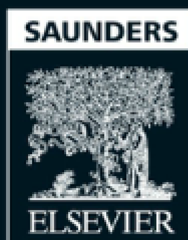
SABISTON

TOWNSEND

Beauchamp | Evers | Mattox

TRATADO DE CIRURGIA

A BASE BIOLÓGICA DA PRÁTICA CIRÚRGICA MODERNA



TRADUÇÃO DA 18ª EDIÇÃO

AVISO LEGAL

Caso esta Obra na versão impressa possua quaisquer materiais complementares, tais como: CDs e/ou DVDs ou recursos on-line, estes serão disponibilizados na versão adquirida a partir da Biblioteca Digital através do ícone “Recursos Extras” dentro da própria Biblioteca Digital.

Sabiston

Tratado de Cirurgia

2ª tiragem

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

SABISTON
TRATADO DE CIRURGIA

A Base Biológica da Prática Cirúrgica Moderna

18ª edição

2ª tiragem

COURTNEY M. TOWNSEND, JR., MD

Professor and John Woods Harris Distinguished Chairman
Department of Surgery
The University of Texas Medical Branch
Galveston, Texas

R. DANIEL BEAUCHAMP, MD

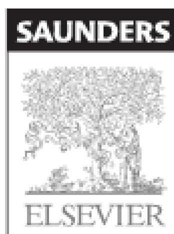
J. C. Foshee Distinguished Professor of Surgery
Chairman, Section of Surgical Sciences
Vanderbilt University Medical Center
Surgeon-in-Chief, Vanderbilt University Hospital
Nashville, Tennessee

B. MARK EVERS, MD

Professor, Departments of Surgery and of Biochemistry and Molecular Biology
Robertson-Poth Distinguished Chair in General Surgery
Director, Sealy Center for Cancer Cell Biology
Director, UTMB Comprehensive Cancer Center
The University of Texas Medical Branch
Galveston, Texas

KENNETH L. MATTOX, MD

Professor and Vice Chairman
Michael E. DeBakey Department of Surgery
Baylor College of Medicine
Chief of Staff and Chief of Surgery
Ben Taub General Hospital
Houston, Texas



Do original
Sabiston Textbook of Surgery, 18th edition
Tradução autorizada do idioma inglês da edição publicada por Saunders – um selo editorial Elsevier

Edição original: ISBN 978-0-8089-2401-2

ISBN 978-85-352-6263-6

Editoração eletrônica
Rosane Guedes

Capa
Folio Design Ltda.

Elsevier Editora Ltda.
Rua Sete de Setembro, 111 – 16o andar
20050-006 Centro Rio de Janeiro RJ Brasil
Telefone: (21) 3970-9300 Fax: (21) 2507-1991
E-mail: info@elsevier.com.br

Escritório São Paulo
Rua Quintana, 753 – 8o andar
04569-011 Brooklin São Paulo SP
Telefone: (11) 5105-8555

Conheça nosso catálogo completo: cadastre-se em www.elsevier.com.br para ter acesso a conteúdos e serviços exclusivos e receber informações sobre nossos lançamentos e promoções.

NOTA

A Medicina é um campo em constante mudança. As normas de segurança padronizadas devem ser obedecidas, mas à medida que as novas pesquisas e experiências clínicas ampliam nossos conhecimentos, mudanças no tratamento e na terapia com drogas podem se tornar necessárias ou adequadas. Recomendamos que os leitores busquem a informação mais recente sobre o produto junto ao fabricante de cada medicamento e que verifi quem a dose recomendada, o método, a duração da administração e as contraindicações. São de responsabilidade do médico, com base na experiência e conhecimento do paciente, a determinação das dosagens e o melhor tratamento para cada paciente. Os autores e a editora não assumem nenhuma responsabilidade por quaisquer danos ou lesões causados a pessoas ou propriedades que tenham surgido a partir desta publicação.

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO-NA-FONTE
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

S121

Sabiston, tratado de cirurgia / Courtney M. Townsend... [et al.] ; [tradução Débora Rodrigues Fonseca... et al.]. - Rio de Janeiro : Elsevier, 2010.
il.

Tradução de: Sabiston textbook of surgery, 18th ed
Inclui bibliografi a e índice
Formato: Flash
Requisitos do sistema: Adobe Flash Player
Modo de acesso: World Wide Web
ISBN 978-85-352-6263-6 (recurso eletrônico)

1. Cirurgia - Manuais, guias, etc. I. Sabiston, David C., 1924-. II. Townsend, Courtney M. III. Título: Tratado de cirurgia.

09-4966. CDD: 617
CDU: 617

18.09.09 29.09.09 015394

CONSULTORIA E COORDENAÇÃO DA REVISÃO CIENTÍFICA

Dario Birolini
Professor Titular do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

REVISÃO CIENTÍFICA

Belchor Fontes
Professor Livre-Docente pelo Departamento de Cirurgia da FMUSP
Especialista em Cirurgia Gastroenterológica, e em Cirurgia Geral pelo Colégio Brasileiro de Cirurgiões
Médico Assistente da 3ª Clínica Cirúrgica do HC da FMUSP

Carlos Eduardo Rodrigues Santos
Membro Titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica (SBCO)
Membro Fundador e Secretário Geral do Capítulo Brasileiro da International Hepato Pancreato Biliary Association (CB-IHPBA)
Membro Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões (TCBC)
Doutorando em Oncologia pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA)
Mestre em Cirurgia Geral Abdominal HUCFF – UFRJ

Cornelius Mitteldorf
Doutor em Cirurgia e Cirurgião do Departamento de Cirurgia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina e do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo

David de Souza Gomez
Professor Titular da Disciplina de Cirurgia Plástica da Faculdade de Medicina da Universidade de Santo Amaro
Doutor em Clínica Cirúrgica pela FMUSP
Médico Responsável pelo Serviço de Queimaduras da Divisão de Cirurgia Plástica e Queimaduras do Hospital das Clínicas da FMUSP
Diretor Técnico do Serviço de Cirurgia Plástica da Divisão de Cirurgia Plástica e Queimaduras do HCFMUSP

Fábio Biscegli Jatene
Professor Titular da Disciplina de Cirurgia Torácica do Departamento de Cardiopneumologia da FMUSP

Fabio Gonçalves Ferreira
Professor Assistente Doutor do Grupo de Fígado e Hipertensão Portal do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

Fernando da Costa Ferreira Novo
Doutor em Clínica Cirúrgica
Cirurgião do Pronto-Socorro do Hospital das Clínicas e do Hospital Sírio Libanês, de São Paulo

Fernando Monteiro de Barros Moniz Freire
Médico Anestesiologista do Serviço de Anestesiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE-UERJ)

Flavio Duarte Sabino
Cirurgião Oncológico do Hospital dos Servidores do Estado do RJ

Frederico José Ribeiro Teixeira
Médico Assistente do Serviço de Cirurgia Geral da III Clínica Cirúrgica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Guilherme Lemos Cotta-Pereira
Membro do Colégio Brasileiro de Cirurgiões
Professor da Clínica Médica da Faculdade de Medicina Souza Marques
Cirurgião Geral do Hospital Geral de Andaraí

José Gustavo Parreira
Professor Assistente-doutor do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo
Médico Assistente do Serviço de Emergência da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

José Luiz Barbosa Bevilacqua
Mastologista do Núcleo de Mastologia do Hospital Sírio Libanês, São Paulo, SP
Active Member e Fellow de The Society of Surgical Oncology (SSO), EUA Fellowship em Mastologia no Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, EUA
Membro Titular e Especialista em Mastologia pela Sociedade Brasileira de Mastologia
Pós-Doutorado pela Escola Nacional de Saúde Pública FIOCRUZ, Rio de Janeiro, RJ
Doutor em Clínica Cirúrgica pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Maud Parise
Professora Assistente de Neurocirurgia da UERJ
Membro Titular da Sociedade Brasileira de Neurocirurgia
Especialização em Neurocirurgia Funcional de Lyon-França
Mestrado em Neurociências pela Universidade René Descartes-França

Newton Djin Mori
Doutor em Clínica Cirúrgica pela FMUSP
Professor Colaborador da Disciplina de Trauma da FMUSP

Nelson Wolosker
Professor Associado Livre-Docente da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Patricia Patury Borba
Cirurgiã Oncológica do Serviço de Ginecologia Oncológica do INCA

Pedro Michaluart Júnior
Médico Assistente da Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da FMUSP
Co-responsável pelo Laboratório de Investigações Médicas 28 do HCFMUSP

Reynaldo Jesus-Garcia Filho
Professor Livre-Docente Adjunto da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp)
Chefe da Disciplina de Ortopedia e do Setor de Ortopedia Oncológica da EPM/Unifesp
Ex-Presidente da Isols – International Musculoskeletal Cancer Society

Riad N. Younes
Cirurgião Torácico
Professor Livre Docente do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da USP
Coordenador do Núcleo Avançado de Tórax do Hospital Sírio-Libanês
Titular do Departamento de Cirurgia Torácica do Hospital AC Camargo
Professor Adjunto da UNIP, São Paulo

Ricardo Lemos Cotta Pereira
Cirurgião da Unidade de Fígado do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG)
Membro do Colégio Brasileiro de Cirurgiões (CBC)
Membro da International Hepato-Pancreato-Biliary Association (IHPBA)

Sílvia Soldá
Professora Assistente Doutora do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo
Membro Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões

Simone de Campos Vieira Abib
Professora Afiliada do Departamento de Cirurgia da UNIFESP-EPM
Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Cirurgia

Tércio de Campos
Doutor em Cirurgia
Professor Assistente do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.
Chefe de Equipe do Serviço de Emergência da Santa Casa de São Paulo.
Médico Assistente da Clínica Cirúrgica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

TRADUÇÃO

Alexandre Maceri Midão
Professor Auxiliar da Cadeira de Cirurgia Geral da Faculdade de Medicina de Petrópolis
Residência Médica em Cirurgia Geral-Vascular pela UERJ

Ana Julia Perrotti-Garcia
Especialista em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial
Especialista em Tradução pela FFLCH-USP
Professora do Curso de Pós-Graduação em Tradução da Unibero-Anhanguera

Ana Luiza Cardona
Residência em Cirurgia Geral no Hospital Geral de Bonsucesso, RJ

Ana Sayuri Ota
Residência em Cirurgia Geral no Hospital Geral de Bonsucesso, RJ

Andréa de Jesus Rodrigues
Residência em Radiologia no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE/UERJ)

Ângela Christina Dias de Castro
Doutora em Ciências pelo Instituto de Microbiologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Antonio Carlos Cassola
Professor Doutor no Departamento de Fisiologia e Biofísica, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo (USP)

Antonio José Tavares Paula
Residência em Cirurgia Geral no Hospital Geral de Bonsucesso, RJ

Audrey Tieko Tsunoda
Residência em Cancerologia no Instituto Nacional de Câncer (INCA), RJ

Carlos André Oighenstein
Tradutor, RJ

Carlos Antonio Silva Couto
Membro Associado do Colégio Brasileiro de Cirurgiões

Carlos Eduardo Rodrigues Santos

Carlos Eduardo Tapado Araújo Motta
Residência em Cirurgia Geral no Hospital Geral de Bonsucesso, RJ

Daniel Dutra Cavalcanti
Residência em Neurocirurgia no Hospital Geral de Bonsucesso, RJ

Deniza Omena Futuro
Mestre em Cardiologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Douglas Arthur Omena Futuro
Médico Ortopedista, RJ

Edianez Chimello
Tradutora, SP

Edmar Soares Lessa
Residência em Cirurgia Plástica Reparadora no Instituto Nacional de Câncer (INCA), RJ

Giselle Guimarães Gomes
Mestre em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Henrique de Castro Contreiras de Carvalho
Médico pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

Ione Araújo Ferreira
Tradutora, RJ

Ivone Francisco de Carvalho
Tradutora, RJ

João Pablo Fioravanti Calheiros
Cirurgião Geral pelo Hospital Geral de Bonsucesso, RJ

José Eduardo Ferreira de Figueiredo
Chefe da Emergência Pediátrica do Hospital das Clínicas, Jacarepaguá, RJ
Chefe do Serviço de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital Semiu
Médico de Saúde da Família da Secretaria de Saúde do Município do RJ

Luciana Angélica Damas Fernandes
Cirurgiã Oncológica do Instituto Nacional de Câncer (INCA), RJ

Manuela Junqueira
Especialista em Cirurgia Oncológica e Mastologia pelo INCA, RJ

Márcia Gamberini
Pós-Doutorado em Biotecnologia/Vacina/Biologia Molecular pelo Instituto Butantan, SP

Marilza Campos de Magalhães
Professora Adjunta de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Raimundo Rodrigues Santos
Mestre em Medicina pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

Raymundo Martagão Gesteira
Professor Aposentado de Pediatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Ricardo Lemos Cotta Pereira

Rodrigo Otávio de Castro Araújo
Residência em Cirurgia Geral no Hospital Universitário Pedro Ernestro (HUPE/UERJ)
Residência em Cirurgia Oncológica (Seção de Abdome e Pelve), INCA, RJ

Telma Carolina Ritter de Gregório
Especialista em Cirurgia Plástica pela Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica (SBCP)

Thiago Pereira Pacheco
Residência em Cirurgia Geral no Hospital Geral de Bonsucesso, RJ

Vilma Ribeiro de Souza Varga
Residência Médica em Neurologia Clínica no Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

COLABORADORES

Jose Acosta, MD
Associate Professor of Surgery, U.S. Naval Hospital, San Diego; Associate Professor, Department of Surgery, University of California–Irvine, Orange, California
Atendimento Inicial ao Traumatizado

Charles A. Adams, Jr., MD
Medical Director, Surgical Intensive and Intermediate Surgical Care Units, Rhode Island Hospital; Assistant Professor of Surgery, Brown Medical School, Providence, Rhode Island
Cuidados Cirúrgicos Intensivos

Louis H. Alarcon, MD
Assistant Professor, Departments of Critical Care Medicine and Surgery and Associate Director, Trauma Surgery, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania
Mediadores da Resposta Inflamatória

Daniel A. Anaya, MD
Fellow, Surgical Oncology, The University of Texas, M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas
Infecções Cirúrgicas e Escolha de Antibióticos

Stanley W. Ashley, MD
Frank Sawyer Professor and Vice-Chairman, Department of Surgery, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Hemorragia Gastrointestinal Aguda

Paul S. Auerbach, MD, MS
Clinical Professor of Surgery, Department of Surgery, Division of Emergency Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, California
Mordidas e Picadas

Ali Azizzadeh, MD
Assistant Professor, Department of Cardiothoracic and Vascular Surgery, The University of Texas at Houston Medical School, Houston, Texas
Leito Vascular Torácico com Ênfase na Aorta

Clyde F. Barker, MD
Donald Guthrie Professor of Surgery, Department of Surgery, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania
Transplante de Órgãos Abdominais

B. Timothy Baxter, MD
Professor, Department of Surgery, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska
Linfáticos

R. Daniel Beauchamp, MD
J. C. Foshee Distinguished Professor of Surgery and Chairman, Section of Surgical Sciences, Vanderbilt University Medical Center; Surgeon-in-Chief, Vanderbilt University Hospital, Nashville, Tennessee
O Baço

Paul R. Beery, MD
Clinical Assistant Professor, Department of Surgery, Ohio State University Grant Medical Center, Columbus, Ohio
Cirurgia na Paciente Grávida

Michael Belkin, MD
Division Chief, Vascular Surgery, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Doença Oclusiva Arterial Periférica

David H. Berger, MD
Professor of Surgery and Vice-Chair, Michael E. DeBakey Department of Surgery, Baylor College of Medicine; Operative Care Line Executive, Michael E. DeBakey Veterans Affairs Medical Center, Houston, Texas
Cirurgia em Idosos

Walter L. Biffl, MD
Associate Professor and Chief, Surgical Critical Care, Department of Surgery, University of Colorado Health Science Center, Denver, Colorado
Cuidados Cirúrgicos Intensivos

John D. Birkmeyer, MD
George D. Zuidema Professor and Chair, Surgical Outcomes Research, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan
Avaliação Crítica dos Resultados Cirúrgicos

Steven J. Blackwell MD
Stephen R. Lewis Professor of Plastic Surgery, Division of Plastic Surgery, Department of Surgery, The University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas
Cirurgia Plástica

Mark E. Brecher, MD
Professor and Vice-Chair, Department of Pathology and Laboratory Medicine; Director of Transfusion Medicine, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina
Princípios Hematológicos em Cirurgia

Bruce D. Browner, MD
Gray-Gossling Professor and Chairman, Department of Orthopedic Surgery, University of Connecticut School of Medicine, Farmington, Connecticut
Tratamento de Emergência dos Traumatismos Musculoesqueléticos

Brian B. Burkey, MD
Associate Professor, Department of Otolaryngology, Vanderbilt-Bill Wilkerson Center for Otolaryngology and Communication Sciences, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee
Cabeça e Pescoço

John L. Burns, MD
Clinical Instructor, Department of Plastic Surgery, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas
Cirurgia Plástica

Kathleen E. Carberry, RN
Research Coordinator, Center for Clinical Outcomes Research, Congenital Heart Surgery Service, Texas Children's Hospital, Houston, Texas
Doença Cardíaca Congênita

Ronald A. Carson, PhD
Harris L. Kempner Distinguished Professor, Institute for the Medical Humanities, The University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas
Ética em Cirurgia

Ravi S. Chari, MD
Professor of Surgery and Cancer Biology and Chief, Division of Hepatobiliary Surgery and Liver Transplantation, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee
Vias Biliares

Robert R. Cima, MD
Assistant Professor of Surgery, Division of Colon and Rectal Surgery, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota
Ânus

William G. Cioffi, MD
Surgeon-in-Chief, Department of Surgery, Rhode Island Hospital; Professor and Chairman of Surgery, Brown Medical School, Providence, Rhode Island
Cuidados Cirúrgicos Intensivos

Raul Coimbra, MD
Professor of Surgery and Chief, Division of Trauma, Burns, and Surgical Critical Care, University of California–San Diego, San Diego, California
Atendimento Inicial ao Traumatizado

Michael S. Conte, MD
Associate Professor of Surgery, Brigham and Women's Hospital, Division of Vascular and Endovascular Surgery, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Doença Oclusiva Arterial Periférica

Michael D'Angelica, MD
Assistant Attending, Department of Surgery, Division of Hepatobiliary Surgery, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York
Fígado

Alan Dardik, MD
Assistant Professor of Surgery, Yale University School of Medicine; Chief, Surgical Research, Veterans Affairs Connecticut Healthcare System, West Haven, Connecticut
Cirurgia em Idosos

Merril T. Dayton, MD
Professor and Chairman, Department of Surgery, State University of New York–Buffalo; Chief of Surgery, Kaleida Health System, Buffalo General Hospital, Buffalo, New York
Complicações Cirúrgicas

Joseph P. DeAngelis, MD
Resident, Department of Orthopedic Surgery, University of Connecticut School of Medicine, Farmington, Connecticut
Tratamento de Emergência dos Traumatismos Musculoesqueléticos

E. Patchen Dellinger, MD
Professor and Vice-Chairman, Department of Surgery and Chief, Division of General Surgery, University of Washington Medical Center, Seattle, Washington
Infecções Cirúrgicas e Escolha de Antibióticos

Christopher J. Dente, MD
Associate Chief of Trauma, Department of Surgery, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia
Ultrassonografia para Cirurgiões

Jose J. Diaz, MD
Associate Professor of Surgery and Medicine, Division of Trauma and Surgical Care, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee
Procedimentos Cirúrgicos à Beira do Leito

Magruder C. Donaldson, MD
Chairman of Surgery, MetroWest Medical Center, Framingham; Associate Professor of Surgery, Division of Vascular and Endovascular Surgery, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Doença Oclusiva Arterial Periférica

Quan-Yang Duh, MD
Professor of Surgery, Surgical Service, San Francisco Veterans Affairs Medical Center, San Francisco, California
As Glândulas Suprarrenais

Timothy J. Eberlein, MD
Bixby Professor and Chairman, Department of Surgery, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri
Biologia do Tumor e Marcadores Tumorais

E. Christopher Ellison, MD
Associate Vice President for Health Sciences, Vice Dean of Clinical Affairs, Robert M. Zollinger Professor, and Chair, Department of Surgery, Ohio Sate University Medical Center, Columbus, Ohio
Cirurgia na Paciente Grávida

Stephen S. Entman, MD
Professor Emeritus, Obstetrics and Gynecology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee
Cirurgia Ginecológica

Anthony L. Estrera, MD
Associate Professor, Department of Cardiothoracic and Vascular Surgery, The University of Texas at Houston Medical School, Houston, Texas
Leito Vascular Torácico com Ênfase na Aorta

Richard T. Ethridge, MD, PhD
Resident Surgeon, Division of Plastic Surgery, Department of Surgery, The University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas
Cicatrização de Feridas

Thomas R. Eubanks, DO
President, Portland Surgical Specialists, Portland, Oregon
Hérnia de Hiato e Doença do Refluxo Gastroesofágico

B. Mark Evers, MD
Professor, Departments of Surgery and of Biochemistry and Molecular Biology; Robertson-Poth Distinguished Chair in General Surgery; Director, Sealy Center for Cancer Cell Biology; and Director, UTMB Comprehensive Cancer Center, The University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas
Biologia Molecular e Celular; Intestino Delgado

Timothy C. Fabian, MD
Harwell Wilson Alumni Professor and Chairman, Department of Surgery, University of Tennessee Health Science Center, Memphis, Tennessee
O Baço

Samir M. Fakhry, MD
Chief, Trauma and Surgical Critical Care; Associate Chair for Research and Education, Department of Surgery, Inova Fairfax Hospital; Professor of Surgery, Virginia Commonwealth University–Inova Campus, Falls Church, Virginia
Princípios Hematológicos em Cirurgia

Victor A. Ferraris, MD, PhD
Tyler Gill Professor of Surgery, Division of Cardiovascular and Thoracic Surgery, University of Kentucky College of Medicine, Lexington, Kentucky
Tratamento Cirúrgico da Doença Arterial Coronariana

Mitchell P. Fink, MD
Professor and Chair, Department of Critical Care Medicine; Watson Professor of Surgery; and Associate Vice-Chancellor for Translational Research and Commercialization, Department of Critical Care, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania
Mediadores da Resposta Inflamatória

Samuel R. G. Finlayson, MD, MPH
Associate Professor of Surgery, Dartmouth Medical School, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon, New Hampshire
Avaliação Crítica dos Resultados Cirúrgicos

Nicholas Fiore, MD
Assistant Professor of Surgery, Division of Plastic Surgery, Baylor College of Medicine, Houston, Texas
Cirurgia da Mão

Josef E. Fischer, MD
William V. McDermott Professor of Surgery, Harvard Medical School; Surgeon-in-Chief, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts
Metabolismo em Pacientes Cirúrgicos

Yuman Fong, MD
Murray F. Brennan Chair in Surgery, Department of Surgery, Gastric and Mixed Tumor Service, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York
Fígado

Robbi L. Franklin, MD
Resident, Department of Surgery, Division of Neurosurgery, The University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas
Neurocirurgia

Charles D. Fraser, Jr., MD
Chief and The Donovan Chair in Congenital Health Surgery, Texas Children's Hospital; Chief, Division of Congenital Heart Surgery, Michael E. DeBakey Department of Surgery, Baylor College of Medicine, Houston, Texas
Doença Cardíaca Congênita

Julie A. Freischlag, MD
William Steward Halsted Professor and Chair, Department of Surgery, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland
Doença Venosa

Robert D. Fry, MD
Professor of Surgery and Chair, Department of Surgery, Pennsylvania Hospital, Philadelphia, Pennsylvania
Cólon e Reto

Eric R. Frykberg, MD
Professor of Surgery, University of Florida College of Medicine; Chief, Division of General Surgery, Shands Jacksonville Medical Center, Jacksonville, Florida
O Papel do Cirurgião nos Desastres Civis Não Convencionais

David A. Fullerton, MD
Professor and Division Head, Cardiothoracic Surgery, University of Colorado at Denver and Health Sciences Center, Denver, Colorado
Doença Cardíaca Adquirida: Valvular

James J. Gallagher, MD
Assistant Professor of Surgery, The University of Texas Medical Branch, Shriners Hospital for Children, Galveston, Texas
Queimaduras

Peter Gloviczki, MD
Director, Gonda Vascular Center, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Aneurisma Vascular

Peter S. Goedegebuure, PhD
Research Assistant Professor, Department of Surgery, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri
Biologia do Tumor e Marcadores Tumorais

Joel E. Goldberg, MD
Associate Surgeon, Brigham and Women's Hospital; Instructor in Surgery, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Hemorragia Gastrointestinal Aguda

Guillermo Gomez, MD
Associate Professor and Granville T. Hall Chair, Department of Surgery, The University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas
Técnicas Emergentes na Cirurgia: Informática, Eletrônica e Robótica

Darla K. Granger, MD
Clinical Associate Professor of Surgery, St. John Hospital and Medical Center, Wayne State University, Detroit, Michigan
Imunologia dos Transplantes e Imunossupressão

Edwin Gravereaux, MD
Instructor of Surgery, Division of Vascular and Endovascular Surgery, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Doença Oclusiva Arterial Periférica

Cornelia R. Graves, MD
Medical Director, Tennessee Maternal-Fetal Medicine and Consultant, Division of Maternal-Fetal Medicine, Obstetrics and Gynecology, Baptist Hospital, Nashville, Tennessee
Gynecologic Surgery

Carl E. Haisch, MD
Professor, Department of Surgery, Brody School of Medicine, East Carolina University, Greenville, North Carolina
Acessos e Portos

Fadi Hanbali, MD
Assistant Professor, Neurosurgery Division, Texas Tech University Health Science Center, School of Medicine, El Paso, Texas
Neurocirurgia

John B. Hanks, MD
C. Bruce Morton Professor and Chief, Department of Surgery, University of Virginia, Charlottesville, Virginia
Tireoide

Alden H. Harken, MD
Chairman, Department of Surgery, University of California–San Francisco (East Bay), San Francisco, California
Doença Cardíaca Adquirida: Valvular

Jennifer A. Heller, MD
Assistant Professor and Surgery Director, Johns Hopkins Vein Center, Johns Hopkins Bayview Medical Center, Baltimore, Maryland
Doença Venosa

David N. Herndon, MD
Chief of Staff, Shriners Burns Hospital for Children; Professor of Surgery and Jesse H. Jones Distinguished Chair in Burn Surgery, The University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas
Queimaduras

Asher Hirshberg, MD
Professor of Surgery, State University of New York Downstate College of Medicine; Director of Emergency Vascular Surgery, Kings County Hospital Center, Brooklyn, New York
Trauma Vascular

Ginger E. Holt, MD
Assistant Professor, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee
Tumores Ósseos

Michael D. Holzman, MD, MPH
Associate Professor of Surgery and Lester and Sara Jayne Williams Chair in Academic Surgery, General Surgery Division, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee
Baço

David B. Hoyt, MD
John E. Connolly Professor and Chairman of Surgery, Department of Surgery, University of California–Irvine, Orange, California
Atendimento Inicial ao Traumatizado

J. Dirk Iglehart, MD
Chief, Division of Surgical Oncology, Anne E. Dyson Professor of Women's Cancer, Harvard Medical School; and Director of Women's Cancers Program, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts
Doenças da Mama

Suzanne T. Ildstad, MD
Director, Institute for Cellular Therapeutics; Jewish Hospital Distinguished Professor of Transplantation; and Professor of Surgery, University of Louisville, Louisville, Kentucky
Imunologia dos Transplantes e Imunossupressão

Barry K. Jarnagin, MD
Associate Professor, Urogynecology, Obstetrics and Gynecology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee
Cirurgia Ginecológica

R. Scott Jones, MD
Director, Division of Research and Optimal Patient Care, American College of Surgeons, Chicago, Illinois; and Professor Emeritus, Department of Surgery, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia
Segurança do Paciente Cirúrgico

Kimberly S. Kirkwood, MD
Associate Professor of Surgery, Department of Surgery, University of California–San Francisco, San Francisco, California
O Apêndice

Tien C. Ko, MD
Professor of Surgery, The University of Texas Health Science Center and Chief of Surgery, Lyndon B. Johnson General Hospital, Houston, Texas
Biologia Molecular e Celular

Mahmoud N. Kulaylat, MD
Associate Professor of Surgery, Department of Surgery, State University of New York–Buffalo, Buffalo General Hospital, Buffalo, New York
Complicações Cirúrgicas

Matthew D. Kwan, MD
Post-Doctoral Fellow, Department of Surgery, Stanford University School of Medicine, Stanford, California; General Surgery Resident, Department of Surgery, Temple University Hospital, Philadelphia, Pennsylvania
Medicina Regenerativa

Terry C. Lairmore, MD
Professor of Surgery and Director, Division of Surgical Oncology, Scott and White Memorial Hospital and Clinic, Texas A&M University System Health Science Center College of Medicine, Temple, Texas
Síndromes de Neoplasias Endócrinas Múltiplas

Christine L. Lau, MD
Assistant Professor, Section of Thoracic Surgery, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan
Mediastino

Mimi Leong, MD
Assistant Professor, Plastic Surgery Division, Michael E. DeBakey Department of Surgery, Baylor College of Medicine, Houston, Texas
Cicatrização de Feridas

Benjamin D. Li, MD
Professor and Chief, Division of Surgical Oncology, Department of Surgery, Louisiana State University Health Sciences Center, Shreveport, Louisiana
Parede Abdominal, Umbigo, Peritônio, Mesentérios, Omento e Retroperitônio

Michael T. Longaker, MD, MBA
Deane P. and Louise Mitchell Professor, Department of Surgery, Stanford University School of Medicine,
Stanford and Deputy Director, The Stanford Institute for Stem Cell Biology and Regenerative Medicine, Palo Alto, California
Medicina Regenerativa

Robert R. Lorenz, MD
Head, Section of Head and Neck Surgery, Laryngotracheal Reconstruction/Oncology, Head and Neck Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio
Cabeça e Pescoço

Jeanne M. Lukanich, MD
Staff, Division of Thoracic Surgery, Brigham and Women's Hospital; Instructor of Surgery, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Parede Torácica e Pleura

John Maa, MD
Assistant Professor, Department of Surgery, University of California–San Francisco, San Francisco, California
O Apêndice

Najjia Mahmoud, MD
Assistant Professor of Surgery, Division of Colon and Rectal Surgery, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania
Cólon e Reto

Mary Maish, MD
Surgical Director of the Esophageal Center, Department of Surgery, Division of Thoracic Surgery, David Geffen School of Medicine, University of California at Los Angeles, Los Angeles, California
Esôfago

Mark A. Malangoni, MD
Professor of Surgery, Case Western Reserve University; Chairperson, Department of Surgery; and Surgeon-in-Chief, MetroHealth Medical Center, Cleveland, Ohio
Hérnias

James F. Markmann, MD, PhD
Associate Professor of Surgery, Department of Surgery, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania
Transplante de Órgãos Abdominais

David J. Maron, MD
Assistant Professor of Surgery, Division of Colon and Rectal Surgery, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania
Cólon e Reto

Kenneth L. Mattox, MD
Professor and Vice Chairman, Michael E. DeBakey Department of Surgery, Baylor College of Medicine; Chief of Staff and Chief of Surgery, Ben Taub General Hospital, Houston, Texas
Trauma Vascular

Addison K. May, MD
Associate Professor of Surgery and Anesthesiology, Division of Trauma and Surgical Critical Care, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee
Procedimentos Cirúrgicos à Beira do Leito

John C. McDonald, MD
Chancellor and Dean, Professor of Surgery, Department of Surgery, Louisiana State University Health Sciences Center, Shreveport, Louisiana
Parede Abdominal, Umbigo, Peritônio, Mesentérios, Omento e Retroperitônio

Robert M. Mentzer, Jr., MD
Dean, Wayne State University School of Medicine, Detroit, Michigan
Tratamento Cirúrgico da Doença Arterial Coronariana

David W. Mercer, MD
Professor and Vice Chairman, Department of Surgery, The University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, Texas
Estômago

Dean J. Mikami, MD
Assistant Professor of Surgery, Department of Surgery, Ohio State University Medical Center, Columbus, Ohio
Cirurgia na Paciente Grávida

Charles C. Miller, III, PhD
Professor, Department of Cardiothoracic and Vascular Surgery, The University of Texas at Houston Medical School, Houston, Texas
Leito Vascular Torácico com Ênfase na Aorta

Jeffrey F. Moley, MD
Professor of Surgery and Chief, Section of Endocrine and Oncologic Surgery, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri
Síndromes de Neoplasias Endócrinas Múltiplas

Richard J. Mullins, MD
Professor of Surgery and Chief, Trauma/Critical Care, Oregon Health and Science University, Portland, Oregon
Choque, Eletrólitos e Líquidos

Ali Naji, MD, PhD
J. William White Professor of Surgery, Department of Surgery, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania
Transplante de Órgãos Abdominais

Haring J. W. Nauta, MD, PhD
Professor, Chief, and Samuel R. Snodgrass Professor of Neurosurgery, Division of Neurosurgery, Department of Surgery, The University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas
Neurocirurgia

Elaine E. Nelson, MD
Chairman, Department of Emergency Medicine, Regional Medical Center of San Jose, San Jose, California
Mordidas e Picadas

Heidi Nelson, MD
Professor of Surgery, Division of Colon and Rectal Surgery, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Ânus

David Netscher, MD
Clinical Professor, Division of Plastic Surgery; Professor, Department of Orthopedic Surgery, Baylor College of Medicine; Chief of Hand Surgery, Texas Children's Hospital; and Chief of Plastic Surgery, Veterans Affairs Medical Center, Houston, Texas
Cirurgia da Mão

James L. Netterville, MD
Director, Head and Neck Oncologic Surgery and Mark C. Smith Professor, Department of Otolaryngology, Vanderbilt Medical Center, Nashville, Tennessee
Cabeça e Pescoço

Leigh Neumayer, MD
Professor of Surgery, Department of General Surgery, University of Utah Health Sciences Center, Salt Lake City, Utah
Princípios de Pré-operatório e Operatórios

Robert L. Norris, MD
Associate Professor, Department of Surgery and Chief, Division of Emergency Medicine, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, California
Mordidas e Picadas

Brant K. Oelschlager, MD
Associate Professor; Director, Center for Videoendoscopic Surgery; and Director, Swallowing Center, Department of Surgery, University of Washington, Seattle, Washington
Hérnia de Hiato e Doença do Refluxo Gastroesofágico

Kim M. Olthoff, MD
Director of Liver Transplant Program, Children's Hospital of Philadelphia, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania
Transplante de Órgãos Abdominais

Aria F. Olumi, MD
Assistant Professor of Surgery/Urology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Cirurgia Urológica

Christopher D. Owens, MD
Instructor of Surgery, Division of Vascular and Endovascular Surgery, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Doença Oclusiva Arterial Periférica

Frank M. Parker, DO
Assistant Professor, Department of Vascular Surgery, Brody School of Medicine, East Carolina University, Greenville, North Carolina
Acessos e Portos

Joel T. Patterson, MD
Assistant Professor, Department of Surgery, Division of Neurosurgery, The University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas
Neurocirurgia

Carlos A. Pellegrini, MD
The Henry N. Harkins Professor and Chairman, Department of Surgery, University of Washington Medical Center, Seattle, Washington
Hérnia de Hiato e Doença do Refluxo Gastroesofágico

Linda G. Phillips, MD
Truman G. Blocker, Jr., MD, Distinguished Professor and Chief, Division of Plastic Surgery, Department of Surgery, The University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas
Cicatrização de Fluidos; Reconstrução da Mama

Iraklis I. Pipinos, MD
Associate Professor, Vascular Surgery, Department of Surgery, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska
Linfáticos

Eyal E. Porat, MD
Chairman, Department of Cardiothoracic Surgery, Rabin Medical Center, Petah Tikva, Israel
Leito Vascular Torácico com Ênfase na Aorta

Russell G. Postier, MD
John A. Schilling Professor and Chairman, Department of Surgery, University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City, Oklahoma
Abdome Agudo

Donald S. Prough, MD
Professor and Chair, Department of Anesthesiology, The University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas
Princípios de Anestesiologia, Tratamento da Dor e Sedação Consciente

Joe B. Putnam, Jr., MD
Ingram Professor of Surgery; Chairman, Department of Thoracic Surgery; Program Director, Resident Education in Thoracic Surgery; and Professor, Department of Biomedical Informatics, The Vanderbilt Clinic, Nashville, Tennessee
Pulmão (Incluindo Embolia Pulmonar e Síndrome do Desfiladeiro Torácico)

Gautam G. Rao, MD
Assistant Professor, Gynecologic Oncology, Obstetrics and Gynecology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee
Cirurgia Ginecológica

Scott I. Reznik, MD
Assistant Professor of Surgery, Division of Cardiothoracic Surgery, Section of General Thoracic Surgery, Scott and White Memorial Hospital and Clinic, Texas A&M University Health Science Center, College of Medicine, Temple, Texas
Pulmão (Incluindo Embolia Pulmonar e Síndrome do Desfiladeiro Torácico)

William O. Richards, MD
Ingram Professor of Surgery; Director, Laparoscopic General Surgery; and Medical Director, Center for Surgical Weight Loss, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee
Obesidade Mórbida

Kathryn A. Richardson, MD
Assistant Professor, Department of Surgery, Louisiana State University Health Sciences Center, Shreveport, Louisiana
Parede Abdominal, Umbigo, Peritônio, Mesentérios, Omento e Retroperitônio

Jerome P. Richie, MD
Chief, Division of Urology, Elliott Carr Cutler Professor of Surgery, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Cirurgia Urológica

Joseph J. Ricotta, II, MD
Fellow in Vascular Surgery, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Aneurisma Vascular

Layton F. Rikkers, MD
A. R. Curreri Professor and Chairman, Department of Surgery, University of Wisconsin, Madison, Wisconsin
Complicações Cirúrgicas da Cirrose e da Hipertensão Portal

Thomas Stuart Riles, MD
Frank C. Spencer Professor of Surgery and Associate Dean for Medical Education and Technology, New York University School of Medicine, New York, New York
Doença Vascular Cerebral

Emily K. Robinson, MD
Associate Professor, Department of Surgery, University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, Texas
Estômago

Caron B. Rockman, MD
Associate Professor, Department of Surgery, New York University School of Medicine, New York, New York
Doença Vascular Cerebral

John Rombeau, MD
Professor, Department of Surgery, Temple University Hospital, Philadelphia, Pennsylvania
Cólon e Reto

Michael J. Rosen, MD
Assistant Professor of Surgery, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio
Hérnias

Ronnie A. Rosenthal, MD
Associate Professor of Surgery, Yale University School of Medicine, New Haven and Chief, Surgical Service, Veterans Affairs Connecticut Healthcare System, West Haven, Connecticut
Cirurgia em Idosos

Howard M. Ross, MD
Assistant Professor of Surgery, Division of Colon and Rectal Surgery, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania
Cólon e Reto

Grace S. Rozycki, MD, RDMS
Chief of Trauma and Surgical Critical Care, Department of Surgery, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia
Ultrassonografia para Cirurgiões

Edmund J. Rutherford, MD
Associate Professor, Trauma and General Surgery, WakeMed Faculty Physicians, Raleigh, North Carolina
Princípios Hematológicos em Cirurgia

Ira M. Rutkow, MD, MPH, DrPH
Clinical Professor of Surgery, University of Medicine and Dentistry of New Jersey, Newark, New Jersey
História da Cirurgia

Hazim J. Safi, MD
Professor and Chairman, Department of Cardiothoracic and Vascular Surgery, The University of Texas at Houston Medical School, Houston, Texas
Leito Vascular Torácico com Ênfase na Aorta

Leslie J. Salomone, MD
Clinical Fellow, Division of Endocrinology and Metabolism, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia
Tireoide

Bruce D. Schirmer, MD
Stephen H. Watts Professor of Surgery and Director, Residency Program, Department of Surgery, University of Virginia Health Sciences Center, Charlottesville, Virginia
Obesidade Mórbida

Herbert S. Schwartz, MD
Professor, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee
Tumores Ósseos

Shimul A. Shah, MD
Assistant Professor of Surgery, Division of Organ Transplantation, University of Massachusetts Memorial Medical Center, Worcester, Massachusetts
Vias Biliares

Abraham Shaked, MD, PhD
Professor of Surgery, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania
Transplante de Órgãos Abdominais

George F. Sheldon, MD
Zack D. Owens Distinguished Professor of Surgery and Social Medicine and Chair Emeritus, Department of Surgery, The University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina
Princípios Hematológicos em Cirurgia

Edward R. Sherwood, MD, PhD
Professor, Department of Anesthesiology, The University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas
Princípios de Anestesiologia, Tratamento da Dor e Sedação Consciente

Samuel Singer, MD
Chief, Sarcoma Disease Management Team, Department of Surgery, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York
Sarcomas de Partes Moles

Barbara L. Smith, MD, PhD
Director, Breast Program, Division of Surgical Oncology, Massachusetts General Hospital Cancer Center, Boston, Massachusetts
Doenças da Mama

W. Roy Smythe, MD
Chairman, Department of Surgery; Professor of Surgery, Medical Biochemistry and Genetics, Scott & White Hospital, Texas A & M University Health Sciences Center College of Medicine, Temple, Texas
Pulmão (Incluindo Embolia Pulmonar e Síndrome do Desfiladeiro Torácico)

Seng-jaw Soong, PhD
Professor of Medicine, Comprehensive Cancer Center, Wallace Tumor Institute, Birmingham, Alabama
Melanoma e Câncer de Pele

Julie Ann Sosa, MA, MD
Assistant Professor of Surgery and Clinical Epidemiology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut
As Glândulas Paratireoides

Ronald A. Squires, MD
Professor, Department of Surgery, University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City, Oklahoma
Abdome Agudo

Michael L. Steer, MD
Chief, General Surgery and Vice Chairman, Department of Surgery, Tufts–New England Medical Center, Boston, Massachusetts
Pâncreas Exócrino

Michael C. Stoner, MD
Assistant Professor, Department of Vascular Surgery, Brody School of Medicine, East Carolina University, Greenville, North Carolina
Acessos e Portos

David J. Sugarbaker, MD
Chief of Thoracic Surgery, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Parede Torácica e Pleura

Marcus C. B. Tan, MBBS (Hons)
Clinical Research Fellow, Department of Surgery, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri
Biologia do Tumor e Marcadores Tumorais

Ali Tavakkolizadeh, MD
Associate Surgeon, Brigham and Women's Hospital and Instructor in Surgery, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Hemorragia Gastrointestinal Aguda

Nicholas E. Tawa, Jr., MD, PhD
Assistant Professor of Surgery (Cell Biology), Harvard Medical School and Associate in Surgery, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts
Metabolismo em Pacientes Cirúrgicos

James C. Thompson, MD
Department of Surgery, Shriners Hospital for Children, Galveston, Texas
Pâncreas Endócrino

Courtney M. Townsend, Jr., MD
Professor and John Woods Harris Distinguished Chairman, Department of Surgery, The University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas
Pâncreas Endócrino

Richard H. Turnage, MD
Professor and Chairman, Department of Surgery, Louisiana State University Health Sciences Center, Shreveport, Louisiana
Parede Abdominal, Umbigo, Peritônio, Mesentérios, Omento e Retroperitônio

Robert Udelsman, MD, MBA
William H. Carmalt Professor of Surgery and Oncology and Chairman, Department of Surgery, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut
As Glândulas Paratireoides

Marshall M. Urist, MD
Professor and Vice-Chairman, Department of Surgery, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama
Melanoma e Câncer de Pele

Thomas K. Varghese, Jr., MD
Cardiothoracic Surgery Fellow, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan
Mediastino

Daniel Vargo, MD
Assistant Professor of Surgery, Department of General Surgery, University of Utah Health Sciences Center, Salt Lake City, Utah
Princípios de Pré-operatório e Operatórios

Derrick C. Wan, MD
Post-Doctoral Fellow, Department of Surgery, Stanford University School of Medicine, Stanford and General Surgery Resident, Department of Surgery, University of California–San Francisco, San Francisco, California
Cirurgia Pediátrica

Brad W. Warner, MD
Apolline Blair Professor of Surgery, Washington University School of Medicine and Surgeon-in-Chief, St. Louis Children's Hospital, St. Louis, Missouri
Pediatric Surgery

Lawrence W. Way, MD
Professor, Department of Surgery, School of Medicine, University of California–San Francisco, San Francisco, California
Segurança do Paciente Cirúrgico

Jordan A. Weinberg, MD
Assistant Professor, Department of Surgery, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama
O Baço

Anthony D. Whittemore, MD
Professor of Surgery, Division of Vascular and Endovascular Surgery, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Doença Oclusiva Arterial Periférica

Bradon J. Wilhelmi, MD
Leonard Weiner Endowed Professor, Chief of Plastic Surgery, and Residency Program Director, Division of Plastic and Reconstructive Surgery, University of Louisville, Louisville, Kentucky
Reconstrução da Mama

Courtney G. Williams, MD
Professor, Department of Anesthesiology, The University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas
Princípios de Anestesiologia, Tratamento da Dor e Sedação Consciente

Steven E. Wolf, MD
Professor of Surgery, University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio and Director of Burns, U.S. Army Institute for Surgical Research, Brooke Army Medical Center, Fort Sam Houston, Texas
Queimaduras

Heidi Yeh, MD
Assistant Professor of Surgery, Department of Surgery, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania
Transplante de Órgãos Abdominais

Michael W. Yeh, MD
Assistant Professor of Surgery, Endocrine Surgical Unit, Division of General Surgery, David Geffen School of Medicine, University of California at Los Angeles, Los Angeles, California
As Glândulas Suprarrenais

DEDICATÓRIA

Aos nossos pacientes, que nos dão o privilégio de exercer nosso ofício;

aos nossos alunos, residentes e colegas, com quem aprendemos;

às nossas mulheres — Mary, Shannon, Karen e June —,

que nos apoiaram para tornar este livro possível.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer as inestimáveis contribuições do editor Paul Waschka, dos coordenadores de publicação Karen Martin, Steve Schuenke e Eileen Figueroa e à administradora Barbara Petit. Seu dedicado profissionalismo, tenazes esforços e agradável cooperação não têm comparação. Eles realizaram o que foi necessário, muitas vezes em prazos curtos ou instantâneos, e foram vitais para a conclusão bem-sucedida do empreendimento.

Nossos autores, autoridades respeitadas em seus campos de atuação, todos médicos e cirurgiões, fizeram um excelente trabalho compartilhando seu rico conhecimento.

Gostaríamos, também, de agradecer o profissionalismo dos nossos colaboradores na Elsevier: o editor de desenvolvimento sênior Scott Scheidt, o gerente editorial Tina Rebane, gerente de projeto sênior Amy Cannon e a diretora editorial Judith Fletcher.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

PREFÁCIO

A cirurgia continua a evoluir à medida que novas tecnologias, técnicas e conhecimentos são incorporados ao tratamento cirúrgico dos pacientes. A segurança é superior nos cuidados de nossos pacientes cirúrgicos. Incluímos um novo capítulo nesta edição de *Sabiston – Tratado de Cirurgia* sobre nossos papéis e responsabilidades para garantir segurança. Os cirurgiões, líderes tradicionais nas situações de atendimento a feridos em massa, enfrentam novos problemas e desafios na época do bioterrorismo. A cirurgia à distância, empregando a tecnologia robótica e a telemedicina, tornou-se uma realidade. Técnicas minimamente invasivas estão sendo usadas em quase todos os procedimentos invasivos. O crescente conhecimento das anomalias genéticas moleculares expandiu a aplicação das intervenções cirúrgicas antecipadas para evitar o aparecimento de um câncer.

A 18ª edição de *Sabiston – Tratado de Cirurgia* reflete essas mudanças animadoras e esses novos conhecimentos. Acrescentamos três capítulos e mais de 50 novos autores para garantir que as mais atuais informações fossem apresentadas. O objetivo desta nova edição é persistir como o tratado mais minucioso, útil e abrangente sobre os princípios e as técnicas da cirurgia. Ela foi elaborada para atender a estudantes, residentes e profissionais da área. Estamos empenhados em manter a tradição de excelência iniciada em 1936. A cirurgia, afinal, permanece como uma disciplina na qual o conhecimento e a perícia de quem a exerce combinam-se para o bem-estar do paciente.

COURTNEY M. TOWNSEND, JR., MD

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

APRESENTAÇÃO

““Estudar os processos das doenças sem livros é como navegar em mares desconhecidos...”

SIR WILLIAM OSLER (1849–1919)

Durante as três “versões” e sete anos anteriores, este texto sobre cirurgia, editado com sucesso por Christopher (cinco edições), Davis (quatro edições), Sabiston (seis edições) e agora Townsend (três edições) mapearam os mares da cirurgia para gerações de cirurgiões ao longo de suas carreiras, quando progrediram de alunos para médicos e professores. O Dr. Townsend e seus três editores associados agregaram valor às inovações que iniciaram na 15ª edição em reconhecimento à sempre crescente velocidade de aquisição do conhecimento, da expansão da prática cirúrgica e da aplicação de novas tecnologias. Esta edição foi organizada em 13 seções — focadas nos princípios básicos da cirurgia, dos cuidados gerais com os órgãos específicos e das subespecialidades cirúrgicas — para recapitular o conteúdo do exame de certificação do American Board of Surgery. A equipe editorial foi reforçada com 50 novos membros adicionados ao elenco de renomados autores dos 77 capítulos que oferecem uma cobertura geral da cirurgia.

De todos os livros de cirurgia, este é o mais bem-sucedido na integração da informação dos laboratórios para esclarecer a lógica dos cuidados cirúrgicos. Cada capítulo começa com uma visão geral e contém tabelas que apresentam os check-lists dos princípios e práticas-chaves. Há grande utilização de cores em fotografias e figuras ilustrativas para enfatizar aspectos importantes de gráficos e tabelas. Uma característica importante é a citação e um breve resumo de interessantes artigos, que estão por trás do alcance dos programas de pesquisa de curta duração, destinados a informar o leitor como chegamos ao atual estado-da-arte.

Os novos capítulos de considerações sobre a segurança dos pacientes, procedimentos no leito e medicina regenerativa oferecem ao leitor gráficos de mares anteriormente inexplorados. O Dr. Townsend e seus colaboradores aumentaram o valor deste trabalho clássico trazendo-o ao mundo da educação eletrônica. O Expert Consult facilitará o tempo de duração do aprendizado através do acesso ao completo conteúdo do livro totalmente disponível on line, com atualizações, referências com links ao Medline, ilustrações que podem ser baixadas e artigos-bônus de periódicos sobre cirurgia, como também questões de revisão que podem ser usadas na preparação para os exames.

No total, este volume estabelece um novo padrão para os livros-texto de cirurgia. As informações contidas nesta edição, a 3ª edição do Dr. Townsend e a 18ª do livro, garante uma navegação sem percalços nos atuais turbulentos mares da cirurgia..

BASIL A. PRUITT, JR., MD

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

SUMÁRIO

SEÇÃO I
PRINCÍPIOS BÁSICOS DA CIRURGIA

SEÇÃO II
TRATAMENTO PERIOPERATÓRIO

SEÇÃO III
TRAUMA E CUIDADOS INTENSIVOS

SEÇÃO IV
TRANSPLANTE E IMUNOLOGIA

SEÇÃO V
ONCOLOGIA CIRÚRGICA

SEÇÃO VI
CABEÇA E PESCOÇO

SEÇÃO VII
MAMA

SEÇÃO VIII
ENDÓCRINA

SEÇÃO IX
ESÔFAGO

SEÇÃO X
ABDOME

SEÇÃO XI

Tórax

SEÇÃO XII

Vascular

SEÇÃO XIII

Especialidades em Cirurgia Geral

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

SEÇÃO I

PRINCÍPIOS BÁSICOS DA CIRURGIA

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO 1

História da Cirurgia

Ira M. Rutkow, MD, MPH, DrPH

IMPORTÂNCIA DE SE COMPREENDER A HISTÓRIA DA CIRURGIA

Continua sendo uma questão retórica se a compreensão da história da cirurgia é importante para o amadurecimento, o treinamento e a educação continuada de um cirurgião. Por outro lado, é incontestável o valor heurístico que uma apreciação da história proporciona no desenvolvimento de gostos humanísticos, literários e filosóficos agregados. Claramente, o estudo da medicina é um processo de aprendizado de toda uma vida que deve ser uma experiência agradável e recompensadora. Para o cirurgião, o estudo da história da cirurgia pode contribuir para tornar esse esforço educacional mais prazeroso, e pode proporcionar constante revigoramento. Acompanhar a evolução do que se faz no dia-a-dia e compreender isso a partir de uma perspectiva histórica é um objetivo invejável. Na realidade, não existe maneira de separar a cirurgia dos dias atuais e a nossa própria prática clínica das experiências de todos os cirurgiões anteriores e de todo o tempo que veio antes. Para o cirurgião iniciante, é uma aventura magnífica apreciar o que está aprendendo atualmente dentro do contexto de instituições culturais, econômicas, políticas e sociais do passado e do presente. O médico praticante irá descobrir que o estudo da profissão — lidando, como é necessário, com todos os aspectos da condição humana — oferece uma excelente oportunidade de abordar conceitos clínicos atuais de uma maneira nova. Ao estudarmos o passado da nossa profissão, certamente é mais fácil relacioná-la à história da moderna cirurgia dos últimos 100 anos do que às práticas aparentemente primitivas dos períodos anteriores, porque quanto mais perto do presente mais provável que as práticas cirúrgicas se assemelhem às atuais. Entretanto, escrever a história da cirurgia moderna é, em muitos aspectos, mais difícil do que descrever o desenvolvimento da cirurgia antes do final do século XIX. Uma razão significativa para essa dificuldade é a sempre crescente marcha do desenvolvimento científico, assim como a fragmentação inexorável (*i. e.*, especialização e subespecialização) dentro da profissão. A arte da cirurgia está em constante evolução, e quanto mais rápida a mudança mais difícil a obtenção de uma perspectiva histórica satisfatória. Apenas a passagem demorada do tempo permite uma análise histórica verdadeiramente válida.

RELAÇÃO HISTÓRICA ENTRE CIRURGIA E MEDICINA

Apesar das aparências externas, foi só nas últimas décadas do século XIX que o cirurgião de fato emergiu como especialista dentro da medicina com um todo para se tornar médico respeitado e reconhecido. Da mesma forma, apenas nas primeiras décadas do século XX a cirurgia atingiu um *status* para ser considerada uma profissão de sucesso. Antes disso, o escopo da cirurgia era bastante limitado. Os cirurgiões, ou pelo menos os médicos que se intitulavam *cirurgiões*, com formação universitá-

ria ou treinados como aprendizes particulares, quando muito tratavam apenas fraturas simples, deslocamentos e abscessos e, algumas vezes, realizavam amputações com destreza, mas com altas taxas de mortalidade. Eles conseguiam ligar grandes artérias de aneurismas acessíveis e realizavam tentativas heróicas de excisar tumores externos. Alguns indivíduos se especializaram no tratamento de fístulas anais, hérnias, cataratas e cálculos renais. Eram feitas tentativas malsucedidas de redução de hérnias encarceradas ou estranguladas e, de forma hesitante, colostomias rudimentares ou ileostomias eram criadas pela simples incisão da pele sobre uma massa intra-abdominal em expansão, representando o estádio terminal de uma obstrução intestinal de longa evolução. Fraturas cominutivas dos membros com sepse concomitante eram quase sempre intratáveis, com uma morbidade desconcertante sendo o provável resultado cirúrgico. Embora alguns cirurgiões audaciosos tentassem incisar o abdome, na esperança de seccionar bridas e aderências, as operações abdominais e outras internas eram praticamente desconhecidas.

Apesar disso tudo, incluindo a ignorância sobre anestesia e antissepsia, mais o resultado não incomum de o paciente sofrer por causa dos efeitos de uma operação ou sucumbir a ela (ou ambos), a cirurgia era há muito tempo considerada uma terapia importante e clinicamente válida. Mesmo parecendo paradoxal, em vista da natureza aterradora da intervenção cirúrgica, de seu limitado escopo técnico e de suas consequências danosas antes do desenvolvimento das modernas condições, isso é explicado pelo simples fato de que os procedimentos cirúrgicos eram em geral realizados apenas para dificuldades externas que exigiam um diagnóstico anatômico objetivo. Os cirurgiões ou seguidores da causa cirúrgica viam o que precisava ser reparado (p. ex., abscessos, ossos quebrados, tumores volumosos, cataratas, hérnias) e tratavam o problema de uma maneira razoável para a época. Por outro lado, o médico era forçado a prestar tratamento subjetivo para processos de doença que não eram visíveis e tampouco compreendidos. Afinal, é uma tarefa difícil tratar os sintomas de doenças como artrite, asma, insuficiência cardíaca e diabetes, para citar algumas, se não houver compreensão científica ou conhecimento intrínseco do que constitui sua base patológica e fisiológica.

Com os excitantes avanços feitos na anatomia patológica e na fisiologia experimental durante o século XVIII e na primeira parte do século XIX, os médicos logo adotariam um ponto de vista terapêutico que há tempos já era prevalente entre os cirurgiões. Não era mais uma questão de apenas tratar sintomas; o problema patológico real podia, por fim, ser compreendido. Os processos de doença interna que se manifestavam por sinais externos difíceis de tratar eram finalmente descritos via experimentação baseada na fisiologia, ou vistos patologicamente através das lentes de um microscópio. Como essa reorientação da medicina interna ocorreu em um tempo relativamente curto e trouxe resultados extraordinários na classificação, no diagnóstico e no tratamento das doenças, a rápida ascensão da medicina interna da metade do século XIX parece ser mais impressionante do que o avanço estável, mas muito lento, da cirurgia. Em uma aparente contradição da realidade científica e social da metade do século XIX, a medicina surgiu como o ramo mais progressivo, com a cirurgia atrás. A arte e a habilidade da cirurgia, para todas as suas possibilidades práticas, seriam muito restritas até a descoberta da anestesia, em 1846, e uma compreensão e aceitação da necessidade de antissepsia e assepsia cirúrgicas durante os anos de 1870 e 1880. Contudo, os cirurgiões nunca precisaram de uma revolução diagnóstica e patológica como ocorreu com os médicos. Apesar da imperfeição de seu conhecimento científico, o cirurgião da era pré-moderna curava com alguma segurança técnica.

Essa gradual evolução da cirurgia foi suplantada nos anos de 1880 e 1890 por uma rápida introdução de surpreendentes novos avanços técnicos que se baseavam em um simples axioma culminante — os quatro pré-requisitos clínicos fundamentais que eram exigidos para que uma operação pudesse ser considerada um verdadeiro procedimento terapêutico viável foram finalmente identificados e compreendidos:

1. Conhecimento da anatomia humana
2. Método para controlar a hemorragia e manter a hemostasia intraoperatória
3. Anestesia para permitir a realização de procedimentos sem dor
4. Explicação da natureza da infecção, juntamente com a elaboração de métodos necessários para obter um ambiente antisséptico e asséptico na sala de operação

Os dois primeiros pré-requisitos foram essencialmente solucionados no século XVI, mas os dois últimos só foram resolvidos completamente nas últimas décadas do século XIX. Por sua vez, a ascensão da cirurgia científica do século XX iria unificar a profissão e permitir que aquilo que sempre tinha sido arte e habilidade se tornasse uma vocação aprendida. A pós-graduação padronizada em educação cirúrgica e os programas de treinamento puderam ser estabelecidos para ajudar a produzir um quadro de médicos cientificamente instruídos. E em uma rejeição final a um passado não científico, laboratórios de pesquisa cirúrgica básica estabelecidos mais recentemente ofereceram os meios de provar ou refutar as últimas teorias, ao mesmo tempo em que proporcionam um campo de teste para audaciosas e excitantes descobertas clínicas.

CONHECIMENTO DA ANATOMIA HUMANA

Poucos indivíduos tiveram influência tão avassaladora na história da cirurgia como Andreas Vesalius (1514-1564) (Fig. 1-1), nascido em Bruxelas. Como professor de anatomia e cirurgia em Pádua, na Itália, Vesalius ensinou que a anatomia humana podia ser aprendida apenas pelo estudo das estruturas reveladas pela dissecção humana. Em particular, seu grande tratado de anatomia, *De Humani Corporis Fabrica Libri Septem* (1543), proporcionou uma descrição mais detalhada e completa da anatomia humana do que qualquer um de seus ilustres antecessores. Mais importante, Vesalius corrigiu erros nos ensinamentos anatômicos tradicionais divulgados 13 séculos antes por autoridades gregas e romanas, cujos achados se baseavam em dissecções em animais, em vez de seres humanos. Ainda mais radical foi a declaração de Vesalius de que a dissecção anatômica deve ser feita pelos próprios médicos/cirurgiões — uma renúncia direta à antiga doutrina de que a dissecção era uma tarefa pavorosa e repulsiva a ser realizada por um indivíduo como um servente, enquanto o médico/cirurgião, empoleirado no alto, instruía a partir de um texto ortodoxo de anatomia. Esse princípio de educação ativa seria a contribuição mais importante e duradoura de Vesalius para o ensino de anatomia. A *literae scriptae* em latim de Vesalius garantiu sua acessibilidade aos mais bem conhecidos médicos e cientistas da época. O latim era a língua da *intelligentsia,* e a *Fabrica* tornou-se imediatamente popular, de modo que era natural que, nos dois séculos seguintes, o trabalho passasse por numerosas adaptações, edições e revisões, embora sempre permanecendo um texto de anatomia com características originais de seu autor.

MÉTODO PARA CONTROLE DA HEMORRAGIA

A posição de Ambroise Paré (1510-1590) (Fig. 1-2) na evolução da cirurgia ainda tem grande importância. Ele desempe-

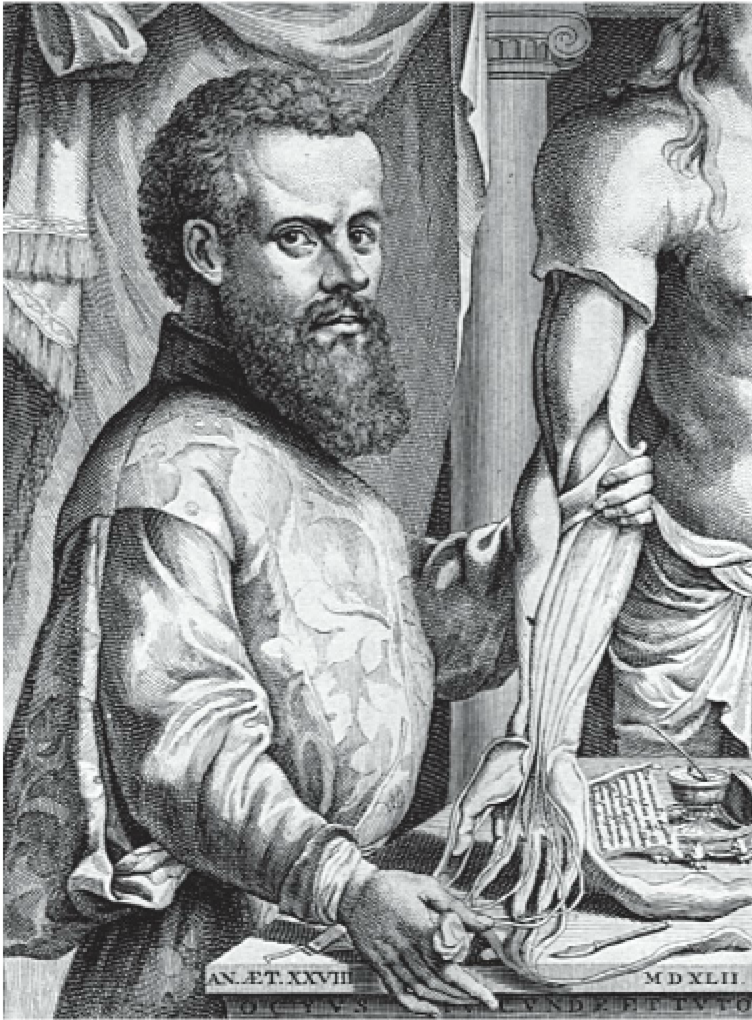


Figura 1-1 Andreas Vesalius (1514-1564).

nhou o principal papel no revigoramento e na atualização da cirurgia da Renascença, e representa o corte do vínculo remanescente entre as técnicas e o pensamento cirúrgico dos antigos e o impulso em direção a eras mais modernas. De 1536 até antes de sua morte Paré estava engajado como cirurgião militar, acompanhando diferentes campanhas militares francesas em suas expedições, ou realizava intervenções cirúrgicas em ambiente civil em Paris. Embora outros cirurgiões tenham feito observações semelhantes sobre as dificuldades e o absurdo do uso de óleo fervente como forma de cauterizar ferimentos frescos por arma de fogo, a utilização por Paré de um emoliente menos irritante à base de gema de ovo, óleo de rosa e terebintina lhe trouxe fama e glória duradouras. Sua capacidade de articular tal achado em múltiplos livros-texto, todos escritos em francês, permitiu que seus escritos atingissem mais do que apenas a elite educada. Entre as importantes observações de Paré incluía-se a de que, ao realizar uma amputação, era mais eficaz ligar os vasos sanguíneos individualmente do que tentar controlar a hemorragia por meio de ligadura em massa de tecido ou com óleo quente. Descrita em seu *Dix Livres de la Chirurgie avec le Magasin des Instruments Necessaires à Icelle* (1564), a extremidade seccionada ou livre de um vaso sanguíneo era duplamente ligada e se permitia que a ligadura ficasse imperturbada *in situ* até que se desprendesse, como resultado de supuração local. Paré humildemente atribuía a Deus seu sucesso com os pacientes, como observado em seu famoso mote, "*Je le pansay. Dieu le guérit*", ou seja, "Eu tratei dele. Deus o curou."

Figura 1-2 Ambroise Paré (1510-1590).

BASES FISIOPATOLÓGICAS DAS DOENÇAS CIRÚRGICAS

Embora transcorressem outros três séculos antes de se descobrir o terceiro desiderato, ou seja, a anestesia, grande parte da compreensão científica relativa aos esforços para aliviar o desconforto secundário às operações cirúrgicas baseava-se no trabalho feito no século XVIII pelo primeiro cientista cirúrgico da Inglaterra, John Hunter (1728-1793) (Fig. 1-3). Considerado um dos cirurgiões mais influentes de todos os tempos, seus esforços sobressaíram em consequência da inventividade de seus escritos e da qualidade de sua pesquisa, em especial ao fazer operações experimentais em animais como forma de compreender as bases fisiopatológicas das doenças cirúrgicas. Mais impressionante ainda, Hunter confiava pouco nas teorias das autoridades do passado, mas bastante nas observações pessoais, com seus estudos patológicos fundamentais descritos pela primeira vez no renomado livro-texto *A Treatise on the Blood, Inflammation, and Gun-Shot Wounds* (1794). Finalmente, sua pesquisa e seu trabalho clínico volumosos resultaram em uma coleção de mais de 13 mil espécimes, que se tornou um de seus mais importantes legados para o mundo da cirurgia. Ela representou um apanhado singular de sistemas orgânicos separados, com comparações entre estes, desde o mais simples animal ou planta até seres humanos, demonstrando a interação entre estrutura e função. Durante décadas a coleção de Hunter, abrigada no England's Royal College of Surgeons, permaneceu como museu de destaque de anatomia e patologia comparativas no mundo. Isso perdurou até que um bombardeio nazista a Londres, durante a II Guerra Mundial, destruísse grande parte da coleção.

ANESTESIA

Desde tempos imemoriais, a incapacidade dos cirurgiões de completar operações sem dor esteve entre os mais aterradores problemas médicos. Na era pré-anestesia, os cirurgiões eram

forçados a se preocupar mais com a velocidade com que uma operação era completada do que com a eficácia clínica de sua dissecção. De forma semelhante, os pacientes recusavam ou retardavam procedimentos cirúrgicos por tanto tempo quanto possível, para evitar o horror pessoal de experimentar o bisturi do cirurgião. Analgésicos, narcóticos e agentes soporíficos como haxixe, mandrágora e ópio foram usados por milhares de anos. Entretanto, a invasão operatória sistemática das cavidades corporais e a inevitável progressão da história da cirurgia não poderiam ocorrer até se desenvolver uma forma eficaz de tornar o paciente insensível à dor.

Conforme o conhecimento anatômico e as técnicas cirúrgicas melhoravam, a busca de métodos seguros para prevenir a dor tornou-se mais premente. Por volta de 1830 tinham sido descobertos o clorofórmio, o éter e o óxido nitroso, e festas com gás hilariante e brincadeiras com éter estiveram em voga, sobretudo na América. Pessoas jovens se divertiam com os prazerosos efeitos colaterais desses compostos, enquanto professores itinerantes de química viajavam por aldeias, vilarejos e cidades ensinando e demonstrando os efeitos hilariantes desses novos gases. Logo tornou-se evidente para vários médicos e dentistas que as qualidades aliviadoras da dor do éter e do óxido nitroso podiam ser aplicáveis às operações cirúrgicas e às extrações de dente. Em 16 de outubro de 1846, William T. G. Morton (1819-1868), um dentista de Boston, persuadiu John Collins Warren (1778-1856), professor de cirurgia no Massachusetts General Hospital, a deixá-lo administrar éter sulfúrico em um paciente cirúrgico no qual Warren iria remover de forma indolor um pequeno tumor vascular congênito do pescoço. Após a operação, Warren, muito impressionado com a nova descoberta, proferiu suas famosas palavras: "Senhores, isto não é uma farsa."

Poucas descobertas médicas foram tão prontamente aceitas como a anestesia inalatória. Notícias do marcante evento disseminaram-se rapidamente por todos os Estados Unidos e Europa: uma nova era na história da cirurgia havia começado. Alguns meses após a primeira demonstração pública em Boston, o éter era usado em hospitais no mundo todo. Independentemente de quanto ele contribuiu para o alívio da dor durante operações cirúrgicas e de quanto reduziu a angústia do cirurgião, a descoberta não favoreceu imediatamente o escopo da intervenção cirúrgica eletiva. Tais triunfos técnicos aguardaram o reconhecimento e a aceitação dos antissépticos e da assepsia. A anestesia ajudou a tornar a ilusão das curas cirúrgicas mais sedutora, mas não podia dar origem ao último pré-requisito: reformas higiênicas fundamentais.

Contudo, por volta da metade do século XIX tanto médicos quanto pacientes começaram a considerar a cirurgia com respeito, em função de seu apelo pragmático, seu virtuosismo tecnológico e dos resultados mensuráveis de maneira não ambígua. Afinal, a cirurgia parecia para alguns uma habilidade mística. Ter permissão para, consensualmente, cortar outro corpo humano, encarar a profundidade do sofrimento dessa pessoa e excisar o demônio da doença parecia uma responsabilidade aterradora. Também, foi esse mesmo misticismo, associado a crenças religiosas, que tanto fascinou o público e determinou seu próprio encontro temido, mas inevitável, com o bisturi do cirurgião. Os cirurgiões tinham finalmente começado a ver a si mesmos combinando arte e natureza, essencialmente assistindo a natureza em seu processo contínuo de destruição e reconstrução. Essa atenção ao natural brotaria da eventual, embora muito lenta, compreensão e emprego das técnicas de Joseph Lister (1827-1912) (Fig. 1-4).

ANTISSEPSIA, ASSEPSIA E COMPREENSÃO DA NATUREZA DA INFECÇÃO

Em muitos aspectos, o reconhecimento da antissepsia e da assepia foi um evento mais importante na evolução da história da cirurgia do que o advento da anestesia inalatória. Não havia dúvida de que o amortecimento da dor permitiu que uma operação fosse conduzida de maneira mais eficaz. A pressa não era mais a principal preocupação. Entretanto, mesmo que a anestesia nunca tivesse sido concebida um procedimento cirúrgico ainda podia ser realizado, embora com muita dificuldade. Tal não era o caso

Figura 1-3 John Hunter (1728-1793).

Figura 1-4 Joseph Lister (1827-1912).

com o listerismo. Sem antissepsia e assepsia, grandes operações mais que possivelmente acabavam em morte, e não apenas em dor. Claramente, a intervenção cirúrgica precisava tanto da anestesia quanto da antissepsia, mas em termos de importância global a antissepsia isoladamente revelou-se de maior impacto.

Na longa evolução da cirurgia mundial, as contribuições de vários indivíduos destacam-se como proeminentes. Lister, um cirurgião inglês, pode ser incluído nessa seleta lista em virtude de seus monumentais esforços para introduzir a antissepsia sistemática, com base científica, no tratamento de ferimentos e na realização de operações. Ele pragmaticamente aplicou a pesquisa de outros sobre fermentação e microrganismos ao mundo da cirurgia, introduzindo uma forma de prevenir a infecção cirúrgica e defendendo sua adoção por uma profissão cética.

Era evidente para Lister que um método de destruição de bactérias por calor excessivo não poderia ser aplicado a um paciente cirúrgico. Ele se voltou, em vez disso, para antissépticos químicos e, após experimentação com cloreto de zinco e sulfitos, optou pelo ácido carbólico. Por volta de 1865, Lister instilava ácido carbólico puro em feridas e sobre curativos. Ele fez inúmeras modificações na técnica de curativos, na maneira de aplicá-los e mantê-los no lugar, e na escolha de soluções antissépticas em várias concentrações. Embora o *spray* de ácido carbólico permaneça como uma de suas contribuições mais lembradas, acabou sendo abandonado em favor de outras substâncias germicidas. Lister não só usou o ácido carbólico em ferimentos e sobre curativos como também foi mais longe, ao borrifá-lo no ambiente em torno do campo operatório e da mesa. Ele não enfatizou a esfregação das mãos, mas simplesmente mergulhava os dedos na solução de fenol e sublimado corrosivo. Lister estava incorretamente convencido de que a esfregação criava fissuras nas palmas das mãos, podendo então haver proliferação de bactérias. Um segundo importante avanço realizado por Lister foi o desenvolvimento de suturas absorvíveis estéreis. Ele acreditava que grande parte da supuração profunda encontrada em ferimentos era criada por ligaduras de seda previamente contaminadas. Lister desenvolveu uma sutura com categute carbolizado, que era melhor do que qualquer outra anteriormente produzida. Ele era capaz de cortar curto as terminações das ligaduras, fechando assim o ferimento borda a borda e eliminando a necessidade de deixar as extremidades das suturas através da incisão, uma prática cirúrgica que persistiu desde os dias de Paré.

A aceitação do listerismo foi um processo desigual e distintamente lento, por vários motivos. Primeiro, as várias mudanças nos procedimentos que Lister fez durante a evolução de sua metodologia criaram confusão. Segundo, o listerismo, como um exercício técnico, era complicado pelo uso do ácido carbólico, um inconveniente desagradável e consumidor de tempo. Terceiro, várias tentativas iniciais de usar a antissepsia em operações falharam, com vários renomados cirurgiões sendo incapazes de repetir os resultados geralmente bons de Lister. Por fim, e mais importante, a aceitação do listerismo dependia inteiramente da compreensão e do reconhecimento da veracidade da teoria do germe, uma hipótese que muitos cirurgiões estavam relutantes em aceitar.

Como grupo profissional, os cirurgiões de língua alemã seriam os primeiros a entender a importância da bacteriologia e da teoria do germe. Como consequência, foram os primeiros a expandir a teoria de Lister sobre antissepsia, mas descartando seu *spray* em favor da fervura e do uso da autoclave. A disponibilidade da esterilização por calor produziu aventais, lençóis, instrumentos e suturas estéreis. Da mesma forma, o uso de máscaras, gorros, luvas e jalecos operatórios também evoluiu naturalmente. Pela metade dos anos 1890, técnicas assépticas menos toscas encontraram seu caminho em muitos anfiteatros cirúrgicos europeus, e estavam atingindo aceitação plena pelos cirurgiões americanos. Quaisquer dúvidas remanescentes sobre a validade e o significado dos conceitos emitidos por Lister foram eliminadas nos campos de batalha da I Guerra Mundial. Ali, a importância da antissepsia plena tornou-se uma lição inestimável para aqueles que usavam o bisturi, enquanto as exigências do campo de batalha ajudaram a evidenciar a maturação final e a posição justa da cirurgia e dos cirurgiões dentro da comunidade médica mundial.

RAIOS X

Especialmente proeminente entre outras descobertas do final do século XIX que tiveram um enorme impacto na evolução da cirurgia foi a pesquisa conduzida por Wilhelm Roentgen (1845-1923), que levou a sua elucidação dos raios X em 1895. Com grande interesse pela fosforescência proveniente de sais metálicos expostos à luz, Roentgen fez uma observação acidental ao passar uma corrente através de um tubo a vácuo, notando um brilho esverdeado vindo de uma tela sobre uma prateleira 2,74 m distante. Esse estranho efeito continuou após a corrente ser desligada. Ele achou que a tela tinha sido pintada com uma substância fosforescente. Com maior vigor experimental, Roentgen logo concluiu que existiam raios invisíveis, capazes de passar através de objetos sólidos feitos de madeira, metal e outros materiais. Mais significativo ainda, esses raios também penetravam as partes moles do corpo de tal maneira que os ossos mais densos de sua mão eram capazes de ser revelados sobre uma placa fotográfica especialmente tratada. Em um curto período, foram desenvolvidas inúmeras aplicações para a nova descoberta, conforme os cirurgiões rapidamente a aplicavam ao diagnóstico, à localização de fraturas e deslocamentos e à remoção de corpos estranhos.

VIRADA DO SÉCULO XX

Por volta do final da década de 1890, as interações de fatores políticos, científicos, socioeconômicos e técnicos estabeleceram o palco para o que se tornaria uma vitrine espetacular dos feitos e do prestígio recentemente conseguidos pela cirurgia. Os cirurgiões estavam finalmente vestindo jalecos brancos de aspecto antisséptico. Os pacientes e as mesas eram cobertos por tecido branco, e bacias para lavar os instrumentos em solução de bicloreto eram abundantes. Subitamente, tudo estava limpo e arrumado, com a execução da operação não sendo mais um acontecimento casual. Essa reforma seria bem-sucedida não porque os cirurgiões tinham fundamentalmente mudado, mas porque a medicina e suas relações com a pesquisa científica tinham sido irrevogavelmente alteradas. O sectarismo e o charlatanismo, consequências do antigo dogmatismo médico, não mais seriam defensáveis dentro dos limites da verdade científica.

Com todos os quatro pré-requisitos clínicos fundamentais no lugar na virada do século e realçados pelos triunfos clínicos emergentes de vários cirurgiões ingleses, inclusive Robert Tait (1845-1899), William Macewen (1848-1924) e Frederick Treves (1853-1923); cirurgiões alemães, entre os quais Theodor Billroth (1829-1894) (Fig. 1-5), Theodor Kocher (1841-1917) (Fig. 1-6), Friedrich Trendelenburg (1844-1924) e Johann von Mikulicz-Radecki (1850-1905); cirurgiões franceses, como Jules Peán (1830-1898), Just Lucas-Championière (1843-1913) e Marin-Theodore Tuffiér (1857-1929); os italianos, mais notavelmente Eduardo Bassini (1844-1924) e Antonio Ceci (1852-1920); e vários cirurgiões americanos, exemplificados por William Williams Keen (1837-1932), Nicholas Senn (1844-1908) e John Benjamin Murphy (1857-1916), manipuladores do bisturi que tinham explorado essencialmente todas as cavidades do corpo humano.

Contudo, os cirurgiões conservaram uma sensação remanescente de desconforto profissional e social, e continuaram a ser pejorativamente descritos pelos novos médicos científicos como *não pensadores* que trabalhavam com um pouco mais do que uma habilidade manual inferior e crua.

Figura 1-5 Theodor Billroth (1829-1894).

Tornava-se cada vez mais evidente que modelos de pesquisa, conceitos teóricos e aplicações clínicas válidas seriam necessários para demonstrar as bases científicas da cirurgia a um público cauteloso. O esforço de legar novos métodos operatórios exigia maior confiança na cirurgia experimental e seu total encorajamento por todas as partes envolvidas. Mais importante, uma base científica para as recomendações cirúrgicas terapêuticas — formada por dados empíricos, coletados e analisados de acordo com regras nacional e internacionalmente aceitas e estabelecidas à parte de suposições autoritárias individuais — teria de ser desenvolvida. Ao contrário das doutrinas previamente inexplicáveis, a pesquisa científica triunfaria como árbitro final entre terapias cirúrgicas válidas e inválidas.

Por sua vez, os cirurgiões não tinham outra escolha senão acalmar o medo da sociedade em relação aos procedimentos cirúrgicos desconhecidos apresentando a cirurgia como uma parte aceita de um arsenal médico recentemente estabelecido. Esta não seria uma tarefa fácil. As consequências imediatas das operações, como desconforto e complicações associadas, com frequência preocupavam mais os pacientes do que o conhecimento positivo de que uma operação poderia eliminar processos de doenças potencialmente devastadoras. Assim, a principal realização dos cirurgiões no início do século XX foi assegurar a aceitabilidade social da cirurgia como um esforço científico legítimo e os procedimentos operatórios como uma necessidade terapêutica.

ASCENSÃO DA CIRURGIA CIENTÍFICA

William Stewart Halsted (1852-1922) (Fig. 1-7), mais do que qualquer outro cirurgião, estabeleceu o tom científico desse período mais importante da história da cirurgia. Ele deslocou a cirurgia dos melodramáticos *teatros* operatórios do século XIX para a esterilidade e o rigor da moderna *sala* de operação, e também para a privacidade e a sobriedade do laboratório de

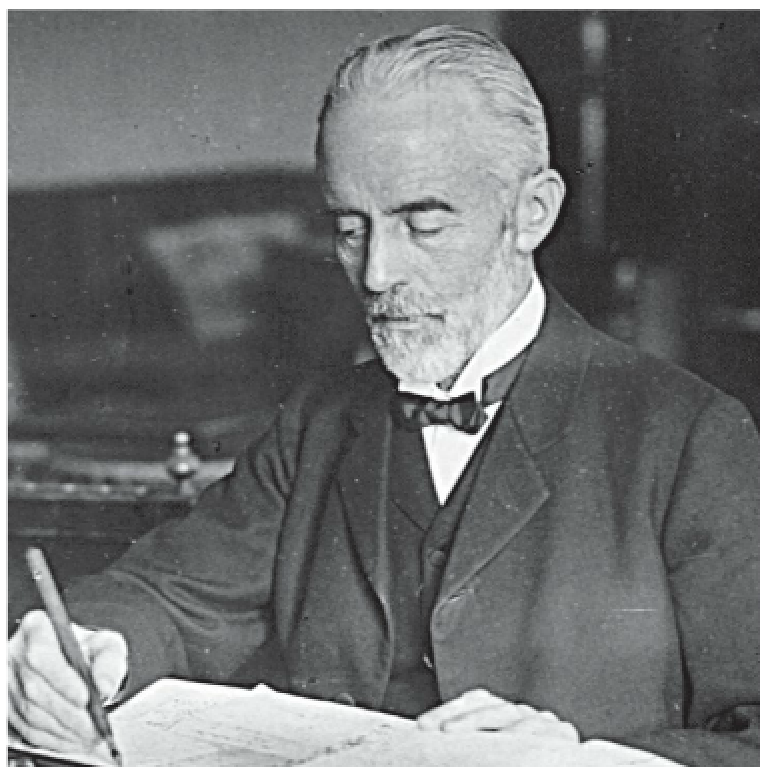


Figura 1-6 Theodor Kocher (1841-1917).

Figura 1-7 William Halsted (1852-1922).

pesquisa. Como professor de cirurgia no recém-inaugurado Johns Hopkins Hospital and School of Medicine, Halsted revelou uma personalidade complexa, mas o impacto desse homem reservado e reticente se disseminou. Ele introduziu uma nova cirurgia, mostrando que a pesquisa baseada em princípios anatômicos, patológicos e fisiológicos e empregando experimentação animal tornava possível desenvolver procedimentos operatórios sofisticados e realizá-los clinicamente com resultados excelentes. Halsted provou, para uma profissão e um público com frequência atentos, que uma sequência não ambígua poderia ser construída a partir do laboratório de pesquisa cirúrgica básica até a sala de operação clínica. Mais importante, para o próprio autorrespeito da cirurgia ele demonstrou, durante essa renascença na educação médica da virada do século, que os departamentos de cirurgia poderiam comandar uma faculdade, com estatura igual em importância e prestígio à de outros campos mais acadêmicos e orientados para a pesquisa, como anatomia, bacteriologia, bioquímica, medicina interna, patologia e fisiologia.

Halsted, como indíviduo, desenvolveu e disseminou um sistema de cirurgia diferente, tão característico que era referido como *escola de cirurgia*. Mais ainda, os métodos de Halsted revolucionaram o mundo da cirurgia e deram a seu trabalho o epíteto de *princípios halstedianos*, que permanecem uma marca científica amplamente reconhecida e aceita. Halsted subordinou o brilhantismo técnico e a velocidade da dissecção a um desempenho meticuloso e seguro, embora algumas vezes lento. Como resultado direto, o esforço de Halsted contribuiu muito para estabelecer a transformação autossustentada da cirurgia de uma utilidade terapêutica para uma necessidade clínica.

Apesar de sua conduta como profissional recluso, as realizações clínicas e de pesquisa de Halsted foram significativas em número e escopo. Seu sistema de residência de treinamento de cirurgiões não era apenas o primeiro programa de seu tipo; era único em seu objetivo primário. Acima de tudo, Halsted desejava estabelecer uma escola de cirurgia que pudesse acabar disseminando em todo o mundo cirúrgico os princípios e atributos que considerava corretos e apropriados. Seu objetivo era treinar professores de cirurgia capazes, e não apenas cirurgiões competentes. Existe pouca dúvida de que Halsted atingiu seu objetivo de produzir "não só cirurgiões, mas cirurgiões do mais alto nível, homens que estimulariam os primeiros jovens dos Estados Unidos a estudar cirurgia e dedicar suas energias e suas vidas a elevar os padrões da ciência cirúrgica". Tão fundamentais foram suas contribuições que, sem elas, a cirurgia talvez nunca tivesse se desenvolvido e poderia ter permanecido em um estado quase-profissional.

A natureza heroica e perigosa da cirurgia parecia atrativa em tempos menos cientificamente sofisticados, mas agora os cirurgiões eram cortejados por atributos pessoais, além de seu arrojo técnico irrestrito. Uma tendência em direção à cirurgia baseada no hospital era crescentemente evidente, devido tanto às novas operações, que exigiam boa técnica, quanto às estruturas físicas do hospital moderno, dentro das quais os cirurgiões podiam trabalhar mais efetivamente. A complexidade e a efetividade crescentes da operação asséptica, a necessidade da radiografia e do laboratório clínico para diagnóstico, a conveniência da enfermagem durante 24 horas e a disponibilidade de residentes cirúrgicos capazes vivendo dentro do hospital tornavam a sala de operação do hospital o lugar mais conveniente e plausível para a operação cirúrgica.

Era óbvio, tanto para os superintendentes dos hospitais quanto para a totalidade da medicina, que as instituições de assistência aguda tornavam-se uma necessidade mais para o cirurgião do que para o médico. Como consequência, números crescentes de hospitais tentavam suprir suas equipes cirúrgicas com as instalações da mais alta qualidade para completar as operações. Durante séculos, as operações foram realizadas sob luz solar e/ou velas. Agora, entretanto, luzes elétricas instaladas nas salas de operação ofereciam uma fonte de iluminação mais segura e constante. A cirurgia tornou-se uma habilidade mais proficiente, porque as operações podiam ser completadas nas manhãs de tempestade do verão ou nas tardes chuvosas do inverno.

INTERNACIONALIZAÇÃO, SOCIEDADES CIRÚRGICAS E PUBLICAÇÕES

À medida que a sofisticação da cirurgia crescia, a internacionalização tornou-se um de seus temas subjacentes, com os cirurgiões atravessando os grandes oceanos para visitar e aprender uns com os outros. Halsted e Hermann Küttner (1870-1932), diretor da clínica cirúrgica em Breslau, Alemanha (agora conhecida como Wroclaw e localizada no sudoeste da Polônia), instituíram em 1914 o primeiro intercâmbio oficial conhecido de residentes em cirurgia. Esse experimento em educação cirúrgica serviu para destacar o verdadeiro espírito internacional que a cirurgia tinha tomado. Halsted acreditava firmemente que os jovens cirurgiões adquiriam maior maturidade clínica observando a prática da cirurgia em outros países, bem como em seu próprio.

Uma inevitável formação de sociedades cirúrgicas nacionais e internacionais e o surgimento e desenvolvimento de periódicos dedicados a temas cirúrgicos revelaram-se importantes adjuntos do processo de profissionalização da cirurgia. Em sua maior parte, as sociedades profissionais começaram como um método de promover melhoria mútua, via interação pessoal com parceiros cirúrgicos e a publicação de trabalhos apresentados. Ao contrário dos cirurgiões dos séculos passados, que eram conhecidos por guardar segredos do ofício, os membros dessas novas organizações eram enfáticos sobre a publicação dos resultados de seus encontros. Dessa forma, não só seus parceiros cirúrgicos podiam ler suas realizações clínicas como também um registro escrito era estabelecido para circular no mundo da medicina.

A primeira dessas sociedades cirúrgicas foi a Académie Royale de Chirurgie de Paris, com suas *Mémoires* aparecendo esporadicamente de 1743 até 1838. Das associações do século XIX, os procedimentos mais proeminentes publicados eram as *Mémoires* e *Bulletins,* da Société de Chirurgie de Paris (1847), o *Verhandlungen,* da Deutsch Gesellschaft für Chirurgie (1872) e as *Transactions,* da American Surgical Association (1883). Não existiram na Grã-Bretanha do século XIX associações cirúrgicas que publicassem relatórios profissionais, e o Royal Colleges of Surgeons of England, Ireland and Scotland nunca empreendeu tais projetos. Embora livros-texto, monografias e tratados tenham sido sempre a base dos escritos médicos, a introdução de jornais mensais, incluindo o *Chirurgische Bibliothek* (1771) de August Richter (1742-1812), o *Journal de Chirurgie* (1843) de Joseph Malgaigne (1806-1865), o *Archiv für Klinische Chirurgie* (1860) de Bernard Langenbeck (1810-1887) e os *Annals of Surgery* (1885) de Lewis Pilcher (1844-1917), teve um grande impacto na atualização e na educação continuada dos cirurgiões.

I GUERRA MUNDIAL

Áustria-Hungria e Alemanha continuaram como forças dominantes no mundo da cirurgia até a I Guerra Mundial. Entretanto, os resultados do conflito provaram-se desastrosos para os poderes centrais (Áustria-Hungria, Bulgária, Alemanha e o Império Otomano), e especialmente para os cirurgiões de língua alemã. A Europa assumiu uma nova expressão social e política, com

um triste fim do *status* alemão como líder mundial em cirurgia. Como na maioria dos conflitos armados e por causa dos muitos sacrifícios humanos, em especial por lesões em campo de batalha, tremendos avanços foram feitos em múltiplas áreas da cirurgia. Sem dúvida, o maior feito cirúrgico foi no tratamento de infecção de feridas. Campanhas de trincheira em solo contaminado por décadas de cultivo e esterco animal fizeram de cada soldado ferido um potencial portador de vários bacilos patogênicos. Na frente de batalha, a sepse era inevitável. Muitas tentativas de manter técnica asséptica revelaram-se inadequadas, mas o tratamento por antissepsia de ferimentos infectados estava se tornando uma realidade pragmática.

Os cirurgiões fizeram experimentos com numerosas soluções antissépticas e vários tipos de curativos cirúrgicos. Um princípio de tratamento de ferimentos baseado em desbridamento e irrigação acabou evoluindo. Henry Dakin (1880-1952), um químico inglês, e Alexis Carrel (1873-1944) (Fig. 1-8), o cirurgião franco-americano vencedor do prêmio Nobel, foram os principais protagonistas do desenvolvimento desse sistema de tratamento de feridas. Além do sucesso com a esterilização de feridas, avanços cirúrgicos foram feitos com o uso dos raios X no diagnóstico de lesões de campo de batalha, sendo evidente uma notável engenhosidade operatória na cirurgia facial reconstrutiva e no tratamento de fraturas decorrentes de ferimentos por arma de fogo.

AMERICAN COLLEGE OF SURGEONS

Para os cirurgiões americanos, os anos imediatamente anteriores à I Guerra Mundial foram um período de ativa adesão a várias organizações sociais e educacionais. A mais importante e influente dessas sociedades foi o American College of Surgeons, fundado em 1913 por Franklin Martin (1857-1935), um ginecologista de Chicago. Moldado conforme o Royal Colleges of Surgeons of England, Ireland and Scotland, o American College of Surgeons estabeleceu padrões profissionais, éticos e morais para todos os graduados em medicina que praticavam cirurgia, e conferiu a designação *Fellow of the American College of Surgeons* (FACS) a seus membros. Desde seu estabelecimento, tinha como objetivo primário a educação continuada dos cirurgiões. Da mesma forma, as exigências para os membros eram sempre relacionadas a oportunidades educacionais do período. Em 1914, o candidato tinha de ser um graduado em medicina licenciado, precisava receber o endosso de três membros e ser referendado pelo comitê local de credenciais.

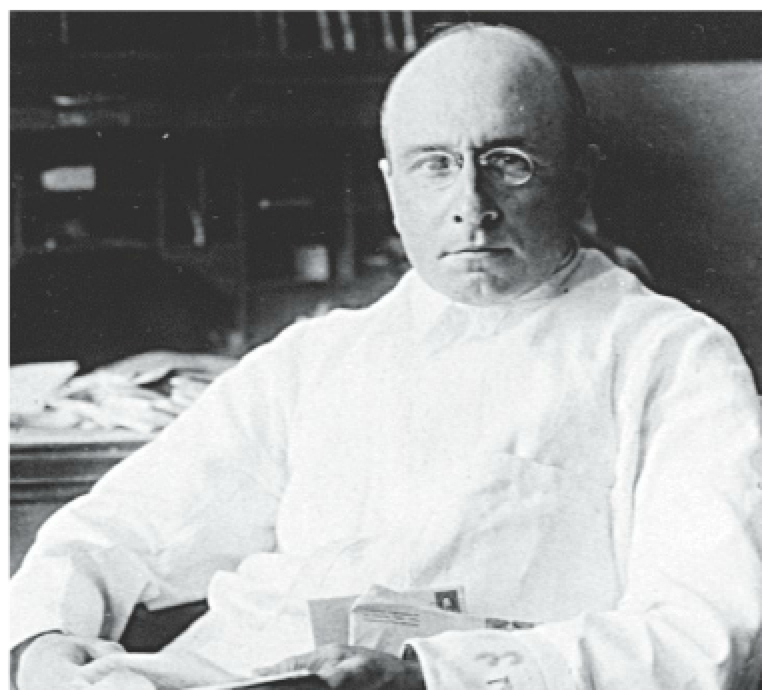


Figura 1-8 Alexis Carrel (1873-1944).

Em vista das recomendações estipuladas pelos colegas, muitos médicos, realisticamente ou não, viam o American College of Surgeons como uma organização elitista. Com um óbvio sistema de bolas pretas fazendo parte das exigências dos membros, existia uma crença difícil de ser negada de que muitos cirurgiões, como imigrantes, mulheres ou indivíduos pertencentes a determinadas religiões e minorias raciais, dificilmente eram admitidos como membros. Tal preconceito inerente, além de acusações questionáveis sobre a divisão de honorários, junto com o desdém descontrolado de práticas comerciais de determinados cirurgiões, tiveram como resultado que a alguns cirurgiões americanos muito proeminentes nunca foi permitido o privilégio de se tornarem membros.

Os anos de 1920 e depois revelaram-se uma época próspera para a sociedade americana e seus cirurgiões. Afinal, a história da cirurgia do mundo no século XX é mais um relato dos triunfos americanos, como nunca tivera sido nos séculos XVIII e XIX. Os rendimentos dos médicos aumentaram de maneira extraordinária, e o prestígio dos cirurgiões, auxiliado pelo crescente sucesso da ciência médica, se estabeleceu na cultura americana. Contudo, uma ausência notória de padrões e regulamentações na prática de especialidades cirúrgicas tornou-se uma preocupação séria para os líderes na profissão. As dificuldades da I Guerra Mundial acentuaram muito essa necessidade realista de padrões de especialidade, quando se descobriu que muitos médicos que se proclamavam cirurgiões especialistas eram desqualificados pela banca examinadora das Forças Armadas. Em oftalmologia, por exemplo, mais de 50% dos indivíduos examinados eram considerados inaptos para tratar doenças do olho.

Havia uma inequívoca realidade de que não existiam critérios estabelecidos com que distinguir o oftalmologista bem qualificado do optometrista, ou para esclarecer as diferenças em experiência clínica entre o especialista em oftalmologia bem treinado e com dedicação integral e o médico generalista/oftalmologista com treinamento inadequado. Em reconhecimento à gravidade da situação, o conceito de autopatrulhamento por banca examinadora profissional, patrocinada por organizações oftalmológicas líderes voluntárias, foi proposto como um mecanismo para certificar competência. Em 1916, padrões e regulamentações uniformes foram estabelecidos na forma de exigências educacionais mínimas e exames orais e escritos, e a Banca Americana de Exames Oftalmológicos, a primeira do país, foi formalmente incorporada. Por volta de 1940, seis bancas de especialidade cirúrgica adicionais tinham sido estabelecidas, incluindo ortopedia (1934), cólon e reto (1934), urologia (1935), plástica (1937), cirurgia (1937) e neurocirurgia (1940).

À medida que se introduziu ordem no treinamento da especialidade cirúrgica e o processo de certificação amadureceu, era evidente que o crescimento contínuo dos programas de residência tinha importantes implicações para a futura estrutura da prática médica e para as relações sociais da medicina com a sociedade como um todo. O poder profissional tinha sido consolidado, e a especialização, que vinha evoluindo desde o tempo da Guerra Civil, era agora reconhecida como parte essencial, senão integral, da moderna medicina. Embora a criação das bancas de especialidade cirúrgica se justificasse sob o pretexto de elevar o *status* educacional e avaliar a competência clínica dos especialistas, a certificação da banca inegavelmente começou a restringir o acesso às especialidades.

Conforme as especialidades evoluíram, cresceram a influência política e a autoridade cultural desfrutadas pela profissão de cirurgião. Esse vigor socioeconômico expressava-se de maneira mais proeminente nos esforços para reformar, no sentido de modernizar e padronizar o sistema hospitalar americano. Quaisquer vestígios da operação na cozinha tinham virtualmente desaparecido, e além dos inúmeros pequenos hospitais privados, construídos predominantemente por cirurgiões para uso pessoal, as únicas instalações em que grandes operações podiam ser executadas de maneira adequada e os pacientes no pós-operatório podiam ser tratados apropriadamente eram os imponentes e bem equipados hospitais modernos. Por essa razão, o American College of Surgeons, com sua lista de membros em expansão, teve um forte motivo para assegurar que o sistema hospitalar da América fosse tão atualizado e eficiente quanto possível.

Em nível internacional, os cirurgiões eram confrontados com a falta de qualquer corpo organizacional formal. Tal sociedade passou a existir a partir de 1935, com a fundação, em Genebra, do International College of Surgeons. No começo de suas atividades, essa instituição pretendia servir como elo entre os colégios e as sociedades cirúrgicas existentes em vários países do mundo. Entretanto, seus objetivos de elevar a arte e ciência da cirurgia, criando maior entendimento entre os cirurgiões do mundo e proporcionando meios para o estudo pós-graduado internacional, nunca chegaram à plena realização; em parte porque o American College of Surgeons opôs-se duramente, e continua a fazê-lo, ao estabelecimento de um capítulo americano viável do International College of Surgeons.

MULHERES CIRURGIÃS

Uma das muitas áreas menosprezadas da história da cirurgia diz respeito ao envolvimento das mulheres. Até recentemente, as opções das mulheres para obter treinamento cirúrgico avançado eram muito restritas. A principal razão era que, até metade do século XX, apenas um punhado de mulheres tinha realizado operações suficientes para se tornarem mentoras habilitadas. Sem modelos e com limitado acesso às posições de liderança em um hospital, a capacidade das poucas médicas praticantes de se especializar em cirurgia parecia uma impossibilidade. Como consequência, as mulheres cirurgiãs foram forçadas a utilizar estratégias de carreira diferentes dos homens e ter objetivos mais divergentes de sucesso pessoal para obter satisfação profissional. Apesar dessas dificuldades, com sua determinação e o auxílio de vários cirurgiões bem-intencionados, mais notavelmente William Byford (1817-1890), de Chicago, e William Keen, da Filadélfia, existiu um pequeno grupo de mulheres cirurgiãs na América do final do século XIX. Mary Dixon Jones (1828-1908), Emmeline Horton Cleveland (1829-1878), Mary Harris Thompson (1829-1895), Anna Elizabeth Broomall (1847-1931) e Marie Mergler (1851-1901) atuaram como um grupo em direção à maior igualdade dos sexos na cirurgia do século XX.

CIRURGIÕES AFRO-AMERICANOS

Não resta dúvida de que tanto o preconceito sexual quanto o racial influenciaram a evolução da cirurgia. Cada aspecto da sociedade é afetado por tal discriminação, e os afro-americanos, como as mulheres, eram vítimas inocentes de injustiças que os levaram a um sem-fim de contendas para conseguir competência cirúrgica. Já em 1868, um departamento de cirurgia estava estabelecido na Howard University. Entretanto, os três primeiros diretores de departamento eram todos protestantes anglo-saxões brancos. Só em 1928, quando Austin Curtis foi indicado professor de cirurgia, o departamento teve seu primeiro chefe afro-americano. Como todos os médicos negros de sua época, ele foi forçado a treinar em hospitais para "negros", no caso o Provident Hospital, em Chicago, onde ficou sob a supervisão de Daniel Hale Williams (1858-1931), o mais influente e mais bem visto dos primeiros cirurgiões afro-americanos. Em 1897, Williams recebeu considerável notoriedade ao reportar uma sutura bem-sucedida do pericárdio por uma punhalada no coração.

Com pouca probabilidade de tornar-se membro da American Medical Association ou de suas sociedades relacionadas, médicos afro-americanos reuniram-se em 1895 para formar a National Medical Association. Os cirurgiões negros identificaram uma necessidade ainda mais específica quando a Seção Cirúrgica da National Medical Association foi aberta em 1906. Essas clínicas cirúrgicas da National Medical Association, que antecedeu o Clinical Congress of Surgeons da América do Norte, o precursor do congresso anual do American College of Surgeons, por quase meia década, representaram os primeiros exemplos de educação cirúrgica organizada do tipo mostre-me nos Estados Unidos.

A admissão em sociedades cirúrgicas e a obtenção de certificação de especialidade eram importantes realizações sociais e psicológicas para os primeiros cirurgiões afro-americanos. Quando Daniel Williams foi aceito como membro do American College of Surgeons, em 1913, a notícia se espalhou rapidamente por toda a comunidade afro-americana. Contudo, as solicitações de associação dos cirurgiões afro-americanos com frequência eram conduzidas bastante lentamente, o que sugeria que recusas baseadas na raça eram clandestinamente praticadas em grande parte do país. Na metade dos anos 1940, Charles Drew (1904-1950) (Fig. 1-9), diretor do departamento de cirurgia na Howard University School of Medicine, divulgou ter recusado tornar-se membro do American College of Surgeons porque aquela sociedade cirúrgica nacionalmente representativa ainda não tinha, em sua opinião, começado a aceitar livre-

Figura 1-9 Charles Drew (1904-1950).

mente cirurgiões afro-americanos capazes e bem qualificados. Claude H. Organ Jr. (1926-2005) (Fig. 1-10) foi um ilustre editor, educador e historiador. Entre seus livros, os dois volumes de *A Century of Black Surgeons: The U.S.A. Experience* e o respeitado *Noteworthy Publications by African-American Surgeons* realçaram as numerosas contribuições feitas por cirurgiões afro-americanos ao sistema de saúde nacional. Além disso, Organ exerceu enorme influência nos caminhos da cirurgia americana como consagrado editor-chefe da revista *Archives of Surgery*, atuando como presidente do American College of Surgeons e diretor do American Board of Surgery.

ERA MODERNA

Apesar de uma depressão econômica global, como resultado da I Guerra Mundial, as décadas de 1920 e 1930 sinalizaram a ascensão da cirurgia americana até sua posição atual de líder internacional. Destacada pelas reformas educacionais em suas escolas médicas, pela redefinição de Halsted dos programas de residência cirúrgica e pelo crescimento de especialidades cirúrgicas, o palco estava montado para o florescimento da cirurgia científica. A pesquisa cirúrgica básica tornou-se uma realidade estabelecida quando George Crile (1864-1943), Alfred Blalock (1899-1964) (Fig. 1-11), Dallas Phemister (1882-1951) e Charles Huggins (1901-1997) tornaram-se cirurgiões-cientistas reconhecidos no mundo todo.

Tanto quanto a ascensão dos cirurgiões-cientistas trouxe mudanças na forma pela qual o público e a profissão viam a pesquisa cirúrgica, a introdução de tecnologias cada vez mais sofisticadas teve um enorme impacto na prática da cirurgia. Durante a evolução da cirurgia, sua prática — a arte, a habilidade e, por fim, a ciência de trabalhar com as mãos — tinha sido amplamente definida por seus instrumentos. A partir dos instrumentos duros e toscos dos povos antigos, passando pelos simples tonsilótomos e litótritos do século XIX, até os instrumentos cirúrgicos cada vez mais complexos desenvolvidos no século XX, instrumentos novos e melhorados em geral levaram a um melhor resultado cirúrgico. Os progressos na instrumentação cirúrgica e nas técnicas cirúrgicas andaram juntos.

É claro que as técnicas cirúrgicas teriam se tornado mais sofisticadas com a passagem do tempo, mas por volta do final da II Guerra Mundial essencialmente todos os órgãos e áreas do corpo tinham sido totalmente explorados. De fato, dentro de meio século o domínio da cirurgia tinha se tornado tão bem estabelecido que o fundamento da profissão com os procedimentos operatórios básicos já estava completo. Como consequência, restavam poucos mistérios técnicos cirúrgicos. O que a cirurgia precisava agora para manter seu crescimento contínuo era a capacidade de diagnosticar doenças cirúrgicas em estádios iniciais, para localizar crescimentos malignos enquanto fossem pequenos, e dispor de tratamento pós-operatório mais efetivo, de modo que os pacientes pudessem sobreviver a operações tecnicamente ainda mais complexas. Tal pensamento era exemplificado pela introdução, em 1924, da colecistografia por Evarts Grahan (1883-1957) e Warren Cole (1898-1990). Nesse caso, uma tecnologia científica emergente introduziu novas possibilidades na prática cirúrgica que não necessariamente se relacionavam apenas com melhoras na técnica. Para o cirurgião, a descoberta e a aplicação da colecistografia provaram ser muito importantes não só por levar a um diagnóstico mais acurado de colecistite, mas também por criar um influxo de pacientes cirúrgicos, o que quase não havia antes. Se era para a cirurgia crescer, então eram necessários grandes números de indivíduos com doenças cirúrgicas.

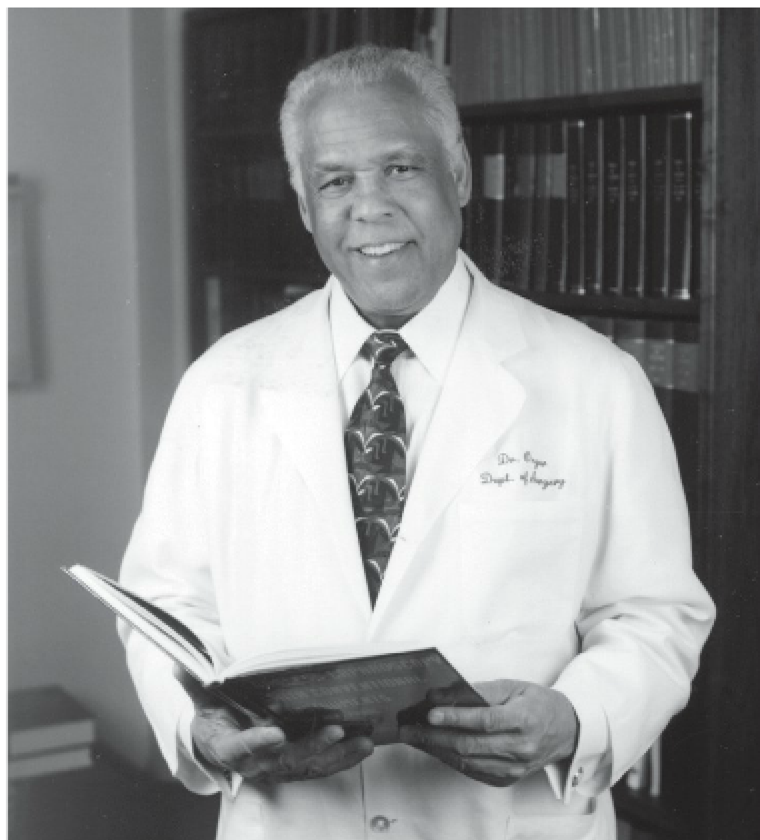


Figura 1-10 Claude H. Organ Jr. (1926-2005). (Cortesia do American College of Surgeons e Dr. James C. Thompson.)

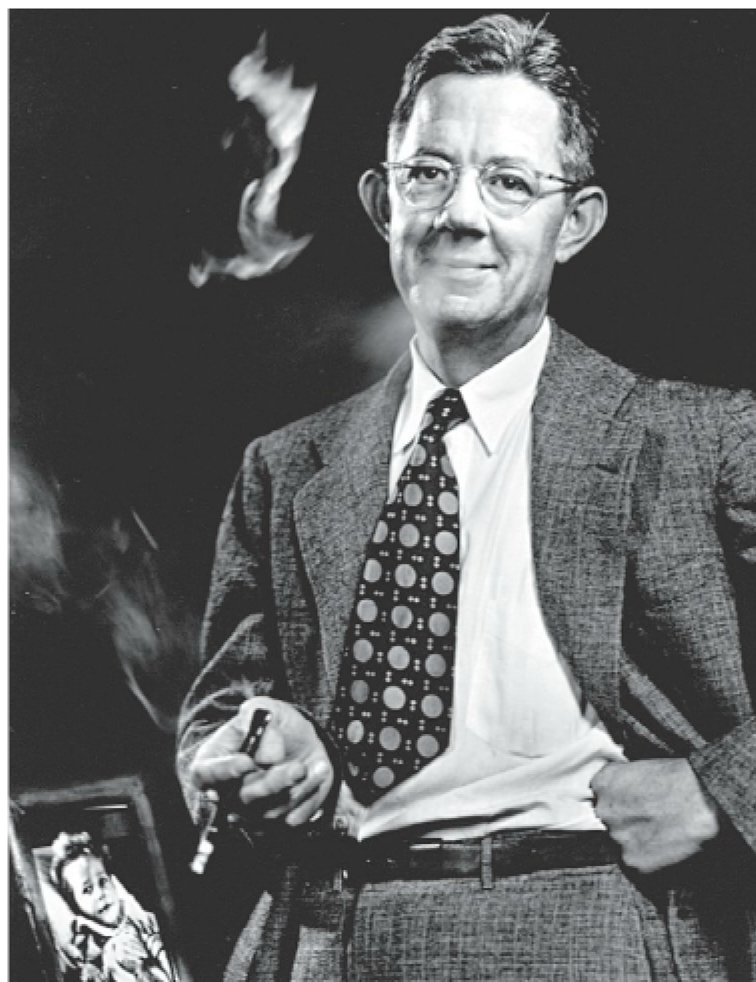


Figura 1-11 Alfred Blalock (1899-1964).

Foi uma era excitante para os cirurgiões, com importantes avanços clínicos sendo feitos tanto na sala de operação quanto no laboratório científico básico. Entre os mais notáveis destaques estavam a introdução, em 1935, por Allen Oldfather Whipple (1881-1963), da duodenopancreatectomia para o câncer de pâncreas, e um relato, em 1943, por Lester Dragstedt (1893-1976), sobre vagotomia para terapia operatória da úlcera péptica. Frank Lahey (1880-1953) enfatizou a importância de identificar o nervo laríngeo recorrente durante uma operação de tireoide; Owen Wangensteen (1898-1981) descomprimiu obstruções intestinais mecânicas com sucesso usando um novo aparelho de sucção em 1932; George Vaughan (1859-1948) completou uma ligadura bem-sucedida da aorta abdominal por doença aneurismática em 1921; Max Peet (1885-1949) apresentou sua ressecção esplâncnica para hipertensão, em 1935; Walter Dandy (1886-1946) realizou secção intracraniana de vários nervos cranianos nos anos 1920; Walter Freeman (1895-1972) descreveu em 1936 a lobotomia pré-frontal como meio de tratamento de várias doenças mentais; Harvey Cushing (1869-1939) introduziu a eletrocoagulação na neurocirurgia em 1928; Marius Smith-Petersen (1886-1953) descreveu os pinos para fixar uma fratura do colo do fêmur em 1931 e introduziu a artroplastia em taça de vitálio em 1939; Vilray Blair (1871-1955) e James Brown (1899-1971) popularizaram o uso de enxertos de pele de espessura parcial para cobrir áreas grandes de feridas em fase de granulação; Earl Padgett (1893-1946) projetou em 1939 um dermátomo operatório que permitia calibração da espessura dos enxertos de pele; Elliott Cutler (1888-1947) realizou uma bem-sucedida secção da valva mitral para alívio de estenose mitral em 1923; Evarts Graham fez a primeira remoção bem-sucedida de um pulmão inteiro para câncer em 1933; Claude Beck (1894-1971) implantou o músculo peitoral no pericárdio e fixou um enxerto omental pediculado à superfície do coração, proporcionando assim circulação colateral para esse órgão, em 1935; Robert Gross (1905-1988) relatou a primeira ligadura bem-sucedida de um ducto arterioso patente em 1939, e uma ressecção para coarctação da aorta com anastomose direta das extremidades, em 1945; e John Alexander (1891-1954) ressecou um aneurisma sacular da aorta torácica em 1944.

Com tal variedade de operações tecnicamente complexas agora possíveis, tornou-se claramente impossível para qualquer cirurgião individualmente dominar todas as habilidades manuais combinadas com o conhecimento fisiopatológico necessário para executar tais operações. Portanto, por volta da metade do século uma consolidação do poder profissional inerente ao movimento em direção à especialização, com vários indivíduos restringindo sua prática cirúrgica a um campo altamente estruturado, tinha-se tornado um dos mais significativos e dominantes eventos da cirurgia do século XX. Ironicamente, os Estados Unidos, mais lentos que os países da Europa no reconhecimento dos cirurgiões como um grupo distinto de médicos, iriam agora lançar esse movimento em direção à especialização cirúrgica com grande entusiasmo. Claramente, a evolução da fragmentação cirúrgica em especialidades e subespecialidades estava adquirindo enorme velocidade, enquanto as nuvens negras da II Guerra Mundial se formavam sobre o globo. As ramificações socioeconômicas e políticas daquela guerra trariam uma mudança fundamental na forma como os cirurgiões viam a si mesmos e em suas interações com a sociedade em que viviam e trabalhavam.

ÚLTIMA METADE DO SÉCULO XX

As décadas de expansão econômica após a II Guerra Mundial tiveram um extraordinário impacto na escala da cirurgia, em particular nos Estados Unidos. Era como se a vitória na batalha permitisse que a medicina se tornasse um grande negócio da noite para o dia, com a busca de assistência de saúde transformando-se rapidamente na indústria de maior crescimento da sociedade. Complexos hospitalares espaçosos foram construídos, representando não apenas o avanço científico das artes de cura, mas também demonstrando o vigor da explosão socioeconômica americana no pós-guerra. A sociedade estava disposta a dar à ciência cirúrgica um reconhecimento sem precedentes como um valioso ativo nacional.

O extraordinário impacto da II Guerra Mundial na cirurgia foi a súbita expansão da profissão e o início de uma extensa distribuição de cirurgiões por todo o país. Muitos desses indivíduos, recentemente iniciados nos rigores da cirurgia do trauma tecnicamente complexa, tornaram-se líderes na construção e em melhorias dos hospitais, clínicas multiespecializadas e instalações cirúrgicas em sua cidade natal. Grandes hospitais urbanos e comunitários estabeleceram educação cirúrgica e programas de treinamento, atraindo de maneira relativamente fácil internos e residentes. Pela primeira vez, os programas de residência em cirurgia geral competiam em crescimento e sofisticação educacional com as demais especialidades da cirurgia. Essas mudanças fomentaram aumentos adicionais no número de estudantes de cirurgia. Não só os cirurgiões viriam a ganhar os salários mais altos como a sociedade também se encantava com o drama da sala de operação. Seriados de televisão, filmes, novelas e o mais que ocasional desempenho ao vivo de uma operação do coração em rede nacional de televisão chamavam a atenção do indivíduo leigo.

Apesar da aprovação leiga, o sucesso e a aceitabilidade nas ciências biomédicas algumas vezes são difíceis de determinar, mas uma medida de ambos nos tempos modernos tem sido a conquista do prêmio Nobel em medicina e fisiologia. A aprovação continuada das façanhas da cirurgia pela sociedade é vista na relação dos nove cirurgiões laureados com o prêmio Nobel (Tabela 1-1).

CIRURGIA CARDÍACA E TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS

Dois desenvolvimentos clínicos destacaram a magnificência da cirurgia pós-II Guerra Mundial e, ao mesmo tempo, fascinaram o público: a maturação da cirurgia cardíaca como uma nova especialidade cirúrgica e o surgimento do transplante de órgãos. Juntos, eles permaneceriam como sinalizadores ao longo dos novos caminhos da cirurgia. O fascínio com o coração vai muito além daquele da medicina clínica. Da perspectiva histórica da arte, costumes, literatura, filosofia, religião e ciência, o coração representou a sede da alma e a fonte da própria vida. Tal reverência também significou que esse nobre órgão era considerado intocável do ponto de vista cirúrgico. Enquanto o final do século XIX e o século XX testemunharam uma marcha contínua dos triunfos cirúrgicos em abrir sucessivas cavidades do corpo, a conquista final aguardou a perfeição dos métodos das operações no espaço torácico.

Tal façanha científica e tecnológica pode remontar ao reparo por sutura direta de ferimentos cardíacos por punhaladas e às tentativas mais iniciais de reparar valvas cardíacas defeituosas. Como a triunfante primeira sutura bem-sucedida conhecida de Luther Hill (1862-1946) de um ferimento que penetrou a câmara cardíaca ocorreu em 1902, não foi antes da década de 1940 que o desenvolvimento da cirurgia intrapleural segura permitia contar com alguma coisa que não um evento ocasional. Durante a II Guerra Mundial, Dwight Harken (1910-1993) obteve extensa experiência em campo de batalha ao remover balas e estilhaços de granadas do coração e grandes vasos, ou de sua vizinhança,

Tabela 1-1 Cirurgiões Laureados com o Nobel de Medicina e Fisiologia

CIRURGIÕES (DATAS)	PAÍS	CAMPO (ANO DA PREMIAÇÃO)
Theodor Kocher (1841-1917)	Suíça	Doenças da tireoide (1909)
Allvar Gullstrand (1862-1930)	Suécia	Dioptria ocular (1911)
Alexis Carrel (1873-1944)	França e Estados Unidos	Cirurgia vascular (1912)
Robert Bárány (1876-1936)	Áustria	Doença vestibular (1914)
Frederick Banting (1891-1941)	Canadá	Insulina (1922)
Walter Hess (1881-1973)	Suíça	Fisiologia do mesencéfalo (1949)
Werner Forssmann (1904-1979)	Alemanha	Cateterização cardíaca (1956)
Charles Huggins (1901-1997)	Estados Unidos	Oncologia (1966)
Joseph Murray (1919-)	Estados Unidos	Transplante de órgão (1990)

sem uma única fatalidade. Com base em sua experiência nos tempos de guerra, Harken e outros cirurgiões pioneiros, como Charles Bailey (1910-1993), da Filadélfia, e Russell Brock (1903-1980), de Londres, procederam à expansão da cirurgia intracardíaca, desenvolvendo operações para alívio de estenose da valva mitral. O procedimento foi progressivamente refinado, evoluindo para o reparo de comissurotomia aberta usado hoje.

Apesar do crescente sucesso clínico, os cirurgiões que operavam o coração precisavam enfrentar não só a profusão de sangue que fluía pela área em que a difícil dissecção era feita, mas também o movimento constante do coração batendo. Procedimentos de reparo cardíaco tecnicamente complexos não poderiam continuar a ser desenvolvidos até que esses problemas fossem resolvidos. John Gibbon (1903-1973) (Fig. 1-12) resolveu esse enigma projetando uma máquina que substituía o trabalho do coração e dos pulmões enquanto o paciente estivesse sob anestesia, bombeando sangue rico em oxigênio através do sistema circulatório e desviando-o do coração, de modo que o órgão pudesse ser operado confortavelmente. A primeira operação bem-sucedida de coração aberto em 1953, usando uma máquina coração-pulmão, foi uma contribuição cirúrgica grandiosa. Com um propósito único, a pesquisa de Gibbon pavimentou o caminho para toda cirurgia cardíaca, inclusive procedimentos para correção de defeitos cardíacos congênitos, reparo de valvas cardíacas e transplantes de coração.

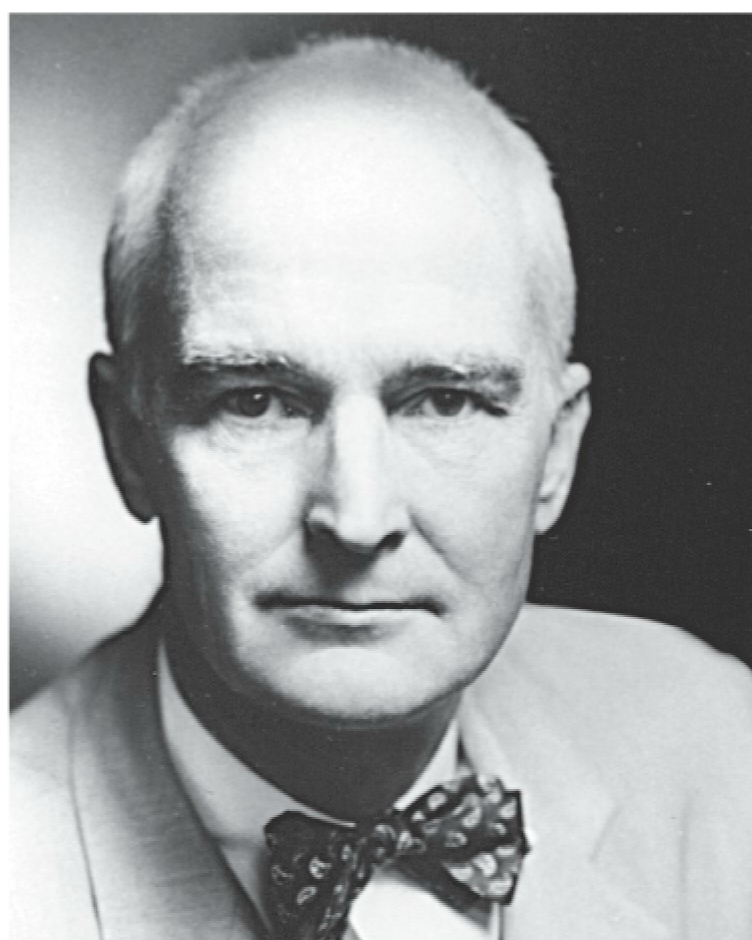


Figura 1-12 John Gibbon (1903-1973).

Desde tempos imemoriais, o foco da cirurgia era principalmente a excisão e o reparo. Entretanto, começando no século XX, o outro lado do espectro cirúrgico — reconstrução e transplante — tornou-se realidade. A experiência do século XIX tinha mostrado que a pele e os tecidos ósseos poderiam ser autotransplantados de um lugar para outro no mesmo paciente. As horrendas e mutilantes lesões da I Guerra Mundial foram decisivas para o avanço dos transplantes de pele e para legitimar o conceito de cirurgia como um método de reconstrução. Com Harold Gillies (1882-1960), da Inglaterra, e Vilray Blair, da América, estabelecendo unidades de cirurgia plástica em bases militares para lidar com lesões complexas maxilofaciais, ocorreu uma virada na forma como a sociedade via a razão de ser da cirurgia. Agora, não só os cirurgiões ampliariam os poderes de cicatrização da natureza, como também poderiam alterar dramaticamente o resultado de alguns tipos de procedimentos. Por exemplo, Hippolyte Morestin (1869-1919) descreveu um método de mamoplastia em 1902. John Staige Davis (1872-1946), de Baltimore, popularizou uma forma de seccionar enxertos de pele e, mais tarde, escreveu o primeiro livro-texto abrangente sobre essa nova especialidade, *Plastic Surgery: Its Principles and Practice* (1919). Imediatamente após a guerra, Blair iria estabelecer o primeiro serviço de cirurgia plástica separado em uma instituição civil no Barnes Hospital, em St. Louis. Vladimir Filatov (1875-1956), de Odessa, na Rússia, usou um retalho pediculado tubular em 1916; e, no ano seguinte, Gillies introduziu uma técnica semelhante.

E o que dizer da substituição de órgãos lesados ou doentes? Afinal, mesmo na metade do século a idéia de um transplante bem-sucedido de partes do corpo doentes ou desgastadas beirava a fantasia científica. No começo do século XX, Alexis Carrel desenvolveu novas técnicas revolucionárias de sutura para anastomosar o menor dos vasos sanguíneos. Usando seu entusiasmo cirúrgico em animais de experimentação, Carrel começou a transplantar rins, corações e baços. Tecnicamente sua pesquisa era um sucesso, mas alguns processos biológicos

desconhecidos sempre levavam à rejeição do órgão transplantado e à morte do animal. Por volta da metade do século, pesquisadores médicos tinham começado a esclarecer a presença de reações imunes defensivas subjacentes e a necessidade de criação de imunossupressão como um método para permitir que o hospedeiro aceitasse o transplante. Usando drogas imunossupressoras de alta potência e outras modalidades modernas, o transplante de rim logo indicou o caminho, e isso não foi muito antes de um grande número de órgãos e mesmo mãos inteiras estarem sendo substituídas.

INFLUÊNCIAS POLÍTICAS E SOCIOECONÔMICAS

Embora os anos 1950 e 1960 testemunhassem alguns dos mais importantes avanços na história da cirurgia, por volta da década de 1970 influências políticas e socioeconômicas começavam a obscurecer muitos dos triunfos clínicos. Era o início de uma existência esquizofrênica para os cirurgiões: complexas e extraordinárias operações salvadoras de vida eram contempladas com inumeráveis honrarias, enquanto, ao mesmo tempo, a crítica pública da economia da medicina, em particular as práticas cirúrgicas com preços altos, retratava os manipuladores de bisturi como indivíduos gananciosos, egoístas e voltados para ganhos. Isso estava em nítido contraste com a imagem relativamente altruísta e santificada do cirurgião antes do crescimento do trabalho especialista e da introdução do envolvimento do governo no oferecimento da assistência à saúde.

Embora sejam filosoficamente inconsistentes, as características dramáticas e teatrais da cirurgia que transformam os cirurgiões em heróis por uma perspectiva, e em símbolos de corrupção, falsidade e ganância pelo ponto de vista oposto, são a razão por que a sociedade demanda tanto de seus cirurgiões. Existe a precisa e definitiva natureza da intervenção cirúrgica, a expectativa de sucesso que cerca uma operação, o curto espaço de tempo em que os resultados são percebidos, os altos níveis de renda da maioria dos cirurgiões e o insaciável questionamento dos leigos com relação a todos os aspectos do ato de consensualmente cortar outro corpo humano. Esse fenômeno, ainda mais visível em uma época de comunicação de massa e telecomunicação instantânea, faz com que o cirurgião pareça mais responsável do que seu colega médico e, simultaneamente, símbolo do melhor e do pior na medicina. De formas antes inimagináveis, essa ampla transformação social da cirurgia controla o destino de cada cirurgião na presente era em uma extensão muito maior do que os cirurgiões, como força coletiva, estão aptos a controlá-lo por suas tentativas de dirigir sua própria profissão.

DESTAQUES CIRÚRGICOS DO SÉCULO XX

Entre as dificuldades para se estudar a cirurgia do século XX encontra-se a abundância de nomes famosos e importantes contribuições escritas, o que torna a tarefa de tentar qualquer seleção racional de personalidades representativas, junto com seus significativos escritos em publicações ou livros extensos, uma tarefa difícil e de cunho pessoal. Embora muitos nomes famosos possam estar faltando, a descrição dos avanços cirúrgicos, a seguir, pretende destacar cronologicamente algumas das assombrosas aquisições clínicas do século passado.

Em 1900, o cirurgião alemão Hermann Pfannenstiel (1862-1909) descreveu sua técnica para uma incisão cirúrgica suprapúbica. No mesmo ano, William Mayo (1861-1939) apresentou seus resultados relativos à gastrectomia parcial diante da American Surgical Association. O tratamento do câncer de mama foi radicalmente alterado quando George Beatson (1848-1933), professor de cirurgia em Glasgow, Escócia, propôs a ooforectomia e a administração de extrato de tireóide como possível cura (1901). John Finney (1863-1942), do Johns Hopkins Hospital, divulgou um documento sobre um novo método de gastroduodenostomia, ou piloroplastia ampliada (1903). Na Alemanha, Fedor Krause (1856-1937) estava escrevendo sobre cistectomia total e ureterossigmoidostomia bilateral. Em 1905, Hugh Hampton Young (1870-1945), de Baltimore, estava apresentando estudos iniciais de sua prostatectomia radical para carcinoma. William Handley (1872-1962) era cirurgião no Middlesex Hospital, em Londres, quando escreveu *Cancer of the Breast and Its Treatment* (1906). Nesse trabalho, ele avançou a teoria de que metástases no câncer de mama devem-se à extensão pelos vasos linfáticos, e não à disseminação hematogênica. No mesmo ano, José Goyanes (1876-1964), de Madri, usou enxertos de veia para restaurar o fluxo arterial. William Miles (1869-1947), da Inglaterra, escreveu sobre sua operação de ressecção abdominoperineal em 1908, o mesmo ano em que Friedrich Trendelenburg (1844-1924) tentou a embolectomia pulmonar. Três anos mais tarde, Martin Kirschner (1879-1942), da Alemanha, descreveu um fio para tração do esqueleto e estabilização de fragmentos ósseos, ou imobilização de articulação. Donald Balfour (1882-1963), da Mayo Clinic, proporcionou a primeira narrativa sobre sua importante operação para ressecção do cólon sigmóide, como fez William Mayo para sua operação radical para carcinoma do reto em 1910.

Em 1911, Fred Albee (1876-1945), da cidade de Nova York, começou a empregar enxertos ósseos vivos como talas internas. Wilhelm Ramstedt (1867-1963), um cirurgião alemão, descreveu uma piloromiotomia (1912), ao mesmo tempo em que Pierre Fredet (1870-1946) estava relatando uma operação similar. Em 1913, Henry Janeway (1873-1921), da cidade de Nova York, desenvolveu uma técnica para gastrostomia em que envolvia a parede anterior do estômago em torno de um cateter e o suturava no lugar, estabelecendo uma fístula permanente. Hans Finsterer (1877-1955), professor de cirurgia em Viena, melhorou a descrição de Franz von Hofmeister (1867-1926) de uma gastrectomia parcial com fechamento de uma porção da pequena curvatura e anastomose retrocólica do remanescente do estômago ao jejuno (1918). Thomas Dunhill (1876-1957), de Londres, foi pioneiro em cirurgia da tireoide, especialmente em sua operação para bócio exoftálmico (1919). William Gallie (1882-1959), do Canadá, usou suturas feitas de fáscia lata em herniorrafia (1923). Barney Brooks (1884-1952), professor de cirurgia na Universidade Vanderbilt, em Nashville, Tennessee, inicialmente introduziu angiografia clínica e arteriografia femoral em 1924. Cinco anos depois, Reynaldo dos Santos (1880-1970), um urologista português, relatou o primeiro aortograma translombar. Cecil Joll (1885-1945), professor de cirurgia em Londres, descreveu completamente o tratamento de tireotoxicose por meio de uma tireoidectomia subtotal na década de 1930.

Em 1931, George Cheatle (1865-1951), professor de cirurgia em Londres, e Max Cutler (1899-1984), um cirurgião da cidade de Nova York, publicaram seu importante tratado *Tumours of the Breast*. No mesmo ano, Cutler detalhou seu uso sistêmico de hormônio ovariano no tratamento da mastite crônica. Mais ou menos na mesma época, Ernst Sauerbruch (1875-1951), da Alemanha, fez a primeira intervenção cirúrgica bem-sucedida para aneurisma cardíaco, e seu compatriota Rudolph Nissen (1896-1981) removeu um pulmão bronquiectásico inteiro. Geoffrey Keynes (1887-1982), do St. Bartholomew's Hospital, em Londres, articulou as bases para a oposição à mastectomia radical e seu tratamento preferível com rádio no câncer de mama (1932). O cirurgião irlandês Arnold Henry (1886-1962) legou uma abordagem operatória para a hérnia femoral em 1936. Earl

Shouldice (1891-1965), de Toronto, foi o primeiro a experimentar um reparo de hérnia inguinal baseado na sobreposição de camadas mantidas juntas por uma sutura contínua de arame durante os anos 1930. René Leriche (1879-1955) propôs, em 1937, uma arterectomia para trombose arterial e, mais tarde, uma simpatectomia periarterial para melhorar o fluxo arterial. Leriche também enunciou uma síndrome da doença oclusiva aortoilíaca, em 1940. Em 1939, Edward Churchill (1895-1972), do Massachusetts General Hospital, realizou uma pneumonectomia segmentar para bronquiectasia. Charles Huggins (1901-1997) (Fig. 1-13), um pioneiro na terapia endócrina para câncer, descobriu que o tratamento antiandrogênico consistindo em orquiectomia ou na administração de estrogênios poderia produzir regressão a longo prazo em pacientes com câncer prostático avançado. Essas observações formaram a base para o tratamento atual dos cânceres de próstata e mama por manipulação hormonal; o Dr. Huggins foi premiado com o Nobel, em 1966, por essas extraordinárias descobertas. Clarence Crafoord (1899-1984) foi pioneiro com seu tratamento cirúrgico de coarctação da aorta, em 1945. No ano seguinte, Willis Potts (1895-1968) praticou uma anastomose da aorta para uma veia pulmonar para certos tipos de coronariopatia congênita. Chester McVay (1911-1987) popularizou um reparo para hérnias inguinais com base no ligamento pectíneo, em 1948. Trabalhando no Georgetown University Medical Center em Washington, DC, Charles Hufnagel (1916-1989) projetou e inseriu a primeira valva cardíaca protética funcionante em um homem (1951). No mesmo ano, Charles Dubost (1914-1991), de Paris, realizou a primeira ressecção bem-sucedida de um aneurisma da aorta abdominal e a inserção de um enxerto homólogo. Robert Zollinger (1903-1994) e Edwin Ellison (1918-1970) foram os primeiros a descrever sua eponímica adenomatose poliendócrina, em 1955. No ano seguinte, Donald Murray (1894-1976) fez o primeiro homoenxerto bem-sucedido de valva aórtica. Ao memo tempo, John Merrill (1917-1986) realizou o primeiro homotransplante bem-sucedido de rim humano em gêmeos idênticos. Francis D. Moore (1913-2001) (Fig. 1-14) definiu objetivos de metabolismo em pacientes cirúrgicos e, em 1959, publicou seu livro *Metabolic Care of the Surgical Patient*. Moore foi também um incentivador no campo do transplante e pioneiro na técnica do uso de isótopos radioativos para localizar abscessos e tumores. Na década de 1960, Jonathan E. Rhoads (1907-2002) (Fig. 1-15), em colaboração com os colegas Harry Vars e Stan Dudrick, descreveu a técnica de nutrição parenteral total, que se tornou um tratamento importante e salvador de vidas no cuidado do paciente criticamente doente que não pode tolerar alimentações enterais padronizadas. James D. Hardy (1918-2003), na Universidade do Mississippi, realizou os primeiros transplantes de pulmão (1963) e coração (1964) em um ser humano.

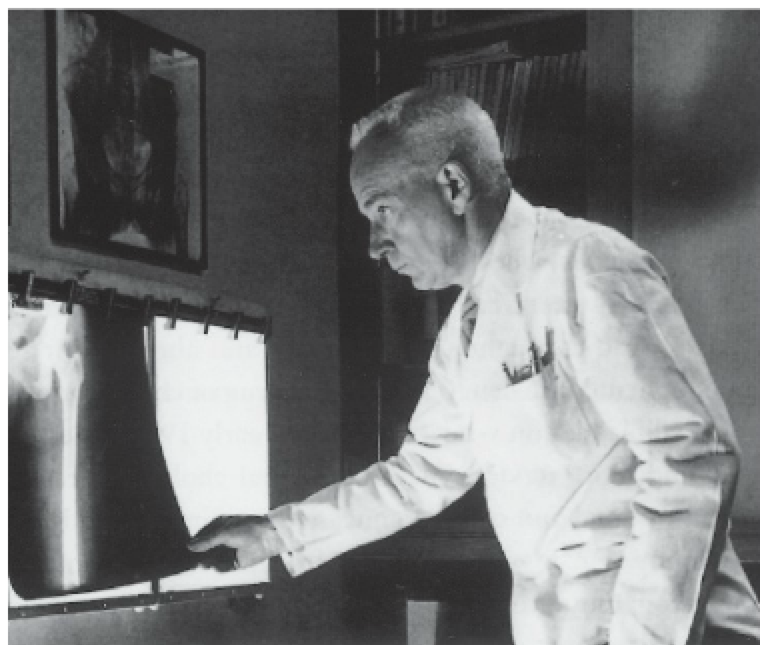


Figura 1-13 Charles Huggins (1901-1997). (Utilizada com permissão de University of Chicago Hospitals.)

TENDÊNCIAS FUTURAS

Ao longo de toda a sua evolução, a prática da cirurgia tem sido amplamente definida por seus instrumentos e pelos aspectos manuais da profissão. As últimas décadas do século XX viram progressos sem precedentes no desenvolvimento de novas técnicas de imagem e instrumentação. Tais refinamentos não surgiram sem notáveis custos econômicos e sociais. Os avanços seguramente continuarão, porque se o estudo da história da cirurgia oferece qualquer lição é a de que o progresso pode ser sempre esperado, pelo menos com relação à tecnologia. Haverá mais operações sofisticadas com melhores resultados. Eventualmente, a automação pode mesmo robotizar a mão do cirurgião para determinados procedimentos. Contudo, as ciências cirúrgicas sempre conservarão suas raízes históricas fundamentalmente como uma arte e uma habilidade manual.

Em muitos aspectos, os desafios futuros mais difíceis do cirurgião não estão no domínio clínico, mas sim em compreender melhor as forças socioeconômicas que afetam a prática da cirurgia e em aprender como efetivamente lidar com elas. Muitas escolas excelentes de cirurgia existem agora em prati-

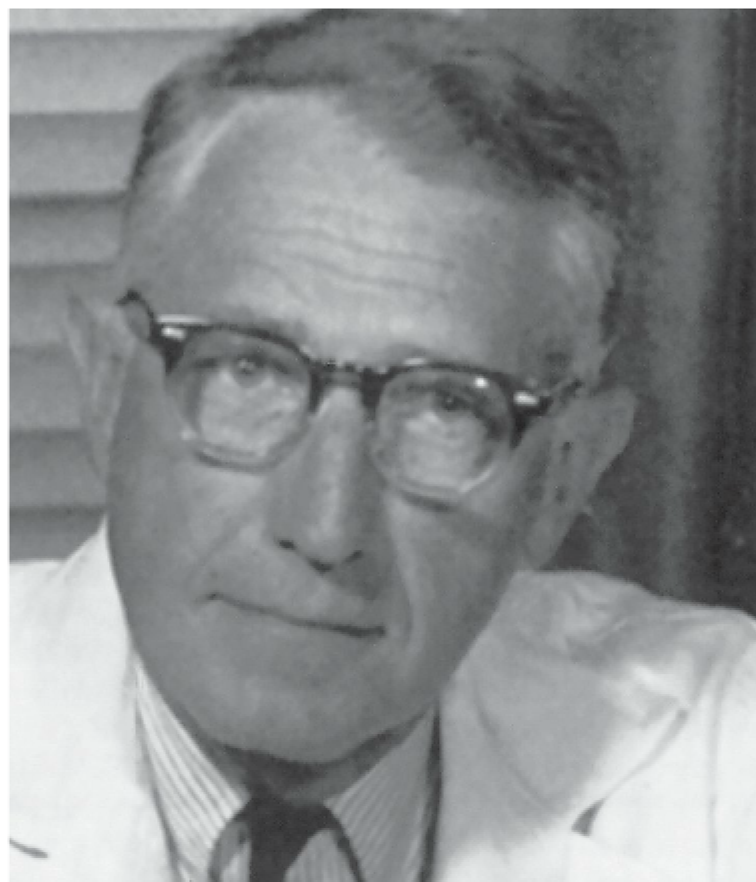


Figura 1-14 Francis D. Moore (1913-2001).

camente cada uma das principais cidades industrializadas, mas nenhuma pode proclamar-se dominante em todas as disciplinas que compõem a cirurgia. Além disso, a presença de personalidades individuais conceituadas que ajudam a orientar a cirurgia é mais incomum hoje em dia do que antigamente. Objetivos nacionais e *status* socioeconômico tornaram-se fatores preponderantes em assegurar e proteger o futuro crescimento da cirurgia no mundo inteiro. Sob a luz do entendimento da complexidade da história da cirurgia, parece uma tarefa inviável e obviamente impossível predizer o que irá acontecer no futuro. Em 1874, John Erichsen (1818-1896), de Londres, escreveu que "o abdome, o tórax e o cérebro permanecerão fechados para sempre às operações por um cirurgião prudente e humano". Alguns anos depois, Theodor Billroth comentou que "um cirurgião que tenta suturar um ferimento do coração merece perder a estima de seus colegas". Obviamente, a bola de cristal da cirurgia é, na melhor das hipóteses, nublada.

Estudar a fascinante história de nossa profissão, com suas várias personalidades magníficas e relevantes realizações científicas e sociais, talvez não necessariamente nos ajude a prever o futuro da cirurgia. Entretanto, isso ilumina as práticas clínicas de nosso tempo. Em até certo ponto, se os cirurgiões no futuro desejarem ser vistos como mais do que meros técnicos, a profissão necessita apreciar melhor o valor de suas experiências passadas. A cirurgia tem uma herança distinta que corre perigo de ser esquecida. Embora permaneça desconhecido o futuro da arte, da habilidade e da ciência da cirurgia, ela seguramente repousa em um passado glorioso.

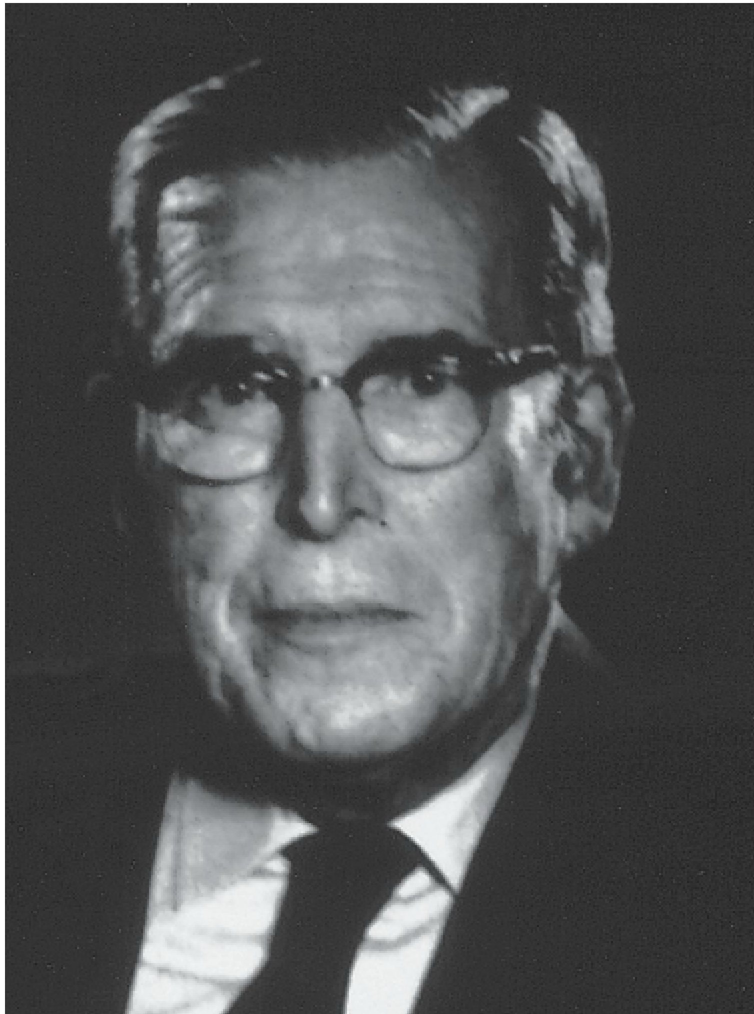


Figura 1-15 Jonathan Rhoads (1907-2002). (Cortesia de James C. Thompson, M.D.)

Referências Selecionadas

Allbut TC: The Historical Relations of Medicine and Surgery to the End of the Sixteenth Century. Londres, Macmillan, 1905.

Um discurso incisivo e provocativo do Régio Professor de Física na Universidade de Cambridge direcionado às relações algumas vezes tensas entre os médicos e os cirurgiões antigos.

Billings JS: The history and literature of surgery. In Dennis FS (ed): System of Surgery, vol. 1 Philadelphia, Lea Brothers, 1895, pp 17-144.

Cirurgião, arquiteto de hospitais, criador do *Index Medicus* e diretor da New York Public Library, Billings escreveu uma revisão abrangente da cirurgia, embora baseado em um tema hagiográfico.

Bishop WJ: The Early History of Surgery. London, Robert Hale, 1960.

Um bibliófilo médico distinto, seu texto é melhor por sua descrição da cirurgia na Idade Média, Renascença e séculos XVII e XVIII.

Bliss M: Harvey Cushing, A Life in Surgery. Nova York, Oxford, 2005.

Premiado como uma fascinante biografia de um dos cirurgiões mais influentes dos Estados Unidos. Bliss é um ótimo escritor que apresenta uma descrição incisiva da cirurgia do final do século XIX e começo do século XX.

Cartwright FF: The Development of Modern Surgery from 1830. Londres, Arthur Blake, 1967.

Anestesista no King's College Hospital em Londres, o trabalho de Cartwright é rico em detalhes e interpretação.

Cope Z: Pioneers in Acute Abdominal Surgery. Londres, Oxford University Press, 1939.

Cope Z: A History of the Acute Abdomen. Londres, Oxford University Press, 1965.

Os dois trabalhos do conhecido cirurgião inglês proporcionam revisões amplas da evolução da intervenção cirúrgica para doenças intra-abdominais.

Earle AS: Surgery in America: From the Colonial Era to the Twentieth Century. New York, Praeger, 1983.

Fascinante compilação de artigos publicados em periódicos por cirurgiões de renome traçam o desenvolvimento da arte e ciência da cirurgia na América.

Edmondson JM: American Surgical Instruments. San Francisco, Norman Publishing, 1997.

Apesar da abundância de informações disponíveis sobre a prática cirúrgica e sobre os que a desempenharam durante o período colonial e século XIX na América, este livro detalha a história perdida dos fabricantes e negociadores de instrumentos que forneceram essas importantíssimas ferramentas aos médicos.

Gurlt EJ: Geschichte der Chirurgie und ihrer Ausübung (3 vols.) . Berlin, A Hirschwald, 1898.

Uma detalhada história da cirurgia desde o começo da história registrada até o final do século XVI. Gurlt, um cirurgião alemão, inclui inumeráveis transcrições de manuscritos antigos. Infelizmente, este trabalho não foi traduzido para o inglês.

Hurwitz A, Degenshein GA: Milestones in Modern Surgery. New York, Hoeber-Harper, 1958.

Cirurgião no Maimonides Hospital, no Brooklin. Seus numerosos capítulos contêm informação preliminar, incluindo uma curta biografia de cada cirurgião (com foto) e um trecho reimpresso ou traduzido da contribuição cirúrgica mais importante de cada um.

Kirkup J: The Evolution of Surgical Instruments: An Illustrated History from Ancient Times to the Twentieth Century. Novato, CA, historyofscience.com, 2006.

Cirurgiões são frequentemente conhecidos por seu armamentário cirúrgico, e este estudo fornece discussões detalhadas sobre a evolução de todos os tipos de instrumentos cirúrgicos e sobre os materiais utilizados para sua confecção.

Leonardo RA: History of Surgery. New York, Froben, 1943.
Leonardo RA: Lives of Master Surgeons. New York, Froben, 1948 [mais Lives of Master Surgeons, Supplement 1, Froben, 1949].

Esses textos do cirurgião e historiador de Rochester, New York, proporcionam uma descrição profunda de toda a cirurgia desde os tempos antigos até a metade do século XX. Especialmente valiosas são as incontáveis biografias de manipuladores de bisturi famosos e quase-famosos.

Malgaigne JF: Histoire de la Chirurgie em Occident depuis de VIe Jusqu'au XVIe Siécle, et Histoire de la Vie et des Travaux d'Ambroise Paré. In Malgaigne JF (ed): Ambroise Paré, Oeuvres Complétes, Vol 1, Introduction. Paris, JB Bailliére, 1840-1841.

Considerado entre os mais brilhantes cirurgiões franceses do século XIX, a história de Malgaigne é particularmente notável por seus estudos da cirurgia europeia dos séculos XV e XVI. Este trabalho inteiro foi admiravelmente traduzido para o inglês por Wallace Hamby, um neurocirurgião americano, em *Surgery and Ambrose Paré* de J. F. Malgaigne (Norman, University of Oklahoma Press, 1965).

Meade RH: An Introduction to the History of General Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1968.
Maede RH: A History of Thoracic Surgery. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1961.

Meade, um infatigável pesquisador de tópicos históricos, praticou cirurgia em Grand Rapids, Michigan. Com amplas bibliografias, seus dois livros estão entre os mais ambiciosos trabalhos sistemáticos.

Porter R: The Greatest Benefit to Mankind, a Medical History of Humanity. New York, WW Norton, 1997.

Um magnífico *tour de force* literário feito por um dos mais eruditos historiadores médicos modernos. Embora mais uma história da medicina como um todo do que especificamente da cirurgia, este texto tornou-se um clássico instantâneo, e deveria ser leitura obrigatória para todos os médicos e cirurgiões.

Ravitch MM: A Century of Surgery: 1880-1980, The History of the American Surgical Association, 2 vols. Philadelphia, JB Lippincott, 1981.

Ravitch, dentre os primeiros cirurgiões americanos a introduzir o dispositivo de grampeamento mecânico cirúrgico para uso nos Estados Unidos, foi altamente respeitado como historiador. Este texto fornece relatos ano após ano dos encontros da American Surgical Association, a mais influente das inúmeras organizações cirúrgicas americanas.

Rutkow IM: The History of Surgery in the United States, 1775-1900, 2 vols. San Francisco, Norman Publishing, 1988 e 1992.
Rutkow IM: Surgery, An Illustrated History. St. Louis, Mosby-Year Book, 1993.
Rutkow IM: American Surgery, An Illustrated History. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998.
Rutkow IM: Bleeding Blue and Gray: Civil War Surgery and the Evolution of American Medicine, New York, Random House, 2005.

Combinando um texto detalhado e várias ilustrações em cores, estes livros exploram a evolução da cirurgia no mundo todo e nos Estados Unidos.

Thorwald J: The Century of the Surgeon. New York, Pantheon, 1956.
Thorwald J: The Triumph of Surgery. New York, Pantheon, 1960.

De um modo literário mais dramático, Thorwald usa um narrador fictício como testemunha ocular para criar uma continuidade na história do desenvolvimento da cirurgia durante suas décadas mais importantes de crescimento, o final do século XIX e o início do século XX. Com uma miríade de fatos históricos verdadeiros, estes livros estão entre os mais agradáveis do gênero de história da cirurgia.

Wangensteen OH, Wangensteen SD: The Rise of Surgery, from Empiric Craft to Scientific Discipline. Minneapolis, University of Minnesota Press, 1978.

Não uma história sistemática, mas uma avaliação de várias técnicas operatórias (p. ex., cirurgia gástrica, traqueostomia, ovariotomia, cirurgia vascular) e fatores técnicos (p. ex., desbridamento, flebotomia, anfiteatro cirúrgico, preparações para operação) que contribuíram para a evolução da cirurgia ou a retardaram. Wangensteen era um famoso professor de cirurgia clínica e experimental na Universidade de Minnesota, e sua esposa, uma historiadora médica renomada.

Zimmerman LM, Veith I: Great Ideas in the History of Surgery. Baltimore, Williams & Wilkins, 1961.

Zimmerman, professor de cirurgia na Chicago Medical School, e Veith, um historiador médico magistral, proporcionaram narrativas biográficas bem escritas para acompanhar inúmeras leituras e traduções dos trabalhos de quase 50 renomados cirurgiões de várias eras.

CAPÍTULO 2

Ética em Cirurgia

Ronald A. Carson, PhD

Hoje a atenção pública está cada vez mais voltada para a ética. Existem comissões governamentais de ética, comitês de ética em pesquisa e comitês de ética nas empresas. Algumas dessas entidades institucionais são pouco mais do que meras vitrines, enquanto outras são comissões de investigação criadas, por exemplo, na suspeita de alteração de registros financeiros ou fraude na apresentação de dados. Muitos desses grupos, no entanto, realizam um trabalho importante, e o simples fato de terem sido criados sugere que não estamos tão certos quanto já estivemos, ou julgávamos estar, sobre onde estão os limites morais e como saber se os ultrapassamos. Em busca de discernimento e orientação, voltamo-nos para a ética. Nas profissões, que são amplamente autorreguladas, em especial na profissão médica, cujo objetivo primário é responder às necessidades das pessoas, a ética é o coração do negócio.

É importante deixar claro, no início, o que é ética e o que não é. Embora se espere que os médicos defendam tais padrões de profissionalismo, como denunciar maus colegas, a ética médica não consiste primariamente em manter os transgressores na linha. Isso cabe às leis, aos tribunais e às entidades médicas. A ética, em primeiro lugar, tem a ver com o discernimento sobre onde devem ser colocados os limites e a que devemos aspirar. Tem a ver com pensar sobre o que acreditamos ser bom ou mau, certo ou errado e por que pensamos dessa forma. A ênfase está em refletir e deliberar. A reflexão ética é especialmente útil em um ambiente social e cultural como o nosso, no qual, com frequência, ocorre conflito de valores.

Os preceitos éticos da profissão médica foram tradicionalmente resumidos em vários juramentos e códigos. Por exemplo, ainda é costume os estudantes repetirem o Juramento de Hipócrates, ou alguma adaptação contemporânea dele, na formatura na faculdade de medicina. As American College of Surgeon's Statements on Principles contêm um juramento dos membros que inclui a promessa de manter o compromisso histórico do Colégio com "a prática ética da medicina".[1] O American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) subscreve um código de ética que governa a relação médico-paciente, a conduta e a prática médicas, os conflitos de interesses, as relações profissionais e as responsabilidades para com a sociedade.[2] Ainda mais, a publicação da ACOG, *Ethics in Obstetrics and Gynecology*, é exemplar em sua abrangência e especificidade ao discutir questões éticas que vão desde a escolha reprodutiva até a assistência ao paciente terminal.[3] Várias outras subespecialidades, assim como a anestesiologia, também prestaram cuidadosa atenção às questões éticas que surgem na prática, na pesquisa, na educação e na introdução de tecnologias e técnicas cirúrgicas inovadoras.[4-13]

Desde 1847, a American Medical Association promulgou uma declaração de princípios éticos. Embora esse código tenha evoluído ao longo do tempo para adaptar-se às mudanças na sociedade e na medicina, sempre enunciou os princípios éticos sobre os quais a profissão se considera fundada. A versão mais recente dessa declaração de princípios é mais centrada no paciente do que sempre foi antes. Ela afirma que "um médico, primeiro e antes de tudo, precisa reconhecer responsabilidade em relação aos pacientes" e traduz essa responsabilidade como a prestação de "assistência médica competente, com compaixão e respeito pela dignidade e pelos direitos humanos". O princípio VIII estabelece que "um médico, ao cuidar de um paciente, deve considerar como suprema a responsabilidade em relação ao paciente".[14]

A responsabilidade em relação ao paciente na ética clínica contemporânea implica a participação máxima do paciente, conforme permitido por sua condição, nas decisões relativas ao curso da assistência. Para o cirurgião, isso significa chegar a um diagnóstico acurado do problema do paciente, fazer uma recomendação de tratamento com base no melhor conhecimento disponível e então conversar com o paciente sobre as vantagens e as desvantagens da opção recomendada, levando em consideração os valores de vida do paciente. Para o paciente, a participação máxima na tomada de decisão significa conversar com o cirurgião sobre a recomendação, sobre o porquê de ela parecer razoável e desejável, sobre as alternativas existentes, se houver, e sobre os riscos prováveis de aceitar a recomendação ou de procurar um caminho alternativo.

Essa perspectiva de assistência médica eticamente saudável evoluiu ao longo da última metade do século XX, partindo de uma ética do tipo "o médico é que sabe", que funcionou razoavelmente bem, tanto para os pacientes quanto para os médicos, em uma época em que o conhecimento médico era limitado e em que quase tudo o que a medicina podia fazer pelos pacientes podia ser carregado na mala preta do médico, ou tratado em um pequeno consultório organizado ou em uma sala de operação.

A explosão subsequente do conhecimento biomédico e a resultante proliferação das opções de tratamento, muitas das quais envolvendo novos equipamentos e intervenções tecnológicas, foram acompanhadas de uma crescente insatisfação com o paternalismo médico. À medida que a medicina crescia em

complexidade e os médicos se tornavam mais confiantes no conhecimento da especialidade e na instrumentação, médicos e pacientes ficaram menos familiarizados um com o outro. Os pacientes não podiam mais partir do princípio de que eles e seus médicos compartilhavam um conjunto de valores pessoais comuns, suficientes para orientar os médicos no julgamento do que era melhor para os seus pacientes. Por exemplo, ante uma variedade de opções de tratamento, as mulheres com diagnóstico de câncer de mama e os homens com diagnóstico de câncer de próstata querem participar pessoalmente nas decisões que vão afetar não só o seu corpo, mas também a sua vida.

Em resposta a essas novas complexidades e seguindo os vários movimentos por direitos da década de 1960, alguns bioéticos começaram a defender que se desse uma posição de destaque à autonomia do paciente (respeitar o direito do paciente de decidir, solicitando o seu consentimento para o tratamento) sobre a beneficência do médico (fazer aquilo que, no julgamento do médico, é do melhor interesse do paciente) na hierarquia dos princípios que governam a medicina ética (autonomia, não maleficência, beneficência e justiça).[15]

Consentimento é a permissão concedida pelo paciente ao cirurgião, para fazer uma intervenção diagnóstica ou terapêutica no interesse do paciente. Para que o consentimento seja válido, ele precisa ser informado. Deve-se dar ao paciente toda a informação relevante. Para ser válido, ele deve também ser voluntário, ou seja, o mais livre de coerção possível, reconhecendo que, *in extremis*, a própria condição do paciente pode ser inerentemente coerciva. O objetivo ético do cirurgião é, de uma forma sensata, proporcionar ao paciente informação suficiente para que ele possa decidir o caminho a seguir. Isso implica apresentar, de forma seletiva, toda informação pertinente à condição do paciente no que se refere a benefícios, riscos e alternativas, ao mesmo tempo que se evita sobrecarregar o paciente com dados irrelevantes. Percorrer a linha divisória entre o que é pertinente e o que é irrelevante exige um julgamento prudente.

O consentimento informado tornou-se a linha de base do padrão da melhor prática ética na moderna assistência médica. É uma condição necessária, mas insuficiente para a assistência eticamente saudável do paciente. Para a relação médico-paciente ser mais do que um acordo contratual de prestação de serviços, é necessário fazer mais trabalho moral. O objetivo final é atingir o melhor resultado não só em termos de adesão aos princípios éticos da medicina, mas também em termos de respeito aos valores morais do paciente, ao que é mais importante para os pacientes em suas relações e em suas vidas. Atingir esse objetivo certamente implica dar informação e conceder consentimento, mas essa troca precisa ser realizada no contexto de uma conversação sobre como a intervenção proposta afetará a vida de um paciente em particular.

Em 1984, Jay Katz previu o trabalho moral que seria necessário para construir uma ética médica contemporânea capaz de superar o que ele denominou o *silêncio* que prevalecia entre médicos e pacientes. Katz referia-se à prática de os médicos decidirem sobre o que era melhor para os pacientes e de os pacientes se conformarem com a decisão. Ele propôs que esse silêncio fosse suplantado por "conversação significativa", baseada no "humanitarismo da compreensão mútua".[16(pxvii)]

Conversação significativa exige que haja parceiros de conversação que estejam conjuntamente empenhados em tratar a doença do paciente num contexto de respeito e compreensão mútuos. Além de aumentar a reciprocidade e promover a compreensão, a conversação significativa contribui para melhores resultados de saúde e para a satisfação do paciente com o seu tratamento. É lógico que os pacientes cujos médicos respondem a suas perguntas provavelmente se sentem melhor. Tal atenção é um luxo no ambiente controlado, monitorado e de preocupação com o tempo de hoje? Ao contrário, os estudos mostram que quando os médicos não prestam atenção aos indícios de questões emocionais e sociais que seus pacientes não podem tornar explícitas, as consultas tendem a ser demoradas, já que o paciente continua tentando fazer com que o médico preste atenção em preocupações que podem não parecer imediatamente relevantes para sua queixa principal.[17]

Antecipando a necessidade de os médicos cultivarem a capacidade de engajar os pacientes em conversação significativa, o Accreditation Council for Graduate Medical Education (ACGME) incluiu habilidades e comportamentos éticos e profissionais entre as competências clínicas gerais segundo as quais os programas de treinamento em residência são avaliados. Os critérios de certificação para os programas incluem adesão aos princípios éticos aceitáveis de assistência ao paciente, bem como interações pessoais respeitosas com os diversos tipos de pacientes, famílias e outros profissionais.[18]

Dentro da crescente literatura sobre diversidade na medicina clínica, tornou-se lugar-comum o uso do conceito estenográfico de competência cultural. Este pode ser um nome inapropriado, visto que competência denota o domínio de um corpo de conhecimento, quando o que se pretende é melhorar as interações transculturais entre pacientes e médicos. Cultura não é um conjunto de dados a ser aprendido e aplicado, mas um conceito que é dinâmico e pessoal e interpessoal. A cultura influencia de forma significativa a maneira como pensamos a respeito da doença e da saúde.

Na sua forma mais básica, a cultura é um padrão de crenças, valores e comportamento, que são compartilhados. A cultura inclui, mas não se limita, a língua que utilizamos, os costumes e as práticas que compartilhamos e a maneira como pensamos sobre os relacionamentos. Uma cultura pode ser religiosa, social ou profissional (falamos, por exemplo, da cultura médica), e ela afeta inquestionavelmente as interações entre pacientes e médicos — permeando muitas vezes a maneira como cada um dos dois lados encara essa relação. Na sua forma mais elevada, a atenção cuidadosa para a sensibilidade cultural na medicina clínica tem por objetivo aumentar a preocupação dos médicos com a importância dos fatores culturais na sua prática clínica. Alguns esforços para o aumento do conhecimento cultural criam generalizações sobre o assim chamado paciente hispânico, afro-americano e asiático-americano. O conhecimento dos valores da comunidade pode ser útil no atendimento dos pacientes de diferentes comunidades, mas existe um grande risco de se criarem estereótipos, se prestarmos atenção insuficiente no paciente individual de uma determinada comunidade, qualquer que seja ela. O atendimento culturalmente competente não substitui o atendimento focado no paciente. Dito de forma prática, quando as diferenças culturais entre pacientes e seus médicos não são levadas em consideração, podemos ter como resultado pacientes insatisfeitos e evolução não tão boa quanto à saúde.

Em muitas culturas, tradicionalmente não se conta aos pacientes que eles têm câncer ou outros problemas que ameaçam a vida. Em algumas culturas, acredita-se que a revelação de um prognóstico grave cause sofrimento desnecessário ao paciente, enquanto esconder tal informação aumenta a esperança. Ser direto e explícito pode ser considerado sinal de insensibilidade. As famílias podem tentar proteger os seus entes queridos, assumindo a responsabilidade de tomar as decisões. Seria injusto impor os padrões de revelação próprios de uma cultura a pacientes de outra cultura, que podem não querer saber. Estas são informações úteis que podem contribuir para um atendimento culturalmente apropriado — desde que se tenha em mente a ressalva feita de que os pacientes não são apenas produtos de sua cultura e devem ser tratados como indivíduos que podem compartilhar algumas atitudes e crenças de sua cultura, mas outras não. Joseph Betancourt des-

creve o caso de uma mulher italiana idosa cujo filho pediu ao cirurgião que não lhe contasse que ela tinha um câncer de cólon com metástases, por temer que isso pudesse diminuir a sua vontade de viver.[19] Os processos de tomada de decisão e de dizer a verdade variam não apenas de cultura para cultura mas também de família para família. Investigar as razões e as consequências da preferência por manter o segredo pode levar a atendimento culturalmente sensível e eticamente apropriado.

Na prática, quais são os passos que o médico deve seguir para avaliar as atitudes e o comportamento do paciente em relação ao seu contexto cultural, de tal modo que médico e paciente juntos possam atingir os objetivos de tratamento desejados por ambos? Marjorie Kagawa-Singer e seus colegas da University of California, Los Angeles,[20] desenvolveram uma ferramenta útil para avaliar os níveis da influência cultural sobre o paciente. Ela é representada pelo acrônimo RISK:

Recursos (Resources): Com quais recursos o paciente realmente pode contar e quão prontamente eles estão disponíveis?

Identidade individual e aculturação (Identity): Qual é o contexto das circunstâncias pessoais do paciente e o seu grau de integração dentro da sua comunidade?

Habilidades (Skills): De que habilidades o paciente dispõe que lhe permitam adaptar-se às necessidades da condição?

Conhecimento (Knowledge): O que é que pode ser notado numa conversa com o paciente a respeito de crenças e costumes prevalentes na sua comunidade que sejam importantes no que se refere à doença e à saúde, incluindo atitudes sobre a tomada de decisões e outros assuntos que possam afetar a relação médico-paciente?

RISC, portanto, inclui recursos, identidade, habilidades e conhecimento.

Em nenhuma outra situação são mais necessárias as interações pessoais respeitosas do que no atendimento dos pacientes próximos do fim da vida.

Em 1998, o American College of Surgeons adotou uma *Statemente on Principles Guiding Care at the end of Life*,[21(p46)] que inclui os seguintes princípios:

- Respeito à dignidade tanto do paciente quanto de quem cuida deles.
- Ser sensível e respeitoso com os desejos do paciente e da família.
- Empregar as medidas mais apropriadas e compatíveis com as escolhas do paciente ou de seu representante legal.
- Assegurar o alívio da dor e o tratamento de outros sintomas físicos.
- Reconhecer, avaliar e tratar os problemas psicológicos, sociais e espirituais.
- Assegurar a continuidade adequada de assistência pelo médico generalista e/ou especialista do paciente.
- Proporcionar acesso a terapias que possam realisticamente melhorar a qualidade de vida do paciente.
- Proporcionar acesso à assistência paliativa apropriada e à assistência hospitalar.
- Respeitar o direito do paciente de recusar tratamento.
- Reconhecer a responsabilidade do médico de renunciar a tratamentos fúteis.

Um Surgeons Palliative Care Workgroup reuniu-se em 2001 para colocar esses princípios em funcionamento e introduzir os preceitos e as técnicas de tratamento paliativo na prática e na educação cirúrgicas por meio de simpósios, *site* de tratamento paliativo e contribuições específicas para a literatura cirúrgica.

Em um artigo apresentando as publicações mensais dos membros do grupo de trabalho escritas por e para cirurgiões, Geoffrey P. Dunn e Robert A. Milch observaram que a assistência aos pacientes terminais oferece aos cirurgiões uma "oportunidade de equilibrar a determinação com a introspecção, o desprendimento com a empatia" e, portanto, "restaurar a integridade de nossas relações com os pacientes".[22(p328)] Outras contribuições para essa série de publicações proporcionam discussões técnicas de temas difíceis do ponto de vista ético, como a tomada de decisão em uma intervenção cirúrgica paliativa;[23] o tratamento da dor crônica e a tolerância a opioides;[24,25] a retirada do suporte à vida, incluindo a alimentação por sonda, a hidratação e a nutrição parenteral total;[26,27] o tratamento da dispneia,[28] da depressão e da ansiedade;[29] e o atendimento das necessidades espirituais do paciente que está morrendo.[30] Dois temas permeiam essas discussões. Os pacientes cuidados por um cirurgião próximo do final da vida não se beneficiam apenas com a experiência técnica e o conhecimento do profissional, enquanto continuar havendo opção de tratamento, mas também se beneficiam da atenção e da orientação do cirurgião quando o que aflige o paciente não puder ser remediado ou revertido.[31] Ainda mais, os próprios cirurgiões podem obter satisfação por permanecerem ao lado dos pacientes terminais e de suas famílias, correspondendo à sua confiança, vendo-os em tempos difíceis e cuidando deles mesmo quando as opções curativas não são mais indicadas ou disponíveis.[32]

Entre outras responsabilidades contempladas nos American Medical Association's Principles of Medical Ethics, duas sugerem um sentido crescente dentro do papel da medicina como uma profissão de espírito público:

1. Contribuir para a melhora da saúde da comunidade
2. Esforçar-se para que todos tenham acesso à assistência médica

Mais evidência de espírito público pode ser encontrada na Declaration of Professional Responsibility, que foi criada em resposta aos ataques terroristas a Nova York e Washington, em setembro de 2001. Com o subtítulo de *Medicine's Social Contract with Humanity*, esse juramento sem precedentes contém a seguinte declaração:[33]

> Nós, os membros da comunidade mundial de médicos, solenemente nos comprometemos a:
> I. Respeitar a vida humana e a dignidade de cada indivíduo.
> II. Abstermo-nos de apoiar ou cometer crimes contra a humanidade e condenar tais atos.
> III. Tratar o doente e o traumatizado com competência e compaixão e sem preconceito.
> IV. Aplicar o nosso conhecimento e técnica quando necessários, embora ao fazer isso possamos correr risco.
> V. Proteger a privacidade e a confidencialidade daqueles de quem cuidamos e quebrar essa confiança apenas quando a sua manutenção possa ameaçar seriamente a saúde e segurança deles e de outros.
> VI. Trabalhar livremente com os colegas para descobrir, desenvolver e promover avanços na medicina e na saúde pública que melhorem o sofrimento e contribuam para o bem-estar humano.
> VII. Educar o público e a sociedade organizada sobre ameaças presentes e futuras para a saúde da humanidade.
> VIII. Defender mudanças sociais, econômicas, educacionais e políticas que minorem o sofrimento e contribuam para o bem-estar humano.
> IX. Ensinar e instruir aqueles que vêm depois de nós, pois eles são o futuro de nossa profissão de assistência.
> Fazemos essas promessas solenemente, livremente e em nome da nossa honra pessoal e profissional.

Reconhecendo o valor social do voluntarismo, o Governors' Committee on Socioeconomic Issues do American College of Surgeons criou o projeto *Giving Back* no ano 2000. Com base

em dados de uma pesquisa com 500 membros, o comitê recomendou que o Colégio "Promova o voluntarismo do cirurgião como 'A coisa certa a fazer' e 'Parte de ser médico'."[34]

Juntos, esses três documentos, mais a ênfase nos valores profissionais na literatura médica sobre ética e as *General Competencies* da ACGME indicam um compromisso renovado por parte dos médicos com o atendimento competente, respeitoso e compassivo do paciente e uma consciência crescente dentro da profissão quanto às obrigações éticas em seus vários papéis como médicos, pesquisadores, educadores e cidadãos que surgem das relações médico-paciente tradicionais e se estendem além delas.[35-37]

A ética médica contemporânea está evoluindo em direção a uma compreensão relacional das interações entre médicos e pacientes. No jargão da ética, isso significa que os princípios éticos estão sendo complementados com virtudes morais. A adesão aos princípios leva à questão: O que é que eu devo fazer? A atenção às virtudes levanta a questão: Que tipo de pessoa ou de médico devo ser? Como se comportar em relação aos pacientes em um ambiente econômico e social que premia a pressa, encoraja o autointeresse estreito e a falta de atenção com o paciente como pessoa, e que é cada vez mais desfavorável para as populações carentes? Estes são assuntos que vêm motivando uma reavaliação do profissionalismo médico não só à beira do leito, mas também na sociedade.

Referências Selecionadas

Barnard D, Boston P, Towers A, Lambrinidou Y: Crossing Over: Narratives of Palliative Care. New York, Oxford University Press, 2000.

Considerações sobre pacientes, famílias e profissionais de saúde, que trabalham juntos para manter a esperança ante a doença incurável.

Cassell EJ: The Nature of Suffering and the Goals of Medicine. New York, Oxford University Press, 1991.

Reflexões de clínico geral experiente sobre o sofrimento e a relação médico-paciente.

Gawande A: Complications: A Surgeon's Notes on an Imperfect Science. New York, Metropolitan Books, 2002.

Os pensamentos de um jovem cirurgião sobre a falibilidade, o mistério e a incerteza na prática cirúrgica.

Jonsen AR, Siegler M, Winslade WJ: Clinical Ethics. New York, McGraw-Hill, 2002.

O guia de bolso padrão do médico para a tomada de decisão clínica ética.

Juarez PM, Weinberg, AD: Cultural Competence in Cancer Care. Rockville, MD, Office of Minority Health, Department of Health and Human Services, 2004.

Um guia de bolso útil para os clínicos, com referências a *websites* relevantes e a leituras adicionais. Disponível por Baylor College of Medicine, Intercultural Center Council, 6655 Travis Street, Suite 322, Houston, TX 77030-1312.

Lynn J, Lynch Schuster J, Kabcenell A: Improving Care for the End of Life. New York, Oxford University Press, 2000.

Um livro de referência para melhorar as práticas e os sistemas de assistência à saúde, com apêndices que trazem ferramentas úteis para avaliação de dor, tempo de sobrevida, conforto e sofrimento.

May WF: The Physician's Covenant: Images of the Healer in Medical Ethics. Philadelphia, Westminster Press, 1983.

Reflexões sobre o médico como pai, guerreiro, técnico e professor.

McCullough LB, Jones JW, Brody BA: Surgical Ethics. New York, Oxford University Press, 1998.

Dezenove capítulos sobre ética cirúrgica, indo dos princípios e práticas, passando pela pesquisa e inovação, até as finanças e as relações institucionais.

Nuland SB: How We Die: Reflections on Life's Final Chapter. New York, Alfred A Knopf, 1994.

Um *best-seller* nacional de autoria de um cirurgião-chefe, escritor e historiador da medicina.

Selzer R: Letters to a Young Doctor. New York, Simon & Schuster, 1982.

Conselho sábio de um cirurgião-escritor experiente para os jovens cirurgiões.

Referências

1. American College of Surgeons Statements on Principles. These statements were collated, approved by the Board of Regents, and initially published in 1974. They were last revised in October 1997. Retrieved April 30, 2003, from http://www.facs.org.
2. Code of Professional Ethics of the American College of Obstetricians and Gynecologists. Approved by the Executive Board of the American College of Obstetricians and Gynecologists. Retrieved April 28, 2003, from http://www.acog.org/.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists: Ethics in Obstetrics and Gynecology. (2002). Retrieved April 30, 2003, from http://www.acog.org/.
4. Gates E: Ethical considerations in the incorporation of new technologies into gynecologic practice. Clin Obstet Gynecol 43: 540-550, 2000.
5. Shaw A: Historical review of pediatric surgical ethics. Semin Pediatr Surg 10:171-178, 2001.
6. Boudreaux AM, Tilden SJ: Ethical dilemmas for pediatric surgical patients. Anesthesiol Clin North Am 20:227-240, 2002.
7. Frader JE, Flanagan-Klygis E: Innovation and research in pediatric surgery. Semin Pediatr Surg 10:198-203, 2001.
8. Levin AV: IOLs, innovation, and ethics in pediatric ophthalmology: Let's be honest. J AAPOS 6:133-135, 2002.
9. Day SH: Teaching ethics: A structured curriculum on ethics for ophthalmology residents is valuable. Arch Ophthalmol 120:963-964, 2002.
10. Wenger NS, Liu H, Lieberman JR: Teaching medical ethics to orthopaedic surgery residents. J Bone Joint Surg Am 80:1125-1131, 1998.
11. Capozzi JD, Rhodes R, Springfield DS: Ethical considerations in orthopaedic surgery. Instruct Course Lect 49:633-637, 2000.
12. Committee on Ethics of the American Society of Anesthesiologists: Syllabus on Ethics: Informed Consent (1997). Retrieved October 10, 2002, from http://www.asahq.org/wlm/Ethics.html.
13. ABIM Foundation, American Board of Internal Medicine, ACP-ASIM Foundation, American College of Physicians–American Society of Internal Medicine, European Federation of Internal Medicine: Medical professionalism in the new millennium: A physician charter. Ann Intern Med 136:243-246, 2002.
14. American Medical Association: E-Principles of Medical Ethics. Current Opinions of the Council on Ethical and Judicial Affairs (2001). Retrieved April 30, 2007, from http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/8292.html.
15. Beauchamp TL, Childress JF: Principles of Biomedical Ethics, 5th ed. New York, Oxford University Press, 2001.
16. Katz J: The Silent World of Doctor and Patient. New York, Free Press, 1984.
17. Levinson W, Gorawara-Phat R, Lamb J: A study of patient clues and physician responses in primary care and surgical settings. JAMA 284:1021-1027, 2000.

18. Accreditation Council for Graduate Medical Education: General Competencies. Available at http://www.acgme.org/Outcome/.
19. Betancourt JR: Cultural competence—marginal or mainstream movement? N Engl J Med 351:953-955, 2004.
20. Kagawa-Singer M, Kassim-Lakha S: A strategy to reduce cross-cultural miscommunication and increase the likelihood of improving health outcomes. Acad Med 78:577-587, 2003.
21. Statement on principles guiding care at the end of life. American College of Surgeons' Committee on Ethics. Bull Am Coll Surg 83:46, 1998.
22. Dunn GP, Milch RA: Introduction and historical background of palliative care: Where does the surgeon fit in? J Am Coll Surg 193:325-328, 2001.
23. McCahill LE, Krouse RS, Chu DZJ, et al: Decision making in palliative surgery. J Am Coll Surg 195:411-422, 2002.
24. Lee KF, James B, Ray JB, Dunn GP: Chronic pain management and the surgeon: Barriers and opportunities. J Am Coll Surg 193:689-701, 2001.
25. Thompson AR, Ray JB: The importance of opioid tolerance: A therapeutic paradox. J Am Coll Surg 196:321-324, 2003.
26. Easson AM, Hinshaw DB, Johnson DL: The role of tube feeding and total parenteral nutrition in advanced illness. J Am Coll Surg 194:225-228, 2002.
27. Huffman JL, Dunn GP: The paradox of hydration in advanced terminal illness. J Am Coll Surg 194:835-839, 2002.
28. Mosenthal AC, Lees KF: Management of dyspnea at the end of life: Relief for patients and surgeons. J Am Coll Surg 194:377-386, 2002.
29. Hinshaw DB, Carnahan JM, Johnson DL: Depression, anxiety, and asthenia in advanced illness. J Am Coll Surg 195:271-277, 2002.
30. Hinshaw DB: The spiritual needs of the dying patient. J Am Coll Surg 195:565-568, 2002.
31. Little M: Invited commentary: Is there a distinctively surgical ethics? Surgery 129:668-671, 2001.
32. The Kaiser Family Foundation: 2001 National Survey of Physicians. Retrieved from http://www.kff.org/content/2003/3223/National_Survey_Physicians_Toplines_Revised.pdf.
33. American Medical Association: Declaration of Professional Responsibility. Retrieved April 30, 2007, from http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/7491.html.
34. The American College of Surgeons: Volunteerism and Giving Back to Society Among Surgeons Project: Phase Three-Survey of ACS Fellows. Retrieved April 30, 2007, from http://www.facs.org/about/governors/phase3givingback.pdf.
35. Mechanic D: Managed care and the imperative for a new professional ethic. Health Affairs 19:100-111, 2000.
36. Bloche MG: Clinical loyalties and the social purpose of medicine. JAMA 281:268-274, 1999.
37. Little M: Ethonomics: The ethics of the unaffordable. Arch Surg 135:17-21, 2000.

3 CAPÍTULO

Biologia Molecular e Celular

Tien C. Ko, MD e B. Mark Evers, MD

A partir da década de 1980 iniciou-se uma explosão no conhecimento referente à biologia molecular e celular. Esses avanços transformarão a prática da cirurgia em uma prática baseada em técnicas moleculares para prevenção, diagnóstico e tratamento de muitas doenças cirúrgicas. Isso tornou-se possível graças às conquistas do Projeto Genoma Humano, que tem o objetivo de revelar a informação genética completa dos seres humanos. O núcleo de conhecimentos da biologia molecular e celular está descrito em detalhes em diversos livros.[1,2] Aqui apresentamos uma visão geral do assunto, com ênfase nos conceitos e técnicas básicos.

O GENOMA HUMANO

Mendel foi o primeiro a definir os *genes* como os elementos que contêm as informações que são passadas dos pais para a descendência. Os genes contêm o modelo que é essencial para o desenvolvimento de cada ser humano. O campo da biologia molecular teve início em 1944, quando Avery demonstrou que o DNA era o material hereditário que constituía os genes. A transcrição dessa informação genética para o RNA e depois para a proteína leva à expressão das características biológicas específicas ou fenótipos. Os principais avanços no campo da biologia molecular estão listados na Tabela 3-1. Nesta seção, é revista a estrutura dos genes e do DNA, assim como os processos por meio dos quais a informação genética é traduzida em características biológicas.

Estrutura dos Genes e do DNA

O DNA é composto de duas fitas antiparalelas de polímero não ramificado enroladas uma na outra, formando uma dupla hélice voltada para a direita (Fig. 3-1).[3] Cada fita é composta de quatro tipos de desoxirribonucleotídeos que contêm as bases adenina (A), citosina (C), guanina (G) e timina (T). Os nucleotídeos são unidos por ligações fosfodiésteres, que unem o carbono 5´ de um grupo desoxirribose ao carbono 3´ do grupo seguinte. Enquanto a estrutura açúcar-fosfato permanece constante, as bases a ela ligadas podem variar, codificando as diferentes informações genéticas. As sequências de nucleotídeos das fitas opostas de DNA são complementares entre si, permitindo assim a formação de pontes de hidrogênio, que estabilizam a estrutura da dupla hélice. Os pares de bases complementares exigem que A sempre se ligue a T e C sempre se ligue a G. Por exemplo, se a fita de um sentido do DNA (direção 5´-3´) tiver a sequência de nucleotídeos GAATTC, a fita de sentido oposto (direção 3´-5´) vai ter a sequência CTTAAG.

A informação genética humana completa, ou genoma humano, contém 3×10^9 pares de nucleotídeos. Entretanto, menos de 10% das sequências de DNA são copiadas tanto para as moléculas de RNA mensageiro (mRNA), que codificam as proteínas, quanto para as moléculas de RNA estrutural, como o RNA transportador (tRNA) ou o RNA ribossômico (rRNA). Cada sequência de nucleotídeos numa molécula de DNA que orienta a síntese de uma molécula de RNA funcional é chamada de *gene* (Fig. 3-2). Sequências de DNA que não codificam informações genéticas podem ter funções estruturais ou outras funções desconhecidas. Os genes humanos em geral contêm mais de 100.000 pares de nucleotídeos, porém a maior parte das moléculas de mRNA que codificam proteínas é formada por apenas 1.000 pares de nucleotídeos. A maior parte dos nucleotídeos extras é formada por longas extensões de sequências que não codificam nada, denominadas *íntrons*, que interrompem os segmentos relativamente curtos de sequências que codificam, denominados *éxons*. Por exemplo, o gene da tiroglobulina possui 300.000 bases de nucleotídeos e 36 íntrons, enquanto seu mRNA possui somente 8.700 bases de nucleotídeos. Os processos pelos quais a informação genética codificada no DNA é transferida para as moléculas de RNA e de proteína são discutidos mais adiante.

O genoma humano contém 24 diferentes moléculas de DNA; cada molécula de DNA tem 10^8 bases e está compactada num

cromossomo. Assim, o genoma humano está organizado em 22 diferentes cromossomos autossômicos e dois diferentes cromossomos sexuais. Devido ao fato de os seres humanos serem organismos diplóides, cada célula somática contém duas cópias de cada um dos diferentes autossomos e dois cromossomos sexuais, num total de 46 cromossomos. Uma cópia de cromossomos é herdada da mãe e a outra do pai. As células germinativas contêm apenas 22 autossomos e um cromossomo sexual. Cada cromossomo contém três tipos de sequências especializadas de DNA que são importantes na replicação ou segregação dos cromossomos durante a divisão celular (Fig. 3-3). Para replicar, cada cromossomo contém muitas sequências de DNA, curtas e específicas, que funcionam como *origens de replicação*. Uma segunda sequência, denominada *centrômero*, liga o DNA ao fuso mitótico durante a divisão celular. A terceira sequência é um *telômero*, que contém porções repetidas ricas em G (guanina), localizadas em cada uma das extremidades do cromossomo. Durante a replicação do DNA, uma fita de DNA fica algumas bases mais curta na sua extremidade 3´, devido à limitação no maquinário da replicação. Caso isso não seja corrigido, as moléculas de DNA se tornarão progressivamente mais curtas a cada divisão celular, em seus segmentos de telômero. Esse problema é resolvido por uma enzima denominada *telomerase*, que periodicamente aumenta a sequência do telômero, acrescentando várias bases.

Cada cromossomo, quando esticado, ultrapassaria o núcleo celular milhares de vezes. Para facilitar a replicação e a segregação do DNA, cada cromossomo é compactado em uma estrutura compacta, com o auxílio de proteínas especiais, entre as quais estão as histonas. DNA e histonas formam um conjunto repetido de partículas denominado *nucleossomos*; cada nucleossomo consiste em um núcleo octomérico de proteínas de histona

Tabela 3-1 Principais Eventos no Campo da Biologia Molecular

ANO	EVENTO
1941	Descoberta de que os genes codificam as proteínas
1944	Descoberta de que o DNA contém a informação genética
1953	Determinação da estrutura do DNA
1962	Descoberta das endonucleases de restrição
1966	O código genético é decifrado
1973	É estabelecida a técnica de clonagem do DNA
1976	Descoberta do primeiro oncogene
1977	Produção do hormônio de crescimento humano em bactérias
1978	Clonagem do gene da insulina humana
1981	Produção do primeiro animal transgênico
1985	Invenção da reação em cadeia da polimerase
	Descoberta do primeiro gene supressor de tumor
1990	Criação do Projeto Genoma Humano
1998	Clonagem do primeiro mamífero

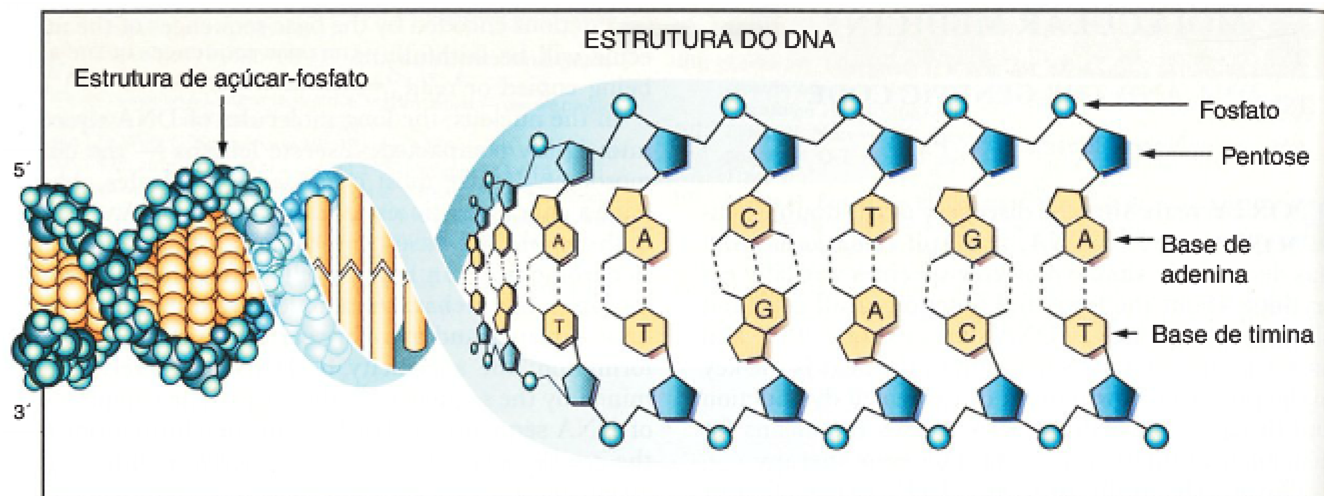


Figura 3-1 **Estrutura de dupla hélice do DNA. A sequência de quatro bases (guanina, adenina, timina e citosina) determina a especificidade da informação genética. As bases estão voltadas para o interior de uma estrutura açúcar-fosfato e formam pares (*linhas tracejadas*) com bases complementares da fita oposta.** (Adaptado de Rosenthal N: DNA and the genetic code. N Engl J Med 331:39, 1994. Copyright © 1994. Massachusetts Medical Society. Todos os direitos reservados.)

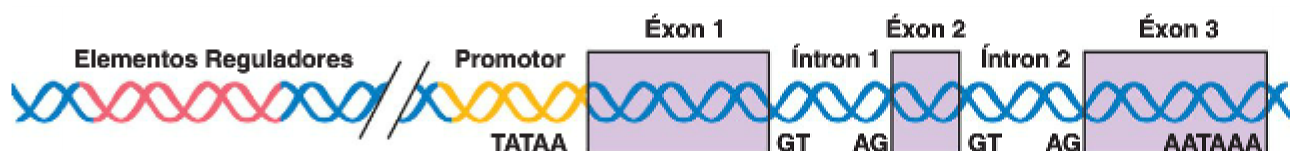


Figura 3-2 **Estrutura do gene. As sequências de DNA que são transcritas como RNA são coletivamente denominadas *gene* e incluem éxons (as sequências expressas) e íntrons (sequências intervenientes). Os íntrons começam invariavelmente com a sequência de nucleotídeos GT e acabam com AG. Uma sequência rica em AT no último éxon forma um sinal para processar o final da transcrição do RNA. Sequências reguladoras que compõem o promotor e incluem a caixa TATA ocorrem próximo ao local onde começa a transcrição. Elementos reguladores adicionais estão localizados a distâncias variáveis do gene.** (Adaptado de Rosenthal N: Regulation of gene expression. N Engl J Med 331:932, 1994. Copyright © 1994. Massachusetts Medical Society. Todos os direitos reservados.)

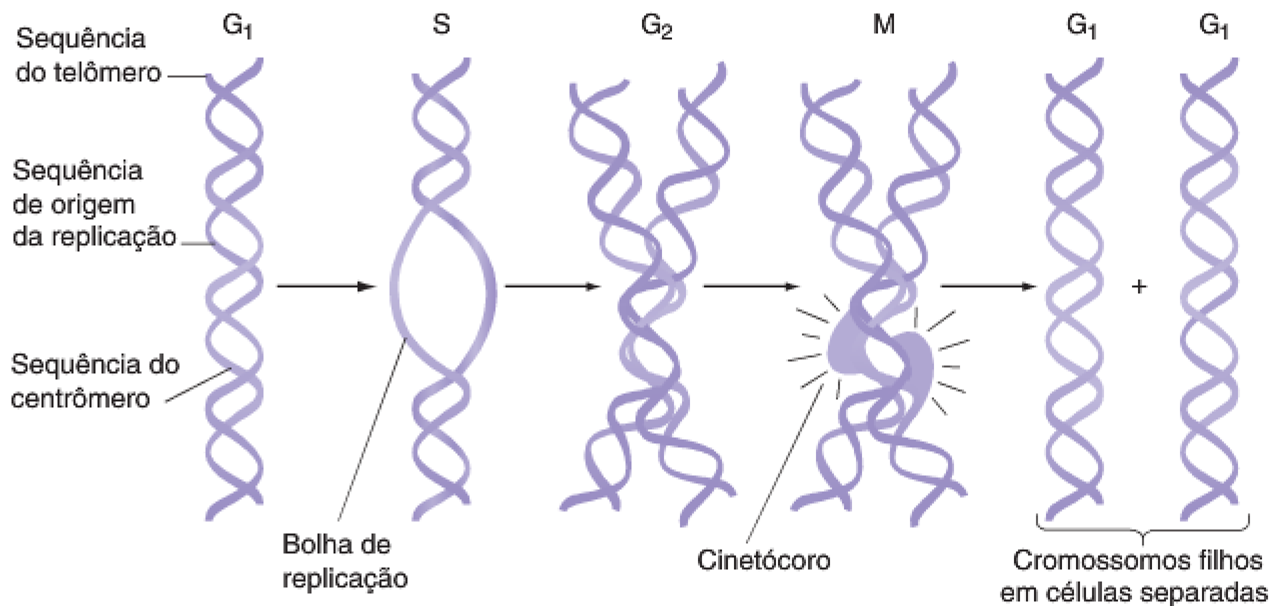


Figura 3-3 Estrutura do cromossomo. Cada cromossomo possui três tipos de sequências específicas que facilitam a sua replicação durante o ciclo celular. Locais de origem de replicação estão localizados ao longo de cada cromossomo para facilitar a síntese de DNA. O centrômero mantém o cromossomo duplicado unido e está ligado ao fuso mitótico por meio de um complexo de proteína denominado *cinetócoro*. Sequências de telômero estão localizadas em cada uma das extremidades do cromossomo e são replicadas de uma forma especial para preservar a integridade do cromossomo.

em torno do qual o DNA é enrolado duas vezes. O complexo condensado de DNA e proteínas é conhecido como *cromatina*. A compactação do cromossomo não só facilita a replicação e a segregação do DNA, como também influencia a atividade dos genes, que será discutida mais adiante.

Replicação e Reparação do DNA

Antes da divisão celular, o DNA deve ser duplicado com precisão, de tal forma que um conjunto completo de cromossomos possa ser passado para cada descendente. A replicação do DNA deve ocorrer rapidamente, mas com precisão elevada. Nos seres humanos, o DNA é replicado a uma taxa de aproximadamente 50 nucleotídeos por segundo, com uma taxa de erro de um em cada 10^9 replicações de pares de bases. Essa eficiente replicação do material genético requer um elaborado maquinário de replicação, que consiste em várias enzimas. Devido ao fato de cada fita da dupla hélice de DNA codificar sequências de nucleotídeos complementares dos nucleotídeos da outra fita da dupla hélice, ambas as fitas contêm informação genética idêntica e servem como moldes para a formação de uma fita completamente nova. A replicação do DNA ocorre na direção de 5´ para 3´, ao longo de cada fita, pela adição sequencial de trifosfatos de desoxirribonucleosídeos complementares.

Finalmente, são formadas duas duplas hélices completas de DNA, que contêm informação genética idêntica. A fidelidade na replicação do DNA é de extrema importância, porque qualquer erro, chamado *mutação*, resultará na cópia de sequências erradas de DNA para as células-filhas. A alteração em um único par de bases é chamada *mutação de ponto*, a qual pode resultar em um de dois tipos de mutação (Fig. 3-4). A alteração de um único aminoácido como consequência de uma mutação de ponto é chamada *mutação de sentido equívoco*. Mutações de sentido equívoco podem causar alterações na estrutura da proteína que levam à alteração da atividade biológica. Se a mutação de ponto resultar na substituição de um códon de aminoácido por um códon de interrupção, é chamada *mutação sem sentido*. Mutações sem sentido levam à parada prematura da tradução e resultam geralmente em perda da proteína codificada. Se ocorrer adição ou deleção de alguns pares de bases, é chamada *mutação de deslocamento*, a qual leva à introdução de aminoácidos não relacionados ou um códon de interrupção (Fig. 3-4). Algumas mutações são silenciosas e não afetarão a função do organismo. Vários mecanismos de revisão são usados para eliminar erros durante a replicação do DNA.

Síntese de RNA e de Proteínas

No início da década de 1940, os geneticistas demonstraram que os genes especificam a estrutura das proteínas individuais. A transferência da informação do DNA para a proteína começa com a síntese de uma molécula intermediária chamada *RNA*. O RNA, à semelhança do DNA, é constituído por uma sequência linear de nucleotídeos compostos de quatro bases complementares. O RNA difere do DNA em dois pontos:

1. A sua estrutura de açúcar-fosfato contém o açúcar ribose, em vez do açúcar desoxirribose.
2. A timina (T) é substituída pela uracila (U), uma base muito semelhante, que faz par com a adenina (A).

As moléculas de RNA são sintetizadas do DNA por um processo conhecido como *transcrição do DNA*, que utiliza uma fita de DNA como molde. A transcrição do DNA difere da replicação do DNA, na medida em que o RNA é sintetizado como uma molécula de fita única e relativamente curta, em comparação com o DNA. É feita a transcrição de várias classes de RNA, incluindo o mRNA (RNA mensageiro), o tRNA (RNA transportador) e o rRNA (RNA ribossômico). Embora todas as moléculas de RNA estejam envolvidas na tradução da informação do RNA para a proteína, apenas o mRNA serve como molde. A síntese de RNA é um processo altamente seletivo, sendo apenas cerca de 1% das sequências de nucleotídeos de todo o DNA humano transcrito para sequências funcionais de RNA. As sequências de nucleotídeos de DNA que codificam proteínas são chamadas *éxons* e são separadas por sequências não codificantes, chamadas *íntrons* (Fig. 3-2). Após a transcrição do RNA, as sequências de íntrons são removidas por enzimas processadoras de RNA (Fig. 3-5). Essa etapa de processamento do RNA, denominada

Sequências do tipo selvagem

```
Aminoácido  N-Phe Arg  Trp  Ile  Ala  Asn-C
mRNA        5'–UUU CGA UGG AUA GCC AAU–3'
DNA         3'–AAA GCT ACC TAT CGG TTA–5'
            5'–TTT CGA TGG ATA GCC AAT–3'
```

Sentido equívoco

```
3'–AAT GCT ACC TAT CGG TTA–5'
5'–TTA CGA TGG ATA GCC AAT–3'
N-Leu  Arg Trp  Ile  Ala  Asn-C
```

Sem sentido

```
3'–AAA GCT ATC TAT CGG TTA–5'
5'–TTT CGA TAG ATA GCC AAT–3'
N-Phe  Arg Stop
```

Deslocamento por adição

```
3'–AAA GCT ACC ATA TCG GTT A–5'
5'–TTT CGA TGG TAT AGC CAA T–3'
N-Phe  Arg Trp  Tyr  Ser  Gln
```

Deslocamento por deleção

```
         GCTA
         CGAT
3'–AAA ▲ CCT ATC GGT TA–5'
5'–TTT   GGA TAG CCA AT–3'
N-Phe    Gly Stop
```

Figura 3-4 Diferentes tipos de mutações. Mutações de ponto envolvem alteração em um único par de bases. Pequenas adições ou deleções de vários pares de base afetam diretamente a sequência de somente um gene. Uma sequência de peptídeos do tipo selvagem e o mRNA e DNA que a codificam são mostradas no *topo*. Os nucleotídeos e os resíduos de aminoácidos alterados estão contidos numa *caixa*. Mutações de sentido equívoco levam a uma alteração num único aminoácido na proteína codificada. Numa mutação sem sentido, uma alteração na base de um nucleotídeo leva à formação de um códon de interrupção (*stop*), que resulta na terminação prematura da translação, gerando deste modo uma proteína truncada. Mutações de deslocamento envolvem a adição ou deleção de qualquer número de nucleotídeos que não seja um múltiplo de três, causando assim uma alteração na estrutura de leitura. (De Lodish HF, Baltimore D, Berk A, et al (eds): Molecular Cell Biology, 3rd ed. New York, Scientific American, 1998, p 267, com permissão.)

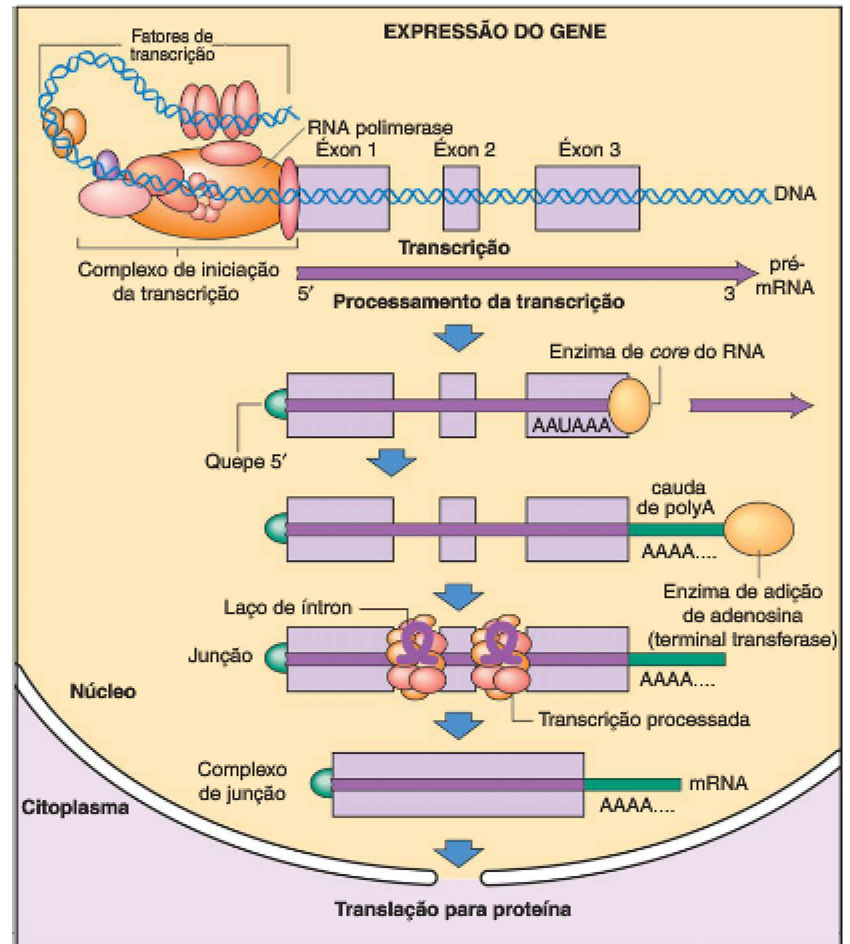


Figura 3-5 Processo de transcrição do gene. A expressão do gene inicia-se com a ligação de múltiplos fatores proteicos a sequências intensificadoras (*enhancer*) e a sequências promotoras (*promoter*). Esses fatores ajudam a formar o complexo de iniciação da transcrição, o qual inclui a enzima RNA polimerase e múltiplas proteínas associadas à polimerase. A transcrição primária (pré-mRNA) inclui ambas as sequências éxon e íntron. O processamento pós-transcrição inicia-se com mudanças em ambas as extremidades da transcrição de RNA. Na extremidade 5´, as enzimas adicionam um quepe (*cap*) especial de nucleotídeo; na extremidade 3´, uma corta o pré-mRNA aproximadamente 30 pares de bases após a sequência AAUAAA do último éxon. Outra enzima adiciona uma cauda de poliadenilato (polyA, *polyadenylate*), a qual consiste em 200 nucleotídeos de adenina. A seguir, os complexos de junção (*spliceosomes*) removem os íntrons pelo corte do RNA nos limites entre éxons e íntrons. O processo de excisão forma laços das sequências de íntrons. O mRNA unido está então maduro e pode deixar o núcleo para fazer a translação de proteínas no citoplasma. (Adaptado com permissão de Rosenthal N: Regulation of gene expression. N Engl J Med 331:932, 1994. Copyright © 1994 Massachusetts Medical Society. Todos os direitos reservados.)

montagem do RNA, ocorre no núcleo. Embora cada célula contenha o mesmo material genético, somente genes específicos são transcritos. A transcrição do RNA é controlada por proteínas reguladoras que se ligam a sítios específicos do DNA próximos à sequência de codificação de um gene. A complexa regulação da transcrição dos genes ocorre durante o desenvolvimento e a diferenciação dos tecidos e permite padrões diferenciais de expressão genética.

Uma vez no citoplasma, o RNA orienta a síntese de uma determinada proteína por um processo chamado *tradução do RNA*. A sequência de nucleotídeos do mRNA é traduzida para a sequência de aminoácidos de uma proteína. Cada tripleto de nucleotídeos (grupo de três nucleotídeos) forma um códon, que especifica um aminoácido. Devido ao fato de o RNA ser composto de quatro tipos de nucleotídeos, existem 64 possíveis tripletos de códon (4 × 4 × 4). Entretanto, só 20 aminoácidos são mais encontrados em proteínas, de modo que a maior parte dos aminoácidos é especificada por vários códons. A regra pela qual diferentes códons são traduzidos para aminoácidos é chamada *código genético* (Tabela 3-2).

A tradução proteica exige um ribossomo, que é formado por mais de 50 diferentes proteínas e várias moléculas de rRNA. Os ribossomos ligam uma molécula de mRNA ao códon de iniciação (AUG) e iniciam a tradução na direção 5´ para 3´. A síntese proteica cessa quando é encontrado um dos três códons de terminação. A taxa de síntese proteica é controlada por fatores de iniciação que respondem ao ambiente externo, como o fator de crescimento e nutrientes. Esses fatores reguladores auxiliam a coordenar o crescimento e a proliferação celulares.

Controle da Expressão do Gene

O corpo humano é formado por milhões de células especializadas, cada uma exercendo funções predeterminadas. Isso é

Tabela 3-2 O Código Genético

PRIMEIRA POSIÇÃO (EXTREMIDADE 5′)	SEGUNDA POSIÇÃO U	C	A	G	TERCEIRA POSIÇÃO (EXTREMIDADE 3′)
U (uracila)	Phe	Ser	Tyr	Cys	U
	Phe	Ser	Tyr	Cys	C
	Leu	Ser	Stop	Stop	A
	Leu	Ser	Stop	Trp	G
C (citosina)	Leu	Pro	His	Arg	U
	Leu	Pro	His	Arg	C
	Leu	Pro	Gln	Arg	A
	Leu	Pro	Gln	Arg	G
A (adenina)	Ile	Thr	Asn	Ser	U
	Ile	Thr	Asn	Ser	C
	Ile	Thr	Lys	Arg	A
	Met	Thr	Lys	Arg	G
G (guanina)	Val	Ala	Asp	Gly	U
	Val	Ala	Asp	Gly	C
	Val	Ala	Glu	Gly	A
	Val	Ala	Glu	Gly	G

característico de todos os organismos multicelulares. Em geral, os diferentes tipos de células humanas contêm o mesmo material genético (*i. e.*, DNA), embora elas sintetizem e acumulem diferentes conjuntos de moléculas de RNA e de proteína. Essa diferença na expressão genética determina se uma célula será um hepatócito ou um colangiócito. A expressão genética pode ser controlada nas seis principais etapas do caminho de síntese do DNA para RNA e para proteína.[4,5] O primeiro controle ocorre no nível da transcrição do gene, que determina quando e com que frequência um dado gene é transcrito para moléculas de RNA. A próxima etapa é o controle de processamento do RNA, o qual regula quantas moléculas de mRNA maduro são produzidas no núcleo. A terceira etapa é o controle do transporte do RNA, que determina que moléculas de mRNA maduro são exportadas para o citoplasma, onde ocorre a síntese proteica. A quarta etapa envolve o controle da estabilidade do mRNA, o qual determina a taxa de degradação do mRNA. A quinta etapa envolve o controle da tradução, que determina com que frequência o mRNA é traduzido pelos ribossomos para formar proteínas. A etapa final corresponde ao controle pós-tradução, que regula a função e o destino das moléculas de proteína.

O controle da transcrição do gene é a etapa de regulação mais bem estudada da maioria dos genes. A síntese de RNA começa com a reunião e a ligação do *maquinário de transcrição geral* à região *promotora* de um gene (Fig. 3-5). A região promotora está localizada antes do local de iniciação de transcrição, na extremidade 5′ do gene e consiste em uma extensão de sequência de DNA composta basicamente de nucleotídeos T e A (*i. e.*, o *compartimento TATA*). O maquinário de transcrição geral é composto de várias proteínas, incluindo a RNA polimerase II e proteínas de transcrição geral. Esses fatores de transcrição geral são abundantemente expressos em todas as células e são necessários para a transcrição da maior parte dos genes de mamíferos. A taxa de reunião do maquinário de transcrição geral junto à região promotora determina a taxa de transcrição, a qual é regulada pelas *proteínas reguladoras dos genes*. Em contraste com o pequeno número de proteínas de transcrição geral, existem milhares de diferentes proteínas reguladoras dos genes. A maioria liga-se a sequências específicas de DNA, chamadas *elementos reguladores*, ativando ou reprimindo a transcrição.

As proteínas reguladoras dos genes são expressas em pequenas quantidades numa célula, e diferentes seleções de proteínas são expressas em diferentes tipos de células. De maneira similar, diferentes combinações de elementos reguladores estão presentes em cada gene, permitindo controle diferencial da transcrição genética. Muitos genes humanos possuem mais de 20 elementos reguladores; alguns ligam-se a ativadores da transcrição, ao passo que outros se ligam a repressores da transcrição. Em última análise, o equilíbrio entre ativadores e repressores da transcrição determina a taxa de transcrição, a qual pode variar por um fator de mais do que 10^6 entre os genes que são expressos e aqueles que são reprimidos. A maior parte dos elementos reguladores está localizada longe (*i. e.*, a milhares de bases de nucleotídeos) do promotor. Esses elementos reguladores distantes são trazidos para a proximidade do promotor pelo encurvamento do DNA, permitindo assim o controle da atividade do promotor. Em síntese, a combinação de elementos reguladores e os tipos de proteínas reguladoras do gene expressas determinam onde e quando um gene será transcrito.

O controle pós-tradução é outro passo importante na regulação da expressão do gene, porque muitas proteínas são modificadas, de uma forma ou de outra.[6] Modificações tais como clivagem proteolítica, formação de dissulfetos, glicosilação, lipidificação e biotinilação permitem que a proteína atinja a conformação estrutural apropriada, essencial para a sua atividade biológica. A complexidade da regulação é bastante aumentada por modificações adicionais nos aminoácidos, que podem ocorrer em múltiplos sítios de uma proteína. Fosforilação, acetilação, metilação, ubiquitinação e sumoilação são alguns exemplos de modificações nos aminoácidos.

TECNOLOGIA DE DNA RECOMBINANTE

Os avanços na tecnologia de DNA recombinante, que se iniciaram nos anos de 1970, facilitaram muito o estudo do genoma humano. Agora é prática rotineira em laboratórios de biologia molecular recortar uma região específica de DNA, produzir cópias ilimitadas dela e determinar as suas sequências de nucleotídeos. Além disso, genes isolados podem ser alterados (por engenharia genética) e transferidos de volta para células em cultura ou para células germinativas de um animal ou de uma planta, de modo que o gene alterado seja herdado como parte do genoma do organismo. A parte mais importante da tecnologia de DNA recombinante é a capacidade de cortar o DNA em locais específicos pelas nucleases de restrição, amplificar rapidamente as sequências de DNA, determinar rapidamente as sequências de nucleotídeos, clonar um fragmento de DNA e criar uma sequência de DNA.[7]

Nucleases de Restrição

Nucleases de restrição são enzimas bacterianas que cortam a dupla hélice de DNA em sequências específicas de quatro a oito nucleotídeos. Foram isoladas mais de 400 nucleases de diferentes espécies de bactérias e ela reconhecem mais de 100 diferentes sequências específicas. A enzima de restrição protege a célula bacteriana do DNA estranho, enquanto o DNA nativo é protegido da clivagem pela metilação em nucleotídeos vulneráveis. As enzimas de restrição comumente utilizadas muitas vezes reconhecem uma sequência palindrômica de seis pares de bases, tais como GAATTC. Cada nuclease de restrição corta uma molécula de DNA em uma série de fragmentos específicos. Esses fragmentos têm finais adesivos ou bruscos, dependendo da enzima de restrição, e podem ser novamente ligados a outros fragmentos de DNA que tenham as mesmas extremidades adesivas (Fig. 3-6, painel superior). Utilizando uma combinação de diferentes enzimas de restrição, pode ser criado um

mapa de restrição de cada DNA, facilitando assim o isolamento de genes individuais. As nucleases de restrição também têm sido usadas para a manipulação de genes individuais.

Reação em Cadeia da Polimerase

Uma técnica engenhosa para amplificar rapidamente *in vitro* um segmento de uma sequência de DNA foi desenvolvida em 1985 por Saiki e colaboradores.[8] Esse método, chamado *reação em cadeia da polimerase (polymerase chain reaction, PCR)*, pode amplificar de forma enzimática um segmento de DNA um bilhão de vezes.[9] A técnica de PCR tornou-se possível graças à disponibilidade da polimerase termoestável purificada do DNA de bactérias e à capacidade de sintetizar pequenos segmentos de DNA (oligonucleotídeos). O princípio da técnica de PCR está ilustrado no painel inferior da Figura 3-6.

Para amplificar um segmento de DNA, devem ser sintetizados dois oligonucleotídeos de fita única, ou *primers*, cada um planejado para complementar uma fita da dupla hélice de DNA e ficando cada um em lados opostos da região a ser amplificada. A mistura para a reação de PCR é formada pela sequência de DNA de dupla fita (o molde), por dois oligonucleotídeos *primers* de DNA (termoestáveis), pela DNA polimerase e pelos quatro tipos de trifosfato desoxirribonucleotídeos. Cada ciclo de amplificação envolve três etapas termicamente controladas. Primeiro, a mistura da reação é aquecida por pouco tempo a 94°C para separar a estrutura de dupla hélice do molde de DNA em duas fitas isoladas. A seguir, a mistura da reação é resfriada abaixo de 55°C, o que resulta na hibridização dos dois *primers* de DNA com as sequências complementares de cada fita do molde de DNA. Finalmente, a reação é aquecida a 72°C, para permitir a síntese de DNA no sentido da sequência que se inicia com cada *primer*. Cada ciclo de PCR demora cerca de 5 minutos e resulta na duplicação das moléculas de DNA de dupla fita, que servem como moldes para reações subsequentes. Depois de apenas 32 ciclos, é produzido mais de um bilhão de cópias do segmento de DNA desejado. A técnica de PCR não só é muito poderosa, como também é a técnica mais sensível para detectar a presença de uma única cópia de uma molécula de DNA ou de RNA numa amostra. Para detectar moléculas de RNA, elas devem primeiro ser transcritas para as sequências de DNA complementar com a enzima *transcriptase reversa*. O número de aplicações da técnica de PCR na pesquisa e na clínica continua a crescer. Em laboratórios de biologia molecular, o PCR tem sido usado em clonagem direta de DNA, mutagênese *in vitro*, engenharia de DNA, análise de variações de sequência alélica e sequenciamento de DNA. As técnicas de PCR também são usadas em muitas aplicações clínicas, incluindo o diagnóstico de doenças genéticas, exames de agentes infecciosos e impressão digital genética em amostras forenses.

Sequenciamento do DNA

O DNA codifica a informação para as proteínas e, em última análise, o fenótipo de um ser humano. Cada gene pode conter acima de 3.000 bases de nucleotídeos. A identificação das sequências de nucleotídeos de um fragmento de DNA tem sido possível graças ao desenvolvimento de técnicas rápidas que utilizam a capacidade de separar moléculas de DNA de diferentes tamanhos, mesmo as moléculas que diferem apenas em um único nucleotídeo. Atualmente, o método-padrão para sequenciamento do DNA é baseado em um método enzimático que exige síntese de DNA *in vitro*. Esse método é rápido e pode ser automatizado para permitir sequenciamento de grandes segmentos de DNA. Com essas técnicas é possível determinar os limites de um gene e a sequência de aminoácidos da proteína que ele codifica. Técnicas de sequenciamento permitiram a identificação

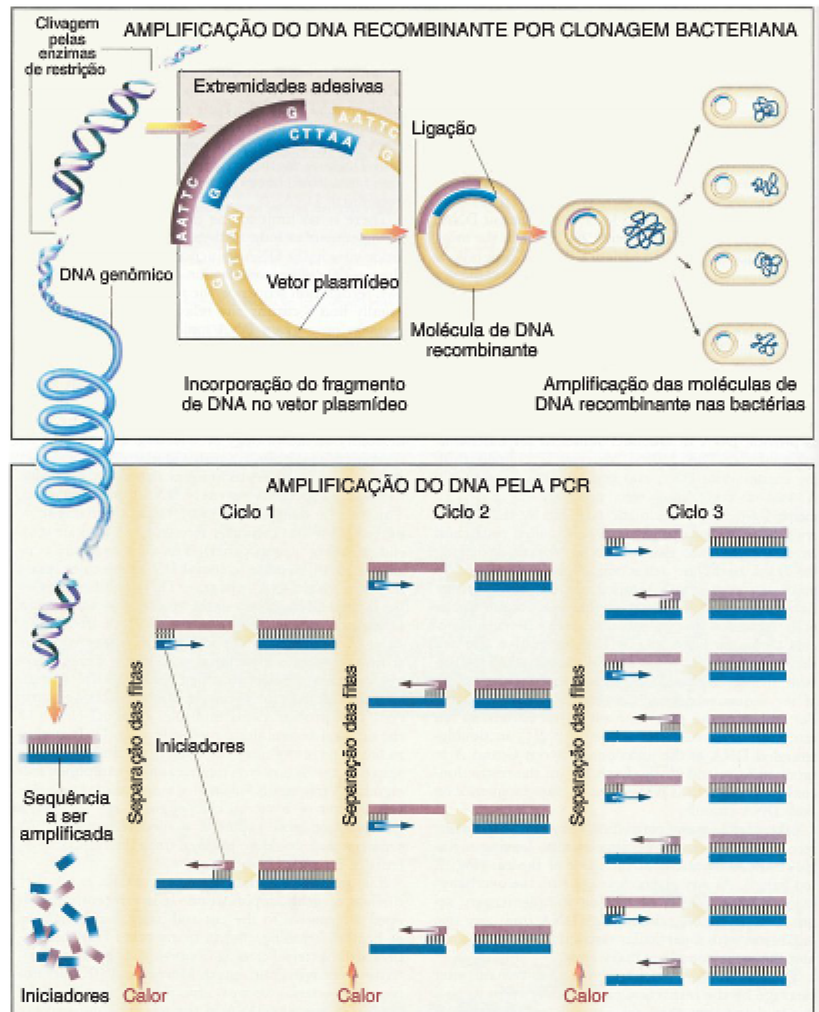


Figura 3-6 **Amplificação do DNA recombinante e amplificação pela reação em cadeia da polimerase (PCR). No *alto*, o segmento de DNA a ser amplificado é separado do DNA genômico à sua volta por clivagem com uma enzima de restrição. Os cortes enzimáticos produzem frequentemente extremidades com reentrâncias e "adesivas". No exemplo mostrado, a enzima de restrição *Eco*RI reconhece a sequência GAATTC e corta cada uma das fitas entre G (guanina) e A (adenina); as duas fitas de DNA genômico são mostrados em *preto* (C denota citosina e T denota timina). A mesma enzima de restrição corta o DNA circular do plasmídeo (*cinza*) num único local, produzindo deste modo extremidades adesivas que são complementares às extremidades adesivas do fragmento do DNA genômico. O DNA genômico cortado e o restante do plasmídeo, quando misturados na presença de uma enzima ligase, formam ligações leves em cada um dos lados da junção plasmídeo-DNA genômico. Essa nova molécula — DNA recombinante — é transportada para dentro de bactérias, que replicam o plasmídeo à medida que elas crescem em cultura. *Embaixo*, a sequência de DNA a ser amplificada é selecionada por *primers*, que são oligonucleotídeos sintéticos curtos que correspondem às sequências que estão ao lado do DNA a ser amplificado. Depois que um excesso de *primers* é adicionado ao DNA, junto com uma DNA polimerase termoestável, tanto as fitas de DNA genômico quanto dos *primers* são separadas pelo calor e deixadas esfriar. Uma polimerase termoestável alonga os *primers* de cada uma das fitas, produzindo assim duas novas moléculas idênticas de DNA de dupla fita e dobrando o número de fragmentos de DNA. Cada ciclo demora apenas alguns poucos minutos e dobra o número de cópias do fragmento original de DNA.** (De Rosenthal N: Tools of the trade — recombinant DNA. N Engl J Med 331:316, 1994. Copyright © 1994 Massachusetts Medical Society. Todos os direitos reservados.)

e a síntese *in vitro* de importantes proteínas, como insulina, interferon, hemoglobina e hormônios de crescimento.

Clonagem do DNA

Técnicas de clonagem de DNA permitem a identificação de um gene específico no genoma humano. Primeiro, são produzidos fragmentos de DNA pela digestão de todo o conteúdo de DNA de uma célula com uma nuclease de restrição. Os fragmentos de DNA são unidos a um elemento genético autorreplicável (um vírus ou um plasmídeo) que também é digerido com a mesma nuclease de restrição. Vírus ou plasmídeos são pequenas moléculas circulares de DNA que ocorrem naturalmente e podem replicar-se rapidamente quando introduzidas em células bacterianas. São vetores úteis para propagar um segmento de DNA. Uma vez que os fragmentos de DNA sejam inseridos nos vírus ou plasmídeos, eles são introduzidos em bactérias, que foram transitoriamente tornadas permeáveis ao DNA. Essas bactérias transfectadas são capazes de produzir grande número de cópias de vírus ou plasmídeos que contêm o fragmento de DNA. Com esse método, pode ser criada uma coleção de plasmídeos bacterianos que contenham o genoma humano completo. Essa biblioteca de DNA humano pode então ser usada para identificar genes específicos.

Engenharia do DNA

Uma das aplicações mais importantes da tecnologia do DNA recombinante é a capacidade de produzir novas moléculas de DNA de qualquer sequência por meio da engenharia do DNA. Novas moléculas de DNA podem ser sintetizadas tanto pelo método de PCR quanto pelo uso de sintetizadores automatizados de oligonucleotídeos. O PCR pode ser usado para amplificar qualquer segmento conhecido do genoma humano e para redesenhar as suas duas extremidades. Sintetizadores automatizados de oligonucleotídeos permitem a produção rápida de moléculas de DNA com até 100 nucleotídeos de comprimento. A sequência de tais moléculas sintéticas de DNA é inteiramente determinada pelo experimentador. Moléculas maiores de DNA são formadas pela combinação de duas ou mais moléculas de DNA que possuem extremidades coesivas complementares, criadas pela digestão por enzima de restrição. Uma aplicação muito importante da engenharia de DNA é a síntese de grandes quantidades de proteínas celulares para aplicação médica. A maioria das proteínas celulares é produzida em pequenas quantidades nas células humanas, o que torna difícil a purificação e o estudo dessas proteínas. Entretanto, com a engenharia do DNA, é possível introduzir um gene humano em um vetor de expressão que é modificado para conter um promotor altamente ativo. Quando o vetor é transfectado para dentro de bactérias, leveduras ou células de inseto ou de mamífero, ele inicia a produção de uma grande quantidade de mRNA do gene humano, levando assim à produção de grande quantidade de proteína. Com esses vetores de expressão, é possível fazer uma única proteína que seja responsável por 1% a 10% do total de proteína da célula. A proteína pode facilmente ser purificada e utilizada para estudos científicos ou aplicações clínicas. Proteínas com uso na medicina, como insulina humana, hormônio de crescimento, interferon e antígenos virais para vacinas, foram produzidas modificando vetores de expressão que contêm esses genes específicos.

Técnicas de engenharia de DNA também são importantes para resolver problemas de biologia celular. Um dos desafios fundamentais da biologia celular é identificar as funções biológicas da proteína produzida por um gene. Utilizando técnicas de engenharia de DNA, agora é possível alterar a sequência de codificação de um gene a fim de alterar as propriedades funcionais da proteína por ele produzida ou a região reguladora de um gene e assim alterar o padrão de sua expressão na célula. A sequência de codificação de um gene pode ser alterada de forma tão sutil que a proteína codificada pelo gene passará a ter somente uma ou poucas alterações em sua sequência de aminoácidos. O gene modificado é então inserido num vetor de expressão e transfectado para dentro do tipo apropriado de célula para examinar a função da proteína que foi redesenhada. Com essa estratégia, pode-se analisar quais partes da proteína são importantes para processos fundamentais como enovelamento de proteína, atividade enzimática e regiões de interação com ligantes de proteína.

Animais Transgênicos

O teste definitivo da função de um gene é feito ou aumentando a sua expressão em um organismo e analisando o efeito que isso tem ou deletando o gene do genoma e avaliando as consequências. É muito mais fácil aumentar a expressão de um gene específico do que deletá-lo do genoma de um organismo.[10] Para superexpressar um gene, o fragmento de DNA que codifica esse gene, ou o *transgene*, deve ser construído com técnicas de DNA recombinante.[9,11] O fragmento de DNA deve conter todos os componentes necessários para a expressão eficiente do gene, incluindo uma região promotora e uma região reguladora, que dirige a transcrição.

O tipo de promotor utilizado pode determinar se o gene será expresso em muitos tecidos do animal transgênico ou apenas em um tecido específico. Por exemplo, a expressão seletiva no pâncreas acinar (ou exócrino) pode ser obtida colocando o promotor da amilase na porção 5´ da sequência codificante do transgene. Os fragmentos de DNA do transgene são então introduzidos dentro do pronúcleo masculino de um ovo fertilizado por meio de técnicas de microinjeção. Tipicamente, 2% a 6% dos embriões injetados terão o transgene integrado dentro do DNA de suas células germinativas. Os animais são então avaliados quanto à presença do transgene. A análise desses animais tem fornecido informações importantes sobre as funções de muitos genes humanos, bem como sobre modelos animais de doenças humanas. Por exemplo, animais transgênicos produzidos para superexpressar uma forma mutante do gene do precursor da proteína β-amiloide (o gene *APP*) apresentam alterações neuropatológicas similares às que ocorrem em pacientes com doença de Alzheimer. Esse modelo transgênico não apenas confirma o papel do gene *APP* no desenvolvimento da doença de Alzheimer, como é também um modelo para testar métodos de prevenção ou tratamento dessa doença.

Uma grande desvantagem do uso de animais transgênicos é que eles revelam apenas os efeitos dominantes do transgene, porque esses animais continuam tendo duas cópias normais do gene no seu genoma. Por isso, é muito útil produzir animais que não expressem ambas as cópias do gene específico.[12] Esses animais *nocauteados* são muito mais difíceis de desenvolver do que os animais transgênicos, e exigem técnicas dirigidas para o gene. Para nocautear um gene é importante modificá-lo pela engenharia de DNA, criando um gene não funcionante. Esse gene alterado é inserido em um vetor e, depois, em linhagens de células germinativas. Apesar de a maioria dos genes mutados ser inserida aleatoriamente em um cromossomo, raras vezes um gene mutado ocupará o lugar de uma das duas cópias do gene normal por *recombinação homóloga*. As células germinativas com uma cópia do gene normal e uma cópia do gene mutado darão origem a animais heterozigotos. São gerados machos e fêmeas heterozigotos, que podem depois ser cruzados, produzindo animais homozigotos para o gene mutado. Esses animais nocauteados podem ser estudados para determinar quais são as funções celulares que estão alteradas, quando comparados com animais normais, identificando,

assim, a função biológica do gene de interesse. A capacidade de produzir animais nocauteados, que têm falta de um gene normal conhecido, facilitou muito os estudos das funções de genes específicos de mamíferos.

Interferência do RNA

Visto que a maioria dos aproximadamente 30.000 a 40.000 genes humanos que podem codificar proteínas tem função desconhecida, descobrir suas atividades biológicas tem sido uma área de intensa investigação. A maneira mais efetiva de avaliar a função de um gene é utilizar a genética reversa (*i. e.*, a deleção dirigida da expressão de um gene específico) e examinar as consequências biológicas. Até recentemente, havia apenas algumas poucas abordagens de genética reversa disponíveis, tais como a recombinação homóloga e estratégias de oligonucleotídeos de sentido oposto. Cada uma dessas tecnologias tem limitações significativas, que fazem com que os estudos que utilizam a genética reversa sejam demorados e caros. Entretanto, uma nova e poderosa ferramenta foi desenvolvida em 1998 por Andrew Fire e Craig Mello, baseada no silenciamento de genes específicos por RNA de dupla fita (dsRNA, *double-stranded* RNA). Essa tecnologia, chamada *interferência do RNA* (RNAi, RNA *interference*), requer a síntese de um dsRNA que seja homólogo ao do gene-alvo. Uma vez incorporado pelas células, o dsRNA é cortado em moléculas de RNA de 21 a 23 nucleotídeos de comprimento, chamadas *RNAs curtos de interferência* (siRNAs, *short interfering RNAs*) por um complexo enzimático (Dicer-RDE-1) (Fig. 3-7).[15] A fita de sentido oposto do siRNA liga-se ao mRNA-alvo, levando à sua degradação por um complexo silenciador RNAi. Avanços recentes permitiram tanto o desenho direto e a síntese de siRNAs como a introdução desses siRNAs em vetores virais. Essa tecnologia não só transformará os estudos futuros de análise da função do gene, como também permitirá que possivelmente os siRNAs sejam utilizados como terapia gênica para silenciar a função de genes específicos.

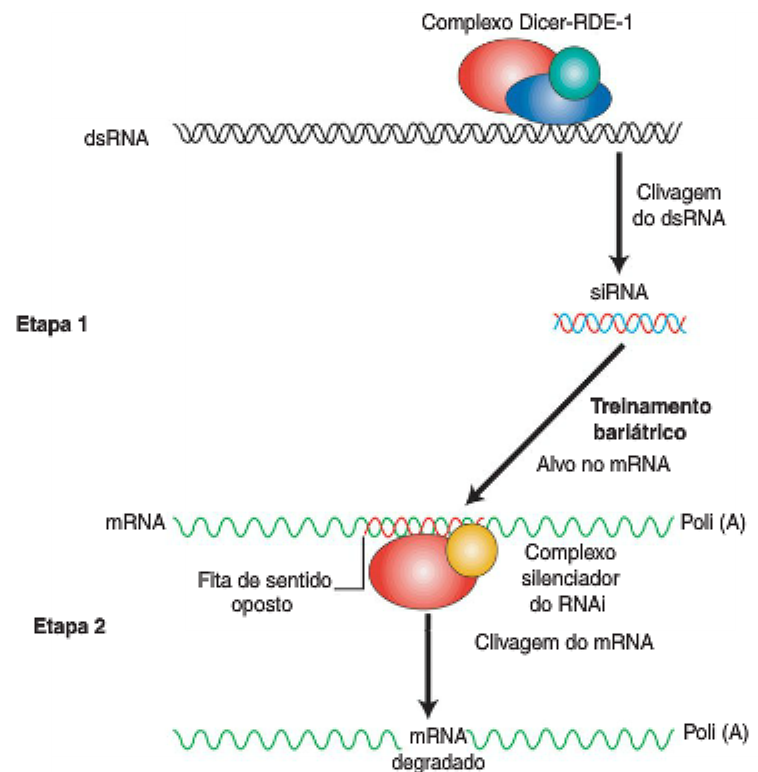


Figura 3-7 Interferência do RNA. O RNA longo de dupla fita *(dsRNA, double-stranded RNA)* é processado pelo complexo Dicer-RDE-1 formando RNA curto de interferência (siRNA). A fita de sentido oposto do siRNA é usada por um complexo silenciador de RNA de interferência (RNAi) para guiar a clivagem específica de mRNA, promovendo assim a degradação do mRNA. RDE-1, RNAi deficiente-1.

SINALIZAÇÃO CELULAR

O corpo humano é composto de bilhões de células que devem ser coordenadas para formar tecidos específicos. Tanto as células vizinhas quanto as distantes influenciam o funcionamento das demais células por meio de mecanismos de sinalização intercelular. Enquanto a sinalização celular normal garante a saúde do ser humano, a sinalização anormal pode levar a doenças, tais como o câncer. A utilização de técnicas moleculares poderosas tem melhorado a nossa compreensão dos sofisticados mecanismos de sinalização utilizados pelas células de mamíferos. Esta seção revê os princípios gerais da sinalização intercelular e analisa os mecanismos de sinalização de duas das principais famílias de proteínas de receptores da superfície celular.[16]

Ligantes e Receptores

As células comunicam-se entre si por meio de múltiplas moléculas de sinalização, incluindo proteínas, pequenos peptídeos, aminoácidos, nucleotídeos, esteróides, derivados de ácidos graxos e mesmo gases dissolvidos, tais como óxido nítrico e monóxido de carbono. Uma vez que essas moléculas sinalizadoras são sintetizadas e liberadas por uma célula, elas podem agir na célula que emite a sinalização (sinalização autócrina), afetar células adjacentes (sinalização parácrina) ou entrar na circulação sistêmica para agir em células-alvo distantes (sinalização endócrina). Essas moléculas sinalizadoras, também chamadas *ligantes*, ligam-se a proteínas específicas, chamadas *receptores*, que estão presentes ou na membrana ou no citoplasma das células-alvo. Quando o ligante se une ao receptor, este é ativado e gera uma cascata intracelular de sinais que alteram o comportamento da célula. Cada célula humana está exposta a centenas de diferentes sinais provenientes do seu meio, mas é geneticamente programada para responder somente a um conjunto específico de sinais. As células podem responder a um conjunto de sinais com proliferação, a outro com diferenciação e a um outro entrando em morte celular. Além disso, diferentes células podem responder ao mesmo conjunto de sinais com diferentes atividades biológicas.

A maioria dos sinais extracelulares é mediada por moléculas hidrofílicas que se ligam a receptores na superfície das células-alvo. Esses receptores da superfície celular dividem-se em três classes, baseadas no mecanismo de transdução usado para propagar os sinais dentro da célula. Os *receptores acoplados a canais de íons* estão envolvidos na sinalização sináptica rápida entre células excitáveis eletricamente. Esses receptores formam canais de íons com porteiras que se abrem ou fecham rapidamente em resposta a neurotransmissores. Os *receptores acoplados à proteína G* regulam a atividade de outras proteínas de membrana por uma proteína reguladora chamada *proteína G*, que se liga ao trifosfato de guanosina.[17] Os *receptores acoplados a enzimas* atuam ou diretamente como enzimas ou associados a enzimas.[18,19] A maioria desses receptores é de proteína quinases, que fosforilam proteínas específicas da célula.

Alguns sinais extracelulares são pequenas moléculas hidrofóbicas, tais como hormônios esteróides, hormônios tireoidianos, retinóides e vitamina D. Eles comunicam-se com as células-alvo difundindo-se através da membrana plasmática e ligando-se a receptores proteicos intracelulares. Esses receptores citoplasmáticos têm estrutura semelhante e constituem a superfamília de receptores intracelulares. Ativados pelo ligante, os receptores

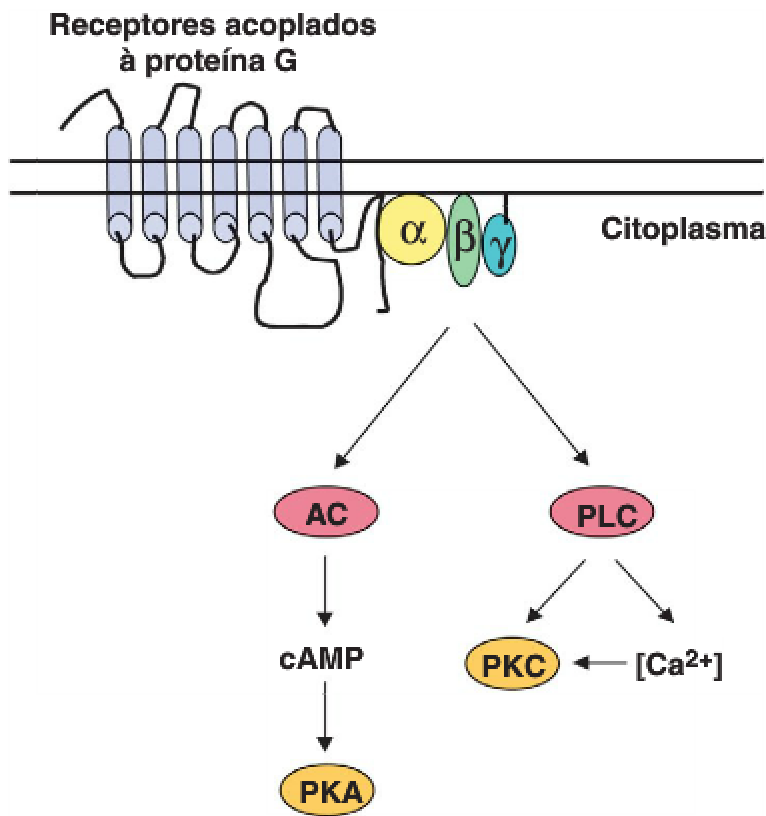


Figura 3-8 Via de sinalização dos receptores acoplados à proteína G. Os receptores acoplados à proteína G são proteínas com sete domínios transmembrânicos, que são ativadas pela ligação com o ligante. Os receptores ativados iniciam uma cascata de eventos que levam à amplificação do sinal original. Primeiro o receptor ativa uma proteína G trimérica, constituída pelas subunidades α, β e γ. As proteínas G podem ativar a adenilciclase (AC) para gerar monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) ou fosfolipase C (PLC, *phospholipase C*) e liberar cálcio intracelular. O cAMP pode ativar a proteína quinase A (PKA), enquanto o PLC ou o cálcio intracelular podem ativar a proteína quinase C (PKC).

intracelulares entram no núcleo, ligam-se a sequências específicas de DNA e regulam a transcrição do gene adjacente.

Alguns gases dissolvidos, como o óxido nítrico e o monóxido de carbono, atuam como sinalizadores locais, difundindo-se através da membrana plasmática e ativando enzimas intracelulares nas células-alvo. No caso do óxido nítrico, ele liga-se e ativa a enzima guanilciclase, levando à produção do mediador intracelular monofosfato cíclico de guanosina (cGMP, *cyclic guanosine monophosphate*).

Receptores Acoplados à Proteína G

Os receptores acoplados à proteína G constituem a maior família de receptores de superfície celular e medeiam as respostas celulares a uma ampla gama de moléculas sinalizadoras, incluindo hormônios, neurotransmissores e mediadores locais.[20] Esses receptores incluem receptores β-adrenérgicos e α_2-adrenérgicos e receptores de glucagon. Eles têm em comum uma estrutura similar, com um domínio extracelular que se liga ao ligante e um domínio intracelular que se liga a uma proteína G trimérica específica. Existem pelo menos seis proteínas G triméricas distintas, com base nos seus mecanismos de sinalização intracelular; cada uma delas é composta de três diferentes cadeias polipeptídicas, chamadas α, β e γ.[17] Ao ligar-se ao ligante, o receptor acoplado à proteína G ativa a sua proteína G trimérica (Fig. 3-8). A proteína G trimérica ativada altera a concentração de uma ou mais pequenas moléculas sinalizadoras intracelulares, chamadas *segundos mensageiros*.

Dois dos principais segundos mensageiros regulados pelos receptores acoplados à proteína G são o monofosfato cíclico de adenosina (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*) e o cálcio. O cAMP é sintetizado pela enzima adenilciclase e pode ser rapidamente degradado pela cAMP fosfodiesterase.[21] O cálcio intracelular é armazenado no retículo endoplasmático e liberado para o citoplasma de acordo com sinalização apropriada. Algumas proteínas G triméricas podem ativar a adenilciclase, enquanto outras inibem a sua atividade. A proteína G trimérica também pode ativar a enzima fosfolipase C, o que produz as moléculas de sinalização necessárias para ativar a liberação de cálcio do retículo endoplasmático. A ativação da fosfolipase C também pode levar à ativação da proteína quinase C (PKC, *protein kinase C*), que inicia uma cascata de quinases. Alterações na concentração de cAMP ou de cálcio dentro da célula afetam diretamente a atividade de quinases específicas, que fosforilam proteínas-alvo. O resultado final é a alteração da atividade biológica dessas proteínas-alvo, o que leva a uma resposta biológica específica para molécula inicial de sinalização. Apesar das diferenças nos detalhes da sinalização, todos os receptores acoplados à proteína G usam uma complexa cascata de mediadores intracelulares que amplificam muito a resposta biológica aos sinais extracelulares iniciais.

Receptores Acoplados a Enzimas

Os receptores acoplados a enzimas são uma família diferente de proteínas transmembrânicas com estrutura similar. Cada proteína possui um domínio extracelular de ancoragem do ligante e um domínio citosólico que tanto pode ter atividade enzimática intrínseca como estar associado diretamente a uma enzima. Receptores associados a enzimas são classificados de acordo com o tipo de atividade enzimática utilizado na sua transdução de sinal intracelular. Alguns receptores têm atividade guanilciclase e geram cGMP como mediador intracelular. Outros possuem atividade tirosina quinase e estão associados a proteínas tirosina quinase, que fosforilam resíduos específicos de tirosina de proteínas intracelulares para propagar os sinais intracelulares. Finalmente, alguns receptores associados a enzimas possuem atividade serina/treonina quinase e podem fosforilar resíduos específicos de serina e treonina para transmitir os sinais intracelulares.

Os receptores da maioria dos fatores de crescimento conhecidos fazem parte da família dos receptores tirosina quinase.[18,19] Entre eles estão os receptores do fator de crescimento de epiderme (EGF, *epidermal growth factor*), do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF, *platelet-derived growth factor*), do fator de crescimento de fibroblastos (FGF, *fibroblast growth factor*), do fator de crescimento de hepatócitos (HGF, *hepatocyte growth factor*), da insulina, do fator de crescimento similar à insulina-I (IGF-I, *insulin-like growth factor-I*), do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) e do fator estimulante de colônias de macrófagos (M-CSF, *macrophage colony-stimulating factor*). Esses receptores de fatores de crescimento têm papel crucial durante o desenvolvimento normal e na homeostase dos tecidos. Além disso, muitos dos genes que codificam proteínas das cascatas de sinalização intracelular, que são ativadas por tirosina quinases de receptores, foram primeiro identificados como oncogenes em células de câncer. A ativação inadequada dessas proteínas leva a célula à proliferação excessiva.

De modo similar aos receptores acoplados à proteína G, os receptores de tirosina quinase usam uma complexa cascata de mediadores intracelulares para propagar e amplificar os sinais iniciais (Fig. 3-9). Quando se une ao ligante, o receptor da tirosina quinase transforma-se em dímero, o que ativa a quinase.

A quinase do receptor, uma vez ativada, inicia um sistema de ativação intracelular, que se inicia com a fosforilação cruzada dos resíduos de tirosina do domínio citoplasmático do receptor. Depois, pequenas proteínas de sinalização intracelular ligam-se a resíduos de fosfotirosina do receptor, formando um complexo multiproteico sinalizador que propaga o sinal para o núcleo. As proteínas Ras desempenham uma função de ligação fundamental na cascata de sinalização.[22] Uma vez ativadas, as proteínas Ras iniciam uma cascata de fosforilação serina/treonina que converge nas quinases de proteínas ativadas por mitógenos (MAP, *mitogen-activated protein*). As MAP quinases ativadas transmitem os seus sinais por meio da fosforilação de fatores de transcrição, levando assim à regulação da expressão gênica.

Como mencionado anteriormente, as células humanas integram muitos sinais extracelulares diferentes e respondem com diferentes comportamentos biológicos, tais como proliferação, diferenciação e morte celular programada. Nas seções a seguir, revisaremos os mecanismos que controlam esses importantes processos biológicos.

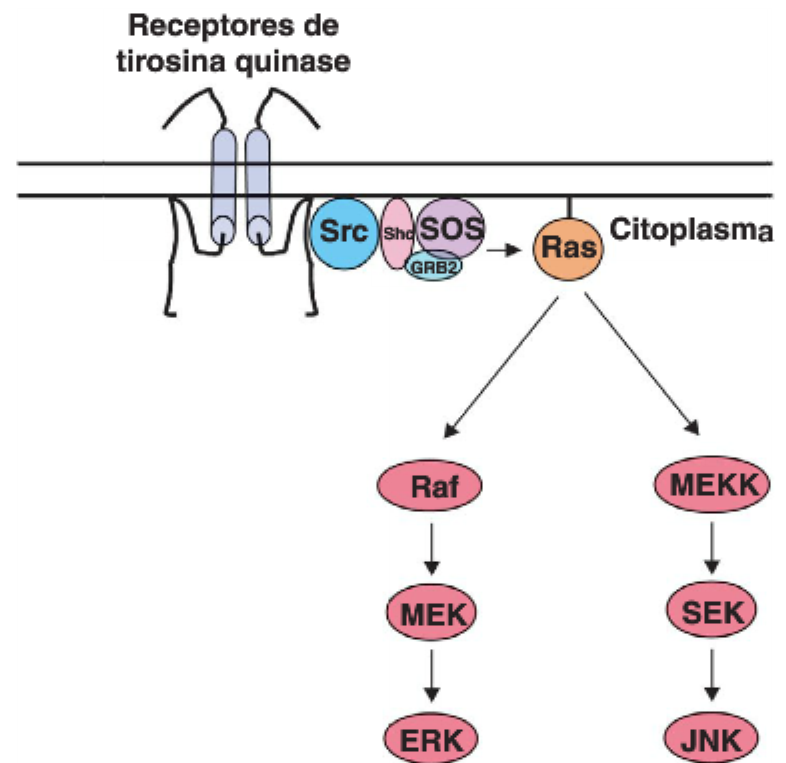


Figura 3-9 Via de sinalização dos receptores de tirosina quinase. Os receptores de tirosina quinase são proteínas simples, transmembrânicas, que formam dímero ao se ligarem com o ligante. Os receptores ativados ligam-se a várias proteínas (Src, Shc, SOS, GRB2) formando um complexo multiproteico de sinalização. Esse complexo proteico pode ativar a proteína Ras, que pode iniciar cascatas de quinases. Uma das cascatas de quinase inclui os membros Raf, MEK e ERK, enquanto a outra inclui as proteínas MEKK, SEK e JNK.

CICLO DE DIVISÃO CELULAR

O ciclo de divisão celular é o modo fundamental pelo qual os organismos se propagam e pelo qual a homeostase dos tecidos é mantida. O ciclo de divisão celular consiste em uma sequência organizada de processos biológicos complexos, tradicionalmente divididos em quatro fases distintas (Fig. 3-10). A replicação do DNA ocorre na fase S (S = síntese), enquanto a divisão nuclear e celular na fase mitótica, ou fase M. Os intervalos entre essas duas fases são chamados fases G_1 e G_2 (G = *gap*, intervalo). Após a divisão, as células entram na fase G_1, em que são capazes de receber sinais extracelulares e em que é feita a determinação se devem continuar a replicação do DNA ou sair do ciclo celular. Nesta seção, revisaremos as proteínas que regulam a progressão em cada fase do ciclo celular e como tais proteínas atuam nos principais pontos de controle desse ciclo. Depois, discutiremos como muitas proteínas do ciclo celular sofrem mutação ou são deletadas nos cânceres humanos.

Regulação do Ciclo de Divisão Celular pela Ciclina, pela Quinase Dependente de Ciclina e pelas Proteínas Inibidoras de Cdk

A progressão do ciclo celular das células dos mamíferos nessas fases específicas é controlada pela ativação e inativação sequencial de uma família altamente conservada de proteínas reguladoras, as quinases dependentes de ciclina (Cdks, *cyclin-dependent kinases*).[23] A ativação da Cdk requer a ligação de uma proteína reguladora (ciclina) e é controlada tanto por fosforilação positiva quanto negativa. As atividades da Cdk são inibidas por proteínas inibidoras de Cdk (CKIs). O complexo ativo ciclina/Cdk está envolvido na fosforilação de outras proteínas reguladoras do ciclo celular. As proteínas ciclinas são classificadas de acordo com as suas similaridades estruturais. Cada ciclina tem um padrão de expressão específico para cada fase do ciclo celular. Em contraste, as Cdks são expressas ao longo de todo o ciclo celular. As ciclinas, Cdks e CKIs formam as unidades reguladoras fundamentais do maquinário do ciclo celular.

Pontos de Controle do Ciclo Celular

Nas células que estão em proliferação, a progressão do ciclo celular é regulada em dois pontos de controle fundamentais, as transições G_1/S e G_2/M. A progressão do início até a metade de G_1 é dependente de Cdk4 e CdK6, que são ativadas pela associação de uma das ciclinas do tipo D, D1, D2 ou D3.[23] A progressão pela fase tardia de G_1 e a passagem para a fase S requer a ativação de Cdk2, que é sequencialmente regulada por ciclinas E e A, respectivamente. A ativação subsequente de Cdk1 (cdc2) por ciclina B é essencial para a transição de G_2 para a fase M. Existem duas famílias de CKIs: a família CIP/KIP e a família INK. As quatro proteínas INK conhecidas ($p15^{INK4B}$, $p16^{INK4A}$, $p18^{INK4C}$ e $p19^{INK4D}$) ligam-se seletivamente e inibem Cdk4 e Cdk6 e são expressas por um padrão tecido-específico. Os três membros da família CIP/KIP ($p21^{CIP1}$, $p27^{KIP1}$ e $p57^{KIP2}$) têm em comum a conservação de um domínio amino-terminal, que é suficiente tanto para fazer a ligação de complexos ciclina/Cdk quanto para a inibição da atividade de quinases associadas a Cdk. Cada uma das proteínas CIP/KIP é capaz de inibir todas as Cdks conhecidas. Um dos principais alvos das Cdks de G_1 é a proteína supressora do tumor retinoblastoma (pRb), que pertence à família Rb das proteínas repressoras (pRb, p107 e p130).[24] Na sua forma hipofosforilada, as proteínas repressoras podem sequestrar fatores reguladores da transcrição do ciclo celular, incluindo heterodímeros das famílias de proteínas E2F e famílias DP.[25] A fosforilação do pRb, primeiro por quinases dependentes de ciclina D e depois por ciclina E/Cdk2 durante a fase tardia de G_1, leva à liberação de E2F/DP e à subsequente ativação de genes que participam da entrada na fase S.

Oncogenes e Genes Supressores de Tumor

Os genes que codificam as proteínas reguladoras do ciclo celular são frequentemente alvo de mutações nas transformações neoplásicas. Se o gene mutado causar câncer, ele é chamado *oncogene* e o seu correspondente normal é denominado *proto-oncogene*. Muitos proto-oncogenes já foram identificados e tipicamente eles

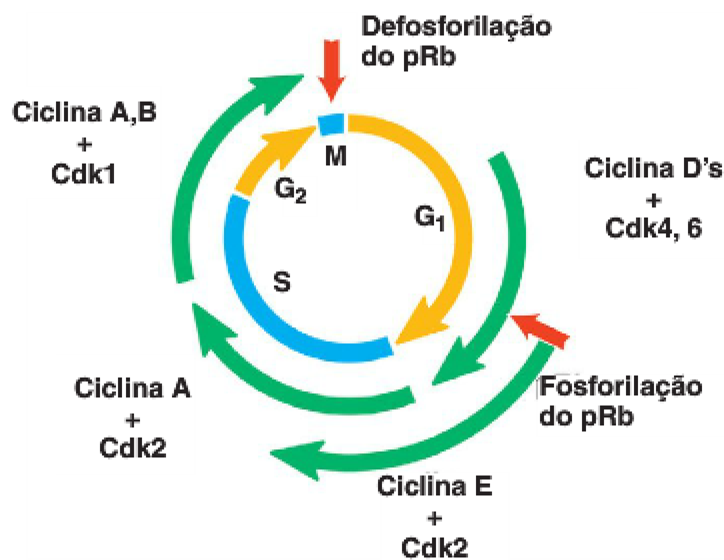


Figura 3-10 Mecanismos de regulação da progressão do ciclo celular de mamíferos. O ciclo celular é constituído de quatro fases: a fase G_1 (primeiro intervalo), a fase S (síntese de DNA), a fase G_2 (segundo intervalo) e a fase M (mitótica). A progressão pelo ciclo celular é regulada por uma família de proteínas serina/treonina quinases altamente conservadas, que são formadas por uma subunidade regulatória (as ciclinas) e uma subunidade catalítica (as ciclinas dependentes de quinases [Cdks]). A progressão do ciclo celular pode ser inibida por uma classe de reguladores, chamados *inibidores de ciclina quinase*, e pela fosforilação da proteína do retinoblastoma (pRb).

estão envolvidos na transmissão de sinais estimuladores de receptores de fatores de crescimento para o núcleo. Entre eles está a proteína de sinalização intracelular Ras e também a ciclina D1, que é uma proteína reguladora do ciclo celular. A mutação de uma única cópia de um proto-oncogene é suficiente para aumentar a proliferação celular, uma das marcas registradas do câncer. Vários genes que codificam proteínas inibidoras da proliferação celular, tais como pRb, p15 e p16, também controlam negativamente o ciclo da divisão celular. Esses genes são muitas vezes chamados *genes supressores de tumor*, porque previnem a proliferação celular excessiva e descontrolada. Tais genes estão inativados em algumas formas de câncer, ocasionando a perda do controle da proliferação. Contudo, de forma diferente dos proto-oncogenes, é necessário que ambas as cópias do gene supressor de tumor estejam deletadas ou inativadas para que ocorra a transformação maligna.

APOPTOSE

A proliferação celular deve ser balanceada por um processo apropriado de eliminação celular, para manter a homeostase dos tecidos. A morte fisiológica da célula é um caminho programado geneticamente, chamado *apoptose*. A apoptose tem sido implicada em várias funções fisiológicas, incluindo a remodelação de tecidos durante o desenvolvimento, a remoção de células senescentes e de células com danos genéticos irreparáveis e a manutenção da homeostase dos tecidos. Nesta seção, revisaremos as características biológicas e morfológicas da apoptose e o maquinário molecular que a controla.

Características Bioquímicas e Morfológicas da Apoptose

A apoptose é um processo fisiológico de eliminação de células, em contraste com a *necrose*, outra forma de morte celular. Necrose é uma forma de morte celular passiva, que não depende de trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*) e requer uma lesão não fisiológica aguda (*i.e.*, isquemia, lesão mecânica ou toxinas), que resulta na destruição das membranas do citoplasma e das organelas, com subsequente edema celular.[15] A lise de células necróticas libera o conteúdo do citoplasma e das organelas no meio extracelular, resultando em inflamação com necrose e destruição dos tecidos à volta. Em contraste, a apoptose é uma forma de morte celular altamente regulada e dependente de energia, que é geneticamente programada. As células apoptóticas sofrem a seguinte sequência de eventos morfológicos e bioquímicos:

1. Na fase inicial da apoptose, as células apresentam um citoplasma contraído e separam-se das células vizinhas. Uma das primeiras características bioquímicas das células apoptóticas é a apresentação de resíduos de fosfatidil serina na superfície externa de sua membrana plasmática. Foi proposto que esses sinalizadores intermediários possam estar envolvidos em alertar as células à volta sobre a ocorrência de apoptose.
2. Os eventos intermediários incluem a condensação da cromatina, que resulta em núcleos em forma de crescente e subsequente fragmentação nuclear. Durante essa fase, a ativação da endonuclease resulta na fragmentação do DNA em fragmentos internucleossomais com tamanho de 180 a 200 pares de bases.
3. Na fase final da apoptose, as células começam a fragmentar-se em pequenas vesículas envolvidas por membrana plasmática, chamadas *corpos apoptóticos*, que são então fagocitadas por células vizinhas e macrófagos sem induzir resposta inflamatória.

O maquinário molecular que governa a apoptose pode ser dividido em três partes (Fig. 3-11):

1. Sinalização da apoptose por um estímulo.
2. Regulação por fatores pró-apoptóticos e antiapoptóticos.
3. O maquinário de execução.

Esses eventos moleculares resultam nas características morfológicas e bioquímicas da célula apoptótica.

Estímulos Apoptóticos

Muitos estímulos ativam o processo de apoptose (Fig. 3-11), incluindo lesão do DNA pela radiação ionizante, privação de fator de crescimento e privação nutricional, ativação de certos receptores de morte (p. ex., receptor Fas [FasR] e receptor de fator de necrose tumoral [TNF-R1]), perturbações metabólicas ou do ciclo celular, estresse oxidativo e muitos agentes quimioterápicos. Sensores de sinais proximais no caminho apoptótico reconhecem esses estímulos. Esses sensores são os receptores de superfície celular que necessitam da ligação com o ligante e os sensores intracelulares que detectam a perda de um meio favorável para a sobrevivência ou um dano irreparável. A família do receptor de fator de crescimento de nervo (NGF, *nerve growth factor*)/fator de necrose tumoral (TNF) é o exemplo típico de sensores de sinal de receptor de membrana e inclui os receptores FasR e TNF-R1.[26] FasR é uma proteína de 45 kd que é expressa na superfície das células T ativadas, hepatócitos e enterócitos e pode ser expressa em tecidos como fígado, coração, pulmão, rim e intestino delgado.

Estudos extensos com o modelo de células T revelaram a cadeia de eventos da ativação de receptores. A ligação de um ligante promotor de morte com o receptor desencadeia o sinal de morte, resultando numa alteração de conformação na região intracelular do receptor. Essa alteração da estrutura da proteína

permite a ligação de proteínas citoplasmáticas de adaptação. Esses complexos receptor/proteínas de adaptação, como o domínio de morte ativado pelo Fas (FADD, *Fas-activated death domain*), catalisam a ativação de uma cadeia de proteases envolvidas na fase de execução da apoptose.[27] Entre os sensores de sinal intracelular está o gene supressor de tumor p53. A identificação de dano ao DNA ativa o p53, fazendo com que o ciclo celular pare na fase G_1, para permitir o reparo do DNA; porém, a irreparabilidade do dano leva a célula à morte por apoptose. Essa função diferencial pode ser um resultado dos níveis da expressão intracelular de p53. Finalmente, a falta de certos fatores de sobrevivência resulta no decréscimo dos sinais citoplasmáticos que partem dos receptores da superfície da célula, tais como os receptores de interleucina (IL-2), nas células T ativadas. Essa perda de sinais exógenos de sobrevivência resulta na ativação do programa endógeno de morte. Resultados semelhantes foram observados com a retirada do soro ou o bloqueio do receptor do fator de crescimento, e ambos induzem apoptose. Quaisquer que sejam os muitos diferentes sinais e sensores de sinal envolvidos na ativação da apoptose, cada um desses caminhos converge para ativar um processo central comum de execução, a cascata das caspases.

Caspases

Caspases, ou *c*isteína *asp*artato prote*ases* (*cysteine aspartate proteases*), são proteínas altamente conservadas reconhecidas inicialmente como o produto do gene *ced-3* do nematódeo *Caenorhabditis elegans*.[28] A sequência do *ced-3* possui homologia com a enzima conversora de IL-1β (ICE) dos mamíferos que é agora conhecida como *caspase-1*. Até agora são conhecidas 14 caspases de mamíferos, cada uma intimamente envolvida no caminho bioquímico conservado que intermedeia a morte celular por apoptose. Essas enzimas proteolíticas são sintetizadas como proenzimas inativas que precisam sofrer clivagem para sua ativação. Cada caspase ativada tem uma função específica, que pode sobrepor-se às funções de outras caspases. Essa sobreposição de funções mostra o significado evolutivo da apoptose. Os substratos proteicos clivados pelas caspases possuem um papel funcional nas características morfológicas e bioquímicas observadas nas células apoptóticas.

Como ilustrado na Figura 3-11, as caspases ativadas levam à destruição de proteínas do citoesqueleto e de proteínas estruturais, (α-fodrina e actina), de componentes estruturais do núcleo (NuMA e laminas) e de fatores de adesão celular (FAK). Elas induzem a interrupção do ciclo celular pela clivagem da proteína Rb, liberação citoplasmática de p53 pela quebra da proteína reguladora *double minute* 2 (MDM2) e subsequente translocação nuclear e ativação da PKC-δ. As enzimas de reparo do DNA, como a polipolimerase (ADP-ribose, *adenosine diphosphate [ADP]-ribose*) e o componente de 140 kd do complexo C de replicação do DNA, são inativadas por proteólise pelas caspases. Finalmente, a fragmentação do DNA é induzida por ativação e translocação nuclear de uma proteína citoplasmática de 45 kd chamada *fator de fragmentação do DNA* (*DFF, DNA fragmentation factor*). Embora não exista nenhuma caspase conhecida envolvida na redistribuição dos resíduos de fosfatidil serina na membrana plasmática, mostrou-se que os inibidores de caspases bloqueiam esse evento. Globalmente, o efeito líquido da ativação das caspases é fazer parar a progressão do ciclo celular, desativar os mecanismos homeostáticos e de reparo, iniciar a separação das células das estruturas teciduais vizinhas, desmontar os componentes estruturais e marcar a célula que está morrendo para ser fagocitada por células vizinhas e macrófagos.

A Família Bcl-2

O processo de apoptose é regulado pela expressão de certas proteínas intracelulares que pertencem à família de genes *Bcl-2* (Fig. 3-11).[29] O Bcl-2 é um potente inibidor de apoptose e é predominantemente expresso em colangiócitos, células epiteliais do cólon e células do ducto pancreático. O mecanismo preciso da inibição apoptótica pelo Bcl-2 não é conhecido, mas essa proteína é encontrada em membranas de organelas e pode funcionar como antioxidante, inibidor de proteases ou como porteiro, impedindo o maquinário apoptótico de entrar na organela-alvo. Outras proteínas dessa família são o Bcl-x_L, o Bcl-x_S, o Bax, o Bak e o Bad. O Bcl-x_L é um outro inibidor de apoptose. O Bcl-x_S, o Bax, o Bak e o Bad funcionam como reguladores pró-apoptóticos formando dímeros com o Bcl-2 e o Bcl-x_L e inibindo a sua função. Além disso, foi mostrado que a proteína pró-apoptótica Bax apresenta atividade formadora de canais em membranas lipídicas, atividade esta que é bloqueada pelo Bcl-2. Existe evidência crescente sugerindo que o equilíbrio ou a razão entre essas proteínas pró-apoptóticas e antiapoptóticas é importante para sinalizar para a célula se deve entrar em apoptose ou inibi-la.

O complexo maquinário molecular da apoptose, que envolve sinalização, regulação da ativação, promoção ou inibição e depois execução, é um processo cuidadosamente coreografado. Perturbações nesse processo, em qualquer uma dessas três fases, podem resultar na perda da via de eliminação da célula por apoptose. Como a apoptose é um regulador-chave do número de células e, portanto, da homeostase tecidual, é fácil ver como a desregulação da apoptose pode resultar em doenças.

PROJETO GENOMA HUMANO

Um dos mais significativos empreendimentos científicos de todos os tempos envolve a identificação e o sequenciamento do genoma humano inteiro. O Projeto Genoma Humano foi iniciado em 1990 e as primeiras versões da sequência de DNA do genoma humano foram publicadas em 2001.[30,31] O Projeto Genoma Humano tem tido um impacto significativo no campo da medicina, munindo os clínicos de um arsenal sem precedentes de informações genéticas que levarão, espera-se, a uma melhor compreensão e tratamento de uma variedade de doenças genéticas. Por exemplo, o Projeto Genoma Humano está trazendo novas informações sobre a variabilidade genética da população humana, identificando variantes de DNA, tais como polimorfismos de um único nucleotídeo (SNPs, *single nucleotide polymorphisms*), que ocorrem cerca de uma vez em cada 300 a 500 bases ao longo dos 3 bilhões de bases do genoma humano.[32] Acredita-se que os SNPs possam servir como marcadores genéticos para identificar genes de doença por estudos de cruzamento entre famílias ou pela descoberta de genes envolvidos em doenças humanas. Esses achados podem levar a um melhor rastreamento e ajudar a implementar terapia médica preventiva, na esperança de reduzir o desenvolvimento de certas doenças em pacientes predispostos. Acredita-se que conhecer a sequência do DNA humano permitirá aos cientistas compreender melhor um grande número de doenças. Com informações novas e técnicas para desvendar os mistérios da biologia humana, esse conhecimento acelerará drasticamente o desenvolvimento de novas estratégias para diagnóstico, prevenção e tratamento de doenças, não apenas para doenças em um único gene, mas para as complexas doenças mais comuns, tais como diabetes, doenças cardíacas e câncer, nas quais as diferenças genéticas podem contribuir para o risco de contrair a doença e para a resposta a terapias específicas.

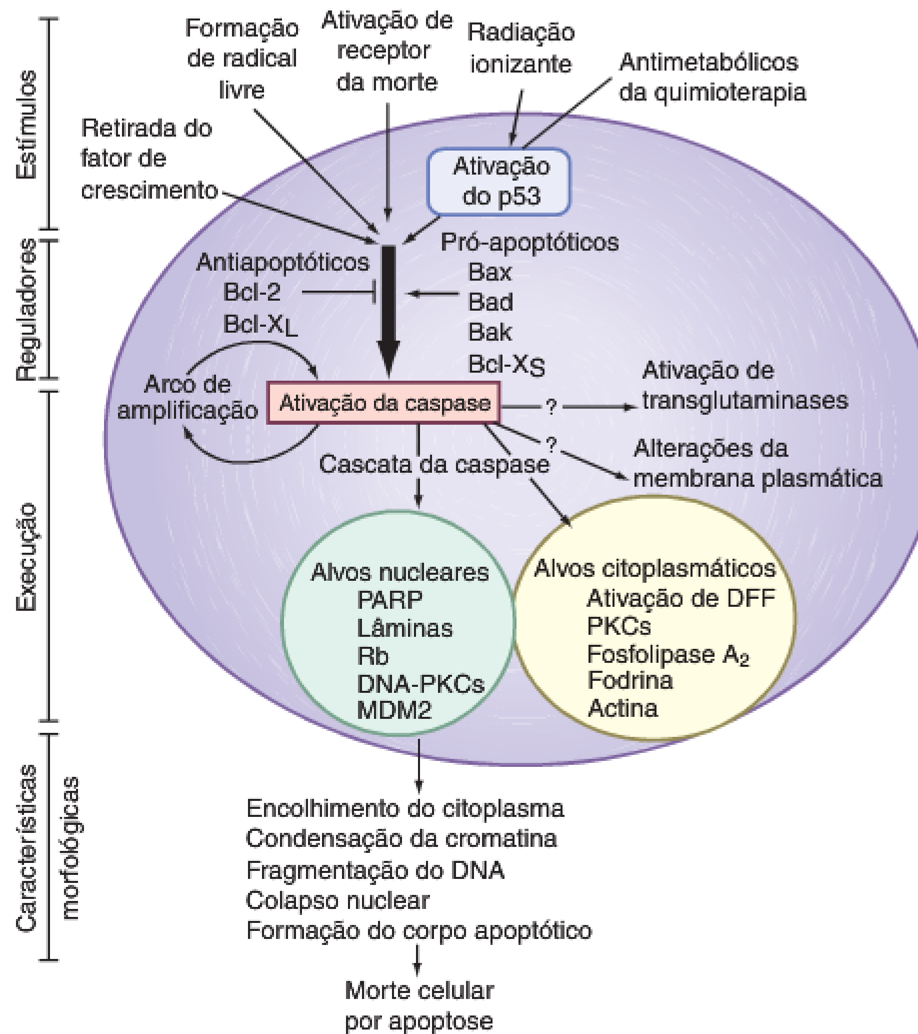


Figura 3-11 **A via apoptótica da morte celular. Os mecanismos moleculares envolvidos na apoptose dividem-se em três partes. Primeiro, os estímulos da via apoptótica incluem lesão do DNA por radiação ionizante ou agentes quimioterápicos (ativação do p53), ativação de receptores de morte celular, como Fas e o fator de necrose tumoral α, formação de radicais livres e perda da sinalização por fatores de crescimento. Segundo, a progressão desses estímulos para a via central de execução é regulada positiva ou negativamente pela expressão de proteínas da família Bcl-2. Terceiro, a fase de execução da apoptose envolve a ativação de uma família de proteases evolucionariamente conservadas chamadas *caspases*. A ativação das caspases tem como alvo várias proteínas nucleares e citoplasmáticas, ativando-as ou destruindo-as e levando assim às características morfológicas e bioquímicas da apoptose.** (De Papaconstantinou HT, Ko TC: Cell cycle and apoptosis regulation in GI cancers. In Evers BM [ed]: Molecular Mechanisms in Gastrointestinal Cancer. Austin, TX, Landes Bioscience, 1999, p 59, com permissão.)

A transição da genética para a genômica marca a evolução de uma compreensão dos genes isolados e de suas funções individuais para uma compreensão mais global das ações de múltiplos genes e seu controle dos sistemas biológicos. A tecnologia emanada do Projeto Genoma Humano está disponível para avaliar um conjunto de genes que podem alterar-se (aumentar ou diminuir) ao longo do tempo ou com o tratamento. A tecnologia que utiliza os assim chamados *chips* de DNA proporciona uma das abordagens mais promissoras para estudos em larga escala envolvendo variações genéticas, detecção de mutações genéticas heterogêneas e expressão gênica. Os *chips* de DNA, também chamados *microarranjos* (*microarrays*), consistem geralmente em uma fina camada de vidro ou de silicone do tamanho de um selo de carta, no qual fragmentos sintéticos de ácidos nucleicos estão ordenados.[33,34] Literalmente, milhares de genes podem ser avaliados em um único *chip* de DNA. Um exemplo clínico do uso de microarranjos inclui a detecção das variações de sequência do vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency virus*), mutações no gene p53 em tecido mamário e a expressão de genes do citocromo P-450. Além disso, a tecnologia dos microarranjos foi aplicada a comparações genômicas entre espécies, recombinações genéticas e análise em larga escala de número de cópias e expressão de um gene, assim como à expressão de proteínas no câncer.

À medida que a tecnologia do genoma passa do laboratório para o contexto clínico, novos métodos tornarão possível ler as instruções contidas no DNA de uma determinada pessoa. Tal conhecimento pode permitir predizer doenças futuras e alertar os pacientes e os profissionais de saúde que cuidam deles para iniciar a aplicação de estratégias preventivas. O perfil do DNA individual, assim como o perfil do DNA de tumores, pode proporcionar uma melhor estratificação dos pacientes para as terapias contra o câncer. O Projeto Genoma Humano seguramente terá um impacto importante em todas as áreas da medicina clínica. Todas as disciplinas cirúrgicas serão diretamente afetadas por essas informações. Focalizaremos alguns exemplos em que prevemos a ocorrência de grandes desenvolvimentos que influenciarão muito a nossa prática clínica.

Transplantes

Apesar dos avanços notáveis ocorridos na área dos transplantes, da procura de órgãos e da imunossupressão, a disponibilidade

de órgãos apropriados continua sendo um impedimento significativo. A demanda de órgãos e tecidos não pode ser preenchida apenas com a doação de órgãos. O xenotransplante foi proposto como uma possível solução para o problema da disponibilidade de órgãos apropriados para transplante. Alguns investigadores avaliaram a possibilidade do uso de órgãos xenotrasplantados. Entretanto, embora tenham sido relatados sucessos a curto prazo, não houve nenhum sobrevivente a longo prazo com o uso dessas técnicas. Os dados obtidos do Projeto Genoma Humano podem fazer com que os investigadores da área de transplante sejam capazes de modificar animais geneticamente para que possam ter combinações mais específicas de antígenos humanos. Acredita-se que no futuro possam ser criados animais cujo sistema imune tenha sido geneticamente modificado para ficar mais semelhante ao sistema imune dos humanos, eliminando assim a dependência de doadores de órgãos.

Outra possibilidade de abordagem do problema da doação de órgãos é o potencial de clonagem de órgãos. Com a recente clonagem de ovelhas e de bovinos, essa técnica tem recebido uma atenção considerável. Embora a questão da clonagem de um animal inteiro seja fascinante, a área que oferece a maior esperança para os pacientes de transplante é o crescente campo da biologia de células-tronco. Ao identificar células-tronco de interesse, a informação acumulada do Projeto Genoma Humano poderia fazer com que os cientistas sejam capazes de desenvolver técnicas de clonagem de órgãos que revolucionarão o campo dos transplantes. Essas células-tronco pluripotentes têm a capacidade de se dividir sem limite e originar muitos tipos de tecidos diferenciados e especializados com uma finalidade específica. Imagina-se que a identificação de células-tronco e a possível modificação dessas células por terapia gênica podem permitir aos pesquisadores a obtenção de tecidos específicos por engenharia genética.

Oncologia

Os resultados do Projeto Genoma Humano terão efeitos de longo alcance nos estudos diagnósticos, no tratamento e no aconselhamento dos pacientes com câncer e dos seus familiares.[34] Atualmente existem testes genéticos para muitas doenças, incluindo a doença de Tay-Sachs e a fibrose cística. Novos testes têm sido desenvolvidos para detectar a predisposição para mal de Alzheimer, câncer de cólon, câncer de mama e outras doenças. A identificação do genoma humano inteiro disponibilizará um recurso novo e poderoso que aumentará a nossa capacidade de rastrear grupos de alto risco e a população em geral.

Com a identificação de determinados grupos de alto risco para o desenvolvimento de câncer, os cirurgiões desempenharão um papel cada vez maior tanto na avaliação genética como na terapêutica final. A cirurgia profilática pode em breve tornar-se mais prevalente como tratamento de primeira linha na luta contra o câncer. Por exemplo, a descoberta da associação entre mutações no proto-oncogene *ret* e o carcinoma medular da tireoide hereditário tem possibilitado aos cirurgiões identificar os pacientes que eventualmente desenvolverão câncer medular da tireoide. O rastreamento genético de mutações do protooncogene *ret* em pacientes com síndrome da neoplasia endócrina múltipla tipo II permite que a tireoidectomia profilática seja feita num estádio mais precoce do processo de doença do que o permitido pelo rastreamento bioquímico tradicional. Outras áreas de interesse ativo incluem os exames em pacientes com polipose adenomatosa familiar, nos quais o momento e a extensão da terapia devem estar baseados na localização exata das mutações da polipose adenomatosa do cólon (APC, *adenomatous polyposis coli*). Além disso, exames adicionais permitirão que os investigadores determinem melhor outros genes que podem contribuir para essa síndrome. Outra área controversa é a do tratamento dos pacientes com mutações nos genes *BRCA-1* e *BRCA-2,* que predispõem ao câncer de mama. À medida que vão aumentando as informações a respeito das mutações nesses genes e das implicações clínicas dessas mutações, os protocolos de tratamento do câncer serão alterados de acordo com essas informações.

Cirurgia Pediátrica e Fetal

A identificação do genoma humano ajudará ainda nos exames diagnósticos e no rastreamento pré-natal. Com a identificação de fetos de risco para determinado número de doenças genéticas que podem ser identificadas, o Projeto Genoma Humano aumentará a pesquisa e atividade no campo da cirurgia fetal, pela expansão do conhecimento atual sobre as doenças genéticas e da taxa de intervenções cirúrgicas fetais, utilizando não somente as técnicas atuais, mas também a combinação ou o uso da terapia gênica somática. A manipulação intraútero de defeitos genéticos identificáveis pode, no futuro, tornar-se uma intervenção comum.

Proteômica

Uma ramificação importante do Projeto Genoma Humano é a compreensão da necessidade de examinar a expressão e a função do produto final do gene (*i.e.*, a proteína). Isso levou ao desenvolvimento do campo da proteômica, a qual é o estudo do proteoma. O termo *proteoma* foi cunhado pela primeira vez por Marc Wilkins em 1995 para descrever o conjunto de todas as proteínas de um organismo.[35] A importância da proteômica é enfatizada pelo fato de que praticamente todos os fenótipos e atividades celulares são dirigidas pelas proteínas.

A expressão e as modificações proteicas são reguladas sob condições fisiológicas normais (p. ex., diferenciação, apoptose e envelhecimento); elas são alteradas nas condições de estresse fisiopatológico e levam ao desenvolvimento e progressão da doença. No entanto, o proteoma humano é ao mesmo complexo e dinâmico e a sua avaliação requer o desenvolvimento de novas ferramentas e tecnologias. As etapas básicas para os estudos proteômicos consistem em preparação da amostra, separação proteica, visualização proteica e identificação proteica. A separação proteica envolve geralmente a eletroforese bidimensional em gel e a identificação da proteína pela espectrometria de massa (Fig. 3-12).[36] Com o uso de tecnologias proteômicas, os investigadores começaram a elucidar padrões de alterações proteicas, distinguindo entre os estados de saúde e de doença, analisando o perfil de amostras biológicas complexas tais como soro, urina e tecidos.[37,38] O campo da proteômica está avançando rapidamente com o desenvolvimento de novas e mais poderosas tecnologias para examinar interações proteicas complexas e modificações proteicas. Esses avanços levarão a melhor detecção e avaliação de risco, terapêutica dirigida para o alvo e tratamento das doenças humanas adaptado ao paciente.

NOVAS ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO

Terapia Gênica

A capacidade de alterar genes específicos de interesse é uma ferramenta promissora e poderosa no tratamento potencial de um amplo conjunto de doenças.[39,41] Em vez de dar a um paciente uma droga para tratar ou controlar os sintomas de uma doença genética, os médicos podem ser capazes de tratar o problema

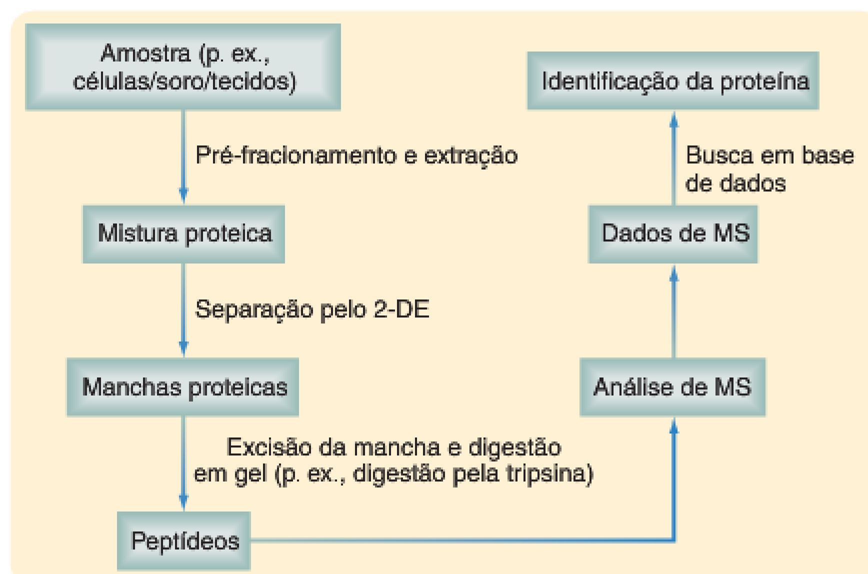


Figura 3-12 **Abordagem básica da pesquisa baseada na proteômica. 2-DE, eletroforese em gel bidimensional; MS, espectrometria de massa.** (De Lam L, Lind J, Semsarian C: Application of proteomics in cardiovascular medicine. Int J Cardiol 108:12-19, 2006.)

básico alterando a composição genética das células do paciente. Atualmente há vários métodos disponíveis para introduzir material genético novo em células de mamífero. Caracteristicamente, têm sido consideradas duas estratégias: terapia gênica com células de linhagem germinativa e terapia gênica somática. Na estratégia com células da linhagem germinativa, o DNA estranho é introduzido no zigoto ou no embrião jovem, na expectativa de que esse material recentemente introduzido se incorpore na linhagem germinativa do recipiente e seja assim passado para a próxima geração. Em contraste, o modelo de terapia gênica com células somáticas consiste na introdução de material genético nas células somáticas, sendo depois transmitido para as células germinativas.

Um grande conjunto de protocolos de terapia gênica em células somáticas, planejados para tratar doenças atribuídas a um único gene, uma variedade de cânceres ou HIV estão atualmente em desenvolvimento, alguns deles na fase de estudos clínicos (*clinical trials*). As metas da terapia gênica somática humana em geral são uma das seguintes: reparo ou compensação de um gene defeituoso, aumento da resposta imune dirigida para um tumor ou patógeno, proteção de populações de células vulneráveis contra tratamentos como quimioterapia ou matar diretamente células tumorais.[42,43]

Várias doenças atribuídas a defeitos em um único gene são candidatas à geneterapia e têm sido desenvolvidos vários protocolos. Além disso, a idéia atual foi expandida do tratamento de doenças relacionadas a um único gene para incluir o tratamento da síndrome da imunodeficiência adquirida e da aterosclerose com técnicas de terapia gênica. Assim, estão sendo avaliados muitos protocolos para o tratamento de câncer, particularmente para situações em que não existe outra alternativa de tratamento. As estratégias incluem a alteração de células do câncer ou de outras células do hospedeiro para passarem a produzir citocinas ou outras moléculas que alterem a resposta do hospedeiro à doença maligna, a expressão de antígenos nas células do câncer para induzir uma resposta imune no hospedeiro, a inserção de genes supressores de tumor ou de suas sequências para diminuir o crescimento celular e a introdução de genes resistentes a drogas em células normais, para facilitar a quimioterapia mais agressiva.

Apesar de alguns experimentos *in vitro* se terem mostrado muito promissores, os estudos *in vivo* até o momento não conseguiram confirmar os resultados obtidos *in vitro*, devido, em parte, aos veículos utilizados para transfectar o DNA nas células. Tem sido analisado um conjunto de vetores baseados em vírus, e cada geração se tem mostrado mais promissora que a anterior.[44] Inicialmente, eram usados retrovírus como vetores e eles ainda são utilizados em certas circunstâncias. Contudo, outros vetores potenciais são adenovírus, herpesvírus, vaccínia e outros vírus. Sistemas não virais, como lipossomos, conjugados DNA-proteína e conjugados DNA-proteína-vírus defectivo também parecem promissores.[45] Questões de segurança, melhora na introdução dos genes *in vivo,* eficiência e regulação gênica após a transdução são as questões difíceis, que devem ser resolvidas no projeto de vetores. Por mais excitantes e atraentes que as perspectivas da terapia gênica possam parecer, essa técnica ainda está em estádios experimentais.

RNA Curto de Interferência

A recente descoberta do siRNA como um método de silenciamento de genes proporcionou uma outra nova estratégia de tratamento, permitindo atingir como alvo os genes causadores de doenças. Essa poderosa ferramenta já foi testada em condições experimentais em doenças infecciosas virais e em cânceres. Em doenças infecciosas, foi mostrado que siRNAs contra vírus da hepatite B, HIV-1 e vírus sincicial respiratório inibem a replicação viral.[46] Foi demonstrado que o silenciamento de oncogenes como k-*ras* e HER-2/*neu* inibe o crescimento da célula cancerosa. Embora o tratamento baseado em siRNA continue sendo uma grande promessa devido ao seu potencial para alta seletividade e menor toxicidade, a sua aplicação clínica exige que seja superado o problema da curta meia-vida do siRNA e a sua chegada eficiente aos tecidos-alvo. Os cientistas estão desenvolvendo modificações no siRNA que aumentarão a sua meia-vida e melhorarão a sua captação pelas células.

Projeto de Drogas

Com base nas informações provenientes dos campos da genômica e da biologia estrutural, pode ser feito o projeto racional de drogas para tratar um conjunto de doenças.[47] Essa técnica tem sido utilizada para criar drogas potentes, muitas das quais estão atualmente em uso ou em estudo. Por exemplo, um projeto racional baseado em dados cristalográficos levou ao desenvolvi-

mento de novas classes de agentes anti-HIV, dirigidos contra a protease do HIV. Uma vez identificadas as proteínas críticas responsáveis por uma doença e entendida a anormalidade da sua função, podem ser projetadas drogas para estimular, inibir ou substituir a sua função.

A identificação das variações genéticas humanas permitirá aos clínicos subclassificar as doenças e adaptar as terapias para que sejam apropriadas para o paciente individual.[48] Pode haver diferenças na eficácia de medicamentos de um paciente para outro. Além disso, podem ocorrer reações tóxicas que podem ser consequência de fatores genéticos do hospedeiro. Essas observações deram origem ao campo da farmacogenômica, que procura usar a informação das variações genéticas dos pacientes para prever as respostas ao tratamento medicamentoso. Além dos exames genéticos, que serão capazes de prever a resposta aos tratamentos atualmente disponíveis, essas abordagens genéticas da prevenção e do tratamento das doenças devem fornecer um conjunto crescente de produtos gênicos que serão usados no desenvolvimento de futuras terapias medicamentosas.

Engenharia Genética de Anticorpos

Foram criados anticorpos monoclonais dirigidos contra antígenos específicos utilizando técnicas de hibridoma e eles são largamente utilizados em algumas áreas da medicina, incluindo a oncologia e os transplantes. Contudo, uma grande desvantagem é o fato de que repetidos tratamentos com anticorpos murinos levam a resposta imune dirigida contra o próprio anticorpo. Técnicas de engenharia genética têm permitido a modificação de anticorpos monoclonais de camundongos para reduzir a resposta imune dirigida contra eles pelos receptores humanos e para fornecer fontes não humanas de anticorpos humanos.[49] Essa modificação envolve a clonagem das regiões variáveis ou hipervariáveis do mRNA do anticorpo de um hibridoma e a fusão dessas regiões com uma região constante do anticorpo humano, resultando assim em clones que podem ser expressos em linhagens de células humanas para produzir grandes quantidades de anticorpo modificado. É esperado que técnicas como esta se tornem cada vez mais comuns no futuro e proporcionem uma fonte imediata de anticorpos direcionados contra um grande conjunto de antígenos.

IMPLICAÇÕES ÉTICAS, PSICOLÓGICAS E LEGAIS

As possibilidades da medicina baseadas na genética são infinitas e pode-se prever que na próxima década as nossas vidas serão muito alteradas devido a esses rápidos avanços.[30,50] Pode-se imaginar um número de implicações éticas, psicológicas e legais que precisarão ser enfrentadas.[51,52] Tais questões incluem a propriedade da informação genética e quem deve ter acesso a essa informação.[53] Um outro problema é como aconselhar corretamente tanto o paciente como os outros membros da sua família com base na informação obtida com os exames genéticos.

O cirurgião do futuro precisará participar ativamente e estar atualizado com essas tecnologias emergentes, pois a nossa maneira de lidar com problemas específicos será muito alterada pelo novo conhecimento obtido pela análise do genoma humano.[30,54,55] Certamente, esses rápidos avanços continuarão a alterar as atuais estratégias de tratamento e a desafiar os dogmas existentes. Os cirurgiões têm a oportunidade de ser participantes ativos e líderes na pesquisa e no complexo processo de tomar decisões complexas que afetarão o tratamento dos pacientes com doenças cirúrgicas. Os cirurgiões, assim como todos os médicos, devem preparar-se para a ocasião ou, então, ser relegados à posição de espectadores, sendo essas complexas decisões clínicas e éticas tomadas por não clínicos.

Referências Selecionadas

Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al (eds): Molecular Biology of the Cell, 4th ed. New York, Garland, 2002.

Este livro traz uma excelente abordagem inicial para que o leitor possa entender melhor os conceitos fundamentais da biologia molecular.

Calvo KR, Liotta LA, Petricoin EF: Clinical proteomics: From biomarker discovery and cell signaling profiles to individualized personal therapy. Biosci Rep 25:107-125, 2005.

Extensa revisão da proteômica e suas potenciais aplicações na prática clínica.

Collins FS: Shattuck Lecture—Medical and societal consequences of the Human Genome Project. N Engl J Med 341:28-37, 1999.

Este artigo, escrito pelo líder do Projeto Genoma Humano, faz uma avaliação do progresso em direção à conclusão desse projeto, bem como das futuras implicações para a prevenção e o tratamento das doenças humanas.

Fadeel B, Orrenius S: Apoptosis: A basic biological phenomenon with wide-ranging implications in human disease. J Intern Med 258:479-517, 2005.

Revisão do mecanismo de apoptose e sua implicação na medicina.

Malumbres M, Barbacid M: Mammalian cyclin-dependent kinases. Trends Biochem Sci 30:630-641, 2005.

Excelente revisão sobre as proteínas que regulam o ciclo celular.

Papaconstantinou HT, Ko TC: Cell cycle and apoptosis regulation in GI cancers. In Evers BM (ed): Molecular Mechanisms of Gastrointestinal Cancers. Austin, TX, Landes Bioscience, 1999, pp 49-78.

Este capítulo faz uma excelente revisão para o leitor entender melhor a regulação do ciclo celular e da apoptose.

Rychahou PG, Jackson LN, Farrow BJ, et al: RNA interference: Mechanisms of action and therapeutic consideration. Surgery 140:719-725, 2006.

Revisão do progresso recente na tecnologia da interferência do RNA e suas potenciais aplicações clínicas.

Sambrook J, Russell D (eds): Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3rd ed. Plainview, NY, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2001.

Este manual é uma coleção de protocolos de laboratório, incluindo a discussão detalhada da tecnologia do DNA recombinante.

The Chipping Forecast. Nat Genet 21(Suppl), 1999.

Este suplemento inteiro traz um excelente primeiro contato para o leitor entender e apreciar melhor o vasto potencial científico e a utilidade da tecnologia dos microarranjos (*i. e.*, *chips* de genes). É apresentada uma descrição básica dessas técnicas e de suas possíveis limitações.

Referências

1. Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: Molecular Biology of the Cell. New York, Garland Publishing, 2002.
2. Lodish HF, Berk A, Matsudaira P, et al: Molecular Cell Biology. New York, WH Freeman, 2003.

3. Rosenthal N: DNA and the genetic code. N Engl J Med 331:39-41, 1994.
4. Rosenthal N: Regulation of gene expression. N Engl J Med 331:931-933, 1994.
5. Mata J, Marguerat S, Bahler JA: Post-transcriptional control of gene expression: A genome-wide perspective. Trends Biochem Sci 30:506-514, 2005.
6. Yang XJ: Multisite protein modification and intramolecular signaling. Oncogene 24:1653-1662, 2005.
7. Rosenthal N: Tools of the trade—recombinant DNA. N Engl J Med 331:315-317, 1994.
8. Saiki RK, Scharf S, Faloona F, et al: Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. Science 230:1350-1354, 1985.
9. Templeton NS: The polymerase chain reaction. History, methods, and applications. Diagn Mol Pathol 1:58-72, 1992.
10. Yamamura K: Overview of transgenic and gene knockout mice. Prog Exp Tumor Res 35:13-24, 1999.
11. Hofker MH, Breuer M: Generation of transgenic mice. Methods Mol Biol 110:63-78, 1998.
12. Majzoub JA, Muglia LJ: Knockout mice. N Engl J Med 334:904-907, 1996.
13. Fire A, Xu S, Montgomery MK, et al: Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. Nature 391:806-811, 1998.
14. McManus MT, Sharp PA: Gene silencing in mammals by small interfering RNAs. Nat Rev Genet 3:737-747, 2002.
15. Perl M, Chung CS, Ayala A: Apoptosis. Crit Care Med 33:S526-S529, 2005.
16. Nishizuka Y: Signal transduction: Crosstalk. Trends Biochem Sci 17:367-443, 1992.
17. Wettschureck N, Offermanns S: Mammalian G proteins and their cell type specific functions. Physiol Rev 85:1159-1204, 2005.
18. Perona R: Cell signaling: Growth factors and tyrosine kinase receptors. Clin Transl Oncol 8:77-82, 2006.
19. Roskoski R Jr: Src protein tyrosine kinase structure and regulation. Biochem Biophys Res Commun 324:1155-1164, 2004.
20. Marinissen MJ, Gutkind JS: G-protein–coupled receptors and signaling networks: Emerging paradigms. Trends Pharmacol Sci 22:368-376, 2001.
21. Hurley JH: Structure, mechanism, and regulation of mammalian adenylyl cyclase. J Biol Chem 274:7599-7602, 1999.
22. Campbell SL, Khosravi-Far R, Rossman KL, et al: Increasing complexity of Ras signaling. Oncogene 17:1395-1413, 1998.
23. Malumbres M, Barbacid M: Mammalian cyclin-dependent kinases. Trends Biochem Sci 30:630-641, 2005.
24. Tonini T, Hillson C, Claudio PP: Interview with the retinoblastoma family members: Do they help each other? J Cell Physiol 192:138-150, 2002.
25. DeGregori J: The genetics of the E2F family of transcription factors: Shared functions and unique roles. Biochim Biophys Acta 1602:131-150, 2002.
26. Lavrik I, Golks A, Krammer PH: Death receptor signaling. J Cell Sci 118:265-267, 2005.
27. Vousden KH, Lu X: Live or let die: The cell's response to p53. Nat Rev Cancer 2:594-604, 2002.
28. Lavrik IN, Golks A, Krammer PH: Caspases: Pharmacological manipulation of cell death. J Clin Invest 115:2665-2672, 2005.
29. Adams JM, Cory S: The Bcl-2 protein family: Arbiters of cell survival. Science 281:1322-1326, 1998.
30. Lander ES, Linton LM, Birren B, et al: Initial sequencing and analysis of the human genome. Nature 409:860-921, 2001.
31. Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al: The sequence of the human genome. Science 291:1304-1351, 2001.
32. Wang DG, Fan JB, Siao CJ, et al: Large-scale identification, mapping, and genotyping of single-nucleotide polymorphisms in the human genome. Science 280:1077-1082, 1998.
33. The Chipping Forecast. Nature Genet 21(Suppl), 1999.
34. Khan J, Bittner ML, Chen Y, et al: DNA microarray technology: The anticipated impact on the study of human disease. Biochim Biophys Acta 1423:M17-M28, 1999.
35. Wilkins MR, Sanchez JC, Gooley AA, et al: Progress with proteome projects: Why all proteins expressed by a genome should be identified and how to do it. Biotechnol Genet Eng Rev 13:19-50, 1996.
36. Lam L, Lind J, Semsarian C: Application of proteomics in cardiovascular medicine. Int J Cardiol 108:12-19, 2006.
37. Colantonio DA, Chan DW: The clinical application of proteomics. Clin Chim Acta 357:151-158, 2005.
38. Plebani M: Proteomics: The next revolution in laboratory medicine? Clin Chim Acta 357:113-122, 2005.
39. Prieto J, Herraiz M, Sangro B, et al: The promise of gene therapy in gastrointestinal and liver diseases. Gut 52(Suppl 2):ii49-ii54, 2003.
40. Meyerson SL, Schwartz LB: Gene therapy as a therapeutic intervention for vascular disease. J Cardiovasc Nurs 13:91-109, 1999.
41. Petrie NC, Yao F, Eriksson E: Gene therapy in wound healing. Surg Clin North Am 83:597-616, vii, 2003.
42. Lee JH, Klein HG: Cellular gene therapy. Hematol Oncol Clin North Am 9:91-113, 1995.
43. Crystal RG: In vivo and ex vivo gene therapy strategies to treat tumors using adenovirus gene transfer vectors. Cancer Chemother Pharmacol 43(Suppl):S90-S99, 1999.
44. Mah C, Byrne BJ, Flotte TR: Virus-based gene delivery systems. Clin Pharmacokinet 41:901-911, 2002.
45. Niidome T, Huang L: Gene therapy progress and prospects: Nonviral vectors. Gene Ther 9:1647-1652, 2002.
46. Rychahou PG, Jackson LN, Farrow BJ, et al: RNA interference: Mechanisms of action and therapeutic consideration. Surgery 140:719-725, 2006.
47. Bailey DS, Bondar A, Furness LM: Pharmacogenomics—it's not just pharmacogenetics. Curr Opin Biotechnol 9:595-601, 1998.
48. Evans WE, McLeod HL: Pharmacogenomics—drug disposition, drug targets, and side effects. N Engl J Med 348:538-549, 2003.
49. Brekke OH, Sandlie I: Therapeutic antibodies for human diseases at the dawn of the twenty-first century. Nat Rev Drug Discov 2:52-62, 2003.
50. Hernandez A, Evers BM: Functional genomics: Clinical effect and the evolving role of the surgeon. Arch Surg 134:1209-1215, 1999.
51. Vineis P: Ethical issues in genetic screening for cancer. Ann Oncol 8:945-949, 1997.
52. Grady C: Ethics and genetic testing. Adv Intern Med 44:389-411, 1999.
53. Nowlan W: Human genetics. A rational view of insurance and genetic discrimination. Science 297:195-196, 2002.
54. Vogelstein B: Genetic testings for cancer: The surgeon's critical role. Familial colon cancer. J Am Coll Surg 188:74-79, 1999.
55. Moulton G: Surgeons have critical role in genetic testing decisions, medical, legal experts say. J Natl Cancer Inst 90:804-805, 1998.

CAPÍTULO 4

Mediadores da Resposta Inflamatória

Louis H. Alarcon, MD e Mitchell P. Fink, MD

Credita-se a Celsus a descrição dos sinais cardinais da inflamação: *calor* (calor), *dolor* (dor), *tumor* (tumefação) e *rubor* (vermelhidão). Classicamente, o termo *inflamação* foi usado para designar a reação patológica na qual fluido e leucócitos circulantes se acumulam em tecido extravascular, em resposta a trauma ou infecção. Atualmente, o termo conota não apenas efeitos localizados, como edema, hiperemia e infiltração leucocítica, mas também fenômenos sistêmicos, tais como febre e síntese aumentada de certas proteínas de fase aguda e mediadores da inflamação. A resposta inflamatória está intimamente relacionada com os processos de cicatrização e reparo. De fato, a cicatrização é impossível na ausência de inflamação. Portanto, inflamação está envolvida em virtualmente todos os aspectos da operação, porque a cicatrização adequada de ferimentos traumáticos, incisões cirúrgicas e várias espécies de anastomoses é inteiramente dependente da expressão de um processo inflamatório finamente orquestrado e bem controlado.

Inflamação é fundamentalmente uma resposta protetora que evoluiu para permitir às formas superiores de vida livrarem-se de agentes lesivos, removerem células necrosadas e restos celulares e repararem tecidos e órgãos lesados. Entretanto, os mecanismos utilizados para matar os microrganismos e/ou ingerir e destruir células inviáveis, como parte da resposta inflamatória, podem também ser danosos para os tecidos normais. Assim, a inflamação é um importante mecanismo patogênico de numerosas doenças e síndromes. Muitas dessas condições patológicas, como doença inflamatória do intestino, sepse e síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA), são de importância na prática cirúrgica.

A iniciação, a manutenção e a terminação da resposta inflamatória são processos extremamente complexos que envolvem numerosos tipos diferentes de células e centenas de diferentes mediadores humorais. Uma análise abrangente dos mediadores celulares e humorais da inflamação está além do escopo de um único capítulo em um texto que contém muitos outros tópicos. Portanto, o objetivo deste capítulo é apresentar um panorama das propriedades e funções dos mediadores humorais inflamatórios, a saber, o grupo diverso das proteínas chamadas *citocinas*, bem como outras pequenas moléculas envolvidas na sinalização inflamatória.

Com o objetivo de descrever o processo inflamatório, esse panorama utilizará uma única, embora complicada, entidade clínica – o *choque séptico* – como um paradigma da resposta inflamatória. Choque séptico é a manifestação clínica de uma resposta inflamatória sistêmica que escapa ao controle. Sepse é a mais comum causa de mortalidade entre pacientes que demandam tratamento em unidade de cuidado intensivo. Sepse grave, que acomete cerca de 750.000 pessoas nos Estados Unidos a cada ano, tem uma taxa de mortalidade próxima de 30%. Acredita-se que a incidência de sepse e choque séptico está aumentando, provavelmente como resultado de avanços em muitos campos da medicina, que ampliaram o uso de procedimentos invasivos complexos e de agentes imunossupressores potentes. Dada a importância da sepse como um problema de saúde pública, esforços têm sido feitos para traduzir a compreensão da inflamação e dos mediadores inflamatórios em desenvolvimento de agentes terapêuticos úteis. Alguns desses agentes terapêuticos são mencionados no contexto geral da discussão sobre inflamação.

DEFINIÇÕES BÁSICAS E SISTEMAS DE CLASSIFICAÇÃO

Citocinas são pequenas proteínas ou glicoproteínas secretadas para alterar a função das células-alvo de uma maneira endócrina (incomum), parácrina ou autócrina. Em contraste com os hormônios clássicos, como insulina ou tiroxina, citocinas não são secretadas por glândulas especializadas, mas produzidas por células agindo individualmente (p. ex., linfócitos ou macrófagos) ou como componentes de um tecido (p. ex., epitélio intestinal). Muitas citocinas são pliotrópicas; essas citocinas são capazes de induzir muitos efeitos biológicos diferentes, dependendo do tipo de célula-alvo envolvido ou da presença ou ausência de outros fatores moduladores. Redundância é outro aspecto característico das citocinas: diversas citocinas diferentes podem produzir efeitos biológicos muito semelhantes.

Citocinas podem ser classificadas segundo diferentes esquemas, todos algo arbitrários e não completamente satisfatórios. Em uma nomenclatura mais antiga, citocinas foram classificadas de acordo com o tipo de célula responsável pela sua síntese; citocinas produzidas por linfócitos foram denominadas *linfocinas*, enquanto citocinas secretadas por macrófagos ou monócitos eram denominadas *monocinas*. Entretanto, citocinas podem ser produzidas por mais de um tipo de célula. Assim, os termos linfocina e monocina são raramente utilizados na literatura atual.

Outra forma de categorizar as citocinas baseia-se na estrutura. Assim, citocinas do *tipo I* são um grande grupo de proteínas que partilham uma estrutura terciária característica, formada por um feixe de quatro hélices α. Os receptores para citocinas do tipo I também compartilham semelhanças estruturais e são designados por *receptores para citocinas do tipo I.* Citocinas do tipo I incluem as seguintes proteínas: interleucina-2 (IL-2), IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-11, IL-13, IL-15 e o fator estimulante de colônia de granulócito (G-CSF). As citocinas do *tipo II,* incluindo interferon-α (IFN-α), IFN-β, IFN-γ e IL-10, são um segundo grupo de proteínas relacionadas estruturalmente. Os *receptores para citocina do tipo II* são também estruturalmente relacionados.

Ainda outra maneira de agrupar citocinas é baseada no reconhecimento de que células T $CD4^+$ inativas (células T_H0) podem se diferenciar em um ou outro dos dois subconjuntos de células T *helper* (T_H), denominados T_H1 ou T_H2. As células T_H1, responsáveis por direcionar as respostas imunológicas mediadas por células necessárias para a erradicação dos patógenos intracelulares, favorecem a ativação de macrófagos. As células T_H2 têm sido implicadas na patogênese de inflamação atópica e alérgica e favorecem o crescimento e a diferenciação de células B. Células T_H1 produzem IL-2, bem como as potentes citocinas pró-inflamatórias, IFN-γ e linfotoxina-α (LT-α). Células T_H2 produzem IL-4, IL-5, IL-6 IL-9, IL-10 e IL-13. As ações das IL-4, IL-10, IL-13 e, em certo grau, da IL-6 são de natureza predominantemente anti-inflamatória. Assim, citocinas T_H1 são frequentemente consideradas pró-inflamatórias, enquanto citocinas T_H2 são consideradas anti-inflamatórias. A citocina IL-12 promove a diferenciação de T_H1, enquanto a IL-4 induz à diferenciação de T_H2.[1]

Uma família especial de citocinas, as *quimiocinas*, compreende pequenas proteínas com peso molecular entre 8 e 11 kD. As quimiocinas têm como atividade biológica primária a característica de agirem como atraentes químicos para leucócitos e fibroblastos. Outra subclasse de citocinas é o grupo de proteínas cuja ação primária é o estímulo do crescimento e/ou diferenciação das células progenitoras hematopoéticas; esses mediadores são coletivamente denominados *fatores estimulantes de colônias*. Outros fatores de crescimento e diferenciação, incluindo os vários fatores de crescimento derivados de plaquetas, fator de crescimento epidérmico e fator de crescimento de queratinócito, também se incluem nessa ampla categoria de citocinas.

Em síntese, centenas de proteínas solúveis, envolvidas na sinalização célula a célula, denominadas *citocinas, quimiocinas, interleucinas*, *fatores estimulantes de colônias* e *fatores de crescimento*, foram identificadas e caracterizadas. Uma discussão exaustiva de cada um desses mediadores não é o objetivo deste capítulo, e seria em qualquer circunstância um exercício fútil, dado o rápido avanço das descobertas nesse amplo campo de pesquisa. Alguns fatos pertinentes sobre algumas das citocinas mais importantes estão na Tabela 4-1. Alguns desses mediadores são descritos em mais detalhes nos parágrafos seguintes.

INTERFERON-γ

A resposta imune à infecção tem dois amplos componentes. As respostas *inespecíficas*, que ocorrem mais cedo e não são específicas para antígenos, dependem amplamente do funcionamento adequado das células *natural killer (NK)* e das células fagocíticas, como os monócitos, macrófagos e neutrófilos. As respostas *adquiridas* que se desenvolvem mais tarde, após o processamento do antígeno e a expansão clonal dos subconjuntos de células T e B, são específicas para antígenos. Várias citocinas, incluindo-se o fator-β transformador de crescimento (TGF-β), o fator de necrose tumoral (TNF), IL-1, IL-6, IL-10, IL-12 e IL-18, são sintetizadas pelas células do sistema imunológico inespecífico e contribuem para a capacidade do hospedeiro de promover resposta inespecífica e precoce a um desafio infeccioso. Um outro grupo de citocinas, os interferons, também são componentes-chave do sistema imunológico inespecífico.

Os *interferons,* assim chamados pela capacidade de interferir em infecções virais, foram descobertos nos anos 1950, como fatores solúveis, secretados por leucócitos. Os interferons do tipo I, IFN-α e IFN-β, estão primariamente envolvidos como mediadores das respostas imunológicas inespecíficas (e adquiridas) à infecção viral. O IFN-γ, embora também importante na resposta imune à infecção viral, tem atividade muito mais ampla como mediador pró-inflamatório.

O IFN-γ é produzido principalmente por três tipos de células: $CD4^+$ T_H1, $CD8^+$ T_H1 e NK. IFN-γ, juntamente com duas outras citocinas, IL-12 e IL-18, desempenha papel crítico na promoção da diferenciação de células $CD4^+$ T no fenótipo T_H1. Como as células T_H1 também produzem IFN-γ existe a possibilidade de uma alça de retroalimentação positiva. IL-12 e IL-18, produzidas por monócitos e macrófagos, estimulam a produção de IFN-γ por células T_H1 e NK (Fig. 4-1). Por sua vez, o IFN-γ ativa ainda mais monócitos e macrófagos, criando, assim, uma outra alça de retroalimentação positiva.

Além de promover a diferenciação de células $CD4^+$ T não comprometidas em células T_H1, o IFN-γ também inibe a diferenciação de linfócitos em células com o fenótipo T_H2. Como células T_H2 secretam as citocinas anti-inflamatórias IL-4 e IL-10, o efeito do IFN-γ de regulação redutora da produção de citocinas por células T_H2 promove ainda mais o desenvolvimento de uma resposta inflamatória a patógenos invasores. Nas células-alvo, como macrófagos e enterócitos, o IFN-γ induz à expressão ou ativação de várias proteínas-chave envolvidas na resposta imune inespecífica a micróbios. Entre essas proteínas estão outras citocinas, como o TNF e a IL1, e enzimas, como a sintase do óxido nítrico, passível de indução (iNOS), e o fosfato de nicotinamida dinucleotídeo de adenina, forma reduzida do complexo oxidase (NADPH). Portanto, o IFN-γ estimula a liberação de alguns outros mediadores pró-inflamatórios, incluindo-se citocinas, como o TNF, e pequenas moléculas, como o radical

Tabela 4-1 Fontes Celulares e Efeitos Biológicos Importantes de Citocinas Selecionadas

CITOCINA	ABREVIAÇÃO	FONTE(S) PRINCIPAL(IS)	EFEITO(S) BIOLÓGICO(S) IMPORTANTE(S)
Fator de necrose tumoral	TNF	Mφ, outros	Ver Tabela 4-3
Linfotoxina-α	LT-α	T_H1, NK	Mesmo que TNF
Interferon-α	IFN-α	Leucócitos	Aumenta a expressão de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe I, da superfície celular; inibe replicação viral
Interferon-β	IFN-β	Fibroblastos	Mesmo que IFN-α
Interferon-γ	IFN-γ	T_H1	Ativa Mφ; promove a diferenciação de células $CD4^+$ T em células T_H1; inibe a diferenciação de células $CD4^+$T em células T_H2
Interleucina-1α	IL-1α	Queratinócitos, outros	Ver Tabela 4-3
Interleucina-1β	IL-1β	Mφ, NK, PMN, outros	Ver Tabela 4-3
Interleucina-2	IL-2	T_H1	Em combinação com outros estímulos, promove a proliferação de células T; promove a proliferação de células B ativadas; estimula a secreção de citocinas por células T; aumenta a citotoxicidade de células NK
Interleucina-3	IL-3	Células T	Estimula células-tronco pluripotentes da medula óssea, aumentando assim a produção de leucócitos, eritrócitos e plaquetas
Interleucina-4	IL-4	T_H2	Promove o crescimento e a diferenciação de células B; promove a diferenciação de células $CD4^+$ T em células T_H2; inibe a secreção de citocinas pró-inflamatórias por Mφ
Interleucina-5	IL-5	Células T, mastócitos	Induz à produção de eosinófilos a partir de células precursoras mieloides
Interleucina-6	IL-6	Mφ, T_H2, enterócitos, outras	Induz febre; promove a maturação e a diferenciação de células B; estimula o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal; induz à síntese hepática de proteínas de fase aguda
Interleucina-8	IL-8	Mφ, células endoteliais, outras	Estimula a quimiotaxia por PMN; estimula os surto oxidativo por PMN
Interleucina-9	IL-9	T_H2	Promove a proliferação de células T ativadas; promove a secreção de imunoglobulinas por células B
Interleucina-10	IL-10	T_H2, Mφ	Inibe a secreção de citocinas pró-inflamatórias por Mφ
Interleucina-11	IL-11	Neurônios, fibroblastos, outras	Aumenta a produção de plaquetas; inibe a proliferação de enterócitos
Interleucina-12	IL-12	Mφ	Promove a diferenciação de células $CD4^+$ T em células T_H1; aumenta a secreção de IFN-γ por células T_H1e NK
Interleucina-13	IL-13	T_H2, outras	Inibe a secreção de citocinas pró-inflamatórias por Mφ
Interleucina-18	IL-18	Mφ, outras	Coestimulação, com IL-12, de secreção de IFN-γ por células T_H1 e NK
Proteína-1 para monócitos	MCP-1	Mφ, células endoteliais, outras	Estimula a quimiotaxia por monócitos; estimula surto oxidativo por macrófagos
Fator estimulante de colônia de células granulócitos macrófagos	GM-CSF	Células T, Mφ, células endoteliais, outras	Aumenta a produção, pela medula óssea, de granulócitos e monócitos; estimula Mφ para a produção de mediadores pró-inflamatórios após ativação por outro estímulo
Fator estimulante de colônia de granulócitos	G-CSF	Mφ, fibroblastos	Aumenta a produção, pela medula óssea, de granulócitos
Eritropoetina	EPO	Células renais	Aumenta a produção, pela medula óssea, de eritrócitos.
Fator-β transformador de crescimento	TGF-β	Células T, Mφ, plaquetas, outras	Estimula a quimiotaxia por monócitos e fibroblastos; induz à síntese de proteínas da matriz extracelular por fibroblastos; inibe a secreção de citocinas por células T; inibe de a secreção de imunoglobulina por células B; faz a regulação redutora da ativação de células NK

Mφ, células da linhagem monócitos-macrófagos; MHC, complexo maior de histocompatilidade; NK, células *natural killer*; PMN, neutrófilos polimorfonucleares; T_H1, T_H2, subclasses de células T *helper* $CD4^+$ diferenciadas.

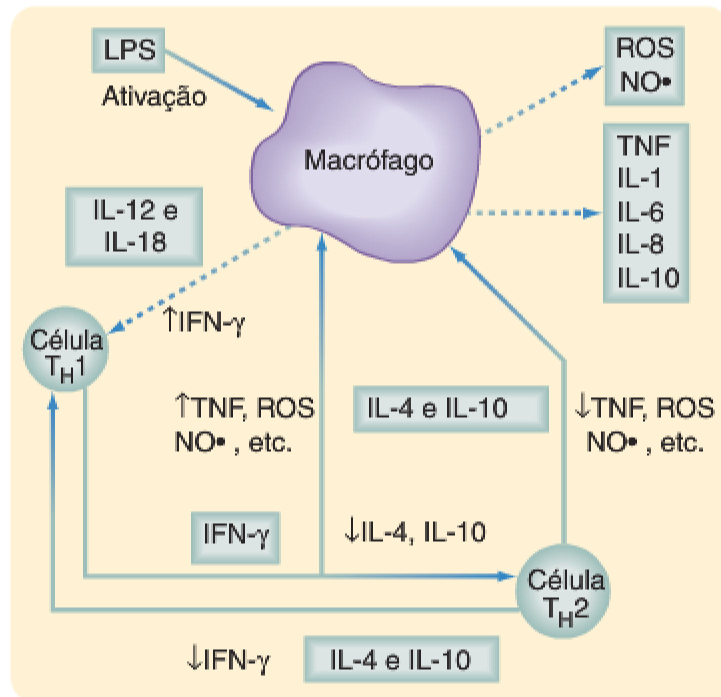


Figura 4-1 Representação simplificada das respostas de três importantes tipos celulares (macrófagos, células T *helper* com fenótipo T_H1 e T *helper* com fenótipo T_H2) envolvidas na resposta inflamatória a um estímulo pró-inflamatório arquetípico, que é a exposição a um componente lipolissacarídico (LPS) da superfície externa da parede celular de bactérias gram-negativas. Em resposta à estimulação por LPS, macrófagos secretam as citocinas IL-12 e IL-18. IL-12 promove a diferenciação de células $CD4^+$ T "imaturas" (células T_H0) em células T_H1, capazes de produzir IFN-γ depois de ativadas e as IL-12 e IL-18 conjuntamente estimulam a secreção de IFN-γ por células T_H1. IFN-γ, por sua vez, suprarregula a produção de citocinas pró-inflamatórias (p. ex., TNF, IL-1, IL-6 e IL-8) e de outros mediadores pró-inflamatórios (p. ex., espécies reativas do oxigênio [ROS] e óxido nítrico [NO·]) por macrófagos estimulados por LPS. IFN-γ também regula para baixo a produção de citocinas anti-inflamatórias (IL-4 e IL-10) por células T_H2. IL-4 e IL-10 agem regulando para baixo a produção de IFN-γ por células T_H1 e a produção de citocinas pró-inflamatórias e de outros mediadores pró-inflamatórios por macrófagos. IL-10 não é apenas produzida por células T_H2, mas também é secretada por macrófagos estimulados, criando assim uma alça de realimentação negativa autócrina.

superóxido aniônico (O_2^-·), um oxidante produzido pela oxidase NADPH, e o óxido nítrico (NO·), produzido pela iNOS. A secreção desses mediadores inflamatórios por macrófagos ativados e outros tipos celulares é inibida por IL-4 e IL-10. Assim, a regulação redutora mediada por IFN-γ do fenótipo T_H2 e a consequente produção de IL-4 e IL-10 promovem ainda mais o desenvolvimento de uma resposta inflamatória.

O papel crucial do IFN-γ na resposta imunológica inespecífica do hospedeiro a invasões microbianas, principalmente por patógenos intracelulares, tem sido enfatizado por experimentos com camundongos transgênicos, com inativação específica dos genes que codificam o IFN-γ ou a subunidade receptora de ligante do receptor IFN-γ (IFN-γR). Esses camundongos geneticamente modificados manifestam suscetibilidade aumentada a infecções causadas por *Listeria monocytogenes, Mycobacterium tuberculosis* ou bacilo de Calmette-Guérin.

Quando as células-alvo responsivas são expostas ao IFN-γ, um certo número de genes é ativado em minutos, e sem a síntese de novas cópias das proteínas sinalizadoras intermediárias. A transdução do sinal induzida pelo IFN-γ ocorre pela ativação da cascata de fosforilação de tirosinas de proteínas, conhecida como *via JAK-STAT*. A sigla JAK corresponde às iniciais da expressão "*J*ust *a*nother *k*inase" (apenas outra quinase), porque a função biológica dessas proteínas não estava estabelecida quando elas foram descobertas. Como essas quinases associadas a receptores estão voltadas para dentro e para fora das células, JAK tornou-se a expressão inglesa para *Janus kinases* (quinases Janus), em alusão ao deus romano de duas faces. O "sobrenome" STAT, acrônimo da expressão transdutores de sinais e ativadores de transcrição (STAT, *signal transducers and activators of transcription*), foi apropriadamente escolhido porque, na terminologia médica, uma ação a ser realizada imediatamente é uma ordem "expressa" (STAT), e a sinalização envolvendo essas proteínas analogamente ocorre sem retardo. Além do IFN-γ um número elevado de outras citocinas, incluindo IL-6 e IL-11 (ver adiante), também se utiliza de versões do mecanismo JAK-STAT de sinalização. Em mamíferos, há sete proteínas STAT (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B e STAT6) e quatro proteínas JAK (JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2).

O IFN-γR é um heterodímero que consiste em uma glicoproteína de 90-kD, a cadeia α, que é necessária para a interação com o ligante, e uma proteína que atravessa a membrana, a cadeia β, necessária para a sinalização. Associados ao receptor há dois membros da família JAK de quinases, JAK1 e JAK2. A interação de IFN-γ com o seu receptor leva à dimerização do IFN-γR, o que promove a associação íntima de JAK1 e JAK2, daí resultando fosforilação e associação mútua (Fig. 4-2). As quinases JAK ativadas então catalisam a fosforilação dos resíduos de tirosina, nas cadeias α do IFN-γR, levando à ancoragem do complexo do receptor pelo fator de transcrição STAT1. Depois da fosforilação da tirosina, duas cópias de STAT1 formam um homodímero (o fator ativador do IFN-γ, ou GAF) que, subsequentemente, dissocia-se do complexo receptor e desloca-se para o núcleo, onde ligando-se às regiões reguladoras dos genes-alvo e contendo a sequência de nucleotídeos que constitui o sítio de ativação do IFN-γ promove a ativação da transcrição.

A sinalização dependente do JAK/STAT é regulada em células por vários mecanismos. Como as STATs são ativadas pela fosforilação da tirosina, as fosfatases fosfotirosinas estão implicadas na regulação negativa das vias de sinalização JAK/STAT. Nesse aspecto, as primeiras a serem descritas foram as fosfatases de tirosina que contêm domínio Src de homologia 2 (SH2), tais como SHP1 (anteriormente denominada *PTP1C*) e SHP2 (anteriormente denominada *PTP1D*). A presença de uma sequência característica de aminoácido, o domínio SH2, nessas enzimas citoplásmicas promove a associação dessas fosfatases a fosfotirosinas presentes em receptores ativados ou em moléculas de sinalização, bem como em JAKs ativados.[2] A fosfatase de tirosina transmembrânica CD45, que é expressa nas células T e B, também leva à infrarregulação da sinalização JAK/STAT. Duas outras importantes classes de proteínas que regulam a sinalização JAK/STAT são os inibidores de proteína do STAT ativado (PIAS) e os supressores induzíveis da sinalização de citocina (SOCS).

Estimulados pelo papel central desempenhado pelo IFN-γ na regulação e expressão da imunidade inespecífica a patógenos microbianos, investigadores interessaram-se por usar essa citocina como um agente terapêutico para aumentar a resistência do hospedeiro à infecção, particularmente em pacientes com imunossupressão congênita ou adquirida. Por exemplo, o tratamento profilático com IFN-γ recombinante tem mostrado reduzir marcadamente a frequência de infecções em pacientes com doença granulomatosa crônica, condição que ameaça a vida, causada por defeito hereditário na oxidase NADPH, o complexo enzimático responsável pela geração de metabólitos

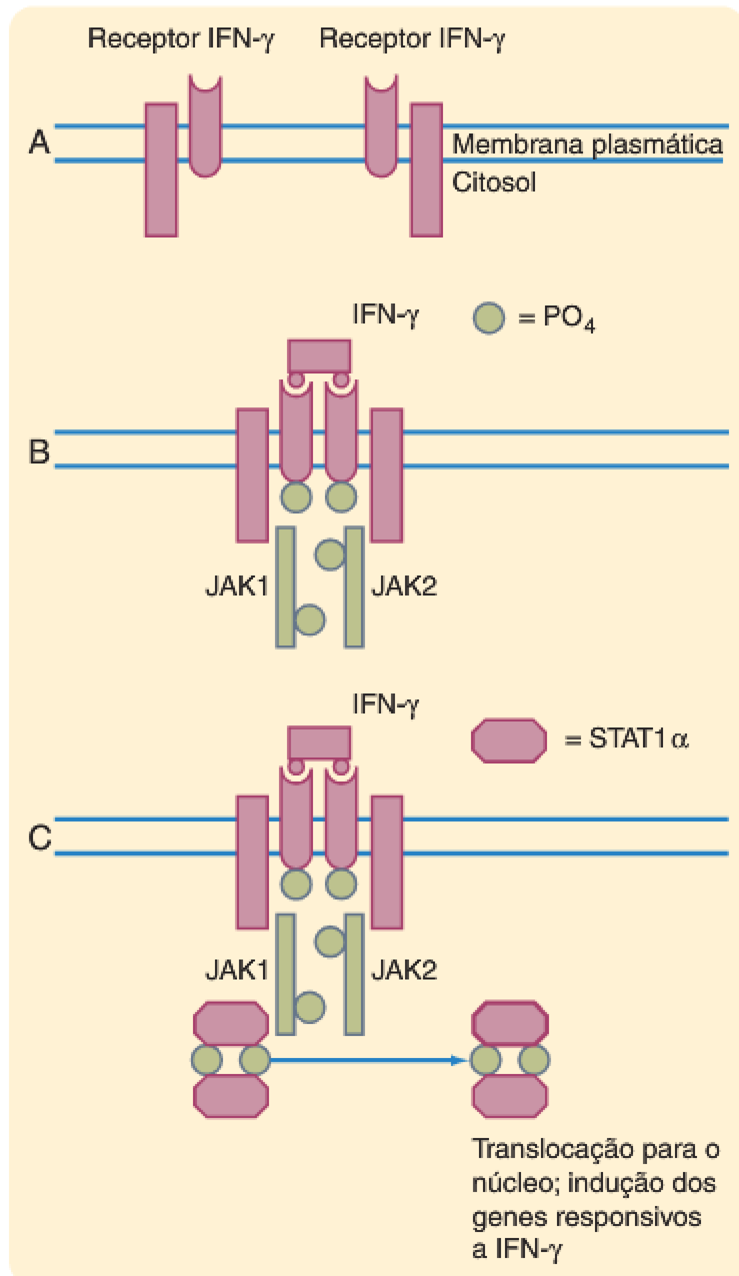


Figura 4-2 Representação simplificada da sinalização intracelular mediada pela ligação do interferon-γ (IFN-γ) ao seu receptor (IFN-γR). *A*, O receptor para IFN-γ é um dímero, consistindo em uma cadeia α que se une ao ligante e uma cadeia β de sinalização transmembrana. *B*, Ligação de IFN-γ leva à dimerização de IFN-γR e promove a associação de duas proteínas sinalizadoras, JAK1 e JAK2, com o complexo do receptor. *C*, A associação de JAK1 e JAK2 com o receptor leva à fosforilação mútua das tirosinas dessas proteínas, bem como à fosforilação de resíduos de tirosina nas cadeias do IFN-γR que unem o ligante e à ancoragem ao complexo do receptor de duas cópias do fator de transcrição pré-formado, STAT1α. Depois da fosforilação da tirosina, STAT1α forma um homodímero. O homodímero dissocia-se do complexo do receptor e transloca-se para o núcleo, onde a ligação à região promotora de vários genes responsivos para IFN-γ leva à ativação transcricional.

reativos do oxigênio em fagócitos. Essa indicação para o IFN-γ foi aprovada pela U.S. Food and Drug Administration (FDA). Traumas e queimaduras graves estão associados a defeitos nas defesas antibacterianas e antifúngicas do hospedeiro; e, em modelos animais nessas condições, verificou-se que o tratamento com IFN-γ aumenta a resistência à infecção. Três grandes ensaios clínicos foram conduzidos com tratamento profilático com IFN-γ em pacientes com traumas múltiplos ou lesão térmica extensa. Infelizmente, nos três estudos, a incidência de infecções e a mortalidade foram similares nos pacientes tratados com citocina e com placebos.

Não está claro por que o tratamento com IFN-γ falhou em melhorar a evolução nesses ensaios. Entretanto, o tratamento com IFN-γ não foi individualizado com base no fenótipo imunológico; assim, alguns dos efeitos deletérios da inflamação podem ter sido provocados, em alguns pacientes, pela administração dessa potente citocina pró-inflamatória. Essa noção é sustentada por resultados de um ensaio não controlado no qual pacientes com sepse *e* achados de laboratório indicativos de imunossupressão excessiva (infrarregulação da expressão do antígeno leucocitário humano HLA-DR em monócitos circulantes) foram tratados com IFN-γ.[3] Nesse pequeno estudo, a administração de IFN-γ resultou na remissão da sepse em oito de nove pacientes. Um pequeno estudo-piloto avaliou o uso de terapia profilática perioperatória com IFN-γ para reduzir o risco de infecção em pacientes anérgicos, de alto risco, submetidos a operações maiores.[4] Uma outra tentativa pode ser a substituição do fator estimulante de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) por IFN-γ. GM-CSF, um fator de crescimento hematopoético que promove o aumento no número de neutrófilos polimorfonuclerares circulantes (PMNs), tem algumas características semelhantes às do IFN-γ, inclusive o uso da via de sinalização JAK-STAT. Um ensaio randomizado de tratamento adjuvante com GM-CSF, em neonatos com sepse e neutropenia, mostrou que a sobrevivência aumentou significativamente no grupo tratado com citocina/fator de crescimento.[5] Da mesma forma, de acordo com um estudo controlado randomizado unicêntrico, o tratamento adjuvante com GM-CSF recombinante causou uma redução significativa do tempo de internação hospitalar e diminuiu a quantidade de complicações infecciosas em pacientes com sepse abdominal.[6]

INTERLEUCINA-1 E FATOR DE NECROSE TUMORAL

IL-1 e TNF são citocinas estruturalmente diferentes, pluripotentes. Embora esses compostos se liguem a receptores diferentes, suas múltiplas atividades biológicas se superpõem consideravelmente, como pode ser verificado nas Tabelas 4-2 e 4-3. A Tabela 4-2 resume alguns dos efeitos biológicos observados em humanos nos quais se injeta IL-1 ou TNF recombinantes. A Tabela 4-3 reúne alguns efeitos importantes observados quando certos tipos celulares representativos são incubados na presença de IL-1 ou TNF. A Tabela 4-3 mostra alguns efeitos importantes observados quando determinados tipos de células são incubadas na presença de IL-1 ou TNF *in vitro*. Através da capacidade de potencializar a ativação de células T *helper*, IL-1 e TNF podem promover quase todos os tipos de respostas imunológicas, hormonais e celulares. Além disso, ambas as citocinas são capazes de ativar neutrófilos e macrófagos e induzir à expressão de muitas outras citocinas e mediadores inflamatórios. Muitos dos efeitos biológicos da IL-1 ou do TNF são bastante potencializados pela presença da outra citocina. A base molecular para essas ações sinérgicas permanece pouco compreendida, porque muitas das vias de transdução de sinal ativadas pelas duas citocinas são as mesmas.

Interleucina-1 e o Receptor de Interleucina-1/ Superfamília de Receptores do Tipo Toll

A IL-1 foi primeiramente descrita como um *fator ativador de linfócito*, produzida por macrófagos estimulados. IL-1 não é um

TABELA 4-2 Lista Parcial dos Efeitos Fisiológicos Induzidos pela Injeção em Indivíduos Humanos de IL-1 ou TNF

EFEITO	IL-1	TNF
Febre	+	+
Cefaleia	+	+
Anorexia	+	+
Aumento nos níveis plasmáticos de ACTH	+	+
Hipercortisolemia	+	+
Aumento nos níveis plasmáticos de nitrito/nitrato	+	+
Hipotensão arterial sistêmica	+	+
Neutrofilia	+	+
Neutropenia transitória	+	+
Aumento nos níveis plasmáticos de proteínas da fase aguda	+	+
Hipoferremia	+	+
Hipozincemia	+	+
Aumento nos níveis plasmáticos de IL-1RA	+	+
Aumento nos níveis plasmáticos de TNF-R1 e TNF-R2	+	+
Aumento nos níveis plasmáticos de IL-6	+	+
Aumento nos níveis plasmáticos de IL-8	+	+
Ativação das cascatas de coagulação	–	+
Aumento na contagem plaquetária	+	–
Edema pulmonar	–	+
Lesão hepatocelular	–	+

ACTH, hormônio adrenocorticotrópico.

Tabela 4-3 Lista Parcial dos Efeitos de IL-1 e TNF sobre Várias Células-alvo

TIPO CELULAR	EFEITOS IMPORTANTES	IL-1	TNF
Célula T	Síntese de IL-2	↑	↑
	Expressão de IL-2R	↑	↑
Monócito/macrófago	Síntese de IL-1	↑	
	Síntese de TNF	↑	
	Síntese de IL-6	↑	↑
	Síntese de IL-10	↑	
	Síntese de GM-CSF	↑	→
	Síntese de G-CSF	↑	↑
	Síntese de prostaglandina	↑	→
	Expressão de fator tissular	↑	↑
Neutrófilo	Expressão do receptor 3 de complemento	→	↑
	Síntese de IL-8	↑	↑
	Preparação para aumento na produção de oxidante	↑	↑
Células endoteliais	Síntese de GM-CSF	↑	↑
	Síntese de G-CSF	↑	↑
	Síntese de prostaciclina	↑	↑
	Expressão de selectina-E	↑	↑
	Expressão de VCAM-1	↑	↑
	Expressão de ICAM-1	↑	↑
	Expressão de fator tissular	↑	↑
Hepatócitos	Síntese de albumina	↓	↓
	Síntese de proteína reativa C	↑	↓
	Síntese de fator-1 de crescimento semelhante à insulina	↓	↓
	Componente 3 de complemento	↑	↑
	Expressão da sintase do óxido nítrico passível de indução	↑	→
Fibroblastos	Síntese de fator de crescimento de hepatócito	↑	↑
	Fator de crescimento do endotélio vascular	↑	→

G-CSF, fator estimulador de colônias de granulócitos; GM-CSF, fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos; ICAM-1, molécula de adesão intercelular 1; VCAM-1, molécula de adesão celular vascular 1.

único composto, mas uma família de três proteínas distintas, IL-1α, IL-1β e o antagonista de receptor IL-1 (IL-1RA), que são produtos de diferentes genes, localizados próximos um do outro, no braço longo do cromossoma humano 2. Os genes para os dois receptores para IL-1, IL-1RI e IL-1RII, estão também localizados no cromossoma 2. IL-1α e IL-1β são peptídeos compostos de 159 e 153 aminoácidos, respectivamente. Embora IL-1α e IL-1β sejam estruturalmente distintas – apenas 26% dos aminoácidos das sequências são homólogos –, os dois compostos são virtualmente idênticos do ponto de vista funcional. IL-1RA, o terceiro membro da família de proteínas IL-1, é biologicamente inativa, mas compete com IL-1α e com IL-1β pela ligação com os receptores IL-1 das células e, portanto, funciona como inibidor competitivo que limita os efeitos mediados por IL-1.

IL-1 é sintetizada por uma ampla variedade de tipos celulares, incluindo-se monócitos, macrofágos, linfócitos B, linfócitos T, células NK, queratinócitos, células dendríticas, fibroblastos, neutrófilos, células endoteliais e enterócitos. Compostos que podem induzir à produção de IL-1 por monócitos, macrófagos ou outros tipos de células incluem produtos da parede celular microbiana, como lipopolissacarídeos (LPS de bactérias gram-negativas), ácido lipoteicóico (de bactérias gram-positivas) ou zimosan (de leveduras). A produção de IL-1 pode também ser estimulada por outras citocinas, incluindo-se TNF, GM-CSF e a própria IL-1.

Embora muitos tipos de células expressem genes para ambas, IL-1α e IL-1β, a maioria das células expressa predominantemente uma forma da citocina. Por exemplo, monócitos humanos produzem principalmente IL-1β, enquanto queratinócitos produzem predominantemente IL-1α. As duas formas de IL-1 são sintetizadas inicialmente como precursores 31-kd (pró-IL-1α e pró-IL-1β), que então passam por modificações após a tradução para criar as formas de peptídeos de 17-kd, com terminal carboxila, da citocina madura. IL-1α é armazenada no citoplasma como pró-IL-1α ou, após fosforilação ou miristoilação, em forma ligada à membrana. Enquanto ambas, pró-IL-1α e a forma ligada à membrana IL-1α, são biologicamente ativas, a pró-IL-1β é desprovida de atividade biológica. Pró-IL-1α é convertida ao peptídeo maduro pela calpaína e outras proteases extracelulares inespecíficas. Pró-IL-1β é clivada à sua forma madura, ativa por uma protease de cisteína específica, denominada *enzima conversora de IL-1*β (ICE) ou *caspase-1*. Como a IL-1β, a ICE é armazenada nas células em forma inativa e tem

de ser clivada proteoliticamente para se tornar enzimaticamente ativa. Camundongos transgênicos deficientes em ICE são resistentes a choque endotóxico e manifestam capacidade deficiente em promover uma resposta inflamatória local ao zimosan intraperitorial, conhecido indutor de peritonite estéril.[7] Várias enzimas semelhantes à ICE, as caspases, têm sido identificadas como importantes mediadoras do processo de morte celular programada, ou apoptose.

A forma madura 17-kd de IL-1β não possui um peptídeo de sinal secretor e não é secretada pela via exocítica clássica, usada para a secreção da maioria das proteínas (incluindo-se a maioria das outras citocinas) pelas células. O processamento dependente de ICE da pró-IL-1β e a etapa secretora parecem ocorrer simultaneamente. A secreção do peptídeo maduro aparentemente ocorre através da ação do transportador específico, denominado *ABC1*, que pode ser inibido pelo hipoglicemiante oral gliburide.

Como os outros membros da família IL-1, IL-1RA pode ser produzida por uma variedade de tipos de células. Entretanto, diferentemente da IL-1α e IL-1β, IL-1RA é sintetizada com um peptídeo líder, que permite a secreção normal da proteína. Uma forma especializada de IL-1RA, a IL-1RA intracelular, é sintetizada sem a sequência do peptídeo líder e, por isso, acumula-se no compartimento intracelular, em certos tipos celulares. Em alguns tecidos, como no epitélio intestinal, a formação intracelular de IL-1RA pode servir a uma função contrarreguladora para limitar a inflamação e, assim, conferir proteção à mucosa. Ainda mais, um desequilíbrio entre a produção de IL-1 e IL-1RA pode promover inflamação crônica em certas condições patológicas, como na doença de Crohn. A produção de IL-1 e de IL-1RA pelas células é regulada diferentemente. Certas citocinas, notadamente IL-4, IL-10 e IL-13, que funcionam muitas vezes como citocinas contrarreguladoras, servem como mediadores anti-inflamatórios, em parte promovendo a síntese de IL-1RA. IL-6, embora não considerada habitualmente como uma citocina anti-inflamatória, é também capaz de promover a produção de IL-1RA.

A importância da IL-1β como uma citocina pró-inflamatória e da IL-1RA como citocina anti-inflamatória é enfatizada nos experimentos com linhagens de camundongos transgênicos deficientes em IL-1RA, IL-1α ou IL-1β, ou em ambas, IL-1α e IL-1β (camundongo *com nocaute duplo*). Nesses estudos, os camundongos com nocaute de IL-1α foram capazes de montar uma resposta inflamatória normal, enquanto os animais com nocaute de IL-1β manifestaram capacidade prejudicada em montar uma resposta inflamatória normal. Em contraste, camundongos funcionalmente deficientes em IL-RA manifestaram uma resposta exagerada a um estímulo pró-inflamatório sistêmico (injeção intraperitoneal de turpentina).

Há dois receptores de IL-1 distintos, *IL-1RI* e *IL-1RII*. IL-1RI é uma proteína de 80-kd, que atravessa a membrana, com cauda citoplasmática longa. Em contraste, IL-1RII, uma proteína de 60-kd, tem cauda citoplasmática muito curta e é incapaz de sinalizar. Como consequência, IL-1RII é, de fato, um *receptor chamariz*, que serve como contrarregulador, competindo com o IL-1RI, o receptor plenamente funcionante, pela IL-1 no espaço extracelular. IL-1RI está presente em uma grande variedade de tipos celulares, incluindo-se células T, células endoteliais, hepatócitos e fibroblastos. IL-1RII é o receptor para IL-1 predominante encontrado em células B, monócitos e neutrófilos. Os domínios extracelulares de IL-1RI e de IL-1RII são exibidos por neutrófilos e monócitos ativados. Os receptores extruídos podem agir como sumidouro para IL-1 secretado e assim, juntamente com IL-1RA, representam um importante componente contrarregulatório da resposta imunológica.

Em 1991, Gay e Keith notaram que a região citosólica do IL-1RI é homóloga a uma proteína, a Toll, encontrada na mosca da fruta *Drosophila melanogaster*.[8] Na mosca da fruta, Toll tem função no desenvolvimento e na defesa do hospedeiro contra infecção. Em células de mamíferos, uma grande família de homólogos da Toll – a superfamília de receptor semelhante a IL-1R/Toll (TLR) – está envolvida no reconhecimento de componentes microbianos e de ligantes endógenos, induzidos durante resposta inflamatória.[1,9] Enquanto as porções citoplasmática de todos os membros dessa superfamília de proteínas transmembranosas são homólogas, os domínios extracelulares agrupam-se em duas subdivisões principais. Em uma subdivisão, a porção extracelular da molécula contém três domínios do tipo imunoglobulina e é homóloga à estrutura do IL-1RI. Na outra subdivisão que inclui 10 (humano) ou 11 (camundongo) diferentes TLRs (*i. e*, TLR1 a TLR-10), o domínio extracelular contém repetições ricas em leucina.

Demonstrou-se que um dos membros da família TLR, o TLR4, é importante para a ativação das células inflamatórias por lipopolissacarídeos (LPS; endotoxina), um componente pró-inflamatório da parede celular de bactérias gram-negativas. LPS é um glicolipídeo complexo composto de uma cauda de polissacarídeo ligada a um domínio lipofílico, denominado *lipídeo A*. A porção polissacarídica da molécula tende a ser estruturalmente diferente entre as diferentes espécies e linhagens de bactérias gram-negativas, enquanto a estrutura do lipídeo A (bem como uns poucos resíduos de açúcar da vizinhança) é altamente conservada através de diferentes espécies e linhagens de microrganismos gram-negativos. Um complexo de LPS e de uma proteína do soro, a proteína ligante de LPS (LBP), inicia a ativação de monócitos e macrofágos ao se ligar à proteína de superfície CD14. Sendo uma proteína de membrana ancorada ao glicofosfatidilinositol, a CD14 não tem domínio citosólico e é incapaz de iniciar diretamente a sinalização intracelular. Portanto, os investigadores procuraram identificar outra proteína que, presumivelmente, participe com a CD14 para iniciar a resposta celular a LPS. O suposto correceptor LPS foi finalmente identificado como TLR4, no estudo de uma linhagem de camundongo, a C3H/HeJ, que congenitamente tem resposta reduzida a endotoxina. Subsequentemente foram geradas linhagens de camundongos com nocaute de TLR4, com respostas reduzidas a LPS, como as dos camundongos C3H/HeJ, confirmando o conceito de que a expressão de TLR4 funcional é necessária para a ativação de macrófagos e monócitos por endotoxina.[10] Mutações em TLR4 são também associadas a respostas reduzidas a endotoxinas em humanos.[11] MD-2, uma outra proteína que está associada ao domínio extracelular de TLR4, é necessária para a responsividade a LPS.

Além de LPS, outros produtos microbianos são reconhecidos por vários TLRs. Por exemplo, TLR2 reconhece várias lipoproteínas bacterianas, bem como peptideoglicano originário de bactérias gram-negativas.[1] TLR5 reconhece flagelina, uma proteína de 55-kd encontrada no flagelo de certas bactérias. TLR9 reconhece certos oligonucleotídeos que contêm motivos CpG não metilados, que são mais comuns em DNA bacteriano do que em DNA de mamíferos.[1]

Como os domínios citoplasmáticos de todos esses TLRs são homólogos da região citoplasmática do IL-1RI, não é surpreendente que mecanismos comuns sejam responsáveis pela sinalização (Fig. 4-3). Em todos os casos, uma proteína adaptadora, MyD88, liga o receptor a outra proteína, denominada *quinase associada ao receptor IL-1* (IRAK). Quando o ligante se une a TLR (ou IL-1RI), IRAK é fosforilada e dissocia-se do complexo receptor, permitindo que este interaja com outra proteína de sinalização, o *fator 6 ativado pelo receptor do fator de necrose tumoral* (TRAF6). Esse processo resulta na ativação do fator de transcrição pró-inflamatória-chave, o fator nuclear 8κ (NF-8κ), bem como das cascatas de sinalização para fosforilação, envolvendo as *quinases de proteína ativada por mitógeno* (MAPKs).[1]

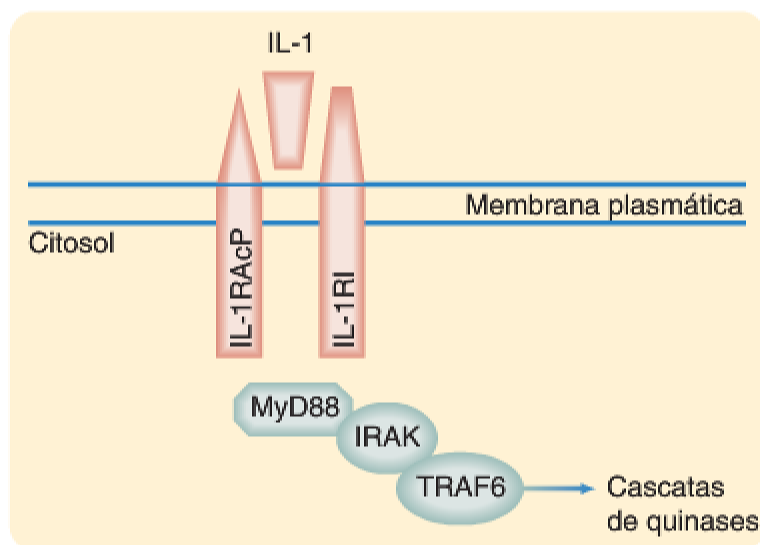


Figura 4-3 Representação simplificada da transdução intracelular de sinal iniciada pela ligação de IL-1 ao seu receptor. Há dois receptores para IL-1, denominados *IL-1RI* e *IL-1RII*. Apenas IL-1RI participa na transdução de sinal, e a sinalização por meio desse receptor requer a participação de outra proteína transcitoplasmática, a *proteína acessória do receptor para IL-1* (IL-1RacP). A interação de IL-1 com IL-1RI e IL-1RacP leva à formação de um complexo trimolecular, o qual, por sua vez, promove a ancoragem de uma outra proteína, a quinase associada ao receptor para IL-1 (IRAK – *IL-1 receptor–associated kinase*). Como resultado da sua interação com MyD88, IRAK é fosforilada e ativa outra proteína sinalizadora, a TRAF6. O complexo IRAK/TRAF6 ativa o fluxo de várias cascatas de quinases, levando, finalmente, à ativação de fatores-chave de transcrição, como o fator nuclear κB, e à ativação da transcrição de vários genes que respondem a IL-1.

No caso da ativação desta via de sinalização pela ligação de IL-1β a IL-1RI, a interação ligante-receptor não inicia a transdução de sinal sem a associação de outra proteína transcitoplasmática, denominada *proteína acessória do receptor IL-1* (IL-1RAcP). Interessantemente, a interação de IL-18 (estruturalmente relacionada a IL-1) com IL-18R (outro membro da superfamília IL-1R/TLR) não dispara a transdução de sinal sem a cooperação de uma proteína acessória similar, denominada *IL-18RAcP* (ou AcPL).

TLR4 podem também estar envolvidos na ativação da resposta imunológica inespecífica, secundária à lesão tecidual, mesmo na ausência de infecção. Três prováveis candidatas para o disparo dessa via para ativação de células imunológicas são as proteínas denominadas *proteína 60 do choque térmico* (HSP60), HSP70 e grupo de alta mobilidade box 1 (HMGB1). A sinalização através de TLR4 pelos chamados sinais de perigo endógeno será discutida mais adiante neste capítulo.

IL-1 é um mediador extremamente potente. Injetando-se adultos saudáveis com quantidades tão pequenas como 1 ng/kg de IL-1β recombinante provoca-se sintomas. Muitos dos efeitos fisiológicos induzidos por IL-1 ocorrem como resultado da biossíntese aumentada de outros mediadores inflamatórios, incluindo-se a prostaglandina E2 (PGE_2) e NO·. Portanto, IL-1 aumenta a expressão da enzima ciclooxigenase-2 (COX-2) em muitos tipos celulares, levando à produção aumentada de PGE_2. A hipertermia induzida por IL-1 é mediada pela biossíntese aumentada de PGE_2 no sistema nervoso central e pode ser bloqueada pela administração de inibidores da ciclooxigenase. IL-1 induz a enzima iNOS em células de músculo liso vascular, bem como em outros tipos de células. Indução da iNOS, levando à produção aumentada do potente vasodilatador NO• na parede vascular, provavelmente tem papel-chave como causa da hipotensão desencadeada pela produção de IL-1 e de outras citocinas, liberadas em resposta a LPS ou a outros produtos bacterianos.

Concentrações circulantes elevadas de IL-1β foram detectadas em voluntários humanos normais, injetados com pequenas quantidades de LPS, e em pacientes com choque séptico. Entretanto, em indivíduos com endotoxemia aguda ou choque séptico, as concentrações de IL-1β na circulação são relativamente baixas, comparadas com os níveis de outras citocinas, como IL-6, IL-8 e TNF. Por outro lado, nos indivíduos normais injetados com LPS e em pacientes com sepse ou choque séptico, os níveis de IL-1RA na circulação aumentam substancialmente e, em alguns estudos, foi demonstrado que se correlacionam com a gravidade da doença. Os níveis plasmáticos de IL-1RII também aumentam dramaticamente em pacientes com infecções graves, o que pode levar à síndrome da resposta inflamatória sistêmica. Embora as concentrações circulantes de IL-1β tendam a ser relativamente baixas em pacientes com sepse, concentrações locais da citocina podem ser muito elevadas em pacientes com sepse ou condições relacionadas, como a ARDS.

Fator de Necrose Tumoral

O TNF foi inicialmente obtido de animais submetidos a LPS e identificado como um fator sérico capaz de matar células tumorais *in vitro* e causar necrose de tumores transplantáveis em camundongos. O gene codificador da proteína foi clonado e sequenciado logo depois. Mais ou menos na mesma época, uma outra proteína, denominada *caquetina*, foi identificada em sobrenadantes de macrófagos estimulados por LPS, com base na capacidade dessa proteína em suprimir em adipócitos a expressão de lipase de lipoproteínas e de outros hormônios anabólicos. Mais tarde, verificou-se que TNF e caquetina eram a mesma proteína. Demonstrou-se que a administração de grandes doses de TNF/caquetina em camundongos induz um estado letal, semelhante ao choque, notavelmente similar ao estado induzido pela injeção de LPS, e que a imunização passiva com anticorpos para TNF/caquetina protege os camundongos da mortalidade induzida por endotoxina. Portanto, uma versão moderna do postulado de Koch era satisfeita, e TNF/caquetina era identificado como um mediador fundamental no choque endotóxico em animais. Gradualmente o termo *caquetina* foi sendo abandonado; o nome TNF sobreviveu. TNF é às vezes chamado de*TNF-α* porque é estruturalmente relacionado com uma outra citocina, que foi originalmente denominada *TNF-β*, mas que, agora, é geralmente chamada LT-α. TNF e LT-α são membros de uma grande família de ligantes que ativam uma família correspondente de receptores estruturalmente semelhantes. Outros membros da família TNF são o ligante Fas (FasL), o ativador do receptor para o ligante NF-κB (RANKL), o ligante CD-40 e o ligante indutor de apoptose relacionado com o TNF (TRAIL).12 Embora células da linhagem monócito/macrófago sejam as principais fontes de TNF, outros tipos celulares, incluindo-se mastócitos, queratinócitos, células T e células B, são também capazes de liberar a citocina. Uma ampla variedade de estímulos endógenos e exógenos pode desencadear a expressão de TNF (Quadro 4-1). LT-α é produzido por linfócitos e células NK.

TNF é inicialmente sintetizado como uma molécula de 26-kD associada à superfície celular que se ancora por um domínio N-terminal hidrofóbico. Esse tipo de TNF ligado à membrana possui atividade biológica. A forma ligada à membrana do TNF é clivada em uma forma solúvel de 17-kD por uma enzima específica conversora de TNF, que é membro da família de proteínas das metaloproteinases da matriz. Como a maioria dos outros membros da família TNF de ligantes, a forma solúvel do

Quadro 4-1 Lista Parcial de Estímulos Conhecidos por Iniciar a Liberação de Fator de Necrose Tumoral

Fatores Endógenos

Citocinas (TNF-α, IL-1, IFN-γ, GM-CSF, IL-2)
Fator ativador de plaquetas
Proteína P2 mielina
HMGB1
HSP70
HSP60

Fatores Microbianos

Lipopolissacarídeos
Zimosan
Peptidoglicano
Exotoxina A pirogênica estreptocócica
Estreptolisina O
Ácido lipoteicóico
Enterotoxina B estafilocócica
Toxina-1 do choque tóxico estafilocócico
Lipoarabinomannan
DNA bacteriano (CpG)
Flagelina

GM-CSF, fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos; HMGB1, grupo de alta mobilidade box 1; HSP770, proteína de choque térmico 70; IFN-γ, interferon-γ; IL-1, interleucina 1; TNF, fator de necrose tumoral.

TNF existe como um homotrímero, característica que é importante para a ligação cruzada e a ativação dos receptores TNF.

TNF e LT-α são capazes de se ligar a dois receptores diferentes, TNFR1 (p55) e TNFR2 (p75). Ambos, como outros receptores da família de receptores TNF, são proteínas transmembrana que consistem em duas subunidades idênticas. Os domínios extracelulares de TNFR1 e TNFR2 são relativamente homólogos e manifestam afinidade semelhante pelo TNF, mas as regiões citoplasmáticas desses dois receptores são distintas. Portanto, TNFR1 e TNFR2 sinalizam através de vias diferentes. Ambos os receptores estão presentes na maioria das células, exceto nos eritrócitos, mas TNFR1 tende a ser quantitativamente dominante em células de linhagem não hematopoética.

A função precisa dos dois receptores TNF ainda está para ser elucidada. Todavia, já foi coletada informação considerável sobre as funções de TNFR1 e TNFR2 em experimentos com linhagens geneticamente modificadas de camundongos, que não tinham um ou outro, ou ambos, os receptores para TNF. Camundongos com nocaute de TNFR1 são relativamente resistentes à letalidade induzida por LPS, mas manifestam suscetibilidade aumentada à mortalidade causada por infecção com os patógenos intracelulares *L. monocytogenes e Salmonella typhimurium*. Camundongos com nocaute de TNFR2 são relativamente resistentes à letalidade induzida por altas doses de TNF recombinante, mas têm resposta exagerada ao TNF circulante e manifestam inflamação pulmonar exacerbada após a administração intravenosa de LPS. Camundongos com nocaute duplo, deficientes em TNFR1 e TNFR2, são fenotipicamente semelhantes aos camundongos com deficiência apenas de TNFR1.

A maioria dos membros da família TNF de ligantes está primariamente envolvida com a regulação da proliferação celular ou com o processo oposto de morte celular programada (apoptose). Por exemplo, a interação do ligante Fas (FasL) com o receptor Fas é essencial para o processo normal de apoptose em linfócitos T. Mesmo o TNF é algo diferente dos outros membros da família de ligantes TNF, na medida em que é iniciador da apoptose e um potente mediator pró-inflamatório. A ativação da inflamação pelo TNF depende, pelo menos em parte, da ativação do fator de transcrição NF-κB. Como a ativação de NF-κB tende a suprimir a apoptose, é geralmente necessário suprimir a síntese de novas proteínas para observar a indução de apoptose por TNF.

A sinalização mediada por TNF é iniciada pela trimerização das subunidades do receptor. O fluxo de eventos subsequentes, envolvidos na sinalização mediada por TNF, são diferentes para os dois receptores de TNF porque os domínios citoplasmáticos do TNFR1 e TNFR2 são distintos. Após a trimerização induzida por ligante de TNFR1, a primeira proteína recrutada pelo complexo é a *proteína de domínio de morte associada a TNFR1* (TRADD). Subsequentemente, mais três proteínas são recrutadas pelo complexo receptor: *proteína 1 de interação com o recepctor (RIP1), proteína de domínio de morte associada à Fas (FADD)* e *fator 2 associado ao receptor de TNF (TRAF2)*. Quando o TNFR2 é trimerizado, depois da associação do ligante com o receptor, TRAF2 é recrutada diretamente. O TRAF1 então se associa a TRAF2. Os domínios citoplasmáticos de Fas, TNFR1, FADD e TRADD todos compartilham uma sequência altamente conservada, de cerca de 80 aminoácidos, denominada *domínio de morte,* que parece servir como mediador de interações críticas proteína-proteína envolvidas na sinalização mediada por Fas e TNFR1.

O fluxo de eventos que levam à ativação de caspase (*i. e,* apoptose) ou à transcrição gênica (*i. e,* inflamação) depois do recrutamento de TRADD e/ou TRAF2 são bastante complexos. Um modelo deliberadamente simplificado é mostrado na Figura 4-4. Na via pró-apoptótica, TRADD interage com FADD, que, por sua vez, interage com uma proteína denominada *caspase-8* (também denominada *enzima conversora de interleucina-1*β *semelhante ao domínio de morte associado à Fas* [FLICE]), o elemento proximal na cascata da caspase, que leva à morte celular programada. Na via pró-inflamatória induzida pela ativação de TNFR1 ou TNFR2, o TRAF2 tem papel central nos eventos iniciais que levam à ativação de NF-8B e de duas importantes vias MAPK, isto é, aquelas envolvendo as proteínas p38 MAPK e *quinase N-terminal c-Jun* (JNK). A superexpressão de TRAF2 em células modificadas é suficiente para ativar vias de sinalização que levam à ativação de NF-κB, bem como de um outro fator de transcrição, pró-inflamatório a *proteína-1 ativadora* (AP-1).[12] Por desencadear a associação de FADD ao complexo receptor, a interação de FasL com Fas leva diretamente à indução de apoptose, enquanto o recrutamento de FADD ao complexo receptor TNF/TNFR1 requer uma proteína adaptadora, TRADD, e, assim, inicia processos apoptóticos menos diretamente. Ademais, a interação Fas/FasL não leva à ativação de NF-κB, enquanto a sinalização por NF-8B aparentemente pode ser iniciada por TNF por mais de uma via (TRAF2 e RIP1).[12]

Os domínios extracelulares de TNFR1 e TNFR2 são constitutivamente liberados por monócitos, e a liberação desses receptores solúveis é bastante aumentada quando as células são ativadas por LPS ou por éster de forbol. Os solúveis TNFR1 (sTNFR1) e sTNFR2 estão presentes em baixa concentração na circulação de indivíduos normais. Em pacientes com sepse ou choque séptico, os níveis de sTNF-R1 e sTNF-R2 aumentam significativamente. Ademais, concentrações mais altas pressagiam prognósticos piores.[13] Quando presentes em grande excesso molar, receptores para sTNF podem inibir os efeitos biológicos do TNF. Entretanto, quando presentes em concentrações mais baixas, os receptores sTNF podem estabilizar a citocina e, potencialmente, aumentar algumas das suas ações.

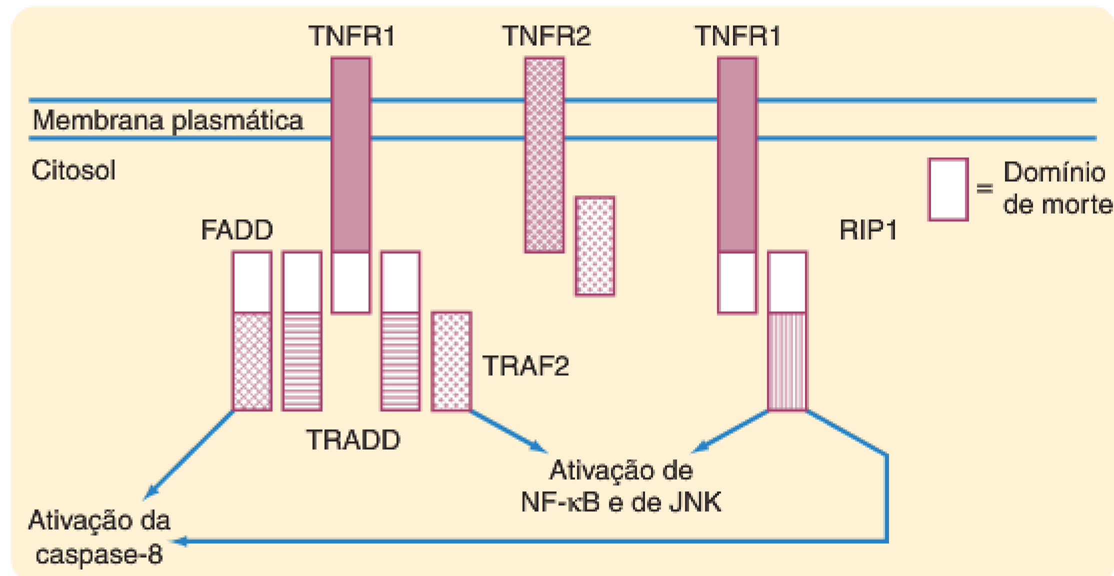


Figura 4-4 Visão simplificada dos eventos de transdução intracelular de sinal iniciados pela ligação de TNF a seus receptores celulares. Há dois receptores TNF, denominados *TNFR1* e *TNFR2*. Ambos os receptores são homodímeros de proteínas transmembrana. Embora ambos sejam capazes de iniciar a transdução de sinal, vias diferentes são envolvidas. Depois que o TNF se liga a TNFR1, algumas proteínas, como a proteína de interação com o receptor (RIP), o domínio de morte associado a Fas (FADD) e o domínio de morte associado ao receptor para TNF (TRADD) associam-se ao receptor. A cauda citoplasmática do TNFR1 e porções dessas outras moléculas sinalizadoras compartilham uma sequência altamente conservada de cerca de 80 aminoácidos, que é chamada *domínio de morte*. Interações homotípicas entre os domínios de morte dessas várias proteínas são essenciais para a formação do complexo de sinalização funcional. Após ancoragem ao complexo do receptor, TRADD recruta outras proteínas (p. ex., TRAF2 e MADD), as quais, por sua vez, iniciam as vias das quinases, levando à ativação do fator de transcrição NF-κB e da quinase protéica da terminação N da proteína quinase c-JUN (JNK). TRAF2 pode também interagir com TNFR2. Associação de FADD ao complexo do receptor TNFR1 leva à ativação da enzima proteolítica caspase-8, a qual é o elemento proximal em uma cascata de sinalização que leva à apoptose ("morte celular programada").

A quantidade de TNF produzida em resposta a um estímulo pró-inflamatório, tal como a exposição das células a LPS, é determinada em parte por diferenças hereditárias (polimorfismos) em regiões não codificadoras do gene para TNF. Por exemplo, se a base na posição -308 no promotor do TNF é adenina (A), então a produção de TNF *in vitro* espontânea e estimulada pelos monócitos é maior do que se a base na mesma posição fosse a guanina (G). A forma alélica mais comum do gene para TNF (*TNF1*) tem guanina na posição -308, enquanto o alelo menos comum (*TNF2*) tem adenina nessa posição. Alguns estudos sugerem que a presença do alelo *TNF2* aumenta marcadamente o risco de mortalidade em pacientes com choque séptico,[14] embora outros dados contradigam essa noção. Interessantemente, a substituição de A por G na posição +250 no gene LT-α está também associada a aumento na produção de TNF por células mononucleares estimuladas, e pacientes portadores desse alelo têm maior risco de mortalidade devido a choque séptico. Entre pacientes com pneumonia adquirida na comunidade (uma população relativamente homogênea de pacientes com infecção), o risco de desenvolvimento de choque séptico é maior para aqueles que são homozigotos para o genótipo "alto secretor de TNF" (*i. e*, AA) na posição +250 do gene LT-α.[15] Dados como estes podem provar a importância da genotipagem, nos próximos anos, para se desenvolver anticitocinas e outras formas de terapia adjuvante em pacientes criticamente doentes.

Interleucina-1 e Fator de Necrose Tumoral como Alvos para Agentes Terapêuticos Anti-inflamatórios

Em vista da importância central de IL-1 e TNF como mediadores da resposta inflamatória, investigadores consideraram o bloqueio da produção ou das ações dessas citocinas como uma estratégia razoável para o tratamento de uma variedade de condições associadas à inflamação excessiva ou mal controlada. Embora claramente diferente em muitos aspectos da sepse em humanos, a síndrome que se assemelha a choque induzida em roedores pela injeção de IV ou intraperitoneal LPS tem servido como um paradigma útil para a avaliação de várias estratégias anti-inflamatórias. Nesse modelo, a sobrevivência melhora quando os animais são tratados com qualquer das estratégias farmacológicas, imunológicas ou genéticas que bloqueiam a liberação de TNF ou impedem a interação dessa citocina, após a sua liberação, com seus receptores. Em menor escala, a mesma afirmação se aplica à IL-1.

Clínicos e cientistas têm reconhecido há décadas que glicocorticóides, como hidrocortisona e dexametasona, são agentes anti-inflamatórios potentes. Ademais, está agora bem estabelecido que corticosteróides inibem a liberação de TNF e de IL-1 por monócitos ativados e por outros tipos celulares. Essas ações anti-inflamatórias da hidrocortisona e compostos relacionados são mediadas por mais de um mecanismo. Uma importante ação dos glicocorticoides é a infrarregulação da sinalização mediada por um fator-chave de transcrição, NF-κB, conhecido por ativar muitos genes (inclusive aqueles codificadores de TNF e de IL-1) associados à resposta inflamatória. A infrarregulação induzida por glicocorticóide da ativação de NF-κB é o resultado da expressão aumentada de uma proteína, a IκB, que é um componente inibidor do complexo NF-κB. Uma outra ação anti-inflamatória dos glicocorticoides é a inibição da ativação de outra via de sinalização, a cascata JNK/SAPK, levando à redução da tradução do mRNA para TNF e, assim, produção diminuída de TNF. Outro mecanismo pelo qual glicocorticoides inibem a inflamação é pela redução na expressão da enzima ICE, necessária para o processamento de pro-IL-1β, após a tradução, diminuindo assim a secreção de IL-1β madura.

Em modelos experimentais de sepse, o tratamento precoce com altas doses de glicocorticóides sintéticos potentes, como metilprednisolona ou dexametasona, melhora a sobrevida. Infelizmente, diversos ensaios clínicos amplos falharam em confirmar o benefício da terapia com altas doses de glicocorticóides como tratamento adjuvante de pacientes com choque séptico ou a condição relacionada com SARA (Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto).[16,18] Como resultado, a noção de usar glicocorticóides para essas indicações parecia ser tema morto. Entretanto, a idéia de usar glicocorticoides como agentes antiinflamatórios no tratamento de SARA ou choque séptico tem sido ressuscitada. Diversos estudos pequenos mostram que a terapia prolongada com doses relativamente baixas de hidrocortisona ou de metilprednisolona pode melhorar a condição hemodinâmica sistêmica e/ou a função pulmonar em pacientes com SARA ou choque séptico.[19,20] Esses achados foram confirmados pelos resultados obtidos com 300 pacientes em um estudo clínico multicêntrico, randomizado, em um único país (França).[21] Embora um tanto controversos, os resultados desse estudo apóiam o ponto de vista segundo o qual a administração de doses relativamente baixas de hidrocortisona (50 mg IV, a cada 6 horas, por 7 dias) melhora a sobrevida em pacientes com choque séptico dependente de drogas vasoativas e não responsivos a volume e a uma injeção de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH com resposta inadequada do cortisol). Não está claro se a hidrocortisona é efetiva nessas circunstâncias porque muitos pacientes com choque séptico têm insuficiência adrenal funcional (*i. e,* a hidrocortisona está funcionando como terapia de reposição) ou se a administração da glicocorticóide modula a resposta inflamatória. Obviamente, esses dois mecanismos potenciais não são mutuamente exclusivos. Embora alguns estudos anteriores tenham sugerido que a administração de corticosteróides pode ser benéficas na fase tardia da SARA (chamada fibroproliferativa), resultados de um estudo randomizado multicêntrico rejeitam essa idéia.[22]

Glicocorticoides são bloqueadores de amplo espectro e não seletivos dos efeitos pró-inflamatórios mediados por IL-1 e por TNF. Com o progresso da compreensão do papel das citocinas como mediadores da inflamação, foram desenvolvidas e avaliadas estratégias farmacológicas anti-inflamatórias mais novas e mais específicas como agentes adjuvantes no tratamento de sepse, em ensaios clínicos prospectivos, com controle por placebo. Infelizmente, os resultados desses ensaios foram desapontadores. Resultados positivos foram obtidos em um único estudo, um ensaio aberto com IL-1RA recombinante que envolveu um número relativamente pequeno de pacientes. Com exceção desse estudo, nenhum dos agentes testados melhorou significativamente a sobrevida. De fato, em um dos ensaios o tratamento de pacientes sépticos com uma "proteína de fusão" que incorporava o domínio extracelular de TNFR2 resultou em aumento da mortalidade, particularmente em pacientes com infecções por gram-positivos.[23]

A despeito dos resultados negativos obtidos em ensaios com sepse, vários agentes, determinados a neutralizar os efeitos de TNF[24] ou IL-1β[25] secretados, demonstraram significativa eficácia clínica em outras importantes condições inflamatórias, como a doença de Crohn e a artrite reumatoide. Infliximab, um anticorpo monoclonal anti-TNF, foi aprovado pela FDA para administração a pacientes visando promover o controle, a nível de remissão, a longo prazo, dos sintomas debilitantes da doença de Crohn. Infliximab foi também aprovado para uso, em combinação com metotrexato, para reduzir os sinais e os sintomas, inibir a progressão dos danos estruturais e aumentar o desempenho físico em pacientes com artrite reumatóide moderada ou grave que têm resposta inadequada ao metotrexato. A FDA aprovou um outro anticorpo monoclonal anti-TNF, o adalimumab, para administração com ou sem metotrexato em pacientes com artrite reumatóide, a fim de melhorar os sintomas e a incapacidade. Etanercept, a proteína de fusão do TNRF2 que não teve sucesso no tratamento da sepse, foi aprovada pela FDA para o tratamento de artrite psorítica; pode reduzir os sinais, sintomas e a progressão dos danos estruturais em pacientes com artrite reumatóide de moderada a grave, assim como reduzir os sinais e sintomas em pacientes de quatro anos ou mais de manisfestação poliarticular da artrite reumatóide juvenil moderada ou grave. A FDA aprovou o anakinra (IL-1RA humano recombinante) para administração isolada ou com outras drogas (exceto agentes modificadores do TNF) com o objetivo de reduzir os sintomas e alterar a progressão do dano estrutural em pacientes com artrite reumatóide moderada ou grave, que não tenham apresentado resposta a uma ou mais drogas antirreumáticas que alteram a doença. A expressão do TNF está aumentada em pacientes graves com asma, e o etanercept mostrou uma diminuição da hiper-reatividade brônquica nessa condição.[26] Portanto, a abordagem com citocinas específicas para o controle de condições inflamatórias deslocou-se da bancada de pesquisa para a clínica, e ocupa agora um importante lugar no tratamento de condições clínicas comuns, muito embora essa abordagem não tenha dado resultado no tratamento da sepse e do choque séptico.

A rede de citocinas associada à resposta inflamatória interage em múltiplos pontos com um outro componente da defesa do hospedeiro contra trauma e infecção, que é o sistema de coagulação. A trombose e a coagulação ajudam a conter os organismos invasores em uma área limitada. TNF, IL-1 e IL-6 (bem como outras citocinas pró-inflamatórias) podem ativar a via extrínseca de coagulação, em parte ao promoverem a expressão do fator tissular (TF), uma proteína transmembrana 45-kd, em células endoteliais e monócitos. Além disso, essas citocinas também regulam, para baixo, a expressão de um importante inibidor endógeno da coagulação, a trombomodulina, na superfície das células endoteliais. Assim, TNF, IL-1 e IL-6 promovem a ativação da cascata de coagulação. Numerosos estudos documentaram que a via extrínseca de coagulação é ativada em pacientes com sepse mesmo na ausência de uma franca e clinicamente evidente coagulação intravascular disseminada (DIC).

Os principais componentes da cascata de coagulação são um grupo de proteínas que funcionam como anticoagulantes endógenos, ajudando assim a promover um equilíbrio contrarregulador para o sistema. Portanto, vale lembrar que a resposta inflamatória leva não somente à ativação da coagulação mediada pelo TF, mas também à infrarregulação dessas vias anticoagulantes naturais. O resultado é um estado hipercoagulável que, em sua forma mais grave, caracteriza-se pela DIC.

Existem três importantes vias anticoagulantes e todas podem ser inibidas pela cascata inflamatória: antitrombina, o sistema da proteína C e o inibidor da via do TF. A antitrombina é um inibidor de protease serina que antagoniza a trombina e fator Xa. Durante as reações inflamatórias graves, os níveis de antitrombina apresentam uma acentuada redução, como resultado do consumo, da síntese prejudicada (resposta de fase aguda negativa) e degradação por elastase a partir de neutrófilos ativados.

A proteína C é ativada pela trombina ligada à trombomodulina. Durante a inflamação sistêmica, os níveis de proteína C diminuem devido à síntese prejudicada e à degradação por elastase neutrofílica. Além disso, o sitema de proteína C é inibido pela menor expressão de trombomodulina induzida pelo TNF e IL-1β. Além de sua função de regular a coagulação, o sistema de proteína C também modula a resposta inflamatória. A proteína C ativada liga-se ao receptor de proteína C endotelial. A ativação desta via de sinalização inibe a translocação nuclear da NF-κB induzida por LPS, inibindo assim a secreção do TNF, IL-1β, IL-6 e IL-8 por monócitos.

Os níveis circulantes de proteína C diminuem em pacientes com sepse grave ou choque séptico, e uma acentuada deficiência de proteína C nesses pacientes constitui um indicador prognóstico para um resultado desfavorável. Várias estratégias para inibir a ativação excessiva do sistema de coagulação foram amplamente avaliadas, tanto em modelos animais de endotoxemia e sepse, como em estudos clínicos. Uma dessas tentativas, a administração de proteína C humana recombinante ativada, também denominada *drotrecogin alfa (ativada)*, foi apresentada em um grande estudo clínico multicêntrico e randomizado, e demonstrou aumentar significativamente a sobrevida de pacientes com sepse grave.[27] A drotrecogina alfa (ativada) foi aprovada para esse fim pela FDA. É compreensível que podem ocorrer complicações de sangramento com o uso da drotrecogina alfa (ativada). Além disso, esse agente não beneficiou os pacientes sépticos APACHE II com índice abaixo de 25, pacientes em pós-operatório com disfunção de sistema orgânico único[28] ou pacientes pediáticos com sepse grave.[29]

INTERLEUCINA-6 E INTERLEUCINA-11

IL-6 e IL-11 podem ser consideradas juntamente porque, com diversas outras proteínas (p. ex., oncostatina M), essas citocinas utilizam uma proteína transmembrana específica, gp130, com função de receptor. IL-6 consiste em 184 aminoácidos e uma sequência sinal hidrofóbica com 28 aminoácidos. A proteína é fosforilada e glicosilada da maneira variável antes da secreção. IL-11 é traduzida como uma proteína precursora de 199 aminoácidos, incluindo uma sequência líder com 21 aminoácidos.

Como a IL-1 e o TNF, IL-6 é uma citocina pluripotente, intimamente associada à resposta inflamatória a trauma ou infecção. IL-6 pode ser produzida não apenas por imunócitos (p. ex., monócitos, macrófagos e linfócitos), mas também por muitos outros tipos celulares, incluindo células endoteliais e epiteliais intestinais. Fatores conhecidos por induzir a expressão de IL-6 são IL-1, TNF, fator ativador de plaquetas, LPS e metabólitos reativos do oxigênio. A região promotora do gene para IL-6 contém elementos funcionais, capazes de ligar o NF-κB, bem como um outro importante fator de transcrição, *CCAAT/proteína ligante aumentadora* (C/EBP), anteriormente denominada *NF-IL-6*. Os efeitos celulares e fisiológicos de IL-6 são diversos e incluem febre, promoção da maturação e diferenciação de célula B, estimulação da proliferação e diferenciação de célula T, promoção da diferenciação de células neurais, estimulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal e indução da síntese de proteínas da fase aguda (p. ex., proteína reativa C) por hepatócitos. Plasmocitose e hipergamaglobolinemia manifestam-se em camundongos transgênicos com expressão exagerada IL-6. Por outro lado, camundongos transgênicos com nocaute de IL-6 têm resposta de fase aguda a estímulos inflamatórios prejudicada, maturação de células B anormal, deficiência na produção por mucosa de imunoglobulina (IgA) e deficiência na resistência ao patógeno intracelular *L. monocytogenes*. Em outros modelos de inflamação em camundongos, os efeitos da deficiência genética de IL-6 foram altamente variáveis. Por exemplo, em um modelo de pancreatite aguda, induzida por injeções repetidas de ceruleína, a inflamação no camundongo com nocaute de IL-6 foi exacerbada se comparada com controles de tipo selvagem, uma verificação que enfatiza os efeitos anti-inflamatórios de IL-6.[30] Em contraste, em um modelo no camundongo de choque hemorrágico e ressuscitação, o animal com nocaute de IL-6 desenvolveu menor inflamação pulmonar e menos lesão pulmonar e intestinal que os controles de tipo selvagem, uma observação que enfatiza o efeito pró-inflamatório de IL-6.[31] Embora os camundongos com nocaute de IL-6 não sejam protegidos dos efeitos letais da sepse, o tratamento do camundongo séptico de tipo selvagem, com dose cuidadosamente calibrada de um anticorpo anti-IL-6 melhora a sobrevida.

IL-11 é expresso em uma variedade de tipos celulares, incluindo neurônios, fibroblastos e células epiteliais. Embora a expressão constitutiva de IL-11 possa ser detectada em vários tecidos adultos normais, a expressão de IL-11 pode também ser suprarregulada por IL-1 e TGF-β e por outras citocinas ou fatores de crescimento. A regulação da expressão de IL-11 está sob controle de processos de transcrição e de tradução. De um ponto de vista funcional, IL-11 é um fator de crescimento hematopoético, com particular atividade como um estimulador da megacariocitopoese e trombocitopoese. IL-11 pode também interagir com células epiteliais no trato gastrointestinal e inibir *in vitro* a proliferação de linhagens de células enterocíticas.

Os mecanismos pelos quais os sinais induzidos por IL-6 ou IL-11 são traduzidos nas células-alvo têm sido estudados extensamente. A ativação das células-alvo através dos complexos receptores IL-6 ou IL-11 requer a cooperação de duas proteínas distintas. No caso da IL-6, a subunidade de ligação é denominada *IL-6R*, enquanto no caso da IL-11 a subunidade é denominada *IL-11R*. Para ambos os receptores, uma proteína distinta, denominada *gp130*, é necessária para a transdução do sinal. A tradução do sinal intracelular envolve a associação do complexo IL-6/IL-6R ou do complexo IL-11/IL11R com a gp130. A dimerização de gp130 leva ao fluxo de sinalização via membros da família JAK da proteína tirosina quinases. A ativação da quinase JAK leva, por sua vez, à fosforilação e à ativação de STAT3, um membro da família STAT de proteínas sinalizadoras. A fosforilação da proteína STAT leva à dimerização, à translocação para o núcleo, à ligação ao DNA e à ativação transcricional.

As concentrações na circulação de IL-6 aumentam dramaticamente após lesão tecidual, tais como as que ocorrem como consequência de procedimentos cirúrgicos eletivos, traumas acidentais ou queimaduras. Níveis plasmáticos elevados de IL-6 são sistematicamente observados em pacientes com sepse ou choque séptico. Mostrou-se que o grau de elevação dos níveis de IL-6, após trauma tissular ou durante sepse, correlaciona-se com o risco de complicações pós-trauma ou de morte. Embora ainda esteja por ser estabelecido se altos níveis de IL-6 na circulação são direta ou indiretamente lesivos aos pacientes com sepse ou se são apenas marcadores da gravidade da doença, a observação de que a imunoneutralização de IL-6 melhora a evolução dos animais na peritonite bacteriana experimental sugere que concentrações elevadas dessa citocina são deletérias.

Os níveis de IL-11 na circulação aumentam em pacientes com coagulação intravascular disseminada ou sepse. A administração IV ou oral de IL-11 recombinante melhora a sobrevida em roedores neutropênicos com sepse, possivelmente pela preservação da integridade da barreira mucosa intestinal.[32]

INTERLEUCINA-8 E OUTRAS QUIMIOCINAS

Quimiotaxia é o termo usado para designar a migração de células em direção a um gradiente de concentrações cada vez maiores de uma substância ativadora (quimiotaxina). A capacidade de recrutar leucócitos para um foco inflamatório, por quimiotaxia, é a atividade biológica primária de um grupo especial de citocinas denominadas *quimiocinas*. Mais de 40 dessas pequenas proteínas foram identificadas. Cada uma contém de 70 a 80 aminoácidos, incluindo três ou quatro resíduos conservados de cisteína. Quatro subgrupos de quimiocinas foram descritos. Os subgrupos são definidos pela distância entre os dois primeiros resíduos de cisteína, com terminal NH_2. Nos CXC ou α-quimiocinas os primeiros dois resíduos de cis-

teína são separados por um único resíduo de aminoácido, não conservado, enquanto no CC, ou β-quimiocinas, as cisteínas de terminal NH2 são adjacentes. O subgrupo de quimiocina C caracteriza-se pela presença de apenas um único resíduo de cisteína de terminal NH_2. O subgrupo CX3C tem um único membro (fractalquina); nessa quimiocina, os resíduos de cisteína de terminal NH_2 são separados por três aminoácidos. Uma subclasse das quimiocinas CXC, exemplificadas pela IL-8, contém uma sequência característica de aminoácidos (glutamato-leucina-arginina) próxima ao terminal NH_2 da proteína; essas quimiocinas agem primariamente sobre PMNs. Outras quimiocinas, incluindo as quimiocinas CC e membros do subgrupo CXC, que não contém a sequência glutamato-leucina-arginina, agem principalmente sobre monócitos, macrófragos, linfócitos ou eosinófilos. Muitos tipos celulares diferentes são capazes de secretar quimiocinas; células da linhagem monócito/macrófago e células endoteliais são particularmente importantes nesse sentido. Numerosos estímulos pró-inflamatórios, incluindo-se citocinas, como TNF e IL-1, e produtos bacterianos, como o LPS, podem estimular a produção de quimiocinas.

IL-8, o protótipo das quimiocinas CXC, foi inicialmente identificada como uma proteína quimiotática por Yoshimura e associados em 1987.[33] IL-8 é traduzida como um precursor de 99 aminoácidos e é secretada após a clivagem de uma sequêncialíder de 20 aminoácidos. Além de atrair neutrófilos ao longo de um gradiente quimiotático, IL-8 também ativa essas células disparando a desgranulação, aumentando a expressão de moléculas de adesão de superfície e pela produção de metabólitos reativos do oxigênio. Pelo menos dois receptores distintos para IL-8 foram identificados e denominados CXCR1 (IL-8R1) e CXCR2 (IL-8R2). CXCR1 é expresso predominantemente em neutrófilos. Como outros receptores para quimiocinas, CXCR1 e CXCR2 são acoplados a proteínas G, e a ligação do agonista a estes receptores leva à transdução intracelular de sinal através da geração de trifosfato de inositol, da ativação da quinase C de proteínas e alterações nas concentrações intracelulares do cálcio ionizado.

Aumentos nas concentrações de IL-8 na circulação foram detectados em modelos animais experimentais de infecção ou endotoxemia e em pacientes com sepse.[34] Desmonstrou-se que o tratamento dos animais experimentais com anticorpos contra IL-8 melhora a sobrevida ou previne a lesão pulmonar em modelos de sepse ou de lesão por isquemia/reperfusão.[35] Essas observações apóiam a hipótese de que a ativação de neutrófilos, mediada por IL-8, tem papel importante na patogênese de danos a órgãos e sistemas nestas síndromes.

A proteína quimiotática para monócito (MCP-1), o protótipo das quimiocinas CC, foi identificada no mesmo ano por dois grupos de investigadores. MCP-1 é uma quimiotaxina para monócitos (mas não para neutrófilos) e também os ativa, desencadeando a produção de metabólitos reativos do oxigênio e a expressão de β_2-integrinas (moléculas de adesão da superfície celular). Concentrações elevadas de MCP-1 na circulação tem sido detectadas em camundongos endotoxêmicos e em pacientes com sepse. Pré-tratamento de camundongos com anti-soro policlonal anti-MIP-1 melhora a lesão pulmonar induzida por LPS, sugerindo papel importante para essa quimocina na patogenia da SARA induzida por sepse.

INTERLEUCINA-12

A interleucina-12, uma citocina produzida primariamente por células apresentadoras de antígenos, é uma proteína heterodimérica composta por dois peptídeos (p35 e p40) ligados por ponte de dissulfeto que são codificados por genes distintos. Ambas subunidades são necessárias para a atividade biológica. O receptor para IL-12 é expresso por células T e células NK. A atividade biológica mais importante associada à IL-12 é promover respostas TH1 pelas células T *helper*. Assim, IL-12 promove a diferenciação de células T precursoras em células T_H1, capazes de produzir IFN-γ após ativação, e serve para aumentar a secreção de IFN-γ pelas células T_H1 que estão respondendo a um estímulo antigênico. A estimulação da produção de IFN-γ por IL-12 pode ser aumentada pela ação sinérgica de outras citocinas pró-inflamatórias, notadamente TNF, IL-1 ou IL-2. Por outro lado, citocinas que fazem a contra-regulação, como a IL-4 e a IL-10, são capazes de inibir a secreção de IFN-γ induzida por IL-12.

As respostas imunológicas governadas pelas células TH1 são centrais no desenvolvimento da imunidade mediada por células necessária à resistência apropriada do hospedeiro a patógenos intracelulares. Não é surpreendente, portanto, que camundongos transgênicos, deficientes em IL-12, manifestem aumento na suscetibilidade a infecções causadas por vários agentes patogênicos intracelulares, incluindo *Mycobacterium avium* e *Cryptococcus neoformans*.

IL-12 pode ser um fator-chave em algumas das respostas deletérias a LPS e a bactérias gram-negativas. Níveis elevados de IL-12 na circulação foram medidos em camundongos com endotoxemia e em babuínos infundidos com *Escherichia coli* viáveis. Níveis plasmáticos elevados de IL-12 também foram detectados em crianças com choque séptico meningocócico, e correlacionavam-se com a evolução. Entretanto, em pacientes com sepse pós-operatória, os níveis de IL-12 na circulação foram menores que nos indivíduos controle, sem sepse, e não se correlacionaram com a evolução.[36] A produção deficiente de IL-12 por células mononucleares do sangue periférico, após estimulação com IFN-γ e LPS, em pacientes no pré-operatório está associada a risco aumentado de desenvolvimento de sepse pós-operatória.[37]

IL-12 também tem sido implicada na patogênsese da doença inflamatória intestinal (DII – Doença Inflamatória Intestinal). Células T, recuperadas da lâmina própria de fragmentos de intestino ressecados de pacientes com doença de Crohn, secretam citocinas consistentes com um perfil do tipo T_H1. Além disso, macrófagos secretores de IL-12 estão presentes em grande número em fragmentos de tecidos de pacientes com doença de Crohn, mas são raros em cortes histológicos de indivíduos normais tomados como controle. Tratamento com anticorpos anti-IL-12 atenuam a gravidade da doença em certos modelos murinos de DII. Tratamento de pacientes com doença inflamatória intestinal refratária com talidomida, um potente agente anti-inflamatório, diminui a produção de ambos, TNF e IL-12, pelas células mononucleares isoladas da lâmina própria de biopsias da mucosa intestinal e reduz a atividade da doença.[38]

Embora a produção excessiva de IL-12 tenha sido implicada na patogênese de condições inflamatórias agudas, como o choque séptico e estados inflamatórios crônicos, como a doença de Crohn, a produção adequada de IL-12 parece ser essencial à orquestração da resposta normal do hospedeiro à infecção. Quando são administrados anticorpos para IL-12 a camundongos com peritonite fecal, induzida por ligadura do ceco e perfuração, a mortalidade é aumentada e a depuração da carga bacteriana é comprometida. Ao contrário, mostrou-se que o pré ou mesmo pós-tratamento com IL-12 recombinante melhora a sobrevida em um modelo murino de peritonite bacteriana.[39]

INTERLEUCINA-18

IL-18 é relacionada estruturalmente à IL-1β e, funcionalmente, é um membro da família de citocinas indutoras de T_H1. Como

a IL-1β, a IL-18 é traduzida na forma de uma proteína precursora (pró-IL-18). Essa molécula precursora requer clivagem pela mesma enzima conversora que ativa a IL-1β (*i. e,* ICE) para formar a IL-18 biologicamente ativa. As duas citocinas, IL-1β e IL-18, são também similares com respeito ao modo como ocorre a sinalização intracelular, depois da associação da citocina ao receptor na célula-alvo. A ligação de IL-18 ao seu receptor inicia uma cascata de eventos que envolve a participação de algumas das mesmas proteínas acessórias necessárias à sinalização induzida por IL-1β, incluindo IRAK, TRAF6 e MyD88.

A IL-18 é expressa constitutivamente por células mononucleares do sangue periférico em humanos e pelas células do epitélio intestinal de camundongos, mas a produção de IL-18 pode também ser estimulada por uma variedade de produtos microbianos pró-inflamatórios. A principal atividade biológica de IL-18 é induzir a produção de IFN-γ por células T e NK. Nessa situação, IL-18 age mais potentemente como coestimulante, em combinação com IL-12. Na verdade, a expressão de IFN-γ induzida por IL-12 parece depender da presença de IL-18, porque camundongos transgênicos (ou células de camundongos) deficientes em IL-18 ou enzima conversora de interlencina (ICE) produzem pouco IFN-γ em resposta à estimulação apropriada, mesmo na presença abundante de IL-12.[40] Além de estimular a produção de IFN-γ, a IL-18 induz também a produção das quimiocinas CC e CXC por células mononucleares humanas e ativa neutrófilos, um efeito que pode contribuir para a lesão e a disfunção de órgãos em condições como sepse e SARA. As concentrações de IL-18 na circulação aumentam em pacientes com sepse, em comparação com os pacientes apenas com trauma, e altos níveis dessa citocina estão associados à evolução fatal em pacientes com sepse pós-operatória.[41]

INTERLEUCINA-4, INTERLEUCINA-10 E INTERLEUCINA-13

IL-4, IL-10 e IL-13 podem ser consideradas citocinas *inibitórias, anti-inflamatórias* ou *contrarreguladoras*. As três citocinas são produzidas por celulas T_H2 e, entre outras funções, servem para modular a produção e os efeitos de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF e a IL-1.

IL-4, originalmente descrita como fator de crescimento da célula B, é uma glicoproteína com 15 a 20-kd, sintetizada por células T_H2, mastócitos, basófilos e eosinófilos. IL-4 tem muitas ações biológicas que promovem a expressão do fenótipo T_H2, caracterizado por infrarregulação de respostas pró-inflamatórias e respostas imunes mediadas por células, além da regulação para aumentar respostas imunes humorais (mediadas por células B). IL-4 induz a diferenciação de células $CD4^+$ T em células T_H2 e, por outro lado, reduz a diferenciação das células $CD4^+$ T em células T_H1. IL-4 inibe a produção de TNF, IL-1, IL-8 e PGE_2 por monócitos ou macrófagos estimulados, e reduz a ativação de células endoteliais induzida por TNF. IL-4 age como um comitógeno para células B e promove expressão do complexo maior de histocompatilidade da classe II (MHC) em células B.

IL-10, originalmente denominada *fator inibidor da síntese de citocinas,* foi isolada pela primeira vez em sobrenadantes de culturas de células T ativadas. Essa citocina é uma proteína de 18-kd que é produzida primariamente por células T_H2, mas é liberada também por monócitos ativados e por outros tipos celulares. IL-10 age infrarregulando a resposta inflamatória através de inúmeros mecanismos. Por exemplo, inibe a produção de numerosas citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1, TNF, IL-6, IL-8 e IL-12 e GM-CSF por monócitos e macrófagos e, por outro lado, aumenta a síntese da citocina contrarreguladora IL-1RA por monócitos ativados. Além disso, IL-10 faz a infrarregulação da proliferação de células TH1 ativadas e a secreção, por elas, de IFN-γ e IL-2 primariamente pela inibição da produção de IL-12 por macrófagos e outras células acessórias. Por outro lado, IFN-γ faz infrarregulação da produção de IL-10 por monócitos. Pelo menos alguns dos efeitos inibidores de IL-10 são mediados pelo bloqueio induzido por IFN-γ da fosforilação de tirosina de STAT1α, uma proteína-chave na via de transdução de sinal para IFN-γ.

A importância de IL-10 como citocina reguladora foi ilustrada por experimentos usando camundongos transgênicos deficientes em IL-10. Esses animais manifestam aumento na resistência ao patógeno bacteriano intracelular *L. monocytogenes*, sugerindo que a supressão do fenótipo T_H1, mediada por IL-10, pode prejudicar a capacidade do hospedeiro em erradicar certos tipos de infecção. Em contraste com esses resultados, camundongos com nocaute de IL-10 sucumbem ao efeito letal da inflamação excessiva quando infectados com outro patógeno intracelular, o protozoário parasita *Toxoplasma gondii.* Os resultados têm sido variáveis em camundongos com sepse grave, mas a deficiência genética na produção de IL-10 mais provavelmente altera a cinética do processo inflamatório, sem afetar a sobrevida a longo prazo.[42] Camundongos deficientes em IL-10 desenvolvem espontaneamente uma forma de enterocolite que lembra a doença inflamatória do intestino em humanos. Como a síndrome parecida com a doença inflamatória do intestino nesses animais pode ser suprimida tratando-os com IL-10 exógeno ou com um anticorpo neutralizante anti-IFN-γ, a enterocolite associada à deficiência em IL-10 é supostamente causada pela expressão excessiva do fenótipo T_H1.

A produção de IL-10 por células mononucleares do sangue periférico e por células $CD4^+$ T está aumentada em vítimas de traumas, e concentrações elevadas dessa citocina na circulação foram medidas em pacientes com trauma ou sepse. Ainda mais, em pacientes com trauma ou queimadura, a produção aumentada de IL-10 tem sido associada a risco maior de infecção grave e, em pacientes com sepse, a um maior risco de mortalidade ou choque. Esses achados apóiam a noção de que, enquanto a produção excessiva de mediadores pró-inflamatórios pode ser deletéria em trauma e sepse, o desenvolvimento do fenótipo T_H2, caracterizado pela produção acentuadamente aumentada de IL-10 e IL-4 e expressão diminuída do MHC tipo II em monócitos do antígeno HLA-DR, pode levar à imunossupressão excessiva e afetar deleteriamente o prognóstico. Evidências foram apresentadas para demonstrar que a expressão de HLA-DR em monócitos é infrarregulada após tradução por IL-10 em pacientes com sepse.[43]

A administração de IL-10 exógeno, em um esforço para barrar a inflamação excessiva, produziu resultados variáveis em modelos experimentais de sepse ou de choque séptico. Em modelos nos quais os animais eram submetidos a LPS endovenoso, mostrou-se que o tratamento com IL-10 recombinante melhora a febre e a sobrevida. Em modelos com ligadura do ceco e perfuração, nos quais a síndrome de sepse é induzida por infecção com bactérias viáveis, mostrou-se que a administração de IL-10 exógeno pode ser benéfica[44] ou não produzir efeito.[45] Entretanto, em camundongos com pneumonia causada por *Pseudomonas aeruginosa,* a sobrevida melhora quando os animais são tratados com um anticorpo anti-IL-10 para neutralizar a IL-10 endógena.[46] Assim, enquanto o uso de IL-10 recombinante como um tratamento adjuvante para sepse é promissor, é preciso cautela na concepção e na condução dos testes clínicos, porque a excessiva supressão imunológica pode afetar adversamente os mecanismos de defesa antibacteriana.

IL-13 é uma proteína de 12-kD proximamente relacionada à IL-4. As duas proteínas são homólogas em cerca de 25% e compartilham muitas características estruturais. IL-13 é produzida por

células T_H2 e também por células $CD4^+$ T indiferenciadas e por células $CD8^+$ T. O receptor para IL-13 consiste em duas cadeias, uma das quais se liga à IL-4, mas não à IL-13, e outra que se liga à IL-13 com alta afinidade. A ligação de IL-4 ou IL-13 a seus respectivos receptores induz sinalização pela ativação das mesmas quinases JAK, JAK1 e Tyk2. IL-4, mas não IL-13, também ativa JAK3. As atividades biológicas de IL-13 são muito semelhantes às da IL-4, com respeito às funções das células B, embora, diferentemente da IL-4, IL-13 não tenha nenhum efeito direto sobre as células T. IL-13 faz a infrarregulação da produção de citocinas pró-inflamatórias (p. ex., IL-1, TNF, IL-6, IL-8, IL-12, G-CSF, GM-CSF e MIP-1α) e de PGE_2 por monócitos e macrófagos ativados, e aumenta a produção dessas células de proteínas anti-inflamatórias, incluindo IL-1RA e IL-1RII. Propriedades anti-inflamatórias adicionais da IL-13 incluem a inibição da indução da enzima COX-2, necessária para a produção de prostaglandinas, e a indução da enzima 15-lipoxigenase, que catalisa a formação de um mediador lipídico (lipoxina A4) com propriedades anti-inflamatórias. O tratamento de camundongos com IL-13 recombinante tem mostrado prevenir a letalidade induzida por LPS e reduzir o nível na circulação de TNF e de outras citocinas pró-inflamatórias.[47] Por outro lado, demonstrou-se que o tratamento de camundongos sépticos com um anticorpo anti-IL-13 aumenta a mortalidade.[48]

FATOR DE CRESCIMENTO TRANSFORMADOR-β

A família de mediadores de TGF-β exerce vários efeitos na maioria dos tipos de células, incluindo a modulação de crescimento celular, inflamação, síntese de matriz e apoptose. Embora mais de 45 peptídeos na família TGF-β tenham sido isolados, o TGF-β1 foi o primeiro a ser identificado, e é a isoforma mais associada à modulação da função imunológica. As formas bioativas das proteínas TGF-β são produzidas a partir de monômeros de 50-kd que se dimerizam para formar o precursor TGF-β de 100-kd. O precursor TGF-β passa por uma clivagem intracelular por proteases furina para produzir o homodímero TGF-β ativo de 25-ld. Esse TGF-β ativo continua associado ao restante da porção de seu peptídeo *proforma*, associado por latência (LAP, *latency associated peptide*). Esse complexo foi denominado TGF-β *latente* e é secretado nessa forma inativa para dentro da matriz extracelular. Esse modo incomum de secreção permite que o complexo TGF-β latente seja considerado um sensor extracelular. O TGF-β latente pode ser ativado pela disassociação e degradação da LAP via proteólise (catalisada por plasmina ou metalopeptidases da matriz) ou pela atividade não enzimática de integrinas, trombospondina-1, oxigênio e radicais livres de nitrogênio, ou baixo pH. Esses fatores ativadores geralmente são perturbações da matriz extracelular associadas a fenômenos como angiogêneses, reparação da ferida, inflamação ou crescimento celular. Portanto, a ativação extracelular pós-tradução de TGF-β é o mecanismo regulador mais importante para essa citocina, um modo de ativação único entre as citocinas.

Uma vez ativada, a sinalização mediada por TGF-β envolve um complexo heteromérico de superfície celular de receptores de serina transmembrana/quinase treonina. Cada complexo receptor contém um par de receptores, tanto do TGF-β tipo I (TβRI) quanto do tipo II (TβRII), que são ativados pela ligação do TGF-β e são regulados por um número de proteínas intracelulares que interagem diretamente com o complexo receptor de forma constitutiva ou induzida por ligante. A via de transdução de sinal intracelular responsável pela indução ou repressão gênica envolve a família de proteínas estruturalmente relacionadas, denominadas Smads. As Smads ativadas pelo receptor de TGF-β são fosforiladas pelo TGF-β1, formam um complexo heterotrimérico com o parceiro comum Smad4 e translocam para o núcleo onde podem reprimir ou ativar a transcrição. Em vários estudos realizados com camundongos transgênicos ou com nocaute, observou-se que o TGF-β1 teve um papel importante no desenvolvimento e funcionamento dos leucócitos, na cicatrização, inflamação, supressão da tumorigênese, e da organogênese e homeostasia em tecido hepático, renal, pancreático e pulmonar, entre outros. Além disso, a administração de TGFβ1 reduz a hipotensão induzida por LPS e a mortalidade em um modelo de sepse em rato, e, em pacientes traumatizados, os níveis mais baixos de TGF-β1 circulante estão associados ao desenvolvimento da disfunção de fígado e rim, enquanto níveis mais altos de TGF-β1 circulante seis horas após a admissão na unidade de cuidados intensivos estão associados a um risco maior para sepse.[49]

FATOR INIBIDOR DA MIGRAÇÃO DE MACRÓFAGO

O fator inibidor da migração de macrófago (MIF, *macrophage migration inhibitory factor*), foi a primeira citocina funcional descrita. O MIF é produzido por monócitos e macrófagos e atua de forma autócrina ou parácrina para ativar vários tipos de células durante a inflamação. Os macrófagos imunoestimulados secretam o MIF. O MIF parece funcionar no começo da cascata inflamatória porque os camundongos com nocaute de MIF mostram uma redução global na produção de outros mediadores inflamatórios, como TNF, IL-1β e PGE_2.[50]

O MIF é codificado por um único gene que mostra uma conservação de sequência muito alta através das espécies. O MIF é expresso em sua constituição, e, após tradução, o MIF pré-formado permanece em depósitos citoplasmáticos e é rapidamente liberado dos macrófagos após a estimulação inflamatória. A rápida liberação do MIF pré-formado é diferente da maioria das outras citocinas, que são tipicamente liberadas após a ativação transcripcional e tradução de nova proteína. O receptor para o MIF, o CD74, também é diferente das outras superfamílias de receptor de citocina.

A apoptose é um mecanismo importante para a resolução da resposta inflamatória por meio da remoção dos monócitos e macrófagos ativados, e a ação pró-inflamatória do MIF deve-se, em parte, à supressão da apoptose. O MIF também aumenta a expressão do TLR4 em macrófagos, ampliando assim a resposta do sistema imunológico inespecífico a LPS (e possivelmente a outras substâncias pró-inflamatórias como o HMGB1). Os níveis circulantes de MIF estão aumentados em pacientes com sepse e choque séptico, mas não em pacientes com trauma sem infecção.[51] Em camundongos com peritonite, o tratamento com um anticorpo neutralizante anti-MIF aumenta a sobrevida.[52]

COMPLEMENTO

O complemento foi identificado primeiro como um componente termolábil em soro que complementou a função de imunidade humoral na eliminação de microrganismos. Mais do que um fator único, o complemento é um sistema complexo de mais de 30 proteínas plasmáticas e ligadas à membrana. A nomenclatura utilizada para descrever os vários elementos na cascata de complemento segue a sua ordem de descoberta, e não de sua ativação sequencial. O complemento funciona em conjunto com as proteínas da coagulação, fibrinólise e sistemas cininas para aumentar a resposta aos estímulos patogênicos por meio de várias reações catalíticas. O sistema complemento é

bem preservado em termos de evolução, sugerindo assim que representa um sistema comum de defesa do hospedeiro ancestral. Embora o sistema complemento exerça um papel fundamental na defesa do hospedeiro contra micróbios patogênicos, a ativação desregulada da cascata do complemento pode ser nociva, e a ativação excessiva do complemento tem sido implicada na patogênese de uma grande variedade de condições imunológicas e inflamatórias, desde SARA e sepse até asma.[53]

A ativação do complemento ocorre por meio de três vias distintas: a via clássica é ativada pelos complexos de antígeno anticorpo (IgG ou IgM), a via alternativa inicia-se pelo reconhecimento de certos marcadores de superfície celular bacterianos, como o LPS, e a via de ligação à lectina é ativada pela detecção de açúcares de superfície bacteriana, como a manose (Fig. 4-5). A maioria das proteínas de complemento circulam de forma inativa até serem clivadas por uma protease, que por sua vez ativa sua atividade proteolítica. Portanto, a ativação sequencial das proteínas cataliticamente ativas produz uma cascata crescente de atividade (similar ao sistema de coagulação). Independentemente da via de ativação, os produtos ativos mais importantes são as anafilatoxinas C3a e C5a e o complexo de ataque à membrana C5b-C9, que causa lise de bactérias gram-negativas. A C3a induz a liberação de histamina dos matócitos e causa contração da célula muscular lisa. A C5a liga-se ao seu receptor (C5aR) nos neutrófilos e macrófagos e dispara a sinalização intracelular, quimiotaxia, liberação de enzima, e a geração de ROS, que participam da eliminação de microrganismos.

A ativação da via clássica é disparada pela interação de complexos antígeno-anticorpo com C1, que é um complexo de 790-kd composto de uma proteína de reconhecimento C1q e um tetrâmero Ca2q-dependente constituído de duas cópias cada de duas proteases: C1r e C1s. A ligação da C1 a um alvo celular ou molecular é mediada pela C1q e ocasiona a autoativação da C1r, que posteriormente ativa a C1s. A C1s, então, cliva C4 e C2, resultando assim na sua ativação. Nesse ponto, todas as vias convergem em C3 e levam à ativação da C3a e C5a e do complexo terminal para ataque à membrana C5b-C9, que originam poros nas membranas celulares procarióticas que levam à lise celular bacteriana. Defeitos genéticos na via clássica resultam em uma suscetibilidade maior a infecções bacterianas causadas por organismos como *Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae.*

A via alternativa, disparada pelas substâncias bacterianas como LPS, resulta na ativação sequencial de C3a, C5a e o complexo de

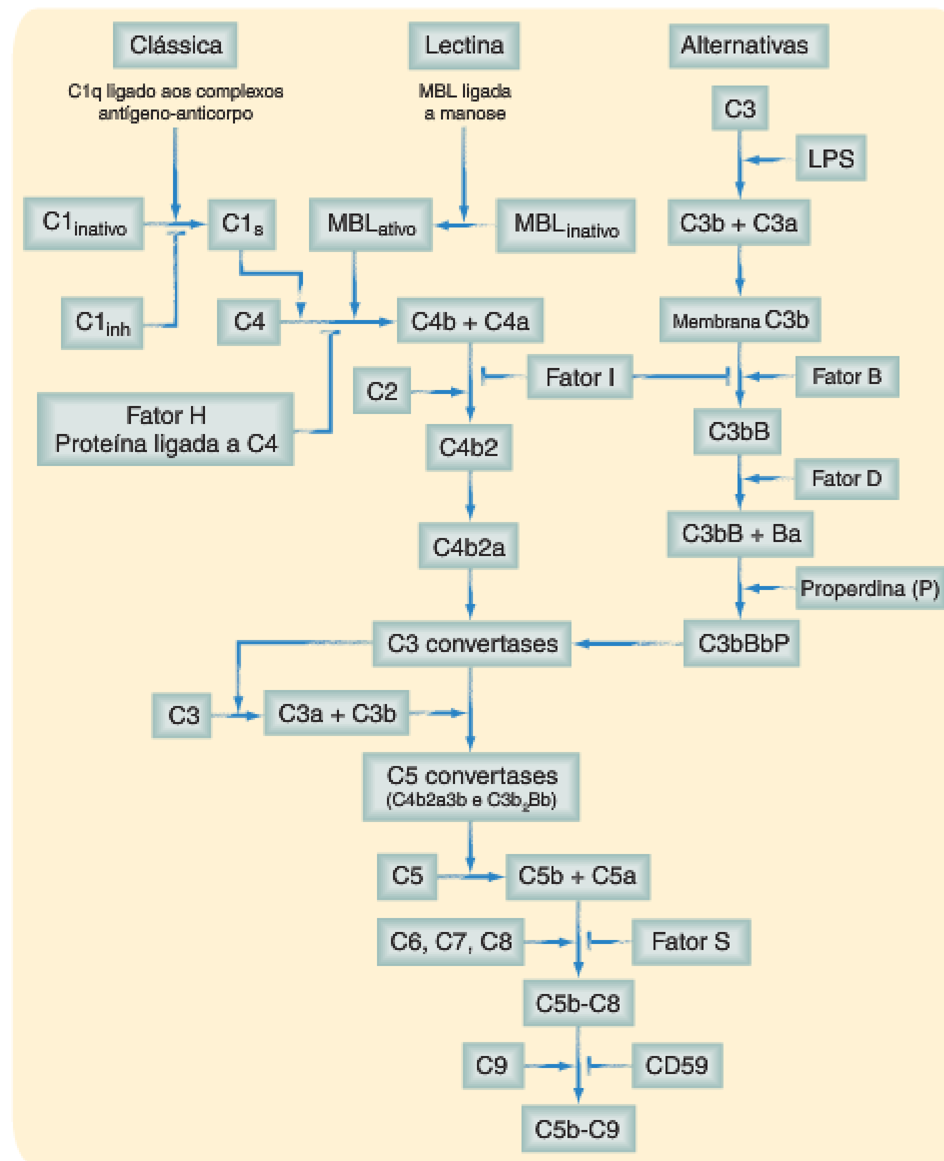


Figura 4-5 A ativação da cascata do complemento por meio da via clássica, de lectina ou alternativas leva à formação do complexo de ataque à membrana (C5b-C9). Vários inibidores de complemento antagonizam várias etapas na cascata: fator I inibidor de C1 ($C1_{inh}$), fator H, proteína ligada a C4, fator S e CD59, entre outras não apresentadas aqui. LPS, lipopolissacarídeo; MBL, lectina ligada a manose.

ataque à membrana. A via ligação à lecitina, disparada pela ligação de açúcares bacterianos como a manose a proteína de lectina que se liga à manose, ativa C4a e C5a, e depois se une à via comum para ativação do complexo de ataque à membrana.

Os produtos ativados do complemento exercem várias funções biológicas. O C3b opsoniza a bactérias patogênicas, que resulta em fagocitose mais eficiente dessas bactérias por macrófagos e neutrófilos. Os complexos imunológicos ligam-se ao C3a e depois são removidos pela ligação com o receptor 1 de complemento (CR1, *complement receptor 1*, que será apresentado adiante). A depuração de células necróticas e apoptóticas pode ser facilitada pela interação com C1q. As deficiências do fator do complemento, que resulta em depuração inadequada dos complexos imunológicos e células mortas, podem dar início ao desenvolvimento da autoimunidade.

Muitos dos efeitos da ativação do complemento são mediados pela ligação dos produtos ativos do complemento a receptores específicos. Alguns receptores ligam vários fatores de complemento diferentes com afinidades variadas, resultando daí numa variedade de efeitos em células diferentes. A ligação de C3b, C4b e C1q pelo CR1, também conhecido como CD35, resulta na clivagem de C3 e C5 convertases, depuração dos complexos imunológicos ligados ao C3b e ativação de linfócitos T. O CR2, também conhecido como CD21 está presente nos linfócitos B e T e em algumas células endoteliais. O CR2 liga-se a iC2b e C3d (produtos da clivagem do C3B) e causa a estimulação dos linfócitos B e a produção de anticorpos. O vírus Epstein-Barr também se liga ao CR2. CR3 e CR4 são membros da família integrina e são expressos na células mieloides. CR3 e CR4 ligam-se a iC3b, C3b, fibrinogênio, molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1, *intercellular adhesion molecule 1*) e outros ligantes. A ligação desses ligantes a esses receptores torna mais eficiente a fagocitose mediada por anticorpos por neutrófilos e macrófagos. Embora vários ligantes diferentes liguem-se a receptores de complemento 1 a 4, C3a e C5a ligam-se a receptores específicos (C3aR e C5aR, respectivamente). Esses dois receptores estão presentes em uma grande variedade de tipos de células. A ligação de C3a ou C5a a seus respectivos receptores ativa as cascatas de sinalização intracelular envolvendo as vias MAPK (*mitogen activared protein kinases*).

As ações nocivas do sistema complemento no hospedeiro são mediadas pela hiperprodução de C3a e C5a durante a ativação do complemento e a formação excessiva de complexos de ataque à membrana. Em modelos de sepse em roedores, tratamento com anticorpo anti-C5a neutralizante aumenta a sobrevida, além de diminuir os níveis circulantes de TNF e IL-6, sugerindo assim que a ativação dos receptores C5 está associada à liberação desses outros mediadores.[54]

Vários inibidores estão presentes no plasma ou estão ligados a membrana para evitar a ativação descontrolada do sistema complemento. O inibidor C1 está presente no plasma e evita a ativação de C1s e C1r, antagonizando assim a via clássica. Além disso, o inibidor C1 também inibe a via da lectina. A deficiência de C1 do heterozigoto resulta em angioedema, potencialmente letal. O fator H e a proteína ligada a C4 são proteínas plasmáticas que inibem a ativação de C3 e C4, inibindo assim todas as vias de ativação de complemento. O fator I é uma protease serina que inativa C3b e C4b e, consequentemente, as convertases de C3 e C5. C3a e C5a também são antagonizados pela N-carboxipeptidase. A proteína S, a fibronectina e a clusterina são proteínas plasmáticas que impedem a inserção de C5b-C9 nas membranas celulares. Os inibidores de complemento ligados à membrana agem em vários pontos das vias do complemento. CD59 é uma glicoproteína que impede a polimerização do C9 e bloqueia a inserção de C9 no complexo C5b-C9 ligado à membrana. A proteína cofator de membrana e o fator acelerador de decomposição agem diretamene e com o fator I para inibir as convertases de C3 e C5, e, assim, clivar C3b e C4b, inibindo desse modo todas as vias de complemento.

SINAIS DE PERIGO ENDÓGENO

Tradicionalmente, tem-se presumido que o sistema imunológico funciona pela discriminação entre proteínas ou outras substâncias que são próprias *(self)* e substâncias que não próprias *(nonself)*. De acordo com este ponto de vista, o sistema imunológico tolera substâncias que atendem os critérios de *self* (e são identificados no início da vida) e ataca as substâncias que são *nonself*. Embora esta visão tradicional sobre imunidade esteja de acordo com muitas observações, ela não consegue explicar muitas outras, como, por exemplo, por que mulheres grávidas toleram os antígenos *nonself* presentes no feto e por que mamíferos não respondem imunologicamente a vacinas compostas de proteínas estranhas inertes, a menos que uma substância destruidora de tecidos, como a alume, seja adicionada para servir como um adjuvante.

Instigados pelos fracassos do paradigma *self/nonself*, Polly Matzinger[55] e Kenneth Rock[56] elaboraram um conceito diferente sobre a forma como o sistema imunológico funciona. Para eles, o principal papel da resposta imunológica é responder a vários sinais de perigo; ou seja, o sistema imunológico entra em ação quando sente tecidos lesionados ou agentes capazes de lesionar tecidos, como micróbios em lugares normalmente estéreis. Algumas substâncias que tem sido identificadas como sinais de perigo endógeno são HMGB1, HSP60, HSP70 e ácido úrico.

Grupo de Alta Mobilidade B1

Quando camundongos são injetados com uma dose única letal de LPS, os níveis de TNF na circulação atingem um pico entre 60 e 90 minutos depois e são virtualmente indetectáveis dentro de quatro horas. Embora os animais mostrem sinais clínicos de endotoxemia (p. ex., redução na atividade e eriçamento dos pêlos) dentro de poucas horas após a injeção de LPS, tipicamente a mortalidade não ocorre até 24 horas mais tarde, isto é, muito depois que os níveis circulantes de citocinas da "fase de alarme" (TNF e IL-1β) retornaram ao normal. Essas observações sugeriram a Tracey e cols. a possibilidade de a letalidade induzida por LPS ser mediada por fator não-identificado previamente, liberado muito mais tarde que o TNF ou a IL-1β.[57] Instigados por essa idéia, os investigadores realizaram uma longa busca pelo suposto mediador de ação retardada. Este programa de pesquisa finalmente resultou na identificação de HMGB, (anteriormente denominada *HMG-1*) como um novo mediador da letalidade induzida por LPS.

HMGB1 foi identificada originalmente em 1973 como uma proteína nuclear não pertencente à classe das histonas com alta mobilidade eletroforética. Um aspecto característico dessa proteína é a presença de dois motivos encapados que se ligam a DNA, denominados *domínio A* e *domínio B*. Ambos os motivos contêm um grupamento característico de aminoácidos aromáticos e básicos dentro de um bloco de 75 resíduos, denominado *caixa HMG*. HMGB1 tem diversas funções no núcleo, incluindo a facilitação do reparo do DNA e apoio à regulação transcricional dos genes. Quando liberada pelas células para o ambiente extracelular, HMGB1 pode interagir com vários receptores diferentes, como TLR2, TLR4 e o receptor para produtos finais avançados de glicação (RAGE, *receptor for advanced glycation products*), em macrófagos, células endoteliais, e enterócitos.[58] A ativação destes receptores leva à liberação de outros mediadores pró-inflamatórios como a TNF e NO.

Embora HMGB1 não seja normalmente secretada pelas células e níveis plasmáticos ou séricos dessa proteína sejam normalmente indetectáveis, altas concentrações de HMGB1 na circulação podem ser detectadas em camundongos dentro de 16 a 32 horas após o início da endotoxemia.[59] Os macrófagos e enterócitos imunoestimulados secretam ativamente HMGB1. Além disso, células necróticas, mas não apoptóticas, liberam HMBG1 nuclear. Dessa forma, a morte celular inesperada, como aquela causada por trauma ou infecção, pode agir como um sinal de perigo e levar a indução de uma resposta inflamatória.

Imunização passiva tardia em camundongos com anticorpos contra HMGB1 confere proteção significativa contra a mortalidade induzida por LPS. Adicionalmente, a administração em camundongos de HMGB1 recombinante, altamente purificada, é letal. Portanto, HMGB1 preenche os critérios de Koch (uma versão modificada) como mediador da letalidade induzida por LPS em camundongos. A aplicação direta de HMGB1 às vias respiratórias de camundongos inicia uma resposta inflamatória aguda e lesão pulmonar semelhante à SARA em humanos.[60] Além do mais, HMGB1 (ou uma forma truncada, incluindo apenas o domínio da caixa B) aumenta a permeabilidade de monocamadas de enterócitos humanos em cultura e promove a disfunção da barreira intestinal, quando injetada em camundongos.[61] Assim, parece plausível que HMGB1 contribua para o desenvolvimento da disfunção de órgão na sepse humana, um conceito sustentado pela observação de que as concentrações de HMGB1 na circulação são significativamente mais altas em pacientes com sepse fatal, se comparados com pacientes com forma menos grave da síndrome. Piruvato de etila, um composto que bloqueia a liberação de HMGB1 por células do tipo macrófago de camundongos estimulados com LPS e inibe a liberação do mediador *in vivo*, aumenta a sobrevida de camundongos com peritonite bacteriana, mesmo quando o tratamento é retardado por 24 horas desde o início da infecção.[62]

Proteínas de Choque Térmico

As proteínas de choque térmico foram inicialmente identificadas como uma família de proteínas que são induzidas quando células ou animais experimentais são submetidos a provocação térmica subletal. Essas proteínas também são induzidas por muitos outros estímulos, como a inflamação, provocação estresse oxidativa e a infecção. O papel principal das proteínas de choque térmico é servir como moléculas (acompanhantes) para facilitar a dobra adequada das proteínas nascentes.

Como HMGB1, as proteínas de choque térmico geralmente são encontradas no interior das células, mas, sob algumas condições, essas proteínas podem ser detectadas no ambiente extracelular. Por exemplo, níveis circulantes elevados de HSP70 têm sido encontrados em pacientes com trauma e em pacientes no período imediatamente após operação de enxerto de *bypass* de artéria coronária. Além disso, monócitos imunoestimulados parecem ser capazes de secretar ativamente HSP70. HSP60 e HSP70 extracelulares podem ativar as células imunológicas inespecíficas por meio de mecanismos que podem depender de sinalização através de TLR4 e TLR2. Portanto, como HMGB1, essas proteínas podem servir como sinais de perigo endógeno e desencadear a ativação da resposta inflamatória após lesão tecidual.

EICOSANOIDES (TROMBOXANO, PROSTAGLANDINAS E LEUCOTRIENOS)

As prostaglandinas, inclusive a PGE_2 e a PGI_2 (prostaciclina), e o tromboxano A_2 (TxA_2) são mediadores lipídicos derivados do composto intermediário instável PGG_2. A formação de PGG_2 depende da atividade de duas famílias de enzimas. Primeiro, isoformas da enzima fosfolipase A_2 liberam o ácido graxo poliinsaturado, araquidonato, dos fosfolipídeos de membrana. Segundo, as duas isoformas ciclooxigenase COX-1 e COX-2 catalisam a oxidação estereoespecífica do araquidonato para formar o endoperóxido cíclico PGG_2. Essas duas reações constituem importantes etapas reguladoras na formação de prostaglandinas e TxA_2.

A COX-1 é expressa constitutivamente em vários tecidos, e mediadores produzidos por essa isoforma são considerados importantes em vários processos homeostáticos, como regular a perfusão renal e o controle de sal e água, manter a hemostasia modulando a agregação de plaquetas e preservar a integridade da mucosa gastrointestinal. No entanto, a COX-2 é uma enzima induzível. A expressão de COX-2 é induzida por vários estímulos, inclusive vários fatores de crescimento e citocinas pró-inflamatórias. Em células submetidas a estímulos inflamatórios, a ativação de COX-2 supostamente é mediada pelo poderoso oxidante $ONOO^-$, estabelecendo então uma estreita ligação funcional entre o NO· e sistemas mediadores de prostaglandina.

Uma vez expressa e ativada, a COX-2 promove a formação de PGG_2 e PGH_2, e, finalmente, várias prostaglandinas e TxA_2. Esses mediadores, por sua vez, interagem com receptores de superfície celular pertencentes à superfamília de receptores ligada à proteína G. A interação desses receptores com vias de sinalização do citosol leva a rápidas alterações na fisiologia celular manifestadas como fenômenos fisiológicos ou fisiopatológicos, como a vasodilatação e o aumento da permeabilidade microvascular. A inibição farmacológica da atividade da ciclooxigenase constitui a base para as ações anti-inflamatórias da classe de compostos chamada *drogas anti-inflamatórias não esteroides* (DAINEs). Considerando que os efeitos anti-inflamatórios das DAINEs são mediados pelo bloqueio da atividade enzimática da COX-2, alguns dos efeitos colaterais desses agentes (p. ex., a ulceração da mucosa gástrica) parecem ser mediados pela inibição de COX-1. Assim, a identificação de COX-2 como a chamada isoforma inflamatória da ciclooxigenase levou a intensos esforços para desenvolver drogas seletivas para a enzima induzível. Inicialmente, os médicos prescreviam muito os inibidores COX-2 seletivos. No entanto, dados de ensaios multicêntricos do rofecoxib, um dos compostos dessa classe, provaram que o tratamento com esse agente estava associado a um risco maior de morte por complicações cardiovasculares.[63,64] Como resultado desses achados, o rofecoxib foi retirado do mercado. No entanto, o aumento do risco de complicações cardiovasculares associados ao rofecoxib não parece ser devido somente a esse agente específico, mas é considerado como um efeito de classe associado a terapia com todos os inibildores seletivos da isoforma de COX-2, possivelmente como resultado de uma inibição maior da síntese de PGI_2 (um vasodilatador e um inibidor de agregação de plaquetas) em relação à inibição da síntese de TxA_2 (um potente vasoconstritor e promotor de agregação de plaquetas).[65]

ÓXIDO NÍTRICO

Muitas das ações em cascata das citocinas anti-inflamatórias ocorrem como resultado da expressão aumentada de duas enzimas-chave: iNOS (NOS-2) e COX-2. Essas enzimas compartilham algumas características e estão, ambas, centralmente envolvidas em muitos aspectos da resposta inflamatória. A iNOS é uma das três isoformas de uma enzima, a sintase do óxido nítrico (NOS), que catalisa a conversão do aminoácido L-arginina ao radical livre gasoso NO·". Uma das moléculas estáveis mais simples na

natureza, NO·" é produzida por muitos tipos diferentes de células e serve como molécula sinalizadora e efetora na biologia de mamíferos. Enquanto a NOS-1 (também chamada *NOS neuronal* ou *nNOS*) e a *NOS-3* (também chamada *endotelial* ou *eNOS*) tendem a ser expressas constitutivamente em vários tipos de células, iNOS é principalmente expressa somente após a estimulação de células por citocinas pró-inflamatórias (particularmente IFN-γ, TNF e IL-1) ou LPS. NOS-1 e NOS-2 produzem pequenos sopros de liberação de NO·", em resposta a modificações transitórias na concentração intacelular de cálcio ionizado. Em contraste, iNOS, uma vez induzida, produz grandes quantidades de NO·" por um período prolongado.

Todas as três formas de NOS requerem L-arginina como substrato, e, em uma reação redox (de oxidação-redução) complexa de cinco elétrons, convertem um dos nitrogênios da guanidina do aminoácido em NO·". Além de L-arginina, a reação redox, catalisada pelas várias isoformas de NOS, requer a presença de oxigênio molecular e vários co-fatores, incluindo mononucleotídeo de flavina, adenina dinucleotídeo de flavina, protoporfirina IX de ferro e tetraidrobiopterina (BH_4). A etapa limitante do ritmo da biosíntese de BH_4 é a reação catalisada pela cicloidrolase I do trifosfato de guanosina (GTP), uma enzima que, como a iNOS, é induzida em certos tipos celulares por citocinas e/ou LPS.

Muitas das ações biológicas do NO·", incluindo vasodilatação, indução da hipermeabilidade vascular e inibição da agregação plaquetária, são mediadas pela ativação da enzima guanililciclase solúvel (sGC). A ligação de NO·" ao sítio heme da sGC ativa a enzima habilitando-a a catalisar a conversão de GTP em monofosfato de guanosina cíclica (cGMP). NO·" não é o único ligante capaz de ativar sGC; o monóxido de carbono (CO), outra molécula gasosa pequena, produzida por células de mamíferos, também ativa essa enzima. A transdução de sinal através da via do NO·"- sGC (ou CO-sGC) promove a ativação de várias isoformas de quinases de proteínas dependentes de GMP-cíclico (PKG). Em células de músculo liso vasculares, a vasodilatação induzida por NO·" ocorre como resultado da abertura de canais de alta condutância de cálcio e de canais de potássio ativados por voltagem. A produção excessiva de NO·" como resultado da indução de iNOS em músculo liso vascular é supostamente um fator primordial contribuinte para a perda de tônus vasomotor e de resposta a agentes vasopressores *(vasoplegia)* em pacientes com choque séptico. O tratamento com drogas, tais como a NG-monometil-L-arginina (L-NMMA), que bloqueia a produção de NO·", melhora a hipotensão em pacientes com choque séptico.[66] Infelizmente, o tratamento de pacientes sépticos com L-NMMA efetivamente piora a sobrevida, possivelmente porque a droga não inibe seletivamente a iNOS, mas também inibe a NOS-3 e, portanto, interfere na regulação normal da perfusão da microcirculação. Alguns estudos,[67,68] mas não todos,[69,70] sugerem que camundongos com nocaute de iNOS são parcialmente resistentes aos efeitos letais da endotoxemia aguda. Em contraste, um estudo demonstrou que camundongos com nocaute de iNOS são mais suscetíveis que os controles selvagens à letalidade induzida por peritonite bacteriana,[71] possivelmente porque a produção aumentada de NO·" é importante para as defesas do hospedeiro contra infecção. Por outro lado, camundongos com nocaute de iNOS são protegidos da lesão pulmonar aguda induzida por sepse.[72]

A sinalização pela via da sGC-PKG não é o único meio pelo qual NO·" funciona como um mediador inflamatório. Adicionalmente, NO·" reage de modo rápido com outro radical livre, o ânion superóxido (O_2^-·), para formar o ânion peroxinitrito ($ONOO^-$), a base conjugada do ácido fraco, ácido peroxinitroso (ONOOH). Sendo um potente agente oxidante e de nitrosação, supõe-se que $ONOO^-$/ONOOH seja responsável por muitos dos efeitos tóxicos do NO·". Por exemplo, $ONOO^-$/ONOOH é capaz de oxidar grupos sulfidrila de várias proteínas em ritmo acelerado, peroxidando lipídeos de membrana e inativando a aconitase mitocondrial. $ONOO^-$/ONOOH é também capaz de danificar o DNA nuclear, iniciando um cadeia de eventos que finalmente leva à ativação da enzima poliadenosina ribose difosfato polimerase 1 (PARP-1). Ativada, a PARP-1 catalisa a poliribosilação de difosfato de adenosina de proteínas, uma reação que consome dinucleotídeo nicotina adenina (forma oxidada) (NAD^+), levando à insuficiência energética das células.[73] O tratamento com agentes farmacológicos com as propriedades listadas tem demonstrado melhoria na função de órgãos e sistemas e/ou na sobrevida em certos modelos experimentais de inflamação, tais como endotoxemia aguda, isquemia e reperfusão mesentérica, choque hemorrágico e reanimação, e acidente vascular cerebral:

1. Remover o $ONOO^-$/ONOOH
2. Bloquear seletivamente a iNOS (sem bloquear NOS-1 ou NOS-3)
3. Bloquear a atividade de PARP-1

MONÓXIDO DE CARBONO

O CO foi identificado como uma substância venenosa desde meados do século XIX. A importância do CO com uma molécula de sinalização endógena só foi reconhecida nos últimos anos. A toxicidade do CO está relacionada com a sua habilidade de prejudicar a capacidade de carregar oxigênio da hemoglobina. Dois mecanismos estão envolvidos. Primeiro, o CO liga-se à hemoglobina com uma afinidade 250 vezes maior do que O_2, inibindo assim a ligação e o transporte de O_2. Segundo, CO causa uma mudança de conformação na molécula da hemoglobina que dificulta a sua habilidade para liberar O_2 transportado, desviando assim a curva de dissociação da oxiemoglobina para a esquerda. Além disso, o CO liga-se ao citocromo a_3 e o desativa, prejudicando a respiração mitocondrial.

As concentrações de CO gerado de forma endógena estão bem abaixo do nível tóxico. O CO gerado de forma endógena é um produto do catabolismo do heme. A reação geradora de CO é catalizada pela família de enzimas denominada *oxigenases heme*. Existem três isoformas de oxigenase heme: *HO-1, HO-2* e *HO-3*, embora apenas a HO-1 e HO-2 tenham sido amplamente estudadas. HO-2 é expressa constitutivamente, enquanto HO-1 é uma enzima induzível. A expressão HO-1 é induzida por uma grande variedade de agentes, como o próprio heme, a provoção do choque térmico, ROS, LPS, metais pesados e radiação ultravioleta. HO-1 desempenha um importante papel na defesa das células contra o estresse oxidativo, e os dois produtos de degradação do heme por HO-1, a bilirrubina e CO, são importantes nesse aspecto.

CO exerce vários efeitos fisiológicos, como relaxamento de células musculares lisas, que resulta em vasodilatação e broncodilatação. CO inibe a ativação e a agregação de plaquetas. Assim como o NO·, o CO funciona como um neurotransmissor. O CO exerce, ainda, vários efeitos citoprotetores. O tratamento prévio de roedores com 250 ppm de CO inalado melhora o desenvolvimento de lesão pulmonar aguda, após a subsequente exposição a LPS ou hiperoxia.[74] CO também apresenta efeitos antiproliferativos em células tumorais e em células musculares lisas e endoteliais vasculares. O CO desempenha ainda um papel anti-inflamatório mediado por meio da via MAPK que resulta na supressão da liberação de TNF e aumento da secreção de IL-10.

Assim como o NO·, o CO medeia os seus efeitos pela ligação a componentes heme ferrosos das hemoproteínas. Embora a

afinidade do heme para NO· seja maior do que para CO, a liberação e dissociação de CO do heme é muito mais lenta; portanto, com o tempo, o CO desloca o NO· do heme. Assim, dessa forma, o CO pode modular os efeitos de NO·. A ligação de CO ao componente heme do sGC resulta na ativação de sGC e constitui o mecanismo primordial responsável por muitos dos efeitos biológicos do CO.

ESPÉCIES DE OXIGÊNIO REATIVO

ROS são derivados reativos, parcialmente reduzidos de oxigênio molecular (O_2). Nos sistemas biológicos, ROS importantes incluem o ânion de radical superóxido (O_2^-·), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o radical de hidroxila (OH·). Espécies estreitamente relacionadas incluem os ácidos hipoalosos, principalmente o ácido hipocloroso (HOC1); cloramina (NH_2C1) e cloraminas substituídas (RNHC1 ou R'R"NC1); e oxigênio singlete ($^1O_2$). Os radicais livres são espécies atômicas ou moleculares com elétrons não pareados. Devido a esses elétrons não pareados, os radicais livres geralmente são altamente reativos e capazes de modificar uma extensa gama de constituentes celulares, como lipídeos, proteínas e ácidos nucléicos. ROS que também são radicais livres incluem: O_2^-·, OH·, o radical de peroxila (RO_2) e o radical de hidroxiperoxila (HO_2).

Vários processos enzimáticos e não enzimáticos podem gerar ROS em células de mamíferos. No entanto, poucas reações ou processos-chave constituem as fontes principais dessas espécies reativas:

- A oxidase NADPH catalisa uma redução de um elétron de O_2 para formar O_2^-·, de acordo com a seguinte equação: $2O_2^-$+NADPH → $2O_2^-$· + NADP + $2H^+$. A oxidase NADPH é um complexo enzimático que é convocado e ativado após a ativação de fagócitos pelos micróbios ou produtos microbianos (p. ex., LPS) ou vários mediadores pró-inflamatórios como o leucotrieno B_4, o fator ativador de plaquetas, TNF ou IL-8. Em células em repouso, os componentes da oxidase NADPH estão presentes no citosol e nas membranas de várias organelas intracelulares. Quando a célula é ativada, os componentes são reunidos em uma vesícula ligada à membrana, que depois se funde com a membrana plasmática, e O_2^-· é liberado para fora no ambiente extracelular e para dentro da vesícula fagocítica. A reação catalisada pela oxidase NADPH é importante para a formação de ROS nas células fagocíticas, como os macrófagos e PMNs. Porém, a oxidase NADPH também está presente em outros tipos de células, como as células musculares lisas vasculares e células endoteliais.
- A superóxido dismutase (SOD) catalisa a conversão (dismutação) de dois mols de O_2^- para formar um mol de O_2 e um mol de H_2O_2. Duas formas de SOD estão presentes nas células. SOD de cobre-zinco (CuZn-SOD) é uma enzima constitutiva localizada no citoplasma, enquanto a SOD de manganês (Mn-SOD) é uma enzima induzível presente nas mitocôndrias. O aumento da expressão de Mn-SOD é induzido pelo estresse oxidante ou várias citocinas pró-inflamatórias.
- Na presença de ferro ionizado livre ou cobre em estado de baixa oxidação (*i. e.*, Fe^{2+} ou Cu^+, respectivamente), o H_2O_2 reage de forma não enzimática para formar OH· e ânion de hidroxila: H_2O_2+ Fe^{2+} → OH·+OH^- + Fe^{3+}. O estado de oxidação mais baixa do cátion do metal em transição pode, então, ser regenerado pela ação de qualquer quantidade de agentes redutores dentro do ambiente celular (p. ex., ácido ascórbico) e o ciclo, então, repetido. Esse ciclo constitui a chamada reação Fenton.
- A mieloperoxidase (MPO) é uma enzima presente nos fagócitos que catalisa a oxidação dos íons halóides cloreto (Cl^-), brometo (Br^-), e iodeto (I^-) pelo H_2O_2 para formar os ácidos hipoalosos (HOCl, HOBr e HOI, respectivamente). A MPO, uma enzima colorida que contém heme, é responsável pela tom esverdeado que às vezes se observa em exsudatos purulentos.
- A xantinaoxidase (XO) catalisa a oxidação da xantina (ou hipoxantina) pelo oxigênio molecular para formar ácido úrico e O_2^-·: xantina + H_2O + $2O_2$ → ácido úrico + $2O_2^-$+ $2H^+$. Uma enzima relacionada à XO, a xantinadesidrogenase (XDH), utiliza nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzida (NADH) como um cofator e converte a xantina (ou hipoxantina) em ácido úrico, sem formar formas parcialmente reduzidas de oxigênio molecular. Durante episódios de isquemia tecidual, a XDH é proteoliticamente convertida em XO, e a adenosina trifosfato (ATP) é degradada para xantina e hipoxantina. Durante a reperfusão, O_2 está disponível e a XO age sobre os substratos acumulados (xantina e hipoxantina), o que leva a uma enorme produção de ROS.
- Embora as várias isoformas NOS geralmente catalizem a formação de NO· e L-citrulina da L-arginina, essas enzimas podem gerar O_2^-·, se a disponibilidade de L-arginina for limitante.
- ROS também são produzidos como um subproduto do metabolismo normal do oxigênio dentro das mitocôndrias e desempenham funções importantes na sinalização celular.

Para conter a atividade das ROS, as células são equipadas com vários sistemas antioxidantes, como SOD, catalase, glutationa, glutationa peroxidase, ácido ascórbico (vitamina C), α-tocoferol (vitamina E) e tioredoxina. Em circunstâncias normais, o ambiente redutor nas células evita o dano celular induzido por ROS. No entanto, durante fases de estresse, a produção de ROS pode aumentar drasticamente e superar as defesas antioxidantes normais, levando assim ao chamado estresse oxidativo e dessa maneira à lesão de células e tecidos.

A sepse está associada a estresse oxidativo. Os baixos níveis de ascorbato do plasma indicam o desenvolvimento de disfunção de multiorgãos em pacientes com sepse, e alguns dados mostram uma redução na incidência de falência de órgãos quando antioxidantes são administrados a pacientes cirúrgicos graves.[75]

Referências Selecionadas

Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al: Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 29:1303-1310, 2001.

Um extenso estudo de coorte observacional que estima que a incidência de sepse grave está acima de 750 mil casos por ano, com um índice de crescimento esperado de 1,5% por ano. Estima-se também que 215 mil pacientes com sepse grave morrem anualmente, um número aproximadamente igual ao associado ao infarto agudo do miocárdio.

Annasne D, Sebille V, Charpentier C, et al: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 288:862-871, 2002.

Importante contribuição para a literatura sobre cuidados críticos baseados em evidências, demonstrando que o tratamento com baixas doses de mineralocorticóides e glucocorticosteroides levam a uma significativa redução da mortalidade de pacientes com choque séptico e insuficiência suprarrenal relativa.

Bernard GR, Vincent J-L, Laterre PF, et al: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 344:699-709, 2001.

Um extenso ensaio randomizado multicêntrico que demonstra que o tratamento com proteína C humana ativada e recombinante (rhAPC) reduz a mortalidade de pacientes com sepse grave. A incidência de eventos graves de sangramento foi maior no grupo tratado com rhAPC, mas esse dado não atingiu importância estatística.

Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, et al: An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. Proc Natl Acad Sci U S A 72:3666-3670, 1975.

Um artigo marcante que identificou o fator de necrose tumoral como o agente responsável pela atividade causadora de necrose tumoral da endotoxina.

Matzinger P: The danger model: A renewed sense of self. Science 296:301-305, 2002.

A visão clássica do sistema imune propôs que uma distinção imunológica realiza-se entre *self* e *nonself*. Este artigo propõe uma mudança de paradigma em relação a esse conceito. Na verdade, o sistema imune pode voltar-se mais para entidades que causam lesão do que para aquelas que são estranhas, e a liberação dos chamados sinais de perigo de células mortas ou em processo de morte podem alertar o sistema imune para tais substâncias.

Referências

1. Akira S, Takeda K, Kaisho T: Toll-like receptors: Critical proteins linking innate and acquired immunity. Nat Immunol 2:675-680, 2001.
2. Valentino L, Pierre J: JAK/STAT signal transduction: Regulators and implication in hematological malignancies. Biochem Pharmacol 71:713-721, 2006.
3. Docke WD, Randow F, Syrbe U, et al: Monocyte deactivation in septic patients: Restoration by IFN-gamma treatment. Nat Med 3:678-681, 1997.
4. Schinkel C, Licht K, Zedler S, et al: Perioperative treatment with human recombinant interferon-gamma: A randomized double-blind clinical trial. Shock 16:329-333, 2001.
5. Bilgin K, Yaramis A, Haspolat K, et al: A randomized trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in neonates with sepsis and neutropenia. Pediatrics 107:36-41, 2003.
6. Orozco H, Arch J, Medina-Franco H, et al: Molgramostim (GM-CSF) associated with antibiotic treatment in nontraumatic abdominal sepsis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Arch Surg 141:150-153, 2006.
7. Fantuzzi G, Ku G, Harding MW, et al: Response to local inflammation of IL-1 beta–converting enzyme–deficient mice. J Immunol 158:1818-1824, 1997.
8. Gay N, Keith F: *Drosophila* Toll and IL-1 receptor. Nature 351:355-356, 1991.
9. Bowie A, O'Neill LA: The interleukin-1 receptor/Toll-like receptor superfamily: Signal generators for pro-inflammatory interleukins and microbial products. J Leukoc Biol 67:508-514, 2000.
10. Hoshino K, Takeuchi O, Kawai T, et al: Cutting edge: Toll-like receptor 4 (TLR4)-deficient mice are hyporesponsive to lipopolysaccharide: Evidence for TLR4 as the Lps gene product. J Immunol 162:3749-3752, 1999.
11. Arbour NC, Lorenz E, Schutte BC, et al: TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans. Nat Genet 25:187-191, 2000.
12. Baud V, Karin M: Signal transduction by tumor necrosis factor and its relatives. Trends Cell Biol 11:372-377, 2001.
13. Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, et al: Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: A marker for prognosis and future therapeutic options. J Infect Dis 181:176-180, 2000.
14. Tang GJ, Huang SL, Yien HW, et al: Tumor necrosis factor gene polymorphism and septic shock in surgical infection. Crit Care Med 28:2733-2736, 2000.
15. Waterer GW, Quasney MW, Cantor RM, et al: Septic shock and respiratory failure in community-acquired pneumonia have different TNF polymorphism associations. Am J Respir Crit Care Med 163:1599-1604, 2001.
16. Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group: Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. N Engl J Med 317:659-665, 1987.
17. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, et al: A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 317:653-658, 1987.
18. Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, et al: High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. N Engl J Med 317:1565-1570, 1987.
19. Briegel J, Forst H, Haller M, et al: Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized, double-blind, single-center study. Crit Care Med 27:723-732, 1999.
20. Bollaert P-E, Charpentier C, Debouverie M, et al: Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. Crit Care Med 26:645-650, 1998.
21. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 288:862-871, 2002.
22. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, et al: Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 354:1671-1684, 2006.
23. Fisher CJ Jr, Agosti JM, Opal SM, et al: Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein. N Engl J Med 334:1697-1702, 1996.
24. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al: Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. N Engl J Med 340:1398-1405, 1999.
25. Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, et al: A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. Ann Rheum Dis 63:1062-1068, 2004.
26. Berry MA, Hargadon B, Shelley M, et al: Evidence of a role of tumor necrosis factor alpha in refractory asthma. N Engl J Med 354:697-708, 2006.
27. Bernard GR, Vincent J-L, Laterre PF, et al: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 344:699-709, 2001.
28. Abraham E, Laterre PF, Garg R, et al: Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. N Engl J Med 353:1332-1341, 2005.
29. Goldstein B, Nadel S, Peters M, et al: ENHANCE: Results of a global open-label trial of drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis. Pediatr Crit Care Med 7:200-211. 2006.
30. Cuzzocrea S, Mazzon E, Dugo L, et al: Absence of endogenous interleukin-6 enhances the inflammatory response during acute pancreatitis induced by cerulein in mice. Cytokine 18:274-275, 2002.
31. Yang R, Han X, Uchiyama T, et al: IL-6 is essential for development of gut barrier dysfunction after hemorrhagic shock and resuscitation in mice. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 285:G621-G629, 2003.
32. Opal SM, Keith JC, Jhung J, et al: Orally administered recombinant human interleukin-11 is protective in ex- perimental neutropenic sepsis. J Infect Dis 187:70-76, 2003.
33. Yoshimura T, Matsushima K, Tanaka S, et al: Purification of a human monocyte-derived neutrophil chemotactic factor that has peptide sequence similarity to other host defense cytokines. Proc Natl Acad Sci U S A 84:9233-9237, 1987.
34. Marty C, Misset B, Tamion F, et al: Circulating interleukin-8 concentrations in patients with multiple organ failure of septic and nonseptic origin. Crit Care Med 22:673-679, 1994.
35. Carvalho GL, Wakabayashi G, Shimazu M, et al: Anti–interleukin-8 monoclonal antibody reduces free radical production and

improves hemodynamics and survival rate in endotoxic shock in rabbits. Surgery 122:60-68, 1997.
36. Emmanuilidis K, Weighardt H, Matevossian E, et al: Differential regulation of systemic IL-18 and IL-12 release during postoperative sepsis: High serum IL-18 as an early predictive indicator of lethal outcome. Shock 18:301-305, 2002.
37. Weighardt H, Heidecke CD, Westerholt A, et al: Impaired monocyte IL-12 production before surgery as a predictive factor for the lethal outcome of postoperative sepsis. Ann Surg 235:560-567, 2002.
38. Bauditz J, Wedel S, Lochs H: Thalidomide reduces tumour necrosis factor alpha and interleukin 12 production in patients with chronic active Crohn's disease. Gut 50:196-200, 2002.
39. Ono S, Ueno C, Aosasa S, et al: Severe sepsis induces deficient interferon-gamma and interleukin-12 production, but interleukin-12 therapy improves survival in peritonitis. Am J Surg 182:491-497, 2001.
40. Fantuzzi G, Puren AJ, Harding MW, et al: Interleukin-18 regulation of interferon gamma production and cell proliferation as shown in interleukin-1b–converting enzyme (caspase-1)-deficient mice. Blood 91:2118-2125, 1998.
41. Oberholzer A, Steckholzer U, Kurimoto M, et al: Interleukin-18 plasma levels are increased in patients with sepsis compared to severely injured patients. Shock 16:411-414, 2001.
42. Latifi SQ, O'Riordan MA, Levine AD: Interleukin-10 controls the onset of irreversible septic shock. Infect Immun 70:4441-4446, 2002.
43. Fumeaux T, Pugin J: Role of interleukin-10 in the intracellular sequestration of human leukocyte antigen-DR in monocytes during septic shock. Am J Respir Crit Care Med 166:1475-1482, 2002.
44. Matsumoto T, Tateda K, Miyazaki S, et al: Effect of interleukin-10 on gut-derived sepsis caused by *Pseudomonas aeruginosa* in mice. Antimicrob Agents Chemother 42:2853-2857, 1999.
45. Remick DG, Garg SJ, Newcomb DE, et al: Exogenous interleukin-10 fails to decrease the mortality or morbidity of sepsis. Crit Care Med 26:895-904, 1998.
46. Steinhauser ML, Hogaboam CM, Kunkel SL, et al: IL-10 is a major mediator of sepsis-induced impairment in lung antibacterial host defense. J Immunol 162:392-399, 1999.
47. Muchamuel T, Menon S, Pisacane P, et al: IL-13 protects mice from lipopolysaccharide-induced lethal endotoxemia: Correlation with down-modulation of TNF-alpha, IFN-gamma, and IL-12 production. J Immunol 158:2898-2903, 1997.
48. Matsukawa A, Hogaboam CM, Lukacs NW, et al: Expression and contribution of endogenous IL-13 in an experimental model of sepsis. J Immunol 164:2738-2744, 2000.
49. Laun RA, Schroder O, Schoppnies M, et al: Transforming growth factor-beta1 and major trauma: Time-dependent association with hepatic and renal insufficiency. Shock 19:16-23, 2003.
50. Bozza M, Satoskar AR, Lin G, et al: Targeted disruption of migration inhibitory factor gene reveals its critical role in sepsis. J Exp Med 189:341-346, 1999.
51. Beishuizen A, Thijs LG, Haanen C, et al: Macrophage migration inhibitory factor and hypothalamo-pituitary-adrenal function during critical illness. J Clin Endocrinol Metab 86:2811-2816, 2001.
52. Calandra T, Echtenacher B, Roy DL, et al: Protection from septic shock by neutralization of macrophage migration inhibitory factor. Nat Med 6:164-170, 2000.
53. Guo RF, Ward PA: Role of C5a in inflammatory responses. Annu Rev Immunol 23:821-852, 2005.
54. Riedemann NC, Guo RF, Neff TA, et al: Increased C5a receptor expression in sepsis. J Clin Invest 110:101-108, 2002.
55. Matzinger P: The danger model: A renewed sense of self. Science 296:301-305, 2002.
56. Shi Y, Zheng W, Rock KL: Cell injury releases endogenous adjuvants that stimulate cytotoxic T cell responses. Proc Natl Acad Sci U S A 97:14590-14595, 2000.
57. Yang H, Wang H, Tracey KJ: HMG-1 rediscovered as a cytokine. Shock 15:247-253, 2001.
58. Lotze MT, Tracey KJ: High-mobility group box 1 protein (HMGB1): Nuclear weapon in the immune arsenal. Nat Rev Immunol 5:331-342, 2005.
59. Wang H, Bloom O, Zhang M, et al: HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. Science 285:248-251, 1999.
60. Abraham E, Arcaroli J, Carmody A, et al: HMG-1 as a mediator of acute lung inflammation. J Immunol 165:2950-2954, 2000.
61. Sappington PL, Yang R, Yang H, et al: HMGB1 B box increases the permeability of Caco-2 enterocytic monolayers and impairs intestinal barrier function in mice. Gastroenterology 123:790-802, 2002.
62. Ulloa L, Ochani M, Yang H, et al: Ethyl pyruvate prevents lethality in mice with established lethal sepsis and systemic inflammation. Proc Natl Acad Sci U S A 99:12351-12356, 2002.
63. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al: Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. N Engl J Med 352:1092-1102, 2005.
64. Curfman GD, Morrissey S, Drazen JM: Expression of concern: Bombardier et al., "Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis," N Engl J Med 343:1520-1528, 2000. N Engl J Med 353:2813-2814, 2005.
65. Grosser T, Fries S, FitzGerald GA: Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: Therapeutic challenges and opportunities. J Clin Invest 116:4-15, 2006.
66. Grover R, Zaccardelli D, Colice G, et al: An open-label dose escalation study of the nitric oxide synthase inhibitor, N(G)-methyl-L-arginine hydrochloride (546C88), in patients with septic shock. Glaxo Wellcome International Septic Shock Study Group. Crit Care Med 27:913-922, 1999.
67. MacMicking JD, Nathan C, Horn G, et al: Altered responses to bacterial infection and endotoxic shock in mice lacking inducible nitric oxide synthase. Cell 81:641-650, 1995.
68. Wei X-Q, Charles IG, Smith A, et al: Altered immune responses in mice lacking inducible nitric oxide synthase. Nature 375:408-411, 1995.
69. Nicholson SC, Grobmeyer SR, Shiloh MU, et al: Lethality of endotoxin in mice genetically deficient in the respiratory burst oxidase, inducible nitric oxide synthase, or both. Shock 11:253-258, 1999.
70. Laubach VE, Shesely EG, Smithies O, et al: Mice lacking inducible nitric oxide synthase are not resistant to lipopolysaccharide-induced death. Proc Natl Acad Sci U S A 92:10688-10692, 1995.
71. Cobb JP, Hotchkiss RS, Swanson PE, et al: Inducible nitric oxide synthase (iNOS) gene deficiency increases the mortality of sepsis in mice. Surgery 126:438-442, 1999.
72. Wang LF, Patel M, Razavi HM, et al: Role of inducible nitric oxide synthase in pulmonary microvascular protein leak in murine sepsis. Am J Respir Crit Care Med 165:1634-1639, 2002.
73. Fink MP: Cytopathic hypoxia: Mitochondrial dysfunction as a mechanism contributing to organ dysfunction in sepsis. Crit Care Clin North Am 17:219-237, 2001.
74. Otterbein LE, Mantell LL, Choi AM: Carbon monoxide provides protection against hyperoxic lung injury. Am J Physiol 276:L688-L694, 1999.
75. Nathens AB, Neff MJ, Jurkovich GJ, et al: Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients. Ann Surg 236:814-822, 2002.

CAPÍTULO 5

Choque, Eletrólitos e Líquidos

Richard J. Mullins, MD

O corpo é constituído por múltiplos compartimentos de água separados por membranas, havendo diferenças substanciais na composição de solutos entre esses compartimentos. Em indivíduos saudáveis, mantém-se o equilíbrio através das membranas que separam os compartimentos, de modo que a homeostase é sustentada à custa de consumo de energia. No interior das células, o metabolismo aeróbico, ou consumo de oxigênio e produção de dióxido de carbono, fornece continuamente a energia necessária para manter o equilíbrio. Em condições saudáveis, um indivíduo depende de um grupo de sistemas fisiológicos que funcionem como uma rede coordenada. Em particular, o fluxo cuidadosamente coordenado de sangue, linfa, água e solutos leva substratos e oxigênio, em solução aquosa, às células, enquanto, ao mesmo tempo, o fluxo de água retira os produtos de excreção para o rim e para os pulmões, a fim de que sejam excretados.

A homeostase está em risco quando flutuações no ambiente externo alteram a disponibilidade de substratos essenciais, particularmente o oxigênio. Existem diversos mecanismos fisiológicos disponíveis para permitir que o corpo se ajuste às mudanças. Os sistemas fisiológicos têm a capacidade de acelerar ou desacelerar, dependendo das necessidades de trabalho que lhes são impostas. A homeostase é intricadamente regulada como resultado de interações moduladas entre os múltiplos sistemas fisiológicos. Claude Bernard, médico francês do século XIX, realizou estudos de fisiologia que o levaram a propor o conceito de *milieu intérieur* (meio interno): a função fisiológica é ajustada com o propósito de manter o ambiente interno ideal no interior das células. A sobrevivência do indivíduo depende do acesso das células à energia. O choque é uma circunstância na qual a homeostase é rompida em razão da falência dos sistemas fisiológicos normais em transportar oxigênio para as células. A deficiência na oferta de oxigênio para as mitocôndrias representa ameaça fisiológica universal ao paciente em choque. Dessa maneira, o metabolismo aeróbico não pode ser mantido na frequência necessária para preservar a função celular. As células não podem recuperar-se da interrupção persistente do metabolismo aeróbico e, conforme morrem, ocorre a insuficiência do órgão. O choque acontece em decorrência de perda de volume sanguíneo, alteração da atividade cardíaca ou vasodilatação descontrolada. Ainda que cada mecanismo seja distinto, o produto final que põe em risco o paciente é a falta de energia em nível celular para manter o equilíbrio característico da homeostase. Os cirurgiões dispõem de múltiplos tratamentos específicos para a variedade de síndromes clínicas que compartilham o distúrbio básico de ruptura da homeostase. Embora os procedimentos cirúrgicos resolvam as disfunções no nível dos órgãos, um resultado favorável é determinado caso o cirurgião possa intervir efetivamente com tratamentos que restabeleçam a homeostase e mantenham a função celular. Este capítulo descreve, primeiro, a composição e função dos eventos celulares e fisiológicos que contribuem para a homeostase e estão alterados em pacientes tratados cirurgicamente. São discutidas as síndromes mais comuns de disfunção e falência desses sistemas. Prioriza-se a informação com fundamento clínico. São revisados os tópicos acerca da estrutura e função humana normal, bem como as condições patológicas encontradas na prática clínica. Descrevem-se os mecanismos pelos quais a homeostase é mantida e define-se a função que o choque desempenha no rompimento dos equilíbrios normais. A terapia é descrita no contexto de restauração da capacidade de os sistemas fisiológicos do corpo manterem o *milieu intérieur* normal. O foco são o desafio do diagnóstico e o tratamento do choque. Em outros capítulos, são apresentados detalhes associados a transfusão de sangue, suporte nutricional e tratamento de doenças específicas.

COMPOSIÇÃO CORPORAL DE ÁGUA E SOLUTOS

Composição Corporal de Água

Água Corporal Total

A água é um componente significativo da massa corporal e possui múltiplos compartimentos. A água corporal total (ACT) constitui entre 40% e 60% do peso corporal total na maioria dos adultos. O conteúdo de gordura corporal influencia a proporção de água no peso corporal. À medida que a gordura corporal aumenta (um problema crescente na sociedade moderna), a proporção de água no peso corporal diminui. Conforme a massa muscular aumenta (como ocorre em um atleta que faz uso de esteroides anabolizantes), eleva-se a quantidade de água no peso corporal. As mulheres possuem proporção menor de água no peso corporal quando comparadas aos homens de mesma idade, altura e peso. A proporção de gordura no peso corporal geralmente aumenta com a idade (Tabela 5-1).[1] Nos pacientes com idade mais avançada, a ACT representa proporção menor do peso corporal. Por exemplo, espera-se que um homem com 20 anos de idade pesando 70 kg tenha 42 litros de ACT. Acredita-se que este mesmo homem, ao atingir a idade de 70 anos, tenha 31 litros de ACT. Essa diferença de 11 litros corresponde, primariamente, à redução na massa muscular. A ACT é mensurada por métodos de diluição de indicador. Os indicadores usados em pesquisa clínica são óxido de deutério (D_2O, um isótopo da água), trítio e água não radioativa enriquecida com ^{18}O – o isótopo pesado do oxigênio. A ACT foi determinada por medidas seriadas de D_2O em uma coorte de adultos acompanhados a longo prazo. Os indivíduos ingeriam quantidade conhecida de D_2O e, após 3 horas, a concentração do isótopo no plasma foi usada para estimar o volume de distribuição. A previsão da composição corporal em um paciente individual é realizada com modelos que incluem, como variáveis independentes de previsão, idade, sexo e raça, bem como medidas-padrão de estatura, entre elas altura e peso.[1]

Tabela 5-1 Composição Corporal* Estimada em Mulheres Jovens e Idosas de Peso e Altura Semelhantes, Separadas por Raça, como Porcentagem do Peso Corporal

	IDADE 20 ANOS		IDADE 70 ANOS	
COMPARTIMENTO	Negras	Brancas	Negras	Brancas
AIC	30,3	30,7	26,3	25,1
AEC	19,9	19,0	13,4	12,8
ACT	50,2	49,7	39,7	37,9
Proteína	15,1	14,8	13,4	12,8
Gordura	29,6	30,7	36,2	37,5
Mineral	5,0	4,7	3,9	3,6

*A água corporal total (ACT) foi calculada como o volume de diluição de uma dose ingerida de água tritiada. A água extracelular (AEC) foi medida como a ativação retardada de nêutron gama para cloreto corporal total. A água intracelular (AIC) constitui a diferença ACT – AEC. A proteína corporal total foi estimada a partir do nitrogênio corporal total, usando-se ativação de nêutron gama. A gordura corporal total foi calculada a partir do carbono corporal total, medido *in vivo* pela dispersão inelástica de nêutron e pelo nitrogênio corporal total.

Adaptado de Aloia JF, Vaswani A, Flaster E, Ma R: Relationship of body water compartments to age, race, anda fat-free mass. J Lab Clin Med 132: 483-490,1998.

Os Dois Principais Compartimentos de Água do Corpo

A água corporal divide-se em dois compartimentos principais. O líquido intracelular (LIC) é o maior compartimento e corresponde a 55% da ACT (Fig. 5-1). O líquido extracelular (LEC) equivale a 45% da ACT. Os solutos nos compartimentos LIC e LEC são diferentes. Consome-se energia durante o transporte ativo de eletrólitos através das membranas celulares. No LIC, o principal cátion é o potássio e os ânions são os fosfatos e o bicarbonato. Os ânions, no entanto, são os principais locais negativamente carregados nas moléculas orgânicas. No LEC, o principal cátion é o sódio; o cloro e o bicarbonato são os ânions. O LEC pode, ainda, dividir-se em subcompartimentos definidos por membranas e composição dos tecidos. A água e os solutos do compartimento líquido do plasma são filtrados pela membrana microvascular e tornam-se líquido intersticial que, subsequentemente, flui através dos linfáticos e retorna ao plasma. A água do osso e do tecido conectivo denso, como cartilagem e tendões, é fixa e não flui prontamente com o LEC no interstício e nos linfáticos. A água transcelular (ATC) é secretada pelas células, de modo que a maior parte dela localiza-se na luz do trato gastrointestinal e pequena proporção é encontrada nos espaços sinovial, cerebroespinal e intraocular. O volume de água no trato gastrointestinal aumenta com a ingestão de líquidos e alimentos. A água e os nutrientes consumidos na dieta distribuem-se na água dos compartimentos LEC e LIC. Esses nutrientes sustentam o metabolismo. Os produtos de excreção liberados das células difundem-se ou são transportados do LIC para o LEC e, através dos linfáticos, para o compartimento plasmático, onde são excretados primariamente pela função renal, exceto o dióxido de carbono, que é

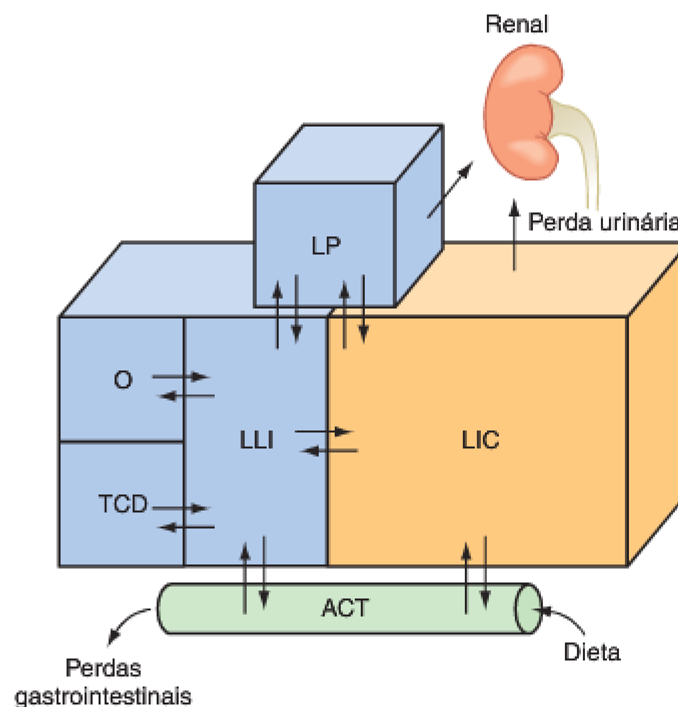


Figura 5-1 A água corporal total (ACT) divide-se em líquido intracelular (LIC), 55% da água corporal, sendo o potássio o soluto catiônico predominante, e líquido extracelular (LEC), 45% da água corporal, sendo o sódio o soluto catiônico predominante. O LEC é constituído pelos líquidos linfático e intersticial (LLI, 20% da água corporal), água dos ossos (O, 7,5% da água corporal), água do tecido conjuntivo denso (TCD), como a cartilagem e os tendões (TCD, 7,5% da água corporal), e água do líquido plasmático (LP, 7,5% da água corporal). A água transcelular (ATC, 2,5% da água corporal) localiza-se na luz do trato gastrointestinal (GI).

exalado nos gases expiratórios. Quantidades variáveis de água e solutos também podem ser eliminadas nas fezes; água, na respiração; e água e eletrólitos, no suor. Esses três últimos tipos de excreção não são tão bem regulados. A função renal é modulada por uma complexa interação de fatores regulatórios locais e hormônios sistêmicos e apresenta importância fundamental na homeostase do LEC e do LIC. O tamanho e a composição desses compartimentos são determinados pelo volume de água e solutos excretados na urina.

Métodos de diluição de indicador podem ser usados para medir os volumes dos líquidos extracelular e plasmático. Os indicadores são injetados no LEC e é fornecido um tempo para que atinjam o equilíbrio, distribuindo-se no volume disponível. Conhecendo-se a quantidade de indicador injetado e a concentração final, pode-se calcular o volume de distribuição. A carga e o peso moleculares do indicador influenciam o cálculo. O LEC estimado como o volume de distribuição do NaBr é 20% maior do que o LEC medido com o $^{35}SO_4$, talvez em razão da diferença na capacidade dessas duas moléculas em conseguir penetrar nos espaços aquosos do osso e do tecido conjuntivo denso. Os pesquisadores usam medida simultânea com dois indicadores separados para ACT e LEC com a finalidade de calcular o volume do LIC como ACT menos LEC. As medidas de diluição do indicador apresentam custo elevado e necessitam de técnica meticulosa e, na prática clínica atual, limitam-se a aplicações de pesquisa. Medidas acuradas dos compartimentos aquosos do corpo por diluição do indicador são mais bem-sucedidas em pacientes em estado de equilíbrio e sem condições patológicas que se alteram rapidamente, como ascite, derrame pleural ou edema de subcutâneo.

Métodos de Bioimpedância para Medição da Água Corporal Total

A *espectroscopia de bioimpedância*, também denominada *análise de impedância bioelétrica*, é um método clinicamente aplicável para estimar o volume de água em um corpo. São colocados sensores sobre um pulso e um tornozelo e mede-se a impedância total do corpo com base em uma escala de impulsos de corrente alternada sinusoidal imperceptíveis ao paciente. A condução da corrente elétrica através das partes moles é uma função das concentrações de eletrólitos na água, de modo que osso e gordura constituem condutores fracos. Modelos biofísicos aplicados aos dados coletados durante a espectroscopia de bioimpedância permitem ao clínico calcular a ACT de um indivíduo e, com a medida do peso corporal total, realizar a estimativa da gordura corporal. A prevalência de obesidade na sociedade moderna está crescendo, e os cirurgiões evidenciam necessidade cada vez maior de avaliar os procedimentos cirúrgicos bariátricos. Cox-Reijven e cols. relataram que a espectroscopia de bioimpedância poderia definir, de maneira precisa, as alterações na composição corporal durante a perda de peso.[2] Esse método foi validado por cálculos de diluição de indicador em homens e mulheres normais. A bioimpedância tem sido usada para medir a composição corporal nos casos muito graves, mas a confiabilidade das estimativas é reduzida em pacientes hiperidratados, sendo esta uma condição bastante comum na unidade de terapia intensiva (UTI). A expansão do uso da tecnologia de bioimpedância para auxiliar os cirurgiões no tratamento dos pacientes muitos graves dependerá da derivação e validação de novas equações.

Medição do Líquido Intracelular com Potássio

Os pesquisadores medem o volume de LIC por meio da determinação do conteúdo corporal total de potássio em uma concentração relativamente constante de 140 mEq/L. Mais de 90% do potássio do corpo humano constitui soluto dentro das células. O potássio 40 (^{40}K) é um isótopo de ocorrência natural, e sua massa corporal total pode ser medida com o uso de um contador de cintilação composto de uma matriz de detectores de ^{32}NaI em um espaço muito bem protegido. Para calcular o volume do LIC, o pesquisador determina o volume do LEC usando métodos de diluição de indicador e multiplica o volume medido pela concentração de ^{40}K em uma amostra de soro, com o objetivo de determinar a massa de ^{40}K no LEC. O ^{40}K no LEC é subtraído do valor do ^{40}K total do corpo (medido com um contador de cintilação), e o pesquisador calcula a massa de ^{40}K nas células. Esse método de avaliação é particularmente útil nas medições seriadas da composição corporal. Os pesquisadores assumiram, então, que a concentração de ^{40}K nas células permanece essencialmente inalterada em ampla variedade de condições e, assim, o aumento ou decréscimo na massa de ^{40}K calculado no LIC reflete, de modo correspondente, elevação ou queda no volume do LIC. Finn e cols. usaram ^{40}K para estudar a composição corporal e descobriram que, durante um período de 3 semanas, o estresse intenso decorrente de trauma ou sepse levava à diminuição do tamanho celular em pacientes na UTI.[3] Nesse estudo, media-se a ACT por diluição com trítio e estimava-se a água extracelular tanto por marcadores de brometo quanto por espectroscopia de bioimpedância. Os autores observaram que, mesmo apresentando expansão do volume de LEC, os pacientes ainda assim sofriam de desidratação celular (Figs. 5-2 e 5-3).

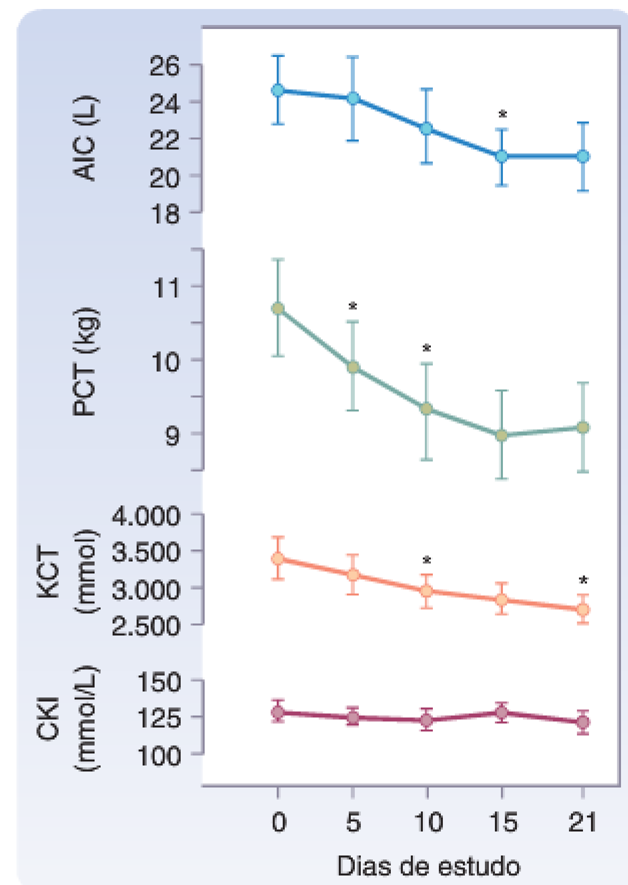


Figura 5-2 **Medidas sequenciais de água intracelular (AIC), proteína corporal total (PCT), potássio corporal total (KCT) e concentração de potássio intracelular (CKI) em nove pacientes traumatizados. O *asterisco* (*) indica alteração significativa da medida precedente.** (De Finn PJ, Plank LD, Clark MA, et al: Progressive cellular dehydration and proteolysis in critically ill patients. Lancet 347:654-656, 1996.)

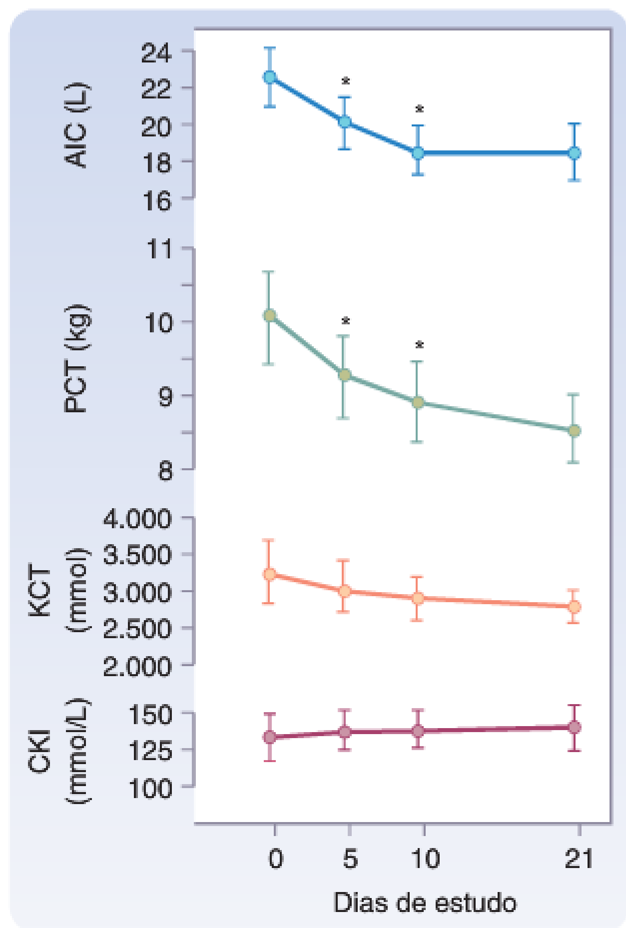


Figura 5-3 **Medidas sequenciais de água intracelular (AIC), proteína corporal total (PCT), potássio corporal total (KCT) e concentração de potássio intracelular (CKI) em onze com sepse grave. O *asterisco* (*) indica alteração significativa da medida precedente.** (De Finn PJ, Plank LD, Clark MA, et al: Progressive cellular dehydration and proteolysis in critically ill patients. Lancet 347:654-656, 1996.)

DISTRIBUIÇÃO DE SOLUTOS

Extracelular		Intracelular	
Na^+	142	Na^+	10
K^+	4	K^+	140
CL^-	110	CL^-	3
HCO_3^-	24	HCO_3^-	10
Inorgânico⁻	12	*Orgânico⁻	137
Glicose	3	Glicose	2,5
OSM	300 ⟷	300	
	UREIA ⟷	UREIA	
	(ETANOL) ⟷	(ETANOL)	

Unidades: mmol/kg de água, exceto orgânico⁻
*Unidades: mEq/kg de água

Figura 5-4 **A membrana celular forma uma barreira seletiva para os solutos de eletrólitos. A osmolalidade (mmol/kg de água) da água intracelular e extracelular é equivalente porque a água pode cruzar livremente a membrana celular. Ânions orgânicos na água intracelular são macromoléculas com múltiplos locais por molécula de carga de éster fosfato. Esses ânions orgânicos incluem DNA, RNA, fosfato de creatinina, adenosina trifosfato e fosfolipídeos. A ureia e o etanol podem, como a água, equilibrar-se rapidamente pela difusão através da membrana celular.** (De Halperin ML, Goldstein M: Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Physiology: A Problem-Based Approach, 3ª edição, Filadélfia, WB Saunders, 1999.)

Controle da Distribuição da Água Corporal entre os Líquidos Intracelular e Extracelular pela Osmolalidade

Osmolalidade representa a medida do número total de solutos por massa de água e é clinicamente calculada em unidades de milimoles por quilograma de água (mmol/kg H_2O). Os principais osmoles no LIC são os eletrólitos potássio, bicarbonato, as moléculas orgânicas (ácido desoxirribonucleico [DNA], ácido ribonucleico [RNA], fosfato de creatina, adenosina trifosfato [ATP] e fosfolipídeos) e as moléculas de metabólitos sem carga de glicose e ureia. No LEC, os principais osmoles equivalem aos eletrólitos sódio, cloreto e bicarbonato. Elementos inorgânicos (sulfato, fosfato) e moléculas de metabólitos sem carga de glicose e ureia também estão presentes no LEC, porém em concentração muito reduzida e, por isso, apresentam impacto mínimo na osmolalidade (Fig. 5-4). Um princípio fundamental da homeostase dos líquidos do corpo é que a ACT se movimenta através das membranas celulares e distribui-se entre o LIC e o LEC até que as osmolalidades nesses dois compartimentos sejam equivalentes. As membranas celulares são prontamente permeáveis à água, e esta muda rapidamente de compartimento entre o LEC e o LIC para atingir o equilíbrio na osmolalidade. Em contraste com a água, a maioria dos solutos que determinam a osmolalidade nos dois compartimentos líquidos só atravessa a membrana celular por mecanismos de transporte regulados. Mecanismos de transporte ativo, que dependem do consumo de energia bioquímica, movimentam os eletrólitos através da membrana celular.

A função renal regula o tamanho dos compartimentos de LIC e LEC por meio do controle da excreção de solutos na urina e da osmolalidade da urina (Fig. 5-5). O controle renal da excreção de sódio (e, também, do ânion cloreto) determina o tamanho do compartimento de LEC. Quando a função renal retém sódio e leva a aumento da massa corporal total, expande o tamanho do compartimento de LEC. A função renal controla, ainda, o volume de ACT pela produção de urina com variação de osmolalidade de 100 a 1.200 mmol/kg H_2O.

A quantidade de urina produzida é determinada pela concentração de hormônio antidiurético (HAD) liberado pela hipófise. O HAD é também denominado *arginina vasopressina* (AVP). É um peptídeo sintetizado na área hipotalâmica do cérebro, armazenado na hipófise e liberado em resposta a diversos estímulos, incluindo aumento na osmolalidade de LIC e LEC acima de 285 mmol/kg H_2O. À medida que a concentração de HAD no plasma se eleva, a osmolalidade da urina também aumenta. Se não existir HAD circulando no plasma, a osmolalidade da urina produzida pelos rins pode ser inferior a 100 mmol/kg H_2O. Esse valor corresponde a 1/3 da osmolalidade do LEC, e a consequência disso para o equilíbrio de ACT é uma perda líquida de água. Caso haja nível máximo de HAD circulando no plasma, a osmolalidade da urina produzida pelos rins pode exceder 1.200 mmol/kg H_2O. A produção de urina com osmolalidade máxima significa que o balanço de ACT é positivo e está ocorrendo diluição da osmolalidade de LEC e LIC. A sensação de sede é outro fator essencial que controla a osmolalidade, por forçar um indivíduo, cuja ACT está diminuída em virtude de elevação dessa osmolalidade, a beber. Com o

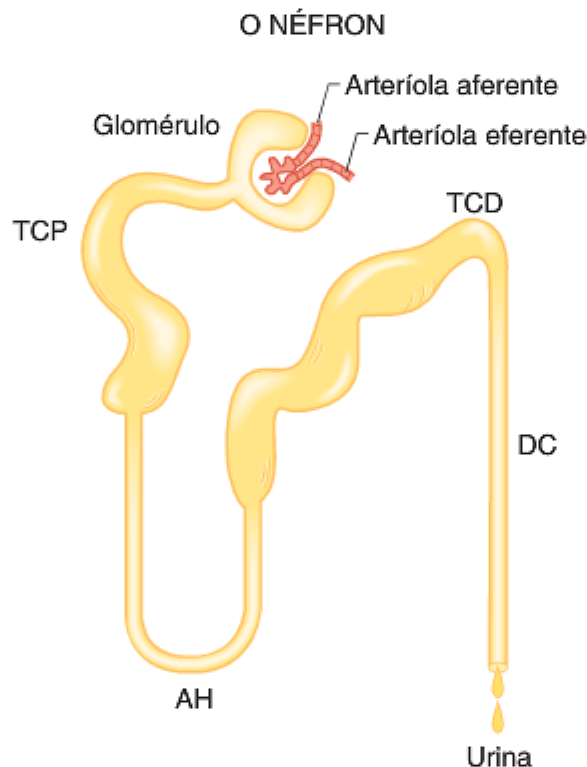


Figura 5-5 Os principais componentes do néfron são os glomérulos, onde o plasma liberado nas arteríolas aferentes é filtrado; o túbulo convoluto proximal (TCP); a alça de Henle (AH); o túbulo convoluto distal (TCD); e o ducto coletor (DC). Diferentes componentes da função renal ocorrem ao longo do néfron. Uma taxa de filtração glomerular normal de 125 mL/min geraria 180 L/dia de filtrado contendo 27.000 mmol de sódio. Aproximadamente dois terços do sódio filtrado são absorvidos no TCP, 20% na AH, 7% no TCD e 3% no DC; a excreção dária final de sódio urinário, como fração de carga total de sódio filtrado, é inferior a 1% por dia.

aumento da osmolalidade, gera-se forte desejo consciente de ingerir líquidos, levando, assim, à maior hidratação do LEC. À beira do leito, usa-se a densidade específica da urina para medir a osmolalidade urinária. A urina com densidade de 1.010 unidades ou menos encontra-se diluída e indica que os níveis de HAD estão reduzidos. Caso a densidade seja superior a 1.030 unidades, torna-se evidente que a urina produzida está próxima da osmolalidade máxima.

Distúrbios do Equilíbrio Hídrico Corporal

Os distúrbios do equilíbrio hídrico podem ser definidos por alterações patológicas na produção ou liberação de HAD pelo hipotálamo e pela hipófise, superprodução exógena de HAD ou falha das células dos túbulos renais em responder ao HAD. Pacientes com lesão cerebral constituem um grupo que pode suspender abruptamente a síntese de HAD em razão da destruição do hipotálamo ou da hipófise. Em geral, dentro de poucas horas após a parada da liberação de HAD para o plasma, os pacientes com lesão começam a produzir urina diluída com índices de fluxo superiores a 1 litro por hora. Essa síndrome clínica é denominada diabetes insípido. Sem HAD, a urina apresenta osmolalidade fixa inferior a 100 mmol/kg H_2O. Os pacientes irão, dessa forma, urinar a índices bastante elevados de excreção, a hiperosmolalidade irá desenvolver-se rapidamente e a concentração de sódio sérico excederá 150 mEq/L. Um paciente com diabetes insípido continuará com altas taxas de excreção urinária até que o LEC esteja depletado e o volume sanguíneo suficientemente reduzido para causar queda na pressão

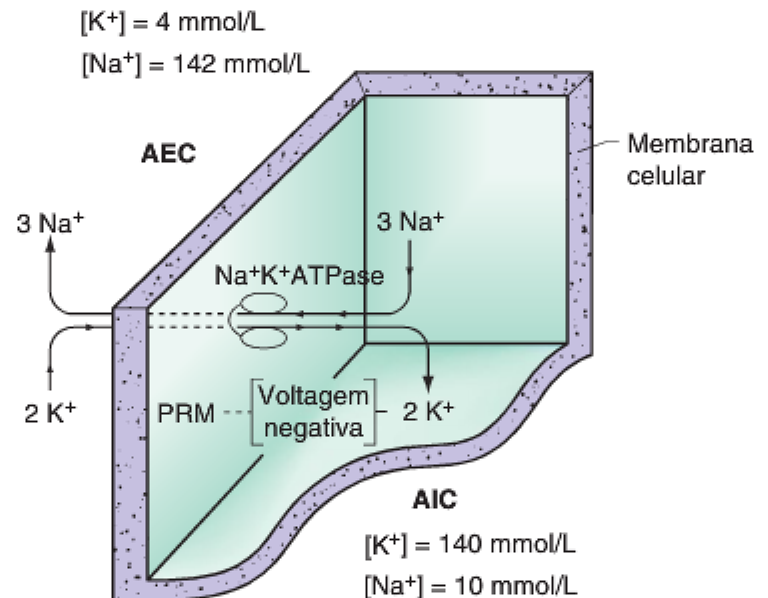


Figura 5-6 O potencial de repouso da membrana (PRM) dentro das células com carga negativa é estabelecido pela enzima da membrana celular Na^+/K^+-ATPase, que usa energia para bombear três moléculas de sódio para fora da célula para cada duas moléculas de potássio transportadas para dentro da célula. AEC, água extracelular; AIC, água intracelular.

arterial média. A diurese do diabetes insípido cessa quando o paciente entra em choque, e a pressão de perfusão é insuficiente para manter a função renal. A produção excessiva de HAD leva à síndrome de hiperidratação. Esses pacientes apresentam osmolalidade no LEC inferior a 285 mmol/kg H_2O. Todavia, continuam produzindo urina com osmolalidade superior a 300 mmol/kg H_2O. Essa síndrome será discutida com detalhes na seção deste capítulo que aborda a hiponatremia, o principal achado em pacientes com hipo-osmolalidade.

Composição dos Solutos Corporais e Composição Eletrolítica dos Líquidos Extracelular e Intracelular

Distribuição dos Solutos entre os Líquidos Intracelular e Extracelular

O sódio é o cátion predominante no LEC e associa-se aos ânions cloreto e bicarbonato. Esses três eletrólitos constituem mais de 90% dos osmoles ativos no LEC. O cátion preponderante no LIC é o potássio, equilibrado, do ponto de vista eletroquímico, basicamente por fosfatos orgânicos. Além disso, DNA, RNA, ATP, adenosina difosfato (ADP) e fosfato de creatina proporcionam carga negativa para equilibrar a carga positiva do potássio na água intracelular (AIC). A diferença na composição de eletrólitos entre LIC e LEC é mantida pela atividade de enzimas de transporte embutidas na membrana celular. Essas enzimas podem transportar ativamente o sódio da AIC para a água extracelular (AEC), realizando a troca por potássio. A enzima Na^+/K^+-ATPase desempenha papel-chave no controle da diferença na composição de eletrólitos entre LEC e LIC (Fig. 5-6). A Na^+/K^+-ATPase liga-se a três íons sódio na AIC e usa a energia fornecida pela hidrólise do ATP em ADP para mudar sua conformação e retirar três moléculas de sódio da célula, enquanto, ao mesmo tempo, dois íons potássio do LEC entram nela. Com três cátions transportados para fora e dois cátions para dentro da célula, a consequência eletroquímica da atividade da Na^+/K^+-ATPase é uma carga intracelular negativa final.

A carga negativa final no interior do LIC é denominada potencial de repouso de membrana. No LIC, a maioria das moléculas aniônicas é grande e não pode difundir-se através da membrana celular. Restritas ao LIC, essas macromoléculas negativamente carregadas contribuem para o potencial de repouso de membrana. A voltagem do potencial de repouso de membrana é essencial para a função celular e representa a base para a condução da célula nervosa e a contração de célula muscular.

O controle da Na+/K+-ATPase envolve múltiplos fatores. Durante um potencial de ação, ocorre aumento na concentração de sódio do LIC, quando se abre um poro na membrana celular, permitindo que o sódio se mova transitoriamente, conforme seu gradiente de concentração, para o interior da célula. A resposta ao aumento da concentração de sódio intracelular é a aceleração da atividade da Na+/K+-ATPase. A regulação da concentração eletrolítica é uma função imprescindível à sobrevivência, sendo executada no interior das células por mecanismos locais de *feedback* em conjunto com hormônios circulantes, incluindo aldosterona e agentes adrenérgicos. A diferença substancial entre as concentrações de potássio no LIC e no LEC favorece a difusão do potássio para o LEC, segundo o gradiente de concentração. O transporte de potássio associado a esse gradiente é passivo, sem necessidade de energia. Entretanto, a carga negativa do potencial de repouso de membrana favorece fortemente a permanência do potássio no interior da célula. Nas células normais, a concentração de sódio, no LIC, equivale a 10 mmol/L e a de potássio a 150 mmol/L. Por sua vez, na AEC, essa concentração é de 140 mmol/L e a de potássio varia em torno de 4 mmol/L. A bomba Na^+/K^+-ATPase encontra-se em atividade contínua e consome energia permanentemente, sob a forma de ATP, para a manutenção do potencial de repouso de membrana. Quando não há oxigênio suficiente para manter o metabolismo aeróbico e, consequentemente, há queda dos níveis de ATP celular, a função da bomba de sódio fica prejudicada. Entre as razões pelas quais ocorrem disfunção e morte celular nos pacientes em choque estão o aumento da concentração de sódio intracelular e a queda do potencial de repouso de membrana.

Sódio

A concentração sérica do íon sódio [Na^+] varia entre 138 e 145 mEq/L. A hiponatremia pode ser classificada em leve, moderada ou grave. A hiponatremia leve está presente quando o [Na^+] situa-se entre 130 e 138 mEq/L, e a moderada evidencia-se quando este se reduz para níveis equivalentes a 120 a 130 mEq/L. Os pacientes com hiponatremia leve a moderada raramente manifestam sinais ou sintomas e são identificados por meio de exames laboratoriais seriados. A existência de [Na^+] em queda deve alertar o cirurgião para avaliar o paciente quanto às causas reversíveis dessa redução. A *hiponatremia grave* é definida como [Na^+] abaixo de 120 mEq/L. A queda no [Na^+] indica que as osmolalidades de LEC e LIC também vêm-se reduzindo, o que significa que as células estão tornando-se edemaciadas, pois os osmoles dentro delas não podem ser rapidamente transportados para fora, ou seja para o LEC. O edema das células intracranianas em pacientes com hiponatremia aguda grave causa dores de cabeça e letargia, podendo ocorrer evolução rápida para coma ou convulsões. Os pacientes que desenvolvem hiponatremia moderada, associada a trauma de crânio associado, infecção ou tumor, correm risco de deterioração da função neurológica.

A diluição aguda da osmolalidade pode ocorrer se os pacientes com déficit no LEC receberem água sem sódio. A hiponatremia aguda ocorre em pacientes que desenvolvem déficit no LEC reposto com líquido hipo-osmótico por via enteral ou intravenosa (IV). A infusão intravenosa de glicose a 5% leva, rapidamente, à hiponatremia em pacientes que sofreram hemorragia ou apresentaram surto de diarreia aguda ou naqueles com pancreatite ou queimadura nos quais se desenvolveu edema inflamatório. A hiponatremia agrava-se em pacientes com contração do volume sanguíneo, pois, nesses casos, o hipotálamo é estimulado pelo choque a liberar HAD. A resposta normal hipotalâmico-hipófisária à hiponatremia é a supressão da liberação de HAD e, à medida que é excretada urina diluída, haverá aumento corretivo do [Na^+] sérico. Um paciente com hiponatremia moderada ou grave deve apresentar níveis sanguíneos não detectáveis de HAD. Entretanto, a liberação de HAD pode ser estimulada tanto pela elevação da osmolalidade do LEC quanto pela redução do volume do LEC. Pacientes com diminuição do volume sanguíneo evidenciam ativação dos barorreceptores, que, por sua vez, proporcionam *feedback* ao hipotálamo. Se o paciente estiver hipovolêmico, libera-se HAD pela hipófise, mesmo que a osmolalidade do LEC esteja diluída. A preservação do volume do LEC normal tem prioridade em relação à manutenção da osmolalidade normal.

Foi descrita uma síndrome na qual os pacientes apresentam hiponatremia grave de início rápido após procedimento cirúrgico. Pacientes de baixa estatura, particularmente mulheres no período menstrual, foram descritos por Arieff como indivíduos em alto risco de desenvolver hiponatremia.[4] Arieff descreveu 15 mulheres nas quais o [Na^+] reduziu-se, em média, de 138 para 108 mEq/L por volta do segundo dia pós-operatório. Queda do nível de consciência, convulsões e parada respiratória catastrófica foram os primeiros sinais clínicos de hiponatremia em muitos pacientes. Arieff mediu a concentração urinária média de sódio de 68 mEq/L e estimou a média de osmolalidade urinária de 501 mOsm/L no momento em que [Na^+] estava em seu ponto mais baixo, indicando que esses pacientes apresentavam níveis elevados de HAD sérico apesar de o índice de osmolalidade do LEC encontrar-se substancialmente abaixo de 300 mmol/kg H_2O.

A hiponatremia aguda pode ser em complicação decorrente de diurese forçada, induzida por diurético. Diuréticos de alça e infusão IV de manitol, que aumentam o fluxo urinário e reduzem o volume plasmático, podem levar não apenas a aumento de HAD, mas também à perda excessiva de sódio na urina. A hiperglicemia persistente pode causar diurese osmótica, que depleta a água do LEC. A correção da hiponatremia constitui grande desafio nos pacientes com aumento significativo do LEC, especialmente com ascite e derrame pleural, mas que apresentam contração do volume sanguíneo. Nesses pacientes, o cirurgião pode precisar aceitar como rotina [Na^+] na faixa de hiponatremia leve a moderada.

A perda renal de sódio pode levar à hiponatremia em pacientes com excesso de liberação de peptídeos natriuréticos relacionado com doença ou lesão cerebral. A perda cerebral de sal ocorre em indivíduos com variedade de lesões cerebrais. Berendes e cols. estudaram um grupo de pacientes com hemorragia subaracnoide nos quais administraram agressivamente sódio para manter [Na^+] normal.[5] Observaram débito urinário elevado de 4 a 6 litros por dia e índices de excreção renal de sódio equivalentes a duas vezes o quantitativo normal. Correlacionaram os dias em que havia níveis plasmáticos elevados de peptídeo natriurético cerebral com os níveis urinários elevados de sódio em pacientes hiponatrêmicos e chegaram à hipótese de que a perda renal excessiva de sódio era responsável pelo desenvolvimento de hiponatremia moderada nesses pacientes. O tratamento dos pacientes com perda cerebral de sal requer a administração diária de sódio suficiente para manter o equilíbrio normal do sódio total do corpo. Outra causa de hiponatremia nos pacientes com rebaixamento do nível de consciência diz respeito ao fato de que muitos deles recebem nutrição enteral por sonda com dietas pobres em sódio. Os pacientes hiponatrêmicos com perda de sal podem receber terapêutica de reposição de sódio guiada pela excreção urinária de sódio de 24 horas. Naqueles com lesão cerebral e com risco de que mesmo

hiponatremia leve possa causar edema cerebral mínimo, mas patologicamente significativo, é necessária a infusão IV de soluções salinas isotônicas ou mesmo hipertônicas a 3%, para prevenir a hiponatremia.

A intoxicação hídrica aguda como complicação de procedimento cirúrgico representa causa rara de hiponatremia e ocorre durante procedimentos endoscópios realizados com irrigação de líquidos hipo-osmóticos, incluindo ressecções transcervical de endométrio e transuretral de próstata. Esses pacientes podem apresentar hiponatremia grave de início abrupto, com complicações neurológicas potencialmente letais.

O tratamento bem-sucedido da hiponatremia aguda geralmente requer que o cirurgião administre solução salina isotônica IV para expandir o volume do LEC, que se encontra reduzido. A urgência na correção do [Na^+] é mais significativa nos pacientes com hiponatremia grave em risco de convulsões. O índice recomendado para a infusão de soluções contendo sódio em pacientes com hiponatremia aguda e [Na^+] menor que 120 mEq/L corresponde àquele que aumente o [Na^+] sérico em até 0,25 mEq/L/hora.

Tabela 5-2 Dado um Paciente com Hipernatremia ([Na^+] Sérico = 160 mEq/L), Alteração Estimada no [Na^+] após Infusão de 1 Litro de Diferentes Soluções

$$\frac{\text{Alteração no [Na}^+\text{]}}{\text{L}} = \frac{\text{([Na}^+\text{] infundido} - \text{[Na}^+\text{] sérico)}}{\text{ACT} + 1}$$

SOLUÇÃO INFUNDIDA	MULHER, 70 ANOS 50 kg × 0,45 = 22,5L ACT	HOMEM, 20 ANOS 80 kg × 0,60 = 48 L ACT
SG 5%	$\frac{(0 - 160)}{22,5 + 1} = -6,8$	$\frac{(0 - 160)}{48 + 1} = -3,3$
SG 5% e NaCl 0,2%	$\frac{(34 - 160)}{22,5 + 1} = -5,3$	$\frac{(34 - 160)}{48 + 1} = -2,6$
SG 5% e NaCl 0,45%	$\frac{(77 - 160)}{22,5 + 1} = -3,5$	$\frac{(77 - 160)}{48 + 1} = -1,7$

ACT, Água corporal total; SG 5%, soro glicosado a 5%.

Hiponatremia Crônica

A síndrome de liberação inadequada de hormônio antidiurético (SIADH) constitui causa de hiponatremia crônica estudada detalhadamente. O diagnóstico de SIADH só pode ser realizado em pacientes euvolêmicos. Os pacientes com SIADH têm osmolalidade sérica inferior a 270 mmol/kg H_2O, em associação a urina inadequadamente concentrada. Um paciente hiponatrêmico com osmolalidade urinária superior a 350 mmol/kg H_2O está produzindo HAD. Se estiver hipovolêmico, a elevação do HAD é uma resposta apropriada. Caso esteja euvolêmico ou apresente volume sanguíneo expandido, a causa da hiponatremia será, provavelmente, SIADH. A produção inapropriada de HAD pelo hipotálamo quando a osmolalidade do LEC está abaixo de 285 mmol/kg H_2O pode indicar que o limiar de osmolalidade das células foi alterado. Pacientes com SIADH incontestável são aqueles que apresentam tumor secretor de HAD, em geral tumor carcinóide ou carcinoma de pequenas células do pulmão. O HAD também pode ser liberado inapropriadamente pelo hipotálamo em razão de lesão cerebral, infecção ou tumor. Até 35% dos pacientes com SIDA internados com infecção ativa manifestam hiponatremia e preenchem os critérios de SIADH. A disfunção renal pode ser a causa primária da hiponatremia. Pacientes com doença renal crônica podem apresentar alteração da capacidade de reter sódio e desenvolver, subsequentemente, hiponatrema associada à contração do volume do LEC. Os diagnósticos renais relacionados com perdas obrigatórias de sódio incluem doença cística medular, doença do rim policístico, nefropatia por analgésico, pielonefrite crônica e síndromes pós-descompressão de uropatia obstrutiva. Esses pacientes necessitam de sódio suplementar, bem como de líquido para manter o LEC normal e compensar as perdas fixas diárias de sódio e água.

A rápida correção do [Na^+] em pacientes com hiponatremia crônica pode levar à mielinólise pontina central, uma alteração neurológica grave e permanente caracterizada por quadriparesia espástica, paralisia pseudobulbar e queda do nível de consciência. Embora os pacientes com hiponatremia aguda grave frequentemente apresentem evidência de disfunção neurológica, os indivíduos com níveis de [Na^+] muito reduzidos cronicamente muitas vezes estão normais no que concerne ao critério neurológico. Para evitar as complicações da mielinólise pontina central, a taxa máxima de correção de sódio não deve ultrapassar 0,25 mEq/L por hora. Desse modo, o índice de aumento no [Na^+] sérico não deve exceder 8 mEq/kg por dia. A correção nas taxas de sódio sérico deve permanecer lenta quando o [Na^+] sérico exceder 120 mEq/L. Outros fatores devem ser considerados durante a correção da hiponatremia crônica. A depleção compensatória do potássio intracelular durante a hiponatremia prolongada requer que, conforme o sódio do LEC esteja sendo reposto, também sejam administradas quantidades significativas de potássio suplementar para restaurar o déficit do LIC. Pacientes com hiponatremia leve e moderada podem ser tratados com restrição da ingesta de água.

Hipernatremia e Síndromes de Hipertonicidade

A hipernatremia de início agudo aumenta a osmolalidade do LEC e diminui o tamanho do LIC. Os pacientes apresentam hipernatremia moderada caso o [Na^+] sérico esteja situado entre 146 e 159 mEq/L. Os pacientes com [Na^+] sérico acima de 160 mEq/L têm hipernatremia grave e estão em risco de vida.[6] A perda de água é a explicação mais comum para esse distúrbio. Por exemplo, pode ocorrer hipernatremia em pacientes que não repõem a perda de água após suor excessivo em um ambiente quente ou apresentam perda descontrolada de líquidos gastrointestinais hipo-osmóticos. A lesão neurológica resultante da contração do volume das células cerebrais é o principal risco associado à hipernatremia. Quando [Na^+] excede 160 mEq/L, os pacientes apresentam alteração do nível de consciência e convulsões e podem ocorrer, também, coma e hemorragia intracerebral. Embora a hipernatremia grave possa não estar associada à hipotensão no paciente em decúbito dorsal, hipotensão postural, mucosas secas e diminuição do turgor da pele são achados clínicos indicativos de que um paciente hipernatrêmico tem contração significativa do volume do LEC. A resposta renal normal ao aumento do [Na^+] relaciona-se com o fato de o néfron produzir urina hiperosmolar e reter água. Entretanto, a correção renal da hipernatremia depende de o paciente ter acesso à água. Raramente ocorre hipernatremia grave no paciente consciente, pois uma sede implacável obriga-o a beber água. Por outro lado, pode haver hipernatremia grave em pacientes sedados farmacologicamente, nos desorientados, com agitação grave decorrente de intoxicação por drogas, ou naqueles com *delirium tremens*.

Síndromes endócrinas causadas por falha na síntese e liberação de HAD ou na resposta das células tubulares renais ao HAD podem levar à hipernatremia. Essa disfunção também ocorre em pacientes com diabetes insípido que tenham perdido quantidade significativa de água. Em uma série clínica, em 50% dos pacientes com diabetes insípido, identificou-se condição patológica capaz de explicar a falência na produção de HAD,

incluindo lesão cerebral, hemorragia intracerebral, operação da base do crânio ou da hipófise ou infecção cerebral. O diabetes insípido idiopático pode decorrer de um mecanismo autoimune. Foram estudados pacientes com hipernatremia que aparentemente ajustaram o limiar de osmolalidade do hipotálamo de um nível normal de 285 mmol/kg H_2O para um nível mais elevado. O *diabetes insípido nefrogênico* é definido como um defeito na capacidade de os túbulos renais responderem ao HAD e concentrarem a urina. Ocorre hipernatremia moderada em pacientes com diabetes insípido nefrogênico quando perdem água por urina diluída, apesar dos níveis séricos de HAD elevados. O diagnóstico de diabetes insípido pode ser estabelecido se a administração exógena de HAD não aumentar a osmolalidade urinária. Foram identificadas diversas condições patológicas que causam diabetes insípido nefrogênico. As células tubulares renais podem ser pouco responsivas à AVP após a descompressão dos ureteres cronicamente obstruídos. Esse tipo de diabetes pode manifestar-se, ainda, em pacientes com nefropatia por anemia falciforme e com doença cística medular. Lítio, gliburide, demeclociclina e anfotericina B também podem induzi-lo. Hipercalcemia e hipercalemia graves prejudicam a capacidade de as células tubulares renais reabsorverem [Na^+] a partir do fluido tubular. Pacientes com disfunção renal terminal e índices reduzidos de filtração glomerular podem produzir volume constante de 2 a 4 litros por dia de urina iso-osmolar. Esses pacientes, em ambiente quentes e áridos, são particularmente suscetíveis à desidratação e ao desenvolvimento de hipernatremia. Esta última também pode surgir rapidamente como resultado de perda excessiva e descontrolada de líquidos hipotônicos. Os pacientes geriátricos com infecções graves apresentam maior risco de desenvolvê-la no momento da internação hospitalar. A hipernatremia raramente é causada pela infusão venosa de grande quantidade de sódio, como pode ocorrer em pacientes reanimados do choque com solução salina hipertônica ou que receberam injeções IV contendo múltiplas doses de bicarbonato de sódio.

Tratamento da Hipernatremia

O tratamento dos pacientes com hipernatremia decorrente de desidratação envolve a administração de água por via IV ou oral. Tipicamente, os pacientes hipernatrêmicos evidenciam redução significativa do volume sanguíneo e devem ser tratados pela infusão IV de solução salina isotônica até que o LEC contraído seja restaurado. Em seguida, devem receber água sem eletrólitos em quantidade suficiente para permitir que a função renal produza urina concentrada e corrija a hipernatremia. A queda brusca da osmolalidade do LEC em um paciente com hipernatremia grave pode levar à lesão cerebral como resultado do edema celular. O [Na^+] deve reduzir-se a um índice que não exceda 8 mEq/dia. A reposição ideal de líquidos em pacientes com hipernatremia pode ser estimada pelo peso do paciente e pela composição eletrolítica (Tabela 5-2). Pacientes com hipernatremia podem, também, apresentar déficit do potássio corporal total relacionado com a retração da AIC. Durante a correção da hipernatremia grave, são necessários estudos químicos seriados do plasma para monitorizar a resposta à terapia. A correção da hipernatremia causada por perda desregulada de água deve ser obtida por meio de um protocolo de reposição de volume que compense essa perda contínua. Pacientes com diabetes insípido central que produzem centenas de mililitros de urina por hora devem ser tratados com desmopressina. A desmopressina (1-desamino-8-D-arginina-vasopressina [DDAVP]) é um análogo sintético do HAD que apresenta meia-vida de várias horas após a infusão IV. É o agente de escolha para o tratamento dos pacientes com diabetes insípido central, porque aumenta a passagem de água para fora do ducto coletor, mas não apresenta os efeitos vasoconstritores do HAD. Pacientes com deficiência parcial de HAD apresentam, em geral, diabetes insípido leve e são tratados, de maneira bem-sucedida, com desmopressina intranasal e ingesta copiosa de água. Pacientes com diabetes insípido central tratados, em nível ambulatorial, com medicação correm risco de desenvolver rapidamente hipernatremia, em caso de intervenção cirúrgica de emergência e suspensão do uso de desmopressina.

Potássio

A concentração normal de potássio ([K^+]) no LEC equivale a 4,5 mmol/L. O [K^+] não pode aumentar nem diminuir em mais que 3 mmol/L de seu valor normal sem pôr em risco a vida do paciente. O controle estrito do [K^+] é essencial. Mais de 98% do potássio do corpo localiza-se no compartimento do LIC. Usa-se proporção importante do consumo diário de oxigênio pelo corpo para manter a atividade da N^+/K^+-ATPase. Na dieta diária normal, um indivíduo ingere 50 a 100 mmol de potássio. A função renal controla o dia a dia do [K^+] no LEC, garantindo que o excesso de potássio ingerido na dieta seja excretado na urina. A função renal normal pode excretar na urina de um único dia quantidade de potássio que varie de menos de 20 a mais de 400 mmol. O eixo hormonal renina-angiotensina-aldosterona desempenha papel fundamental no controle renal da depuração do potássio. Quando a concentração do hormônio aldosterona eleva-se no plasma, a quantidade de potássio na urina também aumenta.

Hipercalemia

A *hipercalemia* é definida como concentração de [K^+] superior a 5 mmol/L. Quando a concentração de [K^+] extracelular excede 6 mmol/L, ocorrem alterações no potencial de repouso da membrana celular que prejudicam a despolarização e repolarização normais. As arritmias cardíacas causadas por hipercalemia de início rápido muitas vezes são letais. Alterações eletrocardiográficas podem proporcionar a primeira indicação clínica de hipercalemia. A hipercalemia na faixa de 6 a 7 mmol/L pode estar associada a ondas T elevadas. Ondas T apiculadas e simétricas indicam hipercalemia perigosa, em particular se as ondas T forem maiores do que a onda R em mais de uma derivação (Fig. 5-7). Quando [K^+] excede 7 mmol/L, as amplitudes da onda P diminuem, os segmentos PR aumentam e o complexo QRS

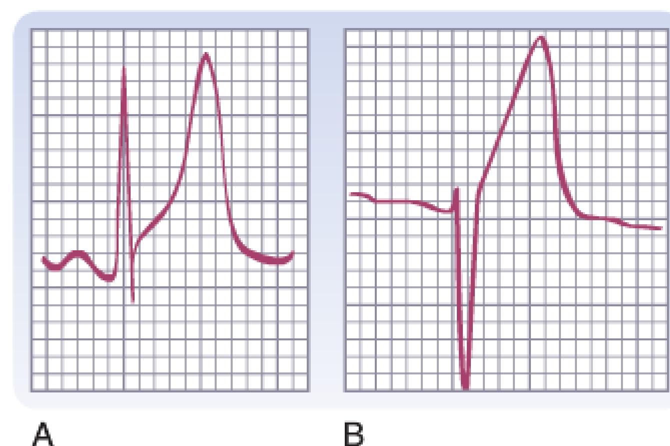


Figura 5-7 A, Alterações do eletrocardiograma (ECG) indicando hipercalemia. A onda T é alta, estreita e simétrica. B, Alterações do ECG indicando infarto miocárdico agudo. A onda T é alta, mas de base ampla e assimétrica. (De Somers MP, Brady WJ, Perron AD, Mattu A: The prominent T wave: Electrocardiographic differential diagnosis. Am J Emerg Med 20:243-251,2002.)

fica alargado. Quando [K^+] excede 8 mmol/L, surgem arritmias subitamente letais, como assistolia, fibrilação ventricular ou ritmo idioventricular largo sem pulso.

A disfunção ou insuficiência renal de início agudo é a causa clínica mais comum de hipercalemia de início rápido.[7] Pacientes com disfunção renal podem estar protegidos da hipercalemia, porque apresentam volume fixo adequado de débito urinário que permite a depuração da carga diária de potássio ingerido. Entretanto, aqueles com disfunção renal oligúrica ou insuficiência renal têm risco de aumento rápido de [K^+]. Os pacientes com insuficiência renal aguda podem manifestar liberação abrupta de potássio do LIC relacionada com trauma ou sepse. Aqueles que apresentam perda de mais de 80% da função renal normal não conseguem responder nem mesmo a níveis muito elevados de aldosterona no plasma para alcançar a excreção urinária de potássio. O defeito na liberação de aldosterona em um paciente com função renal normal pode levar à hipercalemia. Lesões ou danos à adrenal, incluindo infarto hemorrágico de ambas as glândulas adrenais, podem resultar em hipercalemia, apesar de esses pacientes tipicamente apresentarem apenas elevação pouco significativa no [K^+] sérico decorrente da ativação de outros mecanismos renais que estimulam a excreção do excesso de potássio na urina. Fármacos com efeito direto nas células tubulares renais que aumentam o [K^+] incluem os diuréticos espironolactona e triamterene, β-bloqueadores e ciclosporina e tacrolimus – substâncias imunossupressoras usadas em transplantes de órgãos. Os fármacos geralmente representam um fator que contribui para a hipercalemia e não constituem causa primária.

A liberação repentina de potássio do LIC pode causar hipercalemia por exceder a capacidade de a função renal excretar potássio. A reperfusão de músculo esquelético isquêmico é uma síndrome clínica que, reconhecidamente, provoca lesão de reperfusão, capaz, por sua vez, de causar rabdomiólise e liberação de K^+. Essa lesão ocorre ao final do reparo da lesão arterial e quando a demora em conseguir a reperfusão excede 4 a 6 horas e a massa de músculo esquelético é grande (ou seja, uma perna inteira). Nessas circunstâncias, pode-se remover quantidade suficiente de potássio para produzir hipercalemia imediata com risco de vida. Para prevenir a parada cardíaca, realiza-se a infusão IV de bicarbonato de sódio em *bolus* imediatamente antes da reperfusão dos tecidos isquêmicos pela liberação do clampe arterial. O bicarbonato desloca potássio do LEC através da membrana celular para o interior do LIC. Pode ocorrer hipercalemia súbita após a infusão IV de succinilcolina, um agente paralisante e despolarizante, quando usada em pacientes com atrofia muscular por desuso, síndromes neurológicas decorrentes de denervação, queimaduras graves, trauma muscular direto ou síndromes de rabdomiólise ou naqueles que se encontram acamados por muito tempo. A succinilcolina leva à redução constante do potencial de repouso da membrana dos miócitos e, na ausência de carga negativa no interior da célula, ocorre aceleração do movimento de K^+ das células musculares esqueléticas para a AEC. Recomenda-se usar um agente paralisante diferente da succinilcolina em pacientes de alto risco.[8]

Tratamento da Hipercalemia Aguda

Existem várias intervenções úteis em pacientes com risco de arritmias cardíacas por hipercalemia. O cálcio IV pode reduzir imediatamente o risco de arritmia em pacientes hipercalêmicos com alterações eletrocardiográficas características. O cálcio antagoniza o efeito de despolarização do [K^+] extracelular elevado. A infusão de bicarbonato de sódio tampona os prótons da AEC e permite a transferência líquida de prótons do citosol através da membrana celular via ácido carbônico. O desvio de prótons para fora da célula associa-se ao desvio do potássio para o LIC. O tratamento com bicarbonato é mais efetivo em pacientes hipercalêmicos com acidemia metabólica. A administração de insulina e glicose estimula o aumento da atividade da Na^+/K^+-ATPase e o declínio na concentração de potássio na AEC, uma vez que o potássio da AEC é bombeado para a AIC. Os pacientes com deficiência de aldosterona, bem como com hipercalemia, aumentarão a excreção renal de potássio se tratados com um mineralocorticoide, como a 9α-fludrocortisona. A hemodiálise é o método mais confiável para o controle da hipercalemia em pacientes com insuficiência renal aguda. Métodos de filtração contínua removem o K^+ do LEC mais lentamente do que a hemodiálise. A hipercalemia crônica associada à disfunção renal pode ser tratada pela administração oral ou retal de sulfonato de sódio polistireno – uma resina de troca catiônica que se liga ao potássio na luz intestinal. Quando administradas por via retal, essas resinas de troca são particularmente efetivas graças à capacidade de a mucosa colônica excretar muco com grandes quantidades de potássio. Os cirurgiões devem dispor de um método muito bem estabelecido para tratar a hipercalemia, pois os pacientes podem apresentar níveis de potássio que se elevam rapidamente, o que representa ameaça imediata, levando, dessa forma, à necessidade de tratamento rápido e efetivo (Quadro 5-1).

Hipocalemia

Os pacientes com hipocalemia apresentam concentração sérica de [K^+] inferior a 3,5 mmol/L. Os sintomas generalizados comumente associados a níveis séricos reduzidos de [K^+] incluem fadiga, fraqueza e íleo paralítico. Raramente, pode ocorrer rabdomiólise em pacientes cujo nível de [K^+] baixa para menos que 2,5 mmol/L. Pode haver paralisia flácida com comprometimento respiratório, quando há queda do [K^+] para níveis inferiores a 2 mmol/L. A hipocalemia é uma disfunção comum nos

Quadro 5-1 Diretrizes para o Tratamento de Pacientes Adultos com Hipercalemia

PRIMEIRO: Suspenda todas as infusões de potássio

EVIDÊNCIA ELETROCARDIOGRÁFICA DE PARADA IMINENTE:
Desaparecimento da onda P e alargamento e irregularidade do QRS; indica-se terapia efetiva imediata

1. Infusão IV de sais de cálcio
   10 mL de cloreto de cálcio a 10% em 10 minutos
   ou
   10 mL de gluconato de cálcio a 10% em 3-5 minutos
2. Infusão IV de bicarbonato de sódio
   50-100mEq em 10-20 minutos; benefício proporcional à extensão da acidemia pré-terapia

EVIDÊNCIA ELETROCARDIOGRÁFICA DE EFEITO DO POTÁSSIO:
Ondas T apiculadas; é necessário terapia imediata

1. Infusão de glicose e insulina
   50 mL de G 50% por via IV e 10 unidades de insulina regular; monitorizar a glicose
2. Hemodiálise imediata

EVIDÊNCIA BIOQUÍMICA DE HIPERCALEMIA SEM ALTERAÇÃO NO ECG: Terapia efetiva necessária em horas

1. Resinas que se ligam a potássio no trato gastrointestinal, com sorbitol a 20%
2. Promoção de caliurese por diurético de alça

G 50%, glicose a 50%; ECG, eletrocardiograma; IV, intravenoso

pacientes hospitalizados. Indivíduos com vômitos persistentes ou com volume considerável de drenagem por sondas gástricas, diarreia ou fístulas entéricas ou pancreáticas de alto débito podem eliminar grandes quantidades de potássio. Manifesta-se, também, com frequência, em indivíduos com insuficiência cardíaca congestiva tratados pelo uso de múltiplos fármacos. Ocorre, ainda, em pacientes tratados com diuréticos que forçam a função renal a excretar urina com elevada concentração de potássio. Tratamentos prolongados com diuréticos podem produzir balanço negativo de potássio persistente e reduzir seus níveis na AIC. Uma consequência da alteração na condução em pacientes com deficiência crônica de potássio é o distúrbio do ritmo cardíaco.[9] O eletrocardiograma de pacientes com hipocalemia mostra ondas T deprimidas e ondas U. A hipocalemia leva a arritmias cardíacas, particularmente taquicardia atrial com ou sem bloqueio, dissociação atrioventricular, taquicardia ventricular e fibrilação ventricular. O risco de arritmia associada à hipocalemia é maior em pacientes tratados com digoxina, mesmo quando as concentrações de potássio estão no limite inferior da normalidade.

Tratamento da Hipocalemia Aguda

Os pacientes hipocalêmicos requerem reposição de potássio. Essa reposição é feita com o sal cloreto, pois a hipocalemia associa-se, frequentemente, à contração da AEC, onde o cloreto é o ânion predominante. O potássio dos alimentos está ligado ao fosfato. Pode ser necessário administrar sais de fosfato de potássio por via IV, particularmente quando se espera que venha a ocorrer expansão da AIC. Para reduzir o risco de arritmias cardíacas graves em pacientes com cardiopatia ou após operação cardíaca com [K^+] sérico inferior a 3,5 mmol/L, o [K^+] sérico deve ser imediatamente corrigido para um nível superior a 4 mmol/L.[8] A infusão de potássio não deve exceder o índice de 0,3 mmoL/kg por hora, para impedir supercorreção. Altas concentrações de potássio nos líquidos IV podem ser irritantes para as pequenas veias periféricas, e as infusões podem, por isso, exigir cateter venoso central. Os pacientes raramente precisam de mais de 200 mmol de potássio em um único dia. Pacientes com perda gastrointestinal de potássio contínua e substancial precisam de reposição extraordinária para corrigir a hipocalemia.

Os pacientes hipocalêmicos com acidemia concomitante devem ser tratados com reposição de potássio, antes da correção do pH, pela administração de bicarbonato. Diabéticos em cetoacidose podem apresentar, inicialmente, [K^+] sérico normal, mas desenvolvem hipocalemia, com rapidez, quando é administrada insulina e a glicose entra nas células. Deve-se acrescentar suplemento de potássio ao soro de reanimação do diabético em cetoacidose, desde que o médico esteja confiante de que ele apresenta função renal adequada. Os pacientes que desenvolvem hipocalemia enquanto utilizam terapia diurética podem ser tratados com fármacos adicionais que reduzem a perda renal de potássio. Triamterene ou espironolactona são duas substâncias que bloqueiam o efeito da aldosterona e causam redução da perda urinária do potássio. Os pacientes hipocalêmicos podem necessitar, também, da reposição de magnésio – um importante cofator para a absorção do potássio – e manutenção de seus níveis intracelulares. Além disso, o magnésio suplementar reduz o risco de arritmia. A hipocalemia não derivada de diuréticos pode ser proveniente de doença endócrina rara, incluindo, principalmente, o hiperaldosteronismo e tumores secretores de renina.

Cálcio e Magnésio

O cálcio, um cátion divalente, constitui componente fundamental de muitas reações extracelulares e intracelulares. É um cofator essencial da cascata da coagulação, de modo que o cálcio ionizado intracelular participa da regulação da função celular neuronal, miocárdica e renal. A concentração desse cátion no LEC é analisada como a concentração de cálcio sérico total (normalmente, 8,5 a 10,5 mg/dL). O cálcio no LEC está presente em três formas moleculares: cálcio ligado à proteína, cálcio difusível ligado a ânions (bicarbonato, fosfato e acetato) e cálcio livremente difusível como cálcio ionizável (iCa^{2+}). O iCa^{2+} é a espécie quimicamente ativa e constitui cerca de 45% do cálcio sérico total. Mais de 80% do cálcio associado à proteína está ligado à albumina e, dessa forma, a concentração de cálcio total sérico reduz-se na hipoalbuminemia. A acidemia reduz a ligação de iCa^{2+} à albumina. São usados eletrodos para medir os níveis de cálcio ionizado em amostras anaeróbicas de sangue ou plasma, com variação da [iCa^{2+}] normal de 1,1 a 1,4 mmol/L. A [iCa^{2+}] é substancialmente menor no LIC do que no LEC, embora as concentrações intracelulares flutuem em função da passagem do cálcio através da membrana celular, incluindo as células musculares durante o processo de contração. O cálcio funciona, no citosol, como um segundo mensageiro. O aumento dos níveis de [iCa^{2+}] é controlado por enzimas da membrana celular que transportam cálcio para fora da célula. Nas células musculares, o cálcio ionizado é armazenado no retículo sarcoplasmático e, a partir deste, pode ser rapidamente liberado para o LIC, onde desempenha papel-chave nos eventos moleculares que levam à contração muscular.

O controle estrito da [iCa^{2+}] no LEC é essencial. A concentração de cálcio sérico é controlada pela interação de paratormônio (PTH), calcitonina e vitamina D. O PTH e a calcitonina são hormônios sujeitos à liberação regulatória por células endócrinas, ao passo que a vitamina é ingerida na dieta ou sintetizada na pele como colecalciferol, em resposta à irradiação ultravioleta. Os ossos contêm reserva significativa de cálcio na forma de matriz de cálcio e outras moléculas. A rotatividade de sais de cálcio no osso é constante e fundamental para manter a estabilidade de [iCa^{2+}] no LEC. Receptores de membrana das células da paratireoide liberam PTH quando ocorre redução de [iCa^{2+}] no LEC. O PTH ativa os osteoclastos dos ossos, que liberam, por sua vez, cálcio da matriz estrutural. Estimula, também, as células tubulares do néfron proximal tanto a absorverem cálcio do filtrado quanto a excretarem fosfatos. O PTH com a vitamina D aumenta a absorção de cálcio na luz do intestino. A calcitonina tem ação oposta à do PTH no metabolismo do cálcio. Quando os níveis de calcitonina aumentam no LEC em razão da liberação do hormônio pelas células tipo C da tireoide, a [iCa^{2+}] diminui pelo fato de mais cálcio se ligar à matriz óssea. A vitamina D circulante no sangue é convertida no fígado em 25-hidroxicolecalciferol (25D). Circulando no sangue, 25D chega às células renais que promovem a hidroxilação do esterol em 1,25-diidroxicolecalciferol (1,25D), o mais potente hormônio modulador de cálcio. O 1,25D aumenta o transporte de cálcio e fosfato da luz intestinal para o LEC do intestino. Além disso, junto com o PTH, aumenta a reabsorção óssea, incrementando, assim, a concentração de cálcio no LEC. Dessa maneira, múltiplos mecanismos hormonais produzem equilíbrio de influências na concentração de cálcio no LEC.

O magnésio é um cátion essencial no LIC. A concentração normal de magnésio [Mg^{2+}] no plasma varia entre 1,4 e 2,0 mEq/L e aproximadamente 20% desse quantitativo está ligado a proteínas. Menos de 1% do conteúdo total de magnésio do corpo encontra-se no LEC. A concentração desse cátion no LIC pode ser calculada primeiramente pela ruptura osmótica dos eritrócitos para liberar o magnésio e, depois, pela medição de [Mg^{2+}] no sobrenadante. Pacientes com [Mg^{2+}] no LIC menor que 4,4 mEq/L apresentam, em geral, deficiência significativa na quantidade de magnésio corporal, talvez como resultado de deficiência prolongada na dieta. Várias doenças que depletam

o magnésio têm efeitos paralelos sobre o cálcio. Além disso, esses dois cátions divalentes demonstram efeitos similares nas reações bioquímicas. Assim, pacientes com nível reduzido de [Mg^{2+}] no LEC apresentam espasticidade e hiper-reflexia, bem como sintomas similares aos de pacientes com baixa concentração de cálcio no LEC.

Hipercalcemia

Suspeita-se de hipercalcemia leve quando os níveis de cálcio sérico total situam-se entre 10,5 e 12 mg/dL. Pacientes com concentração sérica de cálcio de 12 a 14,5 mg/dL têm hipercalcemia moderada. Indivíduos com elevações transitórias pouco significativas dos níveis de cálcio sérico geralmente são assintomáticos. Aqueles com aumento persistente da excreção renal de cálcio estão suscetíveis a desenvolver litíase renal. Ocorre hipercalcemia grave quando o cálcio sérico excede 15 mg/dL. Esses pacientes manifestam fraqueza, letargia e disfunção do sistema nervoso central (SNC). Nos pacientes hipercalcêmicos, ocorre, também, um defeito na concentração renal, que leva a poliúria e perda de sódio e água. Realmente, muitos desses pacientes sofrem de desidratação. A crise hipercalcêmica é uma síndrome na qual os níveis totais de cálcio sérico excedem 17 mg/dL. Esses pacientes estão sujeitos a taquiarritmias cardíacas com risco de vida, coma, insuficiência renal aguda e íleo paralítico com distensão abdominal.

Várias síndromes ou circunstâncias clínicas são responsáveis pela maioria dos casos de hipercalcemia. Hiperparatireoidismo, ou secreção desregulada de PTH, é uma causa comum de hipercalcemia significativa. Encontra-se desmineralização óssea em pacientes com hiperparatireoidismo grave e prolongado. Oitenta e cinco por cento dos pacientes com essa síndrome apresentam adenoma hiperfuncionante solitário em uma glândula paratireoide e os remanescentes têm liberação excessiva de PTH resultante de hiperplasia das quatro glândulas. O PTH induz fosfatúria e diminui as concentrações séricas de fosfato, um achado laboratorial que corrobora o diagnóstico de hiperparatireoidismo primário. O hiperparatireoidismo secundário – doença endócrina caracterizada por hiperplasia das glândulas paratireoides – desenvolve-se, por sua vez, em pacientes com insuficiência renal crônica. A queda da função renal resulta em defeito na síntese de 1,25D. Apesar de os pacientes apresentarem níveis reduzidos de cálcio sérico, a osteomalacia indica secreção excessiva de PTH. Pode ser necessária a remoção cirúrgica da maior parte do tecido das paratireoides, com o objetivo de controlar os elevados níveis de PTH em pacientes com hiperparatireoidismo secundário.

Pacientes com processos malignos podem desenvolver hipercalcemia independentemente do PTH. Demonstrou-se que alguns tumores produzem um peptídeo associado ao PTH que com este compartilha 8 de seus 13 aminoácidos. Esse peptídeo induz a liberação de cálcio do osso e reduz a perda de cálcio na urina. O mieloma múltiplo e o linfoma e tumores metastáticos para os ossos (particularmente tumores de mama, pulmão e próstata) causam hipercalcemia por atividade osteoclástica excessiva. Tumores que invadem diretamente o osso aumentam a liberação de cálcio e causam hipercalcemia por mecanismos não hormonais que envolvem citocinas (interleucina-1 [IL-1], fator de necrose tumoral [TNF], interleucina-6 [IL-6]) capazes de ativar os osteoclastos. Fármacos também podem causar hipercalcemia, incluindo diuréticos tiazídicos e doses extras de vitaminas A e D. Pacientes jovens normalmente ativos com índices elevados de renovação óssea podem desenvolver hipercalcemia quando subitamente forçados à imobilidade, como pode ocorrer durante repouso forçado no leito após trauma ou doença grave. A hipercalcemia de imobilização resolve-se com o retorno à atividade normal.

O tratamento definitivo depende da correção do distúrbio primário. Assim, os pacientes com hiperparatireoidismo decorrente de adenoma ou hiperplasia da paratireoide são curados pela excisão do tecido de paratireoide doente. Indivíduos hipercalcêmicos usuários de substâncias tiazídicas devem substituí-las por fármacos alternativos. Já os pacientes com processo maligno e hipercalcemia podem responder à excisão cirúrgica, bem como a radioterapia ou quimioterapia. Os pacientes sintomáticos com hipercalcemia grave relacionada com processo maligno podem ser tratados, de maneira rápida e efetiva, pela infusão de solução salina para expandir a AEC, seguida da administração de diurético de alça (isto é, furosemida) para induzir diurese salina com depuração urinária de cálcio associada. Os pacientes com hipercalcemia grave evidenciam, com frequência, volume de AEC contraído e, assim, é essencial a infusão de solução salina isotônica. Já os pacientes hipercalcêmicos em insuficiência renal que não podem beneficiar-se de diurese induzida por fármacos podem ser tratados por meio de hemodiálise.

A hipercalcemia grave relacionada com a liberação de cálcio do osso por tumores pode ser tratada pela administração de bifosfonatos. Esses fármacos possuem potente capacidade de reduzir a liberação de cálcio do osso mediada por osteoclastos. Há várias formulações de bisfosfonatos disponíveis (em ordem de preferência, ácido zolendrônico, pamidronato dissódico e etidronato dissódico), de maneira que todas provocam lento declínio na [iCa^{2+}] do plasma ao longo de vários dias. Provou-se que os bisfosfonatos fornecidos como agentes profiláticos a longo prazo a pacientes com câncer de mama metastático e administrados em dosagem regular previnem efetivamente a hipercalcemia. A calcitonina é um hormônio produzido por células parafoliculares da glândula tireoide e diminui o nível de cálcio. A administração de calcitonina exógena leva, efetivamente, à excreção renal de cálcio e suprime a reabsorção óssea pelos osteoclastos. Embora o tratamento da hipercalcemia com calcitonina seja, em geral, inicialmente efetivo, a terapia a longo prazo costuma causar taquifilaxia, possivelmente associada ao desenvolvimento de anticorpos contra a calcitonina exógena. Agentes quelantes (ácido etileno diaminotetracético ou sais de fosfato), que se ligam e neutralizam o cálcio ionizado, raramente são indicados, por causa de sua associação às complicações da calcificação metastática e à insuficiência renal aguda e do risco de que a [iCa^{2+}] possa reduzir-se para níveis hipocalcêmicos.

Hipocalcemia

A hipocalcemia aguda pode representar evento com risco de vida. Essa condição altera a despolarização transmembrana, de maneira que [iCa^{2+}] abaixo de 0,8 mEq/L pode levar à disfunção do SNC. Os pacientes hipocalcêmicos manifestam parestesias e espasmos musculares (incluindo tetania) e podem apresentar convulsões. Quando há queda de [iCa^{2+}], queixam-se de dormência e parestesias nas extremidades distais, assim como de espasmos musculares dolorosos. O quadro pode agravar-se caso haja hiperventilação e indução de alcalose respiratória, que, por sua vez, reduz ainda mais a [iCa^{2+}]. Ocorre disfunção cardíaca nos pacientes com hipocalcemia. Pacientes com [iCa^{2+}] reduzida podem necessitar de infusão IV de cálcio para restaurar a função cardíaca. Pacientes hipocalcêmicos apresentam eletrocardiograma com aumento do intervalo QT, que pode evoluir para bloqueio de ramo completo ou fibrilação ventricular.

A síndrome de lise tumoral é uma constelação de anormalidades eletrolíticas, incluindo hipocalcemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia e hipercalemia. Esses distúrbios ocorrem quando a terapia antineoplásica causa súbito surto de morte de células tumorais e liberação dos conteúdos do citosol. Tumores sólidos e linfomas têm sido associados a esse quadro. Ocorre insuficiência renal aguda em pacientes com síndrome de lise tumoral,

de modo que se impede a correção espontânea das anormalidades eletrolíticas. A diálise de emergência pode ser a única terapia que proporciona correção completa dos distúrbios. A hipocalcemia aguda é observada frequentemente após a reanimação do choque. Em um estudo com pacientes em choque por queimaduras, Wray e cols. elaboraram a hipótese de que um fator importante para o desenvolvimento de hipocalcemia consistia na redução dos níveis de 1,25D, causada, provavelmente, por repentina carência de vitamina D na dieta.[10] Em pacientes com pancreatite grave, especula-se que a queda nos níeis de cálcio seja consequência da ligação do cálcio extracelular ionizado à gordura do flegmão inflamatório peripancreático. A infusão rápida de uma carga de citrato durante a transfusão de derivados sanguíneos (particularmente concentrado de plaquetas e plasma fresco congelado), também pode causar hipocalcemia aguda grave ([iCa^{2+}] < 0,62 mmol/L) e hipotensão. Pode ocorrer aumento rápido do fosfato sérico após a administração inapropriada ou excessiva de catárticos com fosfato e, à medida que a concentração aumenta, ocorre hipocalcemia grave.

Na UTI, onde múltiplos exames sanguíneos são continuamente monitorizados, é comum ocorrer hipocalcemia leve. Embora a terapia de reposição seja apropriada no paciente hipocalcêmico sintomático, é controvertido se é benéfica a correção para um valor de [iCa^{2+}] de 0,8 a 1,1 mmol/L. Pacientes com hipocalcemia grave ([iCa^{2+}] < 0,62 mmol/L) em risco de insuficiência cardíaca iminente ou arritmia fatal devem ser tratados por infusão IV de sal de cálcio. A infusão de 10 mL de uma solução de $CaCl_2$ a 10% fornece 272 mg de cálcio (equivalente a 13,6 mmol de cálcio ionizado), ao passo que o mesmo volume de gluconato de cálcio a 10% contém apenas 90 mg de cálcio (equivalente a 4,5 mmol de cálcio ionizado). A infusão IV de cálcio deve ser executada com cautela, porque alterações rápidas na concentração de cálcio ionizado no LEC podem desencadear arritmias cardíacas, particularmente em pacientes tratados com digoxina. Em pacientes com baixa [iCa^{2+}], mas nível de fosfato sérico elevado, a infusão rápida de cálcio pode resultar, também, em precipitação difusa deste. Além disso, as preparações IV de cálcio são cáusticas e a infiltração em uma veia periférica leva a necrose da pele, de modo que a administração rápida por cateteres venosos centrais mostra-se mais bem-sucedida.

Hipermagnesemia e Hipomagnesemia

A hipermagnesemia é uma anormalidade eletrolítica vista com mais frequência em pacientes com insuficiência renal. Pode ser exacerbada pela ingestão de fármacos contendo magnésio, particularmente antiácidos, de modo que esses agentes devem ser evitados. O magnésio bloqueia o movimento de cálcio para as células miocárdicas, e os pacientes com hipermagnesemia grave mostram evidência de insuficiência cardíaca. Pode ocorrer hipomagnesemia intracelular em pacientes com diarreia crônica ou naqueles submetidos a terapia diurética agressiva prolongada. A deficiência de magnésio também é comum em pacientes com ingestão pesada de etanol. Pacientes diabéticos com diurese osmótica persistente em razão de glicosúria manifestam, em geral, hipomagnesemia. Essas categorias de pacientes beneficiam-se, com frequência, da adição de sais de magnésio aos líquidos de reanimação. A correção da hipomagnesemia é feita com a infusão IV de sulfato de magnésio ($MgSO_4$). A hipomagnesemia grave (< 1 mEq/L) exige terapia sustentada em decorrência do lento equilíbrio do magnésio extracelular com os depósitos intracelulares. A correção desse distúrbio também pode reduzir o risco de arritmias cardíacas. Na maioria das vezes, a magnitude da deficiência de magnésio acompanha a magnitude da hipocalcemia. A hipocalcemia em pacientes com deficiência de magnésio é resistente à reposição isolada de cálcio e deve-se administrar magnésio concomitantemente.

EQUILÍBRIO ÁCIDO-BÁSICO

Definição de Próton

Os prótons têm uma única carga positiva, o peso molecular elementar mais baixo, e distribuem-se por toda a água do corpo.[9] A concentração molar de prótons (H^+) no LEC equivale a 40 nmol/L. Já no LIC, corresponde a 80 nmol/L. A concentração de prótons medida em unidades de nanomoles por litro é menor por um fator de 1 milhão comparando-se à concentração em unidades de milimoles por litro dos principais eletrólitos no LEC (Na^+ e Cl^-) e no LIC (K^+ e fosfato). Os prótons apresentam concentração muito baixa no LEC e no LIC, todavia essa concentração desempenha influência importantíssima em diversas reações bioquímicas. A variação tolerável da concentração de prótons no LIC é muito restrita. Quando a concentração de prótons no LIC excede 80 nmol/L, estes ligam-se em maior número aos sítios aniônicos das proteínas. A função enzimática diminui quando a ligação de prótons aumenta. A concentração de prótons no LIC muda pouco durante a atividade bioquímica normal, apesar do fato de que, a cada hora, inúmeros prótons são liberados e ligados em reações bioquímicas. Um adulto que ingere uma dieta ocidental normal adiciona diariamente 50 a 100 mmol de prótons aos seus fluidos corporais. Não ocorrem alterações na concentração de prótons no LEC nem no LIC apesar da grande ingesta diária de prótons, porque a função renal excreta prótons suficientes na urina, de maneira modulada, para manter o quantitativo de prótons no LEC na faixa normal.

Os sistemas-tampão em LIC e LEC desempenham função vital na redução das flutuações na concentração de prótons. As células são destruídas e, finalmente, o indivíduo morre se houver desvios, ainda que pouco significativos, na concentração de prótons fora da faixa tolerável no LIC, que varia entre 60 e 100 nmol/L. Os sistemas-tampão protegem os fluidos corporais de aumentos ou quedas súbitas no número de prótons, ligando-se a prótons ou liberando-os e atenuando, assim, as flutuações em sua concentração. O principal tampão no LEC é o bicarbonato. Além disso, este mostra-se um tampão importante no LIC, embora os sítios imidazólicos das proteínas do LIC e os fosfatos também tamponem prótons no LIC. Os tampões têm a capacidade de se ligar ou liberar prótons em excesso e, embora altamente efetivos nas concentrações do fluido normalmente mantidas no LEC ou no LIC, quando o número de prótons em excesso aumenta ou o déficit de prótons se acentua, a capacidade dos tampões em preservar as concentrações normais de prótons fica prejudicada. A relevância do papel desempenhado pelos tampões consiste no fato de que as reações bioquímicas vitais são mantidas durante a alteração aguda na concentração de prótons. Além disso, eles fornecem o tempo necessário para que a função renal ou pulmonar proporcione a correção sustentada.

Bicarbonato – O Principal Tampão que Controla a Concentração de Prótons

O bicarbonato é um sistema-tampão dominante nos sistemas biológicos. O sistema-tampão bicarbonato é importante tanto no LIC quanto no LEC, além de ser fundamental para permitir o transporte de prótons através das membranas celulares (Tabela 5-3). Duas reações químicas ligam cinco moléculas do sistema-tampão bicarbonato. Um próton catiônico liga-se a um bicarbonato aniônico e forma o ácido carbônico, que, por sua vez, não tem carga. O ácido carbônico converte-se em gás dióxido de carbono dissolvido e água. A enzima anidrase carbônica é capaz de acelerar a transformação de ácido carbônico em dióxido de carbono e água.

Tabela 5-3 Tampões como Percentual Total da Capacidade de Tamponamento Ativa nas Águas Intra e Extracelular*

	HCO_3^-	$H_2PO_4^{2-}$	IMIDAZOL NAS PROTEÍNAS
AEC	95%	4%	1%
AIC	42%	6%	52%

*Estima-se que uma pessoa com 70 kg apresente 400 mmol de tampão na água extracelular (AEC) e 800 mmol de tampão na água intracelular (AIC).

Adaptado de Halperin ML, Goldstein M: Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Physiology: A Problem-Based Approach, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1999.

Função renal   Função pulmonar

↕   ↕   ↕

Próton + bicarbonato ⇔ ácido carbônico ⇔ $PaCO_2$ e água

Três componentes do sistema-tampão do bicarbonato são essenciais para o controle da concentração de prótons. Primeiro, o bicarbonato prende ou libera prótons nos limites da faixa de concentração de prótons normalmente presentes no LEC e no LIC. Dessa maneira, se a concentração de prótons aumentar acima de um valor basal entre 40 e 80 nmol/L, o excesso destes liga-se ao bicarbonato disponível, produzindo ácido carbônico. Caso haja queda na concentração de prótons, o ácido carbônico dissocia-se de volta, em direção ao lado esquerdo da equação e liberam-se um próton e o bicarbonato. O segundo componente do sistema-tampão, cuja importância é vital, consiste em moléculas carregadas, prótons e bicarbonato, que são convertidas em espécies moleculares sem carga, especificamente CO_2, as quais prontamente atravessam as membranas celulares. Moléculas carregadas atravessam as membranas celulares por meio de reações que consomem energia, mas o CO_2, que não tem carga, difunde-se prontamente. Esse movimento de CO_2 é a chave para LIC e LEC apresentarem alterações compensatórias na concentração de prótons em circunstâncias nas quais a concentração de prótons de um ou de outro líquido muda subitamente. O terceiro componente do sistema-tampão bicarbonato, também vital, diz respeito ao bicarbonato e aos prótons do LEC, que podem ser retirados do corpo pela função dos sistemas pulmonar e renal. Esses dois sistemas orgânicos controlam a concentração de prótons, mas os mecanismos usados pelos sistemas pulmonar e renal são substancialmente diferentes. As células tubulares renais consomem energia bioquímica e bombeiam prótons para a urina, permitindo, assim, a excreção líquida de prótons (principalmente sob a forma de NH_4^+), ou as células tubulares renais não conseguiriam recuperar o bicarbonato filtrado nos glomérulos, levando, portanto, à perda de bicarbonato em urina alcalina. Aumentando ou diminuindo a ventilação alveolar, o sistema pulmonar pode elevar ou reduzir a perda de CO_2 nos gases respiratórios e, consequentemente, diminuir a pressão parcial de dióxido de carbono ($PaCO_2$) no LEC. O tempo é uma diferença importante entre esses dois sistemas fisiológicos. O sistema renal pode corrigir a concentração de prótons no LEC em horas, ao passo que o sistema pulmonar é capaz de corrigi-la em minutos.

Em 1909, Henderson observou que existe uma relação fixa entre a concentração de prótons do LEC e a razão entre o ácido carbônico e o bicarbonato. Substituindo a $PaCO_2$ – um tipo molecular rapidamente medido no sangue arterial – pelo ácido carbônico, a equação de Henderson fica

$$H^+ = 23{,}9 \times PaCO_2/HCO_3^-$$

Esta equação pode ser usada para compreendermos quatro paradigmas das mudanças agudas no equilíbrio ácido-básico. Muitos clínicos preferem analisar o *status* ácido-básico do sangue arterial com a equação de Henderson-Hasselbalch, que envolve a relação da concentração de prótons, o tampão bicarbonato e a $PaCO_2$. A acidemia, ou seja, o aumento da quantidade de prótons, ocorre se houver incremento agudo na $PaCO_2$ ou queda na concentração de bicarbonato. A alcalemia ocorre se houver queda aguda na $PaCO_2$ ou aumento na concentração de bicarbonato. Esses paradigmas de acidemia e alcalemia são uma simplificação, porque, nos sistemas fisiológicos, frequentemente ocorre ajuste compensatório imediato em resposta à alteração aguda no equilíbrio ácido-básico, para corrigir a concentração de prótons para o normal. Por exemplo, o aumento agudo no nível de prótons do LEC, comum no choque, causa queda instantânea no bicarbonato, à medida que o ânion é consumido tamponando o próton e essa diminuição no tampão é seguida, em poucos minutos, por hiperventilação em resposta à acidemia e por redução na $PaCO_2$, que ajuda reduzindo a concentração de prótons. Entretanto, é útil considerar os paradigmas como exemplos representativos do primeiro passo produzido pela alteração em um componente da equação de Henderson. Na prática clínica, o segundo passo é uma alteração fisiológica compensatória que leva à concentração de prótons no LEC para próximo de 40 nmol/L. Uma observação comum na prática clínica é que as alterações patológicas iniciais na concentração de prótons são acompanhadas de alteração compensatória que logo converte o *status* ácido-básico do paciente em um efeito misto de patologia e fisiologia compensatória.

Além do sistema do bicarbonato, dois outros sistemas-tampão são vitais no controle da concentração de prótons no LIC (Tabela 5-3). Os prótons podem ligar-se ao sítio imidazólico no aminoácido histidina, que é um componente aminoácido das proteínas. As proteínas são um sistema-tampão efetivo, mas cargas excessivas de prótons podem sobrecarregar os sítios de histidina e alterar a função das proteínas. Fosfatos inorgânicos correspondem ao terceiro sistema de tamponamento intracelular de prótons. O fosfato dibásico converte-se em monobásico pela adição de um próton. Dois terços do fosfato inorgânico do LIC encontram-se normalmente sob a forma de HPO_4^- monovalente e podem prontamente ajudar a atenuar o aumento nos níveis de prótons. O sistema-tampão de fosfatos inorgânicos responde por menos de 10% da capacidade de tamponamento intracelular e representa apenas pequena contribuição no controle dos prótons da AEC.

A diferença na concentração de prótons entre LIC e LEC baseia-se no movimento do dióxido de carbono através da membrana celular. O dióxido de carbono produzido durante o metabolismo aeróbico na mitocôndria dirige-se primeiro ao LIC e, em seguida, atravessa a membrana celular para o LEC, onde o dióxido de carbono é eventualmente exalado na forma de gás. O movimento do dióxido de carbono está ligado ao sistema-tampão de bicarbonato. Além do fluxo de dióxido de carbono para fora da célula, esse sistema-tampão é essencial ao movimento de prótons do LIC para o LEC, onde o excesso de prótons é excretado na urina. O dióxido de carbono é capaz de atravessar prontamente a membrana celular. Essa capacidade constitui etapa fundamental para que seja possível realizar a depuração de prótons do LIC. As moléculas de bicarbonato e os prótons, que têm carga, não atravessam facilmente a membrana celular. Nas células atravessadas por esses íons (p. ex., células tubulares renais, células parietais do estômago), o transporte ativo é realizado por mecanismos de membrana que dependem da energia do ATP. Para a movimentação de prótons para fora da célula, quando estes se acumulam, o sistema-tampão de bicarbonato desvia-se no sentido de aumentar a produção de dióxido de carbono dissolvido, que, então, atravessa a membrana. No LEC, quando o dióxido de carbono se acumula, o sistema-tampão de

bicarbonato desvia-se no sentido da conversão do dióxido de carbono em um próton e um bicarbonato.

Função Renal e Depuração de Prótons

A função renal é o principal mecanismo fisiológico de controle do excesso de prótons no LEC. No glomérulo, um filtrado de LEC entra nos túbulos do néfron (Fig. 5-5). As células tubulares bombeiam prótons para dentro do fluido tubular renal, ao mesmo tempo que bombeiam bicarbonato para o LEC. No LIC das células tubulares, o sistema-tampão de bicarbonato é uma peça fundamental para possibilitar que o lado luminal seja capaz de transportar prótons para fora da célula, ao passo que, no lado contraluminal, existe um transporte líquido de bicarbonato para o LEC por difusão do dióxido de carbono através da membrana celular. Os inibidores da anidrase carbônica – fármacos capazes de alterar a excreção renal de prótons – impedem a conversão rápida do ácido carbônico em dióxido de carbono e água. Os pacientes em uso de inibidores da anidrase carbônica apresentam diminuição do índice de transporte de bicarbonato para fora das células tubulares, prejudicando, assim, a capacidade de as células tubulares transportarem prótons para a urina. A quantidade de bicarbonato que passa para o filtrado glomerular excede a quantidade de prótons bombeada para o interior do líquido tubular, e o resultado com a administração de um inibidor da anidrase carbônica é a produção de urina alcalina. As células tubulares renais têm enzimas de transporte nas membranas celulares, que, por meio de um processo que consome energia, bombeiam prótons contra um gradiente de pressão para dentro do líquido tubular. A molécula de amônio é um tampão crítico na urina, que permite às células tubulares renais excretarem 50 a 100 mmol de prótons por dia. Os prótons transportados para o líquido tubular ligam-se ao amônio e formam NH_4^+, tamponando o aumento da concentração de prótons e permitindo que mais prótons sejam excretados na urina. Os fosfatos também constituem importante tampão de prótons no fluido tubular. No túbulo proximal, o bicarbonato filtrado que penetra o líquido tubular no glomérulo é reabsorvido. O túbulo contorcido distal (TCD) é o lugar onde o sódio do fluido tubular é transportado para o LEC enquanto prótons ou potássio são bombeados para a urina. Essa troca é regulada pela aldosterona, que é liberada pela medula da adrenal, classificando-se como um mineralocorticoide. O aumento dos níveis desse hormônio leva à aceleração da perda de potássio e de prótons na urina.

A função renal é medida quantitativamente como a taxa de filtração glomerular. A taxa de filtração glomerular normal varia de 100 a 150 mL/min. Pacientes com índices de 30 a 100 mL/min são considerados portadores de disfunção renal. Embora possa ocorrer aumento nos níveis sanguíneos de ureia em pacientes com esse distúrbio, a maioria deles é capaz de manter a excreção de potássio e de prótons. Pacientes com níveis de filtração glomerular menores que 30 mL/min apresentam insuficiência renal e, a menos que seja instituída terapia de substituição renal, ocorrerá morte decorrente de hipercalemia ou uremia. Nos indivíduos com insuficiência renal, ocorre acidemia secundária ao acúmulo de prótons consumidos na dieta.

Distúrbios Clínicos do Equilíbrio Ácido-básico

Os distúrbios do equilíbrio ácido-básico representam problema comum e potencialmente letal para os pacientes. Estes encontram-se acidóticos, se evidenciarem excesso no nível de prótons nos fluidos corporais, e alcalóticos, caso apresentem déficit significativo nos prótons nos líquidos corporais. Acidemia significa que a concentração de prótons no LEC excede 40 nmol/L, enquanto alcalemia diz respeito à concentração de prótons no LEC inferior a 40 nmol/L. Os cirurgiões precisam intervir quando o paciente ficar acidótico ou alcalótico para evitar disfunção catastrófica irreversível de múltiplas reações bioquímicas. O objetivo da próxima seção, Síndromes Clínicas dos Distúrbios Ácido-Básicos, é descrever os distúrbios ácido-básicos mais comumente encontrados pelos cirurgiões. Serão descritos os mecanismos fisiopatológicos e as intervenções para o tratamento de determinados distúrbios do equilíbrio ácido-básico que geralmente são bem-sucedidos.

pH e Medida da Concentração de Prótons

Os clínicos utilizam exames de sangue para avaliar o equilíbrio ácido-básico total do corpo. O exame mais informativo é a análise da gasometria arterial, ao passo que a análise da gasometria venosa e o cálculo do índice de dióxido de carbono total em uma amostra de sangue venoso são indicadores menos sensíveis do *status* ácido-básico. A avaliação dos gases sanguíneos aponta três componentes do *status* ácido-básico do paciente: pH, $PaCO_2$ e concentração de bicarbonato (HCO_3^- em unidades de mEq/L). O pH equivale ao cálculo da concentração de prótons e é mensurado como o logaritmo na base 10 de 1 dividido pela concentração de prótons. A $PaCO_2$ consiste no cálculo da pressão parcial de dióxido de carbono no LEC. É influenciada pela taxa de produção do dióxido de carbono no metabolismo energético aeróbico e pelo índice de excreção do dióxido de carbono durante a ventilação alveolar pulmonar.

Máquinas com eletrodos para os gases sanguíneos possibilitam a medição direta do pH e da $PaCO_2$, ao passo que o bicarbonato é mensurado com um reagente. Hasselbalch completou a equação de Henderson propondo que o logaritmo na base 10, de maneira invertida à da fórmula de Henderson, seja usado em análises ácido-básicas. A fórmula de Henderson-Hasselbalch ($pH = pK_a + \log$ [bicarbonato/dióxido de carbono]) apresenta a vantagem analítica de que o pH tem relação linear com o bicarbonato (Quadro 5-2). O pK_a reflete uma constante fixada pelas unidades de medida e pela relação química do pH e dos outros componentes medidos nas amostras de sangue arterial. A variável usada na fórmula para medir o dióxido de carbono ($0{,}03 \times PaCO_2$) reflete a relação entre a concentração de ácido carbônico e a pressão parcial de dióxido de carbono. A equação de Henderson-Hasselbalch indica que dois fatores, bicarbonato e $PaCO_2$, determinam o *status* ácido-básico do paciente.

Interpretação Clínica dos Gases Sanguíneos Arteriais

Os cirurgiões baseiam-se em uma amostra de sangue arterial para determinar o *status* ácido-básico do paciente. Para que as medidas dos gases sanguíneos sejam confiáveis, deve-se coletar uma amostra de sangue arterial com exposição mínima ao ar ambiente e imediatamente processada. Pode-se analisar uma amostra de gás sanguíneo arterial usando um processo composto de seis etapas (Tabela 5-4). Primeiro, o cirurgião determina, pelo pH da amostra de sangue arterial, se o paciente tem acidemia, alcalemia ou está normal. A acidemia está presente se o pH do sangue arterial for menor que 7,35. Há alcalemia se o pH for maior que 7,45. O segundo passo é determinar, por meio da $PaCO_2$, se a função respiratória do paciente está contribuindo ou compensando para acidemia ou alcalemia. Essa etapa pode orientar o cirurgião no tratamento de pacientes que se encontram em ventilação mecânica a aumentar ou diminuir a ventilação-minuto, com a finalidade de corrgir o pH para níveis próximos do normal. O terceiro passo consiste em determinar se o paciente apresenta déficit ou excesso de bicarbonato. Esse cálculo é feito pelo aparelho de gasometria e equivale a um valor estimado. Os aparelhos de gasometria usam os valores medidos de pH, $PaCO_2$ e bicarbonato para estimar o índice de bicarbonato no caso de a amostra de sangue arterial evidenciar $PaCO_2$ de

Quadro 5-2 Quatro Paradigmas de Distúrbio Ácido-básico Interpretados com a Equação de Henderson-Hasselbalch

Componentes Normais da Equação de Henderson-Hasselbalch

$pH = 6{,}1 + \log [(HCO_3^-)/(0{,}03 \times PaCO_2)]$

pH corresponde ao log na base 10 da concentração de prótons em nmol/L

HCO_3^- equivale à concentração de bicarbonato em mEq/L

$PaCO_2$ é a pressão parcial de dióxido de carbono em uma amostra de sangue arterial em mmHg. A pressão parcial multiplicada por 0,03 prediz a concentração de ácido carbônico

Gasometria Arterial Normal

$$pH = 7{,}40 = 6{,}1 + \log(24/1{,}33)$$

Acidemia

Acidemia metabólica: adição abrupta de prótons suficientes para reduzir o tampão bicarbonato em 50%

$$pH = 7{,}10 = 6{,}1 + \log(12/1{,}33)$$

Acidemia respiratória: redução súbita da ventilação alveolar, levando a aumento da $PaCO_2$ para 50 mmHg

$$pH = 7{,}30 = 6{,}1 + \log(24/1{,}5)$$

Alcalemia

Alcalemia metabólica: adição abrupta de bicarbonato suficiente para aumentar a concentração do tampão para 30 mEq/L

$$pH = 7{,}45 = 6{,}1 + \log(30/1{,}33)$$

Alcalemia respiratória: aumento súbito da ventilação alveolar, levando à diminuição da $PaCO_2$ para 20 mmHg

$$pH = 7{,}70 = 6{,}1 + \log(24/0{,}6)$$

40 mmHg. Os cirurgiões usam a diferença entre o bicarbonato calculado em condições ideais e a concentração esperada de 24 mEq/L para classificar o *status* ácido-básico do paciente. Especificamente, a diferença entre o tampão bicarbonato observado e esperado indica que o paciente apresenta excesso ou déficit desse tampão. Pacientes com falta de bicarbonato evidenciam excesso de prótons, ao passo que aqueles com excesso de bicarbonato demonstram redução dos prótons. Os cirurgiões devem escolher o sinal matemático ideal quando usam os dados dos gases sanguíneos arteriais para classificar o *status* do tampão de bicarbonato. Se o cirurgião escolher considerar um paciente como tendo excesso de bicarbonato, comumente denominado excesso de bases (*base excess*) na literatura médica, este será calculado como o bicarbonato estimado à $PaCO_2$ normal menos 24. Assim, um paciente com acidose aguda e aumento na concentração de prótons do LEC poderia evidenciar queda no bicarbonato do LEC, à medida que essas moléculas tamponam os prótons. A análise dos gases sanguíneos arteriais indicaria excesso de bases com valor negativo. À medida que a acidose do paciente piora, o excesso de bases torna-se um número cada vez mais negativo. A vantagem em determinar se o paciente tem excesso ou déficit de bicarbonato calculado, caso o sangue seja equilibrado à $PaCO_2$ de 40, é que, independentemente do pH arterial real, o cálculo do tampão disponível indica ao cirurgião se são necessárias intervenções para aumentar ou diminuir o bicarbonato disponível como tampão. Por exemplo, um paciente com bicarbonato menor que o normal (acidose metabólica) pode estar agitado e hiperventilar, desenvolvendo, dessa forma, alcalemia respiratória sobreposta. O conceito de excesso de bases é útil para os clínicos planejarem o tratamento dos pacientes com distúrbios ácido-básicos. Pacientes com acidemia grave (pH < 7,2) e excesso considerável de bicarbonato (< -10 mEq/L) devem ser tratados com infusão IV de bicarbonato de sódio. Nos pacientes com alcalemia grave (pH > 7,6) e excesso de bicarbonato definido como positivo (> 10 mEq/L), o tratamento consiste na infusão IV de HCl.

Anion Gap

O *anion gap* é útil na avaliação de pacientes com acidemia. É calculado a partir da concentração do cátion sódio no LEC menos a concentração dos ânions cloreto e bicarbonato

Tabela 5-4 Abordagem Sequencial em Seis Passos para Interpretação da Gasometria Arterial com Informação Suplementar acerca das Concentrações Séricas de Sódio, Potássio e Cloro*

OBSERVAÇÃO	INTERPRETAÇÃO	INTERVENÇÃO
O pH é diferente de 7,40?	Acidose se <7,35 Alcalose se >7,45	Avaliação clínica para diagnosticar a etiologia
O pH é <7,20 ou >7,55?	Distúrbio grave	Correção imediata
A $PaCO_2$ é diferente de 40 mmHg?	A ventilação compensa ou contribui para o distúrbio	Mudança da ventilação de modo que a $PaCO_2$ compense
O déficit de base é diferente de zero?	A perda/ganho de bicarbonato compensa ou contribui para o distúrbio	Infusão de $NaCO_3$ ou HCl para corrigir a concentração de prótons
O pH da urina reflete acidose/alcalose?	Urina ácida/alcalina indica que a função renal compensa ou contribui	Fármacos com atividade renal ou reposição de eletrólitos, de modo que o néfron contribua
Anion gap† <12 mmol/L?	Valores abaixo de 12 mmol/L indicam acidose láctica ou cetoacidose	Correção do problema metabólico primário

*O objetivo é alcançar pH normal equivalente a 7,40.

†*Anion gap* = $[Na^+] + [K^+] - [Cl^-]$.

(Na^+ -[Cl^- + HCO_3^-]). Geralmente, os ânions cloreto e bicarbonato fornecem mais de 90% dos ânions necessários para atingir a neutralidade elétrica com o Na^+. Os pacientes normalmente têm *anion gap* de 12 mEq/L. Os ânions que constituem o intervalo são fosfato, sulfatos e sítios aniônicos das proteínas. O *anion gap* é útil na determinação da causa da acidemia, como, por exemplo, no caso de um paciente em pós-operatório que apresenta acidemia com *anion gap* elevado ou lactiacidemia secundária à alteração do metabolismo aeróbico ou cetoacidemia associada a diabetes melito descontrolado. Na presença de acidemia com *anion gap* normal, os pacientes evidenciam déficit de bicarbonato, passível de ocorrer nos casos de fístula entérica que drena líquido gastrointestinal contendo bicarbonato.

Abordagem de Stewart para o Equilíbrio Ácido-básico

Para entender o *status* ácido-básico, Stewart desenvolveu uma abordagem alternativa ao método de Henderson-Hasselbalch.[11] Nesse último método, o bicarbonato é o único tampão, enquanto o método de análise de Stewart baseia-se na quantidade de todos os tampões. Em termos práticos, isso significa que um clínico que usa o método de Stewart para interpretação do *status* ácido-básico deve combinar informações tanto de gases sanguíneos arteriais quanto de uma amostra de sangue venoso periférico. Três grupos de variáveis são combinados para permitir a classificação do *status* do pH de um paciente. O método de Stewart chama a atenção dos clínicos para a diferença dos íons fortes, definida como a soma de cargas catiônicas (sódio, potássio, cálcio, magnésio) menos a soma dos sais de ânions (lactato e cloreto). A diferença dos íons fortes deve situar-se entre 10 e 12 mEq/L. Esse método incorpora, também, a concentração de tampões fracos (proteínas e fosfatos) na interpretação do pH de um paciente. Os tampões fracos diferem do tampão bicarbonato pelo fato de que este pode ser retirado do LEC, aumentando, assim, a ventilação e a depuração de dióxido de carbono como um gás. O método de Stewart de análise ácido-básica depende da $PaCO_2$.

Diversos autores defendem essa técnica, porque, embora seja mais complicada nos passos necessários para analisar a amostra de gases sanguíneos arteriais quando comparada ao método de Henderson-Hasselbalch, apresenta maior precisão. O método tradicional de Henderson-Hasselbalch, que liga todos os distúrbios ácido-básicos a alterações do sistema-tampão de bicarbonato, tem dificuldade em definir, de maneira precisa, a causa de determinados distúrbios ácido-básicos clinicamente importantes. Por exemplo, a acidemia é observada em pacientes após reanimação de hemorragia pela infusão de solução salina normal (soro fisiológico, NaCl a 0,9%) e pode ser diferenciada entre o excesso de prótons em virtude de hipóxia e substituição do ânion bicarbonato perdido pelo ânion cloreto. Ao analisar uma amostra de gasometria arterial, os cirurgiões devem reconhecer que a amostra de sangue é reflexo do *status* ácido-básico do sangue arterial no LEC. Uma alteração no pH do LEC, onde o sistema tampão de bicarbonato é dominante, pode não ser equivalente em magnitude a alterações no pH do LIC. A equação de Henderson-Hasselbalch não orienta o clínico, de modo confiável, acerca do *status* ácido-básico do ambiente intracelular, onde o pH é mais baixo e influenciado por sistemas-tampão que não o bicarbonato. Alterações do pH extracelular que ocorrem em um período de horas costumam refletir diretamente tendências semelhantes do pH dentro do citosol. Entretanto, em circunstâncias de alteração rápida da concentração de prótons no LIC, o pH do LEC pode não se alterar simultaneamente. Por exemplo, a hipóxia pode causar acúmulo rápido e potencialmente fatal de prótons no LIC com somente queda pouco significativa no pH pela gasometria.

Síndromes Clínicas dos Distúrbios Ácido-básicos

Frequentemente, os distúrbios ácido-básicos ocorrem em padrões que correspondem a circunstâncias clínicas específicas. A compreensão desses padrões permite ao cirurgião selecionar o tratamento que não apenas corrige o distúrbio ácido-básico, mas, também, trata sua causa primária. O *status* ácido-básico de um paciente individual é definido pela análise dos gases no sangue arterial, equivalente à medida do *status* ácido-básico do LEC. Entretanto, o evento inicial que aumenta ou diminui a concentração de prótons no LEC é normalmente um distúrbio bioquímico no LIC. Nestas discussões, os pacientes com acidemia (gasometria arterial = pH < 7,35 no LEC) serão classificados como tendo primariamente um distúrbio ácido-básico metabólico (deficiência de bicarbonato) ou respiratório (elevação na $PaCO_2$) com base no evento inicial que levou à disfunção. De maneira similar, os pacientes com alcalemia (gasometria arterial = pH > 7,45 no LEC) serão classificados como tendo primariamente um distúrbio ácido-básico metabólico (excesso de bicarbonato) ou respiratório (queda na $PaCO_2$).

Acidemia Metabólica Causada por Oferta Insuficiente de Oxigênio

Os cirurgiões encontram acidose quando cuidam de pacientes gravemente doentes e dos traumatizados que estão em choque. Esses indivíduos evidenciam transporte insuficiente de oxigênio dos alvéolos pulmonares para as mitocôndrias. Reações bioquímicas que geram ATP não podem cursar no ritmo necessário se a pressão parcial de oxigênio na mitocôndria não for mantida. A fosforilação oxidativa converte o oxigênio em dióxido de carbono, e a energia bioquímica liberada é usada para converter ADP, prótons e fosfato em ATP. Em um adulto normal, a mitocôndria consome 12 mmol de oxigênio por minuto para manter a fosforilação oxidativa necessária à vida. Quando a fosforilação oxidativa fica prejudicada, acumulam-se prótons no LIC e, quando a concentração de prótons intracelular aumenta, as enzimas celulares ficam danificadas, de modo que esse é um fator que contribui para a rápida deterioração da função celular quando a oferta de oxigênio é insuficiente. Além do oxigênio, a fosforilação oxidativa depende da oferta de combustível na forma de ligações carbono-carbono de carboidratos e gorduras. A glicólise constitui uma série de reações químicas no LIC que convertem a molécula de glicose de seis carbonos em um par de moléculas de piruvato de três carbonos. Em circunstâncias de oferta adequada de oxigênio, o piruvato entra no ciclo do ácido cítrico e produz as moléculas necessárias para manter a fosforilação oxidativa da mitocôndria. Quando ocorre oferta inadequada de oxigênio, o piruvato não pode entrar no ciclo do ácido cítrico. Quando os níveis de piruvato aumentam no LIC, as enzimas desviam-no para lactato e prótons. Lactato e prótons saem do LIC na proporção da gravidade do déficit de oxigênio na mitocôndria. Assim, o grau de elevação na concentração de prótons e lactato no LEC em pacientes em choque normalmente é uma indicação da gravidade da lesão anaeróbica dentro das células.

O lactato que deixa o LIC e entra no LEC é captado pelo fígado, onde participa da gliconeogênese, e convertido em glicose. A elevação nos níveis de lactato em pacientes em choque com acidose é uma função tanto da frequência de produção de lactato nas células com oxigênio inadequado quanto de sua depuração pelas células hepáticas. Em pacientes com queda leve a moderada na oferta de oxigênio, ocorre acidose pouco significativa (pH 7,2-7,35) e déficit de bicarbonato, sem aumento do *anion gap*. Com padrão de acidose metabólica constante ou grave em pacientes em choque (pH <7,2), os níveis

de lactato aumentam. Múltiplos estudos mostraram que o risco de morte é proporcional ao aumento da concentração de lactato e à gravidade da acidose.

Os pacientes com acidose lática secundária a alteração na oferta de oxigênio são tratados por meio de intervenções que aumentam a oferta de oxigênio. O *status* ácido-básico de pacientes em choque com acidose lática melhora depois de intervenções que restauram a oferta de oxigênio às células. Algumas causas específicas de choque são depleção substancial do volume sanguíneo, disfunção cardíaca com alteração do débito cardíaco e vasodilatação profunda que desvia sangue de órgãos vitais que possuem consumo de oxigênio elevado (isto é, músculo cardíaco, rins e cérebro). O sucesso na correção da acidose é alcançado pela reanimação, que corrige a causa primária do choque. O tratamento dos pacientes em choque depende de terapia dirigida, incluindo restauração do volume sanguíneo em um paciente em choque hipovolêmico, infusão de substâncias inotrópicas capazes de melhorar a função miocárdica e administração de agentes vasoconstritores em um paciente vasodilatado, o que desvia o fluxo sanguíneo de órgãos não vitais para o coração e o cérebro. Além da alteração na oferta de oxigênio secundária à falência cardiovascular, ocorre acidose em pacientes cujo conteúdo sanguíneo de oxigênio é baixo. Em pacientes traumatizados, com obstrução de vias aéreas, que não conseguem ventilar, evidenciam-se hipoxemia profunda dentro de 8 minutos e lesão celular irreversível, pois a fosforilação oxidativa de repente não pode ser mantida. Pacientes vítimas de afogamento muitas vezes são reanimados após longos períodos de hipóxia, pois podem ficar imersos em água gelada, desenvolvendo rapidamente hipotermia profunda, que é protetora no caso de estresse anaeróbico. Pode ocorrer acidose láctica quando apenas um sistema orgânico tem alteração na oferta de oxigênio. Por exemplo, pacientes com obstrução arterial mesentérica em que um segmento intestinal fica isquêmico terão gasometria arterial com evidências de acidose metabólica que piora progressivamente, associada a elevação do ácido láctico. Nesses casos, a correção da acidose requer a retirada do órgão morto.

O tratamento mais efetivo nos casos de acidose lática é restaurar o metabolismo aeróbico. Os pacientes com pH abaixo de 7,2 devem receber bicarbonato de sódio IV para corrigir a acidose. O tratamento das alterações ácido-básicas no LEC pode não apresentar o efeito desejado no LIC. A infusão rápida de soluções de bicarbonato de sódio para melhorar o pH de um paciente com acidose profunda deve gerar grande quantidade de ácido carbônico no LEC à medida que o tampão bicarbonato se liga aos prótons. Nas circunstâncias em que o índice de aumento da concentração de ácido carbônico no LEC excede a capacidade da ventilação pulmonar de exalar o dióxido de carbono, o excesso entra na célula e ocorre efeito paradoxal de aumento da concentração de prótons do LIC após a terapia com bicarbonato. Para evitar a acidose paradoxal no LIC após a administração de bicarbonato no LEC, o cirurgião que administra bicarbonato por via IV deve fazê-lo lentamente.

Acidemia Dilucional após Infusão de Solução Salina Isotônica para Repor Perdas Sanguíneas

Nem todos os pacientes reanimados do choque apresentam acidemia secundária ao ácido láctico. A acidemia metabólica dilucional ocorre em situações nas quais são infundidos rapidamente grandes volumes de soluções salinas de cloreto de sódio isotônico. A repleção rápida com cloreto de sódio isotônico restaura a AEC, mas dilui a concentração de bicarbonato. Nesses casos, ocorrem concentração de bicarbonato diminuída, nível de cloreto aumentado e *anion gap* normal ou reduzido. Pacientes com essa forma de acidemia hiperclorêmica pós-reanimação apresentam correção do pH para a normalidade pela excreção renal de bicarbonato e $NH_4^+Cl^-$, que resulta em perda de prótons e cloreto do LEC para a urina. Os clínicos têm recomendado evitar essa forma de acidemia hiperclorêmica usando uma solução eletrolítica balanceada (p. ex., Ringer lactato) para reanimação volêmica.[12]

Acidemia Relacionada com a Sepse

Nos pacientes com sepse grave e choque séptico que necessitam de tratamento com infusão de catecolaminas para manter a pressão de perfusão, foi observada a ocorrência de acidemia láctica grave apesar de débito cardíaco elevado e aumento da oferta de oxigênio aos tecidos. A acidose láctica em pacientes sépticos é um processo multifatorial consistente com diminuição da disponibilidade de oxigênio mitocondrial e disfunção dos processos bioquímicos normais no citosol. Mais de 12 horas de choque séptico e acidemia láctica leva a falência geral e irreversível das funções celulares com subsequente falência orgânica e morte. Luchette e cols.[13] estudaram cuidadosamente a acidemia em pacientes chocados e concluíram que a acidose láctica durante o choque constitui, em parte, glicólise anaeróbica acelerada mediada por catecolaminas. Eles mostraram evidências experimentais de que as elevações na epinefrina circulante associadas ao choque induzem a aumento da atividade enzimática da membrana celular, que, por sua vez, estimula a glicólise e e a produção excessiva de piruvato. À medida que aumenta a concentração de piruvato no citosol, ele é desviado para ácido láctico. O tratamento bem-sucedido da lactiacidemia em pacientes com choque séptico depende não apenas da reanimação, mas, também, do tratamento efetivo da infecção, incluindo antibióticos apropriados e controle da causa da sepse.

Cetoacidemia Diabética

Pacientes com diabetes melito apresentam deficiência de insulina que leva a disfunção de duas importantes vias bioquímicas do LIC, resultando em acúmulo de cetonas no LEC. Pacientes com baixos níveis de insulina manifestam lipólise acelerada. Os triglicerídeos nas células gordurosas são quebrados em glicerol e ácidos graxos livres e liberados na corrente sanguínea. Os ácidos graxos livres convertem-se, no fígado, em dois cetoácidos: ácido α-hidroxibutírico e ácido acetoacético. Os cetoácidos podem funcionar como combustíveis, entrando no ciclo do ácido cítrico e sofrendo fosforilação oxidativa em algumas células selecionadas. Entretanto, a fosforilação oxidativa dos cetoácidos na mitocôndria é mais lenta em pacientes sem insulina suficiente para manter o transporte de glicose através das membranas celulares. No citosol, a diminuição da glicólise leva a incapacidade de metabolizar cetonas no ciclo do ácido cítrico. A falência na oferta de combustível suficiente para a mitocôndria, gerando alteração da fosforilação oxidativa, contribui para a acidemia da cetoacidemia diabética. Os níveis de cetonas séricas e urinárias elevam-se muito à medida que se instala a acidemia. Na análise da gasometria arterial, os pacientes com cetoacidemia diabética têm pH baixo e déficit de bicarbonato. Apresentam, ainda, aumento do *anion gap*, porque o excesso de cetoácidos gera maior quantidade de ânions no LEC. Além disso, hiperventilam com o padrão de respiração de Kussmaul, em que os pacientes ventilam com volume corrente grande e rápido. Durante a hiperventilação, a $PaCO_2$ pode reduzir-se para menos de 20 mmHg à medida que o paciente tenta compensar o pH baixo decorrente da cetoacidemia diabética.

O tratamento da cetoacidose diabética requer a infusão IV de insulina para acelerar o transporte de glicose do LEC para o LIC. O aumento dos níveis de glicose no LIC permite que o excesso de cetonas entre no ciclo do ácido cítrico e que estas sejam usadas no suporte da fosforilação oxidativa. Nas primeiras horas da infusão, os clínicos podem monitorizar o sucesso

da insulinoterapia em pacientes em cetoacidose medindo a queda nos níveis de cetonas séricas ou urinárias. Em contraste com o início abrupto da acidose láctica associada ao choque, os diabéticos demonstram cetoacidose de início lento, durante um período de horas. Os pacientes com cetoacidemia diabética manifestam hiperglicemia persistente no LEC, e os níveis elevados de glicose levam a diurese osmótica, que depleta o LEC. Por isso, além de administrar insulina suficiente para diminuir os níveis glicêmicos, os clínicos devem antecipar a necessidade de infusão de vários litros de soluções eletrolíticas balanceadas para restaurar o LEC, quando cuidam de pacientes adultos com cetoacidemia diabética. Na condição de diabetes melito com insulina insuficiente, primeiro ocorre hiperglicemia e, em seguida, em um intervalo de dias, cetoacidemia. Entretanto, em um paciente portador de diabetes melito com estresse grave decorrente de trauma ou doença, a cetoacidose pode instalar-se rapidamente. Nesses casos, evidenciam-se níveis elevados de epinefrina e glicocorticoides relacionados com o estresse, de maneira que esses hormônios bloqueiam a ação da insulina. A correção bem-sucedida da cetoacidemia diabética em um paciente com estresse requer a combinação de insulinoterapia, restauração do volume no LEC e oferta adequada de combustível e oxigênio às células.

Pacientes Alcoólatras com Acidemia

Pacientes que consomem grandes quantidades de álcool etílico apresentam maior risco de desenvolver acidemia. O mecanismo fisiopatológico específico da acidose láctica é a deficiência de tiamina. Essa deficiência vitamínica é um problema clínico nos alcoólatras que consomem dieta pobre em vegetais. A deficiência de tiamina leva à acidose láctica, porque a enzima piruvato desidrogenase necessita da tiamina como um cofator crítico. Sem tiamina, os níveis de piruvato aumentam e são transformados em lactato e prótons. Os pacientes com deficiência de tiamina estão sujeitos ao desenvolvimento de disfunção cardíaca, mas esta é tratada facilmente pela reposição vitamínica. Pode ocorrer síndrome de cetoacidose em alcoólatras que ingerem continuamente grandes quantidades de etanol em um período de vários dias. O consumo de álcool sem a ingesta de alimentos leva à queda permanente nos níveis de insulina, a lipólise e a conversão hepática de ácidos graxos livres em cetonas. Ao mesmo tempo, os indivíduos intoxicados evidenciam aumento de diurese e o LEC contrai-se. O aumento do tônus simpático, associado a elevados níveis de epinefrina circulante, contribui para a acidemia. Esta constelação de eventos bioquímicos em um alcoólatra cria o cenário para a instalação da cetoacidose. Os cirurgiões encontram cetoacidose em pacientes alcoólatras quando trauma ou emergência cirúrgica aguda, como pancreatite ou infecção invasiva, repentinamente interrompe um período de ingesta prolongada pesada de etanol. Deve-se supeitar de cetoacidose em pacientes alcoólatras com acidemia quando há aumento do *anion gap*. A correção dos distúrbios ácido-básicos é feita por meio de glicose, tiamina e infusão de solução eletrolítica balanceada, com a finalidade de restaurar os volumes do LEC para valores normais.

Acidemia Metabólica Causada por Perda de Bicarbonato do Trato Gastrointestinal

Pacientes com drenagem de fístula gastrointestinal proximal ou diarréia que exceda 4 litros por dia podem eliminar quantidades consideráveis de bicarbonato e desenvolver acidemia por déficit de bicarbonato no LEC. O suco pancreático contém bicarbonato secretado pelas glândulas exócrinas do pâncreas. Consequentemente, a drenagem de grandes volumes por fístula duodenal, de delgado proximal ou pancreática, pode levar a deficiência de bicarbonato, sódio e outros eletrólitos no LEC. A gasometria arterial dos pacientes com perda de fluido gastrointestinal revela acidemia e déficit de bicarbonato, associados a *anion gap* normal. Pacientes com cólera podem morrer em questão de horas, pois as fezes volumosas levam à instalação rápida de uma contração substancial do LEC associada a acidemia grave decorrente da perda de bicarbonato. Pacientes com acidemia causada por perda gastrointestinal de bicarbonato frequentemente têm déficit de sódio e potássio e devem ser tratados por infusão IV rápida de soluções salinas isotônicas com bicarbonato suplementar, cuja quantidade deve ser fundamentada na gravidade do déficit de bicarbonato determinado pela análise da gasometria arterial. Essas infusões restauram o volume do LEC e aumentam a perfusão dos rins, e a função renal pode contribuir para a restauração do déficit de bicarbonato. Pode ocorrer acidemia oculta quando vários litros de líquido pancreático passam pelo interior da luz intestinal, mas o paciente não está vomitando nem tem diarréia. Por exemplo, pacientes com obstrução proximal de intestino delgado de instalação súbita têm as alças de jejuno preenchidas de líquido com concentração elevada de bicarbonato e, por isso, desenvolvem acidemia secundária à perda oculta de líquido gastrointestinal.

Acidemia Causada por Insuficiência Renal Aguda

A acidemia é a marca registrada da insuficiência renal. Pacientes com índices reduzidos de filtração glomerular são suscetíveis a acidemia, pois não conseguem remover, através da urina, os prótons ingeridos na dieta diária e aqueles formados em consequência da atividade metabólica normal. Pacientes com insuficiência renal aguda e uremia têm acidemia associada a aumento do *anion gap*, pois ocorre incremento nos ânions fosfato e sulfato do LEC. O tratamento da acidemia associada a insuficiência renal aguda é a terapia com bicarbonato por via IV. Pode ser corrigida, inclusive, durante a terapia de substituição renal. Geralmente, os pacientes adultos com insuficiência renal precisam de pelo menos 50 mmol/dia de bicarbonato. As síndromes da acidose tubular renal são causas raras de acidemia leve a moderada. A acidose é causada por alteração da capacidade de as células tubulares excretar prótons e sintetizar bicarbonato. Especificamente, essas células são incapazes de gerar e secretar amônio suficiente para dentro dos túbulos renais para tamponar os prótons excretados. Outro mecanismo de acidose tubular renal envolve a incapacidade de gerar um gradiente elevado de prótons através da membrana contraluminal das células tubulares. É importante salientar que a maioria dos pacientes apresenta acidemia leve.

Alcalose Metabólica

Pode ocorrer alcalose metabólica com pH na gasometria arterial maior que 7,5 quando os cirurgiões, ao reanimarem um paciente em choque, infundem quantidades excessivas de bicarbonato de sódio. Nesses casos, o bicarbonato infundido corrige a acidemia, mas, quando é restabelecida a perfusão celular, a restauração do metabolismo aeróbico normal consome o excesso de prótons. Consequentemente, após recuperar-se do choque, um paciente que recebeu grandes quantidades de bicarbonato apresenta alcalemia. A correção súbita de uma síndrome de hipoventilação crônica pode levar, ainda, à alcalemia. Os pacientes com insuficiência respiratória crônica e elevação persistente da $PaCO_2$ (como ocorre na doença pulmonar restritiva ou na obesidade mórbida) têm a acidemia respiratória corrigida por meio da função renal, que aumenta a concentração de bicarbonato no LEC até que o pH esteja normal. Se esses pacientes forem submetidos a intubação traqueal e subitamente ventilados mecanicamente e a $PaCO_2$ for rapidamente restaurada para um valor normal de 40 mmHg, irá tornar-se evidente alcalemia associada a excesso de bicarbonato. Pode-se evitar essa compli-

cação se a ventilação mecânica seja modulada para atingir retorno lento da $PaCO_2$ ao normal.

Alcalose Metabólica Hipoclorêmica e Hipocalêmica Induzida por Vômitos

Os pacientes com obstrução da saída do estômago representam o cenário clínico clássico da alcalose metabólica, em que também estão presentes as deficiências de cloreto e potássio no LEC. As células parietais da mucosa do estômago produzem suco gástrico, cuja concentração de ácido clorídrico é alta. Para cada próton bombeado para o suco gástrico, adiciona-se bicarbonato ao LEC pelas células parietais. Os pacientes que perdem quantidades consideráveis de suco gástrico depletam o LEC de prótons e de cloreto, bem como de potássio. A função renal desempenha papel importante na alcalose metabólica hipoclorêmica hipocalêmica. Nos pacientes alcalêmicos, o pH da urina pode ser inferior a 7. Os paciente produzem, paradoxalmente, urina ácida, apesar de ter alcalemia em virtude de três fenômenos. Eles perderam grandes quantidades de LEC e, consequentemente, o eixo hormonal renina-angiotensina-aldosterona foi ativado. Quando a aldosterona aumenta, ocorre aceleração da troca de sódio tubular por potássio e prótons no TCD do néfron. Um segundo fenômeno que contribui para a produção paradoxal de urina ácida no paciente com alcalemia é a depleção de cloreto, cuja consequência renal é o fato de que, com menor disponibilidade de cloreto nos segmentos proximais do néfrons, diminui-se a capacidade de reabsorver sódio com cloreto e, em razão disso, aumenta-se a oferta de íons sódio ao TCD. Finalmente, a perda de potássio no suco gástrico contribui para a produção paradoxal de urina ácida, pois a menor quantidade de potássio disponível nas células tubulares dos TCD prejudica a capacidade de substituí-lo por uma molécula de sódio no fluido tubular. Na hipocalemia, as células tubulares renais são estimuladas pela aldosterona a fazer maior uso de prótons como cátion de troca pelo sódio que é transportado para fora do fluido tubular. Os cirurgiões corrigem a alcalemia da alcalose metabólica hipoclorêmica hipocalêmica pela infusão IV de soluções com eletrólitos. São administradas soluções salinas isotônicas para expandir o LEC para o normal. É administrado KCl suplementar para normalizar a concentração de potássio. Um indicador de que o paciente foi completamente reanimado é que o pH urinário se torna apropriadamente alcalino. Raramente, os pacientes com alcalemia grave requerem substância inibidora da anidrase carbônica para reduzir a capacidade de a célula tubular renal gerar prótons para transportar para a urina. Os cirurgiões curam os pacientes com alcalemia metabólica hipoclorêmica hipocalêmica utilizando um procedimento cirúrgico que elimine a obstrução intestinal. Por exemplo, os pacientes com obstrução gástrica causada por doença ulcerosa duodenal e alcalemia associada a vômitos são curados por intermédio da piloroplastia.

Alcalemia Induzida por Diuréticos

A terapia diurética também pode causar alcalemia metabólica. Os diuréticos de alça que alteram a função das células tubulares na alça de Henle aumentam a excreção urinária de cloreto de sódio e podem reduzir o volume plasmático em pacientes com insuficiência cardíaca ou cirrose hepática, mesmo na presença de aumento da AEC decorrente de edema ou ascite. A hipocalemia ocorre pelo fato de que o nível elevado de aldosterona estimula o aumento da perda de potássio no néfron distal. A administração de diurético poupador de potássio (p. ex., espironolactona) inibe a absorção de sódio no néfron distal e diminui a perda de prótons e de potássio na urina. Uma forma clínica rara de alcalose metabólica ocorre em pacientes que ingerem grandes quantidades de carbonato de cálcio para controlar sintomas pépticos. Os pacientes com alcalemia grave (pH >7,6) podem necessitar de infusão de ácido clorídrico para corrigir a concentração elevada de bicarbonato, convertendo-o em ácido carbônico e exalando dióxido de carbono. Alternativamente, podem receber um inibidor da anidrase carbônica, que estabelece, com rapidez, a concentração elevada de bicarbonato na urina.

Alcalose Respiratória

O aumento súbito significativo da ventilação alveolar reduz o $PaCO_2$ em uma amostra de sangue arterial e produz aumento agudo do pH.[14] A alcalemia respiratória, também denominada *hipocapnia aguda*, pode causar vasoconstrição arterial. A alcalose respiratória aguda é usada como intervenção de emergência para reduzir o aumento súbito da pressão intracraniana. Na alcalemia, os vasos sanguíneos cerebrais sofrem constrição, o fluxo sanguíneo cerebral e o volume de sangue diminuem e a pressão intracraniana pode ser temporariamente aliviada. As diretrizes desenvolvidas para o tratamento profilático dos pacientes com lesão cerebral não recomendam o uso rotineiro de hiperventilação. Demonstrou-se que a hipocapnia aguda está associada a evidência de vasoconstrição coronariana.[15] Acredita-se que a maioria dos efeitos vasoconstritores da hipocapnia esteja mais relacionada com a redução da concentração de prótons no LEC e menos com a queda da $PaCO_2$. A curva de dissociação da oxiemoglobina é desviada para a esquerda pela hipocapnia e pela alcalose, o que reduz a capacidade de o oxigênio ser liberado da hemoglobina na microcirculação tecidual. As condições clínicas que causam hiperventilação e alcalose respiratória aguda incluem dor, febre, ansiedade e hipóxia (a hipocapnia é um indicador precoce do início da síndrome da angústia respiratória aguda [SARA]). Uma causa comum de alcalose respiratória iatrogênica é a ventilação mecânica excessiva após intubação traqueal. Os parâmetros de frequência respiratória e volume corrente do ventilador necessários para manter a $PaCO_2$ arterial normal dependem de múltiplos fatores e são difíceis de predizer. A influência da ventilação mecânica na $PaCO_2$ é mais bem determinada pela análise da gasometria arterial do paciente obtida após 30 minutos de ventilação com determinada frequência. Um método alternativo para monitorizar se está ocorrendo hipocapnia no paciente em ventilação mecânica é o controle contínuo da pressão parcial de CO_2 nos gases exalados. Em um paciente individual, a calibração da relação entre o CO_2 expirado e a $PaCO_2$ necessita ser definida, por ser influenciada pela gravidade da disfunção pulmonar de cada indivíduo. Os pacientes com função renal normal e hiperventilação persistente em virtude de alcalemia relacionada com hipocapnia aguda apresentaram redução do pH elevado para valores tendentes a 7,4 por meio da excreção renal de urina alcalina. A hipocapnia induzida por hiperventilação aguda durante a ventilação mecânica deve ser considerada evento adverso a ser evitado na maioria dos pacientes.

Acidemia Respiratória

A queda abrupta na ventilação alveolar leva a aumento agudo da $PaCO_2$. A hipercapnia aguda causa queda no pH do LEC e acidemia respiratória. Uma vez que o dióxido de carbono atravessa prontamente a membrana celular, os pacientes com hipercapnia aguda demonstram queda associada do pH do LIC. Dois mecanismos fisiológicos fornecem estimulação reflexa por *feedback* aos centros da ventilação localizados no tronco cerebral, de modo que este é responsável por controlar o mecanismo reflexo que aumenta a ventilação-minuto. Células quimiorreceptoras centrais no tronco cerebral respondem a aumento das concentrações de prótons no LIC e enviam um sinal eferente que eleva a frequência respiratória. Entretanto, a hipercapnia

crônica embota a responsividade dos quimiorreceptores e estes pacientes passam a depender de células estimulantes sensíveis a hipoxemia arterial, localizadas nos corpos carotídeos, para aumentar o estímulo respiratório. Pacientes com disfunção neurológica podem não evidenciar aumento reflexo normal da ventilação pulmonar quando a $PaCO_2$ aumenta. Os indivíduos em risco de desenvolver síndromes de hipoventilação central são aqueles que apresentam lesão cerebral, infecção e supressão do nível de consciência em decorrência da administração de sedativos, narcóticos e tranquilizantes. Já os que recebem altas doses de narcóticos após operações de grande porte morrem de parada respiratória em virtude de coma por aumento acentuado da $PaCO_2$ (>70 mmHg). Pacientes em maior risco de receber narcóticos em excesso são os que possuem síndromes preexistentes de hipoventilação. A correção da acidose nos casos de hipoventilação crônica é obtida pela retenção renal de bicarbonato em excesso e, assim, pode-se compensar a hipercapnia leve a moderada ($PaCO_2$ de 50-70 mmHg) com pH de 7,4 no sangue arterial. Pacientes que hipoventilam cronicamente têm os reflexos do SNC para elevação da $PaCO_2$ alterados e dependem da hipóxia como estímulo para aumentar a ventilação. Indivíduos com hipercapnia crônica que recebem narcóticos e altas concentrações de oxigênio inalado podem manter elevação acentuada da $PaCO_2$ sem, no entanto, desenvolver hipóxia. Pode ocorrer coma profundo como resultado da hipercapnia e, quando a hipóxia finalmente ocorre, já próximo à morte, eles não respondem com ventilação espontânea. Também pode ocorrer hipercapnia aguda, acidemia e depressão respiratória em indivíduos tratados com anestésico peridural administrado por anestesia controlada pelo paciente.

Os cirurgiões podem induzir hipercapnia pelo uso dos parâmetros do ventilador, durante a ventilação mecânica. A acidemia respiratória, nesses casos, geralmente é corrigida aumentando-se o volume corrente ou a frequência respiratória ou, raramente, reduzindo-se o espaço morto. Ocasionalmente, os pacientes hipoventilados melhoram com a drenagem de hemopneumotórax. A subventilação intencional nos casos de SARA foi selecionada como o método de escolha de ventilação para evitar a distensão das vias aéreas em pacientes com baixa complacência pulmonar. Kregenow e cols.[16] observaram que, em pacientes com insuficiência respiratória ventilados mecanicamente, a acidose hipercápnica representa fator independente associado a redução do índice de mortalidade. Todavia, a hipercapnia permissiva é uma estratégia benéfica, pois reduz temporariamente, em pacientes selecionados, o barotrauma nos pulmões pouco complacentes em razão de trauma ou doença.

Com o aumento da proporção de obesos mórbidos na população, os cirurgiões deparam-se cada vez mais com pacientes portadores de hipercapnia crônica que requerem procedimento cirúrgico. Eles apresentam risco elevado de aumentar mais a $PaCO_2$ com acidemia, se forem submetidos a procedimento cirúrgico. A insuficiência respiratória crônica com hipercapnia tem sido controlada, de maneira bem-sucedida, em pacientes obesos com dispositivos de assistência respiratória baseados em máscaras, usados em dois níveis de ventilação com suporte de pressão.[17]

DISTRIBUIÇÃO DO FLUIDO EXTRACELULAR ENTRE VOLUME PLASMÁTICO E VOLUME LINFÁTICO INTERSTICIAL

Controle do Movimento de Líquido através dos Capilares

O fluxo regulado de líquidos através do LEC é essencial para manter a homeostase. O fluxo sanguíneo leva oxigênio a arteríolas, capilares e vênulas e remove os produtos do metabolismo. Um segundo fluxo de fluidos também importante para a função orgânica é a filtração do plasma através da microcirculação para o compartimento linfático intersticial do LEC. Múltiplos mecanismos regulam esse fluxo e a distribuição do LEC entre os compartimentos do volume plasmático e do fluido linfático intersticial (Fig. 5-1). Há mais de cem anos, Ernest Starling descreveu a hipótese de que existe um equilíbrio das forças que empurram através da membrana capilar. Foi proposto que a pressão hidrostática elevada no lúmen capilar favorece o fluxo de plasma para o interstício, ao passo que a pressão oncótica gerada pelas proteínas do plasma estimula o fluxo de fluidos do interstício para o compartimento plasmático. O conceito de Starling enfatiza que, normalmente, o equilíbrio de forças através da membrana capilar produz um fluxo final de líquido do compartimento plasmático para o compartimento intersticial linfático. Além disso, pelo fato de a membrana endotelial ser semipermeável, a água atravessa a parede capilar mais prontamente do que as proteínas dissolvidas no plasma. O grande tamanho das proteínas e o pequeno diâmetro dos poros e dos caminhos na membrana endotelial fazem com que a concentração de pequenos solutos, como sódio, cloreto e glicose, seja similar no plasma e no fluido linfático intersticial, ainda que a concentração de proteínas, predominantemente albumina, no plasma, seja substancialmente maior do que no líquido linfático intersticial. Como consequência da diferença na concentração de proteínas, a pressão oncótica do plasma é maior que a do fluido intersticial. A hipótese de Starling é que a pressão hidrostática, forçando o plasma a filtrar através da membrana capilar, normalmente excede a diferença na pressão oncótica entre os fluidos intersticial e plasmático, de tal modo que ocorre um fluxo final de líquido para o interstício na maioria dos tecidos. A linfa flui através de um sistema de ductos que inclui os linfonodos e, eventualmente, retorna ao compartimento venoso, principalmente através do ducto torácico, para a veia cava superior.

O fluxo de líquidos para o interstício equipara-se, em condições de equilíbrio, ao fluxo de linfa que sai dos tecidos, tendo como resultado final o fato de que o volume de líquido plasmático e o compartimento linfático intersticial não mudam. A manutenção do volume plasmático e, portanto, do volume sanguíneo representa prioridade na regulação da distribuição do LEC. Múltiplos fatores participam dos processos fisiológicos que asseguram que o volume de sangue seja mantido próximo do normal. As forças de Starling desempenham papel dominante no controle da troca de fluidos entre os compartimentos plasmático e intersticial. As forças que reduzem o tamanho do volume plasmático são o aumento da pressão hidrostática nos capilares e a diminuição da pressão oncótica do plasma. De maneira correspondente, as forças que favorecem o incremento do volume plasmático são a redução da pressão hidrostática nos capilares e o aumento da pressão oncótica do plasma. Outro fator que pode influenciar no tamanho do compartimento plasmático são as características de permeabilidade da membrana capilar. O aumento na permeabilidade das membranas capilares à água ou às proteínas pode reduzir o volume plasmático, uma vez que mais líquido passa para o compartimento linfático intersticial. Hormônios, proteínas endógenas e agentes inflamatórios podem aumentar a permeabilidade da membrana capilar.[18] Os fatores que influenciam no fluxo linfático são menos claramente entendidos, mas influenciam, ainda, a proporção de LEC no compartimento plasmático *versus* compartimento linfático intersticial.

Uma função importante da segunda circulação é o fluxo unidirecional das proteínas solúveis do plasma para o interstício e, através dos linfáticos, de volta para a circulação venosa. Eugene Renkin estimou que a massa total de proteína circulante (prima-

riamente albumina, imunoglobulinas e fibrinogênio) equivale a 450 g em um homem pesando 65 kg (Fig. 5-8).[19] Nos 3 litros de volume plasmático, localizam-se 210 g de proteínas. Nos 12 litros de fluidos linfáticos intersticiais, situam-se 240 g de proteínas. Dessa forma, a maior parte da albumina do corpo situa-se no interstício. Na filtração diária de líquido do plasma para o interstício, Renkin concluiu que, em aproximadamente 24 horas, cerca de metade da massa proteica plasmática sai do capilar, através do compartimento linfático intersticial, e retorna ao compartimento plasmático como linfa do ducto torácico, a uma taxa de fluxo 4 a 6 litros por dia. Esse somatório de fluxo de líquido e proteínas não deve ofuscar o fato de que cada órgão tem características específicas de permeabilidade capilar. No cérebro, a quantidade de fluido intersticial é desprezível e não há saída de fluxo de linfa. A pele e a musculatura esquelética, que contêm a maior proporção de volume intersticial, têm membranas microvasculares relativamente impermeáveis, rica rede de linfáticos e volume intersticial complacente. As membranas microvasculares hepáticas são altamente permeáveis, e o fluxo de linfa que sai do fígado é alto. Além da variabilidade das características da barreira endotelial relacionada com os órgãos, outros fatores também podem modular as características da membrana endotelial na alteração dos índices de fluxo.

As células endoteliais ligadas à membrana basal constituem a parede capilar e fundem-se em uma camada única contínua, com intervalos *("gaps")* nas junções entre as células adjacentes. A membrana basal consiste em uma camada de macromoléculas que formam uma barreira, particularmente para proteínas altamente carregadas. A camada de células endoteliais une-se à membrana basal para constituir a barreira semipermeável que separa os compartimentos plasmático e linfático intersticial.[20] A permeabilidade na extremidade da arteríola da membrana capilar é menor comparando-se às características de permeabilidade na extremidade da vênula do capilar. A água plasmática e os solutos fluem pelas células endoteliais através de diversos tipos de passagens, e as características variáveis dessas passagens contribuem para as características de semipermeabilidade da membrana endotelial (Fig. 5-9).

A seguinte equação resume o modelo contemporâneo da hipótese de Starling e indica que o fluxo de líquidos através da membrana capilar é influenciado pelo equilíbrio de forças que empurram, pelas características de permeabilidade da membrana capilar e pela área da superfície de membrana capilar disponível:

$$Jv = Lp\ S\ [(Pc - Pi) - \sigma(COPc - COPi)]$$

Em condições de equilíbrio, a massa definida de tecido apresenta fluxo final (Jv) de plasma filtrado para o espaço linfático intersticial equivalente ao fluxo linfático que drena a partir do fluido do tecido. As forças que empurram, responsáveis pelo fluxo de água, estão representadas na equação como P e COP e correspondem às pressões hidrostática e coloidoncótica, respectivamente. O modelo indica que quatro tipos de pressão influenciam Jv. Pc, ou pressão hidrostática no capilar, menos Pi, ou pressão hidrostática no interstício, gera o fluxo de líquido para fora do lúmen capilar. O fator (COPc – COPi) da equação representa a força atribuída à pressão oncótica das proteínas em uma solução em milímetros de mercúrio, que favorece a retenção de água na lado plasmático da membrana. A pressão coloidosmótica normal do plasma equivale a 25 a 30 mmHg, e mais de 50% dela é atribuída à albumina, ao passo que a pressão coloidosmótica do líquido intersticial varia com os tecidos. Sigma, σ, tem um valor entre 0 e 1 e corresponde à efetividade da membrana microvascular como barreira para as proteínas do plasma. Quanto mais permeável às proteínas do plasma for a membrana microvascular (isto é, σ mais próximo de 0), menos efetiva é a diferença na pressão coloidosmótica entre o plasma e o líquido intersticial. O σ dos capilares da pele e da musculatura esquelética excede 0,9, e a pressão coloidosmótica das proteínas plasmáticas efetivamente retém a água do plasma dentro dos capilares. Em contraste, o σ dos capilares hepáticos aproxima-se de 0 e a pressão coloidosmótica apresenta influência limitada. Alto fluxo linfático e cápsula hepática firmemente restritiva previnem o edema hepático.

O termo *Lp S* tem dois componentes. Lp representa a permeabilidade da membrana capilar à água, também designada

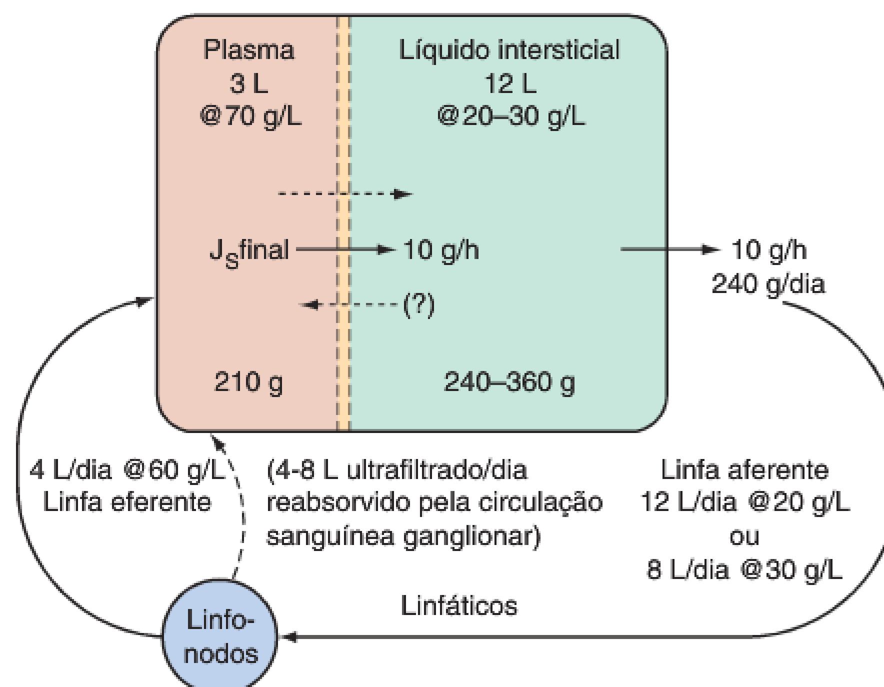


Figura 5-8 **Graus de renovação linfática de líquido e proteína plasmática.** (De Renkin EM: Some consequences of capillary permeability to macromolecules: Starling's hypothesis reconsidered. Am J Physiol 250:H706, 1986.)

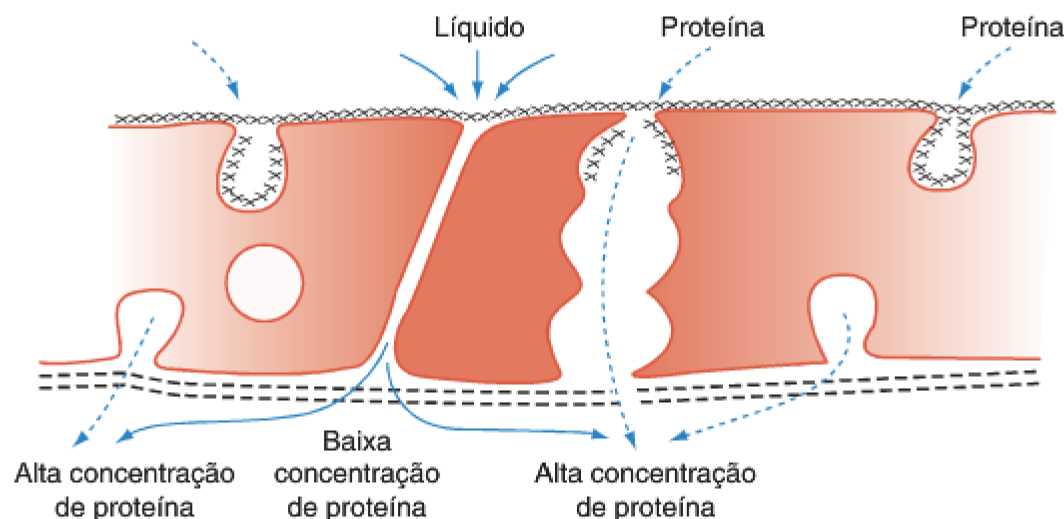


Figura 5-9 **Representação diagramática da barreira endotelial microvascular, que mostra vias separadas do líquido e da proteína para o interstício.** (De Michel CC, Curry FE: Microvascular permeability. Physiol Ver 79: 703-761, 1999.)

condutividade hidráulica. S refere-se à área de superfície da membrana capilar disponível para a passagem de água. Assim, os tecidos com muitos capilares têm grandes áreas de superfície. O tônus vasomotor arteriolar é um mecanismo fisiológico que não só ajusta Pc, mas controla, também, a área de superfície dentro da microcirculação de um determinado tecido. A vasoconstrição reduz o fluxo sanguíneo para um leito capilar e diminui a Pc, bem como a área de superfície disponível para filtração, o que leva à queda em Jv. Noventa por cento da condutividade hidráulica na microcirculação pode ser atribuída a pequenos poros suficientemente grandes para permitirem que a molécula de água passe, mas pequenos demais para acomodar a albumina e outras proteínas do plasma. Hormônios circulantes podem modular a condutividade hidráulica da membrana capilar.[21]

Alterações Patológicas do Volume Intersticial – Desidratação e Edema

O tamanho do volume plasmático é regulado por múltiplos fatores fisiológicos que favorecem a manutenção do volume sanguíneo normal. A distribuição de líquidos e proteínas entre o plasma e o interstício favorece o volume plasmático nos pacientes desidratados (*i.e.*, com volume de LEC contraído). Em contraste, nos pacientes hiperidratados, com volume de LEC expandido, o volume plasmático é mantido próximo ao normal, ao passo que a maioria do excesso de LEC consiste em edema no interstício ou líquido nas cavidades pleural e peritoneal.

O volume plasmático é restaurado após hemorragia aguda por passagem de líquido intersticial com albumina e outras proteínas para o compartimento plasmático. A diminuição da pressão hidrostática capilar leva a redução do transporte de líquido plasmático através da membrana microvascular. O fluxo do ducto torácico é mantido por um certo tempo, o retorno de fluido intersticial e de proteínas excede a filtração de plasma, tendo como consequência a restauração do volume plasmático. Pequenos volumes de solução salina hipertônica têm sido usados com sucesso na reanimação de pacientes em choque hemorrágico. A solução salina hipertônica funciona, em parte, porque, após a infusão IV, a osmolalidade do LEC aumenta, há saída de água do LIC e o resultado final é aumento maior do volume plasmático comparando-se ao que seria obtido com a infusão equivalente de solução salina isotônica. Nos pacientes com insuficiência cardíaca, o aumento na pressão venosa é transmitido retrogradamente para os capilares e causa maior filtração de plasma para o interstício. Enquanto o fluxo de linfa compensar a taxa de filtração através da membrana microvascular, não ocorrerá edema. Entretanto, em pacientes em estádio final de insuficiência cardíaca congestiva e pressão atrial esquerda muito elevada, a filtração de líquido para o interstício pulmonar pode exceder a taxa de remoção linfática, resultando em acúmulo de líquido no parênquima pulmonar, ocorrendo edema pulmonar e hipóxia. O edema pulmonar em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva pode ser corrigido com diuréticos para reduzir o volume plasmático, diminuir a pressão atrial esquerda e retornar a taxa de filtração plasmática na microcirculação pulmonar que possa ser igualada pela drenagem linfática.

Existe interesse considerável no edema que ocorre em resposta à lesão inflamatória, uma vez que este é causado, na maioria das vezes, pelo aumento na permeabilidade da membrana microvascular às proteínas. Por exemplo, em capilares cutâneos, mais de 85% das proteínas coloides no plasma não atravessam a membrana microvascular no momento em que a água e os solutos eletrólitos menores atravessam. Em pacientes com lesão por queimadura, a permeabilidade capilar está aumentada e mais de 50% dos coloides têm pronto acesso ao interstício. Não só ocorre edema, mas o fluido intersticial também apresenta aumento substancial nas proteínas, como a albumina. A consequência para a homeostase corporal total é que o edema, em razão da alta permeabilidade, associa-se a redução significativa da pressão coloidosmótica do plasma, responsável por aumentar ainda mais o edema. Duas moléculas produzidas endogenamente, a histamina e o polipeptídeo bradicinina, podem levar ao aparecimento de espaços *("gaps")* entre as células endoteliais das vênulas, os quais levam ao aumento da permeabilidade da membrana microvascular. Estas substâncias têm efeito reversível na permeabilidade, realçando, dessa forma, o fato de que o aumento desta constitui mais um fenômeno de flutuação fisiológica do que uma alteração irreversível das características de permeabilidade da membrana microvascular.

O espaço intersticial contém uma matriz gel de colágeno e glicosaminoglicanos. As fibras colágenas que se ligam aos fibroblastos resistem à hidratação porque, conforme o volume intersticial aumenta, elas ficam sob tensão. Moléculas de água e pequenos solutos podem hidratar os interstícios de glicosaminoglicanos estreitamente trançados, mas grandes solutos proteicos, como a albumina, não conseguem ter acesso. A exclusão

da albumina é um fator que aumenta a pressão oncótica efetiva dos coloides do fluido intersticial. A magnitude do bombeamento linfático também influencia a hidratação do espaço intersticial. Os linfáticos terminais são tubos abertos com revestimento endotelial, de maneira que a pressão hidrostática do líquido intersticial empurra o fluido para o interior deles. Os linfáticos pré-nodais drenam para a superfície cortical de um linfonodo. O fluido é coado através do tecido linfoide, onde a sua composição pode ser alterada, e depois, drena para um vaso linfático proveniente do hilo nodal. Linfáticos maiores têm paredes revestidas com músculo liso, que pode contrair-se e empurrar a linfa para o ducto torácico.

FUNÇÃO E DISFUNÇÃO CELULAR AERÓBICA

O choque constitui, fundamentalmente, uma disfunção do metabolismo de energia intracelular. Os pacientes em choque não ofertam oxigênio suficiente para que as mitocôndrias mantenham o metabolismo aeróbico, de modo que as funções celulares ficam prejudicadas em razão do déficit energético. A manutenção da incapacidade de permitir que ocorra o metabolismo aeróbico normal mata as células e, consequentemente, ocorre insuficiência orgânica letal. O tratamento dos pacientes em choque tem sido fundamentado na recuperação da função orgânica, como, por exemplo, normalização da pressão de perfusão, do débito cardíaco e das funções renais e neurológicas. Essas terapias dirigidas aos órgãos levam a melhora na sobrevida dos pacientes chocados. Apesar de tudo, no futuro, o desenvolvimento de novas terapias para o choque dependerá da descoberta de intervenções que revertam diretamente o déficit de energia celular e restaurem o metabolismo normal das células.

Metabolismo de Energia Celular

O metabolismo celular depende, primariamente, da hidrólise da ligação de alta energia do ATP. A ligação de fosfoanidrido entre o fosfato terminal e o ADP é a fonte de energia química para a maior parte do trabalho celular. Este último, quando realizado com ATP, inclui a contração da actina e da miosina, o transporte de eletrólitos através das membranas celulares, a síntese de moléculas constitutivas e a geração de calor. O ATP é hidrolisado, transformando-se em ADP e, com a clivagem da ligação de fosfato terminal, libera-se energia.

$$\text{ATP} \rightleftharpoons \text{ADP} + \text{H}^+ + \text{PO}_4^- + \text{H}_2\text{O} + \text{Energia}$$

Cada mol de ATP convertido em ADP, fosfato, próton e água libera 12 mil calorias. O ATP é constantemente reposto pela respiração – uma sequência de reações bioquímicas nas células que extraem energia de combustíveis (primariamente a ligação carbono-carbono de glicose e gorduras) e oxigênio. A glicólise ocorre no citosol, no qual a glicose de 6 carbonos é convertida em um par de moléculas de piruvato de 3 carbonos. Sem consumir oxigênio, a glicólise pode produzir 2 moles de ATP para cada mol de glicose. Essa reação é fundamental para manter temporariamente quantidades mínimas de ATP em uma célula repentinamente privada de oxigênio. Em condições normais, com oxigênio disponível, o piruvato entra no ciclo do ácido cítrico, onde reações bioquímicas liberam elétrons a coenzimas, que entram na mitocôndria. Nesta, os elétrons e o oxigênio sofrem fosforilação oxidativa, na qual se forma ATP e o oxigênio é reduzido e convertido em dióxido de carbono e água. A oxidação completa de 1 mol de glicose gera 38 moles de ATP. Quando houver oxigênio insuficiente para manter a fosforilação oxidativa, o piruvato é desviado do ciclo do ácido cítrico para uma reação que gera lactato e prótons. Essas moléculas deixam o LIC, e os pacientes com alteração da fosforilação oxidativa têm concentrações elevadas de lactato e prótons no LEC.

Sinais Clínicos de Falência de Energia Celular

A medida direta da função celular durante o choque é complexa e não é confiável na prática clínica. Os cirurgiões que cuidam dos pacientes em choque medem os níveis de lactato em amostras sanguíneas, assim como os sinais de acidemia na gasometria arterial, para determinar a magnitude da alteração do metabolismo aeróbico intracelular. Diversos pesquisadores clínicos relataram que o risco de morte em pacientes em choque é proporcional à gravidade da acidemia, como calculado pelo déficit de bicarbonato na gasometria arterial. Nos pacientes traumatizados com lesões graves, Kaplan e Kellum descreveram que, em comparação aos sobreviventes, os que morreram tinham acidemia mais grave (pH 7,06 *versus* 7,34), *base excess* mais negativo (–18 *versus* –3 mEq/L) e níveis mais elevados de lactato (11 *versus* 4 mmol/L).[22] Os pacientes tratados com catecolaminas para reanimação do choque séptico apresentaram elevados níveis de lactato atribuídos a hipoperfusão. Já os moribundos evidenciaram níveis de lactato substancialmente mais elevados (12 *versus* 5 mmol/L) quando comparados aqueles em choque, que, no entanto, sobreviveram. Existe associação forte, relatada de maneira consistente, entre a letalidade do choque e a extensão da elevação do lactato e a gravidade da acidemia. Esses achados laboratoriais indicam que o choque leva a alteração do estado de redução citoplasmático e mitocondrial. Entretanto, como Pal e coautores relataram recentemente, a associação com acidemia não possui valor preditivo forte o suficiente para ajudar o cirurgião, à beira do leito, na identificação prospectiva do paciente de alto risco.[23] Pal e coautores examinaram a associação de níveis elevados de lactato em pacientes com trauma grave admitidos em um centro de trauma terciário. Observaram que, embora os níveis de lactato fossem mais elevados nos pacientes que morreram, usando curvas operacionais *receiver*, os níveis de lactato apresentavam área debaixo da curva de apenas 0,73. Além disso, o valor preditivo positivo para um alta concentração de lactato (>2 mmol/L) e morte foi de apenas 5,2%. Pal e coautores confirmaram que havia valor preditivo maior na tendência dos níveis de bicarbonato após a reanimação. O valor da tendência de depuração de lactato foi enfatizado por Claridge e cols., que identificaram, entre os pacientes politraumatizados, aqueles com maior risco em operação ortopédica. Pacientes com elevação persistente do lactato indicando estado de hipoperfusão oculto persistente manifestaram maior risco de morte e complicações.[24] Os cirurgiões devem avaliar os pacientes em choque, procurando por lesões não tratadas, caso os níveis elevados de ácido láctico não se resolvam.

Nos pacientes que sofrem agressão anaeróbica, é de se esperar que ocorra déficit de oxigênio. Os cientistas clínicos propuseram que, nos casos de choque significativo, é necessário um período de oferta de oxigênio acima do normal no início da reanimação, para facilitar a correção do déficit. Foram feitos diversos estudos clínicos randomizados controlados com o intuito de testar essa hipótese. Os protocolos específicos variaram, mas, em geral, os pacientes randomizados para o grupo de reanimação acima do normal foram transfundidos com sangue até o nível de hemoglobina exceder 10 g/dL, receberam líquidos por via IV até o volume intravascular ficar elevado e foram tratados com substâncias vasoativas até que o débito cardíaco e, consequentemente, a oferta de oxigênio aos tecidos ficassem acima do índice normal. Os resultados desses estudos randomizados controlados ou não conseguiram mostrar benefício em aumentar a oferta de oxigênio em níveis

acima do normal ou, em um determinado estudo, pioraram a evolução. Em um relato de 2000, de Velmahos e cols., pacientes traumatizados em choque foram reanimados com o objetivo de se conseguir índice de oferta de oxigênio maior que 600 mL/min/m².[25] Os pesquisadores não observaram diferença em nenhum dos resultados, incluindo morte hospitalar, complicações ou período de internação. Os estudos de oferta de oxigênio acima do normal ponderaram, de modo consistente, que os pacientes moribundos não conseguem responder às tentativas de aumentar a oferta de oxigênio. São necessárias novas terapias para melhorar a reanimação dos pacientes em choque. Moore e cols. propuseram que é preciso desenvolver novas intervenções que rapidamente revertam o choque e sejam efetivas na modulação da resposta inflamatória sistêmica exagerada ao choque e à transfusão.[26]

CONTROLE FISIOLÓGICO DA PRESSÃO DE PERFUSÃO

O sistema nervoso autônomo é essencial na modulação da resposta hemodinâmica ao choque. A resposta à hipotensão é a vasoconstrição. Barorreceptores localizados no arco aórtico e nas artérias carótidas são estimulados por alterações na pressão de perfusão, identificadas como diminuição do estiramento da parede dos vasos durante a sístole. Tanto o aumento quanto a diminuição da pressão sistólica estimulam a transmissão de sinais reflexos aferentes para os centros de controle vascular localizados no tronco cerebral. Esses centros controlam a liberação das catecolaminas norepinefrina – dos sítios terminais dos nervos simpáticos adjacentes ao músculo liso vascular – e epinefrina – da medula da adrenal. Neurônios simpáticos pós-ganglionares liberam norepinefrina nas junções sinápticas, e a ligação a receptores α-adrenérgicos aumenta a constrição do músculo liso perivascular. Em resposta ao aumento do tônus simpático, receptores no coração levam a elevação da frequência e contratilidade cardíacas. Além disso, a epinefrina liberada da medula adrenal circula no sangue e pode ligar-se a receptores α- e β-adrenérgicos por todo o corpo. Os barorreceptores estimulados em resposta à hipotensão liberam HAD dos núcleos supraóptico e paraventricular do hipotálamo, que circula e contribui para a constrição das arteríolas. A vasopressina apresenta resposta compensatória adicional mais longa à hipotensão, porque, como hormônio, aumenta a absorção renal de água e expande o volume do LEC. Os barorreceptores respondem à hipertensão estimulando a diminuição reflexa da liberação de catecolaminas.

O rim é tanto um órgão endócrino como o local do corpo de filtração e depuração do LEC. A resposta renal à hipotensão inclui a liberação de renina pelo aparelho justaglomerular. O eixo renina-angiotensina-aldosterona participa da modulação da resposta à hipotensão pela vasoconstrição através da angiotensina II e pela retenção de sódio e água pelo néfron. A queda na pressão de perfusão renal ativa mecanismos que ajustam o fluxo sanguíneo intrarrenal. Durante o choque, maior proporção do fluxo sanguíneo que passa pelas artérias renais é desviada para os néfrons justamedulares, com o objetivo de aumentar a capacidade renal de produzir urina concentrada. A resposta renal inicial ao choque é a produção de pequena quantidade de urina muito concentrada. Durante o choque, as células tubulares renais consomem grandes quantidades de oxigênio a fim de gerar o ATP necessário para produzir urina concentrada, pelo transporte de sódio e outros solutos. Um período mantido de hipotensão e hipoperfusão renal pode levar a insuficiência renal aguda, uma vez que as células tubulares renais sofrem agressão anaeróbica.

Os pacientes em choque podem ser classificados de acordo com os padrões de resposta hemodinâmica. As três principais categorias são choque associado a redução do volume sanguíneo (e, em geral, também relacionado com vasoconstrição), choque associado a alteração da função cardíaca e choque atribuído a vasodilatação excessiva. Para classificar um paciente em choque, é necessária a monitorização hemodinâmica invasiva. Os cirurgiões avaliam os pacientes em choque pela medida contínua da pressão arterial com cateteres arteriais e da pressão de enchimento ventricular com cateteres de artéria pulmonar, capazes, por sua vez, de medir o débito cardíaco por um método de termodiluição. Uma técnica alternativa não invasiva para calcular o débito cardíaco é a bioimpedância torácica.[25] O padrão do choque guia o tratamento. Entretanto, os cirurgiões devem reconhecer que é comum pacientes com doença ou trauma graves apresentarem diversos padrões de instabilidade hemodinâmica ao longo dos primeiros dias de tratamento. Por exemplo, um paciente com choque hemorrágico tratado com transfusões sanguíneas após operação para controle da hemorragia pode evidenciar padrão de choque com vasodilatação associada à resposta inflamatória exagerada à reperfusão. As informações básicas fornecidas por um cateter de artéria pulmonar a um cirurgião que precisa selecionar o tratamento para o paciente em choque incluem pressão de enchimento, índice cardíaco e cálculo da resistência vascular sistêmica (RVS).

Tratamento Farmacológico do Choque

Os fármacos desempenham função vital no tratamento dos pacientes em choque (Tabela 5-5). No entanto, como a fisiopatologia dos estados de choque varia, a seleção do agente apropriado para as circunstâncias específicas deve ser guiada pela intervenção que poderia restaurar o aporte de oxigênio para as células críticas, e não apenas pelo objetivo simplista de aumentar a pressão sistólica. O primeiro passo na reanimação da maioria dos pacientes em choque envolve a infusão IV de solução isotônica para expandir o volume plasmático e, também, o sanguíneo, com a consequência benéfica de que o aumento do retorno de sangue para as câmaras direitas do coração aumentará o débito cardíaco. Os cirurgiões podem avaliar a resposta à infusão de volume monitorizando as alterações na pressão de enchimento ventricular à direita e à esquerda. Em geral, a expansão plena do volume sanguíneo é alcançada quando a pressão venosa central situa-se acima de 15 mmHg ou a pressão de oclusão do cateter de artéria pulmonar estabiliza-se entre 15 e 20 mmHg. Soluções eletrolíticas balanceadas são as preferidas como líquido de reanimação para os pacientes em choque, a não ser que estes estejam anêmicos, com o nível de hemoglobina equivalente a 7 g/dL ou menos, caso em que é apropriado realizar a transfusão de hemácias. Os cirurgiões podem utilizar as informações fornecidas pelo cateter da artéria pulmonar para calcular a medida mais complexa do enchimento diastólico final: o aumento do índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (ITSVE) em resposta à carga de volume. Pode-se concluir, dessa forma, que o volume intravascular está inteiramente restaurado caso o paciente não apresente aumento adicional do ITSVE em resposta à infusão de mais líquido de reanimação.

Os cirurgiões selecionam substâncias vasoativas para infundir nos pacientes cuja perfusão para os órgãos vitais não seja restaurada pela infusão IV de fluidos. Essa escolha deve fundamentar-se no efeito esperado. Existem quatro categorias de substâncias hemodinamicamente ativas: agentes inotrópicos (e, possivelmente, cronotrópicos), que aumentam a contratilidade cardíaca; substâncias inotrópicas e vasoconstritoras; agentes vasoconstritores, que aumentam a resistência vascular; e agentes vasodilatadores, que relaxam a constrição arteriolar em pacientes com vasoconstrição intensa (Tabela 5-5). Elas podem apre-

sentar múltiplos efeitos, e a resposta do paciente a uma substância específica varia. Apesar de tudo, os cirurgiões podem usar quatro categorias de ação como diretriz geral para escolher a substância a ser inicialmente usada para tratar o choque em um paciente individual. Os cirurgiões infundem agentes inotrópicos em pacientes em choque se a pressão encunhada de artéria pulmonar estiver elevada e a resposta cardíaca ao aumento da pressão for subótima. Dopamina, dobutamina e epinefrina são os três agentes inotrópicos mais comumente utilizados. O modo de ação farmacológico dessas três substâncias varia. A epinefrina e a dobutamina aumentam a contratilidade cardíaca por meio de mecanismos β-adrenérgicos e, normalmente, provocam determinado grau de aumento da frequência cardíaca. Enquanto a dobutamina é um agente somente β-adrenérgico, a epinefrina possui efeitos agonistas em receptores tanto β quanto α-adrenérgicos e pode aumentar a vasoconstrição da musculatura lisa vascular. A evidência indica que a dobutamina é o agente de escolha para elevar o débito cardíaco em pacientes com disfunção cardíaca associada a choque séptico, mas pode aumentar, de maneira perigosa, o consumo de oxigênio em pacientes coronariopatas. A dopamina funciona como agente inotrópico, dependendo da dose infundida. Liga-se a receptores dopaminérgicos em baixas doses (0-5 μg/kg/min) e pode aumentar o fluxo sanguíneo nos leitos vasculares renal e mesentérico. Em doses moderadas (5-10 μg/kg/min), são ativados receptores β-adrenérgicos, levando a efeitos inotrópicos e cronotrópicos positivos no miocárdio. Propôs-se que a dopamina preservaria a função renal em pacientes em choque, em razão do efeito de vasodilatação renal. Em diversos estudos randomizados controlados, determinou-se que as infusões de dopamina não melhoram a função renal, de modo que ela não deve ser usada com esse objetivo.

Espera-se que a dopamina e a epinefrina em doses mais baixas tenham predominantemente um efeito inotrópico e, em doses maiores, apresentem combinação de efeitos inotrópico e vasoconstritivo arteriolar, porque ligam-se a agentes α-adrenérgicos (Tabela 5-5).[27] A norepinefrina apresenta efeito α-adrenérgico poderoso e, também, ação inotrópica através dos efeitos em receptores β-adrenérgicos. A infusão de norepinefrina foi descrita como sendo particularmente benéfica em pacientes em choque séptico, quando os cirurgiões tentam aumentar a pressão aórtica média por meio da vasoconstrição seletiva de leitos vasculares não críticos (p. ex., pele e músculo esquelético). Nesses pacientes, o aumento da pressão aórtica média melhora a perfusão das circulações renal, cerebral e cardíaca.

Duas substâncias usadas para obter apenas vasoconstrição são a fenilefrina, um potente agonista α-adrenérgico puro, e a vasopressina. Em diversos estudos descrevendo a terapia com múltiplos fármacos para tratamento das consequências hemodinâmicas do choque séptico, a fenilefrina foi adicionada, com sucesso, aos agentes inotrópicos para melhorar a perfusão. Foi relatado que a infusão de vasopressina é um tratamento efetivo do choque com vasodilatação refratário à infusão de agentes α-adrenérgicos. Os receptores V1 na superfície das células da musculatura lisa ao redor dos vasos sanguíneos ligam-se à vasopressina circulante e induzem a contração das células da musculatura lisa ao redor das arteríolas. A pele, o músculo esquelético e a gordura são três tecidos que possuem arteríolas responsivas à vasopressina. As evidências indicam que os pacientes em choque séptico persistente (que dura horas) depletam seus estoques endógenos de vasopressina. Essas observações explicam a razão pela qual a infusão de vasopressina nos pacientes com choque séptico resistente a catecolaminas pode reverter a vasodilatação.

Os vasodilatadores são a quarta categoria de agentes vasoativos usada para melhorar a oferta de oxigênio às células dos pacientes em choque. Um grupo de pacientes com vasoconstrição intensa encontrado pelos cirurgiões diz respeito àqueles com insuficiência cardíaca congestiva grave terminal que apresentam emergência cirúrgica. Nos pacientes com períodos prolongados de baixo débito cardíaco, pode ocorrer aumento da RVS, como resultado de intensa vasoconstrição mediada por barorreceptores. Nos pacientes com intensa vasoconstrição, a infusão de baixas doses (0-5 μg/kg/min) de dopamina, milrinone ou nitroprussiato melhoram o fluxo sanguíneo tecidual. O uso bem-sucedido da terapia vasodilatadora necessita de monitorização hemodinâmica intensiva combinada com ajustes nos índices de infusão, a fim de que o efeito desejado de redução da pós-carga seja combinado com cuidados para evitar hipotensão e piora da função renal. O milrinone é um inibidor da fosfodiesterase que melhora o débito cardíaco pelo aumento da contratilidade cardíaca através da via da sinalização β-adrenégica, além de ser potente vasodilatador. O nitroprussiato é

Tabela 5-5 Fármacos Vasoativos Relatados como Terapêuticos no Choque em Adultos*

FÁRMACO	FAIXA DE DOSE	MECANISMO PRINCIPAL†
Inotrópico (Pode Ser Cronotrópico)		
Dobutamina	2-20 μg/kg/min	β_1-adrenérgico
Dopamina (baixa dose)	5-10 μg/kg/min	β_1-adrenérgico; dopaminérgico
Epinefrina (baixa dose)	0,06-0,20 μg/kg/min	β_1- e β_2-adrenérgico; menos α
Vasoconstritor e Inotrópico		
Dopamina (alta dose)	> 10μg/kg/min	α-adrenérgico; menos dopaminérgico
Epinefrina (alta dose)	0,21-0,42 μg/kg/min	α-adrenérgico; menos β_1 e β_2
Norepinefrina	0,02-0,45 μg/kg/min	α-adrenérgico; menos β_1 e β_2
Vasoconstritor		
Fenilefrina	0,2-2,5 μg/kg/min	α-adrenérgico
Vasopressina	0,01-0,04 U/min	Receptor V1
Vasodilatador		
Milrinone	0,4-0,6 μg/kg/min	Inibidor da fosfodiesterase‡
Dopamina (dose muito baixa)	1-4 μg/kg/min	Dopaminérgico

*A resposta de um paciente individual a determinada droga é variável.

† α e β referem-se a agonistas adrenérgicos. Os efeitos β_1-adrenérgicos são inotrópicos e aumentam a contratilidade. Já os β_2-adrenérgicos são cronotrópicos.

‡ Após dose de ataque de 50 μg/kg em 10 minutos.

um agente relaxante da musculatura lisa, que vasodilata as arteríolas e melhora os sintomas por meio da redução da pré-carga cardíaca. Uma nova categoria de substâncias vasodilatadoras bastante efetiva consiste nos peptídeos natriuréticos atriais tipo B recombinantes.

A RESPOSTA DO CIRURGIÃO AO CHOQUE

Acesso Venoso e Monitorização Hemodinâmica

Os cirurgiões que tratam dos pacientes em choque baseiam-se em medidas acuradas de frequência cardíaca, ritmo e pressão arterial média de perfusão. Métodos não invasivos para monitorizar os sinais vitais apresentam os menores índices de complicações, mas não são confiáveis em pacientes hipotensos. A oximetria de pulso transcutânea permite a monitorização contínua da saturação de oxigênio no sangue capilar e mede, também, a frequência cardíaca. O oxímetro de pulso determina a saturação de oxigênio por meio da transmissão de luz pela pele e por um capilar, medindo a absorção de luz em dois comprimentos de onda. Calcula, inclusive, a porcentagem de hemoglobina saturada. Além disso, é bastante confiável em circunstâncias de fluxo sanguíneo rápido pulsátil através do leito capilar. Esse procedimento é menos confiável em pacientes hipotensos, particularmente nos que apresentam vasoconstrição intensa. A saturação de oxigênio transcutânea é falsamente diminuída por anemia, preponderância de hemoglobina fetal ou injeção IV de corantes como o índigo-carmim. Pacientes com carboxiemoglobinemia podem apresentar saturação de oxigênio falsamente elevada pelo oxímetro de pulso.

Cateteres Arteriais

Os cirurgiões inserem cateteres arteriais pela técnica de Seldinger, na qual a agulha é passada em uma artéria e lentamente puxada de volta até que flua sangue pulsátil. É passado um fio-guia no vaso através da agulha e o cateter é introduzido na artéria sobre o fio-guia. O cateter arterial permite o cálculo contínuo das pressões arteriais sistólica, diastólica e média. Os padrões da forma da onda da pressão arterial podem ser informativos. Por exemplo, flutuações substanciais na pressão arterial média correspondendo a ciclos ventilatórios com pressão positiva indicam que o paciente está hipovolêmico ou que o volume corrente em um paciente em ventilação mecânica está elevado. Os cateteres arteriais permitem a coleta de amostras confiáveis e indolores de sangue arterial para determinar o pH e a pressão parcial dos gases respiratórios. A artéria radial é o local mais apropriado para acesso arterial em adultos. O risco de isquemia da mão é menor que 0,1%, mas a trombose da artéria radial pode levar a amputação nos casos em que a artéria ulnar não é patente. Assim, a patência da artéria ulnar deve ser confirmada antes de inserir um cateter na artéria radial. A artéria dorsal do pé é um sítio alternativo de cateterização arterial, embora esse vaso não deva ser usado em pacientes com doença vascular periférica ou diabetes. A canulação arterial periférica pode ser difícil em pacientes em choque. Além disso, a palpação da pressão da artéria radial muitas vezes é difícil, por causa da excessiva vasoconstrição dos pacientes em estado de choque. Os cateteres arteriais femorais são úteis em pacientes com vasoconstrição profunda, a menos que haja doença vascular oclusiva da aorta ou dos vasos ilíacos. Embora os cateteres da artéria femoral sejam seguros por 1 a 2 dias, apresentam prevalência mais elevada de infecções sérias relacionadas com o cateter, provavelmente em razão da grande contaminação bacteriana da pele da virilha.

Cateter Venoso Central

Um acesso venoso seguro para permitir a infusão rápida de líquidos, produtos sanguíneos e fármacos é essencial no tratamento dos pacientes em choque. Cateteres de grosso calibre podem ser inseridos percutaneamente nas veias dos membros superiores. Em situações críticas, pode-se realizar a canulação da veia safena por meio de venotomia feita sob visão direta após exposição cirúrgica da veia safena no tornozelo ou na virilha. A dissecção da veia safena pode ser o método mais rápido de assegurar acesso venoso calibroso em um paciente em choque profundo. Entretanto, muitos cirurgiões preferem realizar a reanimação de pacientes com cateteres inseridos em uma veia central. Três locais comumente usados para fazer a inserção de cateter venoso central são a veia femoral, a veia subclávia e a veia jugular interna. Cada local tem vantagens e desvantagens, dependendo da causa do choque. Cirurgiões experientes conseguem assegurar, com rapidez, acesso venoso central na maioria dos pacientes chocados. Os cirurgiões inserem cateteres de múltiplos lumens (geralmente três vias), que permitem infundir simultaneamente líquidos e medicações, ou cateteres de grosso calibre (8,5 French) com um único lúmen, ou seja, o ideal para a infusão de grandes volumes de soluções de reanimação e sangue. O cateter intraósseo, geralmente inserido na extremidade proximal da tíbia de uma criança em choque profundo, constitui técnica alternativa ao acesso venoso, restrita a crianças.

Os cateteres venosos centrais são inseridos com técnica estéril. As complicações associadas à inserção do cateter incluem lesão de artéria adjacente e falha de seu posicionamento na veia, fazendo com que os líquidos e as substâncias administrados através do acesso extravasem para os tecidos. No caso de cateteres de subclávia ou de jugular interna, duas complicações sérias precisam de tratamento: o pneumotórax e o hemopneumotórax. A técnica de inserção adequada pode reduzir os índices de complicações. A veia subclávia é puncionada abaixo da clavícula, onde a veia tem um trajeto anterior à artéria subclávia. A veia jugular interna é puncionada no terço inferior do pescoço, onde a veia está localizada, abaixo do músculo esternocleidomastoideo e lateral à pulsação da artéria carótida comum. A lesão da artéria carótida pode ser reduzida caso o cirurgião identifique a localização e a profundidade da veia jugular interna com um aparelho de ultrassom e introduza a agulha guiando-se pela visualização (Fig. 5-10). Um cateter inserido com sucesso na veia jugular interna direita de um adulto tem probabilidade excepcionalmente alta de estar corretamente posicionado na veia cava superior, acima do átrio direito. O acesso à veia femoral é uma opção atrativa como acesso venoso central inicial em pacientes chocados. As razões para selecionar a cateterização de uma veia femoral incluem a prevenção de lesão pulmonar e o menor risco de lesão arterial grave levanda a hemorragia.

Figura 5-10 Canulação da veia jugular interna direita, guiada por imagem ultrassonográfica da posição da veia jugular interna distendida com relação à artéria carótida comum.

São contraindicações para a punção de veia femoral o sangramento de ferimentos pélvicos ou de veia cava inferior e a trombose venosa. Os cirurgiões, em um caso complicado, com múltiplos fatores de risco, seguem a estratégia de primeiro cateterizar rapidamente a veia femoral para as primeiras 24 horas e, em seguida, quando o paciente estiver estável, inserir um novo cateter com técnica estéril ideal. A infecção associada ao cateter com bacteremia pode ser uma complicação com risco de vida da cateterização venosa central. Para diminuir o risco das infecções associadas aos cateteres, os cirurgiões devem inseri-los seguindo as precauções de barreira estéril máxima (isto é, usar com máscara e gorro, avental estéril e luvas, além de grandes campos estéreis).

Monitorização da Pressão Venosa Central e da Pressão no Cateter da Artéria Pulmonar

A monitorização da pressão venosa central pode ser útil durante a reanimação de pacientes selecionados em choque. O transdutor, usado para medir a pressão venosa central, é zerado em um ponto que fica 5 cm posterior ao esterno. Os pacientes em choque com pressão venosa central menor que 5 mmHg estão hipovolêmicos. Aqueles com pressão venosa central maior que 20 mmHg podem apresentar inúmeras disfunções, incluindo tamponamento cardíaco, embolia pulmonar aguda ou pneumotórax hipertensivo. Geralmente, as alterações na pressão venosa central em resposta a intervenções terapêuticas (p. ex., infusão de 250 ou 500 mL de uma solução cristaloide ou de uma unidade de hemácias) são mais úteis para o cirurgião que cuida de um paciente em choque do que um valor isolado.

Informações hemodinâmicas detalhadas podem ser obtidas em pacientes com cateteres na artéria pulmonar. Os cateteres de artéria pulmonar são passados a partir da veia cava superior, enquanto o cirurgião observa a pressão medida a partir de um sensor localizado na extremidade do cateter. Com o cateter na veia cava superior, o balão na ponta do cateter é insuflado e o cateter flutua através do átrio direito (contrações atriais de baixa pressão), do ventrículo direito (pressões maiores com as contrações ventriculares) e da valva pulmonar para a artéria pulmonar (indicada pela conversão da pressão final diastólica de perto de zero para nível mais alto). A continuação do avanço do cateter com o balão insuflado faz com que ele fique encunhado na artéria pulmonar. O traçado do registro da pressão torna-se achatado, uma vez que a pressão no vaso ocluído é equilibrada por meio da microcirculação pulmonar com a pressão atrial esquerda média. Os cateteres de artéria pulmonar são produzidos com um sensor de temperatura próximo à ponta, o que permite o uso de métodos de termodiluição para o cáculo do débito cardíaco. Além disso, os cateteres de artéria pulmonar são produzidos para incluir um feixe de fibra ótica que possibilita a avaliação contínua da saturação de oxigênio no sangue da artéria pulmonar. O leque de informações fornecidas pelos cateteres de artéria pulmonar permite que o cirurgião classifique o padrão hemodinâmico dos pacientes em choque e selecione o objetivo do tratamento. Podem ocorrer complicações sérias relacionadas com a passagem do cateter de artéria pulmonar, incluindo sangramento e pneumotórax associados à inserção do introdutor usado para colocar o cateter de artéria pulmonar na veia cava, arritmia, quando o cateter irrita o miocárdio, e perfuração da parede ventricular.

Talvez a complicação mais preocupante quanto ao uso de cateteres de artéria pulmonar seja a escolha de tratamentos desnecessários ou mesmo prejudiciais, feitos com o intuito de corrigir um valor hemodinâmico anormal medido com esse cateter. A relevância da informação a respeito dos cateteres de artéria pulmonar que é fornecida aos médicos e aos cirurgiões tem sido debatida. Martin e cols. relataram que os cateteres de artéria pulmonar foram informativos e forneceram detalhes fundamentais às decisões de tratamento.[28] Richard e coautores concluíram que a informação proveniente do uso rotineiro de cateteres de artéria pulmonar não é útil para ajudar os médicos a selecionar a terapia.[29] O ecocardiograma (ECG) transtorácico ou transesofágico é um exame diagnóstico alternativo que permite ao cirurgião avaliar, de maneira confiável, a função cardíaca em detalhes. Além disso, tem a vantagem de não requerer a inserção de cateteres venosos.

Os riscos associados aos cateteres venosos centrais são infecção e trombose. Os cateteres venosos centrais e de artéria pulmonar apresentam risco de 2% a 8% de infecção. O patógeno mais comum é o *Staphylococcus aureus*. Os pacientes com cateteres infectados podem desenvolver infecção de corrente sanguínea com bactérias ou fungos e choque séptico. Cuidados e técnicas aprimoradas podem reduzir o risco de infecções relacionadas com o cateter. O Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee of the Centers for Disease Control and Prevention publicou diretrizes para a redução de infecções, incluindo instruções a respeito das técnicas de inserção ideal, uso de clorexidine no preparo da pele e inserção de cateteres impregnados com agentes antimicrobianos.[30] A inserção de cateteres no interior de uma veia central pode levar a trombose venosa. Cateteres que permanecem na veia femoral por vários dias têm maior probabilidade de associação com trombose venosa no local de acesso do que aqueles inseridos através da veia subclávia.

CHOQUE HIPOVOLÊMICO

O choque hipovolêmico é uma síndrome caracterizada pela diminuição do débito cardíaco decorrente da redução do volume sanguíneo. Com a contração desse volume, menos sangue retorna ao coração, o volume diastólico final dos ventrículos direito e esquerdo reduz-se e ocorre hipotensão, quando o débito cardíaco apresenta queda para um valor crítico. Os cirurgiões deparam-se rotineiramente com choque hipovolêmico, sendo a hemorragia a causa específica mais frequente. Esse choque geralmente tem início rápido e sua gravidade pode ser definida em termos da proporção do déficit de volume sanguíneo. Os pacientes com perda de sangue superior a 40% do volume total estão em risco iminente de morte. Ocorre choque hipovolêmico se houver transferências significativas de líquido plasmático e proteína para os tecidos inflamatórios. Por exemplo, litros de líquido plasmático podem passar para a pele e o tecido subcutâneo nos pacientes com queimaduras de segundo grau em mais de 20% da superfície corpórea. A redução no volume intravascular é um fator que comumente contribui para a hipotensão em indivíduos com choque séptico. Os pacientes com peritonite após perfuração de úlcera duodenal acumulam vários litros de líquido inflamatório na cavidade peritoneal, a maior parte desviada do compartimento plasmático. Após o edema inflamatório, os pacientes hipovolêmicos podem apresentar nível alto de hematócritos, o que indica perda de volume plasmático. A perda substancial de líquido gastrointestinal pode causar choque hipovolêmico. Em pacientes com obstrução de intestino delgado, pode ocorrer choque hipovolêmico como resultado da passagem de líquido para o interior da luz intestinal.

O cirurgião que trata de um paciente em choque hipovolêmico depara-se com dois desafios concomitantes. Primeiro, deve restaurar o volume intravascular para valores normais. Segundo, precisa identificar a causa do choque hipovolêmico do paciente e decidir se é necessária a intervenção cirúrgica imediata. A

hipotensão é a marca registrada do choque hipovolêmico grave. Entretanto, ela desencadeia respostas compensatórias, incluindo a estimulação de reflexos neuroendócrinos. A resposta compensatória de um indivíduo em choque hipovolêmico acompanha a magnitude do déficit de volume sanguíneo. A vasoconstrição é causada por aumento do tônus simpático e liberação de HAD pela hipófise. Consequentemente, os pacientes podem estar em choque hipovolêmico ainda que apresentem pressão arterial média dentro da faixa normal. Riddez e cols. estudaram adultos normais com hemorragia controlada de 900 mL de sangue.[31] Esses investigadores realizaram medições seriadas do volume sanguíneo à medida que o restauravam, nesses pacientes, por meio da autotransfusão de líquido e proteína do interstício para o volume plasmático. Com base na diluição do hematócrito, estimaram que a passagem de líquido para o compartimento plasmático compensou até 50% do sangue perdido. Embora tenham sido feitos muitos estudos em modelos animais de choque hemorrágico, os resultados apresentam a limitação de que, na prática clínica, os pacientes em choque hipovolêmico são prontamente reanimados. Dessa maneira, a síndrome do choque hipovolêmico transforma-se, na maioria das vezes, em uma complexa condição fisiológica que reflete os efeitos mistos tanto do choque quanto do tratamento.

Choque Hemorrágico

O choque hemorrágico pode ser classificado em três graus de gravidade, com base na magnitude da perda sanguínea: choque compensado, choque descompensado e exsanguinação letal. A síndrome do choque compensado ocorre se a perda sanguínea for menor que 20% do volume total. Pacientes em choque compensado mantêm perfusão adequada do cérebro e do coração e pressão arterial média normal, porque a vasoconstrição mediada por reflexos neuroendócrinos diminui o fluxo de sangue para a pele e para o músculo esquelético. Os pacientes com choque leve a moderado compensado podem sobreviver sem grande esforço, se ingerirem líquidos. Aqueles com choque compensado que não puderem ingerir líquidos podem transferir fluidos dentro do compartimento do LEC. Os que apresentam déficit de menos de 20% do volume sanguíneo ao longo de um período de poucas horas podem ajustar o fluxo de líquidos através do compartimento intersticial linfático e obter a transferência final do interstício para o compartimento plasmático. Os pacientes com síndrome do choque descompensado encontram-se hipotensos após hemorragia aguda em que as perdas são equivalentes a 20% a 40% do volume de sangue. A magnitude da perda sanguínea em um homem de 70 kg corresponde a 1 a 2 litros de um volume total estimado de 5 a 6 litros. Os pacientes em choque descompensado não conseguem manter a pressão aórtica média pela vasoconstrição, têm débito cardíaco baixo, estão sujeitos ao estresse anaeróbico e apresentam acidose proporcional à gravidade do choque. Aqueles que permanecem em choque descompensado por horas estão em risco de morte. Já os que sofrem de hemorragia exsanguinante perdem rapidamente mais de 40% do volume sanguíneo e desenvolvem hipotensão profunda. Com a redução muito acentuada do fluxo de sangue para o cérebro, esses pacientes tornam-se comatosos em poucos minutos e morrem de parada cardíaca.

O conceito de que o choque hemorrágico tem três níveis de gravidade sugere que os cirurgiões devem escalonar a intensidade do tratamento, dependendo da gravidade da situação do paciente individual. Os pacientes em choque compensado podem ser prontamente reanimados pela infusão IV de soluções eletrolíticas balanceadas. Após a reanimação completa de hemorragia compensada, ocorre diluição das hemácias e a queda no hematócrito é inversamente proporcional ao volume de líquido necessário para restaurar o volume sanguíneo. Os pacientes em choque descompensado podem estar suscetíveis a anemia letal após reanimação e, por isso, precisam ser transfundidos com sangue para serem plenamente reanimados. Os pacientes com hemorragia exsanguinante não apenas precisam de transfusão maciça imediata, mas requerem, com frequência, pronta realização de um procedimento cirúrgico para controlar a hemorragia. Em última análise, a sobrevida de um paciente após qualquer categoria de choque hemorrágico requer que o local ou locais de hemorragia sejam identificados e o sangramento controlado.

Diagnóstico Clínico do Choque Hemorrágico

Os pacientes em choque hemorrágico são tratados de modo mais efetivo e bem-sucedido se o diagnóstico for prontamente estabelecido. As mortes evitáveis decorrentes de choque hemorrágico acontecem porque os cirurgiões não identificam os pacientes com sangramento que estão em choque compensado. Alterações nos sinais vitais são a principal indicação clínica de choque hemorrágico. A literatura médica descreve que os pacientes em choque hipovolêmico estão hipotensos e têm aumento da frequência cardíaca. Esses eventos fisiológicos refletem o aumento do tônus simpático mediado pelos barorreceptores e a estimulação da liberação de epinefrina. Sudorese e palidez cutânea causada por vasoconstrição nas artérias cutâneas são outros indicativos, no exame físico, da existência de choque hemorrágico. No choque grave, quando o fluxo sanguíneo para o cérebro diminui, um sinal ameaçador de que o paciente está próximo da morte é a presença de sintomas de isquemia cerebral, incluindo confusão mental, agitação e rebaixamento do nível de consciência.

Burri e cols. descreveram uma correlação entre a magnitude da perda sanguínea e a pressão arterial sistólica. A maioria dos pacientes que perdeu menos de 25% do volume sanguíneo apresentava pressão sistólica maior que 110 mmHg. Indivíduos com perda estimada de 25% a 33% do volume de sangue tinham pressão sistólica de aproximadamente 100 mmHg. Quando o volume da perda estimada foi superior a 33% do volume total, a maioria dos pacientes apresentava pressão sistólica menor que 100 mmHg. Entretanto, havia variação considerável nessa população.[32] Estudos clínicos com pacientes em choque hemorrágico após trauma determinaram que a frequência cardíaca não é um fator preditivo sensível de choque. Pode ocorrer taquicardia nos pacientes hipovolêmicos com aumento dos níveis circulantes de epinefrina. A *bradicardia*, definida como frequência cardíaca abaixo de 100 bpm, ocorre em pacientes com hipovolemia, uma vez que têm o tônus parassimpático muito aumentado e, em razão disso, diminuição da frequência cardíaca, mediada pelo vago. A taquicardia ocorre em pacientes traumatizados sem hipovolemia, porque estão com dor ou medo. As influências neuroendócrinas opostas com relação à frequência cardíaca explicam a razão pela qual o pulso não é nem um indicador sensível nem específico da gravidade do choque hemorrágico. Os sinais vitais em adultos jovens bem condicionados podem ser enganadores. Esses pacientes podem perder mais de 30% do sangue, com alteração pouco significativa nos sinais vitais. Nesses casos, há queda súbita da pressão arterial com perda posterior relativamente pequena do volume sanguíneo, quando os mecanismos compensatórios estiverem exauridos. Em contraste, nos pacientes com função cardíaca limítrofe, tratados com medicamentos vasodilatadores e β-bloqueadores, pode ocorrer hipotensão após hemorragia pouco significativa.[33] Desta forma os cirurgiões estabelecem o diagnóstico de choque hemorrágico em um paciente individual fazendo a revisão da evolução dos sinais vitais, não apenas um valor isolado, associada a exame físico sistemático e completo, para procurar por locais de perda sanguínea.

A acidemia é utilizada como medida da gravidade do choque hemorrágico. Ocorre, em particular, em pacientes com choque hemorrágico, levando-se em conta que a oferta de oxigênio é insuficiente para manter o metabolismo aeróbico. Um excesso de bicarbonato calculado na gasometria arterial de –10 mEq/L ou inferior no paciente hipovolêmico é sugestivo de que há choque descompensado e risco de morte, caso não seja feita a reanimação e implementada a terapia corretiva. Investigadores clínicos demonstraram, repetidamente, que a gravidade do choque hemorrágico em pacientes traumatizados relaciona-se com a extensão da acidemia, embora se debata se a medida mais informativa é o pH, o excesso de base calculado ou o lactato sérico. Nos pacientes com excesso de base inicial abaixo de –6 mmol/L e, em alguns aspectos mais importante do que o *status* ácido-básico inicial, cuja acidemia não foi corrigida em 24 horas, os índices de mortalidade ficaram acima de 50%. Os cirurgiões podem usar a gasometria arterial ou medidas consecutivas do lactato para monitorizar a recuperação do paciente da agressão anaeróbica de um episódio de choque hemorrágico.

Tratamento do Choque Hemorrágico

Os cirurgiões salvam as vidas dos pacientes em choque hemorrágico por meio de uma série de intervenções. Após assegurar acesso venoso confiável, são feitas as primeiras tentativas de reanimação com soluções eletrolíticas balanceadas. Os pacientes adultos que não respondem a 2 a 4 litros de solução eletrolítica balanceada (nas crianças administram-se 20 mL/kg) e continuam hipotensos normalmente precisam de transfusão sanguínea. O cirurgião deve identificar os potenciais locais de hemorragia ativa nos casos em que a hipotensão se reverte e decidir se é necessária a intervenção cirúrgica. A realização imediata de intervenções para fazer hemostasia é essencial a fim de garantir o sucesso do tratamento dos pacientes em choque hipovolêmico descompensado. Para a maioria dos pacientes em choque hemorrágico, a reanimação envolve apenas o restabelecimento do déficit de volume sanguíneo. Entretanto, o choque hemorrágico pode ocorrer em pacientes com disfunção cardíaca preexistente. Nesses casos, a monitorização contínua da resposta hemodinâmica permite que o cirurgião decida se a reanimação deve ser guiada pelo cálculo da pressão venosa central ou, nos pacientes complexos, pelo espectro de dados hemodinâmicos disponíveis através dos cateteres de artéria pulmonar. Os pacientes com comorbidades complexas e choque hemorrágico podem necessitar de intervenções farmacológicas. Além disso, a monitorização contínua de informações detalhadas nas horas após a recuperação do choque hemorrágico é útil na identificação de alterações nos reflexos mediados por barorreceptores em resposta à hipotensão. O tônus vascular de pacientes em choque hemorrágico aumenta e observou-se, em determinado estudo, que volta ao normal em 4 a 12 horas após um episódio de choque revertido pela reanimação.[34] Após o choque, os pacientes encontram-se suscetíveis a manifestar outros problemas com risco de vida. Podem ocorrer, também, disfunção e insuficiência de sistemas orgânicos (cardíaco, renal, pulmonar, neurológico). As razões para essa insuficiência orgânica incluem demora na reanimação ou reanimação incompleta do choque, lesão de reperfusão que provoca resposta inflamatória endógena exagerada ou aparecimento de infecção invasiva. Por isso, a sobrevivência de um paciente após um episódio de choque hemorrágico exige que o cirurgião tome uma série de decisões que incluem, mas não se limitam, a reanimação rápida, hemostasia oportuna e suporte da função orgânica pós-reanimação.

Há controvérsia sobre o momento da reanimação em pacientes com hemorragia ativa. Bickell e cols. estudaram as vantagens do retardo na reanimação em pacientes com ferimentos penetrantes de tronco e choque, comparando um grupo de pacientes nos quais a infusão IV de fluidos para reanimação do choque hemorrágico foi iniciada no pronto-socorro a outros que não receberam fluidos antes do início da operação para controle da hemorragia.[35] Nos casos em que a reanimação foi retardada, houve evolução melhor. A evolução pior dos pacientes nos quais a infusão IV de fluidos havia começado no pronto-socorro associava-se a maior balanço final positivo de líquido, de maneira que os pesquisadores formularam a hipótese de que o edema pode ter contribuído para a pior sobrevida e o maior número de complicações no grupo de pacientes reanimados precocemente. A reanimação hipotensiva tem sido defendida por outros pesquisadores clínicos, embora a maioria recomende que é melhor evitar qualquer hipotensão em pacientes com trauma fechado ou lesão cerebral. Todos esses estudos demonstraram que as tentativas de restaurar o volume sanguíneo na vigência de hemorragia ativa de vasos calibrosos é inútil e, possivelmente, prejudicial. A intervenção mais efetiva do cirurgião para um paciente em choque hemorrágico é realizar a hemostasia.

Persiste o debate acerca da composição da solução de reanimação ideal para o tratamento dos pacientes em choque hemorrágico. Uma experiência clínica substancial adquirida nos últimos 50 anos estabeleceu que a infusão rápida de soluções eletrolíticas isotônicas pode, efetivamente, reanimar grande proporção de pacientes em choque hemorrágico. Se grandes volumes de solução salina normal forem usados para reanimação, ocorre acidemia hiperclorêmica como resultado da substituição do bicarbonato no sangue perdido por cloreto. Diversos estudos clínicos demonstraram que a infusão de soluções eletrolíticas balanceadas (p. ex., Ringer lactato) resulta em menor déficit de bicarbonato. Frequentemente, são necessárias transfusões sanguíneas maciças em pacientes com hemorragia grave. Pode ocorrer coagulopatia como complicação da transfusão maciça e podem ser necessários determinados componentes sanguíneos (p. ex., fatores de coagulação, plasma fresco congelado, crioprecipitado e concentrado de plaquetas) para repor os fatores de coagulação, assim como para restaurar o volume de sangue. Soluções contendo coloides são defendidas como sendo superiores às soluções salinas isotônicas, porque maior quantidade do volume infundido permaneceria no compartimento sanguíneo. Schierhout e Roberts relataram uma revisão sistemática de 26 estudos controlados randomizados que compararam o uso da solução cristaloide à coloide em pacientes muito graves, incluindo pacientes em choque hemorrágico.[36] Os autores calcularam que a infusão de coloide associou-se a aumento de 4% no risco de morte e concluíram que as soluções de coloides não estão indicadas na reanimação dos pacientes em choque.

Uma proporção substancial dos casos tratados pelos cirurgiões por choque hemorrágico refere-se a pacientes traumatizados. O choque, nesses pacientes, em geral é um fenômeno complexo que envolve mais do que redução do volume sanguíneo por causa da hemorragia. Pode ocorrer hemorragia aguda significativa em um dos cinco locais: no tórax (identificada por radiografia de tórax), na cavidade peritoneal (identificada por ultrassonografia (US) abdominal, lavado peritoneal diagnóstico ou tomografia computadorizada [TC] de abdome), associada a fratura pélvica (sugerida por radiografia de bacia, mas identificada por TC de abdome e pelve), em fratura de ossos longos (identificada por radiografia) e para fora do corpo do paciente (por feridas). Os cirurgiões que avaliam um paciente traumatizado em choque precisam fazer, rapidamente, revisão sistemática para identificar o local do sangramento. Outras causas de choque em pacientes traumatizados são hemopneumotórax hipertensivo, que leva a alteração do retorno do sangue venoso para o tórax, tamponamento cardíaco e choque neuro-

gênico, causado por trauma raquimedular e perda do tônus simpático. Embora a maioria dos pacientes traumatizados com hipotensão necessite de que o volume sanguíneo seja restabelecido para valores normais, os cirurgiões devem manter-se vigilantes e buscar outras causas tratáveis de hipotensão.

Choque Exsanguinante e Cirurgia de Controle de Dano

O sucesso no tratamento do choque hemorrágico exsanguinante depende da capacidade de o cirurgião parar o sangramento. Muitos pacientes precisam de transfusão maciça e estão suscetíveis ao desenvolvimento de coagulopatia e hipotermia. Existem evidências convincentes de derivadas de múltiplas séries clínicas de que uma estratégia de controle do dano pode ser salvadora em pacientes com trauma grave. Com essa estratégia, o cirurgião limita a intervenção durante a primeira operação nos procedimentos para parar a hemorragia e permitir que o paciente seja reanimado do choque hemorrágico. No controle do dano, seleciona-se um ponto na primeira operação, quando os problemas básicos com risco de vida já foram tratados, e decide-se, então, suspender o procedimento e encaminhar o paciente à UTI, para reanimação e correção da temperatura corporal, da acidemia e dos distúrbios de coagulação. A coagulopatia é comum nos pacientes com choque hemorrágico exsanguinante, e a escolha do derivado sanguíneo apropriado para corrigir rapidamente os distúrbios de sangramento deve ser guiada por testes específicos da função de coagulação. Os produtos sanguíneos geralmente usados para a correção da coagulopatia incluem plasma fresco congelado, para reduzir a razão normalizada internacional (INR, *international normalized ratio),* crioprecipitado, para restaurar o fibrinogênio, e concentrado de plaquetas. Recentemente, relatos esporádicos de fatores pró-coagulantes sintéticos sugerem que haverá um papel crescente para os fármacos derivados de tecnologia recombinante.

Eventos após Reanimação do Choque

Após a reanimação dos pacientes em choque hemorrágico, a restauração do volume sanguíneo para valores normais pode não restabelecer a homeostase. A recuperação após um episódio de choque hemorrágico requer tempo. Tipicamente, à medida que a acidemia e o aumento do tônus simpático se dissipam, existe um período de várias horas em que é organizada a resposta inflamatória. Moore e cols. forneceram evidências de que, após um período de choque hemorrágico, o sistema imune do paciente é ativado e, se este for sujeito a nova agressão inflamatória, como redução cruenta e fixação interna de uma fratura em um caso de trauma, ou transfusão sanguínea, o sistema imune ativado responde de maneira exagerada.[26] A transfusão de hemácias e de outros produtos sanguíneos é tratamento comum, necessário para a reanimação de pacientes em choque hemorrágico. Existe debate a respeito do valor do hematócrito que o cirurgião deve usar como guia para transfusão. Os autores defenderam, em trabalhos publicados ao longo dos últimos 40 anos, que os pacientes sejam transfundidos após choque hemorrágico com o objetivo de manter a hemoglobina acima de 10 g/dL. Esse conceito foi superado nos últimos anos, e várias autoridades defendem que o gatilho ideal para desencadear a transfusão seja o nível de hemoglobina entre 6 e 7 g/dL. O motivo para baixar o limiar de transfusão foi apoiado por estudos recentes enfatizando que a transfusão sanguínea tem consequências imunológicas adversas.

Em uma sequência de trabalhos com grande população de pacientes tratados de choque hemorrágico, Lucas e Ledgerwood propuseram que os eventos ideais após a reanimação do choque hemorrágico devem corresponder a três fases.[37] A fase I começa no momento em que o paciente chega ao pronto-socorro. Termina quando acaba a intervenção cirúrgica ou o procedimento necessário para controle do sangramento. Durante essa fase, os pacientes tipicamente recebem líquidos e sangue para repor as perdas da hemorragia e pode haver contração do volume intersticial, à medida que ocorre deslocamento de líquidos para compensar o choque. A fase II inicia-se com o fim da operação e é caracterizada como um período em que é necessária a infusão de mais líquido do que o que é perdido. Nessa fase, os pacientes recebem primariamente soluções eletrolíticas balanceadas para manter a pressão de perfusão. Em geral, o débito urinário é baixo e os pacientes ganham peso. Pode haver retenção de líquidos durante a fase II equivalente a até 10% do peso corporal ideal. Usando métodos de distribuição de marcador, Lucas e Ledgerwood determinaram que, durante a fase II, a maioria do excesso de líquidos localiza-se no compartimento linfático intersticial do LEC. A fase final corresponde à recuperação. Durante a fase III do modelo de Lucas e Ledgerwood de eventos pós-reanimação, os pesquisadores observaram que os pacientes que se estavam recuperando de suas lesões normalmente tinham diurese na qual o excesso de líquidos ganhos durante a fase II era excretado como urina. A diurese é normalmente espontânea. Entretanto, em pacientes com insuficiência cardíaca preexistente, pode ser necessário estimular a diurese da fase III com um diurético como a furosemida. Em estudo detalhado de um grande grupo de pacientes que se recuperaram de choque hemorrágico, Lucas e Ledgerwood demonstraram que aqueles que permanecem em choque após a infusão inicial de solução salina isotônica provavelmente têm sangramento ativo. Esses pacientes necessitam de um procedimento terapêutico para controlar o sangramento, assim como de transfusão sanguínea. O passo a passo com relação à transfusão sanguínea e à coagulopatia será discutido detalhadamente em outro capítulo deste livro.

Síndrome Compartimental Abdominal

Em pacientes que receberam grandes quantidades de líquido durante a reanimação do choque hemorrágico, pode ocorrer síndrome compartimental abdominal (SCA).[38] Pacientes com SCA têm volume excessivo de água dentro do abdome, tipicamente líquido intersticial na parede do intestino, mesentério e omento, mas também pode haver ascite ou distensão de alças intestinais. O problema da SCA é que o aumento da pressão dentro da cavidade abdominal leva a disfunção orgânica. À medida que a pressão do compartimento abdominal aumenta, o fluxo sanguíneo para as vísceras da cavidade peritoneal diminui. As razões pelas quais a SCA se desenvolve incluem acúmulo súbito de ascite, edema intestinal excessivo, sangramento para a cavidade peritoneal ou para o retroperitônio e distensão de alças intestinais por gases. Pode ocorrer SCA secundária em pacientes com lesão ou infecção fora do abdome após infusão maciça de líquidos para reanimação. Os sinais de que está ocorrendo SCA são baixo débito urinário, abdome tenso e duro ou desconforto respiratório no paciente em ventilação espontânea ou aumento do pico de pressão nas vias aéreas no paciente em ventilação mecânica. O diagnóstico de SCA é confirmado pelo cálculo da pressão dentro da bexiga como indicador da pressão abdominal. A pressão abdominal pode ser convenientemente determinada à beira do leito pela medição da altura da coluna de urina acima da sínfise púbica (Fig. 5-11). Os pacientes com SCA precisam de descompressão. O risco de um paciente desenvolver SCA após laparotomia pode, frequentemente, ser antecipado pela extensão do edema visceral e pelo aumento da pressão inspiratória final durante a tentativa de fechar o abdome. Nesses pacientes de alto risco, o cirurgião deve evitar a SCA escolhendo um método de fechamento do abdome sem tensão.

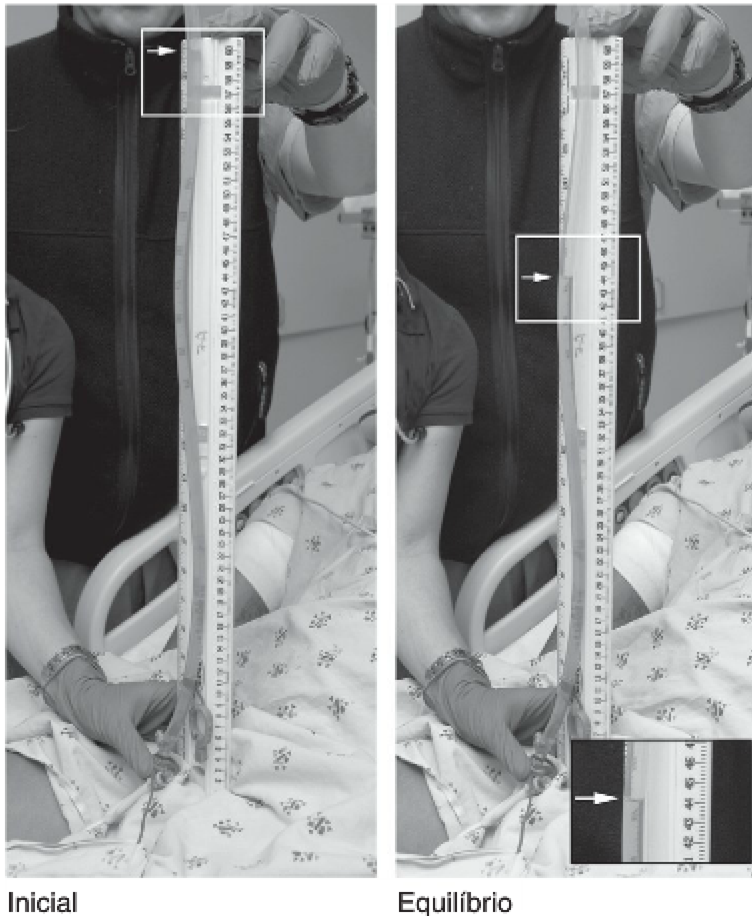


Figura 5-11 O cálculo da altura de uma coluna de urina acima da sínfise púbica é um método direto e confiável de determinar se um paciente apresenta elevação da pressão na bexiga relacionada com síndrome compartimental abdominal. À *esquerda*, o tubo da sonda vesical, cheio de urina, é inicialmente elevado junto à régua, que está apoiada sobre a sínfise púbica do paciente. À *direita*, o menisco de urina estabilizou-se na altura em que o menisco flutua com a ventilação. Os pacientes com altura da coluna de urina abaixo de 20 cm não evidenciam síndrome compartimental abdominal. Aqueles com altura da coluna de urina entre 20 e 30 cm estão em risco. Já os com coluna acima de 30 cm apresentam risco elevado, e a maioria daqueles com altura da coluna de urina acima de 40 cm necessita de intervenção para reduzir a pressão do compartimento abdominal.

CHOQUE SÉPTICO

O choque associado à síndrome de sepse é uma causa comum de morte nas UTIs cirúrgicas. Estima-se que, em 2001, foram internados 700 mil pacientes com sepse, dos quais 210 mil morreram. A sepse é um problema particularmente desafiador em pacientes mais velhos e, como a proporção da população idosa dos Estados Unidos está crescendo, é razoável os cirurgiões esperarem que, no futuro, terão de cuidar de mais pacientes em choque decorrente de sepse. Os cirurgiões que tratam de pacientes com choque séptico precisam considerar várias questões. Primeiro, prescreve-se a administração de líquidos e, se necessário, de substâncias vasoativas apropriadas para reanimar o paciente chocado. Segundo, seleciona-se um agente antimicrobiano que atue sobre as bactérias que estão causando a infecção. Terceiro, é necessário decidir se o paciente precisa de intervenção cirúrgica para controlar o foco da sepse. Finalmente, é feita a prescrição de outros medicamentos, consistentes com as diretrizes baseadas em evidências para o tratamento dos pacientes com sepse com risco de vida.

Quadro 5-3 Critérios para as Quatro Categorias de Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica

Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS)

Dois ou mais dos seguintes:

- Temperatura (central) acima de 38°C ou abaixo de 36°C
- Frequência cardíaca >90 bpm
- Frequência respiratória >20 respirações/min em pacientes ventilando espontaneamente ou $PaCO_2$ <32 mmHg
- Leucócitos >12.000 células/mm³ ou <4.000 células/mm³ ou >10% de células jovens (bastonetes) no sangue periférico

Sepse

Mesmos critérios da SRIS, mas com foco de infecção claramente estabelecido

Sepse Grave

Sepse associada a disfunção orgânica e hipoperfusão

Indicadores de hipoperfusão:

- Pressão arterial sistólica <90 mmHg
- Queda >40 mmHg da pressão arterial sistólica normal
- Acidemia láctica
- Oligúria
- Alterações agudas do nível de consciência

Choque Séptico

Pacientes com sepse grave que:

- Não respondem à infusão intravenosa de líquido para reanimação
- Precisam de agentes inotrópicos ou vasopressores para manter a pressão arterial sistólica

Os humanos respondem a infecções invasivas com uma resposta imunológica que envolve múltiplos mediadores. Esses mediadores ativam os processos inflamatórios do paciente para destruírem os organismos no local da infecção. Podem causar, também, danos aos órgãos do indivíduo, caso produzam síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) exagerada. Em 1992, Bone e cols. organizaram uma conferência de consenso a respeito da lesão orgânica causada pela ativação exagerada da resposta inflamatória endógena (Quadro 5-3).[39] Definiram quatro síndromes clínicas relacionadas com a sepse que foram definidas em termos fisiopatológicos como uma hierarquia correspondendo a quatro degraus de respostas inflamatórias exageradas crescentes. A primeira categoria de SRIS é causada por mediadores liberados por linfócitos, macrófagos, granulócitos e células do endotélio vascular. Essas células imunológicas ativadas liberam citocinas, enzimas e radicais de oxigênio que são benéficos, pois podem destruir os microrganismos invasores. Os mediadores imunológicos também iniciam as cascatas da coagulação, amplificam a liberação de outras citocinas e agentes vasoativos e aumentam a permeabilidade da membrana capilar. Os indivíduos com SRIS têm febre, taquicardia e taquipneia. A SRIS ocorre em pacientes com ou sem infecção confirmada por cultura positiva. Por exemplo, pode ocorrer em resposta a agressões estéreis de pancreatite, pneumonia aspirativa e queimadura. Para se encaixar nos critérios de SRIS, os pacientes devem apresentar duas ou mais condições clínicas identificadas na conferência de consenso e posteriormente validadas por

estudos clínicos. Os pacientes são classificados como tendo o segundo nível de resposta inflamatória sistêmica – sepse – se satisfizerem os critérios de SRIS e tiverem um foco de infecção confirmado. Embora, na maioria dos casos de sepse, os microrganismos invasores sejam bactérias, ela também pode ocorrer em pacientes com infecções causadas por fungos, vírus e parasitas. Os pacientes atendem aos critérios de sepse grave, o terceiro nível de resposta sistêmica, se tiverem infecção estabelecida e desenvolverem hipotensão. Aqueles com sepse grave podem ter evidência de disfunção orgânica, incluindo lactiacidemia, oligúria e rebaixamento do nível de consciência. Os cirurgiões tratam a hipotensão dos pacientes com sepse grave pela infusão IV de soluções eletrolíticas balanceadas. Os pacientes com sepse grave que respondem a reanimação com líquidos têm aumento da pressão arterial associado a melhora correspondente da função orgânica. O choque séptico é o quarto nível e a categoria mais grave de SRIS. Satisfazem os critérios de choque séptico os pacientes com sepse grave que permanecem hipotensos mesmo após a infusão IV de líquidos. Os pacientes em choque séptico precisam da infusão IV de substâncias vasoativas para restabelecer a pressão de perfusão. A disfunção orgânica em pacientes com choque séptico pode evoluir para falência orgânica.[40] Os pacientes com SRIS apresentam risco de vida. O risco de morte em pacientes com sepse equivale a 16%. Naqueles com sepse grave ou choque séptico, é igual a 20% e maior que 46%, respectivamente (Tabela 5-6). Dos pacientes com critérios para SRIS, dentro de 1 mês, 55% progrediram e satisfizeram aos critérios de sepse; em 35% dos pacientes com SRIS, ocorreu sepse grave; e dos que apresentavam sepse grave, 15% evoluíram para choque séptico. Os cirurgiões que tratam de pacientes com infecção grave devem selecionar e iniciar a terapia antibiótica baseando-se em padrões clínicos e antes de terem o resultado da cultura e do antibiograma. A identificação do padrão de infecção em um paciente pode ajudar na seleção empírica de antibióticos. Os quatro locais mais prevalentes de infecção em pacientes na UTI com infecção grave são, em ordem de prevalência, pulmões, corrente sanguínea, trato genitourinário e feridas intra-abdominais. Deve-se fazer rotineiramente cultura desses locais antes da administração de antibióticos. Em pacientes com sepse ou sepse grave, as hemoculturas foram positivas em 17% dos pacientes com sepse, em 25% dos pacientes com sepse grave e em 69% dos pacientes com choque séptico. Em uma coorte de pacientes com sepse grave e choque séptico que também apresentavam hemocultura positiva, 44% tinham espécies Gram-positivas; 44%, Gram-negativas, 3% apresentavam fungemia (apenas espécies de *Candida*) e os 9% restantes, flora mista. Os três principais organismos Gram-positivos foram *S. aureus, Enterococcus* e *Staphylococcus* coagulase-negativa. As três espécies Gram-negativas mais prevalentes foram *Escherichia coli, Klebsiella* e *Pseudomonas aeruginosa*. Os organismos com maior probabilidade de serem encontrados em culturas de pacientes infectados em uma determinada UTI são amplamente determinados pelas espécies bacterianas e fúngicas endêmicas naquela unidade. Os cirurgiões que tratam de um paciente com sepse grave e choque séptico inicialmente devem prescrever antibióticos de amplo espectro que possuam grande chance de serem efetivos. A terapia antifúngica empírica deve ser incluída em pacientes imunodeprimidos que receberam previamente tratamento com antibióticos. Deve-se ajustar a terapia antibiótica, uma vez que os resultados das culturas revelem as características específicas do organismo infectante.

Tabela 5-6 Categorias de Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica em 857 Pacientes Tratados em Ambiente de Terapia Intensiva Cirúrgica

	CULTURA POSITIVA*	CULTURA NEGATIVA*	MORTALIDADE (%)†
Sepse	305	165	16-10
Sepse grave	260	130	20-16
Choque séptico	40	22	46

*Indica a densidade de incidência como episódios por 1.000 pacientes/dia.
†Índices de mortalidade para os subgrupos com culturas positiva e negativa.

Adaptado de Rangel-Frausto MS, Pitter D, Costigan M, et al: The natural history of the systemic inflammatory response syndrome. JAMA 273:117, 1995.

Tratamento da Hipotensão na Sepse Grave e no Choque Séptico

A fisiopatologia do choque na sepse é multidimensional e complexa em razão da interação de múltiplos eventos fisiológicos e inflamatórios (Fig. 5-12). A maioria dos pacientes com sepse grave ou choque séptico tem hipotensão associada à vasodilatação arterial.[40] Apenas minoria dos pacientes em choque séptico encontra-se hipovolêmica, como resultado do edema inflamatório ou da perda de fluidos, tendo um padrão hemodinâmico de vasoconstrição acentuada e choque de baixo fluxo (Tabela 5-7). Em geral, os pacientes com choque séptico e vasodilatação têm débito cardíaco equivalente a duas vezes ou mais o valor normal, associado a pressão arterial média menor que 65 mmHg. A redução da RVS nesses pacientes é atribuída à vasodilatação em órgãos com alta densidade capilar, como a pele e o músculo esquelético. Evidência experimental indica que a produção excessiva de óxido nítrico, um potente vasodilatador, é um mecanismo primário do padrão de baixa RVS nos pacientes com choque séptico. Em virtude da indução de um potente sistema enzimático, os pacientes com sepse grave e choque séptico produzem grandes quantidades de óxido nítrico e elevadas concentrações de óxido nítrico geradas próximo ao músculo liso vascular superam os efeitos vasoconstritores dos hormônios endógenos (catecolamina α-adrenérgica, angiotensina II e vasopressina). O óxido nítrico é um vasodilatador potente, porém fugaz. Em estudos clínicos, o tratamento dos pacientes com choque e vasodilatação por meio de inibidores da síntese de óxido nítrico não melhorou o desfecho.[40] São necessárias mais pesquisas para identificar tratamentos que efetivamente modifiquem a influência adversa do óxido nítrico no choque séptico.

A hipotensão persistente e profunda em pacientes sépticos que se enquadram nos critérios de sepse grave ou choque séptico é tratada inicialmente com a infusão IV de soluções isotônicas de cristaloides para expandir o volume intravascular. A escolha do volume do líquido a ser infundido e da substância vasoativa é guiada pela monitorização hemodinâmica invasiva, incluindo cateteres de artéria pulmonar. Administram-se líquidos IV até que a pressão encunhada de artéria pulmonar seja estabilizada entre 15 e 20 mmHg. Os pacientes em choque séptico devem ser transfundidos com concentrados de hemácias se o nível de hemoglobina se reduzir para menos de 7 g/dL. Aqueles que recebem soluções eletrolíticas balanceadas podem precisar de grandes volumes. Acredita-se que os pacientes em choque séptico tenham aumento da permeabilidade da membrana microvascular e precisem da infusão de cristaloides em quantidades equivalentes a 10% do peso corporal para restaurar a pressão venosa central. Choi e coautores relataram que, em uma detalhada revisão da literatura a respeito do tópico reanimação com coloide *versus* cristaloide, não houve diferenças nos resultados.[41]

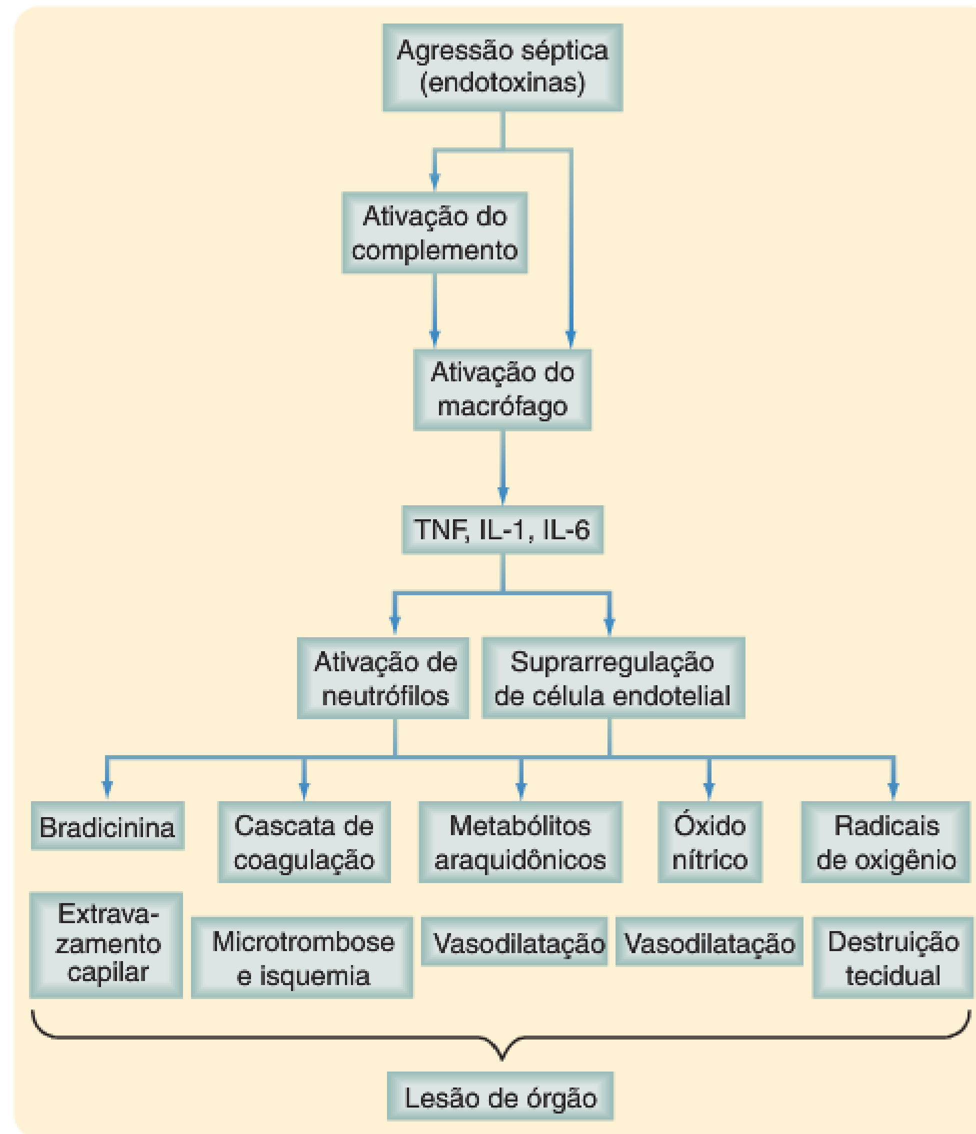


Figura 5-12 Choque séptico mediado pela cascata inflamatória. IL-1, interleucina 1; TNF, fator de necrose tumoral.

Tabela 5-7 Características Hemodinâmicas dos Pacientes em Choque Séptico*

CARACTERÍSTICAS	MÉDIA	MÍNIMO	MÁXIMO
Frequência cardíaca (bpm)	121	47	142
PAM (mmHg)	60	48	66
PECP (mmHg)	14	8	20
IC (L/min/m²)	4,2	3,0	5,6
IRVS (dinas/cm⁵/s/m²)	868	675	1.110
Oferta de O_2 (mL/min/m²)	498	344	573
Consumo de O_2 (mL/min/m²)	141	101	183

*Média dos valores médios relatados em 11 trabalhos que descrevem os achados em pacientes com sepse grave ou choque séptico.

IC, índice cardíaco; PAM, pressão arterial média; consumo de O_2, índice cardíaco multiplicado pelo conteúdo arterial de oxigênio menos o conteúdo venoso de oxigênio; oferta de O_2, índice cardíaco multiplicado pelo conteúdo arterial de oxigênio; PECP, pressão encunhada de capilar pulmonar; IRVS, índice de resistência vascular sistêmica, calculado como a média da pressão arterial sistêmica menos a pressão atrial direita dividida pelo índice cardíaco.

Os pacientes com sepse grave e choque séptico têm alteração da função cardíaca. Parrillo e cols. identificaram disfunção ventricular dilatada direita e esquerda em pacientes com choque séptico (Fig. 5-13). Os pacientes em choque séptico que recebem expansão adequada do volume intravascular e permanecem hipotensos devem ser tratados com a infusão de duas categorias de agentes vasoativos: substâncias inotrópicas e vasoconstritoras. Dopamina, norepinefrina e epinefrina são três fármacos administrados a pacientes em choque séptico como agentes inotrópicos. O aumento da pressão arterial média, do índice de trabalho sistólico cardíaco ou do índice cardíaco são indicadores de que essas substâncias tiveram influência favorável na contratilidade cardíaca. A taquicardia é uma complicação comum da infusão de agentes inotrópicos em pacientes em choque séptico. A infusão de fármacos vasoconstritores em pacientes com choque séptico tem sido descrita como método efetivo para melhorar a pressão arterial média. Os cirurgiões que infundem agentes vasoconstritores para tratamento do choque séptico podem monitorizar a RVS calculada, para avaliar a resposta do paciente. Os vasoconstritores são infundidos para alcançar índice de RVS acima de 500 dinas/cm⁵/s/m². Para induzir vasoconstrição mediada por receptores α-adrenérgicos, são administradas norepinefrina e fenilefrina. Em pacientes que permanecem vasodilatados mesmo após a infusão de agentes α-adrenérgicos, existem observações clínicas publicadas relatando que a vasopressina pode

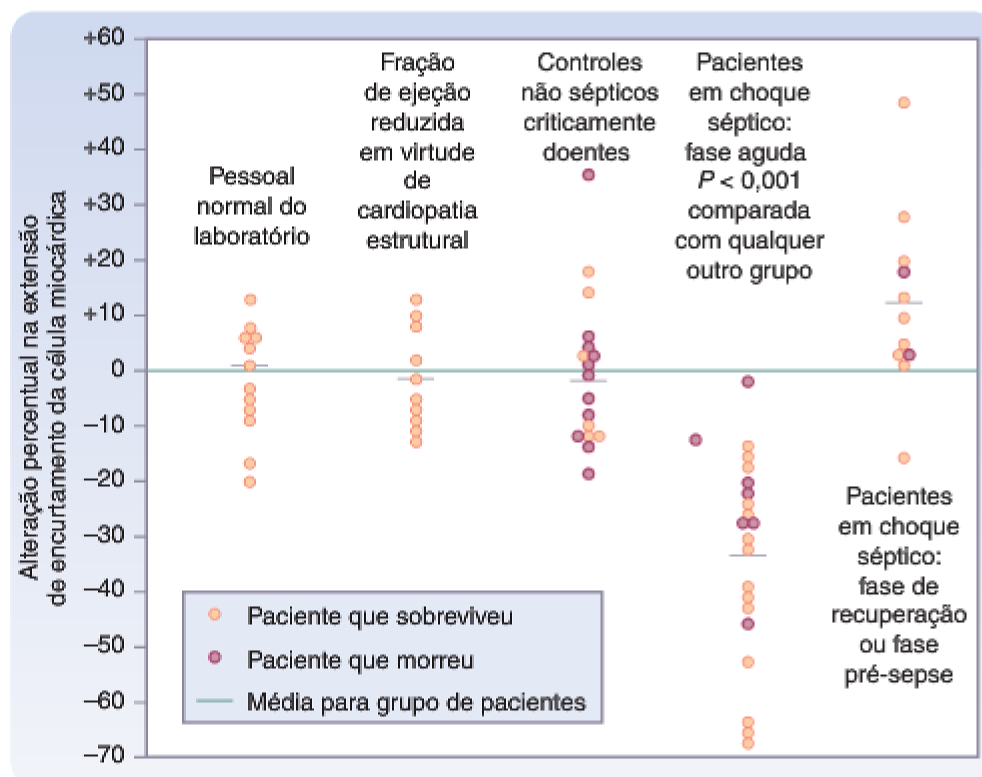


Figura 5-13 **Supressão da função celular miocárdica especificamente pelo soro de pacientes em choque séptico.** (De Parrillo JE, Burch C, Shelhamer JH, et al: A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock: Septic shock patients with a reduced ejection fraction have a circulating factor that depresses in vitro myocardial cell performance. J Clin Invest 76:1539-1553, 1985. Copyright 1985, Journal of Clinical Investigation. Reprodução com permissão no formato livro-texto via Clearance Center.)

aumentar a RVS e restaurar a pressão de perfusão nos casos de choque séptico refratário com vasodilatação. Embora os agentes vasoconstritores possam aumentar a pressão arterial média, os cirurgiões que os utilizam no tratamento devem monitorizar continuamente os pacientes, porque, à medida que a infecção começa a ficar sob controle e diminuem os níveis de mediadores inflamatórios na corrente sanguínea, a necessidade de vasoconstritores também se torna menor. Os pacientes em choque séptico podem sofrer lesões orgânicas sérias (rim, fígado, pele e músculo esquelético) durante o tratamento com agentes vasoconstritores. Os cirurgiões devem procurar por evidências de melhora na perfusão, como resolução da acidemia e melhora do fluxo urinário, pois a evidência de que o choque está sendo resolvido proporciona a oportunidade de suspender a administração de agentes vasoconstritores.

Múltiplos estudos clínicos publicados na literatura médica relataram que uma substância vasoativa específica ou a combinação de agentes vasoativos melhora a evolução dos pacientes em choque séptico.[40] Foi relatado repetidamente que a norepinefrina é efetiva no aumento da pressão arterial dos pacientes em choque séptico. Observou-se, em estudos clínicos, que a infusão de norepinefrina causa, primariamente, um efeito vasoconstritor mediado por receptores α-adrenérgicos que aumenta a RVS. A infusão de norepinefrina induz vasoconstrição na pele e no músculo esquelético, aumentando a pressão aórtica média e melhorando, consequentemente, as circulações renal, cerebral e cardíaca. Alguns estudos sugeriram melhores resultados quando a norepinefrina é combinada com um inotrópico como dopamina ou dobutamina. Uma alternativa à norepinefrina bem-sucedida no aumento da RVS em pacientes com choque séptico é a fenilefrina, que apresenta apenas efeito α-adrenérgico. Geralmente infundida em doses de 1 a 20 μg/min, a epinefrina age como um potente agonista α- e β-adrenérgico. Os pacientes em choque séptico tratados com epinefrina demonstraram melhora no *status* hemodinâmico como resultado tanto do aumento da atividade inotrópica quanto da vasoconstrição (Tabela 5-5). A dopamina é um agente inotrópico efetivo em pacientes selecionados. Levy e cols. sugeriram que a falta de resposta à dopamina é um meio valioso de identificar o subgrupo de pacientes em choque séptico que apresentam risco de morte muito elevado.[42] Foi estabelecida uma diretriz acerca do uso de substâncias vasoativas em pacientes com choque séptico, com base nos resultados de vários estudos clínicos elaborados para determinar se a infusão de pequenas doses de dopamina reduz o risco de insuficiência renal. Esses estudos foram negativos, e as diretrizes atuais fundamentadas em evidências afirmam que a infusão de baixas doses de dopamina não deve ser usada como agente de proteção renal.[40] Uma minoria de pacientes com choque séptico tem resposta vasoconstritora mínima ou nula a agentes α-adrenérgicos. Demonstrou-se que a vasopressina é um agente vasoconstritor alternativo nos pacientes com choque refratário. Ela causa contração do músculo liso vascular, ligando-se aos receptores V1 na superfície das células musculares lisas. Esse mecanismo distingue-se do efeito mediado por receptores α-adrenérgicos, representando uma razão pela qual a vasopressina pode aumentar a RVS. Vários estudos clínicos sugeriram que os níveis sanguíneos circulantes de vasopressina estão suprimidos em pacientes com sepse grave e choque séptico.

Foram publicados muitos relatos a respeito da variedade de medicações usadas para fornecer suporte hemodinâmico aos pacientes em choque séptico (Tabela 5-5), e estudos randomizados controlados apontaram que uma substância específica ou uma combinação de agentes é mais eficaz em determinados subgrupos de pacientes. A conclusão dos múltiplos estudos com fármacos relatados na literatura é que a resposta de um paciente individual a um agente específico geralmente é previsível, mas

nem sempre consistente com a resposta esperada. Os cirurgiões que realizam tratamento com agentes vasoativos devem monitorizar a resposta hemodinâmica inicial, ajustar a dose para obter o efeito desejado e preparar-se para interromper o tratamento com um fármaco e iniciar outro. Assim, durante a reanimação, deve-se monitorizar a resposta hemodinâmica e ajustar o tratamento, de acordo com a indicação. Um estudo randomizado controlado mostrou evidências de que a reanimação imediata agressiva de pacientes em choque séptico aumenta a sobrevida. Rivers e cols. observaram que os pacientes em choque séptico levados ao pronto-socorro beneficiaram-se com a implantação bem-sucedida de um protocolo direcionado para conseguir rapidamente equilibrar a oferta de oxigênio com a demanda.[43] Nesse protocolo, os pacientes eram reanimados dentro das primeiras 6 horas da chegada ao pronto-socorro e comparados àqueles cuja reanimação se iniciou quando foram internados na UTI. O índice de mortalidade nos pacientes do protocolo foi 30%, menor do que os 45% do grupo-controle. Os pacientes em choque decorrente de sepse que foram reanimados de acordo com um protocolo eficiente foram protegidos de agressão prolongada, evitando-se lesão celular irreversível. Os princípios que guiam a reanimação no choque séptico devem incluir o ajuste na infusão de líquidos, a seleção de substâncias vasoativas e a modulação das doses destas, com base na resposta individual de cada paciente (Quadro 5-4). Desta forma, a monitorização hemodinâmica invasiva é essencial nos pacientes complicados, para determinar a efetividade das intervenções direcionadas para restaurar a oferta de oxigênio aos tecidos. Como consideração final, no tratamento de qualquer paciente em choque séptico, a reanimação frequentemente é inútil sem o tratamento efetivo da causa da sepse. A sobrevida após um episódio de sepse depende, em geral, da execução imediata e efetiva de um procedimento cirúrgico.

Quadro 5-4 Protocolo de Reanimação em Pacientes Adultos Hipotensos com Suspeita de Sepse

Faça cultura dos líquidos corporais relevantes, incluindo o sangue.

Infunda solução de eletrólitos balanceada de 500 mL/15 minutos. Monitore a resposta da pressão arterial sistólica.

Insira cateter venoso central ou de artéria pulmonar.

- Se após *bolus* de 500 mL de solução salina, o paciente continuar hipotenso e a PVC de <8-12 mmHg ou a PEAP de <8-12 mmHg, deve-se administrar outro *bolus* de 500 mL de volume; repetir, se necessário.
- Caso a PVC seja >15 ou a PEAP se situe entre 15-20 e o paciente permaneça hipotenso (<65 mmHg), deve-se iniciar a administração de substância inotrópica – dobutamina ou dopamina. O objetivo é obter pressão arterial sistêmica média >65 mmHg e pulso <120 bpm.

Calcule o índice cardíaco e a resistência vascular sistêmica.

- Se, após a administração de volume e substância inotrópica, a RVS for <600, deve-se administrar vasopressor – norepinefrina ou vasopressina – para aumentar a RVS.

É necessário monitorizar a saturação de oxigênio venoso misto e o débito urinário, como indicação de que as intervenções terapêuticas melhoraram a perfusão.

PVC, pressão venosa central; PEAP, pressão encunhada de artéria pulmonar; RVS, resistência vascular sistêmica.

Imunomodulação e Tratamento Anti-inflamatório da Sepse Grave e do Choque Séptico

Foi feito um esforço considerável de pesquisa clínica para determinar se o alto risco de morte em pacientes com sepse grave ou choque séptico pode ser reduzido pela administração de agentes anti-inflamatórios. Essa hipótese consiste em que, levando-se em conta que a SRIS começa como parte de uma resposta imune exagerada à infecção, os pacientes que estavam em risco de lesão orgânica poderiam ser poupados por meio do tratamento com agente anti-inflamatório. A maioria dos estudos não encontrou nenhum benefício claro em termos de sobrevida. Deans e cols. relataram uma revisão de 27 estudos randomizados controlados nos quais foram avaliadas terapias anti-inflamatórias específicas para um mediador.[44] Entre os estudos individuais ou mesmo grupos de estudos que examinaram agentes similares, essas terapias não mostraram eficácia. Entretanto, em metanálise aplicada ao conjunto dos 27 estudos, detectou-se pequena melhora significativa na sobrevida. Em análises mais detalhadas de subgrupos de pacientes, Deans e cols. observaram que os benefícios dos agentes anti-inflamatórios direcionados parecem ocorrer apenas nos casos de choque séptico com alto risco de morte. Os pacientes envolvidos que evidenciavam baixo risco de morte ou não se beneficiaram ou talvez tenham sido prejudicados pelo tratamento com essas substâncias. Os pesquisadores sempre expressaram a preocupação de que um risco associado ao uso de substâncias anti-inflamatórias pudesse ser a supressão da capacidade de eliminar a infecção. Embora nenhuma evidência de nenhum dos múltiplos estudos sobre agentes anti-inflamatórios tenha mostrado que o tratamento com um agente específico seja efetivo na redução do risco de morte ou complicações, é razoável antecipar que novas pesquisas identificarão subgrupos específicos de pacientes em choque séptico que serão beneficiados com a terapia direcionada.

Foi demonstrado que a terapia anticoagulante é efetiva em pacientes com choque séptico.[44] A associação entre ativação das cascatas da coagulação em pacientes com sepse grave e choque séptico e evidência à autópsia de microtrombos difusos levaram os pesquisadores a elaborar a hipótese de que agentes anticoagulantes poderiam melhorar a evolução dos pacientes de alto risco. Embora diversos agentes anticoagulantes tenham sido avaliados em grandes estudos randomizados controlados, a administração de drotrecogina alfa (ativada) (proteína C ativada) foi responsável por melhorar os índices de sobrevida hospitalar. Os pacientes com maior disfunção no momento do tratamento com proteína C ativada foram o grupo que apresentava maior probabilidade de se beneficiar dessa nova e custosa forma de terapia. Os subgrupos de pacientes sépticos que obtiveram benefícios foram os que evidenciavam risco de morte elevado. Foram feitas duas outras observações a respeito da proteína C ativada. Primeiro, os pacientes tratados com heparina no início da terapia não demonstraram redução no risco de morte. Segundo, nas análises de sobrevida no seguimento a longo prazo, em 1 ano, o risco de morte estava aumentado em pacientes tratados com proteína C ativada se, no início do estudo, esse risco equivalia a menos de 25%, com base no escore APACHE (Acute Physiology, Age, and Chronic Health Evaluation). Com o aumento da experiência clínica com a proteína C ativada, observou-se risco de sangramento grave como complicação, assim como foi sugerido que o tratamento precoce (dentro de 24 horas) é benéfico. Repetindo a conclusão a respeito da terapia anti-inflamatória, são necessárias mais pesquisas para identificar os subgrupos de pacientes a serem beneficiados com a neutralização dos eventos pró-coagulantes induzidos pela sepse.[44]

Estudos randomizados controlados demonstraram que pacientes em choque séptico tiveram melhora na sobrevida quando recebiam glicocorticoides em doses fisiológicas. Há evidência indicando que um subgrupo de pacientes em choque séptico tem alteração da resposta adrenal ao aumento do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e, consequentemente, insuficiência adrenal associada à sepse. Em diversos estudos, o uso de cortisol IV na dose de 100 mg a cada 8 a 12 horas, diminuindo ao longo de 5 a 11 dias, foi benéfico, pois essa dose compensa os baixos níveis plasmáticos de cortisol decorrentes da supressão da função adrenocortical induzida pela sepse. Os pacientes tinham as doses de cortisol diminuídas gradativamente durante o tratamento. Debate-se se a terapia de reposição de cortisol em pacientes com choque séptico dependente de vasopressores deve ser guiada pela resposta do paciente ao teste de estimulação pela corticotropina. Defensores do teste de estimulação com 250 μg de corticotropina relatam que os pacientes que não respondem, sendo a falta de resposta definida como aumento no cortisol sérico menor que 9 μg/dL, devem receber o tratamento completo com glicocorticoides, ao passo que os que respondem, ou seja, atingem aumento maior que 9 μg/dL no cortisol, não precisam de suplementação. As diretrizes atuais a respeito do tratamento dos pacientes com choque séptico dependente de vasopressores indicam que os pacientes devem receber suplementação com glicocorticoides, independentemente da resposta ao teste de estimulação com corticotropina.[44] Benefícios adicionais são obtidos em muitos pacientes pela adição de mineralocorticoides, fludrocortisona por via enteral, na dose de 50 μg/dia, durante 7 dias, ao suplemento IV de hidrocortisona. Com base nos dados publicados atualmente, os pacientes com sepse grave, mas que não estão em choque séptico, não devem receber hidrocortisona.

Em um grupo de pacientes muito graves, Van den Berghe e cols. demonstraram que um protocolo de infusão de insulina IV para manter os níveis de glicemia rigorosamente controlados entre 80 e 110 mg/dL demonstrou vários benefícios.[45] O grupo de pacientes de controle rigoroso foi comparado aos pacientes que recebiam insulina apenas quando a glicemia ultrapassava 215 mg/dL. Os benefícios no grupo estritamente controlado incluíram menos disfunção orgânica, menor prevalência de infecção grave e melhora na sobrevida. Um benefício da infusão de insulina pode ser o fato de mais glicose ganhar acesso ao citosol e manter a função celular.

CHOQUE CARDIOGÊNICO

O choque cardiogênico é a falência dos ventrículos cardíacos em bombear sangue a taxas de fluxo suficiente para manter a pressão de perfusão corporal. A causa mais comum desse tipo de choque é a oclusão de uma artéria coronária, em que uma placa na artéria coronária se rompe, junto à formação de um trombo intraluminal. A piora da contratilidade do músculo cardíaco secundária à isquemia é seguida em poucas horas por infarto do miocárdio. O choque cardiogênico ocorre em 7% a 10% dos pacientes com infarto agudo do miocárdico (IAM), causado por oclusão de artéria coronária. Caracteriza-se por ser letal. Séries publicadas de pacientes com choque cardiogênico relatam índices de mortalidade entre 40% e 70%. Seis horas é o intervalo médio entre o início dos sinais e sintomas de infarto do miocárdio e o desenvolvimento do choque cardiogênico. Os padrões hemodinâmicos em pacientes com choque cardiogênico são pressão sistólica média mais baixa, equivalente a 88 mmHg, frequência cardíaca média de 102 bpm, pressão encunhada de capilar pulmonar média de 24 mmHg, índice cardíaco médio correspondente a 1,75 L/min/m² e fração de ejeção média de 31% (Tabela 5-8). A chave para melhorar a sobrevida dos pacientes em choque cardiogênico é restabelecer imediatamente o fluxo sanguíneo no local da oclusão da artéria coronária.[46]

Os cirurgiões podem suspeitar de uma síndrome coronariana aguda em pacientes que se queixam de dor torácica consistente com angina *pectoris*. No eletrocardiograma, a elevação do segmento ST, o surgimento de bloqueio de ramo esquerdo ou o aparecimento de ondas Q indicam que um infarto do miocárdio está iminente e são necessárias intervenções imediatas. Suspeitar de trombose coronariana aguda pode ser difícil em pacientes cirúrgicos intubados e anestesiados na sala de operação ou profundamente sedados na UTI. O primeiro sinal de isquemia miocárdica pode ser o aparecimento de hipotensão ou arritmia. Foram estabelecidos protocolos para o tratamento dos pacientes com IAM. Eles devem receber aspirina e β-bloqueador e ser tratados imediatamente com dose IV de ativador do plasminogênio. Alternativamente, dentro de 1 hora, esses pacientes devem ser submetidos a cateterização diagnóstica das artérias coronárias, que pode ser estendida com a inclusão de um balão de angioplastia e a colocação de *stents* através das áreas de estenose das coronárias. Dependendo do número e do local das oclusões da artéria coronária, pacientes selecionados podem ser mais bem tratados por operação de *bypass* da artéria coronária. Os três tratamentos definitivos do IAM – fibrinólise, colocação de *stents* na artéria coronária e cirurgia – são efetivos para a preservação do miocárdio e a prevenção do choque cardiogênico, mas todos apresentam risco de sangramento associado. A terapia fibrinolítica é contraindicada por pelo menos 4 semanas após a maior parte dos procedimentos operatórios. O risco associado à terapia com heparina ou antiplaquetária em pacientes com lesões agudas ou feridas operatórias não foi determinado de maneira que se possam estratificar o tipo e a idade da ferida. Sem dúvida, o risco da terapia anticoagulante em pacientes com feridas recentes é influenciado pelo local e pelas consequências do sangramento. No tratamento de pacientes com IAM não complicado, os cirurgiões e os cardiologistas precisam comparar os riscos e os benefícios das intervenções para restaurar a perfusão coronariana.

Tabela 5-8 Características Hemodinâmicas dos Pacientes em Choque Cardiogênico

Infarto do miocárdio anteriormente	60,5%
Mediana do tempo entre o infarto do miocárdio e o choque	5,6 horas
Pressão arterial sistólica mais baixa	88 mmHg
Pressão arterial diastólica mais baixa	54 mmHg
Frequência cardíaca	102 bpm
Pressão encunhada de capilar pulmonar	24 mmHg
Índice cardíaco	1,75 L/min/m²
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo	31%
Número de vasos coronários doentes	
1	13%
2	23%
3	64%
Doença da artéria coronária principal esquerda	20%

Adaptado de Hochman JS, Webb JG, et al: Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock? N Engl J Med 341:625-634, 1999.

No exame físico, os pacientes com IAM que evoluem para choque cardiogênico manifestam dispneia, bem como sinais e sintomas de edema pulmonar. Evidenciam, também, distensão das veias do pescoço, pulso fraco e dedos de mãos e pés com aparência de estarem sem circulação. Pacientes em choque cardiogênico profundo têm a face cianótica, estão diaforéticos, apresentam nível de consciência rebaixado e parecem estar desesperadamente doentes. Os cardiologistas dependem do ecocardiograma para determinar a extensão da disfunção cardíaca nos casos de IAM. Nos pacientes em choque cardiogênico, o ecocardiograma não apenas identifica a fraca movimentação da contração da parede ventricular, como também determina o segmento cardíaco envolvido, denotando o vaso coronariano que está ocluído. Uma vantagem adicional desse exame é possibilitar a identificação de outros processos que contribuem para o choque, entre eles regurgitação mitral causada por laceração das cordoalhas tendinosas e ruptura do septo cardíaco ou da parede ventricular, que, por sua vez, leva a tamponamento cardíaco. A elevação da concentração sérica de troponina, uma proteína liberada pelas células miocárdicas lesadas, é diagnóstica de IAM. Entretanto, os níveis dessa proteína apresentam a desvantagem de poder existir um intervalo de horas entre a isquemia cardíaca e o aumento dos níveis de troponina. O choque cardiogênico pode ocorrer em pacientes com arritmia cardíaca, e a imediata conversão para o ritmo sinusal normal do paciente possibilita que ele seja corrigido.

Os pacientes em choque cardiogênico necessitam de diagnóstico rápido para determinar a terapia efetiva. São infundidos líquidos IV para expandir o volume sanguíneo e otimizar a pressão de enchimento diastólica final do ventrículo lesado. Pode ser necessária a infusão de agentes inotrópicos e de outras substâncias vasoativas, mas esta deve ser feita com base em informações hemodinâmicas detalhadas, fornecidas pelo cateter de artéria pulmonar. O problema do uso de agentes inotrópicos é que o aumento do desempenho cardíaco associa-se a incrementos do consumo de oxigênio por um coração que já está isquêmico. Um balão intra-aórtico pode manter a perfusão para órgãos vitais em pacientes em choque cardiogênico e, muitas vezes, salva vidas. É capaz de estabilizar o paciente enquanto são realizadas intervenções terapêuticas para restaurar o fluxo sanguíneo coronariano.[46]

No grande estudo randomizado controlado CHOQUE, os pesquisadores observaram que os pacientes com choque cardiogênico após IAM se beneficiavam caso, dentro de 6 horas após o início do choque, fossem submetidos a intervenção para restabelecer o fluxo sanguíneo coronariano, quando comparados aos pacientes tratados com estabilização clínica e submetidos a intervenção tardia.[47] Duas intervenções usadas para restaurar o fluxo coronariano foram a operação imediata de *bypass* da artéria coronária e a intervenção coronariana percutânea imediata abrangendo a angioplastia transluminal e a colocação de *stents* endoluminais para prevenir a reoclusão da artéria coronária. O tratamento ideal de um paciente em choque cardiogênico requer a tomada de decisão coordenada entre o cirurgião, cujo objetivo é evitar que ocorra complicação hemorrágica, e o cardiologista e cirurgião cardíaco, cujo objetivo é obter a reperfusão imediata do miocárdio inativo para restabelecer, com sucesso, a função contrátil ventricular.

Choque Causado por Contusão Cardíaca

A lesão do coração em decorrência de uma pancada na região anterior do tórax que transmite energia substancial para o miocárdio pode causar hemorragia miocárdica e edema tecidual. A contusão cardíaca representa causa comum de morte imediata em pacientes que sofrem traumatismo torácico em circunstâncias de alta energia, como colisão de veículo motorizado. Entretanto, a contusão cardíaca raramente é o motivo do choque em um paciente com trauma fechado que está hipotenso na chegada ao pronto-socorro. Embora vários exames de sangue tenham sido defendidos para fazer o diagnóstico de contusão cardíaca aguda, o ECG é o mais específico. Pacientes hipotensos que sofrem traumatismo torácico e têm, pela ecocardiografia, câmara ventricular dilatada associada à contratilidade fraca da parede, ou têm contusão ventricular ou oclusão proximal da artéria coronária principal e IAM, em associação ao trauma. A infusão de dobutamina, epinefrina ou dopamina pode melhorar a contração miocárdica no paciente com contusão cardíaca e profunda disfunção de bomba. O balão intra-aórtico pode proporcionar suporte temporário, enquanto o músculo cardíaco contuso se recupera.

Choque Causado por Tamponamento Cardíaco

O tamponamento cardíaco ocorre quando líquido ou sangue se acumula entre o pericárdio e o coração e o líquido comprime os ventrículos durante a fase de enchimento diastólico do ciclo cardíaco, causando prejuízo na ejeção de sangue e pressão de perfusão aórtica inadequada. O tamponamento cardíaco pode dividir-se em síndromes clínicas de tamponamento cardíaco agudo e tamponamento cardíaco crônico. O tamponamento cardíaco agudo ocorre após ferimento penetrante do coração, com a ruptura do miocárdio após trauma ou como resultado da ruptura de um segmento infartado da parede ventricular.[48] Deve-se sempre suspeitar desse tipo de tamponamento após ferimento por arma de fogo ou por arma branca no tórax próximo ao esterno. Os pacientes com tamponamento cardíaco agudo têm hipotensão, distensão de veias do pescoço e abafamento das bulhas cardíacas, mas a radiografia de tórax pode não fornecer o diagnóstico, pois, quando o sangue se acumula em minutos após o ferimento cardíaco, o pericárdio, pouco distensível, não consegue distender-se. Isso significa que menos de 200 mL de sangue no pericárdio podem levar a tamponamento cardíaco letal.

Um achado adicional em pacientes com tamponamento cardíaco é o *pulso paradoxal*, definido como queda maior que 10 mmHg na pressão sistólica no final da fase inspiratória da respiração, constituindo um fenômeno mais bem observado em traçados de pressão medidos através de um acesso arterial. O ecocardiograma e a tomografia helicoidal são dois métodos de imagem que podem estabelecer o diagnóstico não apenas de excesso de líquido no pericárdio, mas, também, de compressão dos átrios, indicando que a pressão no pericárdio esta próxima do estádio crítico. Os pacientes com tamponamento cardíaco agudo precisam de operação imediata para descomprimir o pericárdio e prevenir uma parada cardíaca súbita. Além disso, nos casos de ferimento penetrante, é necessário controle cirúrgico da ferida cardíaca. A incisão preferida para explorar o coração dos pacientes com tamponamento cardíaco é a esternotomia. Entretanto, naqueles que chegam ao pronto-socorro com perda súbita dos sinais vitais, está indicada a toracotomia por meio de incisão submamária esquerda, entre as costelas, pois esta é realizada rapidamente e permite que o pericárdio tamponado seja esvaziado e a ferida cardíaca corrigida.

O tamponamento cardíaco crônico ocorre quando se desenvolve no pericárdio uma coleção de um líquido transudato ou exsudato. O tamponamento crônico pode manifestar-se em grande espectro de condições clínicas, incluindo pericardite, uremia, tuberculose e, em alguns pacientes, ferimentos cardíacos penetrantes com uma coleção pericárdica estéril ou infectada cujo tratamento foi retardado. Em razão de o acúmulo de líquido ocorrer em um período de dias, o pericárdio consegue distender-se e os pacientes podem conter mais de 1 litro de líquido no pericárdio, sem as consequências hemodinâmicas catastró-

ficas que ocorreriam com volumes consideravelmente menores de líquido nas síndromes de tamponamento cardíaco agudo. As radiografias de tórax demonstram aspecto típico para o diagnóstico. Os pacientes com tamponamento cardíaco crônico apresentam uma síndrome que consiste em dispneia, fadiga, tosse crônica e, ao exame físico, distensão das veias do pescoço. A passagem de um cateter de artéria pulmonar, da veia cava superior para a artéria pulmonar, através do átrio e ventrículo direitos, mostra equalização das pressões, indicando que o paciente com líquido pericárdico tem tamponamento cardíaco hemodinamicamente significativo. A aspiração de líquido ou sangue do espaço pericárdico pode temporariamente aliviar a compressão cardíaca e melhorar a pressão sistólica.

Choque por Embolia Pulmonar Maciça

A embolia pulmonar maciça pode causar choque de início agudo. Um grande coágulo impactado na bifurcação, ou um êmbolo pulmonar central à cavaleiro, obstrui o fluxo de sangue para a artéria pulmonar. Com a embolia, há oferta insuficiente de sangue para o lado esquerdo do coração e ocorre hipotensão sistêmica. O exame clínico revela veias do pescoço distendidas e um sopro de regurgitação tricúspide. Os achados do ECG indicam sobrecarga ventricular direita com um padrão $S_1Q_3T_3$, o que significa uma onda S proeminente na derivação I e onda Q e inversão de onda T na derivação III. O ECG mostra distensão aguda e sobrecarga do ventrículo direito. Os pacientes hipotensos com insuficiência cardíaca aguda após embolia pulmonar aguda podem beneficiar-se com a infusão de agentes inotrópicos para manter o débito cardíaco até a dissolução ou remoção dos êmbolos. A efetividade da terapia trombolítica na embolia pulmonar maciça está bem estabelecida.[49] Os estudos mostraram que a injeção IV de ativador do plasminogênio tecidual recombinante pode ser efetiva como agente trombolítico. Nos pacientes com ferimentos ou incisões recentes, a terapia trombolítica leva a risco substancial de complicações hemorrágicas e a embolectomia constitui terapia alternativa preferível no embolismo pulmonar maciço. A retirada do coágulo obstrutivo à cavaleiro pode ser realizada por intermédio de esternotomia, com o paciente em circulação extracorpórea, ou pelo uso de técnicas endovasculares percutâneas. A embolectomia só pode salvar a vida do paciente quando realizada dentro de poucos minutos após o início dos sintomas, o que ilustra o valor do diagnóstico precoce dessa condição por intermédio do ECG no paciente agudamente doente.

CHOQUE ASSOCIADO À INSUFICIÊNCIA DA ADRENAL

As glândulas supra-renais sintetizam hormônios essenciais para a vida. O cortisol é liberado pelas células da zona fasciculada do córtex supra-renal, em resposta à estimulação pelo ACTH, liberado pela hipófise. Ele desempenha papel fundamental na sustentação das reações bioquímicas (p. ex., mobilização de aminoácidos, gliconeogênese, lipólise com liberação de ácidos graxos). A aldosterona é liberada pelas células da zona glomerulosa do córtex da adrenal em resposta à estimulação pela angiotensina II. Esse hormônio é um poderoso mineralocorticoide que modula a função renal, aumentando a recuperação de sódio e a excreção de potássio. A medula adrenal secreta epinefrina, um poderoso agonista α e β-adrenérgico que acelera a função cardíaca e mantém o tônus vasomotor. Durante o estresse (p. ex., dor, hipotensão, hipoglicemia, alteração da temperatura corporal), os pacientes dependem da aceleração da liberação dos hormônios adrenais. Para que os pacientes em choque tenham sobrevida ideal, os três hormônios adrenais devem ser secretados em grandes quantidades por períodos prolongados.

O cérebro e o rim controlam a liberação dos hormônios adrenais. O eixo hipotalâmico-hipofisário-suprarrenal leva à liberação de ACTH pela hipófise anterior. O ACTH circula no sangue até as supra-renais e estimula a liberação de cortisol. Na presença de pressão de perfusão baixa, o sistema renina-angiotensina-aldosterona estimula as células justaglomerulares do rim a produzirem renina. Esta última é uma enzima que gera angiotensina I, modificada, por sua vez, pela enzima conversora de angiotensina, localizada nas células endoteliais das artérias pulmonares, para produzir angiotensina II. Quando a concentração plasmática de angiotensina II aumenta, quantidade maior de aldosterona é liberada pelo córtex da adrenal. Os centros de controle cardiovascular do cérebro são ativados por barorreceptores, que geram sinais nervosos aferentes de que a pressão de perfusão caiu. Os centros de controle cardiovascular respondem à evidência de hipotensão transmitindo um sinal nervoso eferente, através dos nervos simpáticos, para estimular a liberação de epinefrina pela adrenal. A epinefrina circulante no plasma altera a perfusão do corpo, aumentando a função cardíaca e elevando o tônus vasoconstritor simpático.

Insuficiência Adrenal Aguda Primária e Secundária

As glândulas adrenais não funcionam bem em pacientes com insuficiência adrenal primária, ao passo que naqueles com insuficiência adrenal secundária ocorre liberação deficiente dos mediadores de hormônios agonistas, como o ACTH e a angiotensina II. A natureza crítica da função adrenal é dramaticamente demonstrada pela rápida deterioração clínica do paciente com perda abrupta da função adrenal. A destruição ou remoção de ambas as glândulas adrenais leva à insuficiência adrenal primária de instalação abrupta. Os pacientes com bacteremia meningocócica apresentam hemorragia adrenal bilateral. O infarto hemorrágico de ambas as glândulas adrenais após trombose das veias adrenais ocorre no pós-operatório de pacientes que apresentam síndrome do anticorpo antifosfolípideo ou trombocitopenia associada à heparina. As infecções invasivas associadas à SIDA podem destruir as glândulas adrenais e causar insuficiência adrenal primária. A tuberculose é uma causa de insuficiência adrenal primária encontrada, com frequência, nos países em desenvolvimento. A terapia de reposição é essencial para os casos de insuficiência adrenal primária e estresse. Esses pacientes apresentam déficit combinado tanto de glicocorticoides quanto de mineralocorticoides, e o tratamento deve repor ambos os hormônios. Ocorre insuficiência adrenal secundária em pacientes cuja hipófise ou hipotálamo estão lesionados ou doentes. A lesão cerebral envolvendo a base do crânio ou a operação de hipófise pode cessar repentinamente a liberação de ACTH pela hipófise. Um evento de confusão nesses pacientes pode ser a ocorrência de diabetes insípido, porque a AVP nem é sintetizada pelo hipotálamo nem liberada pela hipófise. A necrose da hipófise pós-parto representa causa rara de insuficiência adrenal secundária aguda.

Os achados clínicos nos pacientes que desenvolvem repentinamente insuficiência adrenal aguda podem ser inespecíficos. Caso os níveis de cortisol plasmático se reduzam abruptamente a zero, ocorrerão síndrome dolorosa abdominal, vômitos e sensibilidade abdominal, evoluindo para prostração, coma e hipotensão não responsiva à infusão de catecolaminas. Os sinais e sintomas de queda gradativa na função do cortisol incluem mal-estar, fadiga e hiponatremia com hipercalemia. Os pacientes com perda completa dos glicocorticoides circulantes

morrem em poucas horas por causa de hipotensão irreversível. É difícil estabelecer rapidamente o diagnóstico de insuficiência adrenal nos pacientes muito graves. Os exames laboratoriais confirmam que os níveis plasmáticos dos hormônios estão baixos, mas a liberação dos resultados demora bastante tempo. Os cirurgiões devem tratar os pacientes com suspeita de insuficiência adrenal por meio de reposição hormonal enquanto esperam os resultados laboratoriais. O tratamento da deficiência de glicocorticoides em adultos corresponde à infusão IV de 100 mg de hidrocortisona, que tem início de ação em 1 a 2 horas e duração de ação de 8 horas. Dessa forma, a dose de reposição comumente recomendada em adultos é de 100 mg de hidrocortisona IV a cada 8 horas, com redução rápida nos dias subsequentes, quando as condições clínicas do paciente se estabilizam e os resultados dos exames laboratoriais estão prontos. Outros glicocorticoides usados para terapia de reposição IV incluem metilprednisolona e dexametasona, que têm potência de ação anti-inflamatória, miligrama a miligrama, 5 e 25, respectivamente, se atribuirmos 1 para a hidrocortisona. Os pacientes com destruição das glândulas adrenais também podem necessitar de reposição de mineralocorticoides. Já aqueles com insuficiência adrenal primária devem ser tratados com 50 a 200 µg por dia de fludrocortisona.

Síndromes de Insuficiência Adrenal

A insuficiência adrenal glicocorticoide, mas não a falência completa, ocorre em pacientes com alteração da função do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal. Há produção de quantidades limitadas de corticosteroides, bem como o desenvolvimento de distúrbios clínicos nos casos de estresse por hipovolemia decorrente de hemorragia, início de infecção, medo ou hipotermia. Assim, a insuficiência adrenal crônica pode ser inicialmente diagnosticada quando um paciente apresenta hipotensão intratável durante a avaliação de uma emergência cirúrgica. As causas patológicas de insuficiência adrenal crônica incluem destruição autoimune da glândula adrenal e adrenalite, na qual linfócitos citotóxicos destroem gradualmente as células que sintetizam cortisol no córtex adrenal. Os pacientes com adrenalite desenvolvem gradualmente sintomas de fadiga, inanição, perda de peso e hipotensão postural. Podem queixar-se, principalmente, de dor abdominal vaga em câibra, náuseas e alteração do hábito intestinal. Os achados laboratoriais que sugerem insuficiência adrenal são hipercalemia, acidemia, hiponatremia e elevação do nível sérico de creatinina e representam indicação de déficit total do sódio corporal e volume de AEC contraído. O diagnóstico de insuficiência adrenal secundária à falência do órgão terminal é estabelecido pela demonstração de elevação desproporcional do ACTH em comparação com os níveis de cortisol.

Ocorre insuficiência adrenal em pacientes que receberam tratamento prolongado com glicocorticoides.[50] Esses agentes são administrados com a finalidade de imunossupressão após transplante ou para tratar condições inflamatórias, como doenças auto-imunes, doença intestinal inflamatória, doença reativa de vias aéreas e artrite. As células reguladoras do hipotálamo dos pacientes que usam glicocorticoides são submetidas a elevações persistentes dos níveis de corticoides circulantes, com supressão da síntese do hormônio de liberação da corticotropina, o qual, por sua vez, leva à redução na liberação de ACTH pela hipófise. Sem ACTH, as células que sintetizam cortisol no córtex adrenal atrofiam-se. Consequentemente, quando ocorre estresse, o córtex adrenal do paciente não pode responder à estimulação pelo ACTH, com aumento da liberação de glicocorticoides. Nos pacientes em situações de estresse, caso apresentem história recente de exposição prolongada à terapia com glicocorticoides, o tratamento deve consistir em infusão IV de cortisol.

Referências Selecionadas

Lucas CE, Ledgerwood AM: Physiology of colloid-supplemented resuscitation from shock. J Trauma 54:S75-S81, 2003.

Estes pesquisadores clínicos, que realizaram uma série de estudos clínicos de referência acerca da solução ideal para a reanimação de pacientes em choque, apresentam um resumo informativo a respeito do curso dos eventos durante as fases de reanimação, incorporação de líquidos e diurese dos pacientes que sobrevivem à reanimação do choque.

Moore FA, McKinley BA, Moore EE: The next generation in shock resuscitation. Lancet 363:1988-1996, 2004.

Estes pesquisadores, experientes na fisiopatologia do choque hemorrágico, propõem que a melhora futura na evolução dos pacientes com choque dependerá de protocolos padronizados de reanimação e de novas terapias que modulem a resposta inflamatória sistêmica exagerada desencadeada pela inflamação e pela transfusão de produtos sanguíneos.

Pal JD, Victorino GP, Twomey P, et al: Admission serum lactate levels do not predict mortality in the acutely injured patient. J Trauma 60:583-589, 2006.

Esta publicação apresenta uma análise do valor preditivo dos níveis de lactato em uma população muito extensa de pacientes traumatizados graves. Embora os autores confirmem que houve diferenças estatísticas nos níveis de lactato entre sobreviventes e não sobreviventes, apresenta-se o argumento convincente de que níveis de lactato não são úteis para orientar os cirurgiões, durante as decisões iniciais, na avaliação dos pacientes traumatizados.

Sanborn TA, Feldman T: Management strategies for cardiogenic shock. Curr Opin Cardiol 19:608-612, 2004.

Esta revisão fornece aos cirurgiões diretrizes fundamentadas em evidências a serem aplicadas nos pacientes em choque cardiogênico. O objetivo principal é a revascularização por intervenção endovascular ou, se esta falhar, por operação.

Schrier RW, Wang W: Acute renal failure and sepsis. N Engl J Med 351:159-169, 2004.

Nesta detalhada revisão, discute-se a fisiopatologia da insuficiência renal aguda, juntamente com um resumo da evidência atual das intervenções efetivas para reduzir o risco de desenvolvimento desse distúrbio.

Referências

1. Aloia JF, Vaswani A, Flaster E, Ma R: Relationship of body water compartments to age, race, and fat-free mass. J Lab Clin Med 132:483-490, 1998.
2. Cox-Reijven PL, van Kreel B, Soeters PB: Accuracy of bioelectrical impedance spectroscopy in measuring changes in body composition during severe weight loss. JPEN J Parenter Enteral Nutr 26:120-127, 2002.
3. Finn PJ, Plank LD, Clark MA, et al: Progressive cellular dehydration and proteolysis in critically ill patients. Lancet 347:654-656, 1996.
4. Arieff AI: Hyponatremia, convulsions, respiratory arrest, and permanent brain damage after elective surgery in healthy women. N Engl J Med 314:1529-1535, 1986.
5. Berendes E, Van Aken H, Raufhake C, et al: Differential secretion of atrial and brain natriuretic peptide in critically ill patients. Anesth Analg 93:676-682, 2001.
6. Adrogue HJ, Madias NE: Hypernatremia. N Engl J Med 342:1493-1499, 2000.
7. Halperin ML, Goldstein M: Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Physiology: A Problem-Based Approach, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1999.

8. Gronert GA: Cardiac arrest after succinylcholine: Mortality greater with rhabdomyolysis than receptor upregulation. Anesthesiology 94:523-529, 2001.
9. Wahr JA, Parks R, Boisvert D, et al: Preoperative serum potassium levels and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. JAMA 281:2203-2210, 1999.
10. Wray CJ, Mayes T, Khoury J, et al: The 2002 Moyer Award. Metabolic effects of vitamin D on serum calcium, magnesium, and phosphorus in pediatric burn patients. J Burn Care Rehabil 23:416-423, 2002.
11. Sirker AA, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED: Acid-base physiology: The "traditional" and the "modern" approaches. Anaesthesia 57:348-356, 2002.
12. Prough DS, White RT: Acidosis associated with perioperative saline administration: Dilution or delusion? Anesthesiology 93:1167-1169, 2000.
13. Luchette FA, Jenkins WA, Friend LA, et al: Hypoxia is not the sole cause of lactate production during shock. J Trauma 52:415-419, 2002.
14. Laffey JG, Kavanagh BP: Hypocapnia. N Engl J Med 347:43-53, 2002.
15. Rutherford JJ, Clutton-Brock TH, Parkes MJ: Hypocapnia reduces the T wave of the electrocardiogram in normal human subjects. Am J Physiol 289:R148-R155, 2005.
16. Kregenow DA, Rubenfeld GD, Hudson LD, Swenson ER: Hypercapnic acidosis and mortality in acute lung injury. Crit Care Med 34:1-7, 2006.
17. Berger KI, Ayappa I, Chatr-Amontri B, et al: Obesity hypoventilation syndrome as a spectrum of respiratory disturbances during sleep. Chest 120:1231-1238, 2001.
18. Curry FR: Atrial natriuretic peptide: An essential physiological regulator of transvascular fluid, protein transport, and plasma volume. J Clin Invest 115:1458-1461, 2005.
19. Renkin EM: Some consequences of capillary permeability to macromolecules: Starling's hypothesis reconsidered. Am J Physiol 250:H706-H710, 1986.
20. Michel CC, Curry FE: Microvascular permeability. Physiol Rev 79:703-761, 1999.
21. Victorino GP, Newton CR, Curran B: Dose-dependent actions and temporal effects of angiotensin II on microvascular permeability. J Trauma 55:527-530, 2003.
22. Kaplan LJ, Kellum JA: Initial pH, base deficit, lactate, anion gap, strong ion difference, and strong ion gap predict outcome from major vascular injury. Crit Care Med 32:1120-1124, 2004.
23. Pal JD, Victorino GP, Twomey P, et al: Admission serum lactate levels do not predict mortality in the acutely injured patient. J Tauma 60:583-589, 2006.
24. Claridge JA, Crabtree TD, Pelletier SJ, et al: Persistent occult hypoperfusion is associated with a significant increase in infection rate and mortality in major trauma patients. J Trauma 48:8-14, 2000.
25. Velmahos GC, Demetriades D, Shoemaker WC, et al: Endpoints of resuscitation of critically injured patients: Normal or supranormal? A prospective randomized trial. Ann Surg 232:409-418, 2000.
26. Moore FA, McKinley BA, Moore EE: The next generation in shock resuscitation. Lancet 363:1988-1996, 2004.
27. Beale RJ, Hollenberg SM, Vincent JL, Parrillo JE: Vasopressor and inotropic support in septic shock: An evidence-based review. Crit Care Med 32:S455-S465, 2004.
28. Martin RS, Kincaid EH, Russell HM, et al: Selective management of cardiovascular dysfunction in posttraumatic SIRS and sepsis. Shock 23:202-208, 2005.
29. Richard C, Warszawski J, Anguel N, et al: French Pulmonary Artery Catheter Study Group. Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. JAMA 290:2713-2720, 2003.
30. O' Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al: Guidelines for the prevention of intravascular catheter–related infections. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep 51(RR-10):1-29, 2002.
31. Riddez L, Hahn RG, Brismar B, et al: Central and regional hemodynamics during acute hypovolemia and volume substitution in volunteers. Crit Care Med 25:635-640, 1997.
32. Burri C, Henkemeyer H, Passler HH, Allgower M: Evaluation of acute blood loss by means of simple hemodynamic parameters. Prog Surg 11:108-131, 1973.
33. Auerbach AD, Goldman L: Beta-blockers and reduction of cardiac events in noncardiac surgery: Scientific review. JAMA 287:1435-1444, 2002.
34. Miyagatani Y, Yukioka T, Ohta S, et al: Vascular tone in patients with hemorrhagic shock. J Trauma 47:282-287, 1999.
35. Bickell WH, Wall MJ Jr, Pepe PE, et al: Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. N Engl J Med 331:1105-1109, 1994.
36. Schierhout G, Roberts I: Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: A systematic review of randomized trials. BMJ 316:961-964, 1998.
37. Lucas CE, Ledgerwood AM: Physiology of colloid-supplemented resuscitation from shock. J Trauma 54:S75-S81, 2003.
38. Mayberry JC, Mullins RJ, Crass RA, Trunkey DD: Prevention of abdominal compartment syndrome by absorbable mesh prosthesis closure. Arch Surg 132:957-961; discussion 961-962, 1997.
39. Bone R, Balk R, Cerra F, et al: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest 101:1644-1655, 1992.
40. Schrier RW, Wang W: Acute renal failure and sepsis. N Engl J Med 351:159-169, 2004.
41. Choi PT, Yip G, Quinonez LG, Cook DJ: Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: A systematic review. Crit Care Med 27:200-210, 2001.
42. Levy B, Dusang B, Annane D, et al: College Interregional des Reanimateurs du Nord-Est. Cardiovascular response to dopamine and early prediction of outcome in septic shock: A prospective multiple-center study. Crit Care Med 33:2172-2177, 2005.
43. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 345:1368-1377, 2001.
44. Deans KJ, Haley M, Natanson C, et al: Novel therapies for sepsis: A review. J Trauma 58:867-874, 2005.
45. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al: Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med 345:1359-1367, 2001.
46. Sanborn TA, Feldman T: Management strategies for cardiogenic shock. Curr Opin Cardiol 19:608-612, 2004.
47. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al: Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock? N Engl J Med 341:625-634, 1999.
48. Spodick DH: Acute cardiac tamponade. N Engl J Med 349:684-690, 2003.
49. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W: Submassive and massive pulmonary embolism: A target for thrombolytic therapy? Thromb Haemost 82(Suppl 1):104-108, 1999.
50. Coursin DB, Wood KE: Corticosteroid supplementation for adrenal insufficiency. JAMA 287:236-240, 2002.

| CAPÍTULO 6

Princípios Hematológicos em Cirurgia

Edmund J. Rutherford, MD, Mark E. Brecher, MD, Samir M. Fakhry, MD, e George F. Sheldon, MD

O tratamento dos distúrbios hemorrágicos e a administração de produtos sanguíneos são importantes modalidades terapêuticas usadas pelos cirurgiões que cuidam de pacientes com problemas agudos e crônicos. Quando usada com plena compreensão de indicações apropriadas, riscos e benefícios, a transfusão sanguínea é segura e eficaz. Os cirurgiões deparam-se com doenças hemorrágicas congênitas e adquiridas em muitos contextos clínicos. Condições congênitas, como a hemofilia, apresentam desafios tanto para operações eletivas como de emergência. Doenças hemorrágicas adquiridas estão associadas a condições como estados inflamatórios, transfusão maciça, hipotermia, desnutrição, disfunção hepática e medicamentos. O conhecimento dos fundamentos da hemostasia normal e alterada é importante para procedimentos bem-sucedidos e tratamento completo dos pacientes cirúrgicos.

Neste capítulo, são discutidos os mecanismos hemostáticos normais e revistos os diagnósticos apropriados e as medidas terapêuticas dos distúrbios hemorrágicos cirúrgicos. As indicações e o uso de componentes sanguíneos, os riscos potenciais destes produtos e as alternativas para a hemotransfusão são revisados. Sendo os produtos sanguíneos um recurso limitado, com potenciais efeitos adversos sérios, o conhecimento de indicações apropriadas, riscos potenciais e alternativas disponíveis deve permitir aos clínicos exercitar seu tirocínio no uso deste importante recurso.

FUNDAMENTOS

Embora atualmente seja rotineiro, a capacidade de transfundir sangue de forma bem-sucedida é relativamente recente. Relatos de sangria e de flebotomia aparecem em várias referências históricas antigas e elas foram recomendadas para muitas doenças. Jean-Baptiste Denis, na França, e Richard Lower, na Inglaterra, registraram em 1667 a primeira transfusão de sangue conhecida bem-sucedida em humanos. Denis deu cerca de 1.500 mL de sangue de ovelha a um paciente, sem efeitos colaterais aparentes. Tentativas subsequentes de dar sangue para este jovem "para acalmar sua natureza ardente" fracassaram e o paciente morreu pouco tempo depois da transfusão. O caso gerou um processo e Denis foi a julgamento, mas no final foi absolvido. Na sequência, a Faculdade de Medicina de Paris proibiu a transfusão de sangue, o que levou ao banimento da transfusão em toda a França e na Itália, que durou até os tempos modernos. Em 1795, o Dr. Phillip Syng Physick, médico de Filadélfia, fez a primeira transfusão bem-sucedida de sangue humano.

A descoberta dos tipos sanguíneos A, B e O por Karl Landsteiner, em 1900, e do tipo sanguíneo AB por Alfred Decastello e Adriano Sturli, em 1902, deu início à era da transfusão de sangue moderna. O primeiro banco de sangue foi criado nos Estados Unidos em 1937 e a introdução de recipientes de armazenamento plástico e de instrumentos para centrifugação tornaram possível a terapia de componentes. Pelos anos de 1940, técnicas de reação cruzada, anticoagulação e armazenamento de sangue e a criação de bancos de sangue tornaram possível a transfusão rotineira de sangue.

A reposição intraoperatória de sangue é um importante pré-requisito na prática cirúrgica moderna, sendo a maior parte dos produtos sanguíneos transfundida durante ou próximo da operação. A terapia de hemocomponentes tornou possível a operação bem-sucedida em pacientes com anemia sintomática, trombocitopenia ou coagulopatia. Nos Estados Unidos, em 2001,[1] foram transfundidas cerca de 14 milhões de unidades de hemácias (concentrados de hemácias e sangue total), um aumento de 11,8% desde 1999 e um acréscimo surpreendente de 56% desde 1980.[2] O uso de outros componentes, especial-

mente plaquetas, também aumentou. Uma vez que somente 5% a 6% dos possíveis doadores doam sangue alguma vez, aumentos futuros poderão exacerbar a escassez.[2]

HEMOSTASIA E COAGULAÇÃO

Os conceitos tradicionais da coagulação sustentam que existem duas vias pelas quais ela pode ocorrer: a via intrínseca e a extrínseca (Fig. 6-1). Neste modelo de cascata, as duas vias convergem para uma via comum. A relevância clínica da via intrínseca não está associada a sangramento clinicamente importante in vivo, embora cause alterações nos testes de coagulação. Especificamente, as deficiências do fator XII ou pré-calicreína não estão associadas a tendência a sangramento em humanos, enquanto os pacientes com deficiências do fator VIII ou do fator IX apresentam distúrbios hemorrágicos pronunciados (hemofilias A e B, respectivamente).

Deficiências no modelo da cascata e descobertas recentes levaram ao aparecimento de um modelo de coagulação baseado na célula[3], centrado nas células que têm fator tecidual (FT) e nas plaquetas (Fig. 6-2). Quando a integridade da parede vascular é rompida, a exposição ao plasma de células que expressam FT ativa o sistema de coagulação. A distribuição do FT é altamente específica da célula e inclui células adventícias, camadas externas da epiderme, outras células epiteliais escamosas e células mioepiteliais. Isto corresponde a um envelope hemostático envolvendo os vasos sanguíneos e os órgãos.[4] As células endoteliais também expressam FT. Monroe e colaboradores descrevem três fases da coagulação baseada na célula: iniciação, indução (*priming*) e propagação.[3] Na primeira fase, o fator VII liga-se ao FT e é rapidamente ativado (VIIa). O complexo FT/VIIa catalisa a ativação do fator IX (IXa). Além disso, o complexo FT/VIIa pode ativar diretamente o fator X (Xa). O complexo FT/VIIa/Xa liga-se ao fator V (Va) e converte a protrombina em trombina. A quantidade relativamente pequena de trombina formada serve para reforçar ainda mais a ativação plaquetária e acelerar a resposta da coagulação. As plaquetas, já induzidas pela exposição ao colágeno, são sinergisticamente induzidas pela adição da trombina. Na segunda fase, ou fase de

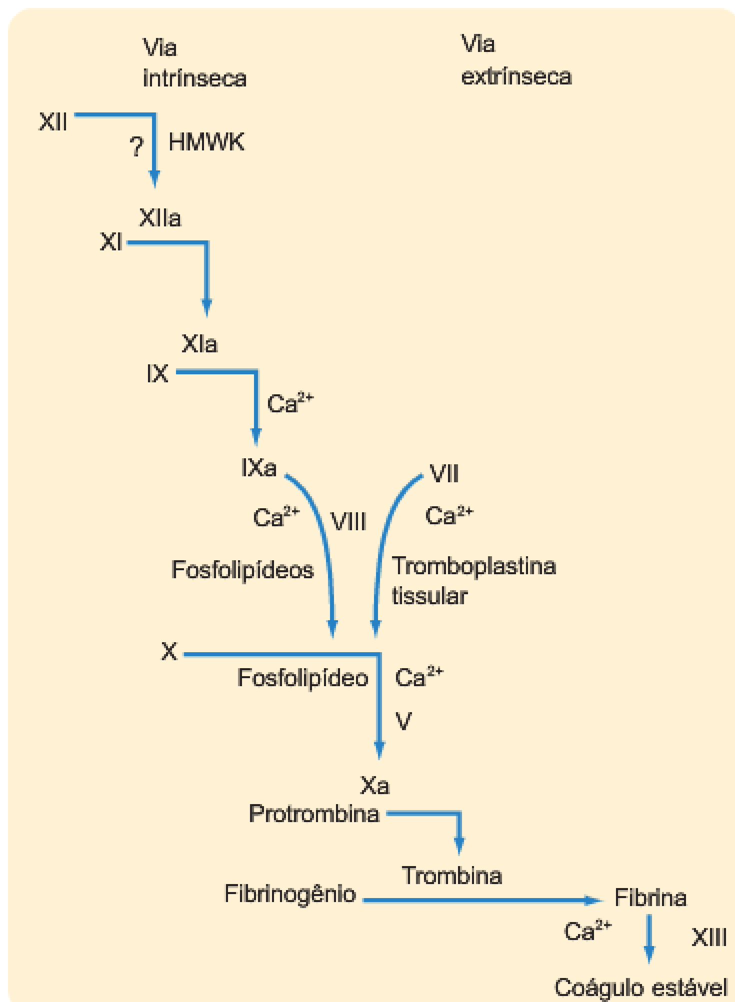


Figura 6-1 Versão esquemática tradicional do sistema de coagulação. HMWK, cininogênio de alto peso molecular.

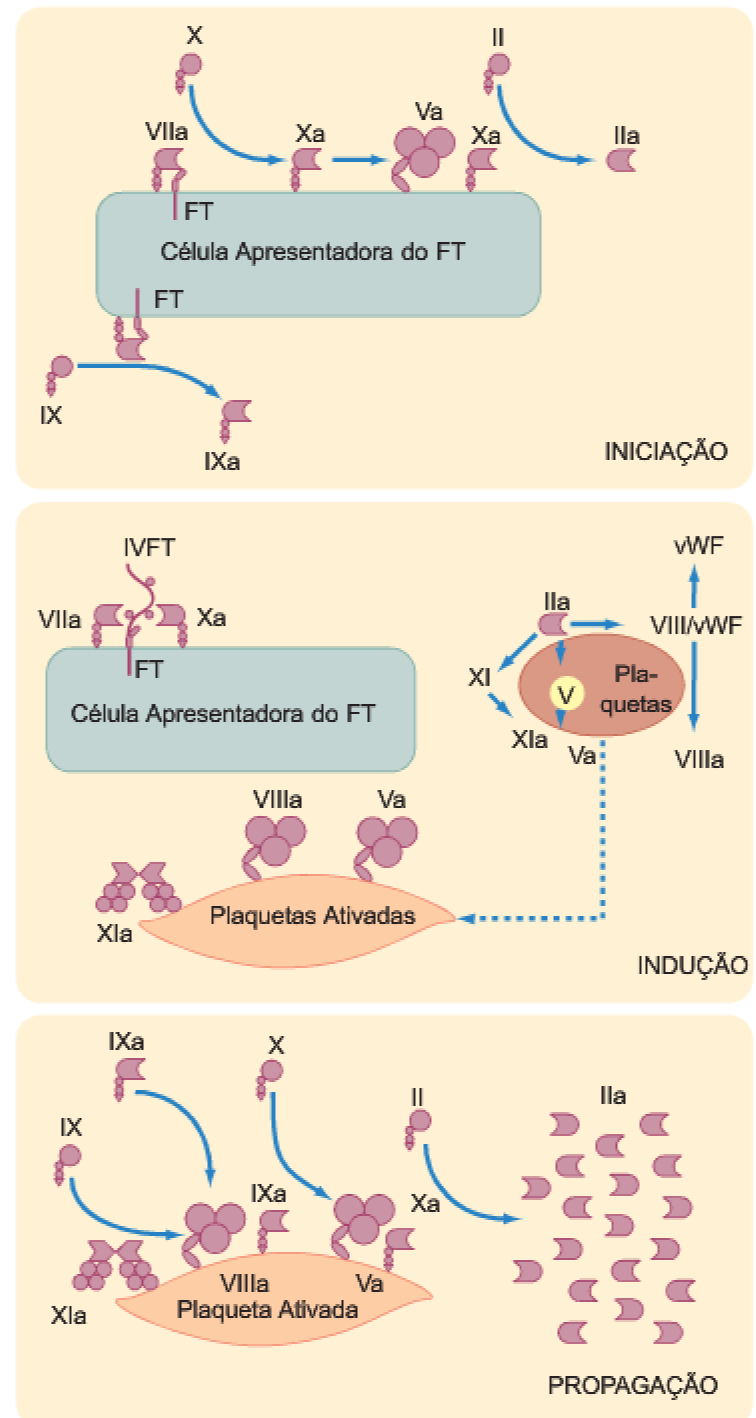


Figura 6-2 Modelo da coagulação baseado na célula. FT, fator tecidual; IVFT, tissular; vWF fator de von Willebrand. (De Monroe DM, Hoffman M, Roberts HR: Platelets and thrombin generation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 22:1381-1389, 2002.)

indução, as plaquetas liberam grânulos contendo fator V, que é clivado em fator Va. A trombina quebra o fator VIII do fator de von Willebrand (vWF), convertendo-o em fator VIII´. Na fase de propagação, as plaquetas já induzidas e ativadas são agora capazes de se ligar rapidamente aos fatores V, VIII e IX ativados. Na membrana plaquetária, forma-se um complexo fator VIII´/IXa. Este complexo é o principal ativador do fator X e estima-se que seja 50 vezes mais eficiente do que o complexo FT/VIIa. O fator Xa liga-se com o fator Va para formar o principal conversor de protrombina em trombina. Acredita-se que os complexos formados na superfície plaquetária são mais eficientes porque estão protegidos dos inibidores sanguíneos.[3] A quantidade significativa de trombina formada serve para formar um coágulo de fibrina estável. Este esquema revisado do sistema de coagulação explica as síndromes clínicas de deficiência de vários fatores e esclarece o papel relativamente limitado que o fator XII desempenha na coagulação *in vivo*.

A coagulação é estritamente regulada em diferentes etapas por meio do processo. Bloqueia o complexo FT/VIIa/Va/Xa ligando-se ao fator Xa[5]. O geralmente está presente em pequenas quantidades, porém, é mais liberado na presença de heparina[5]. A antitrombina III (AT-III) é um membro da superfamília de inibidores da serina protease e é um inibidor fraco do complexo FT/VIIa. Ela neutraliza de forma mais efetiva as enzimas do sistema de coagulação, tais como os fatores ativados IX, X e XI, afetando assim a produção de trombina. A heparina acelera estas reações inibitórias causando uma alteração conformacional na AT-III. A trombina é inativada pela AT-III na presença de heparina. O cofator 2 da heparina é semelhante à AT-III como um anticoagulante que ocorre naturalmente; contudo, ele inibe apenas a trombina. A sua atividade é estimulada tanto pela heparina como pelo sulfato dermatan. A deficiência de AT-III também está associada a tendência a trombose venosa. A trombina liga-se à trombomodulina na superfície das células endoteliais. O complexo trombina-trombomodulina ativa a proteína C na presença do seu cofator, a proteína S. A proteína C ativada liga-se competitivamente aos fatores V e VIII ativados, limitando assim a produção de fator Xa e trombina. Sendo uma via anticoagulante clinicamente importante nos humanos, sabe-se que a deficiência tanto de proteína C como de proteína S causa uma tendência significativa a trombose. A proteína C ativada também tem sido usada para tratar pacientes com a síndrome da resposta inflamatória sistêmica significativa; tais pacientes parecem ter um estado pró-coagulante com diminuição da expressão de trombomodulina e dos níveis de proteína C.[6]

Vasos Sanguíneos e Células Endoteliais

A hemostasia é a parada fisiológica do sangramento. Em condições normais, o sangue mantém sua fluidez por causa do balanço das influências pró-coagulantes e anticoagulantes, incluindo as interações na interface sangue-endotélio vascular e muitos fatores circulantes.[3] Quando um vaso é lesado, o FT e o colágeno são expostos. As plaquetas aderem ao local da lesão e sofrem um fenômeno de liberação com mais agregação plaquetária, formando o tampão plaquetário.

A vasoconstrição ocorre em resposta à liberação de substâncias vasoativas pelas plaquetas (p. ex., tromboxane A_2 e serotonina) e de endotelina pelas células endoteliais. O tromboxane A_2 é produzido localmente no local da lesão e é um constritor muito potente da musculatura lisa, especialmente nos vasos menores e médios. Os vasos de maior calibre contraem-se em resposta à inervação e a fatores constritivos circulantes, como a norepinefrina.

As células endoteliais são muito ativas, com muitos produtos e efeitos importantes, incluindo tanto os efeitos pró-coagulantes como os antitrombóticos.[4] Em condições normais, elas são fundamentais na manutenção de uma interface não trombogênica entre os vasos e o sangue circulante. Entre os mecanismos contribuintes identificados até agora estão a produção da prostaciclina (um potente inibidor da agregação plaquetária), do óxido nítrico, da trombomodulina e do ativador do plasminogênio tissular (tPA, *tissue plasminogen activator*) e a ligação do anticoagulante AT-III ao sulfato de heparina na superfície da célula endotelial. A lesão desta célula expõe o FT subendotelial e o colágeno, reduz a disponibilidade de trombomodulina, aumenta os sítios fosfolipídicos para ligação de fatores de coagulação e leva à expressão de FT na superfície celular. Estas alterações promovem o efeito pró-coagulante da lesão. Durante os estados inflamatórios, agentes como endotoxina, interleucina-1 e fator de necrose tumoral promovem a expressão do FT na superfície da célula endotelial e a diminuição da produção de trombomodulina, o que leva aos efeitos pró-coagulantes.[4]

Plaquetas

As plaquetas participam da hemostasia por meio de uma sequência de aderência ao sítio lesado, liberação do conteúdo de seus grânulos alfa e densos, agregação formando um tampão plaquetário e promoção de coagulação por oferecerem uma superfície pró-coagulante nas suas membranas fosfolipídicas.[3] As plaquetas aderem rapidamente às superfícies expostas do subendotélio vascular formadas por colágeno e por outras proteínas da membrana basal. A presença de fibrinogênio e de fator vWF é importante para o sucesso da aderência plaquetária. O fator vWF é uma proteína grande que tem vários efeitos importantes na hemostasia e coagulação. Além do seu papel na adesão das plaquetas às paredes dos vasos lesados, é um carregador do fator VIII no plasma, protegendo-o assim, da degradação.

O fator vWF liga-se ao colágeno, sofre uma mudança conformacional e liga-se ao receptor glicoproteico da superfície plaquetária Ib/IX. Depois de aderir ao subendotélio, as plaquetas formam pseudópodes. Elas são ativadas com a liberação do conteúdo de seus grânulos alfa (fator plaquetário 4, β-tromboglobulina, trombospondina, fator de crescimento derivado de plaquetas, fibrinogênio, fator vWF) e densos (difosfato de adenosina, serotonina). Com a liberação do conteúdo dos grânulos das plaquetas, particularmente do difosfato de adenosina, ocorre mais agregação plaquetária no local de lesão. Os receptores glicoproteicos IIb/IIIa das plaquetas adjacentes são mantidos juntos pelo fibrinogênio. A ativação plaquetária também produz atividade pró-coagulante das plaquetas por meio dos fatores de coagulação de superfície, como já discutido. Estes eventos levam à formação de um tampão plaquetário em 1 a 3 minutos após a lesão vascular. O cálcio ionizado e o tromboxane A_2, um potente agregador plaquetário, são importantes em muitas etapas deste processo. A produção de trombina causa mais degranulação e agregação plaquetária, com a incorporação de mais plaquetas no coágulo. Quando a fibrina é depositada, o coágulo estabiliza-se. A retração do coágulo ocorre com uma redução do seu volume dentro de 10 minutos após a lesão inicial.

A produção de prostaciclina pela célula endotelial serve para contrabalançar o processo hemostático local. Particularmente, a prostaciclina eleva o nível de adenilciclase, aumentando os níveis de monofosfato de adenosina dentro das plaquetas, diminuindo assim, o cálcio ionizado disponível e limitando a continuação da agregação das plaquetas. Por causa dos seus potentes efeitos vasodilatadores, a prostaciclina também limita a progressão da coagulação localizada.

Fibrinólise

O fibrinogênio é uma proteína plasmática grande composta de dois pares de cadeias polipeptídicas. A quebra de porções destas cadeias pela trombina produz monômeros de fibrina. Estes monômeros são então ligados entre si pelo fator XIII, para formar um coágulo estável. A plasmina é uma poderosa enzima proteolítica que quebra a fibrina em fragmentos solúveis. Como outros fatores de coagulação, a plasmina é formada de um precursor plasmático, o plasminogênio. A plasmina atua não apenas na fibrina, mas também no fibrinogênio e na protrombina, nos fatores V e VIII e, como alguns dados sugerem, nos fatores IX e XI. Ela metaboliza efetivamente uma série de outras proteínas, incluindo o hormônio adrenocorticotrópico, o hormônio de crescimento e a insulina. Ela também ativa o fator XII e, desta forma, os sistemas de coagulação, complemento e de cininas. As interações entre estes múltiplos e complexos sistemas não são completamente entendidas.

A principal reação da via fibrinolítica é a ativação do plasminogênio que se transforma em plasmina pelos ativadores do plasminogênio, tPA e uroquinase. O plasminogênio circula no plasma em concentrações relativamente altas, enquanto os ativadores são encontrados em concentrações cem mil vezes mais baixas.[7] As concentrações plasmáticas do tPA são muito aumentadas pela liberação das células endoteliais em resposta ao estresse e ao trauma. A ativação do plasminogênio pelo tPA é ineficaz na ausência de fibrina. Na presença desta, a ativação processa-se rapidamente, proporcionando à fibrina um papel regulador importante no processo de sua degradação. A uroquinase ativa de forma eficiente o plasminogênio na ausência da fibrina, mas seus níveis plasmáticos são baixos e seu papel na hemostasia é mal definido. As células epiteliais que revestem os ductos excretores do corpo (p. ex., túbulos renais, ductos mamários) secretam uroquinase, que é o ativador fisiológico que inicia a lise da fibrina que possa formar-se nestas áreas. A estreptoquinase, um produto bacteriano, é um potente ativador do plasminogênio e tem sido usado para induzir fibrinólise terapêutica.

As reações da cascata fibinolítica são catalisadas por serina proteases de maneira análoga à cascata da coagulação. Acredita-se que estas reações ocorram na superfície da célula endotelial. As serina proteases são reguladas por inibidores da superfamília dos inibidores da serina protease, que atuam como pseudossubstratos para as proteases. A fibrina ajuda a regular a fibrinólise, além de servir como seu principal substrato. A fibrinólise fisiológica é um processo reparador que ocorre em resposta ao tampão hemostático ou à formação de trombo. A etapa enzimática final, a proteólise da fibrina, resulta de uma interação coordenada de enzimas e inibidores que produz ação efetiva no local do processo e poupa as proteínas do sangue ou as partes não envolvidas do sistema vascular.

O principal inibidor da ativação do plasminogênio é o inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor*), uma substância encontrada em baixas concentrações no plasma mas em concentrações mais elevadas no interior das plaquetas. O PAI-1 plasmático provavelmente é sintetizado nas células endoteliais ou nos hepatócitos, ou em ambos. Os níveis deste inibidor do sistema fibrinolítico aumentam após trauma e intervenção cirúrgica. A síntese de PAI-1 é afetada por muitas substâncias, incluindo endotoxina, trombina, fator de transformação de crescimento-β, interleucina-1 e fator de necrose tumoral α. O principal inibidor da plasmina, a α_2-antiplasmina ou inibidor da plasmina, circula no plasma em concentrações relativamente altas e pode neutralizar grandes quantidades de plasmina. O inibidor da plasmina liga-se à fibrina durante o processo de formação de interligações na fibrina pelo fator XIII ativado e protege o trombo da fibrinólise[8]. O inibidor da plasmina pode também interferir com o plasminogênio e inibe o efeito dos ativadores do plasminogênio.[8] A proenzima TAFI (*thrombin activatable fibrinolysis inhibitor*, inibidor ativável da fibrinólise da trombina) é ativada pela trombina, fornecendo assim, um elo entre a coagulação e a fibrinólise. O principal mecanismo de ação da TAFI envolve a interferência na ligação do plasminogênio à fibrina em degradação, mas também já foram demonstradas a interferência com a ligação da plasmina e a inibição direta da plasmina.[7]

A degradação da fibrina interligada fornece produtos distintos, caracterizados como derivados interligados (induzidos pelo fator XIIIa), como o dímero-D. Doenças que ocorrem após anormalidades no sistema fibrinolítico incluem tanto distúrbios hemorrágicos, resultantes de fibrinólise excessiva, como distúrbios trombóticos, resultantes de fibrinólise deficiente. A hiperfibrinólise pode ser induzida pela administração farmacológica de ativadores, como estreptoquinase, uroquinase e tPA ou defeito na inibição produzida pela deficiência de α_2-antiplasmina. A trombose pode ser o resultado de deficiências hereditárias do plasminogênio ou da inibição farmacológica da fibrinólise, como a que ocorre com o ácido ε-aminocaproico. A avaliação laboratorial da fibrinólise pode ajudar no diagnóstico das doenças trombóticas, incluindo as medições específicas de ativadores do plasminogênio, inibidores da plasmina, fibrinogênio circulante e produtos de degradação da fibrina interligada.

DISTÚRBIOS DA HEMOSTASIA E DA COAGULAÇÃO

O cirurgião pode encontrar distúrbios de hemostasia e de coagulação na avaliação pré-operatória dos pacientes que serão submetidos a operação eletiva ou no atendimento perioperatório dos pacientes com distúrbios hemorrágicos agudos. O diagnóstico da doença específica envolvida requer avaliação detalhada do histórico do paciente, revisão dos registros médicos relacionados aos fatores de risco para sangramento ou de exames laboratoriais previamente obtidos, exame físico e exames laboratoriais apropriados.[9]

O histórico e o exame físico cuidadosos de um paciente que será submetido a uma operação eletiva são a fonte mais valiosa de informação em relação ao risco de sangramento. Um paciente com histórico de hemorragia, equimoses fáceis (espontâneas ou traumáticas), sangramento frequente ou raro de mucosas, menometrorragia (fluxo menstrual irregular, prolongado e excessivo), hematúria, epistaxe, histórico de hemorragia significativa ou com risco à vida associado a procedimentos invasivos ou um histórico familiar, pode estar em risco. O uso de medicações deve ser sempre elucidado. Especialmente importantes são as drogas como aspirina e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs); os pacientes podem não considerar importante mencionar a sua ingestão durante a anamnese, a não ser que sejam especificamente perguntados. Além disso, um histórico de disfunção hepática, renal, um grande distúrbio metabólico ou endócrino é útil na condução da investigação pré-operatória. Contusões excessivas, deformidades articulares, petéquias ou equimoses, adenopatias, hepatoesplenomegalia, mobilidade articular excessiva ou aumento da elasticidade da pele são sintomas de doenças associadas a sangramento perioperatório excessivo. A evidência de amiloidose (p. ex., espessamento da pele ou da língua), mieloma múltiplo ou outras doenças hematológicas malignas podem também afetar a hemostasia e a coagulação.

Exames de Laboratório para Investigação de Distúrbios Hemorrágicos

A extensão dos exames laboratoriais necessários para os pacientes com histórico e exame físico normais tem sido debatida. Para a maior parte dos pacientes que farão pequenas operações ou procedimentos que não envolvam dissecção extensa, é improvável que os exames laboratoriais acrescentem qualquer informação nova, além da obtida com um histórico e um exame físico bem feitos. Os exames de laboratório pré-operatórios podem ser úteis para os pacientes que serão submetidos a grandes procedimentos, especialmente os que envolvam cavidades do corpo ou operações que exijam dissecção significativa e a geração de superfícies cruentas, ou para os pacientes com achados anormais de histórico ou de exame físico. Os pacientes com infecção, síndrome da resposta inflamatória sistêmica, sepse, desnutrição, insuficiência orgânica ou outras doenças sistêmicas significativas, também necessitam de avaliação pré-operatória. Os exames feitos rotineiramente são o tempo de protrombina (TP), o tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA), hemograma completo com contagem de plaquetas e, ocasionalmente, tempo de sangramento. O TP mede a função do fator VII, bem como de fator X, protrombina/trombina, fibrinogênio e fibrina. O prolongamento do TP ocorre quando os níveis do fator V, VII ou X caem abaixo de 50% do normal. Um nível de protrombina menor que 30% do normal também prolonga o TP. O tratamento com varfarina e a deficiência de vitamina K depletam as proteínas dependentes da vitamina K (protrombina, fatores VII, IX, X, proteína C e S) e prolongam o TP.

O TTPA detecta níveis baixos de cininogênio de alto peso molecular, pré-calicreína, fatores XII, XI, IX e VIII, assim como de fibrinogênio, protrombina e fatores V e X. Geralmente é necessário que os níveis dos fatores sejam de 30% ou menos para alterar o TTPA. O anticoagulnte heparina é uma droga empregada rotineiramente que causa prolongamento do TTPA sem alteração significativa do TP, por depletar os fatores da via intrínseca.

O TP e o TTPA podem ser usados juntos, na tentativa de localizar alterações da coagulação. Um TP normal com um TTPA alterado sugere deficiência dos fatores da via intrínseca proximal. Um TP prolongado com um TTPA normal sugere anormalidade nos fatores dependentes de vitamina K, como o fator VII. TP e TTPA alterados podem indicar a presença de um inibidor (p. ex., anticoagulante lúpico, heparina ou um inibidor de um fator específico). Para diferenciar um inibidor de uma deficiência de fator, o plasma do paciente é misturado em uma proporção de 1:1 com plasma normal e o TP e o TTPA são repetidos. Se o valor anormal for corrigido para a faixa normal, está identificada a presença de uma deficiência de fator de coagulação no plasma do paciente. Se a anormalidade não for corrigida, presume-se que exista um inibidor.

A contagem de plaquetas identifica o número de plaquetas, enquanto o tempo de sangramento estima a função qualitativa das plaquetas. Nenhum dos exames de avaliação habitualmente recomendados avalia a função fibrinolítica. Outros exames que podem ser usados são o nível de fibrinogênio e o tempo de trombina (TT). O TT detecta anormalidades da globulina e do fibrinogênio, fibrinólise excessiva e substâncias semelhantes à heparina. Nos pacientes com suspeita de disfunção plaquetária, a avaliação adicional inclui os testes de função plaquetária (agregação com epinefrina, difosfato de adenosina, colágeno e ristocetina). Se houver suspeita de uma deficiência ou de um fator específico, como em pacientes com histórico familiar de hemofilia, devem ser feitas dosagens específicas do fator.

O tempo de sangramento é um exame grosseiro para avaliação da função plaquetária, que também reflete a função da célula endotelial. Este exame é realizado fazendo um corte padronizado na pele do antebraço (método de Ivy) ou no lóbulo da orelha (método de Duke). Por ser o tempo de sangramento afetado por muitas variáveis, incluindo a maneira como o ferimento é feito, a localização do ferimento, a função da célula endotelial, o número de plaquetas e a função plaquetária global, é um exame difícil de padronizar. Os dados sugerem que embora o tempo de sangramento possa ser útil na avaliação do paciente com distúrbios hemorrágicos, ele não tem nenhum papel na avaliação pré-operatória de um paciente normal.[9]

Os pacientes com trombocitopenia familiar (anomalia de May-Hegglin) têm uma doença autossômica dominante associada a petéquias e hiperpigmentação da parte distal dos membros inferiores. Estes pacientes podem ter sangramento anormal, por causa do número baixo de plaquetas. Os pacientes com síndrome de Marfan, Ehlers-Danlos ou osteogênese imperfecta podem ter sangramento anormal e cicatrização prejudicada, apesar de os exames serem normais. Outros distúrbios hemorrágicos que frequentemente não aparecem nos exames de coagulação de rotina são a doença de von Willebrand leve, defeitos de função plaquetária, deficiência de fator XIII, estados hiperglobulinêmicos, deficiência de α_2-antiplasmina e amiloidose.

Se um paciente que será submetido a procedimento eletivo tiver histórico de risco significativo de hemorragia, alteração no exame físico ou exames de laboratório alterados, o procedimento deve ser adiado até que se proceda uma avaliação mais completa e o tratamento. Os pacientes que serão submetidos a procedimento cirúrgico de emergência podem necessitar de correção de urgência das alterações de hemostasia antes e durante a operação (ver as diretrizes em Indicações Clínicas e Uso de Componentes Sanguíneos).

DOENÇAS HEMORRÁGICAS CONGÊNITAS

As doenças congênitas de coagulação geralmente envolvem uma única proteína de coagulação. O diagnóstico depende do histórico, do exame físico, dos exames TP e TTPA e da dosagem dos níveis do fator. Se houver histórico de problemas hemorrágicos antes da apresentação atual geralmente sugere a presença da doença. O tratamento cuidadoso deve incluir reposição do fator específico, hemostasia intraoperatória meticulosa e monitoramento cuidadoso da coagulação sanguínea no período perioperatório. É importante consultar precocemente um especialista em coagulação.

Hemofilia

Hemofilia A (hemofilia clássica) é uma doença de coagulação congênita que resulta de uma deficiência ou anormalidade do fator VIII. É transmitida como uma doença recessiva ligada ao cromossomo X, que afeta quase exclusivamente os homens. Uma paciente com anormalidades laboratoriais consistentes com hemofilia A é pouco comum, mas pode representar um estado de portador, uma aberração cromossômica rara ou outra doença rara. Foi identificado um grande número de mutações diferentes responsáveis pela anormalidade genética, com até 30% dos casos representando mutações espontâneas. A gravidade da doença pode ser classificada com base nos níveis funcionais do fator VIII (fator VIII:C), em contraposição ao fator VIII:Ag, que se refere ao nível antigênico. Os pacientes geralmente têm sangramento grave com os níveis de fator menor que 2%, sangramento moderado com níveis entre 2% e 5% e doença leve na faixa de 5% a 30%. O paciente com hemofilia A, geralmente apresenta grandes hematomas e hemartroses, que é o oposto do sangramento de mucosa comumente visto

nas doenças plaquetárias. O sangramento é frequentemente retardado por horas ou dias após o trauma, porque o tampão plaquetário é a primeira linha de defesa contra o sangramento, seguido mais tarde pela formação do trombo.

A avaliação laboratorial dos pacientes com hemofilia A revela um TTPA prolongado com diminuição do fator VIII:C e TP, tempo de sangramento e níveis do antígeno vWF normais, o que exclui o diagnóstico de doença de von Willebrand. Uma pequena proporção de pacientes com hemofilia A (10% a 20%) desenvolve inibidores ou anticorpos IgG contra o fator VIII:C. Estes podem ser detectados com um estudo de mistura.

A hemofilia B, também conhecida como doença de *Christmas*, é uma doença hemorrágica hereditária ligada ao cromossomo X que reflete deficiência ou defeito no fator IX. Os pacientes apresentam sangramento profundo e hemartroses. A gravidade dos sintomas correlaciona-se diretamente com o nível do fator IX circulante. O diagnóstico laboratorial da hemofilia B consiste na detecção de um TTPA alterado com diminuição dos níveis de fator IX em um paciente masculino com TP, tempo de sangramento, número de plaquetas e níveis de fator VIII e antígeno VIIIR normais. Por ser o fator IX dependente de vitamina K, a deficiência desta vitamina pode levar a diminuição de seus níveis; entretanto, o TP está prolongado e os níveis são corrigidos com a administração de vitamina K exógena. Como na hemofilia A, podem ocorrer inibidores contra o fator IX e são diagnosticados de maneira semelhante.

A desmopressina (DDAVP) pode aumentar temporariamente os níveis de fator VIII no paciente com hemofilia A leve (níveis basais de fator VIII de 5% a 10%). A administração de desmopressina a tais pacientes, após pequenos traumas ou antes de operação dentária eletiva, pode eliminar ou reduzir a necessidade da terapia de reposição. Uma dose intravenosa de 0,3 μg/kg aumenta os níveis de fator VIII em 2 a 10 vezes. A desmopressina nasal também é eficaz e aumenta os níveis do fator VIII em 2 a 3 vezes. Ela é ineficaz para tratar a hemofilia A grave. A terapia antifibrinolítica com os ácidos ε-aminocaproico e tranexâmico também tem sido eficaz em combinação com a desmopressina, para diminuir o sangramento, particularmente após procedimentos dentários e em pacientes pediátricos. Os dois podem ser administrados por via intravenosa ou oral e podem ser dados em combinação com a reposição do fator. Eles são contraindicados quando forem usados concentrados do complexo protrombínico, por aumentarem o risco de trombose.[10] Embora o plasma contenha fatores VIII e IX, não é possível dar plasma total suficiente a pacientes com hemofilia grave para aumentar as concentrações dos fatores VIII e IX a níveis eficientes para prevenir ou controlar episódios hemorrágicos, a não ser que seja feita a troca do plasma. O crioprecipitado é uma boa fonte de fator VIIII, mas agora raramente é usado, pois estão disponíveis os concentrados específicos de fator VIII. Há dois tipos de concentrados disponíveis para o tratamento da hemofilia A: preparações de fator VIII baseadas no plasma e preparações recombinantes. As preparações baseadas no plasma estão disponíveis em amostras de pureza alta e intermediária e são significativamente mais baratas do que as preparações recombinantes. Uma unidade de atividade de fator VIII é a quantidade encontrada em 1 mL de plasma normal. Em geral, 1 U/kg de fator VIIII aumenta os níveis em 2%. Embora a concentração do fator VIII em bolsas individuais de crioprecipitado varie, pode-se assumir que uma bolsa contenha 80 unidades de fator VIII. Em geral, os níveis podem ser alcançados pela administração de 50 U/kg e depois cerca de 30 U/kg a cada 8 horas, durante os primeiros dois dias após a operação ou o trauma. Fazem-se administrações subsequentes a cada 12 horas, ajustadas pelas dosagens plasmáticas do fator VIII.

Para o tratamento da hemofilia B, tradicionalmente, usa-se o concentrado de complexo protrombínico que contém não apenas o fator IX, mas também todos os fatores dependentes da vitamina K. Agora estão disponíveis concentrados de fator IX de alta pureza. Por motivos desconhecidos, apenas cerca da metade das unidades de fator IX indicadas no frasco do concentrado do complexo protrombínico pode ser recuperada após a administração. Por isso, quando se usa o concentrado do complexo protrombínico para reposição do fator IX, deve ser dado o dobro da quantidade calculada como necessária. Como o concentrado de complexo protrombínico pode conter quantidades variadas de fatores ativados, os pacientes que recebem quantidades repetidas de concentrado de fator IX têm risco aumentado de coagulação intravascular disseminada (CID) e, paradoxalmente, de trombose. Por esta razão, frequentemente é adicionada heparina (5 a 10 unidades) para cada mililitro do concentrado de complexo protrombínico reconstituído.

Os níveis dos fatores VIII e IX devem ser aumentados transitoriamente cerca de 30%, para proteção contra sangramento após extração dentária ou para abortar uma hemartrose incipiente, 50% se já houver sangramento evidente em grande articulação ou em músculo e 100% em pacientes com hemorragia com risco de vida ou antes de operação de grande porte. A transmissão do vírus da imunodeficiência humana (HIV) para a população de hemofílicos pela reposição com produtos do sangue foi uma grande complicação da terapia transfusional, estando 55% dos hemofílicos infectados com o HIV por volta da metade da década de 1980; esta complicação foi diminuída pelos procedimentos de inativação viral, pela triagem obrigatória do doador de sangue para o HIV e pelo uso de produtos recombinantes.

Nos hemofílicos com um inibidor do fator VIII que estão sangrando, o tratamento com o fator VIII estimulará mais ainda a produção de anticorpos; por isso, é necessário consultar um especialista em coagulação. Preparações especiais de concentrados do complexo protrombínico que contornam o papel do fator VIII na coagulação estão disponíveis, mas são muito caras. Preparações de fator VIII recombinante também são frequentemente eficazes em pacientes com inibidores.

O fator VII recombinante ativado (rFVIIa) foi utilizado com sucesso para interromper o sangramento ativo em pacientes hemofílicos e não hemofílicos com anticorpos contra o fator VIII. Embora o mecanismo de ação exato não tenha sido esclarecido, parece haver a participação da ativação das plaquetas não dependente do FT. Normalmente, 1% de todo o fator VII corporal circula em uma forma ativada que, após o trauma, forma um complexo com o FT subendotelial exposto. Com a administração de altas doses de fator VIIa, ocorre a ativação plaquetária com a formação de trombina estável, independente de outros fatores da coagulação. Vários ensaios randomizados têm demonstrado a eficácia do rFVIIa na produção de hemostasia em pacientes hemofílicos com hemorragias com risco de vida ou do membro e inibidores para os fatores VIII, IX e XI.[11] Mostrou-se que a administração de uma dose única de 90 a 120 μg/kg de rFVIIa por via intravenosa em 3 a 5 minutos induz hemostasia imediata. Podem ser dadas doses repetidas a cada duas a três horas sem monitoramento laboratorial.

Doença de von Willebrand

A doença de von Willebrand é a doença hemorrágica hereditária mais comum; a sua frequência é estimada em cerca de 1%. A maioria dos pacientes tem um distúrbio hemorrágico leve. Os sintomas da doença de von Willebrand estão relacionados com o papel do vWF como estímulo importante para a agregação plaquetária no local de lesão tecidual e como principal proteína

carregadora do fator VIII circulante. Foi descrito um grande número de subtipos da doença, sendo a maioria deles raros. Os três principais grupos são o tipo I, herdado com um traço autossômico dominante e caracterizado por uma diminuição quantitativa de vWF, que, de resto, funciona normalmente; o tipo II, que tem herança variável e é caracterizado por defeitos qualitativos no vWF; e o tipo III, uma doença autossômica recessiva hemorrágica grave, com níveis essencialmente ausentes de vWF. O sangramento encontrado nos pacientes com a doença de von Willebrand é semelhante ao dos pacientes com hemorragia resultante de disfunção plaquetária e consiste em sangramento de mucosas, petéquias, epistaxe e menorragia.

O diagnóstico laboratorial da doença de von Willebrand varia com o subtipo. O tipo I da doença de von Willebrand é caracterizado por TP normal, TTPA levemente alongado, tempo de sangramento anormal, contagem de plaquetas normal e leve redução nos fatores VIII:C e VIII:Ag. A redução no fator VIII:C ocorre porque o vWF é o carregador do fator VIII no plasma. Os pacientes com o tipo sanguíneo O têm níveis mais baixos de fatores VIII:C e VIII:Ag e podem ser erroneamente diagnosticados como tipo I leve da doença de von Willebrand. O diagnóstico da doença de von Willebrand do tipo II é complicado por haver muitos subgrupos. Geralmente, a diminuição da atividade funcional do vWF leva a depressão no teste com o cofator ristocetina (vWF:Cof), que mede a eficácia do vWF em aglutinar plaquetas quando estimuladas com o antibiótico ristocetina. Um outro subtipo do tipo II, chamado de *pseudo-doença de von Willebrand*, é uma doença plaquetária caracterizada pela presença de plaquetas muito grandes que se agregam na presença de crioprecipitado. A ausência quase completa dos fatores VIII:C, VIII:Ag e VIIIR:C caracteriza o tipo III da doença de von Willebrand. Estes pacientes têm aumento de TTPA, tempo de sangramento anormal e número baixo de plaquetas. A ajuda de um especialista em coagulação é importante na determinação do subtipo e do tratamento.

A administração de desmopressina, na dose de 0,3 μg/kg, induz um aumento nos níveis plasmáticos de vWF e do fator VIII, além de potencializar a hemostasia. O mecanismo de ação celular ainda não está completamente compreendido.[12] Esse efeito dura de 8 a 10 horas, podendo ser administradas duas a quatro doses repetidas cada 12 a 24 horas, se necessário. Os níveis do fator VIII devem ser monitorados. Nos pacientes que não são candidatos a tratamento com desmopressina, a reposição do vWF por administração de crioprecipitado é eficaz no controle ou na prevenção do sangramento na doença de von Willebrand. Concentrados de plasma com vírus inativado que contenham tanto o fator VIII quanto o vWF são considerados mais seguros e preferíveis.[13]

Outras Deficiências Congênitas

Outras deficiências congênitas podem, raramente, ser encontradas, incluindo deficiências dos fatores XI e XII, pré-calicreína e cininogênio de alto peso molecular, também chamados de *fatores contato*. As deficiências dos fatores VII e V e de protrombina foram descritas, porém são raríssimas. Podem ocorrer distúrbios de fibrinogênio, incluindo afibrinogenemia, hipofibrinogenemia e disfibrinogenemia. As doenças hemorrágicas nestes pacientes vão de leves a graves, dependendo do nível e da função do fator na circulação. A deficiência do fator XIII leva a anormalidades na ligação entre si dos monômeros de fibrina. Esta doença autossômica recessiva rara é caracterizada por cicatrização deficiente de feridas e sangramento tardio. Uma vez que os exames laboratoriais padrão não dão o diagnóstico, é necessária a determinação dos níveis de fator XIII para fazer o diagnóstico.

DOENÇAS HEMORRÁGICAS ADQUIRIDAS

Muitas anormalidades da coagulação podem estar presentes no paciente cirúrgico. Os defeitos adquiridos são mais comuns do que os congênitos.

Deficiência de Vitamina K

A vitamina K é necessária para a reação que liga um grupo carboxila no ácido glutâmico e as proteínas que contêm resíduos de ácido carboxiglutâmico são chamadas de *fatores de coagulação dependentes de vitamina K* (incluindo a protrombina, os fatores VII, IX e X e as proteínas C e S). Quando sintetizadas na ausência da vitamina K, estas proteínas, sem os resíduos de ácido carboxiglutâmico, não podem ligar-se normalmente com o cálcio. Este é também o sítio de ação da varfarina. As causas de deficiência de vitamina K podem ser ingestão dietética inadequada, má absorção, falta de sais biliares, icterícia obstrutiva, fístula biliar, administração oral de antibióticos ou alimentação parenteral. Vários antibióticos de amplo espectro podem causar coagulopatia dependente de vitamina K, incluindo cefalosporinas, quinolonas, doxiciclina e sulfametoxazol-trimetoprim.

A vitamina K pode ser administrada por via parenteral e corrige os tempos de coagulação dentro de 6 a 12 horas. Até 5 mg são administrados por via intravenosa lentamente, como dose inicial. As preparações mais antigas de vitamina K eram menos purificadas que as usadas atualmente e foi descrita anafilaxia e morte com a administração destes agentes mais antigos. As formas mais purificadas têm menor probabilidade de causar complicações, mas a vitamina K intravenosa deve ser administrada com cuidado. A vitamina K intramuscular ou subcutânea pode ser aplicada em doses de 10 a 25 mg/dia. Doses repetidas permitem reposição corporal total (10 a 25 mg/dia por três dias). A administração de plasma corrige rapidamente o déficit de coagulação e por isso se administra plasma com vitamina K nos pacientes que não param de sangrar.

Drogas Anticoagulantes

A varfarina atua bloqueando a síntese dos fatores dependentes de vitamina K, prolonga o TP e causa um leve aumento do TTPA, por reduzir os níveis de protrombina e dos fatores VII, IX e X. Geralmente recomenda-se uma dose inicial de 5 mg; a razão normalizada internacional (INR, *international normalized ratio*) é verificada no terceiro dia, fazendo-se ajustes complementares baseados no INR.[14] A varfarina tem meia-vida de 40 horas e o tratamento de grandes hemorragias causadas por varfarina consiste na administração de vitamina K, administração de plasma nos sangramentos com risco de vida e possívelmente administração de rFVIIa.

A heparina não fracionada (HNF) bloqueia a ativação do fator X pela ligação com a AT-III e a trombina. Todos os testes de coagulação podem estar afetados pela HNF, incluindo o TP, porém o TTPA é o mais sensível. Uma dose de HNF é depurada do sangue em aproximadamente 6 horas, mas a depuração varia na dependência de outros fatores, como a função hepática, a temperatura corporal e o choque. Um nomograma baseado no peso (p. ex., 80 U/kg seguidas de 18 U/kg/h) geralmente é superior aos nomogramas não baseados no peso para avaliar o tempo para atingir o TTPA desejado. Ajustes subsequentes de dose baseiam-se no TTPA. A HNF pode ser neutralizada com sulfato de protamina por via intravenosa (100 unidades de HNF correspondem a 1 mg de protamina).

Pode ocorrer trombocitopenia induzida pela heparina (TIH) em até 5% dos pacientes, causada pela formação de anticorpos

IgG contra os complexos heparina-fator plaquetário 4. Na maioria dos pacientes com TIH, o número de plaquetas cai pelo menos 50% em relação ao nível pré-heparina. Isso normalmente ocorre depois de 4 a 5 dias de tratamento com heparina, mas pode ocorrer nas primeiras 24 horas, se tiver sido administrada heparina nos 100 dias anteriores. A TIH pode ser induzida por descargas de heparina e até por quantidades mínimas removidas de cateteres mantidos com hepariana.[15] Pode ocorrer trombose secundária arterial e venosa pela primeira vez até 4 a 6 semanas após a suspensão da terapia com heparina.[15] Em qualquer paciente que apresente redução de 30% a 50% do número de plaquetas, deve-se suspender imediatamente toda a heparina e administrar outro anticoagulante, como lepirudina ou argatroban, se necessário.

As heparinas de baixo peso molecular (HBPM) derivadas da HNF têm atividade anti-Xa mais seletiva que a HNF. As HBPM têm menos complicações hemorrágicas e tornaram-se a terapia de primeira linha na profilaxia de trombose venosa profunda (TVP) e no tratamento das síndromes coronarianas agudas. O risco de TVP varia de 0,4% em pacientes cirúrgicos de baixo risco a 80% nos pacientes de alto risco. O risco de embolia pulmonar (EP) varia de 0,2% a 10%, com até 5% de episódios fatais (Tabela 6-1).[16] Normalmente, o TP não é afetado pelas HBPM e deve ser medida a atividade anti-Xa se houver dúvida quanto à eficácia da dose. As HBPM também podem causar TIH (< 1%). O fondaparinux não parece reagir com o fator 4 das plaquetas e pode vir a ser tratamento de primeira linha para a TIH.[15]

Insuficiência Hepática

As doenças hepáticas, incluindo trauma hepático grave, cirrose e obstrução biliar, podem prejudicar a coagulação. O fígado é o principal local de síntese de todos os fatores de coagulação, exceto o fator VIII. A hemostasia pode ser ainda mais prejudicada por trombocitopenia ou disfunção plaquetária associadas, que também ocorrem com frequência na doença do fígado. A trombocitopenia foi atribuída à diminuição da produção de plaquetas, sequestro de plaquetas pelo baço, anticorpos antiplaquetários circulantes e hepatite viral (particularmente hepatite C [VHC]). Os tempos de sangramento prolongados frequentemente vistos nos pacientes cirróticos, podem ser melhorados pela administração de desmopressina.[12] A desmopressina muitas vezes é ineficaz em pacientes com trombocitopenia ou com disfunção plaquetária congênita. A hiperfibrinólise da cirrose também contribui para a coagulopatia. O fígado é importante na depuração do sangue de metabólitos ativados tanto da coagulação quanto da fibrinólise e o sistema de coagulação pode ser empurrado tanto para a coagulação como para o sangramento nos pacientes com disfunção hepática.

A doença hepática geralmente associa-se a baixo nível plasmático de fibrinogênio, TP[17] prolongado e TTPA normal a levemente aumentado. Um TT elevado geralmente indica fibrinogênio anormal ou diminuído. Em pacientes com disfunção hepática grave, podem ser necessários grandes volumes de plasma para manter níveis normais do fator. Podem ser necessárias até duas unidades de plasma a cada duas horas nos pacientes com falência hepática completa para a manutenção de níveis adequados dos fatores de coagulação.

Insuficiência Renal

A doença renal e a uremia causam um distúrbio hemorrágico reversível, relacionado à disfunção plaquetária. Existe um decréscimo na agregação e na adesividade das plaquetas e nos níveis de fator plaquetário II, resultando em um tempo de sangramento

Tabela 6-1 Níveis de Risco para Tromboembolismo e Estratégias de Prevenção

	NÍVEL DE RISCO	TVP: Panturrilha	TVP: Proximal	EP: Clínica	EP: Fatal	ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO
Baixo	Operação de pequeno porte em pacientes < 40 anos sem fatores de risco adicionais	2%	0,4%	0,2%	<0,01%	Sem profilaxia específica, mobilização precoce e "agressiva"
Moderado	Operação de pequeno porte em pacientes com fatores de risco adicionais Operação em pacientes entre 40-60 anos sem fatores de risco adicionais	10%-20%	2%-4%	1%-2%	0,1%-0,4%	HNFBD (12/12h) HBPM (< 3.400 unidades ao dia) MCG CPI
Alto	Operação em pacientes > 60 anos ou entre 40-60 anos com fatores de risco adicionais (TEV anterior, câncer, hipercoagulopatia)	20%-40%	4%-8%	2%-4%	0,4%-1,0%	HNFBD (8/8h) HBPM (> 3.400 unidades ao dia) CPI
Muito alto	Operação em pacientes com fatores de risco múltiplos (idade > 40, câncer, TEV anterior) Artroplastia de quadril ou de joelho, operação de fratura de quadril Trauma de grande porte, lesão de medula espinhal	40%-80%	10%-20%	4%-10%	0,2%-5%	HBPM (> 3.400 unidades ao dia) Fondaparinux Antagonista oral da vitamina K (INR = 2-3) CPI/MCG + HNFBD / HBPM

TVP, trombose venosa profunda; MCG, meias de compressão graduada; INR, razão normalizada internacional; CPI, compressão pneumática intermitente; HNFBD, heparina não fracionada em dose baixa; HBPM, heparina de baixo peso molecular; EP, embolia pulmonar; TEV, tromboembolia venosa.

Adaptado de Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al: Prevention of venous thromboembolism: The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 126:338S-400S, 2004.

prolongado. A natureza da lesão causada pela insuficiência renal não é conhecida. A administração de desmopressina ajuda a diminuir os problemas hemorrágicos após procedimentos nestes pacientes.[12] A desmopressina por via intravenosa, na dose de 0,3 μg/kg, diminui o tempo de sangramento, aumenta a retenção das plaquetas nas pérolas de vidro e aumenta a atividade do fator VIII. O crioprecipitado e os estrôgenos conjugados também podem diminuir o tempo de sangramento.

Trombocitopenia

O número normal de plaquetas varia de 150.000 a 400.000/mm.[3] Um número menor que 100.000/mm³ geralmente constitui trombocitopenia. Com um número de plaquetas entre 40.000 e 100.000/mm³, pode ocorrer sangramento após trauma ou intervenção cirúrgica, mas o sangramento espontâneo é incomum. Este pode acontecer com plaquetas entre 10.000 e 20.000/mm³; com plaquetas abaixo de 10.000/mm³, o sangramento espontâneo é frequente e muitas vezes grave. A trombocitopenia pode ser secundária a falha na produção de plaquetas, sequestro esplênico, destruição aumentada, aumento do consumo de plaquetas ou diluição das mesmas. Os defeitos plaquetários muitas vezes causam sangramento espontâneo na pele, manifestado por petéquias, púrpura ou equimoses confluentes. A trombocitopenia também causa sangramento de mucosas e sangramento excessivo no pós-operatório. Sangramento gastrointestinal intenso e sangramento para o sistema nervoso central podem ser manifestações potencialmente fatais da trombocitopenia. A trombocitopenia geralmente não causa sangramento maciço nos tecidos nem hemartrose.

Algumas drogas (p. ex., quinidina, preparações à base de sulfa, bloqueadores H_2, agentes hipoglicemiantes orais, sais de ouro, rifampicina e heparina) podem causar trombocitopenia. Os fatores contribuintes incluem transfusão de sangue recente (púrpura pós-transfusional), consumo excessivo de álcool (trombocitopenia induzida pelo álcool) e doenças imunológicas subjacentes (p. ex., artralgia, fenômeno de Raynaud, febre inexplicada). A presença ou ausência de febre é um ponto importante no diagnóstico diferencial. Geralmente a febre está presente na trombocitopenia secundária a infecção ou no lúpus eritematoso sistêmico em atividade e na púrpura trombocitopênica trombótica, mas ausente na púrpura trombocitopência idiopática e na trombocitopenia relacionada a drogas. O tamanho do baço no exame físico é um segundo diagnóstico importante. Não se palpa o baço aumentado na maioria das trombocitopenias causadas por aumento de destruição de plaquetas (p. ex., púrpura trombocitopênica idiopática, trombocitopenia imune relacionada a drogas), enquanto geralmente pela palpação o baço está aumentado na trombocitopenia secundária a sequestro esplênico de plaquetas e muitas vezes, nos pacientes com trombocitopenia secundária a linfoma ou doença mieloproliferativa.

O esfregaço de sangue periférico e a contagem de células dão pistas sobre o diagnóstico e a gravidade da trombocitopenia. O aumento da proporção de plaquetas grandes sugere produção aumentada compensatória de plaquetas e é frequentemente encontrado na trombocitopenia secundária a aumento de destruição ou de consumo plaquetário. O tempo de sangramento está prolongado na trombocitopenia grave de qualquer etiologia. A punção da medula óssea é útil.

O tratamento da trombocitopenia secundária à diminuição da produção está direcionado para a correção da causa. Os concentrados plaquetários podem aumentar temporariamente o número de plaquetas; entretanto, o uso repetido reduz sua eficácia, por causa do desenvolvimento de aloanticorpos contra as plaquetas. Se não for esperada a rápida correção da insuficiência medular, as transfusões de plaquetas muitas vezes são reservadas para tratar um episódio hemorrágico ativo. Não se provou que os corticosteroides sejam benéficos no tratamento dos pacientes com trombocitopenia secundária a insuficiência medular.

Trombocitopatia

A disfunção plaquetária pode ocorrer secundariamente a drogas, doenças congênitas e distúrbios metabólicos. As drogas que devem ser consideradas com grandes efeitos sobre as plaquetas incluem os agentes quimioterápicos, os diuréticos tiazídicos, o álcool, o estrogênio, os antibióticos, como sulfas, quinidina e quinina, metildopa e sais de ouro. As drogas mais comuns que bloqueiam a função plaquetária são os inibidores de prostaglandinas, particularmente a aspirina, a indometacina e outros AINEs. A aspirina e os outros AINEs atuam bloqueando o metabolismo da prostaglandina nas plaquetas. A aspirina acetila de forma permanente a ciclooxigenase e as plaquetas afetadas permanecem com a função alterada durante os sete dias de vida após a exposição à aspirina. Os AINEs causam um defeito reversível que dura de três a quatro dias. A desmopressina pode ser eficaz na normalização do tempo de sangramento prolongado causado pela aspirina.[18] Um número normal de plaquetas com plaquetas disfuncionais pode ocorrer em doenças como a trombastenia de Glanzmann (disfunção da glicoproteína IIb/IIIa), a síndrome de Bernard-Soulier (deficiência do receptor da glicoproteína Ib/IX/V de palquetas) e nos distúrbios metabólicos.

Hipotermia

A hipotermia é uma das causas mais comuns e menos bem-reconhecidas de alteração da coagulação em pacientes cirúrgicos, especialmente naqueles que recebem transfusão maciça. Ela é exacerbada nos pacientes que têm uma cavidade torácica ou abdominal aberta, o que acelera a perda de calor. O sistema da coagulação consiste em uma série de enzimas proteolíticas, cuja atividade diminui com a diminuição da temperatura. A hipotermia é caracterizada por um acentuado aumento da atividade fibrinolítica, trombocitopenia e prejuízo da função plaquetária, diminuição da agregação plaquetária induzida pelo colágeno e aumento da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio. A hipotermia tem sido associada a disfunção hepática e aumento dos níveis de citrato no sangue e hipocalcemia com a transfusão, um efeito exacerbado pelo choque. Se o sangue estiver sendo infundido rapidamente por meio de um cateter central com a ponta próximo ao nódulo sinoatrial, podem ocorrer arritmias fatais.

A hipotermia e o sangramento geralmente ocorrem no paciente submetido a reanimação com muito volume durante procedimento cirúrgico extenso ou no período perioperatório. Temperaturas corporais baixas, entre 30°C e 34°C, podem estar associadas a coagulopatia, mesmo se os níveis dos fatores e as plaquetas estiverem normais. Pode ocorrer sangramento não mecânico incontrolável e fatal. A melhor conduta é terminar o procedimento cirúrgico o mais rápido possível, tamponar as áreas de sangramento conforme necessário, fechar a incisão cirúrgica e tentar reaquecer o paciente o mais rapidamente possível na unidade de terapia intensiva. A laparotomia de controle de dano no trauma, que inclui uma laparotomia abreviada com controle do sangramento grosseiro, da contaminação entérica evidente, fechamento e reparo definitivo retardado das lesões por etapas, bem como o fechamento do abdome, tornou-se a chave para prevenção da tríade mortal: hipotermia, acidose e coagulopatia. A continuação da administração de plasma, plaquetas e outros produtos sanguíneos pode agravar a hipotermia com sangramento continuado. Aquecer os líquidos intravenosos antes que sejam infundidos pode melhorar a hipotermia. Deve-se ter cuidado para não aquecer as hemácias acima

de 40ºC porque isso pode levar a diminuição da sobrevida das hemácias ou a hemólise aguda. A hemorragia é responsável por 90% das mortes após trauma abdominal e a metade destas mortes é secundária a coagulopatia recalcitrante.[19]

COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA

A coagulação intravascular disseminada (CIVD) é mais uma síndrome do que uma doença específica. Há muita confusão e controvérsia a respeito do seu diagnóstico e tratamento. Embora a CIVD seja geralmente considerada uma doença hemorrágica por causa dos problemas hemorrágicos evidentes que ocorrem, é importante reconhecer as sequelas resultantes da trombose microvascular (e algumas vezes de grandes vasos) que acompanha a CIVD e leva a falência orgânica e morte. A CIVD é um distúrbio sistêmico trombo-hemorrágico em que há evidência de ativação da coagulação, deposição de fibrina, ativação da fibrinólise, consumo de fatores de coagulação e de plaquetas e disfunção orgânica, visto em muitas situações clínicas.[20] O distúrbio pode ter um espectro de manifestações que vai da *CIVD de baixo grau*, com sintomas mínimos e pequenas alterações laboratoriais até a *CIVD fulminante*, com sangramento com risco de vida e anormalidades da coagulação que levam a disfunção orgânica e morte. As condições associadas à CIVD incluem hemólise, transfusão maciça, embolia de líquido amniótico, descolamento de placenta, feto retido, sepse por Gram-positivos e por Gram-negativos, viremia, queimaduras, esmagamento e destruição tecidual, leucemia, doenças malignas (principalmente metastáticas), doença hepática e várias condições inflamatórias e autoimunes, incluindo vasculite. Embora o diagnóstico de CIVD seja frequentemente ligado a pacientes que recebem transfusão maciça, deve ser excluída a disfunção plaquetária devida a hipotermia ou deficiência de um fator específico antes de se fazer o diagnóstico de CIVD. Na maioria dos casos, tais pacientes respondem ao reaquecimento e à reposição dos fatores de coagulação e plaquetas (ver Transfusão Maciça).

Com a ativação dos sistemas da coagulação e da fibrinólise, há tanto trombina quanto plasmina na circulação. A trombina converte o fibrinogênio em monômeros de fibrina, quebrando os fibrinopeptídeos A e B do fibrinogênio. Estes monômeros de fibrina formam coágulos solúveis de fibrina, que causam trombose na microcirculação, com aprisionamento e depleção de plaquetas. Ocorre degradação simultânea destes fatores pela plasmina. O resultado é a ocorrência de níveis diminuídos de fibrinogênio e de níveis elevados de produtos de degradação do fibrinogênio (produtos da quebra da fibrina). Estes produtos de degradação inibem a coagulação normal do sangue, retardando a polimerização da fibrina. Os produtos de degradação da fibrina também podem-se interpor entre a fibrina e os polímeros, formando um coágulo fraco de fibrina. Os produtos de degradação incluem os fragmentos X, Y, D e E; a disfunção plaquetária é atribuível aos dois últimos fragmentos. A plasmina também degrada os fatores V, VIII, IX e XI e ativa o sistema do complemento. Estas mudanças produzem as alterações observadas clinicamente características da CIVD.

As anormalidades laboratoriais na CIVD são variáveis e estão relacionadas com as muitas doenças associadas a esta condição. As anormalidades mais comuns incluem alteração de TP e TTPA, com diminuição dos níveis de fibrinogênio e alteração do número de plaquetas. Os níveis dos produtos de degradação de fibrina e do dímero-D estão elevados. O esfregaço de sangue periférico revela hemácias fragmentadas, mas este achado não é específico. Devido à ativação contínua da coagulação, formam-se complexos trombina/antitrombina. Os níveis de trombina/antitrombina e de AT-III estão diminuídos. Os fragmentos da degradação do fator de coagulação estão elevados, incluindo F1.2 e FpA. Em razão da ativação do sistema fibrinolítico, os níveis de plasminogênio e do inibidor α_2-antiplasmina estão diminuídos.

A CIVD de baixo grau geralmente responde ao tratamento da doença subjacente. A terapia apropriada para a CIVD fulminante permanece controversa devido à falta de estudos objetivos e às muitas causas subjacentes. É desejável a ajuda de um médico experiente no tratamento da CIVD. O tratamento da condição desencadeante é fundamental no sucesso do controle da CIVD. Também é importante o tratamento do processo trombótico intravascular que causa a insuficiência orgânica. O tratamento com heparina nunca demonstrou efeitos benéficos em estudos clínicos controlados. O anticoagulante mais lógico seria direcionado contra a atividade do FT, como IVFT recombinante, fator VIIa inativado e NAPc2 recombinante.[20] Concentrados de antitrombina administrados para atingir um nível plasmático de 125% do normal foram úteis em alguns pacientes. A continuação do sangramento pode estar relacionada com a depleção de componentes, mas a administração aleatória de produtos sanguíneos, especialmente os que contêm fibrinogênio, pode exacerbar a síndrome. Podem ser usadas hemácias lavadas, plaquetas, concentrado de AT-III e cristaloides e coloides expansores plasmáticos. Se outras medidas terapêuticas falharem, pode ser tentada a inibição da fibrinólise. O ácido ε-aminocaproico pode ser utilizado junto com a heparina. Apesar da melhora do diagnóstico e das modalidades de tratamento, a mortalidade da CIVD permanece alta e intimamente relacionada à doença de base.

DOENÇAS TROMBÓTICAS

As doenças de hipercoagulabilidade, ou trombofilias, são encontradas com mais frequência na prática cirúrgica como trombose venosa profunda (TVP) ou, menos frequentemente, como embolia pulmonar (EP). Embora na maioria dos pacientes cirúrgicos possa haver uma explicação pronta baseada na tríade de Virchow, devem ser consideradas outras possíveis causas. A trombofilia pode ser causada por uma redução nos níveis das proteínas antitrombóticas ou por um aumento nas proteínas trombóticas. A primeira causa inclui deficiência de antitrombina, deficiência de proteína C e deficiência de proteína S. A segunda inclui o fator V de Leiden, a mutação do gene da protrombina (G20210A) e aumento dos níveis dos fatores VII, VIII, IX e XI ou vWF.

A deficiência de antitrombina é uma doença genética autossômica dominante que afeta cerca de 1,1% dos pacientes não selecionados com tromboembolismo venoso. Os níveis de antitrombina variam de 40% a 70% do normal, com cerca de 85% dos pacientes afetados sofrendo um episódio trombótico por volta dos 50 anos de idade. Acredita-se, geralmente, que estes pacientes tenham maior risco do que os pacientes com outros tipos de trombofilia.[21]

A proteína C é uma glicoproteína dependente de vitamina K sintetizada pelo fígado que inativa os fatores Va e VIIIa. A deficiência de proteína C também é uma doença genética autossômica dominante que afeta 3,2% dos pacientes não selecionados com tromboembolismo venoso. Até 50% dos pacientes afetados sofrerão um episódio tromboembólico por volta dos 50 anos de idade.[21]

A proteína S também é uma glicoproteína dependente de vitamina K que atua como cofator para inativar os fatores Va e VIIIa. A deficiência de proteína S afeta 2,2% dos pacientes não selecionados com tromboembolismo, e até 50% deles sofrem o primeiro episódio por volta dos 25 anos de idade.[21]

O fator V de Leiden é uma mutação de um único par de bases (Arg506→Gln) do gene do fator V que resulta na resistência à proteína C ativada. O fator V de Leiden é encontrado em 4% a 6% da população geral e em 6% a 33% dos pacientes não selecionados com tromboembolismo venoso. Existe um risco de 3 a 7 vezes maior de tromboembolismo, com 30% dessa população sofrendo um episódio por volta dos 60 anos de idade.[21]

A mutação G20210A do gene da protrombina é uma mutação de glicina-para-arginina no gene do fator II (protrombina). Esta mutação é identificada em 6,2% dos pacientes não selecionados com eventos trombóticos. Um número substancial destes pacientes também tem a mutação do fator V de Leiden.[21]

Níveis aumentados dos fatores VII, VIII, IX e XI ou vWF (> 150 UI/dL) estão associados a um aumento de 2,2 a 4 vezes no risco de eventos trombóticos e a um risco relativo de 1,08 para cada aumento de 10 UI/dL. A causa destes aumentos permanece obscura, mas pode ter base genética.[21]

Além destas doenças hereditárias, os processos de doença adquirida associados a eventos trombóticos incluem: gravidez, câncer, sepse, trauma, operações de grande porte, especialmente as que envolvem a pelve, síndrome nefrótica, doenças mieloproliferativas, drogas como contraceptivos orais, terapia hormonal e quimioterapia e desnutrição, incluindo deficiência de ácido fólico e das vitaminas B_{12} e B_6. É difícil separar os eventos tromboembólicos arteriais da doença aterosclerótica subjacente. As doenças incluem: hipercisteinemia, embolia paradoxal através de um forame oval patente ou de um defeito septal atrial ou ventricular e a trombofilia hereditária. O tratamento dos eventos trombóticos inclui a correção do processo subjacente e a anticoagulação. A duração do tratamento anticoagulante permanece controversa e depende da magnitude do episódio, da continuação do risco de trombose e dos riscos associados ao tratamento e da antecipação de circunstâncias futuras. A profilaxia para pacientes de risco baseia-se na doença subjacente, na magnitude do risco e nas necessidades que podem ser antecipadas.

PREPARAÇÃO DOS COMPONENTES SANGUÍNEOS

A terapia com componentes é o padrão aceito para a administração ideal dos estoques de sangue. O sangue é separado em seus componentes individuais (concentrado de hemácias, plasma, plaquetas) para otimizar a potência terapêutica (Tabela 6-2). Esta estratégia maximiza o benefício derivado de cada unidade individual, ao mesmo tempo que minimiza o risco para cada receptor. O sangue é retirado do doador e misturado com uma solução de citrato para prevenir a coagulação pela ligação com o cálcio. As soluções geralmente usadas são dextrose de citrato fosfato (CPD), dupla dextrose de citrato fosfato (CP2D) e adenina dextrose de citrato fosfato (CPDA-1). As soluções que contêm alguma combinação de dextrose, adenina, cloreto de sódio e fosfato (AS-3) ou manitol (AS-1 e AS-5) aumentam a vida das hemácias em armazenamento. A unidade é centrifugada cuidadosamente (Fig. 6-3) para concentrar as hemácias e deixar cerca de 70% das plaquetas em suspensão no plasma. O plasma rico em plaquetas é removido e centrifugado novamente numa velocidade mais rápida, para precipitar as plaquetas. Todo o plasma sobrenadante, menos 35 mL, é removido e rapidamente congelado abaixo de -30°C. As plaquetas são novamente suspensas, para produzir o concentrado de plaquetas. O plasma congelado, armazenado a menos de -18°C, é chamado de *plasma fresco congelado*. Se o plasma congelado for deixado derreter a 4°C, o precipitado que permanece pode ser coletado para produzir o crioprecipitado. Proteínas, como a albumina, podem ser isoladas do plasma restante sobrenadante por fracionamento com etanol.

Separadores automáticos de células (aférese) podem ser empregados para coletar leucócitos, plaquetas ou plasma. Nos procedimentos de aférese, o sangue é retirado do doador em fluxo contínuo ou descontínuo. O sangue é separado por centrifugação e o componente desejado é removido. O sangue restante é então devolvido para o doador. Grande número de unidades de leucócitos ou de plaquetas pode ser removido em um período relativamente curto.

Texto continua na pág. 117.

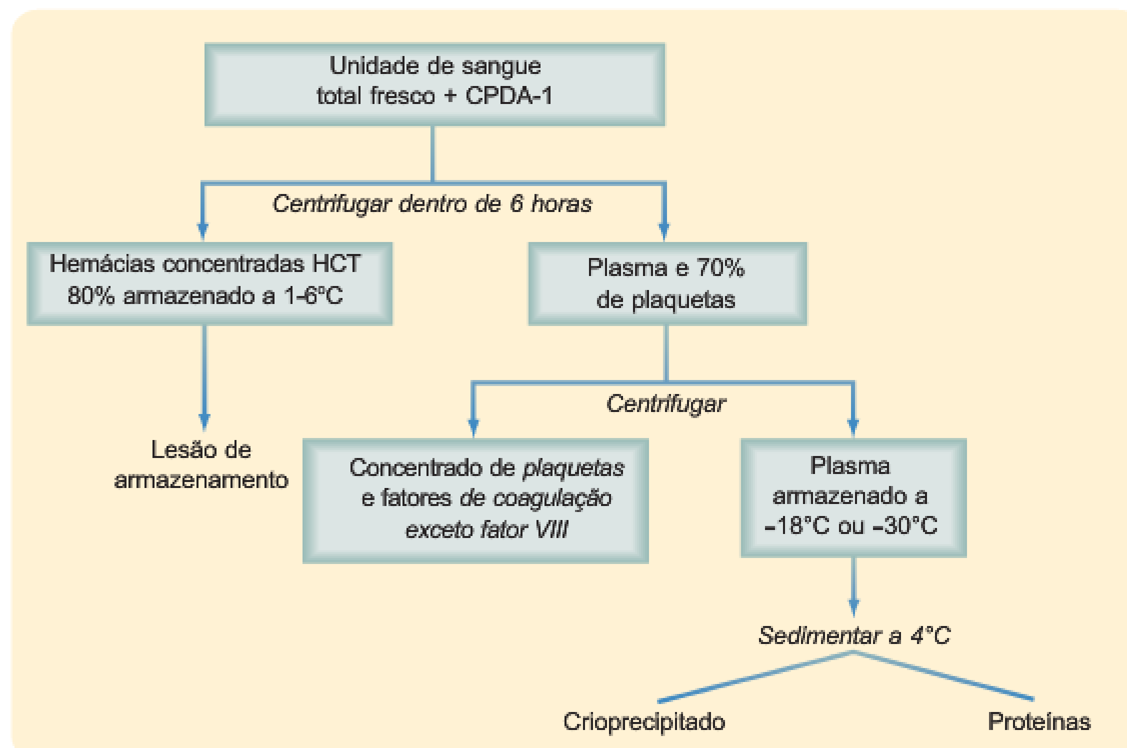


Figura 6-3 Preparação dos componentes sanguíneos. CPDA-1, adenina dextrose fosfato citratada; HCT, hematócrito.

Tabela 6-2 Exigências para Armazenamento, Transporte e Validade

ITEM	COMPONENTE	ARMAZENAGEM	TRANSPORTE	VALIDADE[1]	CRITÉRIOS ADICIONAIS
Componentes de Sangue Total					
1	Sangue total	1°C – 6°C. Se for para preparar componentes em temperatura ambiente, armazenar a 1°C-6°C dentro de 8 horas.	Resfriar entre 1°C e 10°C. Se for para preparar componentes em temperatura ambiente, resfriar entre 20°C-24°C.	ACD/CPD/CP2: 21 dias CPDA-1: 35 dias	
2	Sangue total irradiado	1°C – 6°C	1°C – 10°C	Validade original ou 28 dias a partir da data da irradiação, o que ocorrer primeiro	
Componentes de Hemácias					
3	Hemácias	1°C – 6°	1°C – 10°C	ACD/CPD/CP2D: 21 dias CPDA-1: 35 dias Solução aditiva: 42 dias Sistema aberto: 24 h	
4	Hemácias sem glicerol	1°C – 6°C	1°C – 10°C	Sistema aberto: 24 h ou conforme aprovado pela FDA Sistema fechado: 14 dias ou conforme aprovado pela FDA	
5	Hemácias congeladas com glicerol 40%	≤ –65°C se com glicerol 40% ou conforme aprovado pela FDA	Manter em estado de congelação	10 anos (Deve ser desenvolvida uma política se algumas raras unidades congeladas tiverem que ser retidas além deste prazo)	Sistema aberto: Congelar dentro de 6 dias após a coleta sem aditivo Congelar antes do vencimento das hemácias se estiverem com aditivo aprovado para este fim Sistema fechado: Congelar dentro de 6 dias
6	Hemácias irradiadas	1°C – 6°C	1°C – 10°C	Validade original ou 28 dias a partir da data da irradiação, o que ocorrer primeiro	
7	Hemácias leucorreduzidas	1°C – 6°C	1°C – 10°C	ACD/CPD/CP2D: 21 dias CPDA-1: 35 dias Solução aditiva: 42 dias Sistema aberto: 24 horas	
8	Hemácias revitalizadas	1°C – 6°C	1°C – 10°C	CPD, CPDA-1: 24 horas AS-1: congelar após a revitalização	Seguir as instruções escritas do fabricante
9	Hemácias revitalizadas sem glicerol	1°C – 6°C	1°C – 10°C	24 horas ou conforme aprovado pela FDA	Seguir as instruções escritas do fabricante
10	Hemácias revitalizadas congeladas	≤ – 65°C	Manter estado de congelação	10 anos AS-1: 3 anos (Deve ser desenvolvida uma política, se algumas raras unidades congeladas tiverem que ser retidas além deste prazo)	Seguir as instruções escritas do fabricante
11	Hemácias lavadas	1°C – 6°C	1°C – 10°C	24 horas	

Tabela 6-2 Exigências para Armazenamento, Transporte e Validade - cont.

ITEM	COMPONENTE	ARMAZENAGEM	TRANSPORTE	VALIDADE[1]	CRITÉRIOS ADICIONAIS
12	Hemácias de aférese	1°C – 6°C	1°C – 10°C	CPDA-1: 35 dias Solução aditiva: 42 dias Sistema aberto: 24 horas	
13	Hemácias de aférese com leucorredução	1°C – 6°C	1°C – 10°C	CPDA-1: 35 dias Solução aditiva: 42 dias Sistema aberto: 24 horas	
Componentes das Plaquetas					
14	Plaquetas	20°C – 24°C com agitação contínua suave	20°C – 24°C (o mais próximo possível)	24 horas a 5 dias, dependendo do sistema de coleta	Tempo máximo sem agitação: 24 horas
15	Plaquetas irradiadas	20°C – 24°C com agitação contínua suave	20°C – 24°C (o mais próximo possível)	Sem alteração da data de validade original	Tempo máximo sem agitação: 24 horas
16	Plaquetas leucorreduzidas	20°C – 24°C com agitação contínua suave	20°C – 24°C (o mais próximo possível)	Sistema aberto: 4 horas Sistema fechado: sem alteração na validade	Tempo máximo sem agitação: 24 horas
17	Plaquetas agrupadas com leucorredução	20°C – 24°C com agitação contínua suave	20°C – 24°C (o mais próximo possível)	Sistema aberto: dentro de 4 horas após a abertura do sistema Sistema fechado: 4 horas após o agrupamento ou 5 dias após a coleta[2]	Tempo máximo sem agitação: 24 horas
18	Plaquetas agrupadas (ou sistema aberto)	20°C – 24°C com agitação contínua suave	20°C – 24°C (o mais próximo possível)	Sistema aberto: 4 horas	
19	Plaquetas de aférese	20°C – 24°C com agitação contínua suave	20°C – 24°C (o mais próximo possível)	24 horas a 5 dias, dependendo do sistema de coleta	Tempo máximo sem agitação: 24 horas
20	Plaquetas irradiadas de aférese	20°C – 24°C com agitação contínua suave	20°C – 24°C (o mais próximo possível)	Sem alteração da validade original	Tempo máximo sem agitação: 24 horas
21	Plaquetas de aférese com leucorredução	20°C – 24°C com agitação contínua suave	20°C – 24°C (o mais próximo possível)	Sistema aberto: dentro de 4 horas após a abertura do sistema Sistema fechado: 5 ou 7 dias[3]	Tempo máximo sem agitação: 24 horas
Componentes dos Granulócitos					
22	Granulócitos de aférese	20°C – 24°C	20°C – 24°C (o mais próximo possível)	24 horas	Fazer a transfusão assim que possível
23	Granulócitos de aférese irradiados	20°C – 24°C	20°C – 24°C (o mais próximo possível)	Sem alteração da validade original	Fazer a transfusão assim que possível
Componentes do Plasma					
24	AHF crioprecipitado	≤ – 18°C	Manter congelado	12 meses a partir da coleta original	Descongelar o PFC a 1°C – 6°C Colocar o crioprecipitado no freezer dentro de 1 hora
25	Crioprecipitado AHF descongelado	20°C – 24°C	20°C – 24°C (o mais próximo possível)	Sistema aberto ou agrupado: 4 horas Unidade isolada: 6 horas	Descongelar a 30°C – 37°C

Continua

Tabela 6-2 Exigências para Armazenamento, Transporte e Validade - cont.

ITEM	COMPONENTE	ARMAZENAGEM	TRANSPORTE	VALIDADE[1]	CRITÉRIOS ADICIONAIS
26	Plasma fresco congelado (PFC)	≤ – 18°C ou ≤ – 65°C	Manter congelado	≤ – 18°C: 12 meses ≤ – 65°C: 7 anos	Colocado no freezer dentro de 8 horas após a coleta em CPD, CP2D, CPDA-1 ou dentro de 6 horas depois da coleta em ACD ou como aprovado pela FDA A armazenagem a ≤ -65°C exige aprovação da FDA
27	PFC descongelado	1°C – 6°C	1°C – 10°C	24 horas	Descongelar a 30°C – 37°C usando dispositivo aprovado pela FDA
28	Plasma congelado dentro de 24 horas após flebotomia	≤ – 18°C	Manter congelado	12 meses a partir da coleta original	Colocado no freezer dentro de 24 horas após a coleta
29	Plasma descongelado, congelado dentro de 24 horas após flebotomia	1°C – 6°C	1°C – 10°C	24 horas	Descongelar a 30°C – 37°C ou com dispositivo aprovado pela FDA
30	Plasma descongelado	1°C – 6°C	1°C – 10°C	5 dias do início do descongelamento do produto original	
31	Plasma com redução do crioprecipitado	≤ – 18°C	Manter congelado	12 meses a partir da coleta original	
32	Plasma descongelado com redução do crioprecipitado	1°C – 6°C	1°C – 10°C	5 dias	Descongelar a 30°C – 37°C
33	Plasma líquido	1°C – 6°C	1°C – 10°C	5 dias após o vencimento das hemácias	Aplica-se a norma 21 CFR 640.34(c)
34	Plasma recuperado (plasma para a indústria), líquido ou congelado	Consultar o acordo de estoque insuficiente	Consultar acordo de estoque insuficiente	Consultar acordo de estoque insuficiente	Exige acordo de estoque insuficiente[4]
Tecido e Derivados					
35	Tecido	Adequar-se às instruções escritas da instituição de origem	Adequar-se às instruções escritas da instituição de origem	Adequar-se às instruções escritas da instituição de origem	
36	Derivados	Conforme as instruções escritas do fabricante	Conforme as instruções escritas do fabricante	Conforme as instruções escritas do fabricante	

[1]Se a vedação for quebrada durante o processamento, os componentes armazenados entre 1°C e 6°C terão prazo de validade de 24 horas e os componentes armazenados entre 20°C e 24°C terão prazo de validade de 4 horas, a menos que indicado de outra maneira.
[2]Armazenagem além de 4 horas exige sistema aprovado pela FDA.
[3]Armazenagem além de 5 dias exige participação em programa de monitoramento definido pela FDA.
[4]21 CFR 601.22
De Silva MA: Standards for Blood Banks and Transfusion Services, 24th ed. Bethesda, MD, AABB, 2006, p. 53-60.

O armazenamento e a refrigeração de concentrados de hemácias criam alterações progressivas, conhecidas como *lesões de armazenamento*, que incluem alteração da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio; diminuição do pH; alterações na deformabilidade das hemácias; hemólise; aumento na concentração de potássio, fosfato e amônia; desenvolvimento de microagregados; liberação de substâncias vasoativas; e desnaturação de proteínas. Quanto mais tempo as células ficarem armazenadas, menor a sobrevida das hemácias. Esta diminuição da sobrevida está associada a uma diminuição tanto de 2,3-difosfoglicerato intracelular (2,3-DPG) quanto de trifosfato de adenosina (ATP). A transfusão de sangue frio também pode contribuir para o desenvolvimento de hipotermia, em especial em pacientes que recebem rapidamente grandes volumes de sangue estocado. Muitas das alterações descritas podem ser revertidas dentro de pouco tempo depois da transfusão e podem causar quadros metabólicos diferentes dos previstos.

INDICAÇÕES CLÍNICAS E USO DE COMPONENTES SANGUÍNEOS

A transfusão de sangue baseada em princípios fisiológicos sadios e na compreensão dos riscos e benefícios relativos traz benefícios máximos ao paciente, juntamente com a utilização eficiente de um recurso valioso e finito. Uma conferência de consenso revisou a literatura existente e desenvolveu 11 políticas para a administração de sangue em operação e propôs intervenções.[22] Os padrões, diretrizes e opções estão resumidos na Tabela 6-3. As necessidades específicas de alguns pacientes podem requerer consulta com especialistas em medicina transfusional.

Sangue Total

O armazenamento de sangue total impede a produção de componentes e é altamente ineficiente. Assim, o sangue total não está disponível na maioria dos bancos de sangue dos Estados Unidos, porque a capacidade de carregar oxigênio e a reposição de volume podem ser alcançadas com concentrados de hemácias e soluções cristaloides. Atualmente existem poucas indicações de sangue total e muitos bancos de sangue dos Estados Unidos não armazenam rotineiramente este produto.

Hemácias

Os concentrados de hemácias podem ser armazenados em solução aditiva (SA), podendo ser conservados por 42 dias. Quando armazenados por mais tempo, menos de 75% das hemácias permanecem viáveis na circulação 24 horas depois da transfusão, que é a atual definição de unidade vencida, segundo a Food and Drug Administration (FDA). As plaquetas degeneram-se em temperaturas de refrigeração, por isso os concentrados de hemácias não contêm essencialmente nenhuma plaqueta funcionante. Os níveis dos fatores V e VIII diminuem significativamente entre 1ºC e 6ºC, ($T_{1/2}$ = 10-14 dias e 7 dias, respectivamente) embora os níveis de outros fatores permaneçam essencialmente inalterados ($T_{1/2}$ > 21 dias). Uma unidade de hemácias em SA contém somente 35 mL de plasma.

Os concentrados de hemácias providenciam a capacidade de transportar oxigênio e mantêm a oferta de oxigênio desde que o volume intravascular e a função cardíaca sejam adequados. A decisão de transfundir e a quantidade a ser transfundida dependem da situação clínica. O uso do hematócrito de 30% (ou uma hemoglobina de 10 g/dL) como um *gatilho para a transfusão* não é mais aceitável. Quando a massa eritrocitária (medida pela hemoglobina ou pelo hematócrito) cai, a oferta de oxigênio é mantida por uma série de interações complexas e mecanismos compensatórios. Tais mecanismos incluem o aumento do débito cardíaco, o aumento da taxa de extração, o desvio para a direita da curva de dissociação da hemoglobina e a expansão do volume. Muitos pacientes cronicamente anêmicos toleram níveis de hemoglobina de 7 a 8 g/dL ou menos, como tem sido demonstrado na insuficiência renal crônica e nas Testemunhas de Jeová. O débito cardíaco não aumenta até a hemoglobina cair abaixo de aproximadamente 7 g/dL. Pacientes jovens saudáveis toleram a anemia aguda até níveis de hemoglobina de 7 g/dL ou menos, desde que tenham volume intravascular normal e saturação arterial de oxigênio elevada.

A primeira compensação nesta situação é o aumento do débito cardíaco (frequência cardíaca e volume sistólico). A resposta à diminuição da massa eritrocitária e a necessidade de transfusão de concentrado de hemácias podem ser avaliadas por critérios clínicos, tais como continuação da perda de sangue, aumento da frequência cardíaca, tontura, diminuição do débito urinário, déficit de base, acidose láctica, saturação do oxigênio venoso misto e oferta de oxigênio e, então, pesadas contra os potenciais efeitos colaterais.

Em um estudo multicêntrico, randomizado, controlado de transfusão em 838 pacientes em uma unidade de tratamento crítico, uma estratégia de transfusão liberal (transfusão para hemoglobina abaixo de 10 g/dL) foi comparada com uma estratégia restritiva (transfusão para hemoglobina abaixo de 7 g/dL). A estratégia restritiva mostrou ser no mínimo tão eficaz quanto a estratégia liberal, com a exceção possível dos pacientes com infarto agudo do miocárdio e angina instável.[23]

Nos pacientes com doença cardiopulmonar significativa, a transfusão pode ser considerada, porque o aumento do débito cardíaco pode causar isquemia miocárdica. Os pacientes estáveis, assintomáticos não devem receber concentrados de hemácias apenas porque o hematócrito ficou abaixo de 30% (Quadro 6-1). Cada unidade de concentrado de hemácias geralmente aumenta o hematócrito em 2% a 3% no indivíduo adulto de 70 kg, embora isso possa variar dependendo do doador, do estado de hidratação do receptor e do método e duração do armazenamento.

Hemácias com Leucorredução

Uma associação entre imunossupressão e transfusão alogênica foi observada e subsequentemente contestada. Este efeito, denominado *imunomodulação relacionada à transfusão*, parece estar relacionado principalmente à exposição aos leucócitos e pode ser diminuído ou prevenido com componentes com leucorredução. Apesar do custo significativo e da falta de uma conclusão definitiva, o Blood Products Advisory Committee da FDA tem recomendado que "a relação risco-benefício associada à leucorredução é suficientemente grande para justificar que se exija a leucorredução universal de todos os componentes transfusionais celulares não leucocitários".[24(p16)] A University HealthSystem Consortium Expert Panel revisou a literatura e identificou quatro indicações para o uso de componentes sanguíneos com leucorredução:[25]

1. Diminuir a incidência de refratariedade subsequente às transfusões de plaquetas, causada por aloimunização HLA em pacientes que necessitam de suporte de plaquetas a longo prazo.
2. Oferecer componentes sanguíneos com risco reduzido de transmissão de citomegalovírus (CMV).
3. Prevenir reação transfusional não hemolítica febril subsequente em pacientes que tiveram um episódio documentado.
4. Diminuir a incidência de aloimunização HLA em candidatos a transplante de órgãos sólidos não hepáticos.

As demais indicações não apresentam evidência quanto aos benefícios e podem afetar negativamente a relação risco : bene-

Tabela 6-3 Políticas* e Intervenções na Administração de Sangue

POLÍTICAS/INTERVENÇÕES	CONTEXTO		
	PRÉ-OP	INTRAOP	PÓS-OP
A necessidade de transfusão deve ser avaliada caso a caso	X	X	X
O sangue deve ser transfundido 1 unidade de cada vez, seguido por uma avaliação do benefício e da necessidade de mais transfusão	X	X	X
A exposição ao sangue alogênico deve ser limitada à necessidade apropriada	X	X	X
Modificar o "gatilho para transfusão" com base no nível de hemoglobina/hematócrito (opção)	X	X	X
Considerar o uso do sangue direcionado do doador (opção)	X	X	X
A perda de sangue perioperatória deve ser evitada ou controlada	X	X	X
Considerar a suspenção da aspirina, das drogas anti-inflamatórias não esteroides, varfarina, heparina, drogas anticoagulantes similares e de agentes trombolíticos antes da operação (padrão)	X		
Identificar e tratar qualquer coagulopatia existente (padrão)	X	X	X
Restringir a retirada de sangue perioperatória aos exames necessários (padrão)	X	X	X
Considerar o uso de anestesia regional (opção)		X	
Considerar o uso de anestesia hipotensora (opção)		X	
Manter hemostasia cirúrgica cuidadosa (padrão)		X	
Modificar a abordagem cirúrgica (opção)		X	
Empregar agentes de ação local que facilitem a coagulação, como cola de fibrina, colágeno e trombina tópica (opção)		X	
Empregar drogas fibrinolíticas, como aprotinina, ácido aminocaproico, acetato de desmopressina e ácido tranexâmico (opção)	X	X	X
Empregar drogas especificamente designadas para a redução ou parada do sangramento em problemas ginecológicos (opção)	X	X	X
Antes de recorrer à operação, considerar a embolização tumoral usando técnicas angiográficas (opção)	X		
Considerar a utilização de sangue autólogo como alternativa à transfusão alogênica	X	X	X
Considerar a aquisição de sangue autólogo pré-operatório (opção/diretriz)	X		
Considerar a hemodiluição normovolêmica aguda intraoperatória (opção/diretriz)		X	
Considerar a recuperação de sangue autólogo intraoperatório e a autotransfusão (opção/diretriz)		X	
Considerar a recuperação de sangue autólogo no pós-operatório e a autotransfusão (opção)			X
Devem ser feitos esforços para maximizar a oferta de oxigênio no paciente cirúrgico	X	X	X
Tratar toda a doença cardiopulmonar subjacente (padrão)	X	X	X
A massa eritrocitária deve ser aumentada ou restabelecida por outros meios que não a transfusão de hemácias	X		X
Repor os estoques de ferro em pacientes com deficiência de ferro documentada (padrão)	X		X
Considerar o uso de eritropoetina alfa para aumentar ou restaurar a massa eritrocitária (diretriz)	X		X
O paciente deve ser envolvido na decisão de hemotransfusão	X		X
As razões e os resultados da decisão de transfusão devem ser documentados oportunamente no prontuário do paciente	X	X	X
Devem ser desenvolvidas políticas e procedimentos do hospital para transfusão, num esforço cooperativo que inclua a colaboração de todos os envolvidos na decisão de transfusão	X		X
As práticas de transfusão, tanto individual quanto institucional, devem ser reavaliadas anualmente ou com maior frequência	X		X

*As linhas em negrito representam políticas de atuação.

Intraop, intraoperatório; Pré-op, pré-operatório; pós-op, pós-operatório.

Reimpresso do American Journal of Surgery, Vol. 170, No. 6A, suplemento, Spence RK, Surgical red blood transfusion practice policies. p. 35-155. Copyright 1995, com a permissão da Excerpta Medica Inc.

fício secundária ao aumento da carga financeira. Nos Estados Unidos, atualmente, a maioria das transfusões de hemácias e de plaquetas é feita com leucorredução. A leucorredução pré-armazenagem é preferida à redução após a armazenagem, para minimizar o acúmulo de citocinas e de produtos da degradação leucocitária (p. ex., histamina) nas unidades armazenadas.

Plaquetas

As transfusões plaquetárias são (Quadro 6-2) indicadas para pacientes que sofrem ou estão em risco significativo de sangramento por trombocitopenia ou disfunção plaquetária ou por ambos. Há dois tipos de concentrados de plaquetas disponí-

Quadro 6-1 Sugestão de Diretrizes para Transfusão de Hemácias

Hemoglobina < 8 g/dL ou perda aguda de sangue em paciente saudável, com sinais e sintomas de diminuição de oferta de oxigênio, com dois ou mais dos seguintes:

- Perda aguda estimada ou prevista de > 15% do volume de sangue total (750 mL em um homem de 70 kg)
- Pressão arterial diastólica < 60 mm Hg
- Queda > 30 mmHg da pressão arterial sistólica, em relação ao basal
- Taquicardia (> 100 batimentos/min)
- Oligúria/anúria
- Alteração do nível de consciência

Hemoglobina < 10 g/dL em pacientes que sabidamente têm risco aumentado de doença arterial coronariana ou insuficiência pulmonar que tiveram ou se espera que venham a ter hemorragia significativa

Anemia sintomática com qualquer dos seguintes:

- Taquicardia (> 100 batimentos/min)
- Alteração do nível de consciência
- Evidência de isquemia miocárdica, incluindo angina
- Falta de ar ou tontura aos esforços leves
- Hipotensão ortostática

Indicações sem fundamento/questionáveis:

- Para aumentar a cicatrização de feridas
- Para melhorar a sensação de bem-estar do paciente
- Hemoglobina entre 7 g/dL e 10 g/dL (ou hematócrito entre 21% e 30%) em pacientes assintomáticos, estáveis
- Simples disponibilidade de sangue autólogo pré-doado, sem indicação médica

Quadro 6-2 Sugestão de Diretrizes para Transfusão de Plaquetas

- Contagem de plaquetas recente (menos de 24 horas) < 10.000/mm³ (para profilaxia)
- Contagem de plaquetas recente (menos de 24 horas) < 50.000/mm³ com sangramento microvascular evidente ("babação") ou programação de procedimento cirúrgico/invasivo
- Sangramento microvascular evidente e queda rápida no número de plaquetas
- Pacientes adultos na sala de operações que sofreram procedimentos complicados ou necessitaram de mais de 10 unidades de sangue *e* têm sangramento microvascular. Transfundir plaquetas significa assumir que foi realizada hemostasia cirúrgica adequada
- Disfunção plaquetária documentada (p. ex., tempo de sangramento maior que 15 min, testes funcionais plaquetários alterados) com petéquias, púrpura, sangramento microvascular ("babação") ou procedimento cirúrgico/invasivo

Indicações não justificadas:

- Uso empírico associado a transfusão maciça, quando o paciente não apresenta evidências clínicas de sangramento microvascular ("babação")
- Profilaxia nos pacientes com síndrome de púrpura trombótica trombocitopênica/hemolítica urêmica ou púrpura trombocitopênica idiopática
- Disfunção plaquetária extrínseca (p. ex., insuficiência renal, doença de von Willebrand)

veis. Uma unidade de plaquetas de um doador único, ao acaso, é preparada de uma única doação de sangue total de um doador (Fig. 6-3). As plaquetas de aférese são coletadas de um doador e o produto de plaquetas é equivalente ao de 6 a 10 unidades de um doador único aleatório. Múltiplas unidades de plaquetas de doador único podem ser obtidas por aférese de doadores que são selecionados pelo antígeno leucocitário humano (HLA) para obter plaquetas compatíveis quanto ao HLA. Além de monitorar o paciente quanto a evidência de melhora da hemostasia, a contagem de plaquetas com 1 hora e 12 ou 24 horas pode dar uma estimativa da sobrevida das plaquetas. Depois da transfusão de plaquetas, o número de plaquetas com 1 hora deve aumentar no mínimo em 5.000/mm³ por unidade transfundida. Os pacientes podem ter uma resposta menor, especialmente após transfusões repetidas e por desenvolvimento de aloimunização ou por causa de febre, sepse, esplenomegalia ou efeitos de drogas. Quando a aloimunização causa resposta insuficiente, também podem ser necessárias plaquetas de um doador com HLA escolhido para ser compatível com o receptor ou para evitar os anticorpos anti-HLA presentes no paciente.

As plaquetas não devem ser transfundidas profilaticamente na ausência de sangramento microvascular, baixo número de plaquetas em paciente submetido a procedimento cirúrgico ou número de plaquetas que tenha caído abaixo de 10.000/mm³ (Quadro 6-2). Foram propostos os seguintes desencadeadores específicos para transfusão de plaquetas em pacientes cirúrgicos: CIVD: 20.000 a 50.000/mm³; operação de grande porte em leucemia: 50.000/mm³; trombocitopenia secundária a transfusão maciça: 50.000/mm³; procedimentos invasivos em pacientes cirróticos: 50.000/mm³; circulação extracorpórea (*bypass cardiopulmonar*): 50.000 a 60.000/mm³; biópsia hepática: 50.000 a 100.000/mm³ e neurocirurgia: 100.000/mm³.[26] A hipotermia deprime a função plaquetária e a transfusão de plaquetas geralmente é ineficaz. A recuperação da temperatura normal regulariza a função plaquetária e melhora o sangramento microvascular.

Concentrado de Granulócitos

As transfusões de granulócitos têm sido usadas na granulocitopenia grave (< 500/mm³) com evidência de infecção (p. ex., hemocultura positiva, temperatura persistentemente acima de 38,5°C) que não responde ao tratamento com antibióticos. São feitas transfusões diárias até que a infecção esteja sob controle ou o número de granulócitos fique acima de 1.000/mm³. Uma vez que os concentrados de leucócitos geralmente são preparados por aférese de doadores tipicamente pré-medicados com fator estimulante de colônias de granulócitos (para estimular a produção de granulócitos) e corticosteroides (para aumentar o número de granulócitos circulantes pela demarginação das células), juntamente com o uso de hidroxietilamido para aumentar a separação das células, existe mais risco para o doador do que numa doação rotineira de sangue. Estes produtos duram 24 horas quando armazenados e não estão disponíveis rotineiramente. É recomendada a consulta com especialistas em doenças infecciosas.

Plasma

Os produtos de plasma apresentam-se sob várias formas e em muitos hospitais o plasma fresco congelado não está mais disponível. O plasma é usado para repor os fatores lábeis nos

pacientes com coagulopatia e com deficiência documentada de fatores (Quadro 6-3). Esta condição pode ser decorrente de insuficiência hepática, ausência congênita de fatores ou transfusão de produtos sanguíneos com deficiência de fatores. Uma unidade de plasma contém níveis quase normais de todos os fatores, incluindo 400 mg de fibrinogênio e aumenta os níveis dos fatores em cerca de 3%. A coagulação adequada geralmente é alcançada com níveis acima de 30%, embora sejam aconselháveis níveis mais elevados em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos ou invasivos. O TP e o TTPA podem ser usados para avaliar os pacientes quanto à transfusão de plasma e para monitorar a eficácia do plasma transfundido.

A documentação de deficiência de fatores ou um TP ou TTPA anormal em um paciente com sangramento clínico minimiza o uso desnecessário de plasma. Este não deve ser administrado de rotina segundo uma fórmula preestabelecida segundo a transfusão de concentrados de hemácias (p. ex., duas unidades de plasma para cada cinco unidades de concentrado de hemácias) ou *profilaticamente* após *bypass* cardíaco ou outros procedimentos. Com a disponibilidade dos igualmente eficazes, porém mais seguros e baratos cristaloides, o plasma não deve ser usado como expansor de volume. Os seguintes critérios são indicações geralmente aceitas para a transfusão de plasma: INR superior a 1,5 antes de procedimento invasivo ou intervenção cirúrgica, hemorragia maciça (> 1 volume de sangue) com INR superior a 1,5, tratamento de púrpura trombótica trombocitopênica, coagulopatias hereditárias quando não se dispuser do concentrado de um fator específico e reversão de emergência de terapia de anticoagulação.[27]

O plasma tratado com detergente solvente (DS) foi aprovado pela FDA para inativar vírus envelopados, particularmente HIV, hepatite B (HBV) e hepatite C (HCV). Por causa de relatos de morte por complicações tromboembólicas ou sangramento grave, o plasma DS não deve ser usado em pacientes com insuficiência hepática grave e coagulopatia conhecida ou em pacientes submetidos a transplante hepático. A American Red Cross deixou de fornecer o produto e o plasma DS já não está disponível nos Estados Unidos.

Quadro 6-3 Sugestão de Diretrizes para Transfusão de Plasma

Tratamento da deficiência de fatores de coagulação múltiplos ou específicos com tempo de protrombina e/ou tempo de tromboplastina parcial ativada anormais

Deficiência de fator específico anormal na presença de um dos seguintes:

- Deficiência congênita de AT-III; protrombina, fatores V, VII, IX, X e XI; proteína C ou S; plasminogênio ou antiplasmina
- Deficiência adquirida relacionada a terapia com varfarina, deficiência de vitamina K, doença hepática, transfusão maciça ou coagulação intravascular disseminada
- Também indicada como profilaxia nas situações acima se houver programação de procedimento cirúrgico/invasivo

Indicações não justificadas:

- Uso empírico associado a transfusão maciça, se o paciente não apresentar sinais clínicos de coagulopatia
- Reposição de volume
- Suplementação nutricional
- Hipoalbuminemia

Crioprecipitado

O crioprecipitado é útil no tratamento da deficiência de fator (hemofilia A), da doença de von Willebrand e da hipofibrinogenemia e pode ajudar a tratar o sangramento urêmico. Cada unidade de 5 a 15 mL contém mais de 80 unidades de fator VIII e cerca de 200 mg de fibrinogênio. Uma vez que estas proteínas estão em concentração relativamente alta, pode-se dar um volume menor do que seria necessário se fosse utilizado plasma. O criprecipitado geralmente é administrado como uma única transfusão de 10 unidades.

Transfusão Perioperatória

A decisão em transfundir um paciente antes da operação deve levar em conta vários fatores. Nenhum hematócrito específico é indicação para transfusão em um paciente estável. Um paciente sintomático com anemia que será submetido a um procedimento que envolve perda de sangue significativa pode beneficiar-se de transfusão perioperatória. Se o paciente estiver anêmico com um número baixo (ou normal) de reticulócitos, a transfusão pode ser o único modo de aumentar o nível de hemoglobina antes da operação. Os pacientes com anemia crônica cuja condição seja, de resto, estável não devem ser transfundidos, com base no hematócrito de 30%. A meta da transfusão no paciente sintomático é o alívio dos sintomas. Antigamente, condenava-se a transfusão de uma única unidade de sangue; no entanto, se uma unidade for suficiente para aliviar os sintomas, não se deve fazer mais nenhuma transfusão, porque cada unidade aumenta o risco.

A previsão de reserva máxima de sangue para intervenção cirúrgica foi planejada para minimizar o uso de produtos contendo hemácias no período perioperatório e é geralmente baseada nos registros de transfusão da instituição ou do médico para determinados procedimentos cirúrgicos. Quando um cirurgião requisita sangue pré-operatoriamente, é realizado um procedimento de *tipagem-e-pesquisa* para determinação dos tipos sanguíneos ABO e D do paciente e para detectar anticorpos pré-formados contra os antígenos eritrocitários. Se a pesquisa de anticorpos for negativa e a probabilidade de que o paciente necessite de sangue na sala de operação for menor que 10%, não são feitas as provas cruzadas nos concentrados de hemácias, a não ser que o paciente precise de sangue durante o procedimento. Uma prova cruzada abreviada é então realizada em poucos minutos. Se a probabilidade de transfusão for maior que 10%, é feita a prova cruzada no sangue no pré-operatório. O número de unidades preparadas é uma função do número de unidades transfundidas durante o procedimento nos casos anteriores. Tipicamente, o número de unidades em que é feita a prova cruzada é o número que cobriria 90% desses procedimentos. Nas operações nas quais o sangue é frequentemente utilizado, como as operações cardíacas abertas ou vasculares, é feita a prova cruzada no número mínimo de unidades e as unidades adicionais ficam disponíveis, se necessárias. Quando um procedimento é finalizado, o sangue fica reservado por 24 a 48 horas e depois é automaticamente liberado para outros pacientes. Este processo permite o uso mais eficiente dos produtos do sangue e evita as provas cruzadas plenas de três fases.

Transfusão nos Pacientes em Choque

Durante a I Guerra Mundial, acreditava-se que as toxinas causavam colapso vascular nos pacientes feridos. As experiências nos anos 1930 por Dallas B. Phemister e Alfred Blalock mostraram que eram perdidos líquidos da circulação para os tecidos lesados — o conceito de um *terceiro espaço*. Na II Guerra Mundial, o plasma era a solução de escolha para reanimação.

Embora as soluções contendo eletrólitos fossem usadas para as crianças com diarreia e os avanços tivessem aumentado a compreensão das alterações endócrinas e metabólicas que ocorrem no trauma, o uso de soluções de plasma prevaleceu até o conflito da Coreia. Trabalhos experimentais subsequentes mostraram que os líquidos extracelulares se desviavam para o espaço intracelular após hemorragia significativa com choque. A reanimação com volume maior do que o volume de sangue perdido tornou-se a prática-padrão para manter a circulação adequada.

Durante a II Guerra Mundial, a necrose tubular aguda era uma consequência comum do choque hipovolêmico. Como a reposição volêmica se tornou mais prevalente durante os conflitos da Coreia e do Vietnã, a incidência de necrose tubular aguda diminuiu. Embora a necrose tubular aguda após choque hipovolêmico se tenha tornado menos comum com a melhora da reposição volêmica, a síndrome da angústia respiratória aguda tornou-se cada vez mais frequente. A lesão pulmonar na síndrome da angústia respiratória aguda, contudo, é decorrente mais do estado de choque do que da solução de reposição utilizada.

O objetivo da reanimação no choque é a recuperação imediata da perfusão adequada e do transporte de oxigênio. O American College of Surgeons Committee on Trauma desenvolveu uma classificação de choque que permite diretrizes úteis para a reanimação. O cristaloide é infundido numa relação de 3:1 para o volume de sangue perdido estimado e o tratamento é monitorado pela resposta hemodinâmica. Visto que as soluções de cristaloide estão disponíveis em todo o lugar e é necessária alguma demora para preparar os produtos sanguíneos, o cristaloide é o fluido apropriado para a reanimação inicial. A reanimação prossegue com o uso de produtos sanguíneos, dependendo da resposta do paciente. A escolha de uma solução coloide (p. ex., albumina, plasma) ou cristaloide (p. ex., solução de Ringer lactato) é controvertida. Ambas são capazes de expandir o espaço extracelular e fazer reanimação efetiva. As soluções cristaloides levam vantagem, pois são menos caras, não necessitam de prova cruzada, não transmitem doenças e provavelmente causam menor acúmulo de líquido nos pulmões. Nenhum dos dados experimentais indica que o uso de soluções coloides em vez de cristaloides pode prevenir o edema pulmonar. Uma revisão atualizada de estudos randomizados controlados sobre albumina não encontrou evidência de redução da mortalidade em pacientes hipovolêmicos nem em pacientes gravemente doentes com queimaduras e hipoalbuminemia.[28]

Há muitas soluções cristaloides disponíveis para reanimação, mas devem ser usadas as soluções isotônicas, para evitar a sobrecarga de água livre. A solução de Ringer lactato é recomendada como terapia inicial. É comum ocorrer alcalose metabólica após a reanimação bem-sucedida com Ringer lactato e com produtos do sangue, porque o lactato da solução de Ringer e o citrato do sangue armazenado são convertidos em bicarbonato no fígado. A solução de Ringer lactato contém cálcio e, se for misturada com um produto sanguíneo, o sangue pode coagular na bolsa. A solução salina normal é uma alternativa aceitável à solução de Ringer, mas grandes volumes podem causar acidose metabólica hiperclorêmica, que pode complicar o uso do déficit de base na reanimação.

RISCOS ASSOCIADOS À TRANSFUSÃO DE SANGUE

Os médicos devem analisar bem quando prescrevem uma transfusão de sangue; uma transfusão que não tem uma indicação clara é contraindicada. Uma transfusão de concentrado de hemácias incompatível é potencialmente fatal, mas existem outras preocupações importantes quando um paciente recebe produtos sanguíneos, incluindo os riscos de infecção e os efeitos imunológicos. Com a introdução do rastreamento pré-doação para fatores de risco para hepatites e infecção pelo HIV, bem como os exames de sangue do doador, o risco de transmissão viral caiu drasticamente desde o início de 1980. O erro administrativo que leva à incompatibilidade ABO, a contaminação bacteriana e a lesão pulmonar relacionada à transfusão são as três principais causas de fatalidades pós-transfusionais.[29] Para o público, a infecção pelo HIV e a hepatite viral continuam sendo os principais riscos. Outros riscos da transfusão são as reações não hemolíticas, a doença do enxerto contra o hospedeiro, a sobrecarga de volume e a imunomodulação. Os médicos que prescrevem transfusões devem reconhecer estas complicações relacionadas com a transfusão e estar preparados para discutir estes riscos com os pacientes e seus familiares.

Reações Transfusionais

As reações transfusionais podem ser classificadas amplamente em reações agudas (< 24 horas) e tardias (> 24 horas) (Tabela 6-4). As reações hemolíticas são causadas pela destruição mediada pelo complemento das hemácias transfundidas, secundária a anticorpos preexistentes, e a gravidade da reação é determinada pelo grau da ativação do complemento e pela liberação de citocinas.[30] Reações hemolíticas agudas graves geralmente envolvem a transfusão de sangue com incompatibilidade ABO, ocorrendo fatalidades em 1 em 600.000 unidades.[31] À medida que as hemácias são rapidamente destruídas, são liberados peptídeos derivados do complemento que produzem hipotensão, comprometimento do fluxo sanguíneo renal, ativação da coagulação e levam a CIVD. Os sinais e sintomas incluem dor e vermelhidão ao longo da veia onde é feita a infusão, opressão e dor torácica, sensação de morte iminente, hipotensão, babação dos locais de punção venosa, oligúria, calafrios, febre, hemoglobinemia e hemoglobinúria. No paciente inconsciente, hipotensão, hemoglobinúria e sudorese profunda podem ser os únicos sinais.

Quando se suspeita de uma reação transfusional, a infusão deve ser imediatamente interrompida e o rótulo da unidade checado com os dados do receptor. A unidade, com todas as soluções intravenosas ligadas e os equipos, deve ser enviada para o banco de sangue com amostras de sangue do paciente colhidas de local distante. O sangue deve ser testado para hemoglobinemia e a urina, para hemoglobina livre. O banco de sangue deve checar todas as amostras e registros e realizar um teste direto de antiglobulina. O paciente deve receber reanimação volêmica agressiva para corrigir a hipotensão e manter o fluxo sanguíneo renal. Pode-se estimular a diurese com furosemida, e devem ser considerados os agentes que aumentam o fluxo renal. Os pacientes que desenvolvem precocemente hipotensão e choque têm maior risco de morte.

As reações hemolíticas tardias tendem a ocorrer de 5 a 10 dias após a transfusão,[30] e aproximadamente 1 em 260.000 pacientes desenvolvem uma reação hemolítica significativa.[2] O grau de hemólise pode ser significativo nos pacientes cuja massa eritrocitária total foi substituída por transfusão maciça. Um paciente transfundido que desenvolve queda inexplicada do hematócrito, febre ou icterícia deve ser avaliado para a possibilidade de reação hemolítica. A conduta é semelhante à das reações hemolíticas agudas e a necessidade de intervenção clínica é menos provável.

Acredita-se que as reações alérgicas não hemolíticas sejam geralmente causadas por anticorpos do receptor contra as proteínas plasmáticas do doador infundidas. As manifestações variam de leve exantema ou urticária até instabilidade hemodinâmica com broncoespasmo e anafilaxia. As reações alérgicas podem ser prevenidas pela pré-medicação com anti-histaminas

Texto continua na pág. 125.

Tabela 6-4 Categorias e Tratamento das Reações Adversas Transfusionais

TIPO	INCIDÊNCIA	ETIOLOGIA	MANIFESTAÇÃO	EXAMES DIAGNÓSTICOS	ABORDAGEM TERAPÊUTICA/ PROFILÁTICA
Reações Transfusionais Agudas (< 24 horas) – Imunológicas					
Hemolítica	1:38.000-1:70.000	Incompatibilidade de hemácias	Calafrios, febre, hemoglobinúria, hipotensão, insuficiência renal com oliguria, CIVD (babação de locais de punção venosa), dor nas costas, dor no trajeto da veia de infusão, ansiedade	Checar os registros de identificação TDA Inspeção visual (hemoglobina livre) Repetir ABO do paciente em amostra pré e pós-transfusão Exames complementares conforme indicado para definir possível incompatibilidade Outros exames para detectar hemólise (DHL, bilirrubina, etc.)	Manter débito urinário > 100 mL/hora Analgésicos (pode ser necessário usar morfina) Drogas vasoativas se houver hipotensão Componentes hemostáticos (plaquetas, crioprecipitado, plasma) se houver sangramento
Febre/ calafrios, não hemolítica	HEM: 1:200-1:17 (0,5%-6%) Plaquetas: 1:100-1:3 (1%-38%)	Anticorpo contra LEUC do doador Citocinas acumuladas na unidade de plaquetas	Febre, calafrios/ tremores, cefaleia, e vômitos	Descartar hemólise (TDA, inspecionar à procura de hemoglobinemia, repetir ABO do paciente) Descartar contaminação bacteriana Triagem para anticorpos contra LEUC	Pré-medicação antipirética (acetaminofen, não usar aspirina) Sangue com leucorredução
Urticariforme	1:100-1:33 (1%-3%)	Anticorpo contra proteínas do plasma do doador	Urticária, prurido, rubores	Não é necessário fazer nenhum exame	Anti-histamínico, tratamento ou pré-medicação (VO ou IV) Pode-se iniciar uma unidade lentamente após o anti-histamínico, se os sintomas se resolverem
Anafilática	1:20.000-1:50.000	Anticorpo contra proteínas do plasma do doador (inclui IgA, haptoglobina, C4)	Hipotensão, urticária, broncoespasmo (desconforto respiratório, sibilos), edema local, ansiedade	Descartar hemólise (TDA, inspecionar a procura de hemoglobinemia, repetir ABO do paciente) Anti-IgA IgA, quantitativo	Posição de Trendelenburg Reposição de volume Epinefrina (dose no adulto: 0,3-0,5 mL da solução 1:1.000 SC ou IM; em casos graves, 1:10.000 IV) Anti-histamínicos, corticosteroides, β_2-agonistas, componentes de sangue sem IgA
Lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão	1:5.000-1:190.000	Anticorpos contra LEUC no doador (às vezes no receptor), outros agentes ativadores de LEUC nos componentes	Hipoxemia, insuficiência respiratória, hipotensão, febre, edema pulmonar bilateral	Descartar hemólise (TDA, inspecionar a procura de hemoglobinemia, repetir ABO do paciente) Triagem para anticorpos contra LEUC no doador e no receptor. Se positivo, pode ser indicada a tipagem do antígeno Prova cruzada de LEUC Radiografia de tórax	Tratamento de suporte até a recuperação Adiar a utilização de sangue dos doadores implicados

Tabela 6-4 Categorias e Tratamento das Reações Adversas Transfusionais - cont.

TIPO	INCIDÊNCIA	ETIOLOGIA	MANIFESTAÇÃO	EXAMES DIAGNÓSTICOS	ABORDAGEM TERAPÊUTICA/ PROFILÁTICA
Reações Transfusionais Agudas (< 24 horas) – Não imunológicas					
Sepse associada à transfusão	Varia conforme o componente	Contaminação bacteriana	Febre, calafrios, hipotensão	Coloração pelo Gram Cultura do componente Cultura do paciente Descartar hemólise (TDA, pesquisar hemoglobinemia, repetir o ABO do paciente)	Antibióticos de amplo espectro (até conclusão do teste de sensibilidade) Tratar as complicações (p. ex., choque)
Hipotensão associada a inibição de ECA	Dependente do contexto clínico	Inibição do metabolismo da bradicinina com infusão de bradicinina (filtros negativamente carregados) ou ativadores de pré-calicreína	Rubores, hipotensão	Descartar hemólise (TDA, inspecionar à procura de hemoglobinemia, repetir o ABO do paciente)	Retirar inibição da ECA Evitar a reposição do volume com albumina na plasmaférese Evitar a filtração de leucócitos à beira de leito
Sobrecarga circulatória	< 1%	Sobrecarga de volume	Dispneia, ortopneia, tosse, taquicardia, hipertensão, cefaleia	Radiografia do tórax	Levantar a cabeceira Oxigênio Diurético IV (furosemida) Retirada de sangue (incrementos de 250 mL)
Hemólise não imune	Rara	Destruição física ou química do sangue (aquecimento, congelamento, droga ou solução hemolítica adicionada ao sangue)	Hemoglobinúria, hemoglobinemia	Descartar hemólise no paciente (TDA, pesquisar hemoglobinemia, repetir o ABO do paciente) Pesquisar hemólise na unidade	Identificar e eliminar causa
Embolia gasosa	Rara	Ar no sistema de infusão	Falta de ar súbita, cianose aguda, dor, tosse, hipotensão, arritmia cardíaca	Radiografia para pesquisa de ar intravascular	Colocar o paciente deitado em decúbito lateral esquerdo, com as pernas elevadas acima do tórax e da cabeça
Hipocalcemia (cálcio ionizado)	Dependente do contexto clínico	Infusão rápida de citrato (transfusão maciça de sangue com citrato, retardo no metabolismo do citrato, procedimentos de aférese)	Parestesia, tetania, arritmia	Cálcio ionizado Intervalo QT prolongado no eletrocardiograma	Infusão lenta de cálcio e monitoramento simultâneo dos níveis de cálcio ionizado nos casos graves Suplemento de cálcio VO, se os sintomas forem leves, durante os procedimentos de aférese
Hipotermia	Dependente do contexto clínico	Infusão rápida de sangue frio	Arritmia cardíaca	Temperatura central	Usar aquecedor de sangue

Continua

Tabela 6-4 Categorias e Tratamento das Reações Adversas Transfusionais - cont.

TIPO	INCIDÊNCIA	ETIOLOGIA	MANIFESTAÇÃO	EXAMES DIAGNÓSTICOS	ABORDAGEM TERAPÊUTICA/ PROFILÁTICA
Reações Transfusionais Tardias (> 24 horas) – Imunológicas					
Aloimunização, antígenos de HEM	1:100 (1%)	Resposta imune a antígenos estranhos em HEM, LEUC ou plaquetas (HLA)	Teste de triagem positivo para anticorpo de grupo sanguíneo	Triagem de anticorpo TDA	Evitar transfusões desnecessárias Sangue com leucorredução
Aloimunização, antígenos HLA	1:10 (10%)	Resposta imune a antígenos estranhos em HEM, LEUC ou plaquetas (HLA)	Refratariedade de plaquetas, reação hemolítica tardia, doença hemolítica do recém-nascido	Triagem de anticorpos plaquetários Teste de linfocitotoxicidade	Evitar transfusões desnecessárias Sangue com leucorredução
Hemolítica	1:5.000-1:11.000	Resposta imune anamnéstica para antígenos de hemácias	Febre, queda da hemoglobina, novo teste positivo para anticorpos, icterícia leve	Triagem de anticorpos TDA Testes para hemólise (pesquisa de hemoglobinemia, DHL, bilirrubina, hemossiderina urinária, conforme indicação clínica)	Identificar o anticorpo Transfundir hemácias compatíveis, se necessário
Doença do enxerto contra o hospedeiro	Rara	Os linfócitos do doador instalam-se no receptor e montam um ataque contra os tecidos do hospedeiro	Eritrodermia, exantema maculopapular, anorexia, náuseas, vômitos, diarreia, hepatite, pancitopenia, febre	Biópsia de pele Tipagem de HLA	Corticosteroides, agentes citotóxicos Irradiação dos componentes do sangue para pacientes em risco (incluindo doadores da mesma família e componentes selecionados pelo HLA)
Púrpura pós-transfusão	Rara	Anticorpos plaquetários do receptor (aloanticorpo aparente, geralmente anti-HPA-1) destróem as plaquetas autólogas	Púrpura trombocitopênica, sangramento 8-10 dias após a transfusão	Triagem e identificação de anticorpos plaquetários	IGIV Plaquetas HPA-1-negativas Plasmaférese
Imunomodulação	Desconhecida	Interação ainda obscura de LEUC ou de fatores do plasma do doador com o sistema imune do receptor	Aumento da sobrevida de enxerto renal, da taxa de infecção, da taxa de recorrência de tumores pós-ressecção (controverso)	Nenhum específico	Evitar transfusões desnecessárias Transfusão autóloga Leucorredução de hemácias e plaquetas

Tabela 6-4 Categorias e Tratamento das Reações Adversas Transfusionais - cont.

TIPO	INCIDÊNCIA	ETIOLOGIA	MANIFESTAÇÃO	EXAMES DIAGNÓSTICOS	ABORDAGEM TERAPÊUTICA/ PROFILÁTICA
Reações Transfusionais Tardias (> 24 horas) – Não Imunológicas					
Sobrecarga de ferro	Tipicamente após > 100 unidades de hemácias	Transfusões múltiplas com carga obrigatória de ferro em paciente que depende de transfusão	Diabetes, cirrose, miocardiopatia	Ferritina sérica Enzimas hepáticas Testes de função endócrina	Deferoxamina (quelante de ferro)

ECA, enzima de conversão da angiotensina; TDA, teste direto de antiglobulina; CIVD, coagulação intravascular disseminada; HPA-1, antígeno-1 de plaquetas humanas; IGIV, imunoglobulina intravenosa; IM, intramuscular; IV, intravenoso; DHL, desidrogenase láctica; VO, via oral; HEM, hemácia(s); SC, subcutâneo; LEUC, leucócito(s).

Adaptado de Brecker MR (ed): Technical Manual, 15th ed. Bethesda, MD, AABB, 2005, p. 634-638.

(p. ex., difenidramina). Os anticorpos do receptor contra os antígenos dos leucócitos ou das plaquetas do doador causam reações não-hemolíticas febris. Febre e calafrios caracterizam estas reações logo após o início da transfusão. Deve ser excluída uma reação hemolítica aguda e a contaminação bacteriana da unidade. O tratamento consiste em antipiréticos e na transfusão de componentes sanguíneos depletados de leucócitos, quando a farmacoterapia falha.

Transmissão de Infecção

As infecções transmitidas pela transfusão de sangue podem ser bactérias, vírus Epstein-Barr, citomegalovírus (CMV), vírus das hepatites, HIV e vírus da leucemia humana de células T (HTLV) tipos I e II, parvovírus B19, herpesvírus humano 8, vírus TT (transmitido pela transfusão), doença da vaca louca (encefalopatia espongiforme bovina) e vírus do Nilo Ocidental (Tabela 6-5). Desde março de 1999, tem sido usado o teste da amplificação do ácido nucleico agrupado (NAT, nucleic acid amplification *test*) para pesquisa do HIV e do vírus da hepatite C (VHC); o NAT envolve a mistura de amostras de sangue de 16 a 24 indivíduos e a reação em cadeia da polimerase ou outras técnicas de amplificação para pesquisa de sequências de ácidos nucleicos de HIV e de VHC. As doenças bacterianas e protozoárias incluem sífilis, malária e infecção por *Babesia microti, Trypanosoma cruzi, Yersinia enterocolitica, Serratia marcescens, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis* e *Klebsiella pneumoniae*.[2] O *Trypanosoma cruzi* causa a doença de Chagas, mas a transmissão desta doença é muito rara nos Estados Unidos.

Contaminação Bacteriana

A contaminação bacteriana do sangue é a causa mais frequente de doenças infecciosas transmitidas por transfusão.[32] Depois das reações hemolíticas e da lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI, *transfusion-related acute lung injury*), ela é a causa mais frequente de morte relacionada à transfusão relatada pela FDA.[33] Os agentes mais implicados na bacteremia por concentrado de hemácias foram *Serratia* e *Yersinia*. Nas plaquetas foram mais identificados *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* e espécies de *Serratia*. Febre, calafrios, hipotensão, taquicardia e choque após transfusão devem levantar a suspeita de contaminação bacteriana, devendo ser realizadas hemoculturas do paciente e da unidade. As plaquetas armazenadas entre 20°C e 24°C são um bom meio de cultura para as bactérias. Nos Estados Unidos, atualmente é feita pesquisa de contaminação bacteriana nas plaquetas.

Lesão Pulmonar Aguda Relacionada à Transfusão

O edema pulmonar fatal associado à transfusão foi descrito pela primeira vez em 1951 por Barnard e o termo *lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI)* foi cunhado em 1983 por Popovsky. A incidência é estimada em um caso por 5.000 unidades transfundidas[2], mas a síndrome frequentemente é subdiagnosticada. Sabe-se atualmente que ela é a causa mais comum de reação transfusional fatal.[34] TRALI é uma síndrome clínica associada à transfusão de todos os hemocomponentes, mas especialmente plaquetas e plasma. Esta síndrome é caracterizada por um início com dispneia, hipotensão, hipoxemia, febre e edema pulmonar não cardiogênico bilateral dentro de 6 horas após a transfusão. O diagnóstico é de exclusão, após descartar sobrecarga de volume, edema pulmonar cardiogênico ou síndrome da angústia respiratória aguda. Acredita-se que os aspectos fisiopatológicos consistam na transfusão de anticorpos leucocitários do doador ou de lipídeos biologicamente ativos das membranas celulares do doador para o receptor.[2] Alguns receptores são mais suscetíveis ao desenvolvimento da síndrome, como os receptores com infecção, administração de citocinas, operações recentes e transfusão maciça.

Os anticorpos do doador atacam os leucócitos do receptor que se localizam na microvasculatura pulmonar e liberam citocinas que levam a aumento da permeabilidade vascular e exsudação de líquido. Os lipídeos biologicamente ativos servem para induzir os neutrófilos do receptor, levando a efeitos semelhantes na microcirculação pulmonar. O tratamento da TRALI é principalmente de suporte e consiste em suporte hemodinâmico e respiratório. A mortalidade total é de 5% a 10%.[35] O banco de sangue deve ser notificado, de modo que o sangue doado possa ser testado para anticorpos anti-HLA ou antigranulócitos. As doações de sangue de mulheres multíparas têm sido implicadas como contribuindo para a doença.[35]

Hepatite

A transmissão de agentes infecciosos da hepatite está entre os riscos mais sérios da hemotransfusão. Estima-se que no passado as hepatites pós-transfusionais atingiam aproximadamente 10%. Os dados atuais sugerem que o risco da infecção por hepatite é inferior a 0,01% por unidade transfundida.[2] Todo sangue é testado para o VHB, com exames para o antígeno de superfície do vírus da hepatite B (AgHBs) e para o anticorpo contra o antígeno do núcleo da hepatite B (anti-HBc). Além disso, o sangue é testado para o VHC, pesquisando-se o anti-HCV. A infecção

Tabela 6-5 Risco de Infecção Associado à Transfusão de Sangue nos Estados Unidos

AGENTE OU DESFECHO INFECCIOSO	RISCO ESTIMADO POR UNIDADE TRANSFUNDIDA	PORCENTAGEM ESTIMADA DE UNIDADES INFECTADAS QUE PODEM TRANSMITIR OU CAUSAR SEQUELAS CLÍNICAS
Vírus		
HIV-1 e -2	1:1.400.000-1:2.400.000	90
HTLV-I e –II	1:256.000-1:2.000.000	30
VHA	1:1.000.000	90
VHB	1:58.000-1:147.000	70
VHC	1:872.000-1:1.700.000	90
Parvovírus B19	1:3.300-1:40.000	Baixa
Bactérias		
Hemácias	1:1.000	1:10.000.000 fatal
Plaquetas (triadas por coloração Gram, pH ou concentração de glicose)	1:2.000-1:4.000	> 40% resulta em sequelas clínicas
Plaquetas (triadas por cultura aeróbia precoce)	< 1:10.000	Desconhecida
Parasitas		
Babesiose e malária	< 1:1.000.000	Desconhecida
Trypanosoma cruzi	Desconhecido	< 20

VHA, vírus da hepatite A; VHB, vírus da hepatite B; VHC, vírus da hepatite C; HIV, vírus da imunodeficiência humana; HTLV, vírus da leucemia humana de células T.

Adaptado de Brecker ME (ed): Technical Manual, 15th ed. Bethesda, MD, AABB, 2005, p. 700. Ver referência para outras fontes de dados.

por VHB associada à transfusão é de quase 1:30.000 a 1:250.000 por unidade transfundida.[30] Com o desenvolvimento dos testes agrupados NAT para o VHC, o período de janela diminuiu e o risco de transmissão do VHC é agora tão baixo quanto 1:1.000.000.[29] Não foi detectado nenhum caso novo de infecção por VHC associada a transfusão pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Sentinel Counties Viral Hepatitis Surveillance System desde 1994.

Cerca de metade dos receptores de sangue que contraem a infecção pelo VHB desenvolve sintomas. Um percentual muito menor requer hospitalização. Aproximadamente metade dos pacientes que contraem a infecção pelo VHC pós-transfusão desenvolve uma forma crônica da doença. Muitos destes pacientes desenvolvem por fim insuficiência hepática significativa, incluindo cirrose.

Vírus da Imunodeficiência Humana

O risco de transmissão de HIV pela hemotransfusão diminuiu drasticamente desde o início da década de 1980, apesar de um aumento da incidência da infecção pelo HIV na população geral. O período de janela da infecção inicial até o desenvolvimento de anticorpos contra o vírus cria um problema para conseguir detectar todos os doadores soropositivos. Com o NAT agrupado, o período de janela para detecção do HIV foi reduzido de 30% a 50% e o risco da transmissão do HIV é estimado agora em 1 em 2 milhões de unidades.[29]

Vírus da Leucemia Humana de Células T

Além da transmissão de CMV, hepatite infecciosa e HIV, a transfusão de sangue tem o risco de transmissão da infecção pelo HTLV-I e HTLV-II. A transmissão deste vírus, principalmente em pacientes imunocomprometidos, pode causar doenças como a leucemia de células T, a paraparesia espástica e a mielopatia, levando a serem feitos rotineiramente, exames de rastreamento nos doadores nos Estados Unidos desde 1989. O risco de transmissão de HTLV-I e HTLV-II é estimado em 1 em 641.000 unidades.

Herpesvírus

A infecção pelo CMV é endêmica, de modo que não é feito rastreamento de rotina nos Estados Unidos. Cerca de 20% dos doadores de sangue estão infectados com o CMV por volta dos 20 anos de idade e quase 70% estão infectados pelos 70 anos. A infecção está nos leucócitos. A maior parte dos pacientes que têm problemas com o CMV é imunocomprometida, especialmente transplantados que usam drogas imunossupressoras. Tais pacientes precisam de transfusão com produtos do sangue que tenham risco reduzido de infecção por CMV (leucorreduzidos ou soronegativos) para evitar a transmissão desta infecção viral. O herpesvírus humano 8 causa sarcoma de Kaposi e linfoma em pacientes com AIDS e outros estados de imunossupressão, como os transplantes.

Reação do Enxerto contra o Hospedeiro

A transfusão de sangue expõe o paciente a muitas células e proteínas do doador. Quando linfócitos imunologicamente competentes são introduzidos em um paciente imunocomprometido, pode ocorrer uma reação de enxerto contra o hospedeiro.[30] Os linfócitos competentes do doador atacam os tecidos do receptor, principalmente a medula óssea, causando aplasia. Os pacientes apresentam febre, erupção cutânea, náuseas, vômitos, diarreia, alterações nos exames de função hepática e diminuição do número de células. Esta complicação é fatal em 90% dos casos. A prevalência desta complicação nos Estados Unidos não é conhecida, mas acredita-se ser rara. Raros casos também foram descritos em doações de familiares e com plaquetas compatíveis quanto ao HLA. A gama-irradiação dos produtos do sangue elimina este risco.

Imunomodulação

A transfusão de sangue alogênico pode alterar a resposta imune nos indivíduos e a suscetibilidade a infecção, recidiva tumoral e reativação de vírus latentes. Desde 1974 é sabido que a transfusão de concentrados de hemácias deprime a resposta imuno-

lógica nos pacientes submetidos a transplante renal; entretanto, não está claro até que ponto estes efeitos imunossupressores ocorrem em outros receptores. Existem evidências contraditórias a respeito do aumento de infecções em pacientes que recebem transfusões de sangue alogênico. Existe também controvérsia semelhante a respeito da exata relação das transfusões de sangue com o aumento de recorrência tumoral e mau prognóstico. Os primeiros estudos com câncer colorretal mostraram diminuição da sobrevida e aumento de recidiva tumoral em pacientes que foram transfundidos maciçamente. Desde então, foram realizados estudos com muitos tumores, mas não permitiram uma resposta decisiva. Existe a possibilidade de que a transfusão de sangue possa representar uma covariável, porque os pacientes muito graves e aqueles que são submetidos a procedimentos mais difíceis por doença mais extensa têm maior probabilidade de receber transfusão. À luz dos efeitos imunomoduladores das hemotransfusões alogênicas, as transfusões com depleção de leucócitos têm sido sugeridas como uma alternativa. Considerando os dados sobre imunossupressão decorrente da transfusão de sangue, pareceria razoável adotar, na falta de indicações claras e de sintomas agudos, uma política de não fazer transfusão de sangue no período perioperatório. Acredita-se que a leucorredução dos produtos de sangue diminuam o risco da imunomodulação.[36]

TRANSFUSÃO MACIÇA

A transfusão maciça é definida como a reposição do volume sanguíneo do paciente com concentrado de hemácias em 24 horas ou a transfusão de mais de 10 unidades de sangue num período de poucas horas. A transfusão maciça pode criar alterações significativas no estado metabólico do paciente devido à infusão de grandes volumes de sangue frio com citrato, que sofreu alterações durante o armazenamento. Quando o sangue é armazenado entre 1°C e 6°C, ocorrem alterações ao longo do tempo, incluindo liberação do potássio intracelular, diminuição do pH, redução dos níveis de ATP e 2,3-DPG intracelular nas hemácias, com aumento da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, degeneração dos leucócitos e das plaquetas funcionais e deterioração dos fatores V e VIII. Se for infundido rapidamente um grande volume de sangue estocado, podem ser vistos efeitos significativos no receptor. Muitas das alterações esperadas podem ser revertidas após a transfusão ou podem produzir padrões metabólicos diferentes dos previstos. Consequentemente, o uso de fórmulas-padrão para a infusão de plasma, plaquetas, cálcio, bicarbonato e outras substâncias para um número específico de unidades de concentrados de hemácias transfundidas não se justifica e pode trazer mais riscos para o paciente.

Alterações Ácido-básicas

Mesmo tendo os concentrados de hemácias e o sangue total um pH ácido (cerca de 6,3), a alcalose é o resultado habitual da transfusão maciça. O citrato de sódio, o anticoagulante dos produtos do sangue, é convertido em bicarbonato de sódio no fígado. A alcalose aumenta a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio. Uma vez que a alcalose estimula as enzimas da via de Embden-Mayerhof da glicólise, o efeito líquido é aumentar o 2,3-DPG intracelular e restaurar o transporte de oxigênio pelas hemácias. O pH pós-transfusional pode variar de 7,48 a 7,50, e está associado a um aumento da excreção de potássio. A administração rotineira de bicarbonato junto com grandes volumes de transfusão é contraindicada porque causa alcalose mais intensa, com efeitos indesejáveis sobre a contratilidade do miocárdio e maior afinidade da hemoglobina pelo oxigênio.

Alterações no 2,3-Difosfoglicerato

Como o 2,3-DPG está muito reduzido nas hemácias depois de cerca de três semanas de armazenamento, a transfusão maciça de um paciente com sangue próximo do término de sua validade de armazenamento pode diminuir a liberação de oxigênio pelas hemácias. Ocorre rápida correção na maioria dos casos depois de as hemácias serem transfundidas e reaquecidas (50% em 12 horas e 100% em 24 horas).

Alterações de Potássio

Teoricamente é possível ocorrer hipercalemia na transfusão maciça de sangue, porque o sangue armazenado tem elevada concentração de potássio, de até 30 a 40 mEq/L pela terceira semana de armazenamento. Se a velocidade de transfusão não exceder 100 a 150 mL/min, é raro haver problemas clínicos associados ao potássio. Muitos pacientes que necessitam de transfusão rápida estão em choque e têm aumento de aldosterona, hormônio antidiurético e hormônios esteroides permissivos, que causa hipocalemia a menos que a função renal cesse. A hipercalemia pode causar onda T apiculada no eletrocardiograma. A hipercalemia, especialmente se associada a hipocalcemia, pode alterar de forma significativa a função cardíaca. O tratamento imediato da hipercalemia visa baixar o limiar do potencial de membrana com cálcio, 5 mmol, administrado por via intravenosa durante cinco minutos. Até certo ponto paradoxalmente, muitas vezes ocorre hipocalemia após transfusão maciça, à medida que as hemácias se reaquecem e começam a absorver potássio.

Hipocalcemia

A transfusão maciça de produtos do sangue com citrato pode levar ao decréscimo transitório dos níveis de cálcio ionizado. Os efeitos da hipocalcemia são hipotensão, diminuição da pressão de pulso e aumento da pressão diastólica final no ventrículo esquerdo, da pressão na artéria pulmonar e da pressão venosa central. Também podem ocorrer anormalidades eletrocardiográficas (p. ex., aumento do intervalo QT). A maioria dos adultos normotérmicos que não estão em choque pode suportar a infusão de uma unidade de concentrado de hemácias a cada cinco minutos sem precisar de suplementação de cálcio. A administração indiscriminada de cálcio pode causar hipercalcemia transitória e deve ser evitada.

Hemostasia

Pode ocorrer trombocitopenia dilucional no paciente maciçamente transfundido porque o número de plaquetas viáveis no sangue armazenado por 24 horas de 1°C a 6°C é quase nulo. A diminuição muitas vezes é menor do que o esperado com base na simples diluição. Este efeito não é completamente entendido. A liberação de plaquetas do baço e da medula óssea pode responder por parte da diferença.

Apesar do fato de o número de plaquetas poder cair com a transfusão maciça, a trombocitopenia dilucional isolada em geral não causa sangramento microvascular. Não se justifica o uso profilático de concentrado de plaquetas no paciente maciçamente transfundido, se não houver evidência de sangramento microvascular. Os concentrados de plaquetas contêm quantidade significativa de todos os fatores, exceto os fatores V e VIII (24%-35% e 39%-70%, respectivamente, após 5 dias de armazenagem). Os pacientes que recebem grandes quantidades de volume de sangue e apresentam sangramento microvascular não relacionado à hipotermia são mais bem-tratados com concentrado de plaquetas, que oferece os fatores, além das pla-

quetas. O TP e o TTPA são indicadores confiáveis da necessidade de repor plasma e fatores. O uso profilático de plasma juntamente com as transfusões de concentrado de hemácias não é mais aceitável à luz de dados convincentes e do risco adicional da transfusão. Nos pacientes que desenvolvem CIVD, podem ser necessárias grandes quantidades de concentrados de plaquetas, plasma e crioprecipitado. Muitas vezes não se indica a infusão de plasma, a menos que o TP ou o TTPA estejam 1,5 vez acima do valor normal. Também é importante observar que é quase impossível normalizar completamente o TP e o TTPA apenas com a administração de plasma.

Algumas alterações importantes nos pacientes maciçamente transfundidos são opostas às que poderiam ser esperadas com base nas alterações que ocorrem durante o armazenamento das hemácias. Nos pacientes que precisam de transfusão maciça, os concentrados de hemácias são transfundidos para proporcionar capacidade de transporte de oxigênio, as plaquetas são infundidas para correção do sangramento microvascular no paciente normotérmico e as soluções cristaloides para restabelecer o volume intravascular. Na maioria dos casos, não se justifica a adição de bicarbonato ou cálcio nem a transfusão profilática de plasma.

SUBSTITUTOS DO SANGUE E ALTERNATIVAS À TRANSFUSÃO

Sangue Autólogo

Nos pacientes que serão submetidos a procedimentos eletivos em que é esperada perda significativa de sangue com necessidade de transfusão, pode ser considerada a doação de sangue autólogo. A transfusão de sangue autólogo tem muitas vantagens, incluindo compatibilidade e ausência do risco de transmissão de vírus. Se o paciente não tiver infecção nem doença cardíaca grave e tiver hematócrito de pelo menos 30%, deveria ser possível a pré-doação. Geralmente, podem ser obtidas duas a três unidades. As desvantagens da doação autóloga de sangue são os custos mais elevados do que na transfusão de sangue alogênica, anemia pós-operatória, aumento do risco para transfusão alogênica de sangue[2] e uma taxa de descarte de 20% a 73% das unidades (Tabela 6-6).[37] Uma vez que a hemodiluição normovolêmica aguda (HNA) é eficaz e mais barata que a doação pré-operatória, é mais provável que a HNA venha a ser usada nas futuras estratégias de conservação de sangue.[38]

Hemodiluição Normovolêmica Aguda

A HNA consiste na remoção de uma a três unidades de sangue do paciente e reposição com cristaloides ou coloides (ou ambos) para restaurar o volume intravascular. Feita após indução anestésica, mas antes do começo do procedimento operatório, a HNA é bem-tolerada pela maioria dos pacientes. O sangue retirado é anticoagulado e mantido em temperatura ambiente por até quatro horas. É reinfundido no paciente conforme a necessidade durante o procedimento cirúrgico. Se a HNA for combinada com a pré-doação autóloga, seis ou mais unidades de sangue podem estar disponíveis para um procedimento no qual é esperada perda significativa de sangue. Estudos comparando a HNA com a doação pré-operatória mostram taxas iguais de necessidade de transfusão de sangue alogênico, mas os custos da HNA são menores.[37,38] Não há lugar para esta técnica na hemorragia aguda.

Recuperação de Células Autólogas

A recuperação da perda sanguínea intraoperatória pode minimizar a necessidade de transfusão de sangue. Esta técnica tem tido aplicações bem-sucedidas em muitos procedimentos cirúrgicos, incluindo operações cardíacas, de coluna, transplante de fígado, trauma e operação vascular. O sangue é aspirado do campo, lavado ou filtrado (ou ambos) e devolvido para o paciente. Contraindicações relativas incluem campos com contaminação bacteriana grosseira, líquido ascítico ou amniótico e tecido tumoral livre.[2] Foi proposta a filtração e a irradiação para eliminar ainda mais as células tumorais.[37] Os riscos da recuperação intraoperatória de células incluem embolia gasosa, coagulopatia dilucional e hemólise. O procedimento tem relação custo-benefício favorável quando no mínimo duas unidades de sangue perdido podem ser recuperadas.[2]

Suplementação de Ferro

A suplementação oral de ferro com sulfato ou gluconato ferroso é indicada na anemia por deficiência de ferro. É barata e geralmente bem-tolerada, mas pode causar obstipação ou diarreia e também pode associar-se a reação falso-positiva no exame para pesquisa fecal de sangue oculto.

Eritropoetina

A eritropoetina é uma glicoproteína que atua na medula óssea, aumentando seletivamente a eritropoese. Ela é produzida predominantemente nos rins, em resposta à hipoxia, mas foram identificados locais de produção extrarrenal, tal como o fígado. A eritropoetina recombinante humana (rHuEPO) está disponível comercialmente e em geral é usada para tratamento da anemia associada a insuficiência renal, da anemia relacionada com câncer e da anemia em pacientes críticos.[31] Mostrou-se que a rHuEPO pré-operatória diminui a necessidade de transfusão de sangue alogênico em procedimentos ortopédicos, cardiotorácicos e urológicos.[31,39]

Os efeitos adversos, incluindo hipertensão, convulsões e eventos trombóticos, são poucos. As principais desvantagens da eritropoetina são o custo e o intervalo necessário para o efeito, que limita sua utilidade em situações de hemorragia aguda.

Agentes Antifibrinolíticos

A terapia antifibrinolítica tem sido usada para reduzir a perda sanguínea após intervenção cirúrgica, especialmente na operação cardíaca e após trauma. Os agentes usados são a aprotinina, o ácido tranexâmico e o ácido ε-aminocaproico. Os efeitos adversos são os episódios tromboembólicos, como o infarto do miocárdio, o acidente vascular cerebral e a disfunção renal. Uma análise de estudos clínicos randomizados controlados sugeriu que o ácido tranexâmico e o ácido ε-aminocaproico foram tão efetivos quanto a aprotinina na redução das transfusões de hemácias e da necessidade de reoperação e foram significativamente mais baratos.[40] Mangano e colaboradores constataram o dobro do risco de insuficiência renal e maior incidência de infarto do miocárdio ou de insuficiência cardíaca e de acidente vascular cerebral ou de encefalopatia nos pacientes tratados com aprotinina.[41] De forma semelhante, Karkouti e colaboradores observaram uma associação entre aprotinina e disfunção renal.[42] Após estas duas publicações, o FDA emitiu uma Public Health Advisory sobre a aprotinina. Os dados disponíveis de estudos clínicos controlados randomizados sobre o uso de agentes antifibrinolíticos no trauma são insuficientes.[43]

Fator VII Recombinante Ativado

O fator VII recombinante ativado (rFVIIa) é recomendado pelo FDA para o tratamento de episódios de sangramento em pacientes com hemofilia A ou B com inibidores do fator VIII ou fator

Tabela 6-6 Alternativas à Transfusão Alogênica

TÉCNICA	PRODUTO	DESVANTAGENS/SITUAÇÃO ATUAL
Sangue autólogo		É necessário que a doação seja feita dias a semanas antes da perda de sangue planejada Sujeita a erros de identificação e registro Custo
Hemodiluição normovolêmica aguda		Não tem papel na hemorragia aguda Aumento das necessidades logísticas
Recuperação de células autólogas	*Cell saver* Dreno de tórax	Risco de contaminação
Suplementação de ferro	Gluconato ferroso Sulfato ferroso	Obstipação/diarreia Sangue oculto nas fezes falso-positivo Demora dias a semanas para fazer efeito
Eritropoetina alfa (eritropoetina humana recombinante)	Epogen (Amgen) Procrit (Ortho Biotech)	Hipertensão, convulsões, eventos trombóticos Custo
Agentes antifibrinolíticos	Aprotinina (Trasylol, Bayer) Ácido tranexâmico (Cyklokapron, Pharmacia e Upjohn) Ácido aminocapróico (Amicar, Wyeth-Ayerst)	Eventos tromboembólicos como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (a maioria relatada com o uso de aprotinina) e alteração da função renal
Fator VII recombinante ativado	NovoSeven (Novo Nordisk)	Custo
Carregadores de Oxigênio		
Perflubron (perfluorocarbono)	Oxygent HT (Alliance Pharmaceutical)	Aumento da taxa de acidentes vasculares cerebrais, estudos suspensos
Substitutos baseados na hemoglobina (bovina)	Hemopure (Biopure) PEG-hemoglobin (Enzon)	Hipertensão, aumento de amilase e de lipase Estudos de fase III Estudos em fase inicial como radiossensibilizante
Substitutos baseados na hemoglobina (humana)	Hemoglobina interligada com diaspirina/HemAssist (Baxter) PolyHeme (Northfield) Hemolink (Hemosol) PHP (Apex Bioscience) Hemospan (Sangart)	Aumento da mortalidade em estudos de fase III Estudos encerrados Aumento de bilirrubina e de amilase Estudos de fase III Aumento na taxa de infartos do miocárdio, estudos parados Estudos encerrados Estudos de fase II
Substitutos baseados na hemoglobina (recombinante)	Optro (Somatogen/Baxter)	Terminados todos os estudos de fase I

PEG, polietileno glicol.

IX, para prevenção de sangramento em intervenções cirúrgicas ou procedimentos invasivos em pacientes com hemofilia A ou B com inibidores do fator VIII ou Fator IX, para o tratamento de episódios de sangramento em pacientes com deficiência congênita do fator VII e para a prevenção de sangramento em intervenções cirúrgicas ou procedimentos invasivos em pacientes com deficiência congênita do fator VII. O uso do rFVIIa no tratamento da hemofilia já foi discutido anteriormente (ver Hemofilia). Embora não seja uma indicação aprovada pelo FDA, o rFVIIa demonstrou potencial como terapia para hemorragia potencialmente fatal secundária a coagulopatia adquirida após grande operação ou trauma.[44] O rFVIIa é eficaz na melhora da capacidade de coagulação em pacientes com função hepática prejudicada, trombocitopenia e defeitos funcionais das plaquetas.[45,46] Para a reversão não emergencial de anticoagulantes, recomenda-se uma dose de 20 a 40 μg/kg. Para todas as demais indicações, recomenda-se a dose de 41 a 90 μg/kg. A Tabela 6-7 resume os usos do rFVIIa.[47]

Substitutos das Hemácias

A preocupação com a escassez de sangue doado e com o risco de transmissão de infecção estimulou o desenvolvimento de substitutos das hemácias. Até o momento, a transfusão de hemácias é o único método clínico disponível para aumentar a capacidade de transporte de oxigênio. Diversas substâncias que foram consideradas como substitutos das hemácias podem ser divididas em dois grupos gerais:

1. Moléculas sintéticas, como as porfirinas e os compostos de perfluorocarbono.
2. Moléculas que incorporam hemoglobina em sua estrutura, como soluções de hemoglobina sem estroma conjugada e polimerizada.

Os substitutos aceitáveis das hemácias devem ser capazes de transportar no mínimo tanto oxigênio quanto a hemoglobina transporta normalmente (1,34 mL de oxigênio/g de hemoglo-

Tabela 6-7 Recomendações para Uso de Terapia com Fator VIIa Recombinante (NovoSeven)

Indicações da FDA				
Tratamento de episódios de sangramento em pacientes com hemofilia A ou B e inibidores do fator VIII ou do fator IX				
Prevenção de sangramento em intervenções cirúrgicas ou procedimentos invasivos em pacientes com hemofilia A ou B e inibidores do fator VIII ou do fator IX				
Tratamento de episódios de sangramento em pacientes com deficiência congênita do fator VII				
Prevenção de sangramento em intervenções cirúrgicas ou procedimentos invasivos em pacientes com deficiência congênita do fator VII				
Usos não Indicados no Rótulo				
Sangramento em espaço fechado	Sangramento intracraniano não traumático	< 4 horas desde o início dos sintomas	Não tomando varfarina ou HBPM	Apropriado
			Tomando varfarina ou HBPM	Apropriado
		≥ 4 horas desde o início dos sintomas	Não tomando varfarina ou HBPM	Inapropriado
			Tomando varfarina ou HBPM	Incerto
	Traumatismo craniano isolado	Sem evidência de sangramento em expansão	Não tomando varfarina ou HBPM	Inapropriado
			Tomando varfarina ou HBPM	Incerto
		Evidência de sangramento em expansão	Não tomando varfarina ou HBPM	Incerto
			Tomando varfarina ou HBPM	Apropriado
	Sangramento retroperitoneal	Não tomando varfarina ou HBPM	Sem reposição significativa de fatores de coagulação	Inapropriado
			Tentativa de reposição significativa de fatores de coagulação*	Incerto
		Tomando varfarina ou HBPM	Sem reposição significativa de fatores de coagulação	Inapropriado
			Tentativa de reposição significativa de fatores de coagulação*	Apropriado
Terapia de resgate em pacientes cirúrgicos	Operação cardíaca		Sem reposição significativa de fatores de coagulação	Inapropriado
			Tentativa de reposição significativa de fatores de coagulação*	Apropriado
	Operação da aorta	Torácica	Sem reposição significativa de fatores de coagulação	Inapropriado
			Tentativa de reposição significativa de fatores de coagulação*	Apropriado
		Abdominal	Sem reposição significativa de fatores de coagulação	Inapropriado
			Tentativa de reposição significativa de fatores de coagulação*	Incerto
	Ressecção hepática ou transplante de fígado		Sem reposição significativa de fatores de coagulação	Incerto
			Tentativa de reposição significativa de fatores de coagulação*	Apropriado
	Perda sanguínea significativa não traumática em operação ortopédica	Coluna vertebral	Sem reposição significativa de fatores de coagulação	Inapropriado
			Tentativa de reposição significativa de fatores de coagulação*	Apropriado
		Substituição de grandes articulações	Sem reposição significativa de fatores de coagulação	Inapropriado
			Tentativa de reposição significativa de fatores de coagulação*	Inapropriado

Tabela 6-7 Recomendações para Uso de Terapia com Fator VIIa Recombinante (NovoSeven) - cont.

Outros usos	Período pós-parto e após histerectomia	Sem reposição significativa de fatores de coagulação	Inapropriado
		Tentativa de reposição significativa de fatores de coagulação*	Apropriado
	Trauma múltiplo grave	Continuação do sangramento e coagulopatia apesar de intervenção cirúrgica e ≥ 10 unidades de sangue em 6 horas	Apropriado
	Sangramento GI ativo		Inapropriado
	Insuficiência hepática com sangramento GI ou necessidade de procedimento invasivo	Sem reposição significativa de fatores de coagulação	Inapropriado
		Tentativa de reposição significativa de fatores de coagulação*	Apropriado
	Trombocitopenia com sangramento intenso refratário a tratamento convencional	Incerto	
	Uso profilático antes de operação de grande porte		Inapropriado

Para reversão não emergencial da anticoagulação, recomenda-se uma dose de 20 a 40 µg/kg. Para todas as demais indicações, recomenda-se 41 a 90 µg/kg.

*Administrar 20 mL/kg ou 6 unidades de plasma ou 6 unidades de plaquetas 2x se o paciente tiver menos de 50.000/mm³ ou 10 bolsas de crioprecipitado 2x se o fibrinogênio estiver baixo ou se a reposição de fatores de coagulação não for uma alternativa viável por restrições de tempo ou de volume.

FDA, Food and Drug Administration; GI, gastrointestinal; HBPM, heparina de baixo peso molecular.

Adaptado de Shander A, Goodnougaph LT, Ratko T, et al: Consensus recommendations for the off-label use of recombinant human factor VIIa (NovoSeven) Therapy. Pharmacy Therapeutics 30:644-658, 2005. Disponível em: http://www.ptcommunity.com/ptJournal/journalView.cfm.

bina). Além disso, estas moléculas devem ser estáveis e possuir uma meia-vida aceitável. O substituto da hemácia deve ter propriedades que lhe permitam ser completamente saturado com oxigênio a uma fração normal de oxigênio inspirado, ao mesmo tempo que libera porções substanciais do oxigênio transportado em níveis da pressão parcial de oxigênio nos tecidos. As soluções preparadas devem ser altamente purificadas e livres de contaminantes e de endotoxinas.

Os perfluorocarbonos transportam eficientemente quantidades significativas de oxigênio e de dióxido de carbono e têm o potencial de ser um substituto efetivo das hemácias. Eles podem transportar 40 a 50 mL de oxigênio/100 mL de solução, o que é mais do que duas vezes a quantidade de oxigênio que a hemoglobina completamente saturada transporta no adulto normal. Infelizmente, a carga e a descarga do oxigênio são lineares e não sigmoidais, como acontece com a hemoglobina nativa. Diversas moléculas de perfluorocarbono foram testadas em humanos, mas atualmente não são aprovadas no contexto de hemorragia aguda. No momento, os perfluorocarbonos não estão mais sendo usados em estudos clínicos.

As primeiras tentativas de preparar soluções de hemoglobina consistiam em juntar sangue vencido, quebrar as hemácias e extrair as moléculas de hemoglobina. Esta solução é chamada de *hemoglobina sem estroma*. As limitações ao uso da hemoglobina sem estroma incluíam sua meia-vida muito curta na circulação, sua capacidade relativamente baixa de transportar oxigênio e sua depuração através dos rins, com vasoconstrição e efeitos tóxicos diretos sobre os rins. Para contornar estes problemas, o tetrâmero de hemoglobina era estabilizado, polimeralizado ou piridoxilado. Os carregadores de oxigênio baseados na hemoglobina (HBOCs, *hemoglobin-based oxygen carriers*) resultantes têm a mesma capacidade de transportar oxigênio que o sangue normal e ficam na circulação por quatro a cinco dias sem serem depurados pelos rins. Testes subsequentes em voluntários saudáveis demonstraram a segurança destas soluções em humanos. Estão sendo realizados ensaios clínicos para determinar a eficácia dos HBOCs na hemorragia aguda e suas aplicações perioperatórias.[48]

Nas pesquisas, a maioria dos HBOCs têm mostrado um efeito clínico hipertensivo ou pressor, cujos mecanismos não são inteiramente compreendidos. Os HBOCs ligam-se ao óxido nítrico disponível, que pode levar a um excesso dos agentes vasoconstritores. De maneira alternativa, a menor viscosidade dos HBOCs diminui a velocidade do fluxo e aumenta a tensão no revestimento endotelial, levando assim a um decréscimo nos fatores de relaxamento endotelial.[49] Outra teoria postula que a menor afinidade dos HBOCs pelo oxigênio leva a menor concentração de oxigênio em nível tecidual. Mecanismos autorreguladores levam a vasoconstrição subsequente,[49] que causa diminuição do débito cardíaco. Uma grande vantagem da maioria dos HBOCs é o fato de não serem capazes de sensibilizar os neutrófilos, como acontece com o sangue alogênico, resultando assim em menos efeitos imunomoduladores.[48]

Foram produzidos HBOCs de hemoglobina bovina, humana e recombinante (Tabela 6-6).[50] Eles foram testados em animais e em humanos, mas até o momento apenas um produto (Hemopure) foi licenciado para uso em seres humanos na África do Sul. O Hemopure, produzido pela Biopure, é um HBOC que foi testado em humanos e animais e mostrou-se que aumenta a utilização de oxigênio e a eritropese. No momento, este produto

está em estudo de fase III nos Estados Unidos. A hemoglobina modificada com polietileno glicol (PEG) (Enzon) é também um HBOC de origem bovina que está sendo estudado como sensibilizador na radioterapia.

HBOCs humanos foram produzidos e testados pela Baxter e pela Northfield. O produto da Baxter, HemAssit, ou hemoglobina interligada com diaspirina, foi estudado em múltiplos modelos animais e em estudos humanos limitados. Tanto em animais quanto em humanos, a hemoglobina interligada com diaspirina demonstrou um potente efeito vasopressor. Um estudo de fase I demonstrou boa tolerabilidade ao produto, mas um estudo de fase III em pacientes traumatizados foi encerrado devido ao aumento da mortalidade no grupo de estudo. O produto da Northfield, PolyHeme, não foi associado a efeitos vasoativos nem a efeitos colaterais tóxicos. Em pacientes traumatizados, o PolyHeme demonstrou transporte efetivo de oxigênio e segurança e um decréscimo na necessidade de transfusões de sangue alogênico.[51] O Polyheme está atualmente em estudos clínicos de fase III nos Estados Unidos.

Referências Selecionadas

Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al: Prevention of veneous thromboembolism: The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 126:338S–400S, 2004.

Revisão da literatura e diretrizes baseadas em evidências sobre a prevenção e o tratamento do tromboembolismo venoso.

Goodnought LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP: Transfusion medicine. Parts 1 and 2. N Engl J Med 340:438-447, 525-533, 1999.

Artigo de revisão em duas partes sobre transfusão e conservação de sangue. São discutidos os riscos, as indicações e as alternativas para a transfusão, além dos avanços que estão surgindo na medicina de transfusão.

Goodnought LT, Shander A, Brecker ME: Transfusion medicine: Looking to the future. Lancet 361:161-169, 2003.

Revisão da evolução da medicina de transfusão incluindo segurança do sangue, alternativas e tecnologias em desenvolvimento.

Monroe DM, Hoffman M, Roberts HR: Platelets and thrombin generation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 22:1381-1389, 2002.

Este artigo revisa o grande papel das plaquetas na geração de trombina e apresenta um modelo da coagulação baseado na célula.

Moore EE: Blood substitutes: The future is now. J Am Coll Surg 196:1-17, 2003.

A Conferência Scudder de Trauma, apresentada no American College of Surgeons' 88th Annual Clinical Congress, em São Francisco, Califórnia, em 8 de outubro de 2002. Esta é uma excelente revisão dos fundamentos e do caminho até a mais recente experiência clínica com os substitutos do sangue.

Shander A, Goodnough LT, Ratko T, et al: Consensus recommendations for the off-label use of recombinant human factor VIIa (NovoSeven) therapy. Pharmacy Therapeutics 30:644-658, 2005. Disponível em: http://www.ptcommunity.com/ptJounal/journalview.cfm.

Revisão da literatura e recomendações de consenso para o uso do fator VII recombinante ativado.

Referências

1. Report on blood collection and transfusion in the United States in 2001, National Blood Data Resource Center, 2003.
2. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP: Transfusion medicine. Parts 1 and 2. N Engl J Med 340:438-447, 525-533, 1999.
3. Monroe DM, Hoffman M, Roberts HR: Platelets and thrombin generation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 22:1381-1389, 2002.
4. Levi M, ten Cate H, van der Poll T: Endothelium: Interface between coagulation and inflammation. Crit Care Med 30:S220-S224, 2002.
5. Mann KG, Butenas S, Brummel K: The dynamics of thrombin formation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 23:17-25, 2003.
6. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al: Recombinant human protein C: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. N Engl J Med 344:699-709, 2001.
7. Rijken DC, Sakharov DV: Basic principles of thrombolysis: Regulatory role of plasminogen. Thromb Res 103:S41-S49, 2001.
8. Sidelmann JJ, Gram J, Jespersen J, Kluft C: Fibrin clot formation and lysis: Basic mechanisms. Semin Thromb Hemost 26:605-618, 2000.
9. Cobas M: Preoperative assessment of coagulation disorders. Int Anesthesiol Clin 39:1-15, 2001.
10. Triplett DA: Coagulation and bleeding disorders: Review and update. Clin Chem 46:1260-1269, 2000.
11. Bern MM, Sahud M, Zhukov O, Mitchell W Jr: Treatment of factor XI inhibitor using recombinant activated factor VIIa. Haemophilia 11:20-25, 2005.
12. Levi MM, Vink R, de Jonge E: Management of bleeding disorders by prohemostatic therapy. Int J Hematol 76:139-144, 2002.
13. Mannucci PM: Treatment of von Willebrand's disease. N Engl J Med 351:683-694, 2004.
14. Regal RE, Tsui V: Optimal understanding of warfarin: Beyond the nomogram. Pharmacy Therapeutics 29:652- 656, 2004. Available at http://www.ptcommunity.com/ptJournal/journalView.cfm.
15. Davoren A, Aster RH: Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. Am J Hematol 81:36-44, 2006.
16. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al: Prevention of venous thromboembolism: The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 126:338S-400S, 2004.
17. Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, et al: Coagulation disorders in liver disease. Semin Liver Dis 22:83-96, 2002.
18. Kottke-Marchant K, Corcoran G: The laboratory diagnosis of platelet disorders. Arch Pathol Lab Med 126:133-146, 2002.
19. Eddy VA, Morris JA: Early issues in the intensive care unit: The second golden hour. Surg Clin North Am 80:845-854, 2000.
20. Levi M: Disseminated intravascular coagulation: What's new? Crit Care Clin 21:449-467, 2005.
21. Tran M, Spencer FA: Thromboepidemiology: Identifying patients with heritable risk for thrombin-mediated thromboembolic events. Am Heart J 149(Suppl):S9-S18, 2005.
22. Spence RK: Surgical red blood cell transfusion practice policies. Am J Surg 170:3S-15S, 1995.
23. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al: A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. N Engl J Med 340:409–417, 1999.
24. American Association of Blood Banks: Blood Products Advisory Committee recommends universal leukoreduction. AABB News Briefs 20:16, 1998.
25. Ratko TA, Cummings JP, Oberman HA, et al: Evidence-based recommendations for the use of WBC-reduced cellular blood components. Transfusion 41:1310-1319, 2001.
26. Rebulla P: Platelet transfusion trigger in difficult patients. Transfus Clin Biol 9:249-254, 2002.
27. Clark P, Mintz PD: Transfusion triggers for blood components. Curr Opin Hematol 8:387-391, 2001.
28. Alderson P, Bunn F, Lefebvre C, et al: Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in criti- cally ill patients. Cochrane Database Syst Rev 4:CD001208, 2004.

29. Strong DM: Infectious risks of blood transfusions. America's Blood Centers Blood Bulletin 4(2), 2001.
30. Snyder E: Transfusion reactions. In Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, et al (eds): Hematology: Basic Principles and Practice, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 2000.
31. Goodnough LT: Erythropoietin therapy versus red cell transfusion. Curr Opin Hematol 8:405-410, 2001.
32. Reading FC, Brecher ME: Transfusion-related bacterial sepsis. Curr Opin Hematol 8:380-386, 2001.
33. Kuehnert MJ, Roth VR, Haley NR, et al: Transfusion-transmitted bacterial infection in the United States, 1998 through 2000. Transfusion 41:1493-1499, 2001.
34. http://www.ashi-hla.org/publicationfiles/ASHI_Quarterly/28_3_2004/TRALI.pdf.
35. Shander A, Popovsky MA: Understanding the consequences of transfusion-related acute lung injury. Chest 128:598S-604S, 2005.
36. Blajchman MA: Immunomodulation and blood transfusion. Am J Ther 9:389-395, 2002.
37. Spahn DR, Casutt M: Eliminating blood transfusions: New aspects and perspectives. Anesthesiology 93:242-255, 2000.
38. Brecher ME, Goodnough LT: The rise and fall of preoperative autologous blood donation. Transfusion 41:1459-1462, 2001.
39. Ng T, Marx G, Littlewood T, Macdougall I: Recombinant erythropoietin in clinical practice. Postgrad Med J 79:367-376, 2003.
40. Henry DA, Moxey AJ, Carless PA, et al: Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. Cochrane Database Syst Rev 1:CD001886, 2001.
41. Mangano DT, Tudor JC, Dietzel C, et al: The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. N Engl J Med 354:353-365, 2006.
42. Karkouti K, Beattie WS, Dattilo KM, et al: A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery. Transfusion 46:327-338, 2006.
43. Coats T, Roberts I, Shakur H: Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury. Cochrane Database Syst Rev 4:CD004896, 2004.
44. Barletta JF, Ahrens CL, Tyburski JG, Wilson RF: A review of recombinant factor VII for refractory bleeding in nonhemophilic trauma patients. J Trauma 58:646-651, 2005.
45. Hedner U, Erhardtsen E: Potential role for rFVIIa in transfusion medicine. Transfusion 42:114-124, 2002.
46. Goodnough LT, Lublin DM, Zhang L, et al: Transfusion medicine service policies for recombinant factor VIIa administration. Transfusion 44:1325-1331, 2004.
47. Shander A, Goodnough LT, Ratko T, et al: Consensus recommendations for the off-label use of recombinant human factor VIIa (NovoSeven) therapy. Pharmacy Therapeutics 30:644-658, 2005. Available at http://www.ptcommunity.com/ptJournal/journalView.cfm.
48. Stowell CP: Hemoglobin based oxygen carriers. Curr Opin Hematol 9:537-543, 2002.
49. Winslow RM: Blood substitutes: Curr Opin Hematol 9:146-151, 2002.
50. Spahn DR, Kocian R: Artificial O_2 carriers: Status in 2005. Curr Pharm Des 11:4099-4114, 2005.
51. Moore EE: Blood substitutes: The future is now. J Am Coll Surg 196:1-17, 2003.

7 CAPÍTULO

Metabolismo em Pacientes Cirúrgicos

Nicholas E. Tawa, Jr., MD, PhD e Josef E. Fischer, MD

INTRODUÇÃO

Nutrição Artificial – Importância e Histórico

O suporte nutricional, em conjunto com antibióticos, transfusão sanguínea, monitorização em terapia intensiva, avanços em anestesia, transplante de órgãos, e *bypass* cardiopulmonar representa um dos principais avanços em cirurgia obtidos no século XX. Durante esse período, a nutrição parenteral evoluiu da aceitação inicial entusiástica às revisões mais críticas, com demandas de eficácia. Dudrick e cols. demonstraram, pela primeira vez, em 1968, que a nutrição intravenosa poderia manter índices de crescimento normais em filhotes de cães, de modo que a alimentação parenteral começou a ser amplamente empregada nos Estados Unidos. Nas décadas de 1960 e 1970 era padrão alimentar pacientes com 3.000 a 5.000 kcal por dia (hiperalimentação), com o objetivo de alcançar um estado anabólico. Não se percebia, naquela época, que a prática de superalimentação era potencialmente perigosa e que, com a infusão excessiva de carboidratos e lipídeos, a capacidade de o organismometabolizar esses nutrientes era excedida, predispondo os pacientes a disfunções imunes e hepáticas iatrogênicas.

Atualmente, a nutrição é fornecida em quantidades mais moderadas, e as necessidades nutricionais em doenças específicas têm sido exploradas. Alguns pesquisadores também propuseram a utilização de componentes nutricionais específicos como fármacos (procedimento denominado *farmacologia nutricional*), de maneira que essa abordagem somente será validada quando seus mecanismos fisiopatológicos forem mais bem definidos. Ainda que a prática moderna consista no uso agressivo do tubo intestinal para suporte nutricional, a nutrição intravenosa permanece como terapia fundamental em momentos nos quais a via intestinal não pode ser utilizada ou as necessidades calóricas não podem ser atingidas apenas por via enteral, devendo ser suplementadas por via parenteral. Estudos de composição corpórea em doenças críticas mostram, entretanto, que mesmo as práticas atuais em nutrição intravenosa permanecem insatisfatórias. Assim, em um indivíduo normal, os tecidos são compartimentalizados em aproximadamente 30% de tecido adiposo, 30% de massa corporal magra (proteínas) e 30% de fluido extracelular (água). Em doenças catabólicas, o fluido extracelular aumenta secundariamente à retenção de sódio para 50% a 60% da massa corporal total, enquanto os tecidos adiposo e magro diminuem para aproximadamente 20% cada. Ainda que a nutrição intravenosa possa claramente retardar a perda da massa corporal magra sob essas condições, provou-se difícil induzir acúmulo de proteína corpórea em um hospedeiro adulto na ausência de exercício extenuante. O aumento da quantidade de nutrição intravenosa além das necessidades basais — na ausência de exercícios, insulina ou outras alterações hormonais — em um esforço para aumentar a massa corporal magra, somente torna ainda maiores a água corpórea total e o conteúdo de gordura, sem apresentar efeito benéfico na proteína corpórea.[1] Isso é particularmente verdadeiro em pacientes com sepse. Além disso, em pacientes com doenças neoplásicas, esforços para fornecer bom aporte nutricional ao hospedeiro podem aumentar o crescimento do tumor.

Sequelas Clínicas da Nutrição Inadequada

Vários estudos evidenciaram maior incidência de infecção nosocomial, estada hospitalar prolongada e aumento do índice de mortalidade em pacientes com perda de peso não intencional significativa (> 10%) anterior à doença aguda. Mesmo em indivíduos com estado nutricional inicial normal, após 7 a 10 dias de inanição, a cicatrização de feridas e a função imune começam a ficar prejudicadas. Ocorrem diminuição do complemento e da produção de imunoglobulinas, imunidade celular inadequada, assim como prejuízo em várias funções dos leucócitos, como quimiotaxia, fagocitose e queima oxidativa. Outras consequências da nutrição inadequada no período pós-operatório

são a dificuldade no reparo tecidual e na cicatrização e a perda da função e tensão musculares, em razão do consumo muscular progressivo, que pode contribuir para a piora do desempenho ventilatório e dependência prolongada de ventilação mecânica. Assim, a desnutrição irá tornar-se fator limitante em todas as terapias cirúrgicas e médicas agressivas.

Incidência de Desnutrição em Pacientes Hospitalizados

No início da década de 1970, a ampla prevalência de desnutrição em pacientes hospitalizados, clínicos e cirúrgicos foi reconhecida, indicando apresentar grande influência na evolução clínica.[2] Atualmente, estima-se que cerca de 50% dos pacientes hospitalizados possam estar desnutridos. No cenário habitual dos hospitais dos Estados Unidos, a desnutrição geralmente decorre de anorexia, como no câncer, na sepse ou na doença hepática, ou de ingestão reduzida, em virtude de obstrução esofagiana ou gastrointestinal. Outras condições, como esclerodermia, doenças de motilidade ou pseudo-obstrução, ressecções gástricas maiores, doenças inflamatórias do intestino grosso ou síndrome do intestino curto, podem resultar em absorção inadequada de nutrientes. A nutrição inadequada também pode ser atribuída a perdas excessivas, como nos pacientes com fístulas gastrointestinais ou enteropatias com perda de proteína. Entretanto, a causa mais comum da desnutrição intra-hospitalar é o alimento de baixa qualidade servido sem assistência a indivíduos fragilizados para a conveniência dos funcionários, em detrimento dos pacientes. Os pacientes também são privados de ingestão alimentar pelas razões mais triviais (p. ex., estudos radiológicos), e as dietas, com frequência, não progridem rapidamente, mesmo em operações menores.

ADAPTAÇÕES METABÓLICAS EM ESTADOS CATABÓLICOS E REGULAÇÃO DO BALANÇO DE NITROGÊNIO

Metabolismo e Transporte de Aminoácidos

Funções dos Aminoácidos Específicos

Os aminoácidos possuem a configuração central de um grupamento amino e um carboxil adjacentes a um átomo de carbono a partir do qual se estende uma cadeia lateral e são, portanto, zwitterions (íons com carga elétrica positiva e negativa). São agrupados de acordo com sua carga elétrica e cadeias laterais. O grupo dos aminoácidos neutros compreende 12 aminoácidos: glicina e alanina; os hidroxiaminoácidos – serina e treonina; os aminoácidos de cadeia ramificada – valina, leucina e isoleucina; os aminoácidos aromáticos fenilalanina, tirosina e triptofano; e os aminoácidos contendo enxofre – metionina e cisteína. O aspartato e o glutamato são aminoácidos diácidos, enquanto a arginina, a lisina e a histidina são dibásicos. Essas são as principais características que determinam o transporte através da membrana. Os aminoácidos essenciais ou indispensáveis são aqueles cujos esqueletos de carbono não podem ser sintetizados pelo organismo e incluem valina, leucina, isoleucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina e triptofano. Os aminoácidos cisteína e tirosina podem ser essenciais porque são sintetizados a partir dos aminoácidos essenciais metionina e fenilalanina, respectivamente. Os dez aminoácidos restantes alanina, arginina, aspartato, asparagina, glutamato, glutamina, glicina, histidina, prolina e serina são não-essenciais. Ainda que não sejam classicamente essenciais, a histidina, a prolina, a glutamina e a arginina podem-se tornar essenciais sob condições catabólicas, quando as necessidades se elevam e os índices de síntese não acompanham essa demanda. O conceito de aminoácidos condicionalmente essenciais permanece controverso e será discutido mais adiante, neste capítulo. Os três principais destinos dos aminoácidos são:

1. A síntese proteica.
2. A oxidação pelo ciclo do ácido tricarboxílico (TCA), para produzir energia ou armazenar carboidratos ou gordura, com produção de ureia e dióxido de carbono.
3. A síntese de aminoácidos não essenciais e de outras pequenas moléculas, como purinas e pirimidinas.

O reservatório de aminoácidos plasmáticos é regulado pela troca de aminoácidos entre músculo esquelético, fígado e outras vísceras (rins e pulmões). Dos 10 aminoácidos essenciais, 7 são degradados pelo fígado, com as exceções sendo os aminoácidos de cadeia ramificada, para os quais o músculo esquelético exerce função significativa no catabolismo. Dois aminoácidos alanina e glutamina são carreadores de trocas orgânicas de nitrogênio, em um processo complexo discutido mais adiante (Fig. 7-1).

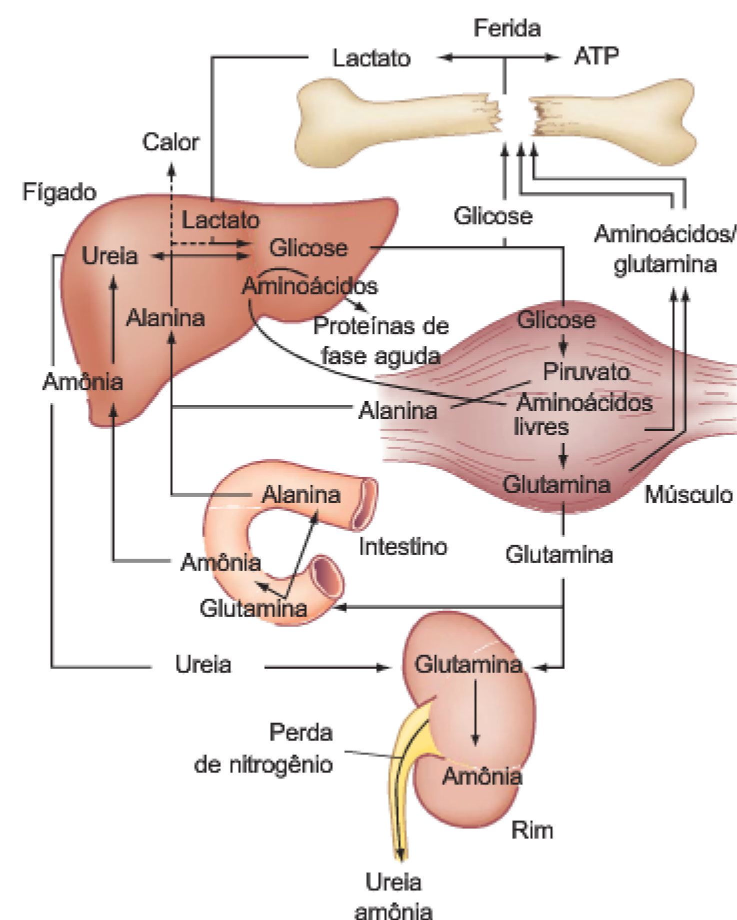


Figura 7-1 **Esquema geral da resposta metabólica à doença. Este esquema inclui a relação metabólica entre os órgãos. Essa relação que não tem sido adequadamente discutida até o momento, mas vem recebendo atenção cada vez maior atualmente. Um dos pressupostos é de que essas respostas ocorrem como reação ao trauma e são teleologicamente corretas e benéficas. Assim, a ferida precisa de glicose, provavelmente de glutamina e, sem dúvida, de arginina, no que diz respeito a alguns elementos celulares. O movimento de aminoácidos a partir da periferia (músculo) em direção ao fígado presumivelmente resulta na secreção de proteína de fase aguda, cujo propósito, por sua vez, é combater a infecção. O ciclo músculo-intestino-fígado-alanina-glutamina-glicose é mostrado. ATP, adenosina trifosfato.** (Adaptado de Bessey PQ: Metabolic response to critical illness. In Wilmore DW, Cheung LY, Harken AH, et al [eds]: Scientific American Surgery, Section II, Subsection 11. Healtheon/WebMD, New York, 2000. Todos os direitos reservados.

Transporte de Aminoácidos

O transporte de aminoácidos livres através das membranas celulares foi estudado somente em alguns tipos celulares, mas é provavelmente universal. Christensen[3] propôs vários sistemas de transporte:

1. O sistema A é dependente de sódio e energia, com grande afinidade por alanina e outros aminoácidos neutros, como o aminoácido sintético ácido α-aminoisobutírico. É concentrador contra um gradiente e estimulado por insulina. A insulina estimula o transporte de aminoácidos para o músculo através do sistema A, pelo recrutamento de transportadores de aminoácidos específicos dependentes de sódio para a membrana plasmática (ver adiante).[4]
2. O sistema L é independente de sódio e transporta os aminoácidos de cadeia ramificada (leucina, isoleucina e valina), os aminoácidos aromáticos (fenilalanina, tirosina e triptofano) e, provavelmente, também, metionina e histidina. Funciona mediante troca com aminoácidos intracelulares e é competitivo.
3. Dois sistemas de transporte estão disponíveis para os aminoácidos básicos. O sistema de transporte de carreadores para aminoácidos dibásicos e o sistema L podem estar ligados de algum modo ainda desconhecido.
4. Os aminoácidos dicarboxilícos possuem seu próprio sistema de transporte.

O conhecimento atual a respeito do transporte de aminoácidos no músculo está resumido na Tabela 7-1.

Metabolismo de Aminoácidos no Fígado e nas Vísceras

O fígado é o principal sítio do organismo para degradação e síntese de aminoácidos, além de ser o órgão mais importante na regulação dos níveis plasmáticos de aminoácidos. Processa e armazena os nutrientes ingeridos recebidos pelo sistema venoso portal, liberando-os em resposta a sinais neurais e hormonais. O fígado pode extrair entre 75% e 100% de todos os nutrientes da veia porta em uma passagem, e somente 25% das proteínas ingeridas alcançam a circulação geral (não portal) como aminoácidos livres. A maioria (aproximadamente 60%) converte-se em ureia, pequena quantidade (6%) é utilizada para a síntese de proteína plasmática e 14% tornam-se proteína hepática. Ainda que as constantes de afinidade K_m para a degradação dos aminoácidos hepáticos estejam elevadas e aquelas para a síntese encontrem-se reduzidas, favorecendo a síntese, previne-se o acúmulo pós-prandial excessivo de aminoácidos plasmáticos o que ajuda, por exemplo, a evitar o aumento rápido, e possivelmente fatal, dos aminoácidos precursores de neurotransmissores cerebrais. Não está claro se a alta produção pós-prandial de ureia a partir de aminoácidos absorvidos é um desperdício ou é, de algum modo, necessária para a integridade funcional hepática. Durante o jejum prolongado, o fígado metaboliza os aminoácidos liberados por proteólise no músculo para formar glicose, no processo de gliconeogênese (veja adiante). Na nutrição parenteral, os nutrientes são primeiramente fornecidos à circulação sistêmica, em vez da circulação portal. Como a produção pós-prandial normal dos hormônios do intestino (que podem ser importantes na sinalização anabólica) é contornada pela alimentação parenteral, a disponibilidade de nutrientes, em geral, é provavelmente menor e esse fenômeno pode contribuir para a dificuldade de se obter um balanço positivo de nitrogênio, conforme discutido anteriormente.

A ação dos rins na homeostase dos aminoácidos não foi tão bem estudada como a função do músculo ou do fígado, mas é provavelmente mais importante do que se supunha. Os aminoácidos podem ter vários destinos nos rins, como:

1. Produção de ureia (em conjunto com o fígado), a partir de amônia, através do ciclo do argininossuccinato
2. Produção de amônia (a partir da glutamina) para o balanço ácido-base urinário
3. Metabolismo de outros aminoácidos, como os aminoácidos de cadeia ramificada
4. Participação junto ao fígado na gliconeogênese, a partir da glutamina derivada do músculo (ver adiante)

Os pulmões podem também, desempenhar, função bastante significativa na regulação dos níveis de aminoácidos especialmente quando o fígado é contornado ou está doente e, assim, é incapaz de modificar o fluxo portal. Por exemplo, na sepse, os pulmões, além do músculo esquelético, podem-se tornar fonte importante para a produção de glutamina.

Metabolismo de Aminoácidos no Músculo

Os músculos esquelético e cardíaco são a principal fonte do organismo para o catabolismo de vários aminoácidos, notadamente leucina, isoleucina e valina – e para a síntese de outros, em particular alanina e glutamina.[5] Em contrapartida, o músculo não degrada de maneira significativa esqueletos de carbono de outros aminoácidos encontrados no plasma.

Oxidação dos Aminoácidos de Cadeia Ramificada

O índice de degradação dos aminoácidos de cadeia ramificada no músculo é superior quando comparado ao fígado e como o músculo compreende até 40% da massa corporal, é, provavelmente, o principal sítio de degradação dos aminoácidos de cadeia ramificada. Ao contrário da maioria dos aminoácidos ingeridos, os aminoácidos de cadeia ramificada não são eficientemente extraídos por meio da circulação portal pelo fígado e passam diretamente para a circulação sistêmica, para serem, subsequentemente, captados pelos tecidos periféricos. Ainda que a leucina seja rapidamente oxidada pelo músculo, é, também, degradada pelos rins, pelo tecido adiposo e pelo cérebro. O significado fisiológico do metabolismo dos aminoácidos de cadeia ramificada nesses tecidos é provavelmente distinto daquele no músculo

Tabela 7-1 Transportadores de Aminoácidos no Músculo

TRANSPORTADOR	ACOPLAMENTO A NA	SUBSTRATOS TÍPICOS	COMENTÁRIOS
X–A,G	Sim	Glutamato, aspartato	Insensível à insulina
y^+	Não	Lisina, cistina, arginina, ornitina	Insensível à insulina
L	Não	Aminoácidos neutros	Insensível à insulina
A	Sim	Aminoácidos neutros de cadeia curta	Sensível à insulina, diminuída pelo jejum
ASC	Sim	Alanina, cisteína, serina e treonina	Insensível à insulina
N^m	Sim	Glutamina, histidina, asparagina	Sensível à insulina

esquelético. Por exemplo, no tecido adiposo, a degradação da leucina desempenha função anabólica pelo fornecimento de precursores da síntese de triglicerídeos, ao passo que, no músculo, a leucina é degradada em grupamentos de acetil-CoA, que são, então, oxidados no ciclo do TCA para gerar energia.

Em alguns estados catabólicos, como jejum, diabetes e trauma, o índice de degradação dos aminoácidos de cadeia ramificada aumenta consideravelmente nos músculos cardíaco e esquelético e nos rins, enquanto fígado e cérebro não mostram esses efeitos. O aumento de oxidação no músculo é regulado por glicocorticoides e outros estímulos.[6] Como a leucina é útil como fonte alternativa de energia para o músculo durante o jejum, também pode reduzir a utilização da glicose nesse tecido. Portanto, durante o jejum, quando os índices de leucina se elevam no sangue e no músculo, sua degradação no músculo aumenta e as moléculas gliconeogênicas precursoras, como o piruvato, são preservadas.[7]

Produção e Liberação de Alanina

A quebra dos aminoácidos de cadeia ramificada no músculo dá origem a aminoácidos cujo acúmulo pode ser tóxico. Ao contrário do fígado, o músculo não possui as enzimas necessárias para utilizar a amônia como ureia. Assim, alanina eglutamina são liberadas em quantidades muito maiores do que a esperada simplesmente pela quebra das proteínas musculares. Grupos amino gerados pela degradação dos aminoácidos de cadeia ramificada e do aspartato contribuem para a reutilização de alanina e glutamina no músculo.[5] A produção de alanina por esse tecido parece desempenhar ação importante no controle da glicemia no jejum. O fígado é bastante ativo na extração de alanina do sangue e, nesse órgão, a alanina é o aminoácido mais importante utilizado na gliconeogênese.

Felig propôs, em meados da década de 1970, a existência do "ciclo da glicose-alanina", no qual a alanina derivada do metabolismo de aminoácidos no músculo é carregada pela circulação até o fígado para conversão em ureia e glicose. A glicose sintetizada pelo fígado pode ser, então, captada novamente pelo músculo e convertida em alanina. O fluxo de alanina entre músculo e fígado é semelhante àquele do lactato no ciclo de Cori (glicose-lactato), mas, além disso, a alanina ajuda a transferir grupamentos amino potencialmente tóxicos ao fígado para disposição como ureia. Como a alanina é derivada de glicose preexistente, esse ciclo não propicia a geração de novos carboidratos a partir de proteínas musculares e, ao final, como um grupamento amino é perdido, o ciclo glicose-alanina não se revela um ciclo metabólico "verdadeiro". Entretanto, durante o jejum, a oxidação da leucina e o impedimento da degradação do piruvato no músculo poupam a glicose.

Produção de Glutamina pelo Músculo e Interações entre os Órgãos

Os músculos esquelético e cardíaco sintetizam e liberam glutamina em quantidades semelhantes ou maiores que as de alanina. Estudos em músculos isolados[5] e experimentos mais recentes em humanos mostraram que os átomos de carbono na glutamina originam-se primariamente de aminoácidos derivados de proteínas que podem entrar no ciclo do TCA, e convertem-se, particularmente, em glutamina, que é, então, liberada do músculo. Esse processo representa etapa inicial importante na gliconeogênese a partir de proteínas musculares. Estima-se que cerca de 87% da glutamina liberada pelo músculo seja derivada da reutilização e não resultante da proteólise. A glutamina liberada pelo músculo é uma fonte de energia importante para muitas células. Por exemplo, a glutamina é extensamente oxidada por leucócitos e fibroblastos. É captada do sangue principalmente pelos rins, onde serve de precursora para a amônia urinária, e seu esqueleto de carbono pode ser utilizado para a gliconeogênese ou produção de energia, ou alguns de seus carbonos são liberados no sangue sob a forma de alanina. Além disso, como descrito originalmente por Windmueller e Spaeth[8], o intestino delgado absorve e metaboliza grandes quantidades de glutamina; em troca, libera quantidades consideráveis de alanina. O fígado utiliza, então, a alanina liberada para a produção de glicose. Esse processo multiorgânico complexo parece apresentar ação fundamental na gliconeogênesedos cinco aminoácidos originários de proteínas e convertidos em glutamina no músculo.

O nível de glutamina no interior dos diferentes tecidos é determinado pelas atividades relativas da glutamino-sintase e da glutaminase. A transcrição da glutamino-sintase é fortemente ativada por corticosteroides nos tecidos pulmonar e muscular. Isso leva à maior produção de glutamina e determina a produção e liberação aumentadas desta pelo músculo em estados de desnutrição e doença, como sepse ou outras doenças críticas, nas quais os níveis de glicocorticoides são altos.[9] Como indicado anteriormente, os pulmões também possuem alta capacidade de síntese de glutamina, de modo que esse processo eleva-se na sepse. Por exemplo, a liberação pulmonar de glutamina pelo menos, dobra após a indução por lipopolissacarídeos de um estado semelhante à sepse, em animais experimentais e em estudos medindo o fluxo pulmonar através de cateter arterial em pacientes humanos com sepse, presumivelmente como resultado dos níveis elevados de glutamina-sintase. Nessas condições, a absorção de glutamina pelo intestino delgado diminui e a absorção de glutamina pelo fígado aumenta de maneira acentuada. O benefício das mudanças não está evidente (ver adiante Controvérsias em Nutrição Artificial).

Regulação da Síntese e Degradação Proteica Intracelular

Significado Fisiológico da Transformação Proteica

Os experimentos clássicos de Schoenheimer na década de 1940, com aminoácidos N-marcados,[15] demonstraram que as proteínas celulares são sintetizadas e degradadas continuamente. A mobilização de proteínas musculares pode fornecer aminoácidos para o metabolismo de outros tecidos, por exemplo, durante o jejum, enquanto a captação de aminoácidos pelo músculo e sua incorporação em proteína é uma forma de armazenamento de energia. Entretanto, não existe reserva proteica, de modo que o músculo pode servir a esse propósito, mas não perfeitamente.

Um importante fator técnico limitante no estudo do metabolismo proteico no músculo e em outros tecidos diz respeito aos problemas envolvendo medições de índices de degradação. Vários métodos *in vivo* estão disponíveis, mas todos sujeitos a artefatos em potencial. A excreção de nitrogênio total ou de ureia urinária é frequentemente considerada como índice de quebra proteica muscular, mas essas medições representam, de fato, processos de catabolismo de aminoácidos e serão influenciadas pela liberação de aminoácidos de tecidos não musculares e de acordo com a dieta. Um método útil de estimar os índices de degradação de algumas proteínas musculares *in vivo* é a medição da excreção da *N*-metil-histidina urinária. Esse aminoácido é formado pela modificação pós-traducional de resíduos de histidina em actina e miosina. Quando gerados por proteólise, não podem ser reincorporados em proteínas ou metabolizados significativamente e, portanto, sua liberação na urina deve refletir a quebra dessas proteínas contráteis. Entretanto, actina e miosina também existem em outros tecidos, e a pele, o trato gastrointestinal e, possivelmente, outros órgãos, além do músculo, podem contribuir de maneira considerável para a excreção urinária de *N*-metil-histidina. Para analisar a degradação proteica sob condições controladas, técnicas *in vitro* que

empregam músculos de roedores oferecem muitas vantagens. Técnicas semelhantes foram aplicadas na medição dos índices de síntese e degradação em biópsias musculares humanas. Os índices de síntese proteica humana são determinados pela medição das taxas de incorporação de [^{14}C]-tirosina ou fenilalanina nas proteínas musculares, ao passo que as taxas de degradação proteica são estimadas medindo-se a liberação de tirosina pelo músculo.

Vias Bioquímicas para Quebra Proteica Intracelular

Diversas vias para a proteólise intracelular foram identificadas, e cada uma delas utiliza um complemento único de proteases, como as proteases dependentes de ácido (catepsinas) nos lisossomos e as proteases ativas em pH neutro encontradas no citosol. Este último grupo inclui as calpaínas dependentes de cálcio, as caspases e a via da ubiquitina-proteassoma dependente de adenosina trifosfato (ATP). Já está bem estabelecido que o proteassoma é responsável pela maior parte da degradação proteica intracelular nas células de mamíferos, como o músculo esquelético.[10] Trabalho original de Alfred L. Goldberg e cols. produziu evidências consideráveis de que a via da ubiquitina-proteassoma é responsável pela maior parte da proteólise acelerada em várias condições catabólicas diferentes caracterizadas por consumo muscular.[11,12] Entretanto, as calpaínas podem possuir ação complementar, como explorado por Williams e colaboradores em ratos definhando em razão da sepse. Foram observadas liberação dependente de cálcio de miofibrilas e desintegração da banda Z, assim como níveis aumentados de RNA mensageiro (mRNA) para as calpaínas 1, 2 e 3. Esses achados sugerem que, na sepse, calpaínas podem ser úteis na liberação de miofibrilas a partir do aparato contrátil, de modo que servem, provavelmente, como substrato para a ubiquitinação e degradação pelo proteassoma (Fig. 7-2).[13]

A importância da via da ubiquina-proteassoma dependente de ATP na atrofia muscular já se encontra bastante estabelecida.[11] A maior parte da aceleração na proteólise induzida por uma variedade de condições catabólicas, como diabetes, acidose, sepse, tratamento com hormônio tireoidiano e atrofia por denervação, pode ser bloqueada por inibidores de proteassoma.[14] Esses músculos também mostram aumento significativo de conjugados proteína-ubiquitina, que são intermediários nessa via de proteólise, assim como aumentam os componentes que codificam o mRNA da via da ubiquitina-proteassoma.[11,12] A degradação de proteínas pela via da ubiquitina-proteassoma é um processo composto de várias etapas, que necessita da hidrólise de ATP, além do co-fator proteico ubiquitina de 8kd e do proteassoma de 26S (Fig. 7-3).[10] Este último é um complexo muito grande (2Md), constituído por, pelo menos, 50 subunidades.

Diferentemente das proteases típicas, o proteassoma necessita de ATP para a degradação de proteínas. Particularmente, acredita-se que a hidrólise de ATP seja necessária para direcionar o desdobramento e a translocação de proteínas globulares para o compartimento proteolítico. A maioria dos substratos proteicos é marcada para degradação pela ligação co-valente de uma cadeia de moléculas de ubiquitina a uma lisina interna do substrato proteico. A descoberta do papel da ubiquitinação na quebra da proteína levou Hershko, Ciechanover e Rose a ganharem o Prêmio Nobel em Química em 2004. A ubiquitinação é também agora reconhecida como base de muitos outros processos de sinalização celular não diretamente relacionados com a proteólise. A proteólise dependente de ATP mediada pela ubiquitinação necessita de pelo menos três enzimas, denominadas E1, E2 e E3. A proteína-ubiquitina ligase E3 pode ligar somente substratos proteicos específicos e ubiquitinar essas proteínas com a ajuda de uma E2 específica. Entretanto, ainda é pouco compreendido quais E2 e E3 estão envolvidas na proteólise acelerada durante o consumo muscular.[12] Recentemente, foram utilizadas técnicas genômicas para identificar genes regulados durante a atrofia muscular. Estes estudos revelaram E3 que parecem estar diretamente envolvidas na proteólise acelerada em várias condições diferentes. Por exemplo, os níveis de mRNA para uma nova E3 aumentam várias vezes durante o jejum, em condições como diabetes, câncer e uremia[15], bem como durante imobilização ou denervação.[16] A importância da E3 no consumo muscular foi enfatizada, por estudos demonstrando que, quando músculos de camundongos transgênicos nocautes para o gene funcional E3 eram denervados, perdiam metade da massa comparando-se aos músculos de camundongos selvagens.[16]

Nutrientes e Hormônios Reguladores do Balanço de Nitrogênio

O meio hormonal do organismo é responsável por um estado de estabelecimento ou de consumo. A insulina, o sinal anabólico dominante inibe a lipólise e aumenta o nível de nitrogênio nos músculos, no fígado e em outros tecidos. Além de fatores hormonais e de nutrientes, a falta de tensão ou o desuso é um sinal importante de ativação da proteólise muscular, representando um fenômeno de grande relevância clínica. Muitos avanços foram feitos na compreensão dos mecanismos de sinalização que mediam os efeitos de vários nutrientes e hormônios ana-

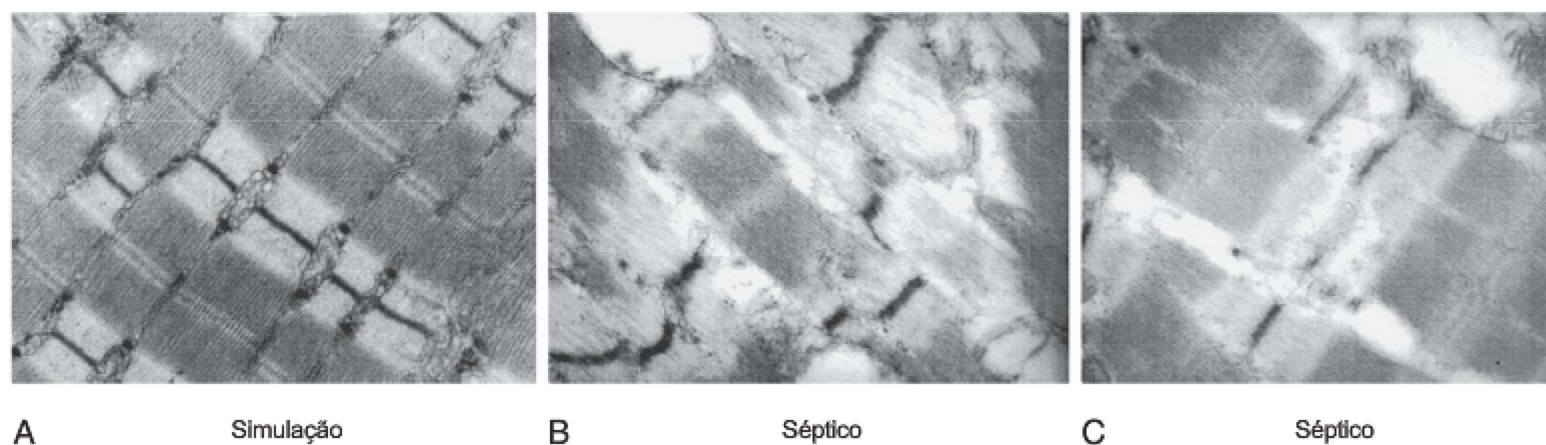


Figura 7-2 **Eletromicrografias de músculos extensores longos dos artelhos (EDL) de ratos-controle (A) e sépticos (B e C). Observa-se perda de registro entre sarcômeros adjacentes nos músculos sépticos. Os discos Z foram espessados, fragmentados ou completamente perdidos em músculos sépticos (× 33.200).** (A e B, Reproduzidas de Williams AB, deCourten-Myers GM, Fischer JE, et al: Sepsis stimulates release of myofilaments in skeletal muscle by a calcium-dependent mechanism. FASEB J 13:1435, 1999.)

bólicos (Tabela 7-2). Em especial, duas proteinocinases, Akt e mTOR (esta última inibida pelo fármaco imunossupressor rapamicina), parecem particularmente importantes na regulação da tradução do mRNA e, dessa forma, na síntese proteica em resposta a vários fatores de crescimento e nutrientes.

Já se sabe há algum tempo que a leucina apresenta efeitos reguladores no balanço proteico muscular. Estudos de vários laboratórios mostraram que aminoácidos de cadeia ramificada estimulam a síntese e diminuem a degradação proteica em músculos esqueléticos e cardíacos isolados. A leucina parece estimular a síntese proteica e a tradução de mRNA principalmente através da via que envolve mTOR, ainda que os efeitos inibidores da leucina na degradação proteica tenham sido menos pesquisados. Entretanto, a ação da leucina não está relacionada com sua ação como combustível metabólico, porque outras fontes de carbono, como alanina e piruvato, não possuem os mesmos efeitos anabólicos, mesmo sendo consumidas pelas células. A insulina estimula o transporte de aminoácidos para o interior do músculo (ver seção anterior),[4] aumenta os índices de síntese e inibe a degradação proteica muscular. Assim, o aumento da insulina após as refeições promove acúmulo proteico nos músculos, ao passo que, no estado pós-absortivo, quando o nível de insulina é reduzido, ocorrem perda de proteínas e liberação de aminoácidos do músculo. A ligação da insulina a seu receptor na membrana plasmática leva à ativação da fosfatidilinositol-3 cinase (PI3-K), seguida pelas cinases Akt e S6, e, finalmente, ao início do aumento da tradução. A insulina pode desempenhar papel limitado em promover a síntese proteica em algumas condições catabólicas, como depois de queimaduras. Além dos efeitos sobre a síntese proteica, a insulina inibe a degradação proteica em vários tecidos.[17] A inibição direta da insulina na degradação proteica no fígado e no músculo resulta, em grande parte, da inibição da proteólise lisossômica. Entretanto, o efeito sistêmico do nível reduzido de insulina, como no jejum ou no diabetes, é o consumo muscular decorrente da proteólise acelerada através da via da ubiquitina-proteassoma dependente de ATP, um processo aparentemente insensível à insulina. Nessas condições, os glicocorticoides contribuem claramente para a ativação da via da ubiquitina-proteassoma e são necessários para o consumo muscular. Possivelmente, a insulina, de alguma forma, inibe essa resposta catabólica aos glicocorticoides.

A própria glicose pode inibir a degradação proteica em músculos isolados e no fígado, sem afetar a síntese proteica geral. Esse efeito da glicose no músculo não é simplesmente resultante do fornecimento de energia ao tecido, já que ácidos graxos e corpos cetônicos não reduzem a proteólise, apesar de sua rápida oxidação. Como consequência, o aumento dos níveis plasmáticos de insulina e glicose, após a ingestão de alimentos, promove, simultaneamente, o acúmulo de aminoácidos no músculo.

A hipofisectomia em animais jovens evita o crescimento, inclusive do músculo esquelético. Quando animais hipofisectomizados são tratados com hormônio do crescimento, o crescimento corpóreo total é reiniciado e as taxas de síntese proteica no músculo aumentam. O hormônio do crescimento não parece suprimir a proteólise diretamente. Ao contrário, os fatores de crescimento polipeptídicos semelhantes à insulina, IGF-I e IGF-II, sintetizados em parte pelo estímulo do hormônio do crescimento, mediam a diminuição da proteólise. O IGF-I possui efeitos similares aos da insulina bem documentados, aumen-

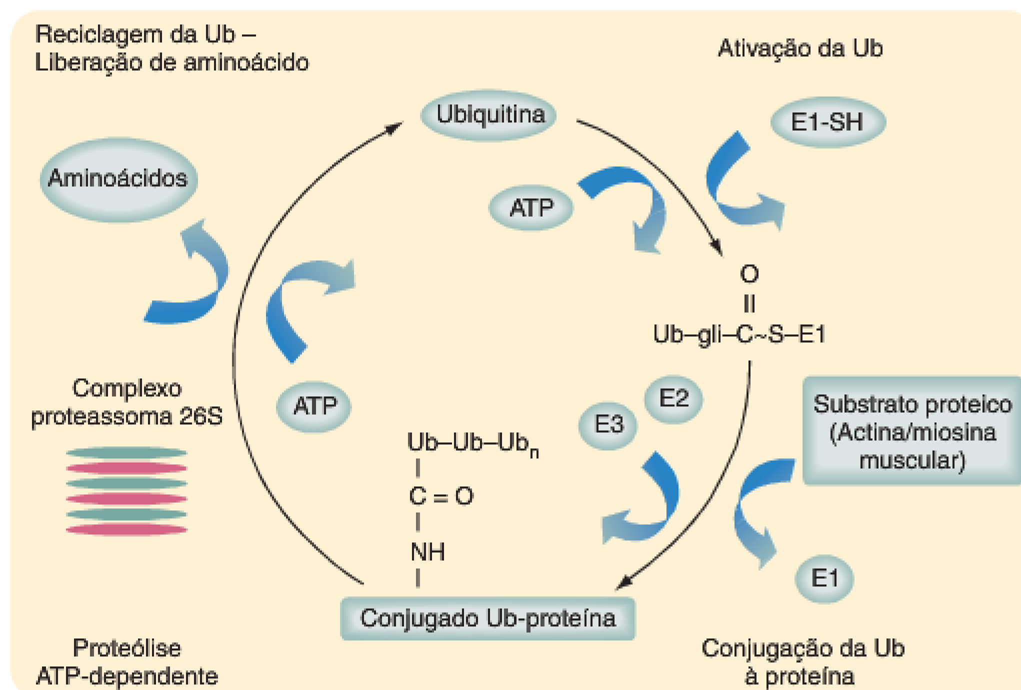


Figura 7-3 A via ubiquitina (Ub)-proteassoma dependente de adenosina trifosfato (ATP) para a degradação de proteínas. Neste processo, que requer energia, ATP é hidrolisado (1) durante a conjugação da ubiquitina com os substratos proteicos (2) para permitir a formação do complexo proteassoma e (3) manter a função degradativa do proteassoma. *Ativação da ubiquitina*: Uma ligação de alta energia tiol–ester é formada entre a glicina terminal-C do polipeptídeo ubiquitina e a enzima ativadora de ubiquitina E1. *Conjugação da ubiquitina à proteína:* com a participação das proteínas E2 e E3, a ubiquitina é transferida ao substrato proteico alvo da degradação. Múltiplas moléculas de ubiquitina podem se unir entre si e a um ou mais resíduos de lisina na proteína-alvo via ligações isopeptídicas formadas entre o terminal carboxil da ubiquitina e o grupo ε-amino da lisina. *Proteólise dependente de ATP*: O proteassoma é reunido a partir de elementos proteolíticos e regulatórios, e o substrato proteico é degradado com a liberação de peptídeos curtos. *Reciclagem de ubiquitina e liberação de aminoácidos:* a ubiquitina é regenerada pela atividade da isopeptidase associada ao proteassoma e reutilizada para a degradação de outras proteínas. Os peptídeos gerados pelo proteassoma são ainda, degradados a aminoácidos, que, nos músculos, podem ser liberados na circulação para gliconeogênese ou para auxiliar a síntese proteica em outros tecidos.

Tabela 7-2 Hormônios que Influenciam o Uso de Energia e o Balanço Nitrogenado

HORMÔNIO	DEGRADAÇÃO DA PROTEÍNA MUSCULAR	SÍNTESE DE PROTEÍNA MUSCULAR	UTILIZAÇÃO DE GLICOSE	EFEITO NO CRESCIMENTO
Insulina	Diminui	Aumenta	Aumenta	Anabólico
Glicocorticoides	Aumenta	Diminui	Diminui	Catabólico
Citocinas	Aumenta	Diminui	Diminui	Catabólico
IGF-1	Diminui	Aumenta	Aumenta	Anabólico
Hormônio do crescimento	Inalterada	Aumenta	Diminui	Anabólico
Hormônio tireoidiano	Aumenta	Aumenta	Aumenta	Anabólico
Leucina	Diminui	Aumenta	Diminui	Anabólico
Jejum	Aumenta	Diminui	Diminui	Catabólico
Jejum por tempo prolongado	Diminui	Diminui	Diminui	Catabólico
Deficiência de proteína	Diminui	Diminui	Desconhecida	Catabólico

IGF: fator de crescimento semelhante à insulina.

tando a síntese proteica pela ativação da via PI3K/Akt/mTOR, que acelera o início da tradução. Além de aumentarem a síntese proteica, IGF-I e IGF-II inibem a degradação proteica no músculo. Por exemplo, o aumento da degradação proteica em músculo isolado, após queimadura, pode ser revertido por IGF-I, mas esse efeito não foi verificado no músculo de animais sépticos, em que a IGF-I aumentou a síntese proteica, mas não teve efeito nos índices de degradação proteica.[18] Acredita-se que a inibição da degradação proteica por IGF-I envolva a supressão do processo lisossômico, como mostrado anteriormente para a insulina. Entretanto, evidências recentes indicam que o IGF-I, mas não o hormônio do crescimento, pode diminuir os níveis de mRNA para os componentes da via da ubiquitina-proteassoma, e este deve ser um mecanismo adicional para a diminuição da proteólise.

Os glicocorticoides são outra classe de hormônios que influenciam o tamanho muscular. Por exemplo, a produção em excesso de esteroides adrenais na síndrome de Cushing ou as altas doses utilizadas clinicamente levam a intensa fraqueza e consumo musculares. Os glicocorticoides agem de várias maneiras complexas para retardar o crescimento e promover a liberação de aminoácidos do músculo, inclusive reduzindo a síntese de ácido desoxirribonucleico (DNA) e de proteína e diminuindo, também, a captação de aminoácidos pelo músculo. Em jejum, os glicocorticoides desempenham papel fisiológico significativo, promovendo a degradação da proteína muscular, de modo que essa resposta parece importante na regulação da glicemia. A ação dos glicocorticoides complementa outras ações permissivas do cortisol no que concerne ao aumento da gliconeogênese no fígado e nos rins.

Está evidente que a proteólise acelerada resultante de glicocorticoides em animais experimentais é decorrente, em grande parte, da ativação da via da ubiquitina-proteassoma no músculo e, em geral, as fibras musculares pálidas (glicolíticas) parecem mais sensíveis aos efeitos catabólicos quando comparadas às fibras escuras (oxidativas). Além do jejum, os glicocorticoides também são importantes no aumento da proteólise em outros estados fisiológicos ou patológicos. Assim, o aumento na degradação proteica dependente de ATP, que ocorre nos músculos dos ratos com acidose metabólica, diabetes e sepse,[19] é dependente dessa classe de hormônios. Entretanto, deve-se salientar que, em estudos com humanos, nenhum aumento foi demonstrado na transcrição de componentes da via proteolítica, após exposição curta a altas doses de prednisolona, que induz proteólise,[20] nem naqueles com síndrome de Cushing não tratada. Experimentos recentes para definir os efeitos dos glicocorticoides na síntese proteica mostraram que esses hormônios parecem antagonizar os efeitos estimuladores da insulina e da leucina na via PI3K/Akt/mTOR descrita anteriormente.

Adaptações Fisiológicas à Privação de Alimentos

Jejum a Curto Prazo

A privação completa de alimentos leva à mobilização de proteína própria do organismo para atender às necessidades energéticas. Ainda que a remodelação proteica corresponda a 2,5% a 3% da massa corporal magra por dia (Fig. 7-4), em jejum, até 300 g de proteína diariamente podem ser consumidos em humanos. No início do jejum, a liberação de aminoácidos do músculo esquelético aumenta, como resultado da diminuição na síntese e de grande aumento na degradação proteica. Essas mudanças adaptativas no metabolismo proteico muscular parecem decorrer de baixo nível de insulina circulante, ainda que os glicocorticoides também desempenhem permissivação essencial (veja anteriormente). No início do jejum, sob a influência da insulina diminuída e do glucagon aumentado, a gliconeogênese hepática fornece estoque limitado (≤ 100g) para a manutenção da glicose sistêmica. Entretanto, a gordura constitui a maior parte das calorias disponíveis (Tabela 7-3), e a lipólise e a liberação de ácidos graxos livres ocorrem em resposta aos níveis reduzidos de insulina. Por exemplo, a média de reserva de gordura no adulto é de aproximadamente 10 kg, ou 100.000 kcal, 60 vezes o estoque de glicogênio hepático.

Em tecidos periféricos, durante o jejum, ocorre o aumento da utilização de ácidos graxos livres e de corpos cetônicos para a produção de ATP, ao passo que a oxidação da glicose é inibida. Como discutido anteriormente, a oxidação dos aminoácidos de cadeia ramificada no músculo eleva-se, poupando, assim, a glicose. É importante ressaltar que a gliconeogênese no fígado e nos rins é ativada, utilizando-se glutamina alanina derivadas do músculo, bem como lactato e glicerol liberados pela oxidação de lipídeos, com aumento da produção de ureia. Esse processo, além dos ciclos metabólicos, como os ciclos da glicose–alanina e da glicose–lactato (ver anteriormente), mantém a glicemia nos tecidos muito dependentes de glicose para a produção de energia (p. ex., cérebro, eritrócitos e rins).

No fígado, a proteólise acelerada induzida pelo jejum ocorre principalmente nos lisossomos. Entretanto, no tecido muscular, a ativação da via proteolítica dependente de ubiquitina-ATP é

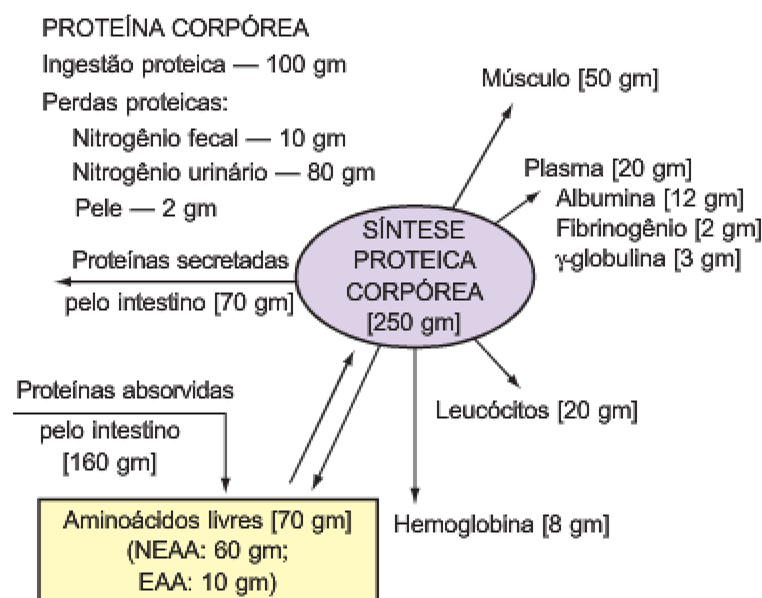


Figura 7-4 Diagrama mostrando o fluxo diário de aminoácidos no corpo de um homem de 70 kg. A síntese proteica total é de 250 g por 24 horas, dos quais 50 g constituem-se de músculo. A proteólise contribui com, aproximadamente, a mesma quantidade. Assim, com quantidades adequadas de energia, o resultado é o equilíbrio de nitrogênio. AANE, aminoácido não essencial; AAE, aminoácido essencial. (Dados de Munro HN: Parenteral Nutrition: Metabolic consequences of bypassing the gut and liver. In Clinical Nutrition Update: Amino Acids. Chicago, American Medical Association, 1977, p. 141.)

responsável, principalmente, pelo aumento da degradação proteica no jejum. Em roedores privados de alimento por 48 horas, os níveis de mRNA de ubiquitina total e de mRNAs para várias subunidades do proteassoma aumentam coordenadamente de 3 a 6 vezes no músculo.[11,12] Os músculos de animais em jejum também contêm maior quantidade de proteínas conjugadas à ubiquitina do que músculos de controles alimentados. Esse achado indica aumento do índice de conjugação da ubiquitina no músculo durante o jejum e correlaciona-se com a ativação da via dependente de ubiquitina-ATP nos músculos isolados. Outras análises detalhadas das adaptações transcricionais que ocorrem nos músculos de camundongos em jejum por 48 horas foram realizadas utilizando micro-ordenações de DNA complementar por Jagoe e cols.[21] A técnica permite medições simultâneas de mudanças nos níveis de mRNA para milhares de genes (o transcriptossoma) e revelou novas alterações importantes na expressão gênica que não haviam sido notadas antes. Um gene marcadamente induzido, que subsequentemente mostrou ser a nova ligase ubiquitina, ou E3, chamada de atrogina-1, foi discutido anteriormente.[15,16] Outras características do jejum incluem diminuição de transcritos para várias enzimas envolvidas em estádios posteriores da glicólise e alterações coordenadas na tradução de mRNAs codificadores de fatores de iniciação que podem favorecer a tradução de um grupo de proteínas relacionadas com o estresse.

Jejum Prolongado e Dieta Deficiente em Proteína

No jejum prolongado, a gliconeogênese a partir de proteínas corpóreas e a perda de massa muscular reduzem-se gradualmente. O fator mais importante para diminuir a necessidade de glicose durante o jejum é a menor requisição pelo cérebro, porque esse órgão passa a utilizar corpos cetônicos para a produção de grande parte de seu ATP. Enquanto aumenta a utilização de combustíveis alternativos à glicose, a proteólise muscular reduz-se a níveis mais baixos que no início do jejum, podendo chegar a índices ainda menores que no estado alimentado. Em humanos, necessita-se de 1 semana de jejum para essa adaptação, como indicado pela diferença arteriovenosa diminuída de aminoácidos no antebraço e pela redução da excreção urinária de *N*-metil-histidina. As vias lisossômicas e não lisossômicas dependentes de ATP são suprimidas em músculos de ratos em jejum por longo período, ocorrendo redução muito semelhante na proteólise muscular em animais alimentados com dieta deficiente em proteína.[22] É provável que esses estados nutricionais compartilhem sinais e mecanismos comuns para a redução da proteólise, por exemplo, por meio da diminuição na atividade tireoidiana, ainda que outros mecanismos possam também ser relevantes para tais adaptações.

Fisiologia da Inflamação e Sepse

Alterações no Metabolismo Energético e Reutilização Proteica

A sepse é a principal causa de mortalidade cirúrgica. A tragédia metabólica da sepse é que a supressão da proteólise, vista no jejum prolongado, não ocorre e a degradação de proteínas continua. A perda tecidual pode chegar a 900 g por dia em pacientes com sepse grave, traumas, traumatismo cranioencefálico ou grandes queimaduras com consumo muscular generalizado. Em humanos e em animais com sepse, há clara evidência de aumento na proteólise e na liberação de aminoácidos do músculo, de maneira que a maior parte do aumento na proteólise resulta da ativação da via da ubiquitina-proteassoma. Os músculos pálidos e glicolíticos (*contração rápida*) parecem ser bem mais sensíveis à sepse do que os escuros oxidativos. Por exemplo, o mRNA da ubiquitina aumenta várias vezes no músculo pálido extensor longo dos artelhos de ratos sépticos, em que aumenta, também, a proteólise dependente de ATP, mas não se altera no músculo

Tabela 7-3 Estoques Normais de Energia Disponível e Índices de Utilização em Homens Pesando 65 kg

	SUBSTRATO CORPÓREO TOTAL(G)	SUBSTRATO DISPONÍVEL G	MV	KCAL	UTILIZAÇÃO DIÁRIA* (G)	TEMPO DE EXAUSTÃO (DIAS)
Carboidrato	500	150	2,5	600	Todo utilizado nas primeiras 24 horas	< 1
Proteína	11.000	2.400	40	9.600	60	Em torno de 40†
Gordura	9.000	6.500	235	58.500	150	Em torno de 40†

*Pressupondo gasto de energia em torno de 6,7 mJ (1.600 kcal) por dia.

†Experiência em jejum voluntário sugere que o limite de jejum em repouso, em homens jovens em excelente condição física, pode equivaler a 60 a 70 dias (Maize Prison, Irlanda do Norte).

De Passmore R, Robson JS: A Companion to Medical Studies, vol 3. Oxford, Blackwell Scientific, 1974.

escuro sóleo (gravitacional ou *contração lenta*), onde a atividade proteolítica dependente de ATP também não foi modificada.[23] Os mRNAs para vários outros componentes da via da ubiquitina-proteassoma aumentam no músculo em modelos experimentais de sepse[19,24] e em pacientes sépticos. A sepse aumenta os índices de ubiquitinação das proteínas musculares,[12] e os inibidores do proteassoma diminuem muito a proteólise total e miofibrilar em músculos de animais sépticos.[14] Ainda que contribuam pouco para a proteólise total, outras vias, além da via da ubiquitina-proteassoma, também podem desempenhar papel significativo no consumo muscular da sepse. Por exemplo, níveis aumentados de mRNA para catepsina B e para calpaína foram encontrados no músculo durante a sepse, e as calpaínas também parecem apresentar função relevante (ver anteriormente).

A sepse leva à menor síntese de proteínas, especialmente em músculos de fibras rápidas, como resultado da inibição da tradução. A resposta a estímulos que normalmente promovem a síntese proteica, como os aminoácidos de cadeia ramificada ou a insulina, encontra-se reduzida. Em contrapartida, a síntese proteica hepática, em grande parte de proteínas reagentes de fase aguda encontradas no plasma, está aumentada no estado séptico, enquanto a síntese hepática de componentes estruturais está diminuída.

Como discutido anteriormente, a insulina inibe, em geral, a gliconeogênese. Entretanto, na sepse e em outros estados inflamatórios, a gliconeogênese continua, apesar da administração de gordura ou carboidratos, ocorrendo, ainda, resistência periférica à insulina, com captação deficiente de glicose pelo músculo esquelético. Por essas razões, é comum a hiperglicemia em resposta à alimentação intravenosa durante a sepse, particularmente em pacientes com predisposição ao diabetes. Essa resistência à insulina ou hiperglicemia induzida por estresse é causada por múltiplos fatores, como aumento de hormônios contrarreguladores (catecolaminas, glucagon e glicocorticoides) e citocinas (principalmente o fator de necrose tumoral [TNF]) (ver adiante) (Fig. 7-5). Já foram propostas várias estratégias para contrapor a hiperglicemia enquanto se fornece nutrição intravenosa em pacientes com sepse ou inflamação grave decorrentes, por exemplo, de queimaduras. Uma tentativa é a suplementação lipídica. Entretanto, é controverso se o metabolismo lipídico continua normal durante a sepse. Talvez, na sepse moderada, a gordura continue a ser utilizada, ao passo que, na sepse grave seja usada de maneira ineficiente. Para realmente entender as alterações desses perfis metabólicos, é necessário melhor compreensão do efeito dos vários mediadores liberados durante a inflamação grave e sepse sobre as células β-pancreáticas e os tecidos periféricos.

Ação das Citocinas e de Outros Mediadores na Resposta à Sepse

Muitas manifestações sistêmicas da sepse são mediadas por citocinas, cujos níveis aumentam no sangue durante a infecção e em outros estados inflamatórios, como queimaduras (Fig. 7-5) (para a discussão completa da biologia das citocinas e da inflamação, deve-se consultar o Capítulo 4). Clowes, um cirurgião geral, propôs, em 1983, pela primeira vez, que um fator indutor de proteólise (mais provavelmente um subproduto da interleucina [IL]) era responsável pelo aumento da proteólise muscular e pela síntese proteica hepática na sepse, de modo que essa proposta estimulou o interesse pelas citocinas como mediadores desses processos. Ainda que existam provavelmente mais de cem produtos derivados de macrófagos, alguns poucos têm sido destacados, principalmente interleucina-1 (IL-1), IL-6, TNF e interferon-γ (IFN-γ). Os enterócitos, além das células inflamatórias, também são fonte das citocinas. No músculo, a ativação da proteólise por TNF e outras citocinas parece depender, pelo menos em parte, da ativação de um fator de transcrição nuclear

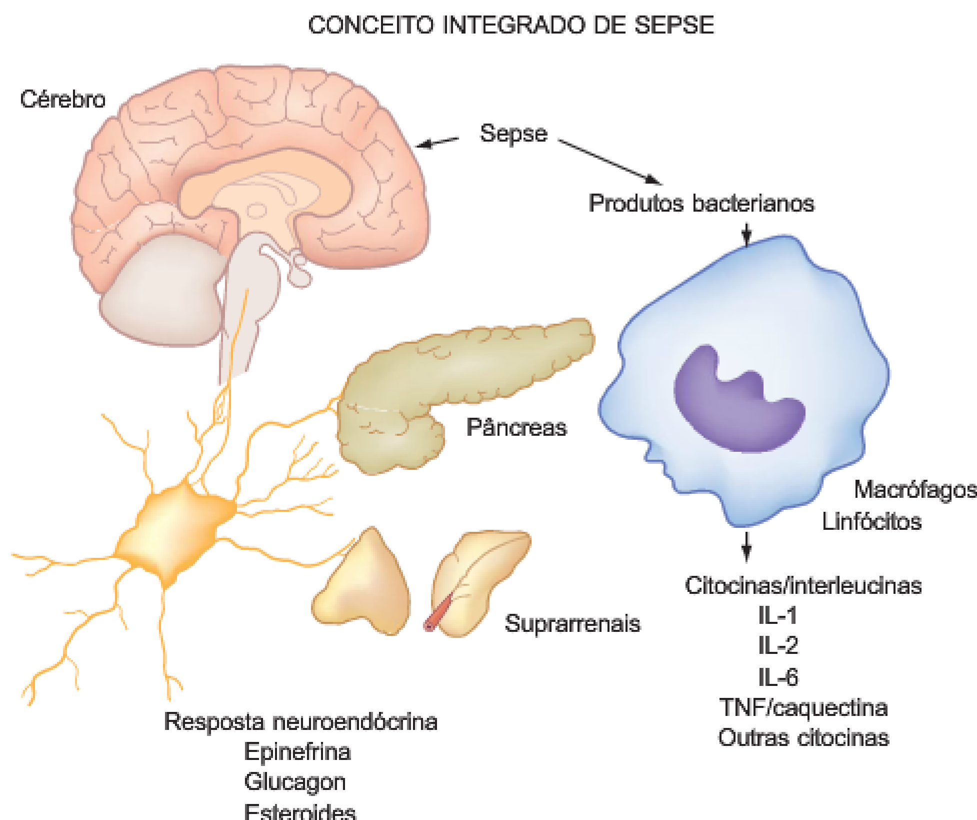


Figura 7-5 Um conceito emergente de resposta ao estresse e à sepse. Em anos anteriores, a resposta neurossimpática à sepse era enfatizada, com secreção de epinefrina, glucagon e corticosteroides — os chamados hormônios contrarreguladores. Agora está evidente que esta representa apenas uma metade do braço eferente e que as citocinas são extremamente importantes. IL, interleucina; TNF, fator de necrose tumoral.

denominado NF-κB que serve como via de sinalização comum para a inflamação. Sob o ponto de vista central, a liberação de citocinas é, em geral, uma resposta apropriada, mas a liberação exagerada e persistente de citocinas é deletéria e pode contribuir para a síndrome de falência múltipla de órgãos – o estádio fisiológico final que acompanha a sepse.

A elucidação de determinadas citocinas na ativação das funções da proteólise muscular durante a sepse é difícil. Ainda que várias das citocinas mencionadas, quando administradas na forma recombinante a animais sadios, ativem, isoladamente ou em combinação, a via da proteólise muscular da ubiquitina-proteassoma dependente de ATP,[25] em preparações musculares isoladas, suas ações são menos claras. Ao contrário da IL-1, do TNF ou do IFN-γ, a IL-6 não induz mudanças no mRNA muscular para a ubiquitina,[25] o que se relaciona com a observação laboratorial do Dr. Fischer de que, em camundongos deficientes em IL-6, a aceleração da proteólise associada a sepse ainda ocorre. Um fator importante presente no animal intacto, mas talvez ausente durante experimentos *in vitro,* são os corticosteroides. Estudos laboratoriais do Dr. Fischer e do Dr. Hasselgren sugerem, fortemente, que, em animais sépticos, os glicocorticoides são necessários para a ativação completa da via da ubiquitina-proteassoma no músculo e representam fator permissivo para a resposta às citocinas[19] e, em particular, ao TNF, cujas ações são bloqueadas pelo RU-486, um antagonista de glicocorticoide. A inibição da produção do TNF na sepse e em outras condições pode ser benéfica na inibição do consumo muscular. Por exemplo, experimentos recentes com um derivado da xantina, a torbafilina, demonstraram inibição da proteólise por meio da via da ubiquitina-proteassoma e evitaram o consumo muscular em modelos animais de caquexia no câncer e na sepse.[26]

Tanto a IL-1 quanto o TNF promovem a liberação pelo músculo da prostaglandina E_2. Ainda que tenha sido proposto que a PGE_2 seja determinante para a proteólise muscular aumentada em modelos sépticos, não houve diminuição da proteólise dependente de ATP ou nos níveis de mRNA da ubiquitina em músculos de ratos tratados com endotoxina que receberam naproxeno, um inibidor potente da produção de PGE_2. Para resumir, tanto em estudos *in vivo* quanto *in vitro,* as prostaglandinas parecem não ser necessárias para o aumento da proteólise muscular durante a infecção.[11]

Outro sinal de proteólise aumentada nos músculos durante a infecção é a febre. Estudos de V. Baracos e A. Goldberg, em 1984, acerca da influência da temperatura na degradação e síntese proteica em músculos isolados, demonstraram aumento linear nos índices de proteólise, ao passo que a síntese proteica permanecia relativamente inalterada. Portanto, em animais febris, o aumento da temperatura corpórea induzido por citocinas e seus efeitos catabólicos diretos nos músculos esqueléticos parecem agir sinergicamente para induzir a liberação de aminoácidos e promover o consumo muscular.

Os efeitos das citocinas no fígado são complexos. A IL-1 associa-se à maior síntese proteica hepática de alguns intermediários do complemento, enquanto a síntese de transferrina é dependente de esteroide. A IL-6 parece aumentar a síntese de algumas α-glicoproteínas, mas, sem dúvida, outras citocinas também estão envolvidas.

Ação dos Agentes Oxidantes

Agentes oxidantes, como o óxido nítrico (NO) e os radicais hidroxila, são gerados em vários tecidos e exercem ação importante na regulação metabólica. O NO, um mediador de diversos processos fisiológicos, é um gás de curta duração, radical livre, oxidante, derivado da arginina pela óxido nítrico sintase (NOS).[27] Três isoformas de NOS já foram identificadas nas células. As NOSs endotelial e neuronal (ecNOS e ncNOS, respectivamente) são expressas constitutivamente e dependem de Ca^{2+} calmodulina, enquanto a isoforma de NOS independente de Ca^{2+} altamente indutível (iNOS) é expressa em células imunologicamente ativadas. Uma ação clássica de ecNOS é a vasodilatação dependente de monofosfato cíclico de adenosina mediada pelo endotélio, ao passo que o NO derivado da ncNOS funciona como neurotransmissor em várias vias. O NO reage avidamente com radicais livres derivados de oxigênio, tióis e centros metálicos ativos de proteínas. Suas funções na sinalização celular e na alteração da atividade metabólica. São controladas por reações químicas complexas. Das três isoformas, a iNOS é a mais importante, porque, uma vez induzida por lipopolissacarídeos, citocinas ou outros fatores, grandes quantidades podem ser produzidas por bastante tempo. Tem sido proposto que o aumento da produção de NO durante a sepse promove maior síntese proteica hepática, destruição de patógenos e morte celular programada (apoptose).[28] Vários estudos têm demonstrado que o músculo esquelético produz NO e que a atividade da NOS, nesse tecido, é influenciada por contração[29] e citocinas. De fato, nossos estudos recentes em músculos incubados mostraram que doadores de NO ou de radicais hidroxila ativam a proteólise em até 80%.[30] Esses mediadores podem, portanto, ser importantes para a proteólise muscular acelerada durante exercício extenuante, isquemia, após trauma muscular e em estados inflamatórios.

Caquexia do Câncer

Pacientes com doença neoplásica podem sofrer perda de peso acentuada e caquexia generalizada. Vários fatores, provavelmente, contribuem para essa resposta, como diminuição da ingestão alimentar, taxa metabólica alterada, anormalidades endócrinas e efeitos de tratamentos anticâncer, entretanto, já foram identificadas várias citocinas e outros fatores circulantes que, sem dúvida, contribuem, como TNF, IL-1, IL-6 e IFN-γ.[31] A anorexia é comum, mesmo quando o tumor é pequeno, o que indica desarranjo nos mecanismos cerebrais de saciedade (veja adiante). Consumo muscular acentuado é uma característica debilitante do câncer avançado. Em ratos com tumores, ocorre consumo muscular grave, aparentemente mediado por TNF resultante, basicamente, de maior índice de proteólise dependente de ATP, com níveis aumentados de mRNA para a ubiquitina e as subunidades do proteassoma, em especial nas fibras musculares brancas que se atrofiam mais acentuadamente. Entretanto, outras vias proteolíticas também podem ser ativadas, e diversas citocinas ou outros fatores circulantes são frequentemente envolvidos na gênese da caquexia.[31] Outro fator implicado em alguns tipos de caquexia em câncer é o fator indutor de proteólise (PIF), que foi identificado primeiramente em camundongos com tumores e, quando injetado em camundongos saudáveis, produziu acentuada perda de peso. O PIF purificado induz catabolismo em células musculares e ativa a via da ubiquitina-proteassoma no músculo.[32] O PIF também foi encontrado na urina da maioria dos pacientes com perda de peso decorrente de câncer pancreático, e o tratamento com ácido eicosapentaenoico (AEP), que bloqueia a formação do ácido 15-hidroxieicosatetraenoico pelo PIF nas células musculares, inibe a perda de peso mesmo em pacientes com doença avançada.[33] Entretanto, a aplicabilidade ampla desses mecanismos no câncer não está esclarecida.

Novos Conceitos na Regulação do Gasto Energético Corpóreo

Na última década, novos conhecimentos foram adquiridos, em áreas inter-relacionadas, a respeito de mecanismos que regulam o crescimento e o gasto energético em repouso, a saciedade e os fenômenos metabólicos supostamente relevantes no envelhecimento.[34] Esses achados têm importância em várias doenças,

inclusive na etiologia da resistência à insulina (p. ex., na sepse), no diabetes tipo II e na obesidade mórbida. Uma descoberta surpreendente foi a de que o tecido adiposo não é só um depósito para armazenamento de calorias, mas que, mediante rede complexa de sinais hormonais e neurais, esse tecido também exerce ação importante na regulação endócrina. Começando com a descoberta de J. Friedman, em 1994, do hormônio circulante derivado de adipócitos, a leptina, sabe-se agora que o tecido adiposo é fonte importante de mediadores endócrinos, como TNF, angiotensinogênio, resistina e adiponectina. Em conjunto com hormônios intestinais, como grelina, CCK, PYY e insulina, os hormônios derivados dos adipócitos interagem no cérebro, em particular com o núcleo arqueado, para controlar a ingestão de alimentos e o gasto energético. No núcleo arqueado, dois conjuntos de neurônios parecem interagir com efeitos opostos. A ativação dos neurônios por meio do peptídeo relacionado com a *agouti* (AgRP)/ neuropeptídeo Y aumenta o apetite e o metabolismo, enquanto a ativação dos neurônios por POMC/CART possui o efeito contrário de inibir a ingestão, em parte por determinar a liberação do hormônio estimulante de α-melanócitos, um sinal de saciedade. Esses mecanismos são claramente relevantes para a compreensão da inanição que acompanha o câncer avançado, e existem evidências indicando que agentes que promovem o apetite, como a grelina, podem ser utilizados clinicamente com essa finalidade. Ainda não está esclarecido como essas novas vias regulatórias influenciam o metabolismo de alguns nutrientes ou o balanço de nitrogênio.

Descobertas recentes a respeito do envelhecimento parecem relacionar-se indiretamente com as vias de sinalização metabólica descritas anteriormente. Em animais de experimentação e organismos inferiores, já se demonstrou que dietas de restrição calórica aumentam a longevidade, além de outros efeitos desejáveis, como diminuição de tumores primários. Mecanismos genéticos semelhantes podem estar envolvidos nessas respostas, começando com a descoberta por L. Guarente e cols. do gene *Sir2* em levedura e, por G. Ruvkun e cols. da via genética daf-2 em *Caenorhabditis elegans*. Esses mecanismos parecem envolver mudanças nas funções dependentes de nicotinamida adenina dinucleotídeo, como a acetilação das histonas, na sinalização de insulina e em respostas celulares a espécies reativas de oxigênio geradas nas mitocôndrias. Esses estudos contribuirão, sem dúvida, para a melhor compreensão do metabolismo, da carcinogênese e dos danos causados por radicais livres.

FUNDAMENTOS EM NUTRIÇÃO ARTIFICIAL

Indicações Gerais de Suporte Nutricional e Escolha da Via de Administração

As indicações para suporte nutricional devem considerar o seguinte:

1. Estado pré-mórbido (saudável ou outro) do paciente
2. Estado nutricional deficiente (ingestão oral atual atende a < 50% das necessidades energéticas totais)
3. Perda de peso significativa (peso corpóreo inicial menor que o peso usual, ou diminuição do peso do paciente maior que 10% após a internação)
4. Duração do jejum (> 7 dias de inanição)
5. Duração antecipada da nutrição artificial (particularmente para a nutrição parenteral total [NPT]) superior a 7 dias
6. Grau de comprometimento antecipado, cirúrgico ou de outro tipo
7. Valor da albumina sérica menor que 3 g/dL medido na ausência de estado inflamatório
8. Nível de transferrina inferior a 200 mg/dL
9. Anergia a antígenos injetados

Cada médico deve escolher os critérios em um dado paciente. Evidentemente, em pacientes críticos, a suplementação nutricional deve ser mais rapidamente empreendida com relação àqueles menos graves. Finalmente, quando os pacientes estão desnutridos ou em estado pós-traumático, não existe dano óbvio e pode haver benefício clínico no início imediato da alimentação enteral, particularmente naqueles mais críticos (veja adiante).

Duas vias de administração são possíveis: a via enteral, utilizando o estômago ou, preferencialmente, o intestino delgado, e a via parenteral. A via enteral é considerada a mais fisiológica, pois a passagem do sangue portal pelo fígado permite processar e armazenar, com eficiência, vários nutrientes e a liberação de hormônios intestinais e de insulina é facilitada, levando, presumivelmente, à utilização mais eficiente de nutrientes na periferia. Entretanto, apesar dessas e de outras supostas vantagens, os benefícios relativos da nutrição enteral *versus* parenteral em humanos ainda não estão tão claros (veja mais adiante Controvérsias em Nutrição Artificial).

Avaliação Nutricional

A avaliação nutricional é um processo pelo qual alterações na composição nutricional corpórea são estimadas, em parte para prever riscos da operação ou de outra atividade terapêutica mais agressiva. Idealmente, esses métodos deveriam facilitar a seleção de pacientes candidatos à nutrição artificial e avaliar a eficácia das intervenções nutricionais. Ainda que medições funcionais da massa corporal magra, como força muscular esquelética, desempenhos cardíaco e respiratório função da síntese hepática, *status* renal e reatividade imunológica, pareçam mais desejáveis, na prática, essas abordagens mostraram-se difíceis (veja adiante). Estudos aceitáveis de técnicas de avaliação nutricional devem ser randomizados, prospectivos e duplo-cegos. Entretanto, a maioria dos estudos publicados é retrospectiva para pacientes selecionados, geralmente aqueles avaliados como de risco grave. Estudos que evidenciam a síntese hepática de proteínas imunologicamente ativas de vida curta e aqueles que medem a função do neutrófilo podem ter maior êxito na identificação de pacientes com risco de infecção. Em vários estudos, a história cuidadosa e o exame físico por um clínico experiente apresentam a mesma precisão que múltiplos exames complementares na estimativa do risco nutricional, particularmente quando se avalia o *status* funcional (Quadro 7-1).

História Clínica

Perda de peso, anorexia, fraqueza, inabilidade de exercer atividades normais ou um processo de doença que interfira na ingestão, como o carcinoma esofagiano, devem alertar o examinador quanto à possibilidade de desnutrição. Algumas doenças, como queimaduras, sepse, lesões cranianas ou pancreatites, são particularmente catabólicas, fazendo pressupor aumento significativo nas necessidades calóricas. O critério clínico descrito anteriormente para o grau de perda de peso aceitável e duração da inanição deve ser calculado. Finalmente, no exame físico, consumo muscular, turgor ou outra anormalidade da pele, edema de hipoproteinemia, fraqueza, perda de gordura corpórea e palidez devem levar ao diagnóstico de desnutrição.

Análise da Composição Corporal

O acúmulo de massa corporal magra é o objetivo principal do suporte nutricional, assim, a determinação da massa corporal magra é o método mais apropriado de avaliação nutricional. Essas determinações estão, em geral, disponíveis apenas em nível experimental.

Quadro 7-1 Métodos de Avaliação Nutricional

- História clínica
  Peso, avaliação subjetiva
- Análise da composição corporal
  Impedância bioelétrica, troca de íons marcados, análise da ativação de nêutrons
  Estudos de imagem seccionais (ressonância magnética, tomografia computadorizada)
- Calorimetria indireta
  Consumo de oxigênio, determinação do quociente respiratório
- Medições antropomórficas
  Peso corpóreo ideal, espessura da dobra cutânea
- Medições bioquímicas
  Albumina, transferrina, pré-albumina
- Medida do balanço de nitrogênio
- Medida da função imunológica

Impedância Bioelétrica

Este método estima a água corpórea total e a massa muscular magra pela medição da resistência elétrica em vários pontos da superfície. Ainda que simples de realizar, os valores derivados são geralmente imprecisos e pouco reprodutíveis. Além disso, embora a impedância bioelétrica possa ser precisa em um indivíduo normal, sua precisão em pacientes com composição corporal anormal não foi avaliada.

Deslocamento

Provavelmente, a determinação mais sensível da massa corporal magra é o deslocamento. Vários componentes corpóreos são estimados pelo deslocamento do volume de água.

Troca de Íons Marcados

A água corpórea total pode ser determinada pela administração de água tritiada. A massa corporal magra é estimada pelo potássio trocável (^{42}K), e a água extracelular, pelo sódio trocável total (^{22}Na). Shizgal propôs que a relação do sódio trocável parapotássio trocável maior que 1,2 indica aumento do nível de água extracelular e diminuição da massa corporal, denotando desnutrição. Aponta, também, relações derivadas para estimar a gordura corpórea total, mas, em razão de erros cumulativos, essas relações são provavelmente imprecisas.

Análise da Ativação de Nêutrons

Esta técnica é precisa, mas requer aparelho sofisticado, que bombardeia o indivíduo com nêutrons ativados. O nitrogênio, indicativo de massa corporal magra, é então medido. Outros íons também podem ser determinados.

Contagem Corporal Total

Este grande aparelho mede o decaimento espontâneo de isótopos que ocorrem naturalmente, como o ^{40}K, e refletem a massa corporal magra. Entretanto, essas medições não são aplicáveis a pacientes doentes, porque estes precisarão permanecer imóveis dentro do contador por período prolongado.

Imagem por Ressonância Magnética

A imagem por ressonância magnética (RM) pode medir, com precisão, a massa corporal magra, ainda que a maioria dos trabalhos mais recentes pesquise o metabolismo energético e a relação entre os estoques de fosfato de alta energia no jejum e na realimentação. Por exemplo, em ratos, a fosfocreatina está diminuída após 6 a 8 dias de jejum. Outros estudos indicam possível decréscimo na eficiência sintética de ATP no músculo dos animais em jejum, presumivelmente resultante de estoques insuficientes de fosfocreatina para a manutenção do ATP.

Tomografia Computadorizada

A tomografia computadorizada (TC) com reconstrução tridimensional pode gerar valores precisos para tamanho e volume de órgãos. Densidade radiográfica do tecido também pode ser utilizada para monitorizar a resposta ao tratamento. Por exemplo, os estudos de Buchman e cols. mostraram que a esteatose hepática, que comumente ocorre durante a administração a longo prazo de NPT, pode, pelo menos em parte, ser revertida pela suplementação da solução de NPT com carnitina ou colina, como mostrado pela redução do conteúdo hepático de gordura (com densidade radiográfica elevada) em TCs consecutivas.[35] Outros trabalhos relacionaram esteatose hepática com relação insulina – glucagon anormal na veia porta e demonstraram que, em animais experimentais, a esteatose hepática pode ser revertida pela administração de glucagon (ver adiante).

Calorimetria Indireta

A calorimetria indireta, realizada com o uso de um carrinho metabólico ao lado da cama, é utilizada cada vez mais frequentemente para medir o balanço energético e estimar as necessidades calóricas. A medição é realizada com o paciente em estado de repouso, e, em geral, 15% devem ser acrescentados quando em atividade. O consumo de oxigênio pode ser determinado diretamente, e o gasto calórico calculado. Além disso, se a produção de dióxido de carbono for medida simultaneamente, o quociente respiratório (QR) pode ser estimado para determinar a superalimentação. Um método alternativo para a determinação do consumo de oxigênio envolve a colocação de um cateter na artéria pulmonar. Se o débito cardíaco for avaliado por termodiluição e medir-se o conteúdo de oxigênio no sangue arterial e venoso misto, a equação de Fick pode, então, ser utilizada para calcular o VO_2. Em determinados pacientes, particularmente após queimaduras graves, a medição do VO_2 mostrou-se útil para estimar as necessidades calóricas, já que, nesses pacientes, fórmulas-padrão como a equação de Harris-Benedict (veja adiante em Abordagem Prática em Nutrição Artificial), mostram-se, com frequência, imprecisas.

Os carrinhos metabólicos também podem determinar qual combustível está sendo consumido em uma situação clínica específica. Um QR equivalente a 1 indica a utilização apenas de carboidratos, 0,8 associa-se à oxidação apenas de proteína e 0,7 relaciona-se com o uso apenas de gordura. Teoricamente, o QR com lipogênese pode ser tão alto quanto 9. Ainda que um QR maior que 1 seja raramente visto, esses dados são indicativos de superalimentação de glicose e/ou gordura, enquanto QR menor que 0,7 indica cetogênese. Sem essas medições, quando se administra gordura, são necessárias medidas indiretas de utilização, como ausência de lipemia plasmática e presença de corpos cetônicos, para confirmar metabolismo eficiente. Ainda que a calorimetria indireta seja uma abordagem atraente, um estudo multicêntrico recente de QRs derivados desse método indica que, na prática, sensibilidade e especificidade reduzidas podem limitar sua eficácia como um indicador de superalimentação ou subalimentação.[36]

Medições Antropomórficas

Estes parâmetros são controversos a respeito de valores normativos e sua relevância para a depleção de nitrogênio. As medições características incluem o índice de creatinina, a espessura da dobra de pele sobre o tríceps e a medida da circunferência do músculo do braço. Ainda que esses valores sejam propor-

cionais aos estoques de músculo e gordura, não refletem sua função. Uma abordagem antropomórfica mais prática é o cálculo do peso corpóreo ideal (PCI), particularmente quando o peso corpóreo usual (PCU) (*i.e.*, peso do paciente antes do início da doença) é desconhecido. O PCI pode ser encontrado a partir de tabelas-padrão desenvolvidas pela indústria de seguros que relacionam a altura com o peso esperado ou a pode ser estimado por meio das seguintes fórmulas:

- Para homens: 48 kg para os primeiros 150 cm e 2,7 kg para cada 2,5 cm, a partir de então.
- Para mulheres: 45 kg para os primeiros 150 cm e 2,2 kg para 2,5 cm, a partir de então.

Como essas tabelas foram derivadas de normas populacionais na década de 1950, antes da onda corrente em direção à obesidade nos americanos, elas tendem a subestimar o peso. Entretanto, mantendo-se o princípio geral de evitar a provisão excessiva de calorias durante a alimentação artificial, o uso do PCI para calcular as necessidades calóricas não é prejudicial, sendo comumente utilizado (ver adiante Abordagem Prática em Nutrição Artificial).

Estudos Funcionais da Função Muscular

Como muitos dos testes descritos anteriormente não estão prontamente disponíveis, a força muscular tem sido avaliada por dinamometria do aperto da mão, pelas características de força–frequência, ou pelo índice de recuperação da fadiga, depois de estímulo elétrico no nervo ulnar. Quando conduzidos corretamente, esses estudos permitem correlação com a desnutrição proteico-calórica grave e podem ser utilizados para avaliar a resposta benéfica a intervenções nutricionais ou anabólicas. Por exemplo, um estudo em andamento no Beth Israel Deaconess Medical Center aponta que a força do aperto de mão pode melhorar em pacientes idosos que receberam hormônio do crescimento. Na maioria dos estudos, entretanto, pacientes com déficit na dinamometria manual são facilmente identificáveis por outros meios, como simples histórico funcional, exame físico ou avaliação nutricional global. A importância dos estudos funcionais foi recentemente enfatizada pelo trabalho de Herridge e cols. (veja editorial anexo), que demonstrou consumo muscular residual e fraqueza por até 1 ano após alta da unidade de tratamento intensivo (UTI) e tratamento da síndrome de angústia respiratória aguda (SARA).[37]

Medições Bioquímicas

Várias abordagens bioquímicas têm sido descritas para determinar a desnutrição. Ainda que úteis, esses métodos frequentemente são imprecisos e, em geral, não acrescentam informação útil quando comparados à abordagem clínica para a avaliação nutricional.

Proteínas Séricas

A medição de proteínas séricas, particularmente albumina, é frequentemente utilizada como um índice de desnutrição, sendo indicador habitual a concentração menor que 3 g/dL. A meia-vida da albumina é de, aproximadamente, 14 a 18 dias e, por essa razão, outras proteínas de vida mais curta, como pré-albumina (meia-vida de 3 a 5 dias) ou transferrina (< 200 mg/dL; meia-vida de 7 dias), têm sido propostas como indicadores mais sensíveis de alterações rápidas no estado nutricional. Entretanto, o significado da concentração diminuída da albumina sérica em pacientes que estão desnutridos e em risco sempre foi controverso. Alguns pesquisadores atribuíram o nível reduzido de albumina sérica à diminuição da síntese, possivelmente em razão de sepse de baixo grau, ou estresse, e outros o relacionaram com a degradação aumentada. Em um modelo de sepse prolongada, von Allmen e cols.[38] concluíram que, enquanto a síntese da albumina diminuía nas primeiras 24 horas, após 4 dias, a síntese da proteína retornava aos níveis normais. Esses resultados indicam que a síntese diminuída de albumina resultante da sub-regulação não deve ser defensável na desnutrição prolongada. Na desnutrição, espera-se, geralmente, aumento no volume extravascular. Com volume extravascular maior, é provável que maior quantidade de albumina esteja presente no espaço extravascular, onde parece ser degradada mais rapidamente. Assim, a maior concentração de albumina no espaço extravascular com aumento do índice de degradação pode explicar bem os níveis reduzidos de albumina sérica em pacientes sob maior risco.

Balanço de Nitrogênio

A medição do balanço de nitrogênio é uma técnica extenuante, que necessita da determinação de todas as perdas tegumentares, das feridas e excretórias. Em geral, essas medições tendem a ser imprecisas e levam, frequentemente, à conclusão errônea de que se alcançou um balanço de nitrogênio positivo. Na situação clínica, o balanço de nitrogênio é determinado pela medição das perdas urinárias e gastrointestinais das últimas 24 horas. Como a maioria dos pacientes que recebem nutrição parenteral não se alimenta, o nitrogênio das fezes pode ser assumido como equivalendo a 1/g por dia ou ser totalmente desconsiderado. A coleta da urina de 24 horas deve ser precisa, pela monitorização da creatinina urinária. O valor para o índice de perda de nitrogênio é comparado à ingestão de nitrogênio, e balanço de nitrogênio, então, obtido. Portanto,

Balanço de nitrogênio = Ingestão – Perda (urina 90%, fezes 5%, tegumento 5%)

ou

= (Ingestão proteica [g]/6,25) – Ureia urinária (g) – 2 (para fezes e pele) – 2 (para nitrogênio não ureia)

Medição da Degradação Proteica

A reutilização de nitrogênio, particularmente aquela da massa corporal magra, pode ser estimada pela excreção urinária da 3-metil-histidina, como descrito anteriormente. Entretanto, a 3-metil-histidina mede a degradação não somente no músculo, mas também de um grupo proteico de reutilização mais rápida derivado do intestino e da pele, invalidando-a como medição da reutilização de proteínas apenas do músculo esquelético. Em razão da carência de medições *in vitro* em tecido muscular isolado (ver anteriormente), abordagens comuns *in vivo* para a medição de degradação proteica, como *pulse-chase* e outros métodos isotópicos, são realizados e requerem infusão de aminoácidos ^{15}N-marcados e outros metabólitos. Todos estes métodos, infelizmente, são bastante indiretos e sujeitos a muitos artefatos.

Medições da Função Imunológica

A hipersensibilidade cutânea tardia ou anergia, mais comumente testada por reação cutânea tardia a antígenos de memória, foi amplamente utilizada em estudos iniciais de avaliação nutricional, representando manifestação da imunidade celular. Ainda que a maioria dos estudos tenha mostrado relação estatística entre anergia e mortalidade, os pesquisadores concluíram que a hipersensibilidade cutânea tardia não apresenta relevância na medição do risco nutricional específico ou cirúrgico. Por outro lado, dados mais recentes indicam que, quando o teste cutâneo é realizado cuidadosamente por pessoal treinado e em tempo definido (p. ex., na admissão, em vez de ao acaso, ao longo da permanência hospitalar), a reatividade cutânea pode apre-

sentar importância. Por exemplo, em pacientes admitidos após trauma ou infecção, a anergia a antígenos cutâneos de memória associa-se à alta morbimortalidade. Esses pacientes provavelmente manifestam desnutrição grave. Entretanto, nem todos os pacientes desnutridos estão em risco, e o defeito é imunológico, não nutricional. A hipersensibilidade cutânea tardia é, ainda, modificada por fatores externos, como intervenção cirúrgica, que é seguida por anergia imediata em muitos pacientes. Pacientes com câncer também são anérgicos, e essa condição pode ser revertida após a ressecção. Assim, a relevância da hipersensibilidade cutânea tardia deve ser avaliada em conjunto com outros testes. Outro método para determinar a função imunológica no cenário clínico é a função dos neutrófilos, que, no entanto, parece ainda menos relacionada com o *status* nutricional quando comparada aos ensaios com imunidade celular.

Combustíveis Específicos

As fontes de calorias em uma dieta normal e durante a alimentação artificial são carboidratos, lipídeos e proteínas. Discutiremos cada um desses combustíveis, com ênfase particular em suas ações relativas durante a alimentação intravenosa e nos ajustes necessários à doença concomitante, como diabetes e falência hepática ou renal.

Carboidratos

A glicose é a principal fonte de carboidratos na NPT tradicional. A administração de glicose durante o jejum ou estresse parece diminuir a produção de ureia urinária, representando efeito poupador de proteína, com um mínimo de 100 g de glicose em 24 horas necessários para essa resposta fundamentada no trabalho clássico de Gamble, na década de 1940. Somente ao final da década de 1970, o metabolismo do carboidrato fornecido exogenamente foi avaliado em detalhes. Descobriu-se que o efeito poupador de nitrogênio pela glicose infundida pode ocorrer por meio de dois mecanismos. Primeiro, a gliconeogênese hepática é inibida e, dessa maneira, as proteínas não precisam ser quebradas para gerar precursores gliconeogênicos. Segundo, a própria glicose é utilizada como substrato energético, sendo, assim, oxidados menos aminoácidos para gerar energia. Wolfe e cols. mostraram que a inibição máxima da gliconeogênese é atingida com infusão de 4 mg/kg/min (aproximadamente 400 g por dia para um homem de 70 kg) e a infusão de glicose acima desse nível tem efeitos mínimos em inibir ainda mais a produção de glicose durante a administração de NPT em pacientes cirúrgicos no pós-operatório.[39] Nesse trabalho, ainda que se esperasse que efeitos poupadores de nitrogênio adicionais pela infusão de glicose fossem derivados de sua oxidação direta, em infusões superiores a 9 mg/kg/min, o total de glicose era degradado por vias não oxidativas, levando à síntese de lipídeos.

Toxicidade da Hiperglicemia e da Administração Calórica Excessiva

Quando fornecido em excesso, o carboidrato converte-se em gordura no fígado, uma consequência denominada lipogênese de novo, e que, provavelmente, contribui para a disfunção hepática relacionada com a NPT (veja adiante). Além disso, o aumento relacionado da VCO_2, expresso em um QR elevado (ver anteriormente), pode ocasionar prejuízo à função ventilatória em pacientes com o *status* pulmonar já comprometido. Finalmente, o estado hiperglicêmico resultante, mais evidenciado por glicemia acima de 300 mg/dL, leva à imunossupressão e ao aumento das infecções nosocomiais. A hiperglicemia é uma alteração metabólica prevalente, em especial na UCI e no estado pós-trauma, além de ser claramente exacerbada pela administração excessiva de dextrose.

Os efeitos imunossupressores da hiperglicemia têm sido bem estudados. Dados *in vitro* apontam que a hiperglicemia leva à disfunção das células imunes em razão de prejuízo na quimiotaxia, aderência, fagocitose e função bactericida. Em estudos prospectivos, o controle glicêmico pós-operatório rígido mostrou diminuição significativa das infecções nosocomiais em pacientes diabéticos. No cenário da UCI, o controle glicêmico, por meio de terapia intensiva com insulina, correlacionou-se com melhora acentuada nos prognósticos dos pacientes.

Em estudo recente, prospectivo e randomizado, Van den Berghe e cols.[40] trataram 1.548 pacientes de UCI por intermédio de controle glicêmicopadrão (mantendo a glicemia entre 180 e 200 mg/dL) ou de controle glicêmico "estreito" (infusão de insulina para manter a glicemia entre 80 e 110 mg/dL). Todos os pacientes receberam 25 kcal/kg por via enteral ou parenteral. Mantendo-se a glicemia na faixa de 80 a 110 mg/dL, esses pesquisadores demonstraram melhora significativa em vários parâmetros clínicos e diminuição na mortalidade total de 42%. Esse estudo de impacto realça a importância de serem mantidos níveis normais de glicemia durante a alimentação, pois os benefícios da intervenção nutricional podem ser anulados por consequências nocivas associadas ao estado hiperglicêmico. Por outro lado, em publicação mais recente na qual uma população de UCI não cirúrgica foi estudada,[41] Van den Berghe e cols. não conseguiram demonstrar melhora do índice de mortalidade com controle rigoroso da glicemia, e a incidência de hipoglicemia clinicamente significativa atribuível ao uso agressivo de insulina foi preocupante. Em nossa unidade de cirurgia cardíaca, onde a manutenção de normoglicemia é priorizada, a incidência de mediastinite é bastante reduzida, embora outras iniciativas tenham sido tomadas simultaneamente.

Em um esforço para evitar as eventuais complicações da superalimentação, uma opção razoável a curto prazo é a prática da alimentação hipocalórica. O clínico deve contrapor a administração ideal de nutrição ao estado clínico geral do paciente. É mais simples limitar o volume de NPT infundido em um paciente diabético com dificuldade no controle glicêmico, ou naquele com falência renal que não é dialisado, e está com sobrecarga de volume, ou, ainda, paciente com oxigenação difícil mantido com suporte ventilatório. Nessas situações, parece razoável fornecer proteína (1,5 g/kg por dia, ver adiante), enquanto se limitam as calorias totais a aproximadamente 1.000 kcal por dia. Essa prática diminuirá o catabolismo proteico e ainda permitirá a mobilização dos estoques de gordura endógenos para suprir o déficit calórico esperado, limitando a administração de volume. Esse método é aceitável, quando aplicado por período limitado, de 1 a 2 semanas, e em população de pacientes obesos, quando existe abundância de lipídeos disponíveis para a mobilização, mas não é opção viável no suporte nutricional/padrão. Também não está claro se a administração de dieta hipocalórica em pacientes com insuficiência renal leva aos mesmos resultados quando comparada à suplementação nutricional com aminoácidos essenciais e dextrose hipertônica (ver adiante).

Fontes Adicionais de Dextrose

Deve-se ter atenção em conhecer todas as fontes de administração de dextrose exógena, além da solução de alimentação do paciente, porque podem ser encontradas quantidades significativas de dextrose em:

- Fluidos intravenosos contendo dextrose a 5% (50 g/L).
- Medicamentos diluídos em dextrose a 5%, em vez da solução salina normal.
- Pacientes em diálise venovenosa contínua, que frequentemente usam soluções a 5% como fluido de retorno.
- Pacientes em diálise peritoneal com dextrose no dialisado.

Fontes Alternativas de Carboidratos

As fontes de carboidratos diferentes da glicose não alcançaram popularidade nos Estados Unidos. A frutose, proposta por alguns pesquisadores para uso na resistência à glicose, pode causar acidose lática fatal. Os poliálcoois xilitol e sorbitol também sofrem transformação em glicose, mas o xilitol pode ser hepatotóxico e provavelmente contribuiu para vários óbitos na literatura. O glicerol mostra-se outra fonte potencial vantajosa de glicose, por ser esterilizado em solução com aminoácidos, sem caramelização, apresentando baixa osmolalidade. A segurança e a eficácia do glicerol foram estudadas em pacientes em recuperação de trauma importante ou no pós-operatório.[42] Em um grupo, o equilíbrio de nitrogênio foi atingido com a administração combinada de lipídeos e glicerol. Entretanto, grandes doses podem causar falência renal em animais experimentais e, portanto, deve-se ter cuidado.

Lipídeos

No jejum, a gordura fornece a maior parte das calorias na forma de ácidos graxos livres e como corpos cetônicos, fabricados pelo fígado a partir de ácidos graxos de cadeia longa. A lipólise durante o jejum ou estresse é estimulada por esteroides, catecóis, glucagon e algumas citocinas, sendo extremamente sensível à inibição por insulina. Sob circunstâncias normais ou em estresse moderado, a gordura e o carboidrato são indistinguíveis no que diz respeito a seus efeitos positivos no balanço de nitrogênio, com 25% de calorias não proteicas como gordura parecendo ótimas para a síntese proteica hepática. Não está evidente, no entanto, em que ponto do estresse ou durante a sepse a utilização de gordura fica prejudicada. A maioria dos pesquisadores concorda que, enquanto a produção hepática de corpos cetônicos diminui precocemente na sepse o clareamento de gordura permanece relativamente normal mesmo que a oxidação de gordura esteja prejudicada, sem dúvida, em estádio anterior. Várias fontes de lipídeos estão disponíveis para o uso intravenoso.

Nomenclatura e Estrutura dos Ácidos Graxos

Os ácidos graxos consistem em um grupo carboxil com uma cadeia hidrofóbica lateral de carbonos de comprimento variável. A convenção para descrever a estrutura do ácido graxo é X (número total de carbonos, incluindo o carbono carboxil): Y (número total de ligações insaturadas). As dessaturases removem dois hidrogênios para produzir um grupo metileno (ligação dupla entre carbonos), enquanto as elongases inserem dois carbonos sequenciais em uma cadeia de ácidos graxos já existente. Os ácidos graxos mais abundantes contêm 14 a 22 carbonos, de modo que 16 e 18 predominam. Os ácidos graxos saturados mais comuns são o palmítico (C16:0) e o esteárico (C18:0), com o ácido oleico (C18:0) sendo o ácido graxo monoinsaturado mais comum. Para complicar ainda mais a nomenclatura dos ácidos graxos, existe o sistema de numeração "n" ou "ω" (ômega) usado para descrever ácidos graxos insaturados. Tanto o "n" quanto o "ω" são intercambiáveis e referem-se ao número de carbonos entre o carbono não carboxil terminal e a ligação dupla mais próxima. No exemplo do ácido oleico, como a única ligação dupla ocorre adjacente ao 10° carbono, deixando 9 carbonos na extremidade da cadeia lateral, a nomenclatura completa é C18:1 n-9 ou C18:1 ω-9. No caso do ácido graxo essencial poli-insaturado ácido linoleico, há duas ligações duplas com seis carbonos terminais saturados, dando origem a C18:2 n-6. O alongamento de uma cadeia lateral de ácido graxo insaturado, para produzir derivados mais longos de precursores dos ácidos graxos essenciais de ácido linoleico e α-linolênico, requer ciclos sequenciais de alongamento com dois carbonos seguidos de dessaturação. Essas enzimas sintéticas preferem substratos com cadeias de carbono terminais com configuração n-3> n-6> n-9, nessa ordem, que dá origem a séries de ácidos graxos poli-insaturados (AGPI) n-3, n-6 e n-9. A nomenclatura mais completa para denominar ácidos graxos insaturados também inclui a localização das ligações duplas. Para o exemplo do ácido linoleico, as ligações duplas encontram-se após o 9° e o 12° carbonos. A descrição mais completa do ácido linoléico é, então, C18:2 Δ9, 12, ou, no sistema "n", C18:2 n-6.

Triglicerídeos de Cadeia Longa

A administração intravenosa segura de lipídeos tornou-se realidade no final da década de 1970, quando uma emulsão (Intralipid) constituída de óleo de soja e lecitina de ovo, e contendo predominantemente triglicerídeos de cadeia longa (TCLs), tornou-se comercialmente disponível nos Estados Unidos. Ainda que administrada inicialmente como fonte de ácidos graxos essenciais (ácido linoleico e ácido α-linolênico), essas emulsões de TCLs n-3 e n-6 servem agora como fonte calórica valiosa na alimentação parenteral. As emulsões lipídicas são particularmente versáteis, por serem caloricamente densas (9 kcal/g), e podem ser administradas, com segurança, através de veia periférica. Sua função como fonte calórica suplementar é particularmente útil quando a glicemia é difícil de controlar ou quando a administração de carboidratos atinge os limites seguros.

Triglicerídeos de Cadeia Média

Em razão do efeito potencialmente adverso das emulsões de TCLs (veja adiante), buscaram-se combustíveis lipídicos alternativos. Em comparação com os TCLs, os triglicerídeos de cadeia média (TCMs) contendo somente 8 a 10 carbonos, são clareados mais rapidamente a partir do plasma, oxidados mais depressa, não necessitam de um sistema de transporte dependente de carnitina para entrar na mitocôndria do fígado e são mais solúveis em soluções de NPT. Os TCMs também podem desempenhar efeito favorável no metabolismo proteico, levando a um melhor balanço de nitrogênio. Entretanto, os TCMs podem ser neurotóxicos em pacientes com cirrose, que não conseguem clareá-los adequadamente e, acima de tudo, acredita-se que as emulsões com misturas de TCM-TCL sejam preferíveis. Estas emulsões mistas podem ser benéficas em particular nos pacientes com doenças inflamatórias, pois contêm aproximadamente 50% menos de TCLs n-6 do que o Intralipid tradicional. Os TCLs podem servir como precursores de prostaglandinas potencialmente deletérias (ver adiante).

Lipídeos Estruturais

Lipídeos estruturais são moléculas sintéticas de triglicerídeos em que os ácidos graxos de cadeias média e longa são esterificados para o mesmo esqueleto de glicerol. A composição das três cadeias laterais dos ácidos graxos pode variar ao acaso ou ser quimicamente definida por um processo específico de reesterificação enzimática. Estudos demonstraram que os lipídeos estruturais são efetivos e podem apresentar as vantagens metabólicas vistas nas misturas de TCM–TCL. Estudos futuros determinarão sua ação na prática clínica rotineira.

Ácidos Graxos Insaturados ou Essenciais

Os ácidos graxos insaturados podem ser classificados em monoinsaturados (AGMI) ou poli-insaturados (AGPI), dependendo da localização da ligação dupla. As três famílias de AGPI (n-3, n-6 e n-9) começam como os ácidos graxos insaturados essenciais com 18 carbonos, ácido α-linolênico (C18:3 n-3) e ácido linoleico (C18:2 n-6) e como o ácido oleico não essencial (C18:2 n-9). Ambos os ácidos são abundantes em vegetais, mas não existem de forma natural no tecido animal. Por meio de passos sequenciais de alongamento e dessaturação, o precursor n-6

ácido linoleico converte-se em ácido araquidônico (AA), ao passo que o precursor n-3 ácido α-linolênico é convertido em ácido eicosapentaenoico (AEP) e ácido docosaexanoico (ADH) (Fig. 7-6). Como indicado anteriormente, as enzimas dessaturase e elongase são encontradas predominantemente no fígado e possuem como ordem preferida de substratos n-3 > n-6 > n-9. Esse processo está sob controle rígido, e as enzimas δ-5-dessaturase e δ-6-dessaturase parecem ter papéis reguladores chave. De forma curiosa, o AEP, intermediário na via n-3, parece inibir a ação das dessaturases nos substratos da via n-6 e, assim, níveis aumentados de AEP podem regular negativamente a síntese de aracdonato. AEP e ADH são oriundos somente da ingestão direta de nutrientes como óleo de peixe, no qual são abundantes, ou da síntese a partir do ácido α-linolênico da dieta.

O AA e o AEP são os precursores dos eicosanoides, isto é, as prostaglandinas, os tromboxanos e os leucotrienos. Mais especificamente, o AA é o precursor das duas séries das prostaglandinas e dos tromboxanos e das quatro séries de leucotrienos. AEP e ADH são os precursores das três séries das prostaglandinas e tromboxanos das cinco séries de leucotrienos. Portanto, no nível das enzimas ciclooxigenase e lipooxigenase, fundamentais para a síntese eicosanoide, existe competição entre AA e AEP. Com a ingestão de peixe ou óleo de peixe a fonte dietética primária do ácido graxo ω-3 (ou, alternativamente, de ácidos graxos n-3), os níveis de AEP e de ADH aumentam e esses lipídeos podem deslocar o ácido araquidônico nas membranas das células ativas na síntese eicosanoide: plaquetas, eritrócitos, neutrófilos, os monócitos e células hepáticas. Como resultado, com a administração do ácido graxo ω-3, ocorre:

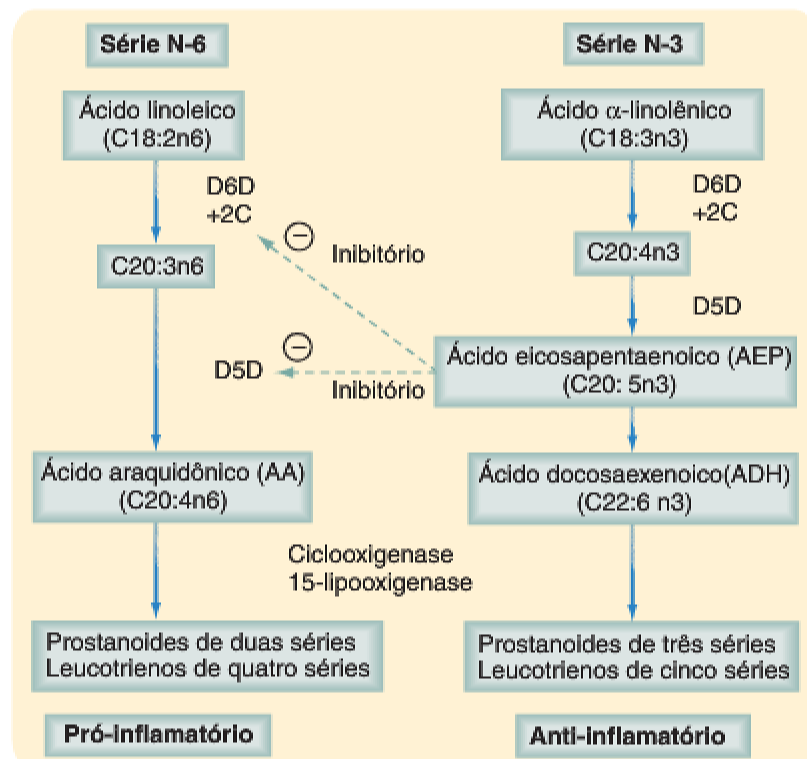


Figura 7-6 Vias para síntese de ácidos graxos essenciais poli-insaturados. São mostradas espécies intermediárias importantes que levam à formação de prostanoides e leucotrienos. 2C, alongamento de dois carbonos; D6D, δ-6-dessaturase; D5D, δ-5-dessaturase. Os precursores dos ácidos graxos essenciais– ácidos linoleico (série n-6) e linolênico (série n-3) – são encontrados somente em vegetais, ao passo que os intermediários da série n-3, ácidos eicosapentaenoico e docosaexaenoico, estão presentes em níveis aumentados nos peixes.

1. Diminuição da produção de prostaglandina E_2 e de seus metabólitos.
2. Diminuição da produção de tromboxano A_2, um potente agregador plaquetário e vasoconstritor.
3. Diminuição do leucotrieno B_4, um indutor de inflamação e potente indutor de quimiotaxia e aderência de leucócitos.
4. Aumento de tromboxano A_3, um agregador plaquetário e vasoconstritor fraco.
5. Aumento na prostaciclina PGI_3, um vasodilatador ativo e inibidor da agregação plaquetária.
6. Aumento no leucotrineo B_5, um indutor fraco da inflamação e agente quimiotáxico fraco.[43]

Assim, a administração de ácidos graxos ω-3 (ácido α-linolênico ou de seus produtos AEP e ADH) pode produzir um ambiente em que a resposta inflamatória, se não interrompida, é modulada ou sub-regulada a um estado menos vasoconstrito e pró-trombótico.

Reconhecimento da Deficiência de Ácidos Graxos Essenciais

A deficiência de ácidos graxos essenciais pode ser prevenida pela administração entre 2% e 5% das calorias diárias, como emulsão de óleo de soja ou de girassol ou um mínimo de 30 a 50 g de emulsão lipídica semanal. Alterações plasmáticas, que ocorrem dentro de 1 semana da administração de nutrição parenteral sem gordura, são a diminuição nos ácidos graxos linoleico e araquidônico n-6 e o aumento dos níveis do ácido graxo n-9 5,8,11-eicosatrienoico, também denominado *ácido Mead* (C20:3 n-9). Essas alterações resultam da deficiência relativa de precursores n-3 e n-6, de maneira que as enzimas dessaturase e elongase começam a produzir produtos derivados dos ácidos graxos n-9. A conhecida razão trieno-tetraeno, ou índice de Holman, refere-se à razão de ácido Mead (20:3 n-9) e AA (20:4 n-6), sendo normalmente inferior a 0,2. Se a razão for superior a esse valor e outros dados forem sugestivos, deve-se suspeitar de deficiência de ácidos graxos essenciais. Um sinal clínico comum é pele seca, descamativa, com pequenas pápulas avermelhadas e alopecia. Pacientes com deficiência de ácidos graxos essenciais absorvem esses ácidos através da pele, mas essa via não é prática, exceto em crianças. Aqueles que possuem excesso de tecido adiposo podem viver meses sem receber ácidos graxos essenciais exógenos, porque mantêm um depósito mobilizável de ácido linoleico em seus tecidos adiposos.

Ácidos Graxos Ômega-3 na Prática Clínica

Os ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 e ômega-6 são componentes importantes das membranas celulares humanas. Sua composição na membrana celular é basicamente determinada pela ingestão dietética, uma vez que a relação ômega-3-ômega-6 se altera com mudanças no consumo dietético. Como indicado anteriormente, os ácidos graxos ômega-3 AEP e ADH desempenham funções importantes no metabolismo das prostaglandinas, bem como na trombose e aterosclerose, na imunologia e inflamação e na função das membranas. Uma vez que os epidemiologistas reconheceram que a baixa incidência de doenças cardíacas nos esquimós da Groenlândia decorria da dieta rica em ácidos graxos de cadeia longa n-3, estudos humanos subsequentes examinando a suplementação com n-3, documentaram sua importante ação na prevenção e no tratamento de doença arterial coronariana, hipertensão, artrite, doenças inflamatórias, autoimunes e câncer.

Na prática clínica, os benefícios da administração do ácido graxo ômega-3 em pacientes cirúrgicos foram percebidos quando este foi administrado como componente-chave das fórmulas de alimentação enteral imunomoduladoras. Esse tópico é discutido mais detalhadamente em outras seções deste capítulo. O uso de

emulsões lipídicas n-3 intravenosas para modular o sistema imune só agora está sendo estudado em ensaios clínicos nos Estados Unidos. Como as emulsões lipídicas contendo ácidos graxos n-3 inibem a hidrólise de triglicerídeos pela lipoproteína lipase, o óleo de peixe não pode ser administrado isoladamente ou em associação somente com TCLs. Ao contrário, os ácidos graxos n-3 devem ser associados à TCM-TCL em uma solução composta de 50% de TCMs, 40% de óleo de soja (TCLs) e 10% de óleo de peixe. Estudos clínicos que administraram essa solução lipídica confirmaram aumento na razão de leucotrienos de cinco séries para quatro séries nos leucócitos periféricos, melhora nas doenças inflamatórias, como dermatite atópica, e resposta inflamatória atenuada em modelos experimentais, em lesão pancreática e ecolite aguda.[43]

A suplementação com ômega-3 pode ser particularmente vantajosa na cirrose e na disfunção hepática. Por exemplo, já é bem aceito que pacientes com doença hepática em estádio final (DHEF) possuem níveis séricos, e possivelmente teciduais, bastante reduzidos de ácidos graxos poli-insaturados. Vários pesquisadores demonstraram níveis diminuídos de AGPIs de cadeia longa (AA, AEP e ADH) em pacientes com cirrose avançada, e essas deficiências parecem ser úteis como fatores prognósticos independentes de mortalidade. Pacientes com DHEF não são capazes de construir resposta inflamatória apropriada quando sofrem agressão ou lesão grave, além de manifestarem defeito bem documentado na função imune mediada por células T. Esses fenômenos podem ser, em parte, decorrentes da deficiência em segundos mensageiros importantes para a cascata inflamatória, isto é, baixos níveis de AGPI de cadeia longa e eicosanoides derivados. De fato, uma das principais consequências da deficiência de ácidos graxos essenciais em animais e em humanos é a resistência diminuída à infecção. Como descrito previamente (veja Complicações Metabólicas decorrente da Administração Prolongada de Nutrição Parenteral Total), ácidos graxos ômega-3 podem ser eficazes para reverter esteatose hepática em crianças com doença hepática associada à NPT.[44]

Toxicidades Potenciais da Administração de Lipídeos

Revisões recentes da literatura revelam que não foram observados efeitos adversos relacionados com a administração de TCLs quando os lipídeos intravenosos são administrados em quantidades pequenas, com índices de infusão menores que 0,1 g/kg por hora ou 1 kcal/kg por hora. Antes de o nível crítico ser determinado, ocorriam vários efeitos adversos, quando as soluções de TCLs eram administradas em excesso. O lipídeo pode inibir o sistema reticuloendotelial, quando se acumula no fígado, o principal sítio de função desse sistema, pela sobrecarga das células de Kupffer e prejuízo da fagocitose pelas gotículas de lipídeos. O agente emulsificante de fosfolipídeos utilizado em soluções lipídicas também pode interferir na ação da lipoproteína lípase podendo resultar em um estado de hipertrigliceridemia clinicamente relevante. Portanto, as emulsões lipídicas não são administradas quando os níveis séricos de triglicerídeos são maiores que 400 mg/dL. A possibilidade de pancreatite relacionada com a hipertrigliceridemia também surge quando os níveis de triglicerídeos séricos atingem a faixa de 800 a 1.000 mg/dL. Lipídieos em excesso também podem exercer efeitos nocivos em pacientes com doença pulmonar grave, como SARA. Os produtos das prostaglandinas derivadas dos precursores das emulsões lipídicas, como o tromboxano A_2 ou a prostaglandina E_2, podem suprimir a proliferação de linfócitos e a atividade das células *natural killer* enquanto revertem a vasoconstrição hipóxica em pacientes com SARA, agravando, assim, ainda mais a difusão dos gases pulmonares, a oxigenação e a resistência à infecção. O clareamento insuficiente dos lipídeos plasmáticos pode resultar na síndrome da sobrecarga de gordura, um problema particularmente significativo em crianças, que se manifesta por febre, dor nas costas, calafrios, insuficiência pulmonar e bloqueio do sistema reticuloendotelial. A síndrome da sobrecarga de gordura pode decorrer da administração de uma emulsão estável de gordura em intervalos curtos ou de doses menores de lipídeos que podem ser físico-quimicamente instáveis. Essa síndrome pode ser evitada quando a gordura é administrada até o limite de 2 g/kg por dia. Em crianças, até 4 g/kg por dia de gordura são tolerados.

Proteínas

Um homem de 70 kg possui entre 10 e 11 kg de proteínas, que recebem a denominação de massa corporal magra. No estado alimentado, a reutilização proteica diária situa-se entre 250 e 300 g, ou 3%. O intestino é o principal responsável por essa reutilização, de modo que os enterócitos descamados e as enzimas digestivas secretadas representam a fonte de perda de nitrogênio. Após a digestão do alimento, todos os aminoácidos são absorvidos, salvo 1 g de nitrogênio excretado nas fezes. Ainda que a proteólise intracelular responda por 50 a 70 g dos aminoácidos adicionados ao estoque diário de aminoácidos, se existir energia adequada, a maioria destes é reincorporada em proteínas. Os aminoácidos não essenciais podem ser sintetizados a partir de esqueletos de carbono e de fontes de nitrogênio, como a glutamina, por meio de transaminação. Vinte gramas de proteína plasmática, 8 g de hemoglobina, 20 g de leucócitos e alguns gramas de pele constituem o restante da síntese proteica corpórea total (Fig. 7-4). A reutilização proteica diminui acentuadamente com a idade. Assim, a reutilização em um neonato aproxima-se de 25 g/kg de proteína por 24 horas, diminui para 7 g/kg por 24 horas em 1 ano e, nos adultos, reduz-se para 3 g/kg por 24 horas.

Determinando as Necessidades Proteicas

A ingestão mínima de proteína necessária para um balanço neutro de nitrogênio pode ser determinada empiricamente de duas maneiras. O primeiro método envolve a medição de toda a perda de nitrogênio do indivíduo humano ou animal alimentado com dieta caloricamente adequada, mas sem proteína. Em geral, esse método irá subestimar a necessidade proteica real, particularmente quando há situação de estresse superimposta. Por exemplo, após vários dias de uma dieta sem proteínas em humanos, 37 mg/kg de nitrogênio são excretados pela urina, enquanto 12 mg/kg são eliminados nas fezes. As perdas tegumentares respondem por 5 mg/kg, com 2 a 3 mg/kg por evaporação, para um total de 56 a 57 mg/kg de nitrogênio ou, em termos de proteína total, 0,34 g/kg de proteína é eliminada por dia. Este último valor está bem abaixo das normas comumente aceitas para as necessidades proteicas em humanos. Uma segunda abordagem, que parece mais relevante para a prática clínica, é determinar a quantidade mínima de proteína ingerida necessária à manutenção do equilíbrio de nitrogênio. Quando derivada dessa maneira, com várias correções, a média normal necessária é de 0,8 g/kg de proteína, ou entre 56 e 60 g de proteína por dia. Trauma, infecções e outras condições catabólicas aumentam essa necessidade. Além disso, no estado pós-traumático, o índice elevado de catabolismo proteico corpóreo total parece incomumente resistente à suplementação exógena com aminoácidos. Entretanto, essa perda proteica obrigatória, decorrente da superexpressão de catecolaminas e citocinas durante a resposta inflamatória sistêmica, pode ser amenizada parcialmente pela administração proteica, diminuindo o índice de catabolismo proteico para aproximadamente 1/4 do índice visto na ausência de NPT. Os extensos estudos de Graham Hill e Robert Wolfe a respeito da reutilização proteica total do corpo durante a década de 1980 documentaram que a administração

proteica exógena de 1,5 g/kg por dia atinge economia proteica máxima e que, se houver administração de proteína excedendo esse limite, não será mais possível nova incorporação de nitrogênio nas proteínas, sendo o excesso convertido em ureia e excretado, pelo menos em pacientes relativamente normais. Assim, é bastante comum administrar proteína durante a nutrição artificial, tanto enteral quanto parenteral, em um índice de 1,5 g/kg por dia. Não está claro em pacientes com perdas excessivas de proteínas, como após queimaduras graves, se a ingestão limitada de proteína nesse nível é eficaz, e vários centros tentaram administrar quantidades ainda maiores de proteína (p. ex., 2g por dia) para corrigir os déficits medidos.

Alterações para Falências Hepática e Renal

Pacientes intolerantes ao nitrogênio em clínica cirúrgica geralmente manifestam dano renal ou hepático, e pacientes com falência hepática avançada podem apresentar ambas as insuficiências renal e hepática, a chamada síndrome hepatorrenal. Esses pacientes tendem a ser hipercatabólicos, e a sepse é comum. Para alguns pacientes, por exemplo, após episódio de hipotensão, dano envolvendo esmagamento de músculo ou toxicidade a contraste em procedimentos radiológicos, a falência renal será possivelmente autolimitada. Nesses casos, o objetivo é diminuir o aumento do nível de nitrogênio ureico no sangue (NUS), evitando, assim, a diálise, fator agravante para mortalidade no paciente cirúrgico. Existem dados relevantes na literatura sugerindo que aminoácidos essenciais representam tratamento útil na falência renal aguda. No caso da falência hepática, uma solução enriquecida com aminoácidos de cadeia ramificada e deficiente em aminoácidos aromáticos, fornecida em um esforço de evitar encefalopatia, mas administrando proteína suficiente a esses pacientes particularmente hipercatabólicos, é a prática proposta por muitos dados experimentais e clínicos.

Falência Renal

A prática de administrar aminoácidos essenciais e dextrose hipertônica em volume restrito, em pacientes cirúrgicos com necrose tubular aguda, baseia-se em estudos publicados independentemente no início da década de 1950 por Giordano e Giovannetti. Este trabalho tentou diminuir a frequência de diálise em pacientes com falência renal crônica. Equivalentes proteicos em abundância são perdidos durante a diálise, mas, no cenário cirúrgico, acredita-se que a diálise seja necessária quando o NUS aproxima-se de 90 ou 100 (nesse ponto, podem ocorrer coagulopatia e outras complicações azotêmicas). Além disso, pode haver encefalopatia em alguns pacientes, correlacionada ou não com o aumento do NUS. Giordano e Giovannetti verificaram que pacientes com falência renal crônica recebendo proteína de alto valor biológico, como albumina do ovo, com calorias adequadas, necessitavam de diálises menos frequentes. Se essa prática pode também diminuir o dano aos poucos néfrons funcionantes remanescentes, pela diminuição de seu volume filtrado, um conceito emitido por Brenner, atualmente carece de evidência científica. De acordo com a hipótese de Giordano e Giovannetti, a ureia não constituía um produto final, como se supunha, mas se difundia no trato gastrointestinal, onde era convertida em amônia por bactérias produtoras de urease. Ao se fornecerem aminoácidos essenciais com proteínas de alto valor biológico e calorias adequadas segundo essa hipótese, a amônia poderia ser reincorporada em aminoácidos não essenciais. Assim, o resultado seria um conjunto completo de aminoácidos, promovendo síntese proteica e nutrição adequada. Provou-se, entretanto, ser incorreta essa hipótese. Em retrospectiva, a maioria dos efeitos dos aminoácidos essenciais no NUS parece ser consequência da geração reduzida de ureia resultante de sua administração.

Ainda que aminoácidos essenciais pudessem ajudar na falência crônica, permanecia a questão se que eles funcionariam em pacientes cirúrgicos com falência renal aguda. Uma série de estudos realizados por Wilmore, Dudrick, Abel, Abbot, Fischer e cols., no final da década de 1960 e no início da década de 1970, demonstrou, de modo conclusivo, que, quando esses pacientes eram tratados com aminoácidos essenciais e dextrose hipertônica, os seguintes efeitos benéficos, poderiam ser verificados:

1. Melhorava-se a hipercalemia.
2. A diálise era evitada em pacientes tratados com aminoácidos essenciais e dextrose hipertônica, ao contrário da dextrose hipertônica isoladamente.
3. Melhorava-se a sobrevida, especialmente em pacientes com alguma produção de urina.
4. Havia menor incidência de pneumonia, sangramento gastrointestinal e outras complicações, contribuindo para a melhora na sobrevida.
5. Diminuía-se a incidência de encefalopatia.

Em pacientes submetidos a grandes procedimentos, como reparo de aneurisma roto da aorta abdominal, em que o peritônio não foi fechado, aminoácidos essenciais e dextrose hipertônica também podem ser suficientes para sustentar o paciente até que a hemodiálise seja tolerada hemodinamicamente ou, como alternativa, seja iniciada a diálise peritoneal.

Outros pesquisadores, sem estudos satisfatórios, defenderam o aumento da complexidade solução com os oito aminoácidos essenciais (os aminoácidos de cadeia ramificada isoleucina, leucina e valina, os aminoácidos aromáticos, fenilalanina, tirosina e triptofano, e os aminoácidos contendo enxofre-metionina e cisteína), acrescentando histidina e arginina, aminoácidos semiessenciais para os quais a taxa de síntese pode ser insuficiente para manter o paciente durante estresse agudo. Entretanto, com a adição desses aminoácidos, a capacidade da solução em evitar o aumento de NUS torna-se reduzida. Outras práticas, como administrar aminoácidos de cadeia ramificada em grandes quantidades com soluções-padrão, possuem pouco suporte na literatura. O uso de quantidades muito reduzidas de soluções-padrão de aminoácidos, como defendido por alguns, resultou em sobrevida consideravelmente pior do que em pacientes tratados com aminoácidos essenciais. Outros estudos falharam em demonstrar qualquer diferença entre pacientes tratados com soluções-padrão diluídas ou aminoácidos essenciais, mas a casuística era pequena.

Deve-se estar alerta quanto à possibilidade de hiperamonemia, manifestando-se (como alterações mentais), em pacientes que recebem somente aminoácidos essenciais por um período prolongado. Crianças podem desenvolver deficiência de arginina, ou as enzimas que convertem arginina em ornitina podem ser insuficientemente maduras. Os aminoácidos histidina, isoleucina e leucina, se abundantes, podem inibir a argininossuccinato sintetase, necessária para a conversão de arginina em ornitina. Não importa o mecanismo, quando acaba o estoque de ornitina, ela não pode mais servir como aminoácido carreador no ciclo da ureia e, como resultado, a amônia não é mais detoxificada no fígado, o que pode gerar hiperamonemia. Portanto, quando soluções de aminoácidos essenciais são administradas, particularmente por períodos prolongados, é importante acrescentar quantidades suficientes de ornitina e monitorizara amônia sérica. Como isso raramente ocorre, há poucos motivos de preocupação.

Quando utilizada, a média de duração da terapia com aminoácidos essenciais e dextrose hipertônica (35%) é geralmente de 10 a 14 dias. Uma vez que o paciente esteja em diálise, uma solução de aminoácidos mais completa mostra-se bastante apropriada. No paciente ambulatorial, a ingestão proteica de

0,5 a 0,6 g/kg mostrou diminuir a progressão da insuficiência renal crônica. Entretanto, em pacientes com falência renal com doença aguda superposta ou naqueles em hemodiálise, recomenda-se a ingestão proteica de até 1,2 g/kg com a maioria dos estudos mais recentes demonstrando melhora do prognóstico do paciente quando a nutrição adequada é administrada, mesmo que isso requeira hemodiálise mais frequente, ou até diária, para clarear a ureia acumulada.

Insuficiência Hepática

Pacientes com insuficiência hepática também são intolerantes à proteína, mas, nesse caso, o resultado da administração excessiva de proteína é a encefalopatia potencialmente grave. No cenário cirúrgico, a maioria dos pacientes manifesta insuficiência hepática súbita, resultante, por exemplo, de cirrose com descompensação secundária aguda decorrente de sangramento gastrointestinal, sepse, ressecção hepática ou transplante ou de desvio do sangue portal, com consequente encefalopatia. A situação é duplamente difícil uma vez que esses pacientes são hipercatabólicos, com necessidade proteica de 1,1 g/kg por dia, aproximadamente o dobro do mínimo de 0,55 g/kg por dia adequado para um paciente com cirrose bem compensada. Embora se advogue que pacientes com falência hepática tolerem melhor soluções de aminoácidos intravenosas do que proteína oral, a maioria dos pacientes com doença hepática significativa não tolera 1,5 g/kg e nem mesmo 1,1 g/kg de aminoácidos por dia, quando são feitos esforços para alcançar o equilíbrio de nitrogênio. Muitos profissionais confrontados com esses pacientes acreditam que uma solução deficiente em aminoácidos aromáticos, mas enriquecida em aminoácidos de cadeia ramificada, seja eficaz, e não é incomum, com essa prática, atingir níveis de até 120 g de aminoácidos por dia e haver recompensados não somente com nutrição adequada, mas também com a ausência de encefalopatia hepática.

O fundamento para o uso de soluções deficientes em aminoácidos aromáticos e enriquecidas com os de cadeia ramificada é a hipótese do falso neurotransmissor, em que a encefalopatia hepática não é fenômeno tóxico não específico, como se pensava até então, mas, ao contrário, resultado de anormalidades na função sináptica cerebral. A base para esse fenômeno é um perfil anormal de aminoácidos plasmáticos, como demonstrado por James, Fischer e cols. Na década de 1970. Em pacientes com falência hepática, níveis circulantes reduzidos de aminoácidos de cadeia ramificada e elevados de aminoácidos aromáticos, como fenilalanina, tirosina, metionina e triptofano, parecem resultar em produtos de amino-neurotransmissores anormais, em que norepinefrina e dopamina são substituídos por compostos como octopamina e feniletanolamina. Postula-se que esses falsos neurotransmissores sejam responsáveis pelos distúrbios na consciência conhecidos como encefalopatia hepática. Assim, se o padrão plasmático desarranjado de aminoácidos pode ser normalizado, aumentando-se os aminoácidos de cadeia aromática e diminuindo-se os aminoácidos aromáticos, o sistema de transporte L da barreira hematoencefálica encontrará um padrão de aminoácidos melhorado, levando a perfil mais funcional de aminoácidos cerebrais. A glutamina também desempenha algum papel, uma vez que os níveis de glutamina no cérebro refletem a disponibilidade de íons amônio e a glutamina é utilizada para a troca de amônia através da barreira hematoencefálica. A hipótese unificada para a encefalopatia hepática propõe que os níveis desarranjados de aminoácidos plasmáticos, resultantes da diminuição da função hepática ou do desvio anatômico do fluxo sanguíneo, juntamente ao aumento de amônia (glutamina) no sistema nervoso central, são sinérgicos em alterar o transporte de aminoácidos através da barreira hematoencefálica.

Outros trabalhos sugeriram apenas aumentar a proporção de aminoácidos de cadeia ramificada em soluções-padrão de aminoácidos, em vez da solução de aminoácidos modificada descrita anteriormente. Entretanto, não existem evidências para defender essa prática. A adição de aminoácidos de cadeia ramificada a soluções-padrão também gera uma solução contendo concentrações excessivas de muitos aminoácidos aromáticos, o que, com a diminuição da albumina presente na maioria dos pacientes, resulta em aumento do triptofano plasmático livre e cerebral. Assim, a única fórmula para a qual existem dados adequados é para um tipo de solução HepatAmine, que consiste em 35% de aminoácidos de cadeia ramificada e aminoácidos aromáticos diminuídos. Vários ensaios prospectivos e randomizados mostram claramente que a encefalopatia é bem tratada por essas fórmulas. Ainda que alguns trabalhos, particularmente um no qual a glicose foi utilizada como fonte calórica primária, tenham resultado em aumento na sobrevida do grupo que recebeu essas soluções especiais, quando comparado à neomicina isoladamente, outros estudos não foram concordantes. Além disso, uma grande metanálise não demonstrou efeito benéfico dessa prática na sobrevida em geral, ainda que a encefalopatia tenha melhorado. Esse tópico será discutido nas seções seguintes (ver Controvérsias em Nutrição Artificial).

Eletrólitos Plasmáticos

Anormalidades nos eletrólitos plasmáticos são minimizadas pela monitorização cuidadosa. Pelo menos 50 mEq de sódio e 20 a 40mEq de potássio devem ser administrados diariamente à maioria dos pacientes que recebem nutrição parenteral. A necessidade de manutenção diária para o cálcio é de 0,2 a 0,3 mEq/kg por dia; para o magnésio, 0,35 a 0,45 mEq/kg por dia; e, para o fosfato, 30 a 40 mmol/dia. Pacientes que se tornam anabólicos rapidamente, como aqueles extremamente caquéticos durante o início da NPT, podem precisar de quantidades adicionais de potássio, magnésio e fósforo (procedimento denominado roubo de fosfato, ou síndrome da realimentação). Deve-se ter cuidado ao limitar o sódio e o volume administrado, pois esses pacientes são ávidos por sódio e podem desenvolver facilmente sobrecarga de volume e insuficiência cardíaca congestiva. O desequilíbrio ácido-base é evitado pela adição de acetato às soluções NPT quando acidose ou hipercloremia estão presentes, ou, ao contrário, soluções são suplementadas com cloreto de potássio quando perdas gástricas ou gastrointestinais são significativas. Se o cloreto de potássio for insuficiente para evitar a alcalose metabólica, como em pacientes com obstrução gástrica, a administração de ácido clorídrico diluído ou hidrocloreto de arginina pode, também, ser necessária. Diante de necessidades de eletrólitos e fluidos variáveis ao longo do tempo, é geralmente possível utilizar a solução de NPT para supri-las, a menos que a instabilidade seja volátil. Entretanto, lida-se melhor com mudanças frequentes nas necessidades de volume ou eletrólitos utilizando-se via alternativa de administração intravenosa, minimizando, assim, o desperdício de soluções da NPT.

Vitaminas e Micronutrientes

Na era moderna, as deficiências de micronutrientes na nutrição parenteral são vistas raramente, mas resultam de fornecimento inadequado de ácidos graxos essenciais (veja anteriormente), micronutrientes ou vitaminas (Tabela 7-4). Estas deficiências de minerais são evitadas com aditivos modernos, e os métodos disponíveis para diagnóstico dessas deficiências são, em geral, pouco confiáveis e não tão úteis. Consequentemente, exames de rotina não estão indicados. Alguns agentes precisam passar pelo sistema portal para conversão metabólica ou ativação, o que não ocorre durante a infusão parenteral. Além disso, na

Tabela 7-4 Dose Sugerida de Vitaminas e Oligoelementos durante Doença Grave

VITAMINAS E OLIGOELEMENTOS	DOSE DIÁRIA SUGERIDA
Vitaminas	
Hidrossolúveis	
Tiamina	25 mg
Riboflavina	25 mg
Niacina	200 mg
Ácido pantotênico	50 mg
Piridoxina	50 mg
Ácido fólico*	2,5 mg
B12†	5 mg
Lipossolúveis	
A†	5.000 µg
D†	400 µg
E†	100 µg
K*	10 mg
Oligoelementos	
Zinco	10–20 mg
Cobre	0,5–2 mg
Cromo	20 µg
Selênio	70–150 µg
Manganês	2–2,5 mg
Ferro	25 mg

*Inativado (oxidado) quando acrescentado a soluções de aminoácidos com glicose hipertônica.

†Existem estoques suficientes dessas vitaminas, de modo que estados de deficiência são improváveis durante nutrição parenteral a curto prazo (2 a 4 semanas). No entanto, na prática, é mais prudente administrá-las.

síndrome do intestino curto ou após ressecção ileal extensa, substâncias que normalmente precisam de circulação êntero-hepática para absorção e utilização máxima, como zinco, cobre, manganês, selênio, e muitas vitaminas (cobalamina, folato e vitaminas lipossolúveis A, D, E e K), são particularmente vulneráveis. A má-absorção de gordura, como a induzida por insuficiência pancreática, por exemplo, também pode levar à absorção inadequada de micronutrientes lipossolúveis.

Tiamina

A deficiência grave de tiamina leva à doença nutricional clássica denominada beribéri, caracterizada por acidose lática refratária, resultando da deficiência da tiamina necessária para facilitar a entrada de glicose no ciclo do TCA. A síndrome clínica consiste em distúrbio mental, diabetes insípido, hiperbilirrubinemia, trombocitopenia e acidose lática mimetizando sepse. O padrão de aminoácidos plasmáticos é distorcido, com níveis elevados de prolina e hidroxiprolina. A deficiência de tiamina em pacientes que recebem quantidades normais dessa vitamina tem sido ocasionalmente vista, geralmente em um paciente depletado que recebeu sobrecarga súbita de carboidratos. Uma vez que essa condição seja reconhecida, a deficiência é facilmente tratada com 100 mg de tiamina por dia. Um dos autores (J.E.F.) observou um caso assim que a Food and Drug Administration dos Estados Unidos vetou a fonte de multivitamínicos por vários meses.

Biotina

Como a biotina é ubíqua, a deficiência raramente ocorre em pacientes que se alimentam por via oral, embora seja relatada naqueles completamente dependentes de NPT.

Vitamina D

A deficiência de vitamina D é basicamente um problema na administração prolongada de NPT ou em doença metabólica óssea concomitante, como osteoporose grave (veja posteriormente em Complicações Metabólicas na Administração Prolongada de Nutrição Parenteral Total). A maioria das soluções multivitamínicas utilizadas rotineiramente na NPT contém 200 unidades de vitamina D. Quando estimadas, aberrações nos níveis de vitamina D (25- hidroxivitamina D em pessoas normais ou 1,25-hidroxivitamina D em pessoas com falência renal crônica) devem ser avaliadas, medindo-se concomitantemente os níveis do paratormônio. Caso seja necessária a reposição de vitamina D, a administração oral é o procedimento ideal (50.000 unidades por semana, por 6 a 8 semanas), pois a reposição intravenosa pode ser perigosa, com provável sobrecarga de vitamina D e osteomalacia.

Vitamina K

Em pacientes que mantêm algum nível de ingestão oral além da NPT, a deficiência de vitamina K é improvável. Entretanto, para pacientes que são completamente dependentes da NPT, é necessária a suplementação semanal com 10 mg de vitamina K intravenosa. Além disso, se for necessária terapia crônica com varfarina (Coumadin), como para um histórico de síndrome da veia cava superior relacionada com cateter, uma quantidade basal de vitamina K na solução de NPT provavelmente contribui para tamponamento do efeito inibitório do varfarina na carboxilação pós-traducional das proteínas de coagulação. Dessa maneira, grandes variações nas exigências de varfarina podem ser evitadas. Do contrário, outros profissionais evitam completamente a vitamina K nessas circunstâncias.

Zinco

Pacientes extremamente catabólicos ou com diarreia excessiva podem desenvolver deficiência de zinco. Diarreia volumosa e má-absorção podem aumentar as perdas para 10 mEq de zinco por litro de fezes. Nem o zinco plasmático nem o zinco do cabelo traduzem os estoques corpóreos totais, que podem estar muito diminuídos mesmo quando os níveis sanguíneos parecem normais. São necessários 3 a 6 mg de zinco elementar por dia em pacientes com perda normal nas fezes e entre 12 e 20 mg naqueles com síndrome do intestino curto ou diarreia excessiva. A deficiência de zinco possui numerosas manifestações, como alopecia, imunossupressão, cegueira noturna ou fotofobia, olfato ou gustação prejudicados (anosmia), neurite e uma variedade de doenças de pele (erupções generalizadas, erupções pustulares periorais, escurecimento das pregas da pele), além de ser semelhante à síndrome da deficiência de zinco encontrada em ovelhas (acrodermatite enteropática).

Cobre

A deficiência de cobre foi observada em alguns pacientes que receberam nutrição parenteral por longo período, manifestando-se como anemia microcítica, pancitopenia, despigmentação e osteopenia. A anemia microcítica pode ser confundida com deficiência de piridoxina. Em soluções minerais padrão utilizadas para NPT, até 2 mg de cobre por dia são administrados como sulfato.

Cromo

Esta deficiência também ocorre somente em pacientes que recebem NPT por longo período, com ingestão oral mínima ou ausente. O cromo é necessário para a utilização adequada da glicose, e a deficiência frequentemente se manifesta como um estado diabético súbito, em que a glicemia é difícil de controlar, além de neuropatia periférica e encefalopatia. São necessários

15 a 20 μg por dia de cromo para atender às necessidades diárias. Para tratar essa deficiência, 150 μg de cromo são administrados diariamente por vários dias.

Molibdênio

Este metal é um co-fator das enzimas superóxido dismutase e xantina oxidase. O estado raro de deficiência caracteriza-se por acúmulo tóxico de aminoácidos contendo enxofre e encefalopatia.

Selênio

A deficiência de selênio ainda não foi identificada claramente, e é bastante rara. Pode resultar em miopatia esquelética difusa e cardiomiopatia (com anormalidade nas membranas basal e plasmática na biópsia muscular), perda de pigmentação e macrocitose de eritrócitos.

Ferro

Cálcio, ferro e outros metais são absorvidos no duodeno. Consequentemente, a exclusão duodenal (após gastrectomia à Billroth II) ou ressecção (seguinte ao procedimento de Whipple) frequentemente resulta em deficiências a longo prazo desses íons. A deficiência de ferro pode ser classificada como precoce (sem anemia, ferro e ferritina séricos diminuídos, transferrina aumentada), intermediária (sem anemia, saturação de transferrina < 15%, ferritina < 12 μg/) ou tardia (anemia microcítica hipocrômica). A necessidade diária de ferro oral é de 15 mg por dia, dos quais 5% a 10% são absorvidos. Portanto, a necessidade parenteral é de 1 a 2mg por dia. Ainda que existam perdas obrigatórias de ferro na descamação da pele e da mucosa gástrica, existe capacidade limitada para a excreção do ferro parenteral quando administrado em excesso, ocorrendo sobrecarga em quantidade significativa de pacientes que recebem ferro rotineiramente. Os pacientes mais propensos à deficiência de ferro são mulheres na pré-menopausa (a menstruação pode aumentar a perda de ferro em 1 mg por dia), pacientes que recebem mais de 50% de suas necessidades calóricas por NPT, aqueles com sangramento gastrointestinal crônico (p. ex., mulheres com a doença de Crohn) e indivíduos submetidos à hemodiálise (especialmente aqueles que recebem terapia concomitante com eritropoetina). A reposição de ferro deve ser evitada na vigência de um estado inflamatório ou infecção ativa, pois, nessas condições, sua utilização é reduzida e a suplementação pode apresentar atividade imunossupressora ou promover o crescimento bacteriano. Além disso, na síndrome do intestino curto, alguns pacientes parecem absorver muito avidamente no duodeno intacto e jejuno proximal, podendo apresentar sobrecarga de ferro. Finalmente, a hemocromatose herdada concomitante deve ser reconhecida, porque 0,2% a 0,7% da população é homozigota, e 8% a 14%, heterozigota. Mesmo indivíduos heterozigotos parecem predispostos à aterosclerose, sendo mecanismo possível o excesso de ferro e a geração aumentada de radicais livres. A discussão completa a respeito da deficiência de ferro e das estratégias para a reposição deste na NPT será encontrada em outra seção.[45]

ABORDAGEM PRÁTICA EM NUTRIÇÃO ARTIFICIAL

Uma grande mudança no suporte nutricional ao longo da década passada foi a percepção de que o intestino pode ser mais eficaz, particularmente em pacientes com queimaduras ou outros traumas, comparando-se à nutrição parenteral. Esse tópico é mais bem explorado adiante, neste capítulo (ver Controvérsias em Nutrição Artificial), e já foi também discutido brevemente (ver Fundamentos da Nutrição Artificial). Historicamente, a nutrição enteral não tem sido enfatizada tanto quanto a nutrição parenteral, pois se assumiu que, em muitas doenças, o intestino não permitiria a absorção adequada dos nutrientes.

No entanto, tornou-se evidente que a alimentação enteral é, com frequência, bem tolerada, mesmo em doenças graves, ainda que não forneça suporte nutricional total em todos os casos. Não obstante, o uso do intestino para suporte nutricional parcial provavelmente apresenta benefícios significativos nas funções imunológica e hepática, apresenta e deve ser encorajado. Mesmo administrando-se apenas 20% do total de calorias, pelo intestino, esse procedimento mostrou-se vantajoso quando comparado à NPT isoladamente em alguns estudos. Consequentemente, deve-se abordar o suporte nutricional tendo em vista dois objetivos:

1. Utilizar o intestino, se possível.
2. Caso o suplemento nutricional total não possa ser fornecido pelo trato gastrointestinal, administrar pelo menos 20% das necessidades calóricas e proteicas por via enteral, atingindo a meta de suporte total com NPT até que o trato gastrointestinal retorne ao funcionamento completo (Quadro 7-2).

Princípios da Alimentação Enteral

O estômago é a principal defesa contra uma carga osmótica enteral. Após a administração de fluido hiperosmótico, a mobilidade gástrica é inibida e a secreção gástrica induzida até que o conteúdo gástrico esteja isosmótico, começando, nesse ponto, a passagem através do piloro. O intestino delgado é menos capaz de diluir e tolerar grandes cargas osmóticas, quando administradas diretamente. O intestino delgado é também a principal área para absorção de nutrientes, com os produtos da digestão proteica (p. ex., dipeptídeos, oligopeptídeos e aminoácidos), sendo absorvidos nos primeiros 120 cm do jejuno. No intestino curto ou doente, dipeptídeos podem apresentar vantagem absortiva. O carboidrato também é absorvido no jejuno proximal, preferencialmente os açúcares simples. Açúcares complexos, como os dissacarídeos, necessitam de clivagem enzimática adicional.

Uma dificuldade comum em pacientes que estão doentes é a deficiência adquirida de lactase, que frequentemente é corrigida com o tempo, ainda que, na fase precoce de recuperação, alimentos que contenham lactose possam causar diarreia. A gordura apresenta absorção mais difícil, pois depende de liberação adequada de bile e enzimas pancreáticas. Após gastrec-

Quadro 7-2 Condições Gerais que Indicam o Início de Suporte Nutricional

- Estado nutricional deteriorado (ingesta oral < 50% das necessidades energéticas)
- Doença catabólica (queimadura, sepse, pancreatite)
- Perda ponderal significativa (> 10%)
- Antecipação da duração de nutrição artificial por mais de 7 dias
- Mais de 7 dias de inanição
- Trato gastrointestinal não funcionante
- Albumina sérica < 3g/dL na ausência de estado inflamatório

Nota: Nutrição enteral imediata (em oposição à parenteral) em um paciente gravemente doente pode ser benéfica, independente do estado nutricional pré-morbidade.

tomia, ressecção pancreática ou operações complexas do abdome superior, essas relações são prejudicadas e não ocorre a mistura adequada de bile e enzimas pancreáticas. Assim, a absorção de gordura após gastrectomia Billroth II é diminuída mais do que na Billroth I. Além das questões mecânicas relacionadas com o tubo utilizado para administração da dieta (veja adiante), as complicações mais comuns da alimentação enteral resultam da sobrecarga de soluto. A administração inapropriadamente rápida de soluções hiperosmóticas pode resultar em diarreia, desidratação, desequilíbrio eletrolítico e hiperglicemia, assim como em perda de potássio, magnésio e outros íons pela diarreia. Se a administração agressiva de soluções hiperosmóticas continuar, podem ocorrer pneumatose intestinal, com necrose do intestino, perfuração e potencialmente óbito. Assim como na nutrição parenteral, também pode ocorrer com a hiperosmolar, não cetótico, na alimentação enteral.

Vias para Administração da Alimentação Enteral

Pacientes com trato gastrointestinal funcionando, incapazes de atingir ingestão nutricional adequada por via oral, desnutridos ou em risco de desenvolver desnutrição, são candidatos a receberem um tubo para alimentação. A opção da via de acesso e do material deve ser individualizada, levando-se em consideração o processo da doença e por quanto tempo provavelmente o suporte nutricional será necessário.

Alimentação Nasoentérica e Pós-pilórica

A alimentação nasoentérica (gástrica, duodenal ou jejunal) é a modalidade de nutrição enteral de menor custo e mais amplamente utilizada. Comumente, pacientes pós-cirúrgicos são portadores de sondas nasogástricas, razoáveis para um período curto, uma vez que, em razão dos grandes poros, não entopem facilmente e permitem a observação do resíduo gástrico, na avaliação da tolerância gastrointestinal. Entretanto, o tubo nasogástrico tradicional de 16 ou 18 "French" (feito para a drenagem gástrica) é desconfortável e pode promover refluxo gastroesofágico em grande quantidade, por manter maior abertura do esfíncter esofágico inferior (EEI) com relação a um tubo mais fino. Esses tubos de alimentação de menor calibre (p. ex., o tubo Dobhoff, de 8 a 10 French) são mais confortáveis e causam menos erosão na nasofaringe e no esôfago, mas podem entupir quando mantidos sem cuidado e também colapsam facilmente, tornando difícil monitorizar o resíduo gástrico. Ainda que sejam considerados, em geral, relativamente inócuos, os tubos de alimentação nasoentéricos associam-se a múltiplas consequências adversas, como migração do tubo, erosões das mucosas esofágica e gástrica, aspiração pulmonar, sinusite, pneumotórax, estenose ou perfuração esofágica e arritmias fatais. Em particular, tubos de alimentação com fio-guia de metal removível para facilitar sua passagem, embora utilizados com frequência, parecem particularmente perigosos. Em pacientes ventilados com tubos endotraqueais, a má posição no brônquio com perfuração para a cavidade pleural parece associar-se mais comumente a esses tubos com fio-guia. Um modelo mais promissor, ainda que não amplamente disponível, consiste em um sobretubo rígido, de plástico, por onde se pode passar um tubo de alimentação mais fino e macio, após posicionamento gástrico satisfatório. Muitas dessas complicações podem ser evitadas com cuidado. Por exemplo, a aspiração pode ser minimizada pelo posicionamento do paciente em decúbito elevado e pela monitorização dos resíduos gástricos, que devem ser geralmente imferiores a 150 mL, ainda que alguns autores defendam abordagem mais agressiva, como tolerância de resíduos variando de 300 a 400 mL.

Muitos estudos de alimentação enteral são dificultados pela alta prevalência de intolerância gastrointestinal, levando à administração inadequada de proteínas e calorias. Essa intolerância, particularmente aquela atribuída ao aumento do volume de resíduos gástricos, pode afetar até 60% dos pacientes. Várias tentativas foram testadas para melhorar o esvaziamento gástrico em pacientes criticamente doentes, como o uso de agentes pró-cinéticos, como metoclopramida ou eritromicina. Outra estratégia proposta como meio de ultrapassar a região do íleo gastroduodenal é a alimentação pós-pilórica. Os tubos de alimentação nasoentérica podem ser colocados com sua ponta posicionada no duodeno ou no jejuno, por orientação fluoroscópica ou por manipulação e visualização endoscópicas. A hipótese é, de que o jejuno pode ser mais tolerante à alimentação contínua e, administrando-se a dieta além do ligamento de Treitz, diminui-se o risco de aspiração. Entretanto, quando estudadas essas supostas vantagens em ensaios randomizados e prospectivos, não parece haver nenhuma diferença em comparação às práticas de alimentação intragástrica. De fato, quando estudados os pacientes que receberam alimentação marcada radioativamente,[46] a regurgitação dos alimentos infundidos além do piloro e a incidência de aspiração ou pneumonia clinicamente definida não eram diferentes daquelas dos pacientes nos quais a dieta era infundida no estômago. Parece razoável assumir que, na maioria das vezes, apesar de a extremidade do tubo localizar-se pré ou pós-piloricamente, como todos os tubos são introduzidos por via nasal, o esfíncter esofágico inferior é mantido aberto, sendo este, provavelmente, o mecanismo mais importante para permitir a aspiração.

No que diz respeito à tolerância alimentar, também não parece haver benefício evidente atribuível à alimentação pós-pilórica. Quando são seguidos protocolos de progresso agressivo, os pacientes alimentados por via nasogástrica, embora com volumes gástricos residuais maiores, recebem quantidades equivalentes de nutrição enteral quando comparados àqueles alimentados por via nasojejunal. Esse achado foi confirmado em dois ensaios prospectivos e randomizados distintos abrangendo 180 pacientes.[47,48] Por outro lado, em pacientes no pós-operatório de trauma, Montecalvo e cols.[49] mostraram que os que receberam alimentação jejunal atingiram porcentagem significativamente maior de sua meta calórica diária quando comparados àqueles alimentados por via gástrica. Dessa forma, ainda que o conceito de alimentação pós-pilórica permaneça controverso, parece razoável obter acesso pós-pilórico em pacientes com indicações específicas, como naqueles que sofrem de gastroparesia significativa ou apresentam pancreatite grave (veja adiante). Esse acesso pode ser facilmente obtido no momento da operação direcionado ao processo primário da doença, quando uma jejunostomia de alimentação bem realizada previne a maioria dos riscos de aspiração e antecipa íleo gástrico, em caso de sepse.

Gastrostomia

Se for necessário acesso de longo prazo ao estômago, pode-se realizar gastrostomia permanente. Esse objetivo pode ser alcançado pela técnica aberta ou percutânea, utilizando os métodos endoscópico, radiológico ou laparoscópico. A gastrostomia de Stamm, que requer incisão pequena da laparotomia, é a técnica mais amplamente utilizada para a inserção do tubo gástrico. A sedação inalatória ou, em muitos casos, intravenosa, com anestesia local em pacientes acordados, são métodos anestésicos aceitáveis para esse procedimento.

Nos últimos anos, a técnica de gastrostomia endoscópica percutânea (GEP) tornou-se o procedimento de escolha para muitos pacientes porque, em geral, apresenta menores custos e morbidade, ainda que alguns estudos indiquem que a gas-

trostomia aberta e a GEP têm risco perioperatório equivalente. A necrose da parede gástrica, atribuída ao excesso de tensão, é uma complicação reconhecida, mas evitável, da gastrostomia percutânea. Tubos gástricos percutâneos também podem ser posicionados pelo radiologista-intervencionista e, ainda que aparentemente menos invasiva que outros procedimentos para a realização de gastrostomia e utilizada com crescente frequência, essa técnica apresenta na realidade, incidência mais alta de complicações e maior necessidade de revisão aberta quando comparada aos procedimentos cirúrgicos ou endoscópicos. Por outro lado, para pacientes moribundos ou aqueles que necessitam de drenagem gástrica sem nenhuma perspectiva cirúrgica atraente (p. ex., na obstrução intestinal, em virtude de carcinomatose terminal), a técnica radiológica pode ser a solução ideal. Um fator importante que limita a realização de gastrostomia percutânea é o antecedente de operação no abdome superior, com potencial de aderências e estruturas como o colo interpostos entre o estômago e a parede abdominal. A perfuração do colo, que pode passar despercebida por muitos dias, representa complicação bem descrita de todas as técnicas percutâneas. Nessa circunstância, pode ser realizada gastrostomia de Stamm por meio de incisão no quadrante superior esquerdo. Outro inconveniente dos tubos de gastrostomia de todos os tipos é que geralmente não ficam em uma posição pendente, sendo difícil aspirar e avaliar o volume gástrico residual.

Jejunostomia

O acesso do tubo de alimentação ao jejuno ou intestino delgado pode ser obtido pela jejunostomia aberta (no momento da laparotomia ou como procedimento separado), por via percutânea, mediante extensão através de um tubo de gastrostomia existente (geralmente denominado *tubo G-J*), por técnica laparoscópica ou, raramente, como jejunostomia percutânea realizada sob orientação fluoroscópica ou TC pelo radiologista-intervencionista. Este último procedimento apresenta frequência de complicações não definida, mas presumivelmente alta e de valor questionável. As jejunostomias percutâneas verdadeiras (em oposição aos tubos G-J), ainda que, em geral, salvem vidas, são complicadas mais frequentemente do que o desejado por deslocamento, oclusão e obstrução e isquemia intestinais. Como o intestino delgado não acomoda o bolo alimentar, alimentos no jejuno devem ser infundidos de maneira contínua, com atenção aos sinais de intolerância, como distensão abdominal, dor ou sensibilidade abdominais, diarreia ou constipação. No paciente criticamente doente, devem ser utilizadas soluções hipo-osmolares ou, no máximo, iso-osmolares. As soluções hiperosmolares em doenças críticas costumam não ser bem toleradas, pois o intestino está em condições de estresse e, dessa maneira, é mais provável que a administração dessas soluções resulte em pneumatose, necrose, perfuração e, mesmo, em morte.

Tratamento das Infecções do Trajeto do Tubo

Uma complicação comum a qualquer tubo de alimentação percutânea é a infecção crônica ou erosão do trajeto do tubo, uma vez que este atravessa a parede abdominal. Como indicado anteriormente, a tração excessiva, particularmente no caso de GEP, pode induzir necrose da parede gástrica e perfuração livre do estômago. Mais comumente, os pacientes podem apresentar drenagem crônica, eritema ou formação excessiva de tecido de granulação, com sangramento intermitente. Fatores que contribuem para esses fenômenos são movimentação excessiva do tubo, escolha do material do cateter (sendo o látex menos desejável que o silicone) e colonização bacteriana crônica. Higiene simples e tratamento antibacteriano diário são, em geral, suficientes.

Fórmulas Entéricas e Técnicas para a Progressão Alimentar

A mortalidade decorrente de alimentação enteral resulta de aspiração ou, como indicado anteriormente, por vezes, de alimentação hiperosmolar. Os pacientes devem receber infusões contínuas com a infusão intermitente embolo reservada para situações especiais. Para evitar refluxo e aspiração, os pacientes devem ser mantidos em decúbito com ângulo de 30 graus, uma vez que pode ocorrer refluxo mesmo com infusão pós-pilórica. Em geral, não existe protocolo para a progressão da alimentação enteral. Para a alimentação gástrica, primeiro aumenta-se a osmolalidade e, em seguida, o volume, geralmente começando com soluções ligeiramente hipoosmolares. Mais comumente, as dietas são iniciadas com 10 a 20 mL por hora, e o volume gástrico residual é observado a cada 4 ou 6 horas.

Desde que os volumes residuais gástricos permaneçam menores que 100 a 150 mL, a dieta progride em incrementos de 10 a 20 mL até que o objetivo seja alcançado. Infelizmente, esse protocolo conservador frequentemente resulta em interrupção desnecessária da dieta, levando a fornecimento de nutrição vagaroso ou inadequado. Vários pesquisadores obtiveram melhores resultados quando as dietas progrediam mais agressivamente, seguindo-se protocolos padronizados que determinam regras para progressão e interrupção delas. Essas técnicas, que toleram volumes gástricos residuais tão elevados quanto 250 a 300 mL e aumentam as taxas de infusão em incrementos de 20 mL a cada 2 a 4 horas, não resultaram em índices mais significativos de complicações ou consequências adversas. Se a administração ocorrer no intestino delgado, o volume aumenta primeiro, depois a osmolalidade. A maioria dos pacientes não tolera infusão, no intestino delgado, de dieta enteral contendo mais do que 300 a 400 mOsm, em especial quando criticamente doentes. Evita-se a desidratação pelo aumento cuidadoso da osmolalidade e pelo uso de caolim-pectina (kaopectato) e opioides, com o objetivo de diminuir a diarreia, assim como pela adição de água livre. Pneumatose, necrose intestinal, perfuração e mortalidade geralmente ocorrem quando a nutrição hiperosmolar persiste na presença de diarreia volumosa ou quando o suprimento sanguíneo para o intestino é inadequado (o chamado intestino desafiado), em decorrência de débito cardíaco reduzido ou doença vascular aterosclerótica.

Fórmulas Entéricas

Muitos produtos entéricos diferentes estão disponíveis, e praticamente todos são hiperosmolares (Tabela 7-5). A maioria das fórmulas fornece 1 kcal/mL, ainda que as mais calóricas (1,5 a 2 cal/mL) também estejam disponíveis, permitindo menores volumes de administração. Essas fórmulas de alta densidade tendem a apresentar proporções maiores de gordura e relativamente menos proteína (p. ex., Nepro, uma fórmula otimizada para insuficiência renal). Para pacientes com função intestinal normal, uma dieta enteral, de baixo custo, análoga à alimentação liquidificada (como um hidrolisado) é bem tolerado. Alguns produtos possuem vários níveis de complexidade, desde oligopeptídeos a aminoácidos individuais. A fonte de carboidratos varia da dextrose a amidos complexos, estes últimos resolvendo um grave problema na alimentação enteral — a hiperosmolalidade. Dietas modulares são aquelas em que os componentes proteicos, a gordura e os carboidratos podem ser fornecidos individualmente. Em pacientes com função intestinal relativamente normal, dietas elementares (p. ex., Vivonex) parecem não apresentar vantagem sobre os hidrolisados. Formulações elementares (p. ex., dipeptídeos e oligopeptídeos) podem ser mais eficientemente absorvidas em pacientes que sofrem da síndrome do intestino curto ou naqueles com diarreia crônica,

Tabela 7-5 Produtos da Nutrição Enteral

DESCRIÇÃO	PRODUTO							
	Criticare HN	Vivonex TEM	Peptamen VHP	Impact c/ Fibras	Impact	Respalor	Nepro	Promod (100 g)
Calorias (kcal/mL)	1,06	1,00	1,0	1,00	1,00	1,52	2,00	424
Proteínas (g/L)	38 (14,4%)	38,2 (15%)	62,5 (25%)	56 (22%)	56 (22%)	75 (20%)	70 (14%)	76 (72%)
Carboidratos (g/L)	220 (81%)	206 (82%)	104,5 (42%)	133 (53%)	130 (53%)	146 (40%)	215 (43%)	10 (10%)
Gordura (g/L)	5,3 (4,5%)	2,8 (3%)	39 (33%)	28 (25%)	28 (25%)	68 (40%)	96 (43%)	9 (19%)
Gordura como MCT (%)	0	0	70%	27%	27%	30%	0%	0
Osmolalidade (mOsm/L)	650	630	300 sem sabor/ 430 com sabor	375	375	400	665	–
Água livre (mL/L)	850	853	840	868	853	770	699	–
Sódio (mEq/L)	27	20	24	48	48	55	37	10
Potássio (mEq/L)	34	20	38	33	36	38	27	25
Cálcio (mg/L)	530	500	800	800	800	1.000	1.370	607
Fósforo (mg/L)	530	500	700	800	800	1.000	695	500
Magnésio (mg/L)	210	200	300	270	270	400	215	–
Vitamina K (mg/L)	131	22	50	67	67	84	85	–
Fibras da dieta (g/L)	0	0	0	10	0	0	0	–
Vol. para 100% DRI (mL)	1.890	2.000	1.500	1.500	1.500	1.000	947	NA
Comentários	Aminoácidos e peptídeos elementares, prontos para administra-ção, sem glúten nem lactose	Aminoácidos e pepídeos elementares, administração oral ou por tubo, 4,9 g/L de glutamina, requer mistura, sem glúten nem lactose	Elevada em proteínas semielemen-tais, administração oral ou por tubo, 4,6 g/L de glutamina, sem glúten nem lactose	Alimentação imuno-reforçadora por tubo para tratamento crítico; com fibra, grande quantidade de proteína de óleo de peixe, RNA, arginina; sem glúten nem lactose	Ver Impact (sem fibra)	Para falência respiratória (pouco carboidrato, volume restrito), administração oral ou por tubo, sem glúten nem la ctose	Para insuficiência renal (poucos de eletrólitos, Mg, Pi; volu me restrito), administração oral ou por tubo, sem glúten nem lactose	Suplemento de proteína, sem glúten, pouco resíduo; 4,5 g/100 g de lactose
Sabores	Sem sabor	+ Pacotes de sabor	+ Pacotes de sabor	Sem sabor	Sem sabor	Baunilha	Baunilha, Pecã	NA
Custo por 1.500 kcal	$ 13,50	$ 13,80	$ 23,50	$ 27,00	$25,50	$ 3,16	$ 4,90	–
Calorias (kcal/mL)	1,01	1,52	1,01	1,06	1,0	1,0	1,20	2,00

Continua

Tabela 7-5 Produtos da Nutrição Enteral - cont.

	PRODUTO							
DESCRIÇÃO	**Criticare HN**	**Vivonex TEM**	**Peptamen VHP**	**Impact c/ Fibras**	**Impact**	**Respalor**	**Nepro**	**Promod (100 g)**
Proteínas (g/L)	43 (17%)	61 (16%)	61 (24%)	44 (17%)	62,5 (25%)	62,5 (25%)	54 (18%)	75 (15%)
Carboidratos (g/L)	170 (67%)	190 (50%)	139 (55%)	123 (46%)	130 (52%)	138 (50%)	156(52%)	200 (40%)
Gordura (g/L)	18 (16%)	57 (34%)	23 (21%)	45 (37%)	26 (23%)	28 (25%)	40,8(30%)	102 (45%)
Gordura como MCT (%)	0	0	0	40	29	29	20	30
Osmolaridade (mOsm/L)	590	630–670	650	310	340	380	450	640
Água livre (mL/L)	840	780	850	850	830	830	810	710
Sódio (mEq/L)	24	37	40	40	43	57	33	35
Potássio (mEq/L)	43	38	54	41	51	51	40	43
Cálcio (mg/L)	1.270	850	1.010	850	1.200	1.200	1.250	1.010
Fósforo (mg/L)	1.060	850	930	850	1.200	1.200	1.000	1.010
Magnésio (mg/L)	420	340	380	340	400	400	400	400
Vitamina K (mg/L)	127	68	240	68	80	80	80	250
Fibras (g/L)	0	<4	0	14	0	14	10	0
Vol. para 100% DRI (mL)	1.590	1.180	1.060	1.250	1.000	1.000	1.000	1.000
Comentários	Somente suplemento oral, sem glúten, e lactose	Oral, densa de nutrientes, pode ser usada por tubo, sem glútem e lactose	Nutrição por tubo ou padrão elevado de proteína sem glútem e lactose	Nutrição por tubo padrão com fibra, sem glúten e lactose	Nutrição padrão oral elevado de proteína ou por tubo, sem lactose, glúten, pouco resíduo	Ver Promote com Fibra	Maior caloria (1.2 cal/mL) oral ou por tudo com fibra, sem glúten e lactose	Nutrição oral volume restrito ou por tubo, sem glúten e lactose
Sabores	Baunilha, chocolate, morango	Baunilha, chocolate, morango	Baunilha, chocolate	Sem sabor	Baunilha	Baunilha	Muitos	Baunilha
Custo por 1.500 kcal	$1,20	$0,80	$1,20	$3,40	$3,40	$3,40	$2,60	$2,10

TCM, triglicerídeo de cadeia média; DRI, recomendações diária de ingestão.

ainda que essa ideia não esteja comprovada. Finalmente, um progresso recente é a formulação de soluções para tubos de alimentação com propriedades que melhoram potencialmente o sistema imune (p. ex., Impact) que é assunto que será discutido adiante (ver Controvérsias em Nutrição Artificial).

Alimentação Parenteral

Quando a alimentação enteral é pouco tolerada ou impossível de ser realizada, a nutrição parenteral administrada com segurança é a única alternativa (Quadro 7-3). Se a via parenteral for escolhida, a NPT concentrada (> 900m Osm/L) fornecida através de veia central de grande calibre (denominada *NPT central*), com a extremidade do cateter na veia cava superior, é o método preferido. As fontes potenciais de calorias (isto é, carboidratos, lipídeos e proteínas) foram discutidas em detalhes anteriormente. Na ausência de acesso central, uma fórmula menos concentrada (dextrose não excedendo 5%) pode ser infundida através de veia periférica (denominada *NPT periférica*). Este último método geralmente só é usado em período curto (4 a 7 dias) e fornece calorias de maneira subótima, ainda que a perda de nitrogênio possa ser retardada. Se forem acrescentados lipídeos (250 a 500 mL de emulsão diária de 20%), e até 3 litros de solução diluída puderem ser tolerados, a NPT periférica pode satisfazer às necessidades calóricas diárias. Entretanto, as necessidades de pacientes doentes raramente são satisfeitas por essa técnica, e nenhum ensaio clínico atribuiu, até o momento, qualquer benefício ao uso rotineiro da alimentação intravenosa periférica. Como discutido anteriormente, existem evidências experimentais para justificar o fornecimento de aminoácidos (hipocalórico) e dextrose a 5% ou glicerol com o intuito de minimizar a quebra de nitrogênio durante períodos limitados. Entretanto, em um ensaio europeu, por Culebras e cols., a infusão limitada a 14 horas de aminoácidos e dextrose a 5%, após operações de gravidade moderada, não demonstrou melhora no balanço de nitrogênio.

Quadro 7-3 Indicações da Nutrição Parenteral

Terapia Primária

Eficácia demonstrada*
- Fístulas gastroenterocutâneas
- Insuficiência renal (necrose tubular aguda)
- Síndrome do intestino curto
- Queimaduras agudas
- Insuficiência hepática (descompensação aguda superimposta à cirrose)

Eficácia não demonstrada
- Doença de Crohn
- Anorexia nervosa

Terapia de Suporte

Eficácia demonstrada*
- Enterite aguda por radiação
- Toxicidade aguda por quimioterapia
- Íleo prolongado
- Perda de peso preliminar a operação de grande porte

Eficácia não demonstrada
- Antes de operação cardíaca
- Suporte respiratório prolongado
- Perdas significativas por feridas

Áreas sob Investigação Intensa

Pacientes com câncer
Pacientes com sepse

*Isso indica que ensaios prospectivos e randomizados ou investigações semelhantes sugeriram que esse tipo de intervenção nutricional levou à mudança (melhora) nos resultados.

Abordagem Prática para o Cálculo da Fórmula Parenteral Ideal

Considerações Físico-Químicas

Atualmente, a maioria das soluções de NPT é administrada como mistura total de nutrientes (MTN ou solução 3 em 1), com as emulsões lipídicas incorporadas à solução final, em oposição ao método mais antigo de uma infusão à parte de lipídeos. O protocolo MTN é clinicamente vantajoso porque:

1. Limita o número de violações ao cateter venoso central e a possibilidade de contaminação
2. Produz um ambiente hiperosmolar na solução MTN que protege contra o crescimento bacteriano
3. Permite infusão contínua, garantindo administração lipídica segura (< 0,11 g/kg por hora)

A NPT geralmente é formulada na farmácia, utilizando soluções concentradas estocadas, que podem limitar a variação que se pode atingir das concentrações de solutos individuais. Esses fatores frequentemente levam à necessidade de volumes maiores de solução a serem infundidos do que parecia inicialmente. Por exemplo, as soluções estocadas comuns correspondem a 70% de dextrose, 10% a 20% de aminoácidos e 20% de lipídeos. Consequentemente, para 1 litro de solução sem gordura, as concentrações máximas atingíveis são 7% de aminoácidos (70 g/L) e 21% dextrose (210 g/L). Essas quantidades tornam-se ainda menores quando a gordura é adicionada à mistura 3 em 1. Além disso, o farmacêutico deve levar em consideração a estabilidade físico-química da solução 3 em 1 no que concerne ao efeito dos aditivos minerais e da proporção relativa das fontes calóricas na estabilidade da emulsão lipídica e na solubilidade final (Tabela 7-6).

Estimativa das Necessidades Energéticas

Em uma seção anterior (ver Avaliação Nutricional), foram descritas várias maneiras para estimar as necessidades energéticas, como a calorimetria indireta, o uso do peso corpóreo ideal e o cálculo por métodos-padrão, como a equação de Harris-Benedict. A determinação do gasto de energia em repouso, ou taxa metabólica basal (TMB) em função da equação de Harris-Benedict, baseia-se nas seguintes fórmulas:

$$\text{TMB masculina} = 66 + (13{,}7 \times \text{peso em kg}) + (5 \times \text{alt. em cm}) - (6{,}8 \times \text{idade em anos})$$

$$\text{TMB feminina} = 65{,}5 + (9{,}6 \times \text{peso em kg}) + (1{,}7 \times \text{alt. em cm}) - (4{,}7 \times \text{idade em anos})$$

O peso utilizado nesse cálculo equivale ao peso atual do indivíduo. O valor obtido para a TMB deve, então, ser corrigido para a atividade normal, como deambulação e trabalho de respirar (+15%), e para o estresse. O gasto calórico adicionado, ou fator de estresse relevante para um paciente no pós-operatório não complicado, é de 10%; para peritonite, de 10% a 30%; para sepse, falência respiratória ou trauma, de 30% a 50%; e, em queimaduras, as necessidades calóricas podem ser 50% a 100% maiores do que o normal. Outros fatores de estresse são febre (hipertermia), para a qual cada 1°C de incremento da temperatura corpórea gera 5% a 8% de aumento na TMR, e

Tabela 7-6 Suplementação Adicional Permitida (University of Cincinnati Hospital Cincinnati, Ohio)*

ADICIONAIS	PRODUTOS DISPONÍVEIS (INJEÇÃO)	MÁXIMO PERMITIDO, TOTAL POR LITRO
Cálcio	Gliconato de cálcio Cloreto de cálcio	9 mEq
Magnésio	Sulfato de magnésio	12 mEq
Fosfato	Fosfato de sódio Fosfato de potássio	15 mmol
Potássio	Cloreto de potássio Acetato de potássio	80 mEq
Sódio	Cloreto de sódio Acetato de sódio	Tolerância do paciente e/ou o necessário
Cloro	Cloreto de sódio Cloreto de cálcio Cloreto de potássio	Limitado pela quantidade de cátions
Acetato	Acetato de sódio Acetato de potássio	Limitado pela quantidade de cátions
Insulina	Insulina regular	100 unidades (de acordo com a glicemia da ponta do dedo)

*Alguns pontos importantes: (1) Os sais de bicarbonato não devem ser adicionados a formulações de nutrição parenteral, pois geram algumas incompatibilidades e são ineficientes dessa maneira. (2) Os Agentes medicinais não mencionados não devem ser misturados ou administrados com formulações de nutrição parenteral, a menos que existam dados compatíveis. (3) A suplementação com fosfato deve ser solicitada em termos de milimols (mmol) de fosfato. O fosfato está disponível somente como sal de sódio ou de potássio e, quando o sal de potássio é utilizado para "adicionar" fosfato, não deve exceder a concentração máxima de potássio permitida (isto é, 80 mEq).

condições de perda de calor não controlada, dor, privação do sono e ansiedade (Fig. 7-7).

As necessidades calóricas para a administração da NPT também podem ser estimadas utilizando-se valores normativos, isto é, o peso corpóreo e o parâmetro aceito de 25 a 35 kcal/kg por dia para a taxa de infusão calórica. Este último método é seguro e fácil, além de ser mais comumente utilizado na prática clínica. Entretanto, como os pacientes podem estar abaixo ou acima de seu PCI (como definido em Avaliação Nutricional, anteriormente), deve-se ter um método de escolha de um peso apropriado que será utilizado para calcular os objetivos nutricionais. Este peso é denominado *peso de alimentação*, sendo calculado, a princípio, pela determinação do PCI, como encontrado em tabelas padronizadas ou estimado pelas equações fornecidas anteriormente. Segundo, o PCI é comparado ao peso corpóreo atual (PCA). Comparando-se o PCI ao PCA:

- Se o paciente está abaixo do peso, utilize o PCA como peso de alimentação.
- Se o paciente é obeso (PCA é > 120% do PCI), adicione, então, 25% da diferença entre o PCA e o PCI ao PCI como peso de alimentação.
- Se não existir peso confiável disponível, utilize o PCI isoladamente.

Formulação da Solução de NPT

Para o cálculo do conteúdo calórico da NPT, a glicose contém 3,4 kcal/g, proteínas, 4 kcal/g, e gorduras, 9 kcal/g. Em geral, as necessidades mínimas de fluidos na ausência de perdas gastrointestinais ou outras equivalem a 25 a 35 mL/kg por dia. Utilizando o exemplo de uma pessoa de 70 kg como peso de alimentação, primeiro calcula-se o objetivo calórico total e a proporção contribuída por proteína, assim:

Quilocalorias totais (25-35 kcal/kg/dia): 30 × 70 = 2.100 kcal

Proteínas (1,5 g/kg/dia): 1,5 × 70 = 105 g de aminoácidos

1. Para a NPT formulada sem lipídeos (solução 2 em 1):

    Quilocalorias totais = 2.100 kcal

    Calorias de aminoácidos = 105 g × 4 kcal/g = 420 kcal

    Calorias remanescentes = 2.100 – 420 = 1.680 kcal

    Então complete a diferença com dextrose:

    1.680 kcal ÷ 3,4 kcal/g = 494 g de dextrose

    Entretanto, lembre-se que o limite para infusão segura é 400 g/24 horas, conforme demonstrado por Wolfe (ver anteriormente).

2. Para a NPT formulada com lipídeos (solução 3 em 1):

    Quilocalorias totais = 2.100 kcal

    Fornecer 20% do total de calorias como

    Lipídeos = 2.100 × 0,2 = 420 kcal

    Então:

    420 kcal ÷ 9 kcal/g = 47 g de lipídeos

    Calorias de aminoácidos:

    105 g × 4 kcal/g = 420 kcal

    Calorias remanescentes:

    2.100 – 420 – 420 = 1.260 kcal

    Então, complete a diferença com dextrose:

    1.260 kcal ÷ 3,4 kcal/g = 370 g de dextrose

    Volume final (para solução 3 em 1 com concentração máxima):

    Aminoácidos (solução-estoque de 10%): 105 g = 1.050 mL

    Dextrose (solução-estoque de 70%): 370 g = 528 mL

    Lipídeos (solução-estoque de 20%): 47 g = 235 mL

    Volume total = 1.813 mL/dia

As concentrações finais (água/vol) apresentam 5,8% de aminoácidos, 20,4% de dextrose e 2,6% de lipídeos.

Para pacientes criticamente doentes, que podem apresentar necessidades calóricas muito maiores ou que precisem de ajuste preciso do conteúdo de glicose ou de aminoácidos na solução de NPT, é importante facilitar a prescrição pelo clínico de NPTpersonalizada como já descrito, se necessário. Por outro

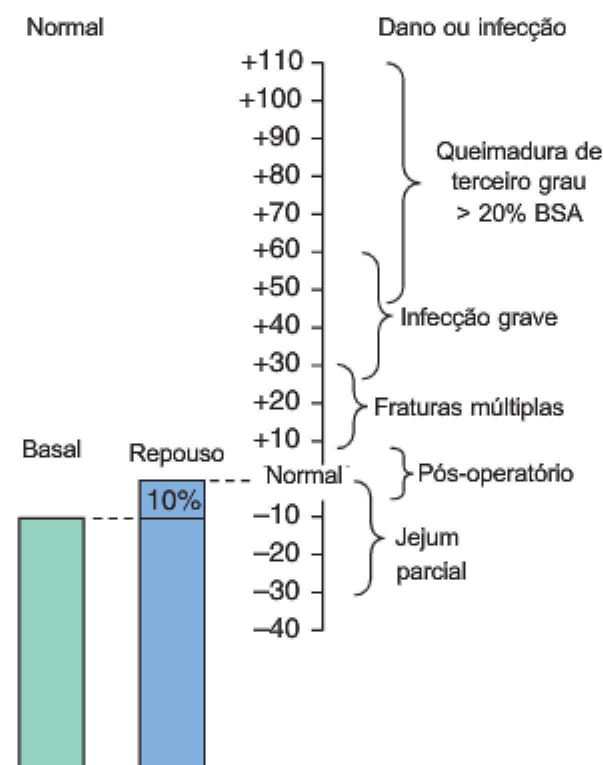


Figura 7-7 **O aumento no gasto energético em repouso evidenciado durante a fase catabólica aguda no trauma ou na infecção, em comparação à diminuição durante o jejum parcial. BSA, área da superfície corpórea.** (De Kinney JM: The application of indirect calorimetry to clinical studies. In Kinney JM [ed]: Assessment of Energy Metabolism in Health and Disease. Columbus, OH, Ross Laboratories, 1980.)

lado, no cenário hospitalar, a maioria dos fornecedores possui experiência mínima em administrar NPT. Por essa razão e para evitar ineficiência e gastos desnecessários causados por formulação inapropriada da NPT, nossa instituição implementou a solução da NPT padrão fundamentada no peso (Fig. 7-8). Assumem-se os valores de 25 kcal/kg por dia para quilocalorias totais e de 1,5 g/kg por dia para aminoácidos, e uma fórmula 2 em 1 não lipídica e outra 3 em 1 contendo lipídeos (2% de lipídeos, ou 18% das calorias totais de lipídeos) são fornecidas, para variações de 10 kg de peso. O formulário de pedido também fornece sugestão para o progresso calórico (veja adiante), e o processo completo foi computadorizado, atualmente, em formato web/HTML. Para indivíduos que desejam mais calorias, os pedidos podem e devem ser ajustados para cima. Em muitas instituições, realiza-se prática bastante semelhante, para padronizar o pedido de NPT. Uma solução uniforme, com concentração máxima, é fornecida, por exemplo, para fórmulas 2 em 1, 7% de aminoácidos e 21% de dextrose, com fornecimento calórico individualizado pela variação contínua da taxa de infusão (*versus* os incrementos descritos passo a passo anteriormente). Esta última prática pode minimizar o desperdício de soluções (Fig. 7-9).

Escala de Progressão

O aspecto mais importante da administração de NPT é assegurar que seja realizada de maneira segura, evitando o surgimento de hiperglicemia e distúrbios metabólicos (Tabela 7-7). Em nossa instituição, no primeiro dia, a NPT é iniciada como uma solução inicial, que fornece 70 g de aminoácidos e 150 g de dextrose em 1.000 mL. A tolerância à infusão é cuidadosamente monitorizada para avaliação da glicemia a cada 6 horas, eletrólitos diários e avaliação dos sinais de sobrecarga de volume. Se bem tolerada, a solução progride para a fórmula do dia 2, que compreende 70 g de aminoácidos e 210 g de dextrose. No terceiro dia, a proteína atinge os níveis pretendidos, são acrescentados lipídeos, se desejado, e a dextrose aumenta gradualmente por meio de incrementos de 50 g a 100 g por dia. Se a glicemia alcançar níveis maiores que 150 mg/dL, o conteúdo de dextrose da NPT não aumenta até que o controle glicêmico esteja assegurado. Em instituições que usam solução-padrão única, a infusão inicial pode começar com 40 mL por hora e progredir em incrementos diários de 20 mL por hora até que seja alcançado o nível de fornecimento calórico desejado.

Administração de Insulina

Todos os pacientes que iniciam NPT devem receber regime de administração subcutânea de insulina regular ou, em alguns casos, infusão de insulina regular intravenosa. A escolha depende do requerimento basal de insulina do paciente (p. ex., diabetes melito concomitante) e da presença de fatores que levam à resistência à insulina (como esteroides, estresse), juntamente ao nível disponível de cuidados de enfermagem. Em geral, é seguro adicionar inicialmente 10 unidades de insulina regular a cada saco de NPT, pois essa dose encontra-se abaixo da taxa basal de produção de insulina pelas células β-pancreáticas e determinada quantidade de insulina será eliminada em razão da ligação inevitável a componentes do plástico do equipamento de infusão. A chave para a manutenção da glicemia na faixa normal consiste nas seguintes medidas:

1. Nunca aumente a quantidade de dextrose na solução de NPT até que a glicemia esteja bem controlada (*i.e.*, < 150 mg/dL).
2. Determine a quantidade de insulina administrada por via subcutânea ao longo das 24 horas anteriores e adicione 1/2 a 2/3 dessa quantidade a cada nova solução de NPT para as 24 horas seguintes.
3. Quando progredir o conteúdo de dextrose na solução de NPT, aumente a concentração de insulina proporcionalmente. Por exemplo, se uma solução de NPT contém 200 g de dextrose e 10 unidades de insulina e a dextrose será aumentada para 300 g, adicione 15 unidades de insulina à solução. Seja rápido em converter para uma infusão contínua de insulina se for difícil controlar o uso de insulina subcutânea, especialmente nos casos de doenças críticas.

É importante lembrar que a insulina adicionada à solução de NPT deve abranger somente a dextrose na NPT. A insulina não deve ser utilizada para tratar a glicemia aumentada decorrente de outras fontes de dextrose, como aquelas provenientes de uma fórmula alimentar enteral administrada em concomitância. Por exemplo, se a alimentação enteral for interrompida por qualquer razão, o paciente estará em risco de desenvolver hipoglicemia pelo excesso de insulina na solução de NPT.

Monitorização Obrigatória durante a Nutrição Intravenosa

É importante monitorizar alguns parâmetros no paciente que recebe alimentação intravenosa, para assegurar a tolerância e para, potencialmente, testemunhar uma resposta benéfica (p. ex., ganho de peso apropriado). Esses parâmetros são monitorizados pela observação clínica e análise sanguínea:

Parâmetros clínicos: balanço dos fluidos diários, peso corpóreo, evidência de infecção

Laboratório:

No início: eletrólitos, ureia, creatinina, glicose, cálcio, magnésio, fosfato inorgânico, função hepática (bilirrubina, alanina transaminase, aspartato

1954-0711-0279

Centro Médico Beth Israel Deaconess

Guia de Nutrição Parenteral Central de Adultos (NPT)

As guias devem ser enviadas por fax para a Farmácia diariamente por até 13 horas.
A guia PN é para ser usada com tempo de parada automático de 24 h.

☐ **DIA 1–2 / NPT INICIANTE**
Uma formulação de nutrição parenteral-padrão que pode ser utilizada inicialmente enquanto se avalia a glicose e o volume de tolerância

Aminoácidos 70 g
Dextrose 150 g
Volume total 1.000 mL (fornecendo 800 kcal)

☐ **DIA 2 E/OU ADIANTE: NPT INTERMEDIÁRIA**
Uma formulação de NPT avançada para pacientes que demonstraram tolerância à glicose no 1º dia de NPT. Se o paciente demonstrar tolerância a esta NPT, poderá ser levado ao objetivo com uma fórmula Padrão Central ou continuar com esta formulação por até 10 dias, sem consequências clínicas adversas.

Aminoácidos 70 g
Dextrose 210 g
Volume total 1.000 mL (fornecendo 1.000 kcal)

DIA 3 E/OU ADIANTE: NPT FÓRMULAS-PADRÃO CENTRAL:
TAs NPT Padrão Central são fórmulas de nutrição parenteral baseadas no peso do paciente, fornecendo 1,5 g/kg/dia e 25 kcal/kg/dia. Selecione tanto a fórmula 2 em 1 (aminoácido/dextrose) quanto a fórmula de "combustível misto" 3 em 1 (aminoácido/dextrose/lipídeos), baseadas na alimentação no peso calculada de acordo com peso *(Veja o verso para o cálculo. Em torno de 10 kg)*. Para pacientes com um peso de alimentação calculado maior que 80 kg ou para pacientes obesos (PCI maior que 130%), consulte a Equipe de Suporte Nutricional para recomendações específicas.

NPT PADRÃO CENTRAL 2-em-1

	Peso de Administração	Volume de NPT	Aminoácido (g/d)	Dextrose (g/d)	Kcal/dia
☐	40 kg	1.000	60	223	1.000
☐	50 kg	1.250	75	279	1.250
☐	60 kg	1.500	90	335	1.500
☐	70 kg	1.750	105	390	1.750
☐	80 kg (ou mais)	2.000	120	446	2.000

NPT PADRÃO CENTRAL 3-em-1

	Peso de Administração	Volume de NPT	Aminoácido (g/d)	Dextrose (g/d)	Gordura (g/d)	Kcal/dia
☐	40 kg	1.000	60	170	20	1.000
☐	50 kg	1.250	75	213	25	1.250
☐	60 kg	1.500	90	255	30	1.500
☐	70 kg	1.750	105	298	35	1.750
☐	80 kg (ou mais)	2.000	120	340	40	2.000

NPT NÃO-PADRÃO: **Recomenda-se Consulta ao Suporte Nutricional. Veja o verso para recomendações gerais. Para pacientes com insuficiência hepática e/ou renal, pode-se necessitar de restrição de volume e proteína.**

☐ Volume _____ mL/d Aminoácido _____ g/d 50% Cadeia ramificada AA _____ g/d Dextrose _____ g/d Gordura _____ g/d

ADICIONAIS DE VITAMINAS:

Vitaminas/Elementos Traço:
Multivitamínicos Parenterais serão adicionados diariamente
Elementos-traço serão adicionados diariamente, a menos que especificado:
☐ Não
Vitamina K 10 mg será adicionada a cada segunda-feira, a menos que especificado:
☐ Não

☐ **Eletrólitos-padrão**
Quantidade total abaixo será adicionada por dia.
Na 70 mEq
K 40 mEq
Ca 9 mEq
Mg 10 mEq
Cl 40 mEq
Ac 30 mEq
PO_4 30 mM

☐ **Eletrólitos não padrão**
Designe quantidade a ser adicionada por dia.
NaCl _____ mEq (60–150 mEq/dia)
NaAc _____ mEq (conf. necessária)
$NaPO_4$ _____ mEq (30–60 mEq/dia)
KCl _____ mEq (60–100 mEq/dia)
KAc _____ mEq (conf. necessária)
KPO_4 _____ mEq (conf. necessária)
$MgSO_4$ _____ mEq (10–20 mEq/dia)
CaGluc _____ mEq (10–20 mEq/dia)

☐ **Outros Adicionais**
Veja o verso para recomendações gerais.
Heparina _____ unidades
(faixa comum: 3.000 a 6.000 unid./dia)
Rantidina _____ mg
Insulina _____ unidades
(Regular Humana)
Zinco _____ mg
Outros _____

OPÇÃO DE ÍNDICE
☐ Volume total de solução por 24 horas. Taxa de infusão contínua determinada pela farmácia. Veja rótulo da NPT.
☐ Ciclar por _____ h Começar ____ às:
Diminuir índice para _____ mL/h ____ às: _ __ Parar às: Ligar e encher a linha com _____ unidades de heparina.

Data: _____ Assinatura do Médico _____ Bip: _____
Hora de envio: _____ por _____

Branco - ARQUIVO MÉDICO Amarelo - FARMÁCIA

Figura 7-8 Formulário de requisição de nutrição parenteral utilizado no Beth Israel Medical Center Deaconess, Boston, MA.

transaminase, fosfatase alcalina), triglicerídeos, albumina, tempo de protrombina

A cada 6 a 12 horas: glicose, geralmente nos primeiros 3 a 5 dias ou até atingir a estabilidade

Diário até a estabilidade: eletrólitos, ureia, creatinina, glicose, cálcio, magnésio, fosfato

Semanalmente: função hepática, triglicerídeos, albumina, tempo de protrombina

Problemas com o Cateter na Nutrição Parenteral

Existem muitos tipos diferentes de cateteres venosos para infusão central, e a escolha do mais apropriado para cada paciente depende de muitos fatores. Enfatizamos aqui os aspectos particularmente relevantes nos pacientes em NPT. O ponto mais importante é a segurança do paciente. Portanto, é de fundamen-

UNIVERSITY OF CINCINNATI HOSPITAL

GUIA DE PEDIDO DE NUTRIÇÃO PARENTERAL

Prazo máximo para o envio: 9:30 h

Data:__________ Hora: __________

UMC-375, 8/92

PASSO 1: SELECIONE FÓRMULA BASE

A mistura total de nutrientes (TNA) contém: Emulsão de gordura, Dextrose e Aminoácidos.

A não NPA contém: Dextrose e Aminoácidos.

Fórmulas-Padrão:

❏ NPA ❏ Não NPA

Cada litro contém:

Calorias não proteicas: N	119	67
Total kcal/ml	1,1	0,71
Dextrose (15%)	150 gm	
Aminoácido (5%)	50 gm	
Emulsão de gorduras (4%)	40 gm (como TNA)	

MVI-12 (10 mL) e elementos-traço-5 (3 mL) diários

Vit. K 5 mg semanalmente

Eletrólitos-padrão (mEq/L)

Na	K	Ca	Mg	P(mM)	Cl	Acetato
30	18	4,5	5	10	37	55

High Dextrose Formula:

❏ TNA ❏ NÃO-TNA

Cada litro contém:

Calorias não proteicas: N	141	89
Total kcal/ml	1,3	0,88
Dextrose (20%)	200 gm	
Aminoácido (5%)	50 gm	
Emulsão de gorduras (4%)	40 gm (como TNA)	

MVI-12 (10 mL) e elementos-traço-5 (3 mL) diários

Vit. K 5 mg semanalmente

Eletrólitos-padrão (mEq/L)

Na	K	Ca	Mg	P(mM)	Cl	Acetato
30	18	4,5	5	10	37	55

PASSO 2: PEDIDO TOTAL DE ADICIONAIS SE DIFERENTES DOS ACIMA:

Total Na __________ mEq/L

Total K __________ mEq/L

Total Ca __________ mEq/L

Total Mg __________ mEq/L

Total P __________ mM/L

Reg. Insulin________ unidades/L

Outros por litro:

MÁXIMO TOTAL CONC/LITRO

K+	80 mEq
Ca	9,4 mEq
Mg	12 mEq
Phos	15 mM
Ac	80 mEq

ELEMENTOS TRAÇO DIÁRIOS

Zn	3,0 mg
Cu	1,2 mg
Cr	12 mcg
Mn	0,3 mg
Se	60 mcg

PASSO 3: SELECIONE A TAXA DE INFUSÃO:

INFUSÃO EM ______________ mL/h ou Ciclar:_____ mL Volume Total

ASSINATURA DO MÉDICO ______________________________ Nº do PAGER: ______________________

Branco–QUADRO Amarelo–FARMÁCIA

Figura 7-9 Formulário de requisição de nutrição parenteral utilizado no University of Cincinnati Medical Center, Cincinnati, OH. A variedade de soluções minimiza a chance de erro e permite que se lide com praticamente todas as situações metabólicas. São fornecidos os vários conteúdos possíveis de cada solução.

tal importância evitar complicações cirúrgicas relacionadas com a passagem do cateter, bem como prevenir infecções e complicações tardias (p. ex., trombose). Recomendações atuais que auxiliam na prevenção de infecções nosocomiais decorrentes de cateteres venosos centrais estão resumidas em publicação recente dos Centers for Disease Control and Prevention (CDC).[50]

Escolha do Cateter e Fundamentos

Ao escolher um cateter para administração de NPT, a primeira consideração deve ser antecipar a duração da terapia. No paciente internado, o cateter central percutâneo tradicional, introduzido através da veia jugular interna ou da subclávia e frequentemente contendo lumens múltiplos (p. ex., o cateter triplo-lúmen), é mais comum. Conforme o número de lumens aumenta, os índices de infecção elevam-se proporcionalmente, argumentando em favor de um cateter de lúmen único quando utilizado somente para a administração de NPT. Uma tendência mais recente é utilizar um cateter central inserido perifericamente (CCIP), introduzido através da veia basílica, tanto no paciente internado quanto, na terapia a longo prazo, no paciente ambulatorial. Quando avaliados em ensaios controlados, os CCIPs mostram índices de sepse semelhantes aos dos cateteres centrais tradicionais, mas apresentam incidência elevada de complicações locais, como vazamento, tromboflebite e mau posicionamento. Na melhor das hipóteses, o CCIP no paciente ambulatorial apresenta duração de 4 a 6 semanas antes do mau funcionamento ou de se tornar infectado. Portanto, para a administração de NPT por longo período, é necessária uma solução

Tabela 7-7 Sequência Indicada para o Início da Nutrição Parenteral

PARÂMETRO	DIA 1	DIA 2	DIA 3
Volume (mL/24horas)	1.000	1.000-1.500	1.500-2.000
Calorias (% da meta)	50%	75%, pode-se adicionar gordura	100%
Dextrose (g/24h)	100-150	150-200	200-350
Aminoácido (% do total)	50%-100%	100%	100%, checar BUN
Gordura	Não	Talvez	Frequentemente (3-5%, 30-50 g/24h)
Insulina	Administrar separadamente	Adicionar 50% à NPT	Adicionar 50% à NPT

Nota: Eletrólitos devem ser iniciados com baixa variação (total de mEq/24 horas para Na^+ = 40 a 75, K^+ = 10 a 40). A insulina é inicialmente administrada via subcutânea ou de outro modo, porém separadamente da NPT. Metade da necessidade de insulina nas 24 horas anteriores pode ser adicionada à solução da NPT a cada dia até que uma dose estável de insulina na NPT seja alcançada.

NPT: nutrição parenteral total

BUN, ureia sanguinea.

mais duradoura. Os conjuntos disponíveis consistem em cateteres centrais tunelizados no subcutâneo (Hickman, Broviac, Groshong), ou câmaras implantáveis com conteúdo próprio que se conectam ao sistema venoso central (*portacath*). Os cateteres desses conjuntos podem ser inseridos na veia por via percutânea (p. ex., pelas veias subclávia, jugular interna ou femoral) e, então, tunelizados até a saída na pele (ou conectados à câmara *portacath*). Alternativamente, o acesso pode ser obtido por dissecção de veia, por exemplo, da veia cefálica no sulco deltopeitoral, da veia jugular interna ou externa, da veia safena ou de um ramo da veia subclávia na axila.

O princípio para tunelizar o cateter é que o trajeto subcutâneo forme uma barreira para invasão e colonização bacteriana, dificultando, assim, a infecção do trajeto, embora ocorra infecção neste e em outros cateteres, com bacteremia resultante, por via intraluminar. Cateteres tunelizados são preferíveis quando é necessário acesso frequente, ou talvez se for antecipada incidência aumentada de infecção, pois são facilmente removíveis. Entretanto, esses conjuntos são desfigurantes, e é necessário cuidado com o sítio de saída, o que geralmente leva à impossibilidade de tomar banho normalmente ou nadar. Os *portacaths* são completamente subcutâneos e, dessa maneira, não possuem algumas das limitações do *design* do Hickman (melhora na aparência, possibilidade de imergir o corpo completamente). Entretanto, quando usado, esse conjunto requer uma agulha especial (agulha de Hubner), que passa, então, através do diafragma autosselante até a câmara. Se acessado frequentemente, o *portacath* pode apresentar maior índice de infecção e taxa total de falha superior à dos cateteres tunelizados quando utilizado para NPT, em oposição a outros cenários comuns, como quando utilizado para quimioterapia.

Sepse pelo Cateter

A sepse pelo cateter é potencialmente a complicação mais letal em pacientes que recebem NPT.[50] Esse problema associa-se diretamente ao cuidado com o cateter e à incidência de hiperglicemia atribuída à NPT, e pode ser reduzido a um mínimo aceitável de menos de 1% por ano com cuidados aos detalhes, evitando-se cateteres multiuso e realizando-se monitorização metabólica cuidadosa. Os organismos que causam a infecção são, em geral, *Staphylococcus,* (80%) (50:50 *aureus vs. epidermidis*), levedura, (15%) e bactérias Gram-negativas, (5%). Infecções estafilocócicas associam-se, em geral, a cuidados com o cateter, ao passo que as leveduras provavelmente alcançam-no através do intestino. Fatores adicionais que influenciam a incidência de sepse pelo cateter são presença de estoma percutâneo, como colostomia ou traqueostomia, desnutrição preexistente com suscetibilidade maior à infecção, administração de corticosteroides, terapia recente com antibióticos de amplo espectro, quimioterapia concomitante ou neutropenia grave (p. ex., em leucemia aguda). A ausência de protocolo para cuidado do cateter do paciente internado também é importante, pois, quando, na circunstância ideal, existe a abordagem de hiperalimentação e um protocolo rígido, o índice de sepse pode ser tão baixo quanto 0,6%.

Se um paciente em NPT desenvolver febre ou sinais sugestivos de bacteremia, o frasco de NPT deve ser retirado. Devem ser realizadas culturas de sangue aspirado do cateter central e de veia periférica, e é necessário procurar por outras fontes possíveis de febre, como pneumonia, abscesso intra-abdominal, infecção do trato urinário ou infecção de feridas. Se a febre persistir ou as culturas de sangue indicarem cateter infectado, este deve ser removido e a ponta cultivada quantitativamente, rolando-a em placa de ágar. As culturas da ponta são consideradas positivas se houver crescimento demais de 15 colônias de organismos. Se a via percutânea central é simplesmente removida, nessas circunstâncias, ou trocada com fio-guia, dependerá de vários fatores, assim como a decisão de tratar o incidente com antibióticos e por quanto tempo. A fungemia constitui o tipo mais sério de infecção de cateter, com a porta de entrada da *Candida*, o patógeno fúngico mais comum – sendo mais provavelmente o trato gastrointestinal. É importante tratar agressivamente a colonização com leveduras (definida como duas culturas positivas, como urina e pele) nos pacientes criticamente doentes, com fluconazol ou anfotericina, para evitar complicações futuras, como sepse pelo cateter.

No caso de um cateter permanente (Hickman, *portacath*), esses conjuntos podem, por vezes, ser resgatados, no caso de bacteremia confirmada (normalmente por bactérias Gram-negativas), com terapia prolongada com antibióticos, cuja duração é de cerca de 2 semanas. Para pacientes em NPT a longo prazo, que podem ter poucas opções de acesso restantes, em razão de múltiplos cateteres prévios, o resgate torna-se ainda mais atraente. Para culturas de *S. epidermidis* ou de bactérias Gram-negativas, a terapia com antibióticos é efetiva em 60% a 70% dos pacientes. Às vezes, uma camada de fibrina na ponta do cateter pode ser um nicho, e sua dissolução com ativador de plasminogênio tecidual ou urocinase pode ser útil. As infecções do trajeto do cateter podem ser mais difíceis de erradicar. Em geral, se *S. aureus* ou levedura for documentada em hemocultura, deve-se simplesmente remover o cateter e iniciar terapia antimicrobiana intravenosa, pois esses organismos são muito virulentos e perigosos para serem menosprezados. Embora além do escopo deste capítulo, medidas adicionais para evitar

infecção da linha são o uso de cateteres impregnados (p. ex., com prata ou antibióticos) e a técnica do lacre de antibiótico. Esta última consiste em antibióticos em alta concentração, como rifampicina, injetados no cateter quando a infusão é desconectada, como profilaxia ou, em alguns centros, como terapia definitiva para colonização do cateter.

Trombose do Cateter e Outras Complicações

A obstrução do cateter em virtude de um trombo intraluminal ou de rolha de fibrina na ponta do cateter é bastante comum. Esse problema pode ser corrigido, em geral, pela injeção de ativador de plasminogênio tecidual ou urocinase e evitado pela administração profilática a longo prazo de heparina em baixas doses (geralmente 6.000 unidades/saco) ou de varfarina em doses também reduzidas (1 a 2 mg por dia), como se mostrou eficiente em testes randomizados.[51] A trombose de grandes veias (subclávia, veia cava superior) ocorre menos frequentemente, ainda que algumas séries reportem incidência de 5% a 10% de pacientes. Os sinais são intumescimento e/ou dor facial, do pescoço ou membro superior. Quando se suspeita de trombose das grandes veias, o cateter deve ser removido e, após confirmação do diagnóstico, deve-se iniciar terapia trombolítica, seguida por heparina e terapia com varfarina por 6 meses ou indefinidamente.

Outras complicações do cateter incluem pneumotórax, lesões vasculares (lacerações arteriais ou venosas, fístulas arteriovenosas tardias), lesões do plexo braquial, dor crônica, lesão do ducto torácico (nos casos de punção do lado esquerdo), embolismos aéreo e do cateter. Pode ocorrer erosão do cateter para brônquio, átrio direito ou outras estruturas. A trombose venosa séptica é uma complicação potencialmente letal, caso não se obtenham êxito com antibióticos e anticoagulação, a excisão da veia envolvida ou a embolectomia com cateter de Fogarty podem ocasionalmente ser necessárias. O hidrotórax pode resultar de posicionamento inadequado do cateter e da administração de fluidos na cavidade torácica. Essa complicação é particularmente comum em cateteres venosos centrais, percutâneos, temporários triplo-lúmen, que são mais rígidos, em especial quando introduzidos através da veia subclávia esquerda. Esses cateteres devem ter 20 cm de comprimento, ao contrário do cateter de 16 cm, fabricado para o posicionamento no lado direito do tórax ou no pescoço. Se o cateter for muito curto, permitindo, assim, que a ponta termine ou tenha atrito com a parede da veia cava superior, pode ocorrer erosão da ponta do interior para a cavidade pleural esquerda.

Nutrição Parenteral Domiciliar

Uma grande contribuição da nutrição parenteral tem sido a capacidade de manter pacientes em estado funcional por décadas, com um mínimo de ingestão oral. Ao contrário da infusão contínua técnica apropriada para um paciente hospitalizado, a alimentação parenteral domiciliar geralmente é cíclica e realizada durante a noite, em período de 8 a 14 horas.

Indicações Comuns para Nutrição Parenteral a Longo Prazo

Os pacientes mais apropriados para receberem nutrição parenteral domiciliar sofrem de síndrome do intestino curto, tendo perdido grande porção do trato gastrointestinal, tanto por ressecções repetidas decorrentes da doença de Crohn quanto por ressecções extensas do intestino delgado, após volvo do intestino médio e/ou trombose mesentérica. Outras indicações são doenças da motilidade gastrointestinal (pseudo-obstrução crônica, espru, escleroderma), tratamento de fístula enterocutânea de alto débito, ascite quilosa intratável, doença de Cronh ativa, fibrose cística e pancreatite crônica. Ainda que a NPT domiciliar para pacientes com câncer seja raramente indicada (veja Controvérsias em Nutrição Artificial), dados do Medicare indicam proporção crescente de pacientes que recebem NPT domiciliar com esse diagnóstico (18%, em 1984 e 39%, em 1988).

Os melhores candidatos são os pacientes com (1) doença maligna curável, necessitando de tratamento agressivo que resulta em anorexia, íleo ou intolerância à alimentação gastrointestinal ou (2) aqueles curados com disfunção intestinal residual secundária a enterite actínica ou síndrome do intestino curto. Para esses pacientes, os índices de sobrevida e as complicações relacionadas com a NPT parecem ser semelhantes àqueles de pacientes com NPT sem câncer. Por outro lado, se houver um câncer incurável ou o prognóstico for ruim, somente 15% dos pacientes tratados com NPT sobreviverão por 1 ano. A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) raramente é uma indicação para NPT, podendo ocorrer na presença de diarreia intratável ou da pancreatite relacionada com o tratamento. Entretanto, embora um ensaio prospectivo e randomizado tenha mostrado melhora na avaliação nutricional global, na sensação subjetiva de bem-estar e no índice de desempenho de Karnofsky, em pacientes com HIV recebendo TPN por dois meses, não houve diferença na sobrevida.[52]

Aspectos Econômicos e Avaliação de Resultados em Nutrição Parenteral Domiciliar

Uma série de fontes estatísticas, como o banco de dados OASIS (Sistema de Informação Oley-Aspen), o Medicare e a Mayo Clinic, sugere que o processo da doença primária do paciente em NPT domiciliar, e não apenas as complicações da administração da NPT, apresenta impacto significativo na sobrevida e na reabilitação. A maioria dos óbitos está associada à doença primária, com somente 8% relacionados com a NPT (p. ex., trombose da veia cava superior, sepse ou insuficiência hepática). Para os candidatos mais favoráveis, a taxa média de re-hospitalização é de 1 paciente por ano, dos quais 50% apresentam sepse e pelo menos 1 em 6 pacientes interromperá a NPT. Idade avançada isoladamente não parece ser uma razão para contraindicar NPT. De modo geral, a previsão da qualidade da sobrevida em casa por vários meses, e não o diagnóstico específico, parece ser a melhor justificativa para a NPT prolongada. Tendo em vista o profundo impacto dessas terapias no estilo de vida, as medições da qualidade de vida são piores em pacientes com NPT crônica e comparáveis àquelas reportadas por pacientes com insuficiência renal crônica tratados com diálise.[53] A hiperalimentação domiciliar é uma proposta de custo bastante elevado. Dependendo da área dos Estados Unidos e da técnica utilizada, os custos podem variar de $30.000 a $60.000 por ano por terapia domiciliar, com custo total anual de hospitalização de até $140.000. Evidentemente, o estado funcional do paciente, a reabilitação, a qualidade de vida e outras considerações são preponderantes na razão custo–benefício. Pacientes em NPT domiciliar sem doença crônica ou concomitante mostram-se geralmente bastante motivados, e muitos trabalham e/ou retornam à situação pré-mórbida.

Complicações Metabólicas da Administração da Nutrição Parenteral a Longo Prazo

Uma série de problemas pode surgir quando a NPT é administrada por período prolongado, em especial nos pacientes que apresentam pouca ou nenhuma ingestão oral e são, portanto, completamente dependentes da solução para o fornecimento das vitaminas essenciais, sais minerais e ácidos graxos. Os raros estados de deficiência envolvendo esses nutrientes e as considerações relevantes a respeito de doenças infecciosas e mecâ-

nicas que dizem respeito ao cateter de NPT e comuns em pacientes não hospitalizados foram discutidos anteriormente.

Doença Hepática

A disfunção hepática é comumente observada em pacientes que recebem NPT, e essas alterações ocupam um espectro que varia de simples aumentos nos resultados de exames de função hepática à cirrose. Mais frequentemente, caso a hiperbilirrubinemia se manifeste de maneira aguda em um paciente recebendo NPT, a causa é, em geral, a sepse. Os fatores responsáveis pela doença hepática atribuídos primariamente à administração da NPT, diferentemente de outras causas, permanecem confusos e representam fonte de controvérsias. Esteatose hepática, colestase (presumivelmente decorrente de ausência de estimulação entérica e de liberação diminuída de colecistocinina) e presença de inflamação crônica têm sido implicados como mecanismos relevantes. Fatores predisponentes são síndrome de intestino curto (doença ileal ou ressecção), histórico de supercrescimento bacteriano e sepse recorrente ou estado inflamatório crônico. Por exemplo, em um estudo com pacientes com síndrome do intestino curto grave, nos quais foi realizada duodenocolostomia, o risco de doença hepática induzida por NPT pareceu maior do que se restasse ainda jejuno ou íleo.[54] Entretanto, a síndrome do intestino curto isoladamente pareceu um fator de risco insuficiente, a menos que combinada a um estado inflamatório crônico, como doença de Crohn. Fatores específicos da NPT são administração excessiva de glicose ou de insulina (com aumento da lipogênese hepática), administração lipídica excessiva (sequestro nos hepatócitos) e alterações no metabolismo dos ácidos graxos, levando à liberação de leucotrienos inflamatórios derivados do ácido araquidônico.[55] Em pacientes com NPT prolongada, um estudo recente em nossa instituição sugeriu que os níveis de mediadores de inflamação, como TNF e proteína C-reativa, estão cronicamente aumentados quando comparados aos de indivíduos normais.[56] Um mecanismo possível para essas alterações é o aumento da produção de prostanoides inflamatórios derivados dos ácidos graxos n-6 (p. ex., aracdonato), que são prevalentes nas emulsões lipídicas padrão. Entretanto, ainda é desconhecido se o TNF, os prostanoides ou outros segundos mensageiros desempenham ação fundamental no dano ao hepatócito que ocorre nos pacientes que recebem NPT. Nussbaum e cols. propuseram relação alterada de insulina-glucagon em pacientes em NPT crônica e foram capazes de melhorar a esteatose hepática em ratos mantidos em NPT com a administração de glucagon. Deficiências em nutrientes específicos, como carnitina, colina, taurina, cisteína e *S*-adenosil metionina, também encontram-se implicadas na doença hepática relacionada a NPT. Entretanto, ainda que estudos de Buchman e cols. (veja Fundamentos da Nutrição Artificial, anteriormente) tenham mostrado que a esteatose hepática pode ser melhorada pela suplementação das soluções de NPT com carnitina ou colina,[35] esses pesquisadores não mostraram evidências histológicas ou de outro tipo para a reversão do dano hepático induzido por NPT. Com base nesse trabalho, a adição de 1 a 2 g de carnitina à NPT padrão, especialmente durante a administração a longo prazo, é bem tolerada e deve ser recomendada. O uso oral de ácido ursodesoxicólico (p. ex., 500 mg ao dormir ou 2 vezes ao dia) também não apresenta geralmente seqüelas significativas (embora diarreia leve possa ocorrer), de modo que esse agente pode ser útil para ajudar a resolver a colestase quando provas de função hepática anormais são observadas durante a administração crônica de NPT.

Em crianças dependentes de NPT, a disfunção hepática é doença mais grave e potencialmente letal e pode apresentar fisiopatologia distinta da verificada em adultos, associando-se, com frequência, à colestase. Mesmo quando já se iniciou alimentação enteral e a NPT é interrompida, a disfunção hepática pode persistir e progredir para cirrose e óbito. Não está claro se a translocação de bactérias intestinais ou de seus produtos através do intestino imaturo, a imaturidade de outros sistemas enzimáticos ou outros fatores podem desempenhar algum papel. A última alternativa para a falência hepática induzida por NPT em crianças, se outras manobras não tiverem sido bem-sucedidas (p. ex., administração calórica diminuída, evitar inflamação, suplementação de carnitina), é o transplante combinado de fígado e de intestino delgado, intervenção extrema, com consequências frustrantes até o momento. Trabalhos promissores recentes realizados por Puder e cols.[44] demonstraram reversão da colestase em duas crianças, com falência intestinal e doença hepática, associada à nutrição parenteral, pela substituição de uma emulsão lipídica convencional intravenosa por outra contendo primariamente ácidos graxos ômega 3, sugerindo, assim, que emulsões lipídicas elaboradas a partir de óleos de peixe podem representar métodos eficientes de tratar e prevenir essa condição frequentemente fatal. Essas observações podem favorecer a hipótese inflamatória discutida previamente. Nosso grupo está atualmente testando se a suplementação da dieta com ácidos graxos ômega-3 pode ser eficiente na melhora do padrão deletério de mediadores inflamatórios e na potencial disfunção hepática, em pacientes adultos em NPT a longo prazo (ver também Fundamentos da Nutrição Artificial, anteriormente).

Doença Óssea Metabólica

Em vários estudos, 40% a aproximadamente 100% dos pacientes que recebem NPT por período prolongado apresentaram densidade mineral óssea (DMO) diminuída ou evidência histológica de doença óssea. Em alguns deles, evidenciam-se aumento na excreção urinária de cálcio e fosfato, diminuição dos níveis de paratormônio (PTH) ou deficiência de vitamina D, como mecanismos possíveis, mas, mesmo nesses pacientes existe má correlação com a DMO.[57] Pacientes sob maior risco são mulheres na pós-menopausa, indivíduos com desnutrição ou má-absorção a longo prazo (p. ex., doença de Crohn), aqueles com doença hepática preexistente ou que recebem esteroides. Alguns mecanismos específicos da NPT postulados para contribuir para a perda óssea são a hipercalciúria induzida por NPT, na qual ácidos fixos gerados pelo metabolismo são tamponados pelo carbonato de cálcio ósseo, e a calciúria induzida por hiperglicemia ou sódio excessivo. Estados de deficiência associados à NPT, como de cálcio ou magnésio (a deficiência de magnésio pode diminuir a liberação do PTH e a formação de vitamina D), cobre (um co-fator da lisil oxidase e da síntese de colágeno), boro ou silício, também foram sugeridos como tendo ação importante. Como a diminuição da DMO é tão comum em pacientes em NPT a longo prazo, a avaliação de rotina é, provavelmente, desnecessária. Entretanto, na população de pacientes sob maior risco, a avaliação anual da DMO por ativação de nêutrons, possivelmente com medição de *N*-telopeptídeos urinários (um marcador de reabsorção óssea), é uma prática válida. Se a DMO estiver muito diminuída (p. ex., > 2DP na média), realiza-se busca para problemas facilmente corrigíveis (deficiência de vitamina D, excesso ou deficiência de PTH). Uma intervenção relativamente nova nesse tipo de paciente, mas ainda não comprovada, é o uso de bifosfonatos, análogos sintéticos não biodegradáveis de pirofosfato, que diminuem a reabsorção óssea mediada por osteoclastos. O pamidronato, um agente de segunda geração, que mostrou ser eficiente em ensaios randomizados na inibição da osteoporose pós-menopausa, pode ser administrado em NPT por via intravenosa ao paciente não hospitalizado (30 mg/200 mL dextrose 5% em água por 2 horas) a cada 3 meses, com toxicidade mínima.

Nutrição Artificial em Doenças Específicas

Pediátricas

As necessidades dos pacientes pediátricos diferem daquelas dos adultos. O crescimento é mais rápido, e a distribuição da massa visceral *versus* a massa corporal magra é consideravelmente diferente em uma criança, que apresenta muito pouco músculo, comparada a um adulto. Os sistemas enzimáticos são desenvolvidos de maneira incompleta, e a administração excessiva de alguns aminoácidos pode resultar em concentrações anormalmente altas de aminoácidos potencialmente tóxicos ao cérebro e, talvez, a outras vísceras. A necessidade de proteína é muito maior do que em adultos e diminui progressivamente com a idade. As necessidades energéticas também são maiores do que em adultos, mas podem ser diminuídas pelo fornecimento de um ambiente termoneutro. A quantidade de lipídeos que pode ser administrada com segurança equivale a cerca de 4 g/kg na criança, enquanto acredita-se que o limite superior normal de um adulto seja de 2 g/kg. Se essa diferença resulta de quantidades proporcionalmente maiores de vísceras no neonato, cujas necessidades calóricas são amplamente supridas por gordura não está claro. Vitaminas e oligoelementos devem ser administrados com cuidado, pois a capacidade de estocar essas substâncias é limitada e o risco da toxicidade é maior. O acesso venoso representa um problema; o uso de artéria ou veia umbilical é mencionado somente para ser condenado, porque a sepse do cateter nesse sítio é um desastre. Em algumas catástrofes, como íleo meconial, gastrosquise e enterocolite neonatal, o aumento da sobrevida visto agora resulta, certamente, de suporte nutricional agressivo, assim como de melhor cuidado perioperatório. Entretanto, a contribuição do suporte nutricional para a sobrevivência de bebês de baixo peso ao nascer, ainda que sugestiva, permanece não comprovada. As necessidades para o suporte nutricional em crianças são fornecidas na Tabela 7-8.

Pancreatite

A pancreatite grave tem sido tradicionalmente tratada por meio de repouso intestinal e alimentação intravenosa, supondo-se que hormônios do intestino liberados com a alimentação entérica (secretina, colecistocinina) teriam o efeito deletério de estimular a secreção pancreática, piorando, assim, a inflamação pancreática. Além disso, existe uma crença infundada de que a NPT contendo lipídeos pode agravar a pancreatite de alguma forma, enquanto a solução 2 em 1 não. Onde isto parece ter ocorrido foi com o uso de Intralipid, o que levanta a possibilidade de que mediadores inflamatórios derivados de ácidos graxos essenciais n-6 sejam a causa (ver adiante). No entanto, com exceção de se evitar a hipertrigliceridemia grave, um precipitante conhecido de pancreatite, não existem evidências corroborando que haja efeito negativo do lipídeo intravenoso na evolução da doença. A pancreatite é frequentemente acompanhada de intolerância à glicose, em particular quando ocorre sepse. Nesse caso, a substituição de gordura por dextrose na NPT pode ser útil. McClave e cols.[58] defenderam o uso de alimentação pós-pilórica precoce na pancreatite aguda. Esses pesquisadores forneceram evidências de que ocorrem graus decrescentes de estímulo do pâncreas quanto mais distalmente o alimento é administrado no trato gastrointestinal, e resultados de ensaios randomizados na pancreatite aguda indicam que a alimentação jejunal é pelo menos tão segura e bem tolerada quanto a NPT. Não está comprovado se a alimentação enteral precoce nesse cenário é benéfica de alguma outra maneira, por exemplo, pela diminuição da incidência de infecções nosocomiais (ver adiante). Entretanto, um dos autores (J.E.F.), em dois estudos separados em duas instituições diferentes, ambos com protocolos com cuidados rigorosos com o cateter, verificou maior incidência de infecção do cateter em pacientes com pancreatite.

Tabela 7-8 Necessidades Nutricionais em Crianças

Proteínas (g/kg/dia)	
Neonato até 6 meses	2,5-3
6–12 meses	2,0-2,5
Idade escolar	1,75
Adolescência	1,2
kcal/nitrogênio	150:1
Calorias (kcal/kg/dia)	
Neonato ou prematuro	120
Criança ≤ 10kg	100
Criança 10-20kg	100 + 50
Criança > 20 kg	100 + 50 + 20
Gordura	? 35% de calorias (≤3,5g/kg/dia)
Eletrólitos (mEq/kg/dia)	
Na^+	24
K^+	1-2
Urinário Na^+:K^+	> 1,0 adequado
Oligoelementos (por dia)	
Recém-nascidos de termo	
Ca^{2+}	500-600mg/L
Mg^{2+}	50-70mg/L
P	400-450mg/L
Zn	800µg/L
Cu	100µg /L
Crianças > 1 ano	
Ca^{2+}	200–400 mg/L
Mg^{2+}	20–40 mg/L
P	150–300 mg/L
Vitaminas (por dia)	
A	2.000 UI
C	80 mg
D	400 UI
B1	1,2 mg
B_2	1,4 mg
B_6	1,0 mg
E	7 UI
Niacina	17 mg
Dexpantenol	5 mg
Ácido fólico	40 µg
B_{12}	50 µg
K	200 µg

CONTROVÉRSIAS EM NUTRIÇÃO ARTIFICIAL

Vantagens de Alimentação Enteral *versus* Parenteral

Está sendo cada vez mais aceito que a alimentação enteral associa-se a melhores resultados clínicos quando comparada à alimentação parenteral isoladamente e, mais ainda, que a alimentação enteral precoce (*i.e.*, após a operação ou trauma) é mais eficaz do que quando é adiada. Além disso, as soluções de alimentação enteral para pacientes criticamente doentes são

agora formuladas, em geral, com nutrientes específicos que, acredita-se, tenham propriedades especiais para melhorar a função imune, diminuindo a inflamação e melhorando o balanço de nitrogênio. Entretanto, essa área de pesquisa é confusa em razão da ausência de clareza nos mecanismos propostos e pela sobreposição potencial ou explicações não relacionadas para o benefício de determinada intervenção. Por exemplo, em estudos que propõem benefício para a suplementação com arginina (veja adiante), esse agente melhora a função imune diretamente ou promove o anabolismo pelo aumento da liberação de hormônio do crescimento ou de insulina, com melhora secundária não específica na função imune e em outras funções fisiológicas? Mais ainda, quando a função imune parece melhorar por meio da intervenção nutricional (o argumento mais comum), será que isso significa que um efeito biológico específico foi documentado ou, como na maioria dos estudos, foram estudados simplesmente a incidência total de infecção ou outro parâmetro clínico como o tempo de estada na UTI? Finalmente, se as infecções são reduzidas por meio da alimentação enteral, isso decorre de algum efeito louvável na permeabilidade do intestino às bactérias ou não se conhecem osmecanismos relevantes?

Hipótese da Translocação e Ação da Mucosa Intestinal

A translocação é um processo pelo qual bactérias vivas ou seus subprodutos (p. ex., lipo-polissacarídeos) obtêm acesso ao sistema linfático ou à circulação portal, passando através da mucosa intestinal. Esse fenômeno é agora razoavelmente bem aceito como ocorrendo em estudos animais após queimaduras e talvez choque hemorrágico, mas não em outros estados catabólicos como no jejum, isoladamente. Enquanto as bactérias translocadas são normalmente clareadas pelos glânglios linfáticos, os produtos bacterianos que persistem na circulação portal ou sistêmica sob condições patogênicas são postulados como contribuindo para disfunção hepática, infecção nosocomial e falência de múltiplos órgãos e sistemas.[59]

Um problema com a hipótese da translocação como um todo é que qualquer resultado benéfico da alimentação enteral ou da suplementação dietética com nutrientes específicos (p. ex., glutamina) é automaticamente atribuído à melhora da integridade da mucosa intestinal, em geral com pouca ou nenhuma evidência. Por outro lado, o aumento no fornecimento de substrato para o fígado e a melhora na síntese hepática de proteínas da fase aguda podem ser outros mecanismos pelos quais a alimentação enteral melhora os resultados. Alexander e cols.[60] forneceram as evidências iniciais de que a alimentação enteral precoce em porquinhos-da-índia com queimaduras e, subsequentemente, em pacientes humanos, poderia melhorar a resposta catabólica normal. A hipótese, na época, era de que a alimentação enteral evitava a translocação bacteriana, com diminuição resultante na liberação de catecolaminas e outros estímulos negativos, evitando, assim, o catabolismo. Em pacientes traumatizados, vários estudos prospectivos e randomizados sugeriram que a alimentação enteral precoce diminui a mortalidade e as complicações sépticas (ver adiante).[61] Kudsk e cols.,[62] em uma série de estudos com pacientes traumatizados, concluíram que a alimentação jejunal precoce resulta em menor índice de sepse comparando-se a pacientes que receberam alimentação parenteral, mas os resultados permanecem controversos em razão de diferenças na administração de nutrientes e no controle glicêmico (ver adiante). Esses autores promoveram o conceito de imunidade total da mucosa, isto é, melhora na função da barreira das mucosas intestinal, respiratória e nasal, e forneceram evidências de que esse processo é mediado pela imunoglobulina (IgA).

Ainda que seja provavelmente verdadeiro que, nos pacientes em risco de vida, ou naqueles com colite isquêmica definida, possa ocorrer quebra na integridade da mucosa intestinal, levando à bacteremia, a perda clinicamente significativa da integridade da mucosa intestinal só foi demonstrada em pacientes com queimaduras, traumas e talvez choque hemorrágico. Além disso, embora a translocação bacteriana realmente ocorra em humanos, existem poucas evidências de que possa ser diminuída pelo uso da nutrição enteral aumentada em pacientes com nutrição parenteral (como sugerido por alguns). Também é interessante notar que, em humanos com nutrição parenteral, o fato de permanecerem sem alimentação enteral não mostra nenhum efeito substancial na arquitetura ou na permeabilidade da mucosa,[63] enquanto, no jejum prolongado e na desnutrição, esse efeito ocorre. Além disso, quando as doenças resultam em aumento da permeabilidade intestinal ainda permanece confusa a associação entre alteração na permeabilidade e real translocação bacteriana.[64]

Benefícios da Alimentação Enteral Precoce *versus* Nutrição Parenteral

Frequentemente, afirma-se que a nutrição enteral é mais segura e mais eficaz que a via parenteral. Entretanto, uma nota preliminar de cautela é gerada por observações em animais experimentais, que concluíram que os resultados das nutrições enteral e parenteral eram equivalentes quando os animais com sepse pelo cateter eram eliminados. Numerosos estudos mostraram que é seguro administrar dieta enteral no período pós-operatório imediato e que essa prática não coloca a integridade das anastomoses intestinais em risco. A alimentação precoce foi estudada basicamente em duas populações de pacientes: aqueles submetidos a operação gastrointestinal e aqueles traumatizados ou criticamente doentes.

Realizou-se metanálise recente revendo 11 ensaios prospectivos, randomizados e controlados, que compararam a prática da alimentação enteral precoce à pacientes sem alimentação oral, após a operação gastrointestinal eletiva.[65] Essa análise de 837 pacientes concluiu que não existe vantagem evidente em manter pacientes sem alimentação oral no pós-operatório e que a alimentação precoce pode ser benéfica na redução das infecções e no abreviamento do período da internação pós-operatória. Entretanto, uma avaliação mais precisa desses dados revela que o tempo de internação foi reduzido somente em 0,84 dia e, ainda que tenha existido aumento em todo tipo de infecção no grupo sem alimentação oral, quando considerados individualmente, não houve diferenças na incidência de deiscência da anastomose, infecções por feridas, pneumonia, abscesso intra-abdominal ou mortalidade. Em 2001, Marik e Zaloga realizaram metanálise de 15 ensaios randomizados e controlados envolvendo 753 indivíduos que compararam a nutrição enteral precoce à tardia em pacientes cirúrgicos criticamente doentes.[66] A nutrição enteral precoce associou-se a incidência significativamente menor de infecções (redução do risco relativo de 0,45) e diminuição no tempo de internação (2,2 dias a menos). Não houve diferenças nas complicações não infecciosas ou na mortalidade. Os autores concluíram que o início precoce da alimentação enteral era benéfico, mas esse resultado deve ser interpretado com cuidado, em virtude da heterogeneidade substancial entre os estudos.

Os estudos que compararam a nutrição enteral à parenteral na população com trauma,[61,62] como discutido anteriormente, concluíram que a nutrição enteral mostrava-se superior em decorrência de resposta inflamatória atenuada e diminuição da morbidade séptica. Quando esses estudos são examinados com mais cuidado, torna-se evidente que os pacientes alimentados por via enteral em geral recebiam significativamente menos calorias do que aqueles alimentados por via parenteral. A discrepância de superalimentação relativa nos grupos em NPT muitas vezes levou

à hiperglicemia, presumivelmente predispondo os pacientes a disfunção imune e infecção nosocomial. Assim, o controle inadequado da glicose isoladamente pode responder pelas diferenças observadas nos resultados. Em estudos mais contemporâneos, nos quais a alimentação progride cuidadosamente para evitar hiperglicemia e os grupos são alimentados com proteínas e calorias equivalentes, parece haver pouca diferença nos resultados clínicos entre as vias de alimentação enteral e parenteral.[67] A nutrição enteral também pode colocar em risco a segurança do paciente de maneira particular. Os óbitos de pacientes que recebem nutrição enteral decorrem, com frequência, da aspiração, por exemplo, quando a mobilidade gástrica é subitamente prejudicada pelo início da sepse. A morte por aspiração é equivalente à mortalidade de 2 a 3 anos de um programa de nutrição parenteral bem executado, apesar do perigo da sepse pelo cateter, que, em unidades bem administradas, corresponde atualmente a porcentual menor que 1% a 3%.

Dessa forma, quando possível, o intestino deve ser utilizado preferencialmente pelas seguintes razões:

1. A alimentação enteral apresenta custo muito mais baixo, custando de US$25 a US$50 por dia, comparados com até US$200 por dia de nutrição parenteral
2. Provavelmente melhora a função hepática e mimetiza o ingresso normal de nutrientes no fígado
3. A integridade da mucosa intestinal provavelmente é mantida, em particular nos pacientes com queimaduras e choque hemorrágico
4. A nutrição enteral pode apresentar efeitos benéficos na mucosa não intestinal, possivelmente mediados pela secreção de IgA pelo fígado

Parece justo dizer que, quando administradas de maneira adequada, ambas as formas de suporte nutricional podem melhorar igualmente a função dos órgãos, a competência imune e a cicatrização em pacientes apropriadamente selecionados. As duas formas de nutrição devem ser consideradas complementares: os pacientes devem ser alimentados pelas vias enteral e parenteral para assegurar suprimento adequado de proteínas e calorias, com o objetivo de progredir para a alimentação enteral completa, quando tolerada com segurança, pelo paciente.

Modulação da Resposta Imune pela Dieta ou Imunonutrição

Lesões graves, induzidas por trauma ou por intervenção cirúrgica resultam em supressão significativa da função imune, o que pode influenciar na recuperação do paciente. Nutrientes específicos, como arginina e nucleotídeos (discutidos adiante) e ácidos graxos ômega-3 (ver Fundamentos da Nutrição Artificial), têm sido demonstrados como moduladores da resposta do hospedeiro em animais experimentais, com melhora potencial da função imune. A hipótese atual é de que o uso clínico de soluções contendo quantidades maiores de arginina estimula os linfócitos T e fornece substrato para a geração de NO, ao passo que a adição de ácidos graxos ômega-3 promove a síntese de prostaglandinas mais favoráveis, e a adição de RNA eleva de maneira não específica a competência imune. Uma série de ensaios clínicos avaliou a eficácia das fórmulas enterais suplementadas com essas substâncias imunomoduladoras.

Em 1992, Daly e cols.[68] (ver também Daly e col., 1988[69]) foram os primeiros a estudar os efeitos clínicos de dietas imunomoduladoras por meio de estudo prospectivo randomizado de 85 pacientes operados em razão de doenças gastrointestinais, comparando a fórmula enteral-padrão (Osmolite) com outra experimental (Impact). A nutrição pós-operatória foi realizada por intermédio de sonda de jejunostomia, iniciada no primeiro dia e continuando até o sétimo dia pós-operatório. Pacientes que receberam dieta imunomoduladora obtiveram melhora significativa na cicatrização pós-operatória e nas complicações infecciosas, além de menor tempo de internação. Uma potencial crítica a este estudo é que, embora os pacientes tenham sido alimentados isocaloricamente, as dietas não eram isonitrógenas (15,6 *versus* 9 g de nitrogênio por dia), mantendo a possibilidade de que os achados sejam parcialmente explicados pela maior administração proteica nos indivíduos que receberam Impact. Um estudo multicêntrico prospectivo, randomizado e duplo-cego, foi conduzido por Bower e cols.[70] em 1995, com 296 pacientes de UTI criticamente doentes. Indivíduos classificados como tendo sepse ou síndrome de resposta inflamatória sistêmica receberam alimentação enteral dentro de 48 horas, a partir do evento de entrada no estudo (trauma, intervenção cirúrgica, início de nova infecção), pela administração de Impact ou dieta-controle (Osmolite HN). As fórmulas de alimentação não eram equivalentes, pois os pacientes tratados com Impact recebiam mais nitrogênio e menos calorias. Não houve diferenças estatísticas significativas. Entretanto, os pacientes classificados como sépticos e recebendo a fórmula imunomoduladora apresentaram diminuição significativa no tempo de internação (em 10 dias) e no índice de infecções adquiridas. Em análise dos subgrupos, os pacientes que receberam um mínimo de 821 mL/dia, por pelo menos 7 dias, obtiveram a melhor redução no tempo de internação.

Braga e cols.,[71] em 1999, mostraram de maneira razoavelmente convincente que a administração de dieta imunomoduladora no período perioperatório proporciona benefícios clínicos significativos. Esses pesquisadores estudaram 206 candidatos randomizados operados eletivamente para doenças malignas do colo, reto, estômago ou pâncreas para receberem fórmula imunomoduladora (Impact) ou fórmula-controle, isonitrógena e isocalórica. Administrava-se aos pacientes 1 litro por dia durante 7 dias pré-operatoriamente, seguido de infusões jejunais da mesma fórmula no pós-operatório, com início 6 horas após a operação e continuando até o sétimo dia pós-operatório. O grupo da imunonutrição apresentou significativamente menos infecções pós-operatórias (14% *versus* 30%) e menor tempo de internação (11,1 *versus* 12,9 dias). Esses achados não parecem ter sido influenciados pelo estado nutricional basal do paciente. Os autores concluíram que a ingestão adequada, antes da operação, de dieta imunomoduladora confere vantagens metabólicas e imunológicas perioperatórias, comparando-se às técnicas menos agressivas de alimentação. Apesar desse achado positivo, estudos subsequentes foram menos consistentes e, por isso, várias metanálises foram realizadas entre 1999 e 2001, para delinear melhor a eficácia das dietas imonomoduladoras na prática clínica.[72] Comum a essas metanálises foi o achado universal de menor tempo de hospitalização e diminuição geral no índice de complicações infecciosas. Apesar das conclusões positivas gerais em cada uma das metanálises mais recentes, a heterogeneidade dos dados faz com que recomendações para o uso de dietas imunomoduladoras sejam avaliadas com cautela.[73,74] Parece bastante evidente que, se for possível fornecer o suporte nutricional imunomodulador precocemente no curso da doença e em quantidade considerável, os benefícios passam a ser detectados com mais facilidade.[75]

Farmacologia Nutricional: Metabólitos Condicionalmente Essenciais e Outros Especiais em Doenças Críticas

Farmacologia nutricional é um termo pouco definido, mas frequentemente utilizado, que destaca a ação de determinados nutrientes em mudar a fisiopatologia de uma doença, presumivelmente por mecanismos moleculares particulares. Alguns exemplos são a administração de aminoácidos essenciais a

pacientes com insuficiência renal aguda e o uso de misturas modificadas de aminoácidos para o tratamento daqueles com insuficiência hepática.

Conforme discutido, um campo de progresso potencial na farmacologia nutricional tem sido o uso de fórmulas enterais imunomoduladoras. Entretanto, muitas outras propostas nessa área permanecem sem comprovação. Em algumas situações, farmacologia nutricional refere-se a agentes que, embora não metabolicamente limitantes, possam ser úteis se administrados em quantidades supranormais, por exemplo, as alterações benéficas no metabolismo lipídico induzidas por ácidos graxos ômega-3. Outra possibilidade é o uso de substâncias que podem ser metabolizadas com mais eficiência em condições de estresse , tais como, aminoácidos de cadeia ramificada. Outra definição ainda de farmacologia nutricional envolve o conceito de aminoácidos *condicionalmente essenciais*, nucleosídeos e outras substâncias, que presumivelmente se tornam limitantes para a síntese proteica e de ácidos nucléicos durante o estresse, mas são suficientemente abundantes em condições normais. O exemplo clássico deste último grupo é a glutamina, um aminoácido sintetizado com facilidade em muitas células e, em geral, presente em altos níveis na circulação. Entretanto, ainda que haja estudos na literatura defendendo a deficiência relativa de glutamina durante o estresse (ver adiante), mesmo sob essas condições, os níveis de glutamina circulante e intracelular permanecem bem acima da K_m para o RNA da glutamiltransferase e de outras enzimas relevantes.

Glutamina

Nas 24 horas seguintes à operação ou ao trauma, os níveis de glutamina intracelular livre diminuem em muitos tecidos e não retornam ao normal até 8 semanas depois. O significado dessa exportação de glutamina não está claro. A glutamina recebeu muita atenção como combustível para enterócitos. Tem sido proposto que, em condições patológicas, como após lesão traumática ou durante infecção, a produção de energia a partir da glutamina liberada pelo músculo seja fundamental para a manutenção da função gastrointestinal e das células imune.[1] Foi sugerido ainda que, nessas condições, pode existir um estado de deficiência de glutamina e que a administração de glutamina suplementar é benéfica.[1] Os efeitos da glutamina em tratar ou prevenir a toxicidade da quimioterapia ou da radiação e em promover a proliferação da mucosa após ressecção maciça de intestino delgado são mais impressionantes quando fornecida por via enteral. Em estresse grave, como o que se segue ao transplante de medula óssea, já foram demonstrados os efeitos benéficos da glutamina em reduzir o tempo de hospitalização melhorar o balanço de nitrogênio e diminuir a infecção.[76] Esses efeitos têm sido atribuídos ao progresso da função da barreira intestinal, mas a melhora na síntese de proteínas intestinais e hepáticas também é um mecanismo possível.

Embora a maioria dos estudos de histologia intestinal com glutamina suplementar tenha utilizado administração enteral, alguns pesquisadores propuseram que a adição de glutamina às soluções parenterais pode evitar a atrofia intestinal, que acompanha, com frequência, a alimentação intravenosa. Em alguns estudos animais, a adição de glutamina às soluções de nutrição parenteral mostrou manutenção da espessura da mucosa do intestino delgado, do conteúdo proteico e de DNA comparando-se às soluções sem glutamina, mas outros pesquisadores não conseguiram demonstrar diferença alguma na espessura da parede do intestino e nos níveis proteicos e de RNA.[77] Esses resultados experimentais inconclusivos podem explicar a ausência de entusiasmo com relação à nutrição parenteral suplementada com glutamina na prática clínica. A glutamina também é muito instável quando adicionada a soluções de NPT, limitando, assim, o uso prático. Outra potencial preocupação na doença neoplásica é a observação de que a glutamina é tumoral metabolizada, de maneira preferencial, por muitos tumores, podendo, então aumentar o crescimento tumoral.

Outro efeito benéfico sugerido para a glutamina é a melhora no balanço de nitrogênio, particularmente no músculo. Tentativas de evitar a depleção de glutamina livre no músculo pela suplementação com glutamina nas soluções de nutrição parenteral têm evidenciado economia de glutamina. A suplementação com glutamina pode, ainda, aumentar os níveis de intermediários ciclo do TCA (Ácido Tri-Carbocílico) e ainda que essa resposta não pareça aumentar a produção de energia ou a resistência do músculo esquelético saudável, existem evidências indicando melhora no funcionamento do músculo cardíaco isquêmico.[78] A administração de grande quantidade de glutamina com nutrição parenteral vem sendo relatada como capaz de promover acréscimo proteico ao músculo esquelético.[1] Entretanto, embora esse pequeno progresso no balanço de nitrogênio seja estatisticamente significativo, parece improvável que melhore os resultados clínicos.

Arginina

Já em 1978, observou-se deficiência de arginina e aminoácidos dibásicos no plasma de pacientes com sepse grave. Ainda que a arginina tenha sido classificada como aminoácido não essencial, pesquisadores reconheceram, atualmente, que a capacidade de sintetizá-la pode estar excedida na presença de necessidades aumentadas, o que, provavelmente torna este aminoácido semiessencial. Além de suas funções metabólicas, a suplementação com arginina em doenças críticas pode ser benéfica em pelo menos dois mecanismos: (1) melhorando a função imune; e (2) estimulando a secreção de hormônio do crescimento e insulina, ações reconhecidas desse aminoácido. A arginina também é conhecida por aumentar a resposta dos linfócitos T ao estímulo mitótico *in vitro*. No estudo de Daly e cols., discutido anteriormente,[69] acerca de dietas enterais imunomoduladoras, a proliferação de células T na resposta à concanavalina A ou fitoemaglutinina foi mais bem-sucedida nos pacientes que receberam suplementação com arginina, ainda que não tenha havido diferença no balanço nitrogenado entre os dois grupos. Esse tipo de estudo clínico é difícil de ser interpretado no que diz respeito aos efeitos atribuíveis somente à arginina, pois outras substâncias (p. ex., óleo de peixe) estão presentes, com freqüência, nas fórmulas experimentais.

Corpos Cetônicos

Os corpos cetônicos – acetoacetato, propionato e butirato – têm sido amplamente investigados em estudos experimentais no que diz respeito a seus efeitos benéficos no intestino e especialmente ao efeito do butirato no íleo e no colo. No entanto, não existem estudos clínicos disponíveis que envolvam a administração exógena de corpos cetônicos ou de outros ácidos graxos de cadeia curta. Acetoacetato, propionato e butirato são produzidos pela fermentação de pectina solúvel por bactérias do colo. Como os ácidos graxos de cadeia curta não são sintetizados endogenamente, a mucosa do colo pode obter esses metabólitos somente a partir da fermentação bacteriana. Quando comparado a outros combustíveis, o butirato parece ser a principal fonte de energia para a mucosa do colo, com acetoacetato, glutamina e glicose seguindo nesta ordem de importância. A oxidação reduzida de ácidos graxos de cadeia curta pode, portanto, prejudicar a barreira mucosa do colo e, provavelmente, sua função imune, fato não comprovado em humanos.

Em estudos experimentais, butirato intravenoso resulta em espessamento da parede e aumento do conteúdo proteico do colo e do íleo, e ácidos graxos de cadeia curta derivados de

pectina solúvel evitam e cicatrizam lesões da mucosa intestinal relacionadas com a quimioterapia em animais, assim como melhoram colites por derivação. Alguns pesquisadores têm proposto a deficiência de ácidos graxos de cadeia curta nos colonócitos como precedendo a colite ulcerativa, mas ainda faltam evidências para defender esse conceito.[79]

Aminoácidos de Cadeia Ramificada

Durante muitos anos, observações experimentais propondo que os aminoácidos de cadeia ramificada promovem balanço nitrogenado positivo no músculo e são preferencialmente oxidados por este tecido (veja Adaptações Metabólicas em Estados Catabólicos e Regulação do Balanço de Nitrogênio) estimularam amplo interesse no uso desses aminoácidos como suplemento nutricional em doenças críticas, em particular no controle da encefalopatia hepática e da uremia. Entretanto, apesar de muitas tentativas, poucas provas da eficácia clínica dos aminoácidos de cadeia ramificada estão disponíveis. Como discutido neste capítulo, esses aminoácidos parecem contribuir para a melhora da encefalopatia hepática grave, mas somente nos pacientes que recebem solução deficiente em aminoácidos aromáticos. No entanto, em músculos incubados de animais ou humanos sépticos, tais aminoácidos não diminuem a degradação proteica mesmo quando presentes em quantidades farmacológicas (5 mM). Alimentação intravenosa com soluções enriquecidas em aminoácidos de cadeia ramificada parece diminuir a proteólise em animais experimentais com sepse, mas, em pacientes sépticos, ensaios prospectivos e randomizados, utilizando soluções ricas nesses aminoácidos (> 50% do total de aminoácidos) ou contendo leucina, mostram eficácia mínima na prevenção da diminuição da massa corporal magra, talvez aumentando a síntese proteica hepática levemente e apenas em pacientes gravemente doentes. Nenhuma diferença foi demonstrada na evolução. Resultados semelhantes foram obtidos em pacientes que receberam transplante de medula óssea.

Aminoácidos Essenciais

A maioria dos aminoácidos pode ser reciclada, desde que seja fornecida a quantidade de energia adequada. Assim, pequenas quantidades de aminoácidos essenciais com energia adequada são suficientes para o equilíbrio de nitrogênio. Em crianças, 40% a 50% da ingestão proteica devem-se constituir de aminoácidos essenciais, enquanto, em adultos com equilíbrio nitrogenado e sem estresse, sepse ou trauma, 19% a 20% são suficientes. O porcentual de aminoácidos essenciais deve ser aumentado quando ocorrem danos ou depleção. O uso desses aminoácidos no controle da insuficiência renal é discutido em outro ponto deste capítulo.

Purinas e Pirimidinas

Estes precursores de ácidos nucleicos têm sido propostos como condicionalmente essenciais em condições de estresse, limitando, potencialmente, a divisão celular e a geração de novas células imunes ou de outras células. Por exemplo, fórmulas imunomoduladoras, como a *Impact*, contêm mRNA por essa razão. Entretanto, como no caso da glutamina, parece extremamente improvável que esses nucleotídeos sejam realmente limitantes, uma vez que várias vias alternativas estão disponíveis na célula para disponibilizá-las.

Quem se Beneficia da Nutrição Parenteral?

As indicações para nutrição parenteral podem ser organizadas em três categorias, dependendo do resultado desejado:

1. Terapia primária, em que se acredita que a nutrição parenteral influenciará beneficamente o processo da doença
2. Terapia de suporte, em que o suporte nutricional é importante, mas não altera o processo da doença primária
3. Indicações controversas ou aquelas em estudo

Na maioria dos casos, a eficácia da alimentação intravenosa permanece controversa em razão de disponibilidade limitada de ensaios prospectivos e randomizados capazes de responder a essas questões.

Terapia Primária: Eficácia Comprovada

Fístulas Gastroenterocutâneas

Pacientes com fístulas Gastroenterocutâneas representam a indicação clássica da NPT, pois, geralmente, o aumento da ingestão oral leva a maior débito da fístula. Duas revisões longitudinais de fístulas concluíram o seguinte:

1. A NPT aumenta o fechamento espontâneo das fístulas.
2. A NPT não resultou em diminuição do índice de mortalidade em centros com experiência no tratamento de fístulas. A maior diminuição de mortalidade ocorreu na série do Massachusetts General Hospital e na University of California, em São Francisco, em 1960, provavelmente como resultado de cuidado intensivo mais bem-sucedido, como monitorização, cuidado respiratório e melhor equilíbrio de fluidos e eletrólitos.
3. A NPT provavelmente contribuiu para a diminuição do índice de mortalidade em pacientes com fístulas na maioria das outras instituições.
4. O tratamento de pacientes com fístulas foi alterado pelo suporte nutricional. Caso o fechamento espontâneo das fístulas não ocorra, os pacientes encontram-se em melhor condição de se submeterem à operação após serem mantidos pela NPT.

Índices significativos de fechamento de fístula também são alcançados com nutrição enteral, ainda que essas taxas sejam ligeiramente menores do que com NPT. Inicialmente, a drenagem da fístula aumenta e depois diminui no momento do fechamento. Uma tentativa útil, se não for possível a administração integral de calorias por via enteral, é a administração de 20% a 30% das calorias por via enteral, um método que, provavelmente, pode gerar todos os benefícios da alimentação enteral, e o restante por via parenteral.

Insuficiência Renal

A NPT resulta em diminuição da mortalidade em pacientes com insuficiência renal aguda, mas a controvérsia persiste no que diz respeito a qual solução de aminoácidos utilizar. Em 1973, Abel e colaboradores, utilizando uma mistura de aminoácidos essenciais com dextrose hipertônica em pacientes com insuficiência renal relacionada com a intervenção cirúrgica, descreveram diminuição da uréia, diurese mais precoce e melhora estatisticamente significativa na sobrevida de pacientes tratados quando comparados àqueles que receberam somente dextrose. Outros pesquisadores argumentaram a favor de uma fórmula de aminoácidos mais completa, usando a diálise para tratar o aumento do nitrogênio uréico no sangue. Embora alguns estudos tenham tentado comparar as duas fórmulas, não se dispõe de estudo com pacientes adequados e concomitantemente. Uma tentativa útil é administrar aminoácidos essenciais precocemente, em um esforço para evitar a diálise, mas, uma vez que a diálise seja necessária pode-se utilizar a formulação completa (ver discussão anterior em Fundamentos da Nutrição Artificial).

Síndrome do Intestino Curto

Ressecções repetidas de intestino delgado em decorrência de doença de Crohn e enterectomia maciça após trombose mesentérica ou volvo são as principais causas da síndrome do intestino curto. Não foram realizados ensaios prospectivos e randomiza-

dos, mas pacientes com síndrome do intestino curto não têm alternativa à NPT domiciliar a longo prazo. Pacientes que recebem NPT domiciliar, que de outra forma teriam certamente falecido, sobrevivem, em geral, por 10 a 20 anos ou mais tempo ainda. Alguns pacientes apresentam hipertrofia suficiente do intestino delgado restante para, por fim, diminuir ou tornar desnecessária a NPT domiciliar. Se um paciente é deixado com 45 cm de intestino delgado anastomosado ao colo esquerdo, a hipertrofia em 1 ou 2 anos permitirá, na maioria dos casos, a sobrevivência sem suporte de nutrição parenteral diária, ainda que seja necessária a suplementação 2 vezes por semana. Têm sido relatados esforços para promover hipertrofia mais rápida do intestino delgado utilizando hormônios e combustíveis específicos do intestino, além de soluções isotônicas.

Queimaduras

A diminuição aguda na mortalidade de 1965 a 1970, em pacientes com queimaduras resultou, provavelmente, de suporte nutricional agressivo. O suporte nutricional agressivo precoce em pacientes com queimaduras graves associa-se à melhora na sobrevida,[69] e a alimentação enteral agressiva dentro de 3 horas após a queimadura é cada vez mais praticada. O suporte nutricional parenteral é reservado àqueles poucos pacientes nos quais a nutrição enteral não pode atender às suas necessidades calóricas. Como discutido antes, a farmacologia nutricional é cada vez mais utilizada em dietas enterais especificamente desenvolvidas para pacientes queimados, tendo contribuído, sem dúvida, para menores índices de sepse e menor período de bacteremia, bem como para redução da mortalidade e do tempo de internação.[70]

Insuficiência Hepática

Aumento na sobrevida também é verificado em pacientes com insuficiência hepática tratados com suporte nutricional agressivo. Pacientes com doença hepática são desnutridos, com freqüência, secundariamente à ingestão excessiva de álcool e à diminuição da ingestão de alimento e manifestam a tolerância diminuída ao estresse. As proteínas são o componente nutricional importante de que necessitam, mas esses pacientes são especificamente intolerantes à proteína se a encefalopatia hepática estiver presente (ver anteriormente discussão em Fundamentos da Nutrição Artificial). Dos sete ensaios prospectivos e randomizados reportados até hoje, nos cinco em que a dextrose hipertônica foi utilizada como fonte calórica, soluções enriquecidas com aminoácidos de cadeia ramificada foram pelo menos tão eficientes quanto a lactulose ou a neomicina no tratamento da encefalopatia hepática. Em dois estudos, também constatada melhora na taxa de sobrevida. Em virtude de razões que não estão evidentes, em estudos nos quais a principal fonte calórica foi a gordura, não foi verificada eficiência das soluções enriquecidas com aminoácidos de cadeia ramificada.[80]

Fan e cols.[59] estudaram 124 pacientes randomizados, submetidos à ressecção hepática decorrente de carcinoma hepatocelular. Metade dos pacientes recebeu somente nutrição oral, enquanto a outra metade recebeu suporte nutricional intravenoso perioperatório utilizando solução enriquecida em aminoácidos de cadeia ramificada. Dextrose e lipídeos foram as fontes de calorias, com os TCMs (Triglicérides de Cadeia Média) compreendendo 50% dos lipídeos. Uma diminuição estatisticamente significativa ocorreu na taxa de morbidade pós-operatória geral no grupo com nutrição perioperatória, quando comparado ao grupo-controle (34% *versus* 55%), predominantemente em razão de menos complicações sépticas (17% *versus* 37%). Além disso, houve menos necessidade de agentes diuréticos para controle de ascite (25% *versus* 50%), menor perda de peso (0 kg *versus* 1,4 kg) e menor deterioração da função hepática medida pela depuração da indocianina verde (-2,8% *versus* 4,8%). Entretanto, a diferença na mortalidade (5 de 64 no grupo com nutrição perioperatória e 9 em 60 no grupo-controle) não atingiu relevância estatística. Assim, na hepatectomia os resultados podem ser consideravelmente melhorados pela nutrição parenteral perioperatória.

Terapia Primária: Eficácia Não Revelada

Doença Inflamatória Intestinal

Em pacientes com doença inflamatória intestinal, a ingestão oral frequentemente provoca diarreia, enteropatia perdedora de proteína, sangramento e dor abdominal. Embora a NPT e o repouso intestinal sejam úteis no tratamento da doença de Crohn (particularmente na doença limitada ao intestino delgado, em que pode ser esperada taxa de remissão de 75%), essa terapia não foi submetida a ensaios randomizados e prospectivos. A duração média de remissão é de aproximadamente 11 meses. Pacientes com comprometimento colônico apresentam evolução menos favorável, de modo que suas taxas de remissão inicial e duração são consideravelmente menores comparadas às dos pacientes com doença somente no intestino delgado. Pacientes com doença de Crohn extensa, grave e cronicamente recorrente são candidatos à hiperalimentação domiciliar, em particular quando o tratamento operatório os deixariam praticamente anentéricos. Pacientes com colite ulcerativa não devem receber NPT a longo prazo para induzir remissão, pois a ressecção definitiva com preservação do esfíncter (p. ex., bolsa ileoanal ou procedimento de Soave) produz cura a longo prazo. Por outro lado, NPT geralmente por menos de 2 semanas, em conjunto com antibióticos intravenosos, pode permitir melhor reestabelecimento da mucosa retal e, assim, facilitar a remoção desta.

Anorexia Nervosa

Pacientes com anorexia nervosa jejuam até um estado moribundo, com perdas enormes de massa corporal magra, tecido e proteína. Pacientes anoréxicos são difíceis de tratar; e podem ser autodestrutivos, por exemplo, desconectando suas linhas intravenosas e facilitando, dessa maneira, a embolia gasosa. Um ensaio prospectivo não foi realizado em pacientes com anorexia nervosa.

Terapia de Suporte: Eficácia Demonstrada

Enterite Aguda por Radiação ou Toxicidade decorrente de Quimioterapia

A enterite aguda por radiação e/ou complicações gastrointestinais em virtude de quimioterapia podem impedir a ingestão oral. A NPT deve ser administrada até que a mucosa do intestino se reestabeleça, permitindo a sobrevivência do paciente. A enterite crônica por radiação com múltiplas estenoses pode tornar o paciente um candidato à nutrição parenteral domiciliar, ou, raramente, à alimentação enteral com dietas de resíduo mínimo, desde que a neoplasia original tenha sido curada. Alguns dados sugerem que glutamina enteral pode aliviar a enterite aguda por radiação, a mucosite induzida por quimioterapia ou a doença intestinal do enxerto *versus* hospedeiro nos pacientes receptores de transplante de medula óssea, mas como a glutamina é uma fonte metabólica para as células malignas, deve-se ter certeza de que a doença maligna não persiste.

Íleo Prolongado

Íleo prolongado após procedimento abdominal pode necessitar de NPT até que o íleo ceda. Obviamente, essa terapia é somente de suporte.

Terapia de Suporte: Eficácia Provável Presente

Perda de Peso Prévia a Operação de Grande Porte (Nutrição Parenteral Perioperatória)

Quatro questões importantes dizem respeito ao uso da nutrição parenteral em pacientes que apresentaram perda de peso antes de grandes procedimentos cirúrgicos: (1) As complicações cirúrgicas aumentam em pacientes que perderam peso? (2) Em caso afirmativo, esses pacientes podem ser identificados? (3) Sendo possível identificar os pacientes, a nutrição parenteral a curto prazo pode mudar os resultados? (4) Se todas essas condições forem verdadeiras, qual o modo de suporte nutricional a ser utilizado e durante quanto tempo?

1. As complicações cirúrgicas nos grandes processos cirúrgicos aumentam em pacientes que perderam peso? Em uma revisão mais antiga que analisou 18 estudos randomizados e não randomizados, Detsky e cols.[81] concluíram que ainda não se têm evidências para justificar o uso da NPT antes de operação de grande porte. Por outro lado, estudo do Veterans Affairs, um dos melhores estudos prospectivos, controlados e randomizados disponíveis em todo o campo de nutrição parenteral, parece identificar um grupo de risco, isto é, pacientes que perderam mais de 15% de seu peso corporal antes da operação.[82] Nesse grupo, a incidência de complicações cirúrgicas foi maior e melhorada pela NPT.
2. Este grupo pode ser identificado? Observações que datam do estudo de Studley em 1936, sugerem que pacientes com perda de peso significativa (20%) e níveis diminuídos de albumina sérica apresentavam aumento dos índices de complicações e mortalidade após gastrectomia. Assim, a identificação do grupo de risco requer avaliação histórica e global cuidadosas. Perda de peso superior a 10%, ou certamente maior que 15%, e valor de albumina menor que 3g/100 mL colocariam esses pacientes no grupo de risco. Os testes de hipersensibilidade cutânea tardia, por meio da injeção de antígenos, dinamometria manual e transferrina sérica, são confirmatórios e opcionais.
3. A intervenção nutricional a curto prazo altera o resultado? Sim, se a intervenção nutricional for limitada ao grupo com disfunção imunológica e desnutrição grave. No ensaio multicêntrico do Veterans Affairs,[82] em pacientes julgados gravemente desnutridos e que haviam perdido mais de 15% de seu peso corporal, a intervenção nutricional pré-operatória por 7 a 10 dias diminuiu as complicações operatórias sépticas. Entretanto, no grupo classificado como tendo desnutrição de leve a moderada, a diminuição das complicações cirúrgicas foi implantada pelo aumento das complicações por infecções relacionadas com o cateter. A carga de energia total recebida pelo grupo com NPT foi de 46 kcal/kg (2.944 kcal por dia), enquanto o grupo *ad libitum* consumiu 20 kcal/kg (1.280 kcal por dia). Com esse grau de hiperglicemia induzida por NPT, os efeitos imunossupressores seriam grandes o suficiente para abolir qualquer benefício potencial da alimentação pré-operatória, com exceção do subgrupo gravemente desnutrido. Assim, a administração imprópria da NPT aumentou o risco de infecções relacionadas ou não com cateter. Ainda não está claro se menos calorias ou menor período de suporte pré-operatório resultariam em mais benefícios para o grupo mínima ou moderadamente desnutrido.
4. Por quanto tempo deve durar o suporte nutricional? Em estudos anteriores, com 3 dias de nutrição parenteral antes da operação houve tendência à diminuição da sepse, mas a relevância estatística não foi atingida em razão do pequeno número de pacientes. Com o suporte pré-operatório, os pacientes começam a apresentar melhora em aproximadamente 5 dias, momento que, em geral, coincide com aumento das proteínas de reutilização rápida, isto é, proteína ligante de retinol e pré-albumina ligante de tiroxina. No estudo cooperativo do Veterans Affairs,[82] a duração da nutrição parenteral pré-operatória foi entre 7 e 10 dias, e a eficácia foi demonstrada. Assim, um período de 5 a 7 dias deve ser utilizado para o suporte nutricional pré-operatório.

Câncer

Na década de 1980, diminuiu o entusiasmo inicial pelo suporte nutricional em pacientes com câncer, uma vez que evidências indicavam que o crescimento do tumor era estimulado por essa intervenção e que a suplementação nutricional nos pacientes em quimio e/ou radioterapia poderia reduzir a sobrevida ou o intervalo livre de doença. Esta área importante está comprometida pela carência de estudos uniformes, pela inclusão de pacientes desnutridos e com estado nutricional normal, e pelo achado de que as respostas ao suporte nutricional podem ser diferentes, dependendo da modalidade de tratamento, ou seja, radioterapia, quimioterapia ou ressecção. As fontes de calorias fornecidas nos regimes de alimentação-padrão também podem ser inapropriadas ao paciente com câncer, pois a glicose, em vez de gordura, pode ser preferencialmente utilizada em muitos tumores. Ensaios prospectivos e randomizados em pacientes com câncer mostraram eficácia do suporte nutricional intravenoso pré-operatório somente em pacientes gravemente desnutridos com tumores do trato gastrointestinal superior. Por exemplo, no estudo do Veterans Affairs, discutido anteriormente, pacientes com carcinoma do esôfago ou da cárdia gástrica se beneficiaram do suporte nutricional perioperatório e com morbimortalidade reduzida aparentemente sem estímulo do tumor.[82] Além disso, vários estudos em pacientes com câncer sugeriram que suporte nutricional pós-operatório, com alimentação imunomoduladora via sonda, pode melhorar os resultados pós-operatórios em geral (ver em Imunonutrição anteriormente).

Cirurgia Cardíaca

Pacientes com caquexia cardíaca apresentam risco maior de complicações e mortalidade após cirurgia cardíaca. O protocolo convencional baseia-se no pronunciamento de Starling, em 1912, de que o coração é poupado dos danos da fome. Isso não é verdadeiro. A depleção proteica em animais experimentais resulta em menor contratilidade miocardíaca, com distorção da histologia cardíaca manifestando-se como edema e necrose de miofibrilas, condições que não são totalmente revertidas, mesmo após suporte nutricional prolongado. No único ensaio prospectivo e randomizado em que suporte nutricional foi iniciado no dia da operação (e assim, improvável de mostrar eficácia), não foi demonstrada melhora nos resultados. Ainda precisa ser realizado estudo em que os pacientes com caquexia cardíaca prestes a se submeterem a tratamento cirúrgico recebam suporte nutricional prolongado. Evidências clínicas anedóticas indicam que pacientes com caquexia cardíaca necessitam de suporte nutricional por, pelo menos, 2 a 3 semanas, provavelmente chegando até 6 semanas antes da intervenção cirúrgica, achado sugerido por evidências experimentais. As limitações de fluidos nesses pacientes exigem soluções mais concentradas.

Insuficiência Respiratória e Necessidade de Suporte Respiratório Prolongado

Nenhuma evidência indica que a função pulmonar, e não dos músculos da respiração, é melhorada pelo suporte nutricional. Ainda que alguma informação esteja disponível a respeito das necessidades metabólicas das células alveolares responsáveis pela produção do surfactante e pelas trocas gasosas, ainda não há solução intravenosa específica. Ao passo que o desmame do ventilador pode melhorar com suporte nutricional, um efeito

deletério potencial da dextrose hipertônica é a superprodução de dióxido de carbono. Ainda que esse fenômeno tenha sido extensamente discutido no cenário da UTI, ele não é comum; ocasionalmente, em pacientes com função pulmonar marginal, a superprodução de dióxido de carbono pode necessitar da substituição de glicose por gordura, para promover o desmame do ventilador. Produção de dióxido de carbono e quociente respiratório podem ser medidos na maioria das UTIs, como descrito anteriormente.

Grandes Feridas e Outras Fontes de Perda de Nitrogênio

Muitos pacientes com grandes feridas, como úlceras de decúbito, são incapazes de se alimentar. O fornecimento de suporte nutricional para melhorar a cicatrização é lógico, mas não existem estudos randomizados.

Infecção por HIV

O papel da NPT no tratamento de pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) é controverso[52] e foi discutido em seção anterior, no contexto da NPT domiciliar.

DIREÇÕES FUTURAS EM NUTRIÇÃO ARTIFICIAL: NOVAS TÉCNICAS PARA A REDUÇÃO DA CAQUEXIA

Além das abordagens primariamente nutricionais descritas antes, cuja intenção é promover balanço positivo de nitrogênio e melhorar os resultados em geral, nos pacientes criticamente doentes, estratégias adicionais estão disponíveis e são foco de pesquisa presente e futura. Algumas propostas inicialmente promissoras, como administração de hormônio do crescimento, não mostraram benefícios clínicos evidentes, enquanto outras, como a inibição farmacológica de degradação proteica, estão em estádios iniciais.

Inibição da Resposta ao Estresse

Muitas medidas foram utilizadas para inibir as ações de mediadores inflamatórios e hormônios catabólicos liberados em condições de estresse, e, provavelmente, responsáveis por perda proteica e caquexia. Nessa categoria, estão os ácidos graxos ômega-3, que foram amplamente discutidos em seções anteriores e que continuam a se mostrar promissores como agentes terapêuticos. Infelizmente, estratégias alternativas tais como, o uso de anticorpos neutralizantes de TNF ou endotoxinas durante a sepse, demonstraram ser ineficazes ou, em alguns casos, parecem causar até aumento da mortalidade em ensaios clínicos. Um fármaco de grande interesse é o antagonista de receptor glicocorticoide RU-486, mas não existem dados disponíveis para esse agente em pacientes caquéticos, em parte talvez por causa da apreensão da sociedade pelo fato de o RU-486 ser um abortivo. Uma questão importante para todo esse raciocínio é se os sinais comumente tidos como danosos em condições de estresse (p. ex., as citocinas) devem ser interpretados de maneira assim tão simples ou, alternativamente, esses mediadores possuem também funções essenciais e úteis durante a resposta ao estresse.

Administração de Fatores Anabólicos

Hormônios Derivados do Intestino

Estudos sugeriram que o peptídeo glucagon símile-2 (GLP-2) possui efeito notável no estímulo da hipertrofia intestinal, do DNA e da espessura da parede em animais que recebem nutrição parenteral. Em um estudo preliminar de um dos autores (J.E.F.), os efeitos do GLP-2 foram impressionantes no sentido de que a administração contínua deste peptídeo em ratos que recebem NPT resulta em hipertrofia intestinal que excede aquela observada em animais alimentados por via oral. Espera-se que sejam iniciados ensaios clínicos dentro de alguns anos.

Hormônio de Crescimento e Fatores de Crescimento Semelhantes à Insulina

Em estudos experimentais discutidos anteriormente, o hormônio de crescimento e os IGFs promoveram balanço positivo de nitrogênio no músculo. Além disso, os IGFs inibem a proteólise muscular e estimulam a síntese proteica diretamente (ao contrário do hormônio de crescimento) e, durante administração sistêmica, talvez sejam menos diabetogênicos do que o hormônio de crescimento. Esses agentes também podem ter efeitos benéficos na lipólise. Tais efeitos anabólicos levaram ao uso clínico do hormônio do crescimento humano clonado. Níveis farmacológicos desse hormônio, quando administrados em NPT hipocalórica em humanos, podem promover balanço positivo de nitrogênio na sepse e após trauma grave.[1] O aumento da degradação proteica em músculos isolados após queimaduras também pode ser revertido por IGF-I de maneira dose-dependente,[83] mas esse efeito não foi observado em músculos de animais sépticos, nos quais o IGF-I aumentou a síntese proteica, não apresentando, contudo, efeito nos índices de degradação proteica.[18,83] Ainda que a ação do hormônio de crescimento na prática clínica permaneça pouco definida, um alerta surgiu com um ensaio clínico recente de administração de hormônio de crescimento a pacientes ventilados em UTI,[84] nos quais a mortalidade, o período de dependência da ventilação e o tempo de internação foram aparentemente agravados, e não melhorados, pelo hormônio.

Esteroides Anabólicos

Acredita-se que a maior secreção de testosterona em homens na puberdade determine o aumento da massa muscular esquelética que ocorre nesse estádio do desenvolvimento, sendo mantido ao longo da vida adulta. Consequentemente, a supressão de testosterona, em homens jovens e saudáveis, diminui a massa livre de gordura e a síntese fracionada de proteína muscular, e a suplementação com androgênios em níveis fisiológicos normais, em homens com deficiência androgênica, leva a aumento de massa e força musculares.[85] O uso terapêutico potencial da testosterona também já foi proposto em vários estudos. Existem evidências enfatizando que o uso de testosterona reverte a perda de massa e força musculares que ocorre com o envelhecimento normal em homens.[85] Em homens infectados com HIV, com perda de peso e baixos níveis de testosterona, a suplementação com testosterona levou à melhora na força, e injeções de testosterona após queimaduras graves diminuíram a perda muscular pela melhora na eficiência da síntese proteica e pela diminuição dos índices de degradação das proteínas musculares.

Catecolaminas

As catecolaminas parecem exercer efeito anabólico no músculo, principalmente pela diminuição da proteólise dependente de cálcio e pelo aumento da síntese proteica. O efeito anabólico das catecolaminas também pode ser mimetizado pelo agonista β_2-adrenérgico, clenbuterol. Diversos estudos em animais mostraram que o tratamento com clenbuterol aumentou o peso do esqueleto e do músculo, podendo, inclusive, inibir o consumo causado pela elevação ou denervação dos membros posteriores em ratos e atenuar a caquexia após lesão por escaldadura. O clenbuterol também melhorou a massa corporal magra e o

tamanho muscular em animais com tumores experimentais, por meio da utilização de maior quantidade delipídeos.[86] O mecanismo exato pelo qual fármacos como o clenbuterol promovem balanço positivo de nitrogênio permanece desconhecido. Por exemplo, um β-antagonista puro, o propranolol, foi demonstrado por Herndon e cols. como responsável pela melhora do balanço proteico e diminuição do gasto energético em crianças com queimaduras graves randomizadas para 2 semanas de terapia oral.[87]

Inibição da Proteólise

Inibição Farmacológica

Uma perspectiva extremamente atraente para tratamento do consumo muscular é a inibição direta da proteólise intracelular. Conforme aumenta o conhecimento a respeito das vias bioquímicas de degradação proteica no músculo e em outros tecidos, torna-se maior o potencial para intervenções desse tipo. Inibidores do sítio ativo do proteassoma de baixo peso molecular estão agora disponíveis,[12,14] e novas gerações de inibidores têm-se mostrado razoavelmente seguras em humanos durante os ensaios iniciais de seu uso como agentes antineoplásicos, por exemplo, no tratamento do mieloma múltiplo. Mais recentemente, foram identificadas E3s específicas induzidas em músculos em condições catabólicas,[15,16] de modo que essas enzimas podem oferecer alvos teciduais específicos para inibição da ubiquitinação e da proteólise durante o desenvolvimento futuro de fármacos. Essa especificidade provavelmente se mostrará importante para evitar toxicidade, uma vez que a degradação intracelular de proteínas apresenta funções fundamentais e pleiotrópicas, como regulação do ciclo celular, apresentação de antígenos e prevenção do acúmulo de proteínas anormais nas células.

Lições da Natureza

A proteólise muscular é suprimida em algumas condições fisiológicas, como em dietas com deficiência proteica e jejum prolongado.[22] Os músculos desses animais também são resistentes a vários sinais catabólicos, como proteólise induzida por denervação. A aquisição de melhor conhecimento dos mecanismos intracelulares e sinais endócrinos responsáveis por essas adaptações indicará novas estratégias relevantes na prática clínica e úteis para a redução do consumo muscular em pacientes doentes.

RESUMO

Uma das mais importantes modalidades terapêuticas do século XX tem sido o suporte nutricional, em particular a nutrição intravenosa. À medida que são treinados pesquisadores familiarizados igualmente com a sala de operação e com a biologia molecular moderna, os mecanismos básicos que determinam as doenças relevantes aos pacientes cirúrgicos vão sendo elucidados progressivamente no nível da biologia molecular. Conforme o conhecimento a respeito de nutrição e metabolismo se torna mais sofisticado, nossa capacidade de intervir e corrigir distúrbios nutricionais, que causam mortalidade significativa nos pacientes, continuará progredindo.

Referências Selecionadas

Abel RM, Beck CH Jr, Abbott WM, et al.: Improved survival from acute renal failure after treatment with intravenous essential L-amino acids and glucose: Results of a prospective, double-blind study. N. Eng J Med 288: 695-699, 1973.

Um estudo precoce, randomizado e duplo-cego evidenciou melhora na sobrevida após a aplicação de técnicas de nutrição parenteral e administração de solução especializada em pacientes com falência renal. Os oito L-aminoácidos essenciais foram administrados em dextrose hipertônica a pacientes com insuficiência renal, e estes pacientes foram comparados a um grupo que recebeu somente dextrose hipertônica isocalórica. Foram observados melhora na sobrevida e, possivelmente, reestabelecimento precoce da lesão renal.

Clowes GH Jr, George BC, Villee CA Jr, Saravis CA: Muscle proteolysis induced by a circulating peptide in patients with sepsis or trauma. N Eng J Med 308: 545-552, 1983.

Poucos artigos provocaram tanto interesse como esta descrição de uma proteína de 4.200 daltons isolada no plasma de pacientes com sepse. Esta citocina hipotética, PIF, aumentou a síntese proteica hepática e a degradação muscular. Ensaios subsequentes revelaram que condições particulares utilizadas nesses experimentos podem ter contribuído para tais achados. Ainda assim, este artigo provavelmente contribuiu mais para a pesquisa dos efeitos de citocinas em intervenção cirúrgica do que qualquer outro e inspirou grande número de trabalhos nos anos subsequentes.

Cuthbertson DP: Observations on the disturbance of metabolism produced by injury to the limbs. Q J Med 1:233-246, 1932.

Este estudo provavelmente representou o início do suporte nutricional contemporâneo. Esta descrição clássica da perda de nitrogênio e da degradação da massa corporal magra após trauma revela-se um estudo cuidadoso em uma tradição clássica.

Dominioni L, Trocki O, Mochizuki H, e cols.: Prevention of severe postburn hypermetabolism and catabolism by immediate intragastric feeding. J Burn Care Rehabil 5:106-112, 1984.

Esta é a primeira demonstração de que alterações na flora intestinal e translocação de bactérias ou absorção de produtos bacterianos após adelgamento da mucosa em queimaduras contribuem para o hipermetabolismo. Com a confirmação de resultados semelhantes em pacientes com queimaduras, torna-se evidente que essa hipótese, no que diz respeito aos produtos intestinais, é também, significativa em outros pacientes.

Dudrick SJ, Wilmore DW, Vars HM, Rhoads JE: Long-term total parenteral nutrition with growth, development, and positive nitrogen balance. Surgery 64:134-142, 1968.

Este é um dos artigos clássicos que descrevem originalmente a NPT central de glicose hipertônica, da qual deriva a popularidade atual da nutrição parenteral nos Estados Unidos. Nesse projeto ambicioso, foram investigadas as necessidades bioquímicas de crescimento em filhotes de cães, com resultados espantosos: crescimento normal, como aquele observado em filhotes alimentados livremente, poderia ser atingido sem nenhuma ingestão oral desde que se infundissem os nutrientes necessários por veia.

Fischer JE (ed): Total Parenteral Nutrition, 2nd ed. Boston, Little, Brown, 1991.

Este livro representa uma tentativa de padronizar a abordagem prática da NPT.

Fischer JE (ed): Nutrition and Metabolism in Surgical Patients. Boston, Little, Brown, 1996.

A ciência básica e o conhecimento prático relevantes à nutrição cirúrgica são apresentados em único volume. Vários capítulos abordam, também, a eficácia da nutrição parenteral.

Fischer JE, Rosen HM, Ebeid AM, et al: The effect of normalization of plasma amino acids on hepatic encephalopathy in man. Surgery 80:77-91, 1976.

Descreve-se uma abordagem da doença hepática e intolerância a proteínas em pacientes portadores de encefalopatia hepática. Este estudo representa o ápice da hipótese acerca da encefalopatia hepática dependente de padrões alterados de aminoácidos mostraram ser plasmáticos, alterações estas que subsequentemente amplificadas por mudanças na barreira hematoencefálica secundárias ao distúrbio metabólico na doença hepática. Representa uma tentativa empírica inicial de permitir que pacientes com deficiência hepática grave recebessem nutrição adequada ao mesmo tempo em que se recuperavam da encefalopatia hepática; esses pacientes receberam o equivalente proteico aumentado na forma de solução enriquecida com aminoácidos de cadeia ramificada (a 36%), hoje comercialmente disponível como HepatAmine.

Rombeau JL, Rolandelli RH (eds): Clinical Nutrition, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001.

Este é o mais recente livro-texto acerca da nutrição enteral e parenteral. Foi bem estruturado e atualizado, com muitos capítulos específicos.

Ryan JA Jr, Abel RM, Abbott WM, et al: Catheter complications in total parenteral nutrition: A prospective study of 200 consecutive patients. N Eng J Med 290:757-761, 1974.

Um estudo a respeito das complicações da nutrição parenteral realizado em um grande hospital, com uma das primeiras equipes de suporte nutricional centralizado. Confirmou que a assepsia rígida no cuidado dos cateteres e a minimização de sua manipulação foram os fatores mais importantes na prevenção da sepse por cateter.

Wilmore DW, Dudrick SJ: Treatment of acute renal failure with intravenous essential L-amino acids. Arch Surg 99:669-673, 1969.

Este estudo representa a abordagem mais antiga de nutrição parenteral para doenças específicas. O princípio de tentar definir as anormalidades metabólicas em um determinado paciente e infundir o substrato nutricional apropriado foi primeiramente proposto neste estudo. Foi utilizado a um equivalente intravenoso da dieta de Giordano-Giovanetti (uma dieta oral de alto valor biológico), contendo somente os oito L-aminoácidos essenciais.

Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al: Intensive insulin therapy in the surgical intensive care unit. N Eng J Med 345:1359-1367, 2001.

Este estudo cuidadosamente conduzido enfatiza a importância do controle rigoroso da glicemia para a prevenção da sepse e de outras complicações em pacientes criticamente doentes.

Referências

1. Wilmore DW: Catabolic illness. Strategies for enhancing recovery. N Engl J Med 325:695-702, 1991.
2. Bistrian BR, Blackburn GL, Vitale J, et al: Incidence of malnutrition in general medical patients. JAMA 235:1567-1570, 1976.
3. Christensen HN: Role of amino acid transport and counter transport in nutrition and metabolism. Physiol Rev 70:43-77, 1990.
4. Hyde R, Peyrollier K, Hundal HS: Insulin promotes the cell surface recruitment of the SAT2/ATA2 system A amino acid transporter from an endosomal compartment in skeletal muscle cells. J Biol Chem 277:13628-13634, 2002.
5. Goldberg AL, Chang TW: Regulation and significance of amino acid metabolism in skeletal muscle. Fed Proc 37:2301-2307, 1978.
6. Price SR, Wang X, Bailey JL: Tissue-specific responses of branched-chain alpha-ketoacid dehydrogenase activity in metabolic acidosis. J Am Soc Nephrol 9:1892-1898, 1998.
7. Goldberg AL, Tischler ME: Regulatory effects of leucine on carbohydrate and protein metabolism. In Walser M, Williamson JR (eds): Metabolism and Clinical Implications of Branched Chain Amino and Ketoacids. New York, Elsevier, 1981, pp 205-216.
8. Windmueller HG, Spaeth AE: Respiratory fuels and nitrogen metabolism in vivo in small intestine of fed rats. Quantitative importance of glutamine, glutamate, and aspartate. J Biol Chem 255:107-112, 1980.
9. Karinch AM, Pan M, Lin CM, et al: Glutamine metabolism in sepsis and infection. J Nutr 131:2535S-2538S, 2001.
10. Schwartz AL, Ciechanover A: The ubiquitin-proteasome pathway and pathogenesis of human diseases. Annu Rev Med 50:57-74, 1999.
11. Mitch WE, Goldberg AL: Mechanisms of muscle wasting. The role of the ubiquitin-proteasome pathway. N Engl J Med 335:1897-1905, 1996.
12. Jagoe RT, Goldberg AL: What do we really know about the ubiquitin-proteasome pathway in muscle atrophy? Curr Opin Clin Nutr Metab Care 4:183-190, 2001.
13. Williams AB, DeCourten-Myers GM, Fischer JE, et al: Sepsis stimulates release of myofilaments in skeletal muscle by a calcium-dependent mechanism. FASEB J 13:1435-1443, 1999.
14. Tawa NE Jr, Odessey R, Goldberg AL: Inhibitors of the proteasome reduce the accelerated proteolysis in atrophying rat skeletal muscles. J Clin Invest 100:197-203, 1997.
15. Gomes MD, Lecker SH, Jagoe RT, et al: Atrogin-1, a muscle-specific F-box protein highly expressed during muscle atrophy. Proc Natl Acad Sci U S A 98:14440-14445, 2001.
16. Bodine SC, Latres E, Baumhueter S, et al: Identification of ubiquitin ligases required for skeletal muscle atrophy. Science 294:1704-1708, 2001.
17. Larbaud D, Balage M, Taillandier D, et al: Differential regulation of the lysosomal, Ca^{2+}-dependent and ubiquitin/proteasome-dependent proteolytic pathways in fast-twitch and slow-twitch rat muscle following hyperinsulinaemia. Clin Sci (Lond) 101:551-558, 2001.
18. Hobler SC, Williams AB, Fischer JE, et al: IGF-I stimulates protein synthesis but does not inhibit protein breakdown in muscle from septic rats. Am J Physiol 274:R571-576, 1998.
19. Tiao G, Fagan J, Roegner V, et al: Energy-ubiquitin-dependent muscle proteolysis during sepsis in rats is regulated by glucocorticoids. J Clin Invest 97:339-348, 1996.
20. Lofberg E, Gutierrez A, Wernerman J, et al: Effects of high doses of glucocorticoids on free amino acids, ribosomes and protein turnover in human muscle. Eur J Clin Invest 32:345-353, 2002.
21. Jagoe RT, Lecker SH, Gomes MD, et al: Patterns of gene expression in atrophying skeletal muscles: Response to food deprivation. FASEB J 16:1697-1712, 2002.
22. Tawa NE Jr, Kettelhut IC, Goldberg AL: Dietary protein deficiency reduces lysosomal and nonlysosomal ATP-dependent proteolysis in muscle. Am J Physiol 263:E326-E334, 1992.
23. Attaix D, Taillandier D, Temparis S, et al: Regulation of ATP-ubiquitin-dependent proteolysis in muscle wasting. Reprod Nutr Dev 34:583-597, 1994.
24. Hobler SC, Williams AB, Fischer D, et al: Activity and expression of the 20S proteasome are increased in skeletal muscle during sepsis. Am J Physiol 277:R434-440, 1999.
25. Llovera M, Carbo N, Lopez-Soriano J, et al: Different cytokines modulate ubiquitin gene expression in rat skeletal muscle. Cancer Lett 133:83-87, 1998.
26. Combaret L, Tilignac T, Claustre A, et al: Torbafylline (HWA 448) inhibits enhanced skeletal muscle ubiquitin-proteasome-dependent proteolysis in cancer and septic rats. Biochem J 361:185-192, 2002.
27. Nathan C, Xie QW: Nitric oxide synthases: Roles, tolls, and controls. Cell 78:915-918, 1994.
28. Billiar TR, Simmons RL: Arginine and nitric oxide. In Fischer JE (ed): Surgical Nutrition, 2nd ed. Boston, Little Brown, 1996.
29. Kobzik L, Reid MB, Bredt DS, et al: Nitric oxide in skeletal muscle. Nature 372:546-548, 1994.
30. Tawa NE Jr, Warren MS: Activation of intracellular protein breakdown in skeletal muscle by nitric oxide and oxygen free radicals. Surg Forum 48:30-32, 1997.

31. Baracos VE: Regulation of skeletal-muscle-protein turnover in cancer-associated cachexia. Nutrition 16:1015-1018, 2000.
32. Lorite MJ, Smith HJ, Arnold JA, et al: Activation of ATP-ubiquitin-dependent proteolysis in skeletal muscle in vivo and murine myoblasts in vitro by a proteolysis-inducing factor (PIF). Br J Cancer 85:297-302, 2001.
33. Wigmore SJ, Barber MD, Ross JA, et al: Effect of oral eicosapentaenoic acid on weight loss in patients with pancreatic cancer. Nutr Cancer 36:177-184, 2000.
34. Flier JS: Neuroscience. Regulating energy balance: The substrate strikes back. Science 312:861-864, 2006.
35. Buchman AL, Ament ME, Sohel M, et al: Choline deficiency causes reversible hepatic abnormalities in patients receiving parenteral nutrition: Proof of a human choline requirement: A placebo controlled trial. JPEN J Parenter Enteral Nutr 25:260-268, 2001.
36. McClave SA, Lowen CC, Kleber MJ, et al: Clinical use of the respiratory quotient obtained from indirect calorimetry. JPEN J Parenter Enteral Nutr 27:21-26, 2003.
37. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, et al: One-year outcomes in survivors of the adult respiratory distress syndrome. N Engl J Med 348:683-693, 2003.
38. von Allmen D, Hasselgren PO, Fischer JE: Hepatic protein synthesis in a modified septic rat model. J Surg Res 48:476-480, 1990.
39. Wolfe RR, O'Donnell TF, Stone MD, et al: Investigation of factors determining the optimal glucose infusion rate in total parenteral nutrition. Metabolism 29:892-900, 1980.
40. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al: Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med 345:1359-1367, 2001.
41. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al: Intensive insulin therapy in the medical ICU. N Engl J Med 354:449-461, 2006.
42. Waxman K, Day AT, Stellin GP, et al: Safety and efficacy of glycerol and amino acids in combination with lipid emulsion for peripheral parenteral nutrition support. JPEN J Parenter Enteral Nutr 16:374-378, 1992.
43. Lee S, Gura KM, Kim S, et al: Current clinical applications of w-6 and w-3 fatty acids. Nutr Clin Pract 21:323-341, 2006.
44. Gura KM, Duggan CP, Collier SB, et al: Reversal of parenteral nutrition–associated liver disease in two infants with short bowel syndrome using parenteral fish oil: Implications for future management. Pediatrics 118:e197-e201, 2006.
45. Khaodhiar L, Keane-Ellison M, Tawa NE, et al: Iron deficiency anemia in patients receiving home total parenteral nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr 26:114-119, 2002.
46. Esparza J, Boivin MA, Hartshorne MF, et al: Equal aspiration rates in gastrically and transpylorically fed critically ill patients. Intensive Care Med 27:660-664, 2001.
47. Davies AR, Froomes PR, French CJ, et al: A randomized comparison of nasojejunal and nasogastric feeding in critically ill patients. Crit Care Med 30:586-590, 2001.
48. Montejo JC, Grau T, Acosta J, et al: Multicenter, prospective, randomized, single-blind study comparing the efficacy and gastrointestinal complications of early jejunal feeding with early gastric feeding in critically ill patients. Crit Care Med 30:796-800, 2002.
49. Montecalvo MA, Steger KA, Farber HW, et al: Nutritional outcome and pneumonia in critical care patients randomized to gastric versus jejunal tube feedings. Crit Care Med 20:1377-1387, 1992.
50. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al: Guidelines for the prevention of intravascular catheter–related infections. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). MMWR Recomm Rep 51(RR-10):1-29, 2002.
51. Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR, et al: Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. A randomized prospective trial. Ann Intern Med 112:423-428, 1990.
52. Melchior JC, Chastang C, Gelas P, et al: Efficacy of 2-month total parenteral nutrition in AIDS patients: A controlled randomized prospective trial. The French Multicenter Total Parenteral Nutrition Cooperative Group Study. AIDS 10:379-384, 1996.
53. Jeppesen PB, Langholz E, Mortensen PB: Quality of life in patients receiving home parenteral nutrition. Gut 44:844-852, 1999.
54. Chan S, McCowen KC, Bistrian BR, et al: Incidence, prognosis, and etiology of end-stage liver disease in patients receiving home total parenteral nutrition. Surgery 126:28-34, 1999.
55. Ling PR, Ollero M, Khaodhiar L, et al: Disturbances in essential fatty acid metabolism in patients receiving long-term home parenteral nutrition. Dig Dis Sci 47:1679-1685, 2002.
56. Ling PR, Khaodhiar L, Bistrian BR, et al: Inflammatory mediators in patients receiving long-term home parenteral nutrition. Dig Dis Sci 46:2484-2489, 2001.
57. Saitta JC, Ott SM, Sherrard DJ, et al: Metabolic bone disease in adults receiving long-term parenteral nutrition: Longitudinal study with regional densitometry and bone biopsy. JPEN J Parenter Enteral Nutr 17:214-219, 1993.
58. McClave SA, Spain DA, Snider HL: Nutritional management in acute and chronic pancreatitis. Gastroenterol Clin North Am 27:421-434, 1998.
59. Fan ST, Lo CM, Lai ECS, et al: Perioperative nutritional support in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 331:1547-1552, 1994.
60. Jenkins M, Gottschlich M, Alexander JW, et al: Effect of immediate enteral feeding on the hypermetabolic response following severe burn injury. JPEN J Parenter Enteral Nutr 13:12S, 1989.
61. Moore FA, Feliciano DV, Andrassy RJ, et al: Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complications: The results of a meta-analysis. Ann Surg 216:172-183, 1992.
62. Kudsk KA, Croce MA, Fabian TC, et al: Enteral versus parenteral feeding: Effects on septic morbidity after blunt and penetrating abdominal trauma. Ann Surg 215:503-511; discussion 511-513, 1992.
63. Reynolds JV, Kanwar S, Welsh FK, et al: Does the route of feeding modify gut barrier function and clinical outcome in patients after major upper gastrointestinal surgery? JPEN J Parenter Enteral Nutr 21:196-201, 1997.
64. Gennari R, Alexander JW, Gianotti L, et al: Granulocyte macrophage colony-stimulating factor improves survival in two models of gut-derived sepsis by improving gut barrier function and modulating bacterial clearance. Ann Surg 220:68-78, 1994.
65. Lewis SJ, Egger M, Sylvester PA, et al: Early enteral feeding versus "nil by mouth" after gastrointestinal surgery: Systematic review and meta-analysis of controlled trials. BMJ 323:1-5, 2001.
66. Marik PE, Zaloga GP: Early enteral nutrition in acutely ill patients: A systematic review. Crit Care Med 29:2264-2270, 2001.
67. Pacelli F, Bossola M, Papa V, et al: Enteral vs. parenteral nutrition after major abdominal surgery: An even match. Arch Surg 136:933-936, 2001.
68. Daly JM, Lieberman MD, Goldfine J, et al: Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients after operation: Immunologic, metabolic, and clinical outcome. Surgery 112:56-67, 1992.
69. Daly JM, Reynolds J, Thom A, et al: Immune and metabolic effects of arginine in the surgical patient. Ann Surg 208:512-523, 1988.
70. Bower RH, Cerra FB, Bershadsky B, et al: Early enteral administration of a formula (Impact) supplemented with arginine, nucleotides and fish oil in intensive care unit patients: Results of a randomized prospective clinical trial. Crit Care Med 23:436-449, 1995.
71. Braga M, Gianotti L, Radaelli G, et al: Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery: Results of a randomized double-blind phase 3 trial. Arch Surg 134:428-433, 1999.

72. Heyland DK, Novak F, Drover JW, et al: Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. JAMA 286:944-953, 2001.
73. Montejo JC, Zarazaga A, Lopez-Martinez J, et al: Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement. Clin Nutr 22:221-233, 2003.
74. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, et al: ESPEN guidelines on enteral nutrition: Intensive care. Clin Nutr 25:210-223, 2006.
75. Kudsk KA: Immunonutrition in surgery and critical care. Annu Rev Nutr 26:463-479, 2006.
76. Ziegler TR, Young LS, Benfell K, et al: Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation: A randomized, double-blind, controlled study. Ann Intern Med 116:821-828, 1992.
77. Li S, Nussbaum MS, McFadden DW, et al: Addition of L-glutamine to total parenteral nutrition (TPN) and its effects on portal insulin and glucagon and the development of hepatic steatosis in rats. J Surg Res 48:421-426, 1990.
78. Rennie MJ, Bowtell JL, Bruce M, et al: Interaction between glutamine availability and metabolism of glycogen, tricarboxylic acid cycle intermediates and glutathione. J Nutr 131:2488S-2490S, 2001.
79. Roediger WEW: The place of SCFAs in colonocyte metabolism in health and ulcerative colitis: The impaired colonocyte barrier. In Cummings JH, Sakata T, Rombeau JL (eds): Physiologic and Clinical Aspects of Short-Chain Fatty Acids, Cambridge, England, Cambridge University Press, 1993.
80. Naylor CD, O'Rourke K, Detsky AS, Baker JP: Parenteral nutrition with branched-chain amino acids in hepatic encephalopathy: A meta-analysis. Gastroenterology 97:1033-1042, 1989.
81. Detsky AS, Baker JP, O'Rourke K, Joel V: Perioperative parenteral nutrition: A meta-analysis. Ann Intern Med 107:195-203, 1987.
82. Buzby GP: Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group. N Engl J Med 325:525-532, 1991.
83. Fang CH, Li BG, Wang JJ, et al: Insulin-like growth factor 1 stimulates protein synthesis and inhibits protein breakdown in muscle from burned rats. JPEN J Parenter Enteral Nutr 21:245-251, 1997.
84. Takala J, Ruokonen E, Webster NR, et al: Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. N Engl J Med 341:785-792, 1999.
85. Bhasin S, Woodhouse L, Storer TW: Proof of the effect of testosterone on skeletal muscle. J Endocrinol 170:27-38, 2001.
86. Chance WT, Cao L, Zhang FS, et al: Clenbuterol treatment increases muscle mass and protein content of tumor-bearing rats maintained on total parenteral nutrition. J Parenter Enteral Nutr 15:530-535, 1991.
87. Herndon DN, Hart DW, Wolf SE, et al: Reversal of catabolism by beta blockade after severe burns. N Engl J Med 345:1223-1229, 2001.

CAPÍTULO 8

Cicatrização de Feridas

Richard T. Ethridge, MD, PhD, Mimi Leong, MD e Linda G. Phillips, MD

O tratamento e a cicatrização de feridas é um dos temas mais antigos discutidos na literatura médica. Os mesmos eventos, na mesma ordem, ocorrem em todo processo de cicatrização, independentemente do tipo de tecido ou da lesão causal. O conhecimento sobre os passos envolvidos permite que o médico manipule as feridas para atingir resultados ótimos em um curto período. Os avanços cirúrgicos e anestésicos dos séculos XVIII e XIX resultaram em melhores resultados cirúrgicos. As descobertas da ciência básica dos anos 1980 e 1990 permitem que os médicos possam agora manipular feridas com técnicas de biologia molecular e celular e assim melhorar os resultados. Contudo, apesar dos recentes avanços, os mecanismos exatos da cicatrização de feridas ainda não são completamente compreendidos.

LESÃO TECIDUAL E RESPOSTA

O *reparo de feridas* é o esforço dos tecidos lesados para restaurar a função e a estrutura normais após o trauma. Durante o esforço para restabelecer barreiras à perda de líquido e à infecção, restabelecer o fluxo sanguíneo e linfático aos padrões normais e restaurar a integridade mecânica do sistema lesado, muitas vezes o reparo minucioso é sacrificado por causa da urgência para o restabelecimento da função. Em contrapartida, *regeneração* é a restauração perfeita da arquitetura do tecido preexistente na ausência de formação de cicatriz. Embora a regeneração seja o objetivo no tratamento de feridas, ela só é encontrada no desenvolvimento embrionário, em organismos inferiores como a salamandra ou o caranguejo de pedra, ou em determinados compartimentos de tecido, como osso e fígado. Na cicatrização de feridas do adulto humano, entretanto, a acurácia da regeneração é sacrificada pela velocidade de reparo. Um conceito fundamental na cicatrização é de que todos os tecidos passam pela mesma série de eventos, e, para facilidade de compreensão, são divididos em estádios específicos. Entretanto, estas fases se sobrepõem tanto no tempo quanto na atividade; isto é, uma ferida única pode possuir regiões que estão ao mesmo tempo em várias fases diferentes.

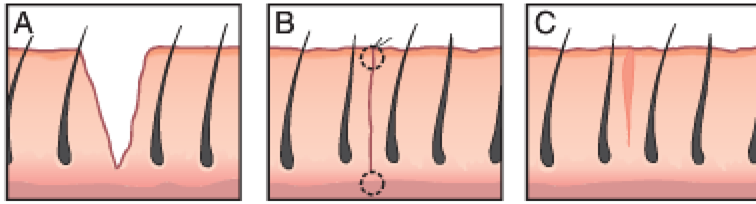
Todas as feridas passam pelas mesmas etapas básicas de reparo. Feridas agudas evoluem em um processo reparador ordenado e cronológico para atingir restauração permanente da estrutura e da função. A ferida crônica, no entanto, não evolui para restauração da integridade funcional. Ela persiste na fase inflamatória devido a uma variedade de causas, e não evolui para o fechamento.

Os tipos de fechamento de ferida são divididos em reparo *primário, secundário* e *terciário* (Fig. 8-1). No fechamento *primário*, ou por primeira intenção, as feridas são imediatamente seladas com sutura simples, colocação de enxerto de pele ou fechamento de retalho, como o fechamento da ferida no final de um procedimento cirúrgico. O fechamento por intenção *secundária*, ou espontâneo, não envolve nenhum procedimento ativo para fechar a ferida. Geralmente, este tipo de reparo está associado a ferida altamente contaminada, que irá fechar por reepitelialização, o que resultará em contração. O fechamento de ferida por intenção *terciária* também é referido como *fechamento primário retardado*. Uma ferida contaminada é tratada inicialmente com desbridamento repetido, antibióticos sistêmicos ou tópicos ou pressão negativa por vários dias, para controle da infecção. Uma vez avaliada como pronta para fechamento, realiza-se intervenção cirúrgica como sutura, colocação de enxerto de pele ou retalho.

FASES DA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS

As três fases da cicatrização de feridas são inflamação, proliferação e maturação. A resposta imediata à lesão tecidual é a *fase inflamatória* (também chamada de *reativa*). As defesas do organismo têm como objetivo limitar a dimensão do dano e prevenir lesão adicional. A *fase proliferativa* (também chamada de *regenerativa* ou *reparadora*) é o processo reparador e con-

Cicatrização primária



Cicatrização secundária

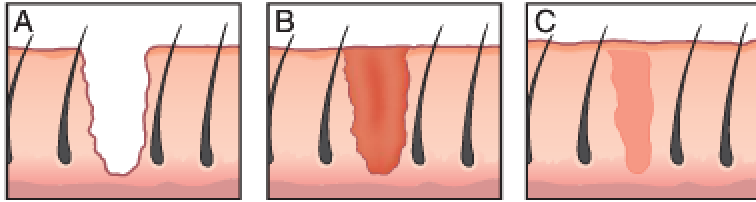


Figura 8-1 Tipos de fechamento de ferida. ***Acima,*** Fechamento primário ou de primeira intenção. Uma incisão limpa é feita no tecido (A) e as margens da ferida são reaproximadas (B) com suturas, grampos ou fitas adesivas. C, Fibrose mínima é o resultado final. ***Abaixo,*** Cicatrização por segunda intenção. A ferida é deixada aberta para cicatrizar (A e B) por uma combinação de contração, granulação e epitelização. C, Resulta uma grande cicatriz.

siste na reepitelialização, síntese da matriz e neovascularização para aliviar a isquemia do traumatismo. A *fase maturacional* final (ou *remodelação*) é o período de contração da cicatriz com ligação cruzada de colágeno, retração e perda de edema. Em uma ferida grande, como uma úlcera de pressão, a escara ou exsudato fibrinoso reflete a fase inflamatória; o tecido de granulação é parte da fase proliferativa; a margem de contração ou de avanço é parte da fase maturacional. Todas as três fases podem ocorrer simultaneamente, e as fases com seus processos individuais podem se sobrepor (Fig. 8-2).

Fase Inflamatória

Durante a reação imediata do tecido à lesão, ocorre hemostasia e inflamação. Esta fase representa a tentativa de limitar o dano mediante parada do sangramento, selamento da superfície da ferida e remoção de qualquer tecido necrótico, resíduos estranhos ou bactérias presentes. Esta fase inflamatória se caracteriza por maior permeabilidade vascular, migração de células para a ferida por quimiotaxia, secreção de citocinas e fatores de crescimento na ferida e ativação das células migrantes (Fig. 8-3).

Hemostasia e Inflamação

Durante uma lesão aguda do tecido, a lesão dos vasos sanguíneos resulta em exposição do colágeno subendotelial a plaquetas, ocasionando agregação de plaquetas e ativação da via de coagulação. A vasoconstrição local intensa inicial das arteríolas e capilares é seguida de vasodilatação e maior permeabilidade vascular (Fig. 8-4). A parada da hemorragia é auxiliada pelo tamponamento de capilares com eritrócitos e plaquetas, que aderem ao endotélio capilar lesado. A ativação destas plaquetas por ligação aos tipos IV e V de colágeno expostos pelo endotélio lesado promove agregação plaquetária. O contato inicial entre as plaquetas e o colágeno exige o fator VIII de von Willebrand (vWF), uma proteína heterodimérica sintetizada por megacariócitos e células endoteliais. A adesão de plaquetas ao endotélio é mediada principalmente pela interação entre receptores de glicoproteína de alta afinidade e o receptor de integrina GPIIb-IIIa ($\alpha IIb\beta_3$). Além disso, as plaquetas expressam outros receptores de integrina que medeiam a ligação direta de colágeno ($\alpha_2\beta_1$) e laminina ($\alpha_6\beta_1$) ou ligação indireta à fibronectina ($\alpha_5\beta_1$), subendotelial ligada a matriz à vitronectina ($\alpha_v\beta_3$) e a outros ligantes.

Permeabilidade Vascular Aumentada

A ligação resulta em alterações na conformação das plaquetas, deflagrando vias de transdução de sinal intracelulares que resultam em ativação plaquetária e na liberação de proteínas ativas biologicamente. Grânulos alfa da plaqueta são organelas de

Figura 8-2 Diagrama esquemático do contínuo da cicatrização de ferida.

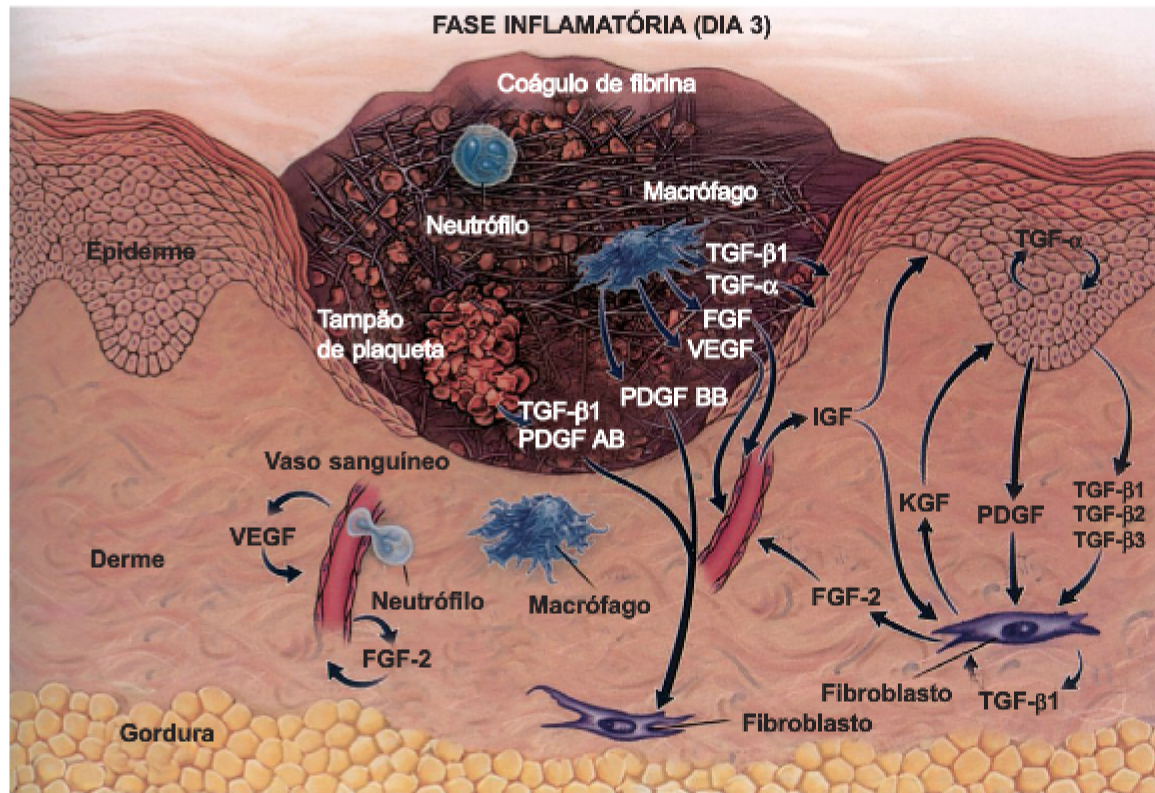


Figura 8-3 Uma ferida cutânea três dias após lesão. São mostrados as células e os fatores de crescimento necessários para facilitar a migração celular para a ferida. TGF, fator de crescimento transformador; FGF, fator de crescimento de fibroblasto; VEGF, fator de crescimento endotelial vascular; PDGF, fator de crescimento derivado de plaqueta; IGF, fator de crescimento insulina-símile; KGF, fator de crescimento de queratinócito. (De Singer AJ, Clark RAF: Mechanisms of disease: Cutaneous wound healing. N Engl J Med 341:738, 1999.)

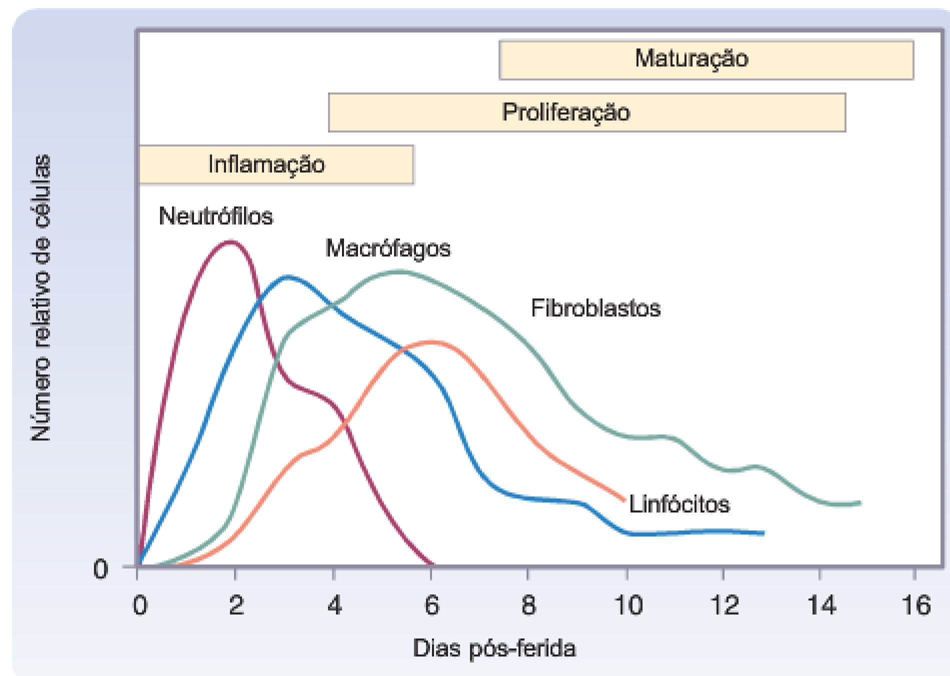


Figura 8-4 Aparecimento de diferentes células na ferida durante a cicatrização. Macrófagos e neutrófilos são predominantes durante a fase inflamatória (máxima nos dias 3 e 2, respectivamente). Linfócitos aparecem mais tarde e atingem o máximo no dia 7. Os fibroblastos são as células predominantes durante a fase proliferativa. (Modificada de Witte MB, Barbul A: General principles of wound healing. Surg Clin North Am 77:512, 1997.)

armazenamento que contêm fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF – *Platelet-Derived Growth Factor*), fator de crescimento transformador-β (TGF-β – *Transforming Growth Factor-β*), fator de crescimento insulina-símile do tipo I (IGF – *Insulin-like Growth Factor*), fibronectina, fibrinogênio, trombospondina e vWF. Os corpúsculos densos contêm as aminas vasoativas, como a serotonina, que causam vasodilatação e permeabilidade vascular aumentada. Os mastócitos aderidos à superfície endotelial liberam histamina e serotonina, influenciando a permeabilidade das células endoteliais e ocasionando

extravazamento de plasma do espaço intravascular para o compartimento extracelular. A cascata da coagulação é iniciada tanto pela via intrínseca quanto pela extrínseca. À medida que as plaquetas se tornam ativadas, os fosfolipídeos de membrana ligam o fator V, permitindo interação com o fator X. A atividade da protrombinase ligada à membrana é gerada, potencializando a produção exponencial de trombina. A trombina por sua vez ativa plaquetas e catalisa a conversão de fibrinogênio em fibrina. As bandas de fibrina aprisionam hemácias, para formar o coágulo e selar a ferida. A malha resultante será a estrutura para células endoteliais, células inflamatórias e fibroblastos. O tromboxano A_2 e a prostaglandina $F_2\alpha$, formados a partir da degradação de membranas celulares na cascata do ácido araquidônico, também ajudam na agregação plaquetária e na vasoconstrição. Embora estas atividades sirvam para limitar a magnitude da lesão, elas também podem causar isquemia localizada, resultando em dano adicional às membranas celulares e liberação de mais prostaglandina $F_2\alpha$ e tromboxano A_2.

Células Polimorfonucleares

A liberação de histamina e serotonina provoca permeabilidade vascular do leito capilar. Fatores do complemento, como C5a e leucotrieno B_4, promovem aderência e quimioatração de neutrófilos. Na presença de trombina, as células endoteliais expostas ao leucotrieno C_4 e D_4 liberam fator agregador de plaqueta, aumentando adicionalmente a adesão de neutrófilos. Os monócitos e as células endoteliais produzem os mediadores inflamatórios interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral-α (TNF-α), que promovem, adicionalmente, a adesão neutrófilo-endotelial. A permeabilidade capilar aumentada e os vários fatores quimiotáticos facilitam a diapedese dos neutrófilos para o local inflamatório. Conforme os neutrófilos iniciam sua migração, eles liberam os conteúdos de seus lisossomos e enzimas, como elastase e outras proteases, na matriz extracelular (MEC), facilitando a migração dos neutrófilos. A combinação de intensa vasodilatação com permeabilidade vascular aumentada leva aos achados clínicos de inflamação, *rubor* (vermelhidão), *tumor* (tumefação), *calor* e *dor*. A tumefação do tecido local é promovida, adicionalmente, pela deposição de fibrina, uma proteína produto final da coagulação, que se torna aprisionada nos vasos linfáticos.

Há evidências sugerindo que a migração de células polimorfonucleares (PMN) exige interações sequenciais adesivas e desadesivas entre integrinas β_1 e β_2 e componentes da MEC.[1] As moléculas de *integrina* são uma família de receptores de superfície celulares que estão intimamente ligados ao citoesqueleto da célula. Estas moléculas desempenham duas funções principais:

1. Interagir com componentes da MEC, como a fibronectina, para proporcinar adesão
2. Proporcionar transdução de sinal para o interior da célula

As integrinas são essenciais para a motilidade celular e necessárias na inflamação e na cicatrização normal da ferida, bem como no desenvolvimento embrionário e nas metástases tumorais. Após extravasamento, os PMN, atraídos por quimiotaxinas, migram através da MEC por interações transitórias entre receptores de integrina e seus ligantes. Quatro fases de mobilidade celular mediada pela integrina foram descritas: adesão, disseminação, contratilidade ou tração e retração. A ativação de integrinas específicas, através de adesão de ligante, tem revelado aumentar a adesão celular e ativar a reorganização do citoesqueleto de actina da célula.[1] A disseminação caracteriza-se pelo desenvolvimento de lamelipódeos e filopódeos. A tração na margem condutora da célula desenvolve-se pela ligação da integrina, seguida pela translocação da célula sobre o segmento aderente da membrana plasmática. A integrina é desviada para o fundo de trás da célula e libera seu substrato, permitindo o avanço celular (Fig. 8-5).[1] A regulação da função da integrina por substratos adesivos oferece um mecanismo para controle local das células migrantes. No interior da estrutura da MEC foram identificados sítios de ligação para integrinas no colágeno, na laminina e na fibronectina.[1]

O agente quimiotático medeia a resposta dos PMN por transdução de sinal, uma vez que a quimiotaxina se liga a receptores na superfície da célula. Produtos bacterianos, como *N*-formilmetionil-leucil-fenilalanina, ligam-se para induzir monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), mas, se houver ocupação máxima de receptor, ocorrerá produção de superóxido em taxas máximas. Os neutrófilos também possuem receptores para imunoglobulina G e para as proteínas de complemento C3b e C3bi. Conforme a cascata do complemento é liberada e as bactérias são opsonizadas, a ligação destas proteínas a receptores celulares nos neutrófilos permite o reconhecimento pelos neutrófilos e a fagocitose destas bactérias. Quando os neutrófilos são estimulados, eles expressam mais receptores de CR1 e CR3, permitindo assim ligação e fagocitose mais eficiente destas bactérias.

A ativação funcional ocorre após a migração dos PMNs para o local da ferida, o que pode induzir nova expressão de antígeno de superfície celular, maior citotoxicidade ou maior produção e liberação de citocinas. Estes neutrófilos ativados removem os resíduos necróticos, material estranho e bactérias e geram radicais livres de oxigênio com elétrons doados pela forma reduzida de fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADPH). Os elétrons são transportados através da membrana para os lisossomos, onde é formado o ânion de superóxido (O_2^-). A superóxido dismutase catalisa a formação de peróxido de hidrogênio (H_2O_2), que é então degradado pela mieloperoxidase nos grânulos azurofílicos dos neutrófilos. Esta interação oxida haloides, formando subprodutos, como ácido hipocloroso. A reação catalisada pelo ferro entre H_2O_2 e O_2^- forma radicais hidroxila (OH.). Este radical livre muito potente é bactericida, mas também é tóxico para neutrófilos e tecidos viáveis circundantes.

A migração dos PMN cessa quando a contaminação da ferida foi controlada, em geral em poucos dias após a lesão. Os PMN não sobrevivem por mais de 24 horas. Após 24 a 48 horas, a predominância de células na fenda da ferida muda para células mononucleares. Se a contaminação da ferida persistir ou ocorrer infecção secundária, a ativação contínua do sistema complemento e outras vias proporciona um suprimento contínuo de fatores quimiotáticos, com resultante influxo contínuo de PMN para a ferida. Além do retardo da cicatrização, a inflamação prolongada pode ser deletéria em termos de destruição do tecido

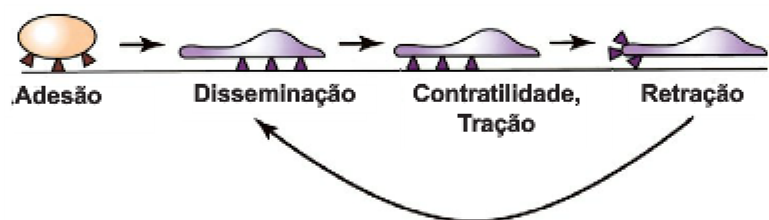


Figura 8-5 **Esquema de um ciclo de migração de célula mediada por integrina. A migração é um processo cíclico que envolve integrinas em cada etapa. A entrada no ciclo de migração pode ocorrer nas duas primeiras etapas. Por exemplo, tipos de célula não aderente, como linfomas e carcinomas circulantes, começam o ciclo de migração na primeira etapa de fixação, enquanto células aderentes, como fibroblastos e tumores sólidos, podem começar o ciclo na etapa de disseminação. Independentemente do tipo de célula, entretanto, as células precisam manter uma fixação à matriz extracelular, uma vez iniciado o ciclo.** (Modificada de Holly SP, Larson MK, Parise LV: Multiple roles of integrins in cell motility. Exp Cell Res 261:72, 2000.)

normal, progredindo para necrose tecidual, formação de abscesso e, possivelmente, infecção sistêmica. Os PMN não são essenciais para a cicatrização da ferida, porque seu papel na fagocitose e na defesa antimicrobiana pode ser assumido pelos macrófagos. Incisões estéreis irão cicatrizar normalmente sem a presença de PMN.

Macrófagos

O macrófago é a única célula verdadeiramente fundamental para a cicatrização de feridas, pois serve para orquestrar a liberação de citocinas e estimular muitos dos processos subsequentes de cicatrização (Fig. 8-6). Os macrófagos na ferida surgem ao mesmo tempo que os neutrófilos desaparecem. Os macrófagos induzem apoptose dos PMN. A quimiotaxia dos monócitos sanguíneos migrantes ocorre em 24 a 48 horas. Fatores quimiotáticos específicos para monócitos incluem produtos bacterianos, produtos de degradação do complemento (C5a), trombina, fibronectina, colágeno, TGF-β e PGDF-BB (*Platelet derived growth factor-BB*). A quimiotaxia do monócito também é facilitada pela interação dos receptores de integrina na superfície do monócito com proteínas da MEC, como fibrina e fibronectina. O receptor β de integrina também transduz o sinal para atividade fagocitária do macrófago. A expressão de integrina ativada promove a indução de gene mediada por adesão nos monócitos, transformando-os em macrófagos de ferida; essa transformação resulta em maior atividade fagocitária e expressão seletiva de citocinas e elementos de transdução de sinal por RNA mensageiro (RNAm), incluindo os genes de resposta de crescimento precoce *EGR2* e c-*fos*.[2] Os macrófagos têm receptores específicos para IgG (receptor-Fc), C3b (CR1 e CR3) e fibronectina (receptores de integrina), os quais permitem reconhecimento de superfície dos patógenos opsonizados e facilitam a fagocitose.[2]

Resíduos bacterianos, como lipopolissacarídeo, podem ativar monócitos e fazê-los liberar radicais livres e citocinas que medeiam angiogênese e fibroplasia.[3] A presença de IL-2 aumenta a liberação de radicais livres aumentando, assim, a atividade bactericida, e a atividade dos radicais livres é potencializada pela IL-2. Os radicais livres geram resíduos bacterianos que potencializam ainda mais a ativação dos monócitos. Macrófagos de ferida ativados também produzem óxido nítrico (ON), que vem demonstrando ter muitas funções além de propriedades antimicrobianas.

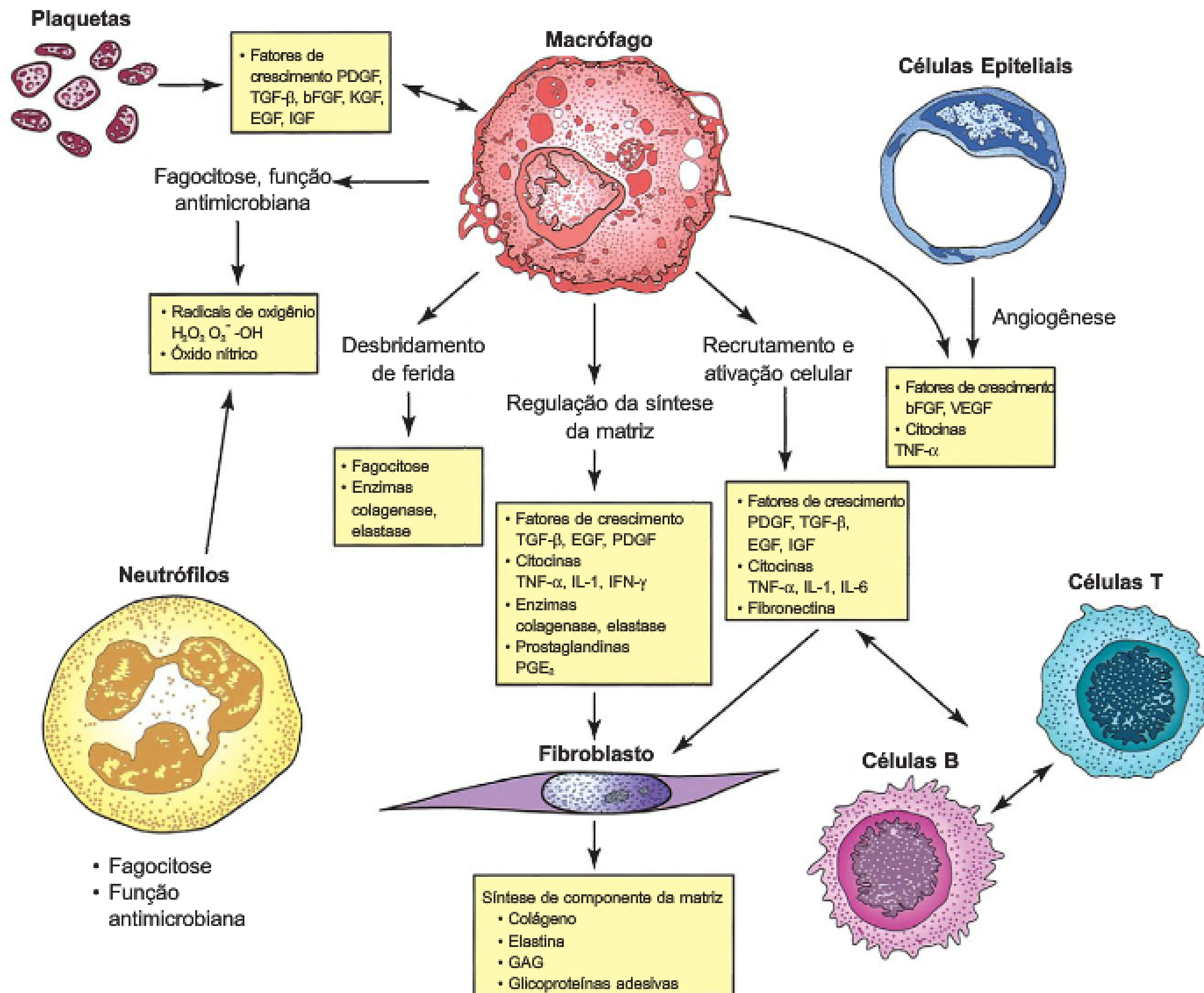


Figura 8-6 Interação de fatores celulares e humorais na cicatrização de ferida. Observe o papel-chave do macrófago. bFGF, fator de crescimento de fibroblasto básico; EGF, fator de crescimento epidérmico; GAGs e, glicosaminoglicans; H_2O_2, peróxido de hidrogênio; IFN-γ, interferon gama; IL, interleucina; INF-IGF fator de crescimento insulina-símile, KGF; fator de crescimento de queratinócito; O2-, superóxido; PDGF, fator de crescimento derivado de plaqueta; PGE_2, prostaglandina E_2; TGF-β, fator de crescimento transformador-β; TNF-α, fator de necrose tumoral alfa; VEGF, fator de crescimento endotelial vascular. (Modificada de Witte MB, Barbul A: General principles of wound healing. Surg Clin North Am 77:513, 1997.)

Conforme monócitos ou macrófagos são ativados, é induzida a fosfolipase, que causa degradação enzimática dos fosfolipídeos de membrana celular, liberando tromboxano A_2 e prostaglandina $F_2\alpha$. O macrófago também libera leucotrienos B_4 e C_4 e ácido 15- e 5-hidroxieicosatetraenoico. O leucotrieno B_4 é uma potente quimiotaxina para neutrófilos e aumenta sua aderência às células endoteliais.

Os macrófagos da ferida liberam proteinases, incluindo metaloproteinases da matriz (MMP-1, MMP-2, MMP-3 e MMP-9) (Fig. 8-7),[2] que degradam a MEC e são cruciais para a remoção de material estranho, promovendo o movimento celular através dos espaços teciduais e regulando a renovação da MEC. Por exemplo, os macrófagos secretam colagenase quando ativados por subprodutos da degradação bacteriana como lipopolissacarídeos ou linfócitos ativados. Esta atividade é dependente da via do AMPc e, assim, pode ser bloqueada por anti-inflamatórios não esteroides ou glicocorticoide. A colchicina e o ácido retinoico parecem também reduzir a produção de colagenase.

Os macrófagos secretam um grande número de citocinas e fatores de crescimento (Tabelas 8-1 e 8-2). A IL-1, uma citocina pró-inflamatória, é uma citocina de resposta de fase aguda. Em modelos experimentais de ferida, os níveis de IL-1 tornam-se detectáveis nas primeiras 24 horas, atingem o máximo em 72 horas e então declinam rapidamente ao longo da primeira semana. Este pirógeno endógeno provoca ativação de linfócito e estimulação do hipotálamo, induzindo a resposta febril. Ele também influencia diretamente a hemostasia, ao induzir a liberação de vasodilatadores e estimular a coagulação. O efeito da IL-1 é amplificado adicionalmente conforme as células endoteliais a produzem na presença de TNF-α e endotoxina. A IL-1 tem numerosos efeitos: aumento da produção de colagenase, estimulação da degradação de cartilagem e reabsorção de osso, ativação de neutrófilos, regulação de moléculas de adesão e promoção de quimiotaxia. Ela induz outras células a secretarem citocinas pró-inflamatórias. Os efeitos da IL-1 também se estendem à fase proliferativa, aumentando o crescimento de fibroblastos e queratinócitos e a síntese de colágeno. Estudos têm demonstrado níveis aumentados de IL-1 em feridas crônicas que não cicatrizam, sugerindo seu papel na patogênese da cicatrização deficiente da ferida.[4] As respostas benéficas iniciais da IL-1 na cicatrização da ferida parecem ser inadequadas se níveis elevados permanecerem além da primeira semana após a lesão.

Subprodutos microbianos induzem macrófagos a liberarem TNF (previamente denominado *caquetina*). O TNF-α é crucial para iniciar a resposta ao trauma ou a bactéria. O TNF é quimiotático para os componentes celulares da inflamação. Ele regula para cima as moléculas de adesão da superfície celular que promovem a interação entre células imunológicas e o endotélio. O TNF-α é detectado na ferida em 12 horas após ferimento e atinge o máximo após 72 horas. Seus efeitos incluem hemostasia, permeabilidade vascular aumentada e maior proliferação endotelial. Como a IL-1, o TNF-α induz febre, produção aumentada de colagenase, reabsorção de osso e cartilagem e liberação de PDGF, bem como produção de mais IL-1. A produção excessiva de TNF-α, entretanto, tem sido associada a falência multissistêmica de órgãos e maior morbidade e mortalidade em estados de doença inflamatória, em parte por seus efeitos na ativação de macrófagos e neutrófilos. Estudos recentes têm observado níveis elevados de TNF-α em úlceras venosas crônicas que não cicatrizam *versus* as que cicatrizam.[4] Assim, como no caso da IL-1, o TNF-α parece ser essencial na resposta inflamatória precoce necessária para a cicatrização de ferida, mas sua persistência local e sistêmica pode ocasionar maturação deficiente da ferida.

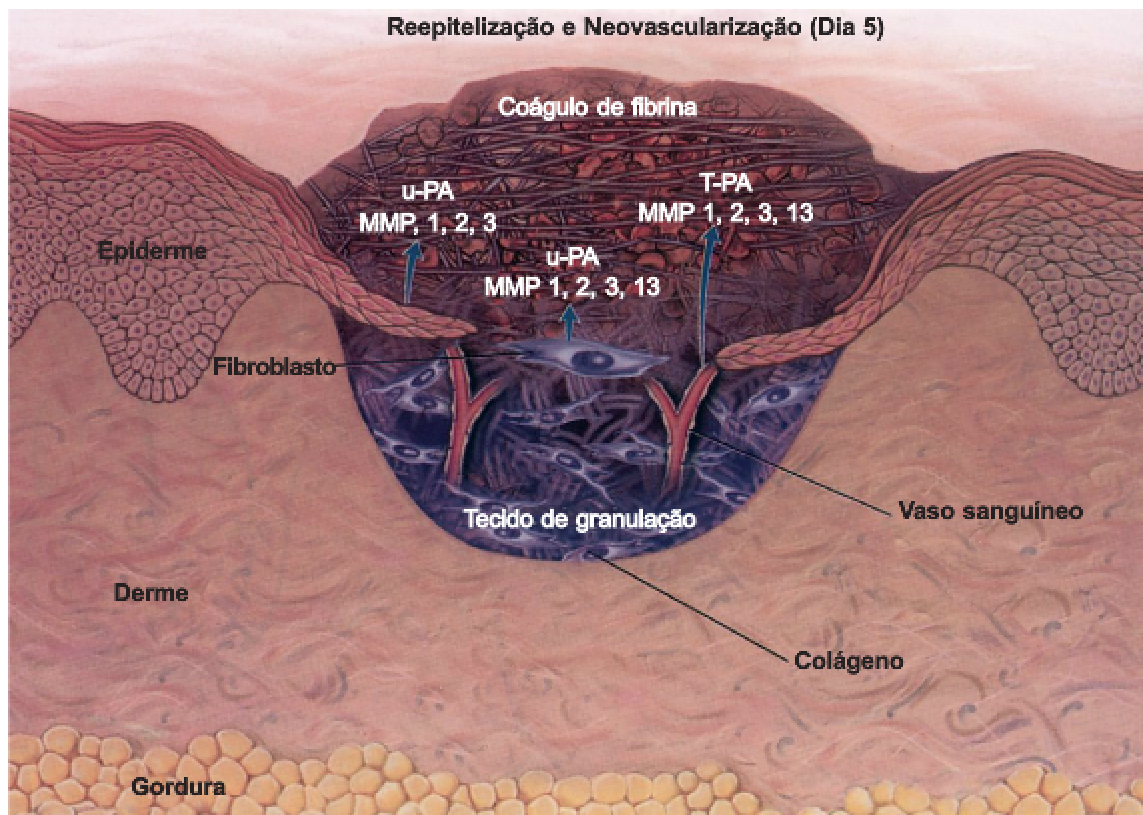


Figura 8-7 **Uma ferida cutânea cinco dias após a lesão. Os vasos sanguíneos são vistos brotando no coágulo de fibrina enquanto células epidérmicas reepitilizam a ferida. São vistas algumas das proteinases envolvidas no movimento celular nesse tempo. u-PA, ativador de plasminogênio tipo urocinase; MMP-1, 2, 3 e 13, metaloproteinases da matriz 1, 2, 3 e 13 (colagenase 1, gelatinase A, estromelisina 1 e colagenase 3, respectivamente); t-PA ativador de plasminogênio tecidual.** (Adaptada de Singer AJ, Clark RAF: Mechanisms of disease: Cutaneous wound healing. N Engl J Med 341:738, 1999.)

Tabela 8-1 Atividade das Citocinas na Cicatrização de Ferida

CITOCINA	FONTE CELULAR	ATIVIDADE BIOLÓGICA
Citocinas Pró-inflamatórias		
TNF-α	Macrófagos	Marginação e citotoxicidade de PMN, com ou sem síntese de colágeno; proporciona substrato metabólico
IL-1	Macrófagos Queratinócitos	Quimiotaxia de fibroblasto e queratinócito, síntese de colágeno
IL-2	Linfócitos-T	Aumenta a infiltração e o metabolismo de fibroblastos
IL-6	Macrófagos PMNs Fibroblastos	Proliferação de fibroblastos, síntese de proteínas hepáticas de fase aguda
IL-8	Macrófagos Fibroblastos	Quimiotaxia de macrófago e PMN, maturação de queratinócito
IFN-γ	Linfócitos-T Macrófagos	Ativação de macrófago e PMN; retarda a síntese e a ligação cruzada de colágeno; estimula a atividade de colagenase
Citocinas Anti-inflamatórias		
IL-4	Linfócitos-T Basófilos Mastócitos	Inibição da produção de TNF, IL-1, IL-6; proliferação de fibroblastos, síntese de colágeno
IL-10	Linfócitos-T Macrófagos Queratinócitos	Inibição da produção de TNF, IL-1, IL-6; inibe a ativação de macrófago e PMN

TNF, fator de necrose tumoral; IL, interleucina; IFN-γ, interferon-γ
PMNs, leucócitos polimorfonucleares.

De Rumalla VK, Borah GL: Cytokines, growth factors, and plastic surgery. Plast Reconstr Surg 108:719-733, 2001.

A IL-6, produzida por monócitos e macrófagos, é envolvida no crescimento de célula-tronco, ativação de células B e T e regulação da síntese hepática de proteínas de fase aguda. No interior de feridas agudas, a IL-6 também é secretada por PMN e fibroblastos, e seu aumento ocorre simultaneamente ao aumento na contagem local de PMN. A IL-6 é detectável em 12 horas de ferimento experimental e pode persistir em altas concentrações por mais de uma semana. Ela também funciona sinergisticamente com IL-1, TNF-α e endotoxinas. É um potente estimulador de proliferação de fibroblastos, e está reduzida em fibroblastos envelhecidos e em feridas fetais.[5]

Outra importante citocina pró-inflamatória que se segue à lesão tecidual é a IL-8, é secretada primariamente por macrófagos e fibroblastos na ferida aguda, com expressão máxima nas primeiras 24 horas. Seus principais efeitos incluem quimiotaxia aumentada para PMN e monócitos, desgranulação para PMN e expressão de moléculas de adesão de célula endotelial. Em experimentos *in vitro* sobre o efeito da IL-8 reconhecidamente humana demonstram-se maior proliferação de queratinócitos, com maior número de células na fase S e superexpressão da subunidade α_6 da integrina.[6] *In vivo*, a IL-8, aplicada topicamente em enxertos de pele humana em um modelo de rato quimérico, aumentou a reepitelialização em comparação com controles devido a número elevado de queratinócitos mitóticos.[6] Em contraposição, outros pesquisadores demonstraram que os níveis de IL-8 estavam elevados em humanos com queimadura, cicatrização retardada e que pareciam inibir a replicação de queratinócitos. Esses achados sugerem que a IL-8 pode desempenhar papel na maturação de queratinócitos, mas que níveis excessivos podem ser prejudiciais.

O interferon-γ (IFN-γ), outra citocina pró-inflamatória, é secretado pelos linfócitos T e macrófagos. Seus principais efeitos são ativação de PMN e macrófagos e citotoxicidade aumentada. Também demonstrou reduzir a contração local de ferida e auxiliar na remodelagem tecidual. Esta citocina tem sido usada no tratamento de cicatrizes hipertróficas e queloide, possivelmente por seus efeitos de lentificar a produção e ligação cruzada do colágeno enquanto a produção de colagenase (MMP-1) aumenta.[7] Experimentalmente, entretanto, mostrou-se que o interferon prejudica a reepitelialização e a resistência da ferida de uma maneira dependente da dose, quando aplicado tanto local quanto sistemicamente. Estes achados sugerem que a administração do IFN-γ pode melhorar a hipertrofia da cicatriz ao reduzir a resistência da ferida.

Macrófagos também liberam fatores de crescimento que estimulam fibroblastos, célula endotelial e proliferação de queratinócito, e são importantes na fase proliferativa (Tabela 8-2). O PDGF secretado por macrófago estimula a síntese de colágeno e proteoglicano. O PDGF existe como três isômeros — PDGF-AA, PDGF-AB e PDGF-BB; entretanto, o isômero PDGF-BB é o único fator de crescimento aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA), e é o mais amplamente estudado clinicamente. A aplicação tópica de PDGF recombinante melhorou o tempo de cicatrização e a resistência à ruptura da ferida tanto em modelos humanos quanto murinos de ferida aguda.[8] A administração de PDGF-BB melhorou o fechamento, tanto em seres humanos quanto em roedores, de úlceras diabéticas e crônicas que não cicatrizavam, mas não tem o mesmo efeito em animais tratados com esteroide.

O TGF-α e o TGF-β são liberados por monócitos ativados. O primeiro estimula o crecimento epidérmico e a angiogênese. O segundo estimula os monócitos a expressarem outros peptídeos, como TGF-α, IL-1 e PDGF. O TGF-β, que também é liberado por plaquetas e fibroblastos no interior das feridas, existe como pelo menos três isômeros — β1, β2 e β3 — e seus efeitos incluem migração de fibroblasto e maturação e síntese de MEC. O TGF-β1 tem mostrado desempenhar importante papel no metabolismo do colágeno e na cicatrização de lesões gastrointestinais e anastomoses. Em modelos experimentais, o TGF-β1 acelerou a cicatrização de ferida em animais normais, suprimidos por esteroide e irradiados. O TGF-β é o mais potente estimulante de fibroplasia, e seus potentes efeitos mitogênicos têm sido implicados na fibrinogênese observada em doenças como esclerodermia e fibrose pulmonar intersticial. Expressão aumentada do RNAm de TGF-β1 é encontrada tanto em cicatrizes hipertróficas quanto em queloides.[7] Em contrapartida, tem-se demonstrado que feridas fetais têm escassez de TGF-β, sugerindo que o reparo sem cicatriz visto *in utero* ocorre em consequência de quantidades ausentes ou baixas de TGF-β. Estudos dos três isômeros sugerem que, embora o TGF-β1 e o TGF-β2 tenham importante participação na fibrose tecidual e na cicatrização pós-trauma, o TGF-β3 pode limitar a cicatrização. À medida que a concentração de TGF-β se eleva no local inflamatório, os fibroblastos são diretamente estimulados a produzir colágeno e fibronectina, levando assim à fase proliferativa.

Tabela 8-2 Citocinas que Influenciam a Cicatrização de Ferida

CITOCINA	ABREVIAÇÃO	FONTE	FUNÇÕES
Fator de crescimento derivado da plaqueta	PDGF	Plaquetas, macrófagos, células endoteliais, queratinócitos	Quimiotático para PMN, macrófagos, fibroblastos e células de músculo liso; ativa macrófagos, PMN e fibroblastos; mitogênico para fibroblastos, células endoteliais; estimula a produção de MMP, fibronectina e HA; estimula angiogênese e contração de ferida; remodelação
Fator de crescimento (inclusive isoformas β1, β2 e β3)	TGF-β	Plaquetas, linfócitos T macrófagos, células, endoteliais, queratinócitos, fibroblastos	Quimiotático para PMNs, macrófagos, linfócitos e fibroblastos; estimula síntese de TIMP, migração de queratinócito, angiogênese e fibroplasia; inibe a produção de MMPs e queratinócito; induz a proliferação de TGF-β produção de TGF-β
Fator de crescimento epidérmico	EGF	Plaquetas, macrófagos	Mitogênico para queratinócitos e fibroblastos; estimula a migração de queratinócitos
Fator de crescimento transformador -α	TGF-α	Macrófagos, linfócitos T, queratinócitos	Semelhante a EGF
Família de fatores de fibroblasto 1 e 2 para crescimento	FGF	Macrófagos, mastócitos, linfócitos T, células endoteliais, fibroblastos	Quimiotático para fibroblastos; mitogênico para fibroblastos e queratinócitos estimula a migração de queratinócitos, angiogenêse, contração da ferida e deposição de matriz
Fator de crescimento de queratinócito (também denominado FGF-7)	KGF	Fibroblastos	Estimula a migração, a proliferação e a diferenciação de queratinócitos
Fator de crescimento insulino-símile	IGF-1	Macrófagos, fibroblastos	Estimula a síntese de proteoglicans sulfatados, colágeno, migração de queratinócitos e proliferação de fibroblastos; efeitos endócrimos semelhantes aos do hormônio de crescimento
Fator de crescimento de célula endotelial vascular	VEGF	Queratinócitos	Aumenta a vasopermeabilidade; mitogênico para células endoteliais

HA, ácido hialurônico; MMP, metaloproteinases da matriz; PMNs, leucócitos polimorfonucleares; TIMP, inibidor tecidual da metaloproteinase da matriz.
Modificada de Schwartz SI (ed): Principles of Surgery, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 1999, p 269.

Linfócitos

Os linfócitos T aparecem em números significativos na ferida por volta do quinto dia, com o pico ocorrendo por volta do sétimo dia. Os linfócitos B aparentemente não têm papel significativo na cicatrização da ferida, mas parecem estar envolvidos na infra-regulação da cicatrização conforme a ferida se fecha.[9] Os linfócitos exercem a maioria de seus efeitos sobre os fibroblastos produzindo citocinas estimuladoras, como IL-2 e fator ativador de fibroblasto, e citocinas inibidoras, como TGF-β, TNF-α e IFN-γ. Inicialmente, acreditava-se que os linfóticos tinham participação mínima na cicatrização de ferida aguda, em particular na ausência de inflamação excessiva. O macrófago processa resíduos estranhos, como bactérias ou proteínas do hospedeiro degradadas enzimaticamente, e funciona como célula apresentadora de antígeno para os linfócitos. Esta interação estimula a proliferação de linfócitos e a liberação de citocinas. As células T produzem IFN-γ, que estimula o macrófago a liberar uma cascata de citocinas, incluindo TNF-α e IL-1. O IFN-γ também provoca síntese reduzida de prostaglandinas, que aumentam o efeito dos mediadores inflamatórios. Além disso, o IFN-γ também suprime a síntese de colágeno e inibe a saída dos macrófagos do local lesado. Assim, o IFN-γ parece ser um importante mediador em feridas crônicas que não cicatrizam, e sua presença sugere que os linfócitos T estão primariamente envolvidos na cicatrização da ferida crônica.

Estudos recentes, entretanto, questionam a teoria de que os linfócitos não são essenciais para a cicatrização da ferida aguda. Foi descoberto que drogas que suprimem a função e a proliferação dos linfócitos T, como esteroides e agentes imunossupressores (ciclosporina e tacrolimus), resultam em cicatrização prejudicada da ferida em modelos experimentais, possivelmente mediante síntese reduzida de óxido nítrico. A depleção de linfócitos *in vivo* sugere a existência de uma população de linfócitos T incompletamente caracterizada que não é $CD4^+$ nem $CD8^+$ e que é este subgrupo que parece ser responsável pela promoção da cicatrização da ferida.[10]

Fase Proliferativa

À medida que as respostas agudas de hemostasia e inflamação começam a desaparecer, a estrutura da malha agora aguarda o reparo da ferida através da angiogênese, fibroplasia e epitelialização. Este estádio caracteriza-se pela formação de tecido de granulação, que consiste de um leito capilar, fibroblastos, macrófagos e um frouxo arranjo de colágeno, fibronectina e ácido hialurônico.

Múltiplos estudos têm usado fatores de crescimento para modificar o tecido de granulação, em particular a fibroplasia. Transferência adenoviral, aplicação tópica ou injeção subcutânea de PDGF, TGF-β, fator de crescimento de queratinócito (KGF – *keratinocyte growth factor*), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF – *vascular endothelial growth factor)* e fator de crescimento epidérmico (EGF – *epidermal growth factor*) têm sido testados para aumentar a proliferação de tecido de granulação.[11]

Angiogênese

Angiogênese é o processo de formação de novos vasos sanguíneos e é necessário para manter um ambiente de cicatrização da ferida. Após a lesão tecidual, células endoteliais ativadas degradam a membrana basal das vênulas pós-capilares, permitindo migração de células através desta abertura. A divisão destas células endoteliais migratórias resulta na formação de túbulo ou luz. Por fim, ocorre a deposição da membrana basal, resultando em maturação capilar.

Após a lesão, o endotélio é exposto a diversos fatores solúveis e entra em contato com células sanguíneas aderentes. Estas interações resultam na supra-regulação da expressão de moléculas de adesão da superfície celular, como a molécula de adesão de superfície celular vascular-1 (VCAM-1 – *Vascular cell surface adhesion molecule-1*). Enzimas que degradam a matriz, como plasmina e metaloproteinases, são liberadas e ativadas, e degradam a membrana basal endotelial. A fragmentação da membrana basal permite migração de célula endotelial para a ferida, promovida pelo fator de crescimento de fibroblasto (FGF), PDGF e TGF-β. As células endoteliais lesadas expressam moléculas de adesão, como a integrina $\alpha_v \beta_3$, que facilitam a fixação à fibrina, à fibronectina e ao fibrinogênio, permitindo assim a migração de célula endotelial ao longo do arcabouço da matriz provisória. A molécula de adesão da célula endotelial de plaqueta-1 (PECAM-1 – *Platelet endothelial cell adhesion molecule-1*), também encontrada nas células endoteliais, modula sua interação com as outras conforme elas migram para a ferida.[2]

A formação de tubo capilar é um processo complexo que envolve interações célula-célula e célula-matriz, moduladas pelas moléculas de adesão na superfície das células endoteliais. Tem-se observado que a PECAM-1 medeia o contato célula-célula, enquanto os receptores de integrina β_1 podem auxiliar na estabilização destes contatos e na formação de junções firmes entre as células endoteliais. Alguns dos novos capilares diferenciam-se em arteríolas e vênulas, enquanto outros sofrem involução e apoptose, com posterior ingestão por macrófagos.[2] A regulação da apoptose endotelial não é bem compreendida.

A angiogênese parece ser estimulada e manipulada por uma variedade de citocinas, predominantemente produzidas por macrófagos e plaquetas. À medida que o macrófago produz TNF-α, ele orquestra a angiogênese durante a fase inflamatória. A heparina, que pode estimular a migração das células endoteliais capilares, liga-se com alta afinidade a um grupo de fatores angiogênicos. VEGF, um membro da família PDGF de fatores de crescimento, tem atividade angiogênica potente. É produzida em grandes quantidades pelos queratinócitos, macrófagos e fibroblastos durante a cicatrização da ferida. Ruptura e hipoxia celular, os marcos de lesão tecidual, parecem ser fortes indutores iniciais de fatores angiogênicos potentes no local da ferida, como VEGF e seu receptor.

Tanto os FGF ácidos quanto os básicos, ou FGF-1 e FGF-2, liberados das células parenquimatosas rotas, são estimulantes precoces de angiogênese. O FGF-2 proporciona o estímulo angiogênico inicial nos primeiros três dias de reparo da ferida, seguido por um estímulo prolongado subsequente mediado pelo VEGF dos dias 4 a 7.[12] Existe um efeito dependente de dose do VEGF e do FGF-2 na angiogênese.[12] Investigações recentes para desenvolver circulação colateral pela introdução do VEGF e FGF-2 ou seus genes têm mostrado esperança em modelos pré-clínicos e mesmo em ensaios clínicos. Tanto o TGF-α quanto o EGF estimulam a proliferação de células endoteliais. O TNF-α é quimiotático para células endoteliais, promove a formação do tubo capilar e pode mediar a angiogênese por meio de sua indução do fator indutível de hipoxia (HIF-1 – *Hypoxia-inducible factor-1*).[13] Ele regula a expressão de outros genes que respondem à hipoxia, inclusive sintase indutível de óxido nítrico (NO) e VEGF. O RNAm do HIF-1α está proeminentemente presente em células inflamatórias da ferida durante as 24 horas iniciais, e a proteína HIF-1α está presente em células isoladas da ferida um e cinco dias após lesão *in vitro*.[13] Os dados também sugerem que há uma interação positiva entre o NO endógeno e o VEGF, com o NO aumentando a síntese de VEGF.[14] Da mesma forma, o VEGF promove síntese de NO na angiogênese, o que sugere que o óxido nítrico medeia passos da sinalização de VEGF necessários para a proliferação e organização das células endoteliais. Um estudo *in vivo* sobre o NO na cicatrização de ferida, examinando o efeito do inibidor da sintase de NO, a aminoguanidina, em feridas por queimadura em murinos, demonstrou que a proliferação endotelial, a formação de colágeno e o tecido de granulação rico em capilares eram maiores no grupo controle, em comparação com o grupo que recebeu aminoguanidina por via intraperitoneal.[15]

O TGF-β é um quimioatraente para fibroblastos e provavelmente promove a angiogênese ao sinalizar para os fibroblastos a produção dos FGFs. Outros fatores que vem demonstrando induzir a angiogênese incluem angiogenina, IL-8 e ácido láctico.[16] Vários dos componentes da matriz, como fibronectina e ácido hialurônico provenientes do local de ferida, são angiogênicos. A fibronectina e a fibrina são produzidas pelos macrófagos e células endoteliais lesadas. O colágeno parece interagir, causando formação tubular de células endoteliais *in vitro*. Angiogênese, portanto, resulta da interação complexa entre componentes da MEC e citocinas.

Fibroplasia

Os fibroblastos são células especializadas que se diferenciam das células mesenquimais em repouso no tecido conjuntivo; eles não chegam à fenda da ferida por diapedese a partir de células circulantes. Após a lesão tecidual, os fibroblastos, normalmente quiescentes e esparsos, são quimioatraídos para o local inflamatório, onde se dividem e produzem os componentes da MEC. Após estimulação pelas citocinas e fatores de crescimento derivados de macrófagos e plaquetas, o fibroblasto, que normalmente está parado na fase G_0, sofre replicação e proliferação. O TGF-β derivado de plaqueta estimula a proliferação do fibroblasto indiretamente, liberando PDGF. O fibroblasto também pode estimular replicação de uma maneira autócrina, liberando FGF-2. Para continuar a proliferar, os fibroblastos requerem estimulação adicional por fatores como EGF ou IGF-1.[17] Embora os fibroblastos necessitem de fatores de crescimento para proliferação, não precisam deles para sobreviver. Os fibroblastos podem viver de maneira quiescente, em meios sem fator de crescimento, em culturas monocamadas tridimensionais.

A função primária dos fibroblastos é sintetizar colágeno, que começam a produzir durante a fase celular da inflamação. O tempo necessário para células mesenquimais indiferenciadas se diferenciarem em fibroblastos altamente especializados é responsável pelo retardo entre a lesão tecidual e o aparecimento de colágeno em uma ferida em cicatrização. Este período, geralmente de três a cinco dias, dependendo do tipo de tecido lesado, é denominado *fase de retardo* de cicatrização da ferida. Os fibroblastos começam a migrar em resposta a substâncias quimiotáticas, como fatores de crescimento (PDGF, TGF-β), fragmentos de C5, trombina, TNF-α, eicosanoides, fragmentos de elastina, leucotrieno B_4 e fragmentos de colágeno e fibronectina.[2]

A taxa de síntese de colágeno declina após quatro semanas, acabando por equilibrar a taxa de destruição de colágeno pela colagenase (MMP-1). Nesse ponto, a ferida entra na fase de maturação do colágeno. A fase de maturação continua durante meses, ou mesmo anos. Os níveis de glicoproteínas e mucopolissacarídeos diminuem durante a fase de maturação, e novos

capilares retrocedem e desaparecem. Estas alterações modificam a aparência da ferida e aumentam sua resistência.

Epitelização

A epiderme serve como barreira física para impedir perda de líquido e invasão bacteriana. Junções celulares firmes no epitélio contribuem para sua impermeabilidade, enquanto a zona da membrana basal proporciona apoio estrutural e fixação entre a epiderme e a derme. A zona da membrana basal consiste em várias camadas:

1. A lâmina lúcida (sem elétrons), consistindo em laminina e sulfato de heparan
2. A lâmina densa (eletrondensa), contendo colágeno do tipo IV
3. Fibrilas de ancoragem, consistindo em colágeno do tipo IV, que protege a interface dermoepidérmica e conecta a lâmina densa à derme

A camada basal da epiderme fixa-se à zona da membrana basal por hemidesmossomos. A reepitelização de feridas começa horas após a lesão. No início, a ferida é rapidamente selada por formação de coágulo e, então, por migração de células epiteliais (epidérmicas) através do defeito. Os queratinócitos localizados na camada basal da epiderme residual ou na profundidade de apêndices dérmicos revestidos de epitélio migram para recobrir a ferida. A epitelização envolve uma sequência de alterações nos queratinócitos da ferida: separação, migração, proliferação, diferenciação e estratificação. Se a zona da membrana basal estiver intacta, a epitelização ocorrerá mais rapidamente. As células são estimuladas a migrar. As fixações a células vizinhas e contíguas e à derme são frouxas, conforme demonstrado pela retração do tenofilamento intracelular, dissolução de desmossomos e hemidesmossomos intercelulares ligando a epiderme à membrana basal e a formação de filamentos citoplasmáticos de actina.[2]

As células epidérmicas expressam receptores de integrina que permitem que interajam com proteínas da MEC, como fibronectina. As células migrantes dissecam a ferida, separando a escara dissecada do tecido viável. Esta via de dissecção é determinada pelas integrinas que as células epidérmicas expressam em suas membranas celulares. A degradação da MEC, necessária se células epidérmicas tiverem de migrar entre a derme colagenosa e a escara de fibrina, é conduzida pela produção de colagenase (MMP-1) pela célula epidérmica e ativador de plasminogênio, que ativa colagenase e plasmina. As células migrantes são também fagocitárias, removendo resíduos em seu trajeto. As células atrás da margem condutora das células migrantes começam a proliferar. As células epiteliais movem-se de maneira saltitada e desordenada[2], até as margens estabelecerem contato. Se a zona da membrana basal não estiver intacta, ela será reparada primeiro. A ausência de células vizinhas na margem da ferida pode ser um sinal para migração e proliferação de células epidérmicas. A liberação local de EGF, TGF-α e KGF e a expressão aumentada de seus receptores também podem estimular este processo.[17] A aplicação tópica de KGF-2 em animais jovens e idosos acelerou a reepitelização. Proteínas da membrana basal, como a laminina, reaparecem em uma sequência altamente ordenada a partir da margem da ferida para seu interior. Após a ferida ser completamente reepitelializada, as células tornam-se colunares e estratificadas de novo, fixando-se firmemente à membrana basal restabelecida e à derme subjacente.

Matriz Extracelular

A MEC existe como um arcabouço para estabilizar a estrutura física dos tecidos, mas também desempenha papel ativo e complexo regulando o comportamento das células que fazem contato com ela. As células em seu interior produzem os constituintes macromoleculares, incluindo:

1. Glicosaminoglicans (GAG), ou cadeias polissacarídicas, em geral encontradas ligadas de maneira covalente à proteína, sob a forma de proteoglicans
2. Proteínas fibrosas, como colágeno, elastina, fibronectina e laminina[18]

No tecido conjuntivo, as moléculas de proteoglican formam uma substância gelatinosa de fundo. Este gel altamente hidratado permite que a matriz suporte força compressiva, enquanto permite a difusão rápida de nutrientes, metabólitos e hormônios entre o sangue e as células do tecido. As fibras colágenas dentro da matriz servem para organizá-la e fortalecê-la, enquanto as fibras de elastina fornecem elasticidade e as proteínas da matriz têm funções adesivas.[18]

A matriz da ferida acumula-se, mudando de composição conforme a cicatrização evolui, equilibrada entre nova deposição e degradação (Fig. 8-8). A matriz provisória é um arcabouço para migração celular e é composta de fibrina, fibrinogênio, fibronectina e vitronectina. GAGs e proteoglicans são sintetizados a seguir, mantendo deposição e remodelação subsequentes da matriz. Os colágenos, que são as proteínas predominantes da cicatriz, são o resultado final.[3] Proteínas de fixação, como fibrina e fibronectina, proporcionam ligação à MEC mediante ligação a receptores de integrina de superfície celular.

A estimulação de fibroblastos por fatores de crescimento induz expressão supra-regulada dos receptores de integrina, facilitando assim as interações célula-matriz. A ligação de ligantes induz o agrupamento de integrina para "sítios de adesão focal".[19] A regulação da sinalização celular mediada por integrina pelos cátions divalentes extracelulares Mg^{2+}, Mn^{2+} e Ca^{2+} talvez se deva à indução de alterações conformacionais nas integrinas.

Existe uma relação dinâmica e recíproca entre os fibroblastos e a MEC. A regulação pelas citocinas das respostas do fibroblasto é alterada por variações na composição da MEC. Por exemplo, a expressão de enzimas que degradam a matriz, como as MMP, é supra-regulada após estimulação dos fibroblastos pelas citocinas. MMP-1 colagenolítica é induzida pela IL-1 e infra-regulada pelo TGF-β.[2] O ativador de plasminogênio ativa o plasminogênio em plasmina; a plasmina ativa a pró-colagenase em colagenase, que resulta em degradação da matriz e facilita a migração celular. A modulação destes processos fornece mecanismos adicionais pelos quais a interação célula-matriz pode ser regulada durante a cicatrização da ferida. A modulação da matriz também é observada em metástases tumorais. As células neoplásicas perdem sua dependência de ancoragem, que é mediada principalmente por integrinas o que provavelmente decorre da produção diminuída de fibronectina e da subsequente adesão reduzida, o que permite que estas células se desprendam do tumor primário e metastatizem.

Um exemplo das interações dinâmicas necessárias que ocorrem na matriz provisória durante a cicatrização de ferida é o efeito do TGF-β sobre feridas incisionais seladas com selante de fibrina. O selante de fibrina é um derivado de componentes do plasma que mimetiza a última etapa da cascata de coagulação. O selante de fibrina disponível comercialmente tem uma concentração de fibrina aproximadamente 10 vezes maior que a do plasma e, como resultado, proporciona um selo à prova d'água mais hermético. O selante de fibrina pode funcionar como uma barreira mecânica para os eventos iniciais mediados por células que ocorrem na cicatrização de ferida. A suplementação do selante de fibrina com TGF-β tem mostrado reverter os efeitos inibitórios do selante de fibrina na cicatrização das feridas, além de aumentar a força tênsil em comparação com feridas suturadas.[20] A maior força tênsil pode ser resultante de migração celular melhorada no local da ferida, depuração mais rápida do selante

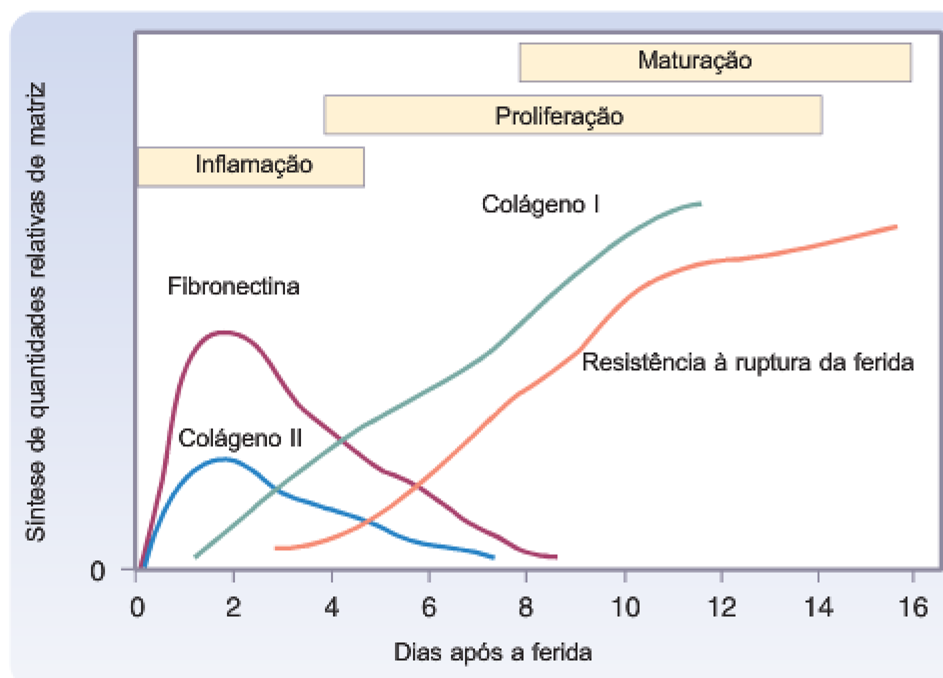


Figura 8-8 **Deposição de matriz da ferida ao longo do tempo. A fibronectina e o colágeno tipo III constituem a matriz inicial. O colágeno tipo I acumula-se mais tarde e corresponde ao aumento da resistência à ruptura da ferida.** (Adaptada de Witte MB, Barbul A: General principles of wound healing. Surg Clin North Am 77:515, 1997.)

de fibrina, supressão de gelatinase (MMP-9) e aumento da síntese pela MEC nas feridas suplementadas com TGF-β.

Estrutura do Colágeno

Colágenos são encontrados em todos os animais multicelulares e são secretados por uma variedade de tipos de células. Eles são um componente importante da pele e do osso e constituem 25% da massa total de proteína em mamíferos. A molécula de colágeno rica em glicina e prolina é uma longa estrutura rígida com banda tripla em forma de hélice, que consiste em três cadeias α de colágeno polipeptídeo, emaranhadas entre si como uma super-hélice em forma de corda. Com sua estrutura semelhante a um anel, a prolina proporciona estabilidade à conformação helicoidal em cada cadeia alfa, enquanto a glicina, por seu pequeno tamanho, permite o acondicionamento firme das três cadeias alfa para formar a super-hélice final. Existem pelo menos 20 tipos de colágeno; os principais constituintes do tecido conjuntivo são os tipos I, II,III, V e XI. O tipo I é o principal colágeno da pele e do osso, e é o mais comum.[18] No adulto, aproximadamente 80% da pele constitui-se do tipo I e 20%, do tipo III. Em neonatos, o conteúdo de colágeno do tipo III é maior do que o encontrado no adulto. No início da cicatrização de ferida há também uma expressão aumentada do do colágeno tipo III. Os colágenos do tipo I são os colágenos fibrilares ou os colágenos formadores de fibrila. Eles são secretados no espaço extracelular, onde se agrupam nas fibrilas de colágeno (10 a 300 nm de diâmetro), que então se agregam em feixes maiores, semelhantes a cabos, denominados *fibras colágenas* (com vários micrômetros de diâmetro).

Outros tipos de colágeno incluem os tipos IX e XII (colágenos associados à fibrila) e os tipos IV e VII (colágenos formadores de rede). Os tipos IX e XII são encontrados na superfície das fibrilas de colágeno e servem para ligar as fibrilas umas às outras e a outros componentes na MEC. As moléculas do tipo IV agrupam-se em um padrão semelhante a uma rede e são parte importante da lâmina basal madura. Dímeros do tipo VII formam fibrilas de ancoragem, que auxiliam a fixar a lâmina basal ao tecido conjuntivo subjacente, e são especialmente abundantes na pele.

Os colágenos dos tipos XVII e XVIII são duas de várias proteínas semelhantes a colágeno. O tipo XVII possui um domínio transmembrana e é encontrado em hemidesmossomos. O tipo XVIII localiza-se na lâmina basal de vasos sanguíneos. O peptídeo endostatina, que inibe a angiogênese e é uma promessa como droga anticâncer, é formado pela clivagem do domínio C-terminal do colágeno do tipo XVIII. [21]

Síntese de Colágeno

As cadeias polipeptídicas de colágeno são sintetizadas em ribossomos ligados à membrana e entram na luz do retículo endoplasmático (RE) como cadeias pró-alfa (Figs. 8-9 e 8-10). Estes precursores têm peptídeos de sinal aminoterminal para direcioná-los ao RE, bem como pró-peptídeos nas terminações N- e C-terminal. No interior da luz do RE, algumas das prolinas e lisinas sofrem a hidroxilação, formando hidroxiprolina e hidroxilisina. A hidroxilação resulta na hélice estável de tripla banda através da formação de ligações de hidrogênio intercadeia. A cadeia pró-alfa combina-se então com duas outras para formar pró-colágeno, que é uma molécula helicoidal de banda tripla ligada por hidrogênio. Em condições como deficiência de vitamina C (ácido ascórbico) (escorbuto), a hidroxilação da prolina é impedida, resultando na formação de hélices triplas instáveis, secundárias à síntese de cadeias pró-alfa defeituosas. A deficiência de vitamina C caracteriza-se pela perda gradual do colágeno normal preexistente, ocasionando vasos sanguíneos frágeis e dentes soltos.

Após secreção na MEC, proteases específicas clivam os pró-peptídeos das moléculas de pró-colágeno, para formar monômeros de colágeno. Estes monômeros se agrupam para formar fibrilas de colágeno na MEC, levados pela tendência do colágeno a se autoagrupar. A ligação cruzada covalente dos resíduos de lisina fornece força tênsil. A extensão e o tipo de ligação cruzada variam de tecido para tecido. Em tecidos como tendões, nos quais a força tênsil é fundamental, a ligação cruzada do colágeno é extremamente elevada. Na pele de mamíferos, as fibrilas são organizadas em um padrão tecidual reticular para

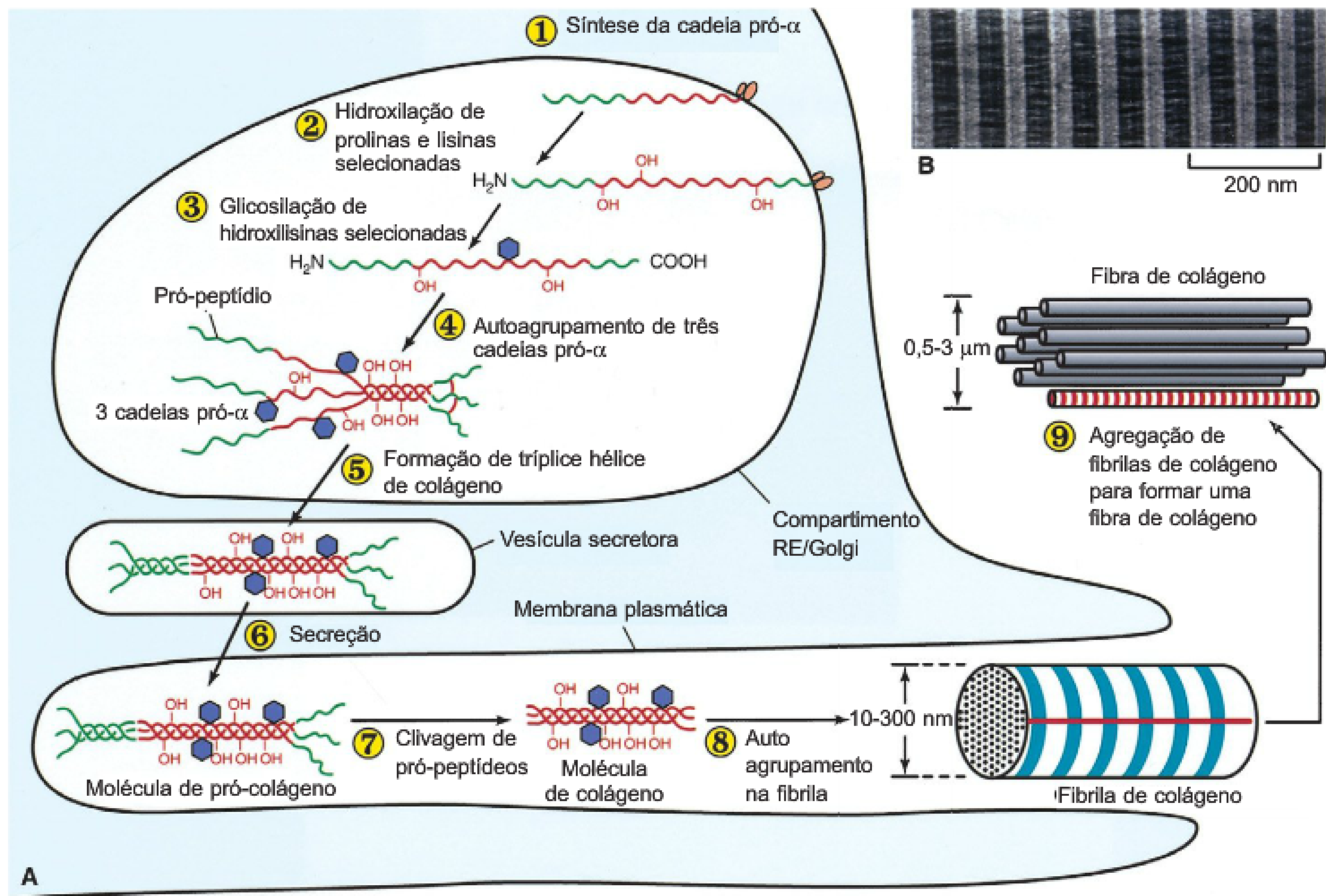


Figura 8-9 **Os eventos intracelulares e extracelulares na formação de fibrila de colágeno. A, Fibrilas de colágeno são mostradas reunidas no espaço extracelular, contidas numa grande dobra da membrana plasmática. Para exemplo de como as fibrilas de colágeno podem formar disposições ordenadas no espaço extracelular, elas são mostradas reunindo-se na sequência em grandes fibras de colágeno, que são visíveis na microscopia óptica. As ligações cruzadas covalentes que estabilizam os ajuntamentos extracelulares não são mostradas. B, Micrografia eletrônica de uma fibrila de colágeno corada negativamente revela sua aparência estriada típica.** (A, De Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al [eds]: Molecular Biology of the Cell, 4th ed. New York, Garland, 2002, p 1100; B, Cortesia de Robert Horne.)

resistir ao estresse tênsil multidirecional. Nos tendões, por outro lado, as fibrilas estão em feixes paralelos alinhados ao longo do eixo principal de tensão.[3,18]

A síntese de colágeno pode ser afetada por múltiplos fatores. Vitamina C (ácido ascórbico), TGF-β, IGF-1 e IGF-II aumentam a síntese de colágeno. [17] O IFN-γ reduz a síntese pelo RNAm do pró-colágeno tipo I, e glicocorticoides inibem a transcrição de gene de pró-colágeno, levando à síntese reduzida de colágeno.[22]

Vários distúrbios genéticos são causados por anormalidades na formação de fibrila de colágeno. Na *osteogênese imperfeita*, a deleção de um alelo α_1 de pró-colágeno resulta em ossos fracos e facilmente fraturados. A síndrome de Ehlers-Danlos, que se caracteriza por pele e vasos sanguíneos frágeis e articulações hipermóveis, é o resultado de mutações afetando o colágeno tipo III.

Fibras Elásticas

Tecidos como pele, vasos sanguíneos e pulmões requerem resistência e elasticidade para funcionar. As fibras elásticas na MEC destes tecidos proporcionam a elasticidade para permitir retração após estiramente transitório.

As fibras elásticas são predominantemente compostas por elastina, uma proteína altamente hidrofóbica (~ 750 aminoácidos). A tropoelastina solúvel é secretada no espaço extraceluar, onde forma ligações cruzadas de lisina para outras moléculas de tropoelastina para gerar uma grande rede de fibras e lâminas de elastina. A elastina compõe-se de segmentos hidrofóbicos helicoidais alfa, ricos em lisina e alanina, que se alternam ao longo da cadeia polipeptídica. Os segmentos hidrofóbicos são responsáveis pelas propriedades elásticas da molécula. Os segmentos helicoidais alfa, ricos em alanina e lisina, formam ligações cruzadas entre moléculas adjacentes. Embora a conformação proposta das moléculas de elastina seja controversa, a teoria predominante é a de que a cadeia polipeptídica de elastina adota uma conformação em espiral aleatória, que permite que a rede se estire e retraia como uma tira de borracha. As fibras elásticas consistem em um centro de elastina coberto com uma camada de microfibrilas, que são compostas por várias glicoproteínas distintas, como fibrilina. A fibrilina aglutinadora de elastina é essencial para a integridade das fibras elásticas.

Microfibrilas aparecem antes da elastina nos tecidos em desenvolvimento, e parecem formar um arcabouço em que as moléculas de elastina secretadas são depositadas. A elastina é produzida precocemente na vida, estabiliza-se e não sofre muita síntese ou degradação adicional, com renovação ao longo da duração da vida.[23] A modificação relacionada com a idade é um resultado de degradação progressiva, conforme as fibras elásticas

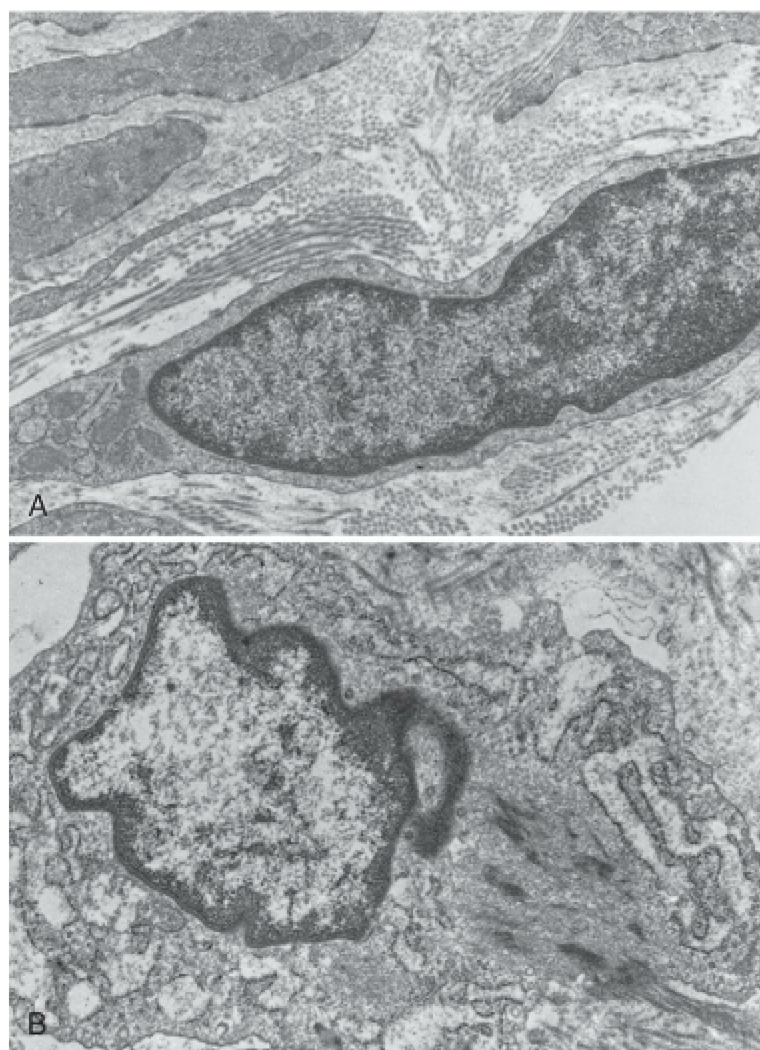


Figura 8-10 A, Fibroblasto em repouso normal de tecido conjuntivo humano. Observe o grande núcleo liso oval; mitrocôndria normal; e uma pequena quantidade de retículo endoplasmático rugoso. A célula é circundada por fibrilas de colágeno cortadas em secção transversa e longitudinal. Os fragmentos de célula vistos no alto, à esquerda, são células de músculo liso típicas (micrografia eletrônica, × 22.000). **B,** Miofibroblasto de um paciente com fasciite plantar. Comparado ao fibroblasto, observa-se o núcleo altamente irregular, a grande quantidade de retículo endoplasmático rugoso e a densa coleção de miofilamentos. Existem numerosos corpos densos adjacentes a miofilamentos e entremeados com eles. Não se vê lâmina basal, e a célula é cercada por numerosas fibrilas de colágeno. Esta célula tem características ultraestruturais típicas tanto de fibroblasto como de célula de músculo liso (micrografia eletrônica, × 25.000). (Cortesia de Edward C. Carlson, PhD.)

gradualmente se tornam tortuosas, desgastadas e porosas. A microscopia eletrônica mostra que, em seres humanos, a rede elástica cresce amplamente não retorcida durante o crescimento pós-natal, no qual as fibras parecem aumentar em sincronia com o crescimento do tecido. Em circunstâncias sem feridas, há muito pouca degradação de elastina. Isso provavelmente se deve à natureza extremamente hidrofóbica da elastina, que faz com que o interior desta proteína altamente dobrada seja inacessível. Em consequência de seu alto grau de tridimensionalidade e ligação cruzada extensa, a clivagem precisa ser considerável antes de haver muita perda de elasticidade. Tanto o IGF-1 quanto o TGF-β estimulam a produção de elastina. Os glicocorticoides e o FGF básico reduzem sua produção na pele adulta.

Mutações causando deficiência da proteína elastina resultam em excessiva proliferação celular de músculo liso na parede arterial (hiperplasia da íntima), levando à estenose arterial. Esses achados sugerem que é necessária a elasticidade normal de uma artéria para prevenir a proliferação destas células. As mutações do gene de fibrilina resultam na síndrome de Marfan; os indivíduos intensamente acometidos têm propensão à ruptura aórtica. [24]

Glicosaminoglicans e Proteoglicans

Os GAGs são cadeias polissacarídicas não ramificadas compostas de unidades dissacarídicas de repetição: um açúcar amino sulfatado (*N*-acetilglicosamina ou *N*-acetilgalactosamina) e ácido urônico (glicurônico ou idurônico). Os GAGs têm carga altamente negativa, devido ao sulfato ou grupos carboxil na maioria de seus açúcares. Existem quatro tipos de GAG[18]:

1. Hialuronan (HA)
2. Sulfato de condroitina e sulfato de dermatan
3. Sulfato de heparan
4. Sulfato de queratano

Os GAG no tecido conjuntivo em geral constituem menos de 10% do peso das proteínas fibrosas. Sua carga altamente negativa atrai cátions ativos osmoticamente, como Na^+, fazendo com que grandes quantidades de água sejam incorporadas à matriz. Isto resulta em géis hidratados porosos e é responsável pelo turgor que permite que a matriz suporte forças compressivas.[18]

O HA é o mais simples dos GAGs. É composto por unidades dissacarídicas não sulfatadas de repetição e é encontrado nos tecidos adultos, embora seja especialmente prevalente nos tecidos fetais. Acredita-se que sua abundância em feridas fetais seja um fator na cicatrização de ferida sem cicatriz observada em tecidos fetais.[25] Ao contrário dos outros GAGs, ele não é fixado covalentemente a qualquer proteína e é sintetizado diretamente, a partir da superfície celular, por um complexo enzimático incrustado na membrana plasmática.

O HA desempenha vários papéis diferentes devido a sua grande camada de hidratação. Ele é produzido em grandes quantidades durante a cicatrização da ferida, facilitando a migração celular por expandir fisicamente a MEC, o que permite espaço adicional para a migração celular e reduz a força de adesão das células migrantes com as fibras da matriz. O HA sintetizado a partir do lado basal de um epitélio cria um espaço sem células para a migração celular, como durante a embriogênese e a formação do coração e outros órgãos. Quando termina a migração celular, o excesso de HA é degradado pela hialuronidase.

Os proteoglicans são um grupo diverso de glicoproteínas com funções mediadas por suas proteínas centrais e cadeias de GAG. O número e os tipos de GAGs fixados à proteína central podem variar amplamente, podendo os próprios GAGs ser modificados por sulfonação. Devido a seus GAGs, os proteoglicans fornecem espaço hidratado em torno das células e entre elas. Eles também formam géis com poros de diferentes tamanhos e densidade de carga para regular o movimento das células e moléculas. O perlecan, um proteoglican de sulfato de heparan, exerce este papel na lâmina basal dos glomérulos renais. Acredita-se que níveis reduzidos de perlecan desempenhem papel na albuminúria diabética.

Os proteoglicans funcionam na sinalização química, ligando várias moléculas de sinal secretadas, como fatores de crescimento, e modulando sua atividade de sinalização. Eles também podem ligar outras proteínas secretadas, como proteases e inibidores de protease. Isso lhes permite regular proteínas através de:[26]

1. Imobilização da proteína e restrição de seu raio de ação
2. Fornecimento de um reservatório da proteína para liberação retardada
3. Alteração da proteína para permitir apresentação mais efetiva aos receptores de superfície celular

4. Prolongamento da ação da proteína, protegendo-a de degradação
5. Bloqueio da atividade da proteína

Os proteoglicans podem ser componentes de membranas plasmáticas e têm ou uma proteína central transmembrana ou são fixados à bicamada de lipídeo por uma âncora de glicosilfosfatidilinositol (GPI). Estes proteoglicans funcionam como co-receptores que trabalham com outras proteínas de receptor de superfície celular, ligando células à MEC e iniciando a resposta das células às proteínas de sinalização extracelulares. Por exemplo, os sindecans são proteoglicans transmembrana que se localizam na superfície de muitas células, incluindo fibroblastos e células epiteliais. Nos fibroblastos, os sindecans são encontrados em aderência focais, nas quais interagem com a fibronectina na superfície da célula e com o citoesqueleto e proteínas de sinalização no interior da célula. Defeitos graves do desenvolvimento são resultado de mutações que levam à inativação destes proteoglicans co-receptores.[18]

A MEC possui outras proteínas não colágeno, como as fibronectinas, que têm múltiplos domínios e podem ligar-se a outras macromoléculas da matriz e receptores de superfície celular. Estas interações ajudam a organizar a matriz e facilitam a fixação celular. A fibronectina é importante na embriogênese animal.

A fibronectina existe como isoformas solúveis e fibrilares. A fibronectina plasmática solúvel circula em vários líquidos corporais, aumentando a coagulação sanguínea, a cicatrização de ferida e a fagocitose. As formas fibrilares altamente insolúveis agrupam-se nas superfícies celulares e são depositadas na MEC. As fibrilas de fibronectina que se formam na superfície dos fibroblastos são geralmente acopladas com fibras de estresse de actina intracelular da vizinhança. Os filamentos de actina promovem o agrupamento de fibrila de fibronectina e influenciam a orientação da fibrila. As proteínas de adesão transmembrana de integrina medeiam estas interações. A actina contrátil e o citoesqueleto de miosina puxam a matriz de fibronectina, gerando tensão.[18]

Lâmina Basal

A lâmina basal é uma matriz flexível e fina (40 a 120 nm de espessura) de MEC especializada que separa células e epitélios de tecido conjuntivo circundante ou subjacente. Na pele, a lâmina basal é fixada ao tecido conjuntivo subjacente por fibrilas de ancoragem especializadas. Esta composição de lâmina basal e colágeno é a membrana basal.

A lâmina basal executa diversas funções:

1. Como um filtro molecular, impedindo a passagem de macromoléculas (*i.e.*, no glomérulo do rim)
2. Como uma barreira seletiva a determinadas células (*i.e.*, a lâmina abaixo do epitélio impede que os fibroblastos tenham contato com as células epiteliais, mas não pára macrófagos ou linfócitos)
3. Como um arcabouço para células de regeneração migrarem
4. Como um elemento importante na regeneração do tecido nos locais em que a lâmina basal sobrevive

Embora sua composição possa variar de tecido para tecido, a maioria das lâminas basais maduras contém o colágeno tipo IV, perlecan, e as glicoproteínas laminina e nidogene. O colágeno tipo IV tem uma estrutura mais flexível que os colágenos fibrilares; sua hélice tripla é interrompida, permitindo múltiplas curvas.

Em geral, as lamininas consistem de três longas cadeias polipeptídicas (α, β e γ). Ratos com ausência da cadeia de laminina-γ_1 morrem durante a embriogênese, porque não podem produzir a lâmina basal. A laminina nas membranas basais consiste em vários domínios que se ligam a perlecan, nidogene e proteínas de receptor de laminina encontradas em superfícies celulares. O colágeno tipo IV e as redes de laminina são conectados por nidogene e perlecan, que funcionam como pontes de estabilização. Muitos dos receptores de superfície celular para o colágeno tipo IV e laminina são membros da família integrina. Outro importante tipo de receptor de laminina é o distroglicano, uma proteína transmembrana que, junto com integrinas, pode organizar o agrupamento da lâmina basal.[27]

Degradação da MEC

A renovação regulada da MEC é crucial para muitos processos biológicos. A degradação da MEC ocorre durante a metástase, quando as células neoplásicas migram de seu local de origem para órgãos distantes via corrente sanguínea ou linfáticos. No trauma ou na infecção ocorre degradação localizada da MEC, de modo que células podem migrar através da lâmina basal para atingir o local traumatizado ou infectado. Proteases celulares secretadas localmente, como as MMPs ou proteases de serina, degradam os componentes da MEC. A proteólise da matriz ajuda a célula a migrar:

1. Abrindo uma via através da matriz
2. Expondo sítios de ligação, promovendo assim ligação ou migração celular
3. Facilitando o deslocamento da célula, de modo que uma célula pode mover-se para diante
4. Liberando proteínas de sinal que promovem migração celular

A proteólise é estreitamente regulada. Muitas são secretadas como precursores inativos, que são ativados quando necessário. Além disso, receptores de superfície celular ligam essas proteases, garantindo que essas enzimas funcionem apenas em locais nos quais são requisitadas. Por fim, inibidores da protease, como os inibidores teciduais de metaloproteinase (TIMP – *tissue inhibitors of metalloproteinase*), podem ligar estas enzimas e bloquear sua atividade.

Fase Maturacional

Contração da ferida ocorre pelo movimento centrípeto de toda a espessura da pele circundante, reduzindo a quantidade de cicatriz desorganizada. *Contratura* da ferida, em contrapartida, é uma constrição física ou limitação de função, e é resultante do processo de contração da ferida. Ocorrem contraturas quando uma cicatriz excessiva excede a contração normal da ferida e resulta em incapacidade funcional. Cicatrizes que atravessam articulações e impedem a extensão, ou cicatrizes que envolvem a boca ou a pálpebra e causam ectrópio, são exemplos de contraturas.

A contração da ferida parece ocorrer por uma interação complexa dos materiais extracelulares com os fibroblastos, e não é totalmente compreendida. Usando uma treliça de colágeno povoada por fibroblastos, Ehrlich demonstrou que a locomoção abortada das células parece causar enfeixamento e contração das fibras de colágeno.[28] Neste modelo *in vitro*, o colágeno tripsonizado é povoado por fibroblastos que aderem a ele em cultura. Se fibroblastos dérmicos normais forem cultivados, eles tentarão se mover, mas serão aprisionados pelas fibras de colágeno. As forças tracionais fazem com que a treliça se enfeixe e contraia.

Vários estudos têm mostrado que os fibroblastos em uma ferida que se contrai sofrem alteração transformando-se em células estimuladas, referidas como *miofibroblastos*. Estas células têm estrutura e função em comum com os fibroblastos e células de músculo liso, e expressam actina alfa de músculo liso em feixes denominados *fibras de estresse*. A actina aparece no sexto dia após a lesão e persiste em níveis altos por 15 dias, e desaparece em quatro semanas quando a célula sofre apoptose.[3]

Parece que o fibroblasto estimulado desenvolve capacidade contrátil relacionada com a formação de complexos actina-miosina citoplasmáticos. Quando esta célula estimulada é colocada na treliça de colágeno povoada de fibroblastos, ocorre uma contração até mais rápida. A tensão que é exercida pela tentativa dos fibroblastos de se contraírem parece estimular as estruturas de actina-miosina em seu citoplasma. Se a colchicina, que inibe microtúbulos, ou a citocalasina D, que inibe microfilamentos, for adicionada à cultura de tecido, o resultado será contração mínima dos géis de colágeno. Os fibroblastos desenvolvem uma disposição linear na linha de tensão que, quando removida, faz com que as células se tornem arredondadas.

Descobriu-se que fibroblastos estimulados ou miofibroblastos são uma característica constante, presente em abundância em doenças com fibrose excessiva. Tais como cirrose hepática, fibrose renal e pulmonar, contratura de Dupuytren e reações desmoplásicas induzidas por neoplasia. Os microfilamentos de actina são dispostos linearmente ao longo do eixo maior dos fibroblastos. Eles se associam a corpos densos que permitem fixação à MEC circundante. Fibronexos é a entidade de fixação que conecta o citoesqueleto à MEC e atravessa a membrana celular ao fazer isso.

As MMPs também parecem ser importantes para a contração de ferida. Tem-se demonstrado que a estromelisina-1 (MMP-3) afeta profundamente a contração de ferida. As MMPs podem ser necessárias para permitir clivagem da fixação entre o fibroblasto e o colágeno, de modo que a treliça possa se contrair. Diferentes populações de fibroblastos, de diferentes órgãos, respondem ao estímulo de contração de maneira heterogênea. É provável que a estromelisina-1 permita modificação dos sítios de fixação entre o fibroblasto e as fibrilas de colágeno, com a participação das integrinas β_1. Da mesma forma, citocinas como TGF-β_1 influenciam a contração aumentando a expressão de integrina β_1.

Remodelação

A população de fibroblastos diminui e a densa rede capilar regride. A resistência da ferida aumenta rapidamente em uma a seis semanas e, então, parece entrar em platô até um ano após a lesão (Fig. 8-8). Em comparação com a pele não ferida, a resistência à tração é de apenas 30% na cicatriz. Há um aumento na força tênsil após aproximadamente 21 dias que é principalmente resultado de ligação cruzada. Embora a ligação cruzada de colágeno provoque contração adicional da ferida e aumento na resistência, ela também resulta em uma cicatriz mais frágil e menos elástica que a pele normal. Ao contrário da pele normal, a interface dermoepidérmica na ferida cicatrizada é desprovida de cristas interpapilares, as projeções ondulantes da epiderme que penetram na derme papilar. A perda desta ancoragem resulta em maior fragilidade e predispõe a neoepiderme a avulsão após traumatismo mínimo.

CICATRIZAÇÃO ANORMAL DE FERIDAS

Nessa complexa série de eventos inter-relacionados durante a cicatrização da ferida, múltiplos fatores podem prejudicar o resultado (Quadro 8-1). A quantidade de tecido perdido ou lesado, a quantidade de material estranho ou inoculação bacteriana e o tempo de exposição a fatores tóxicos afetam o período de recuperação. Quanto maior a agressão, mais longo o processo reparador e maior a quantidade de cicatriz residual. Fatores intrínsecos, como agentes quimioterápicos, aterosclerose, insuficiência cardíaca ou renal e localização no corpo, influenciam a cicatrização da ferida. O suprimento sanguíneo nos membros inferiores é o pior no corpo; o suprimento na face e nas mãos é o melhor. Quanto mais idoso o paciente, mais lenta a cicatrização.

Quadro 8-1 Fatores que Inibem a Cicatrização de Ferida

- Infecção
- Isquemia
  - Circulação
  - Respiração
  - Tensão local
- Diabetes melito
- Radiação ionizante
- Idade avançada
- Desnutrição
- Deficiências vitamínicas
  - Vitamina C
  - Vitamina A
- Deficiências de minerais
  - Zinco
  - Ferro
- Drogas exógenas
  - Doxorrubicina (Adriamicina)
  - Glicocorticosteroides

Por fim, o tipo de cicatriz — se adequada, inadequada ou proliferativa — é ditado pela quantidade de colágeno depositado e balanceado pela quantidade de colágeno degradado. Se o equilíbrio pender para qualquer das direções, o resultado será ruim.

Cicatrizes Hipertróficas e Queloides

Um exemplo de cicatriz proliferativa é a cicatriz hipertrófica, ou queloide (Fig. 8-11). A cicatrização patológica em outras áreas do corpo pode causar cirrose hepática, fibrose pulmonar, esclerodermia, fibroplasia retrolenticular, retinopatia diabética ou osteoartrite, entre outros. Tanto os queloides quanto as cicatrizes hipertróficas se caracterizam por deposição excessiva de colágeno *versus* degradação diminuída de colágeno. *Queloides* são definidos como cicatrizes que crescem além das margens da ferida original, raramente regredindo com o tempo. A formação de queloide é mais prevalente entre pacientes com pele escura, ocorrendo em 15% a 20% dos afro-americanos, asiáticos e hispânicos. Parece existir uma predisposição genética. A cicatriz do queloide tende a ocorrer acima das clavículas, no tronco, nos membros superiores e na face. Os queloides não podem ser prevenidos, no momento, e frequentemente são refratários à intervenção médica e cirúrgica. As cicatrizes hipertróficas, ao contrário, são cicatrizes elevadas que permanecem nos limites da ferida original e com frequência regridem espontaneamente. A cicatriz hipertrófica pode ocorrer em qualquer lugar do corpo. Estas cicatrizes também diferem histologicamente das cicatrizes normais. Os queloides e as cicatrizes hipertróficas têm feixes estirados de colágeno alinhados no mesmo plano da epiderme, em oposição ao tecido cicatricial normal, em que os feixes de colágeno são dispostos aleatoriamente e relaxados. As cicatrizes de queloide também têm abundantes feixes de colágeno, mais espessos, que formam estruturas acelulares semelhantes a nódulos na porção dérmica profunda da lesão queloide. O centro das lesões queloides caracterizam-se pela escassez de células, comparado ao da cicatriz hipertrófica, que possui ilhas compostas de agregados de fibroblastos, pequenos vasos e fibras de colágeno em toda a derme.

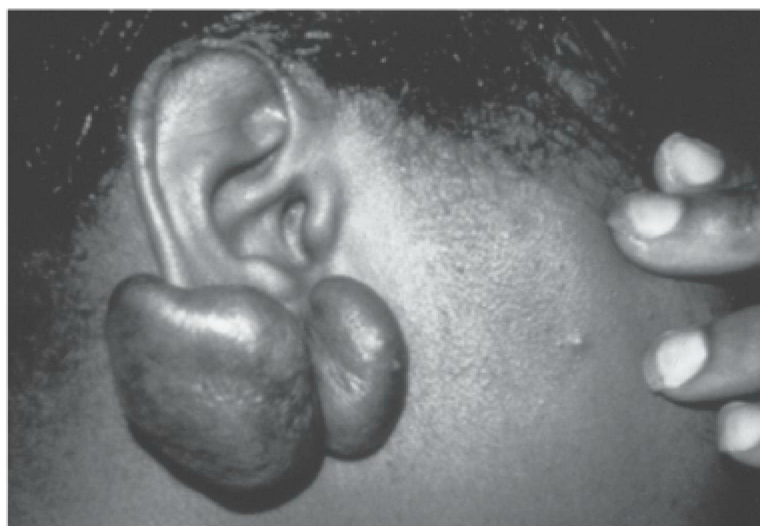


Figura 8-11 Queloides causados por colocação de *piercing* na orelha.

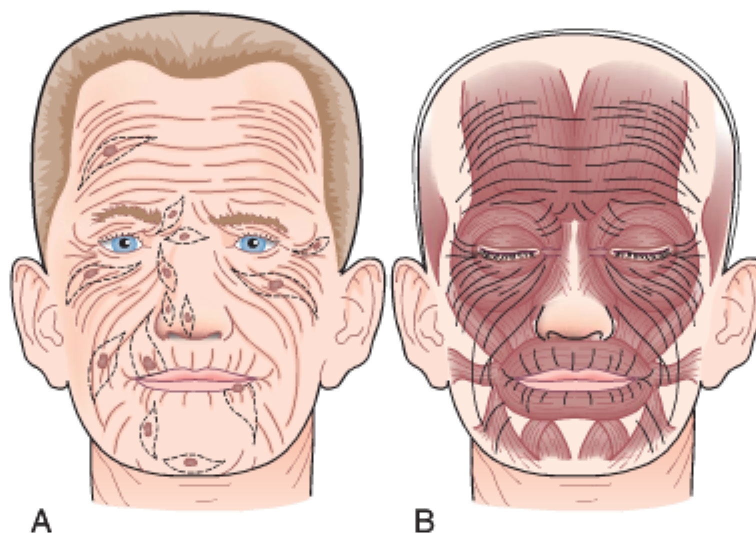


Figura 8-12 **A orientação preferida para incisões de pele (A) é paralela às linhas de expressão facial (B).** (De Kraissl CJ: The selection of appropriate lines for elective surgical incisions. Plast Reconstr Surg 8:1-28, 1951.)

A cicatriz hipertrófica, em muitos casos, é prevenível. Inflamação prolongada e recapeamento insuficiente, como pode ocorrer com uma ferida por queimadura, provocam cicatriz hipertrófica. Parece que a tensão que sinaliza a formação de fibroblastos ativados também causa deposição excessiva de colágeno. A cicatriz, perpendicular às fibras musculares subjacentes, tende a ser mais plana, mais estreita, com menos formação de colágeno do que a que é paralela às fibras musculares subjacentes. A posição de uma cicatriz eletiva pode ser escolhida de modo a ser feita uma cicatriz mais estreita e menos óbvia no futuro (Fig. 8-12). Conforme as fibras musculares se contraem, elas reaproximam as margens da ferida, se forem perpendiculares ao músculo subjacente. Se, entretanto, a cicatriz for paralela ao músculo subjacente, então, a contração deste músculo tenderá a causar abertura das margens da ferida e ocasionará mais tensão e formação de cicatriz.

No momento, existe alguma indicação de diferenças bioquímicas entre as cicatrizes proliferativas e as cicatrizes normais das feridas. As cicatrizes hipertróficas representam um fenótipo hiperproliferativo que se desenvolve a partir de múltiplos efeitos estimuladores. Este fenótipo pode ser revertido, uma vez que a estimulação, como tensão excessiva de pele ou fatores de crescimento, seja retirada. Os queloides, no entanto, são um fenótipo singular que parece ser geneticamente predisposto a alterações na produção da MEC e é desviado irreversivelmente por fatores como TGF-β. As isoformas TGF-β1 e β2 têm sua expressão aumentada em células de queloide humanas, em comparação com os fibroblastos dérmicos humanos normais. Os fibroblastos da cicatriz hipertrófica produzem mais TGF-β1.[29] A adição de TGF-β2 exógeno ativa os fibroblastos de cicatriz proliferativa a partir de queloides e de cicatrizes hipertróficas de queimadura. Ao contrário da síntese elevada de colágeno observada nestas cicatrizes, a degradação do colágeno é baixa. Tanto MMP-1 (colagenase) quanto MMP-9 (gelatinase envolvida no reparo inicial do tecido) são reduzidas nas cicatrizes hipertróficas e nos queloides. MMP-2 (gelatinase na remodelagem tardia do tecido) é significativamente elevada nas cicatrizes hipertróficas e queloides. Estudos com anticorpo para TGF-β mostram que sua atividade pode ser bloqueada e a fibrose reduzida.[30] Recentemente, foram relatados estudos examinando a suscetibilidade genética de determinados indivíduos à formação de queloide e cicatriz hipertrófica, embora os achados tenham falhado em demonstrar uma associação entre níveis plasmáticos de TGF-β1 e o polimorfismo comum com aumento de cicatrizes hipertróficas e queloide.[31] Fatores de crescimento também têm sido implicados na fibrose e estão sendo estudados como alvos para o bloqueio de fibrose. O IFN-γ, que suprime a síntese do colágeno, tem sido testado clinicamente em cicatrizes de queloide e produzido uma média de 30% de redução na espessura da cicatriz (Fig. 8-13).

Feridas Crônicas que não Cicatrizam

Feridas crônicas, como outras feridas anormais, parecem sofrer desarranjos em vários estádios da cicatrização da ferida e ter níveis incomumente elevados ou deprimidos de citocinas, fatores de crescimento ou proteinases. Tem-se demonstrado que o líquido de ferida crônica, ao contrário do líquido de ferida aguda, tem maiores níveis de IL-1, IL-6 e TNF-α; os níveis destas citocinas pró-inflamatórias diminuíram conforme a ferida cicatrizou.[4] Além disso, tem sido demonstrada uma relação inversa entre o TNF-α e fatores de crescimento essenciais, como EGF e PDGF.[4]

A quantidade de MEC normal da ferida é determinada por um equilíbrio dinâmico entre síntese global da matriz, deposição e degradação. A degradação proteolítica da MEC é uma característica essencial de reparo e remodelação durante o reparo cutâneo. Evidências atuais sugerem que a degradação proteolítica no ambiente da ferida é uma causa importante da dificuldade de cicatrização. As MMPs constituem uma família de enzimas estruturalmente relacionadas que têm a capacidade de degradar componentes da MEC, sendo diferenciadas por sua especificidade de substrato e inibidas por TIMPs. Mostrou-se que o TNF-α aumenta a produção de MMPs, enquanto inibe a produção de TIMPs. De modo oposto, a inibição de MMPs resulta em níveis reduzidos de TNF-α no líquido da ferida e números reduzidos de células inflamatórias, enquanto aumenta a força tênsil da ferida e os níveis de TGF-β.

Estudos em feridas crônicas, como úlceras de pressão, tanto em modelos animais quanto humanos, têm demonstrado níveis elevados de MMPs, particularmente MMP-1, MMP-2, MMP-8 e MMP-9 e reduções dos níveis de TIMPs.[32] Isso tem levado muitos pesquisadores a concluirem que a ferida crônica resulta de níveis persistentemente elevados de MMPs e níveis deprimidos de seus inibidores. Tem-se demonstrado que estas MMPs degradam os substratos adesivos para migração celular e moléculas de sinali-

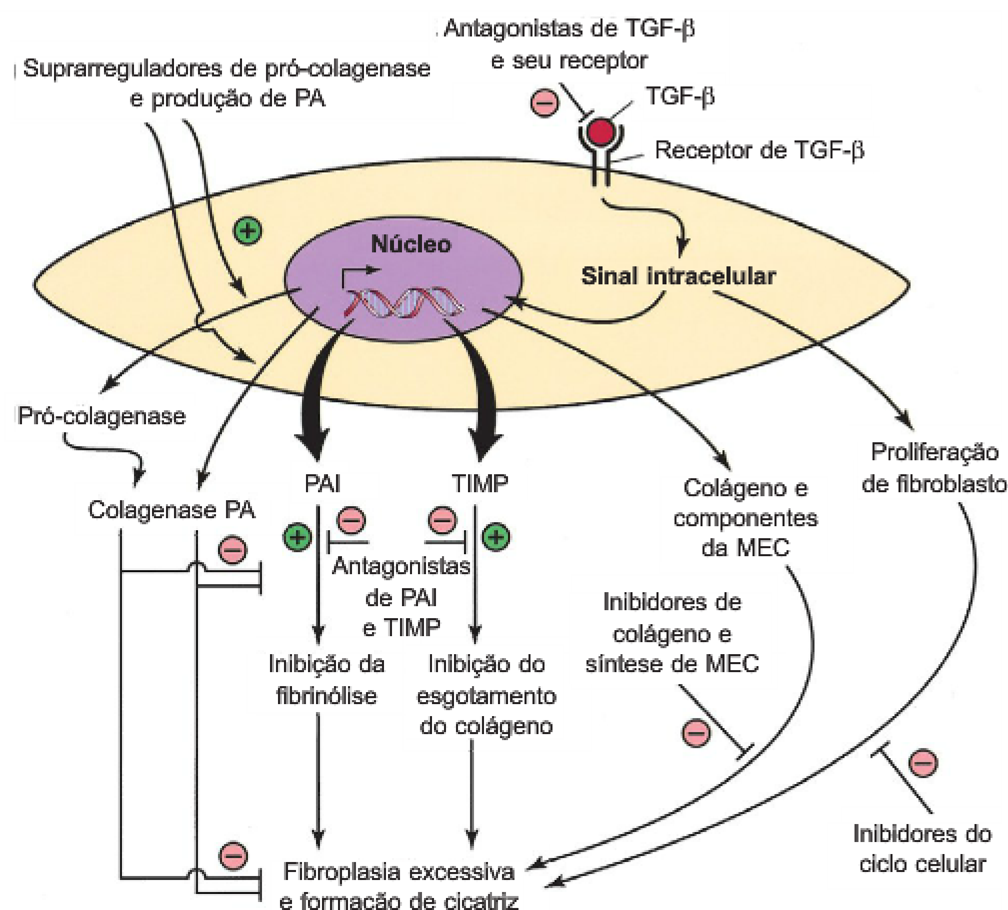


Figura 8-13 Vias como causa de fibroplasia excessiva por fator de crescimento transformador β e meios para intervenção terapêutica (TGF-β). O TGF- β aumenta a produção celular de proteínas da matriz extracelular (MEC), como fibronectina e colágeno, e também aumenta a expressão celular de integrinas (não mostradas). Ademais, a síntese de inibidores de enzimas degradadoras de inibidor do ativador de plasminogênio (PAI) e de inibidor tecidual de metaloproteinases da matriz (TIMP) também é aumentada pelo TGF-β, enquanto a expressão de colagenase e ativador de plasminogênio (PA) é reduzida. Esta suprarregulação da síntese de inibidor e a infrarregulação da síntese de proteases aumentam adicionalmente o acúmulo de proteínas da MEC induzidas pelo TGF- β, e são a base para a formação de tecido fibrótico decorrente da ação excessiva do TGF- â. Possíveis meios de intervenção terapêutica são destacados. Antagonistas do TGF- β e seu receptor iriam desviar o equilíbrio da MEC em direção à degradação, como o farão suprarreguladores da produção de PA e antagonistas de PAI. Os inibidores de colágeno e síntese de MEC preveniram a deposição excessiva de MEC. Os inibidores do ciclo celular irão preveniriam a proliferação de fibroblastos. (De Tuan TL, Nichter LS: The molecular basis of keloid and hypertrophic scar formation. Mol Med Today 41:21, 1998.)

zação, como fatores de crescimento e citocinas. Além disso, proteólises excessivas podem causar a liberação de altos níveis de produtos de decomposição do tecido conjuntivo que irão ativar inapropriadamente processos de células inflamatórias. Com maior inflamação da ferida, há menos probabilidade de que ela evolua para a cicatrização. O equilíbrio desloca-se a favor da degradação do colágeno, em vez da síntese do colágeno.

Feridas que são cronicamente inflamadas e não fecham; podem desenvolver carcinoma de célula escamosa (Fig. 8-14). Originalmente relatado por Marjolin[33] em cicatrizes crônicas de queimadura, outras condições têm sido associadas a este problema, inclusive osteomielite, escara de decúbito, úlceras venosas de estase e hidradenite. A ferida mostra-se irregular, elevada acima da superfície, com uma descoloração branco-perolada. O estado pré-maligno é a hiperplasia pseudo-epiteliomatosa. Se este relato for obtido na biopsia, deve-se repeti-la porque pode existir carcinoma de célula escamosa em outras áreas.

Infecção

Provavelmente, a causa mais comum de atraso na cicatrização é a infecção. Se a contagem bacteriana na ferida exceder 10^5 microrganismos por grama de tecido ou se qualquer estreptococo β-hemolítico estiver presente, a ferida não cicatrizará por nenhum meio, inclusive fechamento por retalho, colocação de enxerto de pele ou sutura primária.[34] As bactérias prolongam a fase inflamatória e interferem na epitelização, na contração e na deposição de colágeno. As próprias endotoxinas estimulam fagocitose e liberação de colagenase, que contribui para a degradação do colágeno e destruição dos tecidos adjacentes previamente normais. O tratamento para reduzir a contagem bacteriana, seja mecanicamente ou com a utilização de antibióticos sistêmicos, limita, portanto, a magnitude de inflamação e permite o fechamento da ferida.

As bactérias podem acelerar a expressão ou aumentar as concentrações de MMPs, fatores de crescimento e citocinas em feridas do tipo crônico; seu papel até hoje não está definido claramente. Os neutrófilos liberam pró-MMP-8 e fibroblastos, e os macrófagos expressam pró-MMP-1 e pró-MMP-9. Estes precursores inativos são ativados por proteinases bacterianas da família termolisina (*Pseudomonas, Vibrio* e *Serratia*), demonstrando, assim, o papel das bactérias na remodelação da MEC. A fosfolipase C bacteriana pode romper a reepitelialização normal, reduzindo o contato célula-célula e aumentando a migração celular, possivelmente por alterar a expressão da integrina regular para cima a MMP-9. Entretanto, alguns estudos refutam a importância da indução bacteriana de MMPs em feridas crônicas. Murphy e associados[4] realizaram bacteriologia quantitativa em

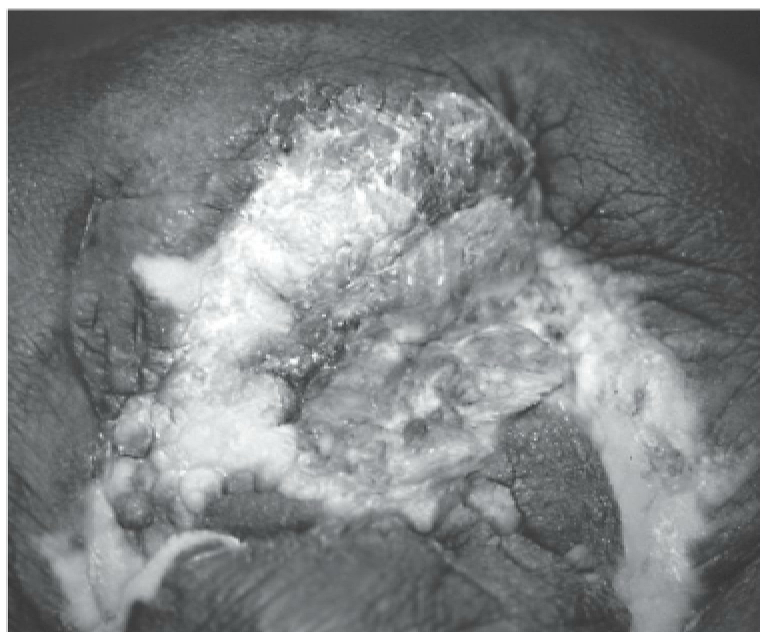


Figura 8-14 Carcinoma de células escamosas em escara de decúbito crônica.

biopsias de tecido de 10 úlceras de perna em cicatrização e sem cicatrização e descobriram que não havia diferença significativa no número de bactérias presentes nos dois grupos de feridas.

Hipoxia

O oxigênio molecular é essencial para a formação de colágeno. Isquemia pode ser causada por aterosclerose, insuficiência cardíaca ou simples tensão da ferida, impedindo perfusão localizada. Sob condições de hipoxia, a energia derivada da glicólise pode ser suficiente para iniciar a síntese de colágeno, mas a presença de oxigênio molecular é crítica para a hidroxilação pós-tradução de resíduos de prolil e lisil necessários para a formação da hélice tripla e ligação cruzada das fibrilas de colágeno. Embora a hipoxia venha a estimular a angiogênese, esta etapa essencial no agrupamento de fibrilas de colágeno ocorre de maneira deficiente quando a PO_2 cai abaixo de 40 mmHg. Existe uma PO_2 ideal para a síntese de colágeno na periferia da ferida, enquanto o centro permanece hipóxico.

Há muito tempo se atribui o papel da anemia na cicatrização de ferida como sendo predominantemente secundário à hipoperfusão. Entretanto, um trabalho recente avaliando anastomoses colônicas em um modelo de choque hemorrágico ressuscitado com cristaloide demonstrou parâmetros histológicos alterados (diminuição na infiltração de leucócitos, angiogênese, produção de fibroblasto e produção de colágeno).[35] O emprego de produtos do tabaco tem um impacto semelhante na cicatrização de ferida, devido tanto à vasoconstrição que ocorre com o tabagismo quanto aos elevados níveis séricos de monóxido de carbono, que podem limitar a capacidade do sangue de carrear oxigênio.

Diabetes

A diabetes melito prejudica a cicatrização de ferida em todos os estádios do processo. O paciente diabético com neuropatia e aterosclerose associada é propenso à isquemia tecidual, ao traumatismo repetitivo e à infecção. A hipoxia tecidual, conforme indicado por tensão transcutânea de oxigênio reduzida no pé, é uma consequência de doença vascular e tem sido bem demonstrada no paciente diabético. Além de doença de grandes vasos, muitos diabéticos têm anormalidades no nível microvascular. A membrana basal dos capilares é espessada, ocasionando perfusão reduzida no microambiente, e há localização perivascular aumentada de albumina, sugerindo que estes capilares são permeáveis. Os diabéticos são propensos a traumatismos repetidos como resultado da neuropatia diabética que acomete as funções motora e sensorial, tanto em vias somáticas quanto autônomas. Além disso, os diabéticos são suscetíveis à infecção em consequência de resposta inflamatória atenuada, quimiotaxia diminuída e eliminação bacteriana ineficiente. A infecção também aumenta o metabolismo tecidual local, impondo uma carga adicional sobre um suprimento sanguíneo já deficitário e, assim, aumentando o risco de necrose tecidual. A função do linfócito e do leucócito está diminuída, e há maior degradação e deposição reduzida de colágeno. O colágeno que é formado é mais frágil que o colágeno normal, provavelmente devido à glicosilação proveniente dos níveis aumentados de glicose existentes na MEC.

Radiação Ionizante

A radiação ionizante causa lesão de célula endotelial com endarterite, resultando em atrofia, fibrose e atraso do reparo de tecido. Ao contrário da maioria dos leitos de ferida hipóxicos, a angiogênese não tem início. Como seu maior efeito é sobre células na fase G_2 a M, populações de células que se dividem rapidamente são as mais sensíveis à radiação. Isso inclui os queratinócitos e fibroblastos durante a cicatrização de ferida, prejudicando a epitelização e formação de tecido de granulação.

Envelhecimento

Pacientes idosos têm mais probabilidade de ter rupturas de ferida cirúrgica e cicatrização retardada, em comparação com pacientes mais jovens. Com o envelhecimento, o colágeno sofre alterações qualitativas e quantitativas. O conteúdo de colágeno na derme diminui com o envelhecimento, e as fibras de colágeno envelhecidas apresentam arquitetura e organização distorcidas. Regulação para cima de MMP-2 e MMP-9 era aumentada em indivíduos idosos saudáveis após feridas experimentais, quando comparados a controles jovens.[36] Estudos em animais idosos também têm demonstrado reepitelialização reduzida, síntese de colágeno e angiogênese diminuída, com níveis reduzidos de múltiplos fatores de crescimento, inclusive os fatores pró-angiogênicos FGF-2 e VEGF. Outros estudos têm sugerido que o período inflamatório inicial da cicatrização de ferida é alterado no idoso, incluindo atividade de macrófago diminuída, com fagocitose reduzida e infiltração retardada de macrófagos e linfócitos B nas feridas.[36] Além disso, com o envelhecimento há uma redução da resposta à hipoxia, conforme demonstrado pela ativação reduzida de MMP e expressão reduzida do receptor de TGF-β1 pelos queratinócitos isolados de doadores idosos.[37]

Desnutrição

A desnutrição tem um impacto na cicatrização da ferida. O catabolismo proteico pode resultar em atraso da cicatrização de ferida. O paciente hipoalbuminêmico pode experimentar atraso da cicatrização de ferida ou mesmo deiscência, embora a albumina precise estar abaixo de 2 g/dL para ter efeito na cicatrização de feridas. Os suplementos de proteína podem reverter esta dificiência.

As deficiências vitamínicas influenciam a cicatrização de ferida primariamente por seu efeito como co-fatores. A demora da cicatrização pode ocorrer em três meses de privação de vitamina C. Esta deficiência pode ser revertida pela administra-

ção de 100 a 1.000 g/dia. A deficiência de vitamina A prejudica a ativação de monócitos, a deposição de fibronectina, afetando, assim, adicionalmente a adesão celular, e deteriora os receptores TGF-β. A vitamina A contribui para a desestabilização da membrana lisossômica e neutraliza diretamente o efeito dos glicocorticoides. O principal efeito da deficiência de vitamina K é limitar a síntese de protrombina e fatores VII, IX e X. O metabolismo da vitamina K é prejudicado por antibióticos. Os pacientes com infecções crônicas ou recidivantes devem ter seus parâmetros de coagulação examinados antes de procedimentos cirúrgicos.

Alguns minerais, se deficientes na dieta, influenciam adversamente a cicatrização de ferida. A deficiência de zinco é rara, exceto em casos de grandes queimaduras, traumatismos múltiplos graves e cirrose hepática. O zinco é um co-fator necessário para a RNA polimerase e a DNA polimerase. A deficiência de zinco resulta em atrasos precoces da cicatrização de ferida. A anemia por deficiência de ferro é uma causa questionável de atraso na cicatrização de ferida. Embora o íon ferroso seja um co-fator necessário para a conversão de prolina em hidroxiprolina, há relatos conflitantes sobre os efeitos que as anemias aguda e crônica exercem sobre a cicatrização de ferida. Em geral, o paciente é mais beneficiado por uma dieta equilibrada com ingestão adequada de proteínas, e valor calórico adequado, além de suplementação de vitaminas e minerais.

Drogas

Algumas drogas exógenas inibem diretamente a cicatrização de ferida. A doxorrubicina (Adriamicina) é um potente inibidor, particularmente se administrada no pré-operatório. Embora estudos clínicos tenham mostrado pequena alteração, modelos experimentais têm indicado que a mostarda nitrogenada, a ciclofosfamida, o metotrexato, a bis-cloroetil-nitrosureia (BCNU) e a doxorrubicina são os mais potentes inibidores de ferida. Estes agentes quimioterápicos reduzem a proliferação de células mesenquimatosas, bem como o número de plaquetas, células inflamatórias e fatores de crescimento disponíveis, em especial se administrados no pré-operatório. O tamoxifeno, um antiestrogênio, é conhecido por reduzir a proliferação celular. Além disso, parece haver uma redução dependente de dose da força tênsil da ferida associada ao tamoxifeno. Isto pode dever-se à produção reduzida de TGF-β. Os glicocorticoides prejudicam a proliferação de fibroblastos e a síntese de colágeno. A quantidade de tecido de granulação formado também é reduzida. Os esteroides estabilizam as membranas lisossômicas. Este efeito particular pode ser revertido pela administração de vitamina A. A redução na resistência à ruptura causada pela administração de esteroides exógenos parece relacionar-se com o tempo e a dose. Altas doses de anti-inflamatórios não esteroides têm sido relatadas como retardantes da cicatrização, mas doses terapêuticas têm pouca probabilidade de apresentar um efeito.[38]

CICATRIZAÇÃO DE FERIDA FETAL

As feridas da pele fetal cicatrizam rapidamente, sem a fibrose e a inflamação características das feridas da pele adulta (Fig. 8-15). Como resultado, um grande número de pesquisas sobre cicatrização de feridas focalizou as feridas fetais. Cogitou-se que a cicatrização de ferida fetal representava o reparo de tecido ideal e que a compreensão desta cicatrização proporcionaria aos cirurgiões as ferramentas para regular e controlar as diferentes etapas na cicatrização de ferida do adulto. Na cicatrização cutânea do adulto, em oposição à fetal, não ocorre a regeneração dos apêndices dérmicos, como folículos pilosos, glândulas sudoríparas e glândulas sebáceas. Além disso, nas feridas do adulto

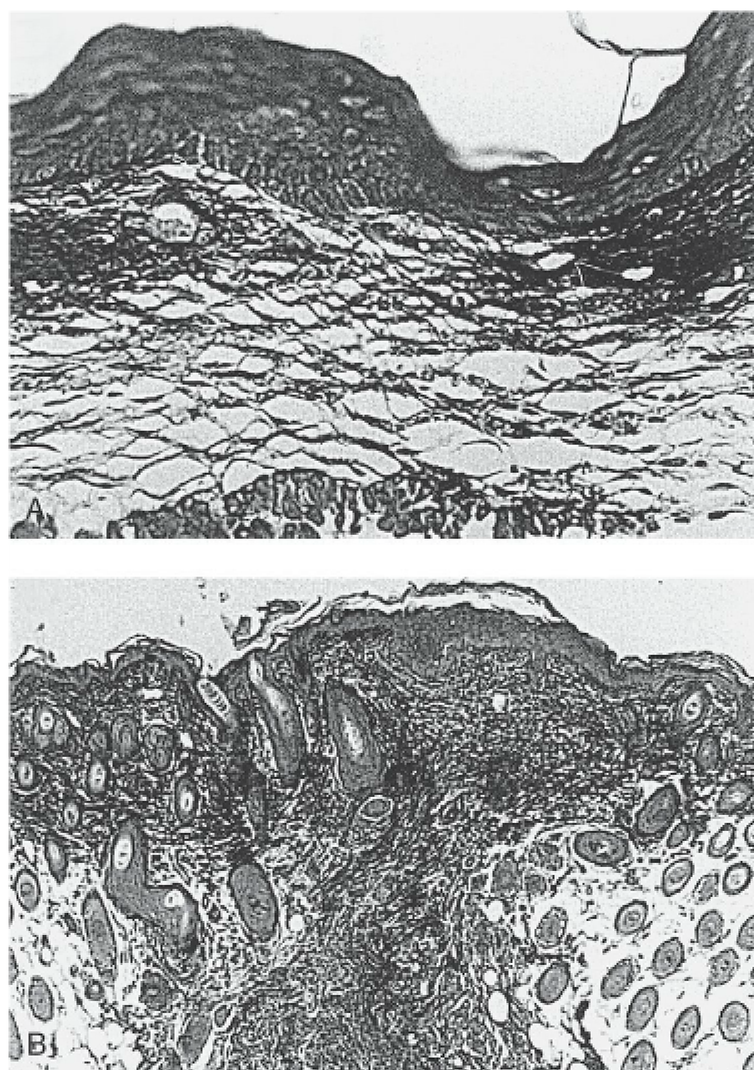


Figura 8-15 Comparação de reparo sem fibrose e cicatrização com fibrose usando coloração tricrômica de Mallory. **A,** Ferida cutânea cicatrizada em uma bolsa de gambá jovem de dois dias de idade, dois dias após a lesão, ilustra a ausência de formação de fibrose na derme e o processo muito rápido de reparo. Há espessamento epitelial no local da ferida e um fino padrão reticular de colágeno na derme cicatrizada. **B,** Ferida da bolsa do gambá jovem no dia 28, 7 dias de pós-operatório, demonstrando fibrose extensa na derme, bem como orientação anormal das fibras de colágeno, perpendiculares à derme.

ocorrem alterações no colágeno, com a ferida cicatrizada mostrando feixes de colágeno densamente comprimidos e orientados perpendicularmente à superfície da ferida, ao contrário da pele normal e da pele fetal, ambas com um padrão reticular.

As feridas fetais reepitelizam mais rapidamente com menos neovascularização e aumento mais rápido da resistência. A pesquisa sobre feridas fetais demonstrou que elas diferem das dos adultos em respostas inflamatórias, componentes da MEC e expressão e respostas dos fatores de crescimento.

O reparo fetal depende tanto da idade gestacional quanto do tamanho da ferida. Pode haver um limite de tamanho de ferida (o diâmetro de pele excisada no qual 50% das feridas cicatrizam sem cicatriz em uma determinada idade gestacional). Os limites de tamanho de ferida para animais em gestação em 60 e 70 dias são de 6 a 10 mm, sendo de 4 a 6 mm para animais em gestação de 80 e 90 dias. Tem-se sugerido que feridas maiores podem estender o tempo de resposta de cicatrização e expor o tecido da ferida a um perfil diferente de MEC e fator de crescimento. Feridas excisionais maiores também podem

estimular a formação de miofibroblastos na ferida, resultando assim em formação de cicatriz. A transição de reparo sem cicatriz para reparo com cicatriz ocorre próximo do final do segundo trimestre e do começo do terceiro. As feridas cicatrizam mais rápido no feto do que no neonato e mais lentamente em adultos. O desenvolvimento normal de apêndices cutâneos ocorre quando os fibroblastos da derme induzem o epitélio a formar folículos pilosos ou glândulas. Feridas criadas no início da gestação cicatrizam sem fibrose e com apêndices dérmicos, sugerindo regeneração tecidual *versus* reparo. As feridas no final da gestação, por sua vez, curam com cicatriz e sem apêndices dérmicos. A transição de cicatrização sem fibrose para cicatrização sem apêndices dérmicos sugere que o fibroblasto fetal perde sua capacidade de induzir o epitélio a formar apêndices dérmicos com o avanço da idade gestacional.

Pesquisadores têm mencionado diferenças intrínsecas (*i. e.*, tensão de oxigênio do feto humano) e extrínsecas (ambiente-líquido amniótico) entre a cicatrização de ferida fetal e a do adulto, com a maioria constatando que as diferenças intrínsecas são os determinantes-chave se as feridas cicatrizarão com ou sem fibrose.[39] As diferenças intrínsecas incluem tensão de oxigênio fetal, que é acentuadamente reduzida (feto de carneiro, PaO_2 média de 20 mmHg) quando comparada a de animais adultos (carneiro adulto, PaO_2 média de 116 mmHg).[40] Esta redução na oxigenação fetal é parcialmente compensada pela relativa afinidade da hemoglobina fetal pelo oxigênio.

O ambiente fetal, uma diferença extrínseca entre as feridas fetal e adulta, caracteriza-se por líquido amniótico rico em ácido hialurônico. Estudos sugerem que o maior número de receptores de ácido hialurônico e a maior quantidade deste ácido podem criar um ambiente permissivo, no qual o movimento de fibroblastos é facilitado e resulta assim em maior taxa e eficiência de cicatrização fetal.[39]

Grande parte da pesquisa sobre cicatrização fetal focalizou o papel dos fibroblastos. Fibroblastos fetais parecem ter características bastante diferentes daquelas dos fibroblastos do adulto. A hidroxilação da prolina é uma etapa limitadora na taxa de síntese do colágeno por células dérmicas; os fibroblatos de fetos humanos no início da gestação têm maior atividade da prolil hidroxilase, que gradualmente recua para os níveis adultos após 20 semanas de gestação. Os colágenos I, III, V e VI aparecem mais precocemente nas feridas fetais, e a relação do tipo III para o tipo I é maior nas feridas fetais, o que é consistente com a prevalência mais alta do colágeno tipo III no tecido fetal normal. *In vitro*, os fibroblastos fetais têm produção maior de colágeno do que os adultos. Isso pode ser secundário ao mecanismo regulador singular para prolil hidroxilase e pode explicar por que há maior atividade de fibroblastos em fetos com menos de 20 semanas de gestação.

A síntese de colágeno cai para os níveis do adulto após 20 semanas de gestação. Parece haver um aumento na degradação de colágeno como função da idade gestacional. Trabalho recente demonstrou aumentos acentuados na expressão gênica de MMP-1, MMP-3 e MMP-9 que se correlacionavam com o início de formação de cicatriz na pele fetal não ferida.[41] Estes achados sugerem que a pele do feto de rato em idade gestacional tardia sofre um tipo de remodelação tecidual do adulto após ferida, levando à cicatriz vista na pele adulta.

Existem também diferenças nos componentes da MEC das feridas fetais e do adulto. Após lesão, os níveis de fibronectina são semelhantes em adultos e fetos, mas a tenascina, um inibidor de fibronectina, eleva-se antes e retorna ao normal mais rapidamente em fetos. Maiores quantidades de fibronectina nas feridas fetais estimulam a imediata fixação celular, enquanto a deposição mais rápida de tenascina no feto permite que as células migrem e epitelizem totalmente a ferida com mais rapidez, reduzindo, assim, o tempo de cicatrização da ferida.

Há níveis persistentemente elevados de ácido hialurônico nas feridas fetais. Durante a gestação, os níveis de ácido hialurônico diminuídos correlacionam-se com um crescente potencial de cicatrização. A singular composição da MEC dos tecidos fetais pode influenciar a deposição de fibrilas de colágeno, ao facilitar a mobilidade e a migração das células, levando ao padrão frouxo de colágeno visto em feridas fetais cicatrizadas, em oposição ao padrão denso de colágeno observado na cicatriz do adulto. Entretanto, há poucos estudos examinando o efeito da modificação dos componentes da MEC.

Também ocorrem diferenças na cicatrização de ferida fetal na fase inflamatória. No feto, há uma resposta inflamatória reduzida, com ausência de infiltração de neutrófilos e infiltração reduzida de imunoglobulinas endógenas. A escassez de macrófagos e uma diferença no aparecimento temporal dos macrófagos na ferida fetal podem explicar por que existem diferenças nos perfis dos fatores de crescimento entre feridas fetais e do adulto e por que há uma resposta inflamatória reduzida. Esses estudos mencionam uma correlação direta entre maior recrutamento de macrófagos em fetos mais velhos e o desenvolvimento de cicatrização aumentada.

Demonstrou-se por imunoistoquímica que as feridas fetais possuem níveis mínimos de TGF-β e FGF-2. Além disso, o PDGF em feridas fetais desaparece mais rapidamente que nas feridas do adulto. Esta ausência de fatores de crescimento pode ser explicada pelo reduzido recrutamento de células inflamatórias. A cicatrização inflamatória normal (tipo adulto) pode ter evoluído para reduzir o risco de infecção em detrimento da qualidade da cicatrização.

O TGF-β é o fator de crescimento mais extensamente estudado no reparo de ferida fetal. Tem-se demonstrado que o TGF-β1 induz cicatrização rápida e formação de cicatriz quando adicionado a feridas de rato adulto, e inflamação e fibrose quando adicionado a feridas de feto de coelho. A produção de TGF-β pode ser diminuída em condições hipoxêmicas, e isto tem levado à teoria de que a tensão de oxigênio reduzida no ambiente fetal inibe a produção de TGF-β e resulta em menor formação de cicatriz. Trabalho mais recente sugeriu que a expressão diferenciada das diversas isoformas de TGF-β, em vez da mera presença de TGF-β, pode ser importante na explicação das diferenças de reparo.

A manipulação do fator de crescimento para tornar as feridas mais semelhantes às fetais, com menos angiogênese, menos fibrose e migração melhorada da MEC não tem resultado em cicatrização completamente sem fibrose, e há ainda uma insuficiência de regeneração dos apêndices dérmicos. Esses achados sugerem que os mecanismos de cicatrização de ferida fetal sem fibrose ainda precisam ser elucidados completamente. Existem algumas inconsistências da cicatrização de ferida fetal que não são claramente compreendidas. Tem-se mostrado que existem diferenças entre espécies com relação à cicatrização de ferida fetal sem fibrose e que nem todos os tecidos fetais são capazes de cicatrizar sem fibrose. Por exemplo, o diafragma e as feridas gástricas do feto de ovelha formam cicatriz, enquanto feridas cutâneas simultâneas cicatrizam sem fibrose.

Estudos têm demonstrado a correlação entre a presença de miofibroblastos e a formação de cicatriz; isso sugere que uma transição no fenótipo do fibroblasto pode contribuir para o início de cicatrização. Feridas excisionais em fetos de ovelhas de 75 dias de gestação mostram ausência de formação de cicatriz e expressão de actina alfa de músculo liso. A actina alfa de músculo liso aparece após 100 dias de gestação, junto com a formação de cicatriz. Embora tentativas para fazer feridas mais semelhantes à ferida fetal tenham falhado em reproduzir cicatrização sem fibrose, as diferenças das feridas fetais e do adulto ainda não foram completamente elucidadas.

CURATIVOS DE FERIDAS

Os curativos de feridas são usados desde a antiguidade. O tratamento de feridas consistiu originalmente em remédios caseiros e evoluiu muito pouco durante muitos anos, mas em 1867, Lister introduziu os curativos antissépticos embebendo linho e gaze em ácido carbólico. Atualmente, existem curativos muito mais sofisticados para apressar o processo de cicatrização e reduzir a carga bacteriana presente em algumas feridas.

Ao tratar de forma conservadora e não cirúrgica uma ferida, determinadas características são importantes no curativo. Primeiro, o curativo precisa proteger a ferida de trauma e contaminação por bactéria. O curativo ajuda na absorção do exsudato da ferida. Além disso, ajuda a obliterar o espaço morto e proporciona compressão para ajudar na redução do edema. Outros curativos proporcionam imobilização para permitir a formação de cicatriz estável (*i. e.*, compressa sobre um enxerto de pele). A não aderência à ferida também é importante para evitar ruptura dos tecidos em cicatrização. É importante observar que nem todos os curativos podem proporcionar todas as características mencionadas e que nem todas as feridas requerem todas estas funções. É essencial que a escolha do curativo seja adequada às condições específicas da ferida.

Dois conceitos críticos na escolha apropriada dos curativos são oclusão e absorção. O conceito de oclusão é uma ideia relativamenete nova que surgiu após a publicação por Winter e colegas[42] de um estudo demonstrando que a taxa de epitelialização sob um curativo oclusivo era duas vezes superior à de uma ferida deixada descoberta para secar. A colocação de um curativo oclusivo sobre a ferida proporciona um pH levemente ácido e baixa tensão de oxigênio na superfície da ferida. O gradiente de oxigênio exagerado é um bom ambiente para proliferação de fibroblastos e formação de tecido de granulação. Um curativo relativamente oclusivo é uma boa escolha para muitas feridas; entretanto, outras opções poderiam ser benéficas em feridas que têm quantidade significativa de exsudato ou em feridas com altas contagens bacterianas. Primeiro, se a ferida tiver grande quantidade de exsudato, é crucial que exista um curativo que tenha um grau de absorção. A pele em torno da ferida pode tornar-se macerada com grandes quantidades de exsudato descontrolado. Estas feridas requerem um curativo que reduza a carga bacteriana em seu interior e ao mesmo tempo remova o exsudato produzido. A colocação de um curativo oclusivo puro sem propriedades bactericidas permitirá o crescimento bacteriano e piora a infecção.

Uma discussão mais aprofundada dos tipos de curativos de feridas está além do objetivo deste texto, mas é importante mencionar as várias classes de curativos. Os curativos de feridas podem ser categorizados em quatro classes: não aderentes; curativos absortivos; curativos oclusivos; e cremes, pomadas e soluções. Apresentamos a seguir uma breve discussão das categorias de curativos.

Os curativos não aderentes em geral são de gaze suplementada com uma substância para aumentar suas propriedades oclusivas ou propriedades antibacterianas. Um exemplo deste tipo de curativo é o Scarlet Red, um curativo relativamente não oclusivo que é impregnado com *O*-tolilazo-*O*-tolilazo-B-naftol, que tem algumas propriedades antimicrobianas. Outro exemplo desta classe é o Xerofórmio, um curativo relativamente oclusivo e hidrofóbico contendo tribromofenato de bismuto a 3% em uma base de petrolato.

A classe absortiva é usada principalmente para feridas que produzem uma quantidade significativa de exsudato. Como descrito anteriormente, o exsudato acumula-se e pode contribuir para a maceração da ferida, reduzindo assim sua cicatrização, se não for removido do leito da ferida. A gaze é o mais antigo deste tipo de curativo e é muito absorvente, mas perde sua efetividade quando saturada. Materiais mais novos como os curativos de espuma têm propriedades absorventes para remover grandes quantidades de exsudato e têm propriedades não aderentes para impedir o rompimento de tecido de granulação recém-formado na remoção. Exemplos destes materiais são Lyofoam (Convatec, Princeton, NJ), Allevyn (Smith e Nephew, Largo, FL), Curafoam (The Kendall Company, Mansfield, MA), Flexzan (Dow Hickam, Sugar Land, TX) e Vigi-FOAM (Bard, Murray Hill, NJ). A cicatrização da ferida abaixo dos curativos absortivos parece ser mais lenta do que abaixo dos curativos oclusivos, possivelmente em consequência das citocinas provenientes do leito da ferida ou da pequena migração de queratinócitos.[43]

A classe de curativos oclusivos proporciona retenção de umidade, proteção mecânica e uma barreira a bactérias. A classe oclusiva pode ser dividida em curativos biológicos e não biológicos. Exemplos de curativos biológicos são aloenxerto, xenoenxerto, âmnio e substitutos de pele. O homoenxerto é um enxerto transplantado entre seres humanos geneticamente parecidos, enquanto um xenoenxerto é um enxero transplantado entre espécies. O xenoenxerto mais comumente usado é a pele de porco. Os homoenxertos e os xenoenxertos são curativos temporários pelo fato de ambos serem rejeitados se deixados em uma ferida por um período longo. O âmnio é derivado de placentas humanas e é outro curativo biológico de ferida efetivo. Esses curativos em geral são usados no tratamento de feridas por queimadura; entretanto, eles podem ser usados como medida temporária em outros tipos de ferida também.

O mais novo tipo de curativo de ferida são substitutos de pele que podem ser usados para apoio estrutural e arcabouço para regeneração. Os exemplos incluem Integra (Integra LifeSciences Corp, Plainsboro, NJ), Apligraf (Novartis, Basel) e AlloDerm (Lifecell, Branchburg, NJ). Aqui serão discutidos brevemente estes três exemplos de substitutos de pele. O Integra é um sistema de membrana bicamada para substituição de pele. A primeira camada é feita de uma matriz porosa de colágeno de tendão bovino de ligação cruzada e uma GAG (crondoitina 6-sulfato). A segunda camada é feita de polímero de polisiloxano sintético (silicone) e funciona para controlar a perda de umidade pela ferida. A primeira camada funciona como um molde para a infiltração de fibroblastos, macrófagos, linfócitos e capilares provenientes do leito da ferida. Durante o processo de cicatrização, uma nova matriz de colágeno é depositada pelos fibroblastos e a camada dérmica do molde é degradada. Uma vez completa a vascularização da camada dérmica, um fino autoenxerto pode ser aplicado após a remoção da camada de silicone. O AlloDerm é uma matriz dérmica acelular derivada do tecido cutâneo humano doado. Ele proporciona a matriz para revascularização e incorporação ao tecido hospedeiro. O Apligraf é um curativo biológico vivo, bicamada, que foi planejado para simular pele normal. Inicialmente, fibroblastos dérmicos de origem neonatal são cultivados em uma matriz de colágeno por 6 dias. Queratinócitos humanos são então cultivados por cima dessa neoderme. O curativo contém proteínas de matriz e expressa citocinas; entretanto, não contém melanócitos, células de Langerhans, macrófagos, linfócitos, ou as estruturas anexiais normalmente presentes na pele humana. Estes são apenas três exemplos desses tipos de substitutos de pele que estão atualmente disponíveis. Muitos outros substitutos estão em desenvolvimento e continuarão a proporcionar opções para o cirurgião.

A classe final de curativos de ferida consiste em cremes, loções e soluções. Esta é uma categoria ampla que se estende dos materiais tradicionais, como pasta de óxido de zinco, a preparações contendo fatores de crescimento. As várias categorias incluem aqueles com propriedades antibacterianas como ácido acético, solução de Dakin, nitrato de prata, mafenida (Sulfa-

mylon), sulfadiazina de prata (Silvadene), loções contendo iodo (Iodosorb) e bacitracina. A aplicação destes produtos é indicada quando sinais clínicos de infecção, como um aumento do exsudato ou celulite, estão presentes ou se a cultura quantitativa demonstrar mais de 10^5 microrganismos por grama de tecido.

Muitos tipos de curativos de ferida estão disponíveis para o cirurgião e o número deles aumenta constantemente. As características da ferida ditam os tipos de curativos necessários, e essas características mudam com frequência. O cirurgião precisa ter um conhecimento basal dos tipos de opções existentes para permitir o tratamento efetivo da ferida.

NOVOS HORIZONTES

Fechamento de Ferida Assistido por Pressão Negativa

Nos 10 últimos anos ocorreram avanços significativos no tratamento de ferida agudas e crônicas complexas. Uma das maiores descobertas foi a melhora de feridas com fechamento de ferida assistido por pressão negativa (Fig. 8-16). Com esta tecnologia, o cirurgião dispõe agora de opções adicionais além do fechamento imediato das feridas (*i. e.*, terapia adjuvante antes ou após intervenção cirúrgica ou uma alternativa a operação no paciente extremamente doente).

A descrição original de fechamento de ferida assistido por pressão negativa foi apresentada por Argenta e associados em 1997.[44] Este estudo descreveu um método de aplicação de pressão subatmosférica a uma ampla variedade de feridas. Pela aplicação desta pressão negativa, os pesquisadores demonstraram remoção de edema crônico, um aumento do fluxo sanguíneo local e estímulo do tecido de granulação. Esta técnica pode ser usada em feridas agudas, subagudas e crônicas. Os autores trataram 300 feridas com terapia de pressão negativa; 296 feridas responderam favoravelmente, com uma taxa elevada de tecido de granulação.

Estudos adicionais demonstraram melhora significativa da profundidade da ferida em feridas crônicas tratadas com terapia de pressão negativa em comparação com feridas tratadas com solução salina em curativos úmidos.[45] Além disso, o tratamento com pressão negativa resulta em tempos de cicatrização mais rápidos com menos complicações associadas.

Figura 8-16 Curativo com esponja para fechamento da ferida assistida por pressão negativa, no abdome do paciente.

O mecanismo exato da melhora da cicatrização com terapia de pressão negativa ainda não foi determinado. Muitos autores acreditaram inicialmente que a razão para o aumento da cicatrização da ferida fosse a remoção dos exsudatos da ferida ao mesmo tempo mantendo a ferida úmida. Conforme a hipótese original de Argenta e colaboradores,[44] com terapia de pressão negativa, ocorre um aumento de cinco vezes no fluxo sanguíneo para os tecidos cutâneos.[46] Estudos adicionais mostraram um aumento do calibre capilar e estimulação da proliferação endotelial e angiogênese.[47] É interessante que é bem conhecido que o aumento de carga bacteriana resulta em lentificação da cicatrização da ferida; entretanto, apesar de maior cicatrização de ferida com a terapia de pressão negativa, mostrou-se que ela resulta em maiores contagens bacterianas.[48]

Mesmo que os mecanismos por trás da melhora atingida com a terapia de pressão negativa precisem ainda ser elucidados, tal tratamento representa uma melhora significativa em relação a custo-eficácia e reduziu o tempo de permanência hospitalar após feridas agudas e crônicas. De fato, existem relatos de uma redução de 78% na permanência hospitalar e uma redução de 76% em custos com a terapia de pressão negativa. A redução de custos e a eficácia do tratamento da ferida com terapia de pressão negativa têm-se refletido no tratamento de assistência domiciliar dos pacientes do Medicare.

Desde a publicação da descrição original, vários estudos têm relatado usos diversos para pressão subatmosférica. Embora o uso mais natural da terapia de ferida com pressão negativa seja no tratamento de feridas complexas que são lugar comum na prática de cirurgia plástica, a técnica é praticada em todas as subespecialidades cirúrgicas. Por exemplo, o tratamento da mediastinite pós-esternotomia, complicação após colocação de *bypass* de artéria coronária, resultou em melhoras significativas e evitou procedimentos adicionais.[49] Feridas em que é notoriamente difícil atingir o fechamento, como feridas ortopédicas com fragmento exposto, obtiveram benefício desta terapia.[50]

Atualmente, esta técnica tem auxiliado no tratamento de feridas complexas. Entretanto, os mecanismos subjacentes ao fechamento de ferida assistido por pressão negativa são relativamente desconhecidos. Um conhecimento maior desses mecanismos permitirá a manipulação de condições da ferida e levará a outras melhorias no tempo de cicatrização, proporcionando assim mais opções como terapia adjuvante para os cirurgiões.

Arcabouços

Quando apenas os curativos não obtêm êxito na cicatrização, o médico dispõe agora de uma variedade de terapias avançadas às quais poderá recorrer. A aplicação tópica de fatores de crescimento a feridas crônicas não tem sido tão benéfica como previsto anteriormente, presumivelmente porque eles são degradados por proteases no líquido da ferida. Os pesquisadores estão investigando agora se a terapia genética localizada pode ser um sistema de liberação melhor para proporcionar fatores de crescimento ao leito da ferida. Além disso, curativos que alteram ativamente a matriz da ferida estão sendo desenvolvidos atualmente. Um desses dispositivos, celusose/colágeno oxidizado regenerado, revelou promover a proliferação de fibroblastos dérmicos humanos e a migração celular, acelerar o fechamento de ferida em rato diabético e possivelmente sequestrar ou inativar proteases.[51,52] Os arcabouços biodegradáveis, tanto naturais como sintetizados, também podem alterar o meio da ferida para ser mais favorável. Tem-se demonstrado em várias aplicações que submucosa de intestino delgado porcino proporciona um arcabouço para reparo e reconstrução tecidual. Embora xenogênico, este arcabouço acelular é minimamente imunogênico, sendo completamente degradado e substituído por tecido do hospedeiro.[53] O ácido hialurônico

conjugado com metacrilato de glicidil, sulfato de condroitina ou gelatina tem revelado possuir efeitos vulnerários nos parâmetros de cicatrização de ferida.[54,55]

A adição de células vivas aos arcabouços é uma terapia promissora para feridas crônicas que são muito difíceis de cicatrizar. Quer se utilize a atual pele cultivada com fibroblastos e queratinócitos quer fibroblastos integrados a uma matriz dérmica, as células neonatais proporcionam fatores de crescimento e elementos da matriz compatíveis com cicatrização rápida. Elas têm atualmente custo proibitivo para feridas grandes e são primariamente aplicáveis apenas a ulcerações superficiais.

Em resumo, a escolha de curativos precisa fundamentar-se nas bases da preparação do leito da ferida e modificar-se de acordo com as características da ferida. Apesar da disponibilidade de muitos curativos no mercado, não existem estudos substanciais mostrando diferença de cicatrização entre curativos da mesma categoria. Assim, uma abordagem sistemática que considere desbridamento, tratamento do exsudato e carga bacteriana deve ser o padrão da prática clínica e pode ser realizada mesmo em situações em que os recursos são escassos.

Referências Selecionadas

Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al (eds): Cell junctions, cell adhesion, and the extracellular matrix. In The Molecular Biology of the Cell, 4th ed. New York, Garland, 2002, pp 1091-1114.

Este capítulo traz uma revisão abrangente da biologia da matriz e da integrina e de seu papel crítico em processos biológicos, incluindo reparo de tecido.

Banwell PE, Musgrave M: Topical negative pressure therapy: Mechanisms and indications. Int Wound J 1:95-106, 2004.

Revisão atualizada de tópicos e usos do fechamento de ferida por pressão negativa.

Dang C, Ting K, Soo C, et al: Fetal wound healing: Current perspectives. Clin Plast Surg 30:13-23, 2003.

Este artigo de revisão discute os aspectos morfológico, celular e molecular da cicatrização de ferida fetal sem fibrose.

Lionelli G, Lawrence W: Wound dressings. Surg Clin North Am 83:617-638; 2003.

Discussão abrangente das classes e usos dos curativos de ferida.

Rohrich R (ed): Current concepts in wound healing. Plast Reconstr Surg 117(Suppl 7S): 1S, 2006.

Recente suplemento abrangente com muitos correlatos clínicos.

Rumalla VK, Borah GL: Cytokines, growth factors, and plastic surgery. Plast Reconstr Surg 108:719-733, 2001

Os autores revisam o papel crítico das citocinas e dos fatores de crescimento na cicatrização de ferida.

Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, et al: Wound bed preparation: A systematic approach to wound management. Wound Repair Regen 11(2 Suppl): S1-S28, 2003.

Esta monografia revisa o estado atual, o papel e os elementos-chave no preparo do leito da ferida. Fornece uma análise dos ambientes da ferida aguda e crônica e de como a cicatrização pode ocorrer nesses cenários.

Singer AJ, Clark, RAF: Mechanisms of disease: Cutaneous wound healing. N Engl J Med 341:738-746, 1999.

Este artigo de jornal proporciona uma revisão abrangente dos aspectos celulares e moleculares da cicatrização de ferida.

Referências

1. Giagulli C, Ottoboni L, Caveggion E, et al: The Src family kinases Hck and Fgr are dispensable for inside-out, chemoattractant-induced signaling regulating beta 2 integrin affinity and valency in neutrophils, but are required for beta 2 integrin–mediated outside-in signaling involved in sustained adhesion. J Immunol 177:604-611, 2006.
2. Nwometh BC, Olutoye OO, Diegelmann RF, et al: The basic biology of wound healing. J Surg Pathol 2:143-162, 1997.
3. Witte MB, Barbul A: General principles of wound healing. Surg Clin North Am 77:509-528, 1997.
4. Murphy MA, Joyce WP, Condron C, Bouchier-Hayes D: A reduction in serum cytokine levels parallels healing of venous ulcers in patients undergoing compression therapy. Eur J Vasc Endovasc Surg 23:349-352, 2002.
5. Liechty KW, Adzick NS, Crombleholme TM: Diminished interleukin 6 (IL-6) production during scarless human fetal wound repair. Cytokine 12:671-676, 2000.
6. Rennekampff HO, Hansbrough JF, Kiessig V, et al: Bioactive interleukin-8 is expressed in wounds and enhances wound healing. J Surg Res 93:41-54, 2000.
7. Tredget EE, Wang R, Shen Q, et al: Transforming growth factor-beta mRNA and protein in hypertrophic scar tissues and fibroblasts: Antagonism by IFN-alpha and IFN-gamma in vitro and in vivo. J Interferon Cytokine Res 20:143-151, 2000.
8. Smith PD, Kuhn MA, Franz MG, et al: Initiating the inflammatory phase of incisional healing prior to tissue injury. J Surg Res 92:11-17, 2000.
9. Boyce DE, Jones WD, Ruge F, et al: The role of lymphocytes in human dermal wound healing. Br J Dermatol 143:59-65, 2000.
10. Barbul A, Regan MC: Immune involvement in wound healing. Otolaryngol Clin North Am 28:955-968, 1995.
11. Deodato B, Arsic N, Zentilin L, et al: Recombinant AAV vector encoding human VEGF165 enhances wound healing. Gene Ther 9:777-785, 2002.
12. Nissen NN, Polverini PJ, Koch AE, et al: Vascular endothelial growth factor mediates angiogenic activity during the proliferative phase of wound healing. Am J Pathol 152:1445-1452, 1998.
13. Hellwig-Burgel T, Stiehl DP, Wagner AE, et al: Review: Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1): A novel transcription factor in immune reactions. J Interferon Cytokine Res 25:297-310, 2005.
14. Dulak J, Jozkowicz A, Dembinska-Kiec A, et al: Nitric oxide induces the synthesis of vascular endothelial growth factor by rat vascular smooth muscle cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol 20:659-666, 2000.
15. Akcay MN, Ozcan O, Gundogdu C, et al: Effect of nitric oxide synthase inhibitor on experimentally induced burn wounds. J Trauma 49:327-330, 2000.
16. Liu S, Yu D, Xu ZP, et al: Angiogenin activates Erk1/2 in human umbilical vein endothelial cells. Biochem Biophys Res Commun 287:305-310, 2001.
17. Rumalla VK, Borah GL: Cytokines, growth factors, and plastic surgery. Plast Reconstr Surg 108:719-733, 2001.
18. Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al (eds): Cell junctions, cell adhesion, and the extracellular matrix. In The Molecular Biology of the Cell, 4th ed. New York, Garland, 2002, pp 1091-1114.
19. Romer LH, Birukov KG, Garcia JG: Focal adhesions: Paradigm for a signaling nexus. Circ Res 98:606-616, 2006.
20. Petratos PB, Felsen D, Trierweiler G, et al: Transforming growth factor-beta2 (TGF-beta2) reverses the inhibitory effects of fibrin sealant on cutaneous wound repair in the pig. Wound Repair Regen 10:252-258, 2002.
21. Cattaneo MG, Pola S, Francescato P, et al: Human endostatin-derived synthetic peptides possess potent antiangiogenic properties in vitro and in vivo. Exp Cell Res 283:230-236, 2003.
22. Laato M, Heino J, Gerdin B, et al: Interferon-gamma–induced inhibition of wound healing in vivo and in vitro. Ann Chir Gynaecol Suppl (215):19-23, 2001.

23. Bailey AJ: Molecular mechanisms of ageing in connective tissues. Mech Ageing Dev 122:735-755, 2001.
24. Nollen GJ, Groenink M, van der Wall EE, et al: Current insights in diagnosis and management of the cardiovascular complications of Marfan's syndrome. Cardiol Young 12:320-327, 2002.
25. Kennedy CI, Diegelmann RF, Haynes JH, et al: Proinflammatory cytokines differentially regulate hyaluronan synthase isoforms in fetal and adult fibroblasts. J Pediatr Surg 35:874-879, 2000.
26. Iozzo RV: Matrix proteoglycans: From molecular design to cellular function. Annu Rev Biochem 67:609-652, 1998.
27. Ghohestani RF, Li K, Rousselle P, et al: Molecular organization of the cutaneous basement membrane zone. Clin Dermatol 19:551-562, 2001.
28. Ehrlich HP: Wound closure: Evidence of cooperation between fibroblasts and collagen matrix. Eye 2:149-157, 1988.
29. Colwell AS, Phan TT, Kong W, et al: Hypertrophic scar fibroblasts have increased connective tissue growth factor expression after transforming growth factor-beta stimulation. Plast Reconstr Surg 116:1387-1390, 2005.
30. Lu L, Saulis AS, Liu WR, et al: The temporal effects of anti–TGF-beta1, 2, and 3 monoclonal antibody on wound healing and hypertrophic scar formation. J Am Coll Surg 201:391-397, 2005.
31. Bayat A, Bock O, Mrowietz U, et al: Genetic susceptibility to keloid disease and hypertrophic scarring: Transforming growth factor beta1 common polymorphisms and plasma levels. Plast Reconstr Surg 111:535-546, 2003.
32. Ladwig GP, Robson MC, Liu R, et al: Ratios of activated matrix metalloproteinase-9 to tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in wound fluids are inversely correlated with healing of pressure ulcers. Wound Repair Regen 10:26-37, 2002.
33. Marjolin J-N: Ulce¨re. Dictionnaire de Medecine, vol 21, Pratique, 1828.
34. Robson MC, Heggers JP: Surgical infection. II. The beta-hemolytic streptococcus. J Surg Res 9:289-292, 1969.
35. Buchmiller-Crair TL, Kim CS, Won NH, et al: Effect of acute anemia on the healing of intestinal anastomoses in the rabbit. J Trauma 51:363-368, 2001.
36. Ashcroft GS, Horan MA, Herrick SE, et al: Age-related differences in the temporal and spatial regulation of matrix metalloproteinases (MMPs) in normal skin and acute cutaneous wounds of healthy humans. Cell Tissue Res 290:581-591, 1997.
37. Xia YP, Zhao Y, Tyrone JW, et al: Differential activation of migration by hypoxia in keratinocytes isolated from donors of increasing age: Implication for chronic wounds in the elderly. J Invest Dermatol 116:50-56, 2001.
38. Radi ZA, Khan NK: Effects of cyclooxygenase inhibition on bone, tendon, and ligament healing. Inflamm Res 54:358-366, 2005.
39. Dang C, Ting K, Soo C, et al: Fetal wound healing current perspectives. Clin Plast Surg 30:13-23, 2003.
40. Scheid A, Wenger RH, Christina H, et al: Hypoxia-regulated gene expression in fetal wound regeneration and adult wound repair. Pediatr Surg Int 16:232-236, 2000.
41. Peled ZM, Phelps ED, Updike DL, et al: Matrix metalloproteinases and the ontogeny of scarless repair: The other side of the wound healing balance. Plast Reconstr Surg 110:801-811, 2002.
42. Winter GD: Formation of the scab and the rate of epithelization of superficial wounds in the skin of the young domestic pig. Nature 193:293-294, 1962.
43. Salisbury RE, Bevin AG, Dingeldein GP, et al: A clinical and laboratory evaluation of a polyurethane foam: A new donor site dressing. Arch Surg 114:1188-1192, 1979.
44. Argenta LC, Morykwas MJ: Vacuum-assisted closure: A new method for wound control and treatment: Clinical experience. Ann Plast Surg 38:563-576; discussion 577, 1997.
45. Joseph E, Hamori CA, Bergman S, et al: A prospective randomized trial of vacuum-assisted closure versus standard therapy of chronic nonhealing wounds. Wounds 12:60-67, 2000.
46. Timmers MS, Le Cessie S, Banwell P, et al: The effects of varying degrees of pressure delivered by negative-pressure wound therapy on skin perfusion. Ann Plast Surg 55:665-671, 2005.
47. Chen SZ, Li J, Li XY, et al: Effects of vacuum-assisted closure on wound microcirculation: An experimental study. Asian J Surg 28:211-217, 2005.
48. Weed T, Ratliff C, Drake DB: Quantifying bacterial bioburden during negative pressure wound therapy: Does the wound VAC enhance bacterial clearance? Ann Plast Surg 52:276-279; discussion 279-280, 2004.
49. Obdeijn MC, de Lange MY, Lichtendahl DH, et al: Vacuum-assisted closure in the treatment of poststernotomy mediastinitis. Ann Thorac Surg 68:2358-2360, 1999.
50. Defranzo AJ, Argenta LC, Marks MW, et al: The use of vacuum-assisted closure therapy for the treatment of lower-extremity wounds with exposed bone. Plast Reconstr Surg 108:1184-1191, 2001.
51. Hart J, Silcock D, Gunnigle S, et al: The role of oxidised regenerated cellulose/collagen in wound repair: Effects in vitro on fibroblast biology and in vivo in a model of compromised healing. Int J Biochem Cell Biol 34:1557-1570, 2002.
52. Veves A, Sheehan P, Pham HT: A randomized, controlled trial of Promogran (a collagen/oxidized regenerated cellulose dressing) vs standard treatment in the management of diabetic foot ulcers. Arch Surg 137:822-827, 2002.
53. Badylak SF: Small intestinal submucosa (SIS): A biomaterial conducive to smart tissue remodeling. In Bell E (ed): Tissue Engineering: Current Perspectives. Cambridge, MA, Burkhauser, 1993, pp 179-189.
54. Park SN, Lee HJ, Lee KH, et al: Biological characterization of EDC-crosslinked collagen–hyaluronic acid matrix in dermal tissue restoration. Biomaterials 24:1631-1641, 2003.
55. Baier Leach J, Bivens KA, Patrick CW Jr, et al: Photocrosslinked hyaluronic acid hydrogels: Natural, biodegradable tissue engineering scaffolds. Biotechnol Bioeng 82:578-589, 2003.

CAPÍTULO 9

Medicina Regenerativa

Derrick C. Wan, MD, Matthew D. Kwan, MD e Michael T. Longaker, MD, MBA

Durante séculos, os efeitos debilitantes dos defeitos de partes moles e duras têm atormentado tanto os pacientes quanto os cirurgiões, sendo a remoção do tecido doente, e até a amputação, com frequência, a única opção de tratamento disponível. O advento dos antibióticos, a melhoria na higiene e na dieta, além da maior compreensão de vários processos de doença levaram, em conjunto, ao aumento na expectativa de vida, mas a necessidade concomitante de reparação de tecidos tem se tornado ainda mais importante. O tratamento da perda de tecidos e da insuficiência orgânica em uma população que envelhece cada vez mais já representa uma carga biomédica significativa e, à medida que aumenta a longevidade, só se pode esperar que estes custos socioeconômicos aumentem.

Embora as estratégias atuais tenham, sem sombra de dúvida, melhorado a qualidade de vida de milhões de pacientes, soluções como as válvulas cardíacas artificiais, as próteses articulares e os *stents* arteriais ainda não são as ideais, em virtude de sua durabilidade limitada. Mesmo que o desenho e a construção de novos implantes possam incorporar o uso de compostos mais duradouros e biologicamente inertes, isso acontece, com frequência, ao preço de um processo de integração e de biocompatibilidade insatisfatório. O principal desafio tanto dos médicos quanto dos cientistas é, portanto, a necessidade de reparar a perda orgânica e tecidual de maneira funcional e duradoura. Esse desafio pode ser mais bem enfrentado por meio da mudança de um paradigma de substituição de tecidos para um paradigma de regeneração de tecidos.

A ineficácia fundamental dos atuais implantes sintéticos em imitar totalmente a capacidade dos tecidos vivos de se adaptarem e se remodelarem em resposta a estímulos do meio ambiente é, talvez, o fator que isoladamente mais contribui para os resultados gerais insatisfatórios. Portanto, as novas estratégias devem usar materiais biologicamente mais ativos, para orientar melhor a resposta regenerativa no local de lesão. A combinação desses materiais com elementos celulares competentes permitirá a criação de tecidos capazes de responder dinamicamente ao ambiente externo e, ao mesmo tempo, atender à demanda funcional. Essa é a premissa central da medicina regenerativa, com a restauração dos defeitos sendo feita por meio da união de blocos que formam tecidos específicos, estímulos moleculares e ambientais e esqueleto biomimético. Esta estratégia de regeneração opõe-se diretamente à substituição por tecido de cicatrização fibroso não funcionante ou por materiais aloplásticos que funcionam mal e têm tendência a infecção e falha mecânica.

Com uma população que envelhece cada vez mais e altera a demografia dos pacientes, as aplicações potenciais da medicina regenerativa estão florescendo rapidamente. A substituição ortopédica de articulações já provou ser um dos maiores triunfos da substituição de tecidos, com mais de 500 mil altas hospitalares por substituição total de quadril ou de joelho só em 2003.[1] Apesar dos avanços consideráveis na qualidade de vida, no entanto, a sobrevida dos implantes tem sido prejudicada pelo dano provocado pelo atrito e pelo afrouxamento da prótese.[2] O desenvolvimento de um osso biológico e o esquema de regeneração do tecido cartilaginoso ajudaria, sem dúvida, a prolongar a durabilidade dos implantes contemporâneos e talvez até suplantar as abordagens atuais para reparação/substituição músculo-esquelética. O déficit de osso craniofacial, por trauma, ressecção de tumor ou malformações congênitas, pode, do mesmo modo, beneficiar-se das estratégias de regeneração, sendo a construção de tecido endógeno por meio de osteogênese de tração já amplamente utilizada clinicamente para o tratamento da hipoplasia maxilar e mandibular. Por fim, quadros muito variáveis como doença coronariana, diabetes, doenças gastrointestinais e alterações neurodegenerativas, quer sejam resultantes de trauma quer de doença, também podem ser melhorados pela incorporação de modalidades terapêuticas desenhadas para promover a regeneração. É importante notar que, em cada uma destas estratégias, o aspecto fundamental é sempre a seleção cuidadosa de uma fonte celular ótima, da qual é construído o tecido vivo. O estabelecimento de uma unidade celular ideal, que não tenha problemas biológicos nem éticos, tem sido por isso, uma área de investigação ativa na última década. Os avanços neste campo exerceram e continuarão a causar impacto no tratamento e nas opções de tratamento para os pacientes cirúrgicos.

FONTES DE CÉLULAS-TRONCO

Debates acalorados têm cercado a identificação de um bloco consumado de construção celular para servir de base para a terapia de reparação de tecidos. Independentemente desta controvérsia, contudo, a promessa de regeneração por meio de modalidades terapêuticas de base celular tornou esta abordagem cada vez mais atraente para a reconstrução de defeitos de tecidos. As investigações atuais envolvem o uso de células-tronco embrionárias (ES, *embryonic stem*), linhas de células-tronco semelhantes geneticamente, criadas por meio de transferência nuclear de células somáticas, células-tronco fetais e células-tronco multipotentes de adultos (Fig. 9-1).

Células-tronco Embrionárias

As células ES são derivadas de células totipotentes de blastocistos precoces de mamíferos, que têm a capacidade de se diferenciar em uma ampla variedade de tecidos adultos de todas as três camadas germinativas embrionárias.[3] O isolamento de uma linha celular ES de primata foi descrito pela primeira vez por Thomson e colaboradores,[4,5] e estudo subsequente demonstrou ser possível identificar células similares em embriões humanos. Após a derivação, as células ES humanas podem ser mantidas indefinidamente em camadas de cultura formadas por fibroblastos embrionários inativos de murinos. Quando cultivadas em suspensão, estas células diferenciam-se prontamente em agregados multicelulares semelhantes a embriões logo após a implantação.[6] Vários estudos de investigação de células ES tanto de camundongos quanto de seres humanos demonstraram sua capacidade *in vitro* de formar cardiomiócitos, progenitores hematopoiéticos, neurônios, miócitos de músculo esquelético e células de músculo liso, adipócitos, osteócitos, condrócitos, células endoteliais e células de ilhotas pancreáticas, quando cultivadas em condições com fator de crescimento específico.[7-10] Pela sua capacidade de gerar vários tipos de células pós-mitóticas com diferenciação terminal, as células ES representam, assim, uma fonte celular potencialmente vantajosa para a regeneração tecidual.

Hoje, porém, as limitações do uso de células ES humanas em estratégias regenerativas são múltiplas. Além dos obstáculos políticos e éticos significativos que dificultaram mais investigações, surgiu recentemente preocupação com a aquisição de resíduos imunogênicos de ácido siálico não humano secundários à cultura em células de cultura de camundongos.[11] Além disso, embora as células ES possam diferenciar-se *in vitro* em uma grande variedade de tipos de células adultas, sua capacidade de organogênese *in vivo* ainda precisa ser completamente investigada. No momento, o número limitado de linhas disponíveis e as restrições impostas à investigação científica em células ES humanas têm, de modo geral, impedido progresso significativo, aumentando assim a demanda por soluções alternativas.

Transferência Nuclear de Células Somáticas

Apesar da controvérsia que cerca a derivação de células-tronco por meio de transferência nuclear de células somáticas, esta modalidade ainda é uma forma promissora de gerar linhas de células-tronco semelhantes geneticamente. A transferência nuclear de células somáticas, também conhecida como clonagem terapêutica, envolve a transferência de núcleos de células pós-natais para um ovo enucleado. A ativação do resultado desta transferência gera então um blastocisto, do qual podem ser derivadas células ES.

Como as outras células ES já descritas, os produtos de transferência nuclear de células somáticas são totipotentes, tendo a capacidade de dar origem a produtos de todas as três camadas germinativas. Além disso, a clonagem terapêutica, teoricamente, previne os problemas do reconhecimento do *nonself* e das respostas imunes do hospedeiro contra os tecidos implantados. Entretanto, de maneira muito semelhante às células ES humanas, a transferência nuclear de células somáticas está, atualmente, enredada em um debate eticamente complexo. As limitações técnicas deste procedimento também diminuíram o entusiasmo inicial, com vários estudos relatando menos de 10% de eficiência na derivação de células ES por transferência nuclear.[12]

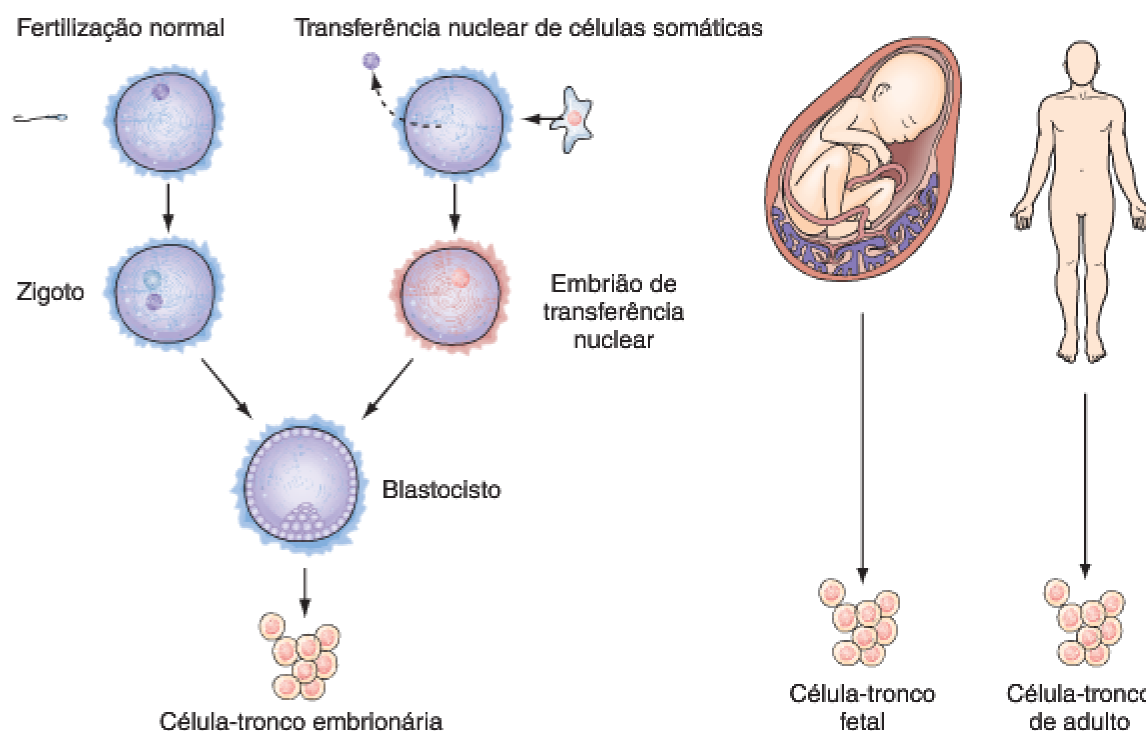


Figura 9-1 Derivação de células-tronco por meio de fertilização normal ou transferência nuclear, assim como de fontes fetais ou de adultos.

Células-tronco Fetais

Embora discutidas com destaque menor, as células-tronco fetais representam outra fonte de blocos de construção regenerativa com potencial clínico extraordinário. A identificação de células-tronco/progenitoras mesenquimais na circulação em fetos humanos no primeiro trimestre tornou possível a noção de tratamento *in utero* com células autólogas.

As células-tronco fetais formam uma população de células aderentes semelhantes a fibroblastos, que podem ser encontrados na frequência de 8,2 por 1 milhão de células sanguíneas nucleadas.[13] Embora estas células também tenham sido identificadas no fígado e na medula óssea de fetos, em todos os casos, a sua frequência diminui substancialmente com o avanço da idade gestacional.[13,14] Descobriu-se que as células-tronco fetais se expandem, em cultura, por pelo menos 20 passagens e sua capacidade para diferenciação adipogênica, osteogênica e condrogênica já foi demonstrada em condições apropriadas de cultura. Além disso, o transplante para um modelo de carneiro xenogeneico demonstrou a capacidade destas células de formar enxerto e sofrer diferenciação de acordo com o tecido específico do local.[14]

Apesar de todas estas descobertas promissoras, surgiu um debate significativo quanto à questão do uso de células de fetos e aos riscos concomitantes associados aos procedimentos intrauterinos. Mesmo assim, as células-tronco fetais ainda podem fornecer um novo meio através do qual podem ser desenvolvidas futuras terapias genéticas e celulares autógenas *in utero*.

Células-tronco do Adulto

A capacidade de muitos tecidos adultos de se repararem ou regenerarem há muito tempo sugeriu a existência potencial do envolvimento de células-tronco ou progenitoras. A evidência mais concreta disso é exemplificada no fígado. Embora o hepatócito seja o principal elemento funcional do fígado, em situação de lesão, os estudos já demonstraram a capacidade de estas células sofrerem expansão clonal.[15] Além disso, quando foram usados agentes para prejudicar a capacidade regenerativa dos hepatócitos, foi identificada uma fonte alternativa de células-tronco de origem biliar. Essas células ovais possuem capacidade bipotencial, sendo capazes de gerar tanto novos hepatócitos quanto epitélio biliar.[16] De modo semelhante ao fígado, vários estudos demonstraram o aparente envolvimento de células-tronco na regeneração do pâncreas – incluindo a formação de novas ilhotas – após pancreatectomia parcial. A manipulação *in vitro* de células do ducto pancreático humano revelou a capacidade de produzir cistos ductais tridimensionais dos quais também se observou o surgimento de células endócrinas secretoras de insulina.[17] Essa transdução pode ser regulada pelo fator PDX-1 de transcrição de homeodomínio, o que fornece suporte complementar para um papel semelhante ao da célula progenitora das células ductais pancreáticas.[18]

Recentemente, porém, surgiram dúvidas quanto à real contribuição destas células na formação de ilhotas *in vivo*, com alguns relatos sugerindo que células beta totalmente diferenciadas mantêm a capacidade de regeneração.[19] Entretanto, dada a necessidade de ilhotas humanas transplantáveis, o tecido ductal pode ainda representar uma fonte potencial de elementos endócrinos que respondem à glicose. Por fim, em um dos sistemas mais rigidamente construídos do corpo humano com capacidade mínima de reparo, as células-tronco também foram identificadas em áreas específicas do cérebro. Células isoladas da zona subventricular e do hipocampo demonstraram expansão clonal e diferenciação *in vitro* em neurônios, oligodendrócitos e astrócitos[20]. Embora estas células não tenham, em geral, a capacidade de reparar a maioria dos danos neurológicos, estratégias futuras poderão ser desenvolvidas para o uso desses progenitores para melhorar os esforços regenerativos.

Em contraste com essas células-tronco adultas que se demonstrou propagarem principalmente as células encontradas apenas dentro do tecido de origem, um trabalho significativo definiu outros elementos com multipotência maior. Esses estudos concentraram-se em células-tronco mesenquimais (MSCs, *mesenchymal stem cells*) encontradas na fração do estroma da medula óssea dos adultos. Usando aspirados obtidos de mais de 350 doadores humanos, Pittenger e colaboradores conseguiram demonstrar a diferenciação *in vitro* para uma linhagem específica dessas MSCs derivadas da medula óssea, em gordura, cartilagem e osso, sob condições apropriadas de cultura.[21] Além disso, essas células exibiram a capacidade de proliferação por clonagem, ao mesmo tempo que mantinham um fenótipo não diferenciado estável, o que faz delas, assim, uma fonte celular promissora para potenciais aplicações de engenharia de tecidos.[21] Entretanto, apesar da magnitude das promessas que cercam o uso de MSCs derivadas da medula em medicina regenerativa, muito desse entusiasmo tem sido refreado por vários fatores limitantes. Com uma frequência baixa estimada em 1 em 27 mil células nucleadas coletadas, em geral são necessários grandes volumes de aspirados de medula óssea para obter MSCs suficientes em condições de uso.[22] Dada a natureza dolorosa deste procedimento de aspiração, pode ser necessária anestesia geral ou espinhal. Além disso, a preocupação com as alterações na biologia celular associadas à idade do doador tem deixado as MSCs derivadas da medula na condição de uma solução potencialmente subótima para um grande segmento da população.[23]

Como alternativa para as células-tronco colhidas da medula óssea, as MSCs também foram identificadas na fração do estroma de tecido adiposo pós-natal.[24] Diferentemente de sua contrapartida derivada da medula óssea, as células mesenquimais derivadas de gordura (AMCs, *adipose-derived mesenchymal cells*) representam um bloco de construção para engenharia de tecidos mais prontamente acessível e passível de expansão. A aquisição de tecido adiposo por meio de lipoaspiração está menos sujeita à contaminação do sangue total do que a observada na medula óssea, elevando assim substancialmente a produção de AMCs colhidas.[25] Esta capacidade de aquisição de grandes volumes tornou as AMCs particularmente adequadas para as estratégias de regeneração. Do ponto de vista biológico, as células mesenquimais obtidas da gordura demonstram cinética de crescimento e capacidade de transdução genética similares às das células derivadas do estroma da medula.[22] A caracterização destas células por Zuk e colaboradores[24] sugeriu que as AMCs representam verdadeiras células-tronco multipotentes capazes de diferenciação em linhagem específica. Na presença de vários fatores de indução, foi demonstrada a formação de tecidos como gordura, cartilagem, músculo e osso. Em vista da relativa abundância e facilidade de obtenção das AMCs, o desenho de futuras abordagens terapêuticas que incorporem MSCs derivadas de gordura pode ser particularmente desejável.

APLICAÇÕES DE CÉLULAS-TRONCO EM MEDICINA REGENERATIVA

No século passado, foram feitos avanços extraordinários em quase todos os aspectos da medicina, incluindo o tratamento de defeitos extensos de partes moles e duras. Várias modalidades de regeneração, incluindo a osteogênese de tração, a terapia de proteína morfogenética dos ossos e o reparo microcirúrgico de nervos, já foram aplicadas com sucesso comprovado para melhorar os resultados tanto cosméticos como funcionais. Entretanto, ao combinar os desenvolvimentos recentes em biologia

molecular, organogênese e ciências de materiais com o enorme potencial de engenharia de tecidos das células-tronco, começaram a ser desenvolvidas novas estratégias que oferecem resultados ainda melhores. Em especial, o uso de MSCs multipotentes de adultos vem-se mostrando cada vez mais valioso em várias situações clínicas, dada a sua disponibilidade imediata e situação ética desimpedida (Fig. 9-2). Estas opções atuais e futuras de tratamento regenerativo expandirão, sem dúvida, o armamentário do cirurgião para tratar com mais eficácia as condições problemáticas associadas a defeitos complexos dos tecidos.

Adipogênese

A necessidade de aumento de partes moles tem sido, há muito tempo, um desafio na cirurgia tanto cosmética quanto reconstrutora. A correção de defeitos traumáticos e pós-ablativos da microssomia hemifacial e da atrofia hemifacial de Romberg representam, em conjunto, apenas um pequeno segmento das muitas situações clínicas que exigem tanto reconstrução esquelética quanto restauração significativa de partes moles. Embora as técnicas atuais de enxerto de gordura – incluindo a coleta, processamento e transplante – continuem a evoluir, a capacidade de usar células autógenas talhadas de forma precisa para a reconstrução de partes moles tem se tornado cada vez mais uma realidade. Tanto as MSCs derivadas da medula óssea quanto as AMCs demonstraram sofrer diferenciação adipogênica *in vitro* na presença de insulina e de outros fatores de indução específicos.[21, 24]

Estudos recentes têm explorado essa capacidade de promover adipogênese também *in vivo*. Vários veículos, incluindo o colágeno natural e esqueletos sintéticos de ácido poli (láctico-co-glicólico) têm sido usados para produzir AMCs humanas ou de camundongos pré-diferenciadas para fins de induzir a formação ectópica de gordura.[26] O mais importante, porém, é que a maioria dos estudos até hoje em geral tem concordado sobre a necessidade de um período de preparação *in vitro* antes da implantação para a indução de adipogênese significativa. Entretanto, a capacidade de formar construções de acordo com as especificações precisas de forma e de volume torna esta abordagem particularmente valiosa para o restabelecimento de contorno tanto nos casos de reconstrução quanto de estética. A continuação dos estudos começará a identificar mais esqueletos ótimos, capazes de promover tanto a proliferação celular quanto a diferenciação adipogênica subsequente, diminuindo assim a necessidade de um período de cultura *ex vivo*.

Osteogênese

Durante décadas, o enxerto ósseo autólogo e os retalhos livres vascularizados representaram o meio mais eficaz pelo qual os cirurgiões podiam reconstruir grandes defeitos esqueléticos. Entretanto, os estudos em medicina regenerativa introduziram várias modalidades terapêuticas novas, muitas das quais podem, por fim, comprovar sua superioridade em relação às abordagens atuais. A osteogênese de tração, descrita pela primeira vez por Codivilla em 1905 e mais tarde consolidada por Ilizarov,[27] revolucionou o tratamento de hipoplasia óssea ou de deficiências no esqueleto tanto craniofacial quanto apendicular. Por meio da separação gradual de frentes osteogênicas, a osteogênese de tração representa uma maneira poderosa de formação de tecido endógeno para promover a deposição de osso mineralizado na lacuna entre as duas frentes. A aplicação clínica desta técnica levou à evolução de novos métodos de salvamento de membros e a resultados mais favoráveis no tratamento de várias deficiências mandibulares e da região mediana da face.

De modo semelhante, a descoberta de proteínas ósseas morfogenéticas por Marshall Urist[28] também levou ao desenvolvimento de novas estratégias para a formação de tecido ósseo, com benefícios especiais observados na promoção da cicatrização de fraturas e da fusão espinhal. Entretanto, apesar do enorme potencial dessas modalidades de tratamento para a geração de osso *de novo*, a necessidade de reparo do esqueleto após trauma ou ressecção com frequência não pode ser atendida só pelas estratégias atuais. Com a demonstração de que

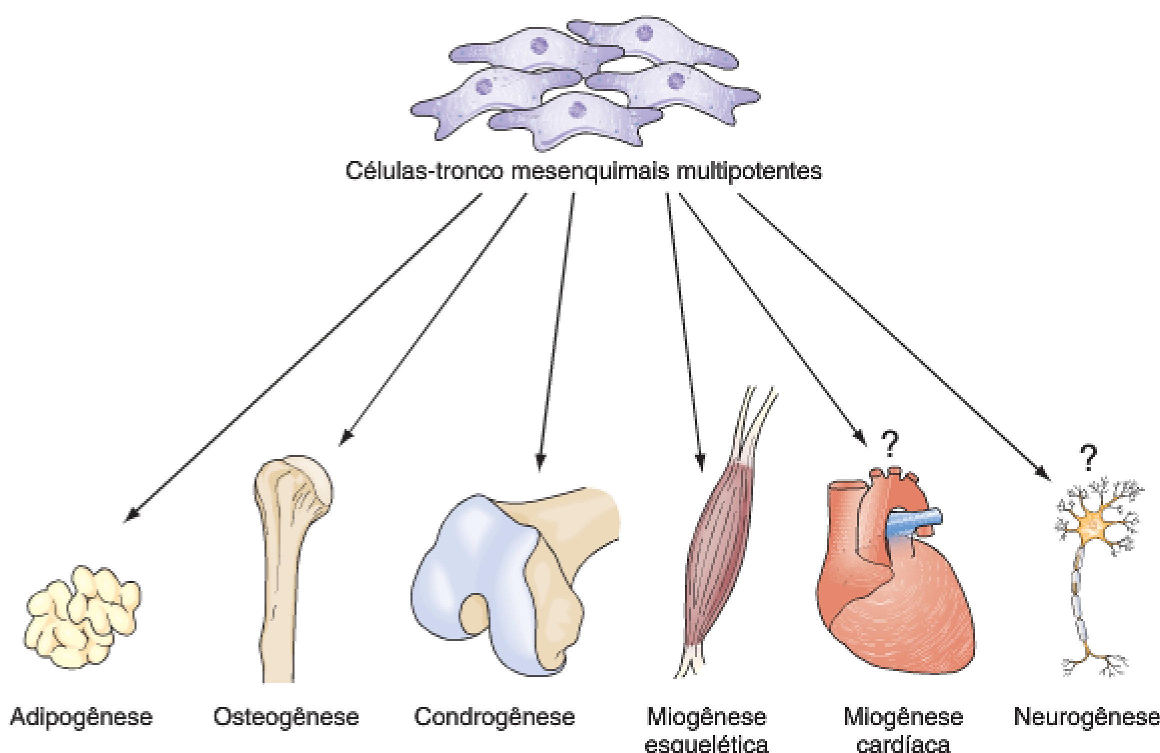


Figura 9-2 As células-tronco mesenquimais multipotentes de adultos possuem a capacidade de sofrer adipogênese, osteogênese, condrogênese e miogênese esquelética. Além disso, elas têm o potencial de contribuir para miogênese cardíaca e neurogênese.

as MSCs adultas multipotentes possuem capacidade osteogênica, estudos recentes começaram a explorar o uso destas células em locais com necessidade de regeneração óssea.

A capacidade das MSCs derivadas da medula óssea e do tecido adiposo de gerar osteoblastos já foi demonstrada por vários grupos. Sob certas condições de cultura, também se mostrou que essas células demonstraram expressar marcadores associados a um fenótipo de osteoblasto, incluindo runx2/cbfa1, fosfatase alcalina, colágeno I, osteopontina e osteocalcina.[21,24] Além disso, vários ensaios *in vitro* demonstraram que tanto MSCs derivadas da medula óssea quanto AMCs formam prontamente matriz mineralizada.[21,24] Vários pesquisadores também exploraram a capacidade das MSCs de promover formação de osso *in vivo*. Foi mostrado que as AMCs regeneram defeitos da calota craniana de dimensões críticas em cerca de 8 a 12 semanas em camundongos, quando aplicadas em um esqueleto de ácido poli (láctico-co-glicólico) revestido de apatita.[29] Além disso, quando AMCs humanas são semeadas em vários veículos osteoindutores ou osteocondutores, já se observou osteogênese significativa após o implante subcutâneo em camundongos imunodeficientes.[30] E o que é mais importante, estes achados já comprovaram ser particularmente relevantes do ponto de vista clínico, dada a grande quantidade de relatos de caso que já demonstraram a utilidade de sua aplicação clínica.

Nos casos de separação de ossos longos, descobriu-se que a injeção de MSCs no calo reduziu potencialmente o período total de tratamento em três pacientes por meio da aceleração da regeneração óssea.[31] Da mesma forma, as AMCs em combinação com fragmentos de osso retiradas da crista ilíaca foram usadas para reparo de um grande defeito pós-traumático da calota em uma criança de 7 anos de idade.[32] Em conjunto, esses estudos geram entusiasmo significativo sobre o uso de MSCs no reparo de defeitos do esqueleto. Nos casos em que a tração orientada e a terapia com citocinas são incapazes de gerar o osso necessário, novos métodos usando modalidades terapêuticas baseadas nas células-tronco podem muito bem tornar-se o padrão ouro.

Condrogênese

Atualmente, existem poucas opções que oferecem resultados duradouros de tratamento para o reparo de defeitos da cartilagem articular. O sucesso obtido com autoenxertos periosteais, pericondrais ou osteocondrais tem sido limitado, com potenciais complicações que variam da incongruência da superfície até a morbidade da área doadora e a estabilidade insuficiente quando aplicada carga mecânica.[33] Além disso, em locais de doença difusa secundária a osteoartrite, artropatia inflamatória ou necrose avascular, muitas dessas modalidades de tratamento são, em geral, contraindicadas.[33] Como alternativa, o implante autógeno de condrócitos tornou-se cada vez mais popular para o tratamento de defeitos cartilaginosos, desde sua introdução clínica em 1994.[34] Essa técnica envolve a coleta de cartilagem normal hialina e a expansão *ex vivo* de condrócitos antes da reimplantação em suspensão ou em um esqueleto. Modelos animais usando este método demonstraram que mais de 88% dos defeitos cartilaginosos são preenchidos por tecido reparador.[35] Entretanto, observou-se que menos de 50% desse tecido é cartilagem hialina verdadeira e nos testes mecânicos a sua rigidez à compressão ficou bem abaixo da cartilagem articular nativa.[35] Além disso, com a densidade de 30 milhões de células/mL em geral usadas clinicamente para implante, a quantidade de cartilagem que é necessário coletar para gerar esses números pode estar bem longe de ser insignificante.[33] Dada a morbidade associada do sítio doador e os resultados subótimos relatados atualmente com o implante autólogo de condrócitos, faz-se necessário maior refinamento desta técnica.

As pesquisas com MSCs multipotentes de adultos forneceram um substituto celular em potencial, reduzindo assim a necessidade de aquisição de cartilagem normal. Ao cultivarem ou MSCs derivadas da medula óssea ou AMCs em ambientes de micromassa de alta densidade, vários estudos demonstraram a produção *in vitro* de grandes quantidades de proteína de matriz extracelular relacionada à cartilagem, incluindo agreganos, proteoglicanos e colágeno II e IV.[21,24,36] Além disso, a justaposição em cultura de MSCs de murino diferenciadas condrogênica e osteogenicamente resultou na fabricação de construções osteocondrais dentro de um esqueleto de hidrogel.[37] A implantação subcutânea resultou em duas camadas estratificadas, embora integradas, de tecido cartilaginoso e ósseo, lembrando histologicamente um côndilo articular.[37] Embora ainda inferior, em termos biomecânicos, ao tecido sadio e intacto, a cartilagem construída de MSCs, contudo, apresenta várias vantagens em relação ao implante autólogo de condrócitos. E, o mais importante, o uso de uma fonte de células muito mais abundante como as AMCs pode permitir a possibilidade de um procedimento de estádio único, eliminando assim a necessidade de várias artrotomias e a lesão da cartilagem restante normal.[33] Essas descobertas destacam, portanto, o enorme potencial para o uso das MSCs na engenharia de tecido cartilaginoso. Estudos futuros continuarão a elucidar os mecanismos moleculares por trás da condrogênese das células-tronco, num esforço para regenerar com mais eficiência a cartilagem tanto articular quanto não articular, com perfis biomecânicos ótimos e específicos para o local envolvido.

Miogênese Esquelética

Em geral, lesões musculares e defeitos consequentes a ressecção ou trauma levam a prejuízo funcional. Entretanto, a compreensão mais abrangente da mecânica levou ao desenvolvimento de várias estratégias para restaurar a mobilidade, incluindo a transposição muscular e os enxertos musculares e microvasculares. Embora essas técnicas tenham melhorado, de maneira imensurável, a qualidade de vida de muita gente, tais procedimentos, inevitavelmente, são conseguidos à custa de alguma perda de função no local de onde o músculo é retirado.

Avanços recentes da medicina regenerativa permitiram uma abordagem mais elegante da necessidade de reparo muscular, tendo múltiplos estudos demonstrado um potencial miogênico das MSCs multipotentes de adultos. Mostrou-se que cultura *in vitro* destas células com dexametasona e hidrocortisona induz a expressão de fatores reguladores essenciais para a diferenciação muscular, incluindo MyoD1 e miogenina, assim como marcadores tardios de diferenciação como a cadeia pesada de miosina.[21,24] Estudos em animais também mostraram que tanto MSCs derivadas de medula óssea como AMCs participam ativamente da reparação muscular sob várias condições.[38,39] Em um dos estudos mais convincentes, Bacou e colaboradores[38] relataram que o autotransplante de AMCs de coelho para músculos tibiais anteriores lesados podia promover regeneração muscular significativa. Estudos funcionais revelaram músculos mais pesados com área de corte transversal maior e maior geração de força contrátil.[38] Em conjunto, esses estudos todos apontam para a utilidade emergente das células-tronco na reparação muscular. Embora ainda faltem pesquisas que demonstrem a verdadeira transposição para a clínica, essas descobertas continuam a alimentar um otimismo prudente neste campo.

Miogênese Cardíaca

A doença cardiovascular continua sendo uma das principais causas de morbidade e de mortalidade, sendo responsável por quase 30% dos óbitos anualmente nos Estados Unidos.[40] Os

paradigmas atuais de tratamento têm se concentrado na preservação do miocárdio lesado, com a terapia farmacológica e a revascularização representando os instrumentos mais efetivos para atingir este objetivo. Nos últimos anos, relatórios de transdiferenciação de células mesenquimais ao longo de uma linhagem cardiomiogênica estimularam um volume considerável de pesquisas sobre sua aplicação potencial na regeneração miocárdica pós-infarto. MSCs adultas coletadas tanto da medula óssea quanto de gordura demonstraram capacidade de formação de miócitos cardíacos *in vitro,* quando cultivadas na presença de 5-azacitidina.[41] Estudos subsequentes desenvolvidos por Orlic e colaboradores[42] nos quais avaliaram a injeção direta de MSCs derivadas de medula óssea na zona da borda isquêmica do miocárdio de camundongos, após ligação da artéria descendente anterior esquerda, revelaram potencial reparo miocárdico, ficando 68% da região do infarto composta de um novo miocárdio derivado das células do doador 9 dias após a implantação. Vários estudos subsequentes levantaram dúvidas sobre estes achados, contudo, tendo Balsam e colaboradores[43] demonstrado, no máximo, uma pega transitória do enxerto.

O interessante é que, embora poucas células de medula óssea do doador tenham sido identificadas no sítio do infarto 30 dias após o transplante inicial, estudos funcionais revelaram preservação da contratilidade do ventrículo esquerdo e proteção contra a remodelagem miocárdica.[43] Descobertas similares foram observadas em estudos clínicos usando tanto o implante intracoronário quanto intramiocárdico de MSCs derivadas de medula óssea autóloga em pacientes que sofreram infarto agudo do miocárdio.[44] Embora não tenha sido demonstrada nenhuma pega verdadeira do enxerto em nenhum desses estudos, foi observado aumento na fração de ejeção ventricular esquerda e na perfusão do tecido miocárdico.[44] A especulação sobre como as MSCs podem melhorar a recuperação concentrou-se, recentemente, em mecanismos alternativos, incluindo o aumento do fluxo sanguíneo para o tecido isquêmico, a regulação da inflamação, a redução da apoptose dos miócitos cardíacos e o recrutamento de células-tronco endógenas locais já existentes no miocárdio.[45] Assim, mesmo que as MSCs possam não contribuir diretamente para a regeneração miocárdica após infarto, a sua aplicação nos locais de lesão pode mesmo assim trazer benefícios funcionais para os pacientes.

Neurogênese

Tentativas de regeneração de nervos já foram descritas há mais de 400 anos, tendo sido utilizada sempre sem sucesso uma variedade de materiais como bainhas de gordura, osso e gaze.[46] Os avanços em microcirurgia e na enxertia de nervos interfasciculares representaram um salto espetacular no reparo das lesões de nervos periféricos e estas técnicas continuam sendo o tratamento de escolha em várias situações clínicas.[47] Embora seja possível obter resultados favoráveis com vários conduítes contemporâneos, transferências de nervos, enxertos de nervos ou com qualquer combinação destas técnicas, o ingresso da pesquisa de células-tronco nesse campo trouxe esperanças de resultados ainda melhores.

De maneira semelhante ao que ocorre com a miogênese cardíaca, a capacidade das MSCs de sofrerem diferenciação ao longo de uma linhagem neuronal não mesenquimal já foi demonstrada por vários grupos.[24,48] Foi mostrado que a cultura *in vitro* de MSCs derivadas da medula óssea ou de AMCs com β-mercaptoetanol levou-as a assumir rapidamente morfologia neuronal, com a expressão de nestina, enolase específica de neurônios e proteína específica de neurônios, que são todos marcadores de diferenciação neural precoce.[48] É importante notar, entretanto, que estudos ainda precisam descrever a expressão, por estas células, de marcadores neuronais mais específicos. Não obstante, vários grupos já avaliaram a capacidade dessas células de promoverem regeneração neural em modelos animais de isquemia cerebral.

Relatos recentes demonstraram melhora da função sensório-motora após o implante de MSCs humanas (quer derivadas da medula óssea quer da gordura) em locais de isquemia cortical em ratos.[49] A análise histológica revelou que esses ganhos estão associados a alguma evidência de diferenciação astrocítica, oligodendrocítica e neuronal pelas células-tronco transplantadas, mas em todos os casos foi notada a ausência de evidência que suportasse a incorporação dessas células na arquitetura cerebral nativa. De maneira similar às melhorias funcionais obtidas com a injeção de MSCs no miocárdio lesado, foi proposto que mecanismos indiretos sejam responsáveis pela recuperação neurológica observada. As células implantadas podem elaborar fatores angiogênicos ou antiapoptóticos que ajudam a promover a sobrevida do tecido comprometido ou estimular as células-tronco neurais residentes a sofrerem diferenciação e participação no reparo.[50] Com tal capacidade, as MSCs podem surgir como uma ferramenta valiosa no desenvolvimento de futuras estratégias de tratamento para a doença neurológica tanto central quanto periférica.

CONCLUSÕES E PANORAMA FUTURO

As abordagens de regeneração para o tratamento de doenças podem revolucionar quase todos os aspectos da intervenção cirúrgica, permitindo o desenvolvimento de estratégias de reparo de tecidos com promessas consideráveis. A pesquisa em uma miríade de aplicações imagináveis para as células-tronco multipotentes suplantou os paradigmas mais antiquados e focados apenas na substituição dos tecidos danificados. Entretanto, ainda existem muitos obstáculos entre os estudos atuais e sua tradução em prática clínica. O debate político e ético que cerca as células ES e a transferência nuclear de células somáticas continuará, sem dúvida, a restringir o uso dessas células em estratégias de regeneração. Como consequência, as modalidades terapêuticas que usam elementos celulares provavelmente adotarão as células mesenquimais multipotentes de adultos para a reconstrução de defeitos de tecidos.

Há muito trabalho a ser desenvolvido ainda para definir os modos de fazer as células chegarem aos tecidos e as condições ótimas para crescimento e diferenciação no local específico. Por fim, os mecanismos envolvidos na transformação de células-tronco em tecido orgânico sólido continuam sendo mal compreendidos. Apesar destas preocupações, os estudos clínicos sobre os benefícios da terapia com células-tronco continuam e é esta pesquisa sobre a aplicação clínica que será, por fim, a ponte para o potencial extraordinário, com o desenvolvimento de estratégias de tratamento praticáveis. Sem dúvida, os pesquisadores-cirurgiões terão papéis críticos no desenvolvimento, implementação e transposição dessas descobertas para novas aplicações no tratamento de pacientes cirúrgicos.

Referências Selecionadas

Balsam LB, Wagers AJ, Christensen JL, et al: Haematopoietic stem cells adopt mature haematopoietic fates in ischaemic myocardium. Nature 428:668-673, 2004.

Balsan e colaboradores fornecem evidência de que as células da medula óssea adulta, colocadas exogenamentre ou as que existem na circulação endógena, não contribuem significativamente para a regeneração miocárdica em camundongos.

Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, et al: Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. Cell 114:763-776, 2003.

Beltrami e colaboradores apresentam dados descrevendo uma população de células-tronco entre as células cardíacas e desafiam a ideia de que o coração é um órgão de diferenciação terminal. Em um modelo de infarto do miocárdio em ratos, eles conseguiram demonstrar regeneração miocárdica e melhora da função cardíaca após injeção local dessas células.

Campagnoli C, Roberts IA, Kumar S, et al: Identification of mesenchymal stem/progenitor cells in human first-trimester fetal blood, liver, and bone marrow. Blood 98:2396-2402, 2001.

Campagnoli e colaboradores documentam a presença de populações de células multipotentes no sangue, fígado e medula óssea do feto humano. Essas células poderiam ser induzidas a se diferenciarem em linhagens adipogênicas, osteogênicas e condrogênicas.

Cowan CM, Shi YY, Anlami OO, et al: Adipose-derived adult stromal cells heal critical-size mouse calvarial defects. Nat Bio-technol 22:560-567, 2004.

Cowan e colaboradores escrevem sobre a capacidade de células do estroma de tecido adiposo de camundongos, semeadas em esqueletos de ácido poli (láctico-co-glicólico) revestidos de apatita, se diferenciarem *in vivo* em osso e levarem à cicatrização de defeitos da calota craniana. As células mesenquimais derivadas de tecido adiposo reossificaram defeitos da calota craniana com a mesma eficácia que as células mesenquimais da medula óssea. Por meio de detecção cromossômica, verificou-se que as células implantadas formavam de 84% a 99% do novo osso.

Dezawa M, Kanno H, Hoshino M, et al: Specific induction of neuronal cells from bone marrow stromal cells and application for autologous transplantation. J Clin Invest 113:1701-1710, 2004.

Esse trabalho demonstra que as células-tronco mesenquimais da medula óssea humana e do rato têm a capacidade de se diferenciarem em células com propriedades eletrofisiológicas e bioquímicas de neurônios. Dezawa e colaboradores relatam aumento da eficiência de indução após transfecção de células-tronco mesenquimais com o domínio intracelular de Notch. O transplante destas células para núcleo estriado de ratos com um modelo de doença de Parkinson levou a melhora do controle motor nos testes funcionais.

Erickson GR, Gimble JM, Franklin DM, et al: Chondrogenic potential of adipose tissue-derived stromal cells in vitro and in vivo. Biochem Biophys Res Commun 290:763-769, 2002.

Erickson e colaboradores documentam a capacidade das células do estroma derivadas de gordura de se diferenciarem ao longo da linhagem condrogênica in vitro e de formarem moléculas de matriz de cartilagem quando implantadas subcutaneamente em camundongos sem pelo.

Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al: Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. Science 284:143-147, 1999.

Pittenger e colaboradores relatam a capacidade de linhas clonais de células mesenquimais isoladas de medula óssea humana de adultos de se diferenciarem em linhagens adipogênicas, condrogênicas e osteogênicas, com os estímulos apropriados.

Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, et al: Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. Science 282:1145-1147, 1998.

Esse trabalho foi o primeiro a descrever uma linhagem de células embrionárias derivadas de blastocistos humanos. Thomson e colaboradores descreveram a capacidade destas linhagens celulares de permanecerem indiferenciadas durante a proliferação, e, mesmo assim, manter a capacidade de se diferenciarem em tecidos de origem endodérmica, mesodérmica e ectodérmica.

Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, et al: Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. Mol Biol Cell 13:4279-4295, 2002.

Esse trabalho descreve uma população multipotente isolada do componente estromal de tecido adiposo. Zuk e colaboradores demonstraram a capacidade de isolados clonais desta população de serem induzidos ao longo de linhagens osteogênicas, adipogênicas, miogênicas e condrogênicas. Eles também mostraram que essa população de células de tecido adiposo expressava antígenos de marcadores CD semelhantes aos das células-tronco mesenquimais.

Referências

1. Steiner C, Elixhauser A, Schnaier J: The healthcare cost and utilization project: An overview. Eff Clin Pract 5:143-151, 2002.
2. Bajs ID, Saric V, Opalic M: Investigation of hip joint prosthesis damage. Coll Antropol 25:263-268, 2001.
3. Odorico JS, Kaufman DS, Thomson JA: Multilineage differentiation from human embryonic stem cell lines. Stem Cells 19:193-204, 2001.
4. Thomson JA, Kalishman J, Golos TG, et al: Isolation of a primate embryonic stem cell line. Proc Natl Acad Sci U S A 92: 7844-7848, 1995.
5. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, et al: Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. Science 282:1145-1147, 1998.
6. Itskovitz-Eldor J, Schuldiner M, Karsenti D, et al: Differentiation of human embryonic stem cells into embryoid bodies compromising the three embryonic germ layers. Mol Med 6:88-95, 2000.
7. Rohwedel J, Maltsev V, Bober E, et al: Muscle cell differentiation of embryonic stem cells reflects myogenesis in vivo: Developmentally regulated expression of myogenic determination genes and functional expression of ionic currents. Dev Biol 164:87-101, 1994.
8. Poliard A, Nifuji A, Lamblin D, et al: Controlled conversion of an immortalized mesodermal progenitor cell towards osteogenic, chondrogenic, or adipogenic pathways. J Cell Biol 130:1461-1472, 1995.
9. Bain G, Kitchens D, Yao M, et al: Embryonic stem cells express neuronal properties in vitro. Dev Biol 168:342-357, 1995.
10. Wang Y, Yates F, Naveiras O, et al: Embryonic stem cell–derived hematopoietic stem cells. Proc Natl Acad Sci U S A 102:19081-19086, 2005.
11. Martin MJ, Muotri A, Gage F, Varki A: Human embryonic stem cells express an immunogenic nonhuman sialic acid. Nat Med 11:228-232, 2005.
12. Perry AC: Progress in human somatic-cell nuclear transfer. N Engl J Med 353:87-88, 2005.
13. Campagnoli C, Roberts IA, Kumar S, et al: Identification of mesenchymal stem/progenitor cells in human first-trimester fetal blood, liver, and bone marrow. Blood 98:2396-2402, 2001.
14. Gotherstrom C, Ringden O, Tammik C, et al: Immunologic properties of human fetal mesenchymal stem cells. Am J Obstet Gynecol 190:239-245, 2004.
15. Overturf K, al-Dhalimy M, Ou CN, et al: Serial transplantation reveals the stem-cell–like regenerative potential of adult mouse hepatocytes. Am J Pathol 151:1273-1280, 1997.
16. Alison M: Liver stem cells: A two compartment system. Curr Opin Cell Biol 10:710-715, 1998.
17. Bonner-Weir S, Taneja M, Weir GC, et al: In vitro cultivation of human islets from expanded ductal tissue. Proc Natl Acad Sci U S A 97:7999-8004, 2000.
18. Noguchi H, Kaneto H, Weir GC, Bonner-Weir S: PDX-1 protein containing its own antennapedia-like protein transduction domain can transduce pancreatic duct and islet cells. Diabetes 52:1732-1737, 2003.
19. Dor Y, Brown J, Martinez OI, Melton DA: Adult pancreatic beta-cells are formed by self-duplication rather than stem-cell differentiation. Nature 429:41-46, 2004.

20. Reynolds BA, Weiss S: Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. Science 255:1707-1710, 1992.
21. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al: Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. Science 284:143-147, 1999.
22. De Ugarte DA, Morizono K, Elbarbary A, et al: Comparison of multi-lineage cells from human adipose tissue and bone marrow. Cells Tissues Organs 174:101-109, 2003.
23. Stenderup K, Justesen J, Clausen C, Kassem M: Aging is associated with decreased maximal life span and accelerated senescence of bone marrow stromal cells. Bone 33:919-926, 2003.
24. Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, et al: Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. Mol Biol Cell 13:4279-4295, 2002.
25. Batinic D, Marusic M, Pavletic Z, et al: Relationship between differing volumes of bone marrow aspirates and their cellular composition. Bone Marrow Transplant 6:103-107, 1990.
26. Patrick CW Jr, Chauvin PB, Hobley J, Reece GP: Preadipocyte seeded PLGA scaffolds for adipose tissue engineering. Tissue Eng 5:139-151, 1999.
27. Ilizarov GA: The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues. Part I. The influence of stability of fixation and soft-tissue preservation. Clin Orthop Relat Res 238:249-281, 1989.
28. Urist MR: Bone: Formation by autoinduction. Science 150: 893-899, 1965.
29. Cowan CM, Shi YY, Aalami OO, et al: Adipose-derived adult stromal cells heal critical-size mouse calvarial defects. Nat Biotechnol 22:560-567, 2004.
30. Hicok KC, Du Laney TV, Zhou YS, et al: Human adipose-derived adult stem cells produce osteoid in vivo. Tissue Eng 10:371-380, 2004.
31. Kitoh H, Kitakoji T, Tsuchiya H, et al: Transplantation of marrow-derived mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma during distraction osteogenesis—a preliminary result of three cases. Bone 35:892-898, 2004.
32. Lendeckel S, Jodicke A, Christophis P, et al: Autologous stem cells (adipose) and fibrin glue used to treat widespread traumatic calvarial defects: Case report. J Craniomaxillofac Surg 32:370-373, 2004.
33. Alford JW, Cole BJ: Cartilage restoration, part 1: Basic science, historical perspective, patient evaluation, and treatment options. Am J Sports Med 33:295-306, 2005.
34. Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, et al: Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. N Engl J Med 331:889-895, 1994.
35. Lee CR, Grodzinsky AJ, Hsu HP, Spector M: Effects of a cultured autologous chondrocyte-seeded type II collagen scaffold on the healing of a chondral defect in a canine model. J Orthop Res 21:272-281, 2003.
36. Erickson GR, Gimble JM, Franklin DM, et al: Chondrogenic potential of adipose tissue–derived stromal cells in vitro and in vivo. Biochem Biophys Res Commun 290:763-769, 2002.
37. Alhadlaq A, Mao JJ: Tissue-engineered osteochondral constructs in the shape of an articular condyle. J Bone Joint Surg Am 87:936-944, 2005.
38. Bacou F, el Andalousi RB, Daussin PA, et al: Transplantation of adipose tissue–derived stromal cells increases mass and functional capacity of damaged skeletal muscle. Cell Transplant 13:103-111, 2004.
39. Ferrari G, Cusella-De Angelis G, Coletta M, et al: Muscle regeneration by bone marrow–derived myogenic progenitors. Science 279:1528-1530, 1998.
40. Kochanek KD, Murphy SL, Anderson RN, Scott C: Deaths: Final data for 2002. Natl Vital Stat Rep 53(5):1-115, 2004.
41. Makino S, Fukuda K, Miyoshi S, et al: Cardiomyocytes can be generated from marrow stromal cells in vitro. J Clin Invest 103:697-705, 1999.
42. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al: Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. Nature 410:701-705, 2001.
43. Balsam LB, Wagers AJ, Christensen JL, et al: Haematopoietic stem cells adopt mature haematopoietic fates in ischaemic myocardium. Nature 428:668-673, 2004.
44. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, et al: Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: The BOOST randomised controlled clinical trial. Lancet 364:141-148, 2004.
45. Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, et al: Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. Cell 114:763-776, 2003.
46. Evans GR: Approaches to tissue engineered peripheral nerve. Clin Plast Surg 30:559-563, viii, 2003.
47. Klug CN, Millesi-Schobel GA, Millesi W, et al: Preprosthetic vertical distraction osteogenesis of the mandible using an L-shaped osteotomy and titanium membranes for guided bone regeneration. J Oral Maxillofac Surg 59:1302-1308; discussion 1309-1310, 2001.
48. Dezawa M, Kanno H, Hoshino M, et al: Specific induction of neuronal cells from bone marrow stromal cells and application for autologous transplantation. J Clin Invest 113:1701-1710, 2004.
49. Kang SK, Lee DH, Bae YC, et al: Improvement of neurological deficits by intracerebral transplantation of human adipose tissue–derived stromal cells after cerebral ischemia in rats. Exp Neurol 183:355-366, 2003.
50. Li Y, Chen J, Chen XG, et al: Human marrow stromal cell therapy for stroke in rat: Neurotrophins and functional recovery. Neurology 59:514-523, 2002.

CAPÍTULO 10

Avaliação Crítica dos Resultados Cirúrgicos

Samuel R. G. Finlayson, MD, MPH e John D. Birkmeyer, MD

Estudos que avaliam os resultados cirúrgicos tornaram-se ubíquos na literatura médica e tem sido usada uma ampla variedade de instrumentos e de metodologias de pesquisa, coletivamente conhecida como *pesquisa de resultados*.[1] Os estudos de resultados adotam muitas formas. Além dos estudos clínicos prospectivos mais tradicionais, as revistas de cirurgia têm publicado atualmente um número crescente de estudos baseados na população, usando dados administrativos e registros clínicos, que são designados para avaliar e melhorar a qualidade da assistência. Metodologicamente, a pesquisa de resultados também usa um espectro cada vez mais amplo de medidas de qualidade de vida e de indicadores econômicos. Alguns focalizam a avaliação da eficácia de determinada intervenção clínica, enquanto outros enfocam a qualidade da assistência ou questões mais amplas de política.

Apesar da crescente popularidade dos estudos de resultados, a qualidade desta pesquisa é muito variável. Muitos estudos têm validade limitada por falharem em considerar adequadamente o papel de acaso, viés ou confundidores, ou porque suas conclusões não podem ser generalizadas para outros contextos. Outros estudos de resultados cirúrgicos falham por não usar as medidas mais apropriadas de avaliação de resultados ou deixam de considerar os benefícios clínicos no contexto de custo-benefício. Para avaliar a utilidade dos estudos publicados, os cirurgiões devem levar em consideração estes aspectos básicos.

Neste capítulo, são apresentadas as bases para a avaliação crítica dos estudos sobre resultados cirúrgicos. No processo, são descritas muitas das metodologias e fontes de dados mais empregadas pelos pesquisadores de resultados, ilustrando, sempre que apropriado, seus pontos fortes e fracos.

DUAS APLICAÇÕES PRINCIPAIS DA PESQUISA DE RESULTADOS

Não existe taxonomia perfeita para classificar o campo muito heterogêneo da pesquisa de resultados. Em vez disso, consideramos o campo de acordo com suas duas aplicações principais: o estudo da eficácia de determinada intervenção clínica e a avaliação da qualidade da assistência.

Estudos de Avaliação da Eficácia da Intervenção Clínica

Os estudos mais prevalentes sobre resultados cirúrgicos têm como objetivo fazer inferências sobre a eficácia de determinada intervenção clínica. Nesse contexto, a avaliação de uma intervenção clínica pode implicar a avaliação de um procedimento existente (p. ex., intervenção cirúrgica *versus* terapia clínica, em pacientes com estenose carotídea), modificação de um procedimento existente (p. ex., apendicectomia laparoscópica *versus* aberta) ou medida complementar do tratamento cirúrgico (p. ex., antibióticos perioperatórios profiláticos *versus* nenhum antibiótico). Cada caso, entretanto, envolve uma comparação explícita (ou algumas vezes implícita) entre duas ou mais intervenções.

É utilizada uma variedade de diferentes desenhos de estudo para fazer tais comparações (Tabela 10-1). Muitos consideram o estudo randomizado controlado (ERC), no qual os pacientes são distribuídos de modo prospectivo e randomizado em grupos de tratamento e de controle, como sendo o padrão ouro. Garantindo que os pacientes dos grupos de comparação sejam o mais semelhantes possível, os ERC minimizam o risco de que as diferenças observadas nos resultados sejam atribuíveis a outros fatores (confundidores). Entretanto, estudos de coorte, que são de natureza observacional, são muito mais comuns. Eles tanto podem ser prospectivos (questões de estudo e pesquisa estabelecidas antes de os dados serem coletados e analisados) quanto retrospectivos. Nos estudos de coorte, os pesquisadores usam uma variedade de grupos de controle para suas comparações. Tais grupos podem incluir pacientes com a mesma condição clínica não submetidos ao tratamento de interesse durante o período do estudo (controles concorrentes) ou pacientes semelhantes de um período anterior (controles históricos). Muitos estudos (*i.e.*, séries de casos) não possuem grupos de controle explícitos, fazendo, em vez disso, inferências com base

Tabela 10-1 Tipos Mais Comuns de Estudos Usados para Avaliar a Efetividade das Intervenções

TIPO DE ESTUDO	DESCRIÇÃO	PONTOS FORTES	PONTOS FRACOS	EXEMPLO: A OPERAÇÃO DE FUNDOPLICATURA PREVINE O ESÔFAGO DE BARRETT EM PACIENTES COM DRGE?
Séries de casos	Mede os resultados de uma intervenção em um único caso ou em uma série de casos	Simples, barato	Nenhum grupo de comparação	Faz a operação nos pacientes com DRGE e mede a proporção dos que evoluem para esôfago de Barrett
Estudo de caso-controle	Identifica os indivíduos com e sem o resultado de interesse e, então, volta no tempo para identificar os fatores que poderiam fazer prever a diferença no resultado	Útil para o estudo de resultados raros; relativamente barato; retrospectivo, portanto sem seguimento prolongado	Potencial viés de amostragem, assim como viés de previsores de medidas; limitado a uma variável de resultado	Identifica um grupo de pacientes com DRGE e esôfago de Barrett e um grupo com DRGE, mas sem esôfago de Barrett para comparar a proporção de cada grupo que foi submetida a operação previamente
Estudo de coorte				
Retrospectivo	Seleciona uma população para estudo e depois mede as variáveis a ser estudadas e os resultados, *olhando retrospectivamente*	Barato, os eventos já ocorreram e precisam apenas ser analisados	Menos controle sobre a seleção de indivíduos e sobre a medida das variáveis, limitado aos dados existentes	Seleciona uma população de pacientes com DRGE e volta no tempo, para descobrir se os que foram submetidos a operação têm menor probabilidade de ter esôfago de Barrett
Prospectivo	Seleciona uma população para estudar e depois mede as variáveis a ser estudadas e os resultados, *monitorando os indivíduos ao longo do tempo*	Mais controle sobre a seleção de indivíduos e sobre a medida das variáveis	Caro, exige acompanhamento prolongado	Seleciona uma população de pacientes com DRGE, mas sem esôfago de Barrett e acompanha-os ao longo do tempo, para descobrir se os que foram submetidos a operação têm menor probabilidade de evoluir para esôfago de Barrett
Estudo randomizado controlado	Distribui randomicamente os pacientes em grupos de tratamentos diferentes e depois compara os resultados	Evita confundidores; mais forte evidência para estudar causa e efeito	Os pacientes podem não querer ser randomizados, relativamente caro, difícil de estudar resultados raros	Randomiza os pacientes com DRGE para tratamento cirúrgico ou não cirúrgico e compara as proporções de cada grupo que evoluem para esôfago de Barrett

DRGE, doença do refluxo gastroesofágico.

em contrastes entre seus achados e os resultados de estudos publicados anteriormente.

Estudos de Avaliação da Qualidade da Assistência

Um número crescente de estudos de resultados cirúrgicos focaliza a avaliação da qualidade da assistência cirúrgica. Tais estudos são inerentemente observacionais. Com frequência, envolvem comparações diretas entre hospitais ou cirurgiões individuais, por exemplo, variação nas taxas de mortalidade da operação de revascularização de miocárdio em hospitais do Estado de Nova York.[2] Outros envolvem comparações em que os prestadores são agrupados de acordo com características específicas. Exemplos comuns são os estudos que analisam os efeitos do volume de procedimentos ou da especialidade do cirurgião sobre a evolução do paciente.[3,4]

Mais recentemente, registros clínicos e estudos desenhados para avaliar e melhorar a qualidade da assistência cirúrgica têm chamado cada vez mais a atenção. Entre os registros clínicos mais conhecidos está o National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP), que inicialmente foi aplicado apenas na Veterans Administration mas que agora foi implementado em muitos hospitais do setor privado por meio de um acordo com o American College of Surgeons.[5] Embora esforços como o NSQIP tenham como objetivo proporcionar uma visão abrangente da qualidade cirúrgica, outros esforços de coleta de dados focalizam a qualidade, conforme refletida nas dimensões específicas da assistência, como a adesão às práticas recomendadas que reconhecidamente se associam a melhores resultados.[6]

FONTES DE DADOS

Várias fontes de dados são usadas nos estudos de resultados que avaliam a efetividade de uma intervenção clínica. Muitos estudos baseiam-se exclusivamente em dados clínicos prove-

nientes de uma única instituição ou de um pequeno número de instituições selecionadas. Para estudos que avaliam a qualidade da assistência, entretanto, são necessários grandes conjuntos de dados envolvendo grande número de pacientes e prestadores de serviços. Caracteristicamente, são usados os dados de grandes registros clínicos ou administrativos. A compreensão das vantagens e desvantagens destas fontes de dados é crucial para a avaliação crítica de um estudo de resultados cirúrgicos.

Registros Clínicos

Grandes registros clínicos contêm informação médica coletada com objetivos de pesquisa ou melhoria da qualidade, ou ambos. Os registros clínicos ocasionalmente baseiam-se na população (registram todos os pacientes em uma região geográfica definida), como os registros de operação cardíaca mantidos pelos departamentos de saúde dos estados de Nova York ou da Califórnia. Em outros casos, os registros clínicos abrangem todos os pacientes de um determinado sistema ou consórcio de assistência à saúde, como o NSQIP. Alguns registros clínicos são de natureza voluntária, sendo os dados coletados dos membros ou das sociedades profissionais participantes ou de outros grupos. Por exemplo, na iniciativa de resultados administrada pela Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES), os cirurgiões participantes apresentam os dados de resultados de seus casos laparoscópicos. O nível de detalhe clínico coletado nos diversos registros clínicos varia amplamente.

Dados Administrativos

Um grande número de estudos sobre a qualidade da assistência cirúrgica baseia-se em dados administrativos, informação clínica e não clínica, coletada com objetivos que não são de pesquisa (mais frequentemente com fins de faturamento). Grandes bancos de dados administrativos são criados e mantidos pelos governos federal e estadual, assim como por muitas empresas privadas que são operadoras e prestadoras de serviços de saúde (Quadro 10-1).

A maioria dos estudos que utiliza dados administrativos para analisar os resultados cirúrgicos baseia-se em arquivos de resumos de alta hospitalar, embora mais recentemente estejam disponíveis alguns bancos de dados administrativos limitados de cirurgia ambulatorial.[7] De longe, os bancos de dados administrativos mais usados provêm dos arquivos nacionais do Medicare ou de amostras de arquivos em nível estadual (p. ex., Nationwide Inpatient Sample. Dentro de cada um dos bancos de dados baseados nos resumos de alta é coletado um conjunto uniforme de informações de cada paciente que é internado de urgência. Como é necessário que haja hospitalização para inclusão nos bancos de dados de alta, estes arquivos, em geral, são úteis apenas para estudo de procedimentos cirúrgicos em pacientes com permanências hospitalares noturnas (pelo menos uma noite). Os dados coletados para cada resumo de alta hospitalar incluem informação demográfica – idade, sexo, raça/etnia e residência do paciente. Os dados administrativos incluem datas de internação e de alta, custos totais e quantia reembolsada, fonte de pagamento esperada, tipo de admissão (eletiva, urgente, emergente) e destino na alta (incluindo situação de vida).

Com base em seus Unique Physician Identification Numbers (UPINs), os médicos atendentes e os cirurgiões são também identificados. Os resumos de alta hospitalar contêm códigos e datas para no mínimo nove diagnósticos, que refletem a razão para a internação ou operação (diagnóstico principal), condições preexistentes (diagnósticos secundários) e complicações que ocorreram durante a hospitalização. Eles também contêm campos para o procedimento principal e outros (pelo menos cinco). Tanto os diagnósticos quanto os procedimentos são classificados por códigos da *International Classification of Diseases Ninth Revision, clinical Modification* (ICD-9-CM).

Existem distintas vantagens e desvantagens associadas à utilização de dados administrativos para pesquisa clínica.[8-12] Entre as vantagens, os bancos de dados administrativos contêm grandes quantidades de dados longitudinais já coletados para outros objetivos, o que torna a obtenção destes dados relativamente barata. Eles tendem a ser muito precisos na identificação dos pacientes submetidos a intervenções cirúrgicas e na avalia-

Quadro 10-1 Bancos de Dados Administrativos Mais Comumente Usados para Pesquisa de Resultados Cirúrgicos

Nível Nacional

População do Medicare (Arquivos do Centro de Serviços Medicare e Medicaid)
- Arquivos de MEDPAR e de Pacientes Internados (resumos de alta hospitalar de internações de urgência)
- Arquivo Parte B (contém reivindicações de todos os serviços dos médicos com base em códigos CPT)
- Arquivos de prestadores (informações sobre características dos médicos participantes do programa Medicare)

Health Care Utilization Project (Agency for Health Care Quality and Research)
- Nationwide Inpatient Sample (banco de dados de todas as fontes pagadoras, que contém os resumos de alta hospitalar de um grande número de estados)
- Arquivos análogos pertinentes a operação ambulatorial, atendimento de emergência e pediatria

Department of Veterans Affairs
- Patient Treatment File (uso e resultados dos serviços de pacientes internados)
- Arquivo de Pacientes Externos

Vital and Health Statistics Databases
- National Death Index (Indicador Nacional de Mortalidade) (coleta informações sobre atestados de óbito de todos os 50 estados)

Nível Estadual

Sistema de administração do Medicaid
Banco de dados de alta hospitalar do estado (dados de resumos de alta hospitalar de todas as fontes pagadoras, mantidos por muitos estados, mas não por todos)
Dados de certidões de nascimento e de morte

Bancos de Dados Privados/Proprietários

Bancos de dados de grandes seguradoras, por exemplo, Blue Cross/Blue Shield
Bancos de dados de prestadores e da organização de assistência administrada (conteúdo e disponibilidade variam amplamente)

CPT, Current Procedural Terminology; MEDPAR, *medical provider analysis and review* (análise e revisão do prestador de serviços médicos).

ção dos assim chamados desfechos graves (p. ex., mortalidade). Muitos bancos de dados administrativos são bastante grandes (o que garante que os estudos tenham poder adequado) e contêm informação sobre uma ampla variedade de condições e intervenções cirúrgicas. Os arquivos de pacientes podem ser ligados a bancos de dados contendo informações sobre características dos hospitais e dos cirurgiões, o que é ideal para estudar questões relacionadas com a prestação e a qualidade da assistência à saúde. Como, em geral, se baseiam na população e com frequência têm abrangência nacional, os bancos de dados administrativos quase sempre são o único meio de estudar resultados cirúrgicos no mundo real (*i.e.*, efetividade, em vez de eficácia).

Entretanto, existem várias armadilhas associadas ao uso de dados administrativos para pesquisa clínica. A maioria relaciona-se com a relativa falta de especificidade da informação clínica contida nesses arquivos. Os códigos do CID-9-CM podem ser bastante imprecisos, agregando com frequência condições clínicas (ou procedimentos) heterogêneas em um único código. Eles não consideram adequadamente a gravidade (p. ex., angina estável leve ou cardiopatia isquêmica em estádio terminal). Existe ampla variabilidade na prática de codificação entre os hospitais e uma tendência geral a subcodificar diagnósticos clínicos, particularmente condições preexistentes. Tais problemas na codificação e em sua precisão criam limitações óbvias na capacidade de realizar ajustes de risco, o que é particularmente relevante em estudos que focalizam a qualidade da assistência. Por exemplo, em um estudo de qualidade da assistência cirúrgica entre hospitais da Administração de Veteranos, os modelos de predição de mortalidade construídos com base em dados administrativos foram comprensivelmente mais fracos do que os modelos baseados em dados clínicos coletados de forma prospectiva a partir do NSQIP.[13]

Por fim, os dados administrativos carecem de especificidade sobre o momento dos eventos clínicos, sendo, assim, limitados em sua capacidade de distinguir entre condições preexistentes e complicações cirúrgicas. Deste modo, os dados administrativos não são bem apropriados para a avaliação de resultados não fatais de intervenções cirúrgicas.

O ESTUDO É VÁLIDO?

Apesar da heterogeneidade dos estudos publicados, os leitores críticos precisam considerar várias questões básicas ao fazerem inferências dos estudos que avaliam a efetividade de uma intervenção clínica ou a qualidade da assistência (Tabela 10-2). A primeira questão é mais fundamental para a pesquisa clínica: O estudo é válido? A validade reflete até que grau uma associação observada (p. ex., entre uma dada intervenção e o resultado) não pode ser atribuída a interpretações alternativas. Os fatores que podem levar a inferências incorretas são *acaso* (sorte da jogada), *viés* (existe um erro sistemático na forma como os indivíduos do estudo são selecionados ou avaliados) e *confundidores* (os achados devem-se a outras diferenças nos grupos de pacientes). Essas três fontes potenciais de erro em geral são consideradas critérios para validade interna. Validade externa refere-se à *possibilidade de generalização* — a extensão em que os achados de um determinado estudo podem ser generalizados para outros contextos e populações de pacientes.

Acaso

Na pesquisa clínica, a inferência envolve fazer uma generalização para um grupo maior (ou para o universo) de pacientes com base em observações provenientes de um subgrupo ou amostra menor. Quando as inferências se baseiam em amostras,

Tabela 10-2 Avaliação Crítica dos Estudos sobre Resultado Cirúrgico

PERGUNTAS A FAZER	O QUE DEVE SER OBSERVADO
As conclusões são válidas?	
Acaso — os achados podem ser simplesmente "sorte da jogada"?	Uso de testes estatísticos apropriados para estudos relatando efeitos "significativos" (*i.e.*, evitar erros do tipo I) Tamanhos de amostra adequados para estudos relatando que não concluem nada (*i.e.*, excluir os erros do tipo II)
Viés — existem erros sistemáticos no modo como os indivíduos do estudo foram selecionados ou avaliados?	Processo de seleção dos indivíduos do estudo que não distorça os resultados do tratamento entre os grupos de comparação (*i.e.*, viés de seleção) Processo de coleta de informação de resultados ou outros dados que não favorece um dos grupos de comparação (*i.e.*, viés de informação)
Confundidores — os achados podem ser explicados por outras diferenças nos grupos de pacientes?	Grupos de comparação semelhantes em seus riscos basais e probabilidade de resultados (independentemente da intervenção) Fatores de risco adequadamente medidos e considerados, com técnicas apropriadas de ajuste de risco Diferenças observadas nos resultados grandes o suficiente para excluir confundidores importantes por fatores de risco não medidos
Possibilidade de generalização (validade externa) — os achados podem ser extrapolados para a prática clínica geral?	População do estudo ou prestadores suficientemente representativos para refletir os resultados no "mundo real"
O estudo focaliza a medida certa de resultado?	Uso de uma medida primária de resultado que reflita o resultado mais importante de uma perspectiva clínica e/ou do paciente Foram usados instrumentos apropriados para avaliar o estado geral de saúde, a qualidade de vida específica da doença ou as preferências do paciente
A intervenção tem vantagem em termos de custo-benefício?	Os benefícios da intervenção são suficientemente grandes para justificar o seu custo (em relação a outras práticas clínicas comumente aceitas)

sempre há a possibilidade de que os resultados sejam imprecisos simplesmente por causa do acaso. Nos estudos que comparam resultados entre grupos, existem dois tipos de erros relacionados com o acaso: tipo I e tipo II. Cada um deles é mais bem definido com relação à *hipótese nula* — a suposição de que não existe diferença nos resultados entre os grupos de comparação. Com os erros do tipo I, a hipótese nula é incorretamente rejeitada, ou seja, os resultados são declarados diferentes entre os grupos quando, na realidade, são equivalentes. Com os erros do tipo II, a hipótese nula é incorretamente aceita, ou seja, os resultados são declarados equivalentes quando, na verdade, são diferentes.

Erros do Tipo I

Embora os erros do tipo I (também denominados *erros* α) possam ocorrer em qualquer estudo, eles são particularmente prevalentes nos estudos que envolvem múltiplas comparações, como os estudos que comparam as taxas de mortalidade operatória entre um número muito grande de hospitais ou cirurgiões. Em tais casos, é praticamente certo que alguns prestadores sejam *outliers* (bons ou maus) simplesmente pelo acaso.

A probabilidade de um erro do tipo I é quantificada por testes estatísticos. Um valor *P* reflete a probabilidade de que as diferenças observadas entre grupos sejam devidas apenas ao acaso, supondo que os grupos de comparação são verdadeiramente equivalentes (a hipótese nula). Assim, um valor *P* de 0,05, o limite convencional para significância estatística, significa que a probabilidade de se observarem diferenças de pelo menos esta magnitude simplesmente devido ao acaso é de 5 em 100. Intervalos de confiança (p. ex., ICs de 95%), uma alternativa aos valores *P*, refletem o grau de imprecisão estatística agrupando a diferença observada entre grupos numa faixa de valores que poderiam ser esperados se o mesmo estudo fosse repetido infinitas vezes.

Existe uma variedade de testes estatísticos que podem ser usados para calcular tanto os valores de *P* quanto os intervalos de confiança. Em geral, os testes são selecionados de acordo com os seguintes critérios (Tabela 10-3) :

1. Quantos grupos estão sendo comparados?
2. Um grupo está sendo comparado com diferentes grupos ou um único grupo está sendo comparado com ele mesmo, após uma intervenção ou evento?
3. É necessário um ajuste de risco?
4. Que tipo de dados numéricos estão sendo analisados (p. ex., contínuos *versus* discretos)?

Embora uma discussão detalhada sobre a escolha do teste apropriado esteja além do objetivo deste capítulo, o livro *Primer of Biostatistics* de Glantz é um texto útil.[14]

Erros do Tipo II

Os erros do tipo II ocorrem quando os estudos concluem incorretamente não haver diferença nos resultados entre os grupos de comparação e tal diferença de fato existe. Grande parte dos estudos cirúrgicos carece de tamanho suficiente da amostra para detectar benefícios pequenos, mas importantes do ponto de vista clínico, de uma intervenção clínica.[15] Quando o tamanho da amostra em um estudo é muito pequeno para detectar uma diferença significativa nos resultados, pode-se dizer que o estudo carece de poder estatístico suficiente. Erros do tipo II também são prevalentes em estudos que avaliam a qualidade da assistência. A detecção de diferenças pequenas, mas clinicamente significativas nos resultados (p. ex., frequência de acidente vascular cerebral (AVC) de 1% *versus* 2% com endarterectomia carotídea), exige milhares de pacientes, tamanhos de amostra com freqüência disponíveis apenas em dados administrativos. Os erros do tipo II são mais bem evitados avaliando o poder estatístico antes de fazer o estudo, para assegurar que o estudo tenha um número suficiente de pacientes. Eles não podem de forma alguma ser analisados por testes estatísticos depois de o estudo ter sido completado.

Tabela 10-3 Visão Geral dos Testes Estatísticos para Avaliação do Papel do Acaso em Estudos que Comparam Dados de Resultados de Diferentes Tipos

TIPO DE DADOS DE RESULTADO SENDO COMPARADOS	ABORDAGEM/TESTE ESTATÍSTICO MAIS COMUM	EXEMPLO
Proporções		
Sem ajuste	Teste qui-quadrado (teste exato de Fisher, se o número de observações for pequeno)	Compara proporções de fumantes e não fumantes que desenvolvem câncer de pulmão
Ajuste de risco	Regressão logística	Compara proporções de fumantes e não fumantes que desenvolvem câncer de pulmão, ajustando para idade, raça e sexo
Médias		
Nos mesmos indivíduos	Teste *t* pareado	Compara níveis médios de hemoglobina A_{1C} em pacientes diabéticos antes e após transplante de pâncreas
Entre grupos	Teste *t* não pareado	Compara níveis médios de hemoglobina A_{1C} entre pacientes diabéticos com pâncreas transplantado e pacientes diabéticos sem transplante de pâncreas
Ajuste de risco	Regressão linear	Compara níveis de hemoglobina A_{1C} como acima, ajustando para idade, raça e sexo
Tempo de sobrevida		
Sem ajuste	Análise de tabelas de vida ou curvas de Kaplan-Meier	Compara sobrevida de 3 anos com criocirurgia *versus* ablação por radiofrequência para hepatoma
Ajuste de risco	Riscos proporcionais de Cox	Compara sobrevida de 3 anos como acima, ajustando para idade, raça e sexo

Viés

O viés refere-se a um erro sistemático em um estudo clínico que resulta em uma estimativa incorreta de diferenças nos resultados entre os grupos de comparação. O viés reflete problemas com o desenho e a condução do estudo, não com a maneira como é feita a análise uma vez coletados os dados. Existem duas categorias gerais de viés:

1. *Viés de seleção* (erros que surgem do processo de escolha das populações do estudo)
2. *Viés de informação* (erros relacionados com o processo de apuração dos resultados e outros dados pertinentes)

Viés de seleção pode ocorrer sempre que a maneira como os indivíduos do estudo são identificados influencia a probabilidade do resultado de interesse (independentemente do tratamento que está sendo estudado). Por exemplo, considere um estudo de coorte hipotético em um único centro acadêmico, no qual a efetividade da operação antirrefluxo é avaliada comparando a longo prazo a qualidade de vida em pacientes tratados clinicamente e com operação para doença do refluxo gastroesofágico. Se o braço clínico consistir em pacientes identificados de uma clínica gastroenterológica, o estudo pode incluir preferencialmente pacientes mais incomodados com o seu refluxo (o suficiente para procurar tratamento com um especialista).

O viés de seleção, em geral no nível do prestador do serviço, também pode ocorrer em estudos que focalizam a qualidade da assistência. Esse é um problema particular dos bancos de dados que não incluem os resultados de todos os pacientes e prestadores de uma população definida (*i.e.*, não são baseados em população). Por exemplo, nos registros clínicos baseados em participação voluntária, os cirurgiões com melhores resultados do que a média podem estar mais dispostos a partilhar seus dados do que outros cirurgiões.

Viés de informação refere-se a uma ampla categoria de problemas que surgem do processo de coleta da informação dos resultados. Por exemplo, a técnica usada para apurar os resultados pode introduzir viés. Considere o mesmo estudo (descrito anteriormente) de resultados de tratamento clínico e cirúrgico do refluxo gastroesofágico. Os pacientes podem responder de uma forma a seu cirurgião sobre a satisfação com a operação, mas de forma diferente numa pesquisa anônima. Nos estudos que avaliam a efetividade de uma intervenção clínica, o viés de informação é mais bem evitado por meio de estudos prospectivos com definições padronizadas de resultados e, quando possível, por avaliação cega dos resultados de tratamento.

O viés de informação pode ocorrer mesmo com desfechos graves. Por exemplo, considere um estudo que compara taxas de mortalidade hospitalar depois de um determinado procedimento, usando a mortalidade hospitalar para refletir a mortalidade operatória. Neste caso, as taxas de mortalidade hospitalar poderiam sofrer viés por causa da duração da internação (DDI), que varia amplamente de hospital para hospital. Os hospitais com DDI relativamente curtas estariam predispostos a ter menos mortes no hospital; os hospitais com DDI mais prolongadas teriam um viés no sentido de taxa de mortalidade observada mais elevada. Este tipo de viés de informação seria evitado pelo uso de uma medida uniforme de resultado (p. ex., mortalidade em 30 dias).

Confundidores

Ocorrem confundidores quando os resultados diferem em consequência de diferenças nos riscos basais dos grupos de comparação (em geral como resultado de viés de seleção). Considere um estudo hipotético comparando taxas de mortalidade entre colecistectomia aberta e laparoscópica. Embora a laparoscopia possa ter um efeito independente (protetor) sobre a mortalidade, também é verdade que os pacientes que se submetem a colecistectomia aberta têm maior probabilidade de ter colecistite aguda e, independentemente da abordagem cirúrgica, maior probabilidade de morrer após a operação do que os pacientes sem esta condição. Assim, a gravidade da doença (colecistite aguda) confunde a relação observada entre escolha do tratamento e o resultado. Certamente, também podem ocorrer confundidores em estudos que avaliam a qualidade da assistência: alguns hospitais podem ter taxas de mortalidade mais altas porque seus pacientes estão mais graves no início.

Os confundidores são idealmente tratados por ensaios clínicos controlados randomizados — a randomização assegura que as características potencialmente confundidoras do paciente são igualmente distribuídas entre os grupos de estudo. Critérios restritos de elegibilidade do paciente são outra opção de desenho de estudo, por exemplo, restringir a amostra de estudo, como no exemplo anterior, a pacientes com colecistite aguda. Embora a randomização ou a restrição possam ser exequíveis nos estudos prospectivos que avaliam a efetividade de uma intervenção, estas abordagens raramente são factíveis nos estudos que focalizam a qualidade da assistência, que é inerentemente de natureza observacional.

Por essas razões, os estudos de resultados lidam mais com potenciais confundidores usando técnicas analíticas, denominadas coletivamente ajuste de risco. O ajuste de risco refere-se a uma variedade de abordagens estatísticas usadas para controlar a mistura de pacientes. Em geral, as características do paciente que são potencialmente confundidoras entram como variáveis independentes nas equações de regressão multivariada que melhor prevêem o resultado de interesse. Nos estudos que focalizam a qualidade da assistência (p. ex., mortalidade), estas equações ajustam as taxas de mortalidade observadas de acordo com o risco basal médio dos pacientes tratados por prestador — para baixo, para os prestadores que tratam de pacientes mais graves do que a média, para cima, para os prestadores que tratam de pacientes mais saudáveis. Existe muita literatura voltada para várias questões relacionadas com o ajuste de risco em estudos que investigam a qualidade da assistência.[16-18] Em geral, a abordagem estatística é menos importante do que o fato de os dados usados para ajuste de risco serem completos e de qualidade.

Os leitores críticos devem ser capazes de avaliar a adequação do ajuste de risco e, igualmente importante, se o ajuste de risco é importante, antes de tudo. Para tratar destas questões, os cirurgiões devem fazer as seguintes perguntas:

Até que Ponto os Fatores de Risco Importantes Foram Medidos de Forma Confiável?

Nos estudos baseados em dados clínicos, a informação coletada sobre as características do paciente (potenciais confundidores) em geral é acurada. Assim, a principal questão a respeito dos registros clínicos é se eles são completos. Os bancos de dados administrativos registram de forma confiável alguns previsores importantes de resultados cirúrgicos, como a idade do paciente e o tipo de procedimento. Entretanto, tais dados são particularmente limitados em sua capacidade de refletir indicação cirúrgica e acuidade do procedimento (eletivo *versus* de emergência). Além disso, comorbidades preexistentes (p. ex., diabetes, coronariopatia) tendem a ser relatadas de maneira insuficiente, frequentemente classificadas de maneira incorreta e em geral difíceis de distinguir de complicações pós-operatórias.[19-21]

Os Fatores de Risco Importantes Variam Entre os Grupos de Comparação?

Independentemente da força de sua relação com a medida do resultado ou de quão bem ela for medida, uma variável só pode

ser um confundidor importante se variar entre os grupos de comparação. Para os fatores de risco medidos, esta questão pode ser diretamente abordada comparando-se a distribuição das características do paciente (ou as taxas de mortalidade previstas) entre os prestadores. Para as variáveis não medidas, os cirurgiões precisam considerar a probabilidade *a priori* de que a mistura de casos varie entre os grupos de comparação.

Qual o Tamanho das Diferenças Observadas no Resultado?

Por fim, ao julgar a probabilidade de confundidores, os cirurgiões devem considerar a magnitude das diferenças relatadas nos resultados entre os grupos de comparação. Na prática, as diferenças na mistura de pacientes podem explicar prontamente pequenas diferenças nos resultados (p. ex., taxas de mortalidade de 4% *versus* 5% em enxertos em membros inferiores entre hospitais com volume grande e pequeno).[22] Entretanto, os confundidores serão uma explicação muito improvável para grandes diferenças (p. ex., taxas de mortalidade de 4% *versus* 16% em ressecção pancreática entre hospitais com volume grande e pequeno).

Possibilidade de Generalização

Em qualquer estudo de resultado cirúrgico, são utilizadas observações de uma população específica de estudo para fazer inferências mais amplas sobre efetividade ou qualidade na população mais ampla de pacientes ou de prestadores. Por isso, é importante julgar até que ponto os achados do estudo podem ser generalizados com segurança para outros contextos.

Ao avaliar a possibilidade de generalização, os leitores críticos devem primeiro focar-se nos pacientes. Em muitos estudos, os indivíduos incluídos não representam adequadamente os pacientes da população geral. Os pacientes que se voluntariam para ensaios clínicos com frequência são mais motivados e, assim, tendem a ter melhores resultados do que outros pacientes. Populações de estudo também podem evoluir melhor devido a razões mais óbvias. No ensaio Estenose Assintomática da Artéria Carotídea (ACAS, *Asymptomatic Carotid Artery Stenosis*),[23] por exemplo, os pacientes do estudo eram substancialmente mais jovens e mais saudáveis do que a maioria dos pacientes submetidos a endarterectomia carotídea. Como resultado, seus riscos de mortalidade perioperatória (0,1%) eram consideravelmente inferiores aos observados em outros pacientes nos mesmos centros e na população geral.[24] Como o benefício final da endarterectomia carotídea foi relativamente pequeno neste ensaio, mesmo pequenas diferenças nos riscos relacionados com o procedimento poderiam alterar de maneira drástica as conclusões sobre a efetividade deste procedimento.

Ao considerar a possibilidade de generalização, também é importante focar-se nos prestadores e na assistência que os pacientes estão recebendo, particularmente nos estudos cujo foco é a qualidade da assistência. Ensaios clínicos em geral implicam protocolos cuidadosos, padronizados, para seleção de pacientes, assistência operatória e perioperatória e acompanhamento, com frequência bastante diferentes da assistência variável que os pacientes recebem na prática clínica do mundo real. Por motivos óbvios, muitos estudos de resultados cirúrgicos são conduzidos em grandes centros acadêmicos. Os resultados destes centros tendem a ser sistematicamente melhores do que os obtidos no mundo real. Por exemplo, os hospitais participantes do estudo ACAS apresentaram taxas de mortalidade acentuadamente inferiores às de outros hospitais dos Estados Unidos.[24] Embora parte desta diferença seja atribuível ao volume do procedimento no hospital, os hospitais do ACAS também tinham taxas de mortalidade mais baixas do que outros hospitais de grande volume. Assim, as características especiais das populações ou dos prestadores do estudo podem algumas vezes fazer com que não seja seguro extrapolar os achados de um estudo para a população geral.

O ESTUDO FOCALIZA A MEDIDA CERTA DE RESULTADOS?

Tradicionalmente, a pesquisa clínica em cirurgia tem-se focado em resultados intermediários (medidas biológicas ou fisiológicas) e em desfechos clínicos (mortalidade ou complicações específicas). As medidas fisiológicas são úteis para explorar os mecanismos subjacentes à efetividade de uma intervenção e melhorar a precisão e poder estatístico de um estudo. Por exemplo, ao avaliar a efetividade de uma prótese arterial periférica, um estudo focado nos índices tornozelo-braço, uma medida contínua obtida em todos os pacientes, teria muito mais poder do que outro centrado em amputações de membro, que são muito menos comuns. Os desfechos clínicos também têm a vantagem de ser discretos e geralmente simples de medir.

Apesar dessas vantagens, contudo, os resultados intermediários e os desfechos clínicos podem nem sempre se correlacionar com o que tem importância para os pacientes. Assim, estas medidas podem não refletir o sucesso relativo das intervenções feitas com o objetivo de melhorar a qualidade de vida. Por exemplo, os resultados da pHmetria de 24 horas e as taxas de mortalidade proporcionarão um quadro bastante incompleto da efetividade da fundoplicatura laparoscópica em pacientes com refluxo gastroesofágico.

Por essa razão, os estudos de resultado cirúrgico baseiam-se numa coleção heterogênea de instrumentos e de técnicas para avaliação de resultados importantes para os pacientes, os denominados resultados centrados no paciente. Estas medidas de resultados cirúrgicos podem ser agrupadas de acordo com cinco aspectos diferentes de qualidade de vida relacionada com a saúde: estado geral de saúde, escore de sintomas específicos da doença, dor, utilidades e satisfação (Tabela 10-4).

Estado Geral de Saúde

O estado geral de saúde, que é mais comumente avaliado por instrumentos de pesquisa, é a medida mais ampla de qualidade de vida relacionada com a saúde. Várias pesquisas de estado de saúde bem-testadas e bem-conhecidas são usadas amplamente na pesquisa clínica. Embora estejam além do escopo deste capítulo, resumos e críticas detalhados desses instrumentos estão disponíveis em outro lugar.[25]

Entre as pesquisas de saúde geral mais conhecidas está a pesquisa Medical Outcomes Study Short-Form (Estudo de Resultados Médicos, Formulário Curto), que compreende 36 questões (SF-36) ou, em sua versão abreviada, 12 questões.[26,27] Ela é descrita aqui mais detalhadamente porque se tornou um instrumento-padrão para avaliação do estado basal de saúde e/ou de resultados em ensaios clínicos que envolvem intervenções cirúrgicas. As 36 questões estão distribuídas em oito domínios de saúde: funcionamento físico (10 questões), limitações para atividade (4), dor no corpo (2), saúde geral (5), funcionamento emocional (4), funcionamento social (2), limitações de atividade decorrentes de problemas emocionais (3), e saúde mental (5) – e um único item sobre percepção de alterações na saúde ao longo dos últimos 12 meses. Exemplo de questão típica: "Em geral, você pode dizer que sua saúde é excelente, muito boa, boa, razoável ou fraca?" Ao pontuar o SF-36, são calculados escores de "subescala" para cada um dos oito domínios e acumulados para criar escores separados de resumo de função física e mental. Os escores são

Tabela 10-4 Medidas Mais Comuns de Estado de Saúde e Qualidade de Vida Relacionada à Saúde

MEDIDA	DEFINIÇÃO	FERRAMENTAS DE AVALIAÇÃO MAIS COMUNS
Estado geral de saúde	Estado de saúde global, avaliado como uma composição de amplos domínios de saúde física e mental	Instrumentos de pesquisa previamente desenvolvidos e validados (p. ex., MOS SF-36, Escala de Atividades da Vida Diária)
Sintomas específicos da doença	Efeito de uma condição específica sobre a saúde e a qualidade de vida	Escores de sintomas que usam instrumentos de pesquisa gerais ou específicos do projeto
Dor	Componente do estado de saúde particularmente relevante na avaliação de resultados de operação	Escala visual analógica
Utilidades	Expressões quantitativas das preferências dos pacientes por um estado de saúde em particular, importantes para análise de decisão e análise de custo-benefício	Escala visual analógica, barganha do tempo, jogo-padrão
Satisfação	O que os pacientes pensam sobre a assistência à saúde ou sobre a intervenção em si	Pesquisa com questões no estilo Likert

MOS SF-36, pesquisa Medical Outcomes Study Short-Form survey

transformados em uma escala linear de 100 pontos usando pesos baseados na população (escore médio, 50).

Muitos estudos de resultado cirúrgico focalizam a incapacidade do paciente, um componente do estado geral de saúde. A escala mais amplamente usada para medir atividades da vida diária é a Escala de Atividades da Vida Diária (ADL, *Activities of Daily Living*), desenvolvida por Katz.[28] Elaborada inicialmente para idosos ou pacientes institucionalizados, ela resume o grau de independência para tomar banho, vestir-se, usar o banheiro, movimentar-se na casa, continência e alimentar-se. Cada função é pontuada em uma escala de três pontos, que varia de dependência completa até independência. A pesquisa é pontuada de acordo com o número de funções associadas a dependência.

Escores de Sintomas Específicos de Doença

Embora as pesquisas sobre estado geral de saúde tenham a vantagem da possibilidade de generalização e capturem amplamente as implicações de uma determinada doença sobre a saúde geral, elas com freqüência carecem da sensibilidade e da precisão necessárias para avaliar alterações clinicamente significativas na maneira como os pacientes experimentam uma condição clínica específica. Por exemplo, num estudo de tratamento de refluxo gastroesofágico, os sintomas de pirose, que são muito incômodos para os pacientes, podem não ser suficientes para produzir grandes efeitos na qualidade de vida global relacionada com saúde, como medidos pelo SF-36.

Por essa razão, muitos estudos de resultado cirúrgico aplicam instrumentos que medem sintomas e qualidade de vida específicos para a condição clínica em análise. Foi desenvolvido e amplamente testado um grande número de escores de classificação de sintomas para várias condições clínicas.[25]

Dor

A dor, tanto relacionada com a doença como com o procedimento, é uma medida de resultado essencial em muitos estudos cirúrgicos. A maioria dos estudos conta com instrumentos que avaliam a dor em um sentido resumido (ou global). Entre os métodos mais usados para medir a dor encontra-se a Escala Visual Analógica, na qual os pacientes marcam uma linha contínua de 10 cm com "nenhuma dor" em uma extremidade e "a pior das dores" na outra extremidade. Alguns instrumentos de pesquisa avaliam a dor em múltiplas dimensões.[29]

Utilidades

Utilidades, ou expressões quantitativas das preferências do paciente por um estado particular de saúde, são mais usadas no contexto da análise de decisão e da análise de custo-benefício (descrita adiante, neste capítulo). Embora ambas reflitam qualidade de vida, as utilidades devem ser distinguidas das medidas de estado de saúde descritas antes neste capítulo, as quais em geral descrevem como os pacientes são afetados por uma determinada condição clínica, o que podem e não podem fazer e assim por diante. Em vez disso, as utilidades refletem como os pacientes se sentem ou que valor atribuem a viver num determinado estado de saúde.[30] Técnicas para avaliar as utilidades, que são geralmente medidas em uma escala de 0 (morte ou pior saúde imaginável) a 1 (melhor saúde), incluem a Escala Visual Analógica, a barganha do tempo (*time trade-off*) e métodos-padrão de jogo.

Satisfação

As pesquisas sobre satisfação do paciente avaliam o que os pacientes pensam sobre a assistência à saúde ou sobre a própria intervenção, não seus efeitos sobre um processo de doença subjacente. Em termos gerais, as pesquisas sobre satisfação do paciente pedem que eles avaliem o seu tratamento real em relação a suas expectativas subjacentes. A maioria dos estudos de resultado cirúrgico utiliza instrumentos relativamente simples, com frequência baseados em questões ao estilo Likert (p. ex., Qual a sua satisfação em relação ao seu procedimento cirúrgico: não está nada satisfeito, um pouco satisfeito, satisfeito ou muito satisfeito?). Estudos focados na satisfação do paciente como resultado primário em geral empregam pesquisas para avaliar a satisfação em múltiplas dimensões.[31,32]

A INTERVENÇÃO TEM VANTAGEM EM TERMOS DE CUSTO-BENEFÍCIO?

À medida que os recursos disponíveis para assistência à saúde se tornam cada vez mais limitados, a aceitação de uma nova intervenção como prática-padrão exige mais do que evidência científica de sua efetividade. A menos que a intervenção apresente um custo-benefício aceitável, os limitados recursos da assistência à saúde podem ser mais bem gastos em outra coisa.

A análise de custo-benefício é uma abordagem sistemática para avaliar se uma intervenção proporciona suficiente retorno. Ela é apropriada apenas para avaliar intervenções que trazem benefício com algum custo adicional. Não é útil para intervenções que são (1) não efetivas (que não devem ser adotadas qualquer que seja o seu custo) ou (2) ao mesmo tempo efetivas e mais baratas (que devem ser sempre adotadas).

A relação custo-benefício de uma intervenção clínica é determinada como a razão de seus custos líquidos pelos seus benefícios líquidos. Os custos líquidos são determinados comparando-se os custos diretos e indiretos associados à intervenção com os custos associados ao tratamento da mesma condição sem a intervenção (*i.e.*, com a prática corrente). Os benefícios líquidos, avaliados de maneira semelhante, são geralmente expressos em termos de anos de vida ajustados à qualidade (QALYs, *quality-adjusted life years*). Um QALY é uma medida composta que reflete tanto a qualidade quanto a quantidade de vida e é obtida multiplicando-se a extensão de tempo gasto em um determinado estado de saúde por sua utilidade associada. Por exemplo, 15 anos de vida com um AVC (utilidade média, hipoteticamente, de 0,5) equivaleriam a 7,5 QALYs. Embora as análises de custo-benefício se estejam tornando componentes cada vez mais comuns nos estudos clínicos prospectivos, elas são feitas mais freqüentemente em modelos de análise de decisão que simulam custos e benefícios em coortes hipotéticas de pacientes.[33]

As razões custo-benefício só são interpretáveis em termos relativos. Embora exista considerável discordância sobre onde estabelecer o limite, as intervenções que custam menos de US$ 50.000 a US$ 100.000 por QALY economizado são em geral consideradas vantajosas em termos de custo-benefício. Para fins de comparação, a Tabela 10-5 relaciona estimativas de custo-benefício para vários procedimentos cirúrgicos comuns.

AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS SOBRE QUALIDADE EM CIRURGIA

Ultimamente, o número e o nível de atenção dos estudos sobre qualidade cirúrgica têm aumentado. Isso se explica não só pela proliferação de registros e de consórcios de melhoria da qualidade, mas também pelo aumento do interesse em qualidade observado entre os pagadores da assistência à saúde, o governo federal e os consumidores.[34,35] Ao contrário de grande parte da pesquisa de resultados, que se limita à esfera da avaliação de intervenções clínicas específicas, os estudos sobre qualidade cirúrgica em geral, focalizam prestadores específicos de assistência à saúde e têm implicações que podem, potencialmente, influenciar a participação no mercado cirúrgico, os padrões de encaminhamento de pacientes e a acreditação institucional. Em

Tabela 10-5 Tabela de Análises de Custo-Benefício Selecionadas de Interesse para os Cirurgiões

INTERVENÇÃO	CUSTO-BENEFÍCIO (DÓLARES POR QALY)*
Fechamento primário de ferida de apendicecomia contaminada *versus* fechamento primário retardado ou secundário em apendicite perfurada ou gangrenosa	Economiza custos
Vigilância endoscópica com esofagectomia para displasia de alto grau *versus* vigilância endoscópica com esofagectomia para câncer no esôfago de Barrett	Economiza custos
Artroplastia total do quadril *versus* não operar para osteoartrite	Economiza custos
Endarterectomia carotídea *versus* tratamento clínico para pacientes assintomáticos com > 60% de estenose da carótida interna	US$ 8.300
Operação de revascularização miocárdica *versus* tratamento clínico para homem com doença triarterial e função ventricular normal	US$ 13.000
Operação conservadora da mama *versus* mastectomia radical modificada em mulher com câncer de mama estádios I e II	US$ 21.000
Tratamento cirúrgico eletivo de aneurisma intracraniano assintomático, não roto, *versus* conduta expectante	US$ 26.000
Transplante de coração *versus* tratamento convencional ideal	US$ 46.000
Rastreamento de dois em dois anos de câncer de mama a partir dos 40 anos *versus* rastreamento de dois em dois anos a partir dos 50 anos	US$ 70.000
Ursodiol *versus* colecistectomia eletiva para cálculos biliares sintomáticos	US$ 77.000
Litotripsia *versus* colecistectomia para cálculos biliares sintomáticos	US$ 84.000
Transplante simultâneo de pâncreas-rim *versus* transplante isolado de rim em diabéticos tipo I com insuficiência renal em estádio terminal	US$ 280.000
Biópsia de próstata *versus* não biopsiar em homens com níveis anormalmente elevados de antígeno prostático específico (PSA), mas baixa probabilidade de câncer	Superado
Operação de derivação *versus* propranolol em pacientes cirróticos com varizes esofágicas não sangrantes	Superado

*"Economiza custos" indica que a intervenção custa menos e é mais eficaz do que a alternativa. "Superado" indica que a intervenção custa mais e é menos eficaz.

QALY, anos de vida ajustados pela qualidade.

De Chapman RH, Stone PW, Sandberg EA, et al: A comprehensive league table of cost-utility ratios and a sub-table of 'panel-worthy' studies. Med Decis Making 20:451-467, 2000.

função dos muitos interesses competitivos em jogo e das amplas implicações políticas que os estudos sobre qualidade cirúrgica podem gerar, a avaliação crítica objetiva desses estudos pode ser muito desafiadora e importante.

A pesquisa e a publicação na área de qualidade cirúrgica baseiam-se em métodos e fontes de dados semelhantes aos de outros tipos de estudos de resultado e estão, portanto, sujeitos a problemas potenciais semelhantes, incluindo acaso, viés e confundidores. Entretanto, nos estudos que tentam comparar qualidade cirúrgica global entre prestadores, o poder estatístico gera preocupação especial.

Como observado, o poder estatístico depende do tamanho adequado da amostra. Como, em geral, o prestador é a unidade de análise nos estudos sobre qualidade cirúrgica, os tamanhos da amostra em geral são limitados pelo volume cirúrgico do prestador. Os estudos que avaliam a qualidade da assistência entre prestadores são, portanto, particularmente suscetíveis aos erros do tipo II. Essa limitação é maior quando os resultados avaliados são eventos relativamente raros (p. ex., mortalidade cirúrgica).[36]

Como o ajuste de risco tem o efeito de diminuir ainda mais o poder estatístico, o seu emprego nos estudos sobre qualidade cirúrgica pode dificultar os esforços de mostrar diferenças entre prestadores de assistência cirúrgica, mesmo quando os tamanhos da amostra são relativamente grandes. Quando a assistência cirúrgica em estudo tem uma base extensa (*i.e.*, populações e procedimentos heterogêneos), o ajuste de risco é particularmente limitante, por precisar ser muito utilizado. Quando os prestadores não só cuidam de diferentes populações de pacientes, mas também prestam diferentes tipos de serviços cirúrgicos, as comparações dos resultados exigem ajuste tanto para a variedade de pacientes quanto para a variedade de procedimentos. Nestas circunstâncias, existe maior risco de não conseguir identificar os provedores de assistência cirúrgica que têm melhor ou pior desempenho do que os seus pares.

Os esforços para estudar a qualidade da assistência cirúrgica continuam evoluindo ante os desafios que surgem. Por exemplo, o NSQIP, antes limitado à avaliação da assistência cirúrgica aos veteranos, foi adaptado e validado para uso em populações extensas no setor privado.[37] Outros desenvolvimentos, como o envolvimento cooperativo das empresas operadoras de saúde, provavelmente levarão adiante esse importante campo pela aplicação de maiores recursos.[38] Em vista do crescimento e das amplas implicações destes esforços, torna-se cada vez mais importante a capacidade do cirurgião de avaliar com conhecimento e criticamente os estudos sobre qualidade cirúrgica.

Referências Selecionadas

Birkmeyer JD: Using administrative data for clinical research. In Souba WW, Wilmore DW (eds): Surgical Research. San Diego, Academic Press, 2002, p. 127-136.

Este capítulo proporciona uma ampla visão geral sobre os bancos de dados administrativos usados para pesquisa clínica, bem como uma descrição das potenciais armadilhas associadas a seu uso.

Dimick JB, Welch HG, Birkmeyer JD: Surgical mortality as an indicator of hospital mortality: The problem with small sample size. JAMA 292:847-851, 2004.

Este artigo ilustra de forma clara e convincente as armadilhas estatísticas de tentar usar as taxas de mortalidade para identificar os hospitais de melhor ou de pior qualidade.

Glantz AS: Primer of Biostatistics. New York, McGraw-Hill, 2002.

Esta cartilha popular apresenta os fundamentos da bioestatística, usa muitos exemplos da literatura médica e é escrita de uma maneira agradável e acessível para o leigo.

Gold M, Siegel JE, Russel LB, Weinstein MC: Cost-effectiveness in Health and Medicine. New York, Oxford University Press, 1996.

Este livro conciso e fácil de ler foi escrito por um painel de especialistas encarregados pelo Serviço de Saúde Pública dos Estados Unidos (U.S. Public Health Service) com a tarefa de criar diretrizes para a condução apropriada da análise de custo-benefício.

Iezzoni LI: The risks of risk adjustment. JAMA 278:1600-1607, 1997.

Este trabalho examina a história e as práticas atuais de ajuste de risco, com referência particular às implicações para a avaliação de qualidade entre os hospitais.

McDowell I, Newell C: Measuring Health: A Guide to Rating Scales and Questionnaires. New York, Oxford University Press, 1996.

Este livro descreve em detalhes uma ampla variedade de pesquisas baseadas no paciente e outros instrumentos de medida de saúde de uso comum na pesquisa de resultados clínicos.

Torrance GW: Utility approach to measure health-related quality of life. J Chronic Dis 40:593-603, 1987.

Este artigo de referência descreve o fundamento e o uso da avaliação de utilidades, uma técnica que mede a linha final da saúde da perspectiva do paciente: como os pacientes se sentem ou como avaliam o fato de viverem em um estado de saúde específico.

Ware JE Jr, Snow KK, Kosinski M, et al: SF-36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide. Boston, The Health Institute, New England Medical Center, 1993.

Esta publicação descreve em detalhes a mais generalizada e amplamente aceita ferramenta de avaliação da saúde — o *Medical Outcome Study* SF-36 — juntamente com uma visão geral dos escores de mensuração da saúde e sua interpretação.

Referências

1. Birkmeyer JD: Outcomes research and surgeons. Surgery 124:477-483, 1998.
2. Hannan EL, Kilburn H Jr, O'Donnell JF, et al: Adult open heart surgery in New York State. An analysis of risk factors and hospital mortality rates. JAMA 264:2768-2774, 1990.
3. Begg CB, Cramer LD, Hoskins WJ, Brennan MF: Impact of hospital volume on operative mortality for major cancer surgery. JAMA 280:1747-1751, 1998.
4. Porter GA, Soskolne CL, Yakimets WW, Newman SC: Surgeon-related factors and outcome in rectal cancer. Ann Surg 227:157-167, 1998.
5. Khuri SF: The NSQIP: A new frontier in surgery. Surgery 138: 837-842, 2005.
6. Flum DR, Fisher N, Thompson J, et al: Washington State's approach to variability in surgical processes/outcomes: Surgical Clinical Outcomes Assessment Program (SCOAP). Surgery 138:821-828, 2005.
7. Centers for Disease Control National Center for Health Statistics (February 2, 2005). National Survey of Ambulatory Surgery Description. Available from http://www.cdc.gov/nchs/about/major/hdasd/nsasdes.htm. Retrieved April 15, 2006.
8. Birkmeyer JD: Using administrative data for clinical research. In Souba WW, Wilmore DW (eds): Surgical Research. San Diego, CA, Academic Press, 2002, pp 127-136.
9. Iezzoni LI: Assessing quality using administrative data. Ann Intern Med 127:666-674, 1997.
10. Paul JE, Weis K, Epstein RA: Data bases for variations research. Med Care 31:S96-S102, 1993.
11. Mitchell JB, Bubolz T, Paul JE, et al: Using Medicare claims for outcomes research. Med Care 32:S38-S51, 1994.
12. Epstein MH: Guest alliance: Uses of state-level hospital discharge databases. J Am Health Inform Manage Assoc 63:32-39, 1992.

13. Gordon HS, Johnson ML, Wray NP, et al: Mortality after noncardiac surgery: Prediction from administrative versus clinical data. Med Care 43:159-167, 2005.
14. Glantz SA: Primer of Biostatistics. New York, McGraw-Hill, 2002.
15. Dimick JB, Diener-West M, Lipsett PA: Negative results of randomized clinical trials published in the surgical literature: Equivalency or error? Arch Surg 136:796-800, 2001.
16. Iezzoni LI, Ash AS, Shwartz M, et al: Predicting who dies depends on how severity measured: Implications for evaluating patient outcomes. Ann Intern Med 123:763-770, 1995.
17. Iezzoni LI: An introduction to risk adjustment. Am J Med Qual 11:S8-S11, 1996.
18. Iezzoni LI: The risks of risk adjustment. JAMA 278:1600-1607, 1997.
19. Concato J, Horwitz RI, Feinstein AR, et al: Problems of comorbidity in mortality after prostatectomy. JAMA 267:1077-1082, 1992.
20. Fisher ES, Whaley FS, Krushat WM, et al: The accuracy of Medicare's hospital claims data: Progress has been made, but problems remain. Am J Public Health 82:243-248, 1992.
21. Roos LL, Stranc L, James RC, Li J: Complications, comorbidities, and mortality: Improving classification and prediction. Health Serv Res 32:229-242, 1997.
22. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EVA, et al: Hospital volume and surgical mortality in the United States. N Engl J Med 346:1128-1137, 2002.
23. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study: Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. JAMA 273:1421-1428, 1995.
24. Wennberg DE, Lucas FL, Birkmeyer JD, et al: Variation in carotid endarterectomy mortality in the Medicare population: Trial hospitals, volume, and patient characteristics. JAMA 279:1278-1281, 1998.
25. McDowell I, Newell C. Measuring Health: A Guide to Rating Scales and Questionnaires, 2nd ed. New York, Oxford University Press, 1996.
26. Ware JE Jr, Snow KK, Kosinski M, et al: SF-36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide. Boston, The Health Institute, New England Medical Center, 1993.
27. Ware JE Jr, Kosinski M, Keller SD: A 12-Item Short-Form Health Survey: Construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. Med Care 34:220-233, 1996.
28. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, et al: Studies of illness in the aged: The index of ADL—a standardized measure of biological and psychosocial function. JAMA 185:914-919, 1963.
29. Melzack R, Casey K: Sensory, motivational, and central control determinants of pain: A new conceptual model. In Kenshalo D (ed): The Skin Senses. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1968, pp 423-443.
30. Torrance GW: Utility approach to measuring health-related quality of life. J Chronic Dis 40:593-603, 1987.
31. Pascoe G: Patient satisfaction in primary health care: A literature review and analysis. Eval Progam Plan 6:185-210, 1983.
32. Ware JE Jr, Snyder MK, Wright WR, et al: Defining and measuring patient satisfaction with medical care. Eval Program Plan 6:247-263, 1983.
33. Gold M, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC: Cost-effectiveness in Health and Medicine. New York, Oxford University Press, 1996.
34. Rosenthal MB, Fernandopulle R, Song HR, Landon B: Paying for quality: Providers' incentives for quality improvement. Health Aff 23:127-141, 2004.
35. Kahn J: HealthGrades: Playing doctor on the Web. Fortune 140(11):318, 1999.
36. Dimick JB, Welch HG, Birkmeyer JD: Surgical mortality as an indicator of hospital mortality: The problem with small sample size. JAMA 292:847-851, 2004.
37. Fink AS, Campbell DAJ, Mentzer RMJ, et al: The National Surgical Quality Improvement Program in non–Veterans Administration hospitals: Initial demonstration of feasibility. Ann Surg 236:344-353, 2002.
38. Birkmeyer NJ, Share D, Campbell DAJ, et al: Partnering with payers to improve surgical quality: The Michigan plan. Surgery 138:815-820, 2005.

11 CAPÍTULO

Segurança do Paciente Cirúrgico

R. Scott Jones, MD e Lawrence W. Way, MD

HISTÓRIA

Reações adversas e erros têm acompanhado o tratamento cirúrgico desde a antiguidade. O antigo Código de Hammurabi da Mesopotâmia (1795-1750 a.C.) já reconhecia os resultados cirúrgicos adversos e os erros cirúrgicos.[1] Ao longo dos séculos, o público e a profissão médica aceitaram os riscos associados à doença e ao seu tratamento cirúrgico. Durante o século XX, o atendimento à saúde tornou-se cada vez mais eficaz, mas também cada vez mais complexo, mais perigoso e mais sujeito a erros. Em virtude do conhecimento e da tecnologia contemporâneos, a sociedade moderna espera que o atendimento à saúde esteja livre de erros. Embora nenhum empreendimento humano esteja livre de erros, nem nunca venha a estar, o atendimento atual à saúde, incluindo o atendimento cirúrgico, tem muitas oportunidades para melhorar a sua segurança.

Brennan e colaboradores concentraram a atenção nos eventos adversos e na negligência médica em pacientes hospitalizados e definiram evento adverso como uma lesão causada pelo tratamento médico, que prolongou a hospitalização, causou incapacitação que persistiu até a alta, ou ambos.[2] A negligência consiste em prestar atendimento abaixo do padrão esperado dos médicos na sua comunidade.

O estudo que estes autores fizeram de 30.121 prontuários de pacientes selecionados aleatoriamente em 51 hospitais de atendimento de urgência no Estado de New York revelou a ocorrência de eventos adversos em 3,7% dos casos, sendo a negligência responsável por 27,6% desses resultados adversos. De todos os eventos adversos ocorridos, 70% causaram incapacitação por até 6 meses, 2,6% causaram incapacitação permanente e 13% resultaram em morte.[2] Uma publicação associada, feita por Leape e colaboradores, revelou que 19% dos eventos adversos envolviam complicações medicamentosas, 14% complicações da ferida e 13% estavam relacionados a complicações técnicas. Nesse estudo, 48% dos eventos adversos estavam associados a operações cirúrgicas. A maioria das vezes a negligência relacionou-se a percalços diagnósticos, a percalços terapêuticos não invasivos e a eventos ocorridos no Pronto-Socorro.[3]

Um outro estudo de Gawande e colaboradores concentrou-se nos eventos adversos cirúrgicos em uma revisão de 1992 de 15.000 altas hospitalares não psiquiátricas nos estados norte-americanos de Colorado e Utah. Os cuidados cirúrgicos causaram 66% de todos os eventos adversos nessa coorte. Ocorreram eventos adversos em 3% das operações e dos partos. Os pesquisadores consideraram que 54% dos eventos adversos cirúrgicos eram evitáveis. Oito tipos de operação apresentaram alto risco de eventos adversos evitáveis. Os eventos adversos cirúrgicos associaram-se a 5,6% de mortalidade e responderam por 12,2% dos óbitos hospitalares. Complicações relacionadas à técnica cirúrgica, infecções da ferida e sangramento pós-operatório causaram quase a metade de todos os eventos cirúrgicos adversos.[4]

Para reduzir os erros cirúrgicos é necessário conhecer os vários tipos de locais envolvidos. No que se refere aos locais, a sala de operações é o local de mais alto risco para erros cirúrgicos, seguida pela unidade de terapia intensiva (UTI) cirúrgica, pela enfermaria, pelos locais de atendimento ambulatorial e, por fim, pelos consultórios médicos. O pronto-socorro é um ambiente de risco muito alto para erros. Uma vez que grande parte dos erros cirúrgicos, especialmente os erros graves, resulta do atendimento na sala de operações, os esforços para melhorar a segurança devem concentrar-se nos cuidados prestados no centro cirúrgico. As áreas de alto risco têm as seguintes características: vários indivíduos envolvidos no atendimento de pacientes individuais, alta acuidade, múltiplas distrações e interrupções, necessidade de decisões rápidas, margens estreitas de segurança, alto volume e fluxo imprevisível de pacientes, obstáculos de comunicação e um ambiente de ensino.[5]

As operações mais comuns possuem níveis diferentes de eventos adversos que variam de 4,4% na histerectomia até 18,9% na correção de um aneurisma de aorta abdominal. Oito tipos de operação têm alto risco de eventos adversos evitáveis: enxerto vascular de membros inferiores (11,0%), correção de aneurisma de aorta abdominal (8,1%), ressecção de cólon (5,9%), revascularização de miocárdio/operação de válvula (4,7%), ressecção transuretral de próstata (3,9%), colecistectomia (3,0%), histerectomia

(2,8%) e apendicectomia (1,5%). Os erros graves tendem a ocorrer nas salas de operação, nas UTIs e no pronto-socorro.[4] O Quadro 11-1 apresenta os tipos de erros descritos por Leape e colaboradores.[6] Às vezes, os cirurgiões resumem esses erros como: erros de diagnóstico, erros de técnica e erros de avaliação.

O PROBLEMA DA SEGURANÇA DO PACIENTE

O Instituto de Medicina (IOM, Institute of Medicine) dos Estados Unidos fez um estudo abrangente sobre erros médicos e segurança no atendimento à saúde. No seu relatório *To Err Is Human, Building a Safer Health System*,[7] (Errar é Humano, Construindo um Sistema de Saúde mais Seguro), o IOM definiu segurança como a ausência de lesão acidental. Ele define erro como falha em concluir uma ação planejada da forma pretendida ou como o uso de um plano errado para atingir um objetivo. A razão mostra que os erros dependem de dois tipos de falha: ou a ação correta não ocorre como se pretendia (erro de execução) ou a ação originalmente pretendida não está correta (erro de planejamento). Nem todos os erros causam dano. Os grandes sistemas falham porque múltiplas falhas, reconhecidas ou não, ocorrem simultaneamente, causando um acidente. Um acidente danifica o sistema e atrapalha o resultado desse sistema.[8]

Em todos os empreendimentos humanos existe um risco constante de ocorrerem erros. Sistemas complexos podem sofrer erros ativos ou erros latentes. Os erros ativos ocorrem no momento do atendimento e o pessoal envolvido reconhece os erros ativos quase imediatamente. A razão chama a isso de ponta afiada. Na ponta romba, os erros latentes ocorrem longe do momento do atendimento e incluem falha de projeto, instalação incorreta, falta de manutenção, decisões gerenciais ruins e organizações mal estruturadas.[8] Na ponta afiada, as pessoas que prestam o atendimento – cirurgiões, anestesiologistas, enfermeiros e técnicos – estão diretamente envolvidas no processo de risco junto do paciente. A ponta romba afeta a segurança do sistema, com as suas restrições e seus recursos alocados aos que prestam o atendimento na ponta afiada. A ponta romba inclui as agências reguladoras governamentais, os administradores hospitalares, os supervisores de enfermagem e as companhias de seguros.[9]

A extrapolação dos estudos feitos em Nova York e em Utah/Colorado sugere que de 44.000 a 98.000 pacientes internados em hospitais morram por ano em decorrência de erros médicos, o que transforma os erros médicos na oitava causa de morte nos Estados Unidos, com um custo nacional total de US$ 17 a US$ 29 bilhões. Temos a oportunidade não só de prevenir as mortes e o sofrimento, mas também de reduzir substancialmente a carga do custo nacional do atendimento à saúde.[4,7,10] Esses estudos trataram do atendimento cirúrgico ao paciente internado, e os centros de cirurgia ambulatorial e as operações feitas em consultório não foram avaliados.

De acordo com os últimos dados do National Center for Health Statistics, em 1996 foram feitos nos Estados Unidos 40,3 milhões de procedimentos cirúrgicos em pacientes internados, seguidos de perto por 31,5 milhões de procedimentos ambulatoriais.[11,12] Uma grande proporção de operações é executada em centros de cirurgia ambulatorial ou nos consultórios dos cirurgiões. Isto merece atenção especial, porque os procedimentos executados em consultórios médicos não regulamentados têm um risco dez vezes maior de eventos adversos e de mortalidade do que os procedimentos realizados em instalações certificadas.[13]

Esses estudos documentam eventos adversos e negligência no atendimento hospitalar e, em especial, no atendimento cirúrgico prestado tanto em ambiente hospitalar quanto ambulatorial. E o mais importante é que temos boas razões para acreditar que modificações de comportamento ao longo de toda a cadeia de atendimento à saúde podem prevenir mais da metade dos eventos adversos cirúrgicos. O relatório *To Err is Human* recebeu amplo reconhecimento entre políticos, homens de negócios, público em geral e classe médica. Ele inspirou financiamento substancial do governo para a melhoria da segurança no atendimento à saúde, organização de comitês, programas educacionais e publicações – um esforço extraordinário. Entretanto, nos 15 anos que se passaram deste a publicação histórica de Brennan e nos 7 anos desde a publicação de *To Err is Human*, não apareceu nenhuma evidência confiável que sugira que o atendimento à saúde em geral e o atendimento cirúrgico em particular se tenham tornado mais seguros.

E qual seria a explicação para isso? Talvez a nossa profissão não tenha assumido a sua responsabilidade na proteção dos interesses do doente. Isso acontece, em parte, porque a nossa profissão falha em compreender os erros e como e por que eles ocorrem. Para corrigir este problema, é necessário incorporar a compreensão da segurança na mente de todos os cirurgiões. Estas questões e afirmações revelam um paradoxo digno de nota. Por causa dos altos riscos associados ao atendimento cirúrgico, os cirurgiões dedicam uma grande parte de sua energia profissional para evitar erros, eventos adversos e complicações. Esse esforço começa no primeiro dia da residência em cirurgia.

O sociólogo Charles Bosk forneceu uma análise detalhada e erudita desse tópico em seu livro *Forgive and Remember: Managing Medical Failure*, fruto de uma pesquisa muito cuidadosa. Este estudo, publicado em 1979, não teve nenhum impacto nos erros cirúrgicos. Por que não? Ele documentou claramente os admiráveis atributos profissionais, técnicos, morais, éticos e pessoais e a dedicação de cirurgiões e de residentes de cirurgia de um departamento de cirurgia acadêmico de elite. O livro também

Quadro 11-1 Tipos de Erros

Diagnóstico

Erro ou atraso no diagnóstico
Não fazer os exames indicados
Uso de exames ou terapia desatualizados
Falha em agir de acordo com os resultados da monitorização ou dos exames

Tratamento

Erro na realização de uma operação, procedimento ou exame
Erro na aplicação do tratamento
Erro na dose ou no método de uso de um medicamento
Atraso evitável no tratamento ou na resposta a um resultado de exame anormal
Tratamento inadequado (não indicado)

Prevenção

Não oferecer tratamento profilático
Monitorização ou seguimento de tratamento inadequados

Outros

Falha de comunicação
Falha de equipamento
Outra falha do sistema

Adaptado de Leape L, Lawthers AG, Brennan TA, et al: Preventing medical injury. Qual Rev Bull 19(5):144-149, 1993.

documentou uma hierarquia rígida de superchefes autônomos que promoviam o desdém pelos dados de resultados, pelos estudos clínicos e pelo pensamento científico.[14]

> Em geral, os cirurgiões acreditavam que a única proteção para os pacientes, a única garantia de atendimento de alta qualidade, era o padrão pessoal do cirurgião individual de atenção aos detalhes, a honestidade e o treinamento adequado. Eles aproveitavam todas as oportunidades para instilar nos residentes os valores profissionais apropriados e modelar a conduta profissional apropriada. Ao mesmo tempo, não faziam quase nada para inculcar um senso de responsabilidade corporativa ou coletiva pelos resultados. Os padrões de avaliação e de vigilância sugeriam a hipertrofia da responsabilidade individual pelos resultados e a atrofia da responsabilidade coletiva. Esse padrão reforçava e refletia os valores da autonomia pessoal e a superioridade do julgamento clínico sobre o científico.[15(p168)]

Certamente, a intervenção cirúrgica segura requer cirurgiões bem-informados, habilitados, dedicados, conscienciosos, honestos e confiáveis e muito mais (Quadro 11-2). A operação segura exige trabalho em equipe entre todos os profissionais de saúde, que interajam efetivamente com outros profissionais ligados à área de saúde e com os recursos físicos disponíveis para formar organizações responsáveis e altamente confiáveis. Organizações altamente confiáveis desenvolvem a chamada abordagem de sistemas para compreender os erros ou acidentes e servir de base para a tomada de decisões no complexo atendimento à saúde. Tais organizações criam um fluxo aberto de informações, aprendem a eliminar a cultura da culpa e, além disso, constroem parcerias entre os envolvidos no atendimento à saúde, para resolver diferenças e colaborar em objetivos comuns. De acordo com Woods,

> Organizações altamente confiáveis criaram segurança antecipando e planejando para eventos não esperados e surpresas futuras. Essas organizações não consideraram sucessos passados como motivo de confiança. Em vez disso, elas continuaram a investir na antecipação do potencial de insucesso, que está sempre mudando, por causa da compreensão profundamente arraigada de que a sua base de conhecimento era frágil, face aos perigos inerentes ao seu trabalho e às alterações onipresentes em seu ambiente. Segurança, para essas organizações, não era uma mercadoria, mas um valor que exigia reforço e investimento contínuos. As atividades de aprendizagem no centro desse processo dependem do fluxo aberto de informações sobre o potencial de insucesso, que está sempre mudando.[16(p690)]

Nos Estados Unidos, o atendimento à saúde não possui as características de uma organização de alto desempenho. A profissão médica continua sendo um setor provinciano, que opera sob a direção de corporações poderosas e de um governo poderoso. Um sistema seguro de atendimento à saúde exigirá o realinhamento de todos os profissionais de saúde em uma organização de alto desempenho, com uma infraestrutura definida.

W. Edwards Deming, um estudioso respeitado no campo de controle de qualidade, declarou "Aprendemos a viver em um mundo de erros e de produtos defeituosos, como se eles fossem necessários à vida. Já é tempo de desenvolvermos uma nova filosofia na América."[17]

Deming estabeleceu 14 pontos para a gestão na indústria ou no comércio. Esses pontos e o programa de Deming contribuíram para a melhoria de bens e de serviços na indústria em todo o mundo.[18] Embora os pontos de Deming visassem a qualidade, acreditamos que eles podem ser aplicados para melhorar a segurança no atendimento cirúrgico. Seis desses pontos, modificados para se aplicarem ao atendimento cirúrgico, podem servir de base ou de princípio de orientação para as discussões a seguir neste capítulo:

1. Escolher líderes que tenham como principal prioridade ajudar as pessoas que supervisionam e melhorar os serviços que essas pessoas prestam.
2. Romper as barreiras entre departamentos e especialidades, de modo que cada profissional que cuida de um paciente seja parte de uma equipe e seja capaz de prever problemas que possam aparecer no decorrer do tratamento.
3. Afastar o medo para que todos possam efetivamente trabalhar em parceria.
4. Estabelecer o treinamento de segurança no trabalho usando uma abordagem baseada na prática, para o aprendizado ao longo de toda a vida.
5. Instituir um programa vigoroso de educação e autoaperfeiçoamento.
6. Envolver todos os que trabalham na instituição ou no consultório para fazer essa transformação. A transformação é uma tarefa de todos.[19]

Quadro 11-2 Características de Segurança

- Sistemas, não pessoas, fazem a segurança.
- Projetos para segurança exigem compreensão detalhada do trabalho técnico.
- A segurança é dinâmica, não estática; ela deve ser constantemente renegociada.
- As concessões comprometem a essência da segurança.
- O acréscimo de complexidade (p. ex., tecnologia) pode comprometer a segurança.
- As pessoas estão constantemente criando segurança.

Adaptado de Cook RJ, O'Connor M, Reader M, et al: Operating at the sharp end: The human factors of complex technical work and its implications for patient safety. In Manuel BM, Nora P (eds): Surgical Patient Safety. Chicago, American College of Surgeons, 2004, pp. 19-30.

A CIÊNCIA DA SEGURANÇA E OS SISTEMAS COGNITIVOS CONJUNTOS

Durante as três últimas décadas, os psicólogos cognitivos e os engenheiros de sistemas que atuam na indústria examinaram detalhadamente o problema dos erros e revelaram que a maioria deles ocorre como resultado de falhas nos sistemas. Podemos aplicar o conhecimento desses profissionais e os princípios que definiram para melhorar a segurança cirúrgica. Um sistema é um arranjo de componentes, pessoas e funções organizado e gerido para levar a cabo tarefas ou objetivos (Quadro 11-3). Hollnagel e Woods definem sistema cognitivo como aquele que consegue modificar seu comportamento com base na experiência para atingir objetivos antientrópicos específicos. Entropia é a quantidade de energia em um sistema que não pode ser usada para produzir trabalho ou, visto de outro modo, o grau de desordem de um sistema. Alguns sistemas, chamados *sistemas cognitivos*, conseguem manter a ordem na presença de rupturas. Assim, um sistema cognitivo conjunto (JCS, *joint cognitive system*) consegue controlar o que faz e é definido pelo que faz. Um sistema cognitivo tem duas ou mais partes, cada uma delas podendo afetar as demais e a maneira como cada parte se comporta depende em grande parte de, pelo menos, uma das outras partes.[20]

Algumas rupturas no sistema permitem a ocorrência de erros. Os estudiosos questionam a noção de *erro humano*. O erro humano pode ser uma racionalização do *post hoc* (o que vem antes é causa do que vem depois) que se origina do pressuposto

Quadro 11-3 Sistemas

Um sistema tem duas ou mais partes e as seguintes características:

- Ele tem uma função ou finalidade.
- Cada parte pode afetar as outras partes.
- Subconjuntos das partes do sistema podem funcionar isoladamente, mas não podem executar todas as tarefas do sistema.
- A função de qualquer parte depende de, pelo menos, uma outra parte.
- Em sistemas grandes e complexos, certos eventos não podem ser atribuídos a nenhuma das partes isoladamente.

Adaptado de Hollnagel E, Woods DD: Joint Cognitive Systems: Foundations of Cognitive Systems Engineering. Boca Raton, Fl, Taylor & Francis, 2005.

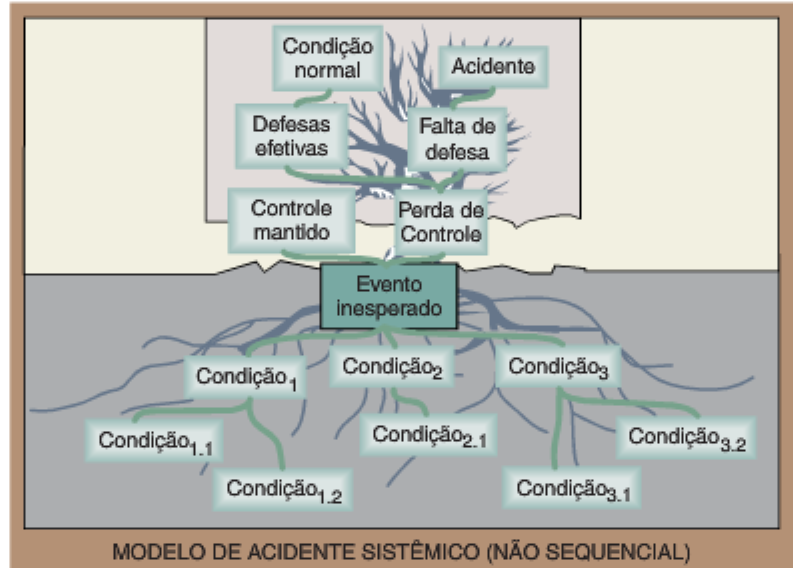


Figura 11-1 **Este modelo de acidente de Hollnagel, que focaliza o exame do sistema, fornece uma maior probabilidade de melhorar a segurança que os modelos sequenciais de acidentes.** (De Hollnagel E: Barriers and Accident Prevention. Aldershot, UK, Ashgate, 2004).

de que todos os efeitos devem ter causas.[20,21] Embora não haja erros médicos, muitos erros ocorrem em contextos médicos. Podemos antever a probabilidade de erros, mas não quando ocorrem. Erros não detectados ou não interrompidos levam a acidentes e, talvez, a lesões. A engenharia de sistemas cognitivos (CSE, *cognitive systems engineering)* afirma que não se pode entender por que alguma coisa falha sem primeiro compreender por que ela geralmente funciona bem. Os esforços para tornar o trabalho seguro devem começar pela compreensão da variabilidade normal do desempenho humano e dos sistemas, em vez de começar pelos supostos mecanismos de erro.

De acordo com o pensamento convencional, os sistemas complexos falham quando múltiplas falhas pequenas, chamadas de *erros latentes,* se juntam para permitir um acidente. Este modelo de acidente chamado de queijo suíço está sendo cada vez mais criticado porque é excessivamente linear, os defeitos são com mais frequência transitórios e o processo como um todo é mais dinâmico do que o modelo sugere. Modelos de acidentes sequenciais levam, inevitavelmente, a uma causa de raiz, que é a base para a análise da causa de raiz. A busca dessa causa, muitas vezes humana, tende a perpetuar o desfecho de culpar a pessoa. Ela também pode sugerir, incorretamente, que a eliminação da causa de raiz solucionará o problema. Revisões feitas após acidentes em geral identificam o erro humano como a chamada causa da falha, por causa do viés da visão retrospectiva. Isto é, o conhecimento do desfecho fez a falha parecer previsível, quando ela não foi prevista e não era previsível. O trabalho de Hollnagel revela que investigações abrangentes e detalhadas geralmente descobrem múltiplos fatores paralelos levando ao evento que no início foi considerado a causa de raiz (Fig. 11-1). Este modelo concentra-se no exame do sistema e tem maior probabilidade de melhorar a segurança do que os outros modelos. Culpar uma pessoa tem um histórico insatisfatório de aperfeiçoamento da segurança, pois deixa sem correção o sistema defeituoso.[22]

A engenharia de sistemas cognitivos (CSE) trata dos seguintes temas:

1. Como as pessoas convivem com a complexidade gerada pelo desenvolvimento tecnológico e sociotécnico.
2. Como as pessoas usam equipamentos em seu trabalho.
3. Como os seres humanos e os equipamentos formam um sistema cognitivo conjunto (JCS), para focar em como os seres humanos e a tecnologia trabalham juntos de maneira eficaz.

Assim, um JCS consiste em interações humanas e tecnológicas intencionais. Esse sistema pode reconhecer problemas e compreender eventos dentro do contexto da sua ocorrência. O funcionamento apropriado do sistema exige controle de processos e de eventos e a perda do controle ou a perda da capacidade de resolver aberrações no funcionamento causa instabilidade no sistema. Um JCS consegue lidar melhor com eventos inesperados quando eles não são frequentes. A capacidade de um JCS lidar com e controlar a complexidade depende do grau de ordenação ou de previsibilidade, tempo disponível, conhecimento, competência e recursos.

Um JCS pode modificar o seu comportamento com base na experiência para atingir os seus objetivos de maneira efetiva. Ele pode controlar o que faz. A engenharia de sistemas cognitivos (CSE) tem a ver com o JCS nos seguintes aspectos:

1. O funcionamento é complexo.
2. O artefato (ou seja, maquinaria, equipamento, paciente) funciona de maneira imprevisível.
3. O artefato tem um processo dinâmico (ou seja, muda com o tempo).

A CSE reconhece outros aspectos importantes de um JCS:

1. O conhecimento está distribuído entre todos os participantes do sistema, de modo que a cooperação e a coordenação podem tornar-se onipresentes.
2. O desenvolvimento tecnológico em franco crescimento leva a mais dados, opções, modos, *displays* e afins, assim como, por fim, a maior complexidade.
3. O aumento da complexidade do sistema leva a falhas, atualmente denominadas *erro humano*.

Só a cooperação e a congruência dos participantes permite o controle e o funcionamento uniforme de um sistema cognitivo conjunto. A eficácia do sistema afeta a capacidade de rendimento, a eficiência, a qualidade, a segurança e a cultura da organização.[20]

Em hospitais muito ocupados, as equipes cirúrgicas devem, com frequência, lidar com obstáculos ao fluxo regular de pacientes para entrar e passar em seu sistema. Cada componente individual do sistema, como a UTI, com capacidade máxima ocupada, exigirá gestão complementar dessa unidade. Com frequência, outra unidade hospitalar pode permitir a continuidade do fluxo, por exemplo, mantendo um paciente na sala de

recuperação até que haja um leito de UTI disponível. Quando mais unidades complementares atingem a sua capacidade, a gestão do sistema torna-se cada vez mais difícil. Os engenheiros de sistemas cognitivos cunharam a expressão *tight coupling* (acoplamento sem folga) para descrever a falta de redundância entre os componentes de um sistema.

O acoplamento sem folga (*tight coupling*) liga as partes do sistema de maneira tão rígida que as ações em um local são imediatamente transmitidas para todos os demais. A capacidade de fazer previsão e o controle ficam mais difíceis e os acidentes aumentam. O *tigh coupling* promove erros. Os exemplos do dia a dia desse acoplamento sem folga incluem falta de leitos no hospital, falta de leitos na UTI, equipe de enfermagem inadequada, programação sobrecarregada do centro cirúrgico, falta de instrumentos cirúrgicos, atraso nos procedimentos, falta de pessoal para os procedimentos no centro cirúrgico, filas extensas para as operações, cirurgia eletiva em horários fora do expediente e filas extensas para consultas de rotina para pacientes de ambulatório. O *tigh coupling* resulta da falha em reconhecer os limites de produção que combinem com a capacidade de produção. Com todas as unidades com a sua capacidade preenchida, ou com *tigh coupling* máximo, os eventos que ocorrem em uma unidade hospitalar afetam o funcionamento de todas as outras unidades do sistema. Cook e Rasmussen chamaram essa situação de *encalhe* (*going solid*). O encalhe leva a situações que são ao mesmo tempo perigosas e difíceis de controlar. Embora não cause diretamente acidentes, o encalhe aumenta a probabilidade de eles ocorrerem e a dificuldade de controlá-los e torna a recuperação mais complicada. Por sua vez, embora o encalhe possa ser difícil de gerenciar, ele pode aumentar consideravelmente o desempenho financeiro do hospital. O fato de os acidentes não aumentarem quando os sistemas de saúde ficam acoplados sem folga (*tigh coupling*) ou encalhados (*go solid*) é um tributo aos profissionais de saúde que utilizam conhecimento, habilidade técnica, capacidade de julgamento, dedicação e compromisso na ponta afiada (linha de frente).[23]

O espaço de operação de um sistema cirúrgico está confinado a três limites: o limite do risco de falha econômica, o limite do risco de carga de trabalho inaceitável e o limite do desempenho aceitável (sem acidentes). Consequentemente, o aumento da pressão econômica e da pressão da carga de trabalho pode perturbar o limite de desempenho aceitável de modo a aumentar o risco de acidentes (Fig. 11-2). Organizações altamente confiáveis desenvolvem a compreensão exata, precisa e compartilhada do equilíbrio entre os limites econômico, de carga de trabalho e de desempenho. Já as organizações com baixo nível de confiabilidade apresentam compreensão defeituosa, imprecisa e divergente desses limites. Organizações altamente confiáveis com frequência antecipam os acidentes, enquanto as organizações pouco confiáveis são, com frequência, surpreendidas por eles. A complexidade crescente dos sistemas com acoplamento sem folga torna o comportamento do sistema imprevisível e aumenta o risco de acidentes. Entretanto, o acoplamento sem folga ganha em eficiência e economia. Falhas no sistema de acoplamento sem folga já levaram, por exemplo, a interrupções de energia elétrica em larga escala.[23]

Figura 11-2 **O modelo dinâmico de segurança de Rasmussen, como ilustrado por Cook e Rasmussen, descreve a relação entre carga de trabalho, limites econômicos e limites de risco de acidentes. O modelo sugere que o aumento da carga de trabalho ou da pressão econômica aumenta o potencial para acidentes. Além disso, a pressão para se evitar acidentes exerce pressão de volta sobre a carga de trabalho e sobre os limites econômicos.** De Cook R, Rasmussen J: "Going solid": A model of system dynamics and consequences for patient safety. Qual Saf Health Care 14:130-134, 2005).

SISTEMAS CIRÚRGICOS MAIS SEGUROS

Os serviços cirúrgicos representam sistemas cognitivos conjuntos sensíveis ao aperfeiçoamento da eficácia, da eficiência e da segurança, com práticas de gestão orientadas e liderança profissional. O aperfeiçoamento da segurança cirúrgica, particularmente da segurança no centro cirúrgico, exige que os cirurgiões assumam sua responsabilidade de liderar o sistema cognitivo conjunto cirúrgico. Atualmente, muitos cirurgiões lideram esforços para melhorar a segurança cirúrgica. Os parágrafos a seguir descrevem alguns desses esforços e delineiam outras oportunidades para prevenir eventos adversos, erros e acidentes.

Desenvolvimento da Equipe

Os sistemas incluem pessoas que trabalham com equipamentos para atingir objetivos: equipes. Consequentemente, a avaliação de sistemas de atendimento começa com o exame das pessoas que, no sistema, formam a equipe. No campo do atendimento cirúrgico, a equipe inclui cirurgiões, anestesiologistas, anestesistas, enfermeiros, pessoal auxiliar da área de saúde e administradores. Para trabalhar de forma efetiva em equipes cirúrgicas, as pessoas precisam ter competência, proficiência, aprendizagem contínua e desenvolvimento de habilidades. A competência diz respeito às habilidades cognitivas e ao conhecimento exigido para a prática de uma profissão. A proficiência é a habilidade de executar uma tarefa em um nível e com um resultado coerentemente ótimo. Aprendizagem é a aquisição de novos conhecimentos. A manutenção da competência e da proficiência cirúrgicas exige um processo de longo prazo, talvez interminável, que começa com a seleção de *trainees*. Uma vez que alguns indivíduos aprendem e adquirem habilidades mais rapidamente do que outros, o processo de treinamento deve ter avaliações contínuas, objetivas e padronizadas do conhecimento e das habilidades técnicas. Esses processos devem então continuar além do período de treinamento, durante a prática profissional contínua, para fazer avaliação contínua dos cirurgiões formados para revalidação e recertificação. Os profissionais que praticam a cirurgia, de todas as disciplinas, precisam de oportunidades para a aquisição contínua de novos conhecimentos e de novas habilidades técnicas. Por causa do volume rapidamente crescente de novos conhecimentos e de novas tecnologias, a aprendizagem e o desenvolvimento de novas habilidades assumem importância cada vez maior na manutenção da segurança do paciente.[24]

Os profissionais da área cirúrgica precisam de uma avaliação confiável de desempenho na forma de dados de resultados regularmente apresentados como taxas de morbidade, taxas de mortalidade, taxas de curas e avaliações da qualidade de vida dos pacientes após a intervenção cirúrgica. Além disso, algum sistema de análise e avaliação de relatórios anônimos de incidentes, erros e acidentes pode promover a segurança na prática cirúrgica. O Congresso americano promulgou leis que permitem a coleta desses dados sem o risco da divulgação legal. A Agency for Healthcare Research and Quality está desenvolvendo regulamentos federais para permitir que as organizações de atendimento à saúde formem organizações de segurança do paciente com o intuito de examinar dados sobre erros médicos e acidentes.

Os cirurgiões têm responsabilidade especial de promover a segurança fornecendo a liderança às equipes cirúrgicas. Os cirurgiões líderes devem ter experiência e volume cirúrgico suficientes para manter um nível elevado de proficiência. Um cirurgião líder que compreende o sistema implementará uma boa gestão da equipe e promoverá o melhor desempenho possível de todos os profissionais envolvidos, concentrando-se nos interesses do paciente. Liderança exige a presença física do cirurgião na sala de operações.

Um sistema cirúrgico orientado para a segurança deve incluir medidas para identificar os membros da equipe com problemas, incluindo cirurgiões, anestesiologistas, anestesistas, enfermeiros, profissionais auxiliares da área de saúde auxiliares e administradores. Esses problemas são raros, mas, quando ocorrem, podem representar um risco para a segurança do paciente. No passado, a nossa profissão não tratou desta questão tão bem como deve tratar no futuro. Os líderes da equipe devem desenvolver mecanismos para reconhecer os membros que estão com problema. Esses problemas podem ser uso de drogas, doença mental e doença física. Além disso, o reconhecimento e a correção da queda da competência e da proficiência devem promover a segurança. As equipes também devem reconhecer e corrigir problemas de comportamento que estejam causando distúrbios no local de trabalho. Os profissionais que não conseguem trabalhar de forma efetiva com os outros, ou que se mostram abusivos em relação aos demais, incluindo pessoal e pacientes, devem ser submetidos a reabilitação. Os líderes institucionais ou da equipe devem identificar desde o início os membros-problema da equipe e tomar as medidas corretivas no momento oportuno. Um sistema de responsabilidade profissional deve ser objetivo e baseado em dados; deve ser justo e valer para todos os envolvidos no sistema, e deve responder com o tratamento imediato e efetivo com o objetivo de permitir que todos continuem na prática profissional.[25]

Cirurgiões, anestesiologistas, enfermeiros e pessoal auxiliar da área de saúde reconhecem a importância do trabalho em equipe na sala de operações. Em muitas operações, os patologistas desempenham papel crucial na intervenção cirúrgica segura e efetiva e na condução tranquila dos procedimentos cirúrgicos. Uma sala de operações de alto desempenho exige boa comunicação entre todos os membros da equipe cirúrgica, pois as falhas de comunicação podem levar a erros, eventos adversos e acidentes que comprometem a segurança do paciente. O treinamento da equipe médica pode melhorar a comunicação na sala de operações. As equipes da sala de operações podem usar os princípios de gestão de recursos de tripulação (CRM, *crew resource management*) para melhorar a comunicação e a segurança do paciente. Os princípios CRM incluem instrução didática, participação interativa, desempenho de papéis (*role-playing*), filmes de treinamento e vinhetas clínicas. Awad e colaboradores investigaram CRM quantitativamente e concluíram, "O treinamento da equipe médica usando os princípios CRM pode melhorar a comunicação na sala de operações, assegurando um ambiente mais seguro que leva a redução dos eventos adversos."[26(p773)]

Proteção contra Lacunas

Cook e colaboradores introduziram o conceito útil de lacunas e reconheceram que elas criam oportunidades para erros e acidentes.[27] Lacunas, ou descontinuidades, podem levar a perda de informação, perda de *momentum*, ou interrupções no atendimento. Felizmente, as lacunas raras vezes resultam em falhas ou causam erros por que enfermeiros, técnicos, escriturários ou médicos antecipam, identificam e preenchem a maioria delas.

Os limites organizacionais, as mudanças na autoridade ou responsabilidade, os diferentes papéis dos profissionais e as divisões do trabalho geram lacunas. Por exemplo, trocas de plantão, transferência de pacientes para unidades diferentes dentro de um hospital, transferência de pacientes entre hospitais, alta para um centro de reabilitação e alta para casa geram lacunas no atendimento. As lacunas podem ocorrer nas atividades de um único profissional, por exemplo, quando uma enfermeira divide a sua atenção entre dois ou mais pacientes. A alteração organizacional ou a introdução de nova

tecnologia podem causar novas lacunas ou romper as ligações que preenchem lacunas estabelecidas. A complexidade do sistema cria lacunas no atendimento e informações podem ser perdidas. Toda a transição no atendimento constitui uma lacuna. A fragmentação cada vez maior do atendimento médico gera mais lacunas. Rotinas estruturadas de transferência e listas de verificação podem diminuir a perda de informações nessas lacunas. Pode ocorrer uma dúzia ou mais de lacunas ou transferências entre avaliação na clínica, internação na unidade cirúrgica, sala de operações, sala de recuperação, UTI, enfermaria cirúrgica e alta do hospital. Cada lacuna exige uma transferência.

As rotinas de transferência podem incluir a leitura de volta de ordens e instruções, a revisão frente a frente de informações clínicas ou a transferência de recursos de tecnologia da informação. Listas de verificação e ordens padronizadas também podem minimizar a perda de informações nas transferências. As listas de verificação podem simplificar o planejamento pré-operatório, a programação da sala de operações, a programação de internação, as instruções para a noite anterior à intervenção cirúrgica, os detalhes pré-operatórios (resumo) e os cuidados pós-operatórios (Fig. 11-3). Um sistema pode aplicar padronização para a internação e as ordens pré-operatórias, as ordens pós-operatórias, as ordens de transição, as ordens de alta e instruções de alta. Diretrizes, fluxogramas clínicos, protocolos e algoritmos também podem facilitar o preenchimento de lacunas. Todos estes artefatos de transição de lacunas facilitam a rotina e a ação necessária nas lacunas do sistema e podem ser adaptados para cada paciente e são eficazes, baratos, exigem pouca tecnologia e são eficientes.[27]

Joint Commission for Accreditation of Health-care Organizations (JCAHO), o American College of Surgeons (ACS), e o Veterans Administration Health System (VAHS) recomendam processos para revisão pré-operatória para promover a segurança e eliminar erros na identificação de pacientes e de sítios cirúrgicos, assim como outras considerações importantes.[28-30] ACS, JCAHO e VAHS endossam um *briefing* pré-operatório ou *time-out* (intervalo) antes de cada procedimento cirúrgico. O Quadro 11-4 mostra as recomendações da JCAHO para esse procedimento de *time-out*. Esse guia estipula tópicos essenciais para discussão pré-operatória por todos os membros da equipe cirúrgica e uma lista de verificação para checar se todo o pessoal, todo o equipamento necessário e todos os processos necessários tenham sido completados ou estejam disponíveis, antes de se fazer a incisão ou iniciar o procedimento. O desenvolvimento de um guia de *briefing* pré-operatório e das listas de verificação correspondentes pode ter início no primeiro encontro do paciente com a equipe cirúrgica. Esse primeiro encontro pode iniciar um processo interativo que produz uma

Check-list Pré-operatório – Cirurgia Geral
(A ser Preenchida pelo Residente Chefe no Dia Anterior à Operação)

Paciente: ____________ Data da Operação:

Operação: ____________ Atendente: ____________

1. História e Exame Físico disponíveis do ambulatório ☐
2. Registros de consultório disponíveis ☐
3. Consentimento informado ☐
4. Consentimento informado para transfusão de sangue ☐
5. Radiografias pertinentes ☐
6. Radiografia de tórax, ECG e exames de laboratório pré-operatórios revisados ☐
7. Chapas externas examinadas na UCSF; sem divergências ☐
8. Resultados de consultas pré-operatórias revisados: recomendações executadas ☐
9. Formulário de Internação verificado quanto a outros detalhes ☐
10. Protocolo de beta-bloqueadores executado ☐
11. Regime de profilaxia para trombose venosa executado ☐
12. Antibióticos profiláticos definidos e solicitados ☐
13. Designações de residentes executadas ☐

Protocolos especiais:

13. Controle de glicose em diabéticos dependentes de insulina ☐
14. Pacientes em anticoagulação crônica ☐
15. Imunização para esplenectomia ☐

Colocar as iniciais no quadro ou escrever n/a se o item não se aplicar.

____
Assinado e verificado por Data

Figura 11-3 Listas de verificação como esta podem maximizar a comunicação efetiva em lacunas e durante as transferências ao longo do *continuum* do atendimento cirúrgico. (Cortesia do Department of Surgery, University of California, San Francisco.)

Quadro 11-4 *Time-Out* da JCAHO Imediatamente Antes do Início de um Procedimento

Deve ser feito no local onde o procedimento será executado, imediatamente antes do início do procedimento. Deve envolver toda a equipe da operação, usar comunicação ativa, ser documentado de forma resumida, como em uma lista de verificação (a organização deve determinar o tipo e o volume da documentação) e deve incluir, pelo menos, o seguinte:

- Identidade correta do paciente
- Sítio e lado corretos
- Acordo sobre o procedimento a ser executado
- Posição correta do paciente
- Disponibilidade dos implantes corretos e de qualquer equipamento especial ou de necessidades especiais

A organização deverá ter processos e sistemas funcionando para reconciliar diferenças nas respostas do pessoal envolvido durante o *time-out*

Adaptado da Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. Universal Protocol, 2006. Disponível em: http://jointcomission.org?:PatientSafety/UniversalProtocol. Acessado em 27 out., 2006.

Quadro 11-5 Objetivos da National Health Information Infrastructure

- Plataforma nacional para padronizações
- Confidencialidade
- Registros médicos eletrônicos
- Entrada computadorizada do pedido médico
- Prescrições eletrônicas
- Bancos de dados de melhoria da qualidade
- Repositórios das melhores evidências
- Apoio às decisões com ajuda do computador
- Alertas e sistemas de lembretes

Extraído do Department of Health and Human Services. National Health Information Infrastructure (NIIH 2002-2004), 2006. Disponível em: http://aspe.hhs.gov/sp/NHII/index.html. Acessado em 27 out., 2006.

lista de verificação para revisão pelos membros da equipe cirúrgica na noite anterior à operação, nos casos eletivos. O *time-out* pré-operatório na sala de operações verificará então todos os itens da lista. Depois da operação, os membros da equipe cirúrgica preencherão a lacuna entre a sala de operações e a sala de recuperação ou a UTI.

Aperfeiçoamentos na Tecnologia da Informação

Os governos federal e estaduais e todos os responsáveis pela indústria da saúde dão prioridade alta à aplicação da tecnologia da informação para aumentar a segurança e a qualidade dos serviços de saúde. Sob a liderança do Department of Health and Human Services (DHHS) dos Estados Unidos, 13 agências governamentais, organizações profissionais, fundações privadas, prestadores de serviços e empresas operadoras de saúde formaram uma organização, a National Health Information Infrastructure (NHII), para promover o desenvolvimento e a implementação de sistemas e programas de tecnologia da informação para dar suporte ao desenvolvimento de um sistema nacional de atendimento à saúde. O Quadro 11-5 apresenta as metas e os objetivos de um sistema nacional de tecnologia da informação em saúde. Essa tarefa exigirá liderança sem precedentes do governo, da indústria e das profissões da área de saúde. Além disso, o projeto enfrenta desafios financeiros substanciais. À medida que se for desenvolvendo com o tempo, essa infraestrutura nacional de informações em saúde melhorará, sem dúvida, a qualidade e a segurança do atendimento à saúde.[31] Entretanto, o setor de prestação de serviços de saúde deve introduzir inovações em tecnologia da informação com cuidado e deliberação, pois essa nova tecnologia poderá criar acoplamento mais rígido (*tighter coupling*, com menos folga) no sistema e criar desafios não previstos no controle do sistema e oportunidades de erros não antecipadas.[23]

Todavia, a entrada de ordens médicas por computador e a prescrição computadorizada prometem reduzir os erros médicos. A tecnologia da informação oferece múltiplas oportunidades para melhorar a segurança do paciente; por exemplo, sistemas computadorizados de visitas e saídas têm o potencial de melhorar a continuidade do atendimento e facilitar o preenchimento de lacunas. Van Eaton e associados, trabalhando em um centro médico acadêmico, desenvolveram um sistema computadorizado de visitas e saídas com base na web que armazena informações com segurança, baixa automaticamente os dados do paciente e imprime esses dados para visitas, saída e gabaritos para anotação de evolução. Os usuários autorizados podem acessar o sistema de qualquer computador do hospital ou de seu próprio. O computador centralizado permite que os residentes organizem listas de pacientes, registrem informações detalhadas de saída e compilem listas "para fazer". Os residentes podem acrescentar dados dos pacientes às listas de outras equipes quando estiverem em consulta ou verificação cruzada. O sistema produziu relatórios de saída e listas de visitas que incluíam dados clínicos e resultados de laboratório baixados dos sistemas de informações clínicas do hospital. Essa equipe avaliou o sistema em um estudo prospectivo e randomizado envolvendo seis serviços de cirurgia geral e oito serviços de medicina interna. O projeto foi motivado pela necessidade de ajudar os residentes a conviver com as limitações da semana de trabalho de 80 horas e foi bem-sucedido nesse objetivo, pois reduziu o tempo de visitas. Entretanto, o sistema também melhorou o atendimento ao paciente ao reduzir o número de pacientes perdidos nas visitas dos residentes e melhorou a continuidade do atendimento. Embora esse sistema tenha sido desenvolvido por um hospital-escola, o método e os princípios desenvolvidos devem funcionar em qualquer hospital.[32]

Estudos Observacionais de Sistemas Perioperatórios

A maioria dos esforços para melhorar a segurança cirúrgica baseou-se em revisões retrospectivas de registros de saúde, dados administrativos ou reclamações de práticas clínicas não satisfatórias. Estudos observacionais prospectivos recentes conduzidos no período perioperatório com foco especial nos eventos intraoperatórios forneceram nova percepção da segurança na sala de operações e revelaram oportunidades para melhorar a segurança cirúrgica. Uma vez que acidentes, eventos adversos e erros de consequência ocorrem durante ou após as operações, as observações na sala de operações podem fornecer muitas oportunidades para melhorar a segurança do paciente.[33] Christian e colaboradores organizaram uma equipe de pesquisa multidisciplinar de cirurgiões e de especialistas em fatores humanos experientes em investigar ambientes de trabalho de alto risco. Eles desenvolveram um esquema hierárquico de codificação para fatores de sistemas e fatores humanos para

cada observação. Anotaram, classificaram e registraram as observações de suas áreas em um banco de dados relacional, com aplicação de um *software* específico. Os pesquisadores encontraram-se com o paciente e com a equipe cirúrgica na área de espera pré-operatória e registraram observações detalhadas durante o atendimento desse momento até a conclusão da operação. De 10 casos, 9 foram concluídos com observações pré-, intra- e pós-operatórias. O cirurgião cancelou um caso na fase pré-operatória.

Sessenta e três horas de observação forneceram 4.500 observações para análise. A Tabela 11-1 mostra a análise quantitativa do fluxo de comunicações e informações e sua influência no desempenho e na segurança. Os 10 casos de estudo apresentaram uma média de nove exemplos de perda de informação ou de degradação de informação por caso. Esses lapsos causaram atrasos na progressão do caso, aumentaram a carga de trabalho da equipe, trouxeram incerteza no tratamento do paciente, causaram desperdício de recursos, aumentaram a exposição de pacientes a lesões e causaram o cancelamento de um caso. Durante cada caso, ocorreram transferências na média de 4,8 vezes, ou uma a cada hora, durante cada caso. A equipe cirúrgica passou em média 43 minutos, ou 17,3% do tempo de operação, esperando por comunicação da equipe de patologia.

A Tabela 11-2 apresenta uma análise quantitativa de carga de trabalho e de tarefas auxiliares e sua influência no desempenho e na segurança nos casos que progrediram para a fase intraoperatória. Observem que a enfermeira circulante deixou a sala de operação, em média, 33 vezes por caso, ou 7,5 vezes por hora a partir do momento da incisão. Instrumentos e outros materiais foram adicionados ao campo operatório 14,6 vezes por caso. A rotina de contar compressas e instrumentos atraiu a atenção dos pesquisadores. Durante cada procedimento, a equipe gastou 35 minutos em atividades de contagem, ou 14,5% do tempo cirúrgico. Quando os resultados dessas atividades de contagem se mostravam incoerentes ou incorretos, isso aumentava a carga de trabalho para o pessoal que não é da enfermagem, exigiu confirmação radiográfica em dois casos e expôs os pacientes a lesões. Este estudo revelou que a quebra de comunicação e a perda de informações, assim como a elevada carga de trabalho e as múltiplas tarefas competitivas podem comprometer a segurança do paciente. Observações diretas de campo como estas têm o potencial de fornecer melhor compreensão dos processos e sistemas de tratamento operatórios e, portanto, de melhorar a segurança do paciente e reduzir os erros.[34]

O segmento de transportes aéreos norte-americano introduziu um programa chamado *Line Operations Safety Audits* (LOSA), que usou métodos similares aos descritos anteriormente

Tabela 11-1 Análise Quantitativa do Fluxo de Comunicação/Informação e sua Influência no Desempenho e Segurança (*N*=10)

Exemplos de Perda ou Degradação de Informação	
Número total de exemplos em todos os casos	88
Média por caso	9
Influência da Perda de Informação sobre Desempenho ou Segurança (Total de Exemplos em Todos os Casos)	
Atraso na progressão do caso	19
Aumento da carga de trabalho	15
Maior incerteza no tratamento de pacientes para outros	29
Uso excessivo de recursos materiais	6
Aumento da exposição a lesões (paciente)	6
Cancelamento de caso	1
Ausência de detecção de influência	12
Transferência do Atendimento ao Paciente por meio de Grupos de Atendimento	
Número médio por caso	
Todos os grupos de atendimento	4,8
Equipe de enfermagem	2,8
Equipe de anestesia	1,8
Cirurgiões	0,4
Frequência de transferências	1 para cada 60 minutos de operação
Comunicação com a Equipe de Patologia	
Tempo médio de espera pela resposta do patologista	43 minutos
Porcentagem média de tempo da equipe cirúrgica aguardando a resposta	17,3%

Adaptado de Christian CR, Gustafson M, Roth EM, et al: A prospective study of patient safety in the operation room. Surgery 139:159-172, 2006.

Tabela 11-2 Análise Quantitativa de Carga de Trabalho e Tarefas Auxiliares e sua Influência sobre Desempenho e Segurança nos Casos que Progrediram para a Fase Intraoperatória (*N*=9)

Saídas da Enfermeira Circulante para Busca de Recursos	
Número total de saídas em todos os casos	299
Número médio de saídas por caso	33
Frequência média de saídas	7,5 por hora de operação
Adição de Instrumentos ou Materiais ao Campo Operatório após Início do Procedimento	
Número total de objetos acrescentados em todos os casos	131
Número médio de objetos acrescentados por caso	14,6
Frequência média de adição	1 a cada 27 minutos de operação
Atividades de Contagem	
Tempo médio gasto em contagem	35 minutos
Porcentagem média de tempo cirúrgico gasto em contagem	14,5%
Influência das Atividades de Contagem sobre Desempenho ou Segurança	
Número total de problemas de desempenho durante a contagem	28
Erros ou inconsistências na contagem	17
Aumento da carga de trabalho dos profissionais não enfermeiros	11
Interrupção do procedimento para fazer radiografia, por falha em resolver inconsistências	2
Aumento da exposição a lesões (paciente)	2

Adaptado de Christian CR, Gustafson M, Roth EM, et al: A prospective study of patient safety in the operation room. Surgery 139:159-172, 2006.

para avaliar a segurança na aviação. No dia 4 de abril de 2006, a *Federal Aviation Agency* (FAA), emitiu uma Circular com um Parecer sobre o LOSA. O programa tem um piloto treinado como observador a bordo da aeronave, para preencher um formulário de observação específico. O LOSA é totalmente voluntário e as observações permanecem não identificadas e confidenciais. Ele visa permitir que as tripulações reconheçam as oportunidades para melhorar a segurança e reduzir o risco de erro. É possível que um programa similar, voluntário e não ameaçador possa promover a segurança do paciente, melhorar os processos de tratamento operatório e reduzir os erros nas salas de operação.[35]

Engenheiros de Sistemas

O trabalho anterior revelou que a colaboração entre cirurgiões e engenheiros de sistemas pode oferecer uma percepção para compreender o aperfeiçoamento do sistema cirúrgico. Os engenheiros de sistemas possuem a competência e a proficiência que falta a cirurgiões, anestesiologistas e enfermeiros para analisar e quantificar o desempenho do sistema, os fatores humanos, a comunicação, o desenho de equipamentos e a percepção da situação. Essas habilidades ajudarão os profissionais de saúde a analisar, monitorar e administrar seus sistemas de atendimento para promover a segurança, minimizar os erros, melhorar a qualidade do atendimento e manter um local de trabalho agradável e sadio.

Comitê de Segurança da Sala de Operações

A maioria dos hospitais mantém um comitê da sala de operações para aconselhar os gerentes operacionais na alocação de recursos, equipamento, programação, compras e orçamento. Existe evidência de que esses comitês se preocupam efetivamente com segurança cirúrgica, sistemas perioperatórios, acoplamento sem folga (*tight coupling*), encalhe (*going solid*), filas e casos eletivos que passam do horário? Uma vez que o fluxo tradicional de trabalho ocupa o comitê da sala de operações e porque a segurança do paciente na sala de operações merece alta prioridade, os hospitais deveriam considerar a formação de comitês de segurança da sala de operações. Talvez organizações complexas fiquem atoladas com tantos comitês e outras formas de burocracia. Entretanto, *To Err is Human* diz-nos que podemos reduzir os erros em 50% prestando atenção em nosso sistema de saúde em geral e em nossas salas de operação em particular. O foco nos sistemas e na segurança das salas de operação continua sendo uma oportunidade frutífera de salvar vidas.

Programas de Treinamento em Segurança Cirúrgica

Um exame cuidadoso revela o subfinanciamento crítico da pesquisa nas disciplinas cirúrgicas. Os cirurgiões competem de forma não efetiva com os não cirurgiões e com os cientistas básicos na busca de financiamento do National Institutes of Health e de outras agências de financiamento. Melhorar a segurança cirúrgica sem pesquisa de alta qualidade e sem rigor científico será tão ineficaz no futuro quanto foi no passado.[36] A melhoria da segurança cirúrgica exigirá financiamento para que cirurgiões, anestesiologistas e enfermeiros desenvolvam habilidades de pesquisa e exigirá também financiamento para as suas pesquisas. Os cirurgiões, anestesiologistas e enfermeiros jovens necessitarão de oportunidades de trabalho e de estudo com engenheiros de sistemas, especialistas em fatores humanos e outros pesquisadores relevantes para a segurança do sistema. Pesquisadores profissionais da área de saúde devem ser encorajados e receber reconhecimento acadêmico por revelarem novos conhecimentos e novas percepções sobre fatores humanos, comunicação, desenho de equipamentos, princípios de engenharia de sistemas cognitivos e gestão de sistemas cognitivos conjuntos. Os editores de revistas cirúrgicas podem promover a segurança cirúrgica publicando o trabalho de pesquisadores de segurança em cirurgia. A alteração da cultura de segurança em cirurgia exigirá um quadro de pesquisadores devotados e a presença de acadêmicos especializados no campo.

Referências Selecionadas

Brennan TA, Leape L, Laird NM, et al: Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients: Results of the Harvard Medical Practice Study I. N Engl J Med 324:370-376, 1991.

Esta publicação e sua companheira chamaram a atenção para a frequência de erros médicos e a magnitude do problema.

Christian CK, Gustafson ML, Roth EM, et al: A prospective study of patient safety in the operating room. Surgery 139:158-73, 2006.

Os autores desse trabalho demonstraram a eficácia de uma equipe multidisciplinar e que um protocolo de estudo prospectivo bem estruturado pode revelar ameaças à segurança do paciente na sala de operações.

Cook R, Rasmussen J: "Going solid": A model of system dynamics and consequences for patient safety. Qual Saf Health Care 14:130-134, 2005.

Esta interessante publicação analisa as tensões entre carga de trabalho, pressões financeiras e os riscos de erros.

Cook R, Render M, Woods DD: Gaps in the continuity of care and progress on patient safety. BMJ 320:791-794, 2000.

Os autores revelam que lacunas ou descontinuidade nos processos de atendimento criam vulnerabilidades e oportunidades de erro. Listas de verificação e outras padronizações de transferências podem minimizar o risco de erro nessas circunstâncias.

Hollnagel E, Woods D: Joint Cognitive Systems: Foundations of Cognitive Systems Engineering. Boca Raton, Fl, Taylor & Francis, 2005.

Este livro traz discussões detalhadas de erros e como a compreensão dos sistemas pode melhorar a segurança do paciente.

Leape L, Brennan TA, Laird NM, et al: The nature of adverse events in hospitalized patients: Results of the Harvard Medical Practice Study II. N Engl J Med 324:377-384, 1991.

Esta publicação, como a sua companheira, trouxe novos conhecimentos sobre erros médicos e eventos adversos.

Reason J: Human Error. Cambridge, England, Cambridge University Press, 1990.

Este livro faz uma análise erudita e detalhada de erros.

Referências

1. Code of Hammurabi. Available at http://www.wsu.edu/~dee/MESO/CODE.HTM.
2. Brennan TA, Leape L, Laird NM, et al: Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. N Engl J Med 324:370-376, 1991.
3. Leape LL, Brennan T, Laird NM, et al: The nature of adverse events in hospitalized patients. N Engl J Med 324:377-384, 1991.

4. Gawande AA, Thomas EJ, Zinner MJ, et al: The incidence and nature of surgical adverse events in Utah and Colorado. Surgery 126:66-75, 1999.
5. Aspden P, Corrigan J, Wolcott J, et al: Patient Safety: Achieving a New Standard for Care. Washington, DC, National Academies Press, 2004.
6. Leape L, Lawthers A, Brennan TA, et al: Preventing medical injury. Qual Rev Bull 19(5):144-149, 1993.
7. Kohn LT, Corrigan J, Donaldson MS: To Err Is Human: Building a Safer Health System. Washington, DC, National Academy Press, 1999.
8. Reason J: Human Error. Cambridge, England, Cambridge University Press, 1990.
9. Cook R, Woods D: Operating at the sharp end: The complexity of human error. In Bogner S (ed): Human Error in Medicine. Hillsdale, NJ, Lawrence Erlbaum, 1994, pp 255-310.
10. Thomas EJ, Studdert DM, Newhouse JP, et al: Costs of medical injuries in Utah and Colorado. Inquiry 36:255-264, 1999.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Available at http://www.cdc.gov/nchs/fastats/insurg.htm.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Available at http://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_13/sr_13_139.pdf.
13. Vila H, Soto R, Cantor AB, et al: Comparative outcomes analysis of procedures performed in physician offices and ambulatory surgery centers. Arch Surg 138:991-995, 2003.
14. Bosk C: Forgive and Remember: Managing Medical Failure. Chicago, University of Chicago Press, 1979.
15. Bosk CL, Frader JE: It's not easy wearing green: The art of surgical innovation and the science of clinical trials. In Reitsma AM, Moreno JD (eds): Ethical Guidelines for Innovative Surgery. Hagerstown, MD, University Publishing Group, 2006, p 168.
16. Leadership Institute, Inc. Available at: http://www.lii.net/deming.html.
17. Woods DD: Conflicts between learning and accountability in patient safety. DePaul Law Review 54:485-502, 2005.
18. Deming WE: Out of the Crisis. Cambridge, MA, MIT Press, 1982.
19. Manuel BM, Nora P: Surgical Patient Safety: Essential Information for Surgeons in Today's Environment. Chicago, American College of Surgeons, 2004.
20. Hollnagel E, Woods D: Joint cognitive Systems: Foundations of Cognitive Systems Engineering. Boca Raton, FL, Taylor & Francis, 2005.
21. Dekker S: Ten Questions about Human Error: A New View of Human Factors and System Safety. Mahwah, NJ, Lawrence Erlbaum, 2005.
22. Hollnagel E: Barriers and Accident Prevention. Aldershot, UK, Ashgate, 2004.
23. Cook R, Rasmussen J: "Going solid": A model of system dynamics and consequences for patient safety. Qual Saf Health Care 14:130-134, 2005.
24. Cuschieri A: Medical errors, incidents, accidents, and violations. Minim Invasive Ther Allied Technol 12:111-120, 2006.
25. Leape LL, Fromson J: Problem doctors: Is there a system-level solution? Ann Intern Med 144:107-115, 2006.
26. Awad SS, Fagan S, Bellows C, et al: Bridging the communication gap in the operating room with medical team training. Am J Surg 190:770-774, 2005.
27. Cook R, Render M, Woods DD: Gaps in the continuity of care and progress on patient safety. BMJ 320:791-794, 2000.
28. Joint Commission for Accreditation of Healthcare Org- anizations. Available at http://www.jointcommission.org/ PatientSafety/UniversalProtocol/.
29. American College of Surgeons. Available at http://www.facs.org/fellows_info/statements/st-41.html.
30. Veterans Administration. Available at http://www1.va.gov/vhapublications/ViewPublications.asp?pub_ID=1106.
31. National Healthcare Information Infrastructure. Available at http://aspe.hhs.gov/sp/NHII/index.html.
32. Van Eaton EG, Horvarth K, Lober WB, et al: A randomized controlled trial evaluating the impact of a computerized rounding and sign-out system on continuity of care and resident work hours. J Am Coll Surg 200:538-545, 2005.
33. Guerlain S, Adams R, Turrentine FB, et al: Assessing team performance in the operating room: Development and use of a "black box" recorder and other tools for the intraoperative environment. J Am Coll Surg 200:29-37, 2005.
34. Christian CK, Gustafson M, Roth EM, et al: A prospective study of patient safety in the operating room. Surgery 139:159-172, 2006.
35. Federal Aviation Administration. Available at http://homepage.psy.utexas.edu/Homepage/Group/HelmreichLAB/Aviation/LOSA/LOSA.html.
36. Jones RS, Debas H: Research: A vital component of optimal patient care in the United States. Ann Surg 240:573-577, 2004.

SEÇÃO II

Tratamento Perioperatório

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO 12

Princípios de Pré-operatório e Operatórios

Leigh Neumayer, MD e Daniel Vargo, MD

PREPARO PRÉ-OPERATÓRIO DO PACIENTE

O preparo moderno de um paciente para uma operação é caracterizado pela convergência da arte e da ciência da disciplina cirúrgica. O contexto no qual o preparo pré-operatório é conduzido abrange desde o atendimento no consultório até a consulta do mesmo no serviço de emergência hospitalar. As avaliações pré-operatórias diferem significativamente, dependendo da natureza da queixa e da intervenção cirúrgica propostas, das condições clínicas do paciente e da avaliação dos fatores de risco, dos resultados das investigações direcionadas e das intervenções que favoreçam o quadro clínico como um todo e a prontidão do paciente para a operação. Este capítulo revê os componentes da taxa de risco aplicáveis à avaliação de qualquer paciente para uma intervenção cirúrgica e as tentativas para fornecer alguns algoritmos básicos para auxiliar no preparo dos pacientes para a operação.

Determinando a Necessidade de Intervenção Cirúrgica

Em geral os pacientes são encaminhados ao cirurgião com uma suspeita de diagnóstico cirúrgico e com resultados de investigação em mãos. Nesse contexto, o encontro inicial com o paciente pode ser amplamente direcionado para a confirmação de achados físicos relevantes e a revisão do histórico clínico e dos testes laboratoriais e investigativos que sustentem o diagnóstico. Uma recomendação considerando a necessidade de intervenção cirúrgica pode então ser feita pelo cirurgião e discutida com os familiares do paciente. Uma decisão pela realização de testes investigativos adicionais ou a consideração de opções de terapia alternativa pode adiar a intervenção cirúrgica nesse primeiro encontro. É importante que o cirurgião explique o contexto da doença e os benefícios das diferentes intervenções cirúrgicas, das investigações adicionais e das possíveis alternativas não-cirúrgicas, quando forem apropriados.

A relação do cirurgião com o paciente e sua família durante o encontro inicial deve promover um laço de confiança e estabelecer uma linha de comunicação entre todos os participantes. Uma abordagem profissional sem pressa é obrigatória, com tempo para ouvir os anseios e responder às perguntas apresentadas pelo paciente e por seus familiares. O encontro inicial do cirurgião com um paciente deve resultar na capacidade do paciente de expressar um entendimento básico do processo da doença e da necessidade de investigações adicionais e uma possível conduta cirúrgica. É essencial um plano bem articulado e seguido com persistência.

Tomando Decisões Perioperatórias

Uma vez que foi tomada a decisão por uma conduta operatória, deve-se chamar a atenção a uma série de considerações a respeito do tempo, local da intervenção cirúrgica, tipo de anestesia e preparo pré-operatório necessários para entender o risco do paciente e favorecer a sua recuperação. Esses componentes de taxa de risco consideram tanto os períodos peroperatório (intraoperatório até 48h de pós-operatório) quanto o pós-operatório tardio (até 30 dias), e procuram identificar fatores que possam contribuir para a morbidade do paciente durante esses períodos.

Avaliação Pré-operatória

O objetivo da avaliação pré-operatória não é vasculhar minuciosamente à procura de doenças não diagnosticadas, mas sim identificar e quantificar uma comorbidade que possa causar complicações no resultado operatório. Essa avaliação é dirigida por achados na história clínica e exame físico do paciente, sugestivos de disfunções orgânicas ou por dados epidemiológicos, sugerindo o benefício da avaliação baseada na idade, sexo ou padrão de progressão de doenças. A meta é detectar problemas que possam requerer maiores investigações ou serem abordadas no pré-operatório (Tabela 12-1).[1] Os exames pré-

Tabela 12-1 Sugestões de Exame Pré-operatório para Adultos

EXAME	BÁSICO: OPERAÇÃO DE PEQUENO PORTE EM PACIENTE SAUDÁVEL (EM 90 DIAS)				FATORES CLÍNICOS E OPERATÓRIOS ADICIONAIS																										
					Procedimentos Cirúrgicos (Em 90 Dias)							Distúrbios em Alteração e Clinicamente Significativos e/ou Medicamentos (Sombreado = Em 90 Dias; Claro = Exame para Probabilidade de Distúrbio Deve Ser Realizado em 30 Dias)																			
	Adulto Saudável <45 anos	H 45-54 anos	55-69 anos	>70 anos	Cardíaco/Torácico	Vascular	Intraperitoneal/Abdominal de Grande Porte	PSE antecipada >2 U	Intracraniano	Prótese Ortopédica	TURP, Histerostomia	Hipertensão	Tabagismo	Obesidade Mórbida	h. de Acidente Vascular Cerebral	Câncer (?Metastático)	Tremor por Medicamento	Cardiovascular	Respiratório	Diabetes	Hepático	Renal	Perda de líquido ou Eletrólito	Autoimune/Lúpus	EtOH/Abuso de Droga	Esteroides/Síndrome de Cushing	HIV	Paratireoide	Tireoide Instável	Anticoagulante/Sangramento	Suspeita de Gravidez
ECG		M	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y			Y	Y	Y	Y	Y		Y	Y	Y	Y	Y	±	Y	Y	Y	Y	Y	Y		
HC + plaquetas			Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y			Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	
Eletrólitos				Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y		Y	Y	Y		Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y		
BUN/creatinina				Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y			Y	Y		Y	Y	Y	Y	Y		Y	Y	Y	Y	Y	Y		
Glicose				Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y			Y	Y	Y		Y		Y	Y	Y			Y	Y	Y	Y	Y		
EFH							±									Y	Y				Y				Y		Y				
Cálcio																												Y			
TP/TTP					Y			Y	Y												Y	Y		Y	Y					Y	
U/A, cultura										S																					
RX do tórax					Y											S			Y								S				
Níveis hormonais																													Y		
Tempo de sangramento									S																					±	
Gravidez																															Y*
Níveis de droga									S								S								±						
Marcadores tumorais																S															
Coágulo	Depende primariamente da extensão da operação proposta, como por recomendações de MSBOS do Banco de Sangue																														

Nota: (1) Ocasião e lista de exames são sugestões; não são absolutas e não devem excluir outros exames em determinados quadros, nem devem impedir um procedimento caso o anestesista e o cirurgião o considerem apropriado. (2) O exame para um determinado distúrbio depende de sua gravidade no contexto da operação planejada; ou seja, os exames têm probabilidade de fornecer informação potencialmente significativa do ponto de vista clínico e proporcionar informação que poderá ser um importante componente da história clínica e do examine físico.

*No mínimo, um teste de urina para gravidez deve ser realizado na manhã da operação em qualquer mulher em idade reprodutiva, a menos que o útero ou os ovários tenham sido retirados cirurgicamente.

Área sombreada, o momento do exame não é tipicamente crítico: resultados de 90 dias (e possivelmente 180 dias) podem ser aceitáveis. *Área clara*, tipicamente melhor para obter em 30 dias da operação.

BUN, ureia sanguínea; HC, hemograma completo; Rx, raio X do tórax, radiografia do tórax; PSE, perda sanguínea estimada; ECG, eletrocardiograma; EtOH, etanol; HIV, vírus da imunodeficiência humana; h. de, história de; EFH, exames da função hepática, H, em geral indicado para homens; MSBOS, esquema de prescrição cirúrgica de sangue; TP/TTP, tempo de protrombina/tempo parcial de tromboplastina; S, pode ser solicitado (e revisto) pelo cirurgião como parte do plano da operação; TURP, ressecção transuretral da próstata; U/A, urinálise; I, geralmente indicado; ±, em caso de situação aguda/grave.

Adaptada de Halaszynski TM, Juda R, Silverman DG: Optimizing postoperative outcomes with efficient preoperative assessment and management. Crit Care Med 32 (Suppl):S76-S86, 2004.

operatórios rotineiros não são custo-eficazes e, mesmo no idoso, são menos preditivos de morbidade perioperatória do que os protocolos da American Society of Anesthesiologist (ASA) ou da American Hearth Association (AHA)/American College of Cardiology (ACC) quanto ao risco cirúrgico.

A avaliação pré-operatória é determinada de acordo com o procedimento planejado (risco baixo, médio ou alto), a técnica anestésica planejada e o ambiente pós-operatório do paciente (ambulatorial ou internado, leito de enfermaria ou assistência intensiva). Além disso, a avaliação pré-operatória é utilizada para identificar os fatores de risco do paciente quanto a morbidade e mortalidade pós-operatórias. O Programa Nacional de Melhoria da Qualidade Cirúrgica (NSQIP) tem sido utilizado para desenvolver modelos preditivos de morbidade e mortalidade pós-operatória, e vários fatores têm sido consistentemente apontados como previsores independentes de eventos pós-operatórios (Tabela 12-2).[2]

Se a avaliação pré-operatória desvendar comorbidade significativa ou evidência de controle insatisfatório do processo de uma doença preexistente, pode ser necessária a consulta com um clínico ou médico de outra especialidade para facilitar o trabalho e direcionar a conduta. Nesse processo, a comunicação entre o cirurgião e o especialista é essencial para definir metas realistas para a otimização desse processo e determinar a conduta cirúrgica.

SISTEMAS DE ABORDAGEM PARA AVALIAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA

Sistema Cardiovascular

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no mundo industrializado, e sua contribuição para a mortalidade perioperatória em operações não cardíacas é significativa. Dos 27 milhões de pacientes operados nos Estados Unidos todos os anos, 8 milhões, quase 30%, têm doença coronariana significativa ou outras comorbidades cardiológicas. Um milhão desses pacientes evoluirão para complicações cardiológicas perioperatórias, com morbidade, mortalidade e custos substanciais.[3] Consequentemente, muitas das determinações de risco pré-operatório e preparo do paciente estão centralizadas no sistema cardiovascular.

Um dos primeiros sistemas de estratificação dos riscos de anestesia foi a classificação da Sociedade Americana de Anestesistas (ASA). Essa classificação tem cinco categorias:

I — Paciente normal e saudável
II — Paciente com doença sistêmica moderada
III — Paciente com doença sistêmica grave que limita atividades, mas não o deixa incapacitado
IV — Paciente com doença que o deixa incapacitado e que é uma ameaça constante à vida
V — Paciente moribundo, que não tem expectativa de sobreviver 24h com ou sem uma operação

Mesmo que o sistema pareça subjetivo, ele ainda é um previsor independente significativo de mortalidade.[2]

Determinações auxiliares posteriores, para a estratificação de risco da anestesia, giram em torno de parâmetros mais facilmente definidos e medidos e foram realçados por uma metodologia estatística multivariável. O melhor exemplo é o critério de Goldman (Tabela 12-3).[4] Essa estratégia, projetada por análises multivariáveis, atribui pontos a características facilmente reproduzíveis. Esses pontos são então somados para render um total, que foi correlacionado com o risco cardíaco perioperatório. Uma das contribuições mais importantes desse trabalho foi a inclusão da capacidade funcional do paciente, sinais clínicos e sintomas, e a determinação do risco operatório para estimar o risco total e planejar as condutas pré-operatórias. Esse conceito foi desenvolvido mais adiante, no Índice de Risco Cardíaco Revisado, que usa seis preditores de complicações para estimar o risco cardíaco em pacientes cirúrgicos não cardíacos (Tabela 12-3). Além disso, vários outros pesquisadores têm proposto índices de risco cardíaco, muitos dos quais são caros e consumidores de tempo.

Tabela 12-2 Fatores de Risco do Paciente Mais Preditivos de Mortalidade e Morbidade Pós-operatória, Programa Nacional de Melhoria da Qualidade Cirúrgica

	MORTALIDADE		MORBIDADE	
FATOR DE RISCO DO PACIENTE	Nº de Vezes no Modelo	Média de Entrada	Nº de Vezes no Modelo	Média de Entrada
Albumina sérica	9/9	1,9	9/9	1,2
Classe da ASA	9/9	3,6	9/9	2,9
Estado funcional			9/9	4,6
Operação de emergência	8/9	5,0	7/9	6,6
Câncer disseminado	8/9	6,5		
Idade	8/9	6,6	7/9	9,7
Estado DNR	8/9	7,4		
Plaquetas ≤150.000	6/9	7,5	6/9	13,8
Perda de peso >10%	6/9	8,2		
Escore de complexidade operatória	6,9	8,8	9/9	3,4
BUN >40 mg/dL	4,9	5,0		
Hematócrito ≤38%			7,9	12,4
Contagem de leucócitos >11.000			7,9	12,4
Dependência do ventilador			6/9	8,0

ASA, American Society of Anesthesiologists; BUN, ureia sanguínea; DNR, não ressuscita; WBC, contagem leucocitária.

Tabela 12-3 Índices de Risco Cardíaco

ÍNDICE DE RISCO CARDÍACO COM VARIÁVEIS	PONTOS	COMENTÁRIOS
Índice de Risco Cardíaco de Goldman, 1977		**Taxa de Complicação Cardíaca**
1. Terceira bulha ou distensão venosa jugular	11	0-5 pontos = 1%
2. Infarto do miocárdio recente	10	6-12 pontos = 7%
3. Ritmo não sinusal ou contração atrial prematura no ECG	7	13-25 pontos = 14%
4. > 5 contrações ventriculares prematuras	7	> 26 pontos = 78%
5. Idade > 70 anos	5	
6. Operações de emergência	4	
7. Estado clínico geral ruim	3	
8. Operação intratorácica, intraperitoneal ou aórtica	3	
9. Estenose aórtica significativa	3	
Índice Multifatorial Modificado de Detsky, 1986		**Taxa de Complicação Cardíaca**
1. Angina classe 4	20	> 15 = risco alto
2. Suspeita de estenose aórtica crítica	20	
3. Infarto do miocárdio em 6 meses	10	
4. Edema pulmonar alveolar em 1 semana	10	
5. Angina instável em 3 meses	10	
6. Angina classe 3	10	
7. Operação de emergência	10	
8. Infarto do miocárdio > 6 meses	5	
9. Edema pulmonar alveolar curado > 1 semana	5	
10. Ritmo não sinusal ou CAP no ECG	5	
11. > 5 CVPs em qualquer momento antes da operação	5	
12. Estado clínico geral deficiente	5	
13. Idade > 70 anos	5	
Critérios de Eagle para Avaliação Cardíaca, 1989		
1. Idade > 70 anos	1	< 1, nenhum exame
2. Diabetes	1	1-2 encaminhar para exame não invasivo
3. Angina	1	≥ 3, encaminhar para angiografia
4. Ondas Q no ECG	1	
5. Arritmias ventriculares	1	
Índice Revisado de Risco Cardíaco		
1. Doença cardíaca isquêmica	1	Cada incremento dos pontos aumenta o risco de morbidade miocárdica pós-operatória
2. Insuficiência cardíaca congestiva	1	
3. Doença vascular cerebral	1	
4. Operação de alto risco	1	
5. Insulinoterapia antes da operação	1	
6. Creatinina pré-operatória > 2 mg/dL	1	

ECG, eletrocardiograma; CAP, contração atrial prematura; CVP, contração ventricular prematura.
Adaptada de Akhtar S, Silverman DG: Assessment and management of patients with ischemic heart disease. Crit Care Med 32 (Suppl):S126-S316, 2004.

Numa tentativa de melhor avaliar e favorecer o estado cardiológico dos pacientes submetidos a operações não cardíacas, uma comissão formada por membros do ACC e da AHA desenvolveu um instrumento de fácil utilização (Fig. 12-1).[5] Essa metodologia considera revascularizações coronárias e avaliações anteriores e determinação de risco clínico, que são divididos em preditor clínico maior, intermediário e menor. O próximo fator considerado é a capacidade funcional do paciente, que é estimada obtendo-se o histórico de suas atividades diárias. O próximo passo envolve a utilização das variáveis anteriormente citadas e o tipo de operação para determinar se a probabilidade do pré-teste pode ser alterada através de testes não invasivos. O teste de esforço padrão, com ou sem tálio, para se obter a imagem de perfusão, pode ser limitado pela capacidade funcional do paciente. Os pacientes que são incapazes de exercitar-se até um nível aceitável de estresse podem precisar de um teste farmacológico de esforço com dipiridamol; depois disso, defeitos de perfusão podem ser determinados através do tálio ou por um esforço induzido por dobutamina, seguido por uma avaliação funcional com ecocardiografia. A angiografia pode então ser utilizada para definir com exatidão as anormalidades anatômicas que contribuem para uma isquemia. Embora não tenha sido conduzido nenhum ensaio randomizado prospectivo para determinar se a adesão a essas orientações melhorou os resultados para os pacientes, vários estudos sugerem sua utilidade.[4]

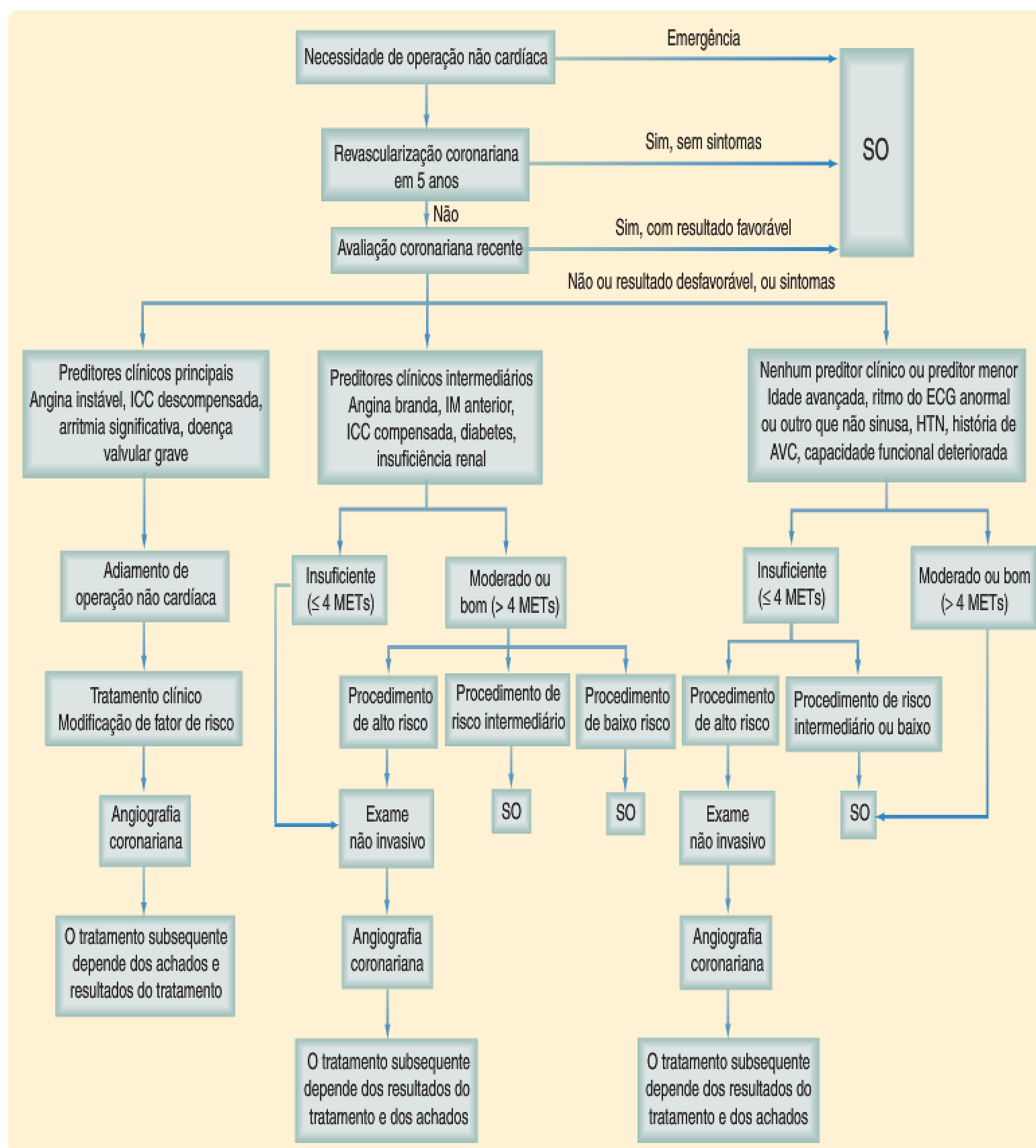


Figura 12-1. Abordagem cuidadosa para avaliação cardíaca pré-operatória. Uma lista abreviada de equivalentes metabólicos (METs) inclui os seguintes passos: 1— tome conta de você mesmo, coma, se vista, e assim por diante; 4 — trabalho de casa leve; 5 — suba um lance de escada ou suba uma ladeira; 10 — esporte estrênuo. Os *riscos de procedimento* são definidos como os que seguem: *alto* — grande operação de emergência, operação aórtica, outras operações vasculares, grande perda sanguínea; *intermediário* — operação na carótida, na cabeça e no pescoço, intraperitoneal, intratorácica, ortopédica ou de próstata; *baixo* — todas as outras. ECG, eletrocardiograma; ICC, insuficiência cardíaca congestiva; IAM, infarto agudo do miocárdio; SO, sala de operação. (Adaptada de Eagle Ka, Berger PB, Calkins H, et al.: ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery — executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Committee to Update 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery]. J Am Coll Cardiol 39:542-553, 2002.)

Uma vez obtidos esses dados, o cirurgião e seus consultores precisam pesar os benefícios e os riscos da operação e determinar se a intervenção perioperatória vai reduzir as possibilidades de uma eventualidade cardíaca. Essa intervenção geralmente se centraliza na revascularização coronariana utilizando uma derivação coronariana ou uma angioplastia coronariana percutânea, porém, pode incluir modificações na escolha da anestesia ou no uso de monitoramento invasivo intraoperatório. Os pacientes que se submeteram a intervenção coronariana percutânea com colocação de *stent* precisam adiar os procedimentos não cardíacos eletivos por quatro a seis semanas, embora o adiamento possa ser reduzido, na dependência do tipo de *stent* utilizado (com droga *versus* sem droga).[4]

O tempo ideal de um procedimento cirúrgico, após um infarto agudo do miocárdio (IAM) depende do período de tempo que se passou desde a ocorrência do IAM e da determinação dos riscos de isquemia, tanto por sintomas clínicos quanto por estudos não invasivos. Qualquer paciente pode ser avaliado como um candidato a ser operado após um IAM (com sete dias da avaliação) ou um infarto do miocárdio recente (dentro de sete e 30 dias da avaliação). A ocorrência de infarto é considerada o principal preditor clínico no contexto de risco progressivo de isquemia. O risco de um novo infarto é em geral considerado baixo na ausência de tais riscos demonstrados. As recomendações gerais são para que se espere de quatro a seis semanas após a ocorrência de um IAM para o paciente ser operado.[5]

O aperfeiçoamento nos cuidados pós-operatórios tem se concentrado em diminuir a descarga adrenérgica associada à operação e interromper a ativação de plaquetas e trombos microvasculares. Os riscos perioperatórios por morbidade e mortalidade cardiovascular decresceram em 67% e 55%, respectivamente, em pacientes com risco médio a alto definido pelo ACC/AHA recebendo β-bloqueadores no período perioperatório comparados com aqueles recebendo placebo. Ainda que o benefício tenha sido notável nos seis meses posteriores à operação, a diferença de sobrevida livre de acontecimento entre os dois grupos foi significativamente melhor no grupo que recebeu β-bloqueadores até dois anos após a operação.[6] As recomendações atuais da AHA/ACC são para que se inicie tão precocemente quanto possível no pré-operatório a terapia com β-bloqueadores em pacientes com risco médio a alto que vão se submeter a operação de alto risco a risco intermediário e titular para uma frequência cardíaca de 60 batimentos por minuto. A escolha do agente e a duração da terapia ainda estão em debate.

Um método fácil e barato de determinar o estado funcional cardiopulmonar para operação não cardíaca é a capacidade ou incapacidade do paciente de subir dois lances de escada. São necessários dois lances de escada porque isso demanda mais de quatro equivalentes metabólicos (METs). Em uma revisão de todos os estudos sobre subida de escada como avaliação pré-operatória, estudos prospectivos têm demonstrado que esse é um bom preditor de mortalidade associada à cirurgia torácica.[7] Em operações não cardíacas de grande porte, a incapacidade de subir dois lances de escada é um preditor independente de morbidade perioperatória, mas não de mortalidade.

Sistema Pulmonar

A avaliação pré-operatória do funcionamento pulmonar pode ser necessária tanto para procedimentos de operações torácicas como gerais. Enquanto os procedimentos neurocirúrgicos do andar inferior do abdome e das extremidades têm pouco efeito no funcionamento pulmonar e rotineiramente não requerem estudos da função pulmonar, procedimentos torácicos e no andar superior do abdome podem diminuir o funcionamento pulmonar e predispor a complicações pulmonares. Com isso, é prudente considerar a avaliação do funcionamento pulmonar para todos os casos de ressecção dos pulmões, para os procedimentos torácicos que requerem ventilação de apenas um pulmão e para os casos de operações abdominais e torácicos de maior porte em pacientes com idade superior a 60 anos que têm doenças de base preexistentes, fumam ou têm sintomatologia pulmonar evidente.[8] Os testes necessários incluem o volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF_1), a capacidade vital forçada e a capacidade de difusão do monóxido de carbono. Adultos com um VEF_1 de menos de 0,8 L/so ou 30% do previsto têm um alto risco de complicações e de insuficiência pulmonar pós-operatória; soluções não cirúrgicas devem ser buscadas. A ressecção pulmonar deve ser planejada para que o VEF_1 pós-operatório seja superior a 0,8 L/s ou 30% do previsto. Esse planejamento pode ser feito com o auxílio de mapeamento quantitativo pulmonar, que pode indicar quais os segmentos do pulmão são funcionais.

Recentemente, foram identificados fatores de risco de desenvolvimento de complicações pulmonares no pós-operatório (Tabelas 12-4 e 12-5).[8] A avaliação pulmonar pré-operatória determina não só fatores que conferem maior risco como também alvos potenciais para reduzir o risco de complicações pulmonares. Fatores gerais que aumentam o risco de complicações pulmonares no pós-operatório incluem idade avançada, nível de albumina mais baixo, estado funcional dependente, perda de peso e possivelmente obesidade. Condições comórbidas concorrentes como a deterioração do sensório, acidente vascular cerebral prévio, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal aguda, uso crônico de esteroide e a transfusão sanguínea também se associam a um maior risco de complicações pulmonares no pós-operatório. Fatores de risco pulmonar específicos incluem a doença pulmonar obstrutiva crônica, tabagismo, produção de escarro no pré-operatório, pneumonia, dispneia e apneia obstrutiva do sono.

As intervenções pré-operatórias que podem diminuir as complicações pulmonares no pós-operatório incluem a suspensão do cigarro (>2 meses antes do procedimento planejado), terapia broncodilatadora, terapia com antibióticos para tratar infecções preexistentes e pré-tratamento dos pacientes asmáticos com esteroides. As estratégias perioperatórias incluem o uso de anestesia peridural, toalete brônquica vigorosa e reabilitação pulmonar e a terapia contínua com broncodilatadores.[8]

Sistema Renal

Aproximadamente 5% da população adulta tem algum grau de disfunção renal, o que pode afetar a fisiologia de múltiplos órgãos, causando morbidade adicional no período perioperatório. De fato, um nível pré-operatório de creatinina igual ou maior que 2,0 mg/dL é um fator de risco independente de complicações cardíacas. A identificação de transtornos cardiovascular, circulatório, hematológico e metabólico secundários à disfunção renal deve ser a meta das avaliações pré-operatórias desses pacientes.

Os pacientes com insuficiência renal conhecida devem passar por uma avaliação de história clínica e exame físico com questionamentos específicos sobre infarto do miocárdio prévio e sintomas compatíveis com doenças isquêmicas do coração. O exame cardiovascular deve procurar documentar sinais de sobrecarga de fluido. O estado funcional do paciente e sua tolerância a exercícios devem ser cuidadosamente pesquisados. Testes para o diagnóstico de pacientes com disfunção renal devem incluir o eletrocardiograma (ECG), análise bioquímica sérica e o hemograma completo. Se os achados de exames físicos sugerirem insuficiência cardíaca, uma radiografia do tórax pode ajudar. O exame de urina e a análise dos eletrólitos urinários em geral não são úteis nos quadros de insuficiência renal estabelecida, porém podem servir para diagnosticar quadros de novas disfunções renais ainda nos seus primórdios.

Tabela 12-4 Fatores de Risco Pós-operatórios de Desenvolvimento de Pneumonia e Insuficiência Respiratória

FATORES DE RISCO	ÍNDICE DE RISCO PÓS-OPERATÓRIO DE PNEUMONIA (TP [95% IC])	VALOR DE PONTO	ÍNDICE DE RISCO DE INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA (TP [95% IC])	VALOR DE PONTO
Tipo de operação				
Reparo de AAA	4,29 (3,34-5,50)	15	14,3 (12,0-16,9)	27
Torácico	3,92 (3,36-4,57)	14	8,14 (7,17-9,25)	21
Abdome superior	2,68 (2,38-3,03)	10	4,21 (3,80-4,67)	14
Pescoço	2,30 (1,73-3,05)	8	3,10 (2,40-4,01)	11
Neurocirúrgico	2,14 (1,66-2,75)	8	4,21 (3,80-4,67)	14
Vascular	1,29 (1,10-1,52)	3	4,21 (3,80-4,67)	14
Operação de emergência	1,33 (1,16-1,54)	3	3,12 (2,83-4,67)	11
Anestesia geral	1,56 (1,36-1,80)	4	1,91 (1,64-2,21)	—
Idade				
> 80 anos	5,63 (4,62-6,84)	17	—	—
70-79 anos	3,58 (2,97-4,33)	13	—	—
60-69 anos	2,38 (1,98-2,87)	9	—	—
50-59 anos	1,49 (1,23-1,81)	4	—	—
< 50 anos	1,00 (referente)	—	—	—
≥ 70 anos	—	—	1,91 (1,71-2,13)	6
60-69 anos	—	—	1,51 (1,36-1,69)	4
< 60 anos	—	—	1,00 (referente)	—
Estado funcional				
Totalmente dependente	3,83 (2,33-3,43)	10	1,92 (1,74-2,11)	7
Parcialmente dependente	1,83 (1,63-2,06)	6	1,92 (1,74-2,11)	7
Independente	1,00 (referente)	—	1,00 (referente)	—
Albumina				
< 3,0 g/dl	—	—	2,53 (2,28-2,80)	9
> 3,0 g/dL	—	—	1,00 (referente)	—
Perda de peso > 10% (em 6 meses)	1,92 (1,68-2,18)	7	1,37 (1,19-1,57)*	—
Uso crônico de esteroide	1,33 (1,12-1,58)	3	—	—
Álcool — > 2 drinques/dia (em 2 semanas)	1,24 (1,08-1,42)	2	1,19 (1,07-1,33)*	—
Diabetes — tratado com insulina	—	—	1,15 (1,00-1,33)*	—
História de DPOC	1,72 (1,55-1,91)	5	1,81 (1,66-1,98)	6
Tabagismo recente				
Em um ano	1,28 (1,17-1,42)	3	—	—
Em 2 semanas	—	—	1,24 (1,14-1,36)*	—
Pneumonia pré-operatória	—	—	1,70 (1,24-2,13)*	—
Dispneia				
Em repouso	—	—	1,69 (1,36-2,09)*	—
Com esforço mínimo	—	—	1,21 (1,09-1,34)*	—
Sem dispneia	—	—	1,00 (referente)	—
Percepção deteriorada	1,51 (1,26-1,82)	4	1,22 (1,04-1,43)*	—
História de AVC	1,47 (1,28-1,68)	4	1,20 (1,05-1,38)*	—
História de ICC	—	—	1,25 (1,07-1,47)*	—
Ureia sanguínea				
< 8 mg/dL	1,47 (1,26-1,72)	4	1,00 (referente)	—
8-21 mg/dL	1,00 (referente)	—	1,00 (referente)	—
22-30 mg/dL	1,24 (1,11-1,39)	2	1,00 (referente)	—
> 30 mg/dL	1,41 (1,22-1,64)	3	2,29 (2,04-2,56)	8
Insuficiência renal pré-operatória	—	—	1,67 (1,23-2,27)*	—
Transfusão pré-operatória (> 4 unidades)	1,35 (1,07-1,72)	3	1,56 (1,28-1,91)*	—

*O fator de risco foi estatisticamente significativo na análise multivariável mas não foi incluído no Índice de Risco de Insuficiência Respiratória.

AAA, aneurisma da aorta abdominal; ICC, insuficiência cardíaca congestiva; IC, intervalo de confiança; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; AVC, acidente vascular cerebral; TP, taxa de probabilidade.

Adaptada de Arozullah AM, Khuri SF, Henderson WG, et al:: Development and validation of a multifactorial risk index for predicting postoperative pneumonia after major noncardiac surgery. Ann Intern Med 135:847-857, 2001; and Arozullah AM, Daley J, Henderson WG, Khuri SF: Multifactorial risk index for predicting postoperative respiratory failure in men after major noncardiac surgery. Ann Surg 232:242-253, 2000, com permissão.

Tabela 12-5 Distribuição da Classe de Risco Pulmonar

CLASSE DE RISCO	ÍNDICE DE RISCO PÓS-OPERATÓRIO DE PNEUMONIA (TOTAL DE PONTOS)	PROBABILIDADE PREVISTA DE PNEUMONIA (%)	ÍNDICE DE RISCO DE INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA (TOTAL DE PONTOS)	PROBABILIDADE PREVISTA DE INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA (%)
1	0-15	0,2	0-10	0,5
2	16-25	1,2	11-19	2,2
3	26-40	4,0	20-27	5,0
4	41-55	9,4	28-40	11,6
5	> 55	15,3	> 40	30,5

Adaptada de Arozullah AM, Khuri SF, Henderson WG, et al: Development and validation of a multifactorial risk index for predicting postoperative pneumonia after major noncardiac surgery. Ann Intern Med 135:847-857, 2001; and Arozullah AM, Daley J, Henderson WG, Khuri SF: Multifactorial risk index for predicting postoperative respiratory failure in men after major noncardiac surgery. Ann Surg 232:242-253, 2000, com permissão.

Irregularidades são comuns em exames laboratoriais dos pacientes com insuficiência renal avançada. Alguns transtornos metabólicos no paciente com insuficiência renal avançada podem ser moderados e assintomáticos, e não são identificados com a análise de eletrólitos e da gasometria arterial. A anemia, quando presente nesses pacientes, pode variar de branda e assintomática até aquela associada com fadiga, baixa tolerância a exercícios e angina ao esforço. Tal anemia pode ser tratada com eritropoietina ou darbepoietina no pré-operatório ou no perioperatório. Como a disfunção das plaquetas na uremia é geralmente qualitativa, as contagens de plaquetas em geral são normais. Uma estratégia segura é a comunicação com o anestesiologista sobre a potencial necessidade de estarem disponíveis na sala de operação agentes para melhorar a função plaquetária. O paciente com doença renal em estádio terminal geralmente requer uma atenção adicional no período perioperatório. O manejo farmacológico da hipercalemia, reposição de cálcio na hipocalcemia sintomática e o uso de antiácidos espoliadores de fosfato para hiperfosfatemia são geralmente necessários. Bicarbonato de sódio é utilizado em quadros de acidose metabólica que não tenham hipoperfusão como causa quando os níveis de bicarbonato sérico estão abaixo de 15 mEq/L. Pode-se administrar o bicarbonato em fluido intravenoso com uma a duas ampolas em solução glicosada a 5%. A hiponatremia é tratada com restrição de volume, embora seja comum que a hemodiálise se torne necessária no período perioperatório para controle de volume e anormalidades eletrolíticas.

Os pacientes com doença renal crônica em estádio terminal devem ser submetidos à hemodiálise antes da operação para equilibrar seu volume intravascular e controlar o nível de potássio. A hipercalemia intraoperatória pode resultar da manipulação de tecido durante a operação ou da transfusão sanguínea. Esses pacientes são frequentemente submetidos à hemodiálise também no pós-operatório. No quadro agudo, pacientes que têm um volume intravascular estável podem ser operados sem fazer hemodiálise pré-operatória, contanto que não exista outra indicação para hemodiálise emergencial.[9] A prevenção de agressão renal secundária no período perioperatório inclui evitar agentes nefrotóxicos e manter volume intravascular adequado durante esse período. No período pós-operatório, a farmacocinética de muitas drogas pode ser imprevisível, e o ajuste das dosagens deve ser feito de acordo com as recomendações farmacológicas. Notavelmente, narcóticos utilizados para o controle de dores no pós-operatório podem ter efeito prolongado, apesar da depuração hepática, e agentes não esteroides devem ser evitados nos pacientes com insuficiência renal.

Sistema Hepatobiliar

A disfunção hepática pode refletir um caminho comum para muitas agressões ao fígado, incluindo aquelas doenças mediadas por vírus, drogas e toxinas. O paciente com disfunção hepática necessita de determinação cuidadosa do grau do dano funcional, assim como um esforço coordenado para evitar agressões adicionais no período perioperatório (Fig. 12-2).[10]

Obtém-se uma história de exposição a sangue ou hemoderivados ou de exposição a agentes hepatotóxicos. Os pacientes em geral sabem se foi diagnosticada hepatite e é necessário perguntar a eles sobre quando o diagnóstico foi feito e sobre que atividade levou à infecção. Embora tal história possa não influenciar a avaliação adicional do paciente, é importante obtê-la no caso de alguma lesão de um membro da equipe cirúrgica durante o procedimento cirúrgico planejado. Uma revisão dos sistemas indaga especificamente sobre sintomas como prurido, fatigabilidade, sangramento excessivo, distensão abdominal e ganho de peso. A evidência de disfunção hepática pode ser percebida com o exame físico. Icterícia e impregnação das escleras podem ser evidentes com níveis de bilirrubina sérica maiores do que 3 mg/dL. Mudanças na pele incluem teleangiectasias, *caput medusae* (circulação colateral periumbilical), eritema palmar e baqueteamento digital. O exame abdominal pode revelar distensão, evidência de perdas líquidas e hepatomegalia. A encefalopatia ou asterixis pode ser evidente e a.perda muscular ou caquexia pode ser proeminente.

Um paciente com disfunção hepática submete-se a exames padrão da função hepática. A elevação das enzimas hepatocelulares pode sugerir o diagnóstico de hepatite aguda ou crônica, a qual pode ser investigada com testes séricos para hepatite A, B e C. Baixos níveis de transaminase e uma relação aspartato/alanina transaminase (AST/ALT) maior do que 2 sugerem a hepatite alcoólica. Evidências laboratoriais de hepatite crônica ou achados clínicos consistentes com cirrose devem ser investigados com exames da função hepática de síntese, notadamente albumina sérica, protrombina e fibrinogênio. Pacientes com evidência de prejuízo da função hepática de síntese devem fazer um hemograma completo e ter analisados os eletrólitos séricos. A tipagem e a prova cruzada são necessárias para todos, menos para os procedimentos menores.

Uma investigação desse tipo pode não ser possível nos casos de uma operação de emergência. Um paciente com hepatite aguda com transaminase elevada não deve ser operado, quando possível, até algumas semanas após a normalização dos valores laboratoriais. Procedimentos urgentes ou emergenciais nesses pacientes estão associados a um aumento da morbidade e da mortalidade. O paciente com evidência de hepatite crônica em

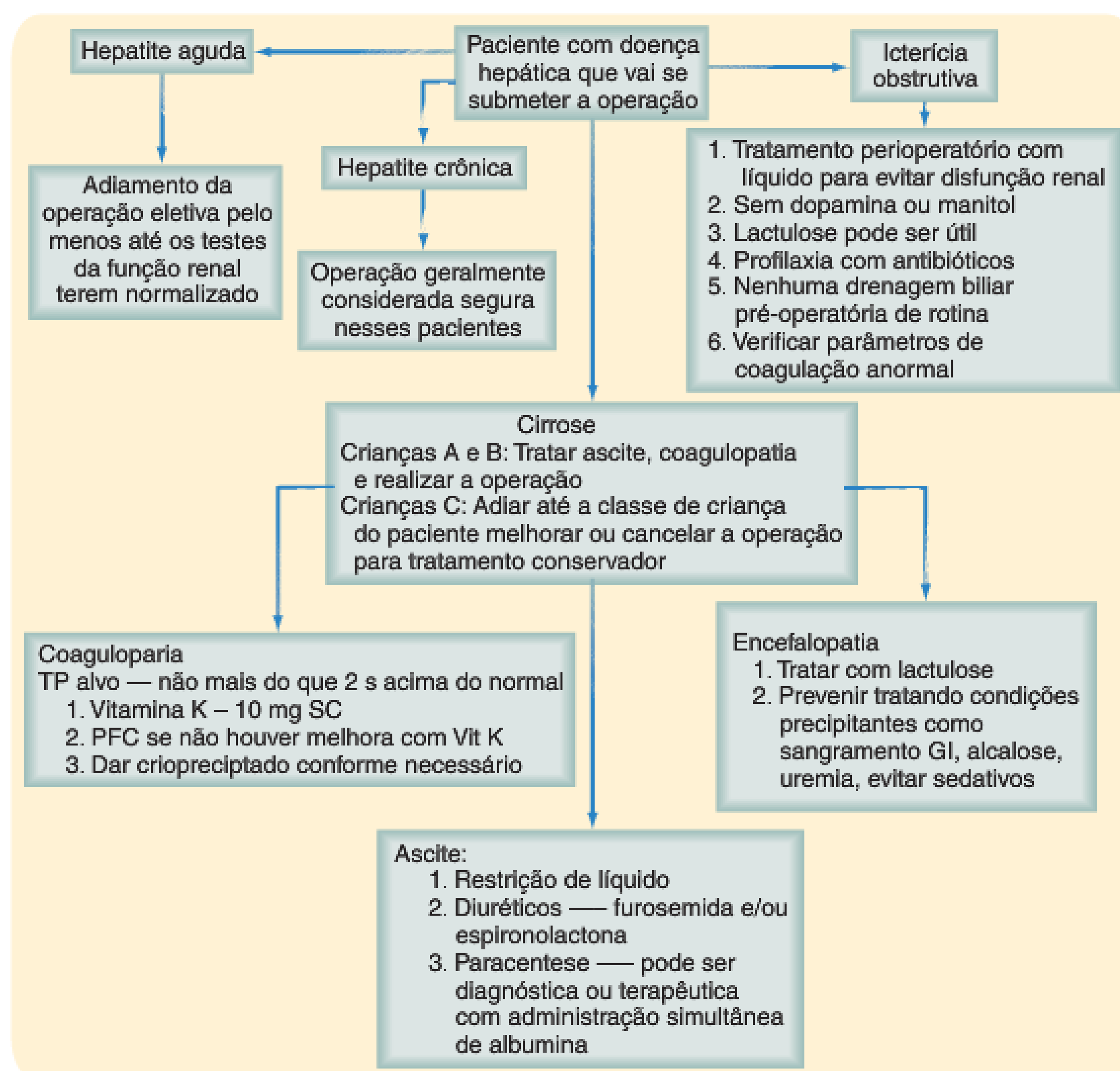


Figura 12-2 **Abordagem do paciente com doença hepática**. GI, gastrointestinal; PFC, plasma fresco congelado; TP, tempo de protrombina; SC, subcutâneo. (Adaptada de Rizvon MK, Chou CL: Surgery in the patient with liver disease. Med Clin North Am 87:211-227, 2003.)

geral pode ser operado de forma segura. O paciente com cirrose pode ser avaliado utilizando-se a classificação de Child-Pugh, que estratifica o risco cirúrgico de acordo com níveis alterados de albumina e bilirrubina, TP prolongado e grau de ascite e encefalopatia (Tabela 12-6). Essa classificação foi inicialmente aplicada para prever a mortalidade em pacientes com cirrose submetidos a procedimentos de derivação porto-cava, embora também tenha mostrado correlacionamento com a mortalidade em pacientes cirróticos submetidos a um espectro maior de procedimentos. Dados gerados 20 anos atrás mostraram que pacientes com cirrose na classificação Child-Pugh A, B e C tinham índices de mortalidade de 10%, 31% e 76%, respectivamente, durante operações abdominais; esses valores foram validados recentemente.[10] Apesar dos valores não representarem risco corrente para todos os tipos de operações abdominais, existe pouca dúvida de que a presença de cirrose confere risco adicional para operações abdominais e que esse risco é proporcional à gravidade da doença. Outros fatores que afetam o prognóstico nestes pacientes são a natureza emergencial de um procedimento, o TP prolongado maior que três segundos, a falta de correção com vitamina K e a presença de infecção.

Dois problemas comuns que requerem avaliação cirúrgica nos pacientes cirróticos são hérnia (umbilical e inguinal) e colecistite. Uma hérnia umbilical na presença de ascite é um problema de tratamento difícil porque a ruptura espontânea associa-se a taxas maiores de mortalidade. O reparo eletivo é melhor após a redução da ascite a um mínimo no período pré-operatório, embora o procedimento ainda se associe a taxas de mortalidade tão altas como 14%.[11] O reparo das hérnias inguinais na presença de ascite implica menos risco em termos tanto de recidiva quanto de mortalidade.[12]

Muitas publicações recentes têm mostrado menores índices de complicações com procedimentos laparoscópicos realizados em pacientes com cirrose. Entre os melhores procedimentos descritos está a colecistectomia laparoscópica, realizada em pacientes com classificação Child-Pugh de A a C. Quando comparada à colecistectomia aberta, tem sido observada menor morbidade em termos de perda sanguínea e infecção da ferida.[13]

A subnutrição é comum em pacientes cirróticos e está associada à diminuição da reserva hepática de glicogênio e da síntese hepática de proteínas. Os pacientes com doença avançada do fígado geralmente têm pouco apetite, ascite volumosa e dores abdominais. Deve ser dada uma atenção apropriada à suplementação enteral, assim como é feito com todos os pacientes com risco nutricional significativo.

Sistema Endócrino

O paciente que apresenta uma condição endócrina como diabetes melito, hipertireoidismo ou hipotireoidismo, ou insuficiência adrenal, é vítima de estresse físico adicional durante a operação. A avaliação pré-operatória deve identificar o tipo e o grau da

deficiência endócrina para permitir um pré-operatório favorável. Um monitoramento cuidadoso deve identificar sinais de estresse metabólico relacionado a um controle endócrino inadequado durante a operação e por todo o curso do pós-operatório.

A avaliação de um paciente diabético para uma operação deve verificar a adequação do controle de glicemia e identificar a presença de complicações diabéticas, que pode alterar a evolução peroperatória do paciente. A história e o exame físico do paciente devem documentar evidências de complicações diabéticas, incluindo doenças cardíacas, anormalidades circulatórias e a presença de retinopatia, neuropatia ou nefropatia. Exames pré-operatórios podem incluir dosagem da glicemia em jejum e pós-prandial e níveis de hemoglobina A_{1c}. Níveis séricos de eletrólitos, ureia e creatinina sanguíneas devem ser obtidos para identificar distúrbios metabólicos e comprometimento renal. Os exames de urina podem revelar proteinúria como evidência de nefropatia diabética. Um ECG deve ser obtido rotineiramente nesses pacientes. A existência de nefropatia em diabéticos pode ser acompanhada por uma neuropatia cardíaca autonômica, o que aumenta o risco de instabilidade cardiorrespiratória no período perioperatório.

O paciente diabético pode necessitar atenção especial para otimizar o controle glicêmico perioperatório. O diabético não dependente de insulina deve suspender as sulfonilureias de longa ação, como clorpropamida e gliburida, devido ao risco de hipoglicemia intraoperatória; um agente de curta duração ou a cobertura de insulina de larga escala pode ser substituída nesse período. O uso de metformina deve ser suspenso no pré-operatório devido à sua associação à acidose láctica nos casos de insuficiência renal. O diabético dependente de insulina deve ser orientado a suspender as preparações de insulina de longa duração (preparações Ultralente) no dia da operação; a substituição por dosagens menores de insulina de ação intermediária (NDM ou Lente) deve ser feita na manhã da operação. As operações desses pacientes devem ser marcadas para as primeiras horas da manhã, quando possível. Durante a operação, é utilizada uma infusão de glicose-padrão a 5 ou 10%, com insulina de rápida duração ou insulina sob infusão contínua para manter o controle glicêmico. Os pacientes com *diabetes mellitus* bem controlada com dieta ou medicação oral podem não necessitar de insulina no perioperatório, porém, aqueles com um controle menor ou em terapia com insulina podem precisar de uma dosagem pré-operatória e tanto glicose quanto infusão de insulina durante a operação.[14] Uma determinação frequente dos níveis de glicose deve ser mantida ao longo do período pós-operatório. As recomendações atuais são para manter o nível de glicose no perioperatório entre 80 e 150 mg/dL, mesmo em pacientes não diagnosticados previamente como diabéticos.[15] Uma hidratação adequada deve ser mantida para evitar hipovolemia.

Nas prescrições pós-operatórias devem estar incluídos testes de glicemia capilar frequentes (de duas a quatro horas), com o uso de insulina de curta duração na forma de cobertura ajustada à glicemia capilar. Duas doses diárias de insulina de ação intermediária podem ser complementadas com cobertura ajustada até que o paciente esteja se alimentando e possa fazer sua dieta usual. Podem ocorrer eventos cardíacos no período pós-operatório, com manifestações incomuns nesses pacientes. Embora a dor torácica precise ser avaliada com ECG e níveis séricos de troponina, essa mesma avaliação pode ser necessária para dispneia, alterações da pressão arterial, ou redução do débito urinário. A profilaxia de trombose venosa profunda (TVP) é essencial devido ao aumento do risco de uma trombose. A adequação do controle glicêmico perioperatório compromete a cicatrização da ferida e o risco de infecção hospitalar.

Tratamento Perioperatório do Diabetes

O tratamento dos pacientes diabéticos evoluiu ao longo dos anos. A introdução de novas drogas para os diabéticos não dependentes de insulina, além de novos tipos de insulina e novos sistemas de liberação de insulina para os diabéticos dependentes de insulina, mudaram a forma de abordagem desses pacientes no período perioperatório.

Vários tipos de insulina estão disponíveis, sendo tipicamente classificados por sua duração de ação (Tabela 12-7). As preparações de insulina de ação rápida (Lispro) e ação curta (Regular) geralmente são suspensas quando o paciente cessa a ingesta oral (dieta zero) e são usadas para tratamento agudo da hiperglicemia durante o período de dieta zero. As preparações de insulina de ação intermediária (NPH Lente) e de longa ação (Ultralente, Glargine) são administradas em dois terços da dose normal noturna na noite antes da operação e metade da dose normal diurna na manhã da operação, com determinações frequentes da glicose à beira do leito e tratamento com insulina de curta ação conforme necessário. Na manhã da operação inicia-se uma infusão de dextrose a 5%. Caso se espere que o procedimento planejado demore, pode ser administrada uma infusão de insulina, de novo com monitoramento frequente da glicose sanguínea.

Alguns pacientes usam bombas de insulina como método de tratamento da glicose. Essas bombas constituem-se de insulina de curta ação e possuem uma taxa variável de liberação que pode ser programada para simular mais de perto a produção de insulina endógena. No dia da operação, o paciente continua com a infusão de insulina basal. A bomba é então usada para corrigir o nível de glicose conforme é mensurado. Os pacientes

Tabela 12-6 Sistema de Pontuação Child-Pugh

	PONTOS		
	1	2	3
Encefalopatia	Nenhum	Estádio I ou II	Estádio III ou IV
Ascite	Ausente	Leve (controlado com diuréticos)	Moderado, apesar do tratamento com diuréticos
Bilirrubina (mg/dL)	< 2	2–3	> 3
Albumina (g/L)	> 3,5	2,8–3,5	< 2,8
TP (segundos prolongados)	< 4	4–6	> 6
INR	< 1,7	1,7–2,3	> 2,3

Classe A = 5-6 pontos; Classe B = 7-9 pontos; Classe C = 10-15 pontos.
INR, *International Normalized Ratio;* TP, tempo de protrombina.

em geral têm uma correção ou fator de sensibilidade que reduzirá sua glicose em 50 mg/dL. É importante conhecer esse fator antes do procedimento cirúrgico planejado, de modo que a glicose possa ser tratada na sala de operação.[16]

Os pacientes que tomam agentes hipoglicêmicos orais tipicamente suspendem sua dose normal no dia da operação. Os pacientes podem retomar seu agente oral uma vez que a dieta seja retomada. A cobertura para hiperglicemia é feita com preparação de insulina de curta ação com base no monitoramento da glicose sanguínea. Uma exceção é a metformina. Caso o paciente tenha a função renal alterada, esse agente precisa ser descontinuado até a função renal normalizar ou estabilizar.[15]

O paciente com doença da tireoide conhecida ou suspeita deve ser avaliado com um quadro funcional da tireoide. Evidências de hipertireoidismo devem ser tratadas antes da operação, e esta deve ser adiada até que seja atingido um estado eutireoideo, quando possível. Esses pacientes devem ter níveis de eletrólitos e ECG como parte de sua avaliação pré-operatória. Além disso, caso os exames físicos sugiram sinais de comprometimento das vias aéreas, mais imagens devem ser feitas como garantia. O paciente com hipertireoidismo que toma medicação antitireoidiana, como propiltiuracil ou metilmazol, deve ser instruído a continuar esse regime no dia da operação. As doses usuais de β-bloqueadores ou digoxina do paciente também devem ser continuadas. No caso de uma operação de urgência em um paciente com tireotoxicose em risco de tempestade tireoidiana, pode ser necessária uma combinação de bloqueadores adrenérgicos e glicocorticoides, e que deve ser administrada em consulta com um endocrinologista. O paciente com diagnóstico recente de hipotireoidismo geralmente não necessita de tratamento pré-operatório, embora possa estar sujeito a maior sensibilidade a medicamentos, incluindo agentes anestésicos e narcóticos. Hipotireoidismo grave pode estar associado a uma disfunção do miocárdio, anormalidades de coagulação e distúrbio eletrolítico, principalmente hipoglicemia. O hipotireoidismo grave precisa ser corrigido antes de intervenções cirúrgicas eletivas.

O paciente com histórico de uso de esteroides pode necessitar de uma suplementação para uma suposta resposta adrenal anormal ao estresse perioperatório (Quadro 12-1). Os pacientes que tomaram mais do que 5 mg de prednisona (ou o equivalente) por dia por mais de três semanas no último ano devem ser considerados em risco quando submetidos a uma grande operação. Doses mais baixas de uso de esteroides ou procedimentos menores geralmente não estão associados à supressão adrenal.

A adequação da resposta da hipófise ao hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pode ser testada em qualquer paciente que possa ter algum grau de supressão secundária ao uso crônico ou intermitente de esteroides. Um teste de estimulação com baixa dose (1 μm) de ACTH pode demonstrar resposta anormal ao estímulo adrenal e sugerir a necessidade de uma suplementação peroperatória de esteroides. Diretrizes recentes sugerem a titulação de substitutos de glicocorticoides para o grau de estresse cirúrgico (Quadro 12-1). Operações menores, como o reparo de uma hérnia sob anestesia local, podem não exigir esteroide adicional. Operações moderadas, como colecistectomia aberta ou revascularização das extremidades inferiores, requerem 50 a 75 mg/dia de equivalente de hidrocortisona por um ou dois dias. Operações maiores, como colectomia ou uma operação cardíaca, devem ser cobertas com 100 a 150 mg/dia de equivalente de hidrocortisona por dois a três dias. A inadequação do eixo hipofisário-adrenal no período peroperatório pode levar a uma hipotensão inexplicável.

Os pacientes com feocromocitoma requerem administração farmacológica pré-operatória para prevenir crises de hipertensão intraoperatória ou hipotensão levando a um colapso cardiovascular. O estado de excesso de catecolamina associado ao feocromocitoma deve ser controlado por uma combinação de bloqueadores α-adrenérgico e β-adrenérgico anteriormente à operação. Uma a duas semanas geralmente são necessárias para atingir o efeito terapêutico adequado pelo bloqueador α; isso pode ser alcançado tanto com um agente não seletivo, como a fenoxibenzamina, ou com agentes seletivos α_1, como prazosin. Os bloqueadores β em geral revelam um déficit de volume vascular que não é evidente clinicamente. Além disso, os pacientes geralmente foram colocados em uma dieta restrita em sódio como parte do tratamento da hipertensão. A liberalização do sódio na dieta pode ajudar a reencher o volume plasmático. Os bloqueadores β são iniciados alguns dias após os agentes α adrenérgicos serem iniciados e servem para inibir a taquicardia que acompanha os α-bloqueadores não seletivos, assim como para controlar arritmia. Os pacientes com feocromocitoma podem ser operados quando for atingido um controle farmacológico da pressão sanguínea.

Sistema Imunológico

A abordagem de paciente com suspeita de imunossupressão é a mesma, independentemente desse estado resultar de drogas antineoplásicas em um paciente com câncer ou da terapia imunossupressiva em um paciente transplantado, ou o resultado de doença avançada em pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida. O objetivo é melhorar a função imunológica anteriormente à operação e minimizar os riscos de infecções e deiscência da ferida.

A analise pré-operatória deve incluir um histórico completo da doença de base do paciente e sua atual condição funcional; histórico do tratamento imunossupressor, incluindo os nomes dos medicamentos e a duração do tratamento; e histórico de mudanças recentes do peso. O exame físico deve buscar documentar sinais de disfunção de órgãos, o que pode destacar a progressão da doença ou ser relacionado ao seu tratamento. As determinações laboratoriais devem incluir hemograma completo com diferenciais, eletrólitos, testes da função hepática, um ECG e radiografia do tórax devem ser obtidos quando a idade ou os achados do exame físico sugerirem algum risco.

Tabela 12-7 Tipos de Insulina

TIPO DE INSULINA	INÍCIO DE AÇÃO	EFEITO MÁXIMO	DURAÇÃO DA AÇÃO
Ação rápida (Lispro)	15-30 minutos	30-90 minutos	3-4 horas
Ação curta (Regular)	30-60 minutos	2-4 horas	6-10 horas
Ação intermediária (NPH Lente)	1-4 horas	4-12 horas	12-24 horas
Longa ação			
Ultralente	1-2 horas	8-20 horas	24-30 horas
Glargine	1 hora	3-20 horas	24 horas

De Ahmed Z, Lockhart CH, Weiner M, et al: Advances in diabetic management: Implications for anesthesia. Anesth Analg 100:666-669, 2005.

Quadro 12-1 Esquemas Perioperatórios de Suplementação de Glicocorticoide

Nenhuma Supressão do Eixo HPA

Menos de 5 mg de prednisona ou equivalente por dia por qualquer duração
Alternar a dose diária matinal de glicocorticoide de curta ação de qualquer dose ou duração
Qualquer dose de glicocorticoide por menos de 3 semanas
Rx: Dar dose usual diária de glicocorticoide durante o período perioperatório

Supressão Documentada ou Presumida do Eixo HPA

Mais de 20 mg de prednisona ou equivalente por dia durante 3 semanas ou mais
Aparência cushingoide
Insuficiência adrenal biomecânica no exame de estimulação do ACTH
Procedimentos pequenos ou anestesia local
Rx: Dar a dose usual de glicocorticoide antes da operação
Nenhuma suplementação
Estresse cirúrgico moderado
Rx*: 50 mg de hidrocortisona IV antes da indução da anestesia, 25 mg de hidrocortisona a cada 8 horas e depois disso 24-48 horas, e então reduzir a dose usual
Grande estresse cirúrgico
Rx: 100 mg de hidrocortisona IV antes da indução da anestesia, 50 mg de hidrocortisona a cada 8 horas e depois disso 48-72 horas, então reduzir a dose usual

Supressão Incerta do Eixo HPA

5-20 mg de prednisona ou seus equivalente por 3 semanas ou mais
5 mg ou mais de prednisona ou seu equivalente por 3 semanas ou mais no ano anterior à operação
Procedimentos pequenos ou anestesia local
Rx: Administrar a dose usual de glicocorticoide antes da operação
Nenhuma suplementação
Estresse cirúrgico moderado ou grande
Verificar o teste de estimulação do ACTH de baixa dose para determinar supressão do eixo HPA ou
Administrar glicocorticoides suplementares uma vez suprimidos

ACTH, hormônio adrenocorticotrópico: HPA, eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal.

Adaptado de Schiff RL, Welsh GA: Perioperative evaluation and management of the patient with endocrine dysfunction. Med Clin North Am 87:175-192, 2003.

*Nota da Tradução: Símbolo em inglês para prescrições médicas.

Possíveis locais de infecção devem ser investigados, incluindo o exame de cateteres de longa permanência, incluindo um estudo completo de qualquer foco infeccioso suspeito. Estudos adicionais de células-T, células-B, polimorfonucleares, ou funcionamento completo podem ser úteis para delinear o grau do comprometimento imunológico. Neutropenia, anemia ou trombocitopenia podem acompanhar o processo ou o resultado do tratamento com medicação imunossupressora da doença de base. As decisões relativas à transfusão de células vermelhas do sangue ou o uso de eritropoietina sintética ou fatores estimuladores de colônia são geralmente baseadas no grau da disfunção e em outros fatores de risco do paciente. Uma atenção redobrada é dada à deficiência nutricional desse grupo de pacientes, com suplementação indicada no período perioperatório. Uma profilaxia apropriada com antibióticos é crítica.

Os pacientes com comprometimento imunológico podem estar em risco de apresentar complicações na ferida, especialmente se estiverem em terapia com esteroides exógenos. Quando tomados, com três dias da operação, os esteroides reduzem o grau de inflamação da ferida, epitelização e síntese de colágeno, que pode levar à deiscência da ferida e à infecção.

Pacientes Infectados com o Vírus da Imunodeficiência Humana e Intervenção Cirúrgica

À medida que a morbidade e a mortalidade continuam a decrescer com a melhora do tratamento clínico do vírus da imunodeficiência humana (HIV), mais pacientes infectados pelo HIV estão exigindo intervenção cirúrgica. É importante compreender como os agentes que são usados para tratar o HIV afetarão o paciente durante a operação.

O tratamento do HIV engloba agentes antirretrovirais de uma de quatro classes: inibidores da protease, inibidores de fusão, inibidores da transcriptase reversa de nucleosídeo/nucleotídeo (NRTIs) e inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeo (NNRTIs). É importante observar que essas drogas não são agentes imunossupressores mas atuam diretamente na via de integração celular e reprodução do HIV. Por essa razão, não têm um efeito significativo na cicatrização de ferida ou nas taxas de infecção. A contagem de leucócitos do paciente ou, mais especificamente, a contagem absoluta de neutrófilos, além do título direto do HIV, é mais preditiva de complicações pós-operatórias. Um achado específico com os NRTIs é o da lacticacidose como resultado de toxicidade mitocondrial.[17] Essa condição precisa ser acrescentada ao diagnóstico diferencial do paciente criticamente enfermo com infecção conhecida pelo HIV que tem uma concentração persistentemente elevada de lactato. A hipoperfusão é excluída inicialmente, mas a complicação pela droga precisa ser investigada. O tratamento é a descontinuação do agente.

Sistema Hematológico

O estudo do sistema hematológico pode levar à identificação de problemas como anemia, coagulopatia herdada ou adquirida ou a um estado de hipercoagulabilidade. Morbidade substancial pode derivar da falha em identificar essas anormalidades no pré-operatório. A necessidade de anticoagulação perioperatória deve ser revisada cuidadosamente para todo paciente cirúrgico.

A anemia é a anormalidade laboratorial mais encontrada em pacientes no pré-operatório. Geralmente é assintomática e pode requerer uma investigação mais profunda, para que a sua causa possa ser entendida. A história do paciente e o exame físico podem desvendar reclamações subjetivas de perda de energia, dispneia ou palpitações e palidez ou cianose podem ser evidentes. O exame físico para linfadenopatia, hepatomegalia ou esplenomegalia deve ser feito, além do exame da pelve e do reto. Hemograma completo, contagem de reticulócitos, ferro sérico, capacidade total de ligação de ferro, ferritina, vitamina B_{12} e níveis de folato devem ser obtidos para investigar as causas da anemia. Tratamento pré-operatório e otimização são apropriados para o paciente anêmico. A decisão de fazer uma transfusão no pré-operatório é feita levando-se em consideração os fatores de risco do paciente para doença isquêmica do coração e o grau de perda sanguínea estimada durante a operação. Em geral, pacientes com anemia normovolêmica, sem risco cardíaco significativo ou perda sanguínea antecipada, podem ser operados seguramente sem transfusão, com muitos pacientes saudáveis tolerando níveis de hemoglobina de 6 ou 7 g/dL (Quadro 12-2).[18]

Quadro 12-2 Diretrizes para a Transfusão de Células Vermelhas do Sangue para Perda Sanguínea Aguda

- Avaliar o risco de isquemia.
- Estimar/antecipar o grau de perda sanguínea. Menos de 30% de perda rápida de volume provavelmente não precisa de transfusão nos indivíduos previamente sadios.
- Medir as concentrações de hemoglobina: < 6 g/dL, transfusão geralmente necessária; 6-10 g/dL, transfusão ditada por circunstâncias clínicas; > 10 g/dL, transfusão raramente necessária.
- Medir sinais vitais/ oxigenação dos tecidos quando a hemoglobina é de 6 a 10 g/dL e a extensão de perda sanguínea é desconhecida. Taquicardia e hipotensão refratária ao volume sugerem a necessidade de transfusão; razão de extração de O_2 > 50% e VO_2 diminuída sugerem que a transfusão geralmente é necessária.

De Simon TL, Alverson DC, AuBuchon J, et al: Practice parameters for the use of red blood cell transfusions: Developed by the Red Blood Cell Administration Practice Guideline Development Task Force of the College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med 122:130-138, 1998.

Todos os pacientes que vão ser operados devem ser questionados para avaliar os riscos de sangramento. A coagulopatia pode ser resultado de alterações de fatores plaquetários herdados ou adquiridos, ou pode estar associada a uma disfunção de órgão ou medicação. A investigação começa com o questionamento direto sobre o histórico pessoal ou familiar de sangramentos anormais. Informações básicas incluem histórico de fácil formação de hematomas ou sangramento anormal associado a procedimentos pequenos ou ferimentos. O histórico de disfunção hepática ou renal deve ser trazido à tona, assim como uma determinação da condição nutricional. Os medicamentos devem ser cuidadosamente revistos, e o uso de anticoagulantes, salicilatos, anti-inflamatórios não esteroides (AINES) e drogas antiplaquetas devem ser observados. O exame físico pode revelar hematomas, petéquias ou sinais de disfunção hepática. Os pacientes com trombocitopenia podem ter deficiências qualitativas ou quantitativas devido a doença imunonológica correlacionada, infecção, drogas ou disfunção hepática ou renal. Deficiências qualitativas podem responder ao tratamento médico do processo da doença de base, enquanto as deficiências quantitativas podem requerer transfusão de plaquetas quando a contagem for menor do que 50.000 em um paciente com risco de sangramento. Apesar de não solicitar rotineiramente as provas de coagulação, os pacientes com um histórico que sugira coagulopatia devem ser submetidos a provas de coagulação anteriormente à operação. As provas de coagulação são também obtidas antes do procedimento se um sangramento considerável é observado ou se algum sangramento significativo for catastrófico. Os pacientes com doenças de coagulação documentada podem necessitar de uma administração perioperatória de fatores deficientes, geralmente consultando-se um hematologista.

Os pacientes que recebem terapia anticoagulante podem requerer a reversão do efeito anticoagulante. Nos pacientes tomando warfarin, a droga pode ser mantida por quatro doses agendadas no pré-operatório para permitir que o índice internacional normatizado (INR) caia para a série de 1,5 ou menos (assumindo que o paciente seja mantido num INR de 2,0-3,0). As recomendações adicionais para diagnósticos específicos que exigem anticoagulação crônica baseiam-se na análise de risco-benefício. Os pacientes com histórico recente de tromboembolia venosa ou embolia arterial aguda geralmente requerem heparinização endovenosa no pré-operatório devido ao risco aumentado de eventos recorrentes no período perioperatório. A heparinização sistêmica pode geralmente ser suspensa seis horas antes da operação e reiniciada 12h após, no pós-operatório. Quando possível, a operação deve ser adiada no primeiro mês após um episódio de tromboembolia arterial ou venosa. Os pacientes que estiverem em anticoagulação por menos de duas semanas devido a uma embolia pulmonar ou trombose venosa profunda proximal devem ser considerados para a colocação de um filtro de veia cava inferior, anteriormente à operação (Tabela 12-8).[19]

Todos os pacientes cirúrgicos devem ser avaliados para risco de troboembolismo venoso e receber profilaxia adequada, de acordo com as diretrizes habituais (Tabela 12-9).[20] Os pacientes devem ser questionados para trazer à tona histórico familiar ou pessoal sugestivo de um estado hipercoagulobilidade. Os níveis laboratoriais de proteína C, proteína S, antitrombina III e de anticorpos antifosfolipídios podem ser obtidos. A estratificação dos fatores de risco é uma consideração de múltiplos fatores, incluindo idade, tipo de procedimento cirúrgico, tromboembolismo prévio, câncer, obesidade, veias varicosas, disfunção cardíaca, cateteres venosos centrais de longa permanência, doença inflamatória do intestino, síndrome nefrótica, gravidez e uso de estrogênio ou tamoxifeno. Diversos regimes podem ser apropriados para a profilaxia de tromboembolismo venoso, dependendo do risco determinado (Tabela 12-9). Isso inclui o uso de heparina não fracionada, heparina de baixo peso molecular, aparelhos de compressão intermitente e deambulação precoce. Doses profiláticas iniciais de heparina podem ser dadas no pré-operatório, duas horas antes da operação, e aparelhos de compressão devem estar em seus lugares antes da indução da anestesia.

Tabela 12-8 Recomendações para a Anticoagulação Perioperatória nos Pacientes Tomando Anticoagulante Oral

INDICAÇÃO	PRÉ-OPERATÓRIO	PÓS-OPERATÓRIO
Tromboembolismo venoso agudo		
Mês 1	Heparina IV	Heparina IV
Meses 2 e 3	Sem mudança	Heparina IV
Tromboembolismo venoso recorrente	Sem mudança	Heparina SC
Embolismo arterial agudo		
Mês 1	Heparina IV	Heparina IV
Válvula cardíaca mecânica	Sem mudança	Heparina SC
Fibrilação arterial não valvular	Sem mudança	Heparina SC

IV, intravenosa; SC, subcutânea.
Adaptado de Kearon C, Hirsh J: Management of anticoagulation before and after elective surgery. N Engl J Med 336:1506,1997.

Tabela 12-9 Níveis de Risco de Tromboembolismo em Pacientes Cirúrgicos com Profilaxia e Estratégias de Prevenções Bem-sucedidas

NÍVEL DE RISCO CLÍNICO	DEFINIÇÃO DE NÍVEL DE RISCO	TVP(%) DE PANTURRILHA	TVP(%) PROXIMAL	HP(%) CLÍNICO	HP(%) FATAL	ESTRATÉGIA DE PREVENÇÃO
Baixo	Pequena operação em pacientes < 40 anos sem fator de risco adicional	2	0,4	0,2	0,002	Sem medidas específicas Mobilização agressiva
Moderado	Pequena operação em pacientes com fator de risco adicional: operação não principal em pacientes com idade de 40-60 anos sem fator de risco adicional; grande operação em pacientes < 40 anos sem fator de risco adicional	10–20	2–4	1–2	0,1–0,4	ME ou CPI HBDNF q 12 h, HBPM
Alto	Operação de médio porte em pacientes > 60 anos ou com fator de risco adicional; grande operação em pacientes > 40 anos ou com fator de risco adicional	20–40	4–8	2–4	0,4–1,0	HBDNF q 8 h, HBPM ou CPI
Mais alto	Grande operação em pacientes > 40 anos com TEV prévia, câncer ou estado molecular hipercoagulável; artroplastia do quadril ou joelho, operação para fratura do quadril; grande trauma; lesão da coluna	40–80	10–20	4–10	0,2–5	HBPM, oral anticoagulantes, CPI/ME + HBDNF/HBPM ou DHA

CPI, compressão pneumática intermitente; DHA, dose de heparina ajustada; EP, embolia pulmonar; HBDNF, heparina de baixa dose não fracionada; HBPM, heparina de baixo peso molecular; ME, meias elásticas; TEV, tromboembolismo venoso; TVP, trombose venosa profunda.

Adaptado de Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al: Prevention of venous thromboembolism. Chest 119:132S-175S, 2001.

CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS DO PRÉ-OPERATÓRIO

Idade

Os adultos mais velhos compreendem uma percentagem desproporcional dos pacientes cirúrgicos. A determinação de risco nesse grupo deve cuidadosamente considerar o efeito da comorbidade nessa população. Apesar da idade ter sido reportada como um fator de risco independente para a mortalidade pós-operatória, essa observação pode representar os aspectos não mensuráveis da comorbidade e da gravidade da doença.[2]

O paciente adulto mais velho deve ter uma avaliação pré-operatória que busque identificar e quantificar a magnitude da comorbidade e otimizar a condição do paciente anteriormente à operação, quando possível. Exames pré-operatórios devem ser baseados em achados sugestivos da história e do exame físico do paciente. Geralmente, os pacientes idosos devem fazer ECG, radiografia do tórax, hemograma completo e níveis de glicose, de ureia sanguínea e de albumina. Estudos pré-operatórios apropriados devem ser baseados no critério discutido anteriormente para estimar os riscos cardíacos.

A previsão e a prevenção de delírio pós-operatório são aspectos importantes do tratamento perioperatório do idoso. Os pacientes têm risco de 50% de delírio pós-operatório com três ou mais dos seguintes: 70 anos ou mais; abuso de álcool relatado; estado cognitivo deficiente; estado funcional deficiente; nível sérico pré-operatório de sódio, potássio ou glicose acentuadamente anormal; operação cardíaca não torácica; e operação para aneurisma aórtico.[21] O risco é explicado ao paciente e à família junto com os sintomas do delírio pós-operatório. Caso ocorra delírio, é necessário investigar causas metabólicas e infecciosas antes de rotular o evento como *fenômeno crepuscular*.

Estado Nutricional

A avaliação das condições nutricionais do paciente deve fazer parte da avaliação pré-operatória. Histórico de perda de peso maior do que 10% do peso corporal nos últimos seis meses ou 5% em um mês é significativo. Os níveis de albumina ou de pré-albumina e competência imune (como determinada pela reação de hipersensibilidade retardada) podem ajudar a identificar pacientes com algum grau de desnutrição, e os achados físicos de perda de peso temporal, caquexia, dentição pobre, ascite ou edema periférico podem colaborar. O grau de desnutrição é estimado com base na perda de peso, nos achados do exame físico e na determinação das proteínas do plasma. A adequação de um regime nutricional pode ser seguida com diversos marcadores séricos. Albumina (meia-vida de 14-18 dias), transferrina (meia-vida de sete dias) e pré-albumina (meia-vida de três a cinco dias) podem ser obtidas regularmente em pacientes hospitalizados. Essas proteínas são sensíveis a condições de estresse, no entanto, e sua síntese pode ser inibida no período perioperatório imediato. Uma vez que o paciente esteja num regime estável e na fase anabólica de recuperação, esses marcadores refletem a adequação do esforço nutricional.

O efeito do suporte peroperatório nas recuperações foi estudado em diversos testes. Pacientes com *desnutrição grave* (definida por uma combinação de perda de peso, indicadores de proteína visceral ou índices prognósticos) parecem se beneficiar mais da nutrição parenteral pré-operatória, como demonstrado em grupos de estudo tratados com nutrição parenteral

total por sete a 10 dias antes da operação para malignidade gastrointestinal. A maioria dos estudos mostra uma redução dos índices de complicações pós-operatórias de aproximadamente 40% a 30%. O uso de nutrição parenteral total no pós-operatório em grupos similares de pacientes é associado a um aumento nos índices de complicações de aproximadamente 10%.[22] Pacientes bem-nutridos que são operados parecem não se beneficiar do suporte nutricional agressivo perioperatório com a nutrição parenteral; a nutrição parenteral está adicionalmente associada a um aumento de complicações sépticas. Geralmente o suporte nutricional deve ser iniciado cinco a 10 dias antes da operação para todos os pacientes incapazes de usar sua dieta normal. Isso poderá ser realizado pela alimentação nasoenterial, nutrição parenteral ou uma combinação das duas.

Obesidade

A taxa de mortalidade perioperatória aumenta significativamente em pacientes com obesidade clinicamente grave (índice de massa corporal [IMC] >40 kg/m² ou IMC >35 kg/m² com condições comórbidas significativas). O objetivo da avaliação pré-operatória do paciente obeso é identificar fatores de risco que possam modificar seu tratamento perioperatório. A obesidade clinicamente grave associa-se a uma frequência mais alta de hipertensão essencial, hipertensão pulmonar, hipertrofia ventricular esquerda, insuficiência cardíaca congestiva e doença cardíaca isquêmica. Os pacientes com nenhum ou um desses fatores de risco recebem β-bloqueadores no período pré-operatório para cardioproteção. Os pacientes com dois ou mais fatores de risco se submetem a exame cardíaco não invasivo no período pré-operatório.[23]

A obesidade também é um fator de risco de infecção pós-operatória da ferida. A taxa de infecções da ferida operatória é muito mais baixa com operação laparoscópica nesse grupo, que poderia ter uma propensão na seleção da abordagem operatória. A obesidade é um fator de risco independente de TVP e EP; portanto, profilaxia apropriada é instituída nesses pacientes.

LISTA DE CONTROLE PRÉ-OPERATÓRIO

A avaliação pré-operatória se conclui com uma revisão de todos os estudos pertinentes e informações obtidas nos testes investigativos. As documentações devem ser feitas numa tabela dessa revisão, o que representa uma oportunidade de assegurar que foram obtidos todos os dados necessários e pertinentes, interpretados apropriadamente. Consentimentos informados devem estar documentados na tabela, o que representa o resultado de discussão com o paciente e seus familiares a respeito da indicação para um procedimento cirúrgico antecipado, assim como seus riscos e benefícios propostos. A lista de controle pré-operatório também dá ao cirurgião a oportunidade de rever a necessidade de β-bloqueadores, profilaxia da TVP e antibióticos profiláticos.

As prescrições pré-operatórias devem ser escritas e revisadas também. O paciente deve receber instruções escritas a respeito do horário da operação e da administração de questões perioperatórias especiais, como o preparo do intestino ou o uso de medicação.

Profilaxia com Antibióticos

Antibióticos apropriados para profilaxia em cirurgia dependem dos patógenos mais comumente encontrados durante o procedimento cirúrgico. O tipo do procedimento operatório (Tabela 12-10) é útil na decisão do espectro de antibiótico adequado e deve ser considerado antes da prescrição de uso ou administração de qualquer medicação pré-operatória. Geralmente, antibióticos profiláticos não são necessários para casos de feridas limpas (classe I), exceto nos casos com colocação de próteses de longa permanência ou quando o osso é cortado. Os pacientes submetidos a procedimentos de classe II se beneficiam de uma única dose do antibiótico apropriado administrado anteriormente à incisão da pele. Em geral utiliza-se a cefazolina para os casos abdominais (hepatobiliar, pancreático, gastroduodenal). Casos com feridas contaminadas (classe III) requerem preparo mecânico ou antibióticos parenterais tanto com atividade aeróbica e anaeróbica. Deve-se tomar uma abordagem desse tipo nos casos de uma operação abdominal de emergência, como na suspeita de apendicite e em casos de trauma. Casos com feridas sujas ou infectadas geralmente requerem o mesmo espectro de antibióticos, que pode ser continuado no período pós-operatório nos quadros de infecção continuada ou tratamento tardio.

O antibiótico apropriado deve ser escolhido anteriormente à operação e administrado antes que seja feita a incisão na pele (Tabela 12-11).[24] Dosagens repetidas devem ocorrer em um intervalo apropriado, em geral três horas para casos abdominais ou duas vezes a vida média do antibiótico (Tabela 12-12).[25] A profilaxia perioperatória com antibiótico deve geralmente ser continuada além do dia da operação. Com o advento da operação de mínimo acesso, o uso de antibióticos parece menos justifi-

Tabela 12-10 Classificação do Conselho de Pesquisa Nacional de Feridas Operatórias e Taxas de Infecção de Ferida

Limpa (Classe I)	Não traumática Sem inflamação Sem quebra na técnica Trato respiratório, alimentar ou genitourinário não penetrado	2,1%
Limpa – contaminada (Classe II)	Trato gastrointestinal ou respiratório penetrado sem derramamento significativo	3,3%
Contaminada (Classe III)	Grande quebra da técnica Grande derramamento do trato gastrointestinal Ferida traumática, fresca Entrada do trato genitourinário ou biliar em presença de urina infectada ou bile	6,4%
Suja e infectada (Classe IV)	Inflamação bacteriana aguda, sem pus Secção de tecido "limpo" a fim de ter acesso cirúrgico para a coleta de pus Ferida traumática com tecido desvitalizado retido, corpos estranhos, contaminação fecal ou tratamento retardado, ou tudo isso, ou de fonte suja	7,1%

Adaptado de Cruse PJE: Wound infections: Epidemiology and clinical characteristics. In Howard RJ, Simmons RL (eds.): Surgical infectious Disease, 2nd ed. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1988.

Tabela 12-11 Profilaxia Antimicrobiana para Intervenção Cirúrgica

TIPO DE OPERAÇÃO	PATÓGENOS COMUNS	ANTIMICROBIANOS	DOSE ADULTA ANTES DA OPERAÇÃO
Cardíaca	*Staphylococcus aureus, S. epidermidis*	Cefazolina ou cefuroxime OU vancomicina[3]	1-2 g IV[2] 1,5 g IV[2] 1 g IV
Gastrointestinal			
Esofágica, gastroduodenal	Bacilos entéricos Gram-negativos, cocos Gram-positivos	Apenas *alto risco*[4]: cefazolina[7]	1-2 g IV
Trato biliar	Bacilos entéricos Gam-negativos, enterococos, clostrídio	Apenas *alto risco*[5]: cefazolina[7]	1-2 g IV
Colorretal	Bacilos entéricos Gram-negativos, anaeróbios, enterococos	*Oral*: neomicina + eritromicina[6]	
		OU metronidazol[6]	
		Parenteral: cefoxitina[7]	1-2 g IV
		OU cefazolina	1-2 g IV
		+ metronidazol[7]	0,5 g IV
		OU ampicilina/sulbactam	3 g IV
Apendicectomia, não-perfurada[8]	Bacilos entéricos Gram-negativos, anaeróbios, enterococos	cefoxitina[7]	1-2 g IV
		OU cefazolina	1-2 g IV
		+ metronidazol[7]	0,5 g IV
		OU ampicilina/sulbactam	3 g IV
Genitourinário	Bacilos entéricos Gram-negativos, anaeróbios, enterococos	*Apenas alto risco*[9]: ciprofloxacina	500 mg VO ou 400 mg IV
Ginecológica e Obstétrica			
Histerectomia vaginal, abdominal ou laparoscópica	Bacilos entéricos Gram-negativos, anaeróbios, estreptococos do grupo B, enterococos	Cefoxetina[7] ou cefazolina[7] OU ampicilina/sulbactam[7]	1-2 g IV 3 g IV
Cesariana	O mesmo que para a histerectomia	Cefazolina[7]	1-2 g IV após o corte do cordão
Aborto	O mesmo que para a histerectomia	*Primeiro trimestre, alto risco*[10]: penicilina G aquosa	2 mil unidades IV
		OU doxaciclina	300 mg VO[11]
		Segundo trimestre: cefazolina[7]	1-2 g IV
Operação de Cabeça e Pescoço			
Incisão através da mucosa faríngea ou oral	Anaeróbios, bacilos entéricos Gram-negativos, *S. aureus*	Clindamicina	600-900 mg IV
		+ gentamicina	1,5 mg/kg IV
		OU cefazolina	1-2 g IV
Neurocirurgia	*S. aureus, S. epidermidis*	Cefazolina	1-2 g IV
		OU vancomicina[3]	1 g IV
Oftálmica	*S. aureus, S. epidermidis,* estreptococos, bacilos entéricos Gram-negativos, espécies de *Pseudomonas*	Gentamicina, tobramicina, ciprofloxacina, gatifloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, ofloxacina, ou neomicina-gramicidin-polimixina B	Múltiplas gotas tópicas em período de 2 a 24 horas
		Cefazolina	100 mg na subconjuntiva
Ortopédica	*S. aureus, S. epidermidis*	Cefazolina[12] ou	1-2 g IV
		cefuroxime[12]	1,5 g IV
		OU vancomicina[3,12]	1 g IV
Torácica (Não cardíaca)	*S. aureus, S. epidermidis,* estreptococos, bacilos entéricos Gram-negativos	Cefazolina ou	1-2 g IV
		cefuroxime	1,5 g IV
		OU vancomicina[3]	1 g IV

Tabela 12-11 Profilaxia Antimicrobiana para Intervenção Cirúrgica – cont.

TIPO DE OPERAÇÃO	PATÓGENOS COMUNS	ANTIMICROBIANOS	DOSE ADULTA ANTES DA OPERAÇÃO
Vascular			
Operação arterial abrangendo uma prótese, a aorta abdominal, ou uma incisão na virilha	*S. aureus, S. epidermidis,* bacilos entéricos Gram-negativos	Cefazolina OU vancomicina[3]	1-2 g IV 1 g IV
Amputação da extremidade inferior por isquemia	*S. aureus, S. epidermidis,* bacilos entéricos Gram-negativos, clostrídios	Cefazolina OU vancomicina[3]	1-2 g IV 1 g IV

[1]Antimicrobianos parenterais profiláticos podem ser administrados em dose IV única começando 60 minutos ou menos antes da operação. Para operações longas (> 4 horas) ou para aquelas com grande perda sanguínea, doses intraoperatórias adicionais podem ser dadas a intervalos 1-2 vezes a meia-vida da droga durante o procedimento em pacientes com função renal normal. Caso se utilize vancomicina ou fluoroquinolona, a infusão deve ser iniciada 60-120 minutos antes da incisão inicial para minimizar a possibilidade de reação à infusão próximo ao momento de indução da anestesia e para ter níveis teciduais adequados no momento da incisão.

[2]Alguns recomendam uma dose adicional quando os pacientes são retirados da circulação extracorpórea durante operação cardíaca aberta.

[3]A vancomicina é utilizada em hospitais nos quais *S. aureus* e *S. epidermidis* resistentes à meticilina são causas frequentes de infecção da ferida pós-operatória, para pacientes colonizados anteriormente com MRSA ou para aqueles alérgicos a penicilinas ou cefalosporinas. A administração IV rápida pode causar hipotensão, que pode ser particularmente perigosa durante a indução da anestesia. Mesmo quando a droga é dada por mais de 50 minutos, pode ocorrer hipotensão; o tratamento com difenidramina (Benadril e outros) mais a redução da taxa de infusão pode ser útil. Alguns especialistas dão 15 mg/kg de vancomicina aos pacientes com mais de 75 kg, até um máximo de 1,5 g, com uma taxa de infusão menor (90 minutos para 1,5 g). Para proporcionar cobertura contra bactérias Gram-negativas, a maioria dos consultores da *Medical Letter* também deveriam incluir cefazolina ou cefuroxima no esquema profilático para pacientes não alérgicos a cefalosporinas, a ciprofloxacina e também a levofloxacina, gentamicina, ou aztreonam, cada um deles em combinação com vancomicina, pode ser usado nos pacientes que não toleram cefalosporina.

[4]Obesidade mórbida, obstrução esofágica, acidez gástrica reduzida, ou motilidade gastrointestinal.

[5]Mais de 70 anos de idade, colecistite aguda, vesícula não funcionante, icterícia obstrutiva ou cálculos ductais.

[6]Após dieta e catarse adequada, 1 g de neomicina mais 1 g de eritromicina às 13:00 e às 14:00 e às 23:00 ou 2 g de neomicina mais 2 g de metronidazol às 19:00 e às 21:00 no dia anterior à operação marcada para as 8:00.

[7]Para pacientes alérgicos a penicilinas e cefalosporinas, clindamicina com gentamicina, ciprofloxacina, levofloxacina ou aztreonam são alternativas razoáveis.

[8]Para uma víscera rompida, a terapia em geral estende-se por cinco dias. Víscera rompida no quadro pós-operatório (deiscência) exige antibacterianos para incluir cobertura dos patógenos hospitalares.

[9]Cultura de urina positiva ou indisponível, cateter pré-operatório, biopsia prostática transretal, colocação de prótese.

[10]Pacientes com doença inflamátoria pélvica prévia, gonorreia prévia, ou múltiplos parceiros sexuais.

[11]Dividido em 100 mg 1 hora antes do aborto e 200 mg meia hora depois.

[12]Caso necessário um torniquete no procedimento, a dose inteira do antibiótico precisa ser infundida antes de sua insuflação.

De Profilaxia Antimicrobiana para Cirurgia. Med Lett 4(52):84-85, 2006.

cado porque o risco de infecção da ferida é extremamente baixo. Por exemplo, profilaxia de rotina com antibiótico em colecistectomia videolaparoscópica para colelitíase sintomática é de valor questionável. Pode haver indicação, porém, nos casos que resultam na colocação de um enxerto protético (*i.e.*, tela), como uma laparoscopia reparadora de hérnia.

O Programa de Melhora do Tratamento Cirúrgico (SCIP) é uma parceria nacional de qualidade de organizações empenhadas em melhorar a segurança do tratamento cirúrgico por meio de uma redução nas complicações pós-operatórias. O objetivo final da parceria é poupar vidas reduzindo em cerca de 25% a incidência de complicações cirúrgicas por volta de 2010. As orientações desenvolvidas como parte do SCIP serão monitoradas em todos os hospitais (Tabela 12-13).[26]

Limpeza Mecânica Pré-operatória do Intestino

Durante várias décadas a preparação mecânica do intestino com a adição de antibióticos orais foi o padrão de tratamento para qualquer operação intestinal. Estudos mais recentes têm avaliado a necessidade tanto de antibióticos orais quanto de limpeza mecânica. Os antibióticos orais não conferem benefício ao paciente e podem aumentar o risco de infecção pós-operatória por *Clostridium difficile*. Além disso, embora possa parecer que a remoção de material fecal reduz o risco de complicações anastomóticas e infecciosas, o oposto é verdadeiro. Uma metanálise recente mostrou que os dois eventos não diminuem e podem aumentar com a limpeza mecânica.[27]

Revisão das Medicações

Uma revisão cuidadosa dos medicamentos usados na casa do paciente deve fazer parte da avaliação pré-operatória antes de qualquer operação; o objetivo é que sejam usados apropriadamente os medicamentos que controlam a doença do paciente, enquanto são minimizados os riscos devido a interações de drogas anestésicas ou efeitos hematológicos ou metabólicos de alguns medicamentos e terapias comumente utilizados. Deve-se pedir ao paciente que nomeie todos os medicamentos, incluindo drogas psiquiátricas, hormônios e medicações alternativas com ervas, e que forneça as dosagens e a frequência do uso.

Em geral, pacientes tomando drogas cardíacas, incluindo β-bloqueadores e antiarrítmicos, drogas pulmonares, como os medicamentos inalantes ou nebulizantes, ou anticonvulsivos, anti-hipertensivos ou drogas psiquiátricas devem ser aconselhados a tomar seus medicamentos com um gole de água na manhã da operação. Formas parenterais ou de substituição estão disponíveis para muitas drogas e podem ser empregadas caso o paciente permaneça em dieta zero por qualquer período significativo no pós-operatório. É importante retornar o paciente para seu regime normal de medicamentos assim que possível. Dois exemplos notáveis são a morbidade cardiovascular adicional

Tabela 12-12 Dose Inicial Sugerida e Tempo até Nova Dose de Antimicrobianos Comumente Usados para Profilaxia Cirúrgica

ANTIMICROBIANO	MEIA-VIDA RENAL (H)		DURAÇÃO RECOMENDADA DA INFUSÃO	DOSE PADRÃO	RECOMENDAÇÃO DE DOSE BASEADA NO PESO*	INTERVALO RECOMENDADO PARA NOVA DOSE (H)[†]
	PACIENTES COM FUNÇÃO RENAL NORMAL	PACIENTES COM DOENÇA RENAL TERMINAL				
Aztreonam	1,5-2	6	3-5 min[‡], 20-60 min[§]	1-2 g IV	2 g máximo (adultos)	3-5
Ciprofloxacina	3,5-5	5-9	60 min	400 mg IV	400 mg	4-10
Cefazolina	1,2-2,5	40-70	3-5 min,[‡] 15-60 min[§]	1-2 g IV	20-30 mg/kg (se < 80 kg, use 1 g; se > 80 kg, use 2 g)	2-5
Cefuroxima	1-2	15-22	3-5 min,[‡] 15-60 min[§]	1,5 g IV	50 mg/kg	3-4
Cefamondale	0,5-2,1	12,3-18[‖]	3-5 min,[‡] 15-60 min[§]	1 g IV		3-4
Cefoxitina	0,5-1,1	6,5-23	3-5 min,[‡] 15-60 min[§]	1-2 g IV	20-40 mg/kg	2-3
Cefotetan	2,8-4,6	13-25	3-5 min, 20-60 min[§]	1-2 g IV	20-40 mg/kg	3-6
Clindamicina	2-5,1	3,5-5,0[¶]	10-60 min (não exceder 30 mg/min)	600-900 mg IV	Se < 10 kg, use pelo menos 37,5 mg; se > 10 kg, use 3,6 mg/kg	3-6
Base de eritromicina**	0,8-3	5-6	ND	1 g VO 19, 18 e 9 horas antes da operação	9-13 mg/kg	NA
Gentamicina	2-3	50-70	30-60 min	1,5 mg/kg IV[#]	—[#]	3-6
Neomicina**	2-3 (3% absorvidos sob condições normais)	12-24 ou maior	ND	1 g VO 19, 18 e 9 horas antes da operação	20 mg/kg	NA
Metronidazol	6-14	7-21; nenhuma troca	30-60 min	0,5-1 g IV	15-mg/kg dose inicial (adulto); 7,5 mg/kg nas doses subsequentes	6-8
Vancomicina	4-6	44,1-406,4 (TDC <10 mL/min)	1 g durante um período de 60 min (tempo de infusão maior se dose > 1 g)	1 g IV	10-15 mg/kg (adulto)	6-12

* Os dados são basicamente das recomendações pediátricas publicadas.

†Para procedimentos de longa duração, os antimicrobianos devem ser administrados a intervalos de uma a duas vezes a meia-vida da droga. Os intervalos na tabela foram calculados para pacientes com função renal normal.

‡Dose injetada diretamente na veia ou líquidos intravenosos gotejantes.

§Infusão intravenosa intermitente.

‖Em pacientes com nível de creatinina sérica de 5 a 9 mg/dL.

¶A meia-vida da clindamicina é a mesma ou ligeiramente aumentada em pacientes com doença renal em estádio terminal que para os com função renal normal.

#Se o peso corporal for superior a 30% do peso corporal ideal (PCI), o peso da dose (PD) pode ser determinado como segue: PD=PCI=0,4 (peso corporal total-PCI).

**A preparação antibiótica oral pode ser omitida na maioria das operações no cólon se forem usados antibióticos intravenosos.

TDC, taxa de depuração da creatinina.

Adaptada de Bratzler DW, Honck PM: Antimicrobial prophylaxis for surgery: An advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. Clin Inf Dis 38:1706-1715, 2004.

***ND: Não disponível

Tabela 12-13 Recomendações do Projeto de Melhoria da Assistência Cirúrgica (SCIP)

	RECOMENDAÇÃO
SCIP INF 1	Antibiótico profilático recebido em 1 hora antes da incisão cirúrgica
SCIP INF 2	Seleção do antibiótico profilático para pacientes cirúrgicos
SCIP INF 3	Antibiótico descontinuado em 24 horas após completo o tempo da operação (48 h para pacientes cardíacos)
SCIP INF 4	Pacientes de operação cardíaca com glicose sérica pós-operatória controlada 6:00
SCIP INF 5	Infecção da ferida pós-operatória diagnosticada durante a alta
SCIP INF 6	Pacientes cirúrgicos com remoção adequada de cabelo
SCIP INF 7	Pacientes de operação colorretal com normotermia pós-operatória imediata

INF, infecção.

associada à descontinuidade perioperatória dos β-bloqueadores e a volta da hipertensão com a interrupção abrupta da clonidina anti-hipertensiva. Medicamentos como os agentes redutores de lipídieos ou vitaminas podem ser omitidos no dia da operação.

Algumas drogas estão associadas ao aumento do risco de sangramento no perioperatório e devem ser contidas anteriormente à operação. As drogas que afetam a função das plaquetas devem ser suspensas por períodos variáveis: aspirina e clopidogrel (Plavix) devem ser suspensos por sete a 10 dias, enquanto os AINES devem ser suspensos entre um dia (ibuprofeno e indometacina) e três dias (naproxeno e sulindac), dependendo da meia-vida da droga. O uso de estrogênio tem sido associado a um aumento do risco de tromboembolismo, e provavelmente deve ser interrompido por um período de quatro semanas anteriormente à operação.[28]

O uso difundido de medicamentos de ervas naturais tem induzido uma revisão dos efeitos de algumas preparações utilizadas comumente e de seus resultados potenciais adversos no período perioperatório. A lembrança dessas drogas pode falhar na avaliação pré-operatória, apesar de efeitos metabólicos e hematológicos importantes poderem resultar do uso regular das mesmas (Tabela 12-14).[29] Geralmente, o uso de medicação natural deve ser interrompido no pré-operatório, mas isso deve ser feito com cuidado em pacientes que relatam o uso de valeriana, que pode estar associada a uma síndrome de retirada benzodiazepínicos-símile.

Jejum Pré-operatório

A recomendação padrão de "dieta zero após meia-noite" para pacientes em pré-operatório tem como base a teoria de redução do volume e da acidez dos conteúdos gástricos durante a operação. Recentemente, as recomendações são para que se permita um período de ingesta restrita de líquido até algumas horas antes da operação. A ASA recomenda que adultos suspendam a ingesta de sólidos por pelo menos seis horas e de líquidos por duas horas. Quando o grupo de Cochrane revisou recentemente a literatura, descobriu 22 ensaios em adultos saudáveis que proporcionaram 38 comparações controladas.[30] Não houve evidência de que o volume ou o pH dos conteúdos gástricos tenha diferido com a duração e o tipo de jejum. Embora não relatado em todos os ensaios, não pareceu existir maior risco de aspiração/regurgitação com um período menor de jejum. Muito poucos ensaios investigaram a rotina de jejum em

Tabela 12-14 Preocupações Perioperatórias e Recomendações para Oito Medicamentos Herbáceos

NOME COMUM DA ERVA	PREOCUPAÇÃO PERIOPERATÓRIA	RECOMENDAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA
Echinacea	Reações alérgicas; diminuição da eficiência de imunossupressores; potencial para imunossupressão com uso a longo prazo	Sem dados
Ephedra	Risco de isquemia do miocárdio por taquicardia e hipertensão: arritmia ventricular com halotano; uso a longo prazo esgota as catecolaminas endógenas e pode causar instabilidade hemodinâmica intraoperatória; ameaça à vida com interação de inibidores da monoamina oxidase	Descontinuar pelo menos 24 horas antes da operação
Alho	Potencial de aumentar o risco de sangramento, especialmente quando combinado com outros medicamentos que inibem a agregação de plaquetas	Descontinuar pelo menos 7 dias antes da operação
Ginko	Potencial de aumentar o risco de sangramento, especialmente quando combinado com outros medicamentos que inibem a agregação de plaquetas	Descontinuar pelo menos 36 horas antes da operação
Ginsen	Hipoglicemia; potencial de aumentar o risco de sangramento; potencial de diminuir os efeitos anticoagulantes da varfarina	Descontinuar pelo menos 7 dias antes da operação
Cava	Potencial de aumentar o efeito sedativo dos anestésicos; potencial de criar dependência, tolerância e retirada após abstinência não planejada	Descontinuar pelo menos 24 horas antes da operação
Erva-de-são-joão	Inclusão das enzimas P450 citocrômicas, afetando ciclosporina, varfarina, esteroides, inibidores de protease e possivelmente benzodiazepínicos, bloqueadores de canais de cálcio e muitas outras drogas; diminuição do nível sérico de digoxina	Descontinuar pelo menos 5 dias antes da operação
Valeriana	Potencial de aumentar os efeitos sedativos dos anestésicos; retirada aguda semelhante aos benzodiazepínicos; potencial para aumentar as necessidades anestésicas com uso a longo prazo	Sem dados

Adaptado de Ang-Lee MK, Moss J, Yuan CS: Herbal medicines and perioperative care. JAMA 286:208-216, 2001.

pacientes com maior risco de regurgitação/aspiração (gestantes, idosos, obesos ou aqueles com distúrbios estomacais). Também existe evidência crescente de que a suplementação pré-operatória com carboidrato é segura e pode melhorar a resposta do paciente ao estresse perioperatório.[31,32] Os cirurgiões e os anestesistas devem avaliar a evidência e considerar o ajuste de suas políticas padrão de jejum.

CAUSAS POTENCIAIS DE INSTABILIDADE INTRAOPERATÓRIA

Anafilaxia/Alergia a Látex

Reações anafiláticas intraoperatórias podem ocorrer com a frequência de 1 em cada 4.500 procedimentos cirúrgicos e levar a um risco de mortalidade de 3% a 6%.[33] Os agentes causadores são geralmente relaxantes musculares, látex, agentes indutores, como etomidato e propofol, e drogas narcóticas. Agentes adicionais administrados enquanto o paciente está anestesiado e que podem estar associados à anafilaxia incluem corantes (p. ex., corante azul isosulfan para procedimentos em nódulo sentinela), soluções coloidais, antibióticos, produtos sanguíneos, protamina e manitol.

As manifestações de uma reação anafilática ocorrida durante o efeito da anestesia podem variar de erupções cutâneas leves até hipotensão, colapso cardiovascular, broncoespasmo e morte. Quando suspeitado, o agente ofensor deve ser interrompido, dando-se ao paciente epinefrina 0,3 a 0,5 mL de 1:1.000 por via subcutânea; na anafilaxia grave, isso é feito de forma intravenosa e a aplicação é repetida em intervalos de 5 a 10 minutos, conforme necessário. Bloqueadores de histamina-1 (H_1) com difenidramina 50 mg intravenosa ou intramuscular e bloqueadores H_2 com ranitidina 50 mg intravenosa, assim como hidrocortisona, 100 a 250 mg intravenosa, são geralmente requeridos em cada seis horas. Medidas adicionais de suporte no quadro hemodinâmico ou no colapso respiratório podem requerer bolo de líquidos endovenosos, drogas vasoativas, entubação orotraqueal e nebulização com β_2-agonistas ou epinefrina racêmica. Geralmente é necessário o monitoramento pós-operatório na unidade de tratamento intensivo para o paciente que teve uma reação anafilática intraoperatória.

A sensibilidade ao látex é a segunda causa mais comum de reações anafiláticas (depois dos relaxantes musculares), e deve ser pesquisada na história clínica. Apesar de a incidência de tal sensibilidade poder ser menor do que 5% na população geral, grupos de maior risco, incluindo aqueles com predisposição genética (condições atópicas) ou exposição crônica ao látex, e indivíduos com espinha bífida podem ter índices tão altos quanto 72%.[34] Naqueles que apresentam um histórico consistente com uma possível sensibilidade ao látex devem ser feitos testes cutâneos antes de procedimentos cirúrgicos antecipados. Medidas intraoperatórias apropriadas para assegurar um ambiente "livre de látex" devem prevenir a maioria dos riscos perioperatórios para o paciente com alergia a látex.

Hipertermia Maligna

A evidência de hipertermia maligna é maior em crianças e jovens do que em adultos; um índice de 1:15.000 é aproximado no grupo de maior risco, os meninos menores de 15 anos.[35] A hipertermia maligna representa um episódio agudo de hipermetabolismo e lesões musculares relacionadas à administração de agentes anestésicos halogenados ou succinilcolina. A suscetibilidade à hipertermia maligna é herdada de acordo com um padrão dominante autossômico, com penetrância aparentemente incompleta. O paciente, portanto, pode não ter conhecimento familiar do seu traço, e o histórico pessoal de doenças musculares pode não ser evidente.

Um episódio agudo de hipertermia maligna pode ser reconhecido por aumento na atividade do sistema nervoso simpático, rigidez muscular e febre alta. Transtornos associados incluem hipercapnia, arritmia, acidose, hipoxemia e rabdomiólise. Quando suspeitada, a hipertermia maligna deve ser tratada com a interrupção de agentes anestésicos inalantes e succinilcolina, mudando completamente o circuito da anestesia, e com a administração de dantrolene sódico, em doses intravenosas de 2 a 3 mg/kg. Isso pode ser titulado para a redução dos sintomas. Medidas adicionais de suporte incluem esfriamento ativo ou passivo e tratamento farmacológico de arritmia, hipercalemia e acidose.

PRINCÍPIOS DA CIRURGIA OPERATÓRIA

Técnicas apropriadas de operação são de enorme importância para otimizar os resultados e intensificar o processo de cicatrização da ferida. Não há substitutos para uma operação bem planejada e conduzida para obter o melhor resultado cirúrgico possível. Uma das formas mais confiáveis de assegurar que os cirurgiões ofereçam tratamento de qualidade na sala de operação é através da participação em programas de treinamentos cirúrgicos de alta qualidade, que fornecem a oportunidade de observações repetitivas e a realização de procedimentos cirúrgicos em um ambiente bem estruturado. Com a sua participação, jovens cirurgiões em treinamento podem desenvolver progressivamente habilidades técnicas necessárias para realizar os procedimentos de maior demanda e complexidade.

SALA DE OPERAÇÃO

A preparação para a operação não termina com a avaliação do paciente e a seleção do procedimento operatório. Cabe ao cirurgião assegurar que tudo o que é necessário para o procedimento esteja disponível no dia da operação, inclusive qualquer equipamento especial exigido para realizar a operação, e também contar com a disponibilidade de quaisquer implantes, sangue, hemoderivados, ou medicamentos especiais.

Para fazer com que uma sala de operação funcione de forma eficiente são necessários cirurgiões bem treinados, equipes de anestesia e de instrumentistas e uma sala de operação equipada com uma mesa de operação de fácil manobra, boa iluminação e um amplo espaço para o pessoal e os equipamentos. A sala deve ser limpa e a mesa de operação checada para mau funcionamento antes e depois de cada caso. É extremamente caro e estressante repor a mesa de operação ou outro equipamento com o paciente já na sala. A comunicação pré-operatória entre cirurgiões, anestesistas e a equipe da sala de operação é de vital importância. Isso ajuda a economizar tempo, a prevenir confusão e frustrações indevidas no manuseio dos equipamentos usados, a atender às necessidades do paciente e às solicitações do pessoal, e faz os procedimentos planejados progredirem de maneira segura e eficiente. A sala de operação moderna para um serviço de trauma, em particular, deve ter um painel de controle de temperatura que permita que a temperatura da sala seja modificada rapidamente quando se lida com um paciente hipotérmico. Os pacientes devem estar devidamente posicionados e seguros na mesa. Ferimentos neuromusculares ou ortopédicos relacionados à posição devem ser prevenidos. Barreiras devem ser estabelecidas entre o cirurgião, o paciente e outro membro da equipe cirúrgica com roupas estéreis. As barreiras devem ser impermeáveis à água e a outros fluidos corporais.

Finalmente, o sistema de interfone deve estar funcionando na sala (p. ex., *intercom*, *voice-activated speaker phone*), isso facilita a comunicação entre cirurgião e patologistas, radiologistas, banco de sangue, farmácia, e os membros da família do paciente. Mais importante, caso surja uma situação inesperada, pode ser pedida ajuda imediatamente.

Manutenção da Normotermia

A hipotermia variando apenas 1,5°C abaixo do normal associa-se a resultados adversos que acrescentam custos de hospitalização de 2.500 a 7.000 dólares por paciente cirúrgico. Muitos fatores aumentam o risco de hipotermia perioperatória: extremos de idade, sexo feminino, temperatura ambiente da sala, duração e tipo de procedimento cirúrgico, caquexia, condições preexistentes, mudanças de líquido significativas, uso de irrigadores frios e uso de anestesia geral ou regional. A *normotermia* é definida como uma temperatura central entre 36°C e 38°C. Medidas preventivas de aquecimento são usadas para evitar a hipotermia. O isolamento passivo inclui cobertores de algodão, meias, touca para a cabeça, exposição limitada da pele, colchões de água circulante e um aumento da temperatura ambiente da sala (20°C-23,8°C). Alguns pacientes podem exigir aquecimento ativo, que inclui o uso de um sistema de aquecimento de convecção de ar forçado, gases anestésicos aquecidos umidificados e líquidos IV aquecidos. A maior queda de temperatura ocorre durante a primeira hora de operação. Portanto, mesmo em casos curtos, indica-se o monitoramento da temperatura.[36]

Preparo Pré-operatório da Pele

O preparo pré-operatório da pele do paciente e do cirurgião é importante para impedir a infecção do local cirúrgico. A efetividade do preparo depende do tipo de antisséptico usado e do método de aplicação. Os Centers for Disease Control e Prevention recomendam que o tamanho da área preparada seja suficiente, que a solução seja aplicada em círculos concêntricos, que o aplicador seja descartado uma vez atingida a periferia e que se espere que a solução seque, especialmente com o emprego de soluções de álcool, por serem inflamáveis. A Association of Operating Room Nurses acrescenta que o aplicador precisa ser estéril e que a solução precisa ser aplicada com fricção e estender-se do local da incisão à periferia. Uma revisão recente de Cochrane desse tema revelou seis estudos consideráveis; entretanto, todos descreveram uma comparação singular e, assim, não podem ser combinados para metanálise.[37] Eles concluíram que existe evidência insuficiente para recomendar um tipo de preparo antisséptico da pele em detrimento de outro. Na realidade, apenas um pequeno estudo mostrou superioridade da clorexidina sobre o iodo-povidona. Se necessário, a raspagem do cabelo é feita com barbeadores elétricos em vez de com gilete.

Hemostasia

Minimizar a perda sanguínea é um aspecto técnico cirúrgico importante. Uma perda sanguínea aumentada agrava o estresse cirúrgico; menor perda sanguínea e reanimação permitem a realização de uma operação tecnicamente superior. Na presença de uma hemostasia adequada pode-se conduzir uma dissecção mais precisa e diminuir tanto o tempo cirúrgico quanto o tempo de recuperação do paciente. Evitando-se uma transfusão sanguínea previne-se o risco de complicações relacionadas à transfusão e à transmissão de doenças sanguíneas congênitas.[38]

Técnicas cirúrgicas essenciais ditam que vasos maiores (>1 mm) sejam ligados, clipados ou obstruídos com eletrocautério mono ou bipolar ou aparelhos ultrassônicos de alta frequência. Grandes vasos, em particular, devem não apenas ser ligados, mas também suturados. Aplicações de hemoclipes são aceitáveis, especialmente em um campo operatório com um espaço extremamente confinado ou quando se está lidando com vasos delicados, como os ramos da veia porta. Com os procedimentos de acesso limitado, como aqueles realizados com técnicas de mínimo acesso, a aplicação de clipes parece ser uma escolha melhor do que a ligadura com nós. Às vezes, é necessário o uso de hemoclipes, por exemplo, quando se está realizando um procedimento oncológico no qual se deseja a marcação de margens radiopacas para radiação pós-operatória.

Nos casos de sangramento catastrófico, como no confronto com uma lesão grande e inesperada de um grande vaso no período intraoperatório, ruptura intraperitoneal de um aneurisma aórtico ou sangramento devido a um grande trauma intra-abdominal, deve ser considerada a oclusão temporária da aorta no hiato esofágico com um aparelho de compressão, como uma T-BAR, ou clampe vascular ou a compressão manual. Manobras como essa podem salvar vidas, por permitir que a equipe de anestesia consiga combater a perda sanguínea por meio de reanimação agressiva. Também permitem que o cirurgião remova sangue intraperitoneal e coágulos com compressas ou aparelhos de sucção, até que o local exato do sangramento seja identificado, controlado e reparado primariamente ou com a interposição de um enxerto. Ocasionalmente, uma lesão vascular parcial pode precisar ser expandida ou convertida numa secção completa para permitir um reparo adequado. Essa abordagem é particularmente aplicável para lesão da aorta e veia cava.

Sangramentos que ocorrem de diversos locais em um paciente traumatizado, como laceração do fígado ou lesão do baço, especialmente em um paciente hipotérmico, podem ser tratados apenas com o envolvimento em compressas ou em conjunto com embolização angiográfica, para atingir um controle temporário seguido de uma operação para segunda avaliação. Essa manobra de controle do dano é de enorme importância. Pode representar a única forma de salvar a vida do paciente. Na realidade, esse princípio de controle do dano pode e deve ser aplicado, além do paciente traumatizado, a todos os procedimentos cirúrgicos quando ocorre sangramento inexplicado ou quando é necessária uma laparotomia para segunda avaliação. Outros suplementos que podem ser úteis quando se lida com áreas amplas de tecido com sangramento em superfície incluem coagulação por micro-ondas, coagulação a laser e aplicação de agentes hemostáticos tópicos (*i.e.*, Surgicel, trombina, Gelfoam, cola de fibrina).

Fechamento da Ferida

O fechamento da ferida pode ser temporário ou permanente; podendo o segundo ser primário ou secundário. Fatores críticos para se tomar essa decisão são a condição do paciente, o quadro clínico, a parte do corpo envolvida, a condição da lesão e o processo da doença que levou à intervenção cirúrgica.

Métodos variados podem ser escolhidos para fechar a ferida em diferentes partes do corpo, dependendo das circunstâncias clínicas. Em geral, feridas limpas, não contaminadas e com condições saudáveis do tecido local são fechadas melhor por fechamento permanente primário. Em um paciente com uma condição que requer uma reexploração ou nos casos de síndrome do compartimento abdominal, o fechamento temporário é preferível. Feridas de extremidade ou do tronco muito contaminadas devem ser deixadas abertas e recobertas com compressas. Feridas abdominais muito contaminadas são mais bem tratadas com o fechamento apenas da aponeurose, deixando a pele envolvida em compressas. O princípio de eliminar espaço morto para reduzir o risco de seroma e formação de hematoma é importante e pode ser atingido com suturas e aparelhos de sucção ou, externamente, com a aplicação de compressão.

Fechamentos permanentes podem ser conseguidos com suturas corridas (chuleio) ou interrompidas. A sutura pode ser monofilamentar ou multifilamentar, trançada ou não-trançada e absorvível ou inabsorvível (Tabelas 12-15 e 12-16). Em geral, quando há infecção ou contaminação provada é preferida uma sutura monofilamentar e não a trançada. Para o fechamento da parede abdominal em um paciente portador de câncer, debilitado e malnutrido, é prudente o fechamento permanente com sutura inabsorvível. Em um paciente cirrótico com ascite estabelecida ou que tenha o potencial de desenvolver ascite pós-operatória, o abdome deve ser fechado com sutura corrida e fechamento em várias camadas impermeáveis à água.

Tabela 12-15 Comparação entre Suturas Absorvíveis

SUTURA	TIPOS	MATERIAL BRUTO	RETENÇÃO DA TENSÃO *IN VIVO*	REAÇÃO DO TECIDO
Sutura Cirúrgica Gut	Crômico	Colágeno derivado de boi e carneiro saudáveis	Características do paciente podem alterar a perda da força tênsil	Reação moderada
Sutura de Monocryl (poliglecaprone 25)	Monofilamento	Copolímero de glicolídeo e caprolactona-epsilon	~50%-60% (violeta: 60%-70%) permanecem em 1 semana ~20%-30% (violeta 30%-40%) permanecem em 2 semanas Perdido em 3 semanas (violeta: 4 semanas)	Reação inflamatória aguda mínima
Sutura de Vicryl coberta (poliglactin 910)	Monofilamento trançado	Copolímero de glicolídeo e caprolactona-epsilon	~75% permanecem em 2 semanas ~50% permanecem em 3 semanas 25% em 4 semanas	Reação inflamatória aguda mínima
Sutura PDS II (polidioxanone)	Monofilamento	Polímero de poliester	~70% permanecem em 2 semanas ~50% permanecem em 4 semanas ~25% permancem em 6 semanas	Reação leve

Adaptada de Ethicon Wound Closure Manual, Somerville, NJ, Ethicon, 2007.

Tabela 12-16 Comparação entre Suturas Inabsorvíveis

SUTURA	TIPOS	MATERIAL BRUTO	RETENÇÃO DA TENSÃO *IN VIVO*	REAÇÃO DO TECIDO
Perna-Hand Sutura de Seda	Trançada	Proteína orgânica denominada *fibroína*	A degradação da fibra pode resultar em perda gradual da tensão ao longo do tempo	Reação inflamatória aguda
Ethilon Sutura de Náilon	Monofilamento	Polímeros de náilon 6 ou náilon 6,6 de cadeia longa alifática	Hidrólise progressiva pode resultar em perda gradual da tensão ao longo do tempo	Reação inflamatória aguda mínima
Nurolon Sutura de Náilon	Trançada	Polímeros de náilon 6 ou náilon 6,6 de cadeia longa alifática	Hidrólise progressiva pode resultar em perda gradual da tensão ao longo do tempo	Reação inflamatória aguda mínima
Mersilene Sutura de Fibra de Poliéster	Monofilamento trançado	Poli (tereftalato de etileno)	Nenhuma mudança significativa conhecida ocorrendo *in vivo*	Reação inflamatória aguda mínima
Ethibond *Excel* Sutura de Poliéster	Trançada	Poli (tereftalato de etileno) coberto com polibutilato	Nenhuma mudança significativa conhecida ocorrendo *in vivo*	Reação inflamatória aguda mínima
Prolene Sutura de Polipropileno	Monofilamento	Estereoisômero cristalino isotático de polipropileno	Não sujeito a degradação ou enfraquecimento pela ação de enzimas teciduais	Reação inflamatória aguda mínima
Pronova Poli (hexafluoro-propileno - Sutura VDF)	Monofilamento	Polímero combinação de poli (fluoreto de vinilidene) e poli (fluoreto de vinilidene cohexafluoropropileno)	Não sujeito a degradação ou enfraquecimento pela ação de enzimas teciduais	Reação inflamatória aguda mínima

Adaptado de Ethicon Wound Closure Manual, Somerville, NJ, Ethicon, 2007.

Um fechamento temporário da parede abdominal pode ser apropriado no quadro de um paciente com ferimentos múltiplos ou hipertensão intra-abdominal. Isso pode ser atingido com um aparelho de sucção a vácuo ou por meio de técnica protética usando tanto uma bolsa intravenosa estéril quanto uma malha de polipropileno (Tabela 12-17). A técnica de sucção a vácuo (denominada Vac Pac) usa um material de fechamento temporário com dois lados de material biológico e, por cima, uma compressa azul. O material biológico fica com a face para o intestino e impede aderência à compressa azul. A membrana biológica é colocada por baixo da parede abdominal, com o lado da compressa azul para cima, para fornecer retenção e impedir uma perda potencial de domínio. A porção central da membrana é fenestrada anteriormente à colocação. Cateteres de sucção e curativos de gaze são colocados embaixo de uma segunda membrana, que recobre toda a parede abdominal e sela o fechamento (Fig. 12-3). Essa técnica tem uma série de vantagens: é rápida e fácil de ser executada, com materiais que estão prontamente disponíveis na sala de operação; não requer sutura e, com isso, mantém a integridade da fáscia abdominal para um fechamento permanente posterior; e a sucção aplicada impede o acúmulo de fluidos na cavidade abdominal. As desvantagens são a incapacidade de inspecionar o intestino (como no caso de uma bolsa intravenosa) no leito, e o desequilíbrio hidroeletrolítico crescente devido a grandes perdas potenciais de fluido. Nossa prática tem sido levar esses pacientes à sala de operação a cada três a quatro dias para substituir o fechamento temporário. Se possível, suturas interrompidas de fechamento fascial permanente são colocadas nas extremidades superior e inferior da fáscia para fechá-la gradualmente (no curso de até quatro idas à sala de operação).

Duas outras novas ideias na cirurgia abdominal incluem o uso de barreiras que reduzem a aderência e de biomembranas sintéticas para o fechamento da parede abdominal. Existem dois tipos de barreiras que reduzem as aderências disponíveis: ácido hialurônico/carboximetilcelulose e celulose oxidada regenerada. Ambos os materiais são aplicados diretamente na superfície do intestino, anteriormente ao fechamento do abdome, e dentro de uma hora se transformam em uma substância gelatinosa.[39] Apesar do uso dessas membranas não prevenir completamente as aderências, elas têm mostrado em provas clínicas que reduzem a gravidade das aderências.[40]

A segunda inovação é o desenvolvimento de matrizes de tecidos que podem ser usados no fechamento da parede abdominal. Essas matrizes são construídas a partir de tecido tegumentar doado e processado para remover as porções celulares da epiderme e da derme e, assim, os componentes antigênicos do enxerto. O produto final é a matriz de base colágena com a sua força de tensão natural intacta, mas com sua capacidade de gerar uma resposta imune anulada. As fendas do enxerto são então colonizadas por populações celulares do recipiente.[41] Esse material promete produzir um suplemento para o fechamento de defeitos complexos da parede abdominal que tem boa firmeza e é mais resistente a infecções do que materiais sintéticos, como as malhas de polipropileno.

Grampeadores

Os grampeadores cirúrgicos mudaram a prática cirúrgica de uma forma profunda, mais notavelmente no campo da tecnologia de mínima invasão. Existe um grande número de diferentes mecanismos de grampeamento:

1. Grampeadores de pele
2. Grampeadores que cortam e ligam (LDSs)
3. Grampeadores de anastomoses gastrointestinais (GIA)
4. Grampeadores toracoabdominais (TA)
5. Grampeadores para anastomoses término-terminais (EEA)
6. Grampos fixadores de tela para hernioplastias laparoscópicas
7. Fixadores de tela nas hernioplastias abertas
8. Grampeadores endo-GIA

Uma modificação nos grampeadores de anastomose gastrointestinal para uso laparoscópico, o endo-GIA tem uma utilidade particularmente ampla. Ele pode facilitar a ligadura e a secção de grandes pedículos vasculares na laparoscopia, como na esplenectomia, na nefrectomia ou na hepatectomia, ou facilitar anastomose gastrointestinal ou secção de órgãos sólidos como o pâncreas. No procedimento cirúrgico de toracoscopia assistido por vídeo ele pode ajudar na ressecção em cunha de pulmões feridos ou doentes. O grampeador de anastomose gastrointestinal (GIA), versão endo ou padrão, pode ajudar na secção do

Tabela 12-17 Tipos de Enxertos Sintéticos e seu Uso

TIPO DE ENXERTO	NOME COMERCIAL	TIPO	COMENTÁRIO
Não absorvível			
Polipropileno	Marlex, Prolene, Atrium	Monofilamento	Altamente elástico, suporta bem infecção; amplamente utilizado para reconstrução da parede abdominal e reparo de hérnia
Politetrafluoroetileno (PTFE)	Teflon	Multifilamento	"Malha não expandida"; associada a grande número de complicações; utilidade limitada
PTFE expandido	Gore-Tex	Multifilamento	Maior alongamento quando comparado com outras malhas não absorvíveis; mínima inclusão de tecido; uso múltiplo em reconstrução abdominal, vascular
Polietileno teraftalato	Mersilene, Dracon	Multifilamento	Malha de fibra de poliéster com ampla utilidade na parede abdominal, reparação de hérnia; muito menos usado que polipropileno
Absorvível			
Ácido poliglicólico	Dexon	Multifilamento	Útil para fechamento abdominal temporário; resistência à infecção
Poliglactina 910	Vicryl	Multifilamento	Útil para fechamento abdominal temporário; resistência à infecção

Adaptado de Fenner DE: New surgical mesh. Clin Obstet Gynecol 43:650-658, 2000.

Figura 12-3 Fechamento temporário de ferida abdominal com Vac Pac. Esse método de fechamento permite reentrada fácil no abdome e não compromete a fáscia. Para realizá-lo, coloque um *curativo cirúrgico entre duas compressas médias.* Coloque-o então no abdome e dobre as bordas sob a fáscia com sobreposição de vários centímetros. Drenos de sucção fechados são então colocados ao longo das bordas e levantados pela pele. Outro curativo cirúrgico é colocado então sobre a porção aberta da ferida e uma grande compressa é usada para cobrir todo o abdome. Os drenos são imediatamente ligados à parede de sucção para proporcionar compressão adequada do curativo.

mesentério espesso ou endurecido durante a ressecção intestinal nos pacientes com doença intestinal inflamatória.

Adesivos Cirúrgicos

Os adesivos cirúrgicos têm sido utilizados amplamente na cirurgia moderna. A sua aplicação pode ser para uma tarefa simples, como o fechamento da pele, ou para problemas mais complexos da ferida. Muitos agentes estão disponíveis clinicamente e são usados para uma variedade de propósitos. O adesivo selador de fibrina tem sido utilizado para fechar fístulas, prevenir vazamentos linfáticos após linfadenectomia completa na axila ou na virilha e prevenir vazamentos das superfícies de tecidos que sofreram cortes recentes, como por linhas de grampeadores ou ressecção pulmonar ou do pâncreas. Foi também adaptado para selar o brônquio terminal através de broncoscopia, como uma forma não invasiva de tratar um pequeno grupo de pacientes com pneumotórax. Tem sido a maneira preferida para tratar pseudoaneurisma na virilha e na axila que resulta de punção arterial. O sucesso da injeção direcionada guiada por ultrassom em lesões desse tipo foi reportado com baixos índices de complicação.[42] Os adesivos também podem ser usados como um acessório para reforçar e promover um fechamento completo para uma anastomose gastrointestinal delicada, como a do trato biliar ou pancreático.

Os adesivos cirúrgicos funcionam misturando-se um agente de dois componentes derivados do sangue total; cada um é colocado em compartimentos separados para transporte e armazenamento. Quando misturados, os componentes formam uma cola de tecido viscosa semilíquida que pode ser aplicada sobre linhas de sutura, trajetos ou cavidades de fístulas ou outras superfícies cruas de tecido ou espaço morto de pequeno potencial. Quando fixados, tornam-se uma biomembrana adesiva sólida, seladora ou tampão que será autorretido. O maior obstáculo para o seu uso difundido é o custo e o potencial para complicações relacionadas à transmissão de doenças com o uso de produtos sanguíneos.

Outros dois agentes comumente usados são o 2-octilcianocrilato (Dermabond) e o butil-2-cianoacrilato (Histoacryl). O cianoacrilato tem sido usado no reparo de órgãos e como adesivo em muitos procedimentos ortopédicos. O Dermabond tem demonstrado ser um substituto adequado para a sutura tradicional de fechamento de lacerações simples da pele. O Dermabond também permite que o paciente tome banho em poucas horas do fechamento da ferida.

APARELHOS CIRÚRGICOS E FONTES DE ENERGIA

Eletrocirurgia e Eletrocauterização

Em 1928, Cushing publicou pela primeira vez uma série de 500 procedimentos neurocirúrgicos realizados com um aparelho de eletrocauterização que foi desenvolvido por Bovie. Desde então, a eletrocauterização e a eletrocirurgia tornaram-se as ferramentas mais importantes e básicas dentro da sala de operações.

Uma corrente alternada de alta frequência pode ser transmitida tanto de modo unipolar quanto bipolar. O aparelho unipolar (ou monopolar) é composto de um gerador, um eletrodo de aplicação e um eletrodo para a corrente que retorna para completar o circuito. O corpo do paciente torna-se parte do circuito quando o sistema é ativado. Já que a efetividade da conversão de energia em calor está inversamente relacionada com a área de contato, o eletrodo de aplicação é projetado para ser pequeno, para gerar calor eficientemente, e o eletrodo de retorno é projetado para ser grande e dispersar energia e prevenir queimaduras no paciente. O calor gerado é dependente de outros três fatores, além do tamanho da área de contato: a potência/frequência da corrente; a extensão do tempo de ativação; e se a forma da onda liberada pelo gerador é contínua ou intermitente. Os aparelhos unipolares podem ser utilizados para incisar tecido, quando ativados com uma forma de onda constante, e para coagular quando ativados com uma forma de onda intermitente. Quando incisando, é gerado muito calor de forma relativamente rápida sobre o alvo com mínima difusão lateral de calor. Como resultado, o aparelho corta através do tecido sem coagular os vasos subjacentes. Em contraste, com o método de coagulação, a eletrocauterização gera menos calor em uma frequência mais lenta, com potencial para maior difusão lateral de calor. Isso resulta na desidratação do tecido e em trombose dos vasos. Uma forma de onda cega pode ser escolhida, e ela terá as vantagens tanto do método de corte quanto do de coagulação. Um grande coxim de ligação à terra deve ser colocado seguramente no paciente, para que o aparelho de eletrocirurgia/eletrocauterização funcione de forma apropriada e para prevenir queimaduras no paciente no sítio de reentrada do eletrodo da corrente.

A eletrocauterização bipolar estabelece um curto-circuito entre as extremidades do instrumento, seja uma pinça ou fórceps, sem requerer o coxim de ligação à terra. O tecido pinçado entre as pontas do instrumento completa o circuito. Gerando calor que só afeta o tecido dentro do curto-circuito, ele proporciona uma coagulação térmica precisa. A eletrocauterização bipolar é mais efetiva do que o instrumento monopolar nos vasos a serem coagulados porque adiciona a coagulação térmica às vantagens mecânicas da compressão de tecido entre as extremidades do instrumento. A eletrocauterização bipolar é particularmente útil na condução de procedi-

mentos em que as queimaduras laterais ou o fenômeno-arco têm de ser evitados.

Lasers

Os *lasers* utilizam fótons para excitar as moléculas cromóforas do tecido-alvo, gerando energia cinética que é liberada sob a forma de calor e causando desnaturação de proteínas e necrose de coagulação. Isso ocorre sem muitos danos colaterais ao tecido circundante. Podem ser aplicados na superfície do tecido-alvo ou intersticialmente, com uma sonda de fibra óptica colocada com precisão através do auxílio da guia de imagem. A energia gerada e a profundidade da penetração no tecido podem ser variadas com a potência selecionada e com o fóton escolhido para aquela tarefa em particular. Os efeitos do *laser* podem ser realçados por agentes fotossensíveis. Os tipos mais comuns de *laser* em uso atualmente são os de argônio, dióxido de carbono e *neodymium-yttrium aluminium garnet* (Nd-YAG). A profundidade da penetração da energia no órgão-alvo é menor com o *laser* de argônio, moderada com o *laser* de dióxido de carbono e mais profunda com o *laser* Nd-YAG.

A fotocoagulação intersticial a *laser* é uma tecnologia do tratamento com *laser* adotada recentemente. Com a colocação precisa de uma fibra óptica (ou fibras) dentro do tecido-alvo, a luz do *laser* é distribuída e absorvida pela estrutura circundante e pelo tecido. O grau de absorção dentro e ao redor do tecido-alvo depende do comprimento de onda do *laser* escolhido e das propriedades ópticas específicas do tecido. As propriedades ópticas de diferentes tumores ou tecidos são marcadas diferentemente, baseadas na composição do tecido e na sua densidade, no grau de fibras do parênquima, na vascularidade e na presença ou ausência de necrose.

Coagulador de Feixe de Argônio

O coagulador de feixe de argônio cria um circuito elétrico monopolar entre uma sonda portátil e o tecido-alvo, estabelecendo um fluxo estável de elétrons através de um canal de argônio eletricamente ativado e ionizado. Esse argônio de alto fluxo conduz corrente elétrica ao tecido-alvo e gera coagulação térmica desse tecido. A profundidade da penetração térmica do tecido varia de frações de milímetro a um máximo de 6 mm, dependendo de três fatores:

1. Ambiente da energia
2. Distância entre a sonda e o alvo
3. Duração de sua aplicação

O controle portátil em geral é combinado com o Bovie regular, que pode proporcionar muito mais coagulação focalizada de tecido para qualquer de tais vasos. Como o argônio sopra o sangue da superfície ou parênquima do órgão-alvo, a coagulação é mais eficaz nesse quadro. O mesmo mecanismo também melhora a visibilidade. É mais comumente usado para tratar hemorragia parenquimatosa de um órgão, em particular o fígado, mas pode ser usado no baço, rim ou em quaisquer outros órgãos sólidos com superfície que exsude.

Terapia Fotodinâmica

A terapia fotodinâmica é um novo tratamento, que permite a destruição das células cancerosas e que foi expandido recentemente para a erradicação de células metaplásicas. É iniciado com a administração de um fotossensibilizador específico que é eventualmente concentrado no tecido-alvo. O agente fotossensibilizador é então ativado por uma fonte de energia com luz de comprimento de onda específico, levando à geração de radicais livres citotóxicos para o tecido-alvo. A terapia fotodinâmica tem sido utilizada para tratar diferentes tipos de câncer em estádio avançado, de maneira geral com finalidade paliativa, mas também tem sido usada no tratamento de alguns tumores resistentes à quimioterapia. Aplicações relatadas na literatura incluem tratamento de câncer de pulmão de células não-pequenas detectado precocemente por radiografia, câncer pancreático, carcinoma de pele de células escamosas e basais, recidiva de câncer superficial da bexiga, comprometimento da parede peitoral por câncer de mama e até uma recidiva de câncer de mama na parede torácica.[43,44] Sua utilidade recentemente se expandiu para incluir o tratamento de condições não cancerosas, como o esôfago de Barrett e a psoríase.[44,45]

Tecnologia de Onda Sonora de Alta Frequência

O ultrassom tem tido um grande impacto na prática da medicina moderna. Tem diferentes funções, dependendo da frequência de ultrassom gerada pela máquina. Em níveis de baixa potência ele não causa danos ao tecido e é utilizado principalmente com finalidades diagnósticas. Com um feitio de alta frequência, o ultrassom pode ser utilizado para dissecar, seccionar e coagular. Existem vários aparelhos de ultrassom de alta frequência disponíveis para a prática cirúrgica.

Outro benefício da manipulação da tecnologia de onda acústica é o da litotripsia de onda de choque extracorporal. Tem sido usada no tratamento de colelitíase e nefrolitíase. Nessa modalidade, o paciente é colocado em um banho de água e uma onda de choque acústica de alta potência é gerada por tecnologia piezoeléctrica ou eletromagnética, e focada. A interface água-tecido permite que a onda atravesse o tecido normal sem provocar ferimentos. A energia da onda de choque é focada na pedra por meio de ultrassom e causa a destruição e a fragmentação do cálculo, que então passa pelo ureter.

Bisturi Harmônico

O bisturi harmônico é um instrumento que usa tecnologia de ultrassom para dissecar tecidos de uma maneira bipolar com um dano mínimo ao tecido vizinho. O aparelho vibra em alta frequência, geralmente por volta de 55.000 vezes por segundo, para seccionar o tecido. A vibração de alta frequência das moléculas do tecido gera estresse e fricção no mesmo, o que, por sua vez, gera calor e desnaturação de proteínas. Por causa dessa capacidade única de dissecar tecido e coagular vasos sanguíneos pequenos, tudo de uma vez, com uma transferência mínima de energia para o tecido circundante, o aparelho ganhou reconhecimento entre os cirurgiões. Tem sido utilizado em muitos tipos de operações de invasão mínima, e suas aplicações recentemente foram expandidas também para muitos procedimentos abertos.

Aparelhos Ultrassônicos de Cavitação

O aspirador cirúrgico ultrassônico Cavitron é um instrumento que utiliza energia ultrassônica de frequência mais baixa para fragmentar e dissecar tecidos de baixa composição fibrosa. É basicamente uma sonda ultrassônica combinada com um aspirador, para que funcione como um vibrador acústico e um aparelho de aspiração ao mesmo tempo. O aspirador cirúrgico ultrassônico Cavitron tem uma variedade de aplicações. Como o instrumento fragmenta e aspira tecidos de composição com pouco colágeno e muita água, pode ser um instrumento cirúrgico eficiente para procedimentos hepáticos e pancreáticos sem causar danos ao tecido circundante. Comparado à técnica de dissecção utilizando-se outros instrumentos, como bisturi ou cautério, as vantagens de se utilizar esse aparelho são menor perda sanguínea, visibilidade melhorada e redução de lesões colaterais ao tecido. O aparelho tem sido utilizado para ressecar lesões em fígados não cirróticos e em tumores pancreáticos,

especialmente aqueles tumores endócrinos pequenos em um pâncreas macio e normal, sem fibroses. Também tem sido utilizado para nefrectomia parcial, esplenectomia segmentar, procedimentos de cabeça e pescoço e também no tratamento de muitos tumores ginecológicos.

Ablação por Radiofrequência

A energia de radiofrequência pode ser utilizada para a ablação tissular tanto em tentativa curativa como paliativa para tratar diferentes cânceres. Também é eficiente no tratamento de condições benignas, como neuralgia, dores ósseas e arritmia cardíaca (p. ex., fibrilação atrial). O mecanismo básico para a aplicação de radiofrequência é a colocação de um eletrodo dentro ou sobre o tecido-alvo para transmitir uma corrente alternada de alta frequência, com um alcance de 350 a 500 kHz para o tecido. Movimentos rápidos de alteração direcional dos íons resultam na liberação de energia cinética. Pode aumentar a temperatura do tecido-alvo para mais de 100°C e causar desnaturação de proteínas, dessecação e necrose de coagulação, com um sensor interno terminando a transmissão da corrente automaticamente num ponto particular estabelecido, prevenindo aumento excessivo de temperatura e danos colaterais não-desejados. O principal uso dessa modalidade é para os tumores no parênquima hepático. Suas aplicações foram expandidas para os tumores de pulmão, rim, glândula adrenal, mama, tireoide, pâncreas e ossos. As indicações para o uso de radiofrequência irão continuar a crescer no futuro, porque é barato e pode ser utilizado de forma confiável para destruir grandes massas tumorais maiores.[47-53]

Crioablação

A crioterapia pode ser aplicada topicamente para tratar lesões cutâneas ou tumores, ou intersticialmente, na ablação de lesões do fígado. Destrói células pelos processos de congelamento e descongelamento. Com nitrogênio líquido ou argônio circulando por uma sonda colocada sobre ou dentro da lesão-alvo, o tecido pode ser congelado a uma temperatura de −35°C ou menor. O dano à célula ocorre por conta da destruição de estruturas subcelulares, com a formação de cristais de gelo na fase de congelamento e degradação durante o processo de descongelamento. Isquemia do tecido por destruição focada da circulação, alterações na água e no conteúdo dos eletrólitos *in situ* e desnaturação das proteínas também contribuem para o dano ao tecido induzido pela crioterapia. As lesões que contêm grandes vasos podem ser difíceis de tratar com essa modalidade, devido à perda de calor introduzida pelo sangue circulante. Apesar disso, foi relatada como eficiente em se tratando tanto de lesões primárias quanto secundárias do fígado que são não-ressecáveis. A principal desvantagem da crioterapia intersticial é o custo. Os pacientes geralmente precisam de anestesia geral para o procedimento, o equipamento é mais caro, comparado ao sistema de radiofrequência, e o processo por si só leva tempo. Complicações como hemorragias devido à fratura de tecidos são uma preocupação. Com a disponibilidade de múltiplas técnicas alternativas de ablação de tecido guiadas por imagem, a crioterapia terá aplicações limitadas no futuro.[53]

Ablação por Micro-ondas e Radiocirurgia

A coagulação por micro-ondas é alcançada usando-se um gerador para transmitir energia de micro-ondas numa frequência de 2.450 MHz, por meio de uma sonda colocada sob guia de imagem dentro de órgão-alvo ou tecido. É criado um campo elétrico rapidamente mutável dentro do tecido-alvo, que, por sua vez, induz o movimento de moléculas polares no tecido, como a água. A energia cinética é dissipada em forma de calor, causando necrose de coagulação. O seu uso foi inicialmente para lesões no fígado; porém sua aplicação foi expandida para o tratamento de distúrbios do ritmo cardíaco, hiperplasia prostática, sangramento endometrial, esterilização de margens ósseas e nefrectomia parcial. O fator limitante principal é que a área que pode sofrer ablação com outros equipamentos é muito pequena, necessitando de incisões múltiplas da sonda de micro-ondas para tratar uma única lesão.[47]

A ferramenta principal na radiocirurgia é a faca gama, e sua área principal de uso é na neurocirurgia. Essa ferramenta permite mais de 200 fontes separadas de radiação gama de alta energia, arranjadas de forma circular, para ser focada por via esterotácica em uma área mínima dentro do cérebro. É essencial, para evitar ferimentos no tecido cerebral normal, que a cabeça esteja firmemente segura, sem movimentos, por um aparelho fixador externo. Essa habilidade em destruir áreas finitas dentro do cérebro tem sido aplicada no tratamento de neoplasias cerebrais benignas e malignas, más-formações arteriovenosas e epilepsia.[54-56]

CIRURGIA AMBULATORIAL

Nos últimos 20 anos, a cirurgia ambulatorial tem se tornado lugar-comum. Estima-se que até 75% dos procedimentos cirúrgicos eletivos sejam agora realizados em ambiente ambulatorial, o que significa que os pacientes não experimentam uma internação na noite anterior ao procedimento. Mesmo pacientes que precisarão ser hospitalizados depois do procedimento em geral são admitidos ao hospital *após* a operação. A cirurgia ambulatorial pode ser realizada em salas de operação vinculadas a um grande hospital, em um centro de cirurgia ambulatorial independente, ou mesmo no consultório do médico. A avaliação pré-operatória do paciente em geral é realizada em base ambulatorial, sendo exigida maior coordenação pelo cirurgião para assegurar que essa avaliação seja completada e funcione de maneira conveniente. Os pacientes com condições comórbidas significativas são avaliados pela equipe de anestesia pelo menos um dia antes do procedimento planejado (Quadro 12-3).[57] Os padrões de monitoramento perioperatório são semelhantes, independentemente do ambiente, e são traçados de acordo com a complexidade do procedimento e as condições comórbidas do paciente. Além disso, a colocação do paciente em uma instalação no período pós-operatório considera a distância do lugar da operação, bem como quem irá monitorar o paciente.

Em geral, procedimentos realizados sob anestesia local sem sedação têm magnitude que permite que os pacientes recebam alta com sua própria aceitação. A necessidade de controle da dor pós-operatória com agentes narcóticos pode alterar a capacidade do paciente de se locomover e é portanto considerada na tomada de decisão sobre onde dispor o paciente.

Qualquer paciente que receba sedação ou um anestésico geral, ou ambos, precisa ter no mínimo condução para casa. Idealmente, o paciente terá alguém que lhe faça companhia à noite em casa. De novo, a capacidade do paciente de realizar tarefas em casa será influenciada pela necessidade de narcóticos, bem como por quaisquer restrições ou limitações ditadas pelo procedimento. Os pacientes incapazes de manter ingesta oral após a operação (em consequência da própria operação ou pela necessidade de suporte ventilatório pós-operatório) ou que necessitarão de medicamentos IV ou outros não-orais para dor exigirão hospitalização pós-operatória. A necessidade de assistência pós-operatória influenciará o tipo de instalação a ser escolhido pelo cirurgião para realizar o procedimento.

Quadro 12-3 Condições para as Quais a Avaliação Pré-operatória Pode Ser Recomendada Antes do Dia da Operação

Geral

- Condição clínica que inibe a capacidade do paciente de praticar a atividade diária normal
- Condição clínica que necessita de assistência contínua ou monitoramento domiciliar nos 6 últimos meses
- Admissão nos 2 últimos meses para uma condição aguda ou exacerbação de uma condição clínica

Cardiocirculatória

- História de angina, coronariopatia, infarto
- Arritmias sintomáticas
- Hipertensão mal controlada (diastólica >110, sistólica >160)
- História de insuficiência cardíaca congestiva

Respiratória

- Asma/DPOC que demanda medicamentos ou com exacerbação e evolução nos 6 meses anteriores
- História de operação grande de via aérea e anatomia incomum de via aérea
- Tumor ou obstrução de via aérea superior ou inferior
- História de angústia respiratória crônica que exige assistência ventilatória domiciliar ou monitoramento

Endócrina

- Diabetes melito dependente de insulina
- Distúrbios adrenais
- Doença tireoidiana ativa

Neuromuscular

- História de convulsão ou outro distúrbio significativo do sistema nervoso central (p. ex., esclerose múltipla)
- História de miopatia ou outros distúrbios musculares

Hepática

- Qualquer comprometimento ou doença hepatobiliar

Musculoesquelética

- Cifose ou escoliose que provoque comprometimento funcional
- Distúrbio articular temporomandibular
- Lesão da coluna cervical ou torácica

Oncologia

- Pacientes que recebem quimioterapia
- Outros processos oncológicos com comprometimento fisiológico residual significativo

Gastrointestinal

- Obesidade maciça (>140% do peso ideal)
- Hérnia hiatal
- Refluxo gastroesofágico sintomáticco

Referências Selecionadas

Cohn SL (ed): Preoperative Medical Consultation. *In* Medical Clinics of North Am, vol. 87, January 2003.

Uma revisão sobre os componentes de avaliação de riscos estruturada para consultas médicas e diagnósticos pré-operatórios.

Eagle KA, Berger PB, Calkins H, et al: ACC/AHA guideline update on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). Circulation 105:1257-1267, 2002.

Guia baseado em evidências de avaliação cardiovascular perioperatória para cirurgia não cardíaca do American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.

Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al: Prevention of venous thromboembolism. Chest 119:132S-175S, 2001.

Guia baseado em evidências para prevenção de tromboembolia venosa entre pacientes de vários grupos de risco publicado pelo American College of Chest Physicians.

Gulec AS, Wang YZ, Reinbold RB, et al: Selected technologies in general surgery. In O'Leary P (ed): The Physiologic Basis of Surgery, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

Uma revisão dos princípios básicos relacionados com tecnologias comumente utilizadas em salas de operação e com fins diagnósticos.

Klein S, Kinney J, Jeejeebhoy K, et al: Nutrition support in clinical practice: Review of published data and recommendations for future research directions. JPEN J Parenter Enteral Nutr 21:133-156, 1997.

Um sumário para suporte nutricional, direcionado ao tratamento de pacientes exigindo todo tipo de suporte nutricional.

Litaker D: Preoperative screening. Med Clin North Am 83:1565-1581, 1999.

Uma discussão sobre como entender o risco pré-operatório e uma revisão sobre procedimentos efetivos de exames médicos para pacientes com altas fontes de risco. Publicada pela IMPACT (Internal Medicine Preoperative Assessment, Consultation, and Treatment) Center and Department of General Internal Medicine, The Cleveland Clinic.

Mack MJ: Minimally invasive and robotic surgery. JAMA 285:568-572, 2001.

Uma visão geral de tecnologias relevantes para treinamento de médicos no campo das práticas cirúrgicas.

Napolitano LM (ed): Perioperative issues for surgeons: Improving patient safety and outcomes. Surg Clin North Am, vol 85, December 2005.

Uma visão geral das questões perioperatórias dos pacientes, cirurgiões e anestesistas, incluindo tópicos abordando ajuste de risco, sistemas de hospitais e segurança do paciente.

Referências

1. Halaszynski TM, Juda R, Silverman DG: Optimizing postoperative outcomes with efficient preoperative assessment and management. Crit Care Med 32:S76-S86, 2004.
2. Khuri SF, Daley J, Henderson W, et al: The Department of Veterans Affairs' NSQIP: The first national, validated, outcome-based, risk-adjusted, and peer-controlled program for the measurement and enhancement of the quality of surgical care. National VA Surgical Quality Improvement Program. Ann Surg 228:491-507, 1998.
3. Mangano DT, Goldman L: Preoperative assessment of patients with known or suspected coronary disease. N Engl J Med 333:1750-1756, 1995.
4. Akhtar S, Silverman DG: Assessment and management of patients with ischemic heart disease. Crit Care Med 32:S126-S136, 2004.
5. Eagle KA, Berger PB, Calkins H, et al: ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncar-

diac surgery—executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). J Am Coll Cardiol 39:542-553, 2002.
6. Mangano DT, Layug EL, Wallace A, et al: Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncar- diac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. N Engl J Med 335:1713-1720, 1996.
7. Biccard BM: Relationship between the inability to climb two flights of stairs and outcome after major non-cardiac surgery: Implications for the pre-operative assessment of functional capacity. Anaesthesia 60:588-593, 2005.
8. Arozullah AM, Conde MV, Lawrence VA: Preoperative evaluation for postoperative pulmonary complications. Med Clin North Am 87:153-173, 2003.
9. Joseph AJ, Cohn SL: Perioperative care of the patient with renal failure. Med Clin North Am 87:193-210, 2003.
10. Rizvon MK, Chou CL: Surgery in the patient with liver disease. Med Clin North Am 87:211-227, 2003.
11. Maniatis AG, Hunt CM: Therapy for spontaneous umbilical hernia rupture. Am J Gastroenterol 90:310-312, 1995.
12. Hurst RD, Butler BN, Soybel DI, et al: Management of groin hernias in patients with ascites. Ann Surg 216:696-700, 1992.
13. Yerdel MA, Koksoy C, Aras N, et al: Laparoscopic versus open cholecystectomy in cirrhotic patients: A prospective study. Surg Laparosc Endosc 7:483-486, 1997.
14. Schiff RL, Welsh GA: Perioperative evaluation and management of the patient with endocrine dysfunction. Med Clin North Am 87:175-192, 2003.
15. Turina M, Christ-Crain M, Polk HC Jr: Impact of diabetes mellitus and metabolic disorders. Surg Clin North Am 85:1153-1161, ix, 2005.
16. Ahmed Z, Lockhart CH, Weiner M, et al: Advances in diabetic management: Implications for anesthesia. Anesth Analg 100:666-669, 2005.
17. Carr A, Cooper DA: Adverse effects of antiretroviral therapy. Lancet 356:1423-1430, 2000.
18. Simon TL, Alverson DC, AuBuchon J, et al: Practice parameters for the use of red blood cell transfusions: Developed by the Red Blood Cell Administration Practice Guideline Development Task Force of the College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med 122:130-138, 1998.
19. Kearon C, Hirsh J: Management of anticoagulation before and after elective surgery. N Engl J Med 336:1506-1511, 1997.
20. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al: Prevention of venous thromboembolism. Chest 119:132S-175S, 2001.
21. Marcantonio ER, Goldman L, Mangione CM, et al: A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery. JAMA 271:134-139, 1994.
22. Klein S, Kinney J, Jeejeebhoy K, et al: Nutrition support in clinical practice: Review of published data and recommendations for future research directions. National Institutes of Health, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, and American Society for Clinical Nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr 21:133-156, 1997.
23. Abir F, Bell R: Assessment and management of the obese patient. Crit Care Med 32:S87-S91, 2004.
24. Bratzler DW, Houck PM, Richards C, et al: Use of antimicrobial prophylaxis for major surgery: Baseline results from the National Surgical Infection Prevention Project. Arch Surg 140:174-182, 2005.
25. Weed HG: Antimicrobial prophylaxis in the surgical patient. Med Clin North Am 87:59-75, 2003.
26. SCIPWebsite:http://www.medqic.org/dcs/ContentServer?cid=1089815967030&pagename=Medqic%2FMeasure%2FMeasuresHome&parentName=Topic&level3=Measures&c=MQParents. Accessed June 24, 2006.
27. Wille-Jorgensen P, Guenaga KF, Castro AA, et al: Clinical value of preoperative mechanical bowel cleansing in elective colorectal surgery: A systematic review. Dis Colon Rectum 46:1013-1020, 2003.
28. Mercado DL, Petty BG: Perioperative medication management. Med Clin North Am 87:41-57, 2003.
29. Ang-Lee MK, Moss J, Yuan CS: Herbal medicines and perioperative care. JAMA 286:208-216, 2001.
30. Brady M, Kinn S, Stuart P: Preoperative fasting for adults to prevent perioperative complications. Cochrane Database Syst Rev 4:CD004423, 2003.
31. Diks J, van Hoorn DE, Nijveldt RJ, et al: Preoperative fasting: An outdated concept? JPEN J Parenter Enteral Nutr 29:298-304, 2005.
32. Melis GC, van Leeuwen PA, von Blomberg-van der Flier BM, et al: A carbohydrate-rich beverage prior to surgery prevents surgery-induced immunodepression: A randomized, controlled, clinical trial. JPEN J Parenter Enteral Nutr 30:21-26, 2006.
33. Lieberman P: Anaphylactic reactions during surgical and medical procedures. J Allergy Clin Immunol 110:S64-S69, 2002.
34. Ricci G, Gentili A, Di Lorenzo F, et al: Latex allergy in subjects who had undergone multiple surgical procedures for bladder exstrophy: Relationship with clinical intervention and atopic diseases. BJU Int 84:1058-1062, 1999.
35. Rosenbaum HK, Miller JD: Malignant hyperthermia and myotonic disorders. Anesthesiol Clin North Am 20:623-664, 2002.
36. Jeran L: Patient temperature: An introduction to the clinical guideline for the prevention of unplanned perioperative hypothermia. J Perianesth Nurs 16:303-304, 2001.
37. Edwards PS, Lipp A, Holmes A: Preoperative skin antiseptics for preventing surgical wound infections after clean surgery. Cochrane Database Syst Rev 3:CD003949, 2004.
38. Hebert PC, Wells G, Tweeddale M, et al: Does transfusion practice affect mortality in critically ill patients? Transfusion Requirements in Critical Care (TRICC) Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group. Am J Respir Crit Care Med 155:1618-1623, 1997.
39. DeCherney AH, diZerega GS: Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. Surg Clin North Am 77:671-688, 1997.
40. Vrijland WW, Tseng LN, Eijkman HJ, et al: Fewer intraperitoneal adhesions with use of hyaluronic acid–carboxymethylcellulose membrane: A randomized clinical trial. Ann Surg 235:193-199, 2002.
41. Mizuno H, Takeda A, Uchinuma E: Creation of an acellular dermal matrix from frozen skin. Aesthetic Plast Surg 23:316-322, 1999.
42. Friedman SG, Pellerito JS, Scher L, et al: Ultrasound-guided thrombin injection is the treatment of choice for femoral pseudoaneurysms. Arch Surg 137:462-464, 2002.
43. Tanaka H, Hashimoto K, Yamada I, et al: Interstitial photodynamic therapy with rotating and reciprocating optical fibers. Cancer 91:1791-1796, 2001.
44. Allison R, Mang T, Hewson G, et al: Photodynamic therapy for chest wall progression from breast carcinoma is an underutilized treatment modality. Cancer 91:1-8, 2001.
45. Lim KN, Waring PJ, Saidi R: Therapeutic options in patients with Barrett's esophagus. Dig Dis 17:145-152, 1999.
46. Salo JA, Salminen JT, Kiviluoto TA, et al: Treatment of Barrett's esophagus by endoscopic laser ablation and antireflux surgery. Ann Surg 227:40-44, 1998.
47. Izumi N, Asahina Y, Noguchi O, et al: Risk factors for distant recurrence of hepatocellular carcinoma in the liver after complete coagulation by microwave or radiofrequency ablation. Cancer 91:949-956, 2001.
48. Pearson AS, Izzo F, Fleming RY, et al: Intraoperative radiofrequency ablation or cryoablation for hepatic malignancies. Am J Surg 178:592-599, 1999.
49. Wood BJ, Abraham J, Hvizda JL, et al: Radiofrequency ablation of adrenal tumors and adrenocortical carcinoma metastases. Cancer 97:554-560, 2003.

50. Dupuy DE, Monchik JM, Decrea C, et al: Radiofrequency ablation of regional recurrence from well-differentiated thyroid malignancy. Surgery 130:971-977, 2001.
51. Izzo F, Thomas R, Delrio P, et al: Radiofrequency ablation in patients with primary breast carcinoma: A pilot study in 26 patients. Cancer 92:2036-2044, 2001.
52. Maessen JG, Nijs JF, Smeets JL, et al: Beating-heart surgical treatment of atrial fibrillation with microwave ablation. Ann Thorac Surg 74:S1307-S1311, 2002.
53. Bilchik AJ, Wood TF, Allegra D, et al: Cryosurgical ablation and radiofrequency ablation for unresectable hepatic malignant neoplasms: A proposed algorithm. Arch Surg 135:657-662; discussion 662-654, 2000.
54. Weil MD: Stereotactic radiosurgery for brain tumors. Hematol Oncol Clin North Am 15:1017-1026, 2001.
55. Hartford AC, Loeffler JS: Radiosurgery for benign tumors and arteriovenous malformations of the central nervous system. Front Radiat Ther Oncol 35:30-47, 2001.
56. McKhann GM 2nd, Bourgeois BF, Goodman RR: Epilepsy surgery: Indications, approaches, and results. Semin Neurol 22:269-278, 2002.
57. Pasternak LR: Preoperative screening for ambulatory patients. Anesthesiol Clin North America 21:229-242, vii, 2003.

13 CAPÍTULO |

Ultrassonografia para Cirurgiões

Christopher J. Dente, MD e Grace S. Rozycki, MD, RDMS

Embora os princípios científicos a respeito da ultrassonografia tenham começado a ser elucidados no século XIX, sua tecnologia pôde ser efetivamente aplicada à medicina a partir da segunda metade do século XX. Os cirurgiões, primeiro na Europa e mais recentemente nos Estados Unidos, agora utilizam a ultrassonografia como um instrumento de diagnóstico-chave em muitas áreas da prática clínica. Como a ultrassonografia é não-invasiva, portátil, rápida e facilmente reprodutível, ela é especialmente adequada para a prática cirúrgica. Em muitos hospitais e consultórios nos EUA, os aparelhos de ultrassom pertencem aos cirurgiões e com frequência fazem parte do equipamento padrão na área de reanimação de trauma e na unidade de terapia intensiva (UTI). O uso desta ferramenta diagnóstica como uma extensão do exame físico permite que o cirurgião receba informação imediata sobre a doença do paciente e permite, então, acelerar a conduta terapêutica. Além disso, imagens com alta resolução, realçada por computador, e transdutores multifrequenciais especializados têm tornado o uso da ultrassonografia mais amigável, aumentando sua aplicabilidade a uma variedade de contextos cirúrgicos.

Os objetivos deste capítulo incluem uma introdução a alguns princípios básicos da tecnologia da ultrassonografia, com uma discussão da física do ultrassom e também das definições da terminologia comumente utilizada. Este capítulo também descreve o uso atual da ultrassonografia em vários aspectos clínicos, incluindo consultório, centro cirúrgico, sala de reanimação de trauma e unidade de tratamento intensivo (UTI). Também está incluída uma discussão das oportunidades de treinamento em ultrassonografia disponíveis para residentes em cirurgia e cirurgiões.

FÍSICA E INSTRUMENTAÇÃO

Em nenhum lugar no contexto do diagnóstico por imagem a compreensão da física das ondas é mais importante do que no ultrassom, porque a ultrassonografia é altamente operador-dependente. Para realizar corretamente um exame de ultrassonografia, um cirurgião deve estar apto a interpretar padrões de eco, determinar artefatos e ajustar o aparelho apropriadamente para obter as melhores imagens.

Na ultrassonografia diagnóstica, o transdutor ou sonda converte energia elétrica e acústica (Fig. 13-1). Para realizar esta conversão, o transdutor contém os seguintes componentes essenciais:

1. Um *elemento ativo*. A energia elétrica é aplicada aos cristais piezoelétricos dentro do transdutor, e um pulso de ultrassom é então gerado via efeito piezoelétrico. O pulso distorce os cristais, e um sinal elétrico é produzido. Este sinal faz com que uma imagem de ultrassonografia seja formada na tela via efeito piezoelétrico invertido.
2. *Material de amortecimento* ou *retorno*. Uma resina de epóxi absorve as vibrações e reduz o número de ciclos em um pulso, melhorando então a resolução da imagem de ultrassonografia.
3. Uma *camada de igualamento*. Esta substância (geralmente um gel de ultrassonografia) reduz a reflexão que ocorre na interface transdutor-tecido. A grande diferença de densidade (*i.e.*, a desigualdade de impedância) entre as partes moles e o transdutor resulta em reflexão das ondas de ultrassom. O material de igualamento reduz esta reflexão e facilita o trânsito das ondas de ultrassom através do corpo e para o seu órgão-alvo.

Os transdutores são classificados de acordo com (1) a distribuição dos elementos ativos (arranjo) contidos no interior do transdutor e (2) a frequência da onda de ultrassom produzida. As configurações do transdutor contêm elementos piezoelétricos muito próximos, cada qual com sua própria conexão elétrica ao aparelho de ultrassom. Estes elementos podem ser excitados individualmente ou em grupo, para produzir o feixe de ultrassom. Existem quatro principais configurações de transdutores:

1. *Configuração linear retangular*: permite uma imagem retangular.
2. *Configuração curva*: fornece uma imagem trapezoide.
3. *Configuração de fase*: um pequeno transdutor no qual os pulsos de onda são gerados por ativação de todos os elementos no arranjo.
4. *Configuração anular*: os elementos estão arranjados em um padrão circular.

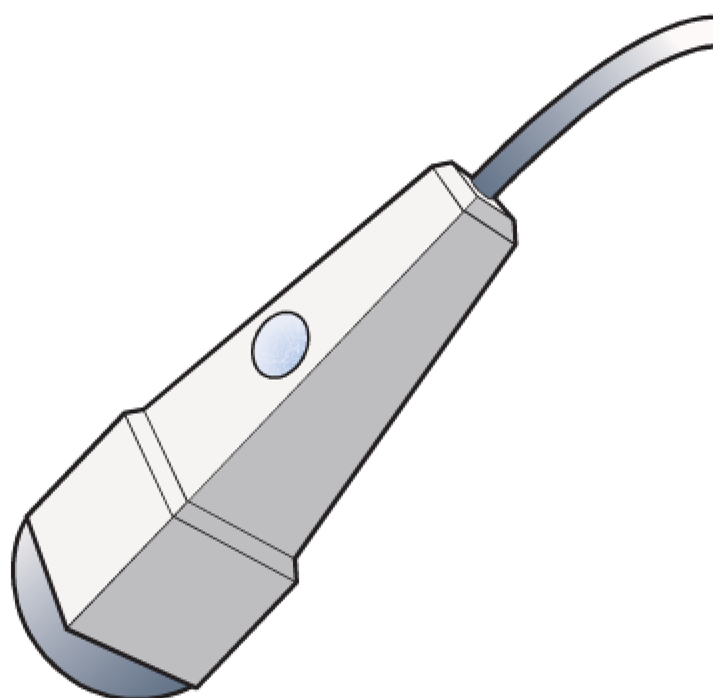


Figura 13-1 Um transdutor-padrão de ultrassonografia com configuração curva. O *círculo* na sonda é um exemplo de um indicador que permite a orientação da sonda.

As configurações dos transdutores permitem que o feixe de ultrassom seja focalizado e eletronicamente direcionado sem qualquer movimento das partes mecânicas (com exceção da configuração anular). No contexto clínico, este arranjo permite que o operador ajuste a zona focal para estudar com maior precisão um órgão grande (p. ex., o fígado), enquanto ainda fique apto a obter detalhes finos de uma lesão.

A frequência do transdutor é determinada pela espessura dos elementos piezoelétricos no interior do transdutor: quanto mais finos os elementos piezoelétricos, mais elevada a frequência. Embora a ultrassonografia diagnóstica faça uso de frequências de transdutores que variam de 1 a 20 MHz, as frequências mais comumente utilizadas para imagens médicas diagnósticas são aquelas entre 2,5 e 10 MHz (Tabela 13-1). Os feixes de ultrassom de diferentes frequências apresentam características diferentes: frequências maiores penetram mal no tecido, mas conseguem excelente resolução, enquanto frequências mais baixas penetram bem com o custo de resolução comprometido. Assim, os transdutores são geralmente selecionados com base na profundidade da estrutura a ser estudada. Por exemplo, um transdutor de 7,5 MHz é uma escolha adequada para estudo de um órgão superficial como a tireoide, mas um transdutor de 3,5 MHz deve ser preferido para o estudo de uma estrutura profunda, como a aorta abdominal.

Tabela 13-1 Frequências de Transdutores Comumente Utilizadas

FREQUÊNCIA (MHZ)	APLICAÇÃO CLÍNICA
2,5–3,5	Abdominal, aorta, renal
5,0	Transvaginal, abdominal pediátrico, testicular
7,5	Vascular, partes moles superficiais, tireoide
10-12	Ultrassom intravascular, ultrassom endoscópico

Os aparelhos de ultrassonografia variam em complexidade, mas todos apresentam os seguintes componentes essenciais:

1. Um *transmissor* para controlar os sinais elétricos enviados ao transdutor.
2. Um *receptor* ou *processador de imagem* que recebe o sinal elétrico que retorna do transdutor.
3. Um *transdutor* para converter energia elétrica e acústica. Cada transdutor possui um indicador para permitir a orientação da sonda.
4. Um *monitor* para exibir a imagem de ultrassonografia.
5. Um *gravador de imagem* para produzir cópias das imagens de ultrassonografia.

Finalmente, há três modos de estudo, A, B e M; estes modos evoluíram ao longo dos anos. O modo A (modulação de amplitude), a forma mais básica de ultrassonografia diagnóstica, permite uma imagem unidimensional que exibe a amplitude ou força da onda ao longo do eixo vertical e o tempo no eixo horizontal. Então, quanto maior o sinal que retorna para o transdutor, mais elevado o "pico". O modo B (modulação de brilho), o modo mais comumente utilizado atualmente, relata o brilho da imagem para a amplitude da onda de ultrassom. Desta forma, estruturas mais densas aparecem mais brilhantes (isto é, mais brancas, ecogênicas) na imagem porque refletem melhor as ondas de ultrassom. O modo M relata a amplitude da onda de ultrassom das estruturas em movimento, como o músculo cardíaco. Antes de a imagem em tempo real ser disponível, o modo M formava a base da ecocardiografia.

Um resumo dos termos técnicos usados comumente na física do ultrassom e suas definições é encontrado na Tabela 13-2. Os princípios essenciais da ultrassonografia estão listados na Tabela 13-3, e a terminologia clínica é encontrada na Tabela 13-4. Por fim, um resumo dos planos de obtenção de imagem é apresentado na Tabela 13-5.

USO CLÍNICO DA ULTRASSONOGRAFIA

Como uma extensão do exame físico, a ultrassonografia é um adjunto valioso para a prática cirúrgica no consultório médico, no centro cirúrgico, no setor de emergência e na UTI cirúrgica. Uma vez que os cirurgiões tenham aprendido os princípios essenciais da ultrassonografia, eles podem facilmente aumentar sua experiência e estender o uso desta tecnologia a vários aspectos específicos da operação. O que se segue é uma lista e uma descrição de várias áreas clínicas nas quais a ultrassonografia realizada pelo cirurgião tem se mostrado uma ferramenta diagnóstica e intervencionista efetiva.

Uso da Ultrassonografia no Paciente Ambulatorial

Mama

A biópsia de lesões da mama direcionada por ultrassonografia é agora um procedimento comumente realizado em consultório por cirurgiões gerais. O aumento no número de mamografias de rastreio realizadas desde o fim dos anos 1970 tem levado à detecção de mais lesões mamárias não-palpáveis. A escolha tradicional de avaliação adicional de tais massas tem sido excisão cirúrgica a céu aberto, mas a detecção de malignidades com esta abordagem tem sido de cerca de somente 20%. Avanços na tecnologia da ultrassonografia, incluindo agulhas de biópsia automáticas, transdutores de alta resolução e programas de auxílio ao diagnóstico por computador[1] têm estimulado um surto

Tabela 13-2 Terminologia da Física da Ultrassonografia

TERMO	DEFINIÇÃO	APLICAÇÃO CLÍNICA
Frequência	Número de ciclos/s*	Aumento da frequência melhora a resolução. Ultrassom diagnóstico: 1-20 MHz
Comprimento	Distância percorrida pela onda/ciclo	Comprimentos de onda mais curtos alcançam melhor resolução, mas menor penetração**
Amplitude	Força ou altura da onda	
Atenuação	Redução da amplitude e da intensidade da onda à medida que ela se propaga através de um meio	Circuito de compensação do ganho de tempo compensa atenuação
Absorção	Conversão da energia sonora em calor	Método de atenuação
Dispersão	Redirecionamento da onda quando ela colide com uma superfície irregular	Método de atenuação
Reflexão	Retorno da onda em direção ao transdutor	Método de atenuação
Velocidade de propagação	Velocidade com a qual a onda passa através dos tecidos moles (1.540 m/s)	Velocidade é maior em propagação sólidos do que em líquidos e maior em líquidos do que em gases

*10^6 ciclos/s = 1 MHz
**À medida que a frequência aumenta, o comprimento de onda diminui.

de interesse por amostras por agulha fina e *core* biópsia como uma alternativa à biópsia a céu aberto. Tais procedimentos são atrativos porque são minimamente invasivos, são tão precisos quanto a biópsia a céu aberto e podem ser realizados pelo cirurgião no consultório.[2] Os cirurgiões usam a ultrassonografia para avaliar a lesão de mama como sólida ou cística e também para identificar características da lesão que sugerem se ela é benigna ou maligna. As características sugestivas de processo maligno em uma massa da mama incluem margem proeminente, indefinida; sombreamento posterior (em oposição à atenuação posterior); ecos internos (não homogeneidade); e ausência de compressibilidade.

As indicações atuais para a ultrassonografia de mama incluem:[3]

1. Avaliação de uma massa não palpável, nova, que exibe crescimento ou microcalcificações detectadas na mamografia.
2. Avaliação do tamanho ductal na presença de descarga mamilar.
3. Avaliação de uma mama densa ou de uma massa vagamente palpável especialmente em mulheres mais jovens.
4. Diferenciação entre uma massa sólida ou cística palpável.
5. Guia para drenagem percutânea de um cisto ou abscesso.

A ultrassonografia é especialmente útil em mulheres mais jovens com suspeita de doença da mama. Também, um estudo recente com 296 mulheres de menos de 30 anos de idade que se submeteram a ultrassonografia da mama realizada por cirurgião revelou 254 massas em 224 pacientes. Tais massas tinham em média 2,2 cm de tamanho, e todas as pacientes podiam se submeter a biópsia imediata durante a mesma consulta. O achado mais comum era fibroadenoma (72%), seguido por alteração fibrocística (8%), tumor filódio (6%), cisto (4%) e abscesso (3%). Em 2% dos casos, foi detectado processo maligno (quatro carcinomas invasivos e um tumor filódio maligno).[4] Desse modo, a US pode ser extremamente útil, em especial em mulheres mais jovens, nas quais a maioria das massas é benigna, o exame físico é difícil e a mamografia não é confiável.

Tabela 13-3 Princípios da Ultrassonografia

PRINCÍPIO	EXPLICAÇÃO
Efeito piezoelétrico	Cristais piezoelétricos se expandem e se contraem para converter energia elétrica e mecânica
Princípio pulso-eco	Quando as ondas de ultrassom entram em contato com o tecido, uma parte do sinal é refletida e a outra é transmitida. As ondas que são refletidas de volta para os cristais geram um impulso elétrico comparável à força de retorno da onda
Impedância acústica	Definida como densidade do tecido × velocidade do som no tecido. A força do eco de retorno depende da diferença de densidade entre as estruturas estudadas. Estruturas com diferenças significativas de impedância acústica são fáceis de distinguir umas das outras (p. ex., bile e vesícula biliar)

Tabela 13-4 Terminologia da Ultrassonografia Clínica

TERMO	DEFINIÇÃO
Ecogenicidade	Grau em que um tecido reflete as ondas de ultrassom (refletidas nas imagens como grau de brilho)
Anecoico	Sem ecos internos, aparecendo preto ou escuro
Isoecoico	Com aspecto similar ao do tecido ao redor
Hipoecoico	Menos ecogênico (mais escuro) que o tecido ao redor
Hiperecoico	Mais ecogênico (mais branco) que o tecido ao redor
Resolução	Habilidade de distinguir entre duas estruturas adjacentes; pode ser lateral (largura das estruturas) ou axial (profundidade da estrutura)

Tabela 13-5 Planos de Varredura do Ultrassom

TERMO	DEFINIÇÃO
Sagital	Divide o corpo em seções direita e esquerda paralelas ao eixo longo (o indicador do transdutor aponta para a cabeça do paciente)
Transverso	Divide o corpo em seções inferior e superior perpendiculares ao eixo longo (o indicador do transdutor aponta para o lado direito do paciente)
Coronal	Divide o corpo em secções anterior e posterior perpendiculares ao plano sagital e paralelas ao eixo longo (o indicador do transdutor aponta em direção à cabeça do paciente)

No entanto, é importante observar que a biópsia orientada por ultrassonografia não é infalível. Um relato de 715 pacientes revelou uma sensibilidade de 96% da biópsia do cerne por agulha orientada por US para o diagnóstico de câncer. Das 12 pacientes com achados falso-positivos (benignos) na biópsia por agulha, nove se submeteram a biópsia cirúrgica aberta em função de achados indeterminados (n = 2) ou resultados radiológicos/patológicos discordantes (n = 7) e, portanto, não tiveram demora apreciável no tempo do diagnóstico de câncer. Entretanto, três pacientes (dois cânceres lobulares, um câncer tubular) tiveram o diagnóstico de câncer atrasado em 16 e 27 meses em consequência de biópsias orientadas por US falso-negativas, embora todas ainda tivessem câncer em estádio inicial no diagnóstico final[5]. Assim, como qualquer outra modalidade de exame, a ultrassonografia deve ser usada no contexto de outros achados físicos, resultados radiológicos e de acordo com as preferências do paciente caso o número de diagnósticos deva ser minimizado.

Outros usos bem descritos da ultrassonografia para avaliação da mama incluem não só o acompanhamento pós-operatório de hematomas, seromas e próteses, mas também as intervenções guiadas por ultrassonografia podem ser utilizadas para aspiração de cistos, biópsia de lesões sólidas, localização pré-operatória por agulha, aspiração por agulha fina de linfonodos axilares e injeção peritumoral para biópsia de linfonodo-sentinela. Também, como a experiência com o diagnóstico por ultrassom de linfonodos malignos aumentou, determinadas características sugestivas de processo maligno têm sido descritas. Linfonodos suspeitos em geral são redondos ou ovoides, possuem um centro hipoecoico, têm mais de 5 mm e possuem um córtex irregular, em geral com mais de 2 mm de espessura.[6] Com base nesses critérios, a aspiração por agulha fina orientada por US é agora utilizada por determinados grupos com algum sucesso para evitar a biópsia de nódulo-sentinela.[7]

Rizzatto relatou que a ultrassonografia de alta resolução pode demonstrar a disseminação intraductal de tumores e seus múltiplos focos. Devido às novas tecnologias e meios de contraste, estudos perfusionais mostram maior resolução de contraste que aumenta a sensibilidade do ultrassom para pequenas metástases ganglionares.[2] Então, o uso da ultrassonografia da mama na prática ambulatorial tem-se tornado mais sofisticado e sensível, permitindo que mais pacientes sejam rastreadas para a microdoença.

Trato Gastrointestinal

As ultrassonografias endoscópica (USE) e endorretal têm adicionado uma nova dimensão à avaliação pré-operatória e ao tratamento de muitas lesões gastrointestinais (GI). A ultrassonografia endoscópica envolve a visualização do trato GI através de um transdutor de alta frequência (12-20 MHz) posicionado através de um endoscópio. Com o transdutor próximo ao órgão-alvo, as imagens da parede visceral e dos órgãos parenquimatosos adjacentes podem ser obtidas, e são detalhadas o suficiente para definir a profundidade da penetração do tumor com precisão e detectar a presença de linfonodos envolvidos de até 2 mm.

Indicações para USE incluem[8]:

1. Estadiamento pré-operatório de malignidades esofagianas, gástricas e retais.
2. Localização pré-operatória de tumores endócrinos pancreáticos, particularmente insulinomas.
3. Avaliação de lesões submucosas do trato GI.
4. Guia de imagem durante procedimentos intervencionistas (p. ex., biópsia tecidual e drenagem de pseudocisto pancreático).

Recentemente, a ultrassonografia endoscópica foi utilizada para direcionar punção aspirativa por agulha fina de lesões submucosas no trato GI, como também lesões no pâncreas. Especialmente nestas últimas, a aspiração por agulha fina guiada por ultrassonografia detecta com precisão cistos pancreáticos neoplásicos e, então, pode auxiliar na decisão de tratamento clínico ou cirúrgico nestes pacientes.[9]

A USE para estadiamento de tumores do esôfago e estômago tem se tornado cada vez mais comum. Dois relatos recentes [10,11] de USE para câncer gástrico revelaram taxas de acurácia para o estádio T entre 65% e 92%, e para o estádio N entre 50% e 90%. A acurácia é melhor para lesões no estádio T3 e pior para aquelas no estádio T2, que parecem ser mais comumente superestimadas que subestimadas. Os achados de ultrassonografia sugestivos de metástases para linfonodos incluem tamanho superior a 10 mm, forma arredondada, demarcação aguçada e centro hipoecoico.[11] Acredita-se, embora não exista documentação, que a adição da aspiração por agulha fina à ultrassonografia endoscópica melhore a acurácia diagnóstica.

A ultrassonografia endorretal, utilizada na avaliação de pacientes com condições anais e retais benignas e malignas, é comumente realizada com um transdutor axial rotacional de 7,0 ou 10,0 MHz que produz uma imagem seccional horizontal de 360 graus da parede retal. Este transdutor especial tem 24 cm de comprimento e é recoberto por um balão de látex preenchido por água. Após o transdutor ser avançado além da lesão retal, o balão que circunda o transdutor é preenchido por água sem gás para criar uma janela acústica para o exame de ultrassonografia. O transdutor é gradualmente retirado enquanto o examinador estuda as camadas da parede retal por meio de exame em tempo real (Fig. 13-2)[12]. Estas camadas são marcos importantes no estadiamento ultrassonográfico, como elas também o são no estadiamento patológico pós-operatório. Por exemplo, se a linha média branca (isto é, a submucosa) está intacta, uma lesão benigna pode ser removida através da ressecção da submucosa.

A sensibilidade da ultrassonografia para determinar a profundidade da invasão tumoral é de cerca de 85% a 90%; entretanto, isto pode algumas vezes superestimar a extensão da invasão devido à presença de tecido inflamatório e edema[12]. Erros de estadiamento são prováveis de ocorrer com tumores que invadem a lâmina muscular da mucosa ou estão associados à inflamação da lâmina mucosa própria. A acurácia da USE após quimioterapia neoadjuvante é um pouco inferior, com um relato recente sugerindo uma acurácia de 72% e 80% para os estádios T e N, respectivamente, nesse cenário.[13]

Finalmente, a ultrassonografia endoanal é uma parte importante da avaliação da doença anal benigna como incontinência anal e fístula anal, porque ela é capaz de detectar defeitos nos esfíncteres interno e externo. Ela é realizada da mesma forma

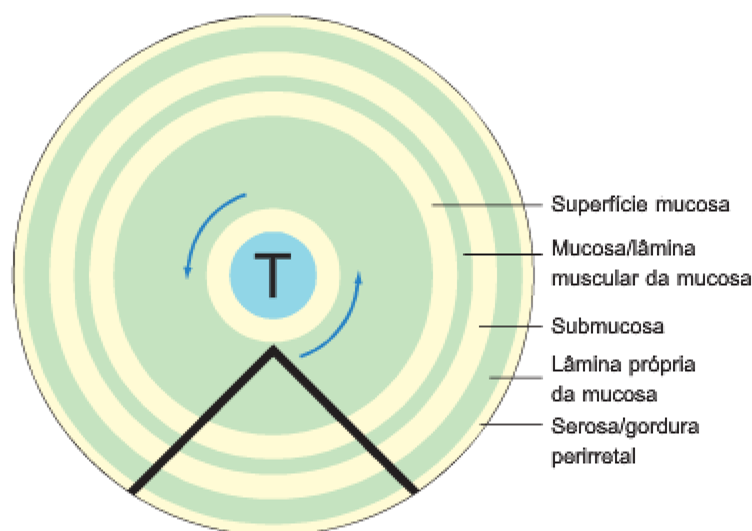


Figura 13-2 **Anatomia da parede retal com cinco camadas, como delineada por ultrassonografia endorretal.** (De Wong WK: Endorrectal ultrasonography for benign disease. In Staren ED, Arregui ME [eds]: Ultrasound for the Surgeon. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, p 66.)

que a ultrassonografia endorretal, exceto que o transdutor de 10 MHz é coberto por um cone plástico duro sonolucente, em vez de um balão preenchido com água. Embora a ultrassonografia endoanal não meça a função do esfíncter, a ruptura de esfíncter detectada por ultrassonografia correlaciona-se bem com as medidas de pressão e achados cirúrgicos.[14]

A ultrassonografia endoanal também pode ser utilizada para avaliar um trajeto fistuloso, determinando seu curso relativo aos esfíncteres e localizando sua abertura interna. Em um estudo, a ultrassonografia era capaz de detectar 100% dos trajetos; entretanto, apenas 86% desses estudos levaram à avaliação pré-operatória acurada da relação da fístula com os esfíncteres. Mais ainda, apenas 60% tiveram a abertura interna identificada com precisão.[15] Um segundo estudo relatou uma acurácia global de cerca de 70% na determinação do nível e da abertura interna da fístula.[16] Desse modo, embora a ultrassonografia possa ser útil para doença complexa ou recidivante, sua utilização provavelmente não é assegurada para tratamento rotineiro de fístula anal.

Sistema Vascular

O estudo com Doppler fluxometria colorida e ultrassonografia endoluminal tem expandido significativamente os aspectos diagnósticos e terapêuticos da imagem vascular. O diagnóstico por imagem vascular é comumente utilizado para a avaliação de doença arterial ou trombose venosa profunda (TVP) e outras doenças, como doença de Raynaud e síndrome do desfiladeiro torácico. No contexto ambulatorial, os cirurgiões utilizam a ultrassonografia para rastrear aneurisma de aorta abdominal ou acompanhar pacientes com um aneurisma, porque ela é capaz de detectar alterações no diâmetro de até poucos milímetros. Em pacientes que se submeteram a reparo de um aneurisma da aorta abdominal, o estudo com Dopplerfluxometria colorida é altamente específico para o diagnóstico de falsos aneurismas anastomóticos. Em um estudo, este método foi comparado com ultrassonografia modo B, tomografia computadorizada (TC), arteriografia digital por subtração e ressonância magnética, e se destacou como o teste diagnóstico de escolha quando foram avaliados precisão, custo, segurança e disponibilidade de cada método.[17]

O estudo com Doppler colorido é também utilizado para examinar a patência e o calibre da veia porta e da artéria hepática em pacientes que se submeteram a transplante hepático, para avaliar a ressecabilidade de tumores pancreáticos, detectar oclusão da artéria mesentérica superior e diagnosticar pseudoaneurisma ou uma fístula arteriovenosa após cateterização arterial percutânea.

O estudo com Doppler do membro inferior é realizado para avaliar a patência do sistema venoso profundo, e é capaz de detectar TVP com confiança. A adição de Doppler colorido facilita o exame, por tornar a artéria e sua veia associada mais fáceis de serem identificadas. Realizando uma série de ultrassonografias venosas com Doppler para detectar TVP, um grupo de investigadores foi capaz de identificar um subgrupo de pacientes doentes que estavam sob maior risco de embolia pulmonar; eles sugeriram que estes pacientes realizassem profilaxia para TVP e realizaram controle com Doppler.[18]

Sistema Endócrino

A tireoide e a paratireoide, por serem estruturas superficiais, são visualizadas com facilidade pelo ultrassom de alta frequência. Também, a modalidade é usada há mais de 30 anos para distinguir lesões sólidas de císticas da tireoide.[19] A ultrassonografia é comumente usada para identificar nódulos por aspiração por agulha fina, para o planejamento de excisão de cânceres da tireoide e para avaliação de linfonodos cervicais.[20] O grupo na Cleveland Clinic relatou sua experiência com 5.703 exames de ultrassom do pescoço. Todos eram realizados pelo cirurgião na visita inicial ao consultório para uma variedade de indicações, inclusive identificação de doença suspeita e inesperada, distinção entre massa cística e sólida, bem como entre lesões benignas e malignas, distinção entre lesões da tireoide e outras enfermidades do pescoço, localização de adenomas da paratireoide, orientação de intervenções (aspiração por agulha fina, ablação com etanol) e orientação de residentes.[21] Em sua maioria, os estudos eram realizados para doença da tireoide (42%) ou paratireoide (57%). A acurácia na determinação de adenomas da paratireoide específicos de local e lado era de 72 e 74%, respectivamente, em comparação com 50 e 68% para a obtenção de imagem com sestamibi. Outro estudo relatou uma acurácia global de 91% da US na detecção de glândulas paratireoides anormais.[22]

Uso Intraoperatório da Ultrassonografia

Mama

Existe número crescente de relatos sobre o uso da ultrassonografia intraoperatótia para lesões de mama não palpáveis. As vantagens incluem facilidade de programar o procedimento cirúrgico (sem envolvimento da mamografia), redução potencial de custos, diminuição da dor e da ansiedade para a paciente e acurácia equivalente.[23]

Um estudo relatou 100 pacientes que tinham lesões não-palpáveis visualizadas na ultrassonografia no paciente clínico ambulatorial.[24] Essa subpopulação derivava de 207 pacientes com doença não palpável. Na operação, a ultrassonografia foi capaz de localizar corretamente todas as lesões nos pacientes que tinham lesões visualizadas na ultrassonografia na clínica. Margens negativas na operação inicial foram obtidas em 90% dos casos. Os autores identificaram quatro exigências para que a ultrassonografia intraoperatória fosse efetiva: a massa precisa ser visualizada no pré-operatório, os filmes da US precisam estar disponíveis na sala de operação, o cirurgião de mama precisa ser capaz de documentar a experiência com a ultrassonografia e o cirurgião precisa ser capaz de repetir as imagens originais da ultrassonografia imediatamente no pré-operatório.[24]

Trato Gastrointestinal

O exame com ultrassonografia intraoperatória ou laparoscópica é uma parte integrante de muitos procedimentos cirúrgicos hepáticos, biliares e pancreáticos. Com esta ferramenta os cirur-

giões podem detectar previamente lesões não diagnosticadas ou cálculos do ducto biliar, evitar dissecção desnecessária de vasos ou ductos, definir melhor as margens tumorais e realizar biópsia e procedimentos como a crioablação. Comparada com modalidades de estudo por imagem intraoperatórias, a ultrassonografia intraoperatória é muito mais sensível na detecção de lesões benignas e malignas. A precisão com a qual a ultrassonografia intraoperatória pode delinear pequenas lesões (5 mm) e definir sua relação com outras estruturas facilita a ressecção, reduz o tempo operatório e frequentemente altera a estratégia cirúrgica do cirurgião.

A ultrassonografia intraoperatória faz uso de exame de contato e do chamado exame "com afastador" para a imagem. No exame de contato, o transdutor é diretamente aplicado ao órgão, de forma que a porção mais profunda do órgão seja bem avaliada. Esta técnica é utilizada mais frequentemente para o estudo de grandes órgãos (p. ex., o fígado). No exame "com afastador", o transdutor é posicionado a cerca de 1 a 2 cm de distância da estrutura mergulhado numa solução salina estéril, que permite a transmissão de ondas de ultrassom. Esta técnica é frequentemente utilizada para estudar vasos sanguíneos, ductos biliares ou a medula espinhal; ela permite boa visualização da estrutura sem compressão pelo transdutor. O tamanho, a forma e o tipo de transdutor de ultrassonografia usado para estudo intraoperatório depende da estrutura anatômica a ser examinada. Por exemplo, um transdutor de 7,5 MHz em forma de lápis é utilizado para estudar o ducto biliar comum, enquanto um transdutor de 5 MHz em forma de T é preferível para estudar um fígado cirrótico. Exames de ultrassonografia intraoperatória são realizados sistematicamente para assegurar que nenhuma lesão sutil seja perdida e que o exame seja reprodutível. Por exemplo, o fígado é estudado sequencialmente de acordo com um sistema baseado nos segmentos anatômicos de Couinaud.

Princípios similares são aplicados à ultrassonografia laparoscópica, exceto que os transdutores são feitos para se adaptar ao equipamento laparoscópico. Indicações para este método incluem detecção de cálculos no ducto biliar comum, estadiamento de câncer de pâncreas para evitar celiotomia desnecessária e ressecção ou crioablação de metástases hepáticas.

Sistemas Vascular e Endócrino

O estudo com Doppler intraoperatório pode ser utilizado para detectar erros técnicos em anastomoses vasculares e também anomalias no fluxo. Embora a arteriografia avalie a patência de uma anastomose e meça o fluxo arterial distal, ela é significantemente invasiva. O estudo com Doppler intraoperatório, por outro lado, permite rápida visualização dos aspectos anatômicos e hemodinâmicos de uma reconstrução vascular, e é não-invasivo, facilmente reprodutível e consome menos tempo que a arteriografia. A ultrassonografia intravascular está sendo utilizada para várias indicações, inclusive avaliação de placas coronárias, assistência na colocação de *stent* endovascular e facilitação da colocação de filtros de veia cava.

A US intraoperatótia também é uma modalidade útil para os cirurgiões endócrinos. Por exemplo, ela é uma ferramenta extremamente valiosa para ajudar na localização intraoperatória de tumores endócrinos do pâncreas. Além disso, doenças da paratireoide e anormalidades de linfonodos cervicais também podem ser identificadas e localizadas intraoperatoriamente. Em um estudo, 70 de 87 pacientes puderam se submeter a uma paratireoidectomia direcionada com base em uma combinação de US pré-operatótia e imagem com sestamibi, bem como US intraoperatória. Setenta pacientes exigiram conversão para exploração do pescoço bilateral com base nos achados intraoperatórios.[25] Entre todos, a ultrassonografia intraoperatótia é potencialmente uma ferramenta muito útil no arsenal do cirurgião.

Reanimação no Trauma

Exame FAST

A avaliação direcionada por ultrassonografia no trauma (FAST-*Focused Assessment for Sonography in Trauma*) é um exame diagnóstico rápido para avaliar pacientes com lesões toracoabdominais potenciais. O teste avalia sequencialmente a presença ou ausência de sangue na cavidade pericárdica e regiões dependentes do abdome, incluindo quadrante superior direito (QSD), quadrante superior esquerdo (QSE) e pelve. Os cirurgiões realizam o FAST como parte de uma avaliação primária do Suporte Avançado à Vida no Trauma (*Advanced Trauma Life Support (ATLS)*) do Colégio Americano de Cirurgiões, e embora seja necessário mínimo preparo do paciente, uma bexiga cheia de urina é necessária para fornecer uma janela acústica para a visualização de sangue na pelve.

O FAST é destinado a avaliar acúmulo de líquido (presumido como sangue) nas áreas do saco pericárdico e do abdome enquanto o paciente está em posição supina, e o exame FAST é realizado em uma sequência específica. A área pericárdica é visualizada primeiro, de forma que o sangue dentro do coração possa ser utilizado como um padrão para ajustar o ganho. Os aparelhos de ultrassonografia mais modernos apresentam pré-ajustes, de forma que o ganho não precise ser ajustado a cada vez que o aparelho é ligado. Ocasionalmente, especialmente se múltiplos tipos de exames são realizados com diferentes transdutores, o ganho deve ser checado para assegurar que o sangue intracardíaco apareça anecoico. Esta rotina assegura que o hemoperitônio também apareça anecoico e então seja facilmente detectado no exame de ultrassonografia. Deve-se iniciar a parte abdominal do FAST com um estudo do QSD, que é o local na cavidade peritoneal onde o sangue se acumula mais frequentemente e é, então, facilmente detectado com o FAST. Investigadores de quatro centros de trauma Nível I examinaram imagens de ultrassonografia positivas para o FAST de 275 pacientes com trauma fechado (220 pacientes) ou lesões penetrantes (55 pacientes). Eles encontraram que independentemente do órgão lesado (com exceção daqueles pacientes que apresentavam perfuração isolada de víscera), o sangue era mais comumente identificado na imagem do QSD do FAST.[26] Isto pode ser uma medida que poupa tempo, porque quando é identificado hemoperitônio no exame FAST de um paciente hemodinamicamente instável, então somente a imagem, em combinação com o quadro clínico do paciente, é suficiente para justificar uma exploração abdominal imediata.[26]

A técnica de realização do FAST está bem documentada. É aplicado um gel de transmissão para ultrassom em quatro áreas do tórax e do abdome, e o exame é conduzido na seguinte sequência: área do pericárdio, QSD, QSE e pelve (Fig. 13-3). Um transdutor convexo de 3,5 MHz é orientado nos planos sagital e longitudinal e posicionado na região subxifoide, para identificar o coração e pesquisar sangue no saco pericárdico. As imagens normais e anormais da área pericárdica são mostradas na Figura 13-4. A imagem subcostal geralmente não é difícil de ser obtida, mas uma lesão grave da parede torácica, uma área subcostal muito estreita, enfisema subcutâneo ou obesidade mórbida podem dificultar a realização de um bom exame. As duas últimas condições estão associadas a uma imagem ruim porque o ar e a gordura refletem a onda com mais intensidade, e dificultam a penetração no órgão-alvo. Se a imagem pericárdica subcostal não pode ser obtida ou é subótima, deve-se obter uma imagem de ultrassonografia paraesternal do coração (Fig. 13-5).

O próximo passo é posicionar o transdutor na linha axilar média direita, entre a 11ª e a 12ª costelas, para identificar fígado, rim e diafragma no plano sagital (Fig. 13-6). A presença ou ausência de sangue é vista no espaço de Morison e no espaço subfrênico. Com o transdutor posicionado na linha axilar pos-

terior esquerda, entre a 10ª e a 11ª costelas, o baço e o rim são visualizados e é visto sangue entre os dois órgãos e no espaço subfrênico (Fig. 13-7). Finalmente, o transdutor é direcionado para um plano transversal e posicionado cerca de 4 cm acima da sínfise púbica. Ele é angulado inferiormente, para obter uma imagem no plano coronal de toda a bexiga e pelve na procura por sangue (Fig. 13-8).

O FAST é provavelmente o exame de ultrassom realizado pelo cirurgião que possui o maior apoio da literatura. Entretanto, fatores como técnica incorreta, inexperiência do examinador e uso inapropriado do ultrassom têm um impacto adverso da ultrassonografia, mas a etiologia da lesão, a presença de hipotensão na admissão e lesões associadas selecionadas também têm mostrado influenciar a precisão deste método.[27] A falha na consideração destes fatores tem levado a avaliações incorretas da precisão do FAST por compará-lo inapropriadamente à TC e não reconhecer seu papel na avaliação de pacientes com trauma penetrante no dorso. Tanto exames ultrassonográficos pericárdicos falso-positivos quanto falso-negativos têm sido relatados na presença de hemotórax ou sangramento mediastinal maciço.[27] Repetir o FAST após a inserção de um tubo de toracostomia melhora a visualização da área pericárdica, reduzindo assim o número de estudos falso-positivos e falso-negativos. Não obstante nestas circunstâncias, um rápido estudo por ultrassom direcionado da área pericárdica subcostal é um método altamente preciso para detectar hemopericárdio na maioria dos pacientes com lesões penetrantes da chamada "caixa cardíaca". Num grande estudo recente de pacientes com traumas fechados ou penetrantes, o FAST teve sensibilidade de 100% e especificidade de 99,3% para a detecção de hemopericárdio em pacientes com lesões precordiais ou transtorácicas.[28]

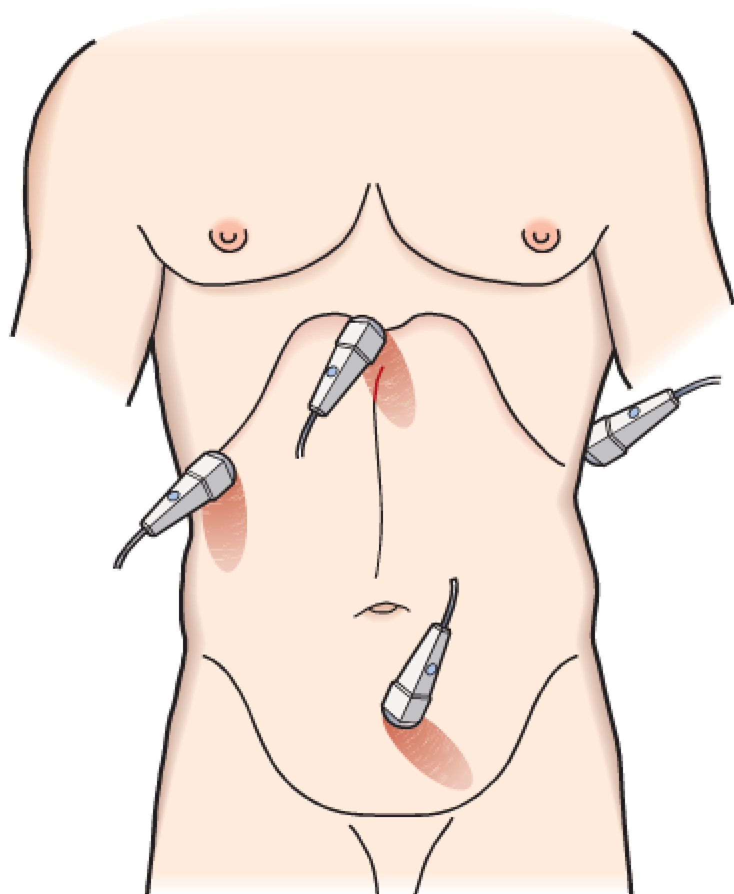


Figura 13-3 Posições do transdutor para FAST: pericárdio, quadrante superior direito, quadrante superior esquerdo e pelve.

Além disso, o uso de ultrassonografia pericárdica tem-se mostrado especialmente útil na avaliação de pacientes que não exibem sinais de tamponamento pericárdico. Isto foi enfatizado num estudo no qual 10 dos 22 pacientes com lesões precordiais e hemopericárdio nos exames de ultrassonografia apresentavam pressões sanguíneas sistólicas à admissão maiores que 110 mm Hg e eram relativamente assintomáticos.[26] Baseado nestes sinais e na ausência de sintomas, é improvável que a presença de lesões cardíacas seja fortemente suspeitada nestes pacientes e, então, este rápido exame de ultrassonografia forneceu um diagnóstico precoce de hemopericárdio antes que o paciente piorasse fisiologicamente.

O FAST tem boa precisão quando é utilizado para avaliar pacientes hipotensos que se apresentam com trauma abdominal fechado. Neste contexto, a ultrassonografia é tão precisa quanto o FAST é positivo, justificando uma operação imediata.[27] Entretanto, como o FAST é direcionado para a detecção de sangue em determinadas áreas do abdome, seus resultados não podem ser comparados com os da TC, porque o FAST não identifica prontamente lesões intraparenquimatosas ou retroperitoneais. Então, pacientes selecionados, considerados como de alto risco

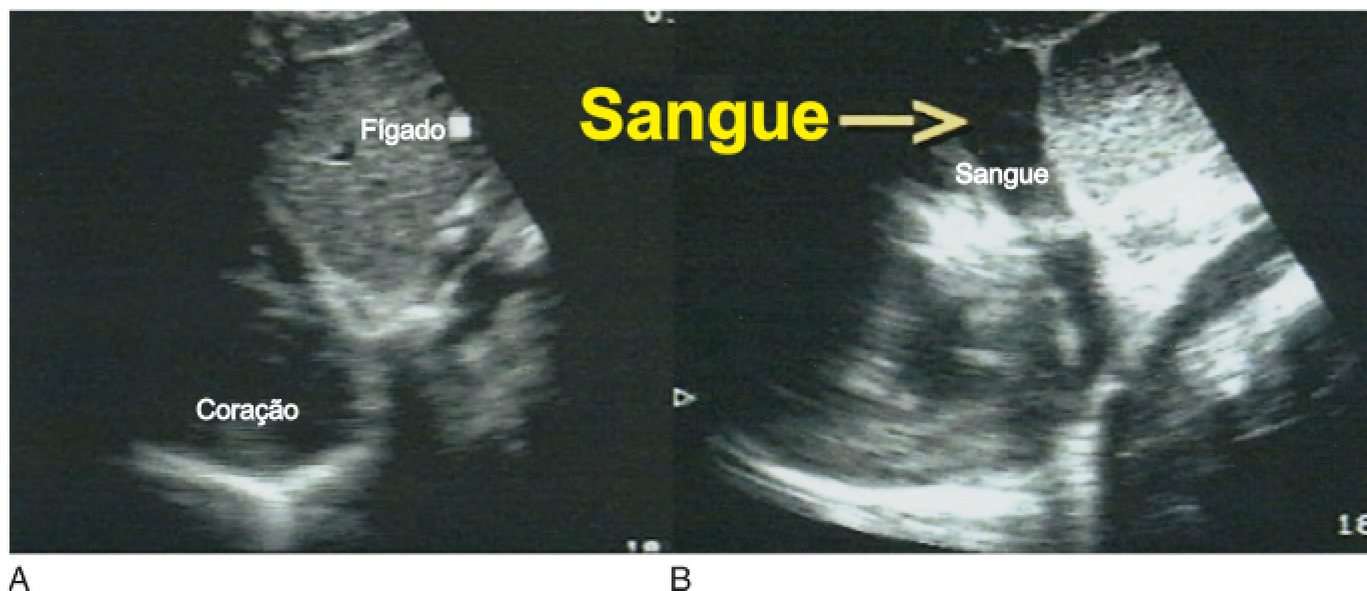


Figura 13-4 Janelas pericárdicas normal (A) e anormal (B) no FAST.

para lesão intra-abdominal oculta, devem se submeter à TC do abdome quando o resultado do FAST for negativo. Tais pacientes incluem aqueles com fraturas da pelve ou coluna toracolombar, trauma torácico importante (contusão pulmonar, fraturas de costelas inferiores) e hematúria. Estas recomendações estão baseadas nos resultados de dois estudos, um de Chiu, em 1997, e outro de Ballard, em 1999.[29,30] Chiu e colaboradores revisaram seus dados de 772 pacientes que se submeteram a exame FAST após trauma fechado do tronco. Dos 772 pacientes, 52 tinham lesão intra-abdominal, mas 15 (29%) deles não apresentavam hemoperitônio no exame FAST de admissão ou na TC de abdome.[29] No estudo de Ballard e colaboradores do Grady Memorial Hospital,[30] foi desenvolvido e testado um algoritmo por um período de 3,5 anos para identificar pacientes que estavam sob maior risco de lesões intra-abdominais ocultas após trauma toracoabdominal. De 1.490 pacientes admitidos com trauma fechado grave, havia 102 (70 com fraturas pélvicas, 32 com lesões da coluna) que foram considerados como em alto risco para lesões intra-abdominais ocultas. Embora houvesse somente um exame FAST falso-negativo em 32 pacientes com lesões de coluna, havia 13 exames falso-negativos naqueles com fraturas pélvicas. Baseados nestes dados, os autores concluíram que pacientes com fraturas pélvicas devem realizar TC de abdome independentemente do resultado do exame FAST. Ambos os estudos fornecem parâmetros para reduzir o número de estudos FAST falso-negativos, mas como ocorre com o uso de qualquer método diagnóstico, é importante correlacionar os resultados do teste com o quadro clínico do paciente. Algoritmos sugeridos para o uso de FAST estão descritos na Figura 13-9.

Figura 13-5 Posição do transdutor para imagem sagital da área pericárdica.

A quantidade de sangue detectada na TC de abdome ou no lavado (ou efluente) peritoneal diagnóstico mostraram um valor preditivo para a necessidade de intervenção cirúrgica. De forma semelhante, a quantidade de sangue que é detectada por ultrassonografia pode ser preditivo para um tratamento cirúrgico.[31,32] Huang e colaboradores[31] desenvolveram um sistema de pontuação baseado na identificação de hemoperitônio em áreas específicas, como o espaço de Morison ou o espaço periesplênico, com cada área abdominal recebendo um valor de 1 a 3. Os autores relataram que uma pontuação de 3 ou mais correspondia a mais de um litro de hemoperitônio, e que isto tinha uma sensibilidade de 84% para determinar a necessidade de uma operação abdominal imediata. Outro sistema de pontuação, desenvolvido e validado prospectivamente por McKenney e colaboradores,[32] examinou a pressão sanguínea, déficit de base e quantidade de hemoperitônio presente na ultrassonografia do paciente na admissão de 100 pacientes. O hemoperitônio foi classificado por sua medida e distribuição na cavidade peritoneal, de forma que a pontuação 1 foi considerada hemoperitônio mínimo, mas uma pontuação maior que 3 correspondia a um grande hemoperitônio. Quarenta e seis de 100 pacientes apresentavam uma pontuação maior que 3, e 40 (87%) deles foram submetidos à operação abdominal terapêutica. O seu sistema de pontuação tinha sensibilidade, especificidade e precisão de 83%, 87% e 85%, respectivamente. Os autores concluíram que uma pontuação ao ultrassom maior que 3 é estatisticamente mais precisa que uma combinação de pressão sistêmica sistólica inicial e déficit de base para determinar quais os pacientes que serão operados. Embora a quantificação do hemoperitônio não seja exata e uniformemente aceita, ela pode

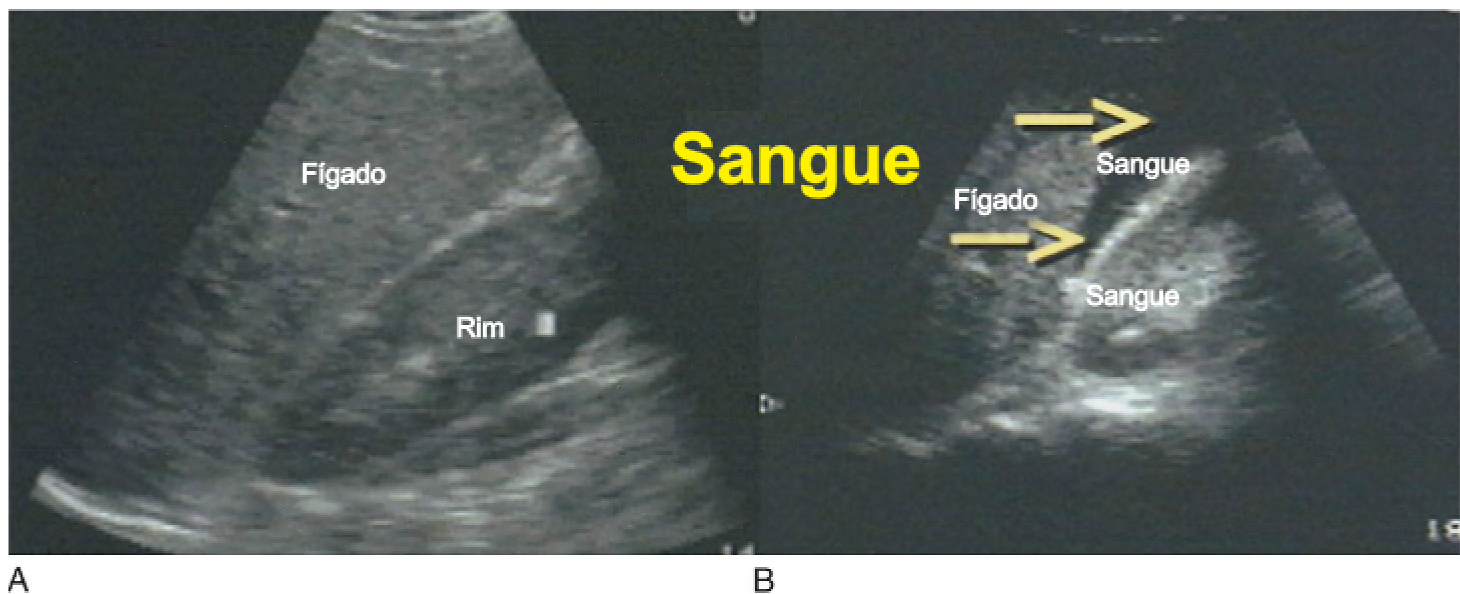


Figura 13-6 Vistas sagitais normal (A) e anormal (B) do fígado, rim e diafragma.

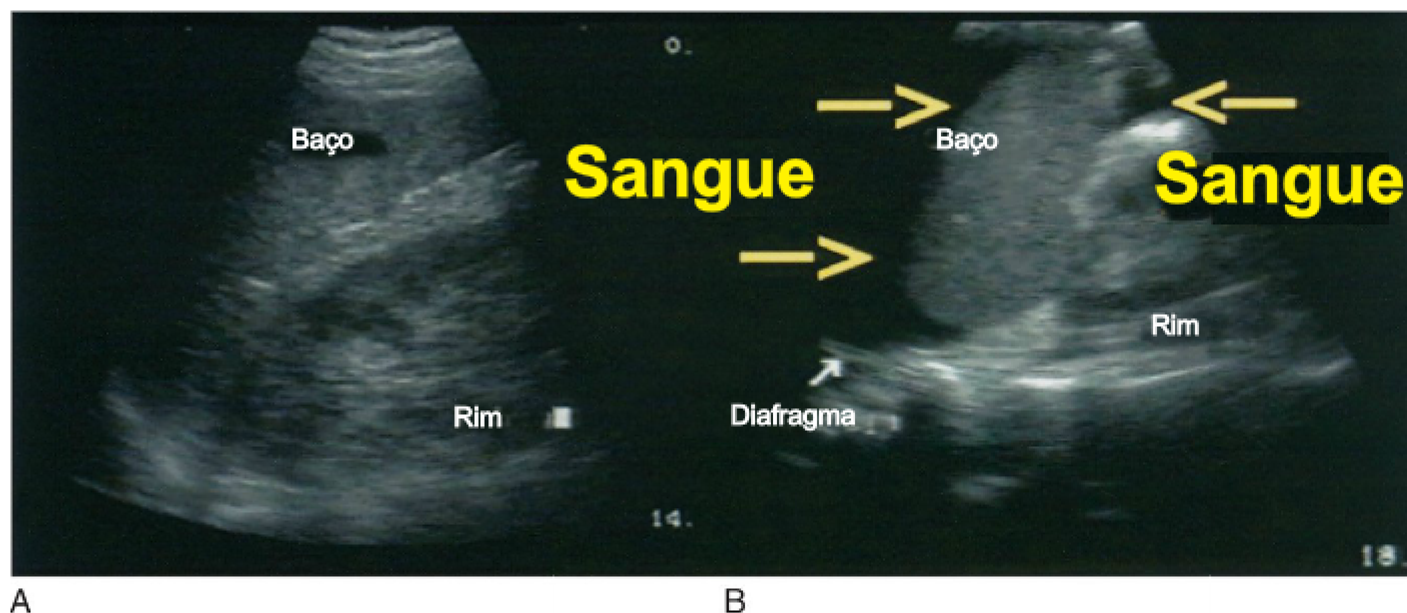


Figura 13-7 Vistas sagitais normal (A) e anormal (B) do baço, rim e diafragma. Observe o sangue acima do baço e entre o baço e o rim.

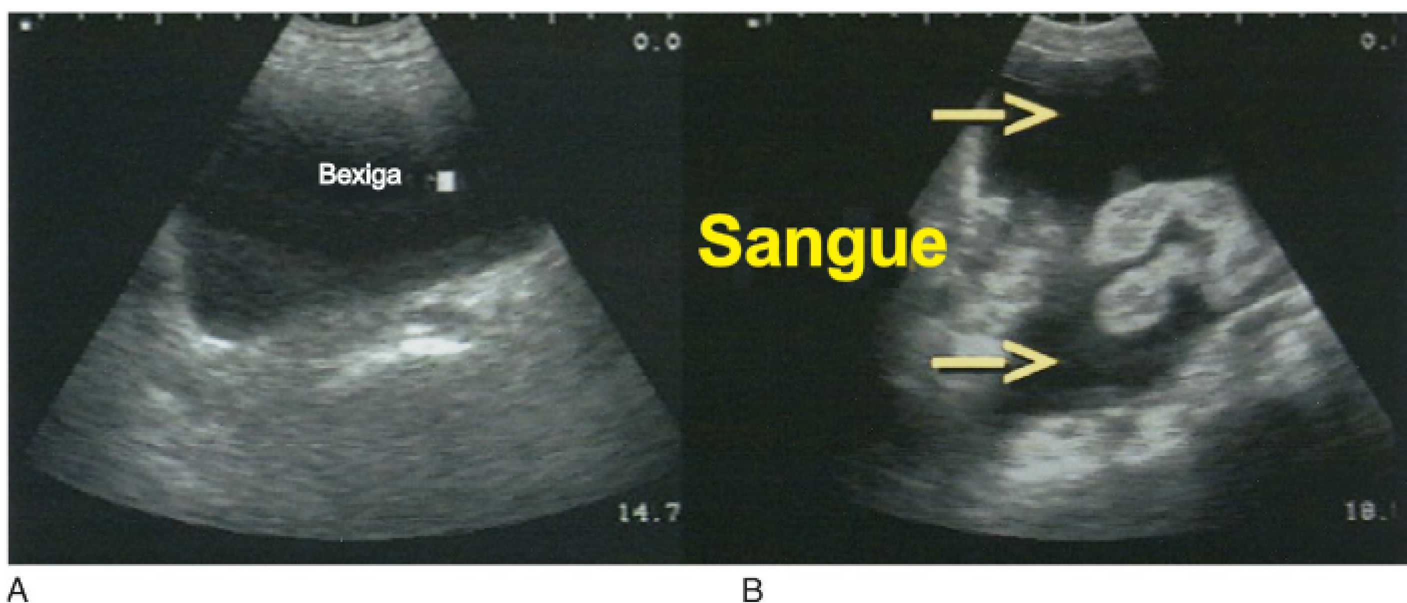


Figura 13-8 Vistas coronais normal (A) e anormal (B) de uma bexiga cheia. Observe as alças intestinais flutuantes em B.

fornecer uma informação valiosa sobre a necessidade de uma operação abdominal e seu potencial de ser terapêutica.

À medida que os cirurgiões tornaram-se mais aptos na utilização do FAST, determinadas extensões foram descritas. Deve-se enfatizar que o exame FAST padrão é uma tentativa para responder duas questões simples: existe líquido na cavidade peritoneal e existe líquido no saco pericárdico? Os exames descritos no texto a seguir representam extensões que estão além do alcance do FAST padrão e, como tal, são menos estudados.

Um ensaio prospectivo recente, multicentro conduzido pela Western Trauma Association,[33] relatou o emprego da ultrassonografia para avaliar seriadamente pacientes com lesões de órgãos sólidos documentadas após trauma. O conhecido exame BOAST, ou avaliação à beira do leito com sonografia de órgão após o trauma, foi realizado por um pequeno número de cirurgiões-sonografistas experientes em 126 pacientes com 135 lesões de órgão sólido em quatro centros de trauma americanos. Este estudo, realizado num período de quase dois anos, foi projetado para ser o mais completo exame de ultrassonografia abdominal com múltiplas incidências obtidas de cada órgão sólido (rins, fígado e baço). No todo, apenas 34% das lesões a órgãos sólidos foram observadas com BOAST, para uma taxa de erro de 66%. Nenhuma das 34 lesões de grau I e apenas 13 (31%) das lesões de grau II foram identificadas. As sensibilidades para lesões de graus III e IV variaram de 25 a 75%, e apenas uma lesão de grau V (ao fígado) foi examinada e identificada positivamente. Observou-se, no entanto, que 16 complicações intra-abdominais (8 pseudoaneurismas, 4 bilomas, 3 abscessos e um órgão necrótico) desenvolveram-se em 11 pacientes e 13 (81%) foram identificadas pelos sonografistas. Este estudo enfatiza que a ultrassonografia, na mão de muitos cirurgiões, não pode ser considerada uma modalidade confiável para o diagnóstico e graduação das lesões de órgão sólido, embora possa ser aceitavelmente acurada no diagnóstico de complicações abdominais pós-trauma em pacientes com lesões de órgão sólido tratados sem operação.

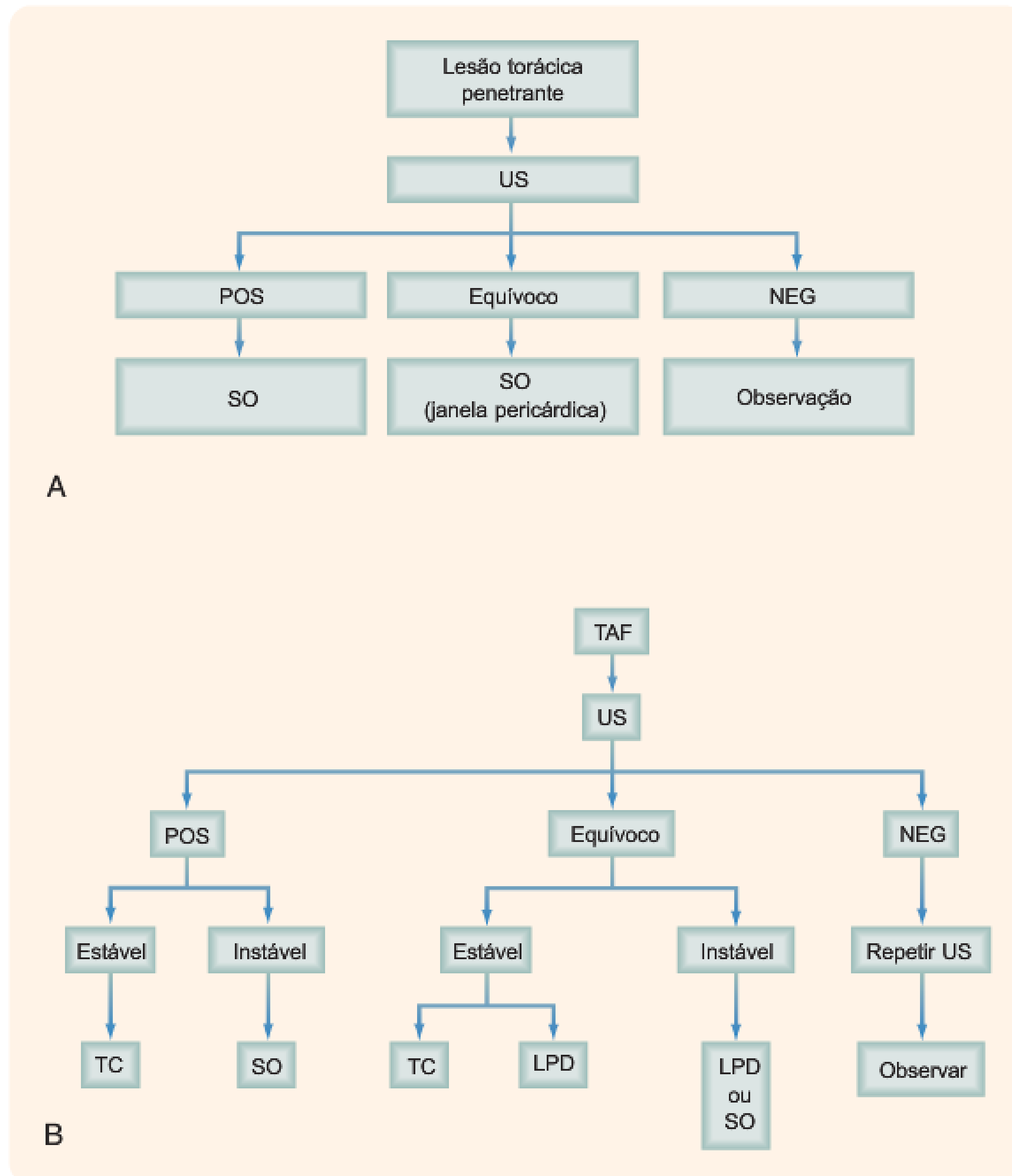


Figura 13-9 **A, Algoritmos para o uso da ultrassonografia em lesões penetrantes do tórax. B, Algoritmos para o uso da ultrassonografia no trauma abdominal fechado (TAF).** TC, tomografia computadorizada; LPD, lavagem peritoneal diagnóstica; NEG, negativo; SO, sala de operação; POS, positivo; US, ultrassom.

Na Europa, foi publicado nos últimos anos um trabalho preliminar usando ultrassonografia com Doppler de potência para identificar lesões específicas de órgãos. Muitos desses exames incluem o uso de um agente de contraste sonográfico injetado perifericamente durante a obtenção da imagem. Em um estudo, os autores foram capazes de documentar extravasamento de contraste em 20 de 153 pacientes (13%). Observou-se extravasamento não só do baço, fígado e rim após trauma, mas também em pacientes pós-operatórios (reparo de aneurisma aórtico, esplenectomia) e em um paciente com ruptura de aneurisma aórtico.[34] Em 9 de 20 casos, a TC foi realizada e confirmou-se extravasamento de contraste em todos os 9. Nos 133 pacientes sem extravasamento, a ausência de sangramento ativo foi inferida por uma TC subsequente em 82 pacientes, dados cirúrgicos em 13 pacientes e acompanhamento clínico em 38 pacientes, sem casos de sangramento ativo sem comprovação pela ultrassonografia. Assim, a adição de um agente de contraste da US e o Doppler de potência pode ter algum benefício no diagnóstico de lesões específicas. Deve-se enfatizar ainda, no entanto, que o FAST em muitos centros de trauma americanos é utilizado simplesmente como ferramenta de rastreamento para identificar a presença ou a ausência de hemoperitônio ou hemipericárdio no paciente sob trauma.

Hemotórax

Um exame ultrassonográfico direcionado para o tórax foi desenvolvido por cirurgiões para detectar rapidamente a presença ou ausência de hemotórax traumático em pacientes durante a avaliação secundária do ATLS. Um teste que prontamente detecta uma efusão traumática ou hemotórax é útil, porque reduz dramaticamente o intervalo entre o diagnóstico de um hemotórax e inserção de um tubo de toracostomia, e isto facilita o tratamento do paciente.

A técnica para este exame é semelhante à usada para estudar os quadrantes superiores no FAST, utiliza o mesmo tipo e a frequência de transdutores e é realizada com o paciente na posição supina. O gel de transmissão de ultrassom é aplicado às áreas torácicas inferiores direita e esquerda nas linhas axilares média a posterior, entre o 9º e o 10º espaços intercostais (Fig. 13-10). O transdutor avança lentamente em direção cefálica para identificar o diafragma hiperecoico e estudar o espaço supradiafragmático para a presença ou ausência de líquido (Fig. 13-11) que aparece anecoico. No exame de ultrassom torácico positivo, o pulmão hipoecoico pode ser visto "flutuando" no líquido. A mesma técnica pode ser utilizada para avaliar um paciente criticamente doente com derrame pleural, como discutido posteriormente neste capítulo.

Cirurgiões examinaram a precisão deste exame em 360 pacientes com lesões fechadas e penetrantes do tronco.[35] Eles compararam o tempo e a precisão da ultrassonografia com aqueles da radiografia de tórax portátil em supino e descobriram que ambos eram similares, com 97,4% de sensibilidade e 99,7% de especificidade observadas na ultrassonografia torácica *versus* 92,5% de sensibilidade e 99,7% de especificidade para a radiografia de tórax portátil. Os tempos de realização, entretanto, para as ultrassonografias torácicas foram estatisticamente menores ($P < 0{,}0001$) que aqueles da radiografia de tórax portátil. Embora não seja recomendado que a ultrassonografia torácica substitua a radiografia de tórax, seu uso pode agilizar o tratamento em muitos pacientes e reduzir o número de radiografias de tórax realizadas.

Pneumotórax

O uso da ultrassonografia para a detecção de um pneumotórax não é um novo conceito, tendo sido relatado por vários autores, mais recentemente por Knudtson e associados.[36] Este exame é útil para o cirurgião avaliar um paciente com um pneumotórax potencial se ocorrer qualquer um dos seguintes itens:

1. O equipamento de radiografia não estiver disponível
2. São esperados atrasos para a obtenção de uma radiografia de tórax
3. Vários pacientes traumatizados (situação de desastre em massa) devem ser rapidamente avaliados e triados

Embora útil na reanimação do traumatizado, cirurgiões podem também considerar este exame útil para detectar um pneumotórax em um paciente criticamente doente que está no respirador, após uma toracocentese, ou após descontinuidade de sucção de um Pleur-Evac.

É utilizado um transdutor de 5,0 a 7,5 MHz com configuração linear para avaliar a presença de um pneumotórax no paciente. O exame pode ser realizado enquanto o paciente está em posição ereta ou supina. Gel de transmissão de ultrassom é aplicado às áreas torácicas superiores, da direita para a esquerda, entre o 3º e o 4º espaços intercostais na linha medioclavicular, e a cavidade torácica presumivelmente não afetada é examinada primeiro. O transdutor, orientado para uma imagem trans-

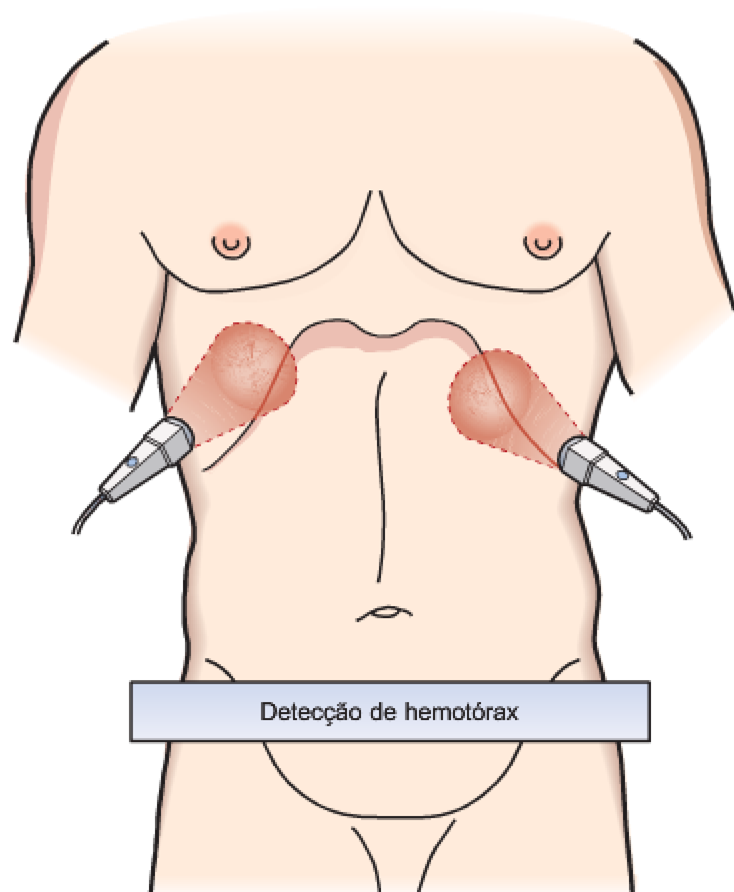
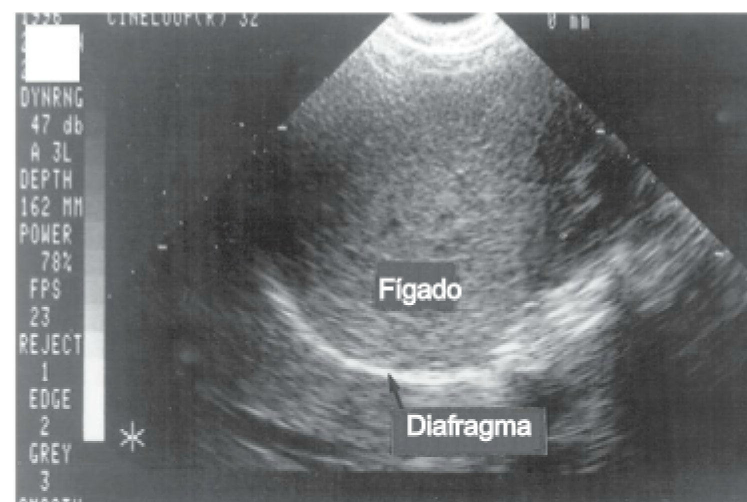
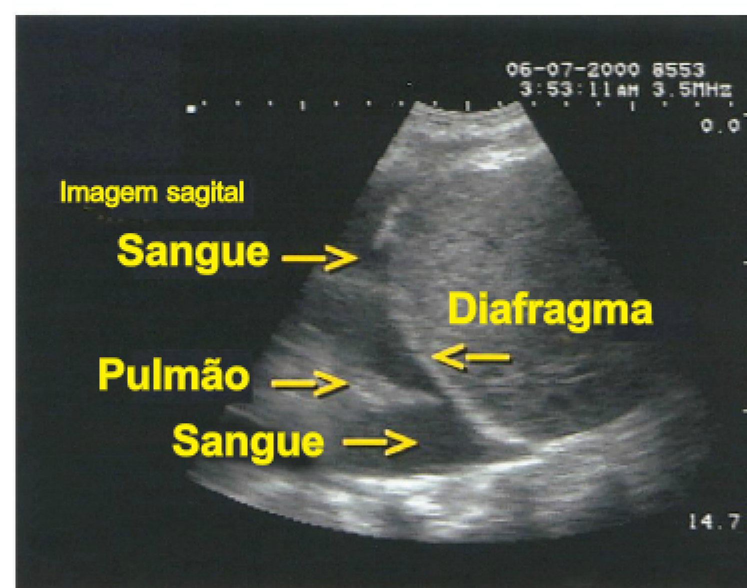


Figura 13-10 Posições do transdutor para avaliação de hemotórax.



A



B

Figura 13-11 **A,** Imagem do fígado, rim e diafragma no plano sagital com área supradiafragmática sem evidência de líquido. **B,** Imagem do fígado e do diafragma no plano sagital com grande hemotórax. Observe o pulmão "flutuando" no líquido anecoico.

versal, é posicionado paralelo às costelas e avança lenta e medialmente em direção ao esterno, e então lateralmente em direção à linha axilar anterior. O exame normal da cavidade torácica identifica a costela (vista como preta na imagem de ultrassonografia, porque este é um artefato de refração), deslizamento pleural e um artefato em cauda de cometa. O deslizamento pleural é a identificação das camadas visceral e parietal do pulmão vistas como linhas pleurais hiperecoicas. Quando há um pneumotórax, o ar fica aprisionado além da pleura parietal e não permite a transmissão das ondas de ultrassonografia. Então, a pleura visceral não é avaliada e o deslizamento pleural não é observado. O artefato em cauda de cometa é gerado devido à interação de duas interfaces opostas altamente reflexivas: o ar e a pleura (Fig. 13-12). Quando o ar separa as pleuras parietal e visceral, o artefato em cauda de cometa não é visualizado. Se desejado, o exame pode ser repetido orientando-se o transdutor para incidências transversais, com imagens obtidas com a sonda paralela às costelas.

Vários estudos documentaram a sensibilidade e a especificidade da ultrassonografia para a detecção de pneumotórax. Recentemente, Dulchavsky e colaboradores, no Detroit Receiving Hospital, mostraram que a ultrassonografia pode ser utilizada com sucesso por cirurgiões para a detecção de pneumotórax em pacientes traumatizados.[37] De 382 pacientes (364 traumas, 18 espontâneos) avaliados por ultrassonografia, 39 apresentaram pneumotórax, e a ultrassonografia detectou com sucesso 37 deles, alcançando uma sensibilidade de 95%. Como esperado, pneumotórax em dois pacientes não puderam ser detectados devido à presença de enfisema subcutâneo, porque o ar reflete as ondas sonoras e não permite sua transmissão. Os autores recomendaram que quando uma radiografia de tórax portátil não puder ser prontamente realizada, o uso de ultrassonografia no leito para a identificação de um pneumotórax pode agilizar o tratamento do paciente.

Fratura de Esterno

Fraturas de esterno são visualizadas na radiografia de tórax em perfil, mas este filme pode ser difícil de ser realizado em um paciente traumatizado. Por esta razão, um exame de ultrassonografia do esterno pode rapidamente detectar uma fratura enquanto o paciente ainda está na posição supina e, então, evita a necessidade de realizar uma radiografia.

O exame de ultrassonografia do esterno é realizado utilizando-se um transdutor de 5,0 ou 8,0 MHz com configuração linear, que é orientado nos planos sagital ou longitudinal. Gel de transmissão sonora é aplicado na área do esterno enquanto o paciente está em posição supina. Iniciando-se na incisura esternal, o transdutor lentamente avança em direção caudal para pesquisar uma fratura óssea, e então o exame é repetido com o transdutor orientado para imagens transversais. O exame do esterno intacto é mostrado na Figura 13-13. A fratura do esterno é identificada no exame de ultrassonografia como interrupção do reflexo cortical (Fig. 13-14).

Ambientes Hostis

Disposição do Ultrassom

A portabilidade do ultrassom faz com que ele seja ideal para uso em ambientes avançados. De fato, os cursos de treinamento rotineiros existem para ensinar os cirurgiões militares a usar o FAST, e um ultrassom portátil está agora sendo rotineiramente usado nos British Defence Medical Services. Embora até 90% dos ferimentos de guerra sejam penetrantes, a ultrassonografia pode permitir decisões de triagem mais acuradas e rápidas de modo que pacientes com trauma abdominal penetrante e sem ou com hemoperitônio mínimo possam ser transferidos para o próximo ponto de assistência, onde o estudo pode ser repetido ou onde possam ser adotadas manobras dignósticas adicionais. Em uma série pequena recente,[38] o FAST foi utilizado com excelentes resultados em um hospital militar britânico no Iraque. Quinze casualidades foram avaliadas por FAST serial e 14 tiveram exames negativos na admissão e novamente com seis horas. Um paciente foi submetido a laparotomia com base na trajetória e não tinha líquido intraperitoneal, mas foram detectados dois pequenos orifícios no ceco, que exigiram reparo. Os outros 13 pacientes curaram-se sem sequelas. Um exame foi positivo e induziu uma laparotomia imediata em paciente com lesão do fígado de grau V após uma colisão com veículo motorizado.

Como a US é bastante portátil para uso em situações de combate ativo, está em andamento uma pesquisa para avaliar o melhor método de transmissão de imagens obtidas no campo.

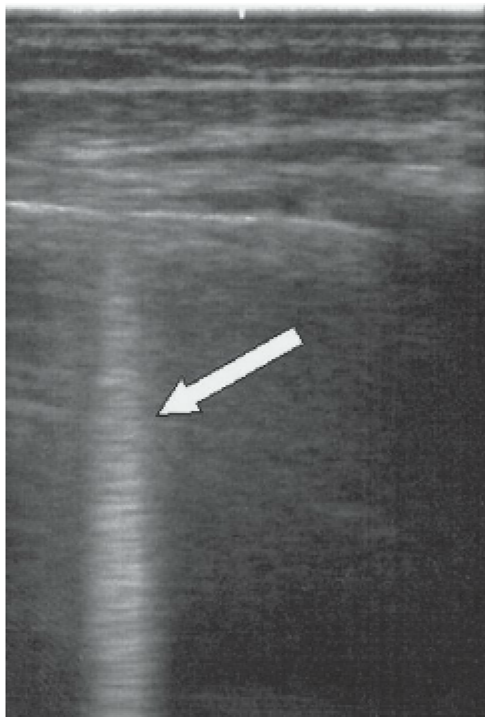


Figura 13-12 Artefato em cauda de cometa durante pesquisa pleural de pneumotórax com uma sonda linear (*seta*).

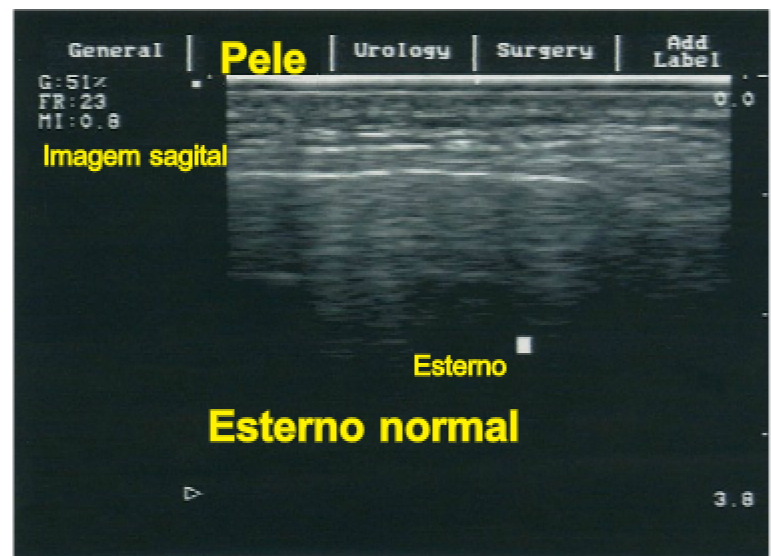


Figura 13-13 Imagem sagital do esterno normal (sonda linar de alta frequência).

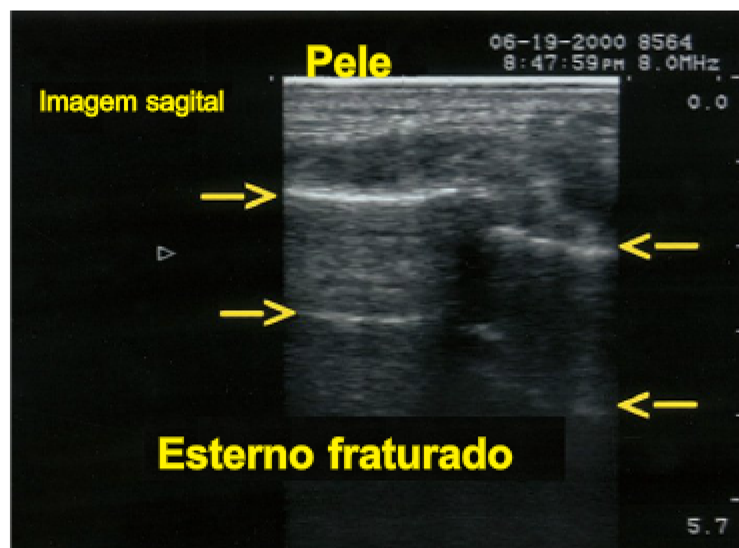


Figura 13-14 Imagem sagital do esterno fraturado. Observe a ruptura anterior e posterior da cortical (*setas*).

Vários sistemas de transmissão via satélite diferentes foram avaliados, e imagens de alta qualidade podem ser obtidas na maioria dos casos, embora o equilíbrio entre o peso do sistema e a qualidade mínima de imagem não tenha sido ainda atingido. Observa-se, no entanto, que as imagens podem ser transmitidas de até 460 metros das antenas sem degradação significativa.[39] Conforme a tecnologia avança, pode-se esperar que os sistemas de imagem tornem-se menores e mais leves com melhor qualidade de imagem, fazendo assim da ultrassonografia uma modalidade com grande apelo para uso em ambientes avançados.

Ultrassom no Espaço

Muitas das mesmas qualidades que tornam a ultrassonografia atraente para uso no combate também fazem dela uma modalidade atraente para diagnóstico no espaço, onde uma lesão pode exigir que se aborte uma missão multimilionária. Também, a ultrassonografia é uma das únicas modalidades diagnósticas exequíveis nas missões espaciais, em vista de suas restrições de tamanho e peso. Os exames por US são obtidos com facilidade e as imagens podem ser retransmitidas com atraso mínimo para os médicos. Além disso, os procedimentos ATLS também são exequíveis no espaço, e assim os procedimentos para salvar a vida podem ser realizados com base nos achados da US.

A ultrassonografia tem sido empregada no espaço por várias décadas. Também, tem sido essa tecnologia que ensinou sobre os efeitos fisiológicos da microgravidade, especialmente as mudanças de líquido associadas à viagem espacial. Em 1982, a ultrassonografia cardíaca era usada para avaliar a função sistólica ventricular esquerda e o tamanho da câmara cardíaca em astronautas. O primeiro sistema americano de ultrassonografia no espaço foi a ecografia de voo americana dos Advanced Technology Laboratoires (Bothel, WA), que primeiro voou em 1984 e era capaz de obter imagens tridimensionais com o uso de um dispositivo de estrutura inclinada. Atualmente, o Humam Research Facility dentro da International Space Station (ISS) está equipado com a última palavra Philips HDI 5000 (Philips Medical, Bothel WA).[40]

Como a tensão de superfície e a ação capilar são as principais forças físicas no espaço, os cientistas questionam se as imagens obtidas no exame FAST padrão serão úteis na microgravidade. Existem atualmente vários estudos publicados sobre a ultrassonografia realizada em voos parabólicos a bordo do NASA Microgravity Research, uma aeronave KC-135. Esta aeronave pode gerar intervalos de 25 a 30 segundos de ausência de peso com o uso de trajetórias parabólicas seriadas. Na primeira de uma série de experimentos, um modelo porcino de hemorragia intra-abdominal foi criado em terra e estudado durante voos parabólicos.[40] Mais de 2.000 segmentos de US foram registrados, com 80% deles considerados exequíveis para diagnóstico da presença ou da ausência de líquido abdominal. Os sonografistas acreditaram que o exame não era mais difícil do que um realizado em terra, já que o sonografista e o paciente foram adequadamente controlados. Para a porção intraperitoneal do exame, uma quarta incidência (uma varredura na linha média abdominal) foi acrescentada, e com essa adição o FAST é capaz de detectar com segurança mesmo pequenas quantidades de líquido intraperitoneal. A visualização do espaço de Morison ainda é a janela mais sensível para detecção de líquido. Estudos avaliando o diagnóstico de hemotórax e pneumotórax também têm sido publicados, com resultados semelhantes encorajadores.[41]

Recentemente, os astronautas a bordo do ISS realizaram exames FAST que foram transmitidos com um atraso satélite de 2 segundos aos diretores em terra, que foram capazes de proporcionar aos austronautas instruções em tempo real para posição de sonda e ajustes de sistema. Os exames foram completados em cinco minutos, com imagens adequadas obtidas em todas as incidências.[42]

Em resumo, a ultrassonografia preenche todos os critérios necessários para uma modalidade diagnóstica em ambientes hostis. É bastante portátil, teletransmissível, suscetível de ensino e acurada. Provavelmente continuará sendo a única tecnologia exequível para auxiliar nos diagnósticos médicos em missões especiais no futuro.

Uso da Ultrassonografia na Unidade de Tratamento Intensivo

O uso da ultrassonografia pelo cirurgião é particularmente aplicável à avaliação de pacientes criticamente doentes pelas seguintes razões[27]:

1. Muitos pacientes apresentam um estado mental deprimido, tornando difícil evocar sinais pertinentes de infecção.
2. O exame físico é prejudicado por tubos, drenos e aparelhos de monitoramento.
3. O quadro clínico frequentemente se altera, necessitando frequentes reavaliações.
4. O transporte para outras áreas do hospital apresenta riscos inerentes.
5. Estes pacientes frequentemente desenvolvem complicações que, se diagnosticadas e tratadas precocemente, podem reduzir sua morbidade e seu tempo de permanência na UTI.

Tanto a ultrassonografia diagnóstica quanto a terapêutica podem ser realizadas pelo cirurgião quando nas visitas à UTI. Estes exames direcionados devem ser realizados com um propósito específico e como uma extensão do exame físico, mas não como seu substituto.

Cirurgiões com frequência utilizam ultrassonografia no leito para avaliação de pacientes na UTI visando detectar derrame pleural, coleções líquidas intra-abdominais e nas partes moles, hemoperitônio e trombose da veia femoral, e como um guia para o cateterismo de veias centrais em pacientes com acesso difícil. As vantagens da ultrassonografia intervencionista utilizada pelo cirurgião na UTI incluem as seguintes:

1. Visualização em tempo real para permitir o posicionamento correto de um cateter e confirmar a drenagem completa de uma coleção líquida.

2. Realização no leito do paciente, de forma a evitar o transporte.
3. É um procedimento seguro, minimamente invasivo e reprodutível, se necessário.

Contraindicações para a realização de procedimentos intervencionistas guiados por ultrassonografia incluem ausência de uma via segura, presença de coagulopatia e paciente não cooperativo.

Agulhas maiores e aquelas com cobertura de Teflon produzem mais ecogenicidade e são mais fáceis de visualizar na ultrassonografia. Embora procedimentos menores possam ser realizados com preparação mínima, devem-se seguir os princípios básicos de esterilização para procedimentos intervencionistas maiores.

Infecções de Partes Moles

Pode ser difícil avaliar por exame físico as infecções de partes moles porque os sinais de infecção podem ser apenas superficiais e não refletir o estado da ferida inteira. Com o transdutor de ultrassonografia em mão, o cirurgião pode avaliar a presença, profundidade e extensão de um abscesso no leito do paciente e determinar o tratamento adequado. Além disso, a coleção pode ser localizada para assegurar sua drenagem completa, em especial se for loculada. No período pós-operatório, podem-se obter imagens das feridas para examinar à procura de hematomas ou seromas. Como a fáscia pode ser precisamente delineada com o ultrassom, a deiscência fascial (Fig. 13-15) também pode ser diagnosticada em estádio precoce.

O exame por ultrassonografia das partes moles é realizado com um transdutor linear de 5,0 a 8,0 MHz. Obtém-se imagem da área de inflamação tanto na perspectiva transversa quanto longitudinal para avaliar com precisão a profundidade e a extensão da coleção líquida. A profundidade é medida de modo que uma agulha de comprimento adequado seja escolhida. Uma vez avaliada a coleção líquida, a aspiração por agulha orientada por ultrassom pode ser realizada. A aspiração da coleção é realizada após ser marcado com uma caneta o ponto planejado de inserção da agulha. O campo é preparado e dobrado, e uma agulha calibre 18 ou 20 presa a uma seringa de 10 ou 12 mL é inserida no tecido no local marcado. Um método alternativo abrange o uso de imagem de ultrassom em tempo real com gel de transmissão estéril e uma capa plástica estéril para o transdutor. O transdutor do ultrassom é seguro com a mão não dominante e obtém-se imagem da área conforme a agulha é direcionada para a coleção de líquido. A vantagem desse método é que o cirurgião visualiza a drenagem ativa de toda a coleção de líquido e o colapso da cavidade.

Figura 13-15 Deiscência fascial como vista com sonda linear de alta frequência *(setas)*.

Derrames Pleurais

O emprego do ultrassom para detecção de um derrame pleural é semelhante ao descrito inicialmente neste capítulo para detecção de hemotórax traumático. Embora a técnica do exame por ultrassom torácico também já tenha sido descrita, o que se segue é a técnica usada para toracocentese guiada por ultrassonografia.

A cabeceira da cama é elevada em um ângulo de 45 a 60 graus (se a coluna do paciente não estiver lesada), ou o paciente pode ficar em posição supina se forem necessárias precauções com a coluna. Um transdutor convexo de 3,5 ou 5,0 MHz é orientado para perspectivas sagitais e colocado na linha medioaxilar no sexto ou sétimo espaço intercostal. O fígado (ou baço) e o diafragma são identificados, e então a cavidade torácica é investigada à procura de líquido pleural. Após localizar o líquido, marca-se a área adjacente ao transdutor com uma caneta e o tórax é preparado. Um anestésico local é injetado na pele próximo à marcação e infiltrado no tecido subcutâneo subjacente e na pleura parietal. Penetra-se o espaço pleural com uma agulha calibre 18 obtida de um kit de cateterismo central, e aspira-se o espaço pleural em sua totalidade. Para derrames grandes, passa-se um fio-guia pela agulha para a cavidade pleural via técnica de Seldinger. Uma pequena incisão na pele é feita em torno do fio-guia e, se necessário, o dilatador rígido passa exatamente através da derme para permitir a passagem rápida do cateter e minimizar o risco de pneumotórax. Um cateter de punção venosa central padrão é colocado no espaço pleural e uma tornerinha de três vias é conectada à porta de modo que o líquido pleural possa ser aspirado em sua totalidade e coletado em um contêiner separado. O cateter de punção venosa central é removido do espaço pleural enquanto se aplica sucção constante com a seringa, e coloca-se um curativo compressivo sobre a pequena incisão. A imagem de ultrassonografia em tempo real também pode ser usada para a detecção e aspiração de coleções de líquido pequenas ou loculadas porque a agulha é observada à medida que penetra a coleção e o colapso do espaço confirma que o líquido foi removido completamente.

Líquido/Sangue Intraperitoneal

Uma queda súbita na pressão arterial do paciente ou acidose metabólica persistente, apesar da reanimação continuada, é uma indicação comum para reavaliar a cavidade peritoneal como fonte de hemorragia. O FAST pode ser realizado conforme necessário à beira do leito do paciente para excluir hemoperitônio como uma fonte potencial de hipotensão. Pode ser utilizado no paciente criticamente doente com lesões multissistêmicas ou naquele que está sob terapia anticoagulação. A ultrassonografia também é empregada para avaliar o paciente com cirrose que tem dor abdominal. Além disso, a aspiração de ascite guiada

por ultrassonografia pode ser realizada, minimizando assim o risco de lesão ao intestino.

Inserção de Cateter Venoso Central

A colocação de um cateter venoso central é um procedimento comumente realizado em pacientes criticamente doentes. Embora os residentes em cirurgia sejam geralmente adeptos da inserção de cateter central, os procedimentos guiados por ultrassonografia podem ser úteis quando o residente está aprendendo a técnica ou quando a permeabilidade de um vaso é incerta. A inserção de cateter central guiada por ultrassonografia é especialmente útil em pacientes com anasarca ou obesidade mórbida e para o paciente imobilizado com potencial lesão da coluna cervical. Nas décadas passadas, vários estudos avaliaram o uso da ultrassonografia como auxiliar na colocação de cateter central para reduzir o risco de complicações. Esses estudos sugerem que o emprego da ultrassonografia resulta em redução do número de tentativas de canulação e complicações para procedimentos de cateterização das veias subclávia e jugular interna. Um estudo recente relatou resultados excelentes semelhantes com acesso percutâneo guiado por ultrassonografia de veia cefálica no sulco deltopeitoral.[43]

Podem-se obter imagens das veias centrais na região cervical e torácica superior com um transdutor linear de 7,5 MHz de modo que o local de inserção na pele possa ser marcado antes criando um campo estéril ou o procedimento pode ser realizado com imagem em tempo real. A canulação da veia subclávia é um pouco mais difícil devido a sua localização abaixo da clavícula, e portanto o fluxo Doppler colorido e dúplex pode ser útil para identificar a veia antes da canulação. A permeabilidade da veia é determinada por sua capacidade de ser facilmente comprimida com o transdutor da ultrassonografia. Obtém-se então a imagem da veia cerca de 2 a 3 cm medial ao ponto do local de inserção planejado. O transdutor é mantido na mão não-dominante, e a agulha de canulação é seguida durante a imagem em tempo real conforme atravessa a pele e tecido subcutâneo em direção à veia. Uma vez canulada a veia, o restante do procedimento é completado com a técnica padrão de Seldinger.

Trombose da Veia Femoral Comum

Apesar da administração de agentes profiláticos e do rastreamento rotineiro, ainda ocorre trombose da veia femoral (TVF) em pacientes de alto risco. As características da trombose venosa, como vistas na imagem dúplex, incluem o seguinte: dilatação, incompressibilidade, material ecogênico na luz, ausência ou redução do fluxo espontâneo e perda do fluxo fásico com respiração. Embora cada uma das características da ultrassonografia de uma veia trombosada seja importante na feitura do diagnóstico de TVF, a perda de compressibilidade de uma veia com trombo é a mais útil, com os outros critérios sendo considerados como de apoio ao diagnóstico.

O exame de ultrassonografia focalizado das veias femorais baseia-se nos seguintes princípios:

1. A maioria dos êmbolos pulmonares origina-se das veias iliofemorais.
2. A artéria femoral comum é identificada como um vaso pulsátil lateral à veia femoral comum na ultrassonografia em modo B (modo não lucente) e proporciona um limite anatômico consistente.
3. A ultrassonografia em modo B pode ser utilizada para avaliar incompressibilidade da veia, material ecogênico (trombo) no interior da luz da veia e dilatação da veia.
4. Os cirurgiões estão familiarizados com a ultrassonografia em modo B porque ela é utilizada com frequência para detectar hemopericárdio, hemoperitônio e derrame pleural/hemotórax traumático nos pacientes criticamente doentes, aumentando portanto sua aplicabilidade prática nesse cenário.

O exame de ultrassonografia focalizado nas veias femorais comuns é realizado com o paciente na posição supina como uma extensão do exame físico. Um transdutor linear de 7,5 MHz é utilizado para examinar as veias femorais comuns de acordo com o seguinte protocolo descrito por Lensing e colaboradores:[44]

1. O transdutor é orientado para a imagem tranversa, e são visualizadas a veia e a artéria femoral comum.
2. A veia é examinada à procura de ecogenicidade intraluminal (compatível com trombo) ou de sua ausência e de compressibilidade.
3. O transdutor é posicionado para imagens sagitais, e uma vista da veia femoral comum é identificada. A veia é inspecionada à procura de trombo intraluminal e compressibilidade adequada. O diâmetro da veia é medido exatamente distal à junção safenofemoral.
4. O mesmo exame (1 a 3) é então conduzido no membro inferior esquerdo.

Um estudo positivo é definido como dilatação da veia femoral comum (aumento >10%) quando comparado com a mesma veia no membro oposto, incompressibilidade da veia, ou a presença de focos ecogênicos compatíveis com um trombo intraluminal (ou qualquer combinação dos três). Um estudo negativo é a presença de uma veia de calibre normal com boa compressibilidade e ausência de um trombo intraluminal ecogênico.

Inserção de Filtros de Veia Cava Inferior

Uma vez que os pacientes cirúrgicos criticamente doentes correm risco significativo de TVF e muitos têm contraindicações à anticoagulação, filtros de veia cava inferior terapêuticos e profiláticos (FVCI) vêm sendo usados cada vez mais frequentemente. Embora se trate de um tópico controverso, alguns autores recomendam a inserção profilática de um FVCI em 48 horas nos pacientes criticamente doentes que estão sob risco de TVF e têm contraindicações à anticoagulação. Embora muitos outros autores sejam menos aptos para ser isto agressivo, um número suficiente de pacientes cirúrgicos criticamente doentes exige esse procedimento mais do que a técnica à beira do leito para inserção seria ideal. Na realidade, com a melhoria na tecnologia e com o advento da ultrassonografia intravascular (USIV), a inserção à beira do leito de um FVCI é agora possível.

Tanto a US dúplex transabdominal quanto a USIV têm sido usadas com sucesso e segurança para inserir filtros de veia cava à beira do leito. Ashley e coautores[45] relataram sua experiência com a inserção à beira do leito de 29 FVCI via USIV na UTI de trauma. Todos os pacientes foram capazes de ter o diâmetro de sua veia cava medido e veias renais localizadas. Todos os filtros foram dispostos em boa posição sem complicação. A TC de acompanhamento em 27 dos 29 pacientes ficou disponível e indicou colocação apropriada (em relação às veias renais) em 27 pacientes. Uma experiência mais ampla com a inserção à beira do leito de FVCI foi recentemente publicada, com resultados excelentes semelhantes.[46]

EDUCAÇÃO DE CIRURGIÕES EM ULTRASSONOGRAFIA

Embora muitas abordagens tenham se mostrado efetivas para o ensinamento destes exames de ultrassonografia direcionados, os cirurgiões devem ter uma sólida noção dos princípios físicos

da imagem de ultrassonografia como uma parte do processo de aprendizado. Além disso, estes princípios devem ser enfatizados cada vez que os exames são ensinados.

O primeiro modelo educacional de como os cirurgiões podem aprender ultrassonografia foi publicado por Han e colaboradores, da Emory University.[47] Internos realizaram um pré-teste e assistiram a uma palestra e um vídeo sobre o exame FAST. Após completar a sessão laboratorial do ATLS, três porcos tiveram cateteres de lavagem peritoneal inseridos para infundir líquido e produzir exames de ultrassonografia "positivos". Dois porcos eram "negativos"; entretanto, todos os cinco porcos foram tratados similarmente, para mascarar as intervenções. Os internos foram testados individualmente por cirurgiões ultrassonografistas para determinar se a imagem de ultrassonografia era "positiva" ou "negativa". Os internos completaram um pós-teste que mostrou uma melhora estatisticamente significativa em relação ao pré-teste ($P<0,001$). Os autores concluíram que os internos poderiam aprender os princípios básicos da ultrassonografia do FAST e que suínos eram modelos úteis para o aprendizado.

Outros paradigmas que têm sido utilizados para modelos educacionais incluem cadáveres cujas cavidades peritoneais foram instiladas com solução salina e simuladores que armazenam imagens tridimensionais. No último estudo, Knudson e Sisley[48] conduziram um estudo prospectivo de coorte envolvendo residentes de dois centros universitários de trauma. Eles compararam os resultados pós-teste entre residentes treinados com simuladores de ultrassonografia em tempo real *versus* aqueles treinados com o formato tradicional manual prático. O principal resultado avaliado foi a performance do residente em um pós-teste padronizado, que incluiu interpretação de casos de ultrassonografia gravados em vídeo. Eles determinaram ausência de diferença significativa entre aqueles treinados no simulador e aqueles treinados nos modelos ou pacientes. A partir deste estudo, os autores concluíram que o uso de um simulador é um método conveniente e objetivo para demonstrar o uso do ultrassom aos residentes de cirurgia.[48]

Um outro ponto é a curva de aprendizado. Um dos melhores estudos que remetem à curva de aprendizado para o FAST foi conduzido por Shackford e colaboradores.[49] Neste estudo, os autores questionaram as recomendações de que vários exames de ultrassonografia devem ser realizados sob supervisão antes de um cirurgião ser considerado qualificado para realizá-los. Os autores calcularam as taxas de erro primárias e ajustadas e, então, determinaram a utilidade clínica potencial do FAST. Eles relataram que embora a taxa de erro inicial dos clínicos (não radiologistas) era de 17%, ela caiu para 5% após os clínicos terem realizado 10 exames. Além disso, neste estudo os autores propuseram as seguintes recomendações para credenciamento:[49]

1. O processo de credenciamento de cirurgiões para o uso da ultrassonografia deve ocorrer dentro do departamento de cirurgia, tanto por cirurgiões quanto por um comitê composto de cirurgiões e não cirurgiões que se reporte a um chefe do departamento de cirurgia.
2. Um curso formal com quatro horas de didática e quatro horas de prática é adequado. O currículo para a realização de ultrassonografia no trauma, recentemente desenvolvido pelo Colégio Americano de Cirurgiões, é fortemente recomendado.
3. A competência na realização do exame FAST deve ser determinada com base na taxa de erro com respeito à prevalência da doença-alvo na série.
4. Devem ser realizados exames de "*controle*" ou repetidos durante o aprendizado.
5. Essencial, após o aprendizado, um processo de monitorização das taxas de erro e causas de estudos indeterminados, utilizando-se o programa de aperfeiçoamento do departamento de cirurgia.

O ensino de ultrassonografia a cirurgiões é agora parte do programa educacional do American College of Surgeons. Cursos modulares começam com um curso básico de ultrassonografia, que está agora disponível em CD. Cursos avançados em muitos tópicos, inclusive módulo agudo/trauma, são ensinados nos encontros do American College of Surgeons e em todos os EUA a cada ano. Uma pesquisa muito recente sobre cirurgiões que participam desses cursos mostra que eles têm tido um tremendo sucesso.[50]

A experiência com a ultrassonografia agora é parte obrigatória do treinamento de residência. Em uma pesquisa recentemente publicada, 95% de todos os programas de residência estão ensinando ultrassonografia, ou de forma didática ou de forma clínica. O FAST e a ultrassonografia abdominal e de mama estão sendo ensinados tanto em programas acadêmicos como em programas baseados na comunidade. Os centros acadêmicos também relatam significativa experiência de residentes com USIV e ultrassonografia laparoscópica e endócrina. Esses dados sugerem que a ultrassonografia está sendo incorporada em grande extensão aos programas de treinamento cirúrgico.[51]

RESUMO

Como o papel do cirurgião geral continua a evoluir, o uso do ultrassom pelo cirurgião seguramente irá influenciar as práticas atuais. Com o uso de imagem em tempo real, o cirurgião recebe informação "instantânea" para acrescentar ao exame físico, estreitar o diagnóstico diferencial ou iniciar uma intervenção. Isto é benéfico tanto para pacientes eletivos e ambulatoriais quanto para pacientes em casos agudos. À medida que os cirurgiões se tornam mais habituados ao ultrassom, espera-se que outros usos venham a se desenvolver para enfatizar ainda mais seu valor na avaliação de pacientes nas diversas situações clínicas.

Referências Selecionadas

Dulchavsky SA, Schwarz KL, Kirkpatrick A, et al: Prospective evaluation of thoracic ultrasound in detection of pneumothorax. J Trauma 50:201-205, 2001.

Esta série estabelece o uso da ultrassonografia, além do exame FAST em pacientes traumatizados e serve como um trampolim para o uso da ultrassonografia em locais remotos para o diagnóstico de lesões fora do abdome.

Han DC, Rozycki GS, Schmidt JA, et al: Ultrasound training during ATLS: An early start for surgical interns. J Trauma 41:208-213, 1996.

Uma das primeiras descrições sobre o treinamento de residentes de cirurgia para o uso do exame FAST, este trabalho estabelece uma curva de aprendizado mesmo para médicos em treinamento em início de carreira.

Hedrick WR, Hykes L, Starchman DE: Ultrasound Physics and Instrumentation. St. Louis, CV Mosby, 1995.

Este texto é uma ótima fonte para leitores interessados em mais informações sobre a técnica e a teoria dos princípios da ultrassonografia.

Kirkpatrick AW, Hamilton DR, Nicolaou S, et al: Focused assessment with sonography for trauma in weightlessness: A feasible study. J Am Coll Surg 196:833-844, 2003.

Este texto descreve o primeiro em uma série de modelos experimentais que estabelecem a exequibilidade e acurácia da US na exploração do espaço.

Milas M, Stephen A, Berber E, et al: Ultrasonography for the endocrine surgeon: A valuable clinical tool that enhances diagnostic and therapeutic outcomes. Surgery 138:1193-1201, 2005.

Esta ampla série em centro de referência terciário para operação endócrina detalha sua experiência com a US de alta frequência para o diagnóstico e tratamento de vários distúrbios endócrinos.

Passman MA, Dattilo JB, Guzman RJ, et al: Bedside placement of inferior vena cava filters by using transabdominal duplex ultrasonography and intravascular ultrasound imaging. J Vasc Surg 42:1027-1032, 2005.

Este texto é uma das séries mais amplamente publicadas sobre inserção à beira do leito de filtros de veia cava inferior sob orientação US intravascular.

Rozycki GS, Ballard RB, Feliciano DV, et al: Surgeon-performed ultrasound for the assessment of truncal injuries: Lessons learned from 1.540 patients. Ann Surg 228:557-567, 1998.

Uma das maiores séries publicadas sobre o exame FAST, este artigo ressalta os aspectos técnicos do exame FAST e também suas falhas potenciais.

Schafin DM, Wong WD: Surgeon-performed ultrasound: Endorectal ultrasound. Surg Clin North Am 84:1127-1149, 2004.

Este artigo de revisão contém descrições claras do uso da US em doenças retais benignas e malignas, com ênfase em questões técnicas e uma abrangente lista de referências.

Staren ED, Knudson MM, Rozychi GS, et al: An evaluation of the American College of Surgeons ultrasound education program. Am J Surg 191:489–496, 2006.

Este relato contém uma descrição dos cursos modulares de US atualmente oferecidos pelo American College of Surgeons e de seus resultados.

Staren ED, Skjoldbye B: General interventional ultrasound *In* Staren ED (ed): Ultrasound for the Surgeon. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997.

Uma referência geral para leitores interessados em aprender mais sobre técnicas de ultrassonografia intervencionista aplicadas à unidade de terapia intensiva.

Referências

1. Chang R, Kuo W, Chen D, et al: Computer-aided diagnosis for surgical office–based breast ultrasound. Arch Surg 135:696-699, 2000.
2. Rizzatto G: Towards a more sophisticated use of breast ultrasound. Eur Radiol 11:2423-2435, 2001.
3. Gufler H, Buitrago-Tellez C, Madjar H, et al: Ultrasound demonstration of mammographically detected microcalcifications. Acta Radiol 41:217-221, 2000.
4. Vargas HI, Vargas MP, Eldrageely K, et al: Outcomes of surgical and sonographic assessment of breast masses in women younger than 30. Am Surg 71:716-719, 2005.
5. Crystal P, Koretz M, Shcharynsky S, et al: Accuracy of sonographically guided 14-gauge core-needle biopsy: Results of 715 consecutive breast biopsies with at least two-year follow-up of benign lesions. J Clin Ultrasound 33:47-52, 2005.
6. Deurloo EE, Tanis PJ, Gilhuijs KG, et al: Reduction in the number of sentinel lymph node procedures by preoperative ultrasonography of the axilla in breast cancer. Eur J Cancer 39:1068-1073, 2003.
7. van Rijk MC, Deurloo EE, Nieweg OE, et al: Ultrasonography and fine-needle aspiration cytology can spare breast cancer patients unnecessary sentinel lymph node biopsy. Ann Surg Oncol 13:31-35, 2005.
8. Chen C, Yang C, Yeh Y: Preoperative staging of gastric cancer by endoscopic ultrasound: The prognostic usefulness of ascites detected by endoscopic ultrasound. J Clin Gastroenterol 35:321-327, 2002.
9. Hernandez L, Mishra G, Forsmarck C, et al: Role of endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine needle aspiration in the diagnosis and treatment of cystic lesions of the pancreas. Pancreas 25:222-228, 2002.
10. Ganpathi S, So BY, Ho KY: Endoscopic ultrasonography for gastric cancer. Does it influence treatment? Surg Endosc 20:559-562, 2006.
11. Tsendsuren T, Jun SM, Mian XH: Usefulness of endoscopic ultrasonography in preoperative TNM staging of gastric cancer. World J Gastroenterol 12:43-47, 2006.
12. Schaffzin DM, Wong WD: Surgeon-performed ultrasound: Endorectal ultrasound. Surg Clin North Am 84:1127-1149, 2004.
13. Maor Y, Nadler M, Barshack I, et al: Endoscopic ultrasound staging of rectal cancer: Diagnostic value before and following chemoradiation. J Gastroenterol Hepatol 21:454-458, 2006.
14. Falk PM, Blatchford GJ, Cali RL: Transanal ultrasound and manometry in the evaluation of fecal incontinence. Dis Colon Rectum 37:468-472, 1994.
15. Ortiz H, Marzo J, Jimenez G, et al: Accuracy of hydrogen peroxide–enhanced ultrasound in the identification of internal openings of anal fistulas. Colorect Dis 4:280-283, 2002.
16. Lindsey I, Humphreys MM, George BD, et al: The role of anal ultrasound in the management of anal fistulas. Colorect Dis 4:118-122, 2002.
17. Bastounis E, Georgopoulos S, Maltezos C, et al: The validity of current vascular imaging methods in the evaluation of aortic anastomotic aneurysms developing after abdominal aortic aneurysm repair. Ann Vasc Surg 10:537-545, 1996.
18. Knudson MM, Collins JA, Goodman SB, et al: Thromboembolism following multiple trauma. J Trauma 32:2-11, 1992.
19. Levine RA: Something old and something new: A brief history of thyroid ultrasound technology. Endocr Pract 10:227-233, 2004.
20. Senchenkov A, Staren ED: Ultrasound in head and neck surgery: Thyroid, parathyroid and cervical lymph nodes. Surg Clin North Am 84:973-1000, 2004.
21. Milas M, Stephen A, Berber E, et al: Ultrasonography for the endocrine surgeon: A valuable clinical tool that enhances diagnostic and therapeutic outcomes. Surgery 138:1193-1201, 2005.
22. Solorzano CC, Carneiro-Pla DM, Irvin GL III: Surgeon- performed ultrasonography as the initial and only localizing study in sporadic primary hyperparathyroidism. J Am Coll Surg 202:18-24, 2005.
23. Kaufman CS, Jacobson L, Bachman B, et al: Intraoperative ultrasound facilitates surgery for early breast cancer. Ann Surg Oncol 9:988-993, 2002.
24. Kaufman CS, Jacobson L, Bachman B, et al: Intraoperative ultrasonography guidance is accurate and efficient according to results in 100 breast cancer patients. Am J Surg 186:378-382, 2003.
25. Burkey SH, Snyder WH III, Nwariaku F, et al: Directed parathyroidectomy: Feasibility and performance in 100 consecutive patients with primary hyperparathyroidism. Arch Surg 138:604-609, 2003.
26. Rozycki GS, Ochsner MG, Feliciano DV, et al: Early detection of hemoperitoneum by ultrasound examination of the right upper quadrant: A multicenter study. J Trauma 45:878-880, 1998.
27. Rozycki GS, Ballard RB, Feliciano DV, et al: Surgeon- performed ultrasound for the assessment of truncal injuries: Lessons learned from 1,540 patients. Ann Surg 228:557-567, 1998.
28. Rozycki GS, Feliciano DV, Ochsner MG, et al: The role of ultrasound in patients with possible penetrating cardiac wounds: A prospective multicenter study. J Trauma 46:543-552, 1999.
29. Chiu WC, Cushing BM, Rodriguez A, et al: Abdominal injuries without hemoperitoneum: A potential limitation of focused abdominal sonography for trauma (FAST). J Trauma 42:617-625, 1997.

30. Ballard RB, Rozycki GS, Newman PG, et al: An algorithm to reduce the incidence of false-negative FAST examinations in patients at high risk for occult injury. J Am Coll Surg 189:145-151, 1999.
31. Huang M, Liu M, Wu J, et al: Ultrasonography for the evaluation of hemoperitoneum during resuscitation: A simple scoring system. J Trauma 36:173-177, 1994.
32. McKenney KL, McKenney MG, Cohn SM, et al: Hemoperitoneum score helps determine the need for therapeutic laparotomy. J Trauma 50:650-656, 2001.
33. Rozycki GS, Knudson MM, Shackford SR, Dicker R: Surgeon-performed Bedside organ assessment with sonography after trauma (BOAST): A pilot study from the WTA Multicenter Group. J Trauma 59:1356-1364, 2005.
34. Catalano O, Sandomenico F, Raso MM, et al: Real-time, contrast-enhanced sonography: A new tool for detecting active bleeding. J Trauma 59:933-939, 2005.
35. Sisley AC, Rozycki GS, Ballard RB, et al: Rapid detection of traumatic effusion using surgeon-performed ultrasound. J Trauma 44:291-297, 1998.
36. Knudtson JL, Dort JM, Helmer SD, et al: Surgeon-performed ultrasound for pneumothorax in the trauma suite. J Trauma 56:527-530, 2004.
37. Dulchavsky SA, Schwarz KL, Kirkpatrick A, et al: Prospective evaluation of thoracic ultrasound in the detection of pneumothorax. J Trauma 50:201-205, 2001.
38. Brooks AJ, Price V, Simms M: FAST on operational military deployment. Emerg Med J 22:263-265, 2005.
39. Strode CA, Rubal BJ, Gerhardt RT, et al: Wireless and satellite transmission of prehospital focused abdominal sonography for trauma. Prehosp Emerg Care 7:375-359, 2003.
40. Kirkpatrick AW, Hamilton DR, Nicolaou S, et al: Focused Assessment with Sonography for Trauma in weightlessness: A feasibility study. J Am Coll Surg 196:833-844, 2003.
41. Hamilton DR, Sargsyan AE, Kirkpatrick AW, et al: Sonographic detection of pneumothorax and hemothorax in microgravity. Aviat Space Environ Med 75:272-277, 2004.
42. Sargsyan AE, Hamilton DR, Jones JA, et al: FAST at MACH 20: Clinical ultrasound aboard the International Space Station. J Trauma 58:35-39, 2005.
43. LeDonne J: Percutaneous cephalic vein cannulation (in the deltopectoral groove), with ultrasound guidance. J Am Coll Surg 200:810-811, 2005.
44. Lensing AW, Prandoni P, Brandjes D, et al: Detection of deep-vein thrombosis by real-time B-mode ultrasonography. N Eng J Med 320:342-345, 1989.
45. Ashley DW, Gamblin TC, McCampbell BL, et al: Bedside insertion of vena cava filters in the intensive care unit using intravascular ultrasound to locate renal veins. J Trauma 57:26-31, 2004.
46. Passman MA, Dattilo JB, Guzman RJ, et al: Bedside placement of inferior vena cava filters by using transabdominal duplex ultrasonography and intravascular ultrasound imaging. J Vasc Surg 42:1027-1032, 2005.
47. Han DC, Rozycki GS, Schmidt JA, et al: Ultrasound training during ATLS: An early start for surgical interns. J Trauma 41:208-213, 1996.
48. Knudson MM, Sisley AC: Training residents using simulation technology: Experience with ultrasound for trauma. J Trauma 48:659-665, 2000.
49. Shackford SR, Rogers FB, Osler TM, et al: Focused abdominal sonogram for trauma: The learning curve of nonradiologist clinicians in detecting hemoperitoneum. J Trauma 46:553-564, 1999.
50. Staren ED, Knudson MM, Rozycki GS, et al: An evaluation of the American College of Surgeons' ultrasound education program. Am J Surg 191:489-496, 2006.
51. Freitas ML, Frangos SG, Frankel HL: The status of ultrasonography training and use in general surgery residency programs. J Am Coll Surg 202:453-458, 2006.

14 CAPÍTULO

Infecções Cirúrgicas e Escolha de Antibióticos

Daniel A. Anaya, MD e E. Patchen Dellinger, MD

Durante a segunda metade do século XIX, muitas operações foram desenvolvidas após a introdução da anestesia por Morton, em 1846, mas por muitos anos poucos avanços ocorreram em razão das elevadas taxas de infecção e de mortalidade que acompanhavam essas infecções. No início do século XX, após o trabalho de Ignaz Philipp Semmelweiss, e, mais tarde, com a introdução da antissepsia na prática médica, por Joseph Lister, foram notadas reduções das taxas de infecção e mortalidade em pacientes cirúrgicos. O trabalho de Holmes, Pasteur e Kocher sobre doenças infecciosas, assim como o meio ambiente das salas de operação (SO) e a disciplina estabelecida por Halsted, continuaram a provar a teoria asséptica e antisséptica como a primeira medida eficaz na prevenção de infecções em pacientes cirúrgicos.

Esses princípios iniciais ajudaram a transformar as terapias cirúrgicas de um evento temeroso, com infecções e mortes frequentes, em procedimentos que aliviam o sofrimento e prolongam a vida, com previsível sucesso quando cuidadosamente executados. Com a introdução da antibioticoterapia, em meados do século XX, foi descoberto um novo método adjuvante para tratar e prevenir infecções, e a esperança da eliminação final das infecções foi vislumbrada. Entretanto, não apenas as infecções das feridas pós-operatórias e as infecções adquiridas em hospital continuaram, mas uma antibioticoterapia descomedida tem frequentemente dificultado a prevenção e o controle de infecções cirúrgicas. A atual geração de cirurgiões tem visto um número crescente de graves infecções relacionadas a uma combinação complexa de fatores, incluindo a realização de operações maiores e mais complicadas, o aumento do número de pacientes geriátricos com doenças crônicas ou debilitantes, muitos novos procedimentos cirúrgicos com implantes de materiais exógenos, um número rapidamente crescente de transplantes de órgãos requerendo o uso de agentes imunossupressores e o uso crescente de modalidades de diagnóstico e tratamento que causam maior exposição a bactérias ou supressão da resistência normal do hospedeiro.

O cirurgião moderno não pode se esquivar da responsabilidade de lidar com infecções e, ao lidar com elas, de ter conhecimento do uso apropriado de técnicas assépticas e antissépticas, do uso correto de antibióticos terapêuticos e profiláticos, monitorando e manejando adequadamente o paciente, com o auxílio das novas modalidades cirúrgicas e farmacológicas, assim como com ferramentas não farmacológicas. O entendimento básico de como o organismo se defende contra infecções é essencial para uma aplicação racional dos princípios terapêuticos cirúrgicos e não cirúrgicos no controle de infecções.

INFECÇÕES DO SÍTIO CIRÚRGICO

Infecções do sítio cirúrgico (ISC) são aquelas que ocorrem em qualquer localização do sítio cirúrgico após procedimento operatório. Em 1992, a Força-Tarefa de Combate à Infecção de Ferida Cirúrgica publicou um novo conjunto de definições para infecções de feridas que incluíram mudar o termo para ISC. Diferentemente das infecções de feridas cirúrgicas, as ISCs incluem infecções pós-operatórias presentes em qualquer nível (incisional ou profundo) de um procedimento específico. As ISCs são divididas em incisional superficial (pele, tecido subcutâneo), incisional profunda (plano fascial e músculos) e relacionada a órgão/espaço (localização anatômica do procedimento). Exemplos de ISCs relacionadas a órgão/espaço incluem abscessos intra-abdominais, empiemas e mediastinites.[1]

A ISC é a infecção hospitalar mais comum nos Estados Unidos, alcançando 38% de todas as infecções em pacientes cirúrgicos. Por definição, ela pode ocorrer a qualquer momento entre 0 e 30 dias após a operação ou até um ano após um procedimento que tenha envolvido a implantação de material estranho (como telas, enxerto vascular ou articulações protéticas). As infecções incisionais são as mais comuns, em torno de 60% a 80% de todas as ISCs, e têm melhor prognóstico do que as ISCs relacionadas a órgão/espaço, estas respondem por 93% das mortes relacionadas às ISCs.[1-3]

A microbiologia da ISC é relacionada à flora bacteriana presente na área anatômica exposta após um procedimento particular e tem sido relativamente fixa durante os últimos 30 anos, como mostrado pelo National Nosocomial Infection

Surveillance System (NNIS), estabelecido pelos *Centers for Diseases Control and Prevention* (CDC). O CDC está em processo de revisão e renomeação desse programa para National Healthcare Safety Network (NHSN). Esse estudo tem mostrado que o *Staphylococcus aureus* permanece como o patógeno mais comum das ISCs, seguido pelos estafilococos coagulase negativa, enterococos e *Escherichia coli*. Entretanto, para procedimentos contaminados e limpos-contaminados, *E. coli* e outras enterobacteriáceas são as causas mais comuns da ISC. Recentemente, alguns organismos têm se tornado mais comuns. Os enterococos resistentes à vancomicina (ERV) e bacilos gram-negativos com padrões não usuais de resistência têm sido isolados mais frequentemente. O aumento da frequência de *Candida* spp como causa de ISC e infecções cirúrgicas em geral é de interesse particular.[2]

Entender a microbiologia da ISC é importante para orientar a terapia empírica inicial de infecções em um determinado paciente, assim como a identificação de surtos e estratégias para a administração de antibióticos profiláticos, como será discutido mais adiante.

Causas e Fatores de Risco

Múltiplos fatores de risco para ISC têm sido identificados ao longo do tempo, podendo ser compilados dentre um ou mais dos três determinantes principais: fatores bacterianos, fatores relacionados ao local das feridas e fatores relacionados ao paciente (Tabela 14-1). A interação entre esses três é que determina o risco para ISC como complicação da operação. A maioria desses fatores tem sido mostrada como associados com ISC; entretanto, tem sido difícil apontar uma associação independente entre cada fator de risco específico e a presença de ISC, particularmente quando analisados diferentes grupos de pacientes cirúrgicos (*i.e.*, população de pacientes diferentes, procedimentos diferentes).

Fatores bacterianos incluem virulência e carga bacteriana no sítio cirúrgico. O desenvolvimento da infecção é determinado pelas toxinas produzidas pelo microrganismo e pela habilidade deste de resistir aos fagócitos e à destruição intracelular. Várias espécies de bactérias têm componentes de superfície que contribuem para sua patogenicidade inibindo a fagocitose (p. ex., as cápsulas da *Klebsiella* e *Streptococcus pneumoniae*, a viscosidade dos *estafilococos* coagulase negativa). As bactérias gram-negativas têm componentes de superfície (endotoxina ou lipopolissacarídeo) que são tóxicos, e outros, como certas linhagem de clostrídeos e estreptococos, produzem exotoxinas poderosas. Essas exotoxinas permitem que os estreptococos e clostrídeos estabeleçam infecções invasivas com inóculo menor do que outros patógenos, além de se desenvolverem mais rapidamente. Dessa maneira, embora a maioria das infecções de feridas não se torne evidente clinicamente cinco dias ou mais após a operação, infecções por estreptococos ou por clostrídeos podem tornar-se graves dentro de 24 horas.

O estudo de feridas traumáticas em indivíduos saudáveis tem mostrado que a contaminação bacteriana com mais de 10^5 organismos frequentemente causa infecção, enquanto a contaminação com menos de 10^5 organismos geralmente não causa, embora o estreptococo β-hemolítico possa causar infecção com muito menos organismos. Os mecanismos de defesa normais, portanto, são de grande importância na prevenção da infecção em seu início, mas a infecção da ferida é inevitável, se a inoculação bacteriana for suficientemente ampla. Essa observação levou, nos anos 1990, a um sistema de classificação de feridas no qual estas são classificadas e presume-se que tenham diferentes números e tipos de bactérias de acordo com as áreas anatômicas violadas e com as técnicas assépticas e antissépticas usadas (Tabela 14-2). Período da estadia pré-operatória, infecção de sítio a distância na hora da operação e duração do procedimento também têm sido associados com carga bacteriana aumentada e uma crescente taxa de ISC.[4] Tem sido constatado que a tricotomia pré-operatória com lâminas igualmente aumenta a ISC após procedimentos limpos. Essa prática aumenta a taxa de infecção em torno de 100%, comparada com a remoção dos pêlos por máquina, na hora do procedimento, ou com a não remoção dos mesmos, provavelmente consequente ao crescimento bacteriano em cortes microscópicos. Portanto, o paciente não deve ser submetido à tricotomia com lâmina antes da operação. A remoção extensa dos pêlos não é necessária e, se for preciso, deve ser feita por máquinas elétricas com cabeças descartáveis na hora do procedimento e de maneira que a pele não seja traumatizada.[5]

Fatores locais da ferida são relacionados com a invasividade da operação e a prática e a técnica cirúrgica específica do cirurgião. O fato de que uma operação rompe mecanismos de defesa básicos, como a barreira física formada pela pele e a mucosa gastrointestinal, claramente está associado com ISC. Uma boa técnica cirúrgica na manipulação dos tecidos (ferida local) e o uso de suturas, drenos e corpos estranhos apenas com indicações adequadas é a melhor maneira de se prevenir a ISC.

Os fatores relacionados ao paciente incluem idade, imunossupressão, esteroides, neoplasias malignas, obesidade, transfusões perioperatórias, consumo de cigarro, diabetes, outras doenças preexistentes, desnutrição, entre outros. É difícil realizar-se um

Tabela 14-1 Fatores de Risco para Infecção do Sítio Cirúrgico (ISC) de Acordo com os Três Principais Determinantes de Cada Infecção

MICRORGANISMOS	LOCAL DA FERIDA	PACIENTE
Infecção de sítio a distância	Técnica cirúrgica:	Idade
Instituição de longa permanência	Hematoma/Seroma	Imunossupressão
Hospitalização recente	Necrose	Esteroides
Duração do procedimento	Suturas	Doença neoplásica maligna
Tipo de ferida	Drenos	Obesidade
Pacientes de UTI	Corpos estranhos	Diabetes
Antibioticoterapia precedente		Desnutrição
Tricotomia pré-operatória com lâmina		Múltiplas comorbidades
Número de bactérias, virulência e resistência antimicrobiana		Transfusões
		Tabagismo
		Oxigênio
		Temperatura
		Glicemia

estudo no qual se possa associar independentemente um fator com ISC, controlando-se todos os outros fatores; entretanto, fatores relacionados ao paciente parecem ter um papel muito importante nas ISCs, e medidas preventivas podem manipular esses fatores, como será discutido mais adiante. Dados recentes sugerem que manter a normotermia e a fração de oxigênio inspirado (FIO_2) em 80%, ou mais, na SO e na unidade de recuperação pós-anestésica reduz a taxa de ISC, melhorando a pressão do oxigênio e a função dos leucócitos na incisão cirúrgica. Os dados também sugerem que o controle dos níveis de glicemia no período perioperatório e até 48 horas após a operação, em pacientes diabéticos e não diabéticos, pode reduzir as taxas de ISC e a mortalidade pós-operatória em geral.[6-13]

Escores de Risco para ISC

O risco para ISC tem sido tradicionalmente correlacionado ao tipo de ferida. A faixa aceitável da taxa de infecção tem sido de 1% a 5% para as feridas limpas, de 3% a 11% para as limpas contaminadas, de 10% a 17% para as contaminadas e acima de 27% para as infectadas. O tipo de ferida, como discutido anteriormente, é um importante fator de risco para a ocorrência de ISC; entretanto, ele considera apenas os fatores bacterianos relacionados à infecção de feridas, sendo por isso um método impreciso para incluir diferentes tipos de procedimento e diferentes tipos de pacientes em uma mesma categoria.

Mais recentemente, o escore do NNIS, publicado por Culver e associados, em 1991,[2,14] e recentemente validado,[15] incluiu fatores adicionais que têm uma relação independente com ISC (Tabela 14-3). O escore do NNIS inclui a classificação das feridas, o escore da American Society of Anesthiologists (ASA) e a duração do procedimento em comparação com a média nacional para a mesma operação. Essa combinação de fatores diferencia o risco para ISC mais precisamente do que o sistema anterior de classificação de feridas usado isoladamente (Tabela 14-4).

Prevenção

Entender os fatores de risco e as medidas preventivas promove melhor controle com menores taxas de infecção. Duas *pedras fundamentais* estão estabelecidas como medidas preventivas para ISC: primeira, a técnica asséptica e antisséptica introduzida por Lister, e a segunda, o uso adequado dos antibióticos profiláticos. Uma terceira *medida* tem sido atualmente definida por práticas que sejam eficazes e maximizem a habilidade do próprio paciente de prevenir infecção. Os microrganismos são parte necessária do microambiente do organismo humano, e mesmo feridas limpas têm um pequeno número de bactérias presentes ao final da operação. A maioria das medidas de prevenção implementadas inicialmente foi focada no controle de fatores bacterianos das infecções de feridas. Nos últimos anos, pesquisas têm se voltado para a manipulação de fatores do hospedeiro (pacientes) para ajudar o organismo a lidar com fatores bacterianos fixos (supondo que todas as medidas preventivas tenham sido aplicadas apropriadamente). O futuro no controle das infecções estará voltado para os fatores ligados ao paciente e a

Tabela 14-2 Classificação de Ferida Cirúrgica de Acordo com o Grau de Contaminação

TIPOS DE FERIDA	DEFINIÇÃO
Limpa	Ferida cirúrgica não infectada, sem inflamação, e os tratos respiratório, digestivo, genital ou urinário infectado não são violados. As feridas são primariamente fechadas e, se necessário, drenadas com drenagem fechada. Feridas cirúrgicas após traumas contusos devem ser incluídas nessa categoria, se respeitarem esses critérios
Limpa-contaminada	Ferida cirúrgica na qual os tratos respiratório, digestivo, genital ou urinário são penetrados em condições controladas e sem contaminação grosseira
Contaminada	Feridas traumáticas abertas, recentes. Além dessas, operações com quebra da técnica asséptica ou contaminação grosseira por extravasamento do trato gastrointestinal, e incisões nas quais se depara com inflamação aguda não purulenta
Suja	Feridas traumáticas não recentes com tecido desvitalizado e aquelas que envolvem infecções clínicas existentes ou vísceras perfuradas. Essa definição sugere que os organismos causadores da infecção pós-operatória estavam presentes no campo operatório antes da operação

Tabela 14-3 Escores do NNIS e Risco para ISC

Fatores de Risco
Tempo de procedimento >75º percentil
Ferida contaminada ou suja
ASA III, IV, V

NÚMERO DE FATORES DE RISCO	RISCO DE ISC (%)
0	1,5%
1	2,9%
2	6,8%
3	13,0%

ASA, American Society of Anesthesiologists; NNIS, National Nasocomal Infection Surveillance; ISC, infecção do sítio cirúrgico.

Tabela 14-4 Comparação entre o Escore do NNIS e a Classificação de Ferida na Predição de Riscos para ISC

	ESCORESDE RISCO DA NNIS				
TIPO DE FERIDA	0	1	2	3	Todas
Limpa	1,0	2,3	5,4	—	2,1
Limpa-contaminada	2,1	4,0	9,5	—	3,3
Contaminada	—	3,4	6,8	13,2	6,4
Suja	—	3,1	8,1	12,8	7,1
Todas	1,5	2,9	6,8	13,0	—

NNIS, Sistema Nacional de Vigilância de Infecções Hospitalares, ISC, infecção do sítio cirúrgico.

Adaptada de: Dellinger EP, Ehrenkranz NJ: Surgical Infections. In Bennett JV, Brachman PS (eds): Hospital Infections, 4th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998.

habilidade do organismo em reagir à presença obrigatória de microrganismos. Finalmente, como atuamos na era de *gerenciamento de saúde e garantia de qualidade*, a habilidade de implementar e converter medidas preventivas já conhecidas em práticas diárias tem se tornado um componente-chave adicional e recentemente enfatizado em prevenir ISC.[16,17]

As medidas preventivas também podem ser classificadas de acordo com os três determinantes das infecções de feridas e com o período em que elas são implementadas (pré-operatório, intra-operatório, pós-operatório) (Tabela 14-5).

Relacionada aos Microrganismos

Os microrganismos que causam ISC podem ser tanto exógenos quanto endógenos. Os microrganismos exógenos vêm da equipe cirúrgica ou do meio ambiente em torno do sítio cirúrgico (tais como SO, equipamentos, ar e água). Os microrganismos endógenos vêm tanto das bactérias presentes no paciente no sítio cirúrgico quanto das bactérias presentes em local diferente (p. ex., infecções a distância, colonização nasal). Existem duas medidas primárias para controlar a carga bacteriana no sítio cirúrgico: métodos assépticos e antissépticos e profilaxia antimicrobiana.[16]

Métodos Assépticos e Antissépticos

As características ambientais e arquitetônicas específicas da SO ajudam a reduzir a carga bacteriana na SO, embora não tenha sido provado que diminuam a incidência de ISCs, exceto em procedimentos limpos refinados, tais como as artroplastias. Princípios básicos incluem tamanho da SO, manipulação do ar (fluxo filtrado, pressão positiva para fora, ciclos de ar por hora), manuseio de equipamentos (desinfecção e limpeza) e regras no trânsito de pessoas. Toda a equipe da SO deve vestir uniformes limpos, gorros e máscaras, e o trânsito de entra e sai da SO deve ser minimizado. As fontes exógenas de bactérias que causam ISC são raras quando as medidas padronizadas são seguidas, e são importantes apenas em casos de surtos, tais como aquelas que se seguem a falhas nos procedimentos de esterilização ou estão relacionadas ao pessoal da SO que abriga bactérias. Mecanismos específicos de filtragem de ar e outras medidas de alta tecnologia para o controle do meio ambiente da SO têm papel significativo no controle das infecções de feridas apenas nos casos das feridas limpas, em que são implantadas próteses. Entretanto, um mínimo de regras básicas de trânsito de pessoas, de meio ambiente e de comportamento na SO deve ser seguido pelo *staff* cirúrgico, como parte de uma disciplina que mantém a equipe consciente das causas potenciais das infecções em pacientes cirúrgicos.

A preparação do sítio cirúrgico, entretanto, é uma importante medida na prevenção da ISC. A ducha pré-operatória com clorexidina na noite anterior à operação não provou diminuir a ISC, embora reduza a contagem das colônias bacterianas da pele. O CDC recomenda seu uso, e é razoável usá-la principalmente em pacientes que tenham permanecido no hospital por alguns dias e naqueles nos quais a ISC trará morbidade significativa (procedimentos cardíacos, vasculares e com implante de próteses). A preparação cutânea do sítio cirúrgico deve ser feita usando-se um germicida antisséptico, como tintura de iodo, iodo povidona ou clorexidina. Uma preparação alternativa é o uso de campos antimicrobianos adesivos sobre os quais se faz a incisão, aplicados a toda área operatória. Tradicionalmente, a equipe cirúrgica escova suas mãos e antebraços por, pelo menos, cinco minutos a primeira vez no dia e por três minutos a cada vez na sequência. Antissépticos usados popularmente são a iodo-povidona e a clorexidina. Dados recentes têm mostrado que soluções alcoólicas para esfregar as mãos são tão eficazes quanto os antissépticos anteriormente mencionados, além de serem mais rápidas e mais suaves para a pele da equipe cirúrgica. O uso de campos e aventais estéreis é um modo de manter cada superfície em contato com o sítio cirúrgico tão estéril quanto possível.

Tabela 14-5 Medidas Preventivas para Infecções do Sítio Cirúrgico (ISC)

	DETERMINANTE NO QUAL AGE A MEDIDA PREVENTIVA		
PERÍODO DE AÇÃO	**Microrganismo**	**Local**	**Paciente**
Pré-operatório	Estadia pré-operatória breve Banho antisséptico pré-operatório Remoção pré- operatória de pelos apropriada ou não remoção Evitar ou tratar infecções a distância Profilaxia antimicrobiana	Remoção pré-operatória de pelos apropriada ou não remoção	Otimizar nutrição Aquecimento pré-operatório Controle rígido de glicose (gotejamento de insulina) Parar de fumar
Intra-operatório	Assepsia e antissepsia Evitar derramamento de material entérico em casos gastrointestinais	Técnica cirúrgica: Hematoma/seroma Boa perfusão Desbridamento completo Espaços mortos Suturas monofilamentares Uso justificado de dreno (fechado) Limitar o uso de suturas/ corpos estranhos Fechamento primário retardado, quando indicado	Oxigênio suplementar Aquecimento intra-operatório Reposição volêmica adequada Controle rígido de glicose (gotejamento de insulina)
Pós-operatório	Proteger a incisão por 48-72 horas Remover drenos o mais precocemente possível Evitar a bacteremia pós-operatória	Curativo pós-operatório por 48-72 horas	Nutrição enteral precoce Oxigênio suplementar Controle rígido de glicose (gotejamento de insulina) Programas de vigilância

Nada menos que 90% de uma equipe cirúrgica têm suas luvas perfuradas durante uma operação prolongada. O risco de contaminação do sítio cirúrgico aumenta com o tempo, se a luva não for trocada no momento da perfuração. O uso duplo de luvas está se tornando uma prática popular para evitar a contaminação da ferida, assim como a exposição da equipe cirúrgica ao sangue. O uso duplo de luvas é recomendado para todos os procedimentos cirúrgicos.[18] Os instrumentos que estarão em contato com o sítio cirúrgico devem ser esterilizados de forma padronizada, e protocolos de esterilização rápida ou de emergência devem ser bem estabelecidos para assegurar a esterilidade de instrumentos e implantes.

Profilaxia Antimicrobiana

A profilaxia sistêmica antimicrobiana é uma poderosa medida preventiva de ISC, frequentemente usada de maneira ineficaz mais pela falta de um processo confiável no hospital e SO do que pela falta de conhecimento. A experiência tem mostrado que a eficiência da profilaxia antibiótica depende de um sistema organizado para assegurar seu uso de maneira eficaz. Se um sistema não está bem organizado, os resultados aparecem do acaso. Pesquisas recentes de âmbito nacional constataram uso profilático pouco eficaz do antibiótico em 40% a 50% dos procedimentos cirúrgicos. É certo que a administração de doses terapêuticas de agentes antimicrobianos pode prevenir infecções em feridas contaminadas por bactérias sensíveis a esses agentes. A decisão de usar uma antibioticoprofilaxia, entretanto, deve ser baseada no equilíbrio de possíveis benefícios contra possíveis efeitos adversos. O uso indiscriminado de antibióticos deve ser desestimulado, porque pode levar ao aparecimento de cepas de organismos resistentes ao antibiótico ou a sérias reações de hipersensibilidade. Em particular, o uso prolongado de antibióticos *profiláticos* pode também mascarar sinais de infecções estabelecidas, tornando o diagnóstico mais difícil, além de causar aumento do número de patógenos resistentes isolados em pacientes cirúrgicos.[19]

Antibióticos profiláticos sistêmicos não são indicados em pacientes submetidos a operações cirúrgicas limpas de baixo risco, nas quais não ocorreu uma contaminação bacteriana óbvia ou a inserção de um corpo estranho. Quando a incidência de infecção das feridas é menor que 1% e as consequências da ISC não são graves, o potencial de redução dessa baixa taxa de infecção não justifica o custo e os efeitos colaterais do uso de antibióticos. A antibioticoprofilaxia não substitui uma cuidadosa técnica cirúrgica utilizando princípios cirúrgicos estabelecidos, e seu uso indiscriminado, ou generalizado, não beneficia o paciente. Agentes antibióticos podem ser usados com eficácia apenas como adjuvantes de uma conduta cirúrgica adequada.

Em muitas situações clínicas a administração da antibioticoprofilaxia sistêmica é geralmente benéfica. Essas situações quase sempre envolvem um breve período de contaminação por organismos que podem ser previstos com razoável precisão. Como exemplos, antibióticos profiláticos sistêmicos reduzem a infecção, com significativo benefício clínico, nas seguintes circunstâncias:

1. Procedimentos gastroduodenais de alto risco, que incluem operações de câncer gástrico, úlcera, obstrução ou sangramento; operações em que a produção de ácido gástrico foi suprimida efetivamente; operações gástricas para obesidade mórbida.
2. Procedimentos de alto risco biliar, que incluem operações em pacientes acima de 60 anos de idade; aqueles com inflamação aguda, cálculo no colédoco ou icterícia; e aqueles com operações anteriores no trato biliar ou manipulação biliar endoscópica.
3. Ressecção e anastomose do cólon ou do intestino delgado (ver adiante).
4. Procedimentos cardíacos através de esternotomia mediana.
5. Operações vasculares das extremidades inferiores ou da aorta abdominal.
6. Amputação de uma extremidade com circulação de sangue prejudicada, particularmente na presença de úlcera isquêmica recente ou atual.
7. Histerectomia vaginal ou abdominal.
8. Cesariana.
9. Operações na orofaringe.
10. Craniotomia.
11. Implantação de qualquer material protético permanente.
12. Ferida com conhecida contaminação bacteriana grosseira.
13. Feridas acidentais com contaminação grosseira e dano tecidual. Em tais casos, o antibiótico deve ser administrado intravenosamente, assim que possível após a lesão. As duas situações mais bem conhecidas são as lesões penetrantes no abdome e fraturas expostas.
14. Lesões propensas à infecção clostridiana, em razão da desvitalização extensa do músculo, contaminação grosseira e/ou diminuição do suprimento sanguíneo.

A decisão de usar ou não antibióticos profiláticos em operações limpas, que não envolvem a implantação de materiais protéticos, tem sido controversa. Um ensaio bem elaborado demonstrou a redução do risco de infecção quando pacientes submetidos a operações na mama, ou reparos de hérnia inguinal, fizeram uso de antibióticos profiláticos comparado ao uso de placebo.[20] Entretanto, esses procedimentos não são universalmente considerados como indicações válidas para profilaxia. Alguns propuseram que tais operações limpas, com um ou mais pontos de risco do NNIS, devem ser consideradas para administração profilática do antibiótico.

A administração de antibióticos orais não absorvíveis para suprimir bactérias intestinais aeróbicas e anaeróbicas, antes de operações programadas de cólon, tem obtido sucesso em ensaios controlados. A neomicina com a eritromicina, administradas apenas no dia anterior à operação, 19, 18 e 9 horas antes do início marcado do procedimento, é a mais bem estabelecida combinação, atualmente. Neomicina e metronidazol são também uma combinação eficaz. A limpeza mecânica do trato intestinal é um componente importante do regime oral.[21] Controvérsias relacionadas ao benefício da preparação colônica com antimicrobianos orais e mecânica têm ressurgido recentemente. Múltiplas metanálises não têm evidenciado efeito da preparação colônica mecânica na incidência de ISC na ausência de antibiótico oral, e alguns têm mostrado um aumento da incidência de fístula da anastomose, dessa forma questionando cada vez mais o seu real benefício.[22-24] Entretanto, muitos relatos demonstram uma taxa reduzida de infecção com a combinação de antibióticos orais não absorvíveis e intravenosos, e essa é a prática mais comum entre cirurgiões colorretais nos Estados Unidos. Futuras recomendações com respeito a esta prática podem mudar ao longo dos próximos anos.

A antibioticoprofilaxia é notoriamente mais eficaz quando iniciada pré-operatoriamente e continuada através do período intra-operatório, com o objetivo de atingir níveis sanguíneos terapêuticos durante todo o período operatório. Isso produz níveis terapêuticos de agentes antibióticos no sítio cirúrgico em qualquer seroma e hematoma que possam se desenvolver. Os antibióticos administrados de uma a duas horas após a contaminação bacteriana são marcadamente menos eficazes, e é completamente sem valor iniciar uma profilaxia antibiótica após a ferida ser fechada. A falha dos agentes antibióticos profiláticos ocorre, em parte, pelo desprezo da importância do tempo correto de aplicação e da dosagem desses agentes, que são determinantes críticos.

Para a maioria dos pacientes com operações eletivas, a primeira dose de antibióticos profiláticos deve ser administrada intravenosamente por ocasião da indução da anestesia. Não é necessário e pode ser prejudicial iniciá-los uma hora antes da operação, e é desnecessário administrá-los após o paciente deixar a SO. Uma dose única, dependendo da droga usada e da extensão da operação, é frequentemente suficiente. Para operações prolongadas, o agente profilático escolhido deve ser administrado em doses repetidas, em intervalos de uma a duas meias-vidas da droga a ser usada. Nunca é indicado dar cobertura profilática de antibiótico por mais de 12 horas em uma operação planejada. Além disso, existem estudos para pacientes obesos demonstrando benefício de doses iniciais maiores e doses repetidas mais frequentemente (incluindo gotejamento contínuo de antibiótico) a fim de obter níveis tissulares apropriados ao longo da operação.[25-27] Não há evidência que apóia a prática de continuar a profilaxia com antibióticos até a remoção de cateteres centrais, drenos e/ou tubos torácicos. Há evidência, porém, que essa prática aumenta a incidência de bactérias resistentes.

Muitos pacientes não recebem a necessária profilaxia antibiótica, porque o sistema para sua administração é complexo no momento da ocorrência de múltiplos eventos logo antes de uma grande operação. Esse problema tem sido agravado pela tendência em se admitir pacientes diretamente na SO para operações planejadas, o que intensifica as pressões para se executar um grande número de procedimentos durante o curto intervalo antes da operação. A possibilidade de que a profilaxia de antibióticos seja esquecida pode ser minimizada estabelecendo-se um sistema como uma lista a ser conferida. Um membro da equipe cirúrgica (geralmente a enfermeira pré-operatória ou um membro da equipe de anestesia) deve ser responsável pelo início de uma parte do registro operatório, anotando que o paciente recebeu profilaxia antibiótica indicada, ou que o cirurgião determinou que os antibióticos não estivessem indicados para o procedimento.

Muitos antibióticos reduzem eficazmente a taxa de ISC pós-operatória, quando usados apropriadamente em procedimentos indicados. Nenhum antibiótico tem sido confiavelmente superior a outro, quando cada um deles possui um espectro antibacteriano similar. O mais importante determinante é saber se o procedimento planejado penetrará em partes do organismo que se sabe que albergam bactérias do cólon obrigatoriamente anaeróbias (espécies *Bacteroides*). Se uma flora anaeróbia é esperada, como em operações no cólon, íleo distal ou durante a apendicectomia, então deve ser usado um agente eficaz contra espécies *Bacteroides,* como o cefotetan. A cefoxitina é uma alternativa, com uma vida média bem mais curta. Cefazolina combinada com metronidazol é uma outra escolha alternativa. Se a flora anaeróbia não é esperada, a cefazolina é a droga profilática a ser escolhida.

Nos pacientes alérgicos às cefalosporinas, clindamicina ou em ambientes onde é comum a presença de *S. Aureus* resistentes à meticilina (MRSA), a vancomicina pode ser usada. O uso profilático de vancomicina deve ser minimizado tanto quanto possível para reduzir a pressão do meio ambiente, favorecendo a emergência de ERVs (enterococos resistentes à vancomicina) e estafilococos. Se uma operação intestinal é planejada em paciente alérgico, deve ser usado um regime com atividade contra bastonetes gram-negativos e anaeróbios, tal como um aminoglicosídeo ou uma fluoroquinolona combinado com clindamicina ou metronidazol ou aztreonam combinado com clindamicina.

O uso de antibióticos tópicos com frequência diminui eficazmente a incidência de infecção em feridas contaminadas. Entretanto, a combinação de agentes tópicos e agentes parenterais não é mais eficaz do que o uso isolado de cada um, e agentes tópicos isoladamente são inferiores aos agentes parenterais em procedimentos gástricos complexos. Em geral, agentes tópicos não causam mal se observadas as seguintes regras:

1. Não usar qualquer agente, em feridas ou no abdome, que não seja adequado a uma administração parenteral.
2. Não usar mais do agente do que o aceitável em uma administração parenteral.

Considerando a quantidade usada, a droga dada parenteralmente deve ser somada à quantidade colocada na ferida. Agentes tópicos usados em queimaduras (discutidas em outra parte) podem ser usados em feridas abertas extensas, em pacientes selecionados.

Antibioticoprofilaxia geralmente é ineficaz em situações clínicas nas quais é provável que ocorra uma contaminação contínua. Os exemplos são os seguintes:

1. Em pacientes com traqueostomia ou entubação traqueal para prevenir infecções pulmonares.
2. Em pacientes com cateteres urinários.
3. Em pacientes com cateteres venosos centrais.
4. Em pacientes com drenos de ferida torácicos.
5. Na maioria das feridas abertas, incluindo queimaduras.

Relacionada ao Local da Ferida

A maioria das medidas preventivas relacionadas ao local das feridas é determinada pela técnica cirúrgica e pelo bom julgamento do cirurgião. Medidas intra-operatórias incluem manipulação apropriada dos tecidos e garantia de suprimento vascular final satisfatório, mas com controle adequado do sangramento para prevenir hematomas/seromas. São recomendados o desbridamento completo de tecidos necrosados e a remoção de corpos estranhos desnecessários, assim como evitar a colocação de corpos estranhos em feridas limpas contaminadas, contaminadas ou infectadas. Estudos experimentais têm provado que as suturas monofilamentares têm taxa menor de ISCs. Suturas são corpos estranhos que devem ser usados apenas quando necessários. O fechamento de espaços mortos com sutura não tem mostrado prevenir ISC. Grandes espaços mortos em potencial podem ser tratados com o uso de sistemas de sucção fechada por curto período, entretanto proporcionam uma rota para bactérias alcançarem as feridas, e podem causar as ISC. Sistemas de drenagem aberta (p. ex., Penrose) aumentam mais do que diminuem as infecções em feridas cirúrgicas e, por isso, devem ser evitados, a menos que sejam usados para drenar feridas já infectadas.

Em feridas muito contaminadas, ou nas quais todos os corpos estranhos ou tecidos desvitalizados não podem ser satisfatoriamente removidos, o fechamento primário retardado minimiza o desenvolvimento de infecções graves na maioria dos casos. Com essa técnica, o tecido subcutâneo e a pele são deixados abertos e cobertos frouxamente com gaze, após o fechamento da fáscia. O número de células fagocíticas nas bordas da ferida aumenta progressivamente para alcançar o pico em aproximadamente cinco dias após a lesão. O crescimento capilar é intenso nesse momento, e o fechamento pode ser feito com sucesso, até com contaminação bacteriana maciça, porque células fagocíticas podem migrar para a área em grande número. Experimentos têm mostrado que o número de organismos requeridos para iniciar uma infecção, em uma incisão cirúrgica, aumenta progressivamente conforme aumenta o intervalo da cicatrização até o quinto dia pós-operatório.

Finalmente, o curativo adequado da ferida isola-a do meio ambiente exterior. Propiciar um curativo apropriado por 48 a 72 horas pode diminuir a contaminação da ferida. Entretanto, o uso de curativos após esse período aumenta a contagem bac-

teriana subsequente da pele vizinha por alterar o microambiente sob o curativo.

Relacionada ao Paciente

A resistência do hospedeiro é anormal em uma variedade de condições sistêmicas e doenças, incluindo leucemia, diabetes melito, uremia, prematuridade, queimadura ou lesão traumática, hiperplasia maligna avançada, idade avançada, obesidade, desnutrição e diversas doenças de imunodeficiência herdada. Em pacientes cirúrgicos que têm esses ou problemas similares deve haver precauções extras para prevenir o desenvolvimento de infecção das feridas, incluindo correção ou controle do problema subjacente, sempre que possível.

Desnutrição e baixos níveis de albumina são associados à taxa aumentada de ISC. Otimizando-se o *status* nutricional anteriormente à operação e precocemente no período pós-operatório com fórmulas específicas imunonutricionais (arginina, nucleotídeos, ácidos graxos ω-3) pode haver diminuição de ISC nos pacientes com câncer do trato gastrointestinal superior.[28-30] Estudos recentes também têm demonstrado que a manutenção de uma maior pressão parcial de oxigênio, oferecendo maior fração inspirada de FiO_2 com adequada ressuscitação líquida, é associada à diminuição da taxa de ISC. O mecanismo presumido é a maior disponibilidade de oxigênio para que os leucócitos matem as bactérias presentes na ferida, no momento da operação. O aquecimento pré-operatório também se mostrou útil, em dois recentes ensaios controlados, para reduzir taxas de ISC. Outros estudos têm constatado que o aumento da temperatura em 4°C resulta no aumento da perfusão e da liberação de oxigênio para a incisão. Finalmente, em pacientes graves uma agressiva insulinoterapia perioperatória, com o uso de gotejamento de insulina para manter níveis de glicose entre 80 e 110 mg/dL, foi associada à diminuição da mortalidade nesse tipo de paciente. Outros estudos com pacientes submetidos a cirúrgicas cardíacas e gastrointestinais têm demonstrado aumento da taxa de ISC quando níveis de glicose perioperatória no sangue excedem 200 mg/dL, sejam os pacientes diabéticos ou não.[6-13]

Prevenção Baseada no Sistema

A necessidade de utilização eficiente dos recursos e contenção de gastos, assim como a nova era de gerenciamento de saúde e garantia de qualidade, tem despertado novo interesse na prevenção da ISC. Recentemente, resultados de estratégias preventivas têm sido estudados, demonstrando estar bem abaixo dos padrões ideais. O exemplo mais ilustrativo tem sido o uso de antibióticos profiláticos. O Projeto de Prevenção de Infecção Cirúrgica (PPIC) nos EUA – um empreendimento nacional conduzido pelo Centro para Medicare e Serviços Medicaid (CMS) para atingir taxas mais baixas de ISC – revelou que em mais de 32.000 procedimentos cirúrgicos realizados em diferentes centros dos Estados Unidos somente 55,7% dos pacientes receberam antibiótico profilático dentro de 1 hora do momento da incisão. Uma comissão (a comissão PPIC) foi criada para maximizar a distribuição das estratégias preventivas através de mudanças educacionais e relacionadas ao sistema, entre outras. O projeto foi realizado no decorrer de um período de 12 meses em mais de 50 hospitais americanos, e o momento da profilaxia antibiótica, assim como outras medidas, melhorou de forma significativa, alcançando uma redução próxima de 27% das ISC. Este constitui um bom exemplo do atual obstáculo relacionado ao sistema no controle da ISC e um método para superar o problema, e um dos muitos outros modelos a seguir como parte da estratégia para diminuir a incidência de ISC.[17,31,32] O CMS recentemente começou a modificar e realizar os pagamentos na dependência de relatórios dos hospitais sobre o sucesso nesta e em outras medidas preventivas.

É responsabilidade do cirurgião moderno, como o líder do sistema de prestação de tratamento operatório, implementar todas as medidas conhecidas e comprovadas que reduzam a incidência de ISC. O sistema de vigilância de infecção de ferida tem provado ser uma importante providência no controle das taxas de ISC, e possivelmente isso é alcançado pela conscientização permanente e contínua do cirurgião e da equipe cirúrgica sobre o risco e as medidas que podem ser utilizadas a fim de evitar essa complicação comum.[33-35] A vigilância da ISC inclui a determinação para cada ISC se todas as medidas preventivas estabelecidas foram seguidas para aquele paciente e procedimento. Caso contrário, a ISC pode ser classificada como *potencialmente evitável*. Se todas as medidas preventivas apropriadas foram seguidas, a ISC é *aparentemente inevitável*. O objetivo da prática cirúrgica e da vigilância é não ter ISC potencialmente evitável. À medida que o conhecimento relativo à prevenção da ISC aumenta, a definição de potencialmente evitável pode ser ampliada.[36]

Tratamento

O tratamento da ISC obedece aos princípios padronizados para todas as infecções cirúrgicas, como será explicado a seguir. Geralmente, o princípio básico do tratamento é o controle do foco de origem ou drenagem da área infectada. Para ISC superficial isso implica a abertura da ferida ao nível da pele e subcutâneo e limpeza da ferida, com trocas de curativos duas a três vezes por dia. Ocasionalmente, desbridamento cirúrgico é necessário para permitir a cicatrização da ferida aberta. Uma vez que a infecção esteja controlada, equipamentos de sucção podem também ser utilizados para minimizar o desconforto das frequentes trocas de curativo e, possivelmente, acelerar a cicatrização da ferida. Para ISC relacionada a órgãos/procedimentos, o controle do foco de infecção pode geralmente ser obtido por drenagem percutânea. É imperativo assegurar que a infecção está bem controlada com drenagem percutânea; se compromete uma área mais extensa de uma cavidade (*i.e.*, peritonite difusa, mediastinite), a drenagem cirúrgica é recomendada e poderia incluir reparo de alguma causa anatômica da infecção (p. ex., fístula de anastomose), se presente. O uso de antibióticos não é o padrão para tratamento da ISC incisional. Eles são recomendados somente como terapia adjuvante quando ocorre celulite adjacente ou quando se trata ISC profunda (relacionada a órgão/procedimento).

INFECÇÕES CIRÚRGICAS ESPECÍFICAS

Infecções cirúrgicas são aquelas que ocorrem como resultado de um procedimento cirúrgico, ou aquelas que requerem intervenção cirúrgica como parte do seu tratamento. Elas são caracterizadas por uma ruptura de mecanismos de defesa mecânicos/anatômicos (barreiras) e são associadas ao aumento da morbidade, à mortalidade significativa e ao aumento dos custos do tratamento.[37]

Algumas generalizações podem ser feitas considerando diferenças típicas entre infecções cirúrgicas e clínicas. Em infecções clínicas comuns adquiridas na comunidade, como pneumonias primárias, as defesas gerais do hospedeiro estão usualmente intactas. Algumas exceções às defesas intactas do hospedeiro ocorrem em pacientes submetidos a tratamento sistêmico de neoplasia maligna ou rejeição a transplante e em pacientes com infecção causada por HIV. A maioria das infecções cirúrgicas, por outro lado, resulta do dano às defesas do hospedeiro, em especial lesão à barreira epitelial que normalmente protege o meio ambiente interno estéril das bactérias endógenas e exó-

genas. Defeitos imunológicos podem ser adquiridos, através de trauma (acidental ou cirúrgico) ou tumor. Os defeitos das defesas não mecânicas do hospedeiro são globais, causados por deficiência nutricional e/ou efeitos sistêmicos do trauma.

Os patógenos encontrados em infecções clínicas são geralmente únicos e aeróbios. Eles se originaram de fontes exógenas ou estão presentes apenas em uma minoria de hospedeiros assintomáticos normais. Tipicamente, possuem propriedades de virulência que lhes permite invadir e infectar, apesar de uma barreira epitelial intacta. Os exemplos incluem os estreptococos β-hemolíticos, *S. pneumoniae, Shigella, Salmonella* e *Vibrio cholerae*. Os patógenos que causam infecções cirúrgicas, por outro lado, são frequentemente mistos, envolvendo aeróbios e anaeróbios, e são geralmente originários da própria flora endógena do paciente. Esses patógenos são oportunistas, com frequência dependendo de um defeito epitelial adquirido para causar infecção.

O princípio básico para tratar infecções cirúrgicas é o *controle da fonte*, isto é, drenagem da infecção e/ou correção da causa da infecção. Formas típicas de controle da fonte incluem a drenagem de um abscesso, ressecção ou desbridamento de tecido desvitalizado, derivação intestinal, desobstrução e fechamento de uma perfuração. A antibioticoterapia de uma infecção cirúrgica sem essa solução mecânica não acabará com a infecção. O aspecto mais importante da abordagem inicial de uma infecção cirúrgica é o reconhecimento de que uma intervenção cirúrgica é necessária. A antibioticoterapia e o suporte sistêmico são apenas terapias adjuvantes que ajudarão o paciente a superar a agressão infecciosa, a partir do momento que o foco infeccioso foi controlado satisfatoriamente.

Infecções Não Necrotizantes de Partes Moles

A distinção entre infecções cirúrgicas e clínicas em tecidos superficiais depende do reconhecimento de tecido desvitalizado ou pus, ou ambos, em infecções cirúrgicas. O exemplo mais óbvio de infecção cirúrgica é um abscesso subcutâneo, um processo infeccioso caracterizado por um centro necrótico sem suprimento sanguíneo e composto de restos de tecidos locais, leucócitos moribundos ou mortos, componentes do sangue e do plasma e bactérias. Essa porção central semilíquida (pus) é circundada por uma zona vascularizada de tecido inflamado. Um abscesso não se resolverá a menos que o pus seja drenado e evacuado. Ele é reconhecido clinicamente como um inchaço localizado, com sinais de inflamação e elevada sensibilidade. Um abscesso deve ser distinguido da celulite, que é uma infecção de partes moles, com suprimento de sangue e tecido intactos, caracterizado por resposta inflamatória aguda, com pequena congestão dos vasos e estase, aumento da permeabilidade endotelial, com edema intersticial e infiltração de leucócitos polimorfonucleares; é tipicamente localizada em um plano mais superficial. A celulite se resolve com antibioticoterapia apropriada, se o tratamento for iniciado antes que ocorra a morte do tecido.

Um abscesso pode ser confundido com celulite, quando a porção necrótica central é localizada profundamente, abaixo das camadas teciduais mais superficiais, e não pode ser prontamente detectado pelo exame físico. Ele pode também estar oculto em localizações anatômicas onde septos fibrosos unem a pele à fáscia, dividindo o tecido subcutâneo em compartimentos que limitam a expressão local da flutuação, com consequente aumento da pressão, causando isquemia e morte tecidual precoce. Exemplos de tais infecções incluem abscessos perirretais, abscessos na mama, carbúnculos na região posterior do pescoço e região superior do dorso, e infecções na falange distal do dedo (panarício).

O conhecimento da anatomia local e da fisiopatologia desses abscessos especiais ajuda a providenciar tratamento otimizado. Um abscesso perirretal é frequentemente associado a uma fístula se comunicando com o ânus, ao nível de uma cripta. O abscesso perirretal deve ser drenado e, se a fístula não for encontrada, o cirurgião deve estar alerta contra essa ocorrência no período pós-operatório. Um panarício deve ser drenado através de incisão lateral, para evitar uma cicatriz dolorosa na zona de pressão da polpa distal. No momento da incisão e drenagem de um panarício, todos os septos fibrosos na polpa infectada devem ser rompidos para curar a infecção.

Abscessos superficiais no tronco, na cabeça e no pescoço são mais comumente causados por *S. aureus*, com frequência associado com estreptococos. Abscessos nas axilas têm geralmente um proeminente componente gram-negativo. Abscessos abaixo da cintura, especialmente no períneo, abrigam muitas vezes uma flora mista de gram-negativos aeróbios e anaeróbios.

As feridas traumáticas, quando fechadas e infectadas, tornam-se uma complicação cirúrgica que precisa ser aberta, drenada e tratada com antibióticos, se associadas à celulite ou a comprometimento sistêmico. Feridas com mais de seis horas, com contaminação significativa (suja, incluindo mordidas humanas e de animais), com presença de tecido necrótico e/ou isquêmico, ferimentos perfurantes, aqueles classificados como ferimentos por arma branca ou causados por projéteis de armas de fogo e aqueles causados por esmagamento ou avulsão não devem ser fechados. Essas feridas, assim como aquelas mais profundas que um centímetro ou causadas por queimaduras ou ulceração causada pelo frio, devem receber profilaxia antitetânica, se a vacinação antitetânica mais recente for anterior a cinco anos. O uso de antibióticos para simples lacerações das extremidades não tem provado reduzir o risco de infecção após o fechamento.

Infecções Necrotizantes de Partes Moles

Infecções necrotizantes de partes moles são menos comuns do que os abscessos subcutâneos e a celulite, mas são condições muito mais sérias, cuja gravidade inicialmente pode não ser reconhecida. A infecção tipicamente acomete o tecido subcutâneo profundo, fáscia superficial ou profunda, músculo ou qualquer combinação entre os três.

Essas infecções são caracterizadas pela ausência de limites precisos ou palpáveis. A falta de limites claros contribui para a gravidade da infecção e para o frequente retardo no reconhecimento de sua natureza cirúrgica. Anatomicamente, essas infecções são caracterizadas por uma camada de tecido necrótico que não é envolvida por reação inflamatória e, por isso, não se manifesta tipicamente como um abscesso, a menos que este seja o fator desencadeante. Além disso, a pele sobre a infecção tem aparência relativamente normal, nos estádios iniciais da infecção, e o grau visível de comprometimento é substancialmente menor do que aquele dos tecidos subjacentes.

Essas infecções têm sido descritas com uma variedade de termos, incluindo *gangrena gasosa* e *fasciite necrotizante*. Um grande número de classificações baseadas na localização anatômica, microbiologia e na profundidade da infecção, entre outros, também tem sido descrito. A ampla gama de classificações leva a uma certa confusão no entendimento desta entidade, apesar de o único fator importante a ser determinado é a presença ou ausência de necrose, que requer intervenção cirúrgica. Se existe suspeita, a abordagem diagnóstica e terapêutica de todos os pacientes é a mesma, desse modo tornando os métodos de classificação detalhados ainda menos úteis. Estimulamos a aplicação do termo INPM (Infecção Necrotizante de Partes Moles) para todas as infecções que se incluem nesta categoria.[38-40]

Em estádios avançados da doença, os pacientes habitualmente têm sinal evidente de comprometimento sistêmico e fisiologia séptica. Achados locais incluem partes moles tensas e dolorosas, além de equimoses ou bolhas na pele, ou ambos. A

presença de gás detectado tanto no exame físico (crepitação) ou pela radiografia tem sido reconhecida como um achado grave, que pode estar associado virtualmente a qualquer bactéria, ao contrário da crença comum de sua exclusiva associação com infecção por clostrídeo. A maioria das bactérias, especialmente os bastonetes facultativos gram-negativos, tais como *E. coli*, gera gases insolúveis sempre que forçados a usar um metabolismo anaeróbio. Por isso, a presença de gás numa infecção em partes moles significa metabolismo anaeróbio. Considerando que o tecido humano não sobrevive em meio ambiente anaeróbio, o gás associado à infecção implica a morte do tecido e, portanto, infecção cirúrgica. Neste estádio a doença avança rapidamente e deve ser diagnosticada e tratada o mais breve possível; entretanto, a progressão de celulite ou abscesso para infecção necrotizante de partes moles pode levar vários dias, o que pode confundir o quadro clínico e retardar o diagnóstico. Em pacientes com infecção crônica (p. ex., pé diabético), pacientes obesos e aqueles em estádio inicial da doença o diagnóstico de infecção necrotizante não é fácil. Diversas estratégias têm sido propostas a fim de permitir um diagnóstico e desbridamento cirúrgico precoces. Biópsia de congelamento e imagem por tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética podem ser úteis nessa situação.[38-41] Entretanto, estudos de imagem, apesar de sensíveis, não são específicos, e se existe suspeição suficiente para realizar a biópsia a comprovação é geralmente nítida quando a incisão da biópsia é executada.

Wall e colaboradores[42] descreveram a associação de infecção necrotizante de partes moles com leucocitose superior a 15,400/mL^3 juntamente com nível sérico de sódio inferior a 135 mEq/L, e mais recentemente Wong e associados[43] criaram um escore (indicador laboratorial de risco para fasciite necrotizante [LRINEC]) a fim de distinguir infecção necrotizante de infecção não necrotizante a partir das seguintes variáveis: proteína C reativa, leucocitose, hemoglobina, sódio, creatinina e nível de glicose. O uso desse escore pode certamente ajudar a guiar o tratamento dos pacientes com suspeita de infecção necrotizante. Entretanto, sempre que houver dúvida uma incisão sobre a área comprometida, de modo a realizar a exploração do local na SO, é mandatória. Os achados intra-operatórios típicos consistentes com infecção necrotizante de partes moles incluem exsudato turvo, tecidos opacos, vasos trombosados e ausência de limites definidos, permitindo dissecção digital sem resistência através do plano comprometido.

Infecções necrotizantes de partes moles são tipicamente de natureza polimicrobiana. Espécies de estafilococo e estreptococo são organismos causadores relativamente comuns em combinação com anaeróbios. Patógenos da espécie *vibrio* e fungos (mucormicose) também têm sido descritos como causadores de infecção necrotizante. Infecções por clostrídeo merecem menção especial. São tipicamente monomicrobianas, embora possam ser vistas em combinação com outras bactérias. São caracterizadas por infecção e necrose dos músculos (mionecrose) e associadas à significativa piora do prognóstico.[44] As infecções por clostrídeo são mais comuns em pacientes em uso de drogas intravenosas e acompanhadas de leucocitose expressiva. Essas infecções necessitam de debridamento muito eficiente e repetido juntamente com cuidados de suporte em unidade de terapia intensiva (UTI). A Tabela 14-6 lista uma série de diferenças entre as infecções necrotizantes por clostrídeo e não clostridiana. Os organismos mais comuns associados às infecções clostridianas são *Clostridium perfringens, Clostridium novyi e Clostridium septicum*. A única bactéria geralmente relatada como causa isolada de infecções necrotizantes não-clostridianas é o *Streptococcus pyogenes* β-hemolítico. Embora tenha sido popularizado pela mídia como bactéria carnívora e se dissemine rapidamente, seu prognóstico nos últimos anos tem melhorado quando comparado com outras causas mais comuns de infecção necrotizante de partes moles.

O tratamento de infecção necrotizante de partes moles sempre inclui desbridamento, antibióticos de amplo espectro, suporte sistêmico e monitoração. O desbridamento de todo o tecido necrótico deve ser prontamente realizado, com *planejamento* de desbridamento repetido a cada 24 horas ou mais breve, se houver indicação de piora clínica. Amputações extensas podem ser necessárias para se obter controle apropriado do foco ou quando a infecção se dissemina e atinge o membro por inteiro. A escolha dos antibióticos deve incluir agentes com grande atividade contra bastonetes gram-negativos facultativos, cocos gram-positivos e anaeróbios. Uma combinação de associações deve incluir agentes aeróbios e anaeróbios, como demonstrado na Tabela 14-7, assim como cobertura para organismos gram-positivos e gram-negativos. Além disso, se o MRSA for cogitado como um dos patógenos no paciente a ser tratado, um antibiótico que cubra este organismo deve ser adicionado. O tratamento empírico característico inclui um regime antibiótico triplo (penicilina, clindamicina e aminoglicosídeo/quinolona) ou quádruplo (mais vancomicina). Quando iniciado o tratamento antibiótico empírico, é fortemente recomendável o uso de combinações que incluam altas doses de clindamicina. Foi provado que a clindamicina bloqueia a produção de exotoxinas das bactérias, um dos fatores bacterianos principais que perpetuam e levam à disseminação da infecção através dos tecidos. Pode ser instituído regime de antibióticos mais restrito, uma vez que esteja disponível uma cultura definitiva com resultados específicos de sensibilidade. Agentes únicos apropriados incluem imipenem/cilastatina, meropenem, ertapenem tigeciclina e piperacilina/tazobactam.

A mortalidade associada à infecção necrotizante de partes moles tem sido em torno de 16% a 45%. Múltiplos fatores prognósticos têm sido identificados, incluindo a presença de infecção por clostrídeo. Mais recentemente, Anaya e colaboradores criaram um escore para predizer a mortalidade em pacientes com infecção necrotizante no momento do atendimento inicial. Neste estudo relatamos nossa experiência com 350 pacientes com infecção necrotizante de dois centros de referência (dados não publicados). A mortalidade na nossa série foi de 16,6%. A Tabela 14-8 lista as variáveis e os parâmetros para determinar o escore preditivo. Esta ferramenta visa estabelecer quais os pacientes que irão se beneficiar de uma intervenção cirúrgica mais agressiva (amputação precoce), avaliando novas abordagens terapêuticas e selecionando pacientes para estudos futuros.

Infecções Intra-abdominais e Retroperitoneais

A maioria das infecções intra-abdominais graves requer intervenção cirúrgica para sua resolução. Nesse contexto, intervenções incluem drenagens percutâneas de abscessos intra-abdominais. Exceções específicas à indicação de intervenções cirúrgicas incluem pielonefrite, salpingite, abscesso amebiano no fígado, enterite (p. ex., *Shigella, Yersinia*), peritonite bacteriana espontânea, alguns casos de diverticulite e alguns casos de colangite. Entretanto, todas essas *exceções* podem ser presumivelmente diagnosticadas com uma avaliação inicial rápida. Se o diagnóstico de uma dessas exceções não pode ser feito em paciente com febre e dor abdominal, não devem ser dados antibióticos sem um plano que leve a uma operação ou a outro procedimento de drenagem. A administração de antibióticos nesses casos, antes do diagnóstico, pode mascarar achados subsequentes e atrasar o diagnóstico, além de certamente atrasar o procedimento cirúrgico definitivo. Se o paciente estiver muito doente, não podendo evitar antibioticoterapia, ele também estará muito doente para evitar a intervenção cirúrgica e um diagnóstico e um tratamento definitivo.

Tabela 14-6 Comparação de Infecções Clostridianas e Não Clostridianas

	MIONECROSE CLOSTRIDIANA	INFECÇÕES NÃO CLOSTRIDIANAS NECROTIZANTES
Eritema	Usualmente ausente	Presente, geralmente discreto
Inchaço/edema	Brando a moderado	Moderado a grave
Exsudato	Fino	"Turvo" a purulento
Leucócitos	Usualmente ausentes	Presentes
Bactérias	BGP ± outras	Flora mista ± BGP Apenas CGP
Sinais tardios	Hipoestesia Descoloração brônzea Bolhas hemorrágicas Gangrena dérmica Crepitação	Hipoestesia Equimoses Bolhas Gangrena dérmica ± Crepitação
Comprometimento profundo	Músculo > pele	Tecido subcutâneo ± fáscia ± muscular (incomum) > pele
Histologia	Inflamação mínima Necrose muscular	Inflamação aguda Microabscessos Músculos viáveis
Fisiologia	Instalação rápida de taquicardia, hipotensão, déficit de volume, ± hemólise intravascular	Taquicardia, hipotensão e déficit de volume variáveis a mínimos
Tratamento		
Geral	Reanimação cardiopulmonar vigorosa	Reanimação cardiopulmonar vigorosa
Antibióticos	Penicilina G e antibiótico de amplo espectro Clindamicina pode ser útil para inibir produção de toxina	Cefalosporina de terceira geração ou fluoroquinolona e agente antianaeróbio Clindamicina pode ser útil para inibir produção de toxina
O_2 hiperbárico	Se não retardar outro tratamento	Não
Operação	Remoção radical do tecido infectado; amputação de extremidade é frequentemente necessária	Desbridamento e exposição; ressecção geralmente econômica; geralmente não necessita de amputação
Antitoxina	Não	Não

BGP, Bacilos gram-positivos; CGP, cocos gram-positivos.
Adaptada de Dellinger EP: Crepitus and gangrene. In Platt R, Kass EH (eds): Current Therapy in Infectious Diseases, 3rd ed, Philadelphia, BC Decker, 1990. Reproduzido com autorização de B. C. Decker, Inc.

Apesar dos modernos antibióticos e do cuidado intensivo, a mortalidade de infecções graves intra-abdominais ou retroperitoneais permanece alta (5% a 50%) e a morbidade é elevada. A resposta sistêmica à infecção intra-abdominal ou retroperitoneal é acompanhada por sequestro de líquido similar àquele visto em pacientes com grandes queimaduras. Febre, taquicardia e hipotensão são comuns, e uma intensa resposta hipermetabólica e catabólica é universal. Se uma operação corretiva e antibióticos eficazes não são empregados prontamente, a sequência de eventos denominada *síndrome da disfunção de múltiplos órgãos* pode se instalar e resultar em morte do paciente, mesmo após o foco primário da infecção ter sido controlado. Independentemente da escolha inicial do antibiótico e do procedimento cirúrgico, poderá haver necessidade de mudança do antibiótico, além de uma reoperação. O médico responsável por um paciente com infecção intra-abdominal deve estar alerta a essas possibilidades e se preocupar em acompanhar e reexaminar o paciente, além de examinar as suscetibilidades antimicrobianas dos patógenos recuperados nas culturas, para que essa decisão possa ser feita no tempo mais curto possível.

O resultado é melhorado por diagnóstico e tratamento precoces. O risco de morte e de complicações aumenta com idade avançada, doenças graves preexistentes e desnutrição.[45] O risco de morte ou falha no controle da fonte abdominal da infecção é também relacionado ao equilíbrio homeostático normal do paciente na época do diagnóstico e início da terapia definitiva. Esse equilíbrio pode ser medido por escalas elaboradas para quantificar o número de achados de exame físico e exames laboratoriais anormais. Uma das escalas mais usadas é a Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE). Quanto maior o escore, mais achados e exames abdominais anormais estão presentes, e maior o risco de morte.[46]

Quando uma infecção intra-abdominal é diagnosticada, o tratamento inicial consiste em suporte cardiorrespiratório, antibioticoterapia e intervenção cirúrgica. Na maioria dos casos as bactérias responsáveis não são conhecidas por pelo menos 24 horas, e a informação sobre a suscetibilidade das mesmas não está disponível até 48 a 72 horas após as culturas serem obtidas durante o procedimento cirúrgico. Pelo fato de a maioria das infecções intra-abdominais revelar de três a cinco diferentes patógenos aeróbios e anaeróbios, uma antibioticoterapia específica não é possível inicialmente e a escolha deve ser, a princípio, empírica, planejada para cobrir uma gama de possíveis organismos. Nos últimos anos, numerosos antibióticos novos têm ampliado as escolhas disponíveis. Para infecções adquiridas na comunidade, com pequena probabilidade de bastonetes gram-negativos resistentes, e para um paciente não gravemente doente a terapia empírica pode ser iniciada com cefoxitina, cefotetan, ticarcilina/clavulanato, ertapenem ou ampicilina/sul-

Tabela 14-7 Antibióticos com Atividade Predominantemente Aeróbia e Anaeróbia de Amplo Espectro

COBERTURA AERÓBIA	COBERTURA ANAERÓBIA
Gentamicina	Penicilina com um inibidor de β-lactamase
Tobramicina	Clindamicina
Amicacina	Metronidazol*
Netilmicina	Cloranfenicol
Cefotaxima	
Ceftizoxima	
Ceftriaxona	
Ceftazidima	
Cefepima	
Aztreonam*	
Ciprofloxacina	
Ofloxacina	
Levofloxacina	

*Não usar apenas aztreonam com metronidazol.

Tabela 14-8 Escore Prognóstico para Predizer a Mortalidade de Pacientes com Infecção Necrotizante de Partes Moles no Momento do Primeiro Atendimento

VARIÁVEIS (NA ADMISSÃO)		Nº DE PONTOS
Frequência cardíaca > 110 bpm		1
Temperatura < 36°C		1
Creatinina > 1,5 mg/dL		1
Idade > 50 anos		3
Leucócitos > 40.000		3
Hematócrito > 50		3
CATEGORIA DE GRUPO	**Nº DE PONTOS**	**RISCO DE MORTALIDADE**
1	0-2	6%
2	3-5	24%
3	≥ 6	88%

De Anaya DA, Bulger EM, Kwon YS, et al: Predicting mortality in necrotizing soft tissue infection: A clinical score. Trabalho apresentado no 25th Annual Meeting of the Surgical Infection Society e no 2nd Joint Meeting with Surgical Infection Society – Europa, Maio 5-7, 2005, Miami.

bactam. Para pacientes mais graves, ou em um paciente que esteve internado no hospital ou foi recentemente tratado com antibióticos, é necessário um maior espectro antimicrobiano. Imipenem, meropenem, piperacilina/tazobactam ou uma combinação sugerida na Tabela 14-7 são úteis; tomando um antibiótico da coluna anaeróbia e um da coluna aeróbia (veja adiante a discussão de antibióticos específicos).[47,48]

Intervenção Cirúrgica

O objetivo da intervenção cirúrgica em pacientes com infecção intra-abdominal é controlar o foco infeccioso, corrigindo problemas anatômicos subjacentes que causaram a infecção ou perpetuaram-na. A causa da peritonite deve ser corrigida. Devem ser removidos materiais estranhos na cavidade peritoneal que inibem a função dos leucócitos e promovem o crescimento bacteriano (fezes, alimentos, bile, muco, sangue). Grandes depósitos de fibrina que englobam as bactérias, permitindo assim seu crescimento e dificultam a fagocitose, devem ser removidos.[49,50]

Um abscesso intra-abdominal ou retroperitoneal requer drenagem. A tomografia computadorizada propicia a localização precisa de abscessos intra-abdominais, permitindo que abscessos selecionados sejam drenados percutaneamente, sob orientação radiológica ou ultrassônica. Se o abscesso é único e a via de drenagem é retilínea, sem atravessar o intestino, pode ser drenado percutaneamente. Essa drenagem é realizada através de punção com agulha, com aspiração de pequena amostra de pus para confirmar a localização e o diagnóstico. Subsequentemente, um fio-guia é passado através da agulha, que é então removida. O fio-guia permite a dilatação do trajeto, seguido da inserção de um cateter de drenagem. O progresso do fechamento do abscesso pode ser acompanhado por radiografias simples, após a injeção de contraste ou repetição de tomografia. Se a drenagem percutânea não é bem-sucedida pode ser necessária uma operação aberta.[51]

Se um paciente tem múltiplos abscessos, ou abscessos associados à doença subjacente que requerem correção cirúrgica, ou se não há uma rota percutânea segura ao abscesso, então pode ser necessária uma drenagem cirúrgica. Um abscesso único na posição subfrênica, ou sub-hepática, pode ser drenado por uma abordagem extraperitoneal subcostal, ou posterior sob a 12ª costela, o que propicia uma drenagem aberta sem expor toda a cavidade peritoneal ao conteúdo do abscesso. Do mesmo modo, a maioria dos abscessos retroperitoneais deve ser drenada por uma abordagem retroperitoneal. Entretanto, a maioria dos abscessos pancreáticos, os quais na realidade consistem mais frequentemente em tecidos necróticos peripancreáticos retroperitoneais difusamente infectados, requer operação transabdominal e desbridamento. Dados recentes demonstram que muitos casos de pancreatite necrotizante podem ser desbridados e drenados usando-se técnicas minimamente invasivas auxiliadas por laparoscopia. Um abscesso pélvico pode ser acessível à drenagem transretal ou transvaginal.

Infecções Relacionadas a Dispositivos Protéticos

Com a crescente possibilidade de substituir partes do corpo, também tem crescido o potencial de complicações infecciosas associadas a esse tipo de procedimento. Algumas das mais significativas complicações associadas a próteses vasculares, válvulas cardíacas, marca-passos e próteses articulares são causadas por infecções no sítio da implantação. A presença de material estranho (o dispositivo protético) prejudica as defesas locais do hospedeiro, especialmente a função dos leucócitos polimorfonucleares, e permite a certas bactérias com fatores de virulência específicos (*Staphylococcus epidermidis*) aderirem a superfícies estranhas, colonizando e causando infecções. Portanto, a maioria dessas infecções é resistente e impõe a remoção do dispositivo protético. A morbidade e a mortalidade associadas à infecção são altas. Alguns sucessos podem ser obtidos por antibioticoterapia intensiva, remoção do dispositivo infectado, sob cobertura antibiótica, e recolocação de um novo dispositivo não infectado, seguida de tratamento antibiótico prolongado. Essa abordagem é justificável quando o dispositivo é vital, como no caso de uma válvula cardíaca, ou previne grave incapacitação, como no caso de uma prótese articular.

Infecções Não Cirúrgicas em Pacientes Cirúrgicos

Pacientes no pós-operatório correm maior risco de adquirir uma variedade de infecções hospitalares não cirúrgicas, a mais comum dessas é a infecção do trato urinário (ITU). Qualquer paciente que tenha ficado com um cateter urinário tem risco aumentado de adquirir uma ITU. Apesar da evolução benigna da maioria das ITUs, a ocorrência em paciente cirúrgico é associada ao aumento de três vezes dos casos de morte ocorridos durante a hospitalização. A maior prevenção é usar cateteres urinários sele-

tivamente, para indicações específicas e de curta duração, além de empregar técnicas estritas de drenagem fechada.

As infecções do trato respiratório são a terceira causa mais comum de infecção hospitalar em pacientes cirúrgicos (depois de ISCs e ITUs) e a principal causa de morte devida a infecções hospitalares. O diagnóstico, geralmente, é evidente em pacientes que estão respirando espontaneamente. Entretanto, no paciente que está entubado e sendo ventilado, por causa de síndrome da angústia respiratória do adulto, o diagnóstico pode ser extremamente difícil. Pacientes com essa síndrome, comumente, têm achados anormais nas radiografias torácicas, valores anormais dos gases sanguíneos, temperatura elevada e leucocitose, até mesmo na ausência de infecção. Tanto o diagnóstico falso-positivo quanto o falso-negativo de pneumonia são comuns. Novos infiltrados nas radiografias de tórax e sinais de infecção constituem uma boa indicação para lavagem broncoalveolar, um método que tem sido usado para diagnosticar e identificar bactérias que causam pneumonia associada ao uso de ventiladores; e tem provado minimizar o uso indiscriminado de antibióticos, apresentando maior especificidade do que métodos anteriores. Medidas preventivas para reduzir o risco de pneumonia pós-operatória em pacientes entubados incluem elevação da cabeceira do leito e protocolos específicos para o desmame ventilatório.

Como parte da pesquisa da causa da febre em pacientes cirúrgicos, deve sempre ser considerado o uso de cateteres venosos centrais utilizados para monitorização e tratamento. A sepse associada ao cateter é diagnosticada quando um organismo é isolado das culturas do sangue e de um segmento do cateter em questão, sem outra fonte de septicemia e com dados clínicos consistentes com sepse. A infecção do sítio do cateter é definida com a presença de eritema, calor, dor e/ou pus no local da inserção do cateter. Ambos requerem remoção do cateter, e se novo cateter é necessário deve ser realizada nova punção. O tratamento adicional geralmente depende do microrganismo isolado. A inserção de cateteres deve ser feita seguindo-se técnicas assépticas e antissépticas padronizadas, incluindo campos grandes, avental e luvas. A melhor maneira de minimizar essas infecções continua sendo evitar a inserção desnecessária de cateteres e removê-los uma vez que não exista mais indicação. A troca rotineira de cateteres não tem provado reduzir as taxas de infecção.

Outros tipos de infecções hospitalares que podem aparecer em pacientes cirúrgicos incluem sinusite e meningite. Estas não são tão frequentes, mas devem sempre ser consideradas, particularmente em pacientes de alto risco.

Febre Pós-operatória

Aproximadamente 2% de todas laparotomias primárias são seguidas por uma operação não planejada para controle de infecção intra-abdominal, e aproximadamente 50% de todas as infecções intra-abdominais graves são pós-operatórias. Infecções de ferida são mais comuns, porém menos graves. Febre pós-operatória ocorre mais frequentemente e pode ser fonte de preocupação para o paciente e para o médico. Febre é associada à infecção, e a prescrição empírica de antibiótico é uma resposta comum à febre. Entretanto, a maioria dos pacientes febris no pós-operatório não apresenta infecção, e de fato uma proporção significativa de pacientes infectados pode não estar febril, dependendo da definição de *febre*. Pelo fato de a febre ser comum na ausência de infecção, é importante considerar causas de febre pós-operatória diferentes de infecção e fazer um diagnóstico presumível, antes de instituir tratamento antibiótico.[52]

As causas não cirúrgicas mais comuns de infecção e febre pós-operatória – ITU, infecção do trato respiratório e infecção intravenosa associada ao cateter – são todas prontamente diagnosticadas. As outras causas importantes de infecções e febre pós-operatórias – infecções da ferida e infecção intra-abdominal – requerem tratamento cirúrgico e não são apropriadamente manejadas com antibióticos sem tratamento operatório. A melhor maneira para detecção dessas infecções e determinação da sua localização continua sendo a história do paciente e o exame físico, obtidos por um médico cuidadoso. O médico que pode compreender melhor a história no pós-operatório é o cirurgião do paciente. O auxílio de exames de laboratório e de imagem, incluindo contagem de leucócitos, hemoculturas e tomografia computadorizada, pode complementar o exame físico. A febre nos três primeiros dias após a operação provavelmente tem uma causa não infecciosa. Entretanto, quando a febre se inicia ou continua por cinco dias ou mais após a operação a incidência de ISCs supera a incidência de febres não diagnosticadas. Nem o prolongamento do uso perioperatório de antibióticos profiláticos, nem o início de uma antibioticoterapia empírica são indicados sem diagnóstico clínico presumido e um plano para intervenção cirúrgica, quando necessária.

Apenas duas causas infecciosas importantes de febre podem se manifestar nas primeiras 36 horas após uma laparotomia. Ambas podem ser diagnosticadas prontamente se forem suspeitadas no exame físico. A primeira é uma lesão intestinal com fístula intraperitoneal, caracterizada por grandes alterações hemodinâmicas – primeiro taquicardia e depois hipotensão e diminuição do débito urinário. A necessidade de reposição volêmica é grande e o exame físico revela dor abdominal difusa. A outra causa de febre e infecção é uma infecção invasiva de partes moles, originada na ferida, causada por estreptococos β-hemolítico ou por espécies clostridianas (mais comumente *C. perfringens*). Esse evento é diagnosticado pela inspeção da ferida e coloração pelo Gram do fluido da ferida, que mostre cocos gram-positivos ou bastonetes gram-positivos. Os leucócitos geralmente estão presentes em infecções estreptocócicas, mas normalmente estão ausentes em infecções clostridianas. Uma causa rara de infecção nas primeiras 48 horas após a operação é a síndrome do choque tóxico da ferida. Isso ocorre quando certas espécies de *S. aureus* produtoras de toxina crescem na ferida. Menos que 1% de todos os casos de choque tóxico reportados ao CCD foi de feridas, e metade deles surgiu dentro de 48 horas após a operação. Os sintomas iniciais incluem febre, diarreia, vômito, eritrodermia e hipotensão. A descamação aparece mais tarde. Evidências clínicas de infecção na ferida frequentemente são mínimas ou estão ausentes. A drenagem da ferida e o uso de antibióticos são recomendados, mas o melhor tratamento ainda não é conhecido. A administração de clindamicina pode ser útil na inibição de produção de exotoxina.

PATÓGENOS EM INFECÇÕES CIRÚRGICAS

Esta discussão dos patógenos comumente responsáveis por infecções cirúrgicas não pretende ser uma revisão completa. Apenas procura destacar algumas distinções amplas e classificações que ajudam a organizar o vasto repertório de dados a respeito da flora bacteriana usual de diferentes infecções cirúrgicas e o padrão de suscetibilidade desses patógenos aos antibióticos. Bactérias importantes presentes em infecções cirúrgicas são geralmente divididas em bactérias aeróbias e facultativas e bactérias anaeróbias; em bactérias gram-positivas e gram-negativas; em bacilos (bastonetes) e cocos.

É importante reconhecer que a maioria das infecções presentes em pacientes cirúrgicos é causada por bactérias endógenas. Bactérias específicas são encontradas em partes específicas do corpo, e as áreas anatômicas expostas durante um procedimento cirúrgico são geralmente a fonte de microrganismos que causam

infecção. É útil conhecer a flora microbiana normal do corpo, pois isso ajuda a direcionar os antibióticos profiláticos, o início de uma terapia empírica inteligente e a suspeita da origem de uma fonte desconhecida de infecção em pacientes com hemoculturas positivas.

Também é útil estar familiarizado com as diferentes classificações de bactérias, devido ao fato de que pode levar até 72 horas para que o resultado da cultura identifique uma bactéria específica; entretanto, a coloração pelo Gram e os testes bioquímicos podem ajudar em um direcionamento mais precoce, em relação ao grupo de bactérias responsável pela infecção (Figs. 14-1 e 14-2).

Cocos Gram-positivos

Os cocos gram-positivos de importância para os cirurgiões são os estafilococos e estreptococos. Os estafilococos são divididos em cepas coagulase-positivas e coagulase-negativas. Os *S. aureus* são estafilococos coagulase-positiva, e são os patógenos mais comuns associados a infecções em feridas e incisões não sujeitas à contaminação endógena. Estafilococos coagulase-positiva devem ser presumidos como resistentes à penicilina e requerem tratamento por antibiótico resistente à penicilinase. O uso amplo de antibióticos β-lactâmicos resistentes à penicilinase no passado estimulou a seleção de MRSA. Esses organismos não parecem ter maior patogenicidade intrínseca do que aquela de outros estafilococos, mas são mais difíceis de tratar por causa da sua resistência ao antibiótico. A prevalência de MRSA varia consideravelmente com a região geográfica, mas tem aumentado nas duas últimas décadas. Inicialmente, MRSA ocorria apenas em pacientes hospitalizados, mas agora é visto em um número crescente de infecções adquiridas na comunidade. A incidência de MRSA é maior em pacientes que estiveram em tratamento a longo prazo, previamente hospitalizados ou tratados com antibióticos e aqueles com diabetes ou em diálise. Esses organismos são especialmente comuns em casos de endocardite associada ao uso de drogas intravenosas. MRSA deve ser tratado com vancomicina, quinupristina/dalfopristina, daptomicina ou linezolida. Nos últimos anos, tem-se visto o aparecimento de cepas de *S. aureus* com suscetibilidade menor à vancomicina e, mais recentemente, cepas de *S. aureus* com alto nível de resistência à vancomicina. Se a história de outros patógenos e agentes antimicrobianos se repetir, o número de cepas resistentes crescerá no futuro.

Durante muitos anos, estafilococos coagulase-negativa foram considerados contaminantes e a flora da pele incapaz de causar doenças graves. Entretanto, em determinadas circunstâncias os estafilococos coagulase-negativa podem causar graves doenças, isso é mais comum em pacientes comprometidos por trauma, grande operação ou doença metabólica e naqueles com próteses vasculares. Os estafilococos coagulase-negativa são os organismos mais comumente encontrados na bacteremia hospitalar e são frequentemente associados a infecções clinicamente significativas de dispositivos intravasculares. Os estafilococos coagulase-negativa são também encontrados em endocardite, infecções de próteses articulares, infecções de enxertos vasculares e mediastinite pós-cirúrgica. A maioria dos estafilococos coagulase-negativa é resistente à meticilina. Embora a maioria das infecções associadas a dispositivos intravasculares seja curada simplesmente com a remoção do dispositivo, se a antibioticoterapia empírica é indicada, vancomicina, quinupristina/dalfopristina daptomicina ou linezolida são as mais adequadas.

As espécies estreptocócicas incluem estreptococos β-hemolíticos (especialmente do grupo A ou *S. pyogenes*), *S. pneumoniae* e outros estreptococos α-hemolíticos. Essas espécies inicialmente eram uniformemente sensíveis à penicilina G e a quase todos os outros antibióticos β-lactâmicos. Os *S. pneumoniae* resistentes à penicilina são agora encontrados na maioria das comunidades urbanas. Os estreptococos β-hemolíticos sozinhos, embora não comumente identificados em feridas de partes moles, podem causar infecções letais. O *S. pneumoniae* é uma causa comum

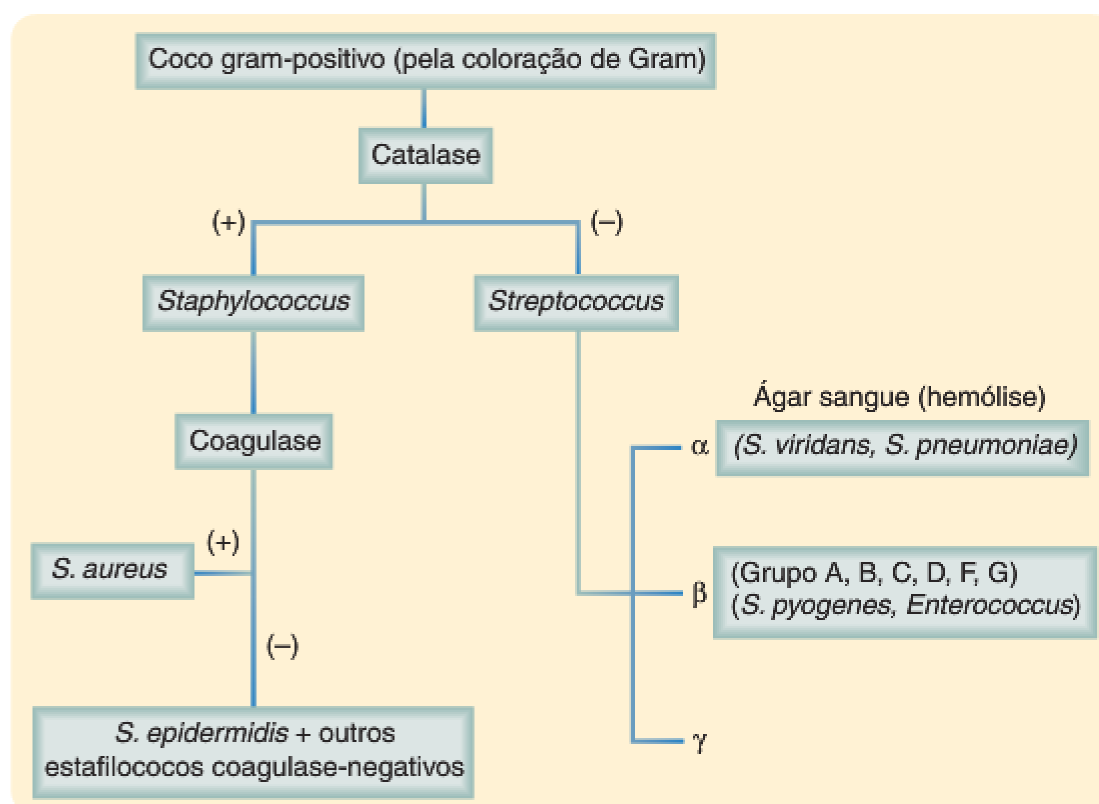


Figura 14-1 Testes bioquímicos utilizados para identificar patógenos específicos entre os cocos Gram-positivos.

de pneumonias adquiridas na comunidade, mas é um patógeno menos comum em pacientes cirúrgicos hospitalizados. Os outros estreptococos α-hemolíticos ou *estreptococos viridans* raramente são patógenos significativos em processos cirúrgicos. Eles são comumente encontrados nas membranas mucosas e na pele, e podem ser identificados na cavidade peritoneal após perfurações da parte superior do trato gastrointestinal, mas quase nunca são encontrados como a única causa de infecções cirúrgicas significativas.

O significado preciso dos enterococos (estreptococos grupo D) em infecções cirúrgicas é controverso. Os enterococos são comumente identificados como parte da flora mista em infecções intra-abdominais. É raro identificar enterococos como únicos causadores de uma infecção cirúrgica. Em modelos animais de infecção os enterococos podem claramente aumentar a virulência de outras bactérias. A bacteremia enterocócica em associação com uma infecção cirúrgica está associada a grave prognóstico. A ocorrência da bacteremia provavelmente sinaliza um profundo comprometimento das defesas do hospedeiro. Os enterococos causam doenças significativas no trato urinário e no trato biliar, e são uma causa de endocardite bacteriana subaguda, provavelmente, contribuem para morbidade e mortalidade de infecções intra-abdominais, em pacientes de alto risco com doenças graves ou com doenças prolongadas que diminuem as defesas do hospedeiro. Em recente pesquisa com pacientes com infecção intra-abdominal encontrou-se taxa significativamente mais elevada de falhas no tratamento naqueles pacientes que tinham enterococos isolados inicialmente. O estímulo para discussão do significado patogênico dos enterococos deriva da relativa resistência dessas espécies à antibioticoterapia. Nenhum antibiótico isolado é confiavelmente eficaz para erradicar infecções profundas ou bacteremia. A mais eficaz combinação no tratamento de infecções enterocócicas é gentamicina com ampicilina (ou outra penicilina de geração avançada) ou vancomicina. Entretanto, enterococos resistentes a todos os antibióticos conhecidos, incluindo gentamicina e vancomicina (ERV – enterococos resistentes à vancomicina), têm sido isolados em números crescentes na maioria dos grandes centros médicos dos Estados Unidos. O isolamento de ERV é especialmente comum e está associado a grave prognóstico, em pacientes com o fígado transplantado. Entre 1989 e 1993 a incidência de ERV relatada ao CCD aumentou 26 vezes, enquanto a incidência em centros de terapia intensiva (CTIs) aumentou 34 vezes. A incidência de infecções ERV e colonização em pacientes hospitalizados está aumentada após terapia com cefalosporinas da terceira geração e vancomicina.

Bacilos Gram-negativos Aeróbios e Facultativos

Uma grande variedade de bacilos gram-negativos está associada às infecções cirúrgicas. A maioria pertence à família Enterobacteriaceae. São todas bactérias anaeróbias facultativas, e incluem os familiares gêneros *Escherichia*, *Proteus* e *Klebsiella*. Esses três gêneros (bacilos gram-negativos fáceis) são considerados em conjunto por serem relativamente comuns em infecções cirúrgicas mistas e relativamente sensíveis a uma ampla variedade de antibióticos, especialmente à cefalosporinas de segunda geração. Outros gêneros dentro das Enterobacteriaceae, também comuns em infecções cirúrgicas, são *Enterobacter, Morganella, Providencia* e *Serratia*. Esses gêneros (bacilos gram-negativos *difíceis*) exibem comumente maior resistência antimicrobiana intrínseca. Uma antibioticoterapia empírica direcionada a esses organismos requer cefalosporinas de terceira geração, uma penicilina de amplo espectro, monobactam, carbapenem, quinolona ou aminoglicosídeo. Em muitos locais esses organismos adquiriram enzimas β-lactamases de amplo espectro capazes de inativar mesmo cefalosporinas de terceira geração. Esses organismos são mais comuns em infecções hospitalares e cirúrgicas pós-operatórias. Bacilos gram-negativos identificados em infecções originadas na comunidade, tais como apendicite não complicada ou diverticulite, têm menos probabilidade de apresentar cepas resistentes ao antibiótico.

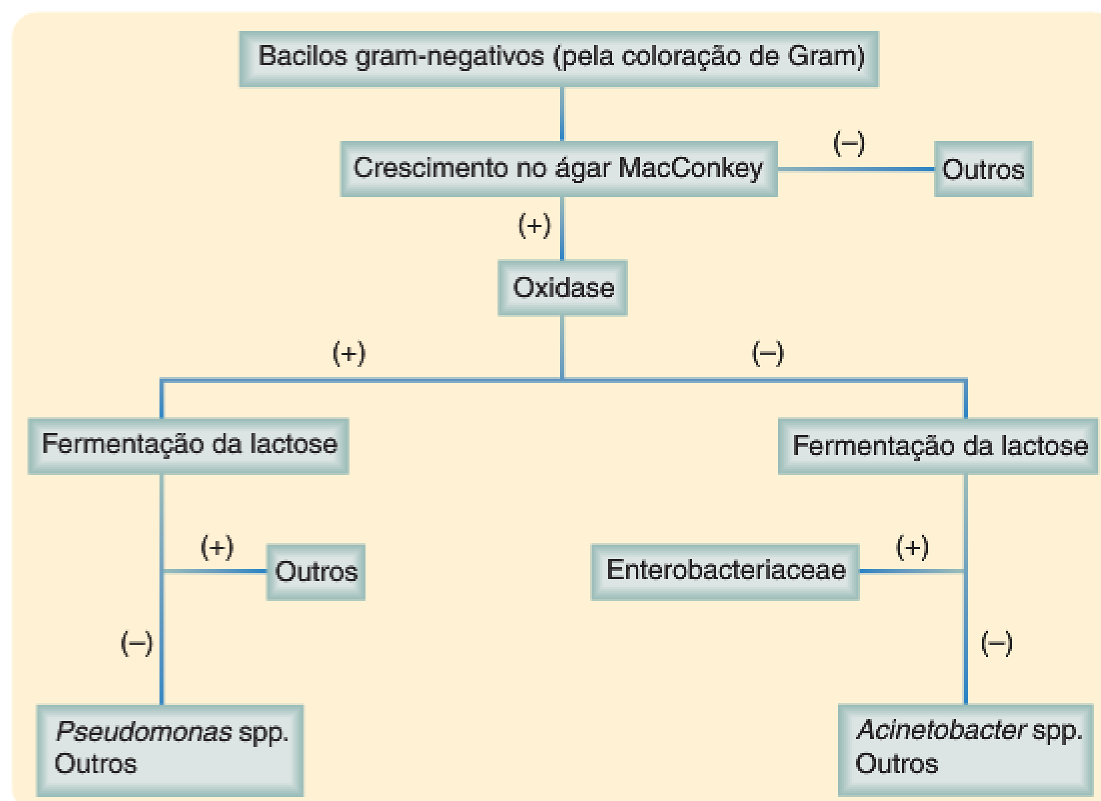


Figura 14-2 Testes bioquímicos utilizados para identificar patógenos específicos entre os bacilos gram-negativos.

Bacilos gram-negativos obrigatoriamente aeróbicos que podem ser encontrados em infecções cirúrgicas são espécies de *Pseudomonas* e *Acinetobacter*. Esses organismos são mais comumente encontrados em pneumonias hospitalares, em pacientes cirúrgicos, mas podem também ser identificados em material proveniente da cavidade peritoneal ou de infecções graves de partes moles. Essas espécies são frequentemente resistentes aos antibióticos e necessitam ser tratadas com antibióticos específicos antipseudomonas, como ceftazidima, cefepima, aztreonam, imipenem/cilastatina, meropenem, ciprofloxacina, uma acilureido-penicilina, ou um aminoglicosídeo. Espécies de *Acinetobacter* são resistentes ao aztreonam. Uma proporção significativa dessas espécies são cepas resistentes até a antibióticos mais eficazes, e os pacientes com tais patógenos são provavelmente mais bem tratados empiricamente com dois antibióticos até os testes *in vitro* de suscetibilidade tornarem-se disponíveis. Mesmo após os dados sobre a suscetibilidade serem conhecidos, pacientes gravemente doentes podem se beneficiar do tratamento com dois agentes eficazes. As bactérias desses gêneros têm tendência a desenvolver resistência aos antibióticos durante o tratamento. Embora o uso de dois agentes provavelmente não reduza esse processo, pode deixar o paciente com pelo menos uma droga eficaz quando isso ocorre. *Stenotrophomonas maltophilia* (previamente *Pseudomonas* ou *Xanthomonas maltophilia*) é uniformemente resistente aos carbapenens (imipenem, meropenem e ertapenem) e é mais comumente encontrada como um organismo selecionado, quando um desses agentes é usado no tratamento empírico de infecções graves.

Anaeróbios

As bactérias anaeróbias são os habitantes mais numerosos do trato gastrointestinal, incluindo a boca. O anaeróbio mais comum isolado de uma infecção cirúrgica é o *Bacteroides fragilis*. O *B. fragilis* e o *Bacteroides thetaiotaomicron* são duas espécies comuns de anaeróbios com significativa resistência a muitos antibióticos β-lactâmicos. Os antibióticos mais eficazes contra essas espécies são metronidazol, clindamicina, cloranfenicol, imipenem, meropenem e ertapenem e as combinações de uma penicilina e um inibidor de β-lactamase (ticarcilina/clavunalato, ampicilina/sulbactam e piperacilina/tazobactam). Outras espécies anaeróbias comumente encontradas em infecções cirúrgicas, mas com padrões menos significativos de resistência aos antibióticos, são os *Bacteroides melaninogenicus* e a maioria dos cocos anaeróbios.

O outro gênero importante de bactérias anaeróbias encontrado em infecções cirúrgicas é o *Clostridium,* anteriormente mencionado na discussão de infecções necrotizantes de partes moles. Embora possam sobreviver por períodos variáveis expostas ao oxigênio, essas bactérias requerem um meio ambiente anaeróbio para crescimento, invasão e elaboração das toxinas que determinam sua virulência nas infecções de partes moles. As espécies de *Clostridium* são compostas de todos os bacilos gram-positivos formadores de esporos. Entretanto, quando presentes em infecções humanas não formam esporos, de modo que o material proveniente de infecções de partes moles, corados pelo Gram, demonstra a existência de bacilos gram-positivos sem esporos. *Clostridium difficile* pertence a essa família, e *Clostridium tetani* é responsável pelo tétano. A prevenção do tétano é realizada apenas através de imunização ativa e passiva, e não através da administração de antibióticos.

As bactérias anaeróbias têm importância especial em relação às infecções cirúrgicas. Essas cepas crescem apenas em locais com baixo potencial de oxirredução, incompatíveis com a sobrevivência de tecidos de mamíferos. Por isso, o achado de anaeróbios em infecções de partes moles e até mesmo no sangue implica seu crescimento e multiplicação num foco de tecido desvitalizado. A fonte predominante de bactérias anaeróbias é o trato gastrointestinal; por isso, uma infecção anaeróbia implica defeito na integridade anatômica do trato gastrointestinal. Todas essas condições (tecido desvitalizado e defeito no trato gastrointestinal) requerem correção cirúrgica, assim como a maioria das infecções anaeróbias (que não os abscessos no pulmão). Certamente, uma bacteremia anaeróbia implica a busca de abscessos ou de uma lesão entérica que requer intervenção cirúrgica.

Fungos

Os fungos não são frequentemente patógenos primários em infecções cirúrgicas profundas. *Candida*, entretanto, têm se tornado um patógeno relativamente frequente em infecções cirúrgicas nos últimos anos. Os dados do NNIS mostram que ela é agora a quarta causa de bacteremia em pacientes hospitalizados, nos Estados Unidos, e outros estudos mostram que pode estar presente como fonte de infecções intra-abdominais em 8% dos casos.

Os patógenos do gênero *Candida* podem ser vistos frequentemente como invasores oportunistas em pacientes com graves infecções cirúrgicas que receberam tratamento com antibióticos de amplo espectro suprimindo sua flora endógena. Essas infecções são evitadas através do uso judicioso de antibióticos sistêmicos de amplo espectro e através de profilaxia com nistatina oral ou cetoconazol, quando é necessária terapia com antibacterianos de amplo espectro. Espécies de *Candida* encontradas em feridas abertas geralmente representam contaminação, não uma verdadeira invasão. O achado de espécies de *Candida* em perfurações de úlceras pépticas em geral também não requer tratamento. Entretanto, a identificação de *Candida* num abscesso intra-abdominal, na urina ou no material expectorado, em um paciente comprometido, pode exigir tratamento. Infecções intra-abdominais por *Candida* são mais comuns em associação com infecções após pancreatite grave.

A terapia de infecções por *Candida* em pacientes com múltiplos sítios colonizados ou em pacientes com abscessos bem drenados antes demandava o uso de anfotericina com uma dose total de 3 a 5 mg/kg, por um período de 10 a 14 dias, com todas as complicações intrínsecas derivadas do uso desse antimicótico nefrotóxico. O fluconazol e os recentemente desenvolvidos triazol e voriconazol têm permitido melhor controle de infecções por *Candida*, com indicações mais liberais de tratamento e com menos efeitos colaterais ou complicações. Uma nova droga é a caspofungina. O fluconazol é geralmente um tratamento adequado para *Candida albicans*. Entretanto, as *Candida krusei*, *Candida glabrata* e, ocasionalmente, *Candida lusitaniae*, que estão se tornando mais frequentes em infecções cirúrgicas, são espécies resistentes ao fluconazol, sendo indicado o uso de voriconazol, caspofungina ou anfotericina para tratamento.

Vírus

Os vírus não causam infecções que requeiram operação para sua resolução, e por isso não serão discutidos em detalhes aqui. Como resultado da imunossupressão para prevenir a rejeição, pacientes transplantados correm um risco significativo de adquirir infecção viral, especialmente por citomegalovírus. As infecções virais de maior relevância, em outros pacientes cirúrgicos, são as de vírus provenientes do sangue e que podem ser transmitidos através de transfusão de sangue: o vírus da hepatite B (VHB), o vírus da hepatite C (VHC) e HIV. A transmissão do VHB e HIV por transfusão não é comum, por causa do uso de testes precisos para seleção de unidades de sangue infectadas. Anteriormente, o VHC foi um dos vírus mais comuns transmitidos por transfusão, mas um novo teste sorológico para VHC

reduziu grandemente o risco. O citomegalovírus também é comumente transmitido por transfusões. Entretanto, outros vírus desconhecidos hoje em dia presentes no sangue serão provavelmente descritos no futuro. Portanto, é uma boa prática médica limitar a transfusão de sangue a circunstâncias em que claramente ela é necessária.

ANTIMICROBIANOS

Esta discussão sobre antibióticos não pretende ser exaustiva. Restringe-se aos antibióticos mais comumente indicados no tratamento de pacientes com infecções cirúrgicas. A Tabela 14-9 lista esses antibióticos com sua meia-vida relativa, mecanismo de ação, importantes toxicidades e espectro antibacteriano geral. Várias referências acessíveis são atualizadas anualmente e propiciam mais informações detalhadas, considerando todos os antibióticos comercialmente disponíveis, incluindo doses e faixa de doses, dados farmacocinéticos, padrões de sensibilidade, incompatibilidades e dados de excreção.

Princípios Gerais

Seja qual for o antibiótico empregado, o objetivo da terapia é atingir níveis de antibiótico na área infectada que exceda a concentração inibitória mínima dos patógenos presentes. Em infecções brandas, naquelas que o paciente pode ser tratado em nível ambulatorial, isso pode ser realizado com antibióticos orais, quando as escolhas apropriadas estão disponíveis. Para infecções cirúrgicas graves, entretanto, a resposta sistêmica à infecção pode levar a uma absorção gastrointestinal imprevisível de antibióticos e, por isso, a níveis antibióticos não confiáveis. Além do que em uma infecção intra-abdominal a função gastrointestinal está, muitas vezes, diretamente prejudicada. Por essa razão, a maioria das antibioticoterapias para infecções cirúrgicas é iniciada intravenosamente.

Todo paciente com infecção grave deve ser avaliado diariamente, ou com mais frequência, para se estimar a resposta ao tratamento. Se não é observada melhora óbvia dentro de dois a três dias, ouve-se sempre a pergunta, "Qual antibiótico deve ser acrescentado/ou alterado?" Essa questão é apropriada, entretanto, apenas depois de ter sido feita outra pergunta: Por que o paciente não está melhorando? Provavelmente a resposta é uma das seguintes:

1. O procedimento operatório inicial não foi adequado.
2. O procedimento inicial foi adequado, mas ocorreu uma complicação.
3. Uma superinfecção se desenvolveu em outro sítio.
4. A escolha da droga está correta, mas não na dosagem necessária.
5. É necessária outra droga ou uma droga diferente.

A escolha de antibióticos não é a causa mais comum de falha, a menos que a escolha original seja claramente inadequada, tal como não propiciar a cobertura de anaeróbios em uma infecção intra-abdominal.

Quando o paciente melhora, devemos decidir quando parar a antibioticoterapia. Para a maioria das infecções cirúrgicas não há uma duração específica ideal conhecida. Os antibióticos, geralmente, ajudam as defesas locais do hospedeiro até que as respostas locais sejam suficientes para controlar a infecção. Quando um abscesso é drenado, os antibióticos impedem uma infecção bacteriana invasiva no tecido do trajeto da drenagem. Após três a cinco dias, as respostas locais de nova formação capilar e infiltração inflamatória propiciam uma defesa local competente. Para infecções profundas ou mal localizadas pode ser necessário um tratamento mais prolongado. Um parâmetro confiável é continuar os antibióticos até o paciente mostrar óbvia melhora clínica, com base no exame clínico, e uma temperatura normal por 48 horas ou mais. Sinais de recuperação são melhora do estado mental, retorno da função intestinal, resolução da taquicardia e diurese espontânea. Administração mais curta de antibióticos pode ser suficiente, mas não existem dados que justifiquem uma duração específica.

A recente disponibilidade de potentes antibióticos sistêmicos que podem ser dados por via oral levou a alguns estudos demonstrando que o paciente com infecção intra-abdominal e outras graves infecções pode ser tratado, inicialmente, com antibióticos parenterais, depois mudados para antibióticos orais, para completar a antibioticoterapia. Isso tem o potencial de reduzir os custos elevados do tratamento com antibióticos, mas também gera o risco de se aumentar desnecessariamente a duração do tratamento. Alguns médicos têm sucumbido à tentação de enviar os pacientes de volta para casa com o uso de antibióticos orais porque isso é fácil, quando antes o mesmo paciente era enviado para casa sem fazer uso de nenhum antibiótico. Deve-se resistir a essa tentação.

A contagem de leucócitos pode não ter retornado ao normal, quando o uso de antibióticos é interrompido. Se a quantidade de leucócitos está normal, é pequena a probabilidade de novos problemas infecciosos. Se a quantidade de leucócitos é elevada, novas infecções poderão ser detectadas, mas na maioria dos casos elas não são prevenidas pela continuação do uso de antibióticos. Em vez disso, uma nova infecção requer drenagem ou uso de diferentes antibióticos para um novo e resistente patógeno, em um sítio diferente. Nesse caso, é melhor parar com as drogas e observar o paciente cuidadosamente nos próximos dias.

Quando escolhemos um antibiótico para um tratamento empírico, devem ser seguidas as seguintes observações:

1. A cobertura do microrganismo presumido deve ser assegurada. Isso geralmente significa iniciar com um antibiótico de largo espectro, que depois pode ser trocado por outro específico para o microrganismo isolado. Antibióticos de espectro anaeróbio devem ser evitados, quando possível, pois esse grupo de bactérias tem papel importante em manter o microambiente do trato gastrointestinal.
2. O antibiótico escolhido deve ser capaz de alcançar o sítio da infecção. Especificamente para ITU e para colangite, devem ser escolhidos antibióticos com elevada concentração renal e biliar, respectivamente. As concentrações do antibiótico na pele, pulmões e sistema nervoso central devem também ser consideradas nas infecções desses locais.
3. A toxicidade deve ser considerada, particularmente em pacientes gravemente doentes, nos quais a biodisponibilidade e o limite entre níveis tóxicos e terapêuticos é difícil de predizer. Uma vez que seja iniciado o uso de um antimicrobiano com significativos efeitos colaterais tóxicos, os níveis sanguíneos e o funcionamento dos órgãos devem ser monitorados de perto.
4. Sempre que for identificada uma infecção que necessite de antibióticos, estes devem ser administrados em doses elevadas. O volume de redistribuição desses pacientes é imprevisível, já que eles são submetidos usualmente a uma agressiva reposição de fluidos, como parte dos recursos para manter a homeostase ou reanimar o paciente.
5. Sempre que é iniciado um regime antibiótico, estabeleça um tempo-limite para o período de administração do mesmo.

Superinfecção

A superinfecção é uma nova infecção que se desenvolve durante o tratamento com antibióticos da infecção original. Sempre que

Texto continua na pág. 304.

Tabela 14-9 Antibióticos Comumente Usados em Infecções Cirúrgicas

NOME E CLASSE DE DROGA	MECANISMO DE AÇÃO	COMENTÁRIO	MEIA-VIDA	TOXICIDADE	ESPECTRO ANTIBACTERIANO
Penicilinas					
Penicilina G	O mecanismo β-lactâmico: inibe a parede da célula bacteriana por acoplamento a proteínas acopladoras de penicilina. Inibe o passo final da transpeptidação da síntese peptidoglicânica na parede da célula bacteriana	Protótipo. Hidrolisada por todas as β-lactamases	Curta	Baixa, mas raramente uma reação alérgica pode ser letal	Espécies estreptocócicas, exceto enterococos e *Pneumococcus* resistentes à penicilina; *Neisseria* spp, exceto gonococos produtores de lactamase
Antiestafilocócicos					
Meticilina	Mecanismo β-lactâmico. Também resistente à penicilase e ácido-estável	Primeira droga antiestafilocócica	Curta	Nefrite intersticial	Espécies estafilocócicas (sensíveis à meticilina) e espécies estreptocócicas, exceto enterococos
Oxacilina			Curta	Nefrite intersticial	Espectro estreito, geralmente usadas apenas em infecções estafilocócicas
Nafcilina			Curta	Nefrite intersticial	
Gram-negativo "fácil"					
Ampicilina	Mecanismo β-lactâmico	Hidrolisada por todas as β-lactamases	Curta	Baixa; diarreia e erupções cutâneas	Espécies estreptocócicas, inclusive vários enterococos, espécies de *Neisseria* (não produtoras de lactamase), *Hemophilus influenzae* (não produtores de lactamase), algumas *Escherichia coli* e *Proteus mirabilis*
Amoxicilina			Média		
Espectro ampliado					
Carbenicilina	Mecanismo β-lactâmico	Hidrolisada por todas as β-lactamases	Curta	Elevada carga de sódio. Inibição de agregação plaquetária	Espectro gram-negativo muito ampliado, embora ainda ativa contra espécies estreptocócicas, inclusive enterococos. Atividade antianaeróbia moderada. Pode não ser confiável como agente isolado para infecções instaladas por bacilos gram-negativos
Ticarcilina	Mecanismo β-lactâmico	Mesmo	Curta		Igual, mas com menor atividade contra enterococos
Espectro muito avançado					
Mezlocilina	Mecanismo β-lactâmico	Hidrolisada por todas as β-lactamases	Curta	Baixa	Igual à das penicilinas de amplo espectro, mas com maior atividade contra *Pseudomonas*, *Acinetobacter* e espécies de *Serratia*
Piperacilina		Mesmo	Curta	Baixa	
Associação com inibidor de β-lactamase	Mecanismo β-lactâmico, mais		Baixa; igual como constituinte β-lactâmico		
Ácido clavulânico associado a	Mecanismo ácido clavulânico: inibidor de β-lactamase que aumenta a atividade antibacteriana dos antibióticos β-lactâmicos				

Tabela 14-9 Antibióticos Comumente Usados em Infecções Cirúrgicas - cont.

NOME E CLASSE DE DROGA	MECANISMO DE AÇÃO	COMENTÁRIO	MEIA-VIDA	TOXICIDADE	ESPECTRO ANTIBACTERIANO
Ticarcilina			Curta		Igual a ticarcilina ou amoxicilina mais. *Staphylococcus* (sensíveis à meticilina), lactamase-positivos. *H. influenzae* e alguns bacilos gram-negativos produtores de lactamase e anaeróbios
Amoxicilina		Apenas por via oral	Média		
Sulbactam associado a	Mecanismo β-lactâmico, mais	Apenas intravenoso	Curta		
Ampicilina	Mecanismo sulbactâmico: forma complexo enzima sulbactam que inibe β-lactamases				Similar à cefoxitina, com atividade contra *Enterococcus*
Tazobactam associado a	Mecanismo β-lactâmico, mais		Curta		
Piperacilina	Mecanismo tazobactâmico: inibe β-lactamases. mais potente do que sulbactam ou ácido clavulânico				Similar à piperacilina mais *Staphylococcus* (sensíveis à meticilina), alguns bacilos gram-negativos produtores de lactamase e anaeróbios
Cefalosporinas					
"Primeira" geração	Mecanismo β-lactâmico				Espécies estreptocócicas, exceto enterococos, espécies estafilocócicas (sensíveis à meticilina) e bacilos gram-negativos "fáceis"
Meia-vida curta					
Cefalotina		Protótipo do grupo	Curta	Baixa	
Cefapirina			Curta	Baixa	
Meia-vida mais longa					
Cefazolina			Média	Baixa	
"Segunda" geração	Mecanismo β-lactâmico				Igual às cefalosporinas de primeira geração com atividade gram-negativa ampliada, mas não para *Pseudomonas, Acinetobacter* ou *Serratia*
Atividade anaeróbia pequena					
Meia-vida mais curta					
Cefamandol			Curta	Baixa	
Cefuroxima			Média	Baixa	
Meia-vida mais longa					
Ceforanida		Atividade antiestafilocócica reduzida	Longa		
Cefonicida			Longa		
Boa atividade anaeróbia					Igual ao acima, mais muitos anaeróbios
Meia-vida curta					
Cefoxitina			Curta	Baixa	
Meia-vida mais longa					
Cefmetazol			Média	Baixa	
Cefotetam			Longa	Tempo de protrombina prolongado	

Continua

Tabela 14-9 Antibióticos Comumente Usados em Infecções Cirúrgicas - cont.

NOME E CLASSE DE DROGA	MECANISMO DE AÇÃO	COMENTÁRIO	MEIA-VIDA	TOXICIDADE	ESPECTRO ANTIBACTERIANO
"Terceira" geração	Mecanismo β-lactâmico				Muito ativa contra a maioria dos bacilos gram-negativos, exceto *Pseudomonas, Acinetobacter* e *Serratia*. Atividade ruim contra anaeróbios. Menos atividade contra espécies de estreptococos e estafilococos do que as cefalosporinas de primeira e segunda gerações
Atividade ruim contra *Pseudomonas*					
Meia-vida curta					
Cefotaxima			Curta	Baixa	
Ceftizoxima			Média	Baixa	
Meia-vida longa					
Ceftriaxona			Longa	Baixa	
Boa atividade contra *Pseudomonas*					
Cefoperazona			Média	Baixa	Como acima, mais atividade contra muitas espécies de *Pseudomonas, Acinetobacter* e *Serratia*
Ceftazidima			Média	Baixa	
Cefepima			Média	Baixa	Mesma que a anterior e com atividade aumentada contra cocos gram-positivos
Monobactâmicos					
Aztreonam	Mecanismo β-lactâmico: preferência a PBP-3 de bactérias gram-negativas. Muito estável contra β-lactamases	Seguro para a maioria dos pacientes alérgicos à penicilina	Curta	Baixa	Excelente atividade contra a maioria dos gram-negativos, inclusive *Pseudomonas* e *Serratia*. Inativo contra cocos gram-positivos, anaeróbios e a maioria das cepas de *Acinetobacter*
Carbapenens	Mecanismo β-lactâmico, mais				
Imipenem/cilastatina	Mecanismo cilastatínico: inativa desidropeptidases, que normalmente quebrariam o anel β-lactâmico do imipenem no túbulo proximal	Fornecido em associação com cilastatina para prevenir a quebra do anel β-lactâmicoe a toxicidade renal	Curta	Baixa. Convulsões em certos pacientes de alto risco	Extremamente amplo contra gram-positivos, gram-negativos aeróbios e anaeróbios. Modesta atividade contra enterococos. Inativo contra *Stenotrophomonas* (anteriormente *Xanthomonas*) *maltophilia*
Meropenem		Fornecido isoladamente sem cilastatina	Curta	Menor probabilidade para convulsões	Atividade igual à do imipenem
Ertapenem		Fornecido também sem cilastatina	Longa	Baixa	Melhor atividade contra *Enterobacteriaceae*, menor atividade contra cocos gram-positivos, *Pseudomonas, Acinetobacter* e anaeróbios
Quinolonas					
Atividade anaeróbia ruim	Inibe enzima bacteriana DNA-girase, por isso inibe a replicação de DNA				

Tabela 14-9 Antibióticos Comumente Usados em Infecções Cirúrgicas - cont.

NOME E CLASSE DE DROGA	MECANISMO DE AÇÃO	COMENTÁRIO	MEIA-VIDA	TOXICIDADE	ESPECTRO ANTIBACTERIANO
Norfloxacina		Apenas oral; apenas níveis na urina	Longa	Baixa Interação leva à acumulação de teofilina	Atividade muito ampla gram-positiva e gram-negativa, inclusive *Pseudomonas, Acinetobacter* e *Serratia*. Atividade fraca contra anaeróbios
Ciprofloxacina		Oral e intravenoso (aplica-se a todos a seguir)	Longa		
Ofloxacina		Mistura racêmica de levofloxacina (ativa) e dextroflo-xacina (inativa)	Longa		
Levofloxacina			Longa		
Atividade anaeróbia melhor					
Gatifloxacina			Muito longa		Como anterior, melhor cobertura contra gram-positivos e anaeróbios
Moxifloxacina			Muito longa		Amplo espectro contra gram-positivos, gram-negativos e anaeróbios
Aminoglicosídeos	Liga-se a uma proteína específica na subunidade 30S do ribossomo bacteriano, levando a alinhamento ou reconhecimento defeituoso pelo RNA durante o início da formação da cadeia do peptídeo bacteriano	Todos têm baixa taxa de níveis terapêuticos/tóxicos. Todas são frequen-temente subdosadas. Todos exibem um significativo efeito pós-antibiótico*	Média	Nefrotoxicidade e toxicidade do 8º nervo, tanto o ramo auditivo quanto o ramo vestibular	Cobertura extremamente ampla de bacilos gram-negativos. Baixa atividade contra estreptococos. Possui algum sinergismo com penicilina ou vancomicina contra enterococos. Nenhuma atividade contra anaeróbios
Gentamicina		Veja acima	Média	Veja acima	Mais ativa contra enterococos e *Serratia* spp.
Tobramicina		Veja acima	Média	Diminuição da nefrotoxici-dade estatistica-mente significativa, porém clinicamente questionável	Maior atividade contra *Pseudomonas* spp.
Amicacina		Veja acima	Média	Veja acima (aminoglico-sídeos)	Ativa contra um número significa tivo de organismos resistentes à gentamicina e à tobramicina
Netilmicina		Veja acima	Média	Veja acima (aminoglico-sídeos)	Veja acima (aminoglicosídeos)

Continua

Tabela 14-9 Antibióticos Comumente Usados em Infecções Cirúrgicas - cont.

NOME E CLASSE DE DROGA	MECANISMO DE AÇÃO	COMENTÁRIO	MEIA-VIDA	TOXICIDADE	ESPECTRO ANTIBACTERIANO
Outros Antianaeróbios					
Cloranfenicol	Inibe a síntese protéica bacteriana pelo acoplamento reversível à subunidade 50S do ribossomo bacteriano 70S	Oral ou via IV	Longa[‡]	Dependente da dose, supressão reversível da medula óssea Rara (independente da dose) (1/25.000 – 40.000) aplasia da medula óssea irreversível	Muitos bacilos gram-positivos e gram-negativos fáceis. *H. influenzae*, maioria dos anaeróbios
Clindamicina	Inibe a síntese protéica bacteriana por acoplar-se à subunidade 50S do ribossomo bacteriano	Oral ou via IV	Longa[‡]	Ligada à diarreia do *Clostridium difficile*	Espécies estreptocócicas, exceto enterococos, estafilococos, maioria dos anaeróbios. Inativo contra bacilos gram-negativos
Metronidazol	Não elucidado. Parece produzir efeitos citotóxicos nos anaeróbios através de uma reação de redução (nitrogrupo do metronidazol)	Oral ou via IV	Muito longa[‡]	Reação tipo Disulfiram (Antabuse), Neuropatia periférica com o uso prolongado	Muito ativo contra a maioria dos anaeróbios. Inativo contra bactérias facultativas e aeróbias. Ativo contra protozoários (ameba e *Giardia*)
Glicopeptídeos					
Vancomicina	Inibe a síntese da parede celular ligando-se às subunidades carboxila nas subunidades peptídicas que contêm D-alanil-D-alanina - livre (sítios diferentes para β-lactâmicos, sem resistência cruzada), pode ainda afetar a permeabilidade da membrana e inibir a síntese do RNA	Apenas IV. Sem absorção oral	Muito longa	Hipotensão e fenômeno de liberação histamínica (síndrome de redman) durante infusão. Nefrotoxicidade e ototoxicidade	Espécies estreptocócicas, inclusive muitos enterococos, estafilococos (inclusive cepas resistentes à meticilina), espécies de *Clostridium*. Nenhuma atividade contra bacilos gram-negativos
Estreptograminas					
Quinupristina/ dalfopristina	Liga-se a sítios diferentes na subunidade 50S dos ribossomos bacterianos. Uma diminuição de 5-10 vezes na constante de dissociação da quinupristina é vista na presença da dalfopristina	Efeito pós-antibiótico significativo*	Média	Elevações de transaminase reversíveis	Maioria dos patógenos gram-positivos, inclusive *Enterococcus faecium* resistentes à meticilina, *Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis* e *Staphylococcus pneumoniae* resistentes à penicilina, mas não *Enterococcus faecalis*

Tabela 14-9 Antibióticos Comumente Usados em Infecções Cirúrgicas - cont.

NOME E CLASSE DE DROGA	MECANISMO DE AÇÃO	COMENTÁRIO	MEIA-VIDA	TOXICIDADE	ESPECTRO ANTIBACTERIANO
Oxazolidinonas					
Linezolida	Liga-se à subunidade 50S dos ribossomos bacterianos e inibe a síntese de proteínas	Oral ou via IV	Longa	Inibição reversível da monoamino-oxidase, com o potencial de interagir com drogas adrenérgicas ou serotoninérgicas e causar hipertensão Mielosupressão reversível com trombocitopenia, anemia e leucopenia	Maioria das bactérias gram-positivas, inclusive MRSA, resistente a *S. aureus* e vancomicina resistente a enterococcus
Macrolídeos					
Eritromicina	Liga-se à subunidade 50S do ribossomo bacteriano e pode interferir nas reações de translocação de cadeias de peptídeos	Oral ou IV	Média	Colestase com a forma *estolate* (IV)	Maioria dos gram-positivos, *Neisseria Campylobacter, Mycoplasma, Chlamydia, Rickettsia, Legionella*
Tetraciclinas					
Tetraciclina	Inibe a síntese de proteínas ligando-se à subunidade 30S do ribossomo bacteriano	Oral ou IV	Longa	Impregna os dentes das crianças	Muitas bactérias gram-positivas, bacilos gram-negativos fáceis, alguns anaeróbios, *Mycoplasma, Chlamydia, Rickettsia*
Doxiciclina		Oral ou IV	Muito longa	Igual	
Glicilciclinas					
Tigeciclina	Inibe a síntese de proteínas ligando-se à subunidade 30S do ribossomo bacteriano	IV	Longa	Nenhuma toxicidade relevante descrita até o momento	Ativa contra estafilococos e estreptococos (inclusive enterococos) multirresistentes. Nenhuma cobertura contra *Pseudomonas*
Triazóis Antifúngicos					
Fluconazol	Inibição da síntese de ergosterol dependente do citocromo P-450	Oral ou IV	Muito longa	Elevação dos testes de função hepática	A maioria dos fungos, exceto *Candida krusei, Candida glabrata*
Voriconazol			Longa	Distúrbios visuais, febre	A maioria dos fungos
Polienos					
Anfotericina B	Liga-se aos esteróis da parede celular e interfere na permeabilidade	IV	Muito longa	Nefrotoxicidade, febre e calafrios	A maioria dos fungos
Equinocandinas					
Caspofungina	Inibe a sintase β-glucânica, quebra a integridade da parede celular e causa lise celular	IV	Muito longa	Febre. Complicações relacionadas à infusão	A maioria dos fungos

As drogas têm sido agrupadas entre aquelas com vida média curta, média, longa e muito longa. Drogas de vida média curta têm usualmente uma vida média de 1 hora ou menos, e são comumente administradas a cada 3-6 horas, dependendo da gravidade da infecção e da sensibilidade do patógeno. Drogas de meia-vida média usualmente têm vida média de 1-2 horas e são administradas a cada 6-12 horas, mais comumente a cada 8 horas. Drogas de longa vida média têm vida média > 2 horas e são comumente administradas a cada 12-24 horas. Drogas de vida média muito longa, usualmente, têm vida média > 6-8 horas e podem ser administradas com segurança a cada 24 horas, na maioria dos casos. Anfotericina com uma vida média de aproximadamente 24 horas pode ser administrada em dias alternados.

*Efeito pós-antibiótico é o efeito de certos antibióticos que resulta na inibição do crescimento bacteriano por muitas horas *após* os níveis do antibiótico terem caído abaixo da concentração inibitória mínima.

†Cloranfenicol, clindamicina e metronidazol têm vida média > 2 horas, mas, tradicionalmente, têm sido administrados em intervalos de 6-8 horas, devido mais a fatores históricos do que farmacocinéticos.

IV, intravenoso.

antibióticos são usados eles exercem uma pressão seletiva sobre a flora endógena do paciente e sobre as bactérias exógenas que colonizam locais de risco. As bactérias que permanecem são resistentes aos antibióticos usados e se tornam os patógenos da superinfecção. Infecções do trato respiratório são superinfecções comuns que ocorrem durante o tratamento de infecção intra-abdominal. Quanto maior a gravidade de infecção abdominal e quanto maior o risco de resultado desfavorável do tratamento, maior o risco de pneumonia.

Uma vigilância cuidadosa de pacientes hospitalizados revela a existência de superinfecções entre 2% e 10% dos pacientes em antibioticoterapia, dependendo dos fatores de risco existentes. A melhor maneira de prevenir é limitar a dose e a duração da antibioticoterapia para o que é estritamente necessário, e estar alerta à possibilidade de desenvolvimento de superinfecções. O uso de antibióticos cada vez mais potentes e de largo espectro, nas últimas duas décadas, levou também à incidência crescente de superinfecções fúngicas.

A colite associada ao uso de antibióticos é outra superinfecção que pode ocorrer em pacientes hospitalizados, seja por doenças brandas ou graves. Essa entidade é causada pelo patógeno entérico *C. difficile* e tem sido observada após o tratamento com qualquer antibiótico, exceto com a vancomicina. A colite por *C. difficile* pode variar de uma doença branda, autolimitada, a um processo séptico rapidamente progressivo, culminando com a morte. O mais importante passo no tratamento dessa doença é suspeitá-la. O diagnóstico é mais bem realizado detectando-se a toxina do *C. difficile* nas fezes. Em casos graves, uma colonoscopia revelando as alterações inflamatórias típicas da mucosa, com ulcerações e formação de placas, pode fornecer o diagnóstico mais rapidamente da forma grave dessa doença, a colite pseudomembranosa. O tratamento é de suporte, administrando-se fluidos e eletrólitos, retirando-se o antibiótico implicado, se possível, e administrando-se por via oral o metronidazol. A vancomicina deve ser reservada para falha do metronidazol. Em raros casos, quando uma colite grave não responde ao tratamento clínico, pode ser necessária colectomia de emergência.

Resistência a Antibióticos

A resistência a antibióticos é um problema que vem se intensificando e que ocorre, principalmente, em pacientes internados em UTIs. Suas implicações são o aumento do tempo de internação, dos custos e, mais importante, aumento da morbidade e mortalidade devido a infecções tratadas sem sucesso.

A resistência tem sido geralmente dividida em duas formas: resistência intrínseca, na qual uma determinada espécie é originalmente resistente a um antibiótico específico (bactérias gram-negativas à vancomicina, por exemplo), e resistência adquirida, na qual ocorre alteração na composição genética da bactéria. Essa resistência adquirida pode ser resultado de alterações intrínsecas do material genético original do patógeno ou de transferências de outras espécies.

Os mecanismos moleculares pelos quais a bactéria adquire resistência a antibióticos podem ser genericamente classificados em quatro categorias:[53]

1. Concentração intracelular diminuída do antibiótico, tanto pela diminuição do influxo como pelo aumento do efluxo. A maioria dos antibióticos é suscetível a esse mecanismo (*Pseudomonas*/Enterobacteriaceae em relação aos β-lactâmicos).
2. Neutralização por enzimas inativadoras. Este é o mecanismo mais comum de resistência a antibióticos e atinge todos os antibióticos β-lactâmicos (β-lactamases das bactérias gram-positivas e gram-negativas).
3. Alteração do alvo sobre o qual o antibiótico agirá. Essa categoria atinge todos os antibióticos e é o principal mecanismo de resistência de algumas bactérias específicas (*Pneumococcus* à penicilina ou MRSA a todos antibióticos β-lactâmicos).
4. Eliminação completa do alvo no qual o antibiótico agirá. Alguns tipos de bactérias desenvolvem a habilidade de criar novas vias metabólicas e eliminam completamente um alvo específico (por exemplo, VRE).

A resistência ao antibiótico acontece geralmente pela combinação desses diferentes mecanismos. Entretanto, a presença de um deles pode gerar resistência a um ou mais diferentes grupos de antibióticos.

O genoma da bactéria é dividido em DNA cromossômico, que dá características e vias metabólicas específicas à bactéria, e em elementos menores, circulares e independentes de DNA (plasmídeos), que codificam informações para atividades bacterianas suplementares, tais como fatores de virulência e mecanismos de resistência. A maioria dos mecanismos de resistência é mediada por plasmídeos, embora possam interagir com informações cromossômicas (com a ajuda de transposons, ou elementos móveis de DNA), conferindo mecanismos mais fixos que serão transmitidos verticalmente. Entretanto, os plasmídeos podem ser transmitidos também horizontalmente, através de processos de conjugação, transdução e transformação, nos quais diferentes bactérias são expostas a um plasmídeo específico.

Os fatores de risco para resistência ao antibiótico em determinado paciente são uso de antibióticos, internação hospitalar prolongada, uso de antibióticos de amplo espectro, uso de dispositivos invasivos (tubos endotraqueais, cateteres venosos, cateteres de Foley) e presença de surtos que podem refletir medidas ineficazes de controle de infecções. A população de mais alto risco é a dos pacientes das UTIs, nos quais o tratamento potencialmente ineficaz com antibióticos se correlaciona com maiores índices de mortalidade.

Estratégias de prevenção têm sido estudadas, e embora seja difícil estabelecer uma relação clara entre sua aplicação e a diminuição da resistência elas devem ser parte de uma ação disciplinada que não apenas reduza a incidência da resistência a antibióticos, mas também siga uma prática lógica para o controle de infecções e o uso adequado de antibióticos. Algumas dessas estratégias são diretrizes de uso de antibióticos (restrição de formulários hospitalares, uso de antibióticos de espectro reduzido, rotatividade no uso de antibióticos e uso de novos antibióticos), avaliação do risco de infecção e de culturas quantitativas, consultas a especialistas em doenças infecciosas, uso de antibióticos em setores específicos (pacientes ambulatoriais *versus* pacientes internados, diferenças de hospital para hospital, etc.). Estratégias não antibióticas se referem à prevenção de infecções hospitalares (medidas gerais e específicas) e à prevenção de transmissão hospitalar (lavar as mãos, precauções de contato). A batalha contra a resistência a antibióticos é definitivamente multidisciplinar e envolve o desenvolvimento de novos antibióticos, assim como estratégias de cuidado cotidiano dos pacientes por toda a equipe de saúde.[53,54]

Antimicrobianos Específicos

Penicilinas

As penicilinas são divididas geralmente naquelas que são estáveis contra penicilinase estafilocócica e todas as outras. As penicilinas antiestafilocócicas são ativas contra espécies de estafilococos suscetíveis à meticilina, mas têm baixa atividade contra espécies estreptocócicas e são essencialmente inativas contra bacilos gram-negativos ou bactérias anaeróbicas. Todas as penicilinas restantes são prontamente hidrolisadas pelas penicilinases estafilocócicas e, por isso, não são confiáveis para o tratamento de infecções estafilocócicas. Todas elas têm excelente atividade

contra outros cocos gram-positivos, exceto contra enterococos, que possuem resistência variável. A maior diferença entre essas penicilinas está no seu espectro de atividade contra bacilos gram-negativos aeróbios e facultativos. As mais avançadas acilureidopenicilinas são muito ativas contra esse grupo, inclusive contra os bacilos gram-negativos *difíceis*.

Recentemente, várias penicilinas têm sido combinadas com um dos inibidores de β-lactamase, como o ácido clavulânico, o sulbactam ou o tazobactam. Essas combinações geram compostos de antibióticos que conservam sua ampla atividade contra gram-negativos, agindo também contra estafilococos sensíveis à meticilina, e anaeróbios, espécies facultativas e bactérias aeróbias que são resistentes às penicilinas em virtude da produção de β-lactamase. Entretanto as β-lactamases produzidas por algumas *E. coli* e por espécies de *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Citrobacter* e *Serratia* não são suscetíveis a esses inibidores, por isso esses organismos não são suscetíveis às combinações antibióticas que dependem da inibição de β-lactamase, a menos que eles sejam suscetíveis ao antibiótico isolado.

Cefalosporinas

A classe das cefalosporinas é a maior e mais usada classe de antibióticos. É comumente dividida em três *gerações*, mas há também diferenças importantes entre membros de cada uma das gerações. As cefalosporinas de primeira geração têm excelente atividade contra estafilococos suscetíveis à meticilina e todas as espécies estreptocócicas, mas não contra os enterococos. Nenhuma cefalosporina de qualquer uma das gerações tem atividade confiável contra enterococos; ao contrário, muitas cefalosporinas parecem estimular o supercrescimento de enterococos. As cefalosporinas de primeira geração também têm atividade modesta contra as *Enterobacteriaceae fáceis*, tais como *E. coli, Proteus mirabilis* e muitas espécies de *Klebsiella*. A única diferença importante entre membros da primeira geração é no que diz respeito à meia-vida. A cefazolina, com sua meia-vida mais longa, pode ser dada a cada oito horas, em vez de a cada quatro a seis horas, e mantém níveis mais confiáveis no soro e nos tecidos, quando usada para a profilaxia, se comparada aos outros membros dessa classe.

As cefalosporinas de segunda geração têm atividade gram-negativa expandida, quando comparadas com a primeira geração, mas ainda são inativas contra muitos bacilos gram-negativos. Elas podem ser usadas quando são conhecidos os padrões de suscetibilidade ou quando estão sendo tratadas infecções comunitárias, causadas por bactérias com baixa probabilidade de serem resistentes aos antibióticos. Esse grupo de antibióticos não é confiável para tratamentos empíricos de infecções por bacilos gram-negativos adquiridas em hospitais. A distinção mais importante dentro dos antibióticos da segunda geração é entre aqueles com grande atividade contra anaeróbios (cefoxitina e cefotetam) e aqueles sem importante atividade anaeróbia (cefamandol, cefuroxime, ceforanida e cefonicida). Dentro de cada um desses subgrupos existem antibióticos com meia-vida relativamente curta (cefamandol, cefoxitina) e com meia-vida relativamente mais longa (cefuroxime, cefotetam, ceforanida e cefonicida).

As cefalosporinas de terceira geração têm grande atividade contra bacilos gram-negativos, inclusive contra muitos tipos resistentes, e são concorrentes dos aminoglicosídeos na sua cobertura, pois têm perfil de segurança muito mais favorável. Em contrapartida dessa cobertura gram-negativa, a maioria dos membros desse grupo tem significativamente menos atividade contra estafilococos e estreptococos do que as cefalosporinas de primeira e segunda gerações. A cobertura anaeróbia geralmente também é muito pequena. A importante distinção nas cefalosporinas de terceira geração se dá entre aquelas com atividade significativa contra *Pseudomonas* (cefoperazona, ceftadizima e cefepima) e aquelas sem essa atividade (cefotaxima, ceftizoxima e ceftriaxona). O uso das cefalosporinas da terceira geração tem sido associado ao aumento da incidência de VRE nos doentes em estado crítico. Seu uso contra determinados bacilos gram-negativos também tem mostrado promover a liberação de endotoxinas e aumentar a concentração de fator de necrose tumoral, o que é relacionado a uma resposta séptica após o antibiótico ter sido administrado. Essas desvantagens estão se tornando mais importantes e podem ser evitadas pelo uso de antibióticos diferentes com espectro similar ou até mais amplo – o que deve ser considerado quando se escolhe um antibiótico.

Monobactâmicos

O aztreonam é o único membro atualmente disponível da classe dos monobactâmicos. Ele tem cobertura gram-negativa, inclusive contra muitas espécies de *Pseudomonas*, similar aos aminoglicosídeos e, como os aminoglicosídeos, não tem atividade significativa contra cocos gram-positivos e anaeróbicos. Ele também não tem atividade contra a maioria das espécies de *Acinetobacter*. O aztreonam tem o perfil de segurança de outros antibióticos β-lactâmicos, mas não apresenta reação cruzada em pacientes alérgicos a penicilinas ou cefalosporinas.

Carbapenens

Imipenem e meropenem são os primeiros representantes da classe dos carbapenens. Eles têm espectro muito amplo de atividade antibacteriana, com excelente atividade contra todos os cocos gram-positivos, exceto MRSA, possuem apenas uma modesta atividade contra enterococos. Eles são muito ativos contra todas as bactérias anaeróbicas, têm atividade ampla contra bacilos gram-negativos, inclusive contra a maioria das espécies de *Pseudomonas*, entretanto são inativos contra as *Pseudomonas cepacia* e *S. maltophilia* (anteriormente *Pseudomonas* ou *Xanthomonas)*, e cepas de *Proteus* indol-positivas são frequentemente resistentes. Como acontece com todos os outros antibióticos, as espécies de *Pseudomonas* têm a indesejável propensão a desenvolver resistência durante o tratamento. O imipenem é fornecido apenas em combinação com a inibidora de enzima cilastatina, que impede sua hidrólise nos rins e a resultante nefrotoxicidade. O meropenem pode ser administrado sem um inibidor renal de enzima. Recentemente, o ertapenem, o mais novo carbapenem, tornou-se disponível. Ele difere de seus predecessores porque pode ser administrado apenas uma vez ao dia, já que tem meia-vida mais longa. Ele não requer cilastina, porque é resistente à hidrólise nos rins e seu espectro parece ser melhor contra a maioria das enterobactérias, mas menos ativo que o imipenem contra alguns cocos gram-positivos, espécies de *Pseudomonas* e de *Acinetobacter*.

Quinolonas

Recentemente foi desenvolvido grande número de novas fluoroquinolonas, sendo seis as atualmente disponíveis. Os membros dessa classe atualmente disponíveis são a norfloxacina, que tem níveis úteis apenas na urina, e ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina, gatifloxacina e a moxifloxacina, que são eficazes contra patógenos sensíveis em todo o organismo. Como classe as fluoroquinolonas têm atividade extremamente ampla contra bacilos gram-negativos, inclusive contra muitas de espécies *Pseudomonas*. Entretanto, esta atividade tem sido reduzida nos últimos anos devido ao aumento do número de bacilos gram-negativos resistentes. A maioria também tem atividade relativamente ampla contra cocos gram-positivos, incluindo alguns MRSA, embora haja informações clínicas insuficientes para recomendar seu uso rotineiro contra MRSA. A atividade das fluoroquinolonas contra os anaeróbios é pequena, exceto a

moxifloxacina, que tem boa atividade nessa área, assim como contra cocos gram-positivos (melhor que outras quinolonas), embora seu espectro contra algumas espécies de *Enterobacteraceae* e *Pseudomonas* possa ser menor se comparado à ciprofloxacina. Todas as fluoroquinolonas, exceto a norfloxacina, distinguem-se pela excelente penetração no tecido e níveis séricos e teciduais comparáveis, tanto por administração intravenosa como oral.

Aminoglicosídeos

Durante muitos anos a classe dos aminoglicosídeos foi a única classe de drogas confiável para o tratamento empírico de infecções gram-negativas graves. A disponibilidade de cefalosporinas de terceira geração, de penicilinas de geração avançada, monobactâmicos, carbapenens e, agora, de fluoroquinolonas tem reduzido grandemente as situações em que os aminoglicosídeos devem ser usados. Como classe, os aminoglicosídeos têm atividade ampla contra bacilos gram-negativos aeróbios e facultativos. Eles apresentam relativa inatividade contra cocos gram-positivos, mas são um importante componente de terapia sinérgica contra algum enterococos, quando combinados com uma penicilina ou vancomicina. Os aminoglicosídeos não têm atividade contra anaeróbios ou contra bactérias facultativas em um meio ambiente anaeróbio.

Clinicamente, os aminoglicosídeos são difíceis de usar, porque é baixa a relação entre níveis terapêuticos e níveis tóxicos, aproximadamente 2:3. As toxicidades primárias são nefrotoxicidade e dano ao oitavo nervo craniano, tanto auditivo quanto vestibular. Os aminoglicosídeos distribuem-se no fluido intersticial, um compartimento corpóreo que varia significativamente com a doença e é grandemente ampliado em pacientes com infecções graves. Por isso, doses de aminoglicosídeos e intervalos de administração devem ser adaptados a cada paciente, e os resultados devem ser confirmados pela determinação de níveis séricos do antibiótico. Nenhum nomograma ou esquema de dosagem tem sido suficientemente confiável sem a realização desse teste. Na prática clínica tem sido muito mais comum encontrar níveis inadequados de aminoglicosídeos do que níveis tóxicos. Por causa dessas dificuldades, muitos clínicos agora reservam os aminoglicosídeos para terapias específicas contra organismos sabidamente resistentes ou como parte de uma combinação sinérgica para tratar infecções enterocócicas graves, ou em certas infecções causadas por bacilos gram-negativos. Dados mais recentes sugerem que a administração dos aminoglicosídeos uma vez por dia é tão eficaz quanto à administração mais tradicional, de duas ou três vezes por dia, além de ser menos tóxica.

Antianaeróbios

Os antibióticos com importante atividade antianaeróbia não são agrupados logicamente, exceto por essa característica. A droga antianaeróbica eficaz mais antiga é o cloranfenicol. Ele continua sendo muito ativo contra a maioria dos patógenos anaeróbios em testes *in vitro*, mas não é comumente usado devido à sua potencial toxicidade para a medula óssea. A clindamicina possui atividade contra a maioria das bactérias anaeróbicas e gram-positivas. Sua completa falta de atividade contra bacilos aeróbios gram-negativos e facultativos torna necessário seu uso em combinação com outro antibiótico, para cobrir os patógenos que comumente acompanham anaeróbios em infecções clínicas. Seu espectro contra espécies de *Bacteroides* não é tão bom quanto o metronidazol. Em modelos animais, a clindamicina melhora o resultado contra infecções causadas por espécies de clostrídeos produtoras de toxinas, estreptococos ou estafilococos, possivelmente por inibir a produção e a liberação de exotoxinas.

O metronidazol, atualmente, possui a mais completa atividade contra todos os patógenos anaeróbios. Entretanto, ele não tem atividade contra patógenos aeróbios ou facultativos, seja gram-negativos ou gram-positivos. Portanto, deve ser sempre associado com outro antibiótico para uma cobertura completa. Pelo fato de ele não ter atividade contra cocos gram-positivos, como a clindamicina, sua associação com o aztreonam, no tratamento de infecções mistas de aeróbios e anaeróbios, faz com que esse grupo de patógenos potencialmente importante fique sem cobertura. Por essa razão, teoricamente o metronidazol tem melhor associação com uma cefalosporina de terceira geração ou com uma fluoroquinolona. O metronidazol é ativo contra o *C. difficile*. Outros antibióticos com importante atividade antianaeróbia, como a cefoxitina, o cefotetam, as combinações de penicilina com inibidores de β-lactamase, os carbapenens, tigeciclina e moxifloxacina, são apresentados em outras seções do capítulo.

Macrolídeos

A eritromicina é um antibiótico macrolídeo, com modesta atividade antianaeróbia em concentrações que podem ser alcançadas sistemicamente. Ela tem encontrado uso muito difundido como agente oral (eritromicina básica), em associação com um aminoglicosídeo, para reduzir o número de bactérias na luz intestinal antes da realização de operações no cólon. Com as concentrações alcançadas na luz do cólon ocorre expressiva supressão do crescimento anaeróbio. A eritromicina é também ativa contra muitos cocos gram-positivos e espécies de *Neisseria*. Por essa razão é usada ocasionalmente como agente alternativo para pacientes alérgicos a penicilinas. Além disso, tem importante atividade contra espécies de *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella* e *Rickettsia*. Ela é também um antibiótico eficaz contra *Campylobacter jejuni*. A claritromicina e a azitromicina são os dois macrolídeos mais recentes com amplo espectro antimicrobiano disponíveis apenas em formulações orais.

Tetraciclinas

As tetraciclinas foram anteriormente uma importante classe de antibióticos com significativa atividade antianaeróbia. Ao lado da atividade contra os anaeróbios, as tetraciclinas possuem uma atividade modesta contra bacilos gram-negativos e contra muitos cocos gram-positivos. Atualmente, outros agentes são preferíveis como primeira e segunda opções para a grande maioria das infecções cirúrgicas.

Glicilciclinas

A primeira glicilciclina, uma classe relacionada às tetraciclinas, é a tigeciclina. É uma nova classe de antibióticos com boa cobertura para gram-positivos e gram-negativos. Uma das vantagens é que a sua atividade se estende a *S. aureus, S. pneumoniae* multirresistentes e aos enterococos e estafilococos vancomicina-resistentes com suscetibilidade reduzida aos glicopeptídeos. Permite terapia com um único agente para infecções de partes moles e algumas infecções intra-abdominais. Sua principal limitação é a atividade insatisfatória contra espécies de *Pseudomonas*.

Glicopeptídeos

A vancomicina é o único glicopeptídeo disponível nos Estados Unidos, ao passo que a teicoplanina também está disponível na Europa. A vancomicina é ativa, essencialmente, contra todos os cocos gram-positivos, especialmente os MRSA, para os quais ela é um de apenas quatro antibióticos confiáveis. Também tem atividade moderada contra enterococos. A vancomicina é ativa ainda contra a maioria das espécies de *Clostridium*, especial-

mente a *C. difficile*, o principal patógeno responsável pela diarreia associada a antibióticos. Entretanto, ela não deve ser usada como o principal agente contra a diarreia por *C. difficile* pelo risco de aumento da incidência de enterococos resistentes à vancomicina. Uma série de novos antibióticos glicopeptídeos está em desenvolvimento, e alguns deles podem ser eficazes contra enterococos e estafilococos resistentes à vancomicina.

Estreptograminas

A primeira estreptogramina solúvel em água é, na realidade, uma associação, quinupristina/dalfopristina. É ativa contra quase todos os patógenos gram-positivos, inclusive contra os *E. faecium* resistentes à vancomicina (exceto *Enterococcus faecalis*), os *S. aureus* multirresistentes e os *S. pneumoniae* resistentes à penicilina.

Oxazolidinonas

O primeiro representante desta classe é a linezolida. Esta droga é ativa contra quase todas as bactérias gram-positivas, incluindo o VRE e o *S. aureus* com resistência intermediária a vancomicina. A linezolida é também bastante ativa contra muitas espécies de bactérias anaeróbias. Está disponível nas formas parenteral e oral.

Antifúngicos

O triazol é um tipo de antifúngico que age na função da parede celular através da inibição da síntese de ergosterol dependente do citocromo P-450. O fluconazol é o triazol mais comumente empregado em pacientes cirúrgicos. Ele tem bom espectro contra espécies de *Cryptococcus* e a maioria das espécies de *Candida*, embora as *C. krusei* e outros subtipos tenham sido relatados como resistentes a essa droga. Seu uso em pacientes cirúrgicos se aplica ao tratamento de infecção sistêmica por *Candida*, assim como na profilaxia em pacientes de alto risco. O voriconazol é um novo triazol desenvolvido com um espectro mais amplo que o fluconazol. Ele tem excelente atividade contra todas as espécies de *Candida*, inclusive *C. krusei, C. glabrata, C. tropicalis* e *C. parapsilosis*, que frequentemente apresentam significativa resistência contra o fluconazol. Este novo antifúngico tem possibilitado o tratamento apropriado de algumas infecções fúngicas letais, sem a toxicidade da anfotericina B. Ele também apresenta boa atividade contra infecções por *Aspergillus*. Esses triazóis são disponíveis nas formas oral e parenteral.

A anfotericina B é um polieno antifúngico com ampla atividade, mas significativa toxicidade. Ela age ligando-se aos esteróis da parede da célula e interferindo na permeabilidade da membrana. Tem sido usada tradicionalmente apenas no tratamento de infecções letais (dada sua toxicidade) por *Candida, Aspergillus e Histoplasma*.

A caspofungina é um agente antifúngico sistêmico derivado da equinocandina. Ela age inibindo a β-glucan sintase, rompendo a integridade da parede celular e causando a lise celular. Ela é indicada no tratamento de infecções fúngicas sistêmicas refratárias causadas por *Aspergillus* e *Candida*.

Referências Selecionadas

Fry DE (ed): Surgical Infections. Boston, Little, Brown, 1995.

Este é um livro completo voltado para infecções cirúrgicas, sua prevenção, seu diagnóstico e tratamento. É abrangente, bem escrito e um recurso valioso para informações mais pormenorizadas sobre infecções cirúrgicas.

Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA, The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. Hyde Park, VT, Antimicrobial Therapy Inc, 2006.

Esse manual de indicações e doses de todos os agentes antimicrobianos disponíveis é atualizado a cada ano. Ele vem em formato de livro de bolso ou pode ser baixado via Internet. Tende a ser mais atualizado em relação a doses e indicações do que um livro–texto comum.

Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, et al (eds): Infectious Diseases. Philadelphia, WB Saunders, 1998.

Este é um livro abrangente de doenças infecciosas, com capítulos específicos voltados para infecções do sítio cirúrgico e investigação de febre pós-operatória. Possui também informações mais abrangentes e específicas sobre patógenos e drogas antimicrobianas.

Wilmore DE, Cheung LY, Harken AH, et al (eds): American College of Surgeons Surgery. New York. WebMD Corporation, 2002.

Este é um livro-texto abrangente sobre cirurgia, atualizado frequentemente, que enfatiza o cuidado perioperatório do paciente cirúrgico. Tem uma seção com diversos capítulos voltados para os aspectos da infecção cirúrgica.

Referências

1. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, et al: CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: A modification of CDC definitions of surgical wound infections. Infect Control Hosp Epidemiol 13:606-608, 1992.
2. Culver DH, Horan TC, Gaynes RP, et al: Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. National Nosocomial Infections Surveillance System. Am J Med 91(Suppl 3B):152S-1527S, 1991.
3. Cruse PJE, Foord R: The epidemiology of wound infection: A 10-year prospective study of 62,939 wounds. Surg Clin North Am 60:27-40, 1980.
4. Haley RW, Culver DH, Morgan WM, et al: Identifying patients at high risk of surgical wound infection. A simple multivariate index of patient susceptibility and wound contamination. Am J Epidemiol 121:206-215, 1985.
5. Alexander JW, Fischer JE, Boyajian M, et al: The influence of hair-removal methods on wound infections. Arch Surg 118:347-352, 1983.
6. Melling AC, Ali B, Scott EM, et al: Effects of preoperative warming on the incidence of wound infection after clean surgery: A randomized controlled trial. Lancet 358:876-880, 2001.
7. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R, et al: Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection. N Engl J Med 334:1209-1215, 1996.
8. Greif R, Akca O, Horn EP, et al: Supplemental perioperative oxygen to reduce the incidence of surgical-wound infection. N Engl J Med 342:161-167, 2000.
9. Belda FJ, Aguilera L, Garcia de la Asuncion J, et al: Supplemental perioperative oxygen and the risk of surgical wound infection: A randomized controlled trial. JAMA 294:2035-2042, 2005.
10. Dellinger EP: Increasing inspired oxygen to decrease surgical site infection: Time to shift the quality improvement research paradigm. JAMA 294:2091-2092, 2005.
11. Van Den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al: Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med 345:1359-1367, 2001.
12. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, et al: Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. Ann Thorac Surg 67:352-360; discussion 360-362, 1999.
13. Latham R, Lancaster AD, Covington JF, et al: The association of diabetes and glucose control with surgical-site infections among cardiothoracic surgery patients. Infect Control Hosp Epidemiol 22:607-612, 2001.
14. Emori TG, Culver DH, Horan TC, et al: National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS): Description of surveillance methodology. Am J Infect Control 19:19-35, 1991.

15. Gaynes RP, Culver DH, Horan TC, et al: Surgical site infection (SSI) rates in the United States, 1992-1998: The National Nosocomial Infections Surveillance System basic SSI risk index. Clin Infect Dis 33(Suppl 2):S69-S77, 2001.
16. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, et al: Guidelines for prevention of surgical site infection. Centers for Disease Control and Prevention Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Am J Infect Control 26:97-134, 1999.
17. Anaya DA, Dellinger EP: Challenges in the prevention of surgical site infections. Infect Med 23:120-126, 2006.
18. Quebbeman EJ, Telford GL, Wadsworth K, et al: Double gloving. Protecting surgeons from blood contamination in the operating room. Arch Surg 127:213-216, 1992.
19. Dellinger EP, Gross PA, Barrett TL, et al: Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures. Clin Infect Dis 18:422-427, 1994.
20. Platt R, Zucker JR, Zaleznik DF, et al: Perioperative antibiotic prophylaxis and wound infection following breast surgery. J Antimicrob Chemother 31(Suppl B):43-48, 1993.
21. Clarke JS, Condon RE, Bartlett JG, et al: Preoperative oral antibiotics reduce septic complications of colon operations: Results of prospective, randomized, double-blind clinical study. Ann Surg 186:251-259, 1977.
22. Slim K, Vicaut E, Panis Y, et al: Meta-analysis of randomized clinical trials of colorectal surgery with or without mechanical bowel preparation. Br J Surg 91:1125-1130, 2004.
23. Bucher P, Mermillod B, Gervaz P, et al: Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery: A meta-analysis. Arch Surg 139:1359-1364; discussion 1365, 2004.
24. Guenaga KF, Matos D, Castro AA, et al: Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. Cochrane Database Syst Rev 1:CD001544, 2005.
25. Forse RA, Karam B, MacLean LD, et al: Antibiotic prophylaxis for surgery in morbidly obese patients. Surgery 106:750-756; discussion 756-757, 1989.
26. Edmiston CE, Krepel C, Kelly H, et al: Perioperative antibiotic prophylaxis in the gastric bypass patient: Do we achieve therapeutic levels? Surgery 136:738-747, 2004.
27. Anaya DA, Dellinger EP: The obese surgical patient: A susceptible host for infection. Surg Infect (Larchmt) 7:473-480, 2006.
28. Braga M, Gianotti L, Radaelli G, et al: Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery: Results of a randomized double-blind phase 3 trial. Arch Surg 134:428-433, 1999.
29. Braga M, Gianotti L, Vignali A, et al: Preoperative oral arginine and n-3 fatty acid supplementation improves the immunometabolic host response and outcome after colorectal resection for cancer. Surgery 132:805-814, 2002.
30. Bozzetti F, Braga M, Gianotti L, et al: Postoperative enteral versus parenteral nutrition in malnourished patients with gastrointestinal cancer: A randomized multicentre trial. Lancet 358:1487-1492, 2001.
31. Bratzler DW, Houck PM, Richards C, et al: Use of antimicrobial prophylaxis for major surgery: Baseline results from the National Surgical Infection Prevention Project. Arch Surg 140:174-182, 2005.
32. Dellinger EP, Hausmann SM, Bratzler DW, et al: Hospitals collaborate to decrease surgical site infections. Am J Surg 190:9-15, 2005.
33. Haley RV, Culver DH, White WJ, et al: The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in the US hospitals. Am J Epidemiol 121:182-205, 1985.
34. Olson M, O'Connor MO, Schwartz ML: A 5-year prospective study of 20,193 wounds at the Minneapolis VA Medical Center. Ann Surg 199:253-259, 1984.
35. Consensus paper on the surveillance of surgical wound infections. The Society for Hospital Epidemiology of America; the Association for Practitioners in Infection Control; the Centers for Disease Control; the Surgical Infection Society. Infect Control Hosp Epidemiol 13:599-605, 1992.
36. Lee JT: Wound infection surveillance. Infect Dis Clin North Am 6:643-656, 1992.
37. Dellinger EP, Ehrenkranz NJ: Surgical infections. In Bennett JV, Brachman PS (eds): Hospital Infections, 4th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998, pp 571-585.
38. Green RJ, Dafoe DC, Raffin TA: Necrotizing fasciitis. Chest 110:219-229, 1996.
39. Majeski JA, John JF: Necrotizing soft tissue infections: A guide to early diagnosis and initial therapy. South Med J 96:900-905, 2003.
40. Kuncir EJ, Tillou A, Petrone P, et al: Necrotizing soft-tissue infections. Emerg Med Clin North Am 21:1075-1087, 2003.
41. Ma LD, Frassica FJ, Bluemke DA, et al: CT and MRI evaluation of musculoskeletal infection. Crit Rev Diagn Imaging 38:535-568, 1997.
42. Wall DB, Klein SR, Black S, et al: A simple model to help distinguish necrotizing fasciitis from non-necrotizing soft tissue infection. J Am Coll Surg 191:227-231, 2000.
43. Wong CH, Khin LW, Heng KS, et al: The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: A tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections. Crit Care Med 32:1535-1541, 2004.
44. Anaya DA, McMahon K, Nathens AB, et al: Predictors of mortality and limb loss in necrotizing soft tissue infections. Arch Surg 140:151-157, 2005.
45. Anaya DA, Nathens AB: Risk factors for severe sepsis in secondary peritonitis. Surg Infect (Larchmt) 4:355-362, 2003.
46. Christou NV, Barie PS, Dellinger EP, et al: Surgical Infection Society intra-abdominal infection study: Prospective evaluation of management techniques and outcome. Arch Surg 128:193-199, 1993.
47. Mazuski JE, Sawyer RG, Nathens AB, et al: The Surgical Infection Society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: Evidence for the recommendations. Surg Infect (Larchmt) 3:175-233, 2002.
48. Mazuski JE, Sawyer RG, Nathens AB, et al: The Surgical Infection Society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: An executive summary. Surg Infect (Larchmt) 3:161-173, 2002.
49. Koperna T, Schulz F: Relaparotomy in peritonitis: Prognosis and treatment of patients with persisting intraabdominal infection. World J Surg 24:32-37, 2000.
50. Seiler CA, Brugger L, Forssmann U, et al: Conservative surgical treatment of diffuse peritonitis. Surgery 127:178-184, 2000.
51. Levison MA: Percutaneous versus open operative drainage of intra-abdominal abscesses. Infect Dis Clin North Am 6:525-544, 1992.
52. Dellinger E: Approach to the patient with postoperative fever. In Gorbach S, Bartlett J, Blacklow N (eds): Infectious Diseases in Medicine and Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp 903-909.
53. Kaye KS, Fraimow HS, Abrutyn E: Pathogens resistant to antimicrobial agents; epidemiology, molecular mechanisms and clinical management. Infect Dis Clin North Am 14:293-319, 2000.
54. Kollef MH, Fraser VJ: Antibiotic resistance in the intensive care unit. Ann Intern Med 134:298-314, 2001.

CAPÍTULO 15

Complicações Cirúrgicas

Mahmoud N. Kulaylat, MD e Merril T. Dayton, MD

As complicações operatórias ainda são um aspecto frustrante e difícil do tratamento operatório dos pacientes. A despeito da habilidade técnica do cirurgião, as complicações cirúrgicas constituem uma possibilidade real no dia a dia do profissional. O custo das complicações cirúrgicas nos dias de hoje, nos Estados Unidos, está na casa dos milhões de dólares e está associado a restrições na capacidade de trabalho, ruptura do equilíbrio familiar normal e estresse para empregadores e para a sociedade em geral. Frequentemente, os resultados funcionais das operações são comprometidos pelas complicações; em alguns casos, o paciente nunca recupera o nível funcional pré-operatório. A parte mais significante e difícil das complicações é o sofrimento impingido ao paciente que entra no hospital, esperando passar por uma operação sem intercorrências, mas que acaba exposto a sofrimentos e dificuldades por causa das complicações.

As complicações ocorrem por diversos motivos. Um cirurgião pode realizar uma operação tecnicamente perfeita em um paciente já seriamente comprometido pela doença, e ainda assim pode ocorrer uma complicação. Similarmente, um cirurgião descuidado ou apressado pode cometer erros técnicos que contribuem para as complicações cirúrgicas. Finalmente, o paciente pode estar equilibrado nutricionalmente antes da operação, ter sido submetido a uma operação na qual o cirurgião foi meticulosamente perfeito e também apresentar complicações devidas à natureza da doença. A possibilidade de complicações pós-operatórias continuam sendo parte da preparação psicológica de um cirurgião para uma operação difícil.

O risco de complicações diminui muito com um cuidadoso processo de avaliação pré-operatória. Quando o cirurgião avalia pela primeira vez um candidato a ser operado, uma série de questões deve vir à mente, como o estado nutricional do paciente e os assuntos relacionados às condições do coração e dos pulmões. O cirurgião tomará uma decisão sobre a operação mais indicada para o tipo de doença. Analogamente, o momento ideal para a realização da operação, em geral, é um assunto importante. Algumas operações podem ser realizadas de forma puramente eletiva, enquanto outras têm certa urgência. Ocasionalmente, o cirurgião irá determinar que o paciente diminua seu peso antes da operação, para aumentar a probabilidade de êxito cirúrgico. Ocasionalmente, um cirurgião precavido irá solicitar a avaliação pré-operatória de um cardiologista, ou pneumologista, para ter certeza de que o paciente será capaz de tolerar o estresse de determinado procedimento.

Uma vez que o paciente esteja sendo operado, o cirurgião pode fazer muito para influenciar o resultado pós-operatório. Esse especialista aprende a manipular os tecidos com suavidade, a dissecar de forma meticulosa e a respeitar os planos teciduais. A realização cuidadosa dos tempos cirúrgicos irá diminuir a possibilidade de complicações significativas. A todo custo, o cirurgião deve evitar tentações de correr, cortar cantos ou aceitar resultados técnicos marginais. Da mesma forma, o uso criterioso de antibióticos e de outras medicações pré-operatórias pode influenciar no resultado. Para o paciente seriamente doente, pode ser necessária uma reanimação adequada, para deixá-lo em boas condições antes de submetê-lo a uma anestesia geral.

Uma vez terminada a operação, a vigilância pós-operatória é obrigatória. A avaliação completa, cuidadosa e regular dos pacientes no período pós-operatório dá uma oportunidade ao cirurgião de detectar precocemente as complicações pós-operatórias, quando estas podem ser tratadas de maneira mais eficiente. Durante esse processo, o cirurgião irá avaliar cuidadosamente todas as feridas, avaliar a ingestão e o débito do paciente, checar os perfis de temperatura, verificar os níveis de atividade, avaliar o estado nutricional e checar os níveis de dor. Após anos de experiência, o médico pode começar a avaliar os parâmetros anteriormente citados e detectar os desvios de uma evolução pós-operatória normal. A pronta resposta a uma

complicação faz a diferença entre uma complicação breve e inconveniente e uma complicação devastadora e incapacitante. Resumindo, o cirurgião prudente irá lidar com as complicações de maneira mais rápida, completa e apropriada.

COMPLICAÇÕES COM A FERIDA

Seroma

Etiologia

O seroma é a coleção de gordura liquefeita, soro e líquido linfático que se forma sob a incisão. O líquido, geralmente, é claro, amarelado e um tanto quanto viscoso e é encontrado na camada subcutânea (SC), logo abaixo da derme. Os seromas representam as complicações mais benignas após um procedimento cirúrgico e ocorrem particularmente quando se cria um grande retalho de pele no curso da operação, como visto nos casos de mastectomias, dissecções axilares, dissecção da região inguinal e em grandes hérnias ventrais.

Quadro Clínico e Tratamento

Os seromas, geralmente, se apresentam como um edema localizado e bem circunscrito, com desconforto à pressão e ocasional drenagem de líquido claro pela ferida imatura.

A prevenção da formação de seroma pode ser obtida pela colocação de drenos de sucção sob os retalhos de pele ou no potencial espaço morto criado por linfadenectomia. A remoção prematura desses drenos geralmente resulta em grandes seromas, que requerem aspirações repetidas, sob condições estéreis, seguidas pela colocação de curativos compressivos. Um seroma que reacumula após pelo menos duas aspirações é evacuado pela abertura da incisão e limpeza da ferida com gaze umedecida com solução salina para permitir cicatrização por segunda intenção. Na presença de tela sintética, a melhor opção é a drenagem aberta na sala de operações com o posterior fechamento da incisão para evitar exposição e infecção da tela; em geral são colocados drenos de sucção fechados. Um seroma infectado também é tratado por drenagem aberta. A presença de tela sintética nesses casos impedirá que a ferida cicatrize. O tratamento da tela depende da gravidade e da extensão da infecção. Na ausência de sepse grave e celulite disseminada e na presença de infecção localizada, a malha pode ser deixada no local e removida em data posterior, quando o processo infeccioso for solucionado. Caso contrário, a tela deve ser removida, e a ferida tratada com cuidado de ferida aberta.

Hematoma

Etiologia

O hematoma é uma coleção anormal de sangue, geralmente na camada subcutânea de uma incisão recente ou em um espaço potencial na cavidade abdominal após exérese de um órgão, por exemplo, hematoma da loja esplênica após esplenectomia ou hematoma pélvico após proctocolectomia. Os hematomas são mais preocupantes do que os seromas, devido ao seu potencial para infecções secundárias. O sangramento na camada envolvida após o fechamento da pele causa hematoma. A formação de hematomas está relacionada a hemostasia, depleção dos fatores da coagulação e presença de coagulopatia. Uma variedade de outros processos patológicos pode contribuir para a coagulopatia, incluindo os distúrbios mieloproliferativos, doenças hepáticas, insuficiência renal, septicemia, deficiências dos fatores da coagulação e medicamentos. Os medicamentos mais comumente associados à coagulopatia são drogas antiplaquetárias, como ácido acetilsalicílico (Aspirina®), bissulfato de clopidrogel (Plavix®), hidrocloreto de ticlopidina (Ticlid®), eptifibatide (Integrilin®) e abciximab (ReoPro®), e anticoagulantes, como heparina ultrafracionada, heparina de baixo peso molecular (LMWH: enoxaparin [Lovenox®], sódio de dalteparin [Fragmin®], tinzaparin [Innohep®] e varfarina sódica.

Quadro Clínico e Tratamento

As manifestações clínicas de um hematoma variam de acordo com seu tamanho e localização. Um hematoma pode manifestar-se como uma tumefação expansiva ou como dor na área da incisão cirúrgica, ou como ambas. No pescoço um grande hematoma pode comprometer a via aérea; no retroperitônio pode causar íleo paralítico, anemia ou sangramento em consequência de coagulopatia consuntiva local; e na extremidade e cavidade abdominal ele pode resultar em síndrome do compartimento. No exame físico, um hematoma aparece como uma tumefação macia localizada com descoloração púrpura/azul da pele sobrejacente. A tumefação varia de pequena a grande e pode ser sensível à palpação ou associada à drenagem de líquido vermelho-escuro para fora da ferida.

Evita-se a formação de hematoma no pré-operatório corrigindo-se qualquer anormalidade da coagulação e descontinuando-se os medicamentos que alteram a coagulação. Medicamentos antiplaquetas e anticoagulantes são dados ao paciente que se submete a operação por uma variedade de razões: após implante de um *stent* coronário, para o tratamento de doença coronariana e acidente vascular cerebral (AVC), após implante de válvula mitral mecânica e na presença de fibrilação atrial, tromboembolismo venoso e estados hipercoaguláveis. Estes medicamentos devem ser descontinuados antes da operação. Deve-se equilibrar o risco de sangramento significativo decorrente de coagulopatia induzida por medicamento incorreto e o risco de trombose após descontinuação da terapia. Em pacientes com alto risco de trombose que são programados para se submeter a um grande procedimento cirúrgico eletivo, a varfarina deve ser descontinuada 3 dias antes da operação para permitir que a razão normalizada internacional (INR) seja inferior a 1,5. Então, é dada a esses pacientes heparina intravenosa (IV) ou uma dose SC equivalente. Aqueles que recebem heparina padrão devem ter o medicamento descontinuado 2 a 3 horas antes da operação e aqueles que recebem LMWH (meia-vida variável), 12 a 15 horas antes da operação. Anticoagulantes são então administrados 24 a 48 horas após a intervenção cirúrgica. Os pacientes que tomam clopidogrel devem ter o medicamento descontinuado 5 a 6 dias antes da operação; por outro lado, a operação deve ser adiada. Durante a operação, pode-se obter hemostasia adequada com ligadura, eletrocautério, cola de fibrina ou trombina bovina tópica antes do fechamento. Os sistemas de drenagem por sucção fechada são colocados em grandes espaços potenciais e removidos no pós-operatório quando o débito não é sanguíneo e escasso.

A avaliação do paciente com hematoma, especialmente aquele que é grande e expansivo, inclui avaliação de fatores de risco preexistentes e parâmetros de coagulação (tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial, INR, contagem de plaquetas). Um hematoma pequeno não exige qualquer intervenção e acabará sendo reabsorvido. A maioria dos hematomas retroperitoneais pode ser tratada por espera após correção da coagulopatia associada. Um hematoma grande ou expansivo no pescoço é tratado de modo semelhante e melhor evacuado de maneira mais eficiente na sala de operação urgentemente após a via aérea ser protegida se houver comprometimento respiratório. Da mesma forma, os hematomas detectados logo após operação, em especial aqueles que se desenvolvem sob retalhos de pele, são mais bem evacuados na sala de operação.

Deiscência da Ferida

Etiologia

Por definição, deiscência é a separação das camadas musculoaponeuróticas no início do curso pós-operatório. Está entre as mais temidas complicações enfrentadas pelos cirurgiões, devido a possibilidade de evisceração, à necessidade de intervenção imediata e à possibilidade de deiscência repetida, infecção da ferida cirúrgica e formação de hérnia incisional.

A deiscência da ferida ocorre em aproximadamente 1% a 3% dos pacientes submetidos a operações abdominais. Com mais frequência, a deiscência se desenvolve em 7 a 10 dias de pós-operatório, mas pode ocorrer a qualquer momento após a operação, de 1 a mais de 20 dias. Uma variedade de fatores pode contribuir para a deiscência (Quadro 15-1). A deiscência em geral se relaciona com erros técnicos de suturas muito próximas à margem, muito distantes, ou sob grande tensão. A infecção profunda é uma das causas mais comuns de separação localizada da ferida. Pressão intra-abdominal aumentada e fatores que influenciam adversamente a cicatrização da ferida em geral são citados como contribuintes da complicação. Em pacientes saudáveis, parece não haver diferença nos índices de deiscência de sutura entre aquelas fechadas utilizando técnica de sutura contínua *versus* pontos separados. Entretanto, deve-se ter cuidado com o fechamento contínuo, em pacientes de alto risco, pois a ruptura do fio de sutura em um ponto do fechamento contínuo enfraquece todo o fechamento.

Quadro Clínico e Tratamento

Pode ocorrer deiscência sem aviso e a evisceração torna o diagnóstico óbvio. Subitamente, uma drenagem extraordinária de um volume relativamente grande de um líquido claro, cor de salmão, precede a deiscência em um quarto dos pacientes. A investigação da ferida com um aplicador de ponta de algodão estéril ou com o dedo enluvado detecta a deiscência.

A prevenção da deiscência é uma função da atenção cuidadosa ao detalhe técnico durante o fechamento da aponeurose. Para pacientes de alto risco, o fechamento com sutura com pontos separados, em geral, é a melhor escolha. Devem-se selecionar métodos alternativos quando não for possível o fechamento primário sem tensão. Embora suturas de retenção tenham sido usadas amplamente no passado, seu uso é menos comum hoje em dia, com alguns cirurgiões optando por usar uma prótese sintética ou enxerto de tecido.

Uma vez diagnosticada a deiscência, o tratamento depende da extensão da separação da fáscia e da presença de evisceração ou contaminação intra-abdominal significativa (deiscência intestinal, peritonite). Uma pequena deiscência na porção proximal de uma incisão da linha média do abdome superior do 10º ao 12º dias de pós-operatório pode ser tratada conservadoramente cobrindo-se a ferida com gaze umedecida com solução salina e uma bandagem abdominal. No caso de evisceração, os intestinos eviscerados devem ser cobertos com uma compressa estéril umedecida com solução salina e preparando o paciente para retornar à sala de operação após um período muito curto de reanimação volêmica. Na sala de operação, realiza-se uma exploração completa da cavidade abdominal para exclusão de foco séptico ou uma deiscência anastomótica que possa ter predisposto à deiscência da incisão cirúrgica. O tratamento da infecção tem importância crítica antes de se tentar o fechamento da parede abdominal. O tratamento da incisão é uma função da condição da aponeurose. Quando se cometem erros técnicos, mas a fáscia é forte e intacta, o fechamento primário está assegurado. Se a fáscia estiver infectada ou necrótica, realiza-se seu desbridamento. Se após o desbridamento as margens da fáscia não puderem ser aproximadas sem tensão indevida, deve-se considerar o fechamento da ferida com tela absorvível ou com as próteses biológicas recentemente desenvolvidas (submucosa e derme porcinas descelularizadas e derme de cadáver humano). As tentativas de fechamento da aponeurose sob tensão garantem uma recidiva da deiscência e possibilidade de desenvolvimento de hipertensão intra-abdominal. O reparo cirúrgico definitivo para restaurar a integridade da parede abdominal será necessário se for usada uma tela absorvível, mas não se for usada uma prótese biológica.

A tela absorvível e as próteses biológicas protegem da evisceração, mantêm o domínio do conteúdo abdominal e proporcionam uma barreira para impedir dessecação intestinal, invasão bacteriana e fechamento potencialmente permanente, não aderente. Enxertos de pele autólogos são usados para reconstituir a barreira epitelial, e retalhos (locais/regionais ou livres) são usados para reconstruir a parede abdominal.

Para o tratamento em curto prazo de uma ferida deiscente, pode ser usado um sistema a vácuo para ferida, que consiste em espuma porosa colocada sobre o tecido, campo semioclusivo para cobrir a espuma e a pele do paciente, e aparelho de sucção. O sistema a vácuo para ferida proporciona cobertura imediata da ferida abdominal e funciona como um curativo que minimiza a perda de calor e não exige sutura à fáscia. Com pressão negativa, o dispositivo remove o líquido intersticial e, assim, reduz o edema do intestino, diminui o tamanho da ferida, reduz a colonização bacteriana, aumenta a perfusão sanguínea local e induz a resposta de cicatrização.[1-3] O fechamento bem-sucedido da fáscia pode ser obtido em 85% dos casos de deiscência da ferida abdominal. A técnica, entretanto, pode ser associada à evisceração, fistulização intestinal e formação de hérnia.

Quadro 15-1 Fatores Associados à Deiscência da Ferida

- Erro técnico no fechamento da fáscia
- Operação de emergência
- Infecção intra-abdominal
- Idade avançada
- Infecção da ferida, hematoma e seroma
- Pressão intra-abdominal elevada
- Obesidade
- Uso crônico de corticosteroides
- Deiscência prévia de ferida
- Desnutrição
- Radioterapia e quimioterapia
- Doença sistêmica (uremia, diabetes melito)

Infecção da Ferida

Etiologia

As infecções na ferida continuam sendo um problema significativo para os cirurgiões dos tempos atuais. A despeito da grande melhoria observada com os antibióticos, anestésicos e instrumentos de qualidade superior, do diagnóstico precoce dos problemas cirúrgicos e da criação de melhores técnicas para vigilância pós-operatória, as infecções na ferida continuam a ocorrer. Apesar de alguns cirurgiões considerarem o problema meramente estético, essa é uma visão muito restrita dele, um problema que causa sofrimento substancial por parte do paciente, morbidade e mesmo mortalidade, e altos custos ao sistema de saúde. Atualmente, nos Estados Unidos, essas infecções são responsáveis por quase 40% das infecções hospitalares entre pacientes cirúrgicos.

A ferida cirúrgica inclui as áreas interna e externa do corpo que envolvem todo o sítio cirúrgico. As feridas são categorizadas em três grupos gerais:

1. Superficiais, que incluem pele e tecido subcutâneo,
2. Profundas, que incluem fáscia e músculo
3. Espaço orgânico, que inclui os órgãos internos do corpo, se a operação incluir essa área.

Os Centers for Disease Control and Prevention propõem critérios específicos para o diagnóstico de infecções no sítio da operação (Quadro 15-2).[4]

Uma série de fatores pode contribuir para o desenvolvimento de uma infecção pós-operatória na ferida (Tabela 15-1).[5] As infecções na ferida são causadas por contaminação bacteriana do sítio operatório e podem ocorrer devido à transecção ou penetração do lúmen de víscera oca na cavidade abdominal.

Quadro 15-2 Critérios dos Centers for Disease Control para a Definição de Infecção no Sítio da Operação

Incisional Superficial

Infecção com menos de 30 dias após a operação
Compromete a pele e o tecido subcutâneo, *mais* um dos fatores abaixo:
- Drenagem purulenta
- Diagnóstico de infecção no sítio da operação superficial pelo cirurgião
- Sintomas de eritema, dor, edema local

Incisional Profunda

Ocorre em menos de 30 dias após a operação sem implante ou comprometimento dos tecidos moles
Infecção que ocorre em um período inferior a 1 ano após a operação com implante e a infecção envolve os tecidos moles profundos (fáscia e músculo) *mais* um dos fatores abaixo:
- Drenagem purulenta oriunda do espaço profundo, sem extensão para os órgãos
- Abscesso encontrado em um espaço profundo no exame direto, no exame radiológico ou durante a reoperação
- O diagnóstico pelo cirurgião de uma infecção no sítio da operação em espaço profundo
- Sintomas de febre, dor e sensibilidade levam à deiscência da ferida ou abertura por um cirurgião

Espaço Orgânico

Infecção que ocorre em menos de 30 dias após a operação, sem a presença de implante
Infecção que ocorre em período inferior a 1 ano após a operação, com implante e infecção; envolve qualquer parte da operação aberta ou manipulada *mais* um dos seguintes fatos:
- Secreção purulenta em um dreno instalado em um espaço orgânico
- Organismos cultivados no material aspirado do espaço orgânico
- Abscesso encontrado em exame direto ou radiológico ou durante a reoperação
- Diagnóstico de infecção por um cirurgião em um espaço orgânico

Modificado de Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, et al: Guidelines for prevention of surgical site infection. Infect Control Host Epidemiol 20:252, 1999.

Uma segunda fonte de bactérias é a flora da pele presente em todos os pacientes. A terceira, uma falha na técnica cirúrgica, que pode permitir contaminação exógena pelo cirurgião, equipamento ou ambiente. Os patógenos associados à infecção pós-operatória da ferida refletem a área que permitiu a inoculação da infecção. *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus* coagulase-negativo permanecem sendo as bactérias mais comumente colonizadas a partir dessas feridas (Tabela 15-2). Entretanto, nos locais em que se realiza grande número de operações gastrointestinais (GI), as espécies predominantes de bactérias incluirão *Enterobacter* e *Escherichia coli*. Na maioria dos estudos, o *Enterococcus* do grupo D continua sendo o patógeno comumente isolado nas infecções pós-operatórias. As feridas cirúrgicas são classificadas de acordo com seu risco relativo de infecção pós-operatória. As quatro categorias são: limpa, limpa contaminada, contaminada e suja (Tabela 15-3).

Quadro Clínico e Tratamento

As infecções ocorrem, na maioria das vezes, entre o 5º e 6º dias de pós-operatório, mas podem surgir mais cedo ou mais tarde. Cerca de 80% a 90% de todas as infecções pós-operatórias ocorrem dentro dos 30 primeiros dias após o procedimento cirúrgico. Com a maior utilização das operações em nível ambulatorial e a diminuição da estada hospitalar, 30% a 40% de todas as infecções ocorrem após a alta hospitalar. Porém, apesar de menos de 10% dos pacientes cirúrgicos ficarem hospitalizados por 6 dias ou menos, 70% das infecções pós-alta ocorrem nesse grupo.

As infecções pós-operatórias se apresentam nesta forma de eritema, sensibilidade elevada, edema e, ocasionalmente, drenagem. A ferida, geralmente, está mole ou flutuante no local da infecção, que é diferente da rigidez encontrada na borda em cicatrização presente no restante da ferida. O paciente pode apresentar leucocitose e febre de baixo grau. De acordo com a Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations, uma ferida cirúrgica é considerada infectada quando:

1. Observa-se a drenagem de material altamente purulento pela ferida
2. A ferida abre de forma espontânea e drena líquido purulento
3. Há drenagem de líquido da ferida com cultura positiva ou positivo para bactéria após o exame com corante de Gram
4. O cirurgião observa eritema ou drenagem e abre a ferida depois de considerá-la infectada

O tratamento da infecção do local da ferida começa com a implementação de medidas preventivas antes e durante a operação. Pacientes tabagistas devem ser encorajados a parar de fumar durante o tempo de pré e pós-operatório imediato. Pacientes obesos devem ser encorajados a perder peso, se o procedimento for eletivo e se houver tempo para que haja perda de peso significativa. Existem boas evidências de que o controle rígido dos níveis de glicose, especialmente em diabéticos, irá diminuir os índices de infecção.[6] Similarmente, pacientes que utilizam altas doses de corticosteroides apresentarão baixos índices de infecção se puderem suspender seu uso ou, pelo menos, diminuir a dose. Na noite anterior à operação, o paciente deve ser orientado a tomar um banho com o uso de sabão com antibiótico. Para pacientes que serão submetidos a operações intra-abdominais, são administradas preparações intestinais na forma de soluções de lavagem ou catárticos fortes, seguidos de antibióticos orais não absorvíveis, particularmente na operação do cólon e intestino delgado. A preparação intestinal diminui o risco de infecção do paciente de um caso contaminado (25%) para um caso livre de contaminação (5%).

Os antibióticos pré-operatórios para profilaxia são administrados seletivamente. Para feridas sujas, o uso de antibióticos não

Tabela 15-1 Fatores de Risco para Infecção Pós-operatória da Ferida

FATORES DO PACIENTE	FATORES DO AMBIENTE	FATORES DO TRATAMENTO
Ascite Inflamação crônica Desnutrição Obesidade Diabetes Idade avançada Hipercolesterolemia Hipoxemia Doença vascular periférica Anemia pós-operatória Local prévio de irradiação Operação recente Infecção remota Condução cutânea de estafilococos Doença cutânea na área de infecção Imunossupressão	Medicamentos contaminados Desinfecção/esterilização inadequada Falhas na técnica asséptica Ventilação inadequada Presença de corpo estranho	Drenos Procedimento de emergência Cobertura antibiótica inadequada Hospitalização pré-operatótia Operação prolongada

Dados do National Nosocomial Infections Surveillance Systems (NNIS) System Report: Resumo de dados de janeiro de 1992-junho de 2001, agosto de 2001. Am J Infect Control 29:404-421, 2001.

Tabela 15-2 Patógenos Isolados de Infecções Pós-operatórias no Local da Operação em Hospital Universitário

PATÓGENO	PERCENTUAL DE ISOLADOS
Staphylococcus (coagulase-negativo)	25,6
Enterococcus (grupo D)	11,5
Staphylococcus aureus	8,7
Candida albicans	6,5
Escherichia coli	6,3
Pseudomonas aeruginosa	6,0
Corynebacterium	4,0
Candida (não *albicans*)	3,4
Streptococcus α-hemolítico	3,0
Klebsiella pneumoniae	2,8
Enterococcus resistente à vancomicina	2,4
Enterobacter cloacae	2,2
Espécie *Citrobacter*	2,0

De Weiss CA, Statz CL, Dahms RA, et al: Six years of surgical wound surveillance at a tertiary care center. Arch Surg 134:1041, 1999.

é profilático e, sim, terapêutico. No caso das limpas, a profilaxia é controversa. Entretanto, um pequeno, mas significativo, benefício pode ser obtido através da administração profilática de cefalosporina de primeira geração, para certos tipos de operações limpas (p. ex., mastectomia, herniorrafia). Para os procedimentos limpos contaminados, a administração de antibióticos durante o pré-operatório está indicada. O antibiótico pré-operatório indicado é uma função do inóculo mais provável, com base na área a ser operada. Por exemplo, para um paciente que será submetido a uma prótese, através de uma ferida limpa, os antibióticos pré-operatórios devem incluir agentes que possam proteger contra *Staphylococcus aureus* e espécies *Streptococcus*.

Uma cefalosporina de primeira geração, como a cefazolina, deve ser apropriada nesses casos. Para pacientes submetidos a uma operação no trato GI, operações complexas no trato biliar, ou ressecções colônicas eletivas, a administração de uma cefalosporina de segunda geração, como a cefoxitina, ou um derivado da penicilina com um inibidor da β-lactamase deve ser adequada. Os cirurgiões devem administrar uma dose pré-operatória, doses intraoperatórias apropriadas, com intervalos aproximados de 4 horas, e duas doses pós-operatórias apropriadamente espaçadas. O momento ideal para a administração profilática do antibiótico é importante. Para ser mais eficiente, o agente antibiótico profilático deve ser administrado por via IV 30 minutos antes de se fazer a incisão, de modo que existam níveis teciduais no momento da criação da ferida e exposição à contaminação bacteriana. Na maioria das vezes, um período de indução da anestesia, preparação do paciente e colocação dos campos operatórios ocorre antes da criação da ferida cirúrgica, tempo suficiente para que os antibióticos atinjam níveis terapêuticos. De igual importância é a certeza de que o antibiótico profilático não seja administrado por longos períodos após a operação. Esta prática em situação profilática leva ao desenvolvimento de organismos resistentes à droga, bem como a sérias complicações, como a colite causado por *Clostridium difficile*.

No momento da operação o cirurgião tem papel fundamental na redução ou minimização da presença de infecções de feridas pós-operatórias. O cirurgião precisa estar atento à higiene pessoal (lavagem das mãos) e à de toda a equipe.[7] Além disso, o cirurgião deve se assegurar de que o paciente tenha a pele preparada com soluções antissépticas apropriadas e mantida de uma forma estéril cuidadosa. Durante todas as etapas da operação, são procedimentos que causam bons resultados:

1. Cuidadosa manipulação dos tecidos
2. Hemostasia, dissecção e desbridamento meticulosos dos tecidos desvitalizados
3. Controle compulsório de todo o conteúdo intraluminar
4. Preservação do suprimento de sangue aos órgãos operados
5. Eliminação de corpos estranhos à ferida
6. Manutenção de total assepsia pela equipe médica (evitando furos, uso de instrumentos contaminados ou a queda de detritos a partir do foco de luz)
7. Limpeza completa da ferida e irrigação utilizando solução salina morna ao ser encontrada uma drenagem purulenta
8. Manutenção do paciente eutérmico, bem monitorizado e reanimado com líquido
9. Avaliação do cirurgião, no final da operação, determinando o fechamento da ferida ou seu tamponamento

Tabela 15-3 Classificação das Feridas Operatórias

CATEGORIA	CRITÉRIOS	ÍNDICE DE INFECÇÃO
Limpa	Sem penetração de víscera oca Fechamento primário da ferida Sem inflamação Sem falhas na técnica asséptica Procedimento eletivo	1%-3%
Limpa contaminada	Víscera oca penetrada, mas controlada Sem inflamação Fechamento primário da ferida Pequena falha na técnica asséptica Utilização de dreno mecânico Preparação intestinal no pré-operatório	5%-8%
Contaminada	Extravasamento descontrolado de uma víscera Inflamação aparente Ferida aberta, traumática Grande falha na técnica asséptica	20%-25%
Suja	Não tratada, extravasamento descontrolado de uma víscera Pus na ferida cirúrgica Ferida aberta supurativa Inflamação grave	30%-40%

O uso de drenos para a prevenção de infecções pós-operatórias permanece controverso. Em geral, não existem indicações para drenos. Entretanto, o uso de drenos de sucção fechados em feridas grandes e profundas ou, em feridas grandes, retalhos de pele para prevenir contra o surgimento de seromas ou hematomas é uma prática válida.

Uma vez que exista suspeita de infecção do local da operação, o tratamento depende da profundidade da infecção. Para infecção superficial que envolva o tecido subcutâneo e a pele, os grampos são removidos sobre a área da infecção e pode ser facilmente passado um aplicador com ponta de algodão pela ferida com efluxo de material purulento e pus. Nesse ponto, a avaliação da ferida com o dedo ou um aplicador de ponta de algodão irá determinar se a fáscia ou os tecidos musculares estão comprometidos. Se a fáscia estiver intacta, realiza-se o desbridamento de todo tecido não viável e realiza-se a irrigação da ferida com solução salina e recheada até sua base com gazes umedecidas com solução salina, de modo a permitir a cicatrização da ferida a partir de sua base, impedindo, dessa forma, o fechamento prematuro da pele. No caso de celulite disseminada, o uso de antibióticos IV deve ser considerado. Entretanto, se a fáscia estiver separada e o pus parecer oriundo de uma região abaixo da fáscia, deve haver uma preocupação óbvia com ferida intra-abdominal, que pode necessitar de drenagem ou de uma possível reoperação.

A cultura de feridas é um assunto controverso. Se a ferida parece uma pequena infecção superficial, e não associada à celulite ou à necrose de tecidos, a cultura pode não ser necessária. Entretanto, se houver deiscência da fáscia, na presença de infecção mais complexa, a cultura deve ser realizada. Uma infecção profunda do local da operação associada a líquido acinzentado, bem como a necrose franca da camada aponeurótica, levanta a suspeita de infecção do tipo necrosante. A presença de crepitação em qualquer ferida cirúrgica ou cepas gram-positivas (ou de ambas) sugere a possibilidade de infecção com *Clostridium perfringens*. O desbridamento cirúrgico rápido e eficiente é indicado nessas situações.

A maioria das infecções pós-operatórias deve ser tratada através da cicatrização por segunda intenção (permitindo que a ferida cicatrize a partir de sua base, com a epitelização sendo o evento final). Em alguns casos, quando existem dúvidas sobre a amplitude de contaminação, pode ser considerado um fechamento retardado da ferida. Nesses casos, a observação da ferida por 5 dias deve ser acompanhada pelo fechamento da pele, se a ferida parecer limpa e o paciente estiver bem.

Recentemente, os sistemas a vácuo para ferida têm sido usados em feridas grandes, profundas e úmidas com resultados geralmente bem-sucedidos. Sua vantagem é uma redução no tempo gasto pela enfermagem, previamente exigido, para trocas de curativo, bem como menos dor para o paciente.

Feridas Crônicas

Etiologia

As feridas crônicas, por definição, são aquelas que não cicatrizaram completamente em um período de 30 a 90 dias após o procedimento cirúrgico. Tais feridas são frequentemente encontradas em pacientes que utilizam altas doses de corticoides, nos imunossuprimidos com câncer, que estejam em quimioterapia, em radioterapia, pacientes desnutridos, pacientes com obesidade mórbida com grandes feridas, ou pacientes com deiscência da sutura, com uma grande base em granulação. As feridas perineais que não cicatrizam podem ocorrer em pacientes submetidos à radiação, com doença de Crohn, síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) ou câncer.

Quadro Clínico e Tratamento

As feridas crônicas podem ser grandes e em geral cobertas por tecido de granulação áspero, tecido de granulação exuberante, ou áreas de exsudação fibrinosa purulenta. O cuidado meticuloso da ferida, o desbridamento e o uso de um enxerto cutâneo fenestrado, retalhos de rotação, ou um dispositivo a vácuo para ferida podem acelerar a cicatrização dessas feridas crônicas. Culturas quantitativas da ferida podem ser úteis na identificação de organismos que não estejam respondendo aos antibióticos. A diminuição das doses de corticosteroides, a melhoria do estado nutricional do paciente e o uso do fator de crescimento epidérmico também podem ajudar na cicatrização de alguns tipos de feridas crônicas.

A prevenção de grandes feridas crônicas geralmente é difícil, mas, nas situações em que é possível, medidas como evitar uma operação sobre local irradiado, orientar um paciente obeso

a perder peso antes da operação, ou melhorar o estado nutricional antes do procedimento, além de orientar o paciente a parar de fumar, podem contribuir para a prevenção contra infecções crônicas na ferida.

COMPLICAÇÕES COM A TERMORREGULAÇÃO

Hipotermia

Etiologia

O funcionamento adequado dos sistemas fisiológicos no corpo ocorre dentro de uma estreita variação das temperaturas corporais. A queda de 2°C na temperatura corporal, ou o aumento de 3°C, significa uma emergência potencialmente letal que necessita de intervenção imediata. A hipotermia pode ser causada por diversos mecanismos no pré-operatório, durante a operação ou no pós-operatório. Um paciente que sofreu trauma com lesões em um ambiente frio pode sofrer hipotermia significante; similarmente, a paralisia leva à hipotermia pela ausência do mecanismo do tremor.

A reanimação rápida com líquidos IV frios leva à hipotermia e, durante a operação, o paciente que tenha uma grande área exposta pode apresentar significativo resfriamento por evaporação. Rápidas transfusões durante as operações podem levar à hipotermia, bem como a irrigação de áreas intracavitárias com solução salina fria e uma operação prolongada em baixa temperatura ambiente. Praticamente todos os anestésicos prejudicam a termorregulação e tornam o paciente suscetível à hipotermia no ambiente tipicamente frio da sala de operação.[8,9] A idade avançada e a analgesia com opioide também reduzem o tremor perioperatório.[8,9] O propofol causa vasodilatação e significativa hipotermia de redistribuição. Após a operação, o paciente pode ter problemas com a hipotermia resultante do ambiente frio, da rápida administração de líquidos IV, ou sangue, e da falha em mantê-lo coberto quando parcialmente consciente. Mais de 80% dos procedimentos cirúrgicos eletivos estão associados a uma queda na temperatura corporal e 50% dos pacientes com trauma apresentam hipotermia quando chegam à sala de operação.

Quadro Clínico

A hipotermia é desconfortável por causa da intensa sensação de frio e tremor. Ela também pode associar-se a efeitos profundos no sistema cardiovascular, coagulação, cicatrização da ferida e infecção.[7,8] Uma temperatura central abaixo de 35°C após a operação dispara uma significativa resposta do sistema nervoso simpático periférico consistindo em norepinefrina aumentada, vasoconstrição e pressão arterial elevada. Pacientes em choque, ou com doenças graves, geralmente, apresentam vasoconstrição associada, que resulta em baixa perfusão dos órgãos e tecidos periféricos, efeito acentuado pela hipotermia. No paciente de alto risco, uma temperatura central inferior a 35°C associa-se a aumento de duas a três vezes da incidência de isquemia pós-operatória precoce e a um aumento semelhante da incidência de taquiarritmia ventricular. A hipotermia também afeta a coagulação, bem como a função plaquetária, o que resulta num maior risco de sangramento.[8] A hipotermia resulta em função de macrófagos deteriorados, tensão de oxigênio tecidual reduzida e deposição de colágeno deteriorada, o que predispõe a cicatrização deficiente e infecção da ferida.[8] Outras complicações incluem diurese relativa, comprometimento da função hepática e algumas manifestações neurológicas. Analogamente, a capacidade do paciente de idar com as anormalidades acidobásicas, fica comprometida. Nos casos graves, o paciente pode apresentar diminuição significativa da frequência cardíaca, podendo ficar comatoso, com hipotensão, bradicardia e frequência respiratória muito baixa.

Tratamento

A prevenção da hipotermia engloba a monitorização da temperatura central, especialmente em pacientes que vão se submeter a operação da cavidade abdominal ou operação com duração de mais de 1 hora, crianças e idosos, e pacientes nos quais anestesia geral-epidural esteja sendo administrada.[9] Locais de monitorização incluem sangue da artéria pulmonar, membrana timpânica, esôfago e faringe, reto e bexiga.[8] A temperatura ambiente da sala de operação deve ser elevada enquanto o paciente é anestesiado e durante o preparo da pele, pois nesse momento pode ocorrer um resfriamento significativo por evaporação. Depois que os campos cirúrgicos são colocados, a temperatura do ambiente pode ser diminuída para níveis mais confortáveis. Similarmente, materiais de aquecimento devem ser colocados no paciente, como sistemas de corrente forçada de ar aquecido.[8,9] Métodos de aquecimento passivo de superfície não são eficazes para conservar calor. Existem evidências de que ocorrem quantidades significativas de perda de calor através da cabeça do paciente; dessa forma, a simples cobertura da cabeça do paciente durante a operação pode impedir uma erda significativa de calor.

No período perioperatório, é comum uma hipotermia moderada, e os pacientes em geral tremem porque a anestesia prejudica a termorregulação. Muitos pacientes que tremem após a anestesia, entretanto, são hipotérmicos. O tratamento da hipotermia com sistemas de corrente forçada de ar aquecido e aquecedores por radiação também reduzirá o tremor.[8,9] Se o paciente não necessita de intervenção cirúrgica imediata e está profundamente hipotérmico, a atenção inicial deve ser direcionada para o aquecimento do paciente antes da operação. As modalidades incluem:

1. Colocação imediata de cobertores, bem como equipamentos que gerem uma corrente forçada de ar quente
2. Infusão de sangue e líquidos intravenosos através de máquinas aquecedoras
3. Aquecimento e umidificação dos gases inalados
4. Lavagem peritoneal com líquidos aquecidos
5. Equipamentos de infusão com reaquecimento, utilizando um sistema arteriovenoso
6. Em casos raros, derivação cardiopulmonar.

Deve-se ter atenção especial com a monitorização cardíaca durante o processo de reaquecimento, pois a irritabilidade pode ser um problema significante. Similarmente, os distúrbios acidobásicos devem ser agressivamente corrigidos enquanto o paciente é reaquecido. Uma vez na sala de operação, são aplicadas no paciente as medidas previamente mencionadas para aquecê-lo.

Hipertermia Maligna

Etiologia

A hipertermia maligna (HM) é uma crise hipermetabólica potencialmente fatal que se manifesta durante ou após exposição a um anestésico geral deflagrador em indivíduos suscetíveis. Calcula-se que ocorra HM em 1 em 30.000 a 50.000 adultos. A mortalidade por HM reduziu para menos de 10% na última década como resultado de padrões de monitorização melhorados que permitem a detecção precoce da doença, em consequência da disponibilidade do dantrolene e do maior uso de testes de suscetibilidade.

A suscetibilidade à HM é herdada como uma doença autossômica dominante com penetrância variável. Até hoje, dois genes de suscetibilidade à HM foram identificados em seres

humanos e quatro mapeados a cromossomos específicos, mas não identificados definitivamente.[10] A mutação resulta em regulação alterada de cálcio no músculo esquelético na forma de efluxo aumentado de cálcio proveniente do retículo sarcoplasmático no mioplasma. Agentes anestésicos de inalação halogenados (halotano, enflurano, isoflurano, desflurano e sevoflurano) e relaxantes musculares despolarizantes (succinilcolina e suxametionina) causam uma elevação na concentração do Ca^{2+} mioplásmico. Quando um indivíduo suscetível à HM é exposto a um anestésico deflagrador, ocorre uma liberação anormal de Ca^{2+}, que provoca ativação prolongada dos filamentos de músculo, culminando em rigidez e hipermetabolismo. A glicose descontrolada e o metabolismo aeróbico dão origem à hipoxia celular, acidose láctica progressiva e hipercapnia. A ativação muscular contínua com esgotamento da adenosina trifosfato resulta em geração excessiva de calor. Se não for tratada, a morte de miócitos e a rabdomiólise resultam em hipercalemia e mioglobulinúria. Por fim, desenvolvem-se coagulopatia disseminada, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), isquemia intestinal e síndrome de compartimento.

Quadro Clínico e Tratamento

A prevenção da HM pode se dar pela identificação dos indivíduos em risco antes da operação. Suspeita-se da suscetibilidade à HM no pré-operatório do paciente com história familiar de HM ou história pessoal de mialgia após exercício, uma tendência ao desenvolvimento de febre, doença muscular e intolerância à cafeína. Nesses casos, verifica-se a creatina cinase, e um teste de contração à cafeína e ao halotano (ou um teste de contratura *in vitro* desenvolvido na Europa) pode ser realizado em uma amostra de biópsia de músculo da coxa.[11] Aos indivíduos suscetíveis confirmados por achados de biópsia de músculo esquelético anormais ou aos indivíduos com suspeita de suscetibilidade à HM que declinam o teste de contratura, é dada anestesia sem deflagrador (barbituratos, benzodiazepinas, opioides, propofol, etomidato, cetamina, óxido nitroso e bloqueadores neuromusculares não despolarizantes).

Os indivíduos sem suspeita de suscetibilidade à HM podem manifestar a doença pela primeira vez durante ou imediatamente após a administração de um anestésico geral deflagrador. As manifestações clínicas da HM não são uniformes e variam em seu início e gravidade. Alguns pacientes manifestam a forma abortiva de HM (taquicardia, arritmia, temperatura elevada e acidose). Outros, após intubação com succinilcolina, demonstram perda de contração espasmódica na estimulação neuromuscular e desenvolvem rigidez muscular. A incapacidade de abrir a boca como resultado de espasmo do músculo masseter é um sinal patognomônico precoce e indica suscetibilidade à HM. Outras manifestações incluem taquipneia, hipercapnia, rubor da pele, hipoxemia, hipotensão, anormalidades eletrolíticas, rabdomiólise e hipertermia.

Uma vez suspeita ou diagnosticada a doença, seguem-se as etapas esboçadas no Quadro 15-3. O dantrolene é um relaxante muscular. Quando dado via IV, ele bloqueia até 75% da contração do músculo esquelético. Os efeitos colaterais relatados com dantrolene incluem fraqueza muscular, flebite, insuficiência respiratória, desconforto GI, hepatotoxicidade, tontura, confusão e sonolência.

Quadro 15-3 Tratamento da Hipertermia Maligna

Descontinuar o anestésico deflagrador
Hiperventilar o paciente com oxigênio a 100%
Administrar anestesia alternativa
Concluir a operação
Administrar dantrolene, 2,5 mg/kg como bolo, e repetir a cada 5 minutos, depois 1 a 2 mg/kg/h, até normalização ou desaparecimento dos sintomas
Checar e monitorizar gasometria arterial, creatina cinase, eletrólitos, lactato e mioglobina
Monitorizar eletrocardiograma, sinais vitais e débito urinário
Medidas de suporte são adotadas:
- Vaporizadores voláteis são removidos da máquina de anestesia
- Canisteres de dióxido de carbono, *bellows* e tubos de gás são trocados
- Resfriamento de superfície é conseguido com pacotes de gelo e resfriamento do centro com líquidos parenterais frescos
- A acidose é monitorizda e tratada com bicarbonato de sódio
- As arritmias são controladas com β-bloqueadores ou lidocaína
- Promove-se débito urinário acima de 2 mL/kg/h: furosemida (Lasix®) ou manitol e uma infusão de glicose-insulina (0,2 U/kg em solução de glicose a 50%) são dados para a hipercalemia, hipercalcemia e mioglobinúria

O paciente é transferido para a unidade de terapia intensiva para monitorizar recidiva

Febre Pós-operatória

Etiologia

Um dos achados clínicos mais preocupantes em um paciente no pós-operatório é o aparecimento de febre. A febre se refere a um aumento da temperatura corporal, que é regulada no hipotálamo anterior. A febre pode resultar de invasão bacteriana ou de suas toxinas, que estimulam a produção de citocinas.[12] O trauma (inclusive operação) e doença crítica também invocam uma resposta de citocina. A febre no pós-operatório acontece em até dois terços dos pacientes, e sua causa é infecção em cerca de um terço dos casos. Muitas entidades clínicas podem causar febre no período pós-operatório (Tabela 15-4).

As infecções mais comuns, entretanto, são infecções associadas à assistência à saúde: infecção do local operatório, infecção do trato urinário, infecção relacionada com cateter intravascular e pneumonia. A pneumonia pode ser adquirida precocemente (em 4-5 dias da admissão ao hospital). A aspiração de conteúdos orofaríngeos e gástricos é a causa mais comum de pneumonia associada à assistência à saúde. É comum a pneumonia precoce ser causada por *E. coli*, espécies de *Klebsiella, S. pneumoniae, H. influenza* e *S. aureus*, e a pneumonia de início tardio é tipicamente causada por *S. aureus* resistente à meticilina e *Pseudomonas aeruginosa*.[13] As infecções do trato urinário são, na maioria, infecções associadas a cateter e têm como causa comum *E. coli*. *S. aureus* coagulase-negativo, bacilos Gram-negativos e espécies de *Candida* são a causa mais frequente de infecção relacionada com o cateter.

Quadro Clínico e Tratamento

Na avaliação do paciente com febre, deve-se levar em consideração o tipo de operação realizado, a estado imune do paciente e a doença primária subjacente, a duração da permanência hospitalar e a epidemiologia das infecções hospitalares.

As febres altas com grandes flutuações ou persistentes e que ocorrem de 5 a 8 dias após a operação são mais preocupantes do que aquelas que acontecem logo em seguida à operação. Durante as primeiras 48 a 72 horas após uma intervenção cirúrgica no abdome, acredita-se que a maioria dos tipos de febre seja causada por atelectasias. Ocasionalmente, as infecções nas feridas por clostrídios ou estreptococos podem se manifestar sob a forma de febre dentro das primeiras 72 horas. As temperaturas que permanecem elevadas 5 a 8 dias após a operação

Tabela 15-4 Causas de Febre no Pós-operatório

INFECCIOSAS	NÃO INFECCIOSAS
Abscesso	Necrose hepática aguda
Colecistite acalculosa	Insuficiência adrenal
Bacteremia	Reação alérgica
Úlceras de decúbito	Atelectasia
Infecção relacionada aos equipamentos	Desidratação
	Reação às drogas
Empiema	Trauma craniano
Endocardite	Hepatoma
Sepse por fungos	Hipertireoidismo
Hepatite	Linfoma
Meningite	Infarto do miocárdio
Osteomielite	Pancreatite
Colite pseudomembranosa	Feocromocitoma
Patotidite	Êmbolo pulmonar
Infecções perineais	Hematoma retroperitoneal
Peritonite	Hematoma de órgão sólido
Faringite	Hemorragia subaracnoide
Pneumonia	Síndrome da resposta inflamatória sistêmica
Retenção de corpo estranho	
Sinusite	Tromboflebite
Infecção de tecidos moles	Reação à transfusão
Traqueobronquite	Síndromes de abstinência
Infecção do trato urinário	Infecção da ferida

causam preocupação e, geralmente, estão associadas a algo que precisa ser avaliado ou tratado pela equipe cirúrgica. A avaliação do paciente geralmente envolve a avaliação dos pulmões, da ferida, do trato urinário, do trato GI inferior e do uso de medicamentos. Os sintomas do paciente em geral indicam o sistema de órgão envolvido pela infecção: tosse e catarro produtivo sugerem pneumonia, disúria e frequência indicam infecção do trato urinário, diarreia aquosa de odor fétido desenvolve-se como resultado de infecção por *C. difficile*, dor na panturrilha pode ser consequente a trombose venosa profunda (TVP), e dor franca pode dever-se a pielonefrite. O exame físico pode mostrar uma infecção do local operatório; flebite; sensibilidade à palpação do abdome, flanco ou panturrilha; ou celulite no local de um cateter venoso central.

Um hemograma completo, urinálise e cultura, radiografia do tórax e cultura sanguínea são exames iniciais essenciais. A radiografia do tórax pode mostrar infiltrado progressivo sugestivo da presença de pneumonia. A urinálise mostrando mais de 10^5 unidades formadoras de colônia por mililitro (CFU/mL) em um paciente não cateterizado e maior que 10^3 CFU/mL em um paciente cateterizado indica infecção do trato urinário.[14] Culturas de sangue periférico mostrando bacteremia e isolamento de 15 CFUs ou 10^2 CFUs a partir de um cateter IV indicam a presença de infecção relacionada com o cateter.[15] Em pacientes com doença de valva cardíaca e bacteremia por *S. aureus*, a infecção relacionada com o cateter exige avaliação por ecocardiografia transesofágica para checar vegetações. Pacientes que continuam a apresentar febre e progresso clínico lento podem necessitar de um exame de tomografia computadorizada (TC), para a pesquisa de infecção intra-abdominal oculta que seja responsável pela febre.

O tratamento das febres pós-operatórias é determinado pelos resultados da avaliação. Tentativas de diminuir a temperatura com antitérmicos são recomendadas pela maioria dos cirurgiões. Caso se suspeite de pneumonia, inicia-se a antibioticoterapia de amplo espectro e então altera-se de acordo com os resultados da cultura. Trata-se a infecção do trato urinário pela remoção do cateter e pela administração de antibióticos de amplo espectro porque muitos microrganismos ofensores exibem resistência a vários antibióticos. Os pacientes com infecção relacionada com o cateter são tratados com vancomicina ou linezolida. A cobertura empírica dos bacilos Gram-negativos e das espécies de *Candida* e a remoção do cateter são essenciais em pacientes com sepse grave ou imunossupressão. O tratamento estende-se por 10 a 14 dias. Para os pacientes com trombose séptica ou endocardite, o tratamento estende-se por 4 a 6 semanas.

COMPLICAÇÕES RESPIRATÓRIAS

Diversos fatores contribuem para uma fisiologia pulmonar anormal após um procedimento cirúrgico. Primeiro, diminuição na capacidade residual funcional se apresenta em quase todos os pacientes. Essa diminuição pode ser causada por vários problemas, incluindo distensão abdominal, incisão dolorosa na região abdominal superior, obesidade, tabagismo associado à doença pulmonar obstrutiva crônica, decúbito dorsal prolongado e sobrecarga de líquidos, levando a edema pulmonar. Quase todos os pacientes que são submetidos a uma incisão abdominal, ou torácica, apresentam alterações significantes em seus padrões respiratórios. A capacidade vital pode estar reduzida em até 50% do normal, durante os 2 primeiros dias após a operação, por motivos que ainda não são completamente compreendidos. O uso de narcóticos inibe substancialmente o impulso respiratório, e os anestésicos podem levar algum tempo até serem totalmente eliminados. A maioria dos pacientes que apresenta problemas respiratórios no pós-operatório demonstra problemas leves a moderados, que podem ser tratados com toalete pulmonar agressiva. Entretanto, uma porção dos pacientes desenvolve insuficiência respiratória grave, que pode levar à intubação e ser potencialmente letal.

Em geral, são descritos dois tipos de insuficiência respiratória. No tipo I, ou hipóxico, a insuficiência se desenvolve em virtude de troca gasosa insuficiente no nível alveolar. Este tipo se caracteriza por PaO_2 baixa e $PaCO_2$ normal. Este tipo de hipoxemia está associado ao desequilíbrio entre a ventilação-perfusão ($\dot{V}/\dot{Q}$) e derivação. As condições clínicas associadas ao tipo I incluem edema pulmonar e sepse. A insuficiência respiratória do tipo 2 está associada a hipercapnia e se caracteriza por PaO_2 baixa e $PaCO_2$ alta. Estes pacientes são incapazes de eliminar o CO_2 de forma adequada. Esta condição geralmente está associada a uso excessivo de narcótico, aumento da produção de CO_2, alteração da dinâmica respiratória e síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA). A incidência geral de complicações pulmonares excede em 25% a dos pacientes cirúrgicos. Vinte e cinco por cento de todas as mortes no pós-operatório são devidas a complicações pulmonares, e essas complicações estão associadas a um quarto de outras complicações letais. Assim, é importante que o cirurgião se previna contra a ocorrência de sérias complicações respiratórias.

Um dos elementos mais importantes desta profilaxia é a cuidadosa avaliação pré-operatória dos pacientes. A maioria dos pacientes não tem um histórico pulmonar e não precisa de avaliação pré-operatória formal. Entretanto, pacientes com história de tabagismo, ou em uso domiciliar de oxigênio, pacientes incapazes de subir um lance de escadas sem comprometimento respiratório grave, pacientes com história prévia de ressecção pulmonar e os idosos e desnutridos devem ser todos avaliados com testes de função pulmonar. Similarmente, pacientes em uso de terapia broncodilatadora crônica para asma ou outras condições pulmonares também devem ser cuidadosamente avaliados. Apesar de haver controvérsias sobre o valor da avaliação pré-operatória, a maioria dos médicos irá

estudar um paciente com alto risco pulmonar antes de tomar uma decisão cirúrgica. A avaliação pode ser iniciada com radiografias anteroposterior e lateral do tórax, para avaliar os pulmões. Elas servem como ponto inicial, se o paciente apresentar problemas depois da operação.

Similarmente, um paciente com policitemia ou acidose pulmonar crônica necessita de avaliações cuidadosas. Uma análise da gasometria arterial deve ser obtida em pacientes de alto risco. Qualquer paciente com PaO_2 inferior a 60 mmHg está em risco elevado. Se a $PaCO_2$ for superior a 45 a 50 mmHg, deve-se esperar por uma morbidade perioperatória. A espirometria é um teste simples ao qual pacientes em alto risco devem ser submetidos antes da operação. Provavelmente, o parâmetro mais importante na espirometria é o volume expiratório forçado em 1 segundo (FEV_1). Estudos demonstram que qualquer paciente que apresente um FEV_1 superior a 2 L provavelmente não apresentará problemas pulmonares sérios. Inversamente, pacientes com FEV_1 inferior a 50% do valor previsto provavelmente apresentarão dispneia de esforço. Se a terapia broncodilatadora demonstrar melhora nos padrões respiratórios de 15% ou mais, a broncodilatação deve ser considerada. A avaliação do paciente deve incluir orientação sobre a interrupção do uso de cigarros 48 horas antes da operação, bem como cuidadosa discussão sobre a importância do toalete pulmonar após o procedimento cirúrgico.

Atelectasia e Pneumonia

A complicação respiratória mais comum no pós-operatório é a atelectasia. Através da ação dos anestésicos, da incisão abdominal e dos narcóticos pós-operatórios, os alvéolos periféricos entram em colapso, podendo ocorrer uma derivação pulmonar. Se não for feita uma agressiva toalete pulmonar assim que os sintomas se apresentem, os alvéolos podem permanecer em colapso, levando ao acúmulo de secreções que podem se infectar por bactérias. O risco parece ser particularmente alto em pacientes tabagistas, que sejam obesos e apresentem copiosas secreções pulmonares.

A pneumonia pode desenvolver-se precocemente (*i. e.*, 2-5 dias após admissão ao hospital) ou tardiamente (*i. e.*, > 5 dias) e é referida como pneumonia relacionada com a assistência à saúde.[13] A aspiração dos conteúdos orofaríngeos e gástricos é a principal causa de pneumonia relacionada com a assistência à saúde.

Quadro Clínico e Tratamento

A causa mais comum de febre pós-operatória nas primeiras 48 horas após o procedimento é a atelectasia. Os pacientes se apresentam com febre de baixo grau, mal-estar e diminuição dos sons respiratórios nos campos pulmonares inferiores. Geralmente, o paciente está desconfortável com a febre, mas não apresenta outros sintomas respiratórios. A atelectasia é tão comum no pós-operatório que uma avaliação formal, geralmente, não é necessária. Entretanto, se não tratada agressivamente, é provável o desenvolvimento de pneumonia. O paciente com pneumonia irá apresentar febre alta, ocasionalmente confusão mental e a produção de uma secreção espessa com a tosse, leucocitose e uma radiografia de tórax que revela infiltrados. Se o paciente não for prontamente diagnosticado e tratado, essa condição pode rapidamente progredir para insuficiência respiratória e necessitar de intubação.

A prevenção da atelectasia e da pneumonia está associada ao controle da dor, que permite ao paciente respirar profundamente e tossir. Uma analgesia controlada pelo paciente parece estar associada a melhor toalete pulmonar, assim como o cateter de infusão epidural, particularmente para pacientes com incisões epigástricas. Os cuidados respiratórios, por outro lado, começam antes da operação. O paciente deve ser instruído sobre o uso do espirômetro e ser acompanhado por enfermeiros e médicos durante as sessões. Encorajar o paciente a tossir com a aplicação de um travesseiro sobre o local da incisão abdominal é bastante útil. Raramente, outras modalidades, como a respiração intermitente com pressão positiva, ou a fisioterapia respiratória, podem ser necessárias. Encorajar o paciente a respirar profundamente e a tossir é a abordagem de tratamento isolada mais valiosa na resolução da atelectasia e da pneumonia.

Os pacientes que desenvolvem pneumonia no pós-operatório são tratados com limpeza pulmonar agressiva, indução de catarro para cultura e teste de sensibilidade e antibioticoterapia IV de amplo espectro enquanto se esperam os resultados da cultura. Uma vez cultivados os microrganismos do catarro, emprega-se um antibiótico específico como indicado.

Pneumonite por Aspiração e Pneumonia por Aspiração

Etiologia

A aspiração dos conteúdos orofaríngeos ou gástricos para o trato respiratório é uma complicação grave da intervenção cirúrgica. A pneumonite por aspiração (síndrome de Mendelson) descreve a lesão pulmonar aguda que resulta da inalação de conteúdos gástricos regurgitados, enquanto a pneumonia por aspiração resulta da inalação de secreções orofaríngeas que são colonizadas por bactéria patogênica. Embora exista alguma sobreposição entre as duas entidades com relação aos fatores predisponentes, suas características clinicopatológicas são distintas.

Os fatores que predispõem os pacientes a regurgitação e aspiração incluem lesão dos esfíncteres esofágicos (superior e inferior) e reflexos laríngeos, motilidade GI alterada e ausência de jejum pré-operatório. Uma série de manobras iatrogênicas faz com que o paciente incorra em risco elevado de pneumonite por aspiração em um ambiente hospitalar.[13] No período perioperatório, a aspiração é mais provável com operação urgente, em pacientes com níveis alterados de consciência, e em pacientes com problemas GI e das vias respiratórias. Os pacientes de trauma e os pacientes com peritonite e obstrução intestinal podem ter um nível deprimido de consciência e reflexos das vias aéreas, estômago cheio em consequência de uma refeição recente ou estase gástrica, ou doença GI que predisponha a esvaziamento retrógrado dos conteúdos intestinais para o estômago. Os pacientes com nível deprimido de consciência em consequência de altas doses de narcóticos e pacientes com AVC são embotados e têm disfagia neurológica e disfunção da junção gastroesofágica. As drogas anestésicas diminuem o tônus do esfíncter esofágico e deprimem o nível de consciência do paciente. Os diabéticos têm gastroparesia e estase gástrica. Os pacientes com carga bacteriana aumentada na orofaringe e mecanismos de defesa deprimidos em consequência de um nível alterado de consciência correm risco de pneumonia por aspiração.

O idoso é particularmente suscetível à aspiração orofaríngea devido a uma incidência aumentada de disfagia ou higiene oral deficiente. Os pacientes com tubo nasogástrico (NG) ou debilidade também correm risco de aspiração porque têm dificuldade de deglutir e limpar suas vias aéreas. O risco de pneumonia por aspiração é semelhante em pacientes que recebem alimentação via tubo NG, nasoentérico ou tubo de gastrostomia (pacientes que recebem nutrição via tubo de gastrostomia com frequência têm evidência cintilográfica de aspiração dos conteúdos gástricos). O paciente criticamente doente tem maior risco de aspiração e de pneumonia por aspiração porque encontra-se na posição supina, tem um tubo nasogástrico ativo, exibe refluxo gastroesofágico mesmo na ausência de um tubo NG e tem motilidade GI alterada. Antagonistas H_2 profiláticos ou inibidores

da bomba de prótons que aumentam o pH gástrico e permitem que os conteúdos gástricos sejam colonizados por microrganismos patogênicos, traqueostomia, reintubação e exposição prévia a antibiótico são outros fatores associados a maior risco de pneumonia relacionada com assistência à saúde.[13] O risco de aspiração é alto após extubação devido ao efeito residual da sedação, ao tubo NG e à disfunção orofaríngea.

Os aspectos fisiopatológicos da pneumonite por aspiração está associada ao contato do conteúdo gástrico de pH baixo com a mucosa pulmonar. Quanto mais baixo for o pH, e maior o volume aspirado, maior a lesão da mucosa bronquiolar. A pneumonite por aspiração geralmente progride de maneira rápida, ou pode necessitar de intubação logo após a lesão ocorrer e mais tarde estabelece o estádio de infecção bacteriana. A infecção é refratária ao tratamento em consequência da combinação de infecção que ocorre em um campo lesado. A fisiopatologia da pneumonia por aspiração relaciona-se com o fato de a bactéria ganhar acesso aos pulmões.

Quadro Clínico e Diagnóstico

O paciente com aspiração, geralmente, tem história de vômito associado à aspiração. Esta pode ocorrer durante a indução da anestesia, durante a passagem de uma sonda NG, ou em um paciente obnubilado ou com nível de consciência alterado. Inicialmente, o paciente pode apresentar sibilações e respiração ruidosa. Muitos pacientes que aspiram conteúdos gástricos apresentam tosse e sibilos. Alguns, entretanto, têm aspiração silenciosa sugerida por um infiltrado na radiografia do tórax ou PaO_2 reduzida. Outros têm tosse, apneia e sibilações que progressivamente evoluem para edema pulmonar e SARA. Na grande maioria dos pacientes com pneumonia por aspiração, por outro lado, a condição é diagnosticada após uma radiografia de tórax mostrar um infiltrado nos segmentos posteriores dos lobos superiores e nos segmentos apicais dos lobos inferiores no paciente suscetível.

Tratamento

A prevenção da aspiração em pacientes submetidos a operação é obtida instituindo-se medidas que reduzem os conteúdos gástricos, minimizam a regurgitação e protegem a via aérea. Para adultos, um período de dieta zero, em geral 6 horas após uma refeição à noite, 4 horas após líquidos e um período mais longo para diabéticos, é necessário para reduzir os conteúdos gástricos antes da cirurgia eletiva.[16] O uso rotineiro de antagonistas H_2 ou inibidores de bomba de próton para reduzir a acidez gástrica e o volume não se revelou eficaz em reduzir a mortalidade e a morbidade associadas à aspiração e, portanto, não é recomendado.[14] Quando se encontra uma via aérea difícil, realiza-se a intubação fiberóptica. Em situações emergenciais em pacientes com estômago potencialmente cheio, realiza-se a pré-oxigenação sem inflação do pulmão, e a intubação é realizada após a aplicação de pressão cricoide durante indução de sequência rápida. Similarmente, no período pós-operatório, a identificação do paciente idoso, ou extremamente sedado, ou do paciente com uma condição agravada, faz com que sejam tomadas medidas para proteger as vias aéreas do paciente. No pós-operatório, é importante evitar o uso excessivo de narcóticos, encorajar o paciente a deambular e alimentar com cuidado os pacientes obnubilados, idosos ou debilitados.

Os pacientes que sofrem essa lesão precisam ser colocados imediatamente em oxigênio e submetidos a uma radiografia de tórax para confirmar a suspeita clínica. Um padrão intersticial difuso geralmente é visto na forma de infiltrados bilaterais. A vigilância intensa do paciente imediatamente após a aspiração é absolutamente essencial. Se o paciente mantém a saturação de oxigênio utilizando uma máscara facial, não fazendo muito esforço para respirar, a intubação pode não ser necessária. Entretanto, se a oxigenação do paciente piorar, o trabalho da respiração aumenta através de alta frequência respiratória; ou, se o paciente estiver obnubilado, deve ser realizada pronta intubação. Depois da intubação, a aspiração agressiva da árvore brônquica geralmente irá confirmar o diagnóstico. A administração de antibióticos logo após a aspiração é controversa, exceto em pacientes com obstrução intestinal ou outras condições associadas à colonização dos conteúdos gástricos. A administração de antibióticos empíricos também está indicada no paciente com pneumonite por aspiração que não cura ou melhora em 48 horas da aspiração. A administração de corticosteroides não tem quaisquer efeitos benéficos em pacientes com pneumonite por aspiração.

A antibioticoterapia com atividade contra microrganismos Gram-negativos é indicada em pacientes com pneumonia por aspiração.

Edema Pulmonar, Trauma Pulmonar Agudo e Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto

Etiologia

Uma ampla variedade de lesões pulmonares e/ou cardiovasculares pode resultar em falência respiratória aguda. Três das manifestações mais comuns dessas lesões são edema pulmonar, trauma pulmonar agudo e SARA. A capacidade do clínico de reconhecer e distinguir entre essas condições é de crítica importância, pois o tratamento dessas três entidades varia de modo significativo.

O edema pulmonar é uma condição associada ao acúmulo de líquido nos alvéolos. Na presença de líquido nos alvéolos, a oxigenação não pode ocorrer, desencadeando hipoxemia. Em consequência, o paciente pode aumentar o esforço respiratório, incluindo aumento da frequência respiratória e uso exagerado dos músculos da respiração. O edema pulmonar é geralmente causado pelo aumento da pressão hidrostática do pulmão, associada a ICC e infarto agudo do miocárdio (IM). Ele também está associado à sobrecarga de líquido secundária a uma ressuscitação excessivamente agressiva (Quadro 15-4).

Um consenso recente identificou o trauma pulmonar agudo e a SARA como dois graus separados de insuficiência pulmonar secundários a trauma. Em contraste com o edema pulmonar, que está associado ao aumento da pressão pulmonar em cunha e ao aumento das pressões no lado direito do coração, o trauma pulmonar agudo e a SARA estão associadas a uma hipo-oxigenação causada por uma resposta inflamatória fisiopatológica, que leva ao acúmulo de líquido nos alvéolos, bem como ao espessamento no espaço entre os capilares e os alvéolos. O trauma pulmonar agudo está associado a uma relação PaO_2/FIO_2 inferior a 300, infiltrados bilaterais nas radiografias de tórax e pressão pulmonar em cunha inferior a 18 mmHg. Ela tende a apresentar duração mais curta e não é tão grave. Por outro lado, a SARA está associada a uma proporção PaO_2/FIO_2 inferior a 200 e também apresenta infiltrados bilaterais com uma pressão pulmonar em cunha inferior a 18 mmHg.

Quadro Clínico e Tratamento

Pacientes com edema pulmonar geralmente apresentam história cardíaca correspondente e/ou história recente de administração maciça de líquidos. Na presença de radiografia de tórax francamente anormal, está indicada monitorização invasiva, na forma de um cateter de Swan-Ganz, para detectar a pressão capilar pulmonar em cunha. O paciente com pressão pulmonar em cunha elevada deve ser tratado com a administração restrita de líquidos e diurese agressiva. A administração de oxigênio, através de máscara facial, nos casos leves, e a intubação nos

Quadro 15-4 Condições que Levam a Edema Pulmonar, Trauma Pulmonar Agudo e Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto

Aumento da Pressão Hidrostática

Insuficiência ventricular esquerda aguda
Insuficiência cardíaca congestiva crônica
Obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo
Insuficiência linfática torácica
Sobrecarga de volume

Alteração do Estado de Permeabilidade

Pneumonite aguda por radiação
Aspiração de conteúdo gástrico
Overdose de drogas
Afogamento
Pancreatite
Pneumonia
Embolia pulmonar
Estados de choque
Síndrome da resposta inflamatória sistêmica e falência múltipla de órgãos
Sepse
Transfusão
Trauma ou queimaduras

Patogênese Mista ou Incompletamente Compreendida

Lesões por enforcamento
Edema pulmonar das altas altitudes
Overdose de narcóticos
Edema pulmonar neurogênico
Edema pulmonar obstrutivo pós-extubação
Edema pulmonar de reexpansão
Terapia tocolítica
Uremia

casos mais graves também estão clinicamente indicadas. Na maioria dos casos, com diurese e restrição de líquidos, o edema pulmonar regride rapidamente.

Os pacientes com trauma pulmonar agudo ou SARA geralmente apresentam taquipneia, dispneia e aumento do esforço respiratório, manifestado pelo uso exagerado dos músculos da respiração. A cianose está associada à hipoxia avançada e é uma emergência. A ausculta dos campos pulmonares revela sons respiratórios fracos associados a crepitação e, ocasionalmente, estertores. A gasometria arterial revela a presença de PaO_2 baixa e $PaCO_2$ alta. A administração apenas de oxigênio geralmente não produz melhora na hipoxia.

Na presença da observação clínica de insuficiência respiratória iminente, incluindo taquipneia e dispneia, o tratamento do trauma pulmonar agudo e da SARA deve ser iniciado através da intubação imediata, associada a administração cuidadosa de líquidos e monitorização invasiva com cateter de Swan-Ganz para avaliar as pressões pulmonares em cunha e as pressões no lado direito do coração. A estratégia deve ser a de manter o paciente no respirador com ventilação assistida enquanto ocorre a cura da lesão pulmonar. O paciente com trauma pulmonar agudo ou SARA grave, inicialmente, deve ser colocado numa FIO_2 de 100%, que é diminuída para 60%, conforme a regressão do processo. A pressão positiva expiratória final é um aditivo valioso para o tratamento com respiradores de pacientes com essa lesão. Similarmente, o volume corrente deve ser de 6 a 8 mL/kg com as pressões de pico mantidas em 35 cm H_2O. O volume corrente deve ser ajustado em 10 a 12 mL/kg de peso corporal e a frequência respiratória escolhida para produzir uma $PaCO_2$ próxima de 40 mmHg. Similarmente, a relação entre a inspiração e a expiração deve ser ajustada em 1:2. A maioria dos pacientes irá necessitar de profunda sedação e paralisia farmacológica durante as fases iniciais da recuperação.

Monitorização cuidadosa da oxigenação, frequência respiratória com ventilação intermitente mandatória e estado de alerta irão sugerir o momento ideal para a extubação. Os critérios para a extubação estão listados na Tabela 15-5.

Tabela 15-5 Critérios para a Retirada do Respirador

PARÂMETRO	CRITÉRIOS PARA A RETIRADA
Frequência respiratória	< 25 respirações/min
PaO_2	> 70 mmHg (FIO_2 40%)
$PaCO_2$	< 45 mmHg
Ventilação minuto	8-9 L/min
Volume corrente	5-6 mL/kg
Força inspiratória negativa	–25 cm H_2O

Embolia Pulmonar e Tromboembolia Venosa

Etiologia

A tromboembolia venosa descreve TVP e embolia pulmonar (EP). A EP é uma complicação pós-operatória séria que representa uma fonte de morbidade e mortalidade evitáveis nos Estados Unidos e é responsável por 5% a 10% de todas as mortes hospitalares. A EP não diagnosticada tem uma taxa de mortalidade tão alta quanto 30%, que cai para 8% se diagnosticada e tratada de maneira adequada.

A tromboembolia venosa é causada por uma perturbação do sistema de coagulação homeostático induzida por lesão da íntima, estase do fluxo sanguíneo e por um estado hipercoagulável. Os fatores de risco para o desenvolvimento de tromboembolia venosa estão relacionados na Tabela 15-6.[17,18]

A trombofilia descreve estados bioquímicos hereditários e adquiridos que predispõem a tromboembolia venosa. Uma EP fatal em quatro ocorre em pacientes cirúrgicos. Os sobreviventes de tromboembolia venosa têm maior risco de recidiva. O maior risco de tromboembolia venosa ocorre no paciente hospitalizado para operação. A prevalência de EP em pacientes com processo maligno é de 11%; a de TVP e EP em pacientes com doença intestinal inflamatória é de cerca de 5% e 3%, respectivamente; e em vítimas de trauma maior a incidência de TVP é de 50%, com êmbolos fatais ocorrendo em 0,4% a 2% dos casos. O paciente criticamente doente tem múltiplos fatores de risco e corre maior risco de tromboembolia venosa. A trombose relacionada com o cateter venoso central é mais comum com a colocação femoral. A frequência de trombose varia de 4% a 28% após canulação da veia subclávia e de 4% a 33% após cateterização da veia jugular interna. Em pacientes com trombose da veia subclávia ou axilar, relata-se EP em 9,4%.

O sistema venoso iliofemoral representa o local de onde a maioria dos êmbolos pulmonares mais significantes se origina. A EP desenvolve-se em cerca de 50% dos pacientes com TVP proximal. Casos muito mais raros de EP incluem a embolia gordurosa associada a fraturas de ossos longos e embolia aérea, geralmente associada a procedimentos cirúrgicos e instalação de cateteres centrais.

Tabela 15-6 Fatores de Risco de Tromboembolia Venosa

CATEGORIA	FATORES
Fatores gerais	Idade avançada Hospitalização ou enfermagem domiciliar (com ou sem operação) Cateteres venosos de longa permanência Doença neurológica (plegia e paresia) Cardiomiopatia, infarto do miocárdio ou insuficiência cardíaca secundária a doença valvar Trauma pulmonar agudo (síndrome da angústia respiratória do adulto e pneumonia) Doença pulmonar obstrutiva crônica Veias varicosas
Trombofilia hereditária	Deficiência de proteína C Deficiência de proteína S Deficiência de antitrombina III Disfibrinogenemia Mutação do fator V de Leiden Mutação do gene da protrombina Hiper-homocisteinemia Anticorpo anticardiolipina Hemoglobinemia paroxística noturna
Trombofilia adquirida	Malignidade Doença intestinal inflamatória Trombocitopenia induzida por heparina Trauma Operação grande Gravidez/pós-parto Síndrome nefrótica Síndrome de Behçet Lúpus eritematoso sistêmico História de tromboembolia venosa

Quadro 15-5 Sintomas e Sinais de Embolia Pulmonar

Dor torácica pleurítica*
Dispneia súbita*
Taquipneia
Hemoptise*
Taquicardia*
Tumefação das pernas*
Dor à palpação da perna*
Disfunção ventricular direita aguda
Hipoxia
Quarta bulha cardíaca*
Segunda bulha pulmonar alta*
Estertores inspiratórios*

*Mais comum com embolia pulmonar.

Quadro Clínico e Diagnóstico

A resposta fisiológica à EP depende do tamanho do trombo, de doença cardiopulmonar coexistente e de vários efeitos neuro-hormonais. Mais de 50% das TVPs são silenciosas, e a EP pode ser a primeira manifestação da doença. Os sintomas e sinais associados à EP sintomática, em sua maioria, são inespecíficos e podem ser encontrados com outros estados de doenças, como IM, pneumotórax e pneumonia (Quadro 15-5). A radiografia de tórax tem pouco valor no diagnóstico de EP e é usada principalmente para excluir outras causas dos sintomas do paciente.[19] A EP maciça que resulta em instabilidade hemodinâmica (hipotensão com ou sem choque) e morte desenvolve-se em cerca de 5% a 10% dos pacientes. A probabilidade de um indivíduo ter EP (probabilidade pré-teste) é avaliada pela soma de pontos dados a fatores de risco de tromboembolia venosa (Tabela 15-6), pelos sintomas e sinais do paciente e pelos resultados laboratoriais (eletrocardiograma [ECG], radiografia de tórax e gasometria arterial) mais provavelmente associados à EP. Em geral, supõe-se que os pacientes com o complexo de sintomas antes mencionado (Quadro 15-5) exigem investigação de EP se sua P_{CO_2} estiver abaixo de 36 mm Hg, a P_{O_2} estiver abaixo de 60 mmHg e o ECG mostrar alterações características de EP (bloqueio de ramo de feixe direito, desvio do eixo direito, onda P pulmonar). Com o emprego de vários sistemas de escore, os pacientes são categorizados em probabilidade baixa, moderada e alta.[20]

O estabelecimento do diagnóstico de EP exige exames confirmatórios (*scan* de $\dot{V}/\dot{Q}$ pulmonar, angiograma por TC helicoidal) ou um angiograma pulmonar e exames auxiliares (ultrassom dúplex venoso e um ensaio com D-dímero). No passado recente, usava-se o *scan* de $\dot{V}/\dot{Q}$ como exame inicial em pacientes com suspeita de EP. Entretanto, a angiografia por TC tornou aquele exame obsoleto na maioria das instituições.[19] A TC helicoidal, também conhecida como TC espiral ou angiografia pulmonar por TC, é mais acurada que os *scans* de $\dot{V}/\dot{Q}$, tem alta especificidade (92%) e sensibilidade (86%) e é especialmente acurada para EP central (artéria pulmonar principal ou ramos subsegmentares).[19] A TC espiral também permite o diagnóstico de outras causas pulmonares dos sintomas dos pacientes.[19] Entretanto, o exame é invasivo; exige contraste IV; pode não estar disponível após horas de trabalho normal; exige um paciente cooperativo para evitar artefatos; pode esquecer êmbolos em artérias subsegmentares, que respondem por 20% de todos os êmbolos pulmonares; e pode ser inconclusiva em cerca de 10% dos casos. A angiografia pulmonar é o exame ideal porque visualiza diretamente a árvore arterial e detecta defeitos de enchimento intravascular. Entretanto, é usada menos comumente, por ser invasiva, exigir experiência e limitada disponibilidade após horas. A ecocardiografia é um exame rápido, não invasivo e disponível à beira do leito, que proporciona resultados rápidos no paciente criticamente doente ou hemodinamicamente instável. A imagem transtorácica mostra as consequências hemodinâmicas de sobrecarga de pressão ventricular aguda, em especial, disfunção ventricular direita (hipocinesia e dilatação), achatamento septal intraventricular e movimento paradoxal, gradiente tricúspide elevado, hipertensão pulmonar e forame oval patente.[21] A ecocardiografia também exclui outras causas de choque, como tamponamento pericárdico. A ecocardiografia transesofágica nem sempre está disponível e exige treinamento especial.

O ultrassom venoso das extremidades é usado como exame indireto para o diagnóstico de EP. Cerca de um terço dos pacientes com EP demonstrará achados de membro inferior compatíveis com TVP, e 80% dos pacientes com EP têm TVP na venografia. O D-dímero é um produto de degradação de um coágulo sanguíneo de fibrina cruzado. Os níveis são tipicamente elevados em pacientes com tromboembolismo agudo. Dos muitos exames com D-dímero, o ELISA é o mais sensível, com resultados rápidos. Um exame negativo exclui o diagnóstico, mas um exame positivo não é exclusivo do diagnóstico.

Com base na probabilidade clínica pré-teste, o paciente com suspeita de EP exige radiografia de tórax, ECG, gasometria arterial e ensaio com D-dímero. Se existirem sintomas da perna, realiza-se o ultrassom venoso, e, se positivo, considera-se que

o paciente tem EP e ele recebe medicação anticoagulante (porque o tratamento é semelhante ao da EP). Se não existirem sintomas da perna, pode-se usar a TC espiral. Se os achados na TC espiral forem subótimos ou negativos e existir grande probabilidade de EP, obtém-se um angiograma. Esta abordagem não é apropriada para pacientes com alergia a iodo.

No paciente criticamente doente com alta suspeita de EP e nos pacientes com suspeita de EP maciça, o exame depende da estabilidade hemodinâmica. Nos pacientes estáveis, a anticoagulação é iniciada se não houver contraindicação, e realiza-se a TC espiral. No paciente instável, inicia-se a anticoagulação e realiza-se o ultrassom e a ecocardiografia. Se os resultados ecocardiográficos forem positivos, inicia-se a terapia antitrombolítica, e, se negativos, obtém-se um angiograma pulmonar.

Tratamento

Os medicamentos mais comumente usados no tratamento do tromboembolismo venoso são as heparinas e antagonistas da vitamina K. A heparina previne a formação de novos trombos e cessa a propagação dos trombos, e a heparina ultrafracionada aumenta a atividade antitrombótica da antitrombina III e fator Xa, e a LMWH primariamente inativa o fator Xa. Os antagonistas da vitamina K (varfarina) têm um início retardado de ação e o potencial de interagir com outros medicamentos. O anticoagulante pentassacarídeo sintético (fondaparinux) é um medicamento recentemente introduzido que inibe seletivamente o fator Xa. Os agentes trombolíticos (estreptoquinase, uroquinase e ativador de plasminogênio tecidual recombinante) são usados no tratamento da EP maciça.

O tratamento da EP inicia-se com a prevenção. Como a grande maioria dos êmbolos origina-se de coágulos existentes no sistema venoso profundo das pernas nos pacientes sob risco, a identificação dos pacientes sob risco de TVP mais a aplicação de medidas preventivas é a única forma de reduzir a mortalidade e a morbidade associadas à tromboembolia venosa.[22] No paciente criticamente doente, a heparina é a primeira linha de profilaxia, com a heparina ultrafracionada em baixa dose sendo administrada por via SC a cada 8 horas ou LMWH dada como dose diária. Sangramento aberto e trombocitopenia são contraindicações à profilaxia química. Nos pacientes que vão ser submetidos a operação, a heparina ultrafracionada em baixa dose é administrada (5.000 U 1-2 horas no pré-operatório e depois a cada 8 horas). O fondaparinux está emergindo como profilaxia alternativa após grande operação ortopédica. A profilaxia não farmacológica pode ser obtida com meias elásticas, meias de compressão graduada, dispositivos de compressão pneumática intermitente, ou bombas venosas para os pés. Elas produzem uma redução satisfatória no risco de TVP em pacientes cirúrgicos de alto risco. A presença de úlceras de perna e doença vascular periférica impossibilita o uso de dispositivos mecânicos. Nos pacientes com contraindicação à anticoagulação, a colocação de um filtro de veia cava inferior protege contra EP. A heparina ultrafracionada é administrada por via IV (um bolo de 70 U/kg seguido de 1.000 U/h) para se atingir um tempo de tromboplastina parcial uma vez e meia a duas vezes o valor de controle.[21] A heparina ultrafracionada é facilmente reversível e, portanto, o agente preferido. LMWH é administrado por via SC uma ou duas vezes ao dia (enoxaparin, 1,5 mg/kg/dia, ou dalteparin, 10.000-18.000 U/dia, dependendo do peso). A monitorização da LMWH não é necessária. A varfarina é dada por via oral e a terapia permitida para sobrepor com a terapia com heparina até a INR é terapêutica por 2 dias consecutivos antes de a heparina ser descontinuada. A terapia estende-se por mais de 3 meses com o objetivo de atingir uma INR de 2,5.

Na EP maciça o objetivo da terapia é manter a estabilidade hemodinâmica, aumentar o fluxo coronário e minimizar a isquemia ventricular direita. Uma vez suspeita, inicia-se a reanimação, administra-se oxigênio e inicia-se a terapia com heparina ultrafracionada. No paciente hemodinamicamente instável, medicamentos vasoativos IV são necessários. A terapia trombolítica, se não contraindicada, tem a vantagem de dissolver o coágulo rapidamente com melhora rápida na perfusão pulmonar, alterações hemodinâmicas, troca gasosa e função ventricular direita. O papel da embolectomia cirúrgica é controverso. Uma técnica de transcateter (com ou sem terapia trombolítica em baixa dose) é outra abordagem terapêutica. A colocação de um filtro de veia cava inferior reduz o risco de recidiva da EP.

COMPLICAÇÕES CARDÍACAS

Hipertensão Pós-operatória

Etiologia

A hipertensão é um problema sério que pode causar complicações devastadoras nos períodos pré, intra e pós-operatório. A hipertensão perioperatória (ou hipotensão) ocorre em um quarto dos pacientes que vão se submeter a operação. O risco da hipertensão está relacionado com o tipo da operação realizada; procedimentos cardiovasculares, torácicos e intra-abdominais são mais comumente associados a eventos hipertensivos. Antes da operação, a maioria dos casos de hipertensão é de hipertensão essencial; muito menos comuns são os casos associados a causas renovasculares, e ainda mais raras são as hipertensões pré-operatórias causadas por tumores vasoativos. No intraoperatório, a sobrecarga de líquidos e agentes farmacológicos podem causar hipertensão. No pós-operatório, vários fatores são associados à hipertensão, inclusive dor, hipotermia, hipoxia, sobrecarga líquida no período pós-anestesia causada por mobilização de líquido do compartimento extravascular e descontinuação da terapia anti-hipertensiva antes da operação. Outras causas de hipertensão pós-operatória incluem sangramento intra-abdominal, traumatismo craniano, síndrome de abstinência de clonidina e crise de feocromocitoma.

Quadro Clínico e Tratamento

A maioria dos casos de hipertensão pré-operatória é detectada na avaliação pré-operatória rotineira. O cirurgião atento irá considerar hipertensão na avaliação pré-operatória dos pacientes, reconhecendo que a falha em detectar problemas significantes com hipertensão pode levar a complicações relacionadas à hipertensão. Por definição, qualquer paciente que apresente uma pressão diastólica superior a 110 mmHg deve ser avaliado, e o tratamento medicamentoso da hipertensão deve ser considerado. Entretanto, pacientes que são submetidos a operação eletiva devem ser submetidos a um rígido controle da pressão arterial antes de serem submetidos a um procedimento cirúrgico. As recomendações atuais incluem o uso de medicações anti-hipertensivas até o dia da operação. Os pacientes que estejam recebendo clonidina oral podem ser conduzidos para um adesivo de clonidina por pelo menos três dias antes da operação. Em casos de emergência, as medicações administradas durante a indução e utilizadas durante o procedimento irão auxiliar a baixar a pressão arterial. No período intraoperatório, o anestesiologista deve monitorizar cuidadosamente a pressão sanguínea, assegurando-se de que se mantém nos limites aceitáveis, e evitar sobrecarga líquida, hipoxia e hipotermia. No período pós-operatório, o paciente deve continuar a receber medicações anti-hipertensivas, bem como um pulso de analgesia e sedação, para controlar sua pressão arterial. Nos pacientes incapazes de tomar medicamentos por via oral, β-bloqueadores, inibidores de enzima conversora de angiotensina (ECA), anta-

gonistas do canal de cálcio ou diuréticos são administrados por via parenteral ou clonidina por um adesivo transdérmico.

Embora seja comum ocorrer hipertensão no período pós-operatório, uma crise hipertensiva é incomum, em especial após operação não cardíaca. Uma crise hipertensiva é caracterizada por elevação grave da pressão arterial associada à disfunção de órgão: hemorragia cerebral e subaracnóidea e AVC, eventos cardíacos agudos, disfunção renal e sangramento da ferida operatória. Este parece ser particularmente o caso em endarterectomia de carótida, operação de aneurisma de aorta, vários procedimentos na cabeça e pescoço. A hipertensão diastólica (> 110 mmHg) é significativamente associada a complicações cardíacas, e a hipertensão sistólica (> 160 mmHg) é associada a risco aumentado de AVC e morte. Em pacientes com novo início ou hipertensão perioperatória grave e nos pacientes com emergência hipertensiva, o tratamento com agentes que têm início rápido de ação, meia-vida curta e poucos efeitos colaterais autonômicos para baixar a pressão arterial é essencial. Os medicamentos mais comumente usados nesse quadro incluem nitroprussiato e nitroglicerina (vasodilatadores), labetalol e esmolol (β-bloqueadores), enalaprilat (útil em pacientes que recebem inibidores da ECA em longo prazo) e nicardipina (bloqueador do canal de cálcio). É crucial no quadro agudo não reduzir a pressão arterial mais do que 25% para evitar AVC isquêmico e lesão por hipoperfusão a outros órgãos.

Isquemia e Infarto Perioperatórios

Etiologia

Aproximadamente 30% de todos os pacientes levados para a sala de operação apresentam algum grau de doença da artéria coronária (DAC). Os pacientes sob risco de um evento cardíaco agudo no período perioperatório são os idosos, aqueles com doença arterial periférica e pacientes que vão se submeter a procedimentos vascular, torácico, ortopédico de grande porte e abdominal superior. Apesar de o tratamento do IM não cirúrgico haver melhorado, a mortalidade do IM pós-operatório permanece em aproximadamente 30%. As complicações miocárdicas perioperatórias resultam em, pelo menos, 10% de todas as mortes perioperatórias. Na década de 1970, o risco de IM recorrente nos três primeiros meses após um IM era de 30% e, se o paciente fosse submetido a uma operação dentro de 3 a 6 meses após um infarto, o reinfarto era de 15%. Se o período fosse superior a seis meses, o índice de reinfarto era de somente 5%. Entretanto, mais recentemente, devido às melhorias nas técnicas de monitorização, anestesia e unidades de tratamento intensivo (UTI), que estão mais sofisticadas, indivíduos submetidos a uma operação dentro dos três primeiros meses após um infarto apresentam índices de reinfarto entre 8% e 15%, e aqueles entre 3 e 6 meses, um índice de somente 3,5% de reinfartos. O índice de mortalidade geral para IM de pacientes em procedimento cirúrgico é de 12%.

Quadro Clínico

O risco de isquemia miocárdica e IM é maior nas primeiras 48 horas após a intervenção cirúrgica, e pode ser difícil fazer o diagnóstico. O sintoma clássico – dor torácica com irradiação para o membro superior esquerdo e mandíbula – com frequência, não está presente. Os pacientes podem apresentar falta de ar, aumento da frequência cardíaca, hipotensão ou insuficiência respiratória. A maioria dos episódios de isquemia miocárdica pós-operatória é silenciosa, e quando ocorrem eles são marcados por apneia (insuficiência cardíaca, insuficiência respiratória), frequência cardíaca aumentada (arritmia), alteração do estado mental, ou excessiva hiperglicemia em diabéticos. Muitos IMs perioperatórios são não onda Q, sem elevação do segmento ST.

Tratamento

A prevenção das complicações da isquemia coronariana é uma função da identificação prospectiva do paciente de risco para uma complicação cardíaca. Isto permitirá a melhora da condição dos pacientes e possivelmente reduzirá seu risco, a seleção dos pacientes para teste cardíaco invasivo e não invasivo e a identificação dos pacientes que se beneficiarão da monitorização perioperatória mais intensa. A avaliação do risco cardíaco no período pré-operatório inclui anamnese adequada, exame físico e exames diagnósticos básicos. Uma história abrangente irá identificar o paciente com uma história prévia de doença da artéria coronária, incluindo infartos recentes do miocárdio, presença de doença cardíaca valvular, insuficiência cardíaca congestiva, arritmias, hipertensão, diabetes e problemas do pulmão e renais. A dor torácica instável, especialmente a angina crescente, necessita de avaliação cuidadosa e provável adiamento de uma operação eletiva. O exame físico pode revelar hipertensão descontrolada, evidência de doença de artéria periférica, arritmia ou estigma clínico de insuficiência cardíaca. As radiografias de tórax podem mostrar edema pulmonar, o ECG pode revelar arritmia, a gasometria pode mostrar hipercapnia ou PaO_2 baixo, e os exames de sangue podem mostrar função renal anormal. As "Guidelines for Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery", recentemente publicadas pelo American College of Cardiology (ACC) e pela American Heart Association (AHA), estratificam os preditores clínicos de maior risco cardiovascular perioperatório levando a IM, ICC ou morte em maior, intermediário e menor (Tabela 15-7) e estratificam o risco cardíaco em alto, intermediário e baixo (Tabela 15-8).[23]

As orientações do ACC/AHA permitem o uso mais apropriado de exames pré-operatórios (ecocardiografia, imagem de perfusão de estresse miocárdico com dipiridamol, ou angiografia) e terapia com β-bloqueadores com provável cancelamento do procedimento operatório eletivo.[24] Um algoritmo para a avaliação cardiovascular perioperatória é apresentado na Figura 15-1.

Pacientes identificados como de alto risco para eventos miocárdicos no período perioperatório devem ser tratados com β-bloqueadores, cuidadosa monitorização durante a operação e continuação do tratamento medicamentoso no pós-operatório, incluindo a administração de medicamentos adequados para a dor. Os β-bloqueadores (atenolol) administrados vários dias antes da operação e continuados por vários dias depois têm reduzido a isquemia miocárdica perioperatória em 50% em pacientes com DAC ou fatores de risco da doença.[25] Os pacientes com angina estável crônica continuam com seus medicamentos antianginosos, e os β-bloqueadores são continuados até o momento da operação e depois. Um ECG é obtido antes, imediatamente depois e durante dois dias após a operação. Os pacientes são monitorizados por 48 horas após a operação — cinco dias para pacientes de risco muito alto — e os níveis de enzima cardíaca são checados. A monitorização hemodinâmica invasiva é apropriada em pacientes com disfunção ventricular esquerda, débito cardíaco fixo e angina instável ou IM recente.

A falta de ar e a dor torácica permanecem sendo os dois sintomas pós-operatórios que sempre devem ser cuidadosamente avaliados e nunca considerados como um desconforto pós-operatório. Alterações sutis no segmento ST e onda T indicam possível isquemia ou IM. A avaliação do paciente com suspeita de IM intra ou pós-operatório inclui a imediata avaliação ECG, bem como dos níveis de troponina sérica. É necessária a monitorização eletrocardiográfica constante, de modo que o desenvolvimento potencial de qualquer arritmia possa ser tratado imediatamente. Os níveis de troponina cardíaco-específicos começam a elevar-se por volta de 3 horas após lesão miocárdica. Um nível de troponina I maior que 1 ng/mL é específico, e as elevações persistem por 7 a 10 dias. As elevações de tro-

Tabela 15-7 Previsores Clínicos de Maior Risco Cardiovascular Perioperatório Levando a Infarto do Miocárdio, Insuficiência Cardíaca ou Morte

Principais Fatores de Risco
Síndromes coronarianas instáveis
Infarto do miocárdio recente ou agudo com evidência de risco isquêmico considerável, como observado pelos sintomas clínicos ou por estudos não invasivos
Angina instável ou grave (classe canadense III ou IV)
Insuficiência cardíaca descompensada
Arritmias significativas
Bloqueio atrioventricular de alto grau
Arritmias ventriculares sintomáticas na presença de cardiopatia subjacente
Arritmias supraventriculares com frequência ventricular descontrolada
Doença valvar grave
Fatores de Risco Intermediários
Angina *pectoris* branda (classe canadense I ou II)
Infarto do miocárdio prévio identificado por história ou evidência patológica
Ondas Q
Insuficiência cardíaca prévia ou compensada
Diabetes melito (em particular dependente de insulina)
Insuficiência renal
Fatores de Risco Menores
Idade avançada
Eletrocardiograma anormal (p. ex., hipertrofia ventricular esquerda, bloqueio de ramo esquerdo, anormalidades ST-T)
Outro ritmo além de seio (p. ex., fibrilação atrial)
Baixa capacidade funcional (p. ex., incapacidade de subir um lance de escadas com uma sacola de doces)
História de acidente vascular cerebral
Hipertensão sistêmica descontrolada

ponina T persistem por 10 a 14 dias após o IM. Se o nível de função cardíaca for uma preocupação, pode ser considerada a ecocardiografia. O tratamento clínico do IM, uma vez que a isquemia tenha sido documentada, inclui a administração imediata de oxigênio em fluxo alto, transferência para uma UTI e o envolvimento precoce de um cardiologista. O objetivo do tratamento da isquemia miocárdica é a preservação da máxima quantidade possível de músculo miocárdico, bem como a melhoria do fluxo sanguíneo coronariano e a diminuição do trabalho miocárdico. A administração imediata de β-bloqueadores e de aspirina (160-325 mg) deve ser instituída. Os β-bloqueadores não são indicados em pacientes com bradicardia, hipotensão, disfunção ventricular esquerda grave, bloqueio cardíaco ou doença broncoespástica grave. A nitroglicerina (dada como infusão IV contínua após dose de carga) alivia a dor e é benéfica em pacientes com IM complicado por insuficiência cardíaca ou edema pulmonar. Se não contraindicada, a heparinização sistêmica (ou LMWH via SC) é administrada. Na maioria dos casos, a terapia trombolítica está contraindicada no período pós-operatório e deve ser utilizada somente nas situações em que tenham sido realizadas pequenas operações. Os inibidores da ECA podem ser dados precocemente após IM (especialmente IM anterior ou com função ventricular esquerda com baixa ejeção) e provavelmente continuados como terapia de longo prazo. A angiografia deve ser fortemente considerada se o paciente apresentar isquemia miocárdica que não responde à terapia farmacológica.

Tabela 15-8 Estratificação de Risco Cardíaco para Procedimentos Cirúrgicos Não Cardíacos

RISCO	FATOR
Alto (risco cardíaco em geral > 5%)	Operações grandes de emergência (em especial em idosos) Operação aórtica e outra operação vascular grande Operação vascular periférica Procedimentos cirúrgicos prolongados antecipados associados à perda de sangue e grande deslocamento de líquido
Intermediário (risco cardíaco em geral < 5%)	Endarterectomia carotídea Operação intraperitoneal e intratorácica Operação ortopédica Operação da próstata
Baixo (risco cardíaco < 1%)	Procedimentos endoscópicos Procedimentos superficiais Operação de catarata Operação de mama

Reproduzido com permissão. *ACC/AHA Guideline Update on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery — Executive Summary*. ©2002, American Heart Association, Inc.

Choque Cardiogênico

Etiologia

O choque cardiogênico é uma das sequelas mais sérias de um infarto agudo do miocárdio. Presumivelmente, 50% ou mais da massa muscular do ventrículo esquerdo estão irreversivelmente lesados, levando a uma redução substancial do débito cardíaco e hipoperfusão. Outras causas possíveis mas menos frequentes de choque cardiogênico incluem ruptura da musculatura papilar, ruptura da parede ventricular, insuficiência da válvula aórtica, regurgitação mitral ou defeito do septo ventricular. O choque cardiogênico é uma condição altamente letal, que resulta em morte em 75% dos pacientes, a menos que seja instituído tratamento imediato. Outras sequelas sérias do IM incluem ICC, arritmias e complicações tromboembólicas.

Quadro Clínico e Tratamento

Os médicos observadores irão vigiar de perto pacientes com IM à procura de evidências para as complicações citadas anteriormente. O choque cardiogênico em geral se desenvolve rapidamente durante um período curto de tempo, e o paciente apresenta hipotensão e insuficiência respiratória. É necessário um tratamento agressivo para salvar a vida do paciente com essa condição devastadora. É importante a instituição imediata de ventilação mecânica com FIO_2 alto, bem como monitorização com cateter de Swan-Ganz. Para os pacientes que não respondem ao tratamento farmacológico e conservador, as bombas com balão intra-aórtico e os equipamentos de assistência ventricular podem salvar vidas. Para pacientes com reservas miocárdicas adequadas, pode estar indicada uma derivação de artéria coronária, ocasionalmente. O transplante cardíaco ainda é o tratamento ideal da insuficiência cardíaca em estádio terminal.

Arritmias Cardíacas Pós-operatórias

Etiologia

As arritmias cardíacas são comuns no período pós-operatório e têm mais probabilidade de ocorrer em pacientes com doença

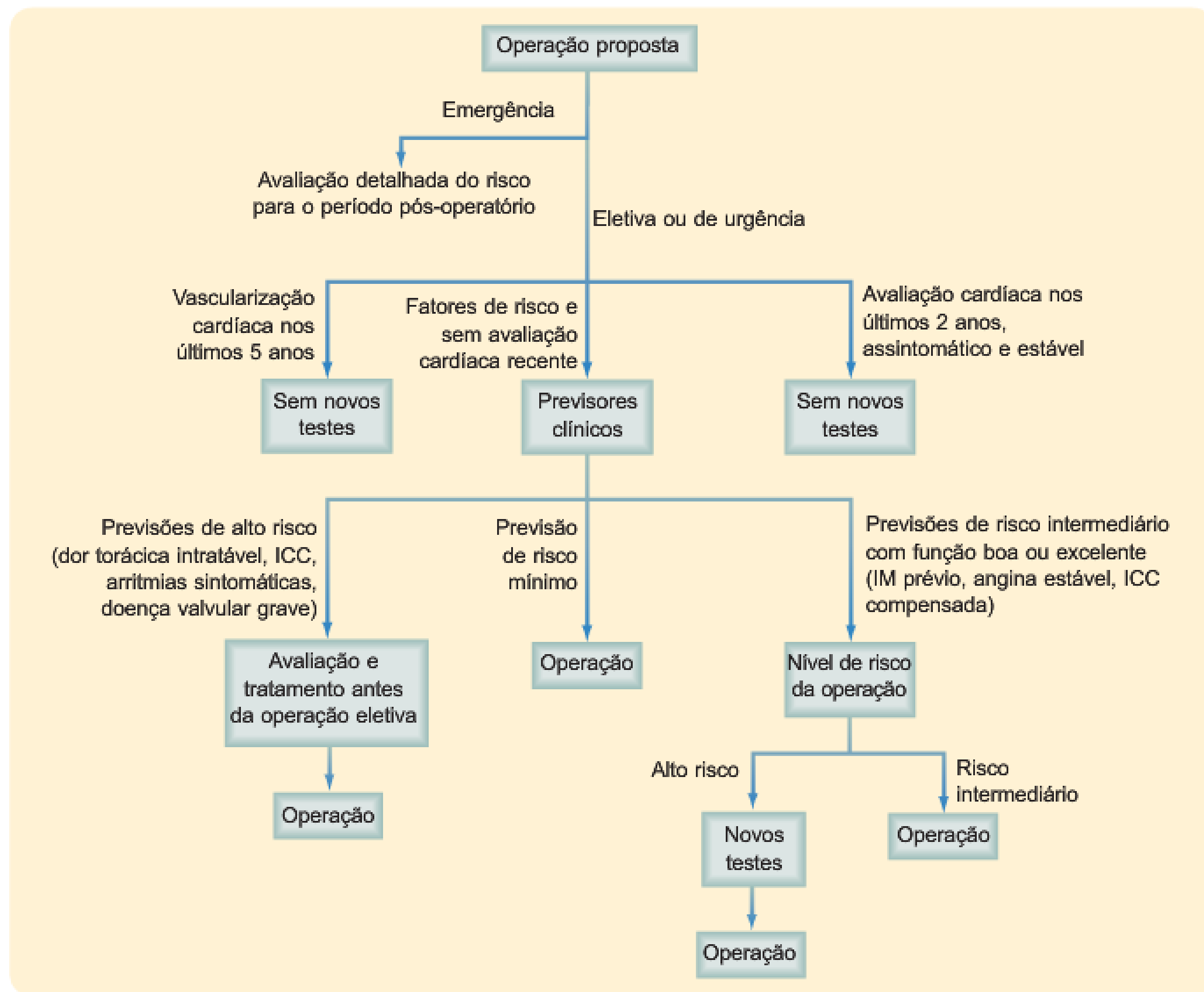


Figura 15-1 Algoritmo para avaliação cardiovascular perioperatória para operação não cardíaca. Pacientes com previsores de risco significativos e pacientes com previsores de risco intermediários e um procedimento planejado de alto risco que vão se submeter a exame adicional e resultante tratamento indicado antes da operação eletiva. ICC, insuficiência cardíaca congestiva; IM, infarto do miocárdio. (Modificada de Eagle KA, Brundage BH, Chaitman BR, et al: Guidelines for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. Relatório do American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 27:910-945, 1996.)

cardíaca estrutural. Elas se classificam em taquiarritmia, bradiarritmia e bloqueio cardíaco. A taquiarritmia é subdividida adicionalmente em supraventricular (sinusal, atrial, nodal) e ventricular (contração ventricular prematura [CVP], taquicardia ventricular, fibrilação ventricular). A arritmia supraventricular mantida em pacientes que vão se submeter a operação não cardíaca principal pode estar associada a maior risco de evento cardíaco (insuficiência cardíaca, IM, angina instável) e evento cerebrovascular.[26] Os fatores de risco associados a maior risco de arritmias supraventriculares são idade aumentada, história de insuficiência cardíaca e os tipos de operação realizados. A taquicardia sinusal e *flutter*/fibrilação atrial são os tipos mais comuns de taquiarritmia. A taquicardia sinusal é causada por dor, febre, hipovolemia, anemia, ansiedade e, menos comumente, insuficiência cardíaca, IM, tireotoxicose e feocromocitoma. O *flutter*/fibrilação atrial ocorre comumente em pacientes com desequilíbrio eletrolítico, história de fibrilação atrial e doença pulmonar obstrutiva crônica.

A ectopia ventricular ocorre em um terço dos pacientes após operação não cardíaca de grande porte, e os fatores de risco associados a maior risco de CVPs incluem a presença de CVP pré-operatória, história de ICC e tabagismo.[27] Os fatores de risco pós-operatórios incluem hipoxia, hipocalemia aguda e hipercapnia. As arritmias ventriculares consistem em taquicardia ventricular amplamente benigna e sustentada e fibrilação. A taquicardia ventricular não sustentada ocorre comumente durante ou após grandes procedimentos vasculares.

Quadro Clínico

O impacto fisiológico de uma arritmia depende de seu tipo e duração e do estado cardíaco subjacente do paciente e da resposta ventricular. A maioria das arritmias é transitória e benigna e não se associa a sintomas ou alterações fisiológicas. Algumas vezes, a taquicardia sinusal pode precipitar isquemia e CVP, e a taquicardia ventricular não sustentada pode precipitar taquicardia ventricular. As arritmias também podem representar um prelúdio do comprometimento hemodinâmico, em especial em pacientes com cardiopatia grave ou história de IM ou cardiomiopatia. A bradiarritmia e a taquiarritmia podem reduzir o débito cardíaco. Os sintomas associados a arritmias incluem palpitações, dor torácica, apneia, tontura, perda de consciência, isquemia cardíaca e hipotensão.

Tratamento

O estado cardíaco subjacente do paciente é a chave para o tratamento das arritmias. Elas podem sinalizar a presença de causas reversíveis ou fatores predisponentes que precisam ser avaliados, e o tratamento baseia-se na presença de efeitos hemodinâmicos adversos da arritmia, não em sua mera presença. Na taquiarritmia o controle da resposta ventricular é essencial, bem como a distinção entre arritmias que atravessam o nó atrioventricular (fibrilação atrial, taquicardia atrial ectópica) e aquelas que não o atravessam (taquicardia ventricular, fibrilação). Os antiarrítmicos que alteram a condução do nó atrioventricular e controlam a frequência ventricular são indicados no tratamento das arritmias que o atravessam o nó e são perigosos naquelas que não o atravessam. Os β-bloqueadores são evitados em pacientes com fração de ejeção baixa e doença pulmonar broncoespástica. O objetivo final da terapia é atingir ritmo sinusal e, se não for possível, deve-se tratar as arritmias para prevenir complicações (p. ex., com anticoagulantes dados ao paciente com fibrilação atrial por mais de 48 horas). O Quadro 15-6 apresenta um esboço do tratamento das arritmias pós-operatórias.

Insuficiência Cardíaca Pós-operatória

Etiologia

A insuficiência cardíaca é uma síndrome clínica caracterizada por qualquer distúrbio estrutural ou funcional do coração que comprometa a capacidade de enchimento ou ejeção de sangue do ventrículo.[28] Vários fatores de risco predispõem ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca, sendo os mais significativos deles a DAC, hipertensão e idade avançada. A insuficiência cardíaca mal controlada representa um dos fatores de risco mais sérios para o paciente pré-operatório, enquanto os pacientes com a doença bem controlada têm êxito na operação. Vários fatores podem levar à insuficiência cardíaca de novo início ou descompensação da insuficiência cardíaca preexistente no período perioperatório, incluindo isquemia miocárdica perioperatória ou IM, sobrecarga de volume, hipertensão, sepse, doença de válvula cardíaca oculta, EP e fibrilação atrial de novo início. O risco de insuficiência cardíaca é maior imediatamente após a operação e nas primeiras 24 a 48 horas após a operação.

Quadro 15-6 Tratamento das Arritmias Cardíacas Pós-operatórias

- Consulta cardiológica
- Monitorização do paciente com telemetria ou em uma unidade de terapia intensiva
- Um eletrocardiograma e uma tira longa para diferenciar arritmia ventricular de atrial
- Avaliação clínica
  - Sinais vitais
  - Perfusão periférica
  - Isquemia cardíaca e insuficiência cardíaca congestiva
  - Nível de consciência
- Tratamento de arritmia
  - Taquiarritmia
    - Instável: Cardioversão
    - Estável
      - Taquiarritmia supraventricular: β-bloqueadores (esmolol), ibutilide, ou alternativos (digoxina, bloqueadores de canal de cálcio, ou amiodarona)
      - Taquiarritmia supraventricular paroxística: estimulação vagal ou adenosina. Digoxina, amiodarona, ou bloqueador de canal de cálcio se a adenosina falhar
      - Taquicardia atrial multifocal: β-bloqueador, bloqueador de canal de cálcio ou amiodarona
      - Taquicardia ventricular: lidocaína, procainamida, ou amiodarona
  - Bradiarritmia
    - Sustentada: atropina ou β-agonista
    - Transitória: nenhuma terapia
  - Bloqueio cardíaco: bloqueio de segundo ou terceiro graus
    - persistente: inserção de um marca-passo permanente

Quadro Clínico

Os pacientes com insuficiência cardíaca não controlada ou início de insuficiência cardíaca apresentam dispneia e sibilos. O exame físico frequentemente revela taquicardia, pressão de pulso estreitada, pressão baixa ou hipotensão ortostática, distensão da veia jugular, edema periférico e evidência geral de baixa perfusão periférica. O ECG pode revelar IM, hipertrofia ventricular, aumento atrial ou arritmias. A radiografia de tórax pode mostrar cardiomegalia, edema pulmonar e derrame pleural. O ecocardiograma avalia a função ventricular e proporciona informação sobre movimento de parede regional e função valvar.

Tratamento

O tratamento dos pacientes com insuficiência cardíaca é direcionado à otimização da pré-carga, pós-carga e contratilidade miocárdica. A redução da pós-carga é realizada diminuindo-se a resistência vascular contra a qual o coração precisa contrair, e os inibidores da ECA são a pedra angular fundamental da terapia da insuficiência cardíaca.[29] Os nitratos (venodilatador) e a hidralazina (vasodilatador) reduzem a pré-carga excessiva e são usados como alternativa em pacientes que não podem tolerar os inibidores da ECA. Os bloqueadores β-adrenérgicos (seletivo e não seletivo) para insuficiência cardíaca revelaram-se eficazes na redução da mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca isquêmica e não isquêmica.[30] A digoxina (agente simpatolítico) tem sido usada tradicionalmente para pacientes com insuficiência cardíaca em ritmo sinusal. Seu uso diminuiu em função dos efeitos benéficos superiores e definitivos dos inibidores da ECA e dos β-bloqueadores. Os diuréticos são necessários em todos os pacientes com insuficiência cardíaca para o tratamento de sobrecarga de volume e alívio dos sintomas de congestão. Os bloqueadores de canal de cálcio são usados apenas para o tratamento de hipertensão ou angina não adequadamente controlada com outros agentes, como inibidores da ECA ou β-bloqueadores. Os inotrópicos aumentam a contratilidade cardíaca e são usados em pacientes criticamente doentes e naqueles com insuficiência cardíaca em estádio terminal.

COMPLICAÇÕES RENAIS E DO TRATO URINÁRIO

Retenção Urinária

Etiologia

A incapacidade de esvaziar uma bexiga repleta de urina é denominada retenção urinária. A retenção urinária é uma complicação pós-operatória comum, vista com incidência particularmente alta em pacientes submetidos a operações perianais e reparos de hérnias. A retenção urinária também pode ocorrer após operação para o tratamento dos cânceres retais baixos, quando uma lesão no sistema nervoso central afeta a função vesical. Entretanto, na maioria das vezes, a complicação é uma anomalia reversível que resulta da descoordenação entre o trígono e os músculos detrusores, devida à dor e ao desconforto pós-operatório. A retenção urinária também é observada ocasional-

mente após procedimentos espinhais ou epidérmicos, podendo ocorrer após a administração vigorosa de líquidos IV. A hipertrofia prostática benigna e, raramente, a estenose uretral também podem ser a causa da retenção urinária.

Quadro Clínico e Tratamento

Pacientes com retenção urinária pós-operatória se queixarão de desconforto intenso e constante no hipogástrio. Urgência e dor real nessa área ocorrem conforme a retenção aumenta. A percussão sobre o púbis pode revelar a repleção da bexiga e a sensibilidade.

A população que deve ser mais cuidadosamente acompanhada é a de pessoas idosas que tiveram uma grande dissecção retal. O tratamento adequado da dor, incluindo a injeção pós-operatória de anestésicos locais, também pode diminuir a incidência de retenção urinária. A administração criteriosa de líquidos intravenosos durante o procedimento e no período pós-operatório imediato, em especial em pacientes que vão se submeter a operação anorretal para doença benigna, também pode diminuir a probabilidade de retenção urinária pós-operatória. Além disso, o princípio mais importante na prevenção da retenção urinária pós-operatória é o controle do tempo decorrido entre a última micção e o tempo atual. A maioria dos pacientes não deve ficar por mais de 6 a 7 horas sem eliminar urina, e o médico observador evitará que isso ocorra através da cateterização.

Os princípios gerais do tratamento da retenção urinária aguda incluem a cateterização de rotina ou a colocação de um cateter de Foley, em especial nos idosos e nos pacientes que se submeteram a ressecção anterior, pois eles podem não ser capazes de sentir a plenitude causada pela retenção. Nos pacientes de alto risco, podem ser necessárias citoscopia e cistometria.

Insuficiência Renal Aguda

Etiologia

A insuficiência renal aguda (IRA) se caracteriza pela redução súbita do débito renal que resulta no acúmulo sistêmico de resíduos nitrogenados. Esta insuficiência renal adquirida no hospital parece ser mais prevalente após grandes procedimentos vasculares (ruptura de aneurismas), transplantes renais, procedimentos de derivação cardiopulmonar, grandes casos abdominais associados a choque séptico e grandes operações urológicas. Ela também pode ocorrer em casos nos quais ocorra grande perda sanguínea, com reações a transfusões, em pacientes com diabetes avançado submetidos a operações, no trauma potencialmente letal, nas grandes queimaduras e na falência múltipla de órgãos. A insuficiência renal adquirida no hospital influencia adversamente os resultados cirúrgicos e associa-se a mortalidade significativa, em especial quando é necessária diálise. Dois tipos de IRA foram identificados: oligúrica e não oligúrica. A insuficiência renal oligúrica diz respeito ao débito urinário em volume inferior a 480 mL por dia. A insuficiência renal não oligúrica envolve débitos que excedam 2 L/dia e está associada a grandes quantidades de urina isostenúrica, que não elimina as toxinas da corrente sanguínea. Os fatores que desencadeiam IRA podem ser influxo, parenquimatoso, ou efluxo, historicamente referido como pré-renal, renal ou pós-renal, respectivamente (Tabela 15-9).

Nos rins normais, a perfusão efetiva dos glomérulos é mantida por um mecanismo autorregulador que envolve as arteríolas aferentes e eferentes. Qualquer fator que interfira ou rompa este mecanismo resulta em IRA. A constrição aferente ou dilatação eferente reduz a taxa de filtração glomerular. O influxo, ou insuficiência pré-renal, é secundário à hipotensão, que causa constrição arteriolar aferente e dilatação eferente; os agentes anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), que inibem a vasodilatação aferente; e sepse Gram-negativa, que causa redução da resistência vascular periférica ao mesmo tempo que aumenta a vasoconstrição renal. A estenose vascular renal e trombose também podem ser causas, apesar de serem bem menos comuns. A IRA pós-renal é causada por obstrução tubular proveniente de resíduos, cristais ou pigmentos; obstrução uretérica; ou obstrução do fluxo de saída da bexiga. Isquemia, toxinas ou nefrite causam IRA parenquimatosa.

A incidência de nefropatia induzida por contraste vem aumentando. Pode ocorrer lesão tubular em 48 horas da administração.[31] Particularmente, pacientes diabéticos com doenças vasculares correm risco de grande lesão renal quando são administrados agentes de contraste. Se o paciente é hipovolêmico e já apresenta algum grau de disfunção renal, o uso de contrastes virtualmente garante algum grau de lesão renal. A lesão tubular geralmente é autolimitada e reversível. Os pacientes diabéticos com depuração de creatinina inferior a 50 mL/min que recebem 100 mL de contraste, entretanto, podem manter lesão tubular grave e podem exigir diálise. O trauma fechado associado às lesões por esmagamento coloca o paciente em risco por causa dos altos níveis séricos de hematina e mioglobina, ambos nefrotóxicos quando encontrados em altos níveis nos túbulos renais. Uma categoria especial final que pode levar à IRA, se não for rapidamente diagnosticada e tratada, é a síndrome compartimental abdominal.[32,33] Uma preocupação crescente em relação a esse problema leva os cirurgiões a intervirem cirurgicamente, em geral resultando em dramática melhora da função renal e preservação da capacidade filtrante dos rins.

Tabela 15-9 Causas de Insuficiência Renal Aguda Pós-operatória

PRÉ-RENAL	RENAL	PÓS-RENAL
Sepse	Isquemia renal	Resíduos celulares (necrose tubular aguda)
Medicamentos	Drogas (aminoglicosídeos, anfotericina)	Cristais
Drogas anti-inflamatórias não esteroides	Meio de contraste iodado	Ácido úrico
Inibidores da enzima conversora de angiotensina	Nefrite intersticial	Oxilato
Contração do volume intravascular		Pigmento
Hipovolemia		Mioglobina
Hemorragia		Hemoglobina
Desidratação		
Êmbolos ateroscleróticos		
Terceiro espaço		
Insuficiência cardíaca		

Quadro Clínico e Tratamento

A prevenção da insuficiência renal adquirida no hospital demanda a identificação dos pacientes com disfunção renal preexistente; a evitação de hipovolemia, hipotensão e medicamentos que deprimam a função renal; e o uso judicioso de drogas nefrotóxicas. Na presença de disfunção renal, a dose de antibióticos dados para infecções graves deve ser ajustada. O risco de nefropatia induzida por contraste é reduzido mediante hidratação adequada e pré-medicação com um varredor de radicais livres (*N*-acetilcisteína) ou com o uso de contraste alternativo (gadolínio). A hipoperfusão renal é evitada otimizando-se o débito cardíaco e a expansão de volume. A administração de líquido deve ser particularmente judiciosa em pacientes com história de insuficiência cardíaca. A monitorização da função renal, às vezes incluindo depuração de creatinina, é uma prática clínica importante em todos os pacientes cirúrgicos. A intervenção precoce em casos de obstrução pós-renal e síndrome compartimental abdominal pode obviar o desenvolvimento de lesão renal.

A anúria, que se desenvolve subitamente no período pós-operatório em indivíduos sadios, sem doença renal preexistente, tem natureza pós-renal até prova em contrário. Deve-se avaliar uma dobradura ou obstrução do cateter de Foley. Nos pacientes que tenham sido submetidos a uma grande operação pélvica, a ligação dos ureteres é suspeita. Se o ultrassom renal ou a TC mostrarem hidronefrose, indica-se tratamento cirúrgico imediato. As causas pós-renais de IRA são as mais difíceis de diagnosticar e tratar, com melhora imediata significativa após o tratamento.

Por outro lado, a IRA é diagnosticada quando há uma elevação da creatinina sérica, redução do *clearance* de creatinina e débito urinário menor que 400 mL/dia (< 20 mL/h). A distinção entre azotemia pré-renal e azotemia renal pode ser mais complicada. Uma história cuidadosa e estudos laboratoriais pré-operatórios podem revelar disfunção renal preexistente. Pacientes com grandes perdas de líquidos pelo trato GI (p. ex., diarreia, vômitos, fístulas, ileostomia de alto débito) geralmente estão associados a uma profunda desidratação. Nesses casos, a elevação na ureia, geralmente, é maior do que a elevação na creatinina e a proporção ureia:creatinina é superior a 20. Em outros pacientes, o exame pode revelar distensão das veias do pescoço, crepitação nos pulmões e galope cardíaco — todos os sinais de que um coração em insuficiência está hipoperfundindo os rins e causando oligúria. Quando visualiza uma urina marrom, o médico deve rapidamente hidratar o paciente para induzir diurese e alcalinizar a urina, impedindo a precipitação da mioglobina. A avaliação da urina é útil. A presença de cilindro hialino indica hipoperfusão, e a presença de cilindros granulares indica necrose tubular aguda. Cilindros lipoides são encontrados com nefropatia induzida por AINE e contraste e cilindros de hemácias e leucócitos com pielonefrite. Em pacientes com azotemia pré-renal, a capacidade de concentração dos néfrons é normal, resultando em urina de osmolaridade normal e fração de excreção de sódio normal (> 500 mOsm e FE_{Na} < 1%, respectivamente). Inversamente, com necrose tubular aguda, a capacidade de concentração dos rins desaparece e o paciente produz urina com uma concentração igual à do soro com altos níveis de sódio (350 mOsm e > 50 mg/L, respectivamente) (Tabela 15-10). O melhor teste laboratorial para a discriminação da azotemia pré-renal da renal, provavelmente, é a fração de excreção de sódio (FE_{Na}). Nos pacientes pré-renais, a FE_{Na} é 1% ou inferior, enquanto nos pacientes com azotemia renal ela geralmente excede 3%.

Uma vez diagnosticada a IRA, deve-se verificar se a hipoperfusão dos rins está acontecendo por hipovolemia ou insuficiência cardíaca. Essa distinção é importante porque a administração de mais líquido para os pacientes com insuficiência cardíaca congestiva irá exacerbar um sistema já insuficiente. Similarmente, a administração de diuréticos em um paciente com hipovolemia pode piorar a insuficiência renal. Se o paciente pré-renal não tem história prévia de doença cardíaca, está indicada a administração de líquidos isosmolares (solução salina normal, solução de Ringer lactato ou sangue em pacientes que tenham sofrido hemorragias). O líquido IV pode ser administrado rapidamente (1 L em 20 a 30 min), em pacientes jovens com corações saudáveis, e um cateter de Foley deve ser instalado para a mensuração da diurese horária; os líquidos devem ser administrados até que o paciente esteja produzindo um mínimo de 30 a 40 mL de urina por hora. Se a administração de líquido não resultar em melhora da oligúria, a colocação de um cateter de pressão venosa central ou de Swan-Ganz está indicada para a mensuração das pressões de enchimento dos lados direito e esquerdo do coração. Na presença de ICC, diuréticos, restrição de líquidos e medicações cardíacas apropriadas estão indicados. A ultrassonografia pode mostrar atrofia renal refletindo a presença de doença metabólica crônica.

Nos casos em que a azotemia renal é diagnosticada, o tratamento deve ser de suporte, visando à correção dos desequilíbrios de líquidos e eletrólitos, monitorização intensa da administração de líquidos, não utilização de agentes nefrotóxicos, uso de nutrição adequada e ajuste das doses de medicamentos excretados pelos rins, até a recuperação da função renal. Mais urgente no tratamento da IRA é tratar a hipercalemia e a sobrecarga de líquidos. A hipercalemia pode ser tratada com uma resina de troca de sódio/potássio, insulina mais glicose, um agonista β_2-adrenérgico aerossolizado e gluconato de cálcio. A insulina e os β_2-agonistas alteram a intracelularidade do potássio. Quando se observa irritabilidade cardíaca associada a hipercalemia (prolongamento do intervalo PR ou ondas T espiculadas), está indicado o tratamento urgente, com administração de solução de gluconato de cálcio a 10% durante 15 minutos, bem como a administração simultânea e IV de glicose e insulina (10 unidades, bolo IV, com 50 mL de solução de dextrose a 50%, seguidas pela continuação da glicose para prevenir hipoglicemia). Um agonista

Tabela 15-10 Avaliação Diagnóstica da Insuficiência Renal Aguda

PARÂMETRO	PRÉ-RENAL	RENAL	PÓS-RENAL
Osmolaridade urinária	> 500 mOsm/L	= Plasma	Variável
Sódio urinário	< 20 mOsm/L	> 50 mOsm/L	> 50 mOsm/L
Excreção fracional de sódio	< 1%	> 3%	Variável
Creatinina urinária/plasmática	> 40	< 20	< 20
Ureia urinária/plasmática	> 8	< 3	Variável
Osmolaridade da urina/osmolaridade do plasma	< 1,5	> 1,5	Variável

β_2-adrenérgico é dado como nebulização contendo 10 a 20 mg em 4 mL de salina por um período de 10 minutos ou como infusão IV contendo 0,5 mg. Administra-se gluconato de cálcio com 10 mL de uma solução a 10% por um período de 5 minutos para reduzir a arritmia. A hipercalemia refratária associada a acidose metabólica e rabdomiólise exige hemodiálise. Na hipercalemia menos grave, a resina de troca iônica (Kayexalato®) em forma de enema ajudará a baixar os níveis de potássio. Os níveis de fosfato também exigem monitorização cuidadosa. A hipofosfatemia pode induzir rabdomiólise e insuficiência respiratória e é tratada com administração oral de Fleet Phospho-Soda®. A hiperfosfatemia com hipercalemia aumenta o risco de calcifilaxia e é tratada com a administração de ligantes de fósforo (carbonato de cálcio) ou diálise. A monitorização dos líquidos IV, com ênfase na restrição de líquidos e no uso ocasional de cateteres, para a mensuração das pressões de enchimento dos lados direito e esquerdo do coração está indicada.

Quando as medidas de suporte falham, deve ser considerada a hemodiálise.[34,35] As indicações para a hemodiálise estão listadas no Quadro 15-7. Apesar de poder haver instabilidade hemodinâmica durante a diálise, ela geralmente é transitória e pode ser tratada com a administração de líquidos. A diálise pode ser mantida em uma base intermitente até que a função renal retorne, o que ocorre na maioria dos casos.

COMPLICAÇÕES METABÓLICAS

Insuficiência Adrenal

Etiologia

A insuficiência adrenal é uma condição rara, mas potencialmente letal, associada à falha das glândulas adrenais em produzir glicocorticoides adequados. O cortisol, o corticosteroide predominante secretado pelo córtex adrenal, é influenciado pelo hormônio adrenocorticotrópico liberado pela hipófise, que, por sua vez, está sob a influência do hormônio liberador de corticotropina hipotalâmico, e ambos os hormônios estão sujeitos a retroalimentação negativa pelo próprio cortisol. O cortisol é um hormônio de estresse.

A insuficiência adrenal crônica pode resultar primariamente de destruição da glândula adrenal ou ser secundária a um estado de doença ou distúrbio envolvendo o hipotálamo ou a hipófise anterior. A insuficiência adrenal primária se dá mais frequentemente por atrofia adrenal autoimune (doença de Addison), em que o córtex adrenal é destruído por linfócitos citotóxicos. A insuficiência adrenal secundária tem como causa mais comum longos períodos de administração de doses farmacológicas de glicocorticoides, que suprimem a secreção de ACTH, induzem à atrofia das adrenais e resultam em insuficiência adrenal.

A insuficiência adrenal aguda pode resultar da interrupção abrupta da administração crônica de doses farmacológicas de glicocorticoides, excisão cirúrgica ou destruição da glândula adrenal (hemorragia adrenal, necrose ou trombose em pacientes com sepse ou síndrome antifosfilipídeo), ou excisão cirúrgica (necrose pós-parto) da hipófise. Além disso, a denominada insuficiência adrenal aguda relativa ou funcional pode desenvolver-se em pacientes criticamente doentes e sépticos.[36]

Quadro Clínico e Diagnóstico

As manifestações clínicas da insuficiência adrenal dependem da causa da doença e de endocrinopatias associadas.[36] Os sinais e sintomas associados de insuficiência adrenal primária e secundária crônica são semelhantes e inespecíficos (fadiga, fraqueza, anorexia, perda de peso, tontura ortostática, dor abdominal, diarreia, depressão, hiponatremia, hipoglicemia, eosinofilia, libido e potência reduzidas). Os pacientes com hipoadrenalismo primário também mostram manifestações de níveis plasmáticos elevados de corticotropina (hiperpigmentação da pele e membrana mucosa). Os pacientes com doença secundária, em contrapartida, inicialmente têm sintomas neurológicos e oftalmológicos (dor de cabeça, distúrbios visuais) antes de mostrar sinais de doença do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (hipopituitarismo). As manifestações da supressão deste eixo incluem hipoadrenalismo, níveis reduzidos de corticotropina e manifestações de outras deficiências hormonais (palidez, perda de pelo em áreas dependentes de androgênio, oligomenorreia, diabetes insípido, hipotireoidismo).

As anormalidades dos exames laboratoriais, incluindo hiponatremia, hipercalemia, acidose, hipoglicemia ou hiperglicemia, anemia normocítica, eosinofilia e linfocitose, estão presentes em extensão variável. O diagnóstico, entretanto, é estabelecido pela medida, pela manhã, da concentração de cortisol plasmático. Uma concentração superior a 19 μg/dL (525 nmol/L) exclui insufuciência renal, e inferior a 3 μg/dL (83 nmol/L) indica sua presença. Um nível de corticotropina plasmática basal superior a 100 pg/mL (22 nmol/L), um nível de aldosterona basal baixo ou normal baixo e uma concentração de renina aumentada são indicativos de hipoadrenalismo primário. O teste de estimulação rápida da corticotropina para determinar responsividade adrenal é o procedimento diagnóstico preferido no exame de insuficiência adrenal primária. Ele é conduzido como se mostra no Quadro 15-8.

Para confirmar o diagnóstico de insuficiência adrenal secundária, realiza-se o teste de metirapona. Um aumento insuficiente

Quadro 15-7 Indicações para Hemodiálise

Potássio sérico > 5,5 mEq/L
Ureia sanguínea > 80-90 mg/dL
Acidose metabólica persistente
Sobrecarga aguda de líquidos
Sintomas urêmicos (pericardite, encefalopatia, anorexia)
Remoção das toxinas
Disfunção de plaquetas provocando sangramento
Hiperfosfatemia com hipercalcemia

Quadro 15-8 Teste de Estimulação Rápida do Hormônio Adrenocorticotrópico em Pacientes com Insuficiência Adrenal

Determinar o cortisol sérico basal

Dar 250 μg de cosintropina intravenosa (ou intramuscular)
Medir os níveis de cortisol sérico 30 a 60 minutos após a administração da cosintropina

Resultados

Função adrenal normal: concentração de cortisol no plasma pós-corticotropina ou basal de pelo menos 18 μg/dL (500 nmol/L) ou preferencialmente 20 μg/dL (550 nmol/L)
Insuficiência adrenal primária: a secreção de cortisol não está aumentada
Insuficiência adrenal secundária grave: os níveis de cortisol aumentam um pouco ou não aumentam devido a atrofia adrenocortical

no desoxicortisol 11 plasmático e uma concentração baixa de cortisol plasmático (< 8 μg/dL) após a administração oral de metirapona indicam a presença de insuficiência adrenal secundária. A imagem por ressonância magnética (RM) permite a avaliação da região hipofisária-hipotalâmica em pacientes com sintomas neurológicos e oftalmológicos, e a TC é utilizada para avaliar as adrenais em pacientes com hipoadrenalismo primário.

O diagnóstico de insuficiência adrenal aguda pode ser particularmente difícil nos pacientes criticamente doentes. Suspeita-se da condição nos pacientes com manifestações de insuficiência adrenal crônica preexistente ou não diagnosticada nos quais se desenvolve hipotensão inexplicada ou instabilidade hemodinâmica apesar de reanimação com líquido, bem como com evidência de inflamação sem uma fonte óbvia de infecção. Em geral, está presente hiponatremia que não responde à infusão de salina. Um nível de sódio menor que 120 mmol/L é perigoso e pode ocasionar delírio, coma e convulsões. Também podem ocorrer hipoglicemia e azotemia. O ECG às vezes revela baixa voltagem e ondas T espiculadas. Para diagnosticar a condição, as concentrações de cortisol e corticotropina são checadas e é realizado o teste de estimulação curta da corticotropina.

Tratamento

A prevenção desse problema é mais desejável e resulta de história completa, instruções detalhadas a pacientes em uso crônico de glicocorticoides sobre o perigo da interrupção abrupta de sua medicação e administração adequada de corticosteroides no período perioperatório. Esses pacientes incluem os portadores de artrite reumatoide, ou doença inflamatória intestinal, além de pacientes transplantados, ou portadores de doenças autoimunes. Nos criticamente doentes, um alto índice de suspeita pode prevenir um resultado fatal. Uma dose de ataque de cortisona (100 mg) pode ser dada com indução de anestesia. Para procedimentos cirúrgicos menores, mantém-se a dose usual no período pós-operatório. Para procedimentos cirúrgicos grandes, uma dose de ataque (100 mg) é administrada a cada 8 horas até o paciente estar estável ou livre de complicações e, a dose é, então, reduzida à dose de manutenção usual.

Os pacientes sintomáticos são tratados com cortisona ou hidrocortisona. A fludrocortisona (substituto para a aldosterona) também é administrada aos pacientes com doença primária. Presume-se que os pacientes que receberam mais de 20 mg de prednisona diariamente (ou dose equivalente de outro corticosteroide) (Tabela 15-11) por mais de 3 semanas no ano anterior e os pacientes com síndrome de Cushing que vão se submeter a intervenção cirúrgica têm supressão do eixo hipotalâmico-hipófise-adrenal e devem ser tratados de maneira semelhante.

O tratamento envolve a administração rápida de hidrocortisona, ou metilprednisolona, com monitorização adequada, até que se observe melhora clínica. A hipovolemia e a hiponatremia são corrigidas com infusão de salina.

Tabela 15-11 Potência Relativa do Corticosteroide Comparada com a Hidrocortisona

	ATIVIDADE GLICOCORTICOIDE	ATIVIDADE MINERALOCORTICOIDE
Curta Atuação		
Hidrocortisona	1	1
Cortisona	0,8	0,8
Atuação Intermediária		
Prednisona	4	0,25
Prednisolona	4	0,25
Metilprednisolona	5	Traço
Triancinolona	5	Traço
Longa Atuação		
Dexametasona	20	Traço

Modificada de Druck P, Andersen DK: Diabetes mellitus and other endocrine problems. *In* Stillman RM (ed): Surgery: Diagnosis and Therapy. New York, Lange, 1989. p. 205.

Crise Hipertireoidiana

Etiologia

O hipertireoidismo é causado por um aumento sustentado da síntese de hormônios tireoidianos, e a tirotoxicose é uma síndrome clínica que resulta da elevação anormal dos níveis circulantes de hormônio tireoidiano, independentemente das causas. Os hormônios tireoidianos estão sob a influência do hormônio liberador tireoidiano da glândula hipófise, que por sua vez está sob a influência do hormônio liberador da tireotropina do hipotálamo, e ambos os hormônios estão sujeitos ao *feedback* negativo pelos hormônios tireoidianos. Os hormônios tireoidianos têm efeitos fisiológicos em muitos sistemas orgânicos, mas o maior efeito é exercido sobre o sistema cardiovascular.

A crise tireoidiana é uma emergência médica que ocorre em pacientes com tireotoxicose com adenoma tóxico ou bócio multinodular tóxico, mas com mais frequência em pacientes com doença de Graves. A crise é frequentemente precipitada por um evento estressante e caracterizada pela exacerbação do hipertireoidismo e descompensação de um ou mais sistemas orgânicos. A mortalidade é alta, variando de 20% para 50%, se a crise não for reconhecida e tratada.

Quadro Clínico e Diagnóstico

Os sintomas associados ao hipertireoidismo incluem nervosismo, fadiga, palpitações, intolerância ao calor, perda de peso, fibrilação atrial (em idosos) e oftalmopatia caracterizada por retração palpebral, edema periorbital e proptose. O início da doença é súbito e caraterizado por acentuação dos sintomas e sinais de tireotoxicose e disfunção de sistema de órgão, incluindo hiperpirexia, taquicardia fora de proporção à febre, desidratação e colapso, disfunção do sistema nervoso central (delírio, psicose, convulsão, coma), manifestações cardíacas, sintomas GI e disfunção hepática.

O diagnóstico de tireotoxicose exige a demonstração de níveis elevados de hormônio tireoidiano circulante e níveis suprimidos de hormônio tireoestimulante (TSH) e identificação da causa da tireotoxicose. A tiroxina livre (T_4) e a tri-hidrotironina (T_3) representam a pequena fração não ligada da tiroxina total que é biologicamente ativa e se correlaciona diretamente com a presença e a gravidade da disfunção tireóidea. A cintilografia da tireoide com tecnécio pertecnetato ($^{99m}TcO_4^-$) ou iodo 123 (^{123}I) fornece informação sobre a anatomia funcional da glândula. Na doença de Graves a captação é difusa; na glândula de Plummer (bócio multinodular tóxico) há um padrão inomogêneo com calor, frio e áreas aquecidas; e com a doença de Goetsch (nódulo solitário tóxico) há atividade intensa na área do nódulo com supressão do tecido paranodular.

Tratamento

Além da identificação e do tratamento do fator ou fatores precipitantes e da assistência de apoio, medicamentos específicos (iodo, propiltiouracil, bloqueadores β-adrenérgicos, dexametasona) que visam à síntese hormonal e liberam e bloqueiam os efeitos periféricos do hormônio são administrados (Quadro 15-9).[37] São necessários esteroides para bloquear a conversão periférica de T_4 a T_3 e como suplemento porque há maior

Quadro 15-9 Tratamento da Crise Tireóidea

Identificação e tratamento do fator precipitante
Assistência de apoio
- Oxigênio
- Terapia líquida intravenosa
- Sedação (clorpromazina)
- Profilaxia da tromboembolia venosa com heparina
- Dexametasona

Febre: antipiréticos e resfriamento
Insuficiência cardíaca: digoxina e diuréticos
Fibrilação atrial: heparina intravenosa
β-bloqueadores: propranolol oral, 60-80 mg/4 h (ou diltiazem), para reduzir a frequência cardíaca abaixo de 100 batimentos/min. Em pacientes muito doentes o esmolol é dado intravenosamente, e a reserpina é administrada a pacientes refratários a grandes doses de propranolol
Propiltiouracil ou metomazol
Solução de lugol dada 4 horas após propiltiouracil
Plasmaférese e perfusão de plasma ou transfusão de troca reservada para os casos recalcitrantes se não houver resposta em 24-48 horas
Uma vez atingido o eutireoidismo, deve ser considerada terapia definitiva para evitar uma segunda crise

demanda e *turnover* de esteroide e menor efetividade fisiológica. A cardioversão da taquiarritmia supraventricular é ineficaz durante a crise tireotóxica.

Para a doença de Graves, a terapia definitiva é obtida com o uso do iodo radioativo ou operação. O iodo radioativo possui vantagens óbvias em pacientes idosos de alto risco, mas deve ser evitado em crianças, gestantes e em pacientes com grandes adenomas tóxicos. Utilizando doses tóxicas de ^{123}I na variação de 10 mCi (5-15 mCi) e subsequente tiroxina, a tireotoxicose pode ser tratada com sucesso em 85% a 90% dos pacientes. O principal efeito colateral do iodo radioativo é o hipotireoidismo. O procedimento cirúrgico geralmente inclui uma ou duas operações, seja a tireoidectomia total ou a lobectomia de um dos lados com subtotal no outro lado. A tireoidectomia total apresenta um índice de recorrência mais baixo do que o da tireoidectomia subtotal (4%-15%), mas requer reposição de tiroxina durante o restante da vida do paciente. Para o adenoma tóxico, a excisão da lesão está indicada, enquanto a tireoidectomia total está indicada no bócio tóxico multinodular. Antes da operação, o paciente deve atingir um estado de eutireoidismo utilizando as medicações, e o iodo deve ser administrado por 7 dias antes da operação.

Hipotireoidismo

Etiologia

O hipotireoidismo se caracteriza pela diminuição dos níveis sistêmicos de hormônio tireoidiano e pode ser acentuado no período pós-operatório em pacientes com hipotireoidismo preexistente ou como resultado de grande estresse. A doença grave, o estresse fisiológico e drogas podem inibir a conversão periférica de T_4 a T_3 e induzir um estado semelhante a hipotireodismo. O hipotireoidismo pode ser primário (remoção cirúrgica, ablação, ou doença da glândula tireoide), secundário (hipopituitarismo) ou terciário (doença hipotalâmica).

Quadro Clínico e Diagnóstico

Os pacientes com hipotireodismo crônico podem ser assintomáticos ou raramente apresentar a forma grave (coma por mixedema), caracterizada por coma, perda dos reflexos tendinosos profundos, colapso cardiopulmonar e alta mortalidade (~40%-50%). A maioria, entretanto, apresenta intolerância ao frio, constipação, cabelos quebradiços, pele seca, sonolência, ganho de peso e fadiga. O impacto do hipotireoidismo é maior no sistema cardiovascular, com efeitos como bradicardia, hipotensão, função cardíaca deteriorada, anormalidades de condução, derrame pericárdico e maior risco de DAC. No paciente criticamente doente (trauma, sepse), o hipotireoidismo associa-se à piora da função pulmonar, predisposição a derrame pleural e suscetibilidade à hipotermia.

O ECG em geral revela bradicardia, baixa voltagem e intervalos PR, QRS e QT prolongados. Em pacientes com hipotireoidismo primário, os níveis séricos de T_4 total, T_4 livre e T_3 livre são baixos, enquanto o TSH está elevado. Na doença secundária, o TSH, o índice de T_4 livre e T_3 livre são baixos. A distinção entre os dois é importante porque a insuficiência adrenal está presente na doença secundária e a administração de levotiroxina deve ser acompanhada pelo cortisol, caso contrário a doença pode ser exacerbada.

Tratamento

Os pacientes com hipotireodismo conhecido que estejam recebendo terapia de reposição hormonal e encontram-se no estado eutireóideo não exigem qualquer tratamento especial antes da operação mas são instruídos a continuar tomando seus medicamentos. Nos pacientes com hipotireoidismo crônico sintomático, a operação é adiada até ser atingido o estado eutireóideo.

Os pacientes com coma por mixedema ou que demonstrem sinais de hipotireoidismo clinicamente significante (hipotermia, hipotensão, hipoventilação, psicose e obnubilação graves no pós-operatório) são imediatamente tratados com hormônio tireoidiano, concomitantemente com a administração intravenosa de hidrocortisona, para impedir uma crise adisoniana. A levotiroxina IV ou tri-iodotironina pode ser dada até a ingesta oral ser possível.

Síndrome da Secreção Inapropriada de Hormônio Antidiurético

Etiologia

A síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIHAD) é a causa mais comum de hiponatremia normovolêmica crônica. A hiponatremia é definida como uma concentração sérica de sódio de menos de 135 mmol/L. O diagnóstico deve ser considerado em qualquer paciente que permaneça em hiponatremia, a despeito de todas as tentativas de correção do desequilíbrio na presença de atividade antidiurética persistente a partir de vasopressina arginina elevada. A vasopressina é um hormônio antidiurético de ocorrência natural que regula a excreção de água livre. É sintetizada no hipotálamo, transportada para a hipófise posterior e armazenada até estímulos específicos provocarem sua secreção na corrente sanguínea. Sede, hipovolemia, náusea, hipoglicemia e drogas estão entre os vários estímulos. Distúrbios e condições que predispõem a essa condição relativamente rara incluem trauma, acidente vascular cerebral, tumores produtores de hormônio antidiurético, drogas (inibidores da ECA, dopamina, medicações anti-inflamatórias não esteroidais) e condições pulmonares.

Quadro Clínico

As características clínicas da SIHAD incluem anorexia, náuseas, vômitos, obnubilação e letargia. Com início mais rápido, podem ocorrer convulsões, coma e morte. A expressão clínica da síndrome é causada pela hiponatremia e é uma função do grau de hiponatremia, bem como a rapidez do início. Os critérios

cardinais de SIHAD incluem hiponatremia com hipotonicidade do plasma, osmalaridade da urina, maior excreção renal de sódio, ausência de edema ou depleção de volume e função renal normal.

Tratamento

O tratamento da SIHAD inclui o tratamento do processo patológico subjacente e a remoção do excesso de água (*i. e.*, tratamento da hiponatremia). Nos casos crônicos, a base do tratamento é a restrição de líquidos. A administração intravenosa de solução salina normal é usada apenas em pacientes significantemente sintomáticos com SIHAD crônica ou naqueles com SIHAD aguda sintomática de menos de 3 dias. A correção deve ocorrer em um índice de 0,5 mmol/L/h, até que a concentração sérica de sódio seja de 125 mg/dL ou superior. A correção rápida leva a sérios danos neurológicos permanentes. Diuréticos como a furosemida, ocasionalmente, ajudam a corrigir o desequilíbrio. Em alguns casos, a administração IV de solução salina a 3% pode ser necessária, mas a correção deve ser feita de uma forma constante e mantida, pois a correção demasiadamente rápida pode resultar em uma atividade convulsiva.

Quadro 15-10 Causas de Íleo Paralítico Intestinal

Pancreatite
Infecção intra-abdominal (peritonite ou abscesso)
Hemorragia e inflamação retroperitoneal
Anormalidades eletrolíticas
Extensão do procedimento cirúrgico e exposição prolongada dos conteúdos abdominais
Medicamentos (narcóticos, agentes psicotrópicos)
Pneumonia
Víscera inflamada

COMPLICAÇÕES GASTROINTESTINAIS

Íleo e Obstrução Intestinal Pós-operatória Precoce

Etiologia

A obstrução intestinal pós-operatória precoce denota obstrução que ocorre em 30 dias após a operação. A obstrução pode ser funcional (*i. e.*, íleo), decorrente de inibição da atividade intestinal propulsiva, ou mecânica, em consequência de uma barreira. O íleo que ocorre imediatamente após a operação na ausência de fatores precipitantes e cura em 2 a 4 dias é denominado *íleo primário* ou *pós-operatório*.[38] Por outro lado, o íleo que ocorre em consequência de um fator precipitante e se associa em atraso no retorno da função intestinal é chamado *íleo secundário* ou *adinâmico,* ou *paralítico*.[38] A obstrução intestinal mecânica pode ter como causa uma barreira luminal, mural ou extraintestinal.

O mecanismo preciso e a etiologia do íleo pós-operatório não são bem compreendidos. Vários eventos que ocorrem durante um procedimento cirúrgico abdominal e no período perioperatório podem interferir ou alterar a atividade de contratilidade do intestino delgado, que é governado por uma interação complexa entre o sistema nervoso entérico, o sistema nervoso central, hormônios e fatores inflamatórios celulares e moleculares locais.[39] O estresse cirúrgico e a manipulação do intestino resultam em atividade simpática inibitória sustentada e liberação de hormônios e neurotransmissores, bem como ativação de uma resposta inflamatória molecular local que resulta em supressão do aparelho neuromuscular.[40] No período pós-operatório imediato, a restrição da ingesta oral e a analgesia narcótica pós-operatória também contribuem para a alteração da motilidade do intestino delgado. Os peptídeos opiáceos e opioides no sistema nervoso entérico suprimem a excitabilidade neuronal. Após a secção e reanastomose do intestino delgado, a parte distal do intestino não reage ao marca-passo (encontrado no duodeno), e a frequência das contrações diminui. Outras condições relacionadas no Quadro 15-10 são associadas a íleo adinâmico ou resultam nele.

A obstrução intestinal mecânica, precoce, pós-operatória é comumente causada por aderências (92%), fleimão ou abscesso, hérnia interna, isquemia intestinal ou intussuscepção. A intussuscepção que ocorre no período pós-operatório é relativamente incomum e uma ocorrência rara após operação colorretal. Um fleimão ou abscesso pode ser causado por vazamento de conteúdos intestinais provenientes de uma anastomose rompida ou por lesão iatrogênica ao intestino durante enterólise ou fechamento da incisão de laparotomia. Com obstrução mecânica há maior incidência de contrações próximo à obstrução que propelem os conteúdos intestinais a passar o ponto de obstrução (nos casos de obstrução parcial) e resultam em espasmos. Na obstrução completa ou de alto grau, os conteúdos não se movem distalmente, acumulam-se na parte proximal do intestino e desencadeiam contrações retrógradas que esvaziam no estômago os conteúdos do intestino delgado como preparo para expulsão durante o vômito.

Quadro Clínico

O íleo pós-operatório afeta o estômago e o cólon primariamente. Após laparotomia, a motilidade do intestino delgado retorna em várias horas, a motilidade gástrica em 24 a 48 horas, e a motilidade colônica em 48 a 72 horas. Secreções e ar deglutido não são esvaziados do estômago, e podem ocorrer dilatação gástrica e vômito. O retorno da atividade intestinal é prenunciado pela presença de sons intestinais, flatos e movimentos intestinais.

Os pacientes com obstrução do intestino delgado pós-operatória precoce não mostram manifestações de atividade intestinal ou têm retorno temporário da função intestinal. No íleo adinâmico, o estômago, o intestino delgado e o cólon são acometidos. Na obstrução mecânica, a obstrução pode ser parcial ou completa, pode ocorrer na parte proximal do intestino delgado (obstrução alta) ou na parte distal do intestino delgado (obstrução baixa) e pode ser uma obstrução em alça fechada ou aberta-fechada.[41] Há estase e acúmulo progressivo de secreções gástricas e intestinais e gás, e o intestino pode perder seu tônus e dilatar, resultando assim em distensão abdominal, dor, náusea, vômito e obstipação. A extensão das manifestações clínicas varia com a causa, grau e nível de obstrução. Os pacientes com obstrução mecânica alta vomitam no início do curso da doença e em geral apresentam distensão mínima ou não apresentam distensão. O vômito em geral é bilioso. Os pacientes com obstrução distal, por outro lado, vomitam tardiamente no curso da doença e apresentam distensão abdominal mais pronunciada. O vômito pode ser inicialmente bilioso e tornar-se mais fecaloide. A diferenciação entre os pacientes com íleo pós-operatório e os casos de OID pode ser bastante difícil. Clinicamente, os pacientes com íleo apresentam abdome distendido, com desconforto difuso, mas sem dor aguda tipo cólica. Eles geralmente apresentam abdome silencioso, com poucos sons abdominais verificados durante a ausculta. Com obstrução mecânica, podem ser detectados sons acentuados. Febre, taquicardia, manifestações de hipovolemia e sepse também podem se desenvolver.

O diagnóstico de obstrução intestinal em geral baseia-se nos achados clínicos e radiografias do abdome.[41] Entretanto, no período pós-operatório, a diferenciação entre íleo adinâmico e obstrução mecânica é imperativa porque o tratamento é completamente diferente. A TC e as radiografias abdominais têm uso variado para estabelecer o diagnóstico e ajudar na tomada de decisão sobre o tratamento.[4] As radiografias abdominais revelam alça intestinal difusamente dilatada por todo o trato intestinal, com ar no cólon e reto. Níveis hidroaéreos podem estar presentes, e a quantidade de dilatação da alça intestinal varia enormemente. Com obstrução mecânica existe uma pequena dilatação do intestino delgado com níveis hidroaéreos e válvulas coniventes espessadas no intestino proximal ao ponto de obstrução e pouco gás, ou nenhum, no intestino distal à obstrução. A TC é mais acurada na diferenciação funcional de obstrução mecânica ao identificar o denominado ponto de transição ou corte no local da obstrução em casos de obstrução mecânica. Ela também determina o nível (alto ou baixo) e grau de obstrução (parcial *versus* alto grau ou completo), diferencia entre obstrução complicada e não complicada (intestino comprometido, perfuração) e identifica tipos específicos de obstrução (obstrução em alça fechada, intussuscepção). Além disso, a TC pode identificar outras condições associadas (isquemia intestinal, fleimão, abscesso, pancreatite). O exame é indicado se o quadro clínico da obstrução do intestino delgado for confuso, se as radiografias do abdome não forem diagnósticas ou se a resposta ao tratamento for inadequada. Uma bateria padrão de testes laboratoriais inclui hemograma completo com diferencial, determinações da amilase, lipase e eletrólitos, incluindo magnésio e cálcio, além de análise urinária.

Tratamento

Medidas preventivas devem ser iniciadas no período intraoperatório e continuadas no período pós-operatório imediato. Um esforço conjunto deve ser feito durante qualquer operação abdominal, para minimizar a lesão da serosa do intestino delgado e outras superfícies peritoneais — a fonte reconhecida de formação de aderências. Durante a operação, o cirurgião deve manipular suavemente os tecidos e limitar a dissecção peritoneal somente ao essencial. As alças intestinais não devem sofrer ressecamento pela exposição prolongada ao ar sem proteção. Os afastadores da laparotomia devem ser umedecidos antes do contato prolongado com a alça intestinal, e deve ser evitada a lesão de alça intestinal causada por um instrumento. Em vista da importância da formação de adesão e da ampla magnitude de problemas sérios relacionados com adesões, medidas como barreiras antiadesão devem ser consideradas. Vários tipos de barreiras estão disponíveis, inclusive um produto de celulose oxidada e um produto que é uma combinação de hialuronato de sódio e celulose carboximetil. Esses agentes podem inibir as adesões onde sejam colocados. Entretanto, uma redução do número de adesões no local de aplicação não se traduz necessariamente em redução na taxa de obstrução do intestino delgado.

No período pós-operatório, os eletrólitos são monitorizados e qualquer desequilíbrio é corrigido. A analgesia alternativa aos narcóticos, como AINEs e colocação de uma epidural torácica com anestésico local, pode ser usada quando possível. A intubação do estômago com um tubo NG precisa ser aplicada seletivamente. A intubação rotineira não confere nenhum efeito apreciável e se associa a desconforto, inibe a deambulação e predispõe a aspiração, sinusite, otite, lesão esofágica e desequilíbrio de eletrólitos. O uso de agentes procinéticos não altera o resultado após operação colorretal, e outras manipulações farmacológicas, como agentes parassimpáticos, agentes bloqueadores adrenérgicos e metoclopramida, também não têm impacto na resolução do íleo pós-operatório.[40] O papel da alimentação pós-operatória precoce ainda não está claro.[39]

Quando se suspeita ou diagnostica obstrução pós-operatória, uma abordagem em três etapas é essencial para garantir um resultado favorável: reanimação, investigação e intervenção cirúrgica.[41] A relaparotomia de emergência é realizada se houver uma obstrução de intestino delgado em alça fechada, de alto grau ou complicada, intussuscepção ou peritonite. O íleo adinâmico é tratado mediante a resolução de algumas das anormalidades relacionadas no Quadro 15-10 e esperando-se a cura, geralmente não sendo exigida a operação. A obstrução mecânica parcial também é tratada inicialmente de forma expectante e por um longo período, 7 a 14 dias, se o paciente estiver estável e houver melhoras clínicas e radiológicas.[41] Durante esse período, inicia-se apoio nutricional e realiza-se intervenção cirúrgica se forem detectados sinais de deterioração ou não ocorrerem melhoras.

Síndrome Compartimental Abdominal

Etiologia

Parâmetros específicos foram propostos para descrever a síndrome compartimental abdominal: pressão intra-abdominal consistentemente elevada acima de 12 mmHg, associada a pressão de pico da via aérea aumentada, hipoxia, ventilação difícil e oligúria ou anúria que melhora com descompressão.

Encontra-se mais comumente essa síndrome no ambiente de trauma múltiplo e na UTI.[33] Os fatores que predispõem uma vítima de trauma múltiplo à hipertensão intra-abdominal e síndrome compartimental abdominal incluem íleo como resultado de edema intestinal ou contaminação, coagulopatia, controle de sangramento, vazamento capilar e reanimação maciça com líquido e transfusão. Em ambientes sem trauma, tem-se relatado que a hipertensão intra-abdominal e a síndrome compartimental abdominal ocorrem em pacientes com ascite, hemorragia retroperitoneal, pancreatite após redução de hérnias crônicas que perderam seu domínio, reparo de aneurismas aórticos abdominais rompidos, procedimentos abdominais complexos e transplante de fígado. O fechamento de parede abdominal não complacente sob tensão nessas situações está associado à hipertensão intra-abdominal em 100% dos casos.

A pressão intra-abdominal normal gira em torno de 5 mmHg (variação, 0,2-16,2 mmHg). Com aumentos, efeitos deletérios são observados nos órgãos intra e extra-abdominais e na parede abdominal.[32,33] O deslocamento do diafragma para cima resulta em redução do volume torácico e complacência, que ocasiona aumento da pressão de pico da via aérea, desproporção de $\dot{V}/\dot{Q}$, hipoxia, hipercapnia e acidose. Quando a pressão intra-abdominal atinge 25 mmHg, ocorre compressão da veia cava inferior e da veia porta, que tem como consequência a redução do retorno venoso e o aumento da resistência vascular periférica. Como consequência, o débito cardíaco, o índice cardíaco e a pressão de oclusão da artéria pulmonar diminuem. A liberação sistêmica de oxigênio diminui e todo o consumo corporal de oxigênio é significativamente reduzido. A compressão direta dos rins e a obstrução do fluxo de saída venoso resulta em uma redução da taxa de filtração glomerular e do débito urinário. A compressão da vascularização mesentérica provoca redução da perfusão esplâncnica, hipertensão venosa mesentérica e acidose intramucosa grave, edema intestinal e tumefação visceral. A pressão venosa central elevada interfere no fluxo de saída cerebral venoso e acarreta aumento da pressão intracerebral. Por fim, o fluxo sanguíneo para a parede abdominal é reduzido com um aumento progressivo da pressão intra-abdominal. Esse fluxo sanguíneo reduzido pode resultar em cicatrização deteriorada e em aumento da taxa de complicações da ferida abdominal.

Quadro Clínico

Os pacientes com hipertensão intra-abdominal e síndrome compartimental abdominal têm dificuldades respiratórias e exibem pressão de via respiratória de pico elevada, hipoxia, piora da hipercapnia e deterioração da complacência. Raramente ocorre oligúria na ausência de disfunção ou insuficiência respiratória. O abdome torna-se distendido e tenso, o débito cardíaco é reduzido, e terapia vasopressora em geral é necessária. Pode ocorrer deterioração neurológica. A pressão venosa central, a pressão capilar pulmonar em cunha e a pressão de pico da via aérea tornam-se elevadas e desenvolve-se acidose. Anúria, exacerbação da insuficiência pulmonar, descompensação cardíaca e morte acabam ocorrendo.

Tratamento

A prevenção da síndrome exige que se identifiquem os pacientes sob risco de hipertensão intra-abdominal e que se avalie sua função orgânica, que se meça e monitorize sua hipertensão intra-abdominal e que se intervenha no momento exato para aliviar a hipertensão intra-abdominal (Quadro 15-11).[32,33] Um cateter da bexiga é o método padrão ideal usado para medir a pressão intra-abdominal; pode ser usado um cateter de Foley regular, um cateter de Foley de três vias com solução salina injetada em uma entrada e pressão medida pela outra, ou um cateter de Foley regular conectado de maneira seriada a uma válvula de três vias e a um transdutor. Recentemente, novos *kits* de medida tornaram-se comercialmente disponíveis. Uma vez medida, a pressão é graduada em GI (IAP = 10-15 cm H_2O; GII (IAP = 16-25 cm H_2O, GIII (IAP = 26-35 cm H_2O) e GIV (IAP > 36 cm H_2O).[33]

A decisão de intervir cirurgicamente não se baseia na hipertensão intra-abdominal isoladamente, mas na presença de disfunção orgânica em associação com hipertensão intra-abdominal. Poucos pacientes com pressão de 12 mmHg têm disfunção orgânica, enquanto a pressão intra-abdominal acima de 15 a 20 mmHg é significativa em cada um dos pacientes. Com grau III de hipertensão intra-abdominal, a descompressão pode ser considerada quando o abdome está tenso e sinais de extrema disfunção ventilatória e oligúria se desenvolvem.

A descompressão é uma emergência e é realizada na sala de operação. Ela resulta na limpeza dos subprodutos do metabolismo anaeróbico abaixo do diafragma, que, por sua vez, resulta em alcalose respiratória, uma gota na pré-carga efetiva e um bolo de ácido, potássio e outros subprodutos liberados ao coração, onde causam arritmia e parada assistólica. Portanto, a descompressão é realizada após a pré-carga adequada com volume ser estabelecida. Uma vez estável, o paciente pode retornar à sala de operação para fechamento primário. Se o fechamento primário não for possível, o fechamento pode ser obtido com uma prótese sintética, enxerto de tecido ou sistema a vácuo para ferida.

Quadro 15-11 Prevenção da Síndrome Compartimental Abdominal

Pacientes em risco de hipertensão intra-abdominal e síndrome compartimental abdominal são identificados (trauma significativo, procedimento abdominal complexo)
A função orgânica é monitorizada e avaliada:
- Pulmões: hipercapnia, ventilação difícil, pressão da artéria pulmonar elevada, queda na PaO_2/FIO_2, complacência reduzida, *shunt* intrapulmonar, espaço morto reduzido
- Coração: débito e índice cardíacos reduzidos e necessidade de vasopressores
- Rins: oligúria que não responde a terapia com líquido
- Sistema nervoso central: escore da Escala de Coma de Glasgow abaixo de 10 ou deterioração neurológica na ausência de neotrauma
- Abdome: distensão. Tomografia computadorizada para checar coleções líquidas, estreitamento da veia cava inferior, compressão dos rins e arredondamento do abdome

A pressão intra-abdominal é medida e monitorizada com cateter gástrico ou da bexiga
Outros exames para checar disfunção orgânica:
- pH da mucosa gástrica
- Espectroscopia quase infravermelho para medir oxigenação do tecido gástrico e muscular
- Pressão de perfusão abdominal = pressão arterial média – pressão intra-abdominal
- Gradiente de filtração renal = pressão arterial média – 2 × pressão intra-abdominal
- Tomografia computadorizada

Medidas para abaixar a hipertensão intra-abdominal:
- Drenagem das coleções líquidas intra-abdominais
- Relaxamento muscular

Evitar fechamento primário da incisão — laparostomia ou malha, bolsa de Bogotá, biomalha, ou fechamento assistido por vácuo

Sangramento Gastrointestinal Pós-operatório

Etiologia

O sangramento GI pós-operatório representa uma das complicações mais preocupantes encontradas pelos cirurgiões gerais. As possíveis fontes no estômago incluem doença ulcerosa péptica, erosão por estresse, ruptura de Mallory-Weiss e varizes gástricas. No intestino delgado, as malformações arteriovenosas ou o sangramento de uma anastomose devem ser considerados. No intestino grosso, as hemorragias anastomóticas, as diverticuloses, as malformações arteriovenosas ou varizes devem ser consideradas.

No paciente criticamente doente, o sangramento GI secundário à úlcera por estresse é uma complicação grave. A incidência de sangramento por úlcera por estresse diminuiu na última década, em especial em consequência da melhoria na assistência de apoio e da ampliação das medidas de reanimação. Sangramento clinicamente significativo que promova instabilidade hemodinâmica, necessidade de transfusão de hemoderivados e, algumas vezes, intervenção operatória, ocorre em menos de 5% dos casos e associa-se a mortalidade significativa. Os fatores de risco para úlcera por estresse estão relacionados no Quadro 15-12.

Quadro Clínico e Diagnóstico

Quando se considera a fonte da hemorragia, a história prévia é importante na avaliação do paciente. Um paciente com história prévia de úlcera péptica e sangramento GI superior levanta suspeitas de úlcera duodenal. Similarmente, o paciente gravemente acometido por trauma, grande operação abdominal, lesão do sistema nervoso central, sepse ou infarto do miocárdio pode apresentar erosões de estresse associadas. Uma história de êmese violenta deve levantar suspeita de ruptura de Mallory-Weiss, e um paciente com hipertensão porta e problemas prévios com sangramentos varicosos deve ser avaliado sobre a possibilidade de varizes esofágicas. Em pacientes com história prévia de diverticulose, deve ser considerada uma hemorragia diverticular. Uma história recente de anastomose intestinal, esxudação proveniente da sutura ou linha de grampeamento pode ser a fonte do sangramento GI. Nas anastomoses colorretais distais, o sangramento pode ser o primeiro sinal de ruptura anastomó-

tica. Uma história prévia de reparo de aneurisma aórtico pode indicar a presença de uma fístula aortoduodenal. Uma história de ingesta de AINEs ou terapia anticoagulante ou inibidora de plaquetas identificará os pacientes sob alto risco de sangramento pós-operatório.

Em geral, a presença de sangue vivo é considerada como um sangramento colônico ou de fonte intestinal delgada distal. A melena sugere causa gástrica. Entretanto, o sangramento rápido em qualquer local pode resultar em sangue vivo. O sangramento pós-operatório pode se apresentar na forma de uma drenagem lenta ou uma rápida hemorragia que pode levar à hipotensão. Os pacientes que parecem ter perdido uma quantidade significativa de sangue têm taquicardia ou hipotensão associadas, ou ainda queda significativa no hematócrito.

Tratamento

Para prevenir a úlcera por estresse e reduzir o risco de sangramento, os pacientes sob risco precisam receber reanimação líquida agressiva para melhorar a liberação de oxigênio e profilaxia que neutralize ou reduza a acidez gástrica. Os pacientes com insuficiência respiratória e coagulopatia beneficiam-se muito com a profilaxia. A manutenção do pH gástrico acima de 4 é essencial para minimizar a lesão mucosa gástrica e a propagação de lesão pelo ácido. Pode-se conseguir isso com antiácidos, bloqueadores H_2, antagonistas do colinorreceptor M_1, sucralfato ou inibidores da bomba de próton.

Os princípios básicos do tratamento do sangramento GI pós-operatório incluem o seguinte:

1. Reanimação líquida e restauração do volume intravascular
2. Checagem e monitorização dos parâmetros de coagulação e correção das anormalidades, como necessário
3. Identificação e tratamento dos fatores agravantes
4. Transfusão de hemoderivados
5. Identificação e tratamento da fonte do sangramento

Em geral, o tratamento do sangramento GI é conduzido melhor no ambiente da UTI. A reanimação líquida com cristaloides isosmóticos é iniciada após assegurar-se acesso venoso. Amostras de sangue devem ser enviadas ao laboratório para avaliação de hematócrito, plaquetas, tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial e INR. Se a INR estiver elevada, vitamina K e plasma congelado fresco são administrados. A transfusão de plaquetas é administrada a pacientes com um tempo de sangramento prolongado ou àqueles aos quais estejam sendo administradas drogas antiplaquetárias; também se pode administrar acetato de desmopressina aos pacientes com insuficiência renal. Corrige-se a hipotermia, se presente.

Recomenda-se a transfusão de sangue quando estão presentes taquicardia e hipertensão refratária à expansão de volume, com uma concentração de hemoglobina na variação de 6 a 10 g/dL e a extensão de perda sanguínea é desconhecida, uma concentração de hemoglobina inferior a 6 g/dL e rápida perda sanguínea superior a 30%, bem como em pacientes sob risco de isquemia ou naqueles com taxa de extração de oxigênio acima de 50% com redução no VO_2.[42] Um tubo NG é colocado e o efluente é analisado à procura de sangue. A drenagem biliosa não sanguínea praticamente exclui uma fonte gastroduodenal de sangramento. Se houver sangue, a lavagem com salina à temperatura ambiente é realizada.

A identificação e o tratamento da fonte de sangramento podem ser obtidos com endoscopia, angiografia, ou, algumas vezes, com laparotomia. O controle endoscópico do sangramento pode ser obtido com uma injeção de epinefrina, eletrocoagulação, coagulação a *laser*, sonda, coagulador de plasma de argônio, aplicação de clipe ou bandagem (ou qualquer combinação dessas modalidades), dependendo da fonte do sangramento. A angiografia visceral está indicada em pacientes com sangramento ativo ou quando a endoscopia falhar em controlar o sangramento. Uma vez identificado um vaso sangrante, a embolização (com Gelfoam®, coágulo sanguíneo autólogo) em geral controla o sangramento. A infusão de vasopressina pode ser usada em pacientes com úlcera por estresse grave, diverticulose e sangramento em andamento. O sangramento proveniente de anastomose intestinal e úlcera por estresse cessa com tratamento expectante. Raramente, o paciente necessitará de reoperação para a ressecção da anastomose e reconexão da alça intestinal. Da mesma forma, a operação para a úlcera por estresse é reservada para pacientes que não melhoram com o tratamento médico. Em geral, uma gastrotomia generosa é realizada para evacuar os coágulos de sangue e observar locais de sangramento ativo; raramente realiza-se a gastrectomia total ou subtotal, com ou sem vagotomia. A recidiva com ambas as abordagens é evitada em 50% a 80% dos casos.

Quadro 15-12 Fatores de Risco para o Desenvolvimento das Erosões de Estresse

Trauma múltiplo
Trauma craniano
Grandes queimaduras
Anormalidades da coagulação
Sepse grave
Síndrome da resposta inflamatória sistêmica
Derivação cardíaca
Operações intracranianas

Complicações das Ostomias

Etiologia

As ostomias são amplamente usadas no tratamento de doenças colorretais, intestinais e urológicas. Uma ostomia intestinal pode ser uma ileostomia, colostomia, ou urostomia; terminal, em alça ou em alça terminal; temporária ou permanente; desviante ou descompressora; ou continente ou incontinente. Um tubo de cecostomia e um respiradouro são considerados colostomias descompressoras temporárias realizadas em emergências. As complicações estomais são o resultado de vários fatores. Os fatores técnicos são mais importantes para minimizar a taxa de complicação de construção da ostomia e são amplamente preveníveis. São numerosas as complicações possíveis pela ostomia (Tabela 15-12), e podem ir de um problema com a aplicação da bolsa de ostomia à erosão da pele e sangramento. São consideradas complicações precoces aquelas que ocorrem em até 30 dias após a intervenção cirúrgica.

Quadro Clínico e Diagnóstico

Ocorre necrose isquêmica em consequência de perfusão deteriorada à porção terminal do intestino como resultado de um aperto firme, ou tensão mesentérica. A retração estomal ocorre precocemente em consequência de tensão no intestino ou necrose isquêmica da ostomia. A retração tardia decorre da maior espessura da parede abdominal com ganho de peso. Ocorre estenose em consequência de aperto pequeno, a denominada maturação natural, isquemia, recidiva da doença de Crohn ou do desenvolvimento de carcinoma. Desenvolve-se separação mucocutânea como resultado de isquemia, aproximação inadequada da mucosa à camada dérmica da pele, tensão intestinal excessiva ou infecção periostomia.

O prolapso da ostomia é assustador para o paciente e pode resultar em diversão incompleta das fezes, interferir no disposi-

Tabela 15-12 Complicações das Ostomias

CATEGORIA	COMPLICAÇÃO Precoce	Tardia
Ostomia	Localização ruim Retração* Necrose isquêmica Deslocamento Formação de abscesso* Abertura de terminação errada	Prolapso Estenose Hérnia paraostomia Formação de fístula Gás Odor
Pele periostomia	Escoriação Dermatite*	Varizes paraostomias Dermatoses Câncer Manifestações cutâneas de doença imtestinal inflamatória
Sistêmica	Débito alto*	Obstrução intestinal Não fechamento

*Também pode se desenvolver como complicação tardia.

tivo da ostomia, causar vazamento das fezes, ou associar-se a sintomas obstrutivos e encarceramento. As hérnias paraostomais ocorrem em certo grau na maioria dos pacientes. Uma fístula periostomal em geral é um sinal de doença de Crohn, pode resultar de uma sutura profunda usada para amadurecer a ostomia, ou pode ser consequente a trauma a partir dos dispositivos.

A dermatite química tem como causa o contato da ostomia efluente com a pele periostomal como resultado de uma grande abertura na placa plana ou vazamento proveniente da placa plana com ajuste imperfeito. A dermatite química manifesta-se inicialmente como eritema, ulceração (ileostomia efluente), incrustação (urostomia efluente) e hiperplasia pseudoepiteliomatosa. A dermatite infecciosa pode ser causada por fungos, bactéria, *tinea corporis* ou *Candida albicans*. A dermatite alérgica pode relacionar-se com qualquer dos equipamentos de ostomia (placa plana, fita etc.), com as manifestações cutâneas aparecendo no local de contato. A dermatite traumática ocorre durante a troca do dispositivo de ostomia, do enrugamento do adesivo, ou como resultado de fricção ou pressão do dispositivo de ostomia ou faixa de apoio. A dermatite traumática manifesta-se como eritema, erosão e ulceração.

Os pacientes com ostomia correm risco de diarreia e desidratação. O risco de desidratação depende do tipo de ostomia, da doença primária subjacente e de qualquer ressecção intestinal concomitante e ocorre comumente em idosos, no tempo quente, durante exercício extenuante e em associação com síndrome do intestino curto.

As manifestações cutâneas da doença podem desenvolver-se na pele periostomal lesionada em pacientes aflitos com determinadas condições cutâneas, como psoríase. Pode desenvolver-se pioderma gangrenoso em pacientes com doença intestinal inflamatória, e varizes paraostomais podem se desenvolver nos pacientes com hepatopatia.

Tratamento

Para evitar a maioria das complicações da ostomia, é imperativa a adesão a técnicas cirúrgicas sólidas. A aplicação dos pontos técnicos mostrados no Quadro 15-13 assegura a construção de uma ostomia saudável e bem posicionada em pacientes que vão se submeter a operação. Nas emergências e nos casos difíceis, como obesidade, intestino distendido e mesentério encurtado, para assegurar a liberação de uma ostomia viável livre de tensão, a abertura fascial deve ser feita maior, o intestino pode precisar ser mobilizado extensamenete, a artéria ileocólica e a artéria mesentérica podem precisar ser divididas em sua origem, pode ser necessária a criação de janelas no mesentério, a ostomia pode ser levada para um local com menos gordura SC (acima do umbigo), ou ostomias alternativas podem ser selecionadas.

Após a realização de uma ostomia, uma aparência escura pode indicar algum grau de isquemia. A isquemia pode ser mucosa ou de espessura plena, e sua extensão e profundidade ditam a necessidade de revisão imediata da ostomia. A viabilidade da ostomia é verificada com um tubo de teste e uma lanterna ou endoscopia. A necrose que se estende para a fáscia e além dela exige reoperação imediata. A isquemia limitada a alguns milímetros é observada e pode não resultar em qualquer sequela em longo prazo. O reparo da retração da ostomia em geral exige laparotomia.

A estenose de nível cutâneo pode ser reparada localmente, e as estenoses de outras causas, via laparotomia. A separação completa ou deslocamento em geral exige revisão. O reparo de uma ostomia terminal pode ser realizado localmente mediante uma incisão cincunferencial na junção mucocutânea, excisão de intestino redundante e rematuração. O prolapso da ostomia em alça é obtido pela revisão local para uma ostomia terminal.

Quadro 15-13 Aspectos Técnicos da Construção da Ostomia

Abertura da Parede Abdominal

Excisão de uma peça circular de pele de cerca de 2 cm de extensão
Preservação de gordura subcutânea para apoio da ostomia
Colocação da ostomia
Abertura fascial para admitir 2 dedos

Ostomia

Seleção de intestino normal para a ostomia
Mobilização adequada do intestino para evitar tensão sobre a ostomia
Preservação do suprimento sanguíneo à extremidade do intestino (a artéria marginal do cólon e a última arcada vascular do mesentério do intestino delgado precisam ser preservadas)
A serosa do intestino delgado não deve ser desnudada em mais de 5 cm de mesentério

Maturação

Maturação primária da ostomia terminal ou do ramo aferente da ileostomia em alça
Evitar atravessar a pele com suturas durante a maturação

Outras Manobras*

Tunelização do intestino pelo espaço extraperitoneal da parede abdominal
Fechamento mesentérico-peritoneal
Fixação do mesentério/intestino ao anel fascial
Uso de uma haste de apoio com ostomias em alça

*Podem ser realizadas, mas não se provou que sejam efetivas na prevenção de complicações pós-operatórias.

A laparotomia pode ser necessária para o tratamento de recidiva do prolapso e do prolapso associado a hérnia paraostomal. As hérnias paraostomais grandes permanentes ou complicadas são tratadas por recolocação da ostomia ou por reforço da fáscia com malha (sintética ou biomaterial).[43] O tratamento da fístula periostomal implica ressecção do segmento doente/envolvido do intestino e recolocação da ostomia. O tratamento de ilhas mucosas varia de ablação com eletrocautério a recolocação da ostomia.

O tratamento da dermatite química implica limpeza da pele lesionada, uso de barreiras e um sistema apropriado de tratamento da ostomia. A dermatite por *Candida* é mais bem tratada com nistatina. A dermatite alérgica é tratada pela remoção do item ofensor e alívio sintomático com anti-histamina oral ou terapia esteroide tópica ou oral. A dermatite traumática é tratada pela orientação do paciente e aplicação de uma barreira cutânea sob a fita usada para prender a placa plana no lugar. Ocasionalmente, o problema pode ser tão grave que o paciente deverá ser internado e colocado em nutrição parenteral total (NPT), enquanto a pele ao redor da ostomia cicatriza o suficiente para permitir a colocação subsequente de um dispositivo.

Colite Pseudomembranosa (*Colitis Clostridium difficile*)

Etiologia

A colite pseudomembranosa é uma doença intestinal inflamatória causada por toxinas produzidas pela proliferação não oposta da bactéria *C. difficile*. Vários fatores associam-se a maior risco de colite pseudomembranosa (Tabela 15-13). A incidência da doença aumentou mais de 30% na última década. A mortalidade global também aumentou de 3,5% para 15,3%, em parte devido ao maior número de idosos e indivíduos imunocomprometidos infectados com a bactéria e imunidade do hospedeiro alterada.

A colite pseudomembranosa está intimamente associada à transmissão nosocomial de cepas toxigênicas de *C. difficile*. O microrganismo pode estar presente endogenamente ou ser adquirido de fontes exógenas. O uso de antibióticos ainda precede quase todos os casos de infecção. Dos pacientes que contraem a doença, 90% têm recebido antibioticoterapia e 70% foram tratados com múltiplos antibióticos.[44] Os pacientes que recebem cursos prolongados de antibioticoterapia são particularmente suscetíveis. São fatores de risco a assistência intensiva e unidades de tratamento em longo prazo de pacientes criticamente doentes e vulneráveis, defesa imune do hospedeiro deteriorada como resultado de idade avançada, operação, medicamentos imunodepressores, infecção com o vírus da imunodeficiência humana e quimioterapia. Os pacientes cirúrgicos respondem por 45% a 55% da *C. difficile*, sendo as taxas mais altas de infecção observadas em pacientes que se submetem a intervenção cirúrgica geral e vascular.[44] O *C. difficile* é um bacilo formador de esporo anaeróbico Gram-positivo que tem a capacidade de produzir toxinas A e B. O esporo é resistente ao calor, persiste no ambiente por meses e anos em fase latente, e sobrevive em objetos inanimados. Cerca de 3% a 5% da população geral apresenta o microrganismo em suas fezes.

O uso de antibióticos promove um distúrbio na microflora do cólon e permite que o microrganismo nosocomial cresça, prolifere e produza toxinas. A toxina A, uma enterotoxina, provoca arredondamento celular, lesão mucosa e inflamação, e libera mediadores inflamatórios. A toxina B é uma potente citotoxina que provoca arredondamento celular idêntico e ativa a liberação de citocinas provenientes de monócitos humanos.

Tabela 15-13 Fatores Associados a Maior Risco de Colite por *Clostridium difficile*

CATEGORIA	FATORES DE RISCO
Fatores relacionados com o paciente	Idade avançada Doença renal preexistente Doença pulmonar obstrutiva crônica preexistente Defesa imune deteriorada Processo maligno subjacente Doença gastrointestinal subjacente
Fatores relacionados com o tratamento	Limpeza intestinal pré-operatória Uso de antibiótico Terapia imunossupressora Intervenção cirúrgica Permanência hospitalar prolongada
Fatores relacionados com a instalação	Unidade de tratamento intensivo Cuidadores Instalação de longo prazo

Quadro Clínico e Diagnóstico

O supercrescimento de cepas toxigênicas de *C. difficile* resulta em uma variedade de doenças com cursos clínicos variados, indo desde assintomático a colite autolimitada, colite pseudomembranosa, colite fulminante a megacólon tóxico. A diarreia aquosa é um sintoma característico e em geral começa durante ou pouco após o uso de antibiótico. Uma dose de antibiótico pode resultar na doença, mas a incidência com antibióticos profiláticos aumenta com o uso prolongado de antibióticos além do período recomendado. As fezes têm odor fétido e podem ser positivas para sangue oculto. Nos casos moderados a grave, os sinais sistêmicos de infecção são ausentes ou estão presentes em grau brando. Na colite grave, a diarreia torna-se associada a câibras abdominais e anorexia, sensibilidade abdominal, desidratação, taquicardia e contagem de leucócitos elevada. A colite pseudomembranosa é a forma mais dramática da doença e desenvolve-se em 40% dos pacientes nos quais é significativamente sintomática.

O teste ELISA para detecção da toxina A ou B nas fezes é um exame diagnóstico específico altamente sensível. Ao contrário do exame citotóxico de fezes, que exige 24 a 48 horas, os resultados com o ELISA são obtidos em horas, e o exame é mais barato e não exige treinamento específico. A endoscopia revela colite inespecífica (edema mucoso e eritema em mancha) na doença moderada ou pseudomembranas na doença grave. As radiografias do abdome podem ser normais ou mostrar íleo adinâmico, dilatação colônica ou espessamento haustral. A TC pode mostrar espessamento e edema da parede do cólon e líquido peritoneal livre.

A colite fulminante pode desenvolver-se em cerca de 2% a 5% dos pacientes apesar de pronta terapia clínica, e tais pacientes podem sucumbir ao colapso cardiovascular mediado por citocina e à morte.[45] Os pacientes sob risco são os imunocomprometidos ou aqueles que estejam tomando múltiplos antibióticos, os pacientes com diagnóstico prévio de infecção por *C. difficile*, os pacientes com doença vascular grave, os idosos, aqueles com doença pulmonar obstrutiva crônica e os pacientes com insuficiência renal. Na colite fulminante, as câibras abdominais, a distensão e a sensibilidade tornam-se mais proeminentes e associam-se a sinais sistêmicos de toxicidade. A diarreia pode estar ausente em 5% a 12% dos casos, e a contagem de leucócitos pode estar deprimida, mas está comumente aumentada com uma rápida elevação (> 20.000 células/mm^3) e bandemia > 30%). O megacólon tóxico pode desenvolver-se e caracteriza-se por obstipação, cólon dilatado e toxicidade sis-

têmica. A sigmoidoscopia mostra pseudomembranas em 90% dos casos (*versus* 23% nos casos brandos). A TC é diagnóstica e mostra tipicamente cólon pantanoso, edematoso e com parede espessada. Outros achados incluem a presença de pancolite, ascite, inflamação pericólica e megacólon.

Tratamento

O tratamento da *C. difficile* começa com prevenção. O uso judicioso de antibióticos, o uso de luvas e termômetros descartáveis e, em surtos, a vedação e a descontaminação são medidas importantes na redução da mortalidade e morbidade associadas à colite por *C. difficile*.

Uma vez feito o diagnóstico da doença, a terapia medicamentosa e a intervenção cirúrgica melhoram a recuperação e diminuem a taxa de mortalidade. As infecções pelo *C. difficile* em geral seguem um curso benigno. Enquanto alguns pacientes respondem à descontinuação da antibioticoterapia, outros exigem tratamento e respondem em 3 a 4 dias. A vancomicina é dada por via oral ou como enema, ou o metronidazol é dado por via oral ou IV por 2 semanas. Agentes antimotilidade e narcóticos são evitados. Na ausência de íleo, permite-se a ingesta oral. Desenvolve-se doença recidivante em 25% a 30% dos pacientes em consequência de reinfecção com uma segunda cepa ou reativação de esporos toxigênicos que persistem no cólon. O tratamento é semelhante ao da infecção primária. Nos pacientes com ataques recidivantes, pode-se tentar a terapia com vancomicina pulsada, combinação de vancomicina e rifampicina, ou a administração de microrganismos competitivos (*Lactobacillus acidophilus* e *Saccharomyces cerevisiae*).

Indicações óbvias para intervenção cirúrgica são perfuração colônica e megacólon tóxico. Falha da terapia medicamentosa, presença de toxicidade sistêmica, íleo adinâmico, piora da colite identificada na TC e um estado imunocomprometido do paciente são critérios que exigem intervenção cirúrgica. O procedimento preferido é a colectomia abdominal total e ileostomia.

Deiscência Anastomótica

Etiologia

Vários fatores podem causar ou estar associados a maior risco de deiscência anastomótica (Tabela 15-14). A preparação mecânica do intestino tem sido considerada um fator crítico na prevenção de complicações infecciosas após operação colorretal eletiva.[46] Com taxas de mortalidade reduzidas em consequência de profilaxia antibiótica efetiva, modernas técnicas cirúrgicas e avanços na assistência aos pacientes, a necessidade de preparação mecânica do intestino tem sido questionada.[47] Embora possa existir uma tendência à eliminação da limpeza do cólon na ressecção do cólon emergencial e eletiva, deve-se ter cautela em abandonar completamente a prática, especialmente para ressecções anteriores, em que a presença de fezes no reto é um problema com o uso de grampos.

O nível da anastomose no trato GI é importante. Embora as anastomoses do intestino delgado, ileocólica e ileorretal sejam consideradas seguras, as anastomoses esofágicas, pancreaticoentéricas e colorretais são consideradas como de alto risco de deiscências. Similarmente, como o esôfago não possui serosa, as esôfago-enterostomias apresentam risco muito maior e devem ser feitas com muito cuidado. No pâncreas, a textura da glândula e o tamanho do ducto pancreático são implicados. Finalmente, a anastomose do cólon para coto retal muito baixo é difícil e está associada a um índice de deiscência bastante alto.

A microcirculação adequada nas margens da ressecção é crucial para a cicatrização de qualquer anastomose. Nas anastomoses colorretais, a isquemia relativa no remanescente retal é um fator porque seu suprimento sanguíneo deriva da artéria ilíaca interna via vasos hemorroidários inferiores e a contribuição da artéria hemorroidária média é mínima. A excisão mesorretal total, a terapia neoadjuvante e a linfadenectomia estendida com ligação alta da artéria mesentérica inferior são fatores contribuintes adicionais.

Tabela 15-14 Fatores de Risco Associados a Deiscência Anastomótica

FATORES DEFINITIVOS	FATORES IMPLICADOS
Aspectos técnicos: Suprimento sanguíneo Linha de sutura e tensão Anastomoses impermeáveis e herméticas	Preparação de intestino mecânico Drenos Processo maligno avançado Choque e coagulopatia
Localização no trato gastrointestinal: Pancreaticoentérica Colorretal Acima da reflexão peritoneal Abaixo da reflexão peritoneal	Operação de emergência Transfusão de sangue Má nutrição Obesidade Sexo
Fatores locais: Ambiente séptico Coleção líquida	Tabagismo Terapia com esteroide Terapia neoadjuvante
Fatores relacionados com o intestino: Radioterapia Luz distal comprometida Doença de Crohn	Deficiência de vitamina C, ferro, zinco e cisteína Fatores relacionados com o grampeador: Extração forçada do grampeador Lacerações causadas por inserção de bigorna ou *gun* Falha do grampeador em fechar

Acredita-se que a distensão intraluminal seja responsável pela ruptura da anastomose. A força mecânica da anastomose é importante e, no período inicial, depende das suturas ou grampos. A construção de uma anastomose impermeável e hermética é, portanto, essencial. Agentes antiadesivos podem predispor a deiscências porque isolam a anastomose do peritônio e omento, diminuem a pressão anastomótica e os níveis de hidroxiprolina.[48] Na pelve, alguns estudos mostraram que o uso de drenos associa-se a taxas mais altas de deiscências do que se não forem usados drenos. A sepse local tem um impacto negativo na integridade das anastomoses porque reduz a síntese de colágeno e aumenta a atividade de colagenase, que resulta em lise aumentada de colágeno na anastomose. Ostomias protetoras não reduzem a taxa global de deiscência, mas, em vez disso, minimizam a gravidade e as sequelas da contaminação perianastomótica e reduzem a taxa de reoperação.[49]

A operação intestinal de emergência associa-se a mortalidade e morbidade altas, em parte devido a sepse e vazamento anastomótico. Isso se relaciona com estado nutricional deficiente, estado imunocomprometido e presença de contaminação/sepse intra-abdominal. A obesidade aumenta a dificuldade e complexidade da operação, tem sido associada a maior número de complicações pós-operatórias e é um fator independente para uma taxa aumentada de deiscência, em especial após uma anastomose colorretal baixa. Os esteroides influenciam a cicatrização por reduzirem a síntese de colágeno e a produção de fator β de

crescimento e fator de crescimento semelhante à insulina em feridas, que são essenciais para a cicatrização de ferida.

Quadro Clínico e Diagnóstico

A deiscência anastomótica é uma complicação a ser encontrada. Resulta em sepse e formação de fístula entérica, leva à reoperação e a uma possível ostomia permanente, aumenta a taxa de recidiva local após ressecção curativa de câncer, e possivelmente promove a morte.[50]

As manifestações clínicas são consequentes a uma cascata de eventos que se inicia com perda da integridade da anastomose e deiscência dos conteúdos intestinais. A deiscência pode ser difusa pela cavidade peritoneal (deiscência descontrolada) ou tornar-se emparedada por omento ou alças de intestino delgado. Se a coleção líquida for drenada cirurgicamente ou por via percutânea, há uma descarga inicial de material purulento acompanhada por material feculento que prenuncia a formação de uma fístula enterocutânea (fístula controlada). Se o efluente drenar pela incisão cirúrgica ou pela parede abdominal, pode ocorrer infecção da ferida cirúrgica e deiscência com evisceração ou um abscesso da parede abdominal. Se a coleção líquida esconder-se em uma estrutura contígua como a bexiga ou a vagina, ocorre drenagem espontânea com a formação de uma fístula enterovesical ou enterovaginal.

Os sinais precoces de deiscência anastomótica são mal-estar, febre, dor abdominal, íleo, eritema localizado em torno da incisão cirúrgica e leucocitose. Também podem se desenvolver obstrução intestinal, induração e eritema na parede abdominal. Além disso, os pacientes podem experimentar pneumatúria, fecalúria e piúria.

A sepse é uma característica proeminente de deiscência anastomótica e ocorre em consequência de peritonite difusa ou abscesso localizado, infecção da parede abdominal ou contaminação de um local estéril com conteúdos intestinais.

Tratamento

O tratamento da deiscência anastomótica começa com prevenção. Em emergências, especialmente em pacientes hemodinamicamente instáveis, imunocomprometidos e desnutridos, e na presença de peritonite fecal, dilatação intestinal significativa e edema, evita-se a anastomose porque uma deiscência pode revelar-se fatal. As preparações intestinais mecânica e química ainda são recomendadas antes de ressecção colorretal eletiva.

A construção de uma anastomose com baixo risco de ruptura exige o seguinte:

1. Exposição adequada, manuseio cuidadoso de tecidos, precauções quanto à assepsia e dissecção meticulosa
2. Os dois órgãos unidos devem apresentar anastomose livre de tensão, que significa despender tempo para mobilizá-los de modo que se posicionem próximos entre si
3. A sutura ou o grampeamento tecnicamente correto, com poucas variações
4. A largura dos lumens dos dois órgãos a serem conectados deve ser igual e conseguida através de uma variedade de técnicas
5. O órgão a ser tratado deve ter suprimento sanguíneo adequado até a borda da anastomose

Para as anastomoses intestinal e colorretal, não existe diferença na taxa de deiscência anastomótica entre anastomoses com grampo e costurada à mão e entre várias técnicas de grampeamento, uma vez que técnicas cirúrgicas corretas sejam seguidas. Desde o advento de dispositivos de grampeamento, tais anastomoses, especialmente profundas na pelve, têm geralmente sido grampeadas. Na ressecção anterior baixa, o omento pode ser avançado até a pelve e em torno da anastomose colorretal; essa manobra pode baixar a taxa de deiscência/ruptura anastomótica. A drenagem da anastomose colorretal é recomendável em casos difíceis ou quando for usada terapia neoadjuvante. As ostomias disfuncionais são usadas para anastomoses extraperitoneais, quando são encontradas dificuldades técnicas, e após terapia neoadjuvante.

Na construção de uma anastomose pancreaticoentérica, a pancreaticojejunostomia terminal para lado/ducto para mucosa é associada a uma taxa menor de deiscência do que a pancreaticojejunostomia terminal para terminal/invaginação.[51] Drenos e octreotide podem ser usados para anastomoses a um pâncreas mole com um pequeno ducto.

Uma vez suspeita ou diagnosticada uma deiscência anastomótica, a reanimação é iniciada imediatamente. O volume intravascular é restaurado com líquidos cristaloides e transfusão de sangue se houver anemia. Suspende-se a ingesta oral e o intestino é colocado em repouso para diminuir os conteúdos luminais e a estimulação e secreção GI. Um tubo NG é colocado se existirem sintomas obstrutivos. As feridas cirúrgicas infectadas são abertas, e qualquer abscesso da parede abdominal é incisado e drenado. Indica-se a reoperação caso haja peritonite difusa, hemorragia intra-abdominal, suspeita de isquemia intestinal, importante ruptura de ferida ou evisceração. Evita-se o fechamento primário do ponto de deiscência porque é certo a ocorrência de insuficiência. O tratamento das deiscências das anastomoses jejunal, ileal e colorretal depende da gravidade e da duração da contaminação, da condição do intestino e da estabilidade hemodinâmica do paciente. No paciente criticamente doente e instável, em especial naquele com peritonite fecal, realiza-se um tipo de procedimento de controle da lesão (*i. e.*, a anastomose é descida, as terminações do intestino são grampeadas, a lavagem peritoneal é realizada e a incisão é deixada aberta). Uma laparotomia de segunda observação com formação de ostomia é realizada 24 a 48 horas ou quando o paciente está mais estável. Por outro lado, no intestino delgado, uma anastomose pode ser realizada ou as terminações do intestino são liberadas como ostomias; no cólon, sua terminação proximal é levada para fora como uma colostomia e a terminação distal fechada ou levada para fora como uma fístula mucosa; e, no reto, a terminação distal é fechada e a terminação proximal do cólon é liberada como uma ostomia. Uma ostomia proximal com drenagem da pelve não é o tratamento adequado das deiscências das anastomoses colorretais associadas a peritonite difusa.

Abscessos múltiplos exigem drenagem aberta, abscessos intra-abdominais isolados podem ser drenados por via percutânea, e abscessos pélvicos podem ser drenados por via transretal/transvaginal. Se a drenagem percutânea falhar em controlar a sepse, indica-se a reoperação. No momento da drenagem aberta de um abscesso pélvico, se houver alguma dúvida sobre sua origem, uma ostomia disfuncional deve ser construída a menos que haja ruptura completa da anastomose, caso em que as terminações do intestino são exteriorizadas como uma ostomia. A deiscência de uma pancreaticojejunostomia, se for pequena, provavelmente pode ser drenada com a colocação de um dreno próximo à anastomose. Entretanto, nos casos de uma deiscência total da anastomose, o paciente provavelmente necessitará de pancreatectomia. O paciente com deiscência do ducto biliar exigirá drenagem da infecção e colocação de um dreno próximo à deiscência ou, no caso de deiscência grande, pode exigir reconstrução do ducto biliar.

Fístula Intestinal

Etiologia

Uma fístula representa uma comunicação anormal entre um órgão oco epitelizado e outra superfície epitelizada. No trato GI, uma fístula pode se desenvolver entre dois órgãos digestivos

ou entre um órgão oco e a pele e pode ser consequência do desenvolvimento ou adquirida. As fístulas adquiridas são responsáveis pela maioria das fístulas GI e podem ser traumáticas, espontâneas ou pós-operatórias.

As fístulas GI são mais comumente iatrogênicas, desenvolvem-se após operação e podem ocorrer em qualquer parte do trato GI. Ocorrem comumente em consequência de ruptura anastomótica, deiscência de um segmento do estômago ou intestino fechado cirurgicamente, ou lesão intestinal iatrogênica não reconhecida após adesiólise ou durante o fechamento de uma incisão de laparotomia. Algumas vezes, desenvolvem-se após instrumentação ou drenagem de uma coleção líquida pancreática, do apêndice ou diverticular ou abscesso. A presença de doença intestinal intrínseca, como doença de Crohn, enterite por radiação, obstrução distal, ou um ambiente abdominal hostil, como abscesso ou peritonite, é um fator predisponente de formação de fístula.

As fístulas gástricas são incomuns e com frequência ocorrem após ressecção de câncer e, menos comumente, após ressecção de úlcera péptica. As fístulas pancreáticas se desenvolvem em consequência de ruptura de um ducto pancreático importante ou de seus ramos, secundária a trauma ou no pós-operatório, após operação pancreática. As fístulas intestinais se desenvolvem após ressecção de câncer, doença diverticular ou doença intestinal inflamatória.

Quadro Clínico e Diagnóstico

Os pacientes com fístula intestinal têm manifestações clínicas de deiscência dos conteúdos intestinais, como discutido na seção anterior. A gravidade dessas manifestações depende da anatomia e fisiologia cirúrgica da fístula. Anatomicamente, a fístula pode originar-se do estômago, duodeno, intestino delgado (proximal ou distal) ou do intestino grosso. O trato da fístula pode erodir em outra porção do intestino (fístula enteroentérica) ou outro órgão oco (enterovesical), formando uma fístula interna, ou na superfície do corpo (fístula enterocutânea e pancreática) ou vagina (fístula enterovaginal), formando assim uma fístula externa. Fisiologicamente, a fístula é classificada em débito alto e baixo na base do volume de descarga em 24 horas. A definição exata de débito alto e baixo varia de 200 a 500 mL/24 h. Entretanto, três categorias diferentes são reconhecidas — débito baixo (< 200 mL/24 h), débito moderado (200-500 mL/24 h) e débito alto (> 500 mL/24 h). O íleo é o local da fístula em 50% das fístulas de débito alto.

A sepse é uma característica proeminente de fístulas intestinais pós-operatórias e está presente em 25% a 75% dos casos. A perda de conteúdos intestinais pela fístula resulta em hipovolemia e desidratação, desequilíbrio de eletrólitos e acidobásico, perda de proteína e oligoelementos, e má nutrição. Uma fístula intestinal alta também resulta em perda dos efeitos inibidores normais na secreção gástrica, dando assim origem a um estado de hipersecreção gástrica. Nas fístulas gastroduodenais e do intestino delgado proximal o débito é alto e a perda líquida, o desequilíbrio eletrolítico e a má absorção são profundos. No intestino delgado distal e nas fístulas colônicas o débito é baixo e são comuns desidratação, desequilíbrio acidobásico e má nutrição.

As complicações da ferida cirúrgica e da pele se desenvolvem em consequência do contato do efluente GI com a pele ou a ferida. A dermatite por efluente resulta do efeito corrosivo dos conteúdos intestinais, que provocam irritação, escoriação, ulceração e infecção da pele. A dor e o prurido causados pelo contato do efluente com a pele desprotegida são intoleráveis e afetam o moral do paciente.

Tratamento

Antigamente, os temas principais do tratamento eram sucção do efluente intestinal e intervenção cirúrgica precoce. Essa abordagem revelou-se ineficaz e associa-se a morbidade e mortalidade significativas e alta taxa de reoperação. Atualmente, o tratamento exige o envolvimento do cirurgião, nutricionista, terapeuta de enterostomia, radiologista intervencionista e gastroenterologista e engloba tratamento clínico inicial para permitir cicatrização espontânea da fístula e planejamento da operação definitiva para os pacientes cujas fístulas não cicatrizaram. Embora ocorra fechamento espontâneo em 40% a 80% dos casos, a intervenção operatória pode ser necessária em 30% a 60% dos casos.

Com a formação de uma fístula, o tratamento engloba várias fases que são aplicadas sistemática e simultaneamente. Uma vez identificada uma deiscência, a reanimação tem grande importância porque os pacientes estão sem nutrição, têm volume intravascular contraído secundário à perda de conteúdos intestinais e podem ter desequilíbrio eletrolítico. O volume intravascular é restaurado com cristaloides e o desequilíbio eletrolítico é corrigido. Suspende-se a ingesta oral e coloca-se o intestino em repouso, o que reduz os conteúdos luminais e a estimulação e secreção GI. Na presença de infecção, inicia-se a antibioticoterapia IV de amplo espectro.

O tratamento com antagonistas H_2 ou inibidores de bomba de próton reduz o débito da fístula. A medida acurada do débito proveniente de todos os orifícios e da fístula é importante para manter o equilíbrio líquido. O controle efetivo de todas as fontes de sepse é importante porque a sepse continuada é uma fonte significativa de mortalidade. As feridas cirúrgicas infectadas são abertas e drenadas, e coleções líquidas intra-abdominais são drenadas por via percutânea ou cirurgicamente.

A nutrição é um dos fatores mais importantes para o tratamento bem-sucedido das fístulas intestinais. A NPT deve ser iniciada precocemente após correção do desequilíbrio eletrolítico e repleção de volume. A NPT permite o repouso do intestino, que reduz o débito, elimina o balanço negativo de nitrogênio, aumenta a taxa de recuperação e pode melhorar ligeiramente a taxa de fechamento uma vez controlada a sepse. A NPT é o suporte nutricional inicial em qualquer paciente com fístula ou naqueles que não podem tolerar a ingesta oral. Os análogos da somatostatina ajudam no tratamento da fístula reduzindo as secreções GI e inibindo a motilidade GI. A nutrição enteral é administrada a pacientes com fístulas do intestino delgado e colônicas externas de débito baixo. A fistulóclise (*i. e.*, infusão de nutrição diretamente pela fístula no intestino distal à fístula) é outra opção à liberação de nutrição enteral a pacientes cuja fístula não cicatrizou espontaneamente.[52]

A proteção da pele obtida com barreiras, selantes, adesivos e bolsas tem-se revelado eficaz na contenção de efluente, protegendo a integridade da pele perifístula e promovendo cicatrização da pele lesionada. O envolvimento precoce de um terapeuta de enterostomia e de uma equipe de tratamento à ferida não pode ser superenfatizado.

Estudos diagnósticos são realizados para definir os aspectos patológicos da fístula e a condição do intestino e para avaliar a resolução do abscesso intra-abdominal. Um fistulograma delineia a anatomia da fístula e identifica cavidades associadas, outras fístulas e obstrução distal. Um enema de contraste demonstra a presença de fístula colocutânea em 90% dos casos, fístula colovesical em 34% e fístula coloentérica na maioria dos casos. A enteróclise permite a avaliação de doença intestinal intrínseca. A cistoscopia identifica a abertura da fístula em 40% das fístulas enterovesicais. A endoscopia GI permite visualização direta da mucosa colônica, intestinal e gastroduodenal. A TC permite avaliar a resolução dos abscessos intra-abdominais e a presença de doença intestinal intrínseca.

Os fatores associados à cicatrização espontânea são destacados na Tabela 15-15. Após o controle da sepse, cerca de 60%

a 90% das fístulas intestinais externas com fatores favoráveis fecharão espontaneamente com tratamento clínico. As fístulas que não se fecham exigirão intervenção cirúrgica definitiva. Não existem orientações bem estabelecidas para ajudar a determinar o momento da intervenção cirúrgica. Entretanto, a experiência do cirurgião, a condição geral do paciente, a suavidade da parede abdominal e a anatomia cirúrgica da fístula devem ser consideradas. Uma fístula simples pode ser fechada 12 semanas após a cirugia índice. Uma fístula complexa (*i. e.*, associada a outras fístulas internas ou uma cavidade de abscesso grande ou uma cavidade aberta na base de uma ferida rompida) é fechada 6 a 12 meses após a operação índice.

O objetivo de um procedimento cirúrgico definitivo é ressecar o segmento com fístula, restabelecer a continuidade do trato GI e fechar e reconstruir a parede abdominal. A incisão de laparotomia é fechada primariamente ou com prótese sintética, enxerto de tecido, ou com sistema a vácuo para ferida.

Abordagens inovadoras, como o tratamento percutâneo ou o tratamento com dispositivo a vácuo para ferida, aplicação endoscópica de selante de tecido e submucosa porcina, têm sido usadas em casos recalcitrantes ou como terapia adjuvante para acelerar a cicatrização da fístula intestinal, com algum sucesso. As indicações de seu uso estão aguardando estudos adicionais.

Fístulas Pancreáticas

Em geral, a classificação fisiológica, o diagnóstico, o tratamento e o resultado pós-operatório das fístulas pancreáticas externas são semelhantes aos das fístulas intestinais externas. O diagnóstico da fístula é anunciado por maior débito de líquido seroso a manchado com alto conteúdo de amilase no dreno cirúrgico.

Uma vez formada uma fístula pancreática, o tratamento clínico resulta em fechamento espontâneo em quase todas as fístulas. A terapia com octreotide é benéfica porque reduz de maneira significativa o débito da fístula e diminui o tempo até o fechamento da fístula. A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) é valiosa porque permite a colocação de um *stent* para derivar a alta resistência do esfíncter de Oddi. O *stent* também pode bloquear a abertura ductal da fístula. O tratamento operatório de uma fístula pancreaticocutânea benigna depende de sua localização (porção proximal *versus* distal do pâncreas) e do estado do ducto pancreático (dilatado *versus* estenótico). A excisão alta da fístula com fistuloenterostomia associa-se a melhores resultados.

COMPLICAÇÕES HEPATOBILIARES

Lesões do Ducto Biliar

Etiologia

A complicação mais temível da operação da vesícula biliar é a lesão do ducto biliar extra-hepático. A colecistectomia laparoscópica é a maior das lesões do ducto biliar. A incidência de lesões do ducto biliar após a colecistectomia laparoscópica varia de 0,4% a 0,7%, contra 0,2% nas colocistectomias abertas.[53] O vazamento de bile pode ser consequente a lesão do ducto biliar, vazamento do ducto cístico, ducto acessório dividido ou lesão ao intestino. A colecistite aguda, um ducto cístico encurtado anteriormente, anormalidades da árvore biliar, hemorragia de uma lesão para a artéria cística ou hepática, dissecção com instrumentos térmicos no triângulo de Calot e falha em definir claramente a anatomia no triângulo de Calot são alguns dos fatores mais importantes associados à frequência mais alta de lesão do ducto após colecistectomia por laparoscopia.

A lesão mais comum mantida durante o procedimento laparoscópico é a transecção completa na bifurcação do ducto hepático ou abaixo dele. Outras lesões menos complexas incluem oclusão do ducto com clipe, lesão térmica, avulsão do ducto cístico e laceração parcial.

Quadro Clínico e Diagnóstico

A maior parte das lesões do ducto biliar não é identificada no momento da operação. No início do período pós-operatório, os pacientes podem ter sintomas relacionados com vazamento de bile ou ter mais tarde sinais de estreitamento do ducto biliar. O vazamento de bile proveniente de um ducto lacerado, dividido, pode acumular-se no espaço sub-hepático e formar um biloma ou exsudar na cavidade peritoneal e resultar em ascite biliosa. Pacientes com lesão do ducto biliar se apresentam com

Tabela 15-15 Fatores Que Influenciam a Cicatrização das Fístulas Intestinais Externas

FATORES	FAVORÁVEIS	DESFAVORÁVEIS
Anatomia cirúrgica da fístula	Trato longo, > 2 cm Trato único Nenhuma outra fístula Fístula lateral Origem (jejuno, cólon, coto duodenal e pancreaticobiliar) Sem abscessos grandes adjacentes	Trato curto, < 2 cm Múltiplos tratos Fístulas internas associadas Fístula terminal Origem (duodeno lateral, estômago e íleo) Abscessos grandes adjacentes
Estado do intestino	Sem doença intestinal Sem obstrução intestinal distal Pequeno defeito enteral, < 1 cm	Doença intestinal intrínseca (doença de Crohn, enterite por radiação, câncer ressecado incompletamente ou recidivante) Obstrução intestinal distal Grande defeito enteral, > 1 cm
Condição da parede abdominal	Intacta Saudável Nenhum corpo estranho	Rompida (a fístula se abre na base da incisão rompida) Infiltrada por processo maligno ou doença intestinal Corpo estranho (malha)
Fisiologia do paciente	Sem má nutrição Sem sepse	Má nutrição Sepse
Débito da fístula	Nenhuma influência	Influência

dor no quadrante superior direito, febre e mal-estar, ocasionalmente apresentando icterícia associada. A bile, por outro lado, pode drenar por um dreno colocado no período intra-operatório e pode manifestar-se como vazamento de bile. Nesse quadro os pacientes podem ter leucocitose e bilirrubina ligeiramente elevada. Os pacientes com clipe no ducto biliar em geral não manifestam sintomas, mas apresentam elevação de enzimas hepáticas. Os estreitamentos do ducto biliar em geral se acompanham de colangite, dor, febre, calafrios e icterícia.

O diagnóstico de lesão do ducto biliar exige o uso de medicina nuclear para demonstrar a presença de vazamento ou obstrução, imagem de TC para identificar coleções de bile ou ascite e CPRE para definir acuradamente o tipo e o nível de lesão. A colangiografia trans-hepática percutânea é indicada em casos de transecção completa para definir a anatomia proximal e o local da lesão. A colangiopancreatografia por ressonância magnética está se tornando o exame preferido para diagnosticar estreitamentos posteriores e definir a anatomia do ducto biliar.

Tratamento

A prevenção começa com técnica cirúrgica apropriada e identificação adequada da anatomia do ducto biliar. A variabilidade anatômica associada a grande inflamação deve criar um baixo limiar para converter uma colecistectomia laparoscópica em uma colecistectomia aberta. Durante a colecistectomia laparoscópica, o infundíbulo da vesícula biliar deve ser retraído lateral e inferiormente para expor o triângulo e ampliar o ângulo do ducto biliar-cístico comum. A dissecção do ducto e da artéria cística deve começar perto do infundíbulo da vesícula biliar. O ducto cístico e a artéria cística são divididos uma vez que a anatomia esteja claramente delineada. Deve-se evitar tração excessiva na vesícula biliar porque isso resultará em *tenting* do ducto comum. Se existir sangramento na área do ducto cístico, devem-se evitar os clipes cegos e o cautério, e deve ser obtida exposição adequada mesmo que seja necessária a colocação de outro portal. Caso exista vazamento inesperado de bile, a anatomia seja incomum, um segundo ducto biliar for identificado, ou forem encontradas dificuldades técnicas e sangramento excessivo, a colangiografia intraoperatória ajuda a identificar a anatomia e quaisquer lesões. A conversão precoce para um procedimento aberto também precisa ser considerada.

Uma vez diagnosticado um vazamento no período intraoperatório, realiza-se o reparo imediato. O procedimento é convertido para um procedimento aberto, e a extensão da lesão do ducto é avaliada. Um ducto acessório pode ser ligado, a transecção parcial do ducto comum é reparada sobre um tubo em T, um ducto dividido ou transecção quase circunferencial do ducto comum é reparada com uma anastomose extremidade para extremidade sobre um tubo em T, e uma lesão alta é reparada com uma anastomose biliar-entérica em Y de Roux. Se o reparo de uma lesão alta for difícil, colocam-se drenos no espaço subhepático e encaminha-se o paciente para um centro terciário.

Vazamento ou lesão identificados precocemente no período pós-operatótio são tratados como segue: o biloma é drenado por via percutânea, e uma esfincterotomia é realizada ou um *stent* é colocado (ou ambos) se a CPRE demonstrar vazamento ou estreitamento parcial. A intervenção cirúrgica é indicada em pacientes com obstrução importante do ducto biliar, operação grande ou suspeita de lesão intestinal. Após reanimação adequada, administração de antibióticos e drenagem adequada, o paciente deve ficar em observação durante alguns dias para que se tenha certeza de que ele não está evoluindo para sepse no momento da operação. Se houver evidências de controle adequado da lesão, a operação poderá esperar por 5 a 7 dias, permitindo que a inflamação da área diminua antes do reparo cirúrgico. Uma dissecção cuidadosa e meticulosa é necessária nessa área, pois geralmente existe perda de substância do ducto biliar comum. Depois de identificar a fonte de extravasamento de bile, a dissecção da área é associada ao desbridamento do segmento inviável do ducto biliar comum. Depois de assegurar que existe tecido de boa integridade, um membro do Y de Roux pode ser utilizado para anastomose manual com o ducto biliar comum. Vários drenos devem ser instalados ao redor do local do reparo.

COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS

Delírio, Distúrbio Cognitivo e Psicose

Etiologia

O delírio refere-se a um estádio de confusão aguda e é uma complicação comum da intervenção cirúrgica. Vários fatores estão implicados no delírio (Quadro 15-14). A presença de um distúrbio cerebral estrutural (infarto) aumenta a suscetibilidade dos indivíduos ao delírio. Além disso, uma operação previamente decidida que levará à quebra da rotina do paciente, o estresse causado pela doença, o medo da operação, a perda do controle pessoal, a permanência em um local estranho e a prescrição de medicamentos para o controle da dor, que podem alterar a consciência, além da dor propriamente dita, podem levar a dramáticas alterações no comportamento de pacientes no pós-operatório. Os pacientes que apresentam risco particularmente alto de distúrbios comportamentais no pós-operatório incluem os idosos, os pacientes com história

Quadro 15-14 Causas de Delírio Agudo

- Idade avançada
- Intoxicação alcoólica e abstinência
- Drogas (*overdose* ou abstinência):
  - Drogas anticolinérgicas (antidepressivos tricíclicos, anti-histamina)
  - Agentes hipoglicêmicos orais
  - Antibióticos (cefalosporinas)
  - Agentes bloqueadores do receptor da histamina
  - Drogas anti-inflamatórias (esteroides, não esteroides)
  - Medicamentos anticonvulsivantes
  - Ansiolíticos (diazepam)
  - Narcóticos
  - Medicamentos cardíacos (β-bloqueadores, digoxina)
- Distúrbios cerebrais agudos (edema, ataque isquêmico transitório, neoplasia)
- Distúrbios metabólicos e hemodinâmicos
  - Desequilíbrio eletrolítico
  - Hipoglicemia
  - Hipoxemia
  - Hipovolemia
- Disfunção endócrina
  - Tireotoxicose
  - Hipotireoidismo
  - Insuficiência adrenocortical
- Sepse e infecções
- Distúrbios respiratórios (insuficiência respiratória, embolia pulmonar, doença pulmonar obstrutiva crônica)
- Doenças hepáticas, renais e cardíacas (insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal)
- Trauma (cirúrgico e de outras formas)
- Doença crítica e unidade de terapia intensiva

prévia de abuso de substâncias ilícitas, os pacientes com história prévia de distúrbios psiquiátricos e crianças.

Quadro Clínico e Diagnóstico

Logo no início do período pós-operatório o paciente pode tornar-se agudamente agitado, não cooperativo e confuso. Os pacientes com distúrbio psiquiátrico prévio, no entanto, podem tornar-se mais deprimidos e retraídos. Alguns pacientes podem tornar-se não comunicativos e emocionalmente prostrados e podem retrair-se emocionalmente. Os pacientes também podem mostrar um nível alterado de consciência e mudanças na cognição. Eles têm capacidade reduzida de focalizar, níveis reduzidos de percepção e dificuldade com a atenção. Além disso, podem ter alucinações e atividade psicomotora e ciclo vigília-sono alterados. Esses sintomas podem se tornar clinicamente piores durante a noite, com melhoras dramáticas durante o dia. A gravidade desses sintomas depende da causa subjacente.

A incidência de delírio pós-operatório e distúrbios cognitivos nos pacientes geriátricos varia com o tipo de operação realizada e demência preexistente. Anemia pós-operatória (secundária à perda sanguínea aguda), o desequilíbrio eletrolítico, sepse, má nutrição, cateterização da bexiga, contenções físicas, duração longa da anestesia, infecção e complicações respiratórias são fatores precipitantes significativos.

O distúrbio que constitui um perigo mais imediato é o *delirium tremens* associado à síndrome de abstinência ao álcool, que pode acontecer de 48 horas a 14 dias após a última dose alcoólica ingerida. Além disso, o *delirium tremens* associa-se à hiperatividade autonômica extrema. Os pacientes com *delirium tremens* podem apresentar febre, tremor e taquicardia, e sinais tardios incluem confusão mental, psicose, agitação e convulsões. Por causa das sérias deficiências nutricionais e médicas associadas, esses pacientes apresentam índices de mortalidade moderadamente alta, que se aproximam dos 20%, em algumas séries.

Tratamento

O tratamento dos distúrbios cognitivos em pacientes no pós-operatório é um cenário clínico frustrante e desafiador. A manutenção de extrema vigilância do paciente de alto risco para delírio pós-operatório é o princípio isolado mais importante na prevenção. Deve ser considerada a diminuição da dose e do uso de medicamentos que possam causar interrupção na função mental. A otimização do estado líquido, a promoção de nutrição e de controle adequado da dor e a remoção de contenções precocemente, inclusive do cateter de Foley, são essenciais. Também são encorajadoras a deambulação precoce e a transferência da UTI.

O tratamento dos pacientes com confusão aguda ou uma alteração súbita do comportamento após intervenção cirúrgica exige o seguinte:

1. Reconhecimento do distúrbio
2. Observação e monitorização
3. Identificação e eliminação do fator precipitante
4. Tratamento de qualquer anormalidade laboratorial associada
5. Uso seletivo de imagem e outros estudos para excluir uma lesão cerebral orgânica
6. Aplicação de medidas para proteger o paciente e a equipe
7. Tratamento

Histórias de abuso de droga ou álcool e de doença cardíaca, pulmonar, renal ou hepática ou doença psiquiátrica devem ser analisadas, bem como checada a lista de medicamentos usados no período perioperatório. Os exames clínicos devem revelar se existem evidências de sepse, ou um evento neurológico recente com achados localizados. É de grande importância um completo exame neurológico, à procura de ataxia, paresia ou paralisia. Testes cognitivos são realizados. Devem ser realizados os testes laboratoriais à procura de anormalidades metabólicas, eletrolíticas, nutricionais e sanguíneas. Realiza-se radiografia do tórax e urinálise à procura de uma fonte de infecção. Também se obtém um ECG à procura de evidência de IM. A TC ou a RM podem ser úteis em casos selecionados.

Medidas para proteger o paciente e a equipe podem incluir o uso ocasional de contenções físicas, reafirmação oral ao paciente e envolvimento de membros da família na assistência. A terapia clínica inclui haloperidol, um neuroléptico (0,5-2 mg IV ou por via intramuscular para efeito rápido, depois por via oral para manutenção). As benzodiazepinas são o medicamento preferido para a abstinência ao álcool. Outros medicamentos, inclusive haloperidol (para controlar a psicose), β-bloqueadores (para controlar as manifestações autonômicas) e clonidina (para controlar a hipertensão) são administrados, além da benzodiazepina aos pacientes com abstinência aguda ao álcool.

Distúrbios Convulsivos

Etiologia

As convulsões são causadas por descargas elétricas paroxísticas no córtex cerebral e podem ser primárias ou secundárias. As causas primárias de convulsão incluem tumores intracranianos, hemorragias, traumas ou atividade convulsiva idiopática. As causas secundárias de convulsão incluem distúrbios metabólicos, sepse, doenças sistêmicas e agentes farmacológicos. Os pacientes em risco particular para convulsão pós-operatória incluem aqueles com história prévia de epilepsia, bem como os pacientes que suspenderam agudamente o uso de álcool ou medicamentos, e outros agentes farmacológicos, incluindo antidepressivos, agentes hipoglicemiantes e lidocaína.

Quadro Clínico e Tratamento

Os distúrbios convulsivos estão associados a convulsões, atividade mioclônica rítmica, perda da consciência e alterações no estado mental. A atividade convulsiva geralmente está associada a incontinência fecal e urinária, ausência de responsividade neurológica e amnésia pós-evento. Ao reconhecer evidências de atividade convulsiva, o paciente deve ser cuidadosamente contido, de modo que não sofra lesões durante o curso da convulsão, e cuidadosamente observado. A administração de benzodiazepínicos IV é iniciada para o tratamento imediato do paciente que está em atividade convulsiva. A fenitoína (Dilantin®) é o anticonvulsivante mais comumente utilizado para uma nova apresentação de convulsões generalizadas, ou focais. Pode ser administrada por via IV, durante a convulsão aguda, ou por via oral, para manutenção. A fenitoína apresenta alguns efeitos colaterais, incluindo problemas com o aparecimento de exantema, e pode afetar a função hepática. Ocasionalmente pode ser utilizado o fenobarbital, mas, por causa da sedação, não é a primeira opção. Os dois agentes utilizados com maior frequência para manutenção, após um ataque convulsivo, ou em pessoas com estado epiléptico são a carbamazepina (Tegretol®) e o ácido valproico. Nenhum desses agentes pode ser administrado por via IV e, consequentemente, podem ser utilizados apenas para a manutenção. O gabapentin pode ser utilizado quando a condição do paciente é refratária a outros agentes. Depois que a convulsão é tratada deve ser iniciada uma avaliação diagnóstica à procura da causa. Essa avaliação deve incluir história detalhada e exame físico, bem como um histórico sobre o uso de medicamentos e drogas. Estão indicadas uma avaliação do leucograma, para afastar a possibilidade de infecções ocultas, bem como a avaliação eletrolítica e metabólica. A TC e a RM devem ser solicitadas em paciente com novo início de atividade convulsiva,

porque, geralmente, a causa será creditada à presença de tumores. Similarmente, deve ser obtido um eletroencefalograma em algum momento para pesquisar ondas de atividade anormal.

Acidente Vascular Cerebral e Ataques Isquêmicos Transitórios

Etiologia

Um acidente vascular cerebral (AVC) no período perioperatório é devastador e correlaciona-se com o tipo de procedimento realizado, a idade do paciente e a presença de fatores de risco de doença cardiovascular. Na maioria dos casos de AVC, a causa é cardiovascular. Embora os idosos com doença cardiovascular corram maior risco de AVC, os jovens não estão isentos, em especial aqueles com trombofilia hereditária subjacente.

Os AVCs pós-operatórios podem ser isquêmicos ou hemorrágicos. Os AVCs isquêmicos resultam mais comumente de hipertensão perioperatória ou controle excessivamente zeloso da hipertensão ou de cardioêmbolos em pacientes com fibrilação atrial. Outras fontes de cardioêmbolos incluem IM e endocardite bacteriana. O êmbolo que se origina de DVT e que atravessa um forame oval patente (*i. e.*, embolização paradoxal) pode ser responsável pelos AVCs de causa desconhecida. Os ataques hemorrágicos são menos frequentes e comumente estão associados ao tratamento com anticoagulantes. Os fatores relacionados com distúrbios da coagulação, como uso crônico de álcool, AIDS, uso de cocaína, diátese hemorrágica e anormalidades cerebrovasculares preexistentes, associam-se a maior risco de AVC hemorrágico.

Quadro Clínico e Tratamento

Em todos os casos, as alterações neurológicas representam uma dramática mudança da função neurológica normal. Pacientes com AVC, ou ataque isquêmico transitório, apresentam-se com alteração focal na função motora, que é unilateral, alteração no estado mental, afagia e, ocasionalmente, o paciente fica indiferente. Os ataques hemorrágicos são incomuns, e seus efeitos podem ser mais devastadores que os dos acidentes vasculares cerebrais transitórios (ocorrendo durante segundos a minutos) ou reversíveis (ocorrendo de minutos a horas). Na lesão verdadeiramente irreversível, o impacto sobre a saúde geral do paciente é incomensurável e sua capacidade funcional e a qualidade de vida ficam gravemente comprometidas.

A prevenção de um AVC perioperatório começa com a identificação de pacientes em risco. Os pacientes com hipertensão precisam receber tratamento adequado, devendo ser evitada a correção excessivamente zelosa. Os pacientes com fibrilação atrial se beneficiam da profilaxia com anticoagulantes. Os pacientes com som carotídeo devem ser avaliados por estudos vasculares não invasivos e tratados de acordo. Os pacientes que vão se submeter a procedimento cirúrgico de alto risco (p. ex., endarterectomia carotídea) devem ser monitorizados no período intraoperatório com Doppler transcraniano e eletroencefalografia. A hidratação adequada e a monitorização no período perioperatório, para evitar hipotensão e flutuações na pressão sanguínea, são essenciais para evitar AVCs isquêmicos.

Ao reconhecer os sinais e sintomas clínicos do AVC, o médico deve instalar uma linha IV no paciente. Os parâmetros da coagulação são avaliados à procura de coagulopatia, e o sangue é enviado para cultura e determinação da taxa de sedimentação para checar bacteremia e endocardite bacteriana. Inicia-se o trabalho diagnóstico imediatamente para distinguir entre AVC hemorrágico e isquêmico com TC ou RM do cérebro. Exames adicionais dependem do cenário clínico: um ecocardiograma para avaliar o coração em busca de doença estrutural, um exame dúplex carotídeo para avaliar permeabilidade da artéria carótida, e um angiograma cerebral para avaliar anormalidades vasculares. A terapia é ditada pelo mecanismo subjacente do AVC. O AVC hemorrágico hipertensivo é tratado por controle agressivo da hipertensão, o AVC embólico (cardiogênico ou secundário à trombofilia hereditária) é tratado com anticoagulação (se não houver contraindicação à anticoagulação) para prevenir recidiva, e o AVC hemorrágico é tratado por reversão da coagulopatia com protamina (se secundário à heparina) ou transfusão de plaquetas (se secundário à terapia antiplaquetária). O manitol e a dexametasona são administrados para reduzir a tumefação cerebral. O tratamento das arritmias cardíacas é imperativo na prevenção de uma embolização recorrente. A intervenção cirúrgica está indicada nos pacientes com hematoma localizado ou anormalidade vascular, dependendo do local e do tamanho do hematoma, estado do paciente e acessibilidade do aneurisma. A terapia trombolítica (ativador do plasminogênio tecidual recombinante) é efetiva para restaurar o fluxo sanguíneo cerebral e minimizar a lesão cerebral se instituída logo após o início de um evento embólico. Por outro lado, a terapia com aspirina em baixa dose é o padrão para infarto isquêmico agudo, e em pacientes que continuam a ter sintomas são adicionados agentes antiplaquetas (bissulfeto de clopidrogel [Plavix®] e hidrocloreto de ticlopidina [Ticlid®]).

COMPLICAÇÕES DE OUVIDO, NARIZ E GARGANTA

Epistaxe

A epistaxe pode estar associada a uma doença primária, como leucemia, hemofilia, anticoagulação excessiva ou hipertensão. A epistaxe é dividida em duas categorias gerais: anterior e posterior. O trauma anterior geralmente está associado a contusão ou laceração do septo nasal ou das turbinas durante a colocação de uma sonda NG ou tubo endotraqueal

A pressão firme aplicada entre o indicador e o polegar sobre as asas nasais, durante 3 a 5 minutos, geralmente é bem-sucedida em parar a maioria dos casos de epistaxe. Ocasionalmente, um curativo compressivo durante 10 a 15 minutos irá auxiliar em um caso refratário. Se o sangramento não for contido, pode ser necessária compressão durante um maior período de tempo com uma gaze coberta com pomada de petrolato. A remoção da compressão após 1 a 3 dias, geralmente, está associada ao sucesso no tratamento dos casos refratários, juntamente com o tratamento da condição subjacente, ou a reversão da anticoagulação.

Um cenário mais sério é o sangramento do septo nasal posterior que, nesses casos, pode ser potencialmente letal. Se todas as tentativas de interromper o sangramento nasal anterior forem malsucedidas, deve ser levantada a possibilidade de hemorragia nasal posterior, que pode necessitar da colocação de um tampão na porção posterior, coberta por uma pomada com petrolato. Para os casos particularmente refratários, uma sonda de Foley com um balão de 30 mL pode ser passada pelos orifícios nasais após a colocação do tampão, com a insuflação do balão e tração para aumentar a pressão. Este tipo de epistaxe pode necessitar de compressão nasal anterior concomitante para obter sucesso. O tamponamento em uma hemorragia complicada deve ser mantido por 2 a 3 dias. Nas epistaxes que não respondem a todas as tentativas de tratamento conservador, pode ser necessária a ligadura da artéria esfenopalatina, ou da artéria etmoidal anterior.

Perda Auditiva Aguda

A perda abrupta da audição no período pós-operatório é um evento incomum. Deve ser realizado um exame físico imediato, para avaliar o grau de perda auditiva. A perda auditiva unilateral geralmente está associada a obstrução ou edema associados a sonda NG ou alimentação por sonda. A perda auditiva bilateral, na maioria das vezes, é de natureza neural e, geralmente, está associada a agentes farmacológicos, como aminoglicosídeos e diuréticos. O exame com otoscópio irá revelar a presença de cerume ou edema, nos casos de infecção do ouvido médio. Se o exame otológico é completamente normal, deve-se suspeitar de lesão neural relacionada com os agentes citados. Esses agentes devem ser interrompidos imediatamente, e a audição deve ser monitorizada pelos 2 a 3 dias seguintes, para verificar a recuperação da audição. Para as impacções de cerume está indicado o uso de um fino espéculo, sob visualização direta. Se a perda auditiva estiver associada ao edema causado pela sonda NG, a mera remoção da sonda irá resultar na resolução do edema.

Sinusite Nosocomial

A sinusite nosocomial é uma complicação recentemente diagnosticada no paciente criticamente doente. Se não tratada, a sinusite pode ser complicada por formação de abscesso cerebral, celulite pós-orbital e pneumonia nosocomial. Os pacientes sob alto risco de sinusite são aqueles que recebem suporte ventilatório via tubo nasotraqueal e aqueles com colonização nasal com bactéria Gram-negativa. Também correm risco os pacientes com trauma facial, aqueles com tubo de alimentação ou NG e os pacientes que receberam antibioticoterapia.

Grande parte das sinusites nosocomiais ocorre na segunda semana de hospitalização, e os seios maxilares são mais comumente comprometidos. Os sintomas clássicos da sinusite adquirida na comunidade (*i. e.*, dor facial, mal-estar, febre e secreção nasal purulenta) geralmente não são diagnosticados em pacientes no pós-operatório porque eles estão inconscientes em grande parte do tempo, usando sonda nasogástrica e expostos a outras fontes de infecção, além do uso frequente de analgésicos e antipiréticos. O diagnóstico em geral é feito quando se realiza TC à procura de uma fonte de febre e os seios são incluídos nos cortes. A TC em geral mostra mucosa espessada e a presença de um nível hidroaéreo ou opacificação do seio.

Uma vez diagnosticada ou mesmo sob suspeita, deve-se remover a sonda nasogástrica, administrar descongestionantes e antibioticoterapia visando os dois microrganismos mais comuns, *S. aureus* e espécies de *Pseudomonas*. Outros microrganismos com grande influência nas infecções nosocomiais, como *S. aureus* resistente à meticilina, *Enterococcus* resistente à vancomicina e espécies de *Acinetobacter*, também são incluídos na cobertura. Com tratamento, a resposta clínica ocorre em 48 horas e a cura clínica e radiológica ocorre em dois terços dos pacientes. A falha da terapia medicamentosa leva à drenagem cirúrgica do seio envolvido. Em casos raros, a sinusite intratável grave pode exigir procedimento de drenagem via técnica operatória.

Parotidite

A parotidite ocorre com maior frequência em homens idosos com higiene oral inadequada e ingestão oral insuficiente, com diminuição associada na produção de saliva. Os aspectos fisiopatológicos envolvem a obstrução dos ductos salivares, ou a infecção em paciente diabético ou imunodeficiente. O paciente apresenta edema significante e sensibilidade focal ao redor da glândula parótida, que eventualmente progride para edema no assoalho da boca. Se não for diagnosticada e tratada, a parotidite pode causar sepse potencialmente letal. No pior cenário possível, a infecção pode dissecar para o mediastino e causar estridor devido a uma obstrução parcial das vias aéreas. Pacientes com parotidite avançada apresentarão disfagia e certa obstrução respiratória. Se for feito o diagnóstico da parotidite, o paciente deverá receber antibioticoterapia IV de altas doses de antibióticos de amplo espectro para cobrir *Staphylococcus* (o agente mais comumente cultivado nesta doença). Na presença de área flutuante, a incisão e a drenagem estão indicadas, com cuidado para evitar o nervo facial. Em raras ocasiões, a doença avançada pode necessitar de traqueostomia de emergência. A maioria dos pacientes com parotidite apresentará a condição entre 4 e 12 dias após a operação. Por causa da rápida progressão desta doença, o cirurgião deve estar atento e, quando presente, instituir imediatamente a terapia, incluindo uma operação de emergência em pacientes com uma óbvia área flutuante.

Referências Selecionadas

ACCP Consensus Committee on Pulmonary Embolism, American College of Chest Physicians: Opinions regarding the diagnosis and management of venous thromboembolic disease. Chest 113:499-504, 1998.

Este artigo é o resultado de um consenso patrocinado pelo ACCP sobre a embolia pulmonar. O artigo discute o modo apropriado de tratamento da embolia pulmonar e as recomendações atuais sobre diagnóstico e prevenção.

Almanaseer Y, Mukherjee D, Kline-Rogers EM, et al: Implementation of the ACC/AHA guidelines for preoperative risk assessment in a general medicine preoperative clinic: Improving efficiency and preserving outcomes. Cardiology 103:24-29, 2005.

Este artigo descreve os preditores clínicos de maior risco cardiovascular que levam a eventos cardíacos agudos em pacientes cirúrgicos. A implementação desses preditores também pode permitir melhor seleção dos pacientes que exigem avaliação cardíaca pré-operatória mais específica e terapia com β-bloqueador.

Dronge AS, Perkal MF, Kancir S, et al: Long-term glycemic control and postoperative infectious complications. Arch Surg 141:375-380, 2006.

Este artigo aborda a importância do controle "glicêmico" conforme ele se relaciona com as infecções pós-operatórias.

Cooper MS, Stewart PM: Current concepts: Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. N Engl J Med 348:727-734, 2003.

Os autores discutem o tópico "insuficiência adrenal funcional" nos pacientes criticamente doentes e esboçam estratégias de exame e tratamento.

Eagle KA, Berger PB, Calkins H, et al: ACC/AHA Guideline Update for Perioperative Cardiovascular Evaluations for Noncardiac Surgery—Executive Summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). Anesth Analg 94:1052-1064, 2002.

Este é um importante artigo do ACC e AHA que delineia cuidadosamente o tratamento dos pacientes com fatores de risco cardiológicos que serão submetidos a uma operação não cardíaca.

Heller L, Levin SL, Butler CE: Management of abdominal wound dehiscence using vacuum assisted closure in patients with compromised healing. Am J Surg 191:165-172, 2006.

Este artigo detalha o conceito de integração dos sistemas de fechamento a vácuo no tratamento da deiscência da ferida.

Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, et al: Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Infect Control Hosp Epidemiol 20:250-278, 1999.

Esta abrangente revisão delineia as diretrizes para as infecções pós-operatórias das feridas cirúrgicas. O artigo trata de forma completa o tópico de antibióticos e recomendações atuais relacionadas com seu uso em várias operações.

Migneco A, Ojetti V, Testa A, et al: Management of thyrotoxic crisis. Eur Rev Med Pharmacol Sci 9:69-74, 2005.

Este artigo esboça as manifestações e o tratamento de uma complicação incomum mas potencialmente devastadora da tireotoxicose.

Moore AFK, Hargest R, Martin M, et al: Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. Br J Surg 91:1102-1110, 2004.

Este artigo é importante porque detalha a fisiopatologia da hipertensão intra-abdominal e a síndrome compartimental abdominal e tenta fornecer orientações para o tratamento clínico e cirúrgico de pacientes nos quais se desenvolvem complicações.

Perry SL, Ortel TL: Clinical and laboratory evaluation of thrombophilia. Clin Chest Med 24:153-170, 2003.

Os autores esboçam nesta revisão a etiologia e exame de pacientes com estado hipercoagulável e fazem recomendações para exame deste grupo de pacientes de alto risco.

Simon TL, Alverson DC, AuBuchon J, et al: Practice guidelines for the use of red blood cell transfusions: Developed by the Red Blood Cell Administration Practice Guideline Development Task Force of the College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med 122:130-138, 1998.

Este artigo é o resultado de uma conferência de consenso do College of American Phatologists com relação à transfusão sanguínea e sua utilidade no tratamento de pacientes cirúrgicos.

Slim K, Vicaut E, Panis Y, et al: Meta-analysis of randomized clinical trials of colorectal surgery with or without mechanical bowel preparation. Br J Surg 91:1125-1130, 2004.

Este artigo lança luz sobre a utilidade da preparação intestinal mecânica antes da operação colorretal.

Referências

1. Suliburk JW, Ware DN, Balogh Z, et al: Vacuum-assisted wound closure achieves early fascia closure of open abdomens after severe trauma. J Trauma 55:1155-1160, 2003.
2. Heller L, Levin SL, Butler CE: Management of abdominal wound dehiscence using vacuum assisted closure in patients with compromised healing. Am J Surg 191:165-172, 2006.
3. Helton WS, Fisichella PM, Berger R, et al: Short-term outcomes with small intestinal submucosa for ventral abdominal hernia. Arch Surg 140:549-562, 2005.
4. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, et al: Guidelines for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Infect Control Hosp Epidemiol 20:250-278, 1999.
5. National Nosocomial Infections Surveillance Systems (NNIS) System Report: Data summary from January 1992–June 2001, issued August 2001. Am J Infect Control 29:404-421, 2001.
6. Dronge AS, Perkal MF, Kancir S, et al: Long-term glycemic control and postoperative infectious complications. Arch Surg 141:375-380, 2006.
7. Parienti JJ, Thibon P, Heller R, et al: Hand-rubbing with an aqueous alcohol vs. traditional surgical hand scrubbing and 30-day surgical site infection rates: A randomized equivalence study. JAMA 288:722-727, 2002.
8. Frank SM, Tran KM, Fleisher LA, et al: Clinical importance of body temperature in the surgical patient. J Thermal Biol 25:141-155, 2000.
9. Buggy DJ, Crossley AWA: Thermoregulation, mild perioperative hypothermia and post-anesthesia shivering. Br J Anesth 84:615-628, 2000.
10. McCarthy TV, Quane KA, Lynch PJ: Ryanodine receptor mutations in malignant hyperthermia and central core disease. Hum Mutat 15:410-417, 2000.
11. Rosenberg H, Antognini JF, Muldoon S: Testing for malignant hyperthermia. Anesthesiology 96:232-237, 2002.
12. Jawa RS, Kulaylat MN, Bauman H, et al: What is new in cytokine research related to trauma/critical care? J Intensive Care Med 21:63-85, 2006.
13. Hospital-acquired pneumonia in adults: Diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement. American Thoracic Society, November 1995. Am J Respir Crit Care Med 153:1711-1725, 1996.
14. Maki DG, Tambyah PA: Engineering out the risk for infection with urinary catheters. Emerg Infect Dis 7:342-347, 2001.
15. Mermel LA, Farr BM, Sheretz RJ, et al: Guidelines for the management of intravascular catheter–related infections. Clin Infect Dis 32:1249-1272, 2001.
16. American Society of Anesthesiologists Task Force on Preoperative Fasting: Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: Application to healthy patients undergoing elective procedures. Anesthesiology 79:482-485, 1999.
17. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al: Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based case-control study. Arch Intern Med 160:809-815, 2000.
18. Perry SL, Ortel TL: Clinical and laboratory evaluation of thrombophilia. Clin Chest Med 24:153-170, 2003.
19. Powell T, Muller NL: Imaging of acute pulmonary thromboembolism: Should spiral computed tomography replace the ventilation-perfusion scan? Clin Chest Med 24:29-38, 2003.
20. Wells PS, Anderson DR, Rodger MA, et al: Derivation of a simple clinical model to categorize patients' probability of pulmonary embolism: Increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. Thromb Haemost 83:416-420, 2000.
21. Goldhaber SZ: Echocardiography in the management of pulmonary embolism. Ann Intern Med 136:691-700, 2002.
22. ACCP Consensus Committee on Pulmonary Embolism. American College of Chest Physicians: Opinions regarding the diagnosis and management of venous thromboembolic disease. Chest 113:499-504, 1998.
23. Eagle KA, Berger PB, Calkins H, et al: ACC/AHA Guideline Update for Perioperative Cardiovascular Evaluations for Noncardiac Surgery—Executive Summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). Anesth Analg 94:1052-1064, 2002.
24. Almanaseer Y, Mukherjee D, Kline-Rogers EM, et al: Implementation of the ACC/AHA guidelines for preoperative risk assessment in a general medicine preoperative clinic: Improving efficiency and preserving outcomes. Cardiology 103:24-29, 2005.
25. Mangano DT, Layug EL, Wallace A, et al: Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. N Engl J Med 335:1713-1720, 1996.
26. Polanzky CA, Goldman L, Marcantonia ER, et al: Supraventricular arrhythmias in patients having noncardiac surgery: Clinical correlates and effect on length of stay. Ann Intern Med 129:279-285, 1998.
27. O'Kelly B, Browner WS, Massie B, et al: Ventricular arrhythmias in patients undergoing noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. JAMA 268:217-221, 1992.
28. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al: ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in

the adult: Executive summary. J Heart Lung Transplant 21:189-203, 2002.
29. Tamura T, Said S, Harris J, et al: Reverse remodeling of cardiac myocyte hypertrophy in hypertension and failure by targeting the renin-angiotensin system. Circulation 102:253-259, 2000.
30. Bonet S, Agusti A, Arnau JM, et al: Beta-adrenergic blocking agents in heart failure: Benefits of vasodilating and non-vasodilating agents according to patients' characteristics: A meta-analysis of clinical trials. Arch Intern Med 160:621-627, 2000.
31. Murphy SW, Barrett BJ, Parfrey PS: Contrast nephropathy. J Am Soc Nephrol 11:177-182, 2000.
32. Moore AFK, Hargest R, Martin M, et al: Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. Br J Surg 91:1102-1110, 2004.
33. Malbrain MLNG, Deeren D, De Potter TJR: Intra-abdominal hypertension in the critically ill: It is time to pay attention. Curr Opin Crit Care 11:156-171, 2005.
34. Karsou SA, Jaber BL, Pereira BJ: Impact of intermittent hemodialysis variables on clinical outcomes in acute renal failure. Am J Kidney Dis 35:980-991, 2000.
35. Kumar VA, Craig M, Depner TA, et al: Extended daily dialysis: A new approach to renal replacement for acute renal failure in the intensive care unit. Am J Kidney Dis 36:294-300, 2000.
36. Cooper MS, Stewart PM: Current concepts: Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. N Eng J Med 348:727-734, 2003.
37. Migneco A, Ojetti V, Testa A, et al: Management of thyrotoxic crisis. Eur Rev Med Pharmacol Sci 9:69-74, 2005.
38. Postoperative Ileus Management Council: Proceedings of Consensus Panel to Define Postoperative Ileus. Colorectal Surgery Consensus Report. Atlanta, Thomson American Health Consultants, May 1, 2006.
39. Luckey A, Livingston E, Tache Y: Mechanisms and treatment of postoperative ileus. Arch Surg 138:206-214, 2003.
40. Schwartz NT, Kalff JC, Turler A, et al: Selective jejunal manipulation causes postoperative pan-enteric inflammation and dysmotility. Gastroenterology 126:159-169, 2004.
41. Kulaylat MN, Doerr RJ: Small bowel obstruction. In Holzheimer RG, Mannick JA (eds): Surgical Treatment— Evidence-Based and Problem-Oriented. New York, Zuckschwerdt, 2001, pp 102-113.
42. Simon TL, Alverson DC, AuBuchon J, et al: Practice guidelines for the use of red blood cell transfusions: Developed by the Red Blood Cell Administration Practice Guideline Development Task Force of the College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med 122:130-138, 1998.
43. Carne PW, Robertson GM, Frizelle FA: Parastomal hernia. Br J Surg 90:784-793, 2003.
44. Morris AM, Jobe BA, Stoney M, et al: *Clostridium difficile* colitis—an increasing aggressive iatrogenic disease. Arch Surg 137:1096-1100, 2002.
45. Dallal RM, Harbrecht BG, Boujoukas AJ, et al: Fulminant *Clostridium difficile:* An underappreciated and increasing cause of death and complications. Ann Surg 235:363-372, 2002.
46. Salem L, Flum DR: Primary anastomosis or Hartmann's procedure for patients with diverticular peritonitis: A systematic review. Dis Colon Rectum 47:1953-1964, 2004.
47. Slim K, Vicaut E, Panis Y, et al: Meta-analysis of randomized clinical trials of colorectal surgery with or without mechanical bowel preparation. Br J Surg 91:1125-1130, 2004.
48. Uzunkoy A, Akinci F, Coskun A, et al: Effects of antiadhesive agents on the healing of intestinal anastomosis. Dis Colon Rectum 43:370-375, 2000.
49. Wong NY, Eu KW: A defunctioning ileostomy does not prevent clinical anastomotic leak after a low anterior resection: A prospective, comparative study. Dis Colon Rectum 48:2076-2079, 2005.
50. Branagan G, Finnis D: Prognosis after anastomotic leakage in colorectal surgery. Dis Colon Rectum 48:1021-1026, 2005.
51. Stojadinovic A, Brooks A, Hoos A, et al: An evidence-based approach to the surgical management of resectable pancreatic adenocarcinoma. J Am Coll Surg 196:954-964, 2003.
52. Teubner A, Farrer K, Ravishankar H, et al: Fistuloclysis can successfully replace parenteral feeding in the nutritional support of patients with enterocutaneous fistulas. Br J Surg 31:625-631, 2004.
53. Krahenbuhl L, Sclabas G, Wente MN, et al: Incidence, risk factors, and prevention of biliary tract injuries during laparoscopic cholecystectomy in Switzerland. World J Surg 25:1325-1330, 2001.

16 CAPÍTULO

Cirurgia em Idosos

David H. Berger, MD, Alan Dardik, MD, e Ronnie A. Rosenthal, MD

A população dos Estados Unidos aumentou significativamente ao longo da última geração, principalmente como resultado da redução na mortalidade decorrente de intervenções na área assistencial e na de saúde pública, com intervenções como melhoria do saneamento, vacinação, modificações no estilo de vida e na nutrição e antibióticos. Até a década de 1980 acreditava-se que a expectativa de vida aumentaria a um ponto em que as curvas de sobrevida se tornariam quase retangulares, com a maioria da população morrendo a poucos anos da máxima expectativa de vida fixada. Entretanto, evidências recentes sugerem que a expectativa de vida máxima também pode estar aumentando, com curvas de sobrevida permanecendo quase retangulares mas deslocando-se para a direita (Fig. 16-1).[1]

Essas melhorias na expectativa de vida, combinadas com o envelhecimento da geração do *baby boomer* (entre 1946 e 1964), resultarão em um aumento rápido da população com mais de 65 anos em poucas décadas (Fig. 16-2). Espera-se que por volta de 2030 uma em cada cinco pessoas terá mais de 65 anos, com o segmento de pessoas com mais de 85 anos de crescimento mais rápido. Espera-se que esse número aumente cinco vezes e alcance 20 milhões por volta de 2050.

Os benefícios do seguro social do Medicare e do Medicaid para os idosos atualmente respondem por mais de um terço do orçamento americano e têm o potencial de consumir todo o orçamento federal por volta de 2012. Em consequência, o simples aumento do número de pessoas mais velhas está sobrecarregando o sistema de assistência à saúde ainda que os custos atuais de assistência aos idosos sejam relativamente baixos em comparação com suas contrapartes mais jovens.[2]

ENVELHECIMENTO E CIRURGIA

À medida que continua a crescer o número de pessoas que atingem idades avançadas, haverá uma necessidade concomitante de propiciar assistência cirúrgica a um número cada vez maior de pacientes idosos. Ao longo dos últimos 20 anos, o percentual de todas as operações em pacientes com mais de 65 anos aumentou de 19% para 35%. Excluindo-se os procedimentos obstétricos, esse percentual aumenta para 43%. A proporção da carga de trabalho cirúrgico por grupos etários nas especialidades em hospitais não federais é mostrada na Tabela 16-1.

Este aumento no percentual de operações em indivíduos com mais de 65 anos não se deve, inteiramente, ao aumento do número de pacientes mais velhos. Ele também reflete uma maior disposição em se oferecer tratamento cirúrgico aos idosos. Ao longo das últimas décadas, o avanço das técnicas cirúrgicas e anestésicas permitiu que fossem realizadas operações com muito mais controle e segurança. A mortalidade cirúrgica em pacientes idosos foi drasticamente reduzida. Como resultado, o "risco" cirúrgico passou a ser uma preocupação menor que a necessidade de se oferecer um controle máximo da doença.

O padrão para a decisão cirúrgica da doença maligna em idosos é um exemplo de como mudam os conceitos operatórios para esse grupo etário. Dados do Programa de Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais (SEER, na sigla em inglês) do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos, mostram que há uma redução no intervalo entre o percentual de pacientes jovens e velhos que estavam tratados cirurgicamente de certos tipos de câncer. Para os cânceres de mama, cólon e reto em estádio inicial, nos quais a chance de cura é alta, a percentagem de pacientes mais velhos recebendo tratamento cirúrgico aproximou-se da dos pacientes mais jovens. Para os cânceres gástrico, pancreático, pulmonar e hepático localizados, as percentagens operatórias ainda declinam acentuadamente com a idade (Fig. 16-3). No momento, ainda não está claro se este fato decorre de uma tomada de decisão criteriosa, com base na saúde geral do paciente e no tratamento por ele preferido, ou se é reflexo de vestígio de preconceito e tendenciosidade etária resultando em pacientes que não são encaminhados para operação de câncer.

Entretanto, dados adicionais do banco de dados do SEER indicam que mesmo nos mais idosos, aqueles com 90 anos ou mais, o tratamento do câncer vale a pena. Após o primeiro ano do diagnóstico, a *sobrevida relativa* (definida como a razão de

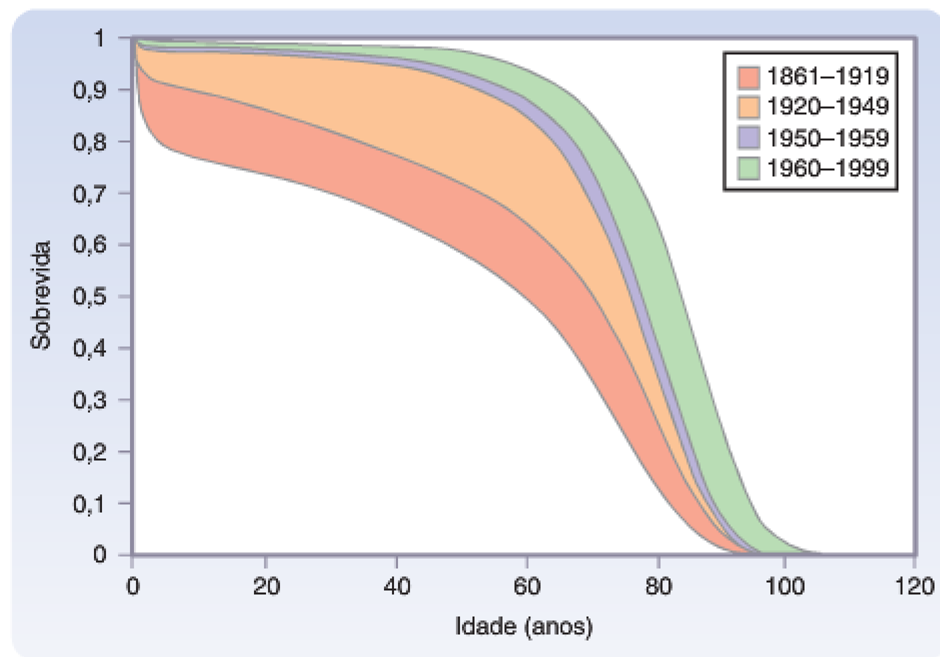


Figura 16-1 **Curvas de sobrevida na Suécia desde 1861. A retangularização da curva de sobrevida ocorreu até 1950. Daí em diante, as curvas permaneceram paralelas e desviaram para a direita, indicando um aumento da expectativa máxima de vida.** (Adaptada de Westdendorp RGJ: What is healthy aging in the 21st century? J Clin Nutr 83 (Suppl):404S-409S, 2006.)

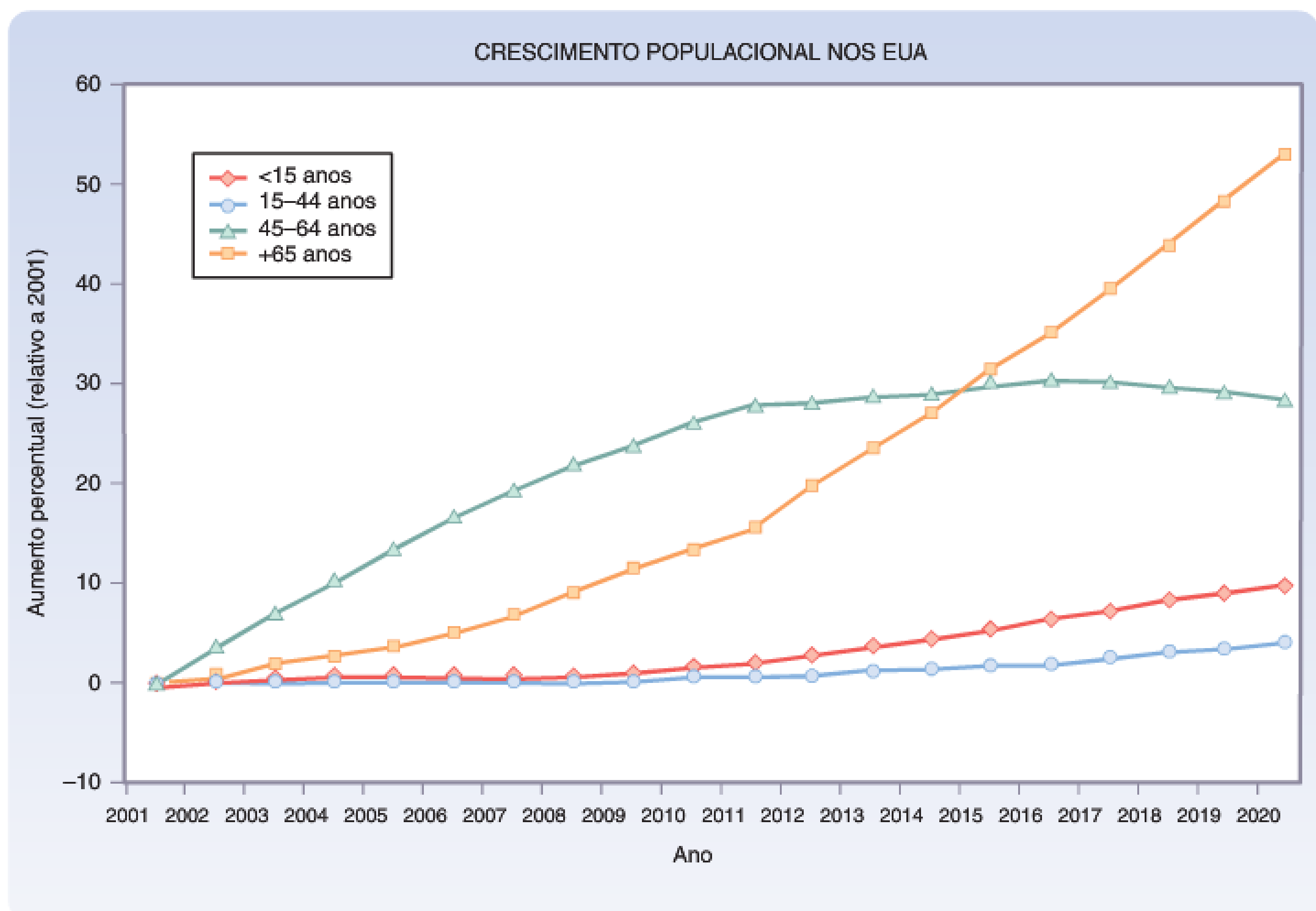


Figura 16-2 **Crescimento da população americana por grupo etário.** (Adaptada de Etzioni DA, Liu JH, Maggard MA, Ko CY: The aging population and its impact on the surgery workforce. Ann Surg 238:170-177, 2003.)

Tabela 16-1 Distribuição dos Tipos de Procedimento (por Grupo Etário) Realizados em Hospitais sem Financiamento Federal

TIPO DE PROCEDIMENTO	IDADE <15 Anos	15-44 Anos	45-65 Anos	> 65 Anos
Oftalmológico	12%	26%	28%	34%
Otorrinolaringológico	24%	36%	19%	21%
Torácico	6%	16%	30%	48%
Cardiovascular	3%	10%	36%	51%
Gastrointestinal	4%	24%	29%	43%
Urológico	5%	19%	31%	45%
Ginecológico	<1%	58%	30%	11%
Neurocirúrgico	18%	31%	25%	26%
Ortopédico	4%	23%	34%	39%
Todos	5%	36%	26%	35%

Dados de DeFrances CJ, Podgornik MN: 2004 National Hospital Discharge Survey. Adv Data 4(371):1-19, 2006.

sobrevida observada em um período específico para a sobrevida esperada) é idêntica para pacientes com câncer mais idosos e mais jovens, de até 10 anos (Fig. 16-4).[3] Grande parte da diferença observada no primeiro ano ocorre nos primeiros meses, e o único fator que possivelmente influencia a sobrevida no primeiro ano é se o paciente se submeteu a tratamento cirúrgico de câncer ou a outra operação de grande porte. Esse achado pode ser o resultado de tendenciosidade de seleção porque pode ter sido oferecida intervenção cirúrgica apenas aos mais saudáveis com 90 anos de idade. Contudo, isso serve para enfatizar o fato de que a idade, isoladamente, pode não ser a única razão para contestar o tratamento cirúrgico do câncer.

Também é importante ter em mente que o padrão de sintomas e a história natural da doença cirúrgica em pacientes idosos podem não ser idênticos aos observados em pacientes mais jovens. A ausência de sinais e sintomas "típicos" geralmente provoca erros no diagnóstico e retarda o tratamento. Como resultado, não é rara uma complicação aguda na primeira indicação da doença. E isso é um azar, porque a mortalidade em operações de emergência é 3 a 10 vezes maior do que em operações eletivas em casos comparáveis.

Não há dúvida de que o envelhecimento parece ter um efeito negativo sobre o resultado cirúrgico. Entretanto, a maior parte dos estudos mostra que a idade cronológica, isoladamente, tem um efeito muito pequeno sobre o resultado. Na realidade, o declínio das reservas fisiológicas, por conta do envelhecimento, e o aumento de comorbidades são os responsáveis por esta observação. Mesmo um paciente idoso comprometido pode tolerar bem uma experiência cirúrgica se o procedimento for conduzido com cuidado e se o curso pós-operatório não for complicado. Entretanto, ainda que uma única complicação ocorra, a mortalidade aumenta significativamente. Em um estudo de mais de 26.000 pacientes com mais de 80 anos que se submeteram a operação não cardíaca de grande porte no Veterans Affairs Hospitals, a mortalidade subiu de 3,7% em pacientes sem complicações para 26,1% em pacientes nos quais ocorreu uma complicação.[4]

DECLÍNIO FISIOLÓGICO

Com o envelhecimento, ocorre um declínio da função fisiológica em todos os órgãos, ainda que a magnitude de tal declínio

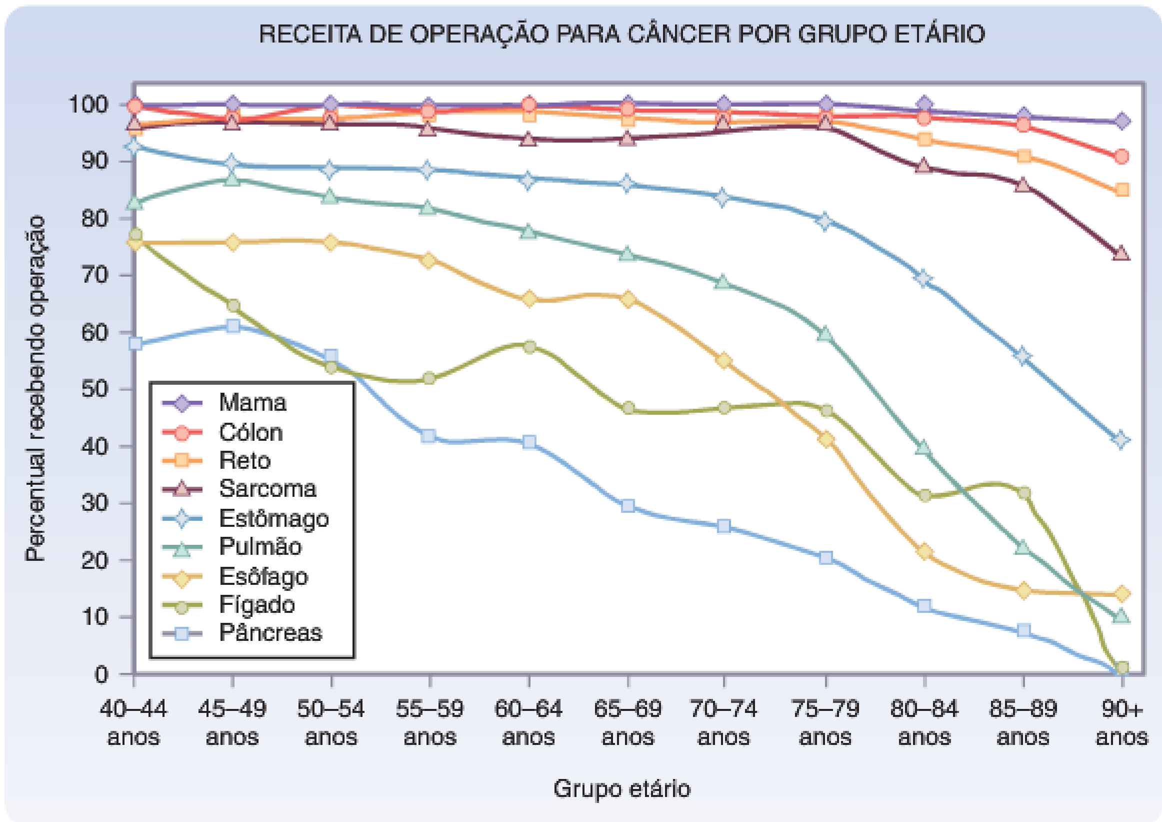


Figura 16-3 **Distribuição por idade dos pacientes recebendo operação para câncer para doença em estádio local.** (Adaptada de O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY: Cancer-directed surgery for localized disease: Decreased use in the eldery. Ann Surg Oncol 11:962-969, 2004.)

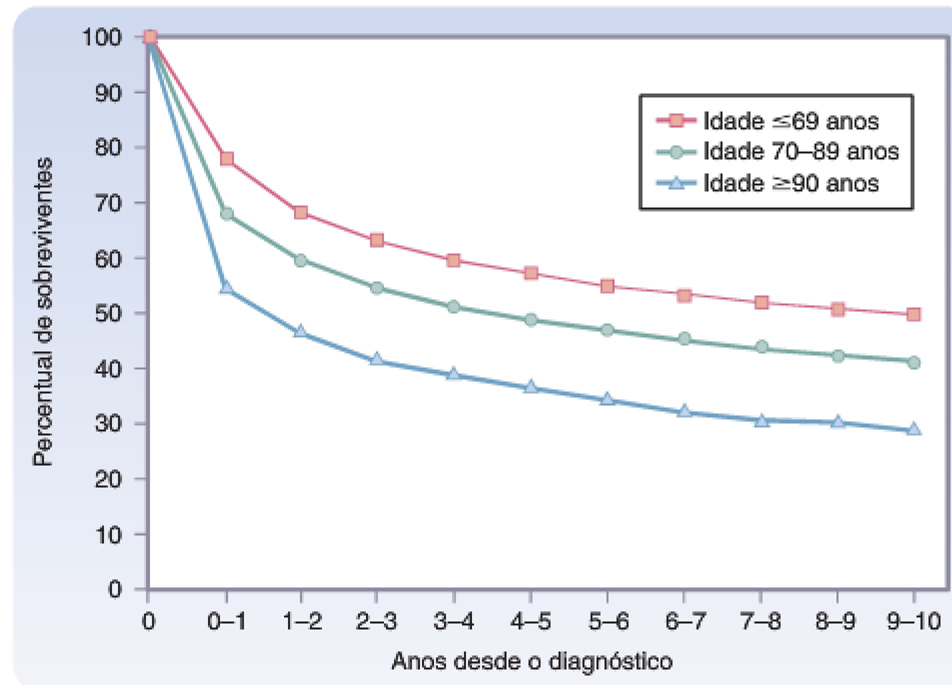


Figura 16-4 **Sobrevida relativa cumulativa de pacientes com câncer por grupo etário a partir do banco de dados SEER, 1973 a 1998. Observe que, após o primeiro ano, as curvas de sobrevida são paralelas mesmo para o idoso mais velho.** (Adaptada de Saltzstein SL, Behling CA: 5- and 10-year survival in cancer patients aged 90 and older: A study of 37,318 patients from SEER. J Surg Oncol 81:113-116, 2002.)

varie de órgão para órgão e de indivíduo para indivíduo. Em condições basais, este declínio acarreta um prejuízo funcional mínimo, apesar de as reservas fisiológicas poderem ser utilizadas para a manutenção da homeostase. Entretanto, quando as reservas fisiológicas são necessárias para atender a necessidades extras decorrentes de operação ou doença aguda, o desempenho em geral pode se deteriorar. Este declínio progressivo das reservas homeostáticas de órgãos e sistemas decorrente do envelhecimento, conhecido por *homeostenosis*, foi inicialmente descrito pelo fisiologista Walter Cannon na década de 1940. A Figura 16-5 é um gráfico que apresenta os conceitos atuais de *homeostenosis*.[5] Com o avanço da idade, há um aumento da utilização das reservas fisiológicas apenas para a manutenção da homeostasia. Portanto, sob estresse, menos recursos estão disponíveis para vencer o desafio, e a função global pode ser lançada para o precipício da falência orgânica ou morte.

Ao longo das últimas décadas foram conduzidas inúmeras pesquisas para definir as alterações específicas das funções orgânicas que fossem diretamente relacionadas ao envelhecimento. Esta é uma tarefa difícil por sua própria natureza, porque o envelhecimento vem acompanhado de uma maior vulnerabilidade às doenças. Costuma ser difícil determinar se um declínio funcional é secundário ao envelhecimento, exclusivamente, ou se a uma doença associada ao envelhecimento. O efeito em geral, entretanto, é o mesmo: uma margem mínima de erro nos cuidados do paciente idoso. Conhecer as alterações das funções orgânicas pode ajudar a minimizar os erros.

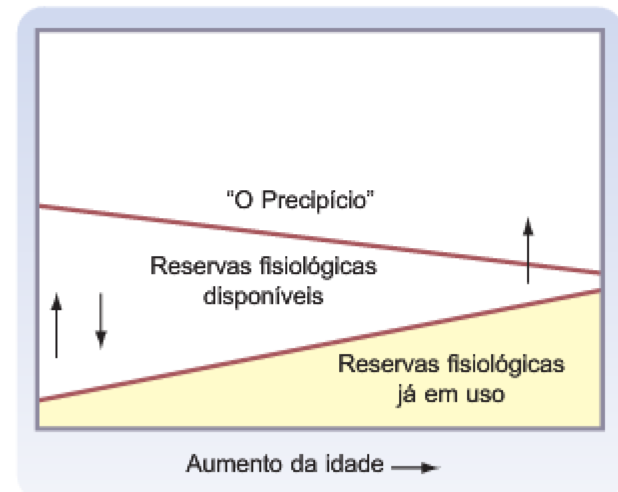


Figura 16-5 **Representação gráfica da "homeostenose". Com o envelhecimento, as reservas fisiológicas são cada vez mais utilizadas para manter a homeostase. *Setas verticais* representam desafios, como estresse cirúrgico ou doenças agudas. Como as reservas já estão sendo utilizadas, há menos reservas disponíveis para enfrentar esses desafios. Como resultado, o "precipício" é alcançado por um estresse que seria facilmente tolerado em uma idade mais jovem. Este "precipício" pode ser qualquer marcador clínico relevante, como disfunção ou insuficiência orgânica, ou morte.** (Adaptada de Taffett GE: Physiology of aging. In Cassel CK, Leipzig RM, Cohen HJ, et al (eds.): Geriatric Medicine: An Evidence-Based Approach, 4th ed. New York, Springer, 2003.)

Cardiovascular

A doença cardiovascular é a principal causa de morte nos EUA tanto em homens quanto em mulheres. Oitenta e três por cento dessas mortes ocorrem em pessoas com mais de 65 anos. A prevalência de insuficiência cardíaca beira 10 em 1.000 pessoas nesse grupo etário. A insuficiência cardíaca congestiva é um fator de risco para complicações pós-operatórias, inclusive infecções do local cirúrgico. Os eventos cardíacos são comuns no período pós-operatório em pacientes mais velhos e são atribuíveis tanto a doença quanto a alterações na estrutura e função do coração que acompanham o envelhecimento.

Ocorrem alterações morfológicas no miocárdio, no sistema de condução, nas valvas e na vascularização cardíaca, e nos vasos de grande calibre. O número de miócitos diminui, enquanto o colágeno e a elastina aumentam, resultando em áreas fibróticas

em todo o miocárdio e num declínio geral da complacência ventricular. Quase 90% do tecido autônomo do nódulo sinusal são substituídos por gordura e tecido conjuntivo, e a fibrose interfere com a condução nos tratos intranodais e no feixe de His. Essas alterações contribuem para a incidência da doença do nódulo sinusal, arritmias atriais e bloqueios de feixes de ramos. Esclerose e calcificação da valva aórtica são comuns, mas habitualmente não têm significado funcional. A dilatação progressiva de todos os quatro anéis valvulares é provavelmente a causa da regurgitação pelas valvas que ocorre em idosos saudáveis. Por fim, há um progressivo aumento da rigidez e da redução da distensibilidade das duas artérias coronárias e dos vasos de grande calibre. Alterações nos vasos periféricos contribuem para o aumento da pressão arterial sistólica, o aumento da resistência ao esvaziamento ventricular e a perda compensatória de miócitos, com a consequente hipertrofia ventricular.

É difícil avaliar com precisão as implicações funcionais diretas de tais alterações, porque as alterações na composição corporal, na taxa metabólica, no condicionamento físico em geral e em doenças subjacentes associadas ao envelhecimento influenciam a função cardíaca. É, atualmente, bem aceito que a função *sistólica* fica bem preservada com o envelhecimento. O débito cardíaco e a fração de ejeção são mantidos, apesar do aumento da pós-carga imposto pelo enrijecimento dos vasos.[6] O mecanismo pelo qual o débito cardíaco se mantém durante o exercício, entretanto, é um pouco diferente. Em indivíduos mais jovens, o débito se mantém pelo aumento da frequência cardíaca em resposta a um estímulo β-adrenérgico. Com a idade, ocorre um "estado hipossimpático", no qual o coração passa a responder menos às catecolaminas, uma condição possivelmente secundária ao declínio da função dos receptores. O coração envelhecido, assim, mantém o débito cardíaco não pelo aumento da frequência, mas pelo maior enchimento ventricular (pré-carga). Por conta da dependência da pré-carga, mesmo uma hipovolemia de pequena monta pode comprometer significativamente a função cardíaca.

A função diastólica, entretanto, que depende do relaxamento e não da contração, é afetada pelo envelhecimento. A disfunção diastólica responde por cerca de 50% dos casos de insuficiência cardíaca em pacientes de mais de 80 anos.[7] O relaxamento do miocárdio é mais dependente de energia e, portanto, requer mais oxigênio que a contração. Com o envelhecimento, há uma redução progressiva na pressão parcial de oxigênio. Como resultado, mesmo uma discreta hipoxemia pode resultar em relaxamento prolongado, maior pressão diastólica e congestão pulmonar. Como o enchimento diastólico precoce fica prejudicado, a manutenção da pré-carga fica mais dependente do estímulo atrial. A perda da contribuição atrial à pré-carga pode resultar num déficit ainda maior da função cardíaca.

Também é importante considerar que a manifestação de doenças cardíacas nos idosos pode se dar de maneira não específica e atípica. Ainda que a dor torácica seja o sintoma mais comum de infarto do miocárdio, chega a 40% a percentagem de pacientes idosos cujo quadro clínico se apresentará de maneira não clássica, com sintomas tais como dispneia, síncope, confusão mental aguda ou acidente vascular cerebral.

O uso de β-bloqueador no período pós-operatório tem-se provado valioso na redução do impacto negativo de comorbidade cardíaca sobre o resultado cirúrgico em pacientes com fatores de risco de complicações cardíacas. O Quadro 16-1 mostra esses fatores.

Quadro 16-1 Indicações para β-bloqueio Perioperatório

Qualquer dos Seguintes

- Operação de alto risco
- Cardiopatia isquêmica
- Doença cerebrovascular
- Creatinina >2,0 mg/dL
- Diabéticos tomando insulina

Duas das Seguintes

- Idade >65 anos
- Hipertensão
- Tabagista
- Colesterol >240 mg/dL
- Diabéticos que não tomam insulina

Adaptado de McGory ML, Maggard MA, Ko CY: A meta-analysis of perioperative beta blockade: What is the actual risk reduction? Surgery 138:171-179, 2005.

Respiratório

A doença do trato respiratório inferior crônica é a quarta causa de morte após doença cardíaca, câncer e acidente vascular cerebral. Os problemas respiratórios são as complicações pós-operatórias mais comuns nos pacientes idosos. A doença e as alterações na estrutura e função pulmonares relacionadas com a idade contribuem para essa vulnerabilidade.

Com o envelhecimento ocorre um declínio na função respiratória, atribuível a alterações na parede torácica e no pulmão. A complacência da parede torácica é reduzida, secundariamente a alterações estruturais decorrentes de cifose e acentuadas pelo colapso vertebral. A calcificação da cartilagem costal e a contratura dos músculos intercostais resultam num declínio da mobilidade torácica. A força máxima inspiratória e expiratória chega a reduzir-se em 50%, secundariamente à redução progressiva da força dos músculos respiratórios.

No pulmão há uma perda da elasticidade que acarreta maior complacência alveolar, com o colapso das vias aéreas inferiores e subsequente desigualdade na ventilação alveolar, com retenção de ar. A ventilação alveolar desigual provoca falhas na relação perfusão-ventilação, que, por sua vez, provoca um declínio na pressão arterial de 0,3 ou 0,4 mmHg ao ano. A pressão parcial de CO_2 não é alterada, apesar do aumento do espaço morto. Isso talvez se deva, em parte, ao declínio da produção de CO_2 que acompanha os parâmetros metabólicos basais em queda. A retenção de ar é também responsável pelo aumento do volume residual ou do volume remanescente após a expiração máxima.

A perda da sustentação das vias aéreas inferiores também provoca colapso durante a expiração forçada, que limita o volume pulmonar corrente e as taxas de fluxo. A capacidade vital forçada sofre redução de 14 a 30 mL/ano, e o volume de expiração forçada em um segundo cai entre 23 e 32 mL/ano (em homens). O efeito geral da perda do refluxo elástico interno do pulmão (esforço inspiratório) é algo equilibrado pelo declínio da força expiratória da parede torácica. A capacidade pulmonar total, assim, permanece inalterada, havendo apenas um discreto aumento no volume pulmonar em repouso ou na capacidade funcional residual. Como a capacidade pulmonar total permanece inalterada, o aumento do volume respiratório provoca uma redução da capacidade vital.

O controle da ventilação também é afetado pelo envelhecimento. As respostas ventilatórias à hipoxia e hipercapnia caem em 50 e 40%, respectivamente. O mecanismo exato que provoca tal declínio ainda não foi bem definido, mas pode ser resultante

do declínio da função dos quimiorreceptores, seja em nível periférico ou do sistema nervoso central.[8]

Além de tais alterações intrínsecas, a função pulmonar é afetada por alterações na capacidade do sistema respiratório de oferecer proteção contra lesões ambientais e infecções. Existe um declínio progressivo na função das células T (ver adiante), um declínio na depuração mucociliar e uma redução em vários componentes do processo de deglutição. A perda do reflexo de tosse, secundária a transtornos neurológicos, associada à alteração da deglutição, pode predispor à aspiração. A maior frequência e a gravidade da pneumonia em indivíduos idosos têm sido atribuídas a esses fatores e a uma maior incidência de colonização orofaríngea com organismos Gram-negativos. Tal colonização está intimamente associada a comorbidades e à capacidade de pacientes idosos de realizar as atividades da vida diária (ADLs). Este fato fundamenta a ideia de que a capacidade funcional é um fator crucial na avaliação do risco de pneumonia em pacientes idosos.

Renal

Cerca de 25% de todos os americanos com 70 anos e mais velhos têm função renal moderada ou gravemente reduzida. As implicações das complicações associadas à doença renal crônica, como anemia, doença cardiovascular, má nutrição e osteoporose, são particularmente sérias para a população idosa com fatores de risco independentes para essas condições comórbidas.

Entre os 25 e os 85 anos há uma redução progressiva do córtex renal, quando cerca de 40% dos néfrons tornam-se escleróticos. As unidades funcionais remanescentes compensam tal redução hipertrofiando-se. A esclerose dos glomérulos vem acompanhada de uma atrofia das arteríolas aferentes e eferentes e por uma redução do número de células tubulares renais. O fluxo sanguíneo no rim também cai em cerca de 50%. Funcionalmente, há um declínio na taxa de filtração glomerular (RFG) de aproximadamente 45% até os 80 anos de idade. Essa redução se reflete num declínio da depuração (*clearance*) de creatinina de 0,75 mL/min/ano em homens idosos saudáveis. O nível de creatinina sérica, entretanto, permanece inalterado, porque há uma redução concomitante da massa corporal magra e, assim, uma redução da produção de creatinina (Fig. 16-6).[9]

Para explicar os efeitos da idade, sexo e origem étnica sobre a correlação entre cretinina sérica e RFG, o uso de fórmulas derivadas é recomendado. As fórmulas mais comumente usadas são a equação de Cockcroft-Gault e a equação Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) (Fig. 16-7). Embora nenhuma das duas tenha sido validada em idosos com uma variação ampla de valores da creatinina, a MDRD parece ser mais consistente e confiável. É necessária cautela ao aplicar essas fórmulas em pacientes criticamente doentes ou naqueles que estejam tomando medicamentos que afetem diretamente a função renal. Além disso, ambas as equações tendem a subestimar o RFG em mulheres idosas e em pacientes com função renal normal.

Há também um declínio da função tubular renal com o avanço da idade. Diminui a capacidade de conservar íons de sódio e excretar os de hidrogênio, resultando numa capacidade reduzida de regular fluidos e o equilíbrio acidobásico. A desidratação se torna um problema especial porque as perdas de sódio e água decorrentes de causas não renais não são compensadas pelos mecanismos habituais para maior retenção renal de sódio, aumento da concentração urinária e aumento da sede. Acredita-se que a incapacidade de retenção do sódio seja devida a um declínio da atividade do sistema renina-angiotensina. A maior incapacidade de concentrar a urina está relacionada a um declínio da resposta renal ao hormônio antidiurético. O declínio acentuado da sensação subjetiva de sede também é bem documentado, mas não bem compreendido. Alterações da função do receptor osmolar no hipotálamo podem ser responsáveis pela ausência da sensação de sede, apesar do aumento significativo na osmolaridade sérica.

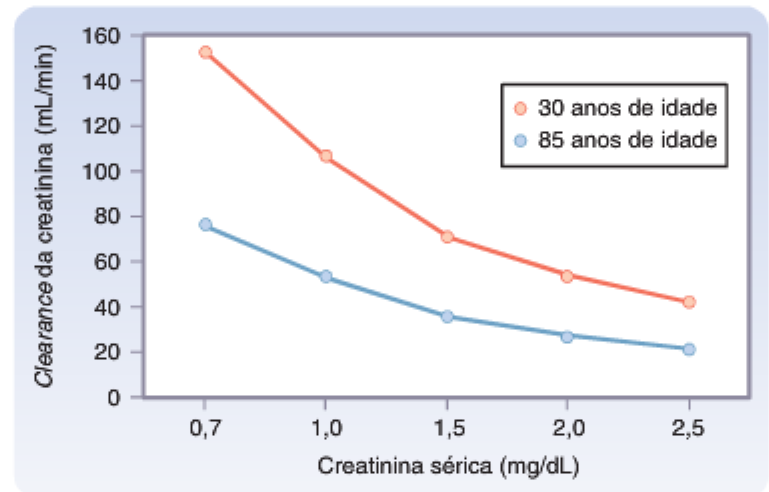


Figura 16-6 **Correlação entre *clearance* da creatinina e creatinina sérica em pessoas jovens e idosas.** (Adaptada de Luckey AE, Parsa CJ: Fluid and electrolytes in the aged. Arch Surg 138:1055-1060, 2003.)

As alterações na função renal têm importantes implicações para o tipo e a dosagem das drogas usadas em pacientes idosos. Embora as drogas sejam metabolizadas pelo rim de várias formas diferentes, a maioria das alterações na metabolização da droga no rim corresponde ao declínio do RFG. Assim, o *clearance* de creatinina pode ser usada para determinar o *clearance* apropriado da maioria dos agentes metabolizados pelo rim.

O trato urinário baixo também sofre alterações com o envelhecimento. Na bexiga, o aumento do colágeno limita a distensibilidade e prejudica o esvaziamento. Foi também identificada hiperatividade do detrusor, secundária a transtornos neurológicos ou causas idiopáticas. Em mulheres, a redução do nível de estrogênio circulante e a redução da resposta tissular a esse hormônio provoca alterações no esfíncter uretral, predispondo à incontinência urinária. Em homens, a hipertrofia prostática prejudica o esvaziamento da bexiga. Em conjunto, esses fatores causam incontinência urinária em 10% a 15% dos idosos residentes na comunidade e em 50% dos residentes em asilos. Há também uma maior prevalência de bacteriúria assintomática com o envelhecimento, que varia de 10% a 50%, dependendo do sexo, do nível de atividade, de transtornos subjacentes e do local de residência. Infecções do trato urinário, isoladamente, respondem por 30% a 50% de todos os casos de bacteremia em pacientes idosos. Acredita-se que mudanças no ambiente e declínio das defesas do hospedeiro sejam os responsáveis. Por conta da ausência de sintomas em pacientes idosos com bacteriúria, é cada vez maior a importância da análise da urina no pré-operatório.

Os idosos estão entre a população com crescimento mais rápido de indivíduos que iniciam terapia de reposição renal. Em 2000, a média de idade da população em diálise era de 61,5 anos, um aumento de mais de 3 anos na média de idade relatada em 1990. A sobrevida média dos pacientes que se submetem à terapia de reposição renal é de 31 meses. A sobrevida em 3 anos dos pacientes com mais de 75 anos mantidos sob hemodiálise é de 45%. A doença cardiovascular é a principal causa de morte nesses pacientes. O acesso vascular pode ser um obstáculo na assistência a tais pacientes. O idoso tem maior incidência de doença vascular periférica e sistemas venosos inadequados para a colocação de fístulas ou enxertos sintéticos. Apesar dessas limitações, parece

Equação de Cockroft-Gault

$$C_{cr} = [(140 - \text{Idade em anos}) \times \text{Peso em kg}]/(72 \times \text{Creatinina sérica em mg/dL})$$

Equação do estudo MDRD

$$GFR = 175 \times (\text{Creatinina sérica padronizada em mg/dL})^{-1,154} \times (\text{Idade em anos})^{-0,203}$$

Figura 16-7 Equações para cálculo do *clearance* de creatinina.

não haver maior risco para acesso a trombose ou redução na sobrevida em cinco anos de fístula em pacientes idosos. O transplante de rim no idoso com doença renal em estádio terminal ainda é tema de debate e pesquisa (ver adiante).

Hepatobiliar

A função hepática é bem preservada no envelhecimento. No entanto, há um aumento de quatro vezes na mortalidade relacionada com doença hepática em pessoas entre 45 e 85 anos.[10]

Alterações morfológicas no fígado com a idade consistem na redução do número de hepatócitos e no seu volume e peso. Há, entretanto, um aumento compensatório no tamanho das células e proliferação de ductos biliares. Funcionalmente, o fluxo sanguíneo hepático cai entre 0,3% e 1,5% ao ano, chegando a 40% a 45% dos valores anteriores após os 65 anos de idade.

A capacidade de metabolização hepática, medida pelo teste da função renal, permanece inalterada. Entretanto, o metabolismo e a sensibilidade a certos tipos de drogas são alterados. Drogas que exigem oxidação microssomal (reações de fase I) antes da conjugação (reações de fase II) podem ser metabolizadas mais lentamente, ao passo que aquelas que requerem apenas conjugação podem ser depuradas à taxa normal. Drogas que agem diretamente sobre os hepatócitos, como varfarina (cumarínicos), podem produzir os efeitos terapêuticos desejados nos indivíduos idosos com doses menores, devido à maior sensibilidade das células a esses agentes. Alguns dados recentes sugerem que o envelhecimento pode estar associado a um declínio na capacidade do fígado de proteger-se contra os efeitos do estresse oxidativo.

A correlação mais significativa da função hepatobiliar alterada em idosos é a incidência aumentada de cálculos biliares e complicações com eles relacionadas. A prevalência de cálculos biliares aumenta constantemente com a idade, apesar de haver variação nos percentuais absolutos, dependendo da população. Chega a 80% a proporção de asilados com mais de 90 anos que apresentam cálculos biliares. A doença do trato biliar é a indicação mais comum para operação abdominal em idosos (ver adiante).

Função Imunológica

A competência imunológica, assim como outros parâmetros fisiológicos, declina com o avanço da idade. Tal imunossenescência se caracteriza por uma maior suscetibilidade a infecções, um aumento de autoanticorpos e imunoglobulinas monoclonais e um aumento do risco de desenvolvimento tumoral. Também, assim como nos outros órgãos, este declínio pode não ser aparente em condições fisiológicas. Por exemplo, não há redução na contagem de neutrófilos com o envelhecimento, mas pode haver prejuízo na capacidade da medula óssea de aumentar a produção de neutrófilos para responder a uma infecção. Pacientes idosos com infecções importantes frequentemente apresentam contagem normal de leucócitos, mas a contagem diferencial mostrará um acentuado desvio à esquerda, com grande proporção de formas imaturas.

Com o envelhecimento, há um declínio no *pool* de células-tronco hematopoiéticas na medula óssea que promove menor produção de células T nativas provenientes do timo e células B oriundas da medula óssea. Ainda mais, a involução do timo com o declínio dos hormônios tímicos deteriora a produção e a diferenciação das células T nativas e leva a uma proporção aumentada de células T de memória. Essa mudança na população de células T faz com que o hospedeiro idoso seja menos capaz de responder a novos antígenos. Também, dados recentes sugerem que a infecção crônica com vírus como o citomegalovírus produz expansões clonais da célula T não funcionais que podem limitar o espaço disponível para a proliferação das células T.[11]

Foram identificados alguns defeitos em células B, apesar de se acreditar que o déficit funcional da produção de anticorpos está relacionado com modificações na regulação das células T, e não com alterações intrínsecas das células B. Estudos *in vitro* mostram aumento da atividade das células T *helper* na produção de anticorpos não específicos e redução na capacidade das células T supressoras de ratos velhos de reconhecer e suprimir antígenos específicos do organismo. Isso se reflete em um aumento da prevalência de autoanticorpos a mais de 10% até os 80 anos de idade. Também há alteração nos subtipos das imunoglobulinas: há redução do nível de IgM e discreto aumento dos de IgG e IgA.

As alterações no sistema imunológico com o envelhecimento são semelhantes às observadas na inflamação crônica e no câncer. Além da menor resposta mitogênica das células T, há um aumento dos níveis das proteínas de fase aguda. Acredita-se que os níveis persistentemente elevados das citocinas inflamatórias sejam responsáveis pela infrarregulação da produção de interleucina 2 pelas células T cronicamente estimuladas. Marcadores de inflamação, como a interleucina 6, revelaram-se recentemente aumentados em pacientes idosos. A inflamação crônica tem sido implicada na síndrome de fragilidade, que se caracteriza por perda de massa muscular (sarcopenia), subnutrição e deterioração da mobilidade.[12] As citocinas inflamatórias também são implicadas na anemia normocítica, que é comum em idosos frágeis.

É difícil determinar as implicações clínicas de tais alterações. Quando superpostas à imunossupressão decorrente do estresse físico e psicológico da operação, deve-se esperar de pacientes idosos uma resposta imunológica insuficiente. A maior suscetibilidade a diversos agentes infecciosos no período pós-operatório, entretanto, provavelmente é decorrente de uma combinação entre estresse e comorbidades, e não de declínio fisiológico.

Homeostasia da Glicose

Os dados da Pesquisa de Saúde Nacional e Exame de Nutrição mostram uma nítida elevação na prevalência de distúrbios da

homeostasia da glicose com o envelhecimento, de modo que mais de 20% das pessoas com mais de 60 anos têm diabetes do tipo 2. Um adicional de 20% tem intolerância à glicose caracterizada por glicose em jejum normal e um nível de glicose pós-prandial acima de 140 mg/dL mas abaixo de 200 mg/dL. Essa intolerância à glicose pode ser consequente a redução na secreção de insulina, aumento na resistência à insulina, ou ambos (Fig. 16-8).[13]

Já existe consenso geral sobre a função das células β declinar com o envelhecimento. Essa alteração manifesta-se por falha das células β em se adaptar ao meio hiperglicêmico com um aumento apropriado da resposta à insulina. A questão da resistência à insulina é mais controvertida. Embora se tenha provado que a ação da insulina reduz no idoso, acredita-se que essa alteração seja mais uma função da composição corporal que se altera, com maior tecido adiposo e menor massa corporal magra, em vez da idade por si. Outros acreditam que há um aumento na resistência à insulina diretamente atribuível ao envelhecimento, como manifesto por uma redução na utilização de glicose mediada pela insulina no músculo que é normalmente regulada pelo transportador de glicose GLUT-4. Há também um aumento no acúmulo de lipídio intracelular, que interfere na sinalização de insulina normal. Essas alterações podem se associar a um declínio na função mitocondrial que também acompanha o envelhecimento.[13]

Os fatores antes mencionados, combinados com doença comórbida, medicamentos e predisposição genética, fazem com que os pacientes cirúrgicos idosos estejam sob risco particularmente alto de hiperglicemia descontrolada quando submetidos à resistência usual à insulina que acompanha o estresse fisiológico da operação. A resposta à glicose endógena ao estresse traumático, e a resposta glicêmica a uma carga de glicose exógena são exageradas nos pacientes idosos.

Evidência recente confirmou que a hiperglicemia descontrolada no período pós-operatório associa-se a aumento da mortalidade e da morbidade. Além disso, o controle estreito do açúcar sanguíneo para a variação normal com infusão contínua de insulina tem revelado melhorar uma variedade de resultados, inclusive a mortalidade, nos pacientes criticamente doentes em UTI cirúrgica.[14] Tem particular importância a atenção ao controle da hiperglicemia perioperatória no idoso devido à maior probabilidade de hiperglicemia com estresse fisiológico.

AVALIAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA

Embora seja comum o declínio fisiológico nos pacientes idosos, as sequelas funcionais desse declínio raramente são suficientes para causar um resultado negativo nas operações eletivas. A presença de doença coexistente, entretanto, influencia muito o resultado cirúrgico em qualquer ambiente. A comorbidade também influencia a expectativa de vida global e é, portanto, uma consideração importante na discussão entre risco e benefício. Por exemplo, a expectativa de vida média para a população total de 75 anos de idade é de 10 anos. Naqueles com insuficiência cardíaca congestiva ou demência, a expectativa de vida cai para 4 e 2,5 anos, respectivamanete (Fig. 16-9).[15]

A prevalência de doenças em outros sistemas orgânicos que não aqueles para os quais o paciente idoso busca assistência cirúrgica aumenta nitidamente com a idade. Vários estudos documentaram o impacto de comorbidades no resultado.[4]

Como a própria doença cirúrgica, as manifestações de doenças comórbidas no idoso são frequentemente menos típicas do que nos pacientes mais jovens. Por exemplo, mais de 40% dos infartos do miocárdio em pacientes com mais de 75 a 84 anos são silenciosos ou não são reconhecidos, em oposição a menos de 20% em pacientes entre 45 e 54 anos de idade. Déficits cognitivo e nutricional ocorrem com frequência no idoso, mas 2/3 e 1/2, respectivamente, são supervalorizados a menos que uma avaliação específica seja realizada. Distúrbios da deglutição também não são incomuns, mas, com frequência, não são reconhecidos.

O objetivo da avaliação pré-operatória do paciente idoso é definir a extensão do declínio e identificar doenças coexistentes ou comorbidades. Fazer exames detalhados em busca de doença em cada órgão ou sistema não compensa o custo, não é prático nem necessário para a maioria dos pacientes. Uma boa história clínica e um exame físico detalhado vão dar as informações que permitirão direcionar o paciente a exames complementares, quando necessários. É importante, entretanto,

Figura 16-8 **A resposta normal à hiperglicemia é a célula β adaptar-se e secretar insulina suficiente para restaurar a euglicemia. No envelhecimento há uma redução na secreção de insulina e um provável aumento na resistência à insulina, que, quando combinada a doença comórbida, fatores genéticos e medicamentos, provoca a falência desse processo glicorregulador. (DTG, deterioração da tolerância à glicose.)** (Adaptada de Change AM, Halter JB: Aging and insulin secretion. Am J Physiol Endocrinol Metab 284:E7-12, 2003.)

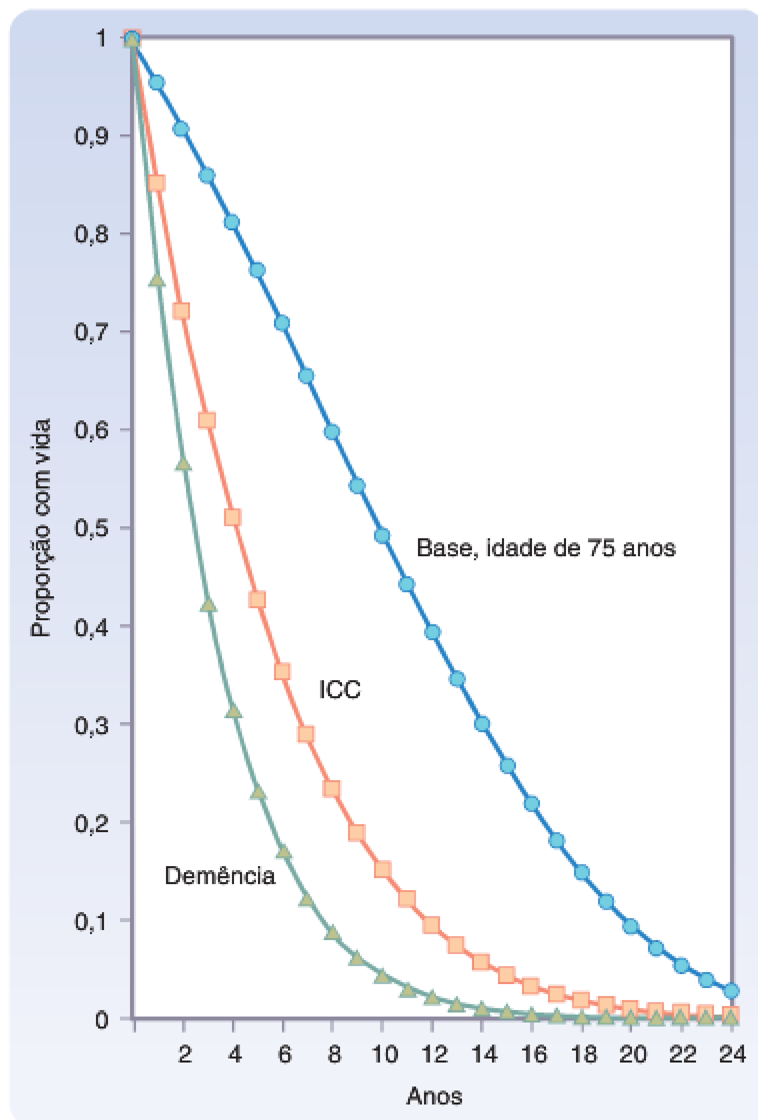


Figura 16-9 **Sobrevida aos 75 anos de idade, base (*círculos*) e com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (*quadrados*) ou demência (*triângulos*). A sobrevida mediana é de 10, 4 e 2,5 anos, respectivamente.** (Adaptada de Robinson B, Beghe C: Cancer screening the older patient. Clin Geriatr Med 13:97-118, 1997.)

associar a história e o exame físico a uma análise cuidadosa dos fatores de risco e sinais e sintomas das comorbidades mais comuns. A utilização de ferramentas simples para avaliação do estado funcional, cognitivo e nutricional vai aumentar, significativamente, a percepção do real risco operatório do paciente (Quadro 16-2). Quando a avaliação inicial identifica a doença ou os fatores de risco para a doença, pode haver necessidade de mais exames complementares.

Comorbidades

De todas as comorbidades, a doença cardiovascular é a mais prevalente, e os eventos cardiovasculares são a principal causa de complicações pré-operatórias graves e morte. Por esse motivo, o primeiro aspecto a ser considerado numa avaliação pré-operatória, em geral, é identificar os pacientes em risco para complicações cardíacas. A Força-Tarefa para Definição de Condutas Clínicas do American College of Cardiology (ACC) e da American Heart Association publicou em 1996, com atualização em 2002, um conjunto detalhado de condutas para avaliação cardíaca pré-operatória.[16] Tais diretrizes fornecem uma estratégia bayesiana para determinar os pacientes que precisarão de mais exames complementares, para definir o risco com mais precisão, ou de tratamento adicional para minimizar o risco. A estratificação é baseada em fatores relativos ao paciente e ao tipo de operação. Para pacientes idosos com doença cardíaca conhecida, pode ser necessário mais rigor na solicitação dos exames complementares. Para a maioria dos pacientes, uma avaliação da tolerância ao esforço e da capacidade funcional é um método preciso para prever se as reservas cardíaca e pulmonar estão adequadas (ver adiante).

Quadro 16-2 Instrumentos Simples para Avaliação Pré-operatória

Função

- Classificação da Americam Society of Anesthesiologists (ASA)
- Atividades da vida diária (AVD)
- Capacidade de exercício em equivalentes metabólicos (MET)

Cognição

- Lembrança de três palavras
- Miniexame do Estado Mental de Folstein, caso a lembrança de três palavras seja positiva

Nutrição

- Avaliação dos fatores de risco
- Avaliação subjetiva global
- Miniavaliação nutricional
- Albumina sérica

Apesar de o enfoque principal da avaliação pré-operatória ser a condição cardíaca, em pacientes idosos as complicações pulmonares são pelo menos tão comuns, senão mais do que as cardíacas. Os fatores de risco para complicações pulmonares são muito menos investigados do que as complicações cardíacas, apesar de muitos deles serem aplicáveis a ambas. Baixa capacidade de exercício e saúde geral deficiente predizem complicações pulmonares e cardíacas. Nutrição deficiente, doença pulmonar preexistente, tabagismo, obesidade e tipo de incisão também estão incluídos.[17] Embora bem menos estudadas, anormalidades da deglutição e cognitivas sutis são, da mesma forma, comuns no idoso e se associam à pneumonia por aspiração e a outros resultados negativos.

Numa revisão recente das estratégias para reduzir as complicações pulmonares pós-operatórias, apenas intervenções para expansão pulmonar, como a espirometria de incentivo, mostraram evidência de efetividade. O uso seletivo de descompressão nasogástrica (em vez do uso rotineiro) e bloqueio neuromuscular intraoperatório de curta ação (ao invés de longa ação) foi sustentado por clara evidência. Evidências que apoiaram a cessação do tabagismo, anestesia epidural e analgesia, abordagens aberta *versus* laparoscópica e suplementação nutricional foram insuficientes ou conflitivas.[18]

Estado Funcional

A avaliação do estado funcional por meio de diferentes métodos é um meio extremamente confiável para prever o resultado pós-operatório. Por décadas, a Classificação do Estado Físico da American Society of Anesthesiology (ASA) tem sido utilizada com sucesso para estratificar o risco operatório. Essa classificação simples ordena os pacientes conforme as limitações funcionais impostas por doenças coexistentes. Quando as curvas de mortalidade são comparadas à classificação da ASA quanto

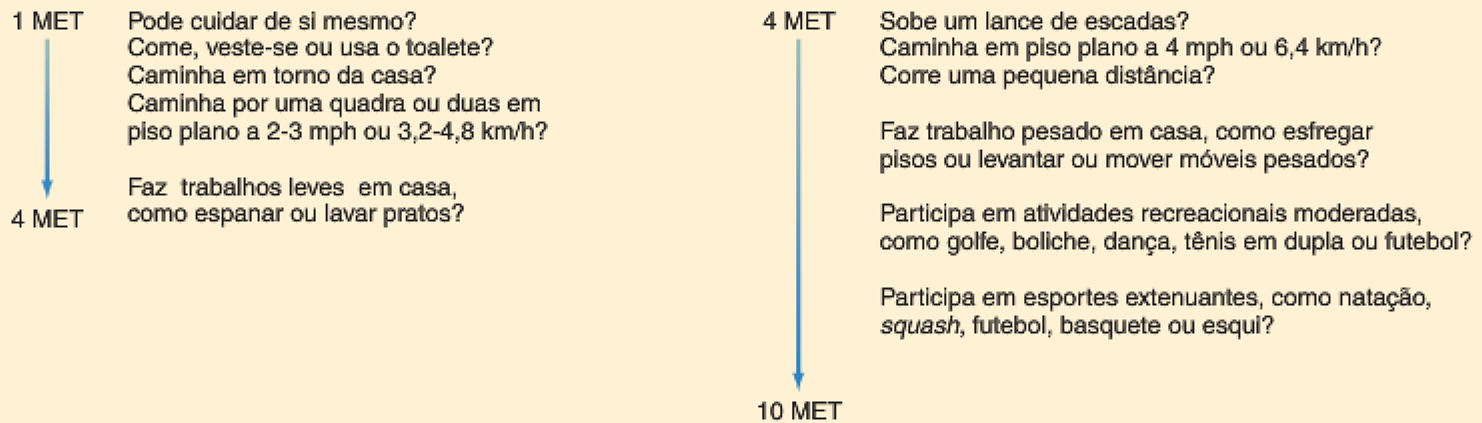


Figura 16-10 **Necessidades de energia estimadas para várias atividades. Com o aumento da atividade, o número de equivalentes metabólicos (MET) aumenta. A incapacidade de funcionar acima de 4 MET tem sido associada ao aumento de eventos cardíacos perioperatórios e risco em longo prazo.** (Reproduzido com permissão. *ACC/AHA 2002 Guideline Update on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery —Executive Summary*. ©2002, American Hearth Association, Inc.)

à idade, há pequenas diferenças entre pacientes jovens e velhos. Isso mostra que a mortalidade depende mais das doenças coexistentes do que da idade cronológica. Mostrou-se que a classificação ASA prevê, com precisão, a mortalidade pós-operatória mesmo em pacientes com mais de 80 anos. Num grande estudo multicêntrico do Department of Veterans Affairs, os pacientes cirúrgicos foram avaliados prospectivamente quanto ao risco operatório, criando-se então modelos ajustados para o risco, a fim de comparar a qualidade dos cuidados cirúrgicos de diferentes instituições. Das 68 variáveis estudadas, a classificação funcional da ASA foi o mais importante fator preditivo de morbidade pós-operatória e o segundo de maior predição para mortalidade.[19] Também há boa evidência para apoiar uma classificação da ASA de II ou maior e dependência funcional, entre outros fatores, como preditores de complicações pulmonares.

Outras medidas-padrão de capacidade funcional, como a capacidade de realizar atividades da vida diária (AVD) (p. ex., alimentação, continência, transferência, higiene íntima, vestir-se, tomar banho), foram também correlacionadas à morbimortalidade pós-operatória. A inatividade foi associada a uma maior incidência de todas as principais complicações cirúrgicas. A mortalidade pós-operatória em pacientes com limitações intensas foi quase 10 vezes maior do que em pacientes ativos. Déficits funcionais pré-operatórios também contribuem para a imobilidade pós-operatória, quando associadas a complicações tais como atelectasia e pneumonia, estase venosa e embolia pulmonar, e declínio funcional orgânico. O declínio funcional é uma importante entidade clínica que provoca um maior prejuízo funcional, apesar da melhora da doença aguda. Num estudo mais recente da recuperação funcional após operações abdominais abertas eletivas, melhor recuperação e pequeno intervalo para a recuperação das AVD e das atividades instrumentais da vida diária foram quase sempre preditos por um estado de desempenho físico pré-operatório melhor, conforme medido por três testes simples de força e mobilidade.[20]

De todos os métodos de avaliação da capacidade funcional em geral, a tolerância ao esforço é o preditor mais sensível de complicações cardíacas e pulmonares no pós-operatório de idosos. Em um estudo frequentemente mencionado, que comparou a tolerância ao esforço a várias outras técnicas de avaliação, Gerson e colaboradores demonstraram que a incapacidade de se elevar a frequência cardíaca a 99 batimentos/min ao se executarem 2 minutos de exercício em bicicleta na posição supina foi o mais sensível preditor de complicações cardíacas e pulmonares e morte.[21]

Nem todos os idosos, entretanto, precisam se submeter a um teste de esforço formal. As necessidades metabólicas para muitas atividades rotineiras já foram determinadas e quantificadas em equivalentes metabólicos (MET). Um MET é definido como 3,5 mL/kg/min e representa o consumo basal de oxigênio de um homem de 40 anos e 70 kg de peso em repouso. As necessidades estimadas de energia para diferentes atividades estão apresentadas na Figura 16-10. A incapacidade funcional acima de 4 METs foi associada a um aumento dos eventos cardíacos perioperatórios e a risco em longo prazo. Se forem feitas as perguntas apropriadas sobre o nível de atividade, a capacidade funcional poderá então ser determinada com precisão, sem a necessidade de exames adicionais.

Função Cognitiva

Embora muitas pessoas experimentem um envelhecimento saudável sem prejuízos significativos, vários declínicos sensoriais, cognitivos e funcionais podem ocorrer com a idade e ameaçar a independência. Nos casos de perda sensorial ou cognitiva extrema, como se observa com a demência vascular e com a de Alzheimer, a capacidade de realizar as AVD (p. ex., toalete, comer, tomar banho e aspectos muito básicos da mobilidade) pode ficar comprometida. Essas mudanças na função cognitiva associadas ao envelhecimento podem ter efeitos profundos na recuperação e no resultado pós-cirúrgicos. Além disso, a função biológica deficiente em geral se associa a baixo desempenho cognitivo. A importância da condição cognitiva pré-operatória como um fator de risco para resultados pós-operatórios negativos em pacientes idosos não é muito considerada. A avaliação cognitiva raramente faz parte da história pré-operatória e do exame físico, e não há condutas amplamente consagradas para esta avaliação em pacientes cirúrgicos. Os déficits cognitivos podem persistir por seis meses após a intervenção cirúrgica.

Mais importante, os déficits cognitivos pré-operatórios são um fator de risco importante de delírio no período pós-operatório (ver adiante). A avaliação da função cognitiva é essencial para o reconhecimento dos pacientes idosos sob risco. Existem vários métodos de avaliação da função cognitiva basal. O Folstein Mini Mental Status Evaluation (MMSE) tem sido tradicionalmente usado em consequência da facilidade de administração e confiabilidade. Estudos recentes sugerem que o Mini-Cog detecta deterioração cognitiva clinicamente significativa tão bem, senão melhor, que o MMSE em indivíduos idosos de todas as raças. É mais fácil de administrar a pacientes que não falam inglês e não mostram tendenciosidade com relação à instrução. O Mini-Cog combina o aprendizado de três palavras e rememoração (0 a 3 pontos: cada palavra lembrada corretamente = 1 ponto) com um esboço simples de horas (hora errada = 0 ponto; hora certa = 2 pontos) usado como distração antes da rememoração. Os possíveis escores totais do Mini-Cog variam de 0 a 5, com 0 a 2 sugerindo alta probabilidade de deterioração cognitiva, e 3 a 5 sugerindo baixa probabilidade.[22]

O delírio pós-operatório, um distúrbio agudo da cognição e atenção, está entre as complicações mais comuns e mais devastadoras observadas nos pacientes idosos. O delírio pós-operatório associa-se a alta morbidade e mortalidade, duração mais longa da permanência no hospital e uma taxa elevada de institucionalização após a alta. Sua incidência varia com o tipo de procedimento: até 5,1% após operação abdominal importante, 33% após reparo de aneurisma aórtico abdominal e 37% após operações para reparo de uma fratura de quadril.

A etiologia da excitação em pacientes hospitalizados é multifatorial (Fig. 16-11). A excitação pós-operatória pode ser manifestação de doença preexistente ainda não diagnosticada ou resultante de eventos per ou pós-operatórios. Os fatores de risco associados à excitação incluem idade, existência de déficit cognitivo pré-cirúrgico, má capacidade funcional, depressão, uso pré-operatório de droga psicotrópica, sintomas psicopatológicos, residência institucional e maior comorbidade.[23] O consumo de álcool, a gravidade da doença, má nutrição, hipoxia, distúrbios metabólicos, uso de cateteres urinários e uso de contenção física também foram identificados como fatores de risco. Diversas medicações, incluindo-se alguns antibióticos, analgésicos, anti-hipertensivos, β-bloqueadores e tranquilizantes, também precipitam um quadro de excitação. Fatores per e pós-operatórios também foram estudados. Nenhuma associação foi verificada entre a via anestésica (epidural *versus* geral) ou a ocorrência de complicações hemodinâmicas durante o ato operatório. Entretanto, a perda de sangue durante a operação, a necessidade de hemotransfusão e hematócrito pós-operatório menor que 30% estão associados a um risco significativamente aumentado de excitação no pós-operatório.[24] Alterações do ciclo sono-vigília após a operação também foram associadas à excitação.

É extremamente importante considerar que alterações do estado mental do paciente idoso cirúrgico são frequentemente os primeiros sinais de complicação pós-operatória. Assim, testes de avaliação do déficit cognitivo são componentes essenciais da rotina da avaliação pós-operatória. Se tiver sido feito um teste adequado de avaliação do estado mental no pré-operatório, a avaliação pós-operatória deve contemplar apenas pequenas observações sobre o comportamento do paciente em comparação com o basal.

ETIOLOGIA DO DELÍRIO	
D	emência
E	letrólitos
L	pulmões (*lungs*, em inglês), fígado, coração, rim, cérebro
I	nfecção
R	x
I	lesão (*injury*, no inglês), dor, estresse
U	ambiente desconhecido (*unfamiliar*, em inglês)
M	etabólico

Figura 16-11 **Etiologia da excitação. A etiologia da excitação é multifatorial. Não raro há vários fatores atuando simultaneamente, aumentando o risco do paciente.** (Adaptada de Inouye SK: Delirium in hospitalized elderly patients: Recognition, evaluation and management. Conn Med 57:309-312, 1993.)

Estado Nutricional

Os cirurgiões reconhecem o valor de um estado nutricional ideal para minimizar a mortalidade e a morbidade perioperatórias. No entanto, os pacientes idosos correm risco particular de má nutrição e, portanto, correm risco de eventos perioperatórios. É imperativo que os cirurgiões continuem avaliando o estado nutricional e tentem corrigir a má nutrição para obter resultados ideais. Embora essa possa ser uma tarefa difícil em qualquer paciente, a detecção e a correção da má nutrição no idoso são essenciais.

O impacto da má nutrição como fator de risco de mortalidade perioperatória e morbidade, como pneumonia e cicatrização deficiente da ferida, tem sido avaliado por longos anos. Diversos problemas psicossociais e comorbidades comuns aos idosos fazem com que eles apresentem risco elevado de déficit nutricional. Estima-se que 0% a 15% dos idosos residentes na comunidade sejam desnutridos, o que acontece com 35% a 65% dos idosos hospitalizados para tratamento de casos agudos e de 25% a 60% dos idosos institucionalizados.[25] Entre os fatores que levam a uma ingesta inadequada e má utilização de nutrientes nesta população estão a capacidade limitada de adquirir alimentos (p. ex., devido a restrições financeiras, pouca disponibilidade de alimentos, dificuldade de locomoção), a pouca vontade de comer (p. ex., situação de vida, condição mental, doença crônica), a dificuldade de comer e absorver alimentos (p. ex., má dentição, transtornos gastrointestinais crônicos, como refluxo gastroesofágico ou diarreia) e uso de medicações que interfiram com o apetite ou o metabolismo dos nutrientes (Quadro 16-3). No idoso frágil, múltiplos fatores contribuem para a desregulação neuroendócrina dos sinais que controlam o apetite e a saciedade e levam à *anorexia do envelhecimento*. Embora a anorexia do envelhecimento seja uma interação complexa de muitos eventos e sistemas inter-relacionados, o resultado é má nutrição crônica e perda de massa muscular.

Entretanto, é difícil a avaliação do estado nutricional nos idosos. Medições antropométricas padrão não consideram as alterações na composição e na estrutura corporal que acompanham o envelhecimento. A imunossenescência terá uma influência direta na capacidade nutricional do paciente. Além disso, ainda não foram bem estabelecidos critérios para a interpretação de marcadores bioquímicos nesse grupo etário. Existem marcadores complexos para avaliar a desnutrição, mas não são necessários na rotina cirúrgica. A avaliação subjetiva por meio da história clínica e do exame físico, em que os fatores de risco e a evidência de desnutrição são avaliados, tem-se mostrado tão eficaz quando as medições objetivas do estado nutricional (Quadro 16-2). A Avaliação Global Subjetiva (SGA, sigla do termo em inglês) é uma ferramenta relativamente simples e reprodutível para avaliar o estado nutricional a partir da história clínica e do exame físico. A pontuação da SGA é mais fortemente influenciada por perda de tecido subcutâneo, atrofia muscular e perda de peso. A Miniavaliação Nutricional (MNA,

Quadro 16-3 Achados Históricos Associados a Maior Risco de Déficit Nutricional

Perda de peso recente
Dieta restrita (variedade limitada)
Variedade limitada, alimentos evitados
Situação psicossocial
Depressão, déficit cognitivo, isolamento, dificuldades econômicas
Problemas com ingestão, mastigação, deglutição
Operação anterior
Excreção aumentada por transtornos gastrointestinais, como má absorção e diarreia
Doença sistêmica interferindo com o apetite ou a ingestão (doença crônica pulmonar, cardíaca e renal, angina abdominal, câncer)
Ingesta excessiva de álcool
Medicações que interfiram com o apetite e/ou o metabolismo dos nutrientes

Reimpresso com autorização de Rosenberg IH: Nutrition and aging. In Hazzard WR, Bierman EL, Blass JP, et al. (eds): Principles of Geriatric Medicine and Gerontology, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 1994.

sigla do termo em inglês), que considera 18 fatores, entre os quais índice de massa corporal, histórico do peso corporal, cognição, mobilidade, história nutricional e autoavaliação, dentre outros, também é um método confiável de avaliação do estado nutricional. Demonstrou-se que o estado nutricional, determinado tanto pela SGA quanto pela MNA, é um preditor de mortalidade em pacientes geriátricos hospitalizados por problemas clínicos.[26]

A albumina sérica já foi reconhecida como um importante previsor de resultados, tanto da mortalidade quanto da morbidade perioperatória, nos pacientes cirúrgicos. Evidências recentes mostraram que baixos níveis de albumina sérica em pacientes idosos estão correlacionados a um maior tempo de internação, maiores taxas de reinternações, baixa do estado geral e aumento da mortalidade por todas as causas. No estudo NSQIP do Veterans Affairs, mencionado anteriormente,[19] a baixa de albumina sérica foi o mais importante fator preditivo de mortalidade. Isso indica que a albumina sérica baixa é um importante marcador de resultados, apesar de ser diretamente relacionada com um mau estado nutricional ou com alguma doença crônica mais séria ainda não diagnosticada. Em um estudo com pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de câncer gastrointestinal, a albumina sérica baixa foi um forte previsor independente de complicações pós-operatórias.[27]

Embora não existam dados bons provenientes de ensaios randomizados sobre restauração nutricional pré-operatória, a melhora da má nutrição com proteína ou suplementação que aumente a imunidade pode beneficiar o resultado em alguns grupos de pacientes idosos.

CONSIDERAÇÕES ESPECÍFICAS

Cirurgia Endócrina

Câncer de Mama

Epidemiologia

Em países ocidentais, a incidência de câncer de mama aumenta com a idade. O câncer de mama é o câncer mais comum em mulheres e a segunda causa de morte por câncer em mulheres. Nos Estados Unidos, o risco de câncer de mama em mulheres com menos de 40 anos é de 1 em 229; em mulheres com 40 a 59 anos, de 1 em 24; e em mulheres com 60 a 79 anos, de 1 em 13. A mortalidade do câncer de mama também se eleva com a idade. Na realidade, a maioria das mortes por câncer de mama ocorre em mulheres com mais de 65 anos. Espera-se que, como a expectativa de vida continua a melhorar nos países ocidentais, tanto a proporção como o número absoluto de mulheres idosas com câncer de mama se elevem dramaticamente.

Características Clínicas e Rastreamento

Os achados clínicos de câncer de mama são semelhantes tanto na população idosa quanto na mais jovem. Uma massa indolor é o sintoma mais comum. Nas idosas, uma nova massa de mama mais provavelmente representa um processo maligno. Dor na mama, espessamento da pele, tumefação da mama, ou secreção ou retração do mamilo precisam ser pesquisados atentamente com biopsia. A mama torna-se menos densa com o envelhecimento, o que torna o exame clínico mais fácil em mulheres idosas. Essa diferença também se traduz em um valor preditivo positivo melhorado de uma mamografia anormal em mulheres com mais de 65 anos. A American Cancer Society recomenda o autoexame mensal da mama, exame clínico anual da mama e mamografia anual a partir de 40 anos de idade, sem limite superior de idade enquanto a mulher mantiver boa saúde. Se a expectativa de vida da mulher for estimada em menos de 3 a 5 anos, se existirem limitações funcionais graves, ou se a mulher tiver múltiplas condições comórbidas capazes de prejudicar a sobrevivência, a descontinuação do rastreamento será apropriada. A American Geriatrics Society recomenda mamografia anual ou pelo menos bienal para mulheres de 75 anos. Além dessa idade, a mamografia é realizada bienalmente ou, pelo menos, a cada três anos, se a expectativa de vida for maior do que quatro anos.[28]

Patologia e Panorama do Tratamento

Em geral, o câncer de mama em pacientes idosas tende a associar-se a fatores prognósticos patológicos mais favoráveis. Os tumores na mulher idosa têm expressão mais frequente de receptores de hormônio, taxas baixas de proliferação de célula tumoral, frequência mais alta de diploidia e baixa expressão do receptor do fator do crescimento epidérmico e de HER-2 (c-erb-B2).[29] Apesar da presença desses marcadores tumorais mais favoráveis, estádio por estádio, a sobrevida em mulheres idosas com câncer de mama é semelhante à observada em mulheres mais jovens. Na realidade, as mulheres com 70 anos e mais velhas podem ter taxas de sobrevida distante sem doença mais baixas em 10 anos do que mulheres com 40 a 70 anos.

As mulheres idosas com frequência são subtratadas se comparadas às mulheres mais jovens, em parte como consequência da crença de que seus tumores são mais indolentes. As mulheres idosas têm menos probabilidade de serem submetidas a operação definitiva, radioterapia pós-lumpectomia, terapia hormonal adjuvante e quimioterapia adjuvante.[30]

Os ensaios sobre câncer de mama nos EUA revelam um arrolamento desproporcionalmente baixo de mulheres idosas. As mulheres com 65 anos e mais velhas têm menos probabilidade que as mulheres mais jovens de participar de ensaios sobre câncer de mama. Portanto, a maior parte das recomendações para tratamento de mulheres idosas com câncer de mama deriva de estudos conduzidos em mulheres com menos de 70 anos. Ao contrário do tratamento de mulheres mais jovens com câncer de mama, um conceito central na tomada de decisão nas pacientes idosas é o da expectativa de vida. Predições acuradas e conhecimento sobre a expectativa de vida são importantes nas decisões relativas ao rastreamento de populações idosas com

mamografia, tratamento da lesão primária e uso de terapia sistêmica adjuvante. As opções de tratamento atualmente disponíveis em geral implicam riscos em curto prazo e toxicidades nas mulheres idosas que não são mitigados pelos ganhos de sobrevida em longo prazo.

Cirurgia

Recomenda-se a ressecação cirúrgica do tumor primário a todas as pacientes idosas, a menos que não sejam fortes candidatas cirúrgicas, e a terapia para conservação da mama é recomendada quando possível. Apesar da evidência de que a idade não é uma contraindicação à operação conservadora da mama, as mulheres mais velhas têm, historicamente, apresentado taxas mais baixas de operação de câncer conservadora da mama do que as mulheres mais jovens. O tamoxifeno isoladamente é uma opção de tratamento razoável para as mulheres com câncer de mama em estádio inicial que não são candidatas cirúrgicas. Embora o tamoxifeno seja menos efetivo que a intervenção cirúrgica na obtenção de controle local durável, não tem efeito na sobrevida global para mulheres cuja expectativa de vida seja limitada. Recentemente, os inibidores da aromatase têm sido usados nesse cenário e podem ser superiores ao tamoxifeno.

O papel da dissecção de linfonodo axilar (DLNA) no tratamento de mulheres com câncer de mama tem evoluído nos últimos 10 a 15 anos. Embora a DLNA reduza a recidiva axilar em mulheres mais jovens, não está clara sua efetividade em mulheres mais velhas. As mulheres idosas têm maior incidência de efeitos colaterais significativos consequentes a DLNA, inclusive linfedema, função de extremidade reduzida e qualidade de vida deteriorada. Portanto, a DLNA é recomendada para mulheres idosas com negatividade clínica para nódulo apenas se os resultados vierem a afetar a escolha da quimioterapia adjuvante. A biopsia do linfonodo sentinela é quase tão acurada quanto a DLNA formal e reduz o linfedema e a dor, quando comparada à DLNA. Nas mulheres mais velhas com positividade clínica ou patológica para linfonodos axilares que são candidatas a intervenção cirúrgica, a DLNA ainda é o procedimento preferido.

Radioterapia

Para mulheres com 70 anos ou mais que têm câncer de mama inicial positivo para o receptor de estrogênio, a adição de radioterapia adjuvante ao tamoxifeno não reduz, de maneira significativa, a taxa de mastectomia para recidiva local, aumenta a taxa de sobrevida, ou aumenta a taxa de liberdade das metástases distantes. Portanto, o tamoxifeno isoladamente é uma escolha razoável de tratamento adjuvante em tais mulheres. Para as mulheres mais velhas com tumores pequenos com negatividade para nódulos, a decisão de incluir irradiação da mama após lumpectomia é tomada na base de caso a caso após discussão cuidadosa do risco de recidiva locorregional e dos efeitos colaterais da radioterapia. Por outro lado, a irradiação parcial da mama com braquiterapia intersticial multicateter, braquiterapia com cateter balão, radioterapia com feixe externo de conformação tridimensional e radioterapia intraoperatória pode ser uma opção em pacientes idosas selecionadas. Às idosas tratadas com mastectomia é oferecida irradiação da parede torácica se tiverem tumores com mais de 5 cm ou mais de quatro linfonodos axilares envolvidos.

Quimioterapia

O tamoxifeno e os inibidores da aromatase, como anastrozol, melhoram a sobrevida geral, reduzem a recidiva local e diminuem o risco de câncer da mama contralateral em mulheres idosas com tumores sensíveis a hormônio. Tanto o tamoxifeno quanto o anastrozol têm efeitos colaterais que podem reduzir sua tolerância. O tamoxifeno associa-se à trombose venosa profunda, a êmbolos pulmonares, eventos cerebrovasculares, carcinoma endometrial, secreção e sangramento vaginal e calores. Existem consideravelmente mais queixas musculoesqueléticas, inclusive artralgias e fraturas, com o anastrozol. O valor agregado da quimioterapia em idosas que recebem terapia endócrina é bastante influenciado pela comorbidade e pela expectativa de vida. Têm sido desenvolvidos modelos para avaliar os benefícios da quimioterapia em idosas com tumor positivo para receptor hormonal. Esses modelos demonstram que é necessário um alto risco de recidiva para atingir um pequeno benefício de sobrevida com a quimioterapia adjuvante. Por exemplo, para reduzir o risco de mortalidade em 10 anos em cerca de 1% com quimioterapia, o risco de recidiva em 10 anos precisa ser de pelo menos 25% para a mulher de 75 anos. Esses dados sugerem que a quimioterapia para a idosa com câncer de mama positivo para receptor hormonal é oferecida apenas a pacientes com positividade para nódulo que gozem de saúde razoável, e estejam sob alto risco de recidiva e tenham expectativa de vida de mais de 5 anos. Idosas com negatividade para nódulo têm pouca probabilidade de se beneficiar com a quimioterapia, a menos que tenham tumores grandes positivos para receptor hormonal com características patológicas adversas ou tumores acima de 2 cm. Uma ferramenta baseada na Internet, que associa idade, estado de saúde e as características do tumor, está disponível para determinar o potencial benefício da quimioterapia adjuvante para pacientes com câncer de mama.[31]

Tireoidismo

O hipotireoidismo ocorre em 10% das mulheres e em 2% dos homens com mais de 60 anos, e o hipertireoidismo ocorre em 0,5 a 6% das pessoas com mais de 55 anos de idade. O hipotireoidismo é causado por doença autoimune, radioablação ou operação prévia e drogas que interferem na síntese do hormônio tireóideo, como a amiodarona.[32] O hipertireoidismo, em geral, tem como causa bócio multinodular tóxico, com a doença de Graves sendo menos comum do que é em pessoas mais jovens.[33] O tratamento clínico do hipotireoidismo, em idosos é semelhante ao realizado em jovens. O tratamento cirúrgico do hipertireoidismo pode ser necessário para bócios grandes que comprimem a traqueia. É importante lembrar que, como ocorre com outros distúrbios de muitos outros sistemas orgânicos, os sintomas do hipotireoidismo e do hipertireoidismo, nesse grupo etário, são facilmente negligenciados ou atribuídos a outras causas. A falha em reconhecer sua presença pode resultar em problemas sérios no período perioperatório.

A incidência de nódulos tireoidianos aumenta ao longo da vida, seja a detecção pelo exame físico, ultrassonografia ou necropsia, embora o exame físico seja menos sensível em consequência de fibrose dos tecidos moles do pescoço e da glândula. A incidência de nódulos em séries de necropsia é de 50%. Os nódulos tireoidianos são quatro vezes mais comuns em mulheres, mas o risco de câncer em um nódulo é mais alto em homens. A maioria dos nódulos é isolada ao ser detectada. Os nódulos tireoidianos se modificam lentamente em curto prazo. Estudos prospectivos mostraram, entretanto, que até um quarto dos nódulos coloidais podem se reduzir ao longo de dois ou três anos, chegando mesmo a desaparecer.

Após exposição à radiação ionizante, a incidência de novos nódulos aumenta 2% ao ano, atingindo o pico em 15 a 25 anos. O maior risco ocorre em pacientes com menos de 20 anos de idade, não em idosos. Como o tratamento com radiação em casos benignos – como amigdalite, hemangiomas, aumento do timo e linfadenopatia – não tem sido empregado já há muitos anos, a maioria dos pacientes que apresentam esta história faz parte da população de idosos. O efeito da doença tireoidiana induzida por radiação de bombas atômicas ou descargas aci-

dentais de usinas nucleares está sendo estudado. Dados iniciais sugerem um padrão semelhante.

O câncer de tireoide bem diferenciado é dividido nos subtipos papilar e folicular. O câncer da tireoide do tipo papilar esporádico apresenta distribuição em forma de sino quanto à idade ao aparecimento, com tendência decrescente em pacientes com mais de 60 anos. A idade é um fator prognóstico negativo para a sobrevida e outras variáveis. Pacientes com mais de 60 anos apresentam risco aumentado de recidiva local, e pacientes com menos de 20 e mais de 60 anos apresentam maior risco que os outros de desenvolver metástase a distância. Resultados semelhantes também foram observados no câncer folicular. A maior idade do paciente está correlacionada a um risco 2,2 vezes maior de morte em 20 anos. Como a idade é um fator prognóstico significativo, a maioria dos sistemas de classificação do câncer de tireoide diferenciado, inclusive a classificação AMES (idade, metástates distantes, extensão, tamanho), tem a idade como componente.

Doença da Paratireoide

A incidência de hiperparatireoidismo assintomático aumenta com a idade, e ele acomete aproximadamente 2% das pessoas idosas, com preponderância feminina de 3:1 (1 em 1.000 mulheres pós-menopausa). A doença caracteriza-se por cálcio sérico elevado, em geral com 1 mg do normal, na presença de hormônio paratireóideo (PTH) elevado para níveis 1,5 a 2,0 vezes o normal. A maioria dos casos em idosos é de adenomas solitários.

Até a década de 1970 a doença, com frequência, era sintomática com nefrolitíase (cálculos), doença esquelética patente (ossos) e queixas neuropsiquiátricas (gemidos físicos). Com o advento do exame de cálcio rotineiro como parte da análise química automatizada, esse padrão mudou e agora 80% dos casos são assintomáticos. No entanto, uma história cuidadosa em geral revelará a presença de sintomas psicológicos e emocionais menos óbvios. Outros sintomas sutis em idosos incluem perda de memória, alterações da personalidade, incapacidade de concentração, fadiga ao exercício e dor nas costas. Vários estudos têm mostrado que apenas 5% a 8% dos pacientes são verdadeiramente assintomáticos.

Em resposta à controvérsia quanto ao tratamento do hiperparatireoidismo assintomático, a conferência de consenso do *National Institutes of Health (NIH)*, dos Estados Unidos, realizada em 1990, ofereceu os parâmetros para assistência. Os participantes concordaram que pacientes realmente assintomáticos com níveis de cálcio sérico discretamente elevados, sem história pregressa de hipercalcemia com risco de vida e estado renal, ósseo e mental normais podem ser observados com segurança sem necessidade de serem operados. Pacientes com *clearance* de creatinina 30% menor do que o de controles pareados por idade, calciúria de 24 horas maior que 400 mg e massa óssea reduzida em mais de dois desvios padrão, comparativamente com controles pareados por idade e raça, devem ser operados.

Outras indicações cirúrgicas são hiperparatireoidismo primário em pacientes com menos de 50 anos e hiperparatireoidismo em pacientes de difícil seguimento ou que apresentem doenças concomitantes que compliquem a condução do caso. Em um trabalho mais recente do NIH em 2002, um painel reconsiderou a terapia para o hiperparatireoidismo primário assintomático. O limiar para paratireoidectomia foi reduzido para incluir pacientes com um nível de cálcio sérico de mais de 1 mg/dL acima dos limites superiores do normal. Esta definição ainda não esclarece se a fraqueza e depressão indicam doença sintomática, embora cerca de 40% dos pacientes com hiperparatireoidismo tenham uma ou ambas as queixas. Nenhum tratamento clínico do hiperparatireoidismo está disponível, de modo que não existem meios de predizer quando ou se vão se desenvolver complicações graves da doença, como nefrocalcinose ou doença óssea. Como o risco de morbidade e mortalidade associadas à cirurgia é baixo, mesmo em pacientes idosos, a paratireoidectomia ainda é o tratamento preferido, a menos que outras condições comórbidas impeçam a operação.

A operação de paratireoide minimamente invasiva ganhou aceitação com a adoção da cirurgia direcionada por sestamibe, análise intraoperatória do paratormônio e videoscopia. Num centro, as taxas de cura em pacientes com mais de 70 anos de idade se elevaram de 84% na era pré-minimamente invasiva (antes de 2001) para 98% após a introdução de uma cirurgia radioguiada minimamente invasiva sob anestesia geral.[34]

Cirurgia Gastrointestinal

Esôfago

O esôfago passa por alterações características com o envelhecimento. Há uma redução progressiva na amplitude das ondas peristálticas primárias após a deglutição, com octogenários apresentando apenas 50% da amplitude de controles mais jovens, e nonagenários, 20%. Apesar de a pressão de repouso do esfíncter esofagiano inferior ser normal e relaxar adequadamente após a deglutição, o esfíncter não consegue contrair-se de volta ao estado inicial, resultando num tônus reduzido por mais tempo.

Há, também, maior incidência de hérnia de hiato por deslizamento com a idade, provavelmente causada por relaxamento da musculatura da junção gastroesofágica. Essas condições, associadas ao retardo do esvaziamento gástrico em pacientes idosos, predispõem ao refluxo gastroesofágico. Embora não esteja claro se a incidência e a prevalência de refluxo gastroesofágico é mais alta nas pessoas idosas, a idade parece ser um fator de risco para as formas mais graves da doença. Em um estudo italiano de pacientes de 18 a 101 anos de idade, os sintomas clássicos de pirose, dor e indigestão reduziram com a idade, enquanto sintomas inespecíficos de disfagia, anorexia, anemia, perda de peso e vômito aumentaram.[35] O grau de esofagite também aumentou, com uma percentagem maior de pacientes idosos tendo grau III a IV da doença. Idade, sexo masculino e tamanho da hérnia correlacionaram-se com a gravidade da esofagite, enquanto o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINE), infecção por *Helicobacter pylori* e a presença de hérnia não se correlacionaram.

Como consequência do padrão atípico de sintomas ou da relutância dos generalistas em encaminhar os pacientes idosos para cirurgia, ou em consequência de ambos, a duração dos sintomas antes do encaminhamento dos pacientes com mais de 60 anos é de mais de 14 anos, ao contrário dos quatro anos nos pacientes mais jovens. Portanto, o paciente idoso se submete a cirurgia mais frequentemente com uma complicação como sangramento, estreitamento, aspiração ou esôfago de Barrett. O recente sucesso da fundoplicatura de Nissen laparoscópica para correção de refluxo gastroesofágico em pacientes idosos proporciona uma alternativa viável aos medicamentos por toda a vida, que também podem ser menos efetivos nos pacientes idosos. Uma taxa de 90% dos pacientes idosos relata alívio dos sintomas, particularmente vômito e aspiração, após o procedimento de Nissen.

As hérnias paraesofágicas também aumentam com o avanço da idade e podem atingir um tamanho enorme sem sintomas (Fig. 16-12). Antigamente, o medo de volvo gástrico com subsequente estrangulamento obrigava o reparo imediato das hérnias paraesofágicas, mesmo na ausência de sintomas. Evidências recentes apoiam a espera, em vez da operação imediata para hérnias assintomáticas, com uma probabilidade anual de 1,1% de que venham a exigir uma operação de emergência.

A dismotilidade do cricofaríngeo (esfíncter superior do esôfago) com o envelhecimento pode dar origem ao divertículo de Zenker. A falha do cricofaríngeo em relaxar resulta em her-

Figura 16-12 Radiografia simples preliminar de TC mostrando uma hérnia paraesofágica gigante com o estômago inteiro no tórax, rodada em uma direção organoaxial.

niação da mucosa entre ele e o tirofaríngeo acima. A miotomia cricofaríngea para aliviar a disfunção motora subjacente é o tratamento preferido. Para bolsas grandes, muitos, mas não todos, os cirurgiões combinam miotomia com ressecção com grampeamento do divertículo. As abordagens endoscópicas também têm sido utilizadas com excelentes resultados.

Ressecar o câncer esofagiano é uma questão complicada, por causa de sua baixa taxa de cura e alta morbimortalidade operatória. A maioria dos estudos não mostra diferença na morbidade decorrente da idade, mas alguns mostraram aumento das taxas de complicação e morte. As taxas de sobrevida em cinco anos para ressecções de caráter curativo são de 14% a 25%, semelhantes às observadas em pacientes mais jovens.

Estômago

Com o envelhecimento, ocorre uma progressiva migração cefálica da junção da região autofúndica. Estudos mostraram que entre 25% e 80% dos idosos apresentam acloridria de jejum. Isso se deve à perda progressiva de células parietais e redução das concentrações antral e sérica de gastrina. A acloridria resulta em um desarranjo na absorção de folato, ferro e vitamina B_{12}.

A incidência de úlcera péptica aumenta com a idade. Chega a 80% a taxa de morte relacionada à úlcera péptica em pacientes de mais de 65 anos. Outros fatores que aumentam o risco de úlcera péptica em idosos são o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINE) e a infecção por *Helicobacter pylori*. Os AINE são conhecidos como causadores de úlcera péptica por meio da inibição da formação de prostaglandinas, componentes essenciais da barreira formada pela mucosa gástrica. Nos últimos anos, tem aumentado acentuadamente o uso de AINE, especialmente em idosos. O uso de AINE aumenta o risco do surgimento de úlcera péptica em idosos, comparativamente com pacientes mais jovens. Apesar de um declínio geral na úlcera péptica, a incidência de sangramento da úlcera duodenal e gástrica não mudou entre 1989/1990 e 1999/2000, provavelmente em consequência do maior uso de AINE nos pacientes idosos. Também serve de importante indicador prognóstico: a taxa de mortalidade por úlcera péptica em pacientes idosos que usam AINE é duas vezes maior do que em pacientes que não utilizam essa classe de droga. Da mesma forma, 80% de todas as mortes relacionadas à úlcera ocorreram em pacientes em uso de AINE. Apesar desse fato, os AINE são frequentemente prescritos a pacientes mais idosos, mesmo àqueles com problemas gastrointestinais prévios.

Acredita-se que infecções por *H. pylori* ocorram a uma taxa de 1% ao ano, mostrando que um percentual substancial de idosos apresenta esta bactéria. Há quem tenha postulado que uma população de pacientes tenha sido infectada na infância, há muitos anos, no início do século XX, e agora, com a idade, apresentam complicações da infecção. O rastreamento e o tratamento do *H. pylori* aumentaram significativamente nos últimos anos, ao passo que a conscientização quanto ao uso de AINE como agente terapêutico não. Contudo, um estudo mostrou que o tratamento do *H. pylori* não reduziu o risco de reinternações ou morte em um ano a partir da primeira internação, ao passo que o aconselhamento sobre o uso de AINE propiciou a redução de ambos.[37]

Pacientes idosos costumam se apresentar para correção cirúrgica da úlcera péptica mais tardiamente, com a doença numa fase já mais avançada. Isso se traduz em um aumento estatisticamente significativo na mortalidade operatória de pacientes idosos operados para úlcera péptica complicada. Verificou-se que a idade, isoladamente, não é um preditor independente do risco cirúrgico. Análises multivariadas revelam que existem três fatores de risco para mortalidade operatória de úlcera perfurada: presença de doença concomitante, choque pré-operatório e perfuração há mais de 48 horas. Idade, quantidade de resíduos peritoneais e duração da história de úlcera não representaram riscos significativos. Contudo, em um estudo semelhante com pacientes portadores de úlcera duodenal hemorrágica, a análise de regressão logística multivariada revelou que a idade era um fator menor na determinação do resultado.

A incidência de câncer gástrico aumenta progressivamente com a idade, particularmente entre 50 e 70 anos de idade no momento do diagnóstico. Casos em pacientes com menos de 30 anos são muito raros. Entre os riscos, estão a dieta (picles, peixes salgados, nitratos e nitritos), tipo de ocupação (trabalho com metal, amianto e borracha) e geografia (Ásia contra hemisfério ocidental). Gastrite atrófica crônica, operação gástrica prévia, infecção crônica por *H. pylori*, mais frequentemente encontradas em pacientes idosos, estão associadas a maior risco de câncer gástrico. A gastrite atrófica crônica e a infecção por *H. pylori* são também fatores de risco para linfoma gástrico e seu precursor, tecido linfoide associado à mucosa. Tais quadros habitualmente se apresentam na sexta década de vida dos indivíduos. A apresentação do câncer gástrico está mudando em indivíduos idosos, vindo a exigir operações mais agressivas. Pacientes idosos apresentam predomínio de tumores do tipo intestinal, e não do tipo difuso, mais agressivos. Há também uma progressão da localização do tumor para áreas mais proximais do estômago. Como resultado, a gastrectomia com objetivo de cura é hoje necessária em 13% a 34% dos casos. Não há diferenças na possibilidade de ressecção ou na taxa de linfonodos positivos encontrados na operação entre pacientes jovens e velhos.

Fígado

Tumores do fígado têm probabilidade 20 vezes maior de serem metastáticos do que primários. Tumores metastáticos de tumores

primários do trato gastrointestinal são o tipo mais comum encaminhado para ressecção. Pacientes com câncer de cólon apresentam 35% de risco de desenvolver recidiva hepática, e apenas 10% a 20% dos casos diagnosticados são passíveis de ressecção. Os pacientes submetidos à ressecção hepática apresentam uma sobrevida em cinco anos de 30%, comparativamente a 0% se o paciente não for operado.

Nos últimos 20 anos, a mortalidade associada à ressecção do fígado em pacientes com mais de 65 anos de idade diminuiu. Hoje, as taxas em pacientes jovens e idosos são comparáveis.[38] Os resultados são tão semelhantes que só a idade não é, necessariamente, uma contraindicação à ressecção simultânea do tumor colorretal e das metástases para o fígado.

Além da ressecção cirúrgica, o tratamento do câncer hepático inclui embolização radiológica, crioterapia e ablação por radiofrequência, que pode ser realizada cirurgicamente ou por via transcutânea.

Doença do Trato Biliar

A doença do trato biliar é a causa mais comum de abdome agudo, e responde por aproximadamente um terço de todas as operações abdominais em idosos. Em quase todas as populações a prevalência de cálculos biliares aumenta com o envelhecimento, apesar da magnitude de tal aumento variar conforme a população. Aos 65 anos, 90% das mulheres da tribo indígena Pima apresentam cálculos biliares, comparativamente com 23% das funcionárias públicas de Roma, na Itália.

Nos Estados Unidos, cerca de 75% dos cálculos são compostos principalmente por colesterol, embora com o envelhecimento haja aumento na incidência de cálculos pigmentares.

Um estudo dos veteranos norte-americanos (90% homens) demonstrou que 63% dos cálculos encontrados em pacientes com menos de 50 anos de idade eram, predominantemente, colesterol, enquanto 59% dos cálculos em pacientes com mais de 70 anos de idade eram predominantemente pigmento. Foram encontradas bactérias em 69% dos cálculos de pigmento e apenas em 9% dos cálculos de colesterol puro. A bactéria biliar também aumentou com a idade, de 31% em pacientes com menos de 50 anos de idade para 65% naqueles com mais de 70 anos de idade. A presença de bactéria biliar correlacionou-se com a gravidade da doença, com 46% dos pacientes com bactéria tendo doença grave. Portanto, não surpreende que uma incidência mais alta de doença complicada (colecistite aguda, coledocolitíase/colangite e pancreatite biliar) tenha sido relatada no momento da colecistectomia em septuagenários (40%) e octogenários (55%).[39]

Acredita-se que o maior desenvolvimento de cálculos biliares em idosos seja resultado tanto de alterações na composição da bile quanto da menor motilidade biliar. Mudanças na composição da bile com o envelhecimento incluem aumento da atividade da HMG-CoA (a enzima que limita a taxa de síntese do colesterol) e redução na atividade da 7α-hidroxilase (a enzima que limita a taxa de síntese dos sais biliares do colesterol). Isso resulta na supersaturação da bile com colesterol e numa redução do grupo de sais biliares primários. Também aumenta a proporção de sais biliares secundários para primários. Postula-se que esses sais biliares secundários promovem a formação de cálculos de colesterol ao aumentar a síntese do colesterol, aumentam o conteúdo proteico da bile, reduzem o tempo de nucleação e aumentam a produção de fosfolipídios específicos que se acredita afetar a produção de mucina. Também foi sugerido que o aumento dos sais biliares secundários em idosos pode promover uma reciclagem da bilirrubina, que, por sua vez, provoca supersaturação da bilirrubina não conjugada, necessária à formação de cálculos pigmentares.

Acredita-se que alterações na motilidade da vesícula e do colédoco sejam fundamentais ao desenvolvimento de cálculos de colesterol e cálculos pigmentares marrons, respectivamente. O papel da motilidade na formação de cálculos de pigmentos negros, entretanto, não é tão claro. A motilidade biliar consiste numa interação complexa de fatores hormonais e neurais; entretanto, o principal estímulo ao esvaziamento da vesícula é a colecistocinina (CCK). Verificou-se em modelos animais que a sensibilidade da parede da vesícula à CCK se reduz com o envelhecimento. Em seres humanos, a sensibilidade da vesícula à CCK também é reduzida. Entretanto, há um aumento compensatório na produção de CCK em resposta a um estímulo que provoca a contração normal da vesícula. Contudo, não foi determinado o significado desta observação quanto à formação de cálculos biliares.

As indicações para tratamento em pacientes idosos são as mesmas dos pacientes mais jovens, embora complicações da doença sejam mais comuns com a idade avançada. A maior taxa de doença complicada observada em pacientes idososo pode ser atribuível à maior gravidade da doença ou à maior prevalência de doença comórbida (ou ambas). Entretanto, é mais provável dever-se a uma combinação de fatores, inclusive demora no diagnóstico e no tratamento causada pela *ausência* frequente de sintomas típicos do trato biliar. A cólica biliar, ou dor episódica do quadrante superior direito irradiando-se às costas, precede o desenvolvimento de uma complicação apenas na metade dos pacientes tanto idosos quanto jovens. Mesmo na presença de colecistite aguda, um quarto dos pacientes idosos pode ter sensibilidade abdominal, um terço nenhuma elevação de temperatura ou na contagem de leucócitos, e metade nenhum sinal peritoneal no quadrante superior direito. Infelizmente, a mortalidade no quadro emergencial é pelo menos três vezes aquela de um quadro eletivo. Até que outros preditores de complicações, além de sintomas, sejam identificados, será difícil melhorar o resultado da doença do trato biliar em idosos. É essencial maior atenção às manifestações atípicas da doença relacionada com cálculo nesse grupo etário.

O tratamento da colecistite aguda no idoso é um pouco controvertido. Enquanto alguns autores apoiam a colecistectomia laparoscópica precoce, outros defendem a drenagem percutânea, seguida por colecistectomia laparoscópica retardada. Nos pacientes com mais de 80 anos, as taxas de conversão e complicações da colecistectomia laparoscópica são mais altas do que em pacientes com 65 a 79 anos de idade, mesmo no quadro eletivo.

A presença de cálculos biliares no colédoco aumenta a probabilidade de complicações pós-operatórias e morte. Na era pré-laparoscópica, cálculos do colédoco eram abordados quando da colecistectomia. Apesar de a laparotomia exploradora ser extremamente bem-sucedida para extrair todos os cálculos dos ductos biliares, ela estava associada ao aumento significativo da morbimortalidade operatória, comparativamente à colecistectomia isolada. Hoje, a maioria dos médicos concorda em que se houver suspeita de cálculos dos ductos biliares, seja por um ducto dilatado à ultrassonografia ou níveis anormais de marcadores hepáticos ou pancreáticos, deve-se tentar a esfincterotomia pré-operatória e a extração por meio da colangiopancreatografia retrógrada por via endoscópica (CPRE). Relata-se 90% de sucesso na drenagem do ducto biliar com essa abordagem. A recidiva dos cálculos biliares após esfincterotomia, entretanto, mesmo com colecistectomia antecedente ou subsequente, é mais alta nos pacientes idosos que nos mais jovens (20 *versus* 4%).[40] Os fatores de risco de recidiva incluem colédoco dilatado, divertículo duodenal, angulação do colédoco e colecistectomia prévia.

É controversa a conduta da vesícula biliar após o sucesso do tratamento endoscópico de cálculos nos ductos comuns em pacientes sem doença aguda da vesícula biliar. Vários estudos

indicam que uma complicação relacionada com a vesícula algumas vezes se desenvolverá em 4% a 24% dos pacientes tratados com esfincterotomia endoscópica isoladamente e que 5,8% a 18% exigirão colecistectomia subsequente. Infelizmente, como os pacientes tratados dessa forma são, com frequência, os mais idosos e mais frágeis, a mortalidade relacionada com colecistite aguda subsequente nesses pacientes pode ser tão elevada quanto 25%.

Deve-se considerar especialmente o tratamento de cálculos biliares encontrados à laparotomia realizada por outro motivo. Acrescentar uma colecistectomia ao procedimento primário normalmente aumenta em muito pouco a morbimortalidade dele decorrente. Apesar de haver alguma controvérsia, muitos cirurgiões farão uma colecistectomia incidental se o paciente estiver estável, a exposição for adequada e a colecistectomia somar um acréscimo mínimo ao tempo operatório. No passado, argumentos mais contundentes para a colecistectomia incidental se baseavam na preocupação de que os sintomas do pós-operatório da colecistite aguda talvez não fossem reconhecidos na presença de uma incisão recente de laparotomia. Com uma melhor monitorização pós-operatória, exames de imagem mais precisos e métodos percutâneos de descompressão da vesícula em caso de colecistite pós-operatória, essas preocupações foram reduzidas.

Obstrução do Intestino Delgado

A obstrução do intestino delgado é, de longe, o transtorno mais comum e cirurgicamente relevante do funcionamento do intestino delgado que se verifica com o envelhecimento. Apesar de ser difícil precisar a incidência exata da obstrução do intestino delgado em idosos, a lise de aderência é o terceiro procedimento gastrointestinal mais comum, vindo depois da colecistectomia e da ressecção parcial do intestino grosso. Cinquenta por cento (50%) das mortes associadas à obstrução do intestino delgado ocorrem em pacientes com mais de 70 anos.

Nos países ocidentais, as aderências são responsáveis por uma parte substancial das obstruções do intestino delgado, seguidas por hérnias encarceradas, neoplasias e doença intestinal inflamatória. Tem-se observado que a idade dos pacientes com hérnias encarceradas é ligeiramente maior que a de pacientes com obstrução por bridas. Além disso, determinados tipos de hérnias, como as que ocorrem pelo forame obturador, são encontrados quase exclusivamente em idosos e são particularmente difíceis de diagnosticar. A obstrução luminal, que não a decorrente da ingestão deliberada de objetos, responde por menos de 5% dos casos. Entretanto, a maior parte desse tipo de obstrução ocorre no idoso. Os objetos que mais comumente obstruem o lúmen em adultos são fitobezoares e cálculos. Os fitobezoares, ou grandes concreções de fruta e vegetais mal digeridos, formam-se com maior frequência no estômago dos pacientes idosos com dentição deteriorada, ácido gástrico reduzido, motilidade gástrica deteriorada e gastrectomia prévia. No estômago, esse bolo alimentar pode aumentar muito, sem que o paciente apresente qualquer sintoma. Entretanto, quando uma parte se solta e migra para o intestino delgado ocorre a obstrução. Os cálculos entram no intestino delgado em geral pela fístula entre a vesícula e o duodeno. ***A oclusão do lúmen do intestino delgado por um cálculo vesicular em uma localização não habitual***, chamado incorretamente de *íleo biliar*, é outra causa pouco comum de obstrução verificada principalmente em idosos. Apesar de responder por apenas 1% a 3% de todos os casos de obstrução do intestino delgado, esta condição já chegou a causar 25% das obstruções em pacientes de mais de 65 anos sem hérnia ou história de operação prévia.

A fisiopatologia, o diagnóstico e o tratamento da obstrução do intestino delgado já foram abordados no texto. É importante observar, entretanto, que os dois aspectos importantes para definir a conduta terapêutica – diferenciar a obstrução funcional (íleo) da mecânica, diferenciar a obstrução simples da estrangulada – são ainda mais complexos nos pacientes idosos.

Muitos dos fatores associados ao íleo, como infecções sistêmicas, infecções intra-abdominais, anormalidades metabólicas e medicações que afetam a mobilidade, são mais comuns em pessoas idosas. A importância de tais fatores para o achado de distensão abdominal nem sempre é devidamente reconhecida. Sinais e sintomas de infecções subjacentes, como pneumonia, infecção do trato urinário ou apendicite, podem ser sutis. A distensão intestinal pode ser erroneamente considerada como o problema primário, e não o evento secundário. O vômito decorrente de diferentes causas não obstrutivas pode rapidamente provocar desidratação, com o surgimento subsequente de distúrbios eletrolíticos nos idosos. Não raro, um quadro de vômito e distensão abdominal pode ser erroneamente diagnosticado como obstrução.

Nos pacientes de todas as idades com suspeita de ter obstrução adesiva do intestino delgado, o tratamento não operatório inicial com descompressão nasogástrica e hidratação intravenosa é o padrão. Embora as taxas variem, apenas cerca de 30% dos pacientes com obstrução por bridas do intestino delgado exigirão cirurgia, em geral pela não melhora clínica ou medo de estrangulamento. Entretanto, a distinção acurada entre obstrução mecânica simples e estrangulada do intestino delgado é difícil, em especial no idoso, porque não existem marcadores objetivos que identifiquem consistentemente qual paciente exigirá ressecção do intestino delgado para isquemia no momento da cirurgia para obstrução do intestino delgado. Os achados clínicos de febre, taquicardia, contagem de leucócitos elevada e sensibilidade localizada são notoriamente ilusórios, em especial no idoso, no qual o risco de estrangulamento é o mais alto.

Várias considerações adicionais são importantes no idoso. Embora o reflexo natural seja evitar operações desnecessárias em pacientes idosos doentes, o tratamento conservador prolongado pode apresentar novos problemas. O repouso prolongado no leito associa-se à maior incidência de estase venosa, complicações pulmonares e descondicionamento. A intubação nasogástrica prolongada associa-se à maior incidência de aspiração e pneumonia. Mesmo um curto período de privação nutricional pode apresentar um risco significativo para o paciente idoso com um déficit nutricional basal. Esses fatores juntos podem levar a um resultado ruim e tornar a cirurgia necessária após uma tentativa prolongada de evitá-la.

Numa revisão de mais de 32.000 pacientes tratados para obstrução do intestino delgado na Califórnia, 24% exigiram cirurgia na admissão. Embora a duração da permanência fosse maior para aqueles que tinham operações, a mortalidade foi mais baixa, as readmissões para obstrução do intestino delgado foram menores e o intervalo de tempo para readmissão por obstrução do intestino delgado foi maior. Os autores estabeleceram, especificamente, que é necessária pesquisa adicional para determinar a importância do tempo para cirurgia nos resultados para os pacientes idosos e mais doentes.[41]

Para pacientes idosos submetidos previamente à operação abdominal por conta de doença maligna, a decisão de quando operar pode ser ainda mais difícil. A obstrução metastática apresenta vários problemas técnicos e éticos. Lesões obstrutivas são frequentemente verificadas em diversos pontos do intestino, e a ressecção pode não ser possível. Fazer uma derivação de segmentos longos parcialmente obstruídos pode ser tecnicamente possível, mas pode deixar o paciente com um intestino funcionalmente pequeno. As taxas de mortalidade em 30 dias por esse tipo de obstrução em pacientes idosos são de mais de 35%, e a maioria dos pacientes morre em seis meses. Esse resultado desanimador tem levado alguns profissionais a defender

a realização de descompressão não cirúrgica por períodos prolongados. Infelizmente, essa abordagem permite um alívio apenas transitório dos sintomas obstrutivos. Além disso, história pregressa de malignidade não é uma indicação absoluta que a obstrução seja causada por doença metastática. Em 10% a 38% dos pacientes com suspeita de obstrução maligna encontra-se uma causa benigna quando da operação.

Na última década, houve interesse crescente no emprego de técnicas minimamente invasivas para diagnosticar e tratar a obstrução do intestino delgado. À primeira vista, a abordagem laparoscópica ao diagnóstico e ao tratamento da obstrução do intestino delgado em idosos é muito apelativa. Uma intervenção precoce com estresse cirúrgico mínimo seria a ideal. Existem agora várias séries relativamente pequenas por cirurgiões laparoscópicos muito experientes que mostram sucesso diagnóstico em mais de 90% dos casos e taxas de sucesso terapêutico total de 50% a 90%. Entretanto, a laparoscopia, nesse quadro, pode ser tecnicamente desafiadora e não sem complicações. Não está claro, no momento, se os benefícios da laparoscopia são ofuscados pelos riscos de complicações cirúrgicas.

Apendicite

Apesar de a apendicite ocorrer habitualmente na segunda e na terceira décadas de vida, 5% a 10% dos casos ocorrem em indivíduos idosos. O número de casos de apendicite em idosos aumentou nas últimas décadas, ao passo que a incidência em indivíduos mais jovens está declinando. A inflamação do apêndice responde, hoje, por 2,5% a 5% dos quadros de abdome agudo em pacientes de 60 a 70 anos. A mortalidade por apendicite é, em geral, de apenas 0,8%, mas a grande maioria das mortes ocorre em pacientes muito jovens ou muito velhos. Em adultos, a taxa de mortalidade após apendicectomia é fortemente relacionada com a idade e varia de 0,07 por 1.000 apendicectomias em pacientes com 20 a 29 anos de idade para 164 por 1.000 em nonagenários

A apresentação clássica da apendicite – dor periumbilical localizada no quadrante inferior direito ao longo de muitas horas, febre, anorexia e leucocitose – está presente em menos de 33% dos pacientes idosos com apendicite. Embora quase todos os idosos com apendicite aguda tenham dor abdominal, apenas 50% a 75% terão dor localizada no quadrante inferior direito. Quase um terço dos pacientes terá dor abdominal difusa não localizada. Como a dor abdominal vaga é uma queixa comum em idosos, seu significado pode ser ignorado e, assim, resultar em atraso do tratamento. O diagnóstico incorreto mais frequente nesse grupo etário é a obstrução intestinal. Outros sinais de apendicite aguda são também falíveis no idoso. A contagem de leucócitos e a temperatura estão normais em 20% a 50% dos pacientes idosos. Náusea, vômito e anorexia também são encontrados com menos frequência nesse grupo etário

A natureza indolente dos sintomas iniciais de apendicite em idosos normalmente provoca atrasos de 48 a 72 horas antes de se consultar um médico. A esse atraso se soma uma demora no diagnóstico, uma vez que o paciente chegue ao hospital. Em apenas 30% a 70% das ocorrências o caso é corretamente diagnosticado na internação. É três vezes mais comum uma demora de mais de 24 horas para a realização da operação em pacientes idosos do que em mais jovens. Um resultado potencial dessa demora no diagnóstico e no tratamento é um maior risco de perfuração do apêndice. As taxas de casos perfurados aumentam diretamente com a idade; aos 70 anos, 50% a 60% dos pacientes apresentarão apendicite perfurada. Os pacientes idosos submetidos à apendicectomia por apendicite perfurada têm maior risco de complicações (24,9% *versus* 12,7%) e morte (4,0% *versus* 0,7%) do que aqueles que se submetem à apendicectomia simples para apendicite sem peritonite.

Os pacientes idosos podem se beneficiar da abordagem laparoscópica para o tratamento da apendicite aguda. Num estudo retrospectivo de 2.722 pacientes idosos da Carolina do Norte, reduções significativas na estada hospitalar foram observadas no grupo de apendicectomia laparoscópica em comparação com o grupo de apendicectomia aberta. Embora a apendicectomia laparoscópica não resulte estatisticamente em menos complicações que a apendicectomia aberta em pacientes idosos com apendicite perfurada, ela resulta estatisticamente em menos complicações no grupo de apendicite não perfurada. Mais impressionante é a maior probabilidade de alta para casa *versus* alta para uma instituição e taxas reduzidas de mortalidade nos pacientes de apendicectomia laparoscópica.[42]

Em função da manifestação atípica da apendicite no idoso e do diagnóstico diferencial expandido, a TC com frequência é útil. Caso haja suspeita de perfuração e abscesso periapendicular, a TC é realizada antes da cirurgia. A drenagem percutânea e os antibióticos IV em geral são preferíveis à exploração na presença de um abscesso grande. Nos pacientes mais jovens, essa abordagem é acompanhada de apendicectomia com intervalo de aproximadamente seis semanas após o abscesso ter curado. No idoso, é incomum a apendicite recidivante após resolução do abscesso e, portanto, não é necessária a apendicectomia com intervalo em todos os casos. Entretanto, a possibilidade de câncer perfurado nesse grupo etário exige uma avaliação completa do cólon quando o processo agudo é controlado. O paciente idoso com sinais e sintomas de apendicite aguda, mas com duração mais longa dos sintomas e hematócrito mais baixo que o esperado, causa preocupação sobre o cólon ou câncer apendicular.

Carcinoma do Cólon e do Reto

O câncer colorretal é, predominantemente, uma doença do envelhecimento e é uma causa importante de morbimortalidade na população idosa. A incidência de câncer de cólon em geral é de 17 casos por 100.000 indivíduos, mas aumenta acentuadamente a partir dos 50 anos. A incidência anual de câncer do cólon é quase 40 vezes mais alta naqueles com mais de 85 anos do que em indivíduos de 40 a 44 anos de idade. O carcinoma do cólon e do reto responde por dois terços de todas as malignidades gastrointestinais em pacientes de mais de 70 anos.

Com o envelhecimento, há um aumento progressivo no percentual de câncer do cólon direito, que é contrabalançado por uma redução no percentual de cânceres do reto (Fig. 16-13). Embora tenham existido dados sobre o impacto da idade no estádio ao diagnóstico, uma revisão grande publicada sobre a literatura cirúrgica demonstrou que os pacientes idosos eram mais prováveis que os pacientes mais jovens de, inicialmente, serem vistos com doença mais avançada. Além disso, a proporção de cânceres sem estadiamento aumentou com a idade, de 3,9% naqueles com menos de 65 anos para 6,1% no grupo de 65 a 74 anos de idade, para 9,0% no grupo de 74 a 84 anos de idade e para 17,3% naqueles com 85 anos de idade.[43]

Os sinais e sintomas iniciais do câncer colorretal não variam substancialmente com a idade, apesar de alguns relatos de mais sintomas locais em pacientes mais jovens e mais anorexia em pacientes mais velhos com câncer de reto. A resposta a esses sinais e sintomas, entretanto, pode ser diferente. Tumores do cólon direito tendem a causar anemia microcítica por perda de sangue oculto, e o paciente pode apresentar quadro de letargia, fraqueza, síncope ou queda. Neoplasias do lado esquerdo tendem a se apresentar como alterações do hábito intestinal ou no calibre das fezes. Como fadiga, quedas, constipação e disfunção intestinal são aceitos como sequelas comuns do envelhecimento, esses sintomas são frequentemente ignorados tanto pelo paciente quanto pelo médico. Assim, não raro o diagnóstico só é feito quando ocorre uma complicação.

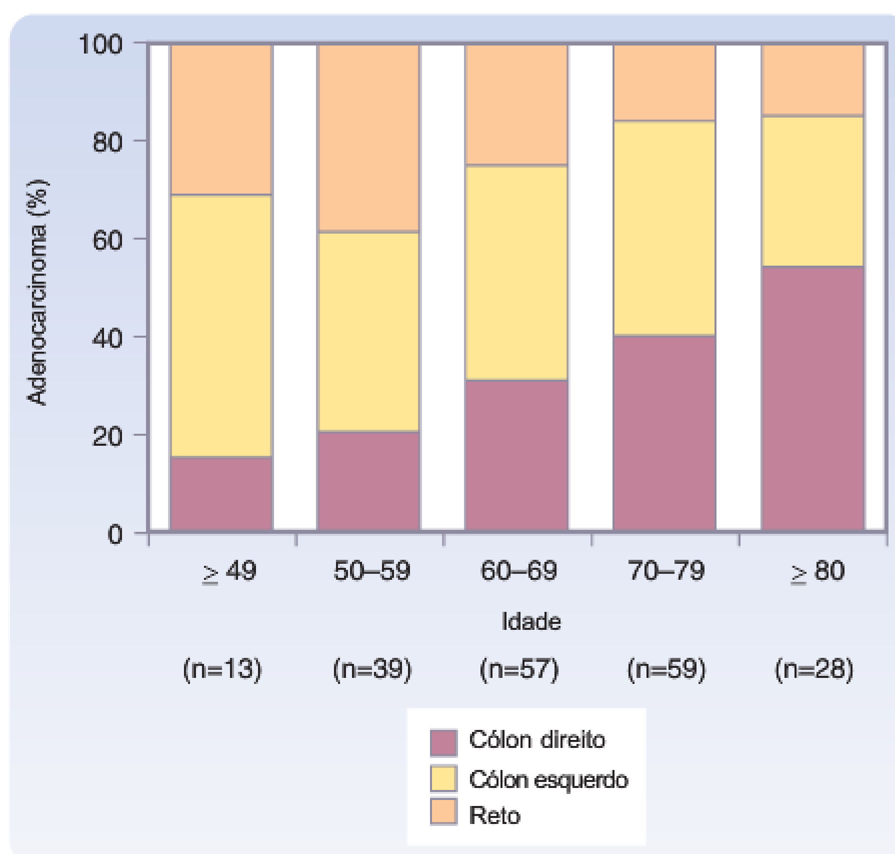


Figura 16-13. Localização de carcinoma colorretal com o envelhecimento. Com a idade, há um aumento progressivo do câncer do cólon direito e redução do câncer retal. (De Okamoto M, Shiratori Y, Yamaji Y, et al.: Relationship between age and site of colorectal cancer based on colonoscopy findings. Gastrointest Endosc 55:548-551, 2002.)

Com o avanço da idade, uma proporção maior de pacientes com câncer colorretal exige operação de emergência. Na realidade, a proporção de pacientes que se submete à cirurgia de emergência para câncer colorretal é duas vezes mais alta naqueles com 85 anos ou mais de idade do que naqueles com 65 anos ou mais jovens. Uma proporção reduzida de pacientes se submete a operação curativa para câncer colorretal com o envelhecimento. A proporção de pacientes que não se submetem a intervenção cirúrgica (presumivelmente porque são considerados inadequados) aumenta com a idade de 4% naqueles com menos de 65 anos para 21% nos com 85 anos ou mais. Esses achados devem ser atribuídos às diferenças relacionadas com a idade na busca por aconselhamento médico, reconhecimento dos sintomas ou padrões de encaminhamento da assistência primária.

A mortalidade operatória do câncer colorretal é determinada pelos mesmos dois fatores que influenciam a mortalidade operatória no idoso em geral: a presença de doença coexistente e a necessidade de cirurgia emergencial. Nos pacientes com pequena ou sem nenhuma comorbidade, a mortalidade operatória é semelhante, independentemente da idade. Quando a cirurgia é realizada como emergência, a mortalidade aumenta três a quatro vezes sobre a mortalidade eletiva para procedimentos semelhantes. Mesmo nos pacientes com mais de 80 anos, as taxas de mortalidade operatória eletiva são de apenas aproximadamente 2%. A duração da permanência hospitalar e os custos hospitalares, entretanto, aumentam com o envelhecimento e num quadro emergencial. Além disso, os sobreviventes das operações eletivas têm probabilidade de duas vezes de retornar à vida independente, como aqueles que sobrevivem à operação emergencial.[43] O aumento da operação emergencial tem um impacto na sobrevida em cinco anos dos pacientes idosos. A taxa de sobrevida em cinco anos após ressecção eletiva é de 33,6% em comparação com 14,7% após procedimento de emergência.[44]

A sobrevida após o diagnóstico de câncer colorretal no idoso é desproporcionalmente pequena em comparação com a de pacientes mais jovens. A metodologia que considera causas competidoras de morte estabelece que os pacientes idosos morrem mais frequentemente de câncer colorretal, acima e abaixo das taxas de morte esperadas relacionadas com a idade. Nos pacientes idosos com câncer tanto do cólon quanto do reto, a mortalidade em cinco anos após a ressecção cirúrgica é 1,5 a 2,5 vezes maior que a em pacientes mais jovens.[44] O resultado ruim observado em idosos com câncer colorretal pode ser consequente ao pequeno uso de terapia adjuvante nesse grupo. Apesar da eficácia e tolerância demonstradas, os pacientes idosos com câncer de cólon em estádio III têm menos probabilidade de receber quimioterapia adjuvante. Embora 80% dos pacientes com 65 a 69 anos com câncer colorretal em estádio III recebam quimioterapia adjuvante, apenas 28% dos que têm 75 a 79 anos recebem esse tratamento recomendado. Da mesma forma, há um emprego reduzido da radioterapia para pacientes idosos com câncer retal em estádios II e III.

Rastreamento

O rastreamento do câncer colorretal em indivíduos de risco médio começa aos 50 anos de idade; entretanto, não foi determinado um limite superior de idade para rastreamento do câncer colorretal. As recomendações para rastreamento incluem exame de sangue oculto fecal anual e sigmoidoscopia flexível a cada cinco anos (com colonoscopia plena para sangue oculto positivo ou pólipos adenomatosos na sigmoidoscopia flexível) ou colonoscopia a cada 5 a 10 anos. Como os pacientes idosos têm maior incidência de câncer localizado à direita, e mais da metade dos pacientes com câncer localizado à direita não têm lesões dentro do alcance do sigmoidoscópio flexível, a colo-

noscopia pode ser uma ferramenta de rastreamento mais eficaz nos pacientes idosos. Os benefícios potenciais do rastreamento do câncer colorretal podem diminuir com a idade e a comorbidade crescente conforme riscos competidores de mortalidade tornam-se mais proeminentes. Além disso, o prejuízo potencial relacionado com o rastreamento, como complicações associadas à colonoscopia, pode aumentar em pacientes idosos e naqueles com comorbidade significativa. Desse modo, em alguns subgrupos de pacientes, o potencial prejuízo relacionado com o rastreamento pode sobrepor qualquer benefício potencial na redução da mortalidade específica do câncer. Embora as taxas de incidência de câncer colorretal aumentem com a idade, o risco cumulativo pela vida inteira de morte por câncer colorretal de fato diminui em homens e mulheres com o envelhecimento e comorbidade crescente. Por exemplo, o risco de morte por câncer colorretal é de 1,8% em homens de 80 a 84 anos com estado de saúde médio *versus* 2,3% para o homem semelhante com 50 a 54 anos de idade. Admite-se que o rastreamento do câncer colorretal não beneficie indivíduos cuja expectativa de vida seja inferior a cinco anos. Com base nisso e em estimativas publicadas sobre expectativa de vida, os seguintes grupos não se beneficiarão desse rastreamento: homens de 75 a 84 anos com saúde deficiente, homens com 85 anos e mais velhos com saúde deficiente ou média, mulheres com 80 a 89 anos com saúde deficiente e mulheres de 90 anos e mais velhas com saúde deficiente ou média. Os idosos não são recusados no rastreamento de câncer colorretal; entretanto, ao ponderar a decisão de rastrear qualquer indivíduo idoso para o câncer colorretal, é crucial compreender as condições comórbidas do paciente e a provável sobrevida em cinco anos.

Cirurgia

Em geral, a ressecção cirúrgica é o tratamento preferido do câncer colorretal ressecável, independentemente da idade. Para tumores do cólon, apenas um risco anestésico alto secundário a comorbidade grave influencia essa escolha. No entanto, há alguma preocupação sobre a capacidade dos pacientes idosos de tolerar procedimentos de ressecção para cânceres retais baixos. Tais procedimentos incluem ressecção abdominoperineal, ressecção anterior baixa e anastomose coloanal poupadora do esfíncter. Nos últimos 15 anos, a ressecção mais a anastomose coloanal com bolsa em J para tumores retais baixos têm sido mais amplamente aceitas. Embora tecnicamente mais elaborada que a ressecção abdominoperineal tradicional, a anastomose coloanal proporciona uma alternativa poupadora do esfíncter que é bem tolerada pelo idoso em termos de mortalidade operatória e complicações pós-operatórias. Ambas são igualmente eficazes para a cura, uma vez que exista uma margem de ressecção distal de pelo menos 2 cm. Embora a ressecção abdominoperineal obrigue o uso permanente da colostomia, a reconstrução coloanal pode atingir continência em quase 80% dos indivíduos idosos. A avaliação da função anal é extremamente importante na seleção do paciente para anastomose retal baixa. A incontinência fecal pode ser bem pior em termos de qualidade de vida do que a colostomia sigmoide terminal bem controlada.

Vários estudos comparando a laparoscopia com a colectomia aberta foram realizados; entretanto, poucos estudos foram realizados nos quais os resultados no idoso foram examinados. Metanálises demonstram que, em média, a laparoscopia leva mais de 30% do tempo para ser realizada, mas implica uma taxa de morbidade associada pelo menos 30% inferior à da colectomia aberta. Isso tem grande significado para as complicações da ferida. No idoso, não há diferença significativa entre os dois grupos nas taxas de mortalidade perioperatória, necessidade de transfusão ou incidência de reoperação. A recuperação gastrointestinal e respiratória é mais rápida após laparoscopia. Após o procedimento os pacientes relatam menos dor, exigem menos analgesia com narcótico, experimentam menor permanência no hospital e têm mais probabilidade de retornar ao estado independente. A adequação da remoção do tumor é semelhante em ambos os grupos de tratamento.

A excisão local de tumores retais baixos pode ser uma opção para pacientes com câncer em estádio inicial e que apresentem prognóstico favorável. Embora a taxa de recidiva local seja significativamente mais alta com a excisão local, a sobrevida global em cinco anos é semelhante. Para o idoso frágil ou para o paciente de alto risco, um menor número de procedimentos, inclusive excisão transanal e fulguração, pode proporcionar controle local do tumor sem prejudicar a continência. O controle local dos tumores retais com quimiorradiação também é possível para o tratamento da dor e do sangramento nos pacientes de baixo risco com doença metastática e pequena expectativa de vida. Recentemente, o uso de *stents* do cólon tem sido defendido para paliar candidatos cirúrgicos fracos com obstrução iminente.

Hérnia

O risco vitalício de hérnia inguinal é de 27% para homens e de 3% para mulheres. Mais de 600.000 hérnias inguinais são reparadas a cada ano nos EUA. Há uma distribuição bimodal para o desenvolvimento de hérnia inguinal. A maioria das hérnias inguinais desenvolve-se pela primeira vez em pacientes com menos de 1 ano e naqueles com 55 a 85 anos. A incidência estimada de hérnia da parede abdominal em pessoas de mais de 65 anos é de 13 por 1.000, sendo de quatro a oito vezes maior em homens. Nos pacientes com mais de 70 anos, 65% de todas as hérnias são inguinais, 20% são femorais, 10% são ventrais, 3% são umbilicais e 1% é hiatal esofágica. Enquanto a grande maioria das hérnias inguinais ocorre em homens, 80% das hérnias femorais ocorrem em mulheres.[41] Os idosos também estão sob risco dos tipos mais ocultos de hérnias, como hérnias paraesofágicas e hérnias do obturador, que não se tornam evidentes até ocorrer uma complicação.

Está claro que as hérnias inguinal e umbilical no idoso devem ser reparadas eletivamente. O reparo aberto livre de tensão, com uma tela, das hérnias inguinal, femoral e umbilical pode ser realizado como um procedimento ambulatorial ou sob anestesia epidural ou anestesia local com sedação IV. As taxas de mortalidade são muito baixas, mesmo em pacientes com doença concomitante, e muitos relatos demonstram taxas de mortalidade de 0%. O reparo laparoscópico exige anestesia geral na maioria dos casos, demanda mais tempo para ser completado e implica maiores custos hospitalares. No idoso, o benefício econômico reduzido para a sociedade de um retorno mais precoce às atividades normais e ao trabalho parece remediar o custo-benefício da cirurgia laparoscópica. A tendência na maiorias dos centros é para que o reparo laparoscópico seja restrito a hérnias inguinais bilaterais e recidivantes, para as quais os resultados são excelentes.[45]

A questão de aguardar de forma vigilante pela hérnia assintomática e levemente sintomática ainda é controversa. Um estudo randomizado recente[46] comparando a espera vigilante e a cirurgia para hérnias inguinais minimamente sintomáticas, em que um terço dos pacientes tinha mais de 65 anos de idade, detectou que a taxa de encarceramento era de apenas 1,8 por 1.000 casos por ano ao longo de um período de 4,5 anos. Os autores concluíram que a espera vigilante era segura. Num estudo recente semelhante[47] no qual todos os pacientes tinham mais de 55 anos de idade, occorreram vários resultados adversos no grupo de observação e mais de 25% desses pacientes passaram para o grupo de reparo por volta de 15 meses. Os autores sugeriram que o reparo pode melhorar a saúde e reduz a possível morbidade grave. Ambos os estudos concordam que a

incidência de encarceramento é baixa durante o período de vários anos de observação. Entretanto, é possível que a cirurgia de emergência se torne necessária no idoso, em particular no idoso frágil, e que as taxas de morbimortalidade sejam altas, em especial em consequência da alta incidência de encarceramento intestinal e de estrangulamento observada na cirurgia. A ressecção intestinal é necessária em até 12% a 20% das hérnias inguinais encarceradas e em tanto quanto 40% das hérnias femorais encarceradas.[45] A decisão de operar as hérnias assintomáticas ou levemente sintomáticas é tomada em base individual considerando-se as preocupações do paciente com os riscos. Entretanto, deve-se tomar cuidado ao determinar se o paciente tem as atividades limitadas para evitar um desconforto leve. A atividade reduzida implica muito mais risco à saúde geral da maioria das pessoas idosas do que o risco operatório associado ao reparo da hérnia inguinal.

Cirurgia Vascular

As doenças vasculares mais frequentemente encontradas em idosos são aneurismas da aorta abdominal, doença da artéria carótida e doença oclusiva das artérias periféricas. Sob condições eletivas e em pacientes com doenças concomitantes bem controladas, a cirurgia vascular é segura e efetiva; em alguns casos, a tecnologia endovascular está mudando os padrões de intervenção.

Em pacientes com 65 anos ou mais, a mortalidade por operação eletiva de aneurisma é de menos de 5%, apesar da alta incidência de comorbidades neste grupo etário.[48] A cirurgia de emergência em caso de ruptura apresenta uma taxa de mortalidade operatória de mais de 50%, e uma taxa extremamente elevada de morbidade naqueles que sobrevivem. Apesar de a intervenção cirúrgica eletiva ter se mostrado segura, pacientes idosos têm sido tratados de modo conservador. Um estudo feito há 25 anos mostrou que metade dos clínicos gerais e médicos de família encaminharia um paciente portador de aneurisma para cirurgia, e apenas metade deles o faria para um aneurisma menor que 8 cm. Não está claro se esta atitude mudou, mas há muitos relatos ao longo dos últimos 25 anos sugestivos de que a cirurgia para retirada de aneurisma é segura, particularmente em octogenários. É provável que a maior disponibilidade de técnicas minimamente invasivas, como a cirurgia endovascular, vai estimular um maior encaminhamento à operação precoce para a retirada de aneurismas e pode mesmo reduzir a mortalidade associada ao reparo de ruptura de aneurismas conforme a experiência aumentar.[49] Um relato inicial do reparo endovascular de aneurismas em octogenários demonstrou não existirem mortes perioperatórias ou complicações cardíacas; embora a durabilidade em longo prazo do reparo ainda seja questionável, os resultados em médio prazo parecem ser duráveis e podem se acomodar a pacientes idosos com expectativa de vida limitada.

A percepção dos médicos de que há risco excessivo na realização de procedimentos cirúrgicos em idosos também está presente nos casos de doença da artéria carótida. Chega a 28% o percentual de clínicos que não encaminham um octogenário para intervenção cirúrgica, apesar de muitos estudos já terem mostrado que a endarterectomia é um procedimento seguro, com uma taxa mínima de mortalidade e que pode prevenir eventos cerebrovasculares. Em pacientes com idade entre 65 e 80 anos, a taxa de eventos cerebrovasculares decorrentes da cirurgia é de 2,8% e a taxa de mortalidade é de 2,4%. A sobrevida pós-endarterectomia em octogenários é semelhante à da população da faixa etária de 80 anos em geral. Da mesma forma, a incidência de sintomas neurológicos pós-endarterectomia é menor do que a existente em pacientes não operados (13% contra 33%), e a incidência de evento cerebrovascular tardio também é muito menor (2% contra 17%), confirmando, assim, a eficácia da endarterectomia nos pacientes idosos. Entre as indicações apropriadas para octogenários estão as grandes obstruções da carótida, sintomas hemisféricos e doença concomitante bem controlada.[50] O uso recente de prótese endovascular na artéria carótida pode propiciar um método menos invasivo de tratar a doença da artéria carótida. No momento, esse procedimento só é indicado para pacientes de alto risco ou em situações técnicas complexas. Não há evidências sugestivas de que o uso de prótese deva substituir a endarterectomia como conduta de rotina. Com efeito, observou-se uma maior taxa de eventos cerebrovasculares em octogenários com o uso de prótese de carótida comparativamente à endarterectomia da carótida.

A cirurgia vascular periférica para manter um membro é indicada para dor isquêmica de repouso, úlceras que não cicatrizam ou gangrena franca. Este procedimento também pode ser feito com segurança no paciente idoso. Em pacientes com mais de 80 anos, a taxa de mortalidade cirúrgica é de 4,6% e as taxas de preservação de membro em 3 a 5 anos são de 50% a 87%. Tem-se relatado que as taxas de patência do enxerto em 5 anos são melhores em idosos do que em pacientes mais jovens tanto com o material de enxerto protético (55 *versus* 36%) quanto com o autólogo (82 *versus* 72%). As abordagens endovasculares também podem ser utilizadas na periferia em pacientes idosos, com durabilidade razoável naqueles com expectativa de vida limitada. A angioplastia da artéria femoral superficial tem uma taxa de patência primária cumulativa em 5 anos acima de 50% e uma taxa de patência secundária de 70% nos pacientes idosos em algumas séries. Não está claro se esses resultados levarão a maior tratamento de idosos claudicantes, como ocorre em pacientes mais jovens.

A qualidade de vida e a manutenção e/ou restauração da independência funcional são as considerações mais importantes no paciente idoso. A amputação pode ser realizada com segurança nos pacientes idosos, com taxas de mortalidade perioperatória inferiores a 10%. Entretanto, a sobrevida em longo prazo após a amputação é baixa, com taxas de sobrevida em um ano de aproximadamente 50%; os fatores de risco independentes da mortalidade incluem amputação de nível alto, insuficiência cardíaca congestiva e incapacidade de deambular na comunidade.[51] Esses resultados de baixa funcionalidade da amputação fazem com que muitos cirurgiões continuem a oferecer uma abordagem agressiva de salvamento do membro nos pacientes idosos.

Doença Cardiotorácica

A doença cardiovascular tem sido a principal causa de morte nos EUA por quase 100 anos. No novo milênio, a doença cardiovascular ainda está presente em aproximadamente 64 milhões de americanos, ou 23% da população.[12] A maioria das mortes atribuíveis à doença cardiovascular ocorre em pacientes idosos.

A cirurgia cardíaca em geral é um evento dramático para os pacientes e, dessa maneira, é um dos procedimentos cirúrgicos mais frequentemente estudados. Os pacientes idosos têm excelentes resultados após cirurgia cardíaca; como o tratamento minimamente invasivo da aterosclerose cardíaca muda os padrões de encaminhamento para os cirurgiões cardíacos, os pacientes estão se tornando mais velhos, com condições comórbidas mais frequentes e graves. Contudo, os resultados uniformemente bons com o *bypass* da artéria coronária e com a substituição de valva têm encorajado a realização continuada da intervenção cirúrgica cardíaca, mesmo em candidatos marginais.

Doença da Artéria Coronária

O número de operações de revascularização do miocárdio realizadas em pacientes de mais de 65 anos aumentou de 2,6 operações por 1.000 indivíduos em 1980 para 13 operações por 1.000 indivíduos em 1993. Ao longo da última década, com o

uso mais frequente de prótese na artéria coronária, a taxa de cirurgia de revascularização do miocárdio em pessoas com mais de 65 anos caiu para 8,9 por 1.000 indivíduos, enquanto a taxa para homens de mais de 75 anos em 2001 foi de 11,4 por 1.000. Os pacientes que hoje são encaminhados à cirurgia de revascularização do miocárdio costumam apresentar uma doença mais complexa ou tiveram insucesso com procedimentos alternativos. Mais de 55% das cirurgias de revascularização do miocárdio são, hoje, realizadas em pacientes com mais de 65 anos. Com a redução da morbimortalidade por cirurgia cardíaca, tem havido um maior estímulo em se oferecer tratamento cirúrgico a pacientes idosos com doença coronariana passível de reconstrução. Infelizmente, os pacientes idosos encaminhados para cirurgia cardíaca, têm incidência mais alta de doença avançada (doença de vaso triplo, doença equivalente principal esquerda ou principal e baixa função ventricular esquerda) e doença mais sintomática (90% dos octogenários são classificados no período pré-operatório como classe funcional III ou IV da New York Heart Association [NYHA]) e exigem procedimentos de emergência ou urgentes com mais frequência.

É preciso considerar doença comórbida em pacientes idosos, que pode ser extensa em alguns pacientes. Vários fatores de risco pré-operatórios de mortalidade após cirurgia de *bypass* coronariano têm sido identificados, inclusive um procedimento de emergência, disfunção ventricular esquerda grave, insuficiência mitral que demanda um procedimento combinado, classe funcional IV da NYHA, creatinina pré-operatória elevada, doença pulmonar crônica, anemia (hematócrito < 34%) e cirurgia vascular prévia. Fatores de risco adicionais de morbidade incluem obesidade, diabetes melito, estenose aórtica e doença cerebrovascular. Esses fatores de risco devem ser considerados no contexto de comorbidade global do paciente e considerados parte da tomada de decisão informada para o paciente individual. Os riscos atribuíveis ao paciente com 70 a 79 anos não são significativamente diferentes daqueles nos pacientes com menos de 60 anos de idade; entretanto, os pacientes com mais de 80 anos têm maior risco associado à idade, equivalente à presença de choque ou infarto do miocárdio agudo < 6 horas.

Mesmo em pacientes com mais de 80 anos, a operação de revascularização do miocárdio está associada a uma taxa de mortalidade em geral aceitável, de 7% a 12%, sendo a mortalidade por procedimentos eletivos da ordem de 3%. A operação eletiva realizada precocemente é claramente preferível à operação de emergência, que está associada a uma mortalidade 2 a 10 vezes maior. Infelizmente, pela relutância em se oferecer tratamento cirúrgico eletivo aos muito idosos, algumas séries registram ser de até 40% a proporção de pacientes idosos submetidos à intervenção cirúrgica em caráter de urgência ou emergência.

A morbidade da operação coronariana nos indivíduos idosos é muito alta, em muitas séries. A insuficiência pulmonar que exige prótese ventilatória por tempo prolongado, eventos neurológicos incluindo AVC, excitação e outros transtornos cognitivos e infecções da ferida cirúrgica na região do esterno aumentam com a idade, e estão associados à mortalidade pós-operatória. Outras complicações, como a necessidade de outro procedimento em virtude de hemorragia, necessidade de colocação de marca-passo, infarto do miocárdio no peroperatório e outras infecções de feridas cirúrgicas, ocorrem com igual frequência em ambos os grupos etários, embora alguns estudos tenham observado uma incidência ligeiramente mais alta de infecção da ferida na região do esterno em pacientes idosos.

A eficácia da operação de revascularização do miocárdio, comparativamente ao controle clínico em pacientes octogenários, já foi avaliada em termos de custo por tempo de sobrevida com qualidade, e bons resultados funcionais tardios têm sido demonstrados nos pacientes idosos.[52] O custo por ano de sobrevida com qualidade de vida foi de apenas US$ 10.424,00, que foi menor do que o custo de muitos procedimentos comuns, como a mamografia de rastreamento. A sobrevida no grupo cirúrgico foi de 80% e 69% em três e quatro anos, respectivamente, ao passo que no grupo de controle clínico a sobrevida comparável foi de 64% e 32%. Usando a ferramenta de avaliação da condição de saúde validada, o Questionário EurQol, os autores avaliaram a qualidade de vida em cinco aspectos: dor, atividade, mobilidade, autocuidado e depressão/ansiedade. Em todos eles, a qualidade de vida foi melhor no grupo de operação do que no grupo controlado clinicamente. A qualidade de vida no grupo de pacientes de 80 anos submetidos à revascularização do miocárdio foi igual à da média de pessoas de 55 anos da população geral.

Os pacientes idosos com insuficiência cardíaca em estádio terminal têm sido tradicionalmente excluídos da opção de transplante cardíaco tanto por causa da escassez de doações como pela incapacidade de tolerar com facilidade a imunossupressão farmacológica. Os relatos recentes de ventriculectomia esquerda parcial são encorajadores, com mortalidade e resultado funcional em pacientes com mais de 65 anos de idade semelhantes aos de pacientes mais jovens.

Troca Valvar

Desde 1975, têm-se acumulado muitos dados que apoiam a segurança e a eficácia da troca da valva aórtica em idosos. A mortalidade operatória é de 3% a 10% (média, 7,7%), e a taxa de sobrevida em longo prazo é de aproximadamente 75% a 80%. Embora a mortalidade em pacientes idosos em várias séries seja ligeiramente mais alta que em pacientes mais jovens, a maioria das diferenças não é estatisticamente significativa. Além disso, a ampla maioria dos idosos que recebem valvas aórticas novas manifesta grande melhoria em sua qualidade de vida.[53] Cerca de 90% dos pacientes idosos que foram classificados pré-operatoriamente na classe funcional III ou IV da NYHA e sobrevivem são classificados no período pós-operatório nas classes I ou II. Uma vez que a expectativa média de vida para uma pessoa de 70 anos de idade é de aproximadamente 13 anos e a de pessoas com 80 anos é de cerca de oito anos, a cirurgia segura para troca da valva é preferível à mortalidade de 80% em quatro anos associada à estenose aórtica calcificada sem tratamento.

A doença da valva mitral em idosos tem sido menos investigada, em parte por ser menos comum, mas também porque sua história natural é menos bem definida e o resultado cirúrgico é menos favorável; num estudo, a mortalidade operatória após a troca da valva mitral foi de 16,7%, em oposição a 11,8% para troca da valva aórtica em octogenários.[54] A reserva ventricular esquerda em geral está comprometida no idoso com insuficiência mitral em decorrência da doença isquêmica frequentemente associada. O baixo débito cardíaco é um problema particular após a troca da valva mitral. Com frequência, tanto a troca da valva mitral quanto a da aórtica se acompanham de procedimentos adicionais. Há algum questionamento sobre se a cirurgia de troca valvar associada à revascularização do miocárdio ou as múltiplas trocas valvares nos muito idosos são "tão arriscadas" a ponto de justificar procedimentos combinados. Muitos acreditam que se houver uma seleção apropriada de pacientes, mesmo múltiplos procedimentos podem ser feitos com relativa segurança, mas é pequeno o número de pacientes que atendem aos critérios de seleção. Em centros que realizam a valvoplastia mitral para reparo da valva em pacientes com frações de ejeção baixas, os resultados nos pacientes idosos são semelhantes àqueles em pacientes mais jovens.

A escolha do material da valva é também uma consideração importante em pacientes idosos. As valvas mecânicas são extremamente duráveis, mas exigem o uso de anticoagulantes pelo

resto da vida. Em pacientes com mais de 75 anos, a taxa de mortalidade exclusivamente pelo uso prolongado de anticoagulantes é de quase 10% ao ano. Valvas feitas de material biológico não exigem o uso de anticoagulantes e têm menor durabilidade, mas podem ser suficientes para pacientes com expectativa de vida de menos de uma década.[55]

Câncer Pulmonar

O câncer pulmonar, mais comumente adenocarcinoma ou carcinoma de célula escamosa, ainda é a causa mais importante de morte nos países industrializados; mais de 150.000 mortes ainda são decorrentes de câncer pulmonar nos EUA anualmente. O tabagismo é o principal fator de risco do câncer pulmonar, e a cessação do tabagismo é uma medida preventiva apropriada para todos os pacientes. A terapia adequada depende criticamente do estadiamento acurado, e a TC e a tomografia com emissão de pósitron com ^{18}F-fluorodesoxiglicose têm papéis importantes no diagnóstico moderno.

A incidência de câncer pulmonar não de célula pequena aumenta com a idade. Ainda existe uma tendência de que os pacientes idosos com essa forma de câncer em estádio inicial (I a III) não obtêm benefício da ressecção cirúrgica e, portanto, esses pacientes em geral são encaminhados para ressecção limitada ou radioterapia; a quimioterapia agressiva, em particular terapia adjuvante com base em platina, em geral é pouco tolerada pelos pacientes idosos. A doença em estádio IV é inicialmente diagnosticada na maioria dos pacientes com câncer pulmonar não de célula pequena, e eles são tratados com quimioterapia e radioterapia combinadas: entretanto, os pacientes idosos geralmente não são considerados candidatos a essa terapia. Alguns estudos recentes mostraram que a quimioterapia em doses mais baixas pode ser segura em idosos, mas ensaios controlados bem executados ainda não foram publicados.

Alguns relatos recentes sugerem melhores resultados nos pacientes idosos após tratamento cirúrgico do câncer pulmonar. Uma revisão retrospectiva de 379 pacientes idosos que se submeteram à terapia cirúrgica para câncer pulmonar entre 1985 e 2004 foi recentemente relatada pela Mayo Clinic.[56] A mortalidade operatória foi de 6,3% e foi predita por insuficiência cardíaca congestiva e infarto do miocárdio prévio, mas não por diabetes ou insuficiência renal. Entretanto, a morbidade ocorreu em 48% dos pacientes e incluiu fibrilação atrial, pneumonia e retenção de secreções exigindo broncoscopia. Curiosamente, os pacientes assintomáticos tiveram significativamente menor probabilidade de ter uma complicação perioperatória.

A cirurgia torácica videoassistida vem encontrando maior aplicação, com alguns cirurgiões realizando-a para ressecção de câncer pulmonar. O potencial de menor tempo operatório e perda sanguínea, bem como de menor permanência hospitalar, associado à melhoria do tempo de recuperação, é uma promessa para todos os pacientes, especialmente os idosos. Um grupo da Califórnia relatou uma série de 159 octogenários com cirurgia torácica videoassistida, a maioria (96%) submetida à lobectomia.[57] A mortalidade foi de 1,8% e houve apenas duas conversões para toracotomia aberta. A morbidade foi de 18% e mais comumente por arritmia (5%). A permanência média no hospital foi de quatro dias. Resultados como esses sugerem que a cirurgia torácica videoassistida pode aumentar o número de pacientes idosos que poderão tornar-se candidatos à terapia cirúrgica.

É provável que relatos futuros venham a definir combinações de terapia adjuvante e neoadjuvante que aumentarão o número de pacientes idosos que serão candidados cirúrgicos e atingirão uma sobrevida sem doença. Entretanto, ainda é limitada a perspectiva para pacientes idosos com doença pulmonar preexistente ou outras condições comórbidas graves.

Trauma

O trauma é a quinta causa principal de morte no idoso. As pessoas com mais de 65 anos de idade respondem por até um terço dos casos de trauma e 30% a 40% das mortes por trauma, com as taxas mais recentes sendo as mais altas. Os pacientes idosos têm maior mortalidade, maiores permanências hospitalares, maior morbidade e piores resultados funcionais que os pacientes mais jovens, mesmo quando os escores de gravidade da doença são mais baixos.[58] Os acidentes com veículos motorizados são a forma mais comum de lesão fatal em pacientes com menos de 80 anos, e as quedas são a lesão fatal mais frequente após 80 anos de idade. Curiosamente, a incidência de morte por acidentes com veículos motorizados no idoso é a mesma se eles forem passageiros ou pedestres.

As pessoas idosas correm maior risco de trauma fechado e suas complicações. As alterações do sistema nervoso central associadas à idade diminuem a coordenação e a mobilidade e aumentam o risco de acidentes. A atrofia cerebral e a redução da viscoelasticidade da calota craniana tornam o cérebro mais suscetível a lesões traumáticas. A maior fragilidade óssea aumenta a tendência a fraturas. A reserva cardíaca reduzida e a incapacidade de aumentar o débito cardíaco impedem o escape de acidentes. O uso concomitante de drogas como anticoagulantes e agentes antiplaquetários aumenta a morbidade associada a eventos traumáticos nos pacientes idosos.

Lesões importantes podem ser decorrentes de simples quedas da própria altura. A incidência de fraturas ou lesões mais graves de uma queda dessas pode chegar a 40% em idosos. Após uma lesão decorrente de queda, o idoso apresenta um grau importante de morbidade. Daqueles hospitalizados após uma queda, até 43% recebem alta do hospital para uma unidade asilar de longa permanência, e apenas 50% estão vivos um ano depois.

Os pacientes idosos têm maior morbimortalidade após trauma da cabeça, em particular quando estão tomando medicamentos anticoagulantes.[59] As pessoas idosas têm maiores taxas de lesão cerebral traumática após trauma de crânio e têm maior incapacidade. Demoram mais tempo para se recuperar do trauma craniano do que pessoas jovens e exigem mais reabilitação intensiva. O trauma craniano fechado no idoso implica uma mortalidade alta. A mortalidade em idosos com escore da Escala de Coma de Glasgow de 5 é mais de duas vezes a de pacientes com 20 a 40 anos. Curiosamente, apenas 2% dos pacientes idosos têm uma recuperação favorável em comparação com 38% dos pacientes mais jovens.

Lesões decorrentes de queimaduras constituem 8% dos casos de trauma em idosos. O idoso está especialmente em risco de queimaduras por diminuição da acuidade visual, aumento do tempo de reação, desatenção e menor sensação de dor. Em 81% dos idosos vítimas de queimaduras, as lesões decorreram de ações por eles praticadas, escaldando-se ao ferver água ou com as chamas do fogão ao preparar alimentos, ou ainda são de natureza elétrica. A sobrevida em casos de queimadura está diretamente relacionada com o tamanho da área corporal afetada, sendo especialmente mais pronunciada nos idosos. De maneira geral, queimaduras que comprometem mais de 40% da área corporal em pessoas idosas são de mau prognóstico. Os motivos para esse aumento da mortalidade são a existência de doenças concomitantes, sepse na região afetada e falência de múltiplos órgãos. Para sobreviventes de queimaduras graves de 59 anos ou mais, menos da metade consegue viver com independência após a alta, um terço recebe alta mas precisa da companhia de um cuidador, e um quinto recebe alta para uma unidade asilar.

Os pacientes idosos, que vivam com parentes ou sejam institucionalizados, correm risco de trauma em consequência de abuso contra o idoso. Estima-se que 5% dos idosos que vivem na comunidade estão sujeitos a esse tipo de maus-tra-

tos.[60] Também se tem mostrado que apenas 1 em 13 ou 14 casos de abuso contra o idoso é relatado. Os maus-tratos podem assumir uma ou mais de seis formas básicas: abuso físico, abuso sexual, negligência, abuso psicológico, exploração financeira e violação dos direitos. Conforme a população de idosos aumenta, os cirurgiões que tratam de vítimas idosas de trauma precisam aprender a detectar e relatar sinais de abuso físico e sexual contra o idoso, além de proporcionar cuidado das lesões do paciente, da mesma forma como procedem com crianças que sofrem maus-tratos.

Transplante

Em 1946 foi realizado o primeiro transplante renal bem-sucedido. Os resultados iniciais de transplantes renais de cadáveres em pacientes com mais de 45 anos foram maus. A introdução da ciclosporina, na década de 1980, permitiu uma melhora muito acentuada, especialmente em pacientes de alto risco. À medida que aumentou a experiência dos centros de transplante e também a população de idosos com mais de 60 anos, o número de pacientes idosos que poderiam potencialmente se beneficiar do transplante também aumentou.[61] Na realidade, nas últimas duas décadas a proporção de pessoas com mais de 65 anos de idade que demandam terapia de reposição renal nos EUA dobrou e a proporção daqueles com mais de 75 anos de idade triplicou.

Os resultados do transplante em idosos, em termos de sobrevida e qualidade de vida, justificam o aumento da idade-limite para este procedimento. Num estudo recente[62] de transplante renal, pacientes de mais de 60 anos tiveram atraso da função do enxerto e permanência inicial no hospital mais longa, mas a incidência de episódios de rejeição aguda foi menor. A sobrevida do paciente, a sobrevida do enxerto e a sobrevida do enxerto censurado para a vida não diferem entre pacientes idosos e jovens, embora o acompanhamento dos pacientes idosos fosse mais curto (4,1 *versus* 6,7 anos). A principal causa de perda de órgão em pacientes idosos foi morte com um rim funcionante. Outros estudos mostram que a sobrevida em 10 anos do aloenxerto é mais alta nos idosos que em pacientes com menos de 60 anos de idade. Entretanto, a taxa de sobrevida em 10 anos naqueles com mais de 60 anos é de 44% *versus* 81% nos pacientes mais jovens. A ética do transplante em indivíduos idosos com probabilidade mais alta de morrer com um aloenxerto funcionante é questionada, embora muitos acreditem que a evidência não justifica que se negue o transplante apenas com base na idade.

O número de pessoas idosas que demandam transplante de fígado também tem aumentado. A percentagem de receptores de fígado com mais de 65 anos de idade aumentou de 4,9% em 1991 para 6,8% em 2002. Embora a idade tenha sido identificada como fator de risco para um resultado ruim após transplante de fígado, a idade não é um fator quando os pacientes estão em melhor estado de saúde (isto é, vivendo em casa no momento do transplante). Muitos estudos aprovam o transplante de fígado em idosos de baixo risco adequadamente avaliados.[63]

Como o número de idosos transplantados tem aumentado, surgiu um fator importante. A taxa de rejeição, tanto aguda quanto crônica, é claramente menor nos pacientes mais idosos. Isso se atribui ao declínio da imunocompetência em geral com o envelhecimento. Entretanto, este declínio também torna o paciente idoso mais suscetível a apresentar infecções e malignidades. A alta incidência de transtornos linfoproliferativos em idosos transplantados em geral e a alta taxa de recorrência de hepatite C em idosos submetidos a transplante de fígado, em particular, podem ser resultado de excessiva imunossupressão nessa população, que já apresenta alto grau de comprometimento. A redução da imunossupressão em pacientes idosos pode, mesmo, aumentar a sobrevida em longo e curto prazos.

Referências Selecionadas

Chang AM, Halter JB: Aging and insulin secretion. Am J Physiol Endocrinol Metab 284:E7-E12, 2003.

Excelente artigo sobre os efeitos do envelhecimento na regulação da glicose.

Dasgupta M, Drumbrell AC: Preoperative risk assessment for delirium after noncardiac surgery: A systematic review. J Am Geriatr Soc 54:1578-1589, 2006.

O delírio associa-se a resultado ruim após procedimentos cirúrgicos no idoso. É um artigo abrangente sobre os fatores associados ao delírio pós-operatório.

Eagle KA, Berger PB, Calkins H, et al: ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery—executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). J Am Coll Cardiol 39:542-553, 2002.

Trata-se de orientação atualizada para avaliação cardíaca pré-operatória dos pacientes que vão se submeter a operação não cardíaca.

Gerson MC, Hurst JM, Hertzberg VS, et al: Prediction of cardiac and pulmonary complications related to elective abdominal and noncardiac thoracic surgery in geriatric patients. Am J Med 88:101-107, 1990.

Referência clássica que demonstra o valor preditivo da tolerância ao exercício na avaliação pré-operatória de risco cardiopulmonar no idoso.

Giordano S, Hortobagyi G, Kau SW, et al: Breast cancer treatment guidelines in older women. J Clin Oncol 23:783-791, 2005.

Este estudo demonstra que, em um único centro de câncer, a idade acima de 75 anos foi associada a uma redução na concordância com a orientação de tratamento para câncer de mama.

Smetana GW: Perioperative pulmonary assessment of the older adult. Clin Geriatr Med 19:35-55, 2003.

Artigo excelente sobre a avaliação perioperatória dos pacientes idosos.

Sollano JA, Rose EA, Williams DL, et al: Cost-effectiveness of coronary artery bypass surgery in octogenarians. Ann Surg 228:297-306, 1998.

Excelente estudo sobre a relação custo-benefício do enxerto de *bypass* coronariano em termos de anos de vida com qualidade economizados. Este é um bom exemplo de como estudos adequados podem esclarecer o valor de uma operação grande no idoso.

Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al: Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med 345:1350-1367, 2001.

Este é um estudo de referência que mostra o valor do controle estreito da glicose para pacientes de assistência crítica cirúrgica.

Westendorp RGJ: What is healthy aging in the 21st century? Am J Clin Nutr 83(Suppl)404S-409S, 2006.

Interessante visão geral da longevidade e do envelhecimento.

Referências

1. Westendorp RGJ: What is healthy aging in the 21st century? J Clin Nutr 83(Suppl):404S-409S, 2006.

2. Rowe JW: Health care myths at the end of life. Bull Am Coll Surg 81:11-18, 1996.
3. Saltzstein SL, Behling CA: 5- and 10-year survival in cancer patients aged 90 and older: A study of 37,318 patients from SEER. J Surg Oncol 81:113-116, 2002.
4. Hamel MB, Henderson WG, Khuri SF, Daley J: Surgical outcomes for patients aged 80 and older: Morbidity and mortality from major noncardiac surgery. J Am Geriatr Soc 53:424-429, 2005.
5. Taffett GE: Physiology of aging. In Cassel CK, Leipzig RM, Cohen HJ, et al (eds): Geriatric Medicine. An Evidence-Based Approach, 4th ed. New York, Springer-Verlag, 2003.
6. Lewis JF, Maron BJ: Cardiovascular consequences of the aging process. Cardiovasc Clin 22:25-34, 1992.
7. Tresch DD, McGough MF: Heart failure with normal systolic function: A common disorder in older people. J Am Geriatr Soc 43:1035-1042, 1995.
8. Campbell EJ: Physiologic changes in respiratory function. In Rosenthal RA, Zenilman ME, Katlic MR (eds): Principles and Practice of Geriatric Surgery. New York, Springer-Verlag, 2000.
9. Luckey AF, Parsa CJ: Fluids and electrolytes in the aged. Arch Surg 138:1055-1060, 2003.
10. Schmucker DL: Age-related changes in liver structure and function: Implications for disease? Exp Gerontol 40:650-659, 2005.
11. Pawelec G, Koch S, Franceschi C, Wikby A: Human immunosenescence. Does it have an infectious component? Ann N Y Acad Sci 1067:56-65, 2006.
12. Roubenoff R: Catabolism of aging. Is it an inflammatory process? Curr Opin Clin Nutr Metab Care 6:295-299, 2003.
13. Chang AM, Halter JB: Aging and insulin secretion. Am J Physiol Endocrinol Metab 284:E7-E12, 2003.
14. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al: Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med 345:1350-1367, 2001.
15. Robinson B, Beghe C: Cancer screening in older patients. Clin Geriatr Med 13:97-118, 1997.
16. Eagle KA, Berger PB, Calkins H, et al: ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery—executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). J Am Coll Cardiol 39:542-553, 2002.
17. Smetana GW: Perioperative pulmonary assessment of the older adult. Clin Geriatr Med 19:35-55, 2003.
18. Lawrence VA, Cornell JE, Smetana GW; American College of Physicians: Strategies to reduce postoperative pulmonary complications after noncardiothoracic surgery: Systematic review for the American College of Physicians. Ann Intern Med 144:596-608,2006.
19. Khuri SF, Daley J, Henderson W, et al: Risk adjustment of the postoperative mortality rate for the comparative assessment of the quality of surgical care: Results of the National Veterans Affairs Surgical Risk Study. J Am Coll Surg 185:315-327, 1997.
20. Lawrence VA, Hazuda HP, Cornell JE, et al: Functional independence after major abdominal surgery in the elderly. J Am Coll Surg 199:762-772, 2004.
21. Gerson MC, Hurst JM, Hertzberg VS, et al: Prediction of cardiac and pulmonary complications related to elective abdominal and noncardiac thoracic surgery in geriatric patients. Am J Med 88:101-107, 1990.
22. Borson S, Scanlan JM, Watanabe J, et al: Simplifying detection of cognitive impairment: Comparison of the Mini-Cog and Mini-Mental State Examination in a multiethnic sample. J Am Geriatr Soc 53:871-874, 2005.
23. Dasgupta M, Drumbrell AC: Preoperative risk assessment for delirium after noncardiac surgery: A systematic review. J Am Geriatr Soc 54:1578-1589, 2006.
24. Marcantonio ER, Goldman L, Orav JE, et al: The association of intraoperative factors with the development of postoperative delirium. Am J Med 105:380-384, 1998.
25. Kagansky N, Berner Y, Koren-Morag N, et al: Poor nutritional habits are predictors of poor outcome in very old hospitalized patients. Am J Clin Nutr 82:784-791, 2005.
26. Persson MD, Brismar KE, Katzarski KS, et al: Nutritional status using mini nutritional assessment and subjective global assessment predict mortality in geriatric patients. J Am Geriatr Soc 50:1996-2002, 2002.
27. Marrelli D, Roviello F, De Stefano A, et al: Surgical treatment of gastrointestinal carcinomas in octogenarians: Risk factors for complications and long-term outcome. Eur J Surg Oncol 26:371-376, 2000.
28. American Geriatirc Society Clinical Practice Committee: AGS position statement: Breast cancer screening in older women. J Am Geriatr Soc 48:842-844, 2000.
29. Diab SG, Elledge RM, Clark GM: Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. J Natl Cancer Inst 92:550-556, 2000.
30. Giordano S, Hortobagyi G, Kau SW, et al: Breast cancer treatment guidelines in older women. J Clin Oncol 23:783-791, 2005.
31. Holmes CE, Muss HB: Diagnosis and treatment of breast cancer in the elderly. CA Cancer J Clin 53:227-244, 2003.
32. Laurberg P, Andersen S, Pedersen IB, Carle A: Hypothyroidism in the elderly: Pathophysiology, diagnosis and treatment. Drugs Aging 22:23-38, 2005.
33. Diez JJ: Hyperthyroidism in patients older than 55 years: An analysis of etiology and management. Gerontology 49:316-323, 2003.
34. Pruhs AM, Starling JR, Chen H: Changing trends for surgery in elderly patients with hyperparathyroidism at a single institution. J Surg Res 127:59-62, 2005.
35. Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, et al: Clinical features of reflux esophagitis in older people: A study of 840 consecutive patients. J Am Geriatr Soc 54:1537-1542, 2006.
36. Tedesco P, Lobo PM, Way L, Patti MG: Laparoscopic fundoplication in elderly patients with gastroesophageal reflux disease. Arch Surg 141:289-292, 2006.
37. Brock J, Sauaia A, Ahnen D, et al: Process of care and outcomes for elderly patients hospitalized with peptic ulcer disease. JAMA 286:1985-1993, 2001.
38. Petrowky H, Clavien PA: Should we deny surgery for malignant hepato-pancreatico-biliary tumors to elderly patients? World J Surg 29:1093-1100, 2005.
39. Bingener J, Richards ML, Schwesinger WH, et al: Laparoscopic cholecystectomy for elderly patients. Gold standard for the golden years? Arch Surg 138:526-531, 2003.
40. Keitzman D, Shalom MI, Konikoff FM: Recurrent symptomatic common duct stones after endoscopic stone extraction in elderly patients. Gastrointest Endosc 64:60-65, 2006.
41. Foster NM, McGory ML, Zingmond DS, Ko CY: Small bowel obstruction: A population-based appraisal. J Am Coll Surg 203:170-176, 2006.
42. Harrell AG, Lincourt AE, Novitsky YW, et al: Advantages of laparoscopic appendectomy in the elderly. Am Surg 72:474-480, 2006.
43. Colorectal Cancer Collaborative Group: Surgery for colorectal cancer in elderly patients: A systematic review. Lancet 356:968-974, 2000.
44. Clark AJ, Stockton D, Elder A, et al: Assessment of outcomes after colorectal cancer resection in the elderly as a rationale for screening and early detection. Br J Surg 91:1345-1351, 2004.
45. Arenal JJ, Rodriguez-Vielba P, Gallo E, Tinoco C: Hernias of the abdominal wall in patients over the age of 70 years. Eur J Surg 46:111-116, 2003.
46. Fitzgibbon RJ, Giobbie-Hurder A, Gibbs JO, et al: Watchful waiting vs repair of inguinal hernia in minimally symptomatic men: A randomized clinical trial. JAMA 295:285-292, 2006.
47. O'Dwyer PJ, Norrie J, Alani A, et al: Observation or operation

for patients with an asymptomatic inguinal hernia: A randomized clinical trial. Ann Surg 244:167-173, 2006.
48. Dainese L, Barili F, Spirito R, et al: Abdominal aortic aneurysm repair in octogenarians: Outcomes and predictors. Eur J Vasc Endovasc Surg 31:464-469, 2006.
49. Lange C, Leurs LJ, Buth J, Myhre HO, EUROSTAR collaborators: Endovascular repair of abdominal aortic aneurysm in octogenarians: An analysis based on EUROSTAR data. J Vasc Surg 42:624-630, discussion 630, 2005.
50. Alamowitch S, Eliasziw M, Algra A, et al, for the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group: Risk, causes and prevention of ischaemic stroke in elderly patients with symptomatic internal-carotid artery stenosis. Lancet 357:1154-1160, 2001.
51. Wong MW: Predictors for mortality after lower-extremity amputations in geriatric patients. Am J Surg 191:443-447, 2006.
52. Sollano JA, Rose EA, Williams DL, et al: Cost-effectiveness of coronary artery bypass surgery in octogenarians. Ann Surg 228:297-306, 1998.
53. Langanay T, Verhoye JP, Ocampo G, et al: Current hospital mortality for aortic valve replacement in octogenarians. J Heart Valve Dis 15:630-637, 2006.
54. Avery GJ 2nd, Ley SJ, Hill JD, et al: Cardiac surgery in the octogenarian: Evaluation of risk, cost, and outcome. Ann Thorac Surg 71:591-596, 2001.
55. Suttie SA, Jamieson WR, Burr LH, Germann E: Elderly valve replacement with bioprostheses and mechanical prostheses. Comparison by composites of complications. J Cardiovasc Surg (Torino) 47:191-199, 2006.
56. Dominguez-Ventura A, Allen MS, Cassivi SD, et al: Lung cancer in octogenarians: Factors affecting morbidity and mortality after pulmonary resection. Ann Thorac Surg 82:1175-1179, 2006.
57. McVay CL, Pickens A, Fuller C, et al: VATS anatomic pulmonary resection in octogenarians. Am Surg 71:791-793, 2005.
58. Grossman MG, Scaff DW, Miller D, et al: Functional outcomes in octogenarian trauma. J Trauma 55:26-32, 2003.
59. Franko J, Kish KO, O'Connell BG, et al: Advanced age and preinjury warfarin anticoagulation increase the risk of mortality after head trauma. J Trauma 61:107-110, 2006.
60. Colins KA: Elder maltreatment: A review. Arch Pathol Lab Med 130:1290-1296, 2006.
61. Feng S, Tomlanovich SL, Fraser K, et al: Transplantation in elderly patients. In Rosenthal RA, Zenilman ME, Katlic MR (eds): Principles and Practice of Geriatric Surgery. New York, Springer-Verlag, 2000.
62. Pedroso S, Martins L, Fonseca I, et al: Renal transplantation in patients over 60 years of age: A single-center experience. Transpl Proc 38:1885-1889, 2006.
63. Keswani RN, Ahmed A, Keefe EB: Older age and liver transplantation: A review. Liver Transpl 10:957-967, 2004.

17 CAPÍTULO

Obesidade Mórbida

William O. Richards, MD e Bruce D. Schirmer, MD

O tratamento cirúrgico da obesidade mórbida é conhecido como *cirurgia bariátrica*. Ele tem sua origem nos anos de 1950, quando as operações de má-absorção foram primeiramente realizadas para as síndromes de hiperlipidemia grave. Subsequentemente, a derivação *bypass* jejunoileal, para produzir a perda de peso, começou a ser efetuada esporadicamente, durante os anos de 1960, e depois, com maior frequência, nos anos de 1970. Essa operação, contudo, produziu complicações metabólicas inaceitáveis. Os cirurgiões bariátricos desenvolveram inúmeras operações, poucas das quais se mostraram eficazes a longo prazo no fornecimento da perda de peso segura e duradoura.

Esse processo apontou claramente para dois aspectos muito peculiares do campo da cirurgia bariátrica. O primeiro é que essa é a cirurgia que envolve a alteração dos processos metabólicos, não apenas a simples perda de peso. Os efeitos de qualquer cirurgia bariátrica sobre os processos metabólicos precisam ser plenamente compreendidos antes que se possam determinar a eficácia e a segurança da operação. O segundo é que há necessidade do acompanhamento a longo prazo, para avaliar adequadamente os méritos de uma operação. Por fim, a durabilidade da perda de peso é tão importante quanto a dimensão da perda de peso alcançada. De maneira similar, algumas consequências de uma operação podem ser apenas totalmente verificadas depois de um longo período de acompanhamento.

OBESIDADE: A MAGNITUDE DO PROBLEMA

A *obesidade mórbida* é definida como se ter 45,3 kg acima do peso corporal ideal, duas vezes o peso corporal ideal ou um índice de massa corporal (IMC, medido como o peso em quilogramas dividido pela altura em metro quadrado) de 40 kg/m². A última definição é mais aceita internacionalmente e, praticamente, substituiu as anteriores para todos os fins práticos e científicos. A National Institutes of Health (NIH) Consensus Conference, em 1991, sugeriu que o termo *obesidade grave* é mais apropriado para definir pessoas desse porte.[1] Esse termo deve ser empregado em alternância com *obesidade mórbida* no restante deste capítulo.

Estima-se que aproximadamente 5% da população adulta dos Estados Unidos, ou mais do que 23 milhões de pessoas, esteja morbidamente obesa, ou, do ponto de vista clínico, gravemente obesa,[2] o mais elevado percentual de obesidade na população de qualquer país. Os pacientes que se submetem à cirurgia bariátrica nos Estados Unidos apresentam IMCs médios muito mais elevados que aqueles relatados na Europa. Contudo, a Austrália não está muito longe disso, de acordo com os cirurgiões bariátricos australianos. Mesmo a Europa, onde os indivíduos gravemente obesos não são comuns nas multidões, está experimentando agora um aumento global da população. Os estudos da obesidade em adolescentes estimaram a incidência desta (estando 40% acima do peso corporal ideal) como se situando na faixa de 35% para os adolescentes nos Estados Unidos, mas em torno de 20% na maioria dos países europeus. O problema também está crescendo em velocidade surpreendentemente rápida nos Estados Unidos. Em 1985, quando as estatísticas nacionais sobre obesidade eram primeiramente medidas pelo Centers for Disease Control (CDC), de acordo com cada estado, muitos estados não tinham disponibilidade desses dados. De aproximadamente metade dos que tinham, mais da metade informou uma incidência de pessoas com IMC acima de 30 kg/m² inferior a 10%. Em 1990, quando a maioria dos dados dos estados foi conhecida, 60% deles informaram IMC acima de 30 kg/m² em mais de 10% da população. Em 1995,

metade dos estados apresentava uma incidência de IMC maior que 30 kg/m² acima de 15%. Em 2000, 21 estados relataram que a incidência havia subido para mais de 20%, com a totalidade dos estados restantes, menos um, exibindo uma incidência superior a 15%.[3] Esta velocidade alarmante de obesidade crescente supera qualquer teoria de que a doença exiba um componente apenas genético para isso.

Estima-se que a obesidade cause 280.000 mortes por ano nos Estados Unidos, onde o número total de mortes por ano por câncer de mama e de cólon é de apenas 90.000, aproximadamente.[3] Depois do tabagismo, a obesidade é a segunda principal causa de morte evitável nos Estados Unidos e vem em seguida ao fumo na lista de fatores evitáveis responsáveis pelos custos aumentados de cuidados de saúde. É muito sério compreender que um homem de 25 anos de idade com obesidade mórbida tem uma redução de 22% na expectativa de vida, ou perda de 12 anos de vida, quando comparado a um homem de tamanho normal.[3] Especula-se que na próxima década a obesidade possa suplantar o tabagismo como principal causa de gasto médico evitável nos EUA.

FISIOPATOLOGIA E PROBLEMAS CLÍNICOS ASSOCIADOS

A fisiopatologia da obesidade grave é mal compreendida. Continua o debate sobre os componentes genéticos *versus* ambientais relativos à doença. Há uma clara predisposição familiar; é raro que um membro isolado da família apresente a obesidade grave. O rápido crescimento da obesidade, de 1980 a 2006, enfatiza o considerável componente ambiental, que também contribui para o problema.

Embora não exista resposta definitiva no que diz respeito à fisiopatologia da obesidade grave, está claro que o indivíduo gravemente obeso apresenta, em geral, fome persistente, que não é saciada por quantidades de alimento que satisfazem ao não obeso. Esta falta de saciedade, ou de manutenção da saciedade, pode ser o mais importante fator isolado no processo. A capacidade de ingerir grandes quantidades está muito aumentada no indivíduo com obesidade mórbida. Outros alimentam-se ou "beliscam a comida" por períodos prolongados do dia, geralmente no final dele, resultando numa ingestão calórica muito superior às necessidades metabólicas.

A compreensão científica básica dos papéis desempenhados por hormônios, peptídeos ou outros fatores na saciedade é incompleta. A colecistocinina (CCK) e a grelina, produzidas em grande parte na porção proximal do estômago pela presença do alimento, estão envolvidas na saciedade. Os níveis aumentados de grelina parecem produzir aumento na ingesta alimentar, e os indivíduos que estão sob dietas hipocalóricas desenvolvem níveis aumentados de grelina. Os pacientes com o influxo gástrico restringido, mas que permite que o alimento atravesse o estômago, apresentam níveis normais a elevados de grelina no período pós-operatório. Em contraste, os pacientes que se submetem à derivação gástrica apresentam níveis pós-operatórios suprimidos de grelina,[4] embora as medidas tenham diferido. Não está esclarecido o papel da grelina na falta de fome depois da derivação gástrica ou na recuperação do apetite.

A obesidade mórbida é uma doença metabólica associada a inúmeros problemas clínicos, alguns quase desconhecidos na ausência da obesidade. O Quadro 17-1 lista os problemas mais comuns. Estes devem ser cuidadosamente considerados, quando se pretende oferecer a um paciente a operação de redução de peso. O problema mais frequente é a combinação da artrite e/ou doença articular degenerativa, presente em pelo menos 50% dos pacientes que procuram a cirurgia para a obesidade grave.

Quadro 17-1 Condições Clínicas Associadas à Obesidade Grave

Cardiovasculares

Hipertensão
Morte cardíaca súbita
Cardiomiopatia
Doença da estase venosa
Trombose venosa profunda
Hipertensão pulmonar
Insuficiência cardíaca direita

Pulmonares

Apneia obstrutiva do sono
Síndrome de hipoventilação da obesidade
Asma

Metabólicas

Diabetes tipo II
Hiperlipidemia
Hipercolesterolemia
Hepatite esteatótica não alcoólica

Gastrointestinais

Doença do refluxo gastroesofágico
Colelitíase

Musculoesqueléticas

Doença articular degenerativa
Doença do disco lombar
Osteoartrite
Hérnias ventrais

Genitourinárias

Incontinência urinária por estresse
Doença renal em estádio terminal (secundária ao diabetes e à hipertensão)

Ginecológica

Irregularidades menstruais

Pele/Sistema Tegumentar

Infecções fúngicas
Furúnculos, abscessos

Oncológicas

Câncer do útero, mama, cólon, rim, próstata

Neurológicas/Psiquiátricas

Pseudotumor cerebral
Depressão
Baixa autoestima
Acidente vascular cerebral

Sociais/Relativos à Sociedade

História de abuso físico
História de abuso sexual
Discriminação para emprego
Discriminação social

A incidência de apneia do sono é elevada. A asma está presente em mais de 25%, a hipertensão, em mais de 30%, o diabetes, em mais de 20% e o refluxo gastroesofágico, em 20% a 30% dos pacientes. A incidência dessas condições aumenta com a duração da obesidade grave e com a idade.

A *síndrome metabólica* inclui o diabetes melito tipo II, intolerância à glicose, dislipidemia e hipertensão. Os pacientes com essa constelação de problemas geralmente são obesos, com a obesidade corporal central sendo o principal aspecto corporal. Acredita-se que a síndrome resulte em captação hepática prejudicada de insulina, hiperinsulinemia sistêmica e subsequente resistência tecidual à insulina.

Os problemas sociais discriminatórios enfrentados pelos indivíduos gravemente obesos não estão listados no Quadro 17-1. As instalações públicas em relação a assentos, portas e instalações sanitárias geralmente impossibilitam o acesso da pessoa gravemente obesa aos eventos realizados nesses ambientes. O uso dos transportes públicos é, por vezes, difícil, quando não impossível. Para esses indivíduos, há claramente a discriminação nos empregos. Por fim, a combinação da baixa autoestima, a frequente história de abuso sexual ou físico e essas dificuldades sociais se combinam para criar uma incidência muito alta de depressão na população de pacientes com obesidade mórbida.

TERAPIA CLÍNICA *VERSUS* CIRÚRGICA

A terapia clínica para a obesidade grave tem sucesso limitado a curto prazo e quase inexistente a longo prazo. Quando uma pessoa está gravemente obesa, estima-se que a probabilidade de que ela perca peso suficiente apenas através da dieta e permaneça com um IMC inferior a 35 kg/m² seja de 3% ou menos. A NIH Consensus Conference reconheceu que, para essa população de pacientes, a terapia clínica foi uniformemente malsucedida no tratamento do problema.[1]

Apesar desse sucesso limitado, concorda-se, em geral, que o paciente gravemente obeso deva ter a chance de aderir a um programa de dieta com supervisão médica para ver se pode ser alcançado algum sucesso. Uma perda de peso de 10% atingida em um período de meses a uma taxa de 0,227 a 0,908 kg/semana é o objetivo inicial da terapia. A manutenção da perda de peso por 6 meses define o sucesso clínico inicial com a terapia (NIH), e a perda de peso adicional mediante uma redução nas calorias e aumento da atividade física é encorajada. A cobertura do seguro para a operação tem sido tradicionalmente ligada a uma tentativa desse tipo ou, para algumas companhias de seguro, a uma história bem documentada de várias dessas tentativas. Entretanto, faltam dados que mostrem qualquer eficácia da necessidade de uma tentativa de dieta prolongada influenciando positivamente os resultados após a cirurgia bariátrica.

As dietas com calorias muito reduzidas caem em duas categorias: aquelas que restringem principalmente a ingesta de lipídios e as que restringem principalmente a ingesta de carboidratos. Ambas as dietas produzem perda de peso insuficiente para gerar qualquer alteração importante no estado de saúde.

A terapia farmacológica, em 2007, concentrou-se em dois medicamentos. A sibutramina bloqueia a captação do receptor pré-sináptico de norepinefrina e serotonina, potencializando seu efeito anorético no sistema nervoso central. O orlistat inibe a lipase pancreática e, por conseguinte, reduz a absorção de até 30% dos lipídios ingeridos na dieta. Foi notada uma perda de peso máxima de até 10% do peso corporal em indivíduos não selecionados, usando-se um ou ambos os medicamentos; entretanto, o peso é recuperado em 12 a 18 meses.[5] Para o indivíduo gravemente obeso, nenhum medicamento mostrou ser uma terapia efetiva isoladamente.

AVALIAÇÃO E SELEÇÃO PRÉ-OPERATÓRIAS

Elegibilidade

A seleção pré-operatória de pacientes para a operação de redução de peso deve se basear estritamente nas orientações do NIH atualmente aceitas.[1] Os pacientes devem ter um IMC maior que 40 kg/m², sem condições clínicas comórbidas associadas, ou um IMC superior a 35 kg/m², com um problema clínico comórbido associado. Eles também precisam ter falhado na terapia nutricional. Além disso, as orientações do NIH não são específicas. Entretanto, tem sido nossa experiência que vários critérios práticos também devem ser empregados como indicações para a operação, incluindo a estabilidade psiquiátrica, a atitude motivada e a capacidade de compreender a natureza da operação e suas alterações resultantes no comportamento alimentar e no estilo de vida. Os critérios de elegibilidade empregados por nossa instituição para a operação bariátrica estão listados no Quadro 17-2. A incapacidade de preencher esses critérios constitui uma contraindicação para a cirurgia bariátrica.

Um critério não listado no Quadro 17-2, que, infelizmente, com frequência é uma questão significativa para o paciente com obesidade mórbida, é o da cobertura do seguro para a operação. Apenas o custo isolado da hospitalização para a cirurgia bariátrica pode facilmente aproximar-se de US$20.000, e pode tornar-se significativamente maior na vigência de alguma complicação. Esse dado torna o custo proibitivo para a maioria dos indivíduos sem cobertura por seguro. Os critérios de cada companhia de seguro são tão variados quanto o número de companhias existentes. Os Centers for Medicare e Medicaid Services (CMS), a agência federal que estabelece as diretrizes do Medicare, estabeleceram recentemente critérios para cobertura da derivação gástrica aberta e laparoscópica, e operações de colocação de banda gástrica ajustável laparoscópica (AGB) e de exclusão duodenal ou duodenal *switch* (DS).[6] Um aspecto controvertido das diretrizes é a exigência de que a cirurgia bariátrica seja realizada apenas por cirurgiões em hospitais que são designados como Centros de Excelência pela American Society of Bariatric Surgeons ou como centros de nível 1 pelo American College of Surgeons. Essas exigências singulares para os beneficiários do Medicare deveram-se, pelo menos em parte, à preocupação dos legisladores de que a morbimortalidade associada à cirurgia bariátrica fosse alta e de que o crescimento explosivo do número de hospitais e cirurgiões que realizavam as operações não correspondesse ao supervisionamento pelo hospital desses procedimentos e das complicações resultantes. Dados que substanciem essas alegações nunca foram publicados. De qualquer maneira, isso marca uma linha divisória na cirurgia, para a qual um número crescente de pagadores demanda

Quadro 17-2 Indicações para a Cirurgia Bariátrica

Os pacientes devem satisfazer os seguintes critérios para que se considere a cirurgia bariátrica:

- IMC > 40 kg/m² ou IMC > 35 kg/m² com uma comorbidade clínica associada agravada pela obesidade
- Falha da terapia nutricional
- Estável do ponto de vista psiquiátrico sem dependência do álcool ou uso de droga ilegal
- Instruído sobre a operação e suas sequelas
- Motivação individual
- Problemas clínicos, não impedindo a sobrevida provável a partir da cirurgia

que os cirurgiões e os hospitais satisfaçam exigências rigorosas de infraestrutura, treinamento de pessoal e, em última análise, dos resultados dos procedimentos.

As contraindicações clínicas não estão claras. Todos os pacientes com comorbidade estão em maior risco. O cirurgião deve garantir que estes riscos sejam bem compreendidos por todos os pacientes, antes da cirurgia bariátrica, principalmente aqueles em alto risco. Idealmente, diversos membros da família devem ser incluídos nessas discussões. Existem determinados indivíduos que apresentam função orgânica em estádio terminal no coração, nos pulmões ou em ambos. É pouco provável que esses pacientes tenham benefício em relação à longevidade e à saúde melhorada.

Os pacientes que não podem caminhar apresentam risco mais elevado que aqueles que deambulam, mesmo por curtas distâncias. Embora a incapacidade para deambular não seja uma contraindicação absoluta para a operação, ela coloca o paciente em risco aumentado de trombose venosa profunda, insuficiência pulmonar e úlceras de decúbito sacrais, dentre outros problemas.

Os pacientes com mais de 271,8 kg apresentam risco maior de morte e de complicações. Muitas opções de exames, como os *scanners* de tomografia computadorizada (TC), são superadas por esse limite de peso. Com esse peso, as mesas de sala de operação, a movimentação e o levantamento de equipamentos e equipes, manguitos de pressão arterial, roupas de compressão sequenciada e qualquer tipo de procedimento invasivo no leito, como os cateteres venosos centrais, tornam-se extraordinariamente difíceis ou problemáticos. Tem sido nossa prática encorajar enfaticamente os pacientes que pesam mais de 271,8 kg a perderem peso até esse nível por meios não operatórios, mesmo quando esses meios obriguem à hospitalização.

A síndrome de Prader-Willi é uma contraindicação absoluta. Nenhuma terapia cirúrgica afeta a necessidade constante de ingerir alimento.

A idade é uma contraindicação controversa para a operação bariátrica. Para os adolescentes, muitos cirurgiões pediátricos/bariátricos recomendam que a operação seja efetuada depois do principal período de crescimento (da metade ao final da adolescência), possibilitando, assim, a maturidade aumentada por parte do paciente. Acredita-se que as operações restritivas simples sejam mais apropriadas para pacientes nesse grupo etário. Nos Estados Unidos, embora o procedimento AGB laparoscópico (LAP-BAND) tenha sido aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) apenas para pacientes com 18 anos ou mais, vários grupos têm experiências modestas com o uso desse dispositivo sob as diretrizes da FDA.[7] Será necessária a experiência crescente para determinar qual operação é mais eficaz nos adolescentes.

Embora, em nossa prática, tenhamos geralmente estabelecido a idade de 60 anos como um limite para realizar a derivação gástrica, pacientes entre 60 e 65 anos de idade têm sido avaliados individualmente. Essas avaliações focalizam a idade fisiológica relativa do paciente e o seu potencial para a longevidade, em lugar de sua idade cronológica. A duração e o grau da obesidade são os fatores mais importantes na avaliação do paciente idoso. Em geral, quanto mais duradouro e mais grave for o grau da obesidade, mais problemas clínicos comórbidos existirão e menor será o potencial de benefício da cirurgia bariátrica para esses indivíduos.

Avaliação Pré-operatória

A avaliação pré-operatória do paciente cirúrgico bariátrico envolve duas áreas distintas. Uma é a avaliação pré-operatória específica de candidatura à operação bariátrica e a avaliação das condições comórbidas. A segunda é a avaliação geral e preparação pré-operatória, da mesma forma que para qualquer operação abdominal maior, o que é discutido em profundidade no Capítulo 12.

Preparo e Avaliação Pré-operatória Bariátrica Geral

A conduta de equipe se faz necessária para o cuidado ideal do paciente com obesidade mórbida. O Quadro 17-3 lista os principais profissionais para a equipe multidisciplinar bariátrica.

O Quadro 17-4 resume as etapas e os exames rotineiramente realizados para a avaliação pré-operatória de pacientes bariátricos na clínica do autor. Depois da história completa e do exame físico na avaliação inicial, realizam-se gasometria arterial em pacientes selecionados, endoscopia superior em pacientes com refluxo gastroesofágico sintomático ou outros sintomas digestivos superiores e ultrassonografia da vesícula biliar.

A orientação pré-operatória apropriada do paciente é primordial, sendo obrigatória a frequência nas sessões educacionais. Os membros da família são encorajados a frequentá-las. Depois de completados os exames pré-operatórios, são realizadas uma sessão de aconselhamento final com o cirurgião e uma sessão de ensino com a enfermeira educadora e com a nutricionista.

Uma cefalosporina de primeira geração, em dose apropriada para o peso, é administrada no período pré-operatório, e os antibióticos continuam por apenas 24 horas. Três medidas importantes são utilizadas para a profilaxia contra a trombose venosa profunda (TVP) e a embolia pulmonar: a deambulação dentro de 4-6 horas da operação, as luvas ou meias de compressão sequenciada e a heparina de baixo peso molecular por via subcutânea, ao se dirigir à sala de operação e, depois, duas vezes ao dia até a alta. Os pacientes de alto risco (p. ex., com a história de TVP, úlceras de estase venosa, hipertensão pulmonar conhecida ou fortemente suspeitada, síndrome de hipoventilação da obesidade ou que requerem reoperação durante a hospitalização inicial) recebem injeções subcutâneas de heparina em casa por um curso completo de 2 semanas. Os filtros de veia cava profiláticos são inseridos, se possível temporariamente, em pacientes com risco extremo de TVP e embolia pulmonar. Os dados sustentam o uso de antibióticos pré-operatórios, mas não existem dados que estabeleçam o regime ideal para a profilaxia da TVP. Apesar dos programas profiláticos agressivos, a embolia pulmonar permanece como uma das causas mais comuns de morte após a cirurgia bariátrica.

Avaliação de Comorbidades Específicas

A avaliação cardiovascular do paciente bariátrico deve incluir uma história de dor torácica recente e a avaliação funcional da atividade com relação à função cardíaca. Os pacientes com uma história de dor torácica recente ou alteração na tolerância ao

Quadro 17-3 Equipe Multidisciplinar Bariátrica

Cirurgião
Cirurgião assistente
Nutricionista
Anestesiologista
Enfermeira de sala de cirurgia
Enfermeira/auxiliar de escovação da sala de enfermagem
Educador/coordenador do cuidado de enfermagem
Secretária/administrador
Psiquiatra/psicólogo
Médico assistente
Especialistas para as condições cardíacas, pulmonares, gastrointestinais, endócrinas, musculoesqueléticas e neurológicas, quando indicado

Quadro 17-4 Avaliação Pré-operatória

Antes da Consulta Clínica

- Dieta clinicamente supervisionada e documentada
- Aconselhamento e encaminhamento a partir do médico assistente
- Leitura de livreto escrito e/ou atendimento em seminário considerando os procedimentos operatórios, resultados esperados, complicações potenciais

Consulta Clínica Inicial

- Apresentação de grupo sobre as informações contidas no livreto
- Apresentação de grupo sobre as questões nutricionais pré e pós-operatórias pelo nutricionista
- Avaliação individual pela equipe do cirurgião
- Sessão de aconselhamento individual com o cirurgião
- Sessão de aconselhamento individual com o nutricionista
- Exames sanguíneos de triagem

Eventos/Avaliações Subsequentes

- Exame e avaliação psicológicos completos, quando indicados
- Avaliações por especialistas clínicos, quando indicadas
- Aprovação do seguro para a cobertura do procedimento
- Exame por endoscopia alta flexível, quando indicado
- Exame da vesícula biliar com ultrassonografia (quando presente)
- Análise gasométrica arterial

Consultas Clínicas Subsequentes

- Sessão de aconselhamento com o cirurgião (incluindo a escolha da data para a cirurgia)
- Sessão de orientação com a enfermeira educadora
- Avaliação pré-operatória pelo anestesiologista
- Procedimentos burocráticos finais pelo centro de pré-admissões

exercício devem realizar uma avaliação cardiológica formal, incluindo teste de esforço, quando indicado. Quase nunca recorro à monitoração central invasiva com um cateter de Swan-Ganz; as hipertensões venosa central e pulmonar são as normas e não devem ser interpretadas como sobrecarga de volume. O uso da ecocardiografia transesofágica intraoperatória é ocasionalmente valioso para os pacientes com miocardiopatia.

A avaliação pulmonar engloba uma pesquisa da apneia obstrutiva do sono. Uma incidência de 32% de apneia do sono tem sido relatada nos indivíduos obesos que se submetem à cirurgia bariátrica.[8] Uma história de dormir dirigindo, ou enquanto trabalha, ou de se sentir cansado depois de uma noite de sono, juntamente com uma história de ronco ou mesmo de apneia testemunhada, é , sem exceção, fortemente sugestiva da condição. Os pacientes com histórias sugestivas de apneia do sono clinicamente significativa devem se submeter a testes pré-operatórios de estudo do sono. Quando se descobre a presença da condição, o uso de pressão positiva contínua na via aérea ou de um aparelho de pressão positiva na via aérea com dois níveis, durante o sono, pode eliminar os períodos estressantes de hipoxia, que, de outra forma, sobreviriam nesses pacientes. Embora tolerados sob circunstâncias normais, esses episódios hipóxicos no período pós-operatório imediato são mais perigosos, porque estão agindo outros fatores que afetam a estabilidade hemodinâmica.

A asma reativa é outro problema comum do gravemente obeso e é pouco reconhecida. Ela exige menor preparação pré-operatória que a apneia do sono em relação aos exames, sendo menos perigosa.

A síndrome de hipoventilação da obesidade (síndrome de Pickwick) é um diagnóstico que se suspeita com frequência pelo aspecto clínico do paciente. Em geral, a condição é limitada à população de pacientes superobesos, com um IMC superior a 60 kg/m². Os indivíduos com esse diagnóstico apresentam faces pletóricas, podem se mostrar clinicamente cianóticos e exibem claramente dificuldade com os esforços respiratórios normais no estado basal ou com o exercício leve. A análise da gasometria arterial revela $PaCO_2$ maior que a PaO_2 e hematócrito elevado. As pressões da artéria pulmonar estão muito elevadas. Esses pacientes apresentam morbidade e mortalidade cardiopulmonares extremamente elevadas e se encontram entre os poucos subgrupos de pacientes que, em minha experiência, precisam de admissão planejada nos cuidados intensivos no período pós-operatório. O suporte prolongado com ventilador é frequentemente necessário, e o manejo do volume intravascular baseia-se no estado basal do paciente.

Como há uma considerável incidência de hipertensão ou diabetes naqueles pacientes com doença renal concomitante, o valor da creatinina sérica é um excelente teste de triagem pré-operatória para a função renal basal.

As condições musculoesqueléticas, particularmente a artrite e a doença articular degenerativa, constituem o grupo mais comum de comorbidades encontradas no paciente gravemente obeso. Mais da metade dos pacientes possui alguma forma dessas condições, com frequência em grau avançado. A deambulação limitada, a substituição articular, a dor lombar intensa e outras sequelas não são raras. Antes da operação, é importante que os pacientes compreendam que a lesão estrutural instalada não pode ser revertida pela perda de peso. Felizmente, a perda de peso significativa frequentemente alivia, ou até mesmo reverte, a dor crônica ou a incapacidade decorrente dessas condições.

Os problemas metabólicos são comuns nos pacientes morbidamente obesos, em particular hiperlipidemia, hipercolesterolemia e diabetes melito tipo II. Todos são facilmente avaliados através de exames sanguíneos simples. Cerca de 20% a 30% dos pacientes gravemente obesos que se submetem à cirurgia bariátrica possuem diabetes tipo II clinicamente significativo. O diabetes deve ser controlado pré-operatoriamente para reduzir a incidência de morbidade perioperatória.

A pele deve ser examinada para a infecção fúngica e as alterações da estase venosa. Sugerman e colaboradores[9] relatam que a doença da estase venosa está associada a uma incidência muito aumentada de TVP pós-operatória.

Podem estar presentes hérnias umbilicais ou ventrais. A decisão de como se lidar melhor com as grandes hérnias deve ser tomada no período pré-operatório, porque a abordagem e a incisão podem ser afetadas pela sua existência.

A colelitíase é a mais prevalente das várias condições gastrointestinais e deve ser pesquisada antes da operação bariátrica. A formação de cálculos biliares ocorre durante os períodos de perda de peso rápida. A incidência de formação de cálculos, ou lama biliar, depois da derivação gástrica é de aproximadamente 30%. Quando os cálculos biliares estão presentes, muitos cirurgiões concordam que a colecistectomia simultânea deve ser empreendida no momento da operação bariátrica. Para os pacientes que se submetem a operações de má-absorção, a formação de cálculos biliares é tão frequente que a colecistectomia profilática é uma parte padronizada daqueles procedimentos. No entanto, para os pacientes que se submetem a operações restritivas, recomenda-se uma ultrassonografia de triagem. Isso é particularmente verídico para os pacientes que se submetem à derivação gástrica em Y de Roux (RYGB), porque não é possível

a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (ERCP). O ácido ursodeoxicólico, 300 mg duas vezes ao dia, durante 6 meses, no período pós-operatório, reduz a incidência de formação de cálculos biliares para 3% nos pacientes que seguem esse plano de tratamento.[10] Nossas atuais recomendações para os pacientes que se submetem à operação bariátrica laparoscópica são colecistectomia simultânea, quando há presença de cálculos biliares, e terapia com ursodiol por 6 meses depois da operação, caso a vesícula biliar esteja normal.

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é comum nos pacientes gravemente obesos em virtude da pressão abdominal aumentada e de seu esfíncter esofágico inferior encurtado. A endoscopia digestiva alta pré-operatória está indicada para todos os pacientes portadores de DRGE, para detectar o esôfago de Barrett e a presença de hérnias hiatais e para avaliar a parte inferior do estômago nos pacientes que se submetem à RYGB.[11]

O paciente com hepatite esteatótica não alcoólica (NASH) representa um problema potencial. O tamanho do lobo esquerdo do fígado frequentemente determina a capacidade de se realizar uma operação por meios laparoscópicos. Os pacientes com fígados gordurosos aumentados conhecidos podem beneficiar-se da restrição calórica, em particular da restrição de carboidratos, durante um período de várias semanas antes da operação. A cirurgia bariátrica é benéfica para a NASH; a perda de peso melhora o prognóstico. A NASH não constitui uma contraindicação para a cirurgia bariátrica, caso não haja cirrose e hipertensão porta, ou descompensação hepatocelular. A biópsia hepática deve ser feita no momento da cirurgia bariátrica para qualquer paciente cujo fígado pareça anormal.

EQUIPAMENTO ESPECIAL

Clínica

A clínica para avaliar pacientes bariátricos deve ser construída tendo-se em mente as necessidades do paciente. A área de espera deve possuir assentos confortáveis com encosto, não as cadeiras de tamanho padronizado. As portas devem ter largura adicional, para acomodar as cadeiras de rodas. Isto também é verídico para os banheiros, que devem ser providos de vasos sanitários assentados no chão, não acoplados à parede. É necessária uma balança que possa pesar até 453 kg. São necessários aventais extragrandes, mesas de exame largas, suficientemente estáveis para pacientes grandes, e manguitos de pressão arterial largos. É necessária uma sala grande com assentos apropriados, para a sessão de educação para grupo de pacientes.

Sala de Operação

A sala de operação deve ter uma mesa de operação movimentada por meios hidráulicos, que possa acomodar até 362,4 kg. São necessárias inserções laterais para alargar a mesa, quando necessário. Acolchoamento de espuma, meias de compressão sequenciada extragrandes, ataduras largas e firmemente acolchoadas para o abdome e as pernas, e uma plataforma para a mesa de operação são essenciais, sem exceção, visando fixar seguramente o paciente para a colocação na posição de Trendelenburg invertida inclinada durante a operação.

É necessário o equipamento videotelescópico empregado para qualquer procedimento laparoscópico abdominal. São essenciais dois monitores, um próximo a cada ombro, e insufladores de alto fluxo capazes de manter pneumoperitônio.

Constatamos que uma óptica de 45 graus, grampeadores extralongos, afastadores atraumáticos e outros instrumentos são muito úteis. Podem ser necessários trocartes extralongos. O bisturi ultrassônico é mais valioso na dissecção gástrica, principalmente ao longo da pequena curvatura.

Um afastador fixo acoplado à mesa de operação, para clampear e prender o afastador hepático, também é essencial. O lobo esquerdo do fígado deve ser afastado de maneira segura e atraumática. Isso pode comportar um dos desafios técnicos mais difíceis para os pacientes com um fígado muito grande e espesso. Por vezes, dois afastadores podem ser necessários para o fígado grande.

PROCEDIMENTOS OPERATÓRIOS

As operações bariátricas são realizadas empregando-se a via aberta ou laparoscópica. Os dados confirmam as vantagens do acesso laparoscópico, incluindo uma taxa reduzida de hérnias incisionais e menor hospitalização.[12]

As operações bariátricas produzem perda de peso em razão de dois fatores. Um é a restrição da ingesta oral. O outro é a má-absorção do alimento ingerido. Existem operações que empregam apenas um mecanismo para a perda de peso, enquanto outras combinam os dois. O Quadro 17-5 lista os principais procedimentos a serem descritos.

Gastroplastia Vertical em Banda

Este procedimento atualmente foi abandonado em grande parte em favor de outras operações, pela pouca perda de peso a longo prazo, pela alta taxa de estenose tardia da saída gástrica e tendência dos pacientes a adotarem uma dieta líquida hipercalórica, levando à recuperação do peso.

Banda Gástrica Ajustável

O procedimento de banda gástrica ajustável (AGB) pode ser realizado com qualquer um dos três tipos de bandas ajustáveis. A única banda aprovada para uso pelo FDA nos Estados Unidos é a LAP-BAND (INAMED Health, Santa Barbara, CA). A Swedish Adjustable Gastric Band (Obtech Medical, Baar, Suíça), a MIDBAND (Medical Innovation Development, Villeurbanne, França) e a Heliogast Band (Helioscopie, Vienne, França) são outros sistemas de banda usados na Europa e em outros lugares. As técnicas de colocação das bandas são similares; apenas os mecanismos de travamento, formato e configuração e os esquemas de ajuste variam um pouco para os diferentes tipos de banda. Todas elas agem sobre o princípio de restrição da ingesta oral ao limitar

Quadro 17-5 Operações Bariátricas: Mecanismo de Ação

Restritivo

Gastroplastia vertical em banda (VBG) (apenas para fins históricos)
Colocação de banda gástrica ajustável laparoscópica (LAGB)

Amplamente Restritiva/Má-absorção Discreta

Derivação gástrica em Y de Roux

Má-absorção Intensa/Discretamente Restritiva

Desvio biliopancreático (DBP)
Exclusão duodenal ou *duodenal switch* (DS)

o volume da porção proximal do estômago. A vantagem sobre a tradicional gastroplastia vertical em banda é a sua capacidade de ajuste.

A colocação do trocarte para a AGB é mostrada na Figura 17-1. O cirurgião fica em pé, à direita do paciente, o assistente fica à esquerda do paciente e o operador de câmera fica ao lado do cirurgião. Muitos cirurgiões colocam o paciente na posição de decúbito dorsal, mas alguns preferem afastar as pernas do paciente, de modo que haja a possibilidade de o cirurgião ficar entre elas.

A técnica para a colocação da banda é descrita em detalhes por Fielding e Allen.[13] O peritônio no ângulo de His é seccionado, criando uma abertura no peritônio, entre o ângulo de His e o polo superior do baço (Fig. 17-2A). A óptica é colocada através do portal do quadrante superior esquerdo, para esta parte da operação, a fim de maximizar a visualização da área do ângulo de His.

A técnica da *parte flácida* tornou-se a conduta de escolha para a aplicação da banda ajustável e começa dividindo-se o ligamento gastro-hepático em sua fina área logo acima do lobo caudado do fígado. O ramo anterior do vago é poupado, sendo preservada qualquer artéria hepática esquerda aberrante. Identifica-se a base do pilar diafragmático direito. Deve-se cuidar para que o pilar diafragmático seja claramente identificado, pois, ocasionalmente, a veia cava pode se situar próximo ao lobo caudado. O cirurgião segue gentilmente a superfície do pilar diafragmático direito posterior e inferior ao esôfago, visando ao ângulo de His (Fig. 17-2B). Uma técnica de afastamento e tração suaves é empregada para criar um túnel avascular ao longo desse plano. Quando a extremidade do instrumento tunelizador é visualizada próximo ao polo superior do baço, ele é gentilmente empurrado através de qualquer camada peritoneal remanescente, completando o túnel (Fig. 17-2C). A banda ajustável já foi colocada na cavidade peritoneal, através de um grande trocarte de 15 mm, localizado no quadrante superior direito, antes da dissecção da parte flácida. A extremidade estreita da própria banda é segurada pelo instrumento tunelizador e puxada através do túnel, do lado da grande curvatura para o da pequena curvatura do estômago (Fig. 17-3). Essa extremidade é, então, enfiada através do mecanismo de travamento da banda, após a qual a banda é travada. Uma vez que a banda é travada na posição, o fecho é ajustado para se posicionar sobre o lado da pequena curvatura do estômago (Fig. 17-4). Uma pinça de apreensão de 5 mm inserida entre a banda e o estômago garante que esta não fique muito apertada.

A parede gástrica anterior é imbricada sobre a banda com quatro pontos, usando fio não absorvível (Fig. 17-5). Deve haver apenas suficiente estômago acima do nível da banda para que este tecido seja incorporado na sutura. A sutura é feita na posição mais posterolateral possível, porque esta tem sido a área mais frequente de herniação do fundo gástrico através da banda. De modo ideal, a banda é, assim, fixada a aproximadamente 1 cm abaixo da junção gastroesofágica usando-se esta técnica.

O tubo de Silastic que conduz a banda é puxado através do sítio do trocarte de 15 mm na área paramediana no quadrante superior direito, completando a porção laparoscópica da operação. A incisão do sítio do trocarte é aumentada para expor a fáscia do reto anterior, que é incisada por aproximadamente 2 a 4 cm lateralmente ao orifício fascial existente para o trocarte, sendo o porte de acesso conectado ao tubo de insuflação. Quatro suturas inseridas através dos quatro orifícios no porte de acesso são aplicadas na fáscia, depois do que o porte é suturado à fáscia (Fig. 17-6). O tubo redundante é reposicionado dentro da cavidade abdominal, tendo-se o cuidado de evitar a angulação.

Derivação Gástrica em Y de Roux

A derivação gástrica primeiramente descrita por Mason e Ito, em 1969, incorporou uma alça de jejuno anastomosada a uma bolsa gástrica proximal. Isso mostrou-se inaceitável, em razão do refluxo biliar, e a RYGB, que elimina o refluxo de bile, transformou-se na operação bariátrica mais comumente realizada nos Estados Unidos.

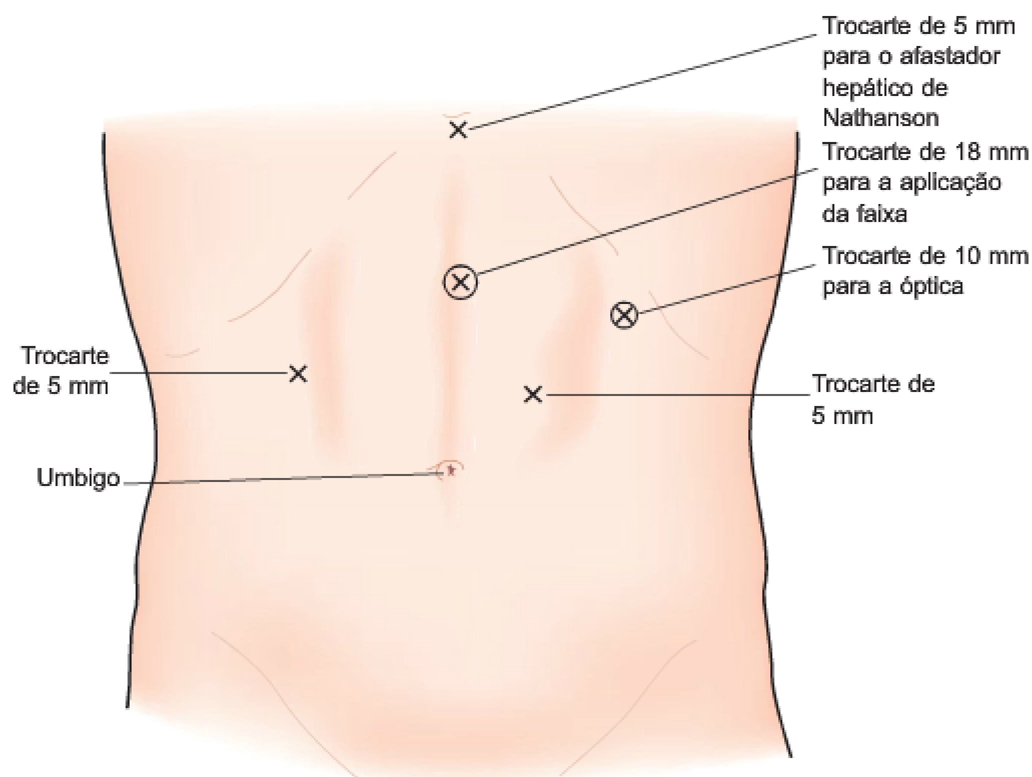


Figura 17-1 Localização dos trocartes para banda gástrica ajustável.

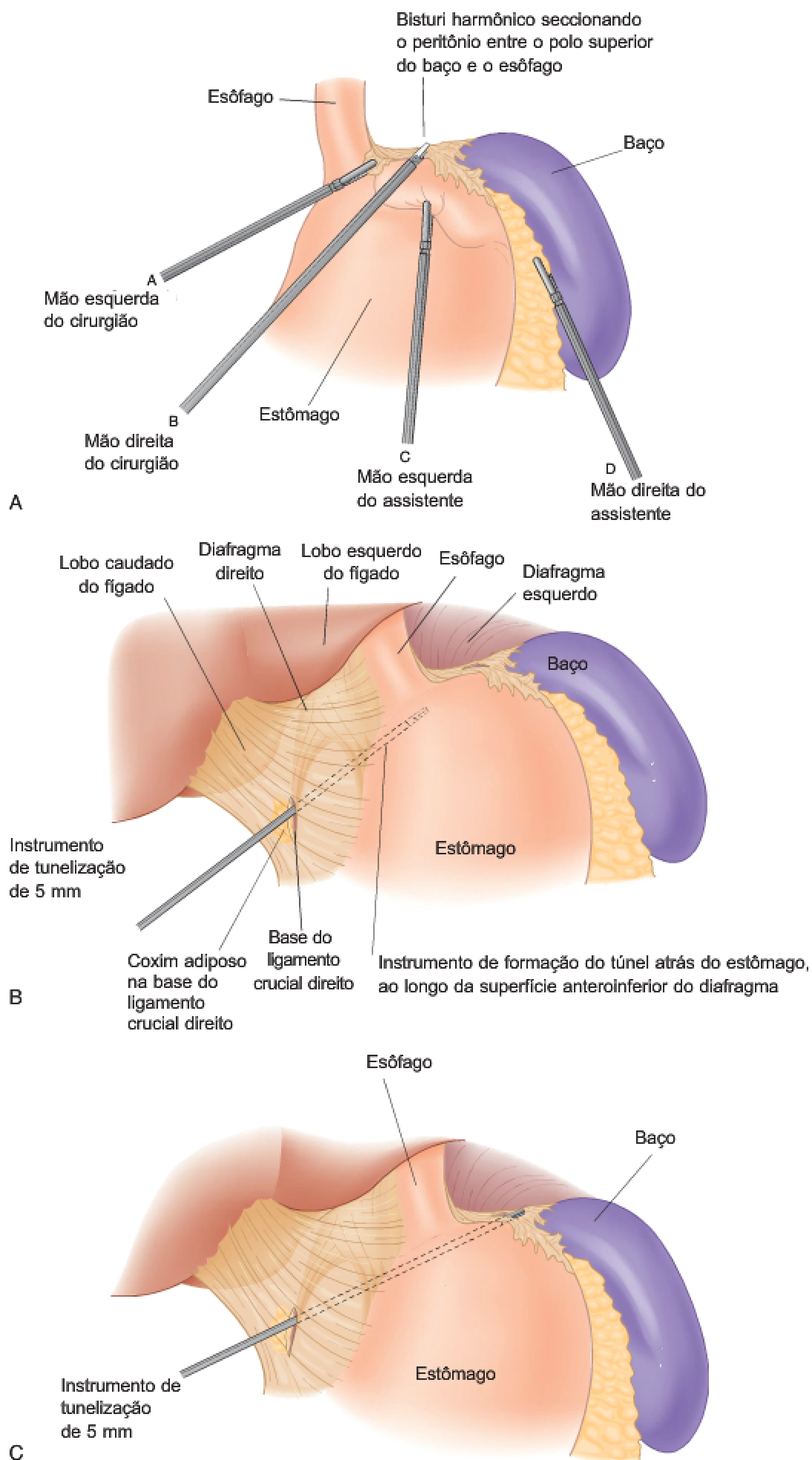


Figura 17-2 **A,** Divisão do peritônio no ângulo de His. **B,** Técnica da parte flácida na qual o coxim de gordura é dividido na base do pilar direito. **C,** Túnel posterior ao estômago completado.

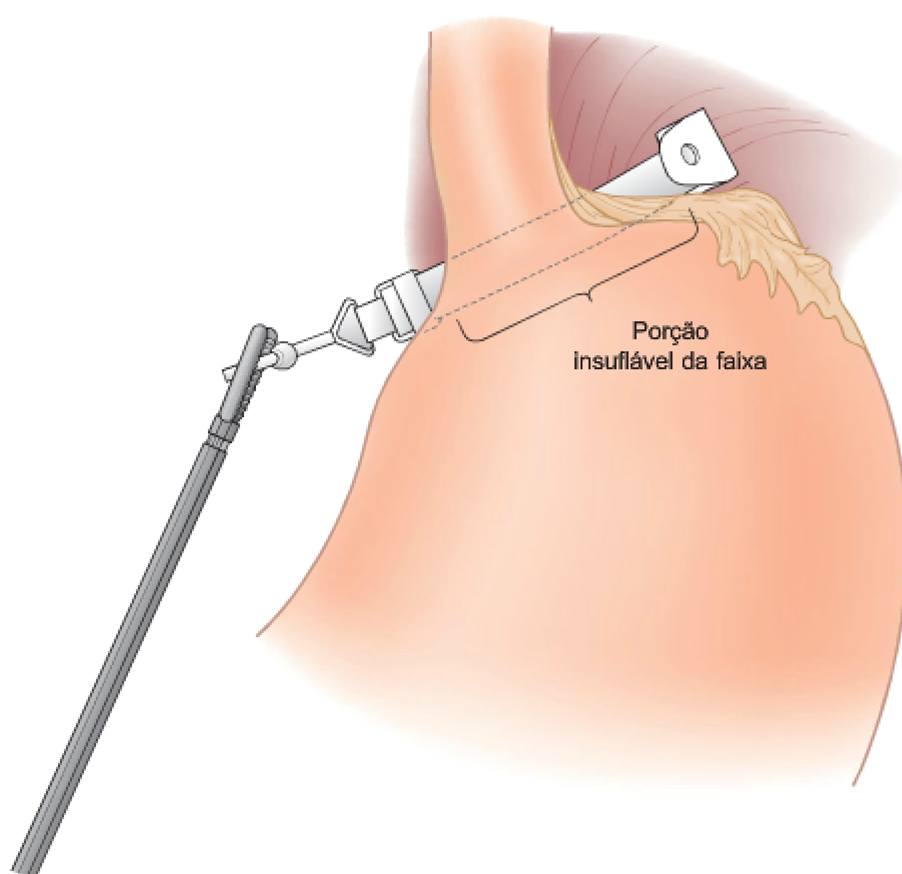


Figura 17-3 Puxada da LAP-BAND pelo túnel.

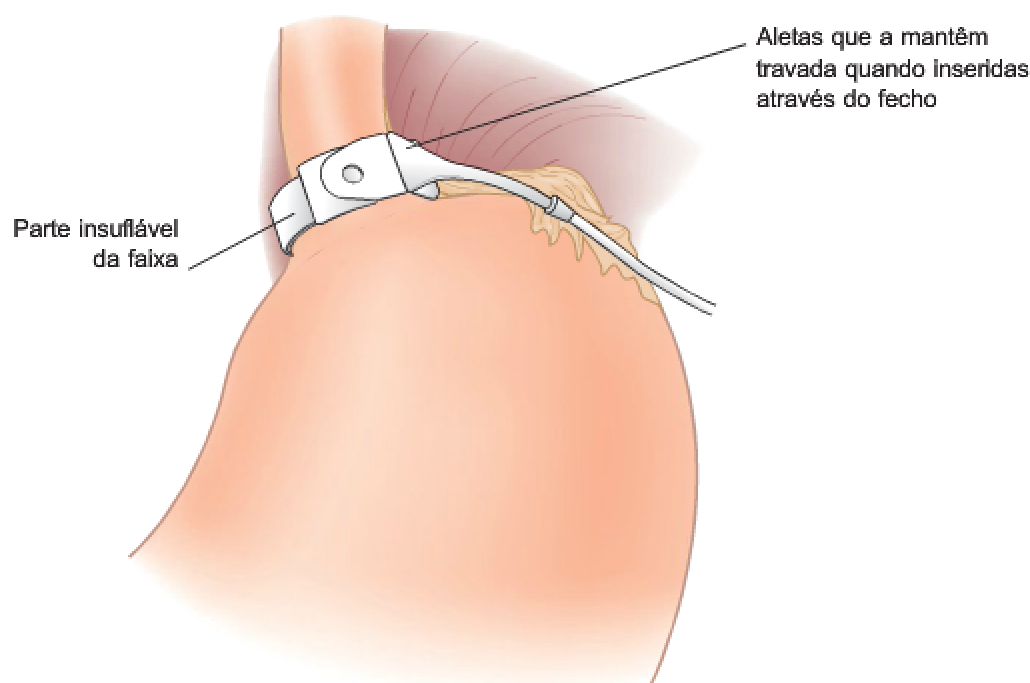


Figura 17-4 Fechamento da LAP-BAND.

Aqui está descrita uma técnica que incorpora muitas daquelas modificações. Certamente, existem muitas variações nesta técnica, e muitas, se não a maioria, fornecerão excelentes resultados.[14] Os princípios essenciais da operação são listados no Quadro 17-6.

Descobrimos que a região subcostal esquerda, próximo à linha medioclavicular, é um local ideal para a colocação do primeiro trocarte sob visão direta; tanto um trocarte laminado (United States Surgical Corporation, Norwalk, CT) quanto um trocarte óptico (Optiview, Ethicon Endosurgery, Cincinnati, OH), que dilata um trajeto sob visão direta, podem ser usados. Os trocartes subsequentes são posicionados sob visão laparoscópica, a fim de alcançar a configuração mostrada na Figura 17-7.

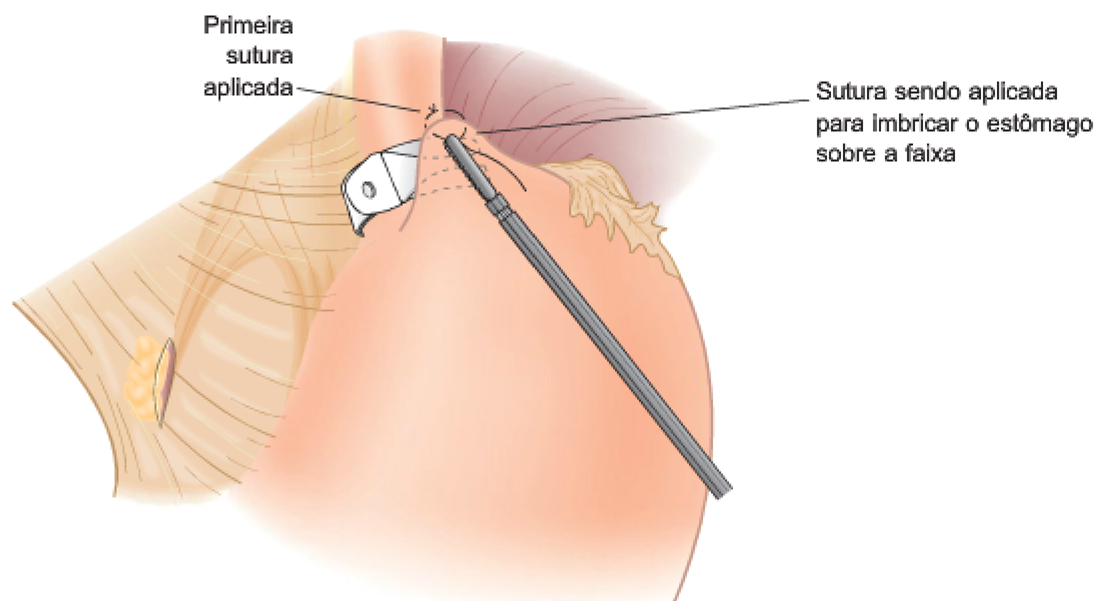


Figura 17-5 Imbricação da face anterior do estômago sobre a LAP-BAND.

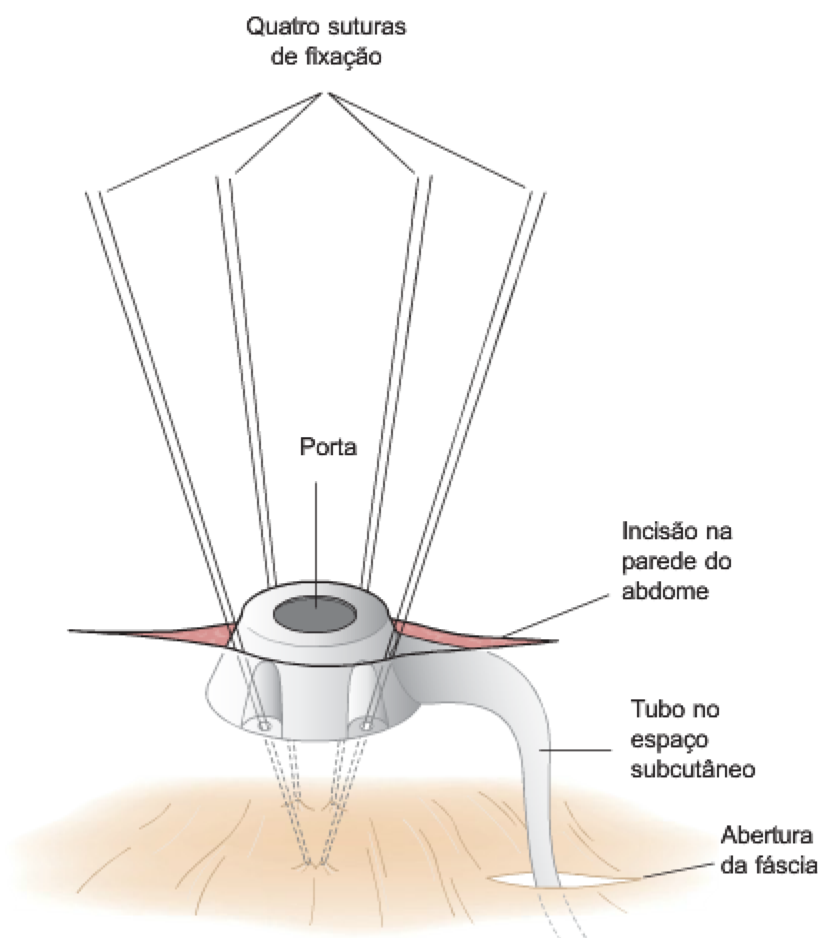


Figura 17-6 Passagem do tubo de insuflação pela parede abdominal suficientemente distante do local do porte para evitar angulação aguda do tubo.

Uma vez o omento mobilizado, identifica-se o ligamento de Treitz. Uma localização aproximadamente de 30 a 40 cm distal ao ligamento é selecionada para a secção do jejuno com um grampeador endoscópico (Fig. 17-8). O mesentério é, então, adicionalmente seccionado com grampos ou com o bisturi

Quadro 17-6 Componentes Essenciais da Derivação Gástrica em Y de Roux

Bolsa gástrica proximal pequena
Bolsa gástrica construída da cárdia do estômago para evitar a dilatação e minimizar a produção de ácido
Bolsa gástrica separada do estômago distal
Alça de Roux com pelo menos 75 cm de comprimento
Enteroenterostomia construída para evitar estenose ou obstrução
Fechamento de todos os espaços potenciais para hérnias internas

harmônico. A extremidade proximal da alça do Roux é agora marcada suturando-se um pequeno dreno de Penrose (0,5 cm) a ela.

Em nossa prática, o comprimento da alça do Roux é influenciada pelo peso do paciente. Os pacientes com um IMC na faixa de 40 ficarão bem servidos com uma alça de 80 a 120 cm, enquanto aqueles pacientes com um IMC muito superior a 50 geralmente recebem uma alça de aproximadamente 150 cm.[15] O jejuno proximal é mantido no lado direito do paciente, enquanto a alça de Roux é levantada no sentido cefálico, provocando-o na curva do mesentério do cólon transverso (Fig. 17-9). Esta técnica permite que o jejuno proximal se alinhe diretamente ao longo do ponto designado na alça de Roux para a anastomose distal. O grampeador é aplicado através do portal da mão esquerda do cirurgião, à medida que os segmentos intestinais são facilmente alinhados para facilitar a colocação do grampeador nas enterotomias criadas em cada segmento do intestino na localização desejada da anastomose (Fig. 17-10). Uma vez criada a anastomose, o orifício por onde passou o grampeador é fechado por uma única camada de sutura. Descobrimos que o grampeamento predispõe à obstrução ou à estenose. O defeito mesentérico entre as alças do intestino delgado é agora fechado com sutura contínua com fio inabsorvível (Fig. 17-11).

A alça de Roux pode ser passada na direção da bolsa gástrica proximal, através de um trajeto retrocólico ou antecólico. Então, a via retrocólica pode empreender uma trajetória retrogástrica

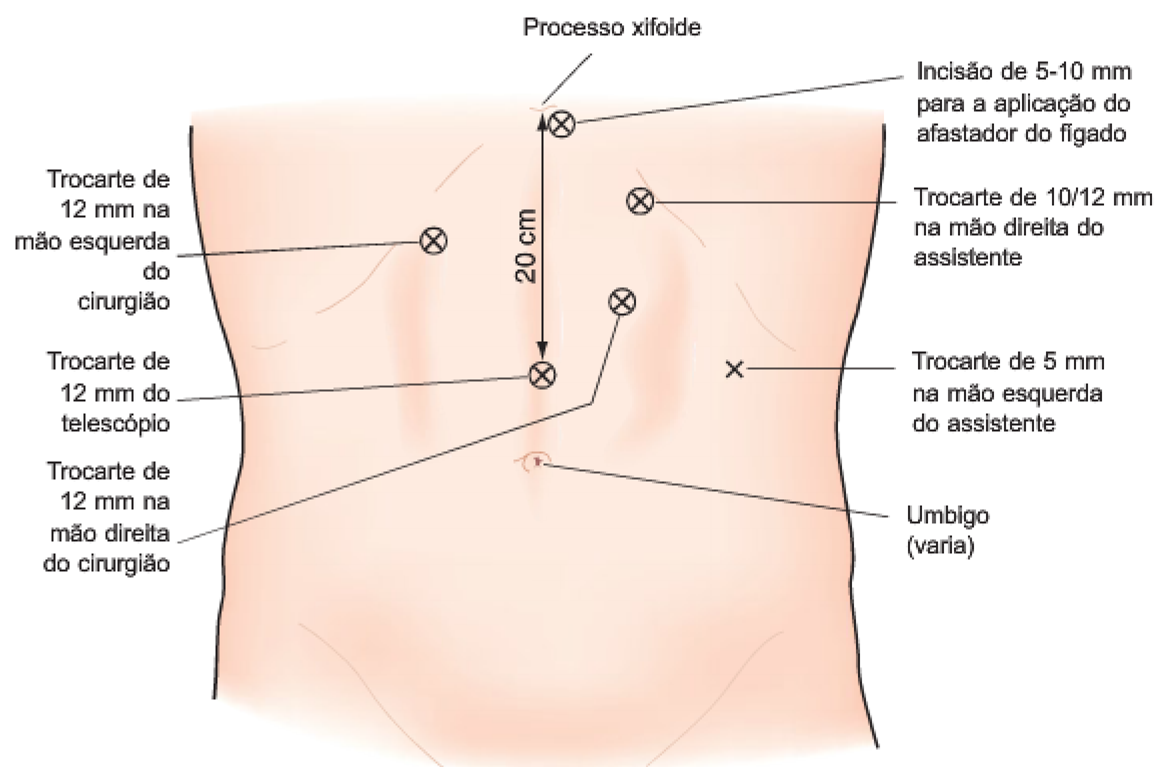


Figura 17-7 Configuração dos trocartes para derivação gástrica em Y de Roux laparoscópica.

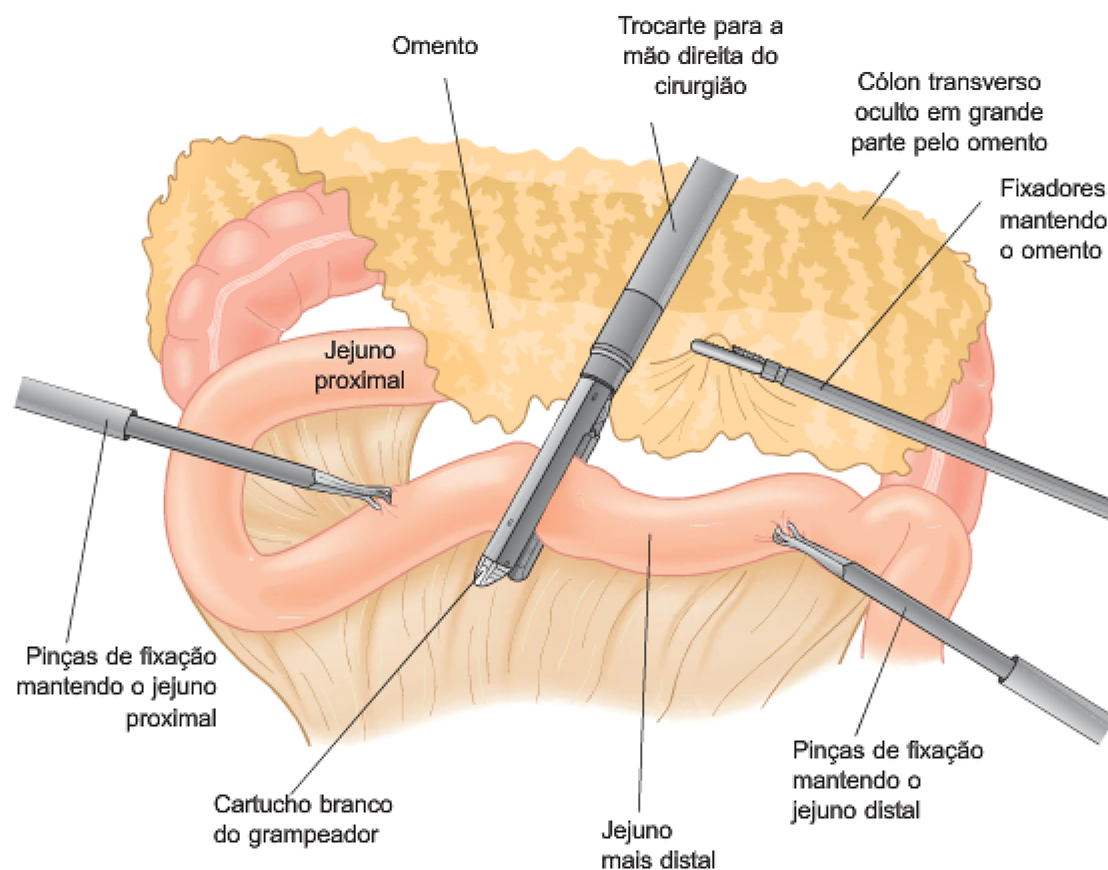


Figura 17-8 Colocação de um grampeador para dividir o jejuno para criação da alça de Roux.

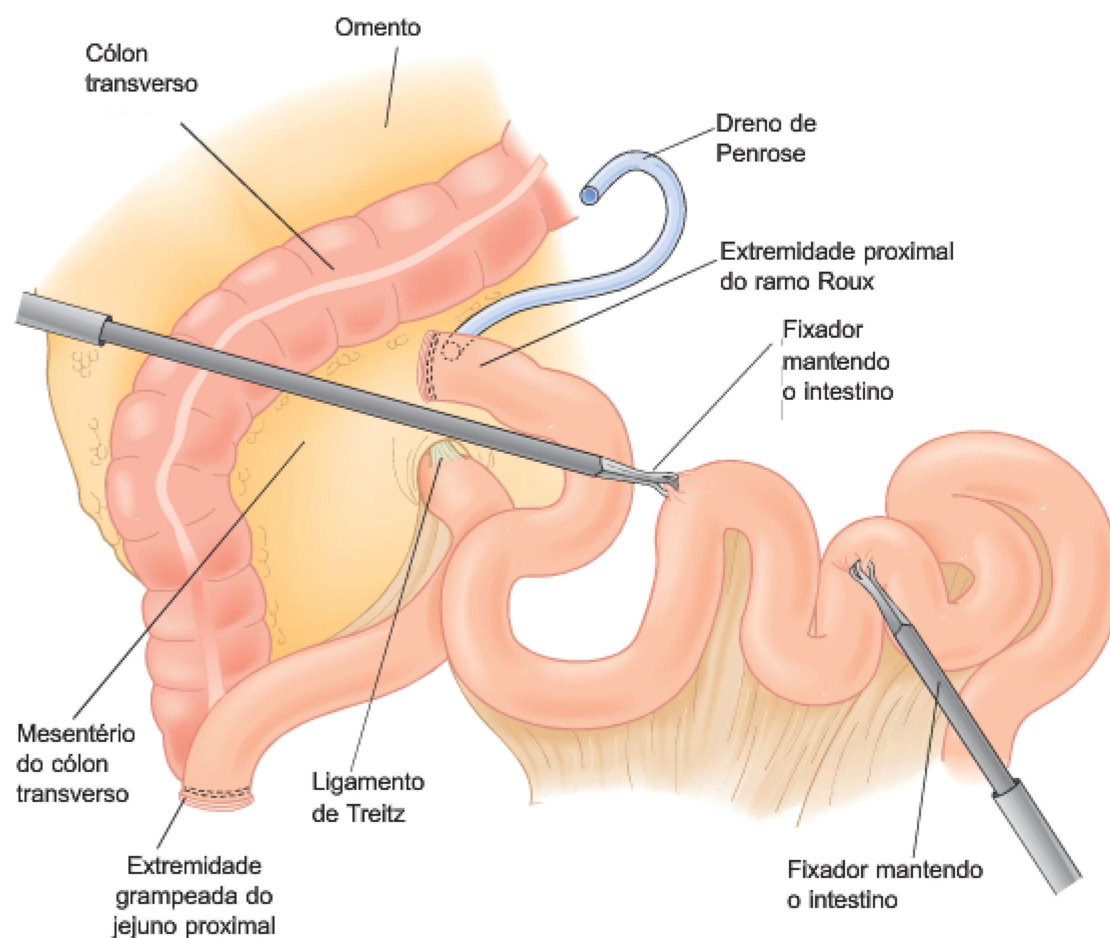


Figura 17-9 Medida e colocação do jejuno para estabelecer uma anastomose distal para o comprimento da derivação gástrica em Y de Roux.

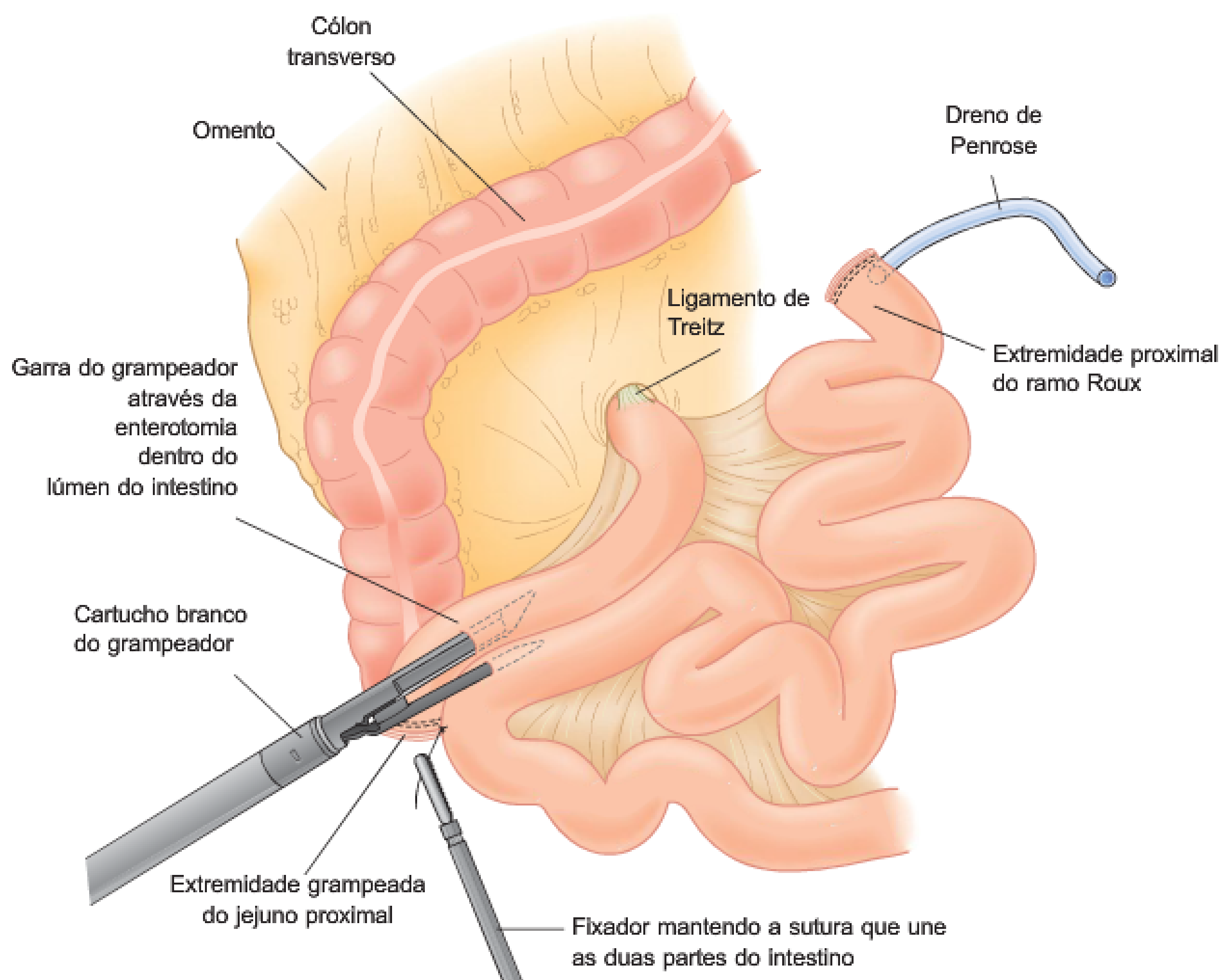


Figura 17-10 Colocação do grampeador para criar uma enteroenterostomia.

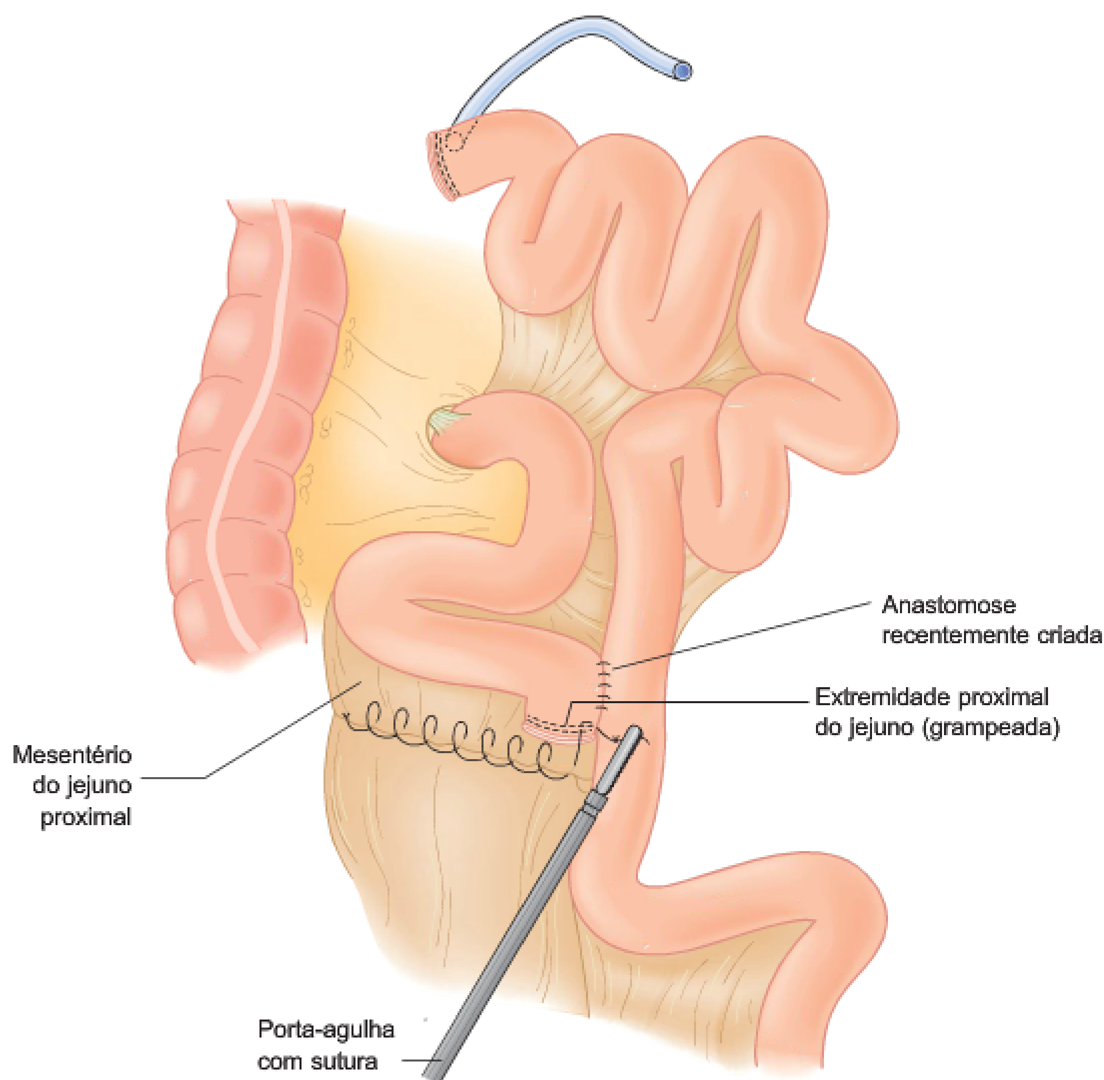


Figura 17-11 Sutura do orifício mesentérico e colocação de sutura antiobstrução.

ou antegástrica, enquanto a via antecólica é sempre antegástrica. Todas as vias parecem funcionar bem. Utilizamos uma abordagem retrocólica retrogástrica, porque essa é a distância mais curta entre o intestino delgado e a bolsa gástrica proximal, diminuindo a possibilidade de tensão sobre a anastomose, o que pode reduzir as deiscências na gastrojejunostomia.[16] A passagem da alça de Roux através do mesentério do cólon transverso até uma posição retrogástrica pode ser desafiadora. Criar uma abertura no mesentério do cólon transverso exatamente à esquerda e um pouco acima do ligamento de Treitz geralmente proporciona uma visão da face inferior da grande curvatura do estômago. Em seguida, o estômago é preso e mantido para cima, permitindo a passagem primeiro do dreno de Penrose e, em seguida, da extremidade proximal da alça de Roux (Fig. 17-12). Deve-se tomar cuidado para assegurar que a alça de Roux seja passada com o mesentério inclinado e não torcido.

O afastador do lobo esquerdo do fígado é agora colocado e o paciente é posto na posição de Trendelenburg invertida. A exposição do ângulo de His permite a secção do peritônio entre o polo superior do baço e a junção gastroesofágica, usando-se o bisturi ultrassônico. O omento menor é adentrado através do ligamento gastro-hepático, 3 ou 4 cm abaixo da junção gastroesofágica. A carga azul do grampeador linear é agora ativada múltiplas vezes para criar uma bolsa gástrica proximal de 10 a 15 mL, com base na porção superior da pequena curvatura do estômago (Fig. 17-13). Uma vez criada a bolsa gástrica, o dreno é empregado para ajudar a passar a alça de Roux para uma posição adjacente à bolsa gástrica proximal. A carga azul do grampeador linear é então utilizada para criar a anastomose proximal (Fig. 17-14). O orifício do grampeador é fechado, a anastomose inteira é irrigada com salina, e um membro da equipe cirúrgica utiliza o endoscópio para monitorar oclusão da alça de Roux com uma pinça para intestino atraumática de 10 mm. Mesmo os menores vazamentos de ar podem ser identificados e fechados com essa técnica. Estudos têm mostrado que o uso dessa técnica pode reduzir de forma extraordinária, a níveis muito baixos, a incidência de fístulas pós-operatórias.[16] Por outro lado, a gastrojejunostomia pode ser realizada com um grampeador circular ou por sutura manual.[17]

A etapa final da operação envolve o fechamento dos defeitos mesentéricos. A herniação retrogástrica da alça de Roux era uma problema porque as suturas com frequência se distendiam pelo mesentério gorduroso do cólon transverso e permitiam subsequentes herniação e obstrução intestinais.[18] Solucionamos esse problema ao suturar a alça de Roux ao jejuno proximal, próximo ao ligamento de Treitz, com fios inabsorvíveis para fixar junto um segmento das duas alças intestinais (Fig. 17-15). Essa técnica também fecha o orifício da hérnia de Petersen.

Desvio Biliopancreático

O desvio biliopancreático (DBP), como muitas operações bariátricas feitas através da via aberta, atualmente é realizado com o emprego da via laparoscópica.[19] O DBP baseia-se, em grande

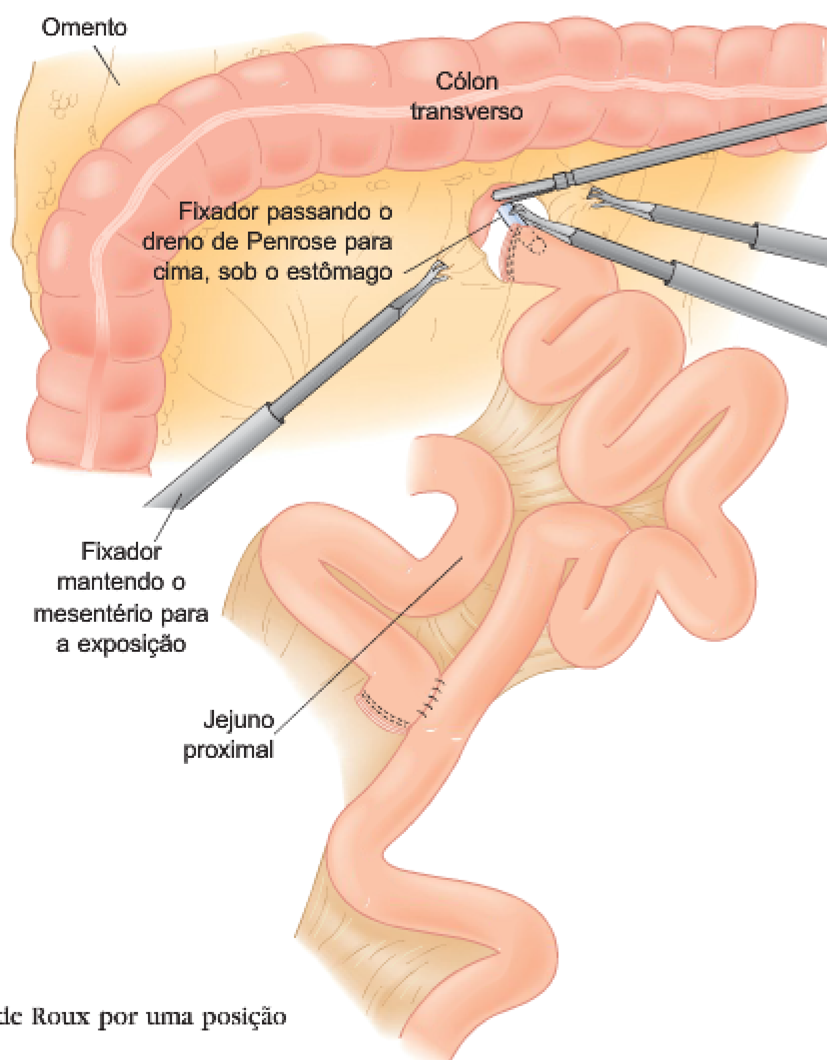


Figura 17-12 Passagem da alça de Roux por uma posição retrogástrica retrocólica.

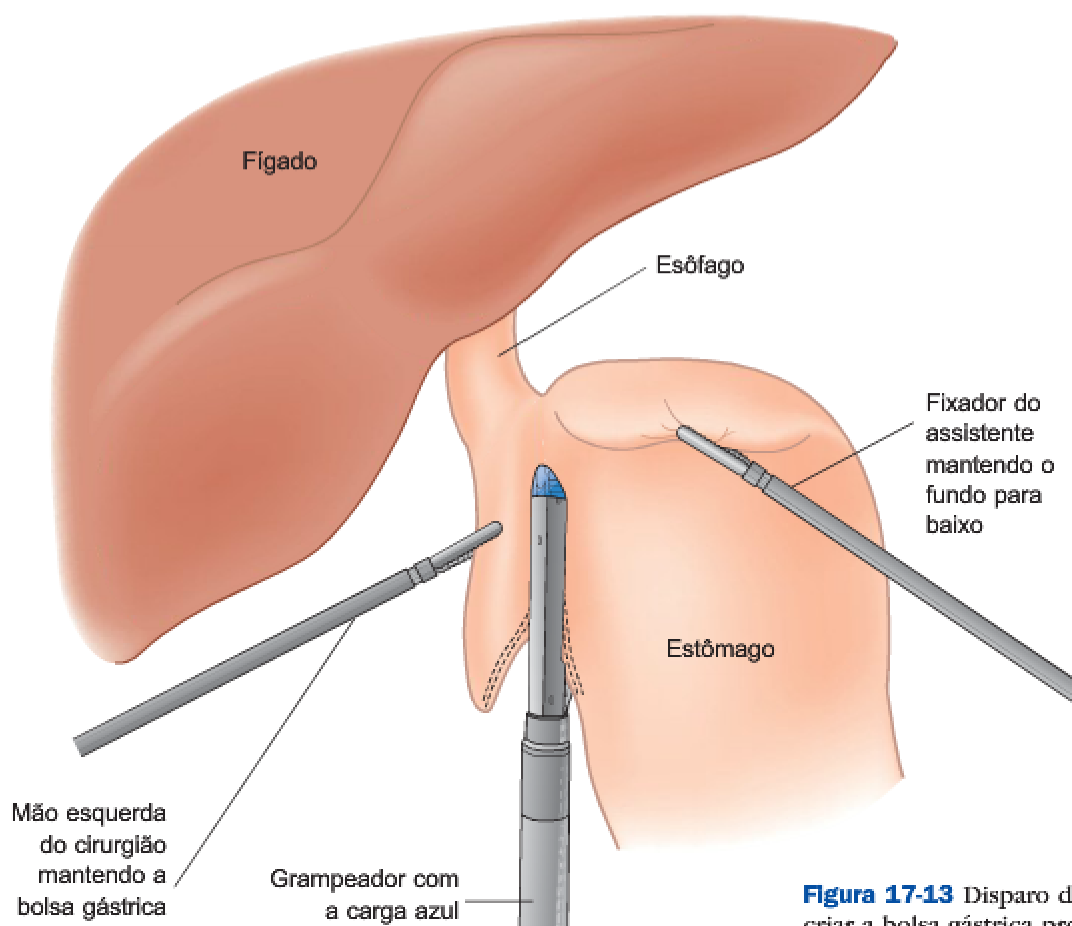


Figura 17-13 Disparo do grampeador para criar a bolsa gástrica proximal.

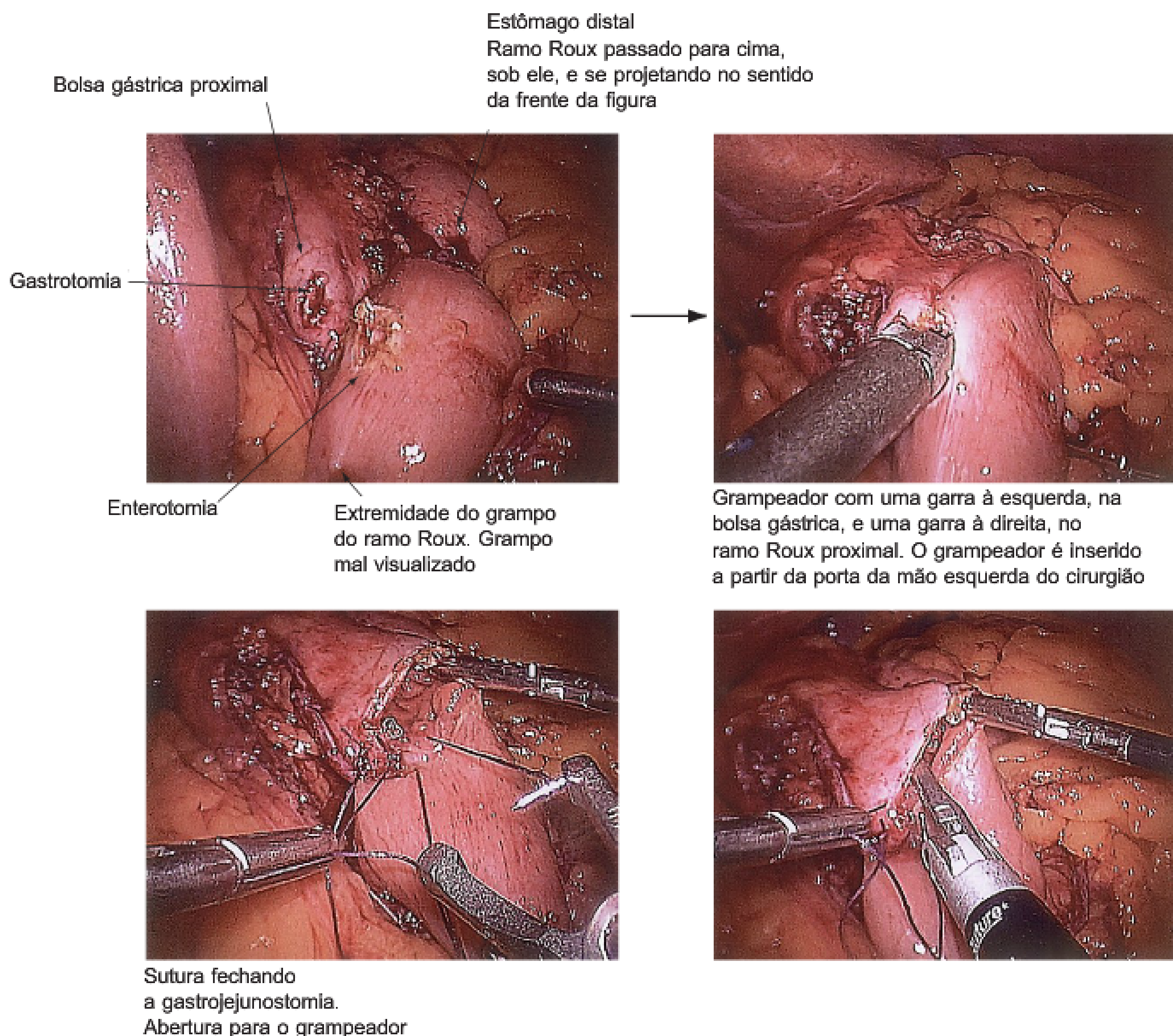


Figura 17-14 Criação da anastomose proximal.

parte, na má-absorção para produzir a perda de peso, porém, possui um componente restritivo discreto.

A configuração anatômica do DBP é mostrada na Figura 17-16. O trato intestinal é reconstruído para possibilitar apenas um "canal comum" curto nos 50 cm distais da porção terminal do íleo, para a absorção de gorduras e proteínas. O trato alimentar além da porção proximal do estômago é rearranjado para incluir apenas os 200 cm distais do íleo, englobando o canal comum. A extremidade proximal desse íleo é anastomosada à porção proximal do estômago, depois de se realizar uma hemigastrectomia distal. O íleo proximal à extremidade anastomosada ao estômago é, por sua vez, anastomosado ao íleo terminal dentro da distância de 50 a 100 cm da válvula ileocecal, dependendo da preferência do cirurgião e do tamanho do paciente.

O procedimento laparoscópico é realizado usando-se uma disposição dos trocartes, conforme demonstrado na Figura 17-17. A parte inicial da operação envolve expor o íleo terminal e o ceco. A apendicectomia é opcional. O íleo terminal é medido até o comprimento de 50 cm, com uma sutura de marcação aplicada para a localização da anastomose. Depois de posicionar a sutura de marcação, mede-se um comprimento total de 200 cm de íleo e, nesse ponto, o íleo é seccionado com a carga de grampo vascular (Fig. 17-18). A extremidade proximal do intestino é, então, anastomosada ao íleo terminal no local da sutura de marcação. Isso é feito com uma técnica de grampeamento linear comum, fechando os orifícios do grampeador e mesentérico com suturas (Fig. 17-19). A alça alimentar pode ser aumentada além de 200 cm no comprimento total, caso haja a preocupação de que o paciente possa não ingerir uma dieta hiperproteica.

Agora a atenção se volta para o estômago. Realiza-se uma gastrectomia distal com aplicações seriadas da carga azul do grampeador (Fig. 17-20). O duodeno é grampeado e seccionado distal ao piloro. O volume gástrico pode ser modelado ao grau de obesidade do paciente, com volumes maiores que 250 mL sendo criados para os pacientes com um IMC menor que 50 kg/m² e bolsas menores com um limite mínimo de 150 mL, para pacientes com um IMC maior que 50 kg/m². A extremidade proximal do comprimento de 200 cm do íleo terminal é anastomosada à superfície posterior da porção proximal do estômago, com um grampeador linear usando uma carga azul (Fig. 17-21). O orifício do grampeador é fechado e o intestino é fixado à superfície do estômago, além da anastomose, com uma sutura de fixação para evitar a angulação do intestino na gastroileostomia.

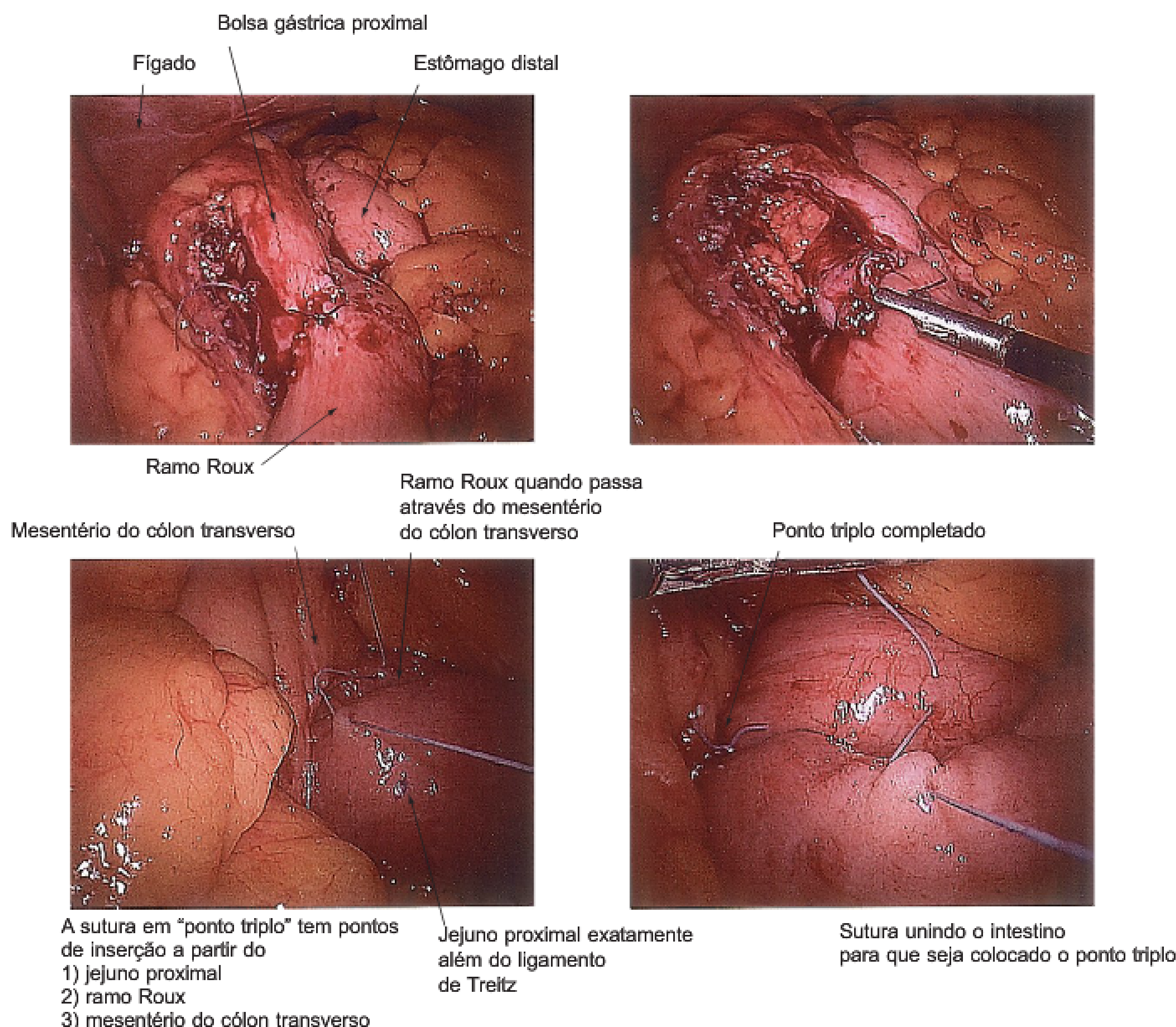


Figura 17-15 Colocação do "ponto triplo" para fechar os orifícios mesentéricos.

Exclusão Duodenal ou Duodenal Switch

A configuração da exclusão duodenal ou duodenal *switch* (DS) é mostrada na Figura 17-22. Esta modificação foi desenvolvida para ajudar a diminuir a alta incidência de úlceras marginais depois do DBP. O mecanismo da perda de peso é similar ao de um DBP.

As localizações dos trocartes para se realizar a operação por via laparoscópica são mostradas na Figura 17-17. Uma apendicectomia é seguida pela medição do íleo terminal. Contudo, no DS, o canal comum tem 100 cm e todo o trato alimentar tem 250 cm. A principal diferença entre o DS e o DBP, no entanto, é a gastrectomia e a anatomia proximal. Em lugar de uma hemigastrectomia distal, realiza-se uma gastrectomia em manga da grande curvatura do estômago. Isso é feito como a parte inicial da operação, porque, caso o paciente exiba alguma instabilidade intraoperatória, a operação pode ser interrompida depois da gastrectomia em manga isolada. Um DS em dois estádios tem sido utilizado para os pacientes com um IMC extremamente alto e que exibem altos riscos operatórios.[20] A gastrectomia em manga isolada geralmente produz perda de peso suficiente para tornar o segundo estádio da operação tecnicamente mais fácil. Essa conduta diminui a taxa de mortalidade, apesar de o paciente se submeter a dois procedimentos operatórios. Outros têm descoberto que a perda de peso após a gastrectomia em manga é suficiente para excluir a conversão subsequente para um DS, embora os resultados a longo prazo não sejam conhecidos.[21]

A gastrectomia em manga é feita ao se usar uma técnica de grampeamento que começa na porção média do antro, e uma linha de grampos é criada em paralelo com a pequena curvatura do estômago, usando-se o dilatador de Maloney 60 French, ao longo da curvatura menor, para evitar estenose. A linha de grampos é criada com múltiplas ativações do grampeador, até que se atinja o ângulo de His (Fig. 17-23). A meta consiste em produzir uma manga gástrica na pequena curvatura com volume de 150 a 200 mL.

Depois da gastrectomia em manga, ou anterior a ela nos pacientes de menor porte, o duodeno é seccionado com o grampeador, aproximadamente 2 cm além do piloro. As conexões distais são empreendidas como no DBP. A anastomose distal é criada em um ponto 100 cm proximal à válvula ileocecal. A anastomose proximal é criada entre a extremidade proximal dos 250 cm do íleo terminal e a primeira porção do duodeno. A duodenoileostomia é uma duodenoenterostomia terminolateral antecólica. Essa anastomose é a mais frágil da operação e é realizada com um grampeador circular, devido à primeira porção

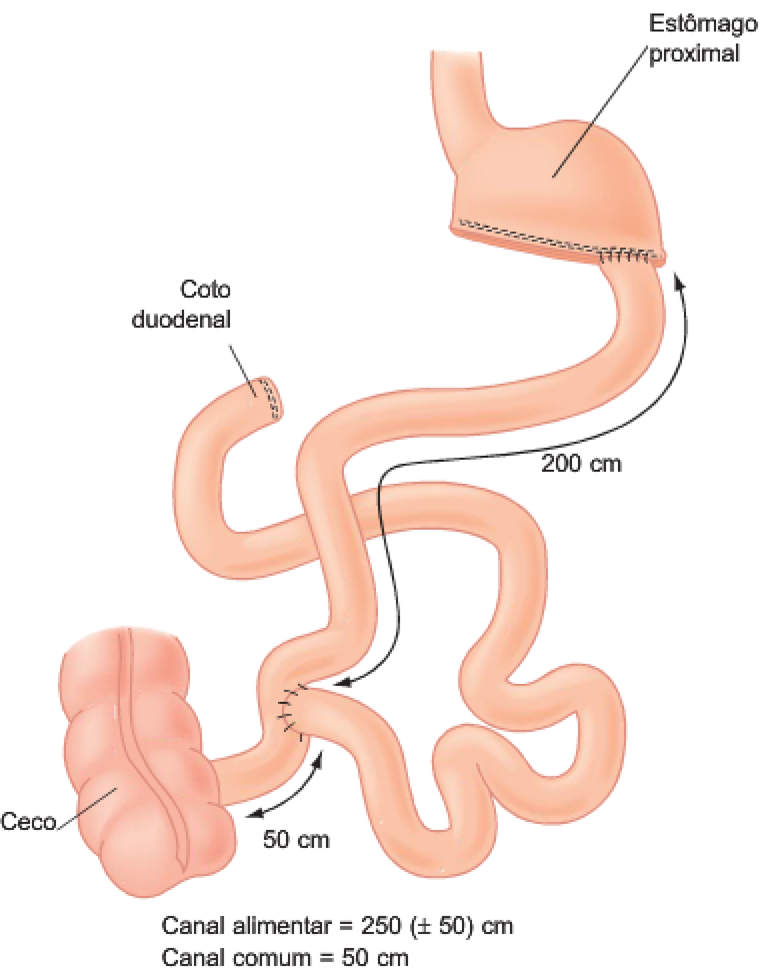


Figura 17-16 Configuração anatômica do desvio biliopancreático.

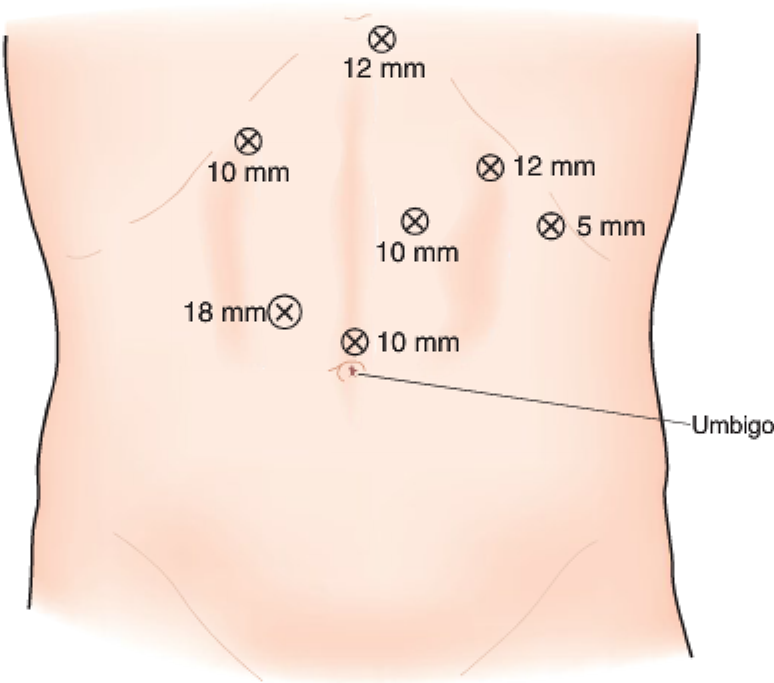


Figura 17-17 Localização dos trocartes para realização de um desvio biliopancreático laparoscópico.

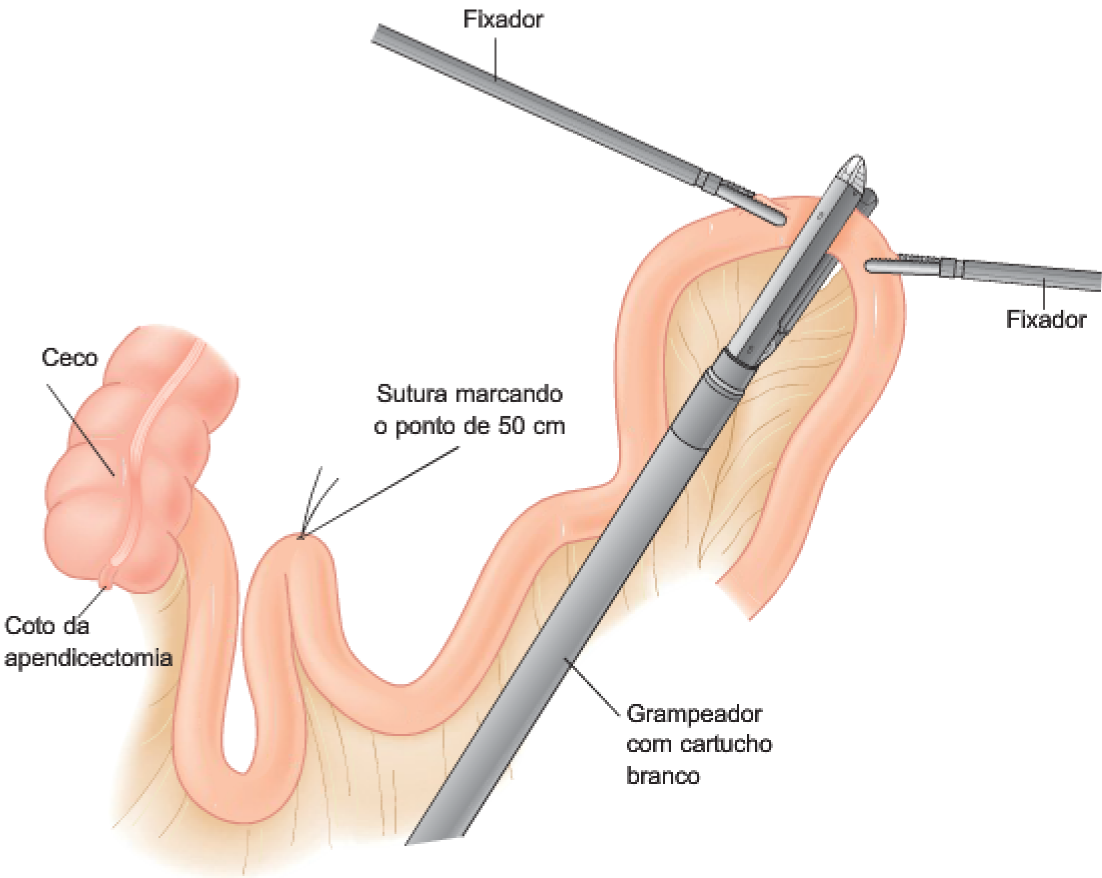


Figura 17-18 Divisão do íleo na posição de 200 cm proximal à valva ileocecal, após já se ter marcado a posição de 50 cm.

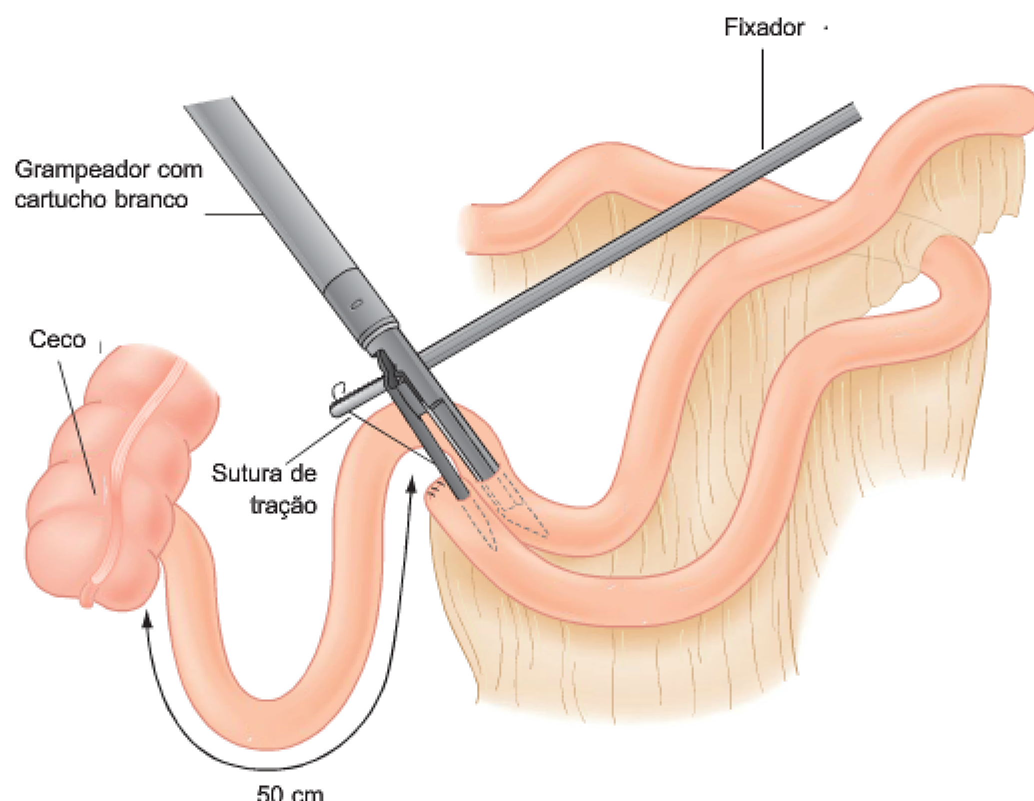


Figura 17-19 Criação de ileoileostomia para o desvio biliopancreático.

do duodeno ser relativamente estreita (Fig. 17-24). A porção cefálica do grampeador é inserida através da linha de grampo do coto duodenal, empregando-se uma gastrotomia sob orientação pela sutura, ou através de uma via oral, empregando-se uma sonda nasogástrica.

CUIDADOS PÓS-OPERATÓRIOS E ACOMPANHAMENTO

Os resultados cirúrgicos excelentes exigem a seleção apropriada dos pacientes, a preparação pré-operatória completa, as operações tecnicamente bem realizadas e o cuidado pós-operatório atencioso. O paciente bariátrico requer cuidado pós-operatório especial e, principalmente, atencioso em várias áreas, acima e além daquele do paciente cirúrgico médio.

A complicação mais temida depois da cirurgia bariátrica é uma deiscência anastomática do trato gastrointestinal. Com frequência, a taquicardia, por vezes acompanhada por taquipneia ou agitação, é a única manifestação deste grave problema intra-abdominal. O paciente gravemente obeso pode não desenvolver febre ou sinais de peritonite, como ocorreria com o paciente com constituição corporal normal.

É essencial a reposição adequada com líquidos. Um paciente de 200 kg que se submete a uma derivação gástrica aberta pode, facilmente, precisar de 6 a 10 L de líquido para atingir a reposição dos líquidos de manutenção, das perdas do terceiro espaço e das perdas de líquidos operatória ou sanguíneas. Nosso protocolo pós-operatório exige 400 mL/h de solução salina balanceada (geralmente Ringer lactato), com doses em *bolus*, quando necessário, para baixo débito urinário. Uma sonda de Foley é empregada durante as primeiras 24 horas. Os pacientes que se submetem à operação laparoscópica geralmente apresentam muito menos perda do terceiro espaço e hemorragia operatória do que os pacientes que se submetem à cirurgia aberta e podem ser tratados com 200 mL/h de líquidos intravenosos. O débito urinário intraoperatório em geral é baixo em função do pneumoperitônio e com frequência melhora na sala de recuperação. Alguns pacientes que estiveram em uso de diuréticos por muitos anos não exibirão o débito urinário adequado sem o uso de diurético, mas o cirurgião deve assegurar-se de que o paciente seja adequadamente reposto com volume antes de administrar o diurético. As necessidades de líquido maiores que o esperado, a oligúria e a taquicardia constituem uma constelação de achados pós-operatórios que sugerem problemas intra-abdominais.

É essencial o controle adequado da dor. As necessidades de narcóticos são diminuídas com uma conduta laparoscópica. Uma bomba de analgesia controlada pelo paciente é apropriada e valiosa. O valor de um cateter epidural para o alívio da dor é controverso. Nossa experiência demonstra que, na população morbidamente obesa, esses cateteres são, com frequência, de difícil inserção e de fácil deslocamento. Além disso, o uso de heparina de baixo peso molecular para profilaxia da TVP pode impossibilitar a colocação segura.

É importante a profilaxia da TVP. A embolia pulmonar é uma das principais causas de morte depois da cirurgia bariátrica. Não existem dados que substanciem um regime de profilaxia em relação a outro. Empregamos uma combinação de deambulação precoce (no mesmo dia da operação, comumente dentro de 4-6 horas), uso de medidas de compressão sequenciada e heparina de baixo peso molecular (enoxaparia).

Nosso procedimento padrão habitual consiste em obter um estudo radiográfico do trato gastrointestinal no primeiro dia de pós-operatório em uma instituição (Universidade da Virgínia) e, na outra (Vanderbilt), apenas se existirem sinais clínicos de deiscência, o que inclui temperatura acima de 37,8°C ou frequência cardíaca acima de 100 batimentos/min. Se nenhum deles estiver presente, iniciamos um ensaio com água e passamos para líquidos. Entretanto, nenhum dado de ensaios randomizados e prospectivos corrobora as duas abordagens. O maior valor de um estudo pós-operatório é documentar o tamanho da bolsa e

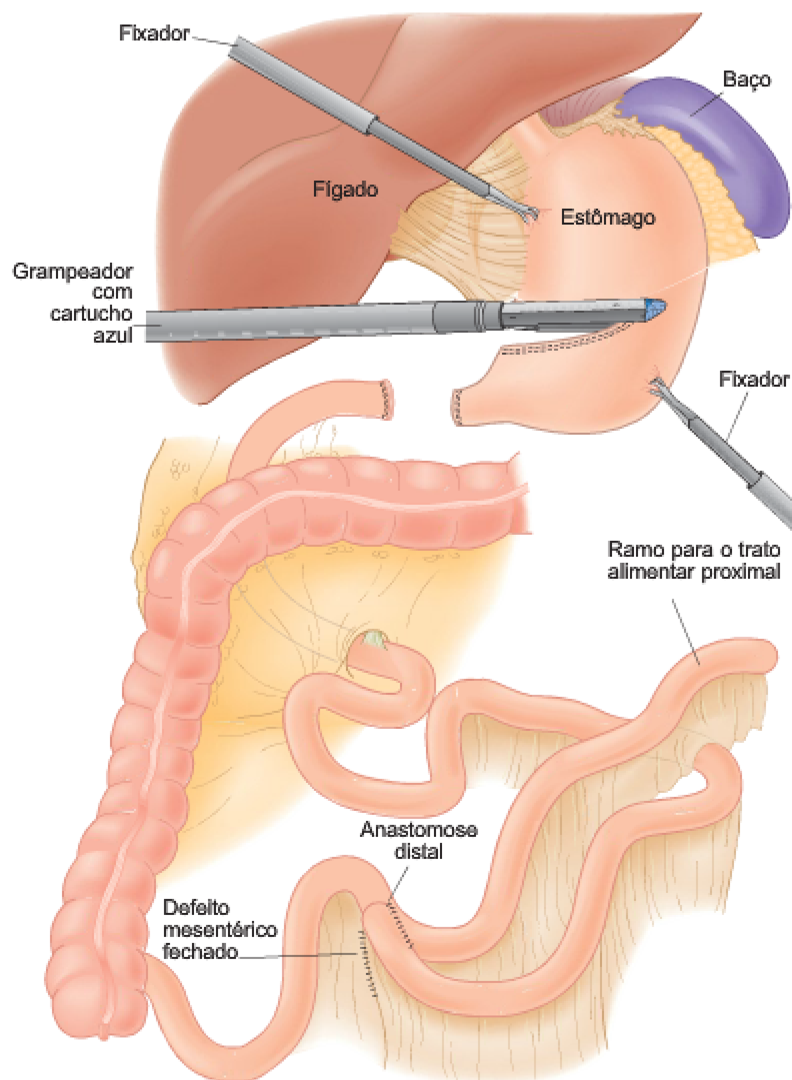


Figura 17-20 Realização da gastrectomia distal.

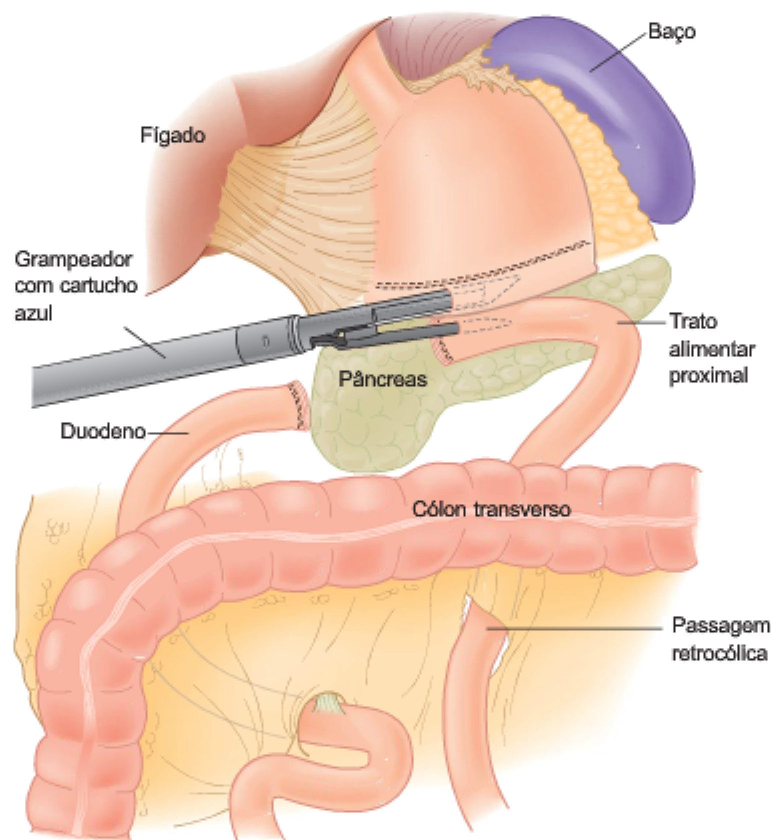


Figura 17-21 Criação de uma gastrojejunostomia entre o íleo e a porção proximal do estômago.

identificar pacientes com obstrução parcial da anastomose distal, que, em geral, é resultante de edema mas às vezes decorre de razões técnicas. As últimas exigem reoperação precoce.

A alta hospitalar, a despeito da operação bariátrica, ocorre quando o paciente exibe mobilidade, está tolerando uma dieta líquida oral, apresenta controle adequado da dor com analgésicos orais e não demonstra sinais de complicações (p. ex., febre ou celulite na ferida). O momento da alta, quando esses critérios são satisfeitos, frequentemente é influenciado por questões culturais, pela expectativa do paciente ou pela distância entre o domicílio e o hospital. Assim, a duração da hospitalização nem sempre é um reflexo acurado de resultados ideais quando se comparam estudos publicados na literatura.

Embora o esquema de consultas pós-operatórias varie, todos os pacientes devem ser acompanhados a longo prazo. Isso garante que o cirurgião obtenha resposta sobre os resultados operatórios e ajuda a garantir que qualquer complicação prevenível, metabólica a longo prazo ou outra relacionada com o procedimento, seja evitada. O potencial para essas complicações metabólicas está presente, de modo inerente, em todos os procedimentos de má-absorção. Os procedimentos restritivos apresentam riscos mínimos para a saúde, a partir das complicações metabólicas, porém, têm seu próprio conjunto de problemas potenciais, como a migração ou erosão da banda para os pacientes que se submetem à colocação de banda gástrica ajustável. Além do mais, ocorre melhora da perda de peso nos pacientes que se consultam com seus cirurgiões para ajustes da banda.[22]

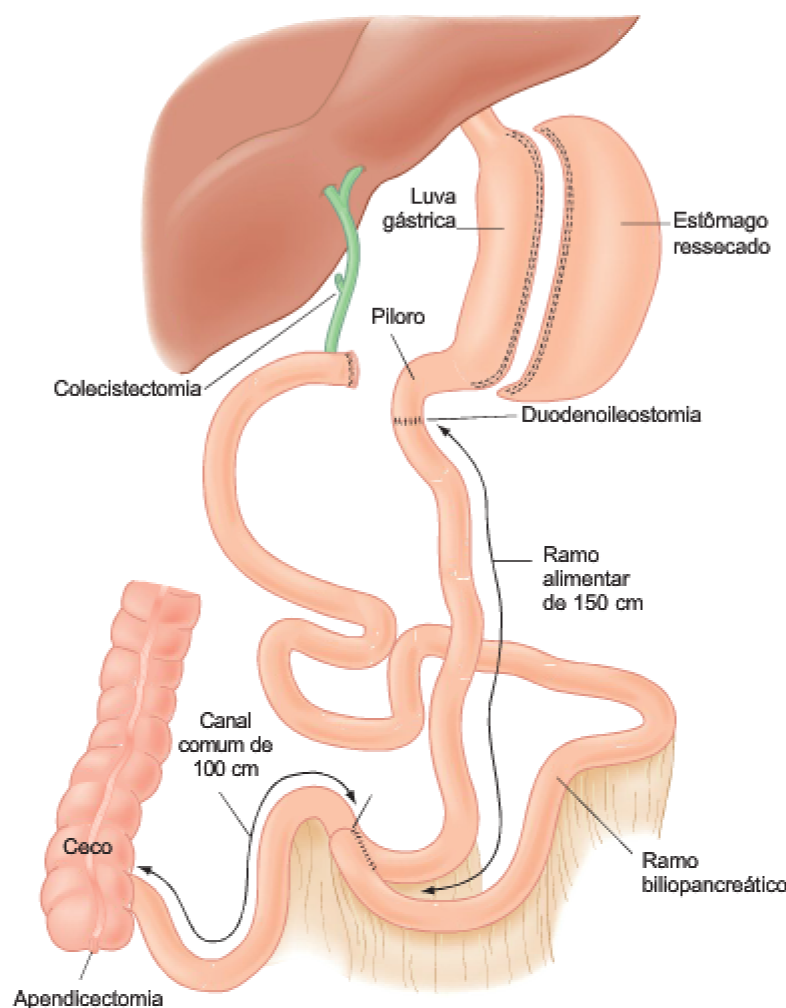


Figura 17-22 Configuração da exclusão duodenal ou *duodenal switch* (DS).

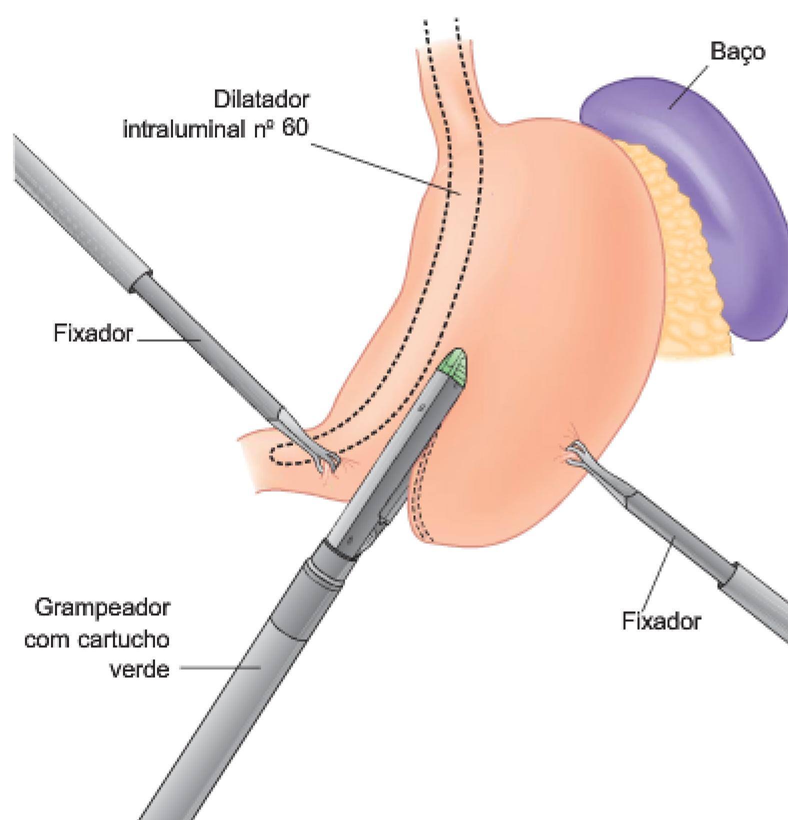


Figura 17-23 Criação da gastrectomia em manga durante o procedimento de exclusão duodenal laparoscópica.

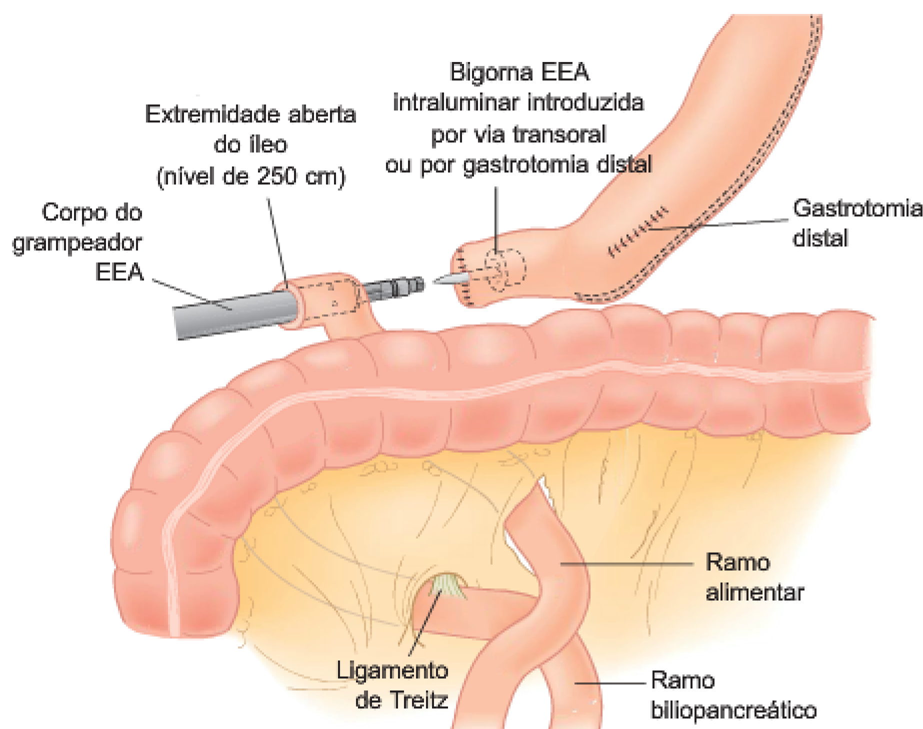


Figura 17-24 Criação da duodenoenterostomia. Anastomose terminoterminal.

Um regime típico para acompanhar o paciente que se submete à AGB seria realizar a primeira consulta dentro do primeiro mês do período pós-operatório, visando avaliar ingesta oral, tolerância ao alimento e cicatrização da ferida, bem como determinar o quanto a restrição apropriada resultou da aplicação da banda não insuflada. As consultas subsequentes, comumente marcadas em intervalos mensais a bimensais, no início, depois com menor frequência, envolvem aconselhamento com um nutricionista, avaliação da perda de peso e determinação da necessidade de ajuste da banda. Uma meta de perda de peso de 1 a 2 kg/semana é ajustada para o peso corporal inicial. A perda de peso menor constitui uma indicação para a instilação de soro fisiológico adicional no sistema da banda através do porte. A princípio, isso deve ser feito sob controle fluoroscópico, até que o cirurgião tenha experiência e confiança suficientes para realizar esses ajustes no consultório, ou na clínica, sem a orientação fluoroscópica.

Os exames de sangue são feitos periodicamente durante todo o acompanhamento do paciente, com base nas indicações metabólicas, nas doenças clínicas subjacentes do paciente e em outras indicações para eles.

Depois da RYGB, um regime de verificação pós-operatório típico incluiria uma consulta dentro das primeiras 2-3 semanas de pós-operatório, a fim de avaliar cicatrização da ferida, progressão de uma dieta líquida para alimentos sólidos e recuperação global. As consultas subsequentes são agendadas com 6 semanas, 3 meses, 6 meses e 1 ano depois da operação, e em seguida anualmente. As consultas durante o primeiro ano monitoram a perda de peso; aquelas depois do primeiro ano examinam a manutenção da perda de peso e o estado nutricional. O risco de deficiência de ferro, folato, vitamina A e vitamina D ou de vitamina B_{12} existe pelo resto da vida.

Os pacientes que se submetem a operações de má-absorção devem compreender a necessidade da rigorosa adesão a um plano de acompanhamento estrito. O paciente de DBP ou DS deve ser examinado dentro das 2 primeiras semanas, a fim de determinar se a diarreia não é muito produtiva e se não sobreveio desidratação. O paciente deve ser ensinado sobre os sinais de desidratação e sobre os planos para seu tratamento. A reposição de vitaminas lipossolúveis é obrigatória, e deve ser documentada a adesão do paciente. As consultas iniciais, depois do primeiro mês, devem ser mensais durante vários meses, até que tenha diminuído o risco de desidratação, da ingesta proteica deficiente e das consequências metabólicas significativas da rápida perda de peso. O potencial para a desnutrição proteico-calórica existe depois desses procedimentos e, em geral, irá se manifestar durante esse período. Depois disso, à medida que a perda de peso diminui em velocidade, estão indicadas as consultas periódicas separadas por intervalos de 3 meses, durante o primeiro ano, e depois disso a cada 6 meses. A perda de peso diminuirá progressivamente depois dos primeiros 12 a 18 meses. O acompanhamento pelo resto da vida, para avaliar as deficiências de vitaminas lipossolúveis, bem como os níveis de proteína, provas de função hepática e estabilidade metabólica, está indicado depois do DBP ou do DS.

Muitas práticas bariátricas empregam grupos de apoio para o paciente como um componente do sistema de suporte pós-operatório. Esses grupos são organizados e gerenciados de modo variado, porém, em geral, consistem em pacientes que se submeteram à operação de redução de peso, ou que a cogitam, os quais se reúnem para discutir as experiências pessoais em relação à sua operação, à recuperação dela e à experiência de perder peso e manter o peso perdido. Embora não existam dados sobre seu benefício clínico, aqueles grupos que são vigorosos e bem-sucedidos parecem fornecer um excelente foro para que os pacientes troquem informações, bem como para proporcionar o suporte psicológico e emocional e o encorajamento para os pacientes antes e depois da operação.

RESULTADOS

Não há consenso sobre a definição do sucesso para qualquer uma dessas operações em relação ao percentual de perda de peso ou à extensão da reversão das comorbidades, mas existem agora dados consideráveis demonstrando que os procedimentos bariátricos são eficazes na obtenção de perda de peso a longo prazo e melhora das comorbidades. Vários estudos têm mostrado sobrevida melhorada ou melhora do risco cardiovascular em pacientes que se submetem à cirurgia bariátrica em comparação com um grupo de indivíduos que não se submeteram à cirurgia.[23,24] A cura e a melhora das condições comórbidas após todos os tipos de cirurgia bariátrica foram confirmadas em duas metanálises, como mostra a Tabela 17-1.[25,26]

A evidência mais surpreendente da eficácia provém de ensaios comparando diabéticos morbidamente obesos que se submetem à cirurgia bariátrica àqueles que não se submetem e são tratados clinicamente. Um estudo sueco[24] mostrou uma redução de 80% na mortalidade anual de indivíduos diabéticos no grupo de perda de peso cirúrgica *versus* grupo de controle de pacientes não submetidos à cirurgia (mortalidade de 9% em 9 anos *versus* mortalidade de 28% em um grupo de controle). A redução da mortalidade não se limita a indivíduos diabéticos que se submetem à cirurgia bariátrica. Em um estudo comparando indivíduos do grupo de controle com aqueles submetidos à cirurgia bariátrica no Canadá, Christou e colaboradores[23] demonstraram que a cirurgia para perda de peso reduziu o risco relativo de mortalidade em cerca de 89% (intervalo de confiança de 95%, 73%-96%) 5 anos depois. Parece ser evidente para esses autores que os relatos continuados de melhora dos fatores de risco cardiovascular, como diabetes, hipertensão e dislipidemia, observados após cirurgia bariátrica, levarão a uma redução na mortalidade cardiovascular.

Os resultados das operações podem ser determinados apenas depois do acompanhamento adequado a longo prazo e com números adequados de operações realizadas por diversos cirurgiões. A aplicabilidade de algumas operações pode variar com base nos fatores do paciente, como o tamanho ou a presença de operação abdominal prévia; entretanto, há variação considerável no emprego regional da cirurgia bariátrica que não parece ser relacionada com a prevalência de obesidade mórbida naquela região.[27]

Banda Gástrica Ajustável

Os pacientes que se submetem ao AGB experimentam uma operação que pode durar tão pouco quanto 1 hora, em mãos experientes. A alta do hospital, após a permanência de uma

Tabela 17-1 Resultados dos Três Procedimentos Bariátricos Principais

PARÂMETRO	BUCHWALD[25]	MAGGARD[26]
Perda de peso (kg) com AGB	39,7 (42,2-37,2)	34,8 (29,5-40,1)
Perda do excesso de peso com AGB (%)	61,2 (64,4-58,1)	
Mortalidade por AGB	0,1% (2.297 pacientes)	0,02% (9.222 pacientes)
Perda de peso com RYGB (kg)	43,5 (48,1-38,8)	41,5 (37,4-45,6)
Perda do excesso de peso com RYGB (%)	61,6 (66,5-56,7)	
Mortalidade por RYGB	0,5% (5.644 pacientes)	0,3% (11.290 pacientes)
Perda de peso com DBP/DS (kg)	46,4 (51,6-41,2)	53,1 (47,4-58,8)
Perda do excesso de peso com DBP/DS (%)	70,1 (73,9-66,3)	
Mortalidade por DBP/DS	1,1% (3.030 pacientes)	0,9% (2.808 pacientes)

AGB, banda gástrica ajustável; DBP, desvio biliopancreático; DS, exclusão duodenal ou *duodenal switch*; RYGB, derivação gástrica em Y de Roux.

noite, é a norma, com poucos relatos de alta no mesmo dia, mas com relatos frequentes de alta mais prolongada, baseados na aceitação e nas normas culturais. A Tabela 17-2 fornece os resultados da AGB laparoscópica em diversas grandes séries reportadas na literatura com acompanhamento a longo prazo.

A banda é inicialmente colocada sem se adicionar qualquer solução salina para a sua distensão. Acréscimos de 1,0 a 1,5 mL de soro fisiológico são feitos para produzir uma perda de peso desejada de 1 a 2 kg/semana. A perda de peso excessiva pode levar à remoção real de uma pequena quantidade de soro fisiológico, enquanto a perda de peso inadequada é uma indicação para a adição de mais soro fisiológico ao sistema, aumentando a constrição da banda. A incidência de problemas metabólicos é baixa depois da AGB, porque não existe ruptura do trato gastrointestinal normal. Um problema potencial é a dilatação esofágica a partir da obstrução crônica pelo deslizamento da banda.

A perda de peso depois do AGB pode ter média tão alta quanto 39,7 kg (perda do excesso de peso de 61,2%) e 34,8 kg em duas metanálises da cirurgia bariátrica (Tabela 17-1).[25,26] O padrão de perda de peso é tal que ela continua depois do primeiro ano, até uma quantidade máxima geralmente em torno do terceiro ano. Séries com acompanhamento de 5 anos confirmam que a perda de peso pode até mesmo melhorar um pouco mais depois de 3 anos. A diminuição no IMC nas séries com mais de 5 anos de acompanhamento[28,29] mostra uma diminuição do IMC médio basal de 42 a 46 kg/m² para um IMC de 30 a 36 kg/m² com 5 anos.

Demonstrou-se que a LAP-BAND resolve o diabetes tipo II em 47,9% dos casos e melhora a condição em 80,8% dos pacientes na metanálise publicada.[25] A hipertensão foi resolvida em 42% e melhorada em 70,8% dos pacientes após esse procedimento.[25] Também se observou melhora da dislipidemia em 58,9%. Outras condições comórbidas como apneia obstrutiva do sono, DRGE e estase venosa melhoraram ou se curaram após a perda de peso com o AGB.[29]

Os testes de qualidade de vida medem parâmetros que incluem o bem-estar físico, mental e psicológico dos pacientes. Um grupo de 459 pacientes que se submeteram a um procedimento com LAP-BAND teve escores com 1 ano depois da operação que estavam nos valores normais da comunidade para o teste Medical Outcomes Trust Short Form-36.[30]

Derivação Gástrica em Y de Roux

A RYGB possui um registro de trajetória estabelecido mais longo que qualquer outro procedimento. Sua realização foi modificada durante os anos, e os resultados apresentados na Tabela 17-3 refletem os dados de séries tanto na época de sua

Tabela 17-2 Resultados de Procedimentos de Colocação de Banda Gástrica Ajustável Laparoscópica

	ESTUDO			
CRITÉRIO	**O'Brien[2]**	**Buchwald[25]**	**Maggard[26]**	**Ponce[29]**
Número de pacientes	709	1.848	5.562 (1 ano)	1.014
Idade (anos)	41	NR	NR	NR
Índice de Massa Corporal (kg/m²)	45	NR	NR	NR
Tempo de sala de operação (min)	56	NR	NR	NR
Conversão (%)	1,0	NR	NR	NR
Acompanhamento (anos)	0,25-6	NR	1/>3	1/4
% de Perda do excesso de peso/ano	54/5	47,5/NR	NR	41/1, 64/4
Perda de peso (kg/ano)	NR	28,6/NR	30 (1)/35 (>3)	NR

NR, não relatado.

Tabela 17-3 Resultados da Derivação Gástrica em Y de Roux

	ESTUDO			
CRITÉRIOS	**Pories**	**Buchwald**	**Maggard**	**Sugerman**
Número de pacientes	1.160	4.204	1.281	1.025
Idade	NR	NR	NR	39
Índice de massa corporal (kg/m²)	50	NR	NR	51
Acompanhamento (anos)	4	NR	1/>3	10-12
% de Perda de excesso de peso	49	62	NR	52
Perda de peso (kg)	NR	43	43/41	NR
Resolução/melhora (%)	NR	NR	NR	NR
Diabetes melito tipo II	NR	93	NR	83
Hipertensão	NR	87	NR	69
Apneia obstrutiva do sono	NR	95	NR	NR
Osteoartrite	NR	NR	NR	18

NR, não relatado.

Tabela 17-4 Resultados de Operações de Má-absorção (Desvio Biliopancreático e Exclusão Duodenal)

	ESTUDO		
	Scopinaro	**Buchwald**	**Maggard**
Número de pacientes	1.356	2.480	735
Idade (anos)	37	NR	NR
Índice de massa corporal (kg/m²)	47	NR	NR
Acompanhamento (anos)	12	NR	1/>3
% de Perda de excesso de peso	78	70	NR
Número de defecações/dia	2-4	NR	NR
Perda de peso (kg)	NR	46	52/53
Resolução/melhora (%)	NR	NR	NR
Diabetes melito do Tipo II	100	98,9	NR
Hipertensão	87	83,4	NR
Colesterol	100	87	NR

NR, não relatado.

realização como um procedimento aberto quanto como um procedimento laparoscópico. A recuperação pós-RYGB é melhorada após uma abordagem laparoscópica, como tem sido demonstrado para várias outras cirurgias abdominais. Essa melhora relaciona-se amplamente com a redução da dor pós-operatória vivenciada pelos pacientes após RYGB laparoscópica *versus* RYGB aberta. Um estudo prospectivo randomizado comparou a RYGB aberta e laparoscópica.[12] Nesse estudo, os pacientes foram monitorados por 1 ano, no final do qual a perda de peso com as duas abordagens foi comparável (68% de perda do excesso de peso para a RYGB laparoscópica *versus* 62% de perda do excesso de peso para a RYGB aberta). Nguyen e colaboradores[12] relataram menor período de hospitalização e retorno mais rápido às atividades da vida diária com a RYGB laparoscópica. Embora a melhora inicial (3 meses de pós-operatório) da qualidade de vida relatada por Nguyen e colaboradores[12] após a RYGB laparoscópica fosse maior que com a RYGB aberta, os dados foram comparáveis para os dois grupos 6 meses após a cirurgia, sugerindo assim que o principal benefício da recuperação com a abordagem laparoscópica é limitado aos 3 primeiros meses pós-operatórios.

Outra vantagem importante da RYGB laparoscópica é uma redução da incidência de complicações da ferida cirúrgica e da hérnia incisional observadas após RYGB. O acompanhamento a longo prazo de um ensaio prospectivo randomizado comparando a derivação gástrica laparoscópica e aberta detectou uma taxa muito mais alta de hérnias incisionais no grupo de cirurgia aberta.[31] Entretanto, não houve diferença na taxa de cura das condições comórbidas ou perda de peso entre os dois procedimentos. Maggard e colaboradores[26] também descobriram que a RYGB laparoscópica é superior ao procedimento aberto com relação a hérnias incisionais e complicações respiratórias e da ferida cirúrgica.

A duração da hospitalização diminui para todos os pacientes que se submetem à RYGB. Os pacientes que se submetem à RYGB laparoscópica comumente ficam hospitalizados durante dois dias. Desde o advento da RYGB laparoscópica, em minha prática, aqueles poucos pacientes que se submetem à RYGB aberta, ou que precisam de conversão para a RYGB aberta, recebem alta com um dia a mais em relação aos pacientes que se submetem à RYGB laparoscópica. É provável que isso aconteça em razão dos protocolos em uso para encorajar a deambulação precoce e pela ingesta oral depois da RYGB, os quais não existiam antes da era da RYGB laparoscópica.

Duas metanálises de acompanhamento a longo prazo mostraram que a RYGB aberta proporciona perda de peso de 43,5 kg e 41,5 kg (Tabela 17-1).[25,26] Os estudos de acompanhamento a longo prazo mostram que a perda do excesso de peso foi de 58% com 5 anos e de 49% com 14 anos depois da RYGB.

A resolução das comorbidades depois da RYGB aberta e laparoscópica geralmente foi excelente. Metanálises dos efeitos da RYGB sobre o diabetes mostraram cura em 83,7% e melhora em 93,20%.[25] Schauer e associados[32] mostraram que os níveis da hemoglobina glicosilada retornaram ao normal em 83% de seus pacientes, e uma redução do uso da insulina foi observada em 79%. Diabetes por mais de 5 anos, formas mais graves de diabetes ou menor perda de peso no período pós-operatório foram fatores que contribuíram para a não resolução do problema. Torquati e colegas[33] mostraram uma redução substancial da hemoglobina A_{1c} e resolução do diabetes em 74% dos diabéticos que se submeteram à RYGB laparoscópica. Fatores pré-operatórios que previram a incapacidade do diabetes de se resolver foram: necessidade de insulina no pré-operatório ou circunferência da cintura acima de 127 cm em homens e 101 cm em mulheres Todas as séries demonstraram que a resolução do diabetes começa imediatamente após a cirurgia e que deve estar relacionada com fatores entéricos que regulam o metabolismo da glicose, em lugar apenas da perda de peso isolada, porque uma quantidade similar de perda de peso depois de dietas hipocalóricas não produz esta alta incidência de resolução do diabetes.

A síndrome metabólica é curada ou melhorada com a derivação gástrica.[34,35] Mattar e associados mostraram que a derivação gástrica também era muito eficaz na melhora da NASH.[35]

A metanálise do efeito da RYGB nas condições comórbidas mostrou melhora notável em todas as doenças estudadas.[25] A hipertensão foi resolvida em 67,5% e melhorou em 87,2%. A resolução da apneia do sono aconteceu em 80,4% e melhorou em 94,8%. A hiperlipidemia, a hipercolesterolemia e a hipertrigliceridemia melhoraram em 96,9%, 94,9% e 91,2%, respectivamente, nos pacientes submetidos à RYGB.

A RYGB também é efetiva na resolução dos sintomas de pseudotumor cerebral, bem como na cura do difícil problema das úlceras de estase venosa.

A resolução imediata dos sintomas dos pacientes com DRGE acontece em mais de 90% dos casos. A bolsa gástrica extremamente pequena apresenta um reservatório limitado para manter o suco gástrico, e a cárdia é uma área gástrica de baixa produção ácida.

Um grande estudo comparativo da RYGB laparoscópica contra a AGB laparoscópica mostrou que a RYGB laparoscópica alcançou maior perda de peso em todos os momentos durante a comparação até 18 meses no período pós-operatório. Com 12 meses, os pacientes da RYGB laparoscópica perderam 67% de seu excesso de peso contra 33% para o AGB. Contudo, a série do AGB era antiga e o acompanhamento a longo prazo do grupo do AGB mostrou perda do excesso de peso de 58% em 4 anos.[36]

Desvio Biliopancreático/Exclusão Duodenal (*Duodenal Switch*)

A maioria dos procedimentos para má-absorção realizados nos EUA constitui-se da modificação da exclusão duodenal (ED ou DS) do DBP, de modo que esta seção discutirá os resultados de ambas as operações. A perda do excesso de peso após DBP/ED ou DS é a mais alta das operações bariátricas discutidas neste capítulo, com perda de peso média de 46,4 e 53,1 kg encontrada por metanálises (Tabela 17-1). O percentual de perda do excesso de peso para o DBP/ED ou DS foi de 70,1%, também o mais alto para qualquer dos procedimentos discutidos neste capítulo.[25,26]

Em um estudo recente comparando os pacientes morbidamente obesos com um IMC acima de 50 kg/m², houve significativamente mais perda do excesso de peso em 12, 18 e 24 meses pós-operatórios após ED do que depois de RYGB. Doze meses após a cirurgia, a perda do excesso de peso foi de 65% no grupo de ED ou DS e de 57% no grupo de RYGB.[37] Desse modo, alguns cirurgiões defendem que os pacientes superobesos passam melhor e mantêm a perda de peso a longo prazo melhor após se submeterem à ED ou DS que após outras operações bariátricas. Outros salientam que os efeitos colaterais, a mortalidade e a morbidade são muito mais altos com a ED ou DS e, portanto, as melhoras na perda do excesso de peso não se justificam.

DBP/ED ou DS também tem sido altamente efetivos no tratamento das condições comórbidas, incluindo hipertensão, diabetes, distúrbios lipídicos e apneia obstrutiva do sono. Os distúrbios lipídicos e o diabetes tipo 2 têm resolução quase uniforme após DBP/ED ou DS, como mostra a Tabela 17-4. A hipertensão é curada em 83,4% e a apneia obstrutiva do sono, em 91,9% dos pacientes.[25]

Depois do DBP, os pacientes tipicamente apresentam entre duas a quatro defecações por dia. A flatulência excessiva e as fezes com odor fétido são a regra. A má-absorção seletiva relativa de carboidratos e gorduras propicia o principal mecanismo de perda de peso, apesar de a ressecção gástrica parcial realmente contribuir como um componente restritivo para a operação.

Os cirurgiões que cuidam desses pacientes devem ficar alertas para medir os níveis de proteína, de modo a confirmar a absorção adequada. Quando acontece realmente a desnutrição proteica, pode ser necessário alongar o canal comum com a reoperação. Os pacientes também devem estar cientes de que sua capacidade para absorver açúcares simples, álcool e triglicerídeos de cadeia curta é boa e que a indulgência excessiva com doces, derivados do leite, refrigerantes, álcool e frutas pode produzir ganho de peso excessivo.

As considerações importantes para que sejam atingidos os resultados excelentes oferecidos por um DBP/ED ou DS incluem a capacidade de acompanhar seguramente tais pacientes, bem como confirmar que eles estão aderindo às recomendações para tomar os suplementos vitamínicos apropriados. Estes incluem multivitaminas, bem como pelo menos 2 g de cálcio oral por dia. As vitaminas lipossolúveis suplementares, incluindo D, K e A, também estão indicadas mensalmente.

A experiência relatada com a ED laparoscópica é limitada. Prachand e colaboradores[37] relataram resultados em 185 procedimentos de ED ou DS, a maioria dos quais realizada laparoscopicamente. Os pacientes nessa série, selecionados porque tinham IMC acima de 50 kg/m², eram maiores que os pacientes na maioria das séries selecionadas. Uma perda média de 73% do excesso de peso foi observada em 18 meses após a cirurgia. Houve uma taxa de mortalidade de 0,5% (um paciente), que foi a mais baixa relatada para DBP/ED ou DS.

Em função de uma alta incidência de morbidade e mortalidade (23% e 6,5%) nos pacientes com IMC acima de 60 kg/m² submetidos à ED ou DS laparoscópica, os cirurgiões desenvolveram a ED ou DS em dois estádios, com gastrectomia em manga isolada realizada como primeiro estádio para reduzir a morbidade nessa população de pacientes superobesos. Milone e colaboradores relataram seus achados em um grupo de 18 pacientes nos quais ambos os estádios da operação foram executados em 1 ano, com um intervalo médio entre as operações de 196 dias e redução média do IMC de 65 a 51 kg/m² entre os estádios. A perda média de excesso de peso no grupo em 6 meses foi de 71%, sem mortalidade e com duas complicações (5,6%).[20]

COMPLICAÇÕES

Os diversos procedimentos apresentam complicações que podem acontecer com qualquer operação intra-abdominal, como a embolia pulmonar. No entanto, cada operação apresenta complicações próprias, bem como diferentes incidências de algumas das complicações comuns compartilhadas observadas depois de qualquer operação abdominal.

Maggard e colegas[26] mostraram que os procedimentos laparoscópicos se associam a menos complicações da ferida cirúrgica, respiratórias e trombóticas. As diferenças extraídas da metanálise estão detalhadas na Tabela 17-5. Está claro que as complicações da ferida cirúrgica, respiratórias e trombóticas relacionadas com a incisão abdominal superior e com a dor pós-operatória foram reduzidas com a abordagem laparoscópica minimamente invasiva. Os benefícios da cirurgia laparoscópica vão além de cosméticos e de fato influenciam as taxas de complicação pós-operatória, o que faz da técnica laparoscópica nossa abordagem preferida em praticamente todos os pacientes, inclusive em operações reparadoras.

Banda Gástrica Ajustável

A mortalidade para a AGB (0,02%-0,1%) tem sido muito menor que aquela para a RYGB (0,3%-0,5%), ou para cada uma das operações de má-absorção (0,9%-1,1%).[25,26] As complicações do procedimento são descritas nesta seção e resumidas na Tabela 17-6. Uma complicação importante tanto da RYGB quanto do DBP/ED ou DS é o risco de deiscência da anastomose, o que não ocorre com a AGB; entretanto, a partir da metanálise parece que a necessidade de reoperação e as complicações relacionadas com a cirurgia ocorrem em todos os tipos de procedimentos bariátricos.

Grandes séries de procedimentos de AGB relataram uma taxa global de complicações de 11%.[38] A taxa de complicações perioperatórias para a AGB laparoscópico foi de 1,5%. A taxa de deslizamento da banda, ou prolapso, foi de 13,9%, de erosão foi de 3% e de problemas com o acesso do porte foi de 5,4%.

Uma complicação comum que prejudicou a AGB da metade até o final dos anos de 1990 foi a alta incidência de deslizamento da banda, a qual foi relatada em 15% dos pacientes em uma

Tabela 17-5 Comparação das Complicações após Derivação Gástrica em Y de Roux Laparoscópica e Aberta

EVENTO ADVERSO E TIPO DE PROCEDIMENTO	TAXA DE EVENTO ADVERSO (%)	PROBABILIDADE (95% CI)	PACIENTES
Respiratório (incluindo pneumonia, atelectasia e insuficiência respiratória)			
Aberta *vs.* laparoscópica	3,0 *vs.* 1,9	1,54 (0,17-19,42)	101 *vs.* 104
Cirúrgico, evitável e não evitável (incluindo ferida, hérnia, lesão esplênica, operação repetida, eventos anastomóticos e outros)			
Aberta *vs.* laparoscópica	31,1 *vs.* 26,1	1,32 (0,72-2,43)	122 *vs.* 134
Ferida, todas			
Aberta *vs.* laparoscópica	13,1 *vs.* 0,0	Não estimável	122 *vs.* 134
Infecção da ferida, maior			
Aberta *vs.* laparoscópica	3,0 *vs.* 0,0	Não estimável	101 *vs.* 104
Infecção da ferida, menor			
Aberta *vs.* laparoscópica	14,3 *vs.* 0,0	Não estimável	21 *vs.* 30
Hérnia incisional			
Aberta *vs.* laparoscópica	8,2 *vs.* 0,0	Não estimável	122 *vs.* 134
Hérnia interna			
Aberta *vs.* laparoscópica	0,0 *vs.* 1,3	0,00 (0,00-40,40)	76 *vs.* 79
Reoperação			
Aberta *vs.* laparoscópica	0,0 *vs.* 4,0	0,00 (0,00-38,94)	25 *vs.* 25
Trombose venosa profunda, embolia pulmonar, ou ambas			
Aberta *vs.* laparoscópica	1,0 *vs.* 0,9	1,22 (0,02-96,69)	97 *vs.* 109

De Maggard MA, Shugarman LR, Suttorp M, et al: Meta-analysis: Surgical treatment of obesity. Ann Inter Med 142:547-559, 2005.

série,[39] um dado que era comparável a outros relatos para pacientes operados usando a aplicação da banda perigástrica inicial. Antes da técnica da *parte flácida*, a banda era posicionada ao redor da porção proximal do estômago com a porção posterior da banda livre dentro do omento menor, uma técnica denominada abordagem perigástrica. Isso possibilitava a movimentação muito maior do estômago e, apesar das suturas invaginantes anteriores, o fundo do estômago herniava para cima, através da banda, em um percentual significativo de casos. Em um ensaio randomizado das duas técnicas, O'Brien e colegas mostraram que o uso da técnica da parte flácida associava-se a uma taxa muito mais baixa de deslizamento que o uso da técnica perigástrica (4% *versus* 15%).[39] A técnica da parte flácida tornou-se, subsequentemente, a abordagem preferida.

Esse "deslizamento" comumente se manifestava com o paciente desenvolvendo subitamente intolerância ao alimento ou, ocasionalmente, o refluxo gastroesofágico. O último sintoma também é indicativo de alguma forma de obstrução no local da banda. Sem dúvida, o deslizamento é a causa mais comum de obstrução, mas, ocasionalmente, a erosão e a fibrose também podem provocar sintomas similares. Os pacientes que se apresentam com sintomas obstrutivos ou de intolerância alimentar devem submeter-se a uma radiografia simples de abdome. Em sua posição apropriada, a banda está orientada em direção diagonal, ao longo do eixo de 1 para 7 ou 2 para 8 horas de um relógio, na região epigástrica. Quando uma radiografia simples mostra a banda em uma posição horizontal, ou na posição de 10 a 4 horas no relógio, isso é diagnóstico para o deslizamento e a alteração na posição da banda. O deslizamento ou qualquer outro processo obstrutivo no sítio da banda resultará em estenose funcional do trato gastrointestinal na porção proximal do estômago. Em consequência disso, a dilatação esofágica poderá sobrevir quando essa situação não for fixada.

A erosão da banda para dentro da luz do estômago é uma complicação muito menos frequente, mas exige a reoperação. A incidência da erosão pode aumentar com a passagem do tempo. Entretanto, atualmente, a incidência permanece abaixo de 1% para muitas grandes séries, sendo de até 3%, conforme notado anteriormente na experiência australiana.[38] A erosão pode apresentar-se como dor abdominal, ou como infecção no sítio do portal de acesso. Nos casos em que a banda faz erosão para dentro do estômago, presume-se que ela esteja muito apertada ou que o estômago tenha feito imbricação muito próxima ao fecho da banda, o que provocará a erosão com o passar do tempo. De forma surpreendente, essa complicação raramente comporta risco de morte, e existem muitos relatos na literatura descrevendo a remoção da banda geradora da erosão, a reparação do estômago e a aplicação de uma nova banda, ou mesmo da mesma banda no mesmo tempo operatório.

Os problemas do sítio do portal de acesso são os mais numerosos dentre as complicações que acontecem depois da AGB. Estes também exigem a reoperação, na maioria dos casos, porém, com frequência, o procedimento pode ser feito sob anestesia local e não envolve a cavidade peritoneal. O extravasamento do tubo de acesso é um problema comum, ocorrendo em até 11% dos casos. Da mesma forma, a angulação do tubo, quando este atravessa a fáscia, é outro motivo relativamente comum para as dificuldades com o portal de acesso. A infecção do sítio do portal é o problema menos comum (menos de 1%), porém, deve ser avaliado com endoscopia alta para se certificar de que não aconteceu a erosão da banda.

Derivação Gástrica em Y de Roux

As taxas de mortalidade depois da RYGB geralmente estiveram na faixa de 0,3% a 1,0% para as grandes séries relatadas. Metanálises mostraram uma taxa de mortalidade em 30 dias de 0,3 a 0,5% para a RYGB (Tabela 17-1).[25,26]

As causas de mortalidade variaram, mas incluem embolia pulmonar, deiscência anastomótica, eventos cardíacos, abscesso intra-

Tabela 17-6 Complicações após Banda Gástrica Laparoscópica Ajustável

CRITÉRIOS	O'BRIEN	BUCHWALD	MAGGARD	PONCE
Número de pacientes	1.120	2.297	9.222	1.014
Mortalidade	0	0,1 %	0,04	0
Complicações pós-operatórias	1,5		13,2	
Deslizamento	13,9			21 (PG)/1,4 (PF)
Erosões	3			0,2
Complicações com o Portal	5,4			1,2
Reoperações	25,3		7,7	
Perfurações	0			0
Embolia pulmonar	0			
Infecção de ferida	0,9			

Todos os números, exceto o número de pacientes, representam percentagens.
PF, parte flácida; PG, perigástrico.

abdominal e falência de múltiplos órgãos. Obviamente, as taxas de mortalidade são muito influenciadas pela seleção de pacientes. O sexo masculino também está associado a risco aumentado de morbidade e mortalidade, em muitas séries publicadas nas quais isso foi analisado.[40] As taxas totais de complicação da RYGB variam muito, dependendo do relato. Liu e colaboradores[41] revisaram a incidência de complicações após a RYGB na Califórnia, em cujo período a incidência de complicações graves foi de 15,1% para 7,6%. Os autores identificaram o sexo masculino, a presença de comorbidade e o baixo volume hospitalar do procedimento como preditores independentes de complicações. As taxas totais de complicação na série dos autores da RYGB aberta aproximaram-se de 40%. Isso incluiu incidência de 15% a 24% de hérnias incisionais, dependendo do momento da análise da série, e uma taxa de hematoma/seroma na ferida aproximando-se de 8%. A taxa de infecção da ferida, de todas as gravidades, esteve na faixa de 7%. Conforme notado anteriormente, o uso da via laparoscópica diminuiu muito a frequência da hérnia incisional e a taxa de complicações de ferida.[12] Deiscência anastomótica/complicação ocorreu em 2,2%, e a taxa de reoperação foi de 1,6% na metanálise.[26] A Tabela 17-7 resume os dados relativos às complicações após RYGB.

A embolia pulmonar é a complicação mais temida depois de qualquer forma de operação bariátrica, e sua incidência nas grandes séries reportadas de RYGB abertas por vezes excede a 1%. As complicações trombóticas como TVP e embolia pulmonar parecem ser menos frequentemente associadas à cirurgia laparoscópica que com a derivação gástrica aberta.

A melhora da morbidade pós-operatória após os procedimentos laparoscópicos não se limita à hérnia incisional, como detalhado na Tabela 17-5. Especificamente, a atelectasia/pneumonia pós-operatórias e a insuficiência respiratória são 1,54 vezes mais comuns após procedimentos bariátricos abertos que após procedimentos laparoscópicos.[26]

Enquanto a náusea e o vômito não são incomuns em circunstâncias isoladas depois da RYGB, principalmente em relação à adaptação de um paciente à restrição alimentar, eles podem, quando persistentes, levar ao problema óbvio da desidratação. Esta deve ser tratada de maneira agressiva no período pós-operatório ou quando associada a uma doença viral ou outra doença gastrointestinal que esteja compondo o problema e limitando ainda mais a ingestão oral. Os líquidos intravenosos estão indicados quando houver dúvida. Isso é verídico para todas as operações bariátricas, não somente para a RYGB.

Tabela 17-7 Complicações após Derivação Gástrica em Y de Roux

CRITÉRIOS	SUGERMAN	MAGGARD	BUCHWALD
Número de pacientes	1.025	11.290	5.644
Mortalidade (%)	0,9	0,3	0,5
Sangramento gastrointestinal (%)		2,0	
Deiscência/principais complicações da ferida (%)	3	2,2	

Um problema específico que pode surgir com o vômito persistente depois de *qualquer* operação bariátrica e que é *obrigatório* que o cirurgião se lembre e trate é o problema da encefalopatia de Wernicke a partir do vômito prolongado. Esse déficit neurológico é passível de prevenção com a administração apropriada de tiamina (vitamina B_1) parenteral, quando o paciente se apresenta com vômito intenso e persistente. Se os sintomas neurológicos se tornam significativos, com frequência eles não podem ser plenamente revertidos, não obstante a terapia com tiamina.

Como a depressão é muito frequente na população de pacientes que se submete à cirurgia bariátrica, a depressão pós-operatória grave também pode desenvolver-se depois de qualquer operação bariátrica. Quando isso acontece, o paciente pode parar de se alimentar por completo, produzindo o que parece, a princípio, uma perda de peso maravilhosa, mas, logo em seguida, quando esta vai além de seu ponto desejado, se transformando em perda de massa visceral crítica e de massa proteica musculoesquelética, que pode comportar risco de morte.

As complicações específicas para a RYGB incluem as deiscências anastomóticas, a partir da anastomose proximal ou distal. As deiscências da gastrojejunostomia são mais comuns e constituem, em geral, a causa de um percentual significativo de complicações que ameaçam a vida e mortes, em qualquer grande série de pacientes. Os dados sugerem que a experiência do cirurgião influenciará a taxa de deiscências, principalmente no início da experiência laparoscópica com a RYGB. Muitas grandes séries de procedimentos de RYGB aberta relataram

uma taxa de deiscência de 1% a 2%, enquanto alguns cirurgiões laparoscópicos, no início de suas experiências, estavam notando uma taxa de deiscência que se aproximava de 5%. Maggard e colegas encontraram uma taxa de deiscência de 2,2% na RYGB aberta e laparoscópica.[26] Felizmente, isso parece ser um fenômeno transitório do aprendizado para alguns cirurgiões; atualmente, muitas séries grandes de RYGB laparoscópica reportam taxas de deiscência anastomótica de 1% a 2% e alguns têm tratado grandes séries sem deiscência.[16]

Outra complicação específica com risco de morte, que pode sobrevir depois da RYGB, é a obstrução intestinal. Os pacientes que se submeteram à RYGB e se apresentam com um quadro clínico ou radiográfico de obstrução do intestino delgado precisam de reoperação. O potencial para as hérnias internas depois dessa operação faz da obstrução com estrangulamento um tipo frequente de obstrução intestinal. Os pacientes que se apresentam com obstrução intestinal e não com íleo paralítico no período pós-operatório imediato (realizamos TC com contraste ou seriografia gastrointestinal alta para a confirmação ou exclusão da obstrução), *devem* ser operados de imediato. A distensão retrógrada da alça biliopancreática e do estômago distal pode resultar na ruptura da linha de grampos gástricos distais, com subsequente peritonite.

A estenose da gastrojejunostomia pode ocorrer depois da RYGB e foi reportada em 2% a 14% em diversas séries. A incidência mais elevada parece associada ao grampeador circular *versus* anastomoses do tipo sutura. Em geral, a estenose anastomótica pós-operatória se manifesta com 4 a 6 semanas de pós-operatório, como intolerância progressiva aos sólidos, depois aos líquidos, em um quadro em que estes eram previamente tolerados. O problema é tratado com bastante sucesso com a dilatação endoscópica ou fluoroscópica por balão. A menos que a úlcera marginal esteja associada à estenose, o problema não exige a reoperação.

As úlceras marginais acontecem em 2% a 10% da RYGB. A incidência pode ser diminuída através do tratamento pré-operatório dos pacientes com colonização do estômago por *Helicobacter pylori*. Os pacientes com úlcera marginal apresentam-se, tipicamente, com dor epigástrica difusa e contínua. O tratamento reside na terapia clínica, com inibidores da bomba de próton. O tratamento clínico a resolve, a menos que a úlcera tenha fistulizado para a porção inferior do estômago, criando uma fonte de ácido contínua para exacerbá-la.

As complicações metabólicas a curto prazo depois da RYGB podem incluir a desidratação. Outro problema, tanto a curto quanto a longo prazos, pode ser o *dumping*. Este deve ser inicialmente abordado por meio da modificação da dieta, a fim de evitar doces e alimentos altamente concentrados, bem como pela separação da ingestão de alimentos e líquidos. Se o *dumping* não for passível de controle com essas medidas, em geral o octreotide subcutâneo é muito bem-sucedido na reversão dos seus sintomas. O medicamento pode precisar ser administrado durante vários meses, mas, depois, os pacientes podem, amiúde, diminuí-lo progressivamente para intervalos de alguns meses.

As complicações metabólicas da RYGB a longo prazo mais comuns são as deficiências de ferro e vitamina B_{12}. A incidência de insuficiência de ferro varia entre as séries reportadas. O ferro é preferencialmente absorvido no duodeno e no jejuno proximal. Portanto, a RYGB desvia-se da área de absorção máxima de ferro no intestino. A deficiência de ferro, baseada nos valores séricos, fica entre 15% e 40%, enquanto a anemia ferropriva real ocorre em até 20% dos pacientes após a RYGB. Esse problema é facilmente tratado, na maioria dos casos, com suplementos orais de ferro. A forma de gluconato de ferro é mais bem absorvida em um ambiente não ácido.

Relata-se que a incidência de deficiência de vitamina B_{12} depois da RYGB é de 15% a 20%, embora ela raramente provoque anemia. As complicações neurais periféricas a partir da vitamina B_{12} baixa depois da RYGB são quase desconhecidas. A deficiência de vitamina B_{12} deve-se à absorção ineficiente por causa da mistura tardia com o fator intrínseco. Várias preparações incluem fator intrínseco e maximizarão a absorção no íleo terminal. As outras vias de administração de vitamina B_{12} incluem um medicamento sublingual, *spray* nasal e injeções parenterais.

A RYGB laparoscópica teve complicações globais similares às da RYGB aberta em muitas áreas, porém diferiu muito em algumas. A incidência de esplenectomia associada, infecção da ferida, hérnia incisional, complicações respiratórias e TVP/embolia pulmonar foi mais baixa com a RYGB laparoscópica do que com a RYGB aberta.[26] Em contrapartida, a incidência de obstrução intestinal, especialmente obstrução intestinal precoce, parece ser mais alta nos pacientes que se submetem à RYGB laparoscópica.

Desvio Biliopancreático

As taxas de mortalidade depois do DBP/DS foram de 1,1% na metanálise de Buchwald e colegas e de 0,9% no estudo de Maggard e associados.[25,26] As complicações da ferida cirúrgica ocorreram em 5,9% dos pacientes, deiscências desenvolveram-se em 1,8% e ocorreram reoperações em 4,2% do tempo, como resumido na Tabela 17-8.[26]

A complicação mais significativa e específica observada depois do DBP é a desnutrição proteica em 11,9% dos pacientes. O tratamento é a hospitalização com 2 a 3 semanas de nutrição parenteral. Em geral, este problema particular manifesta-se dentro

Tabela 17-8 Complicações Depois de Operações de Má-absorção (Desvio Biliopancreático e Desvio Duodenal)

CRITÉRIOS	SCOPINARO	BUCHWALD	MAGGARD	REN
Número de pacientes	1.356	3.030	2.808	170
Mortalidade	0,7	1,1	0,9	
Deiscência	0,1		1,8	
TVP/EP	?/0,07			
Problemas clínicos/má-nutrição				
Anemia por deficiência de ferro	40			
Deficiência de vitamina A				69
Deficiência de vitamina K				68
Deficiência de vitamina D				63

Todos os números, exceto o número de pacientes, representam percentagens.
TVP, trombose venosa profunda; EP, embolia pulmonar.

dos primeiros poucos meses depois da operação, mas pode ocorrer de maneira esporádica, embora com menos frequência, depois da operação. Em uma das séries, 4% dos pacientes exigiram, mais adiante, a reoperação para reverter por completo o DBP, ou para alongar o canal comum. A taxa de revisão foi de aproximadamente 0,1% por ano para os 6 primeiros anos, e a taxa de nova hospitalização para má-absorção ou diarreia foi de 0,93% ao ano durante esse período. A percentagem de pacientes com mais de três defecações, em média, por dia foi de 7%, e 34% acreditavam que o odor desagradável das fezes e os flatos eram um problema. Distensão abdominal foi experimentada por um terço dos pacientes mais que uma vez por semana. Dor óssea foi relatada em 29% dos pacientes. As complicações metabólicas e os efeitos colaterais incluíram deficiência de ferro em 9%, baixo nível de ferritina em 25%, baixa concentração de cálcio em 8% e nível baixo de vitamina A em 5%. Níveis elevados de hormônio paratireoideano estavam presentes em 17%.

A má-absorção de vitaminas lipossolúveis é um dos maiores problemas associados ao DBP/DS. Ren e associados[42] mostraram que os níveis de vitaminas D e A 2 anos após o DBP eram significativamente reduzidos, com deficiência de vitamina D em 63%, deficiência de vitamina A em 69%, evidência de reabsorção óssea em 3% e todos os pacientes tendo deficiência de ácido graxo essencial. A ausência de correlação clínica com esses níveis sugere que o problema pode ser mais prevalente do que originalmente relatado ou suspeito nas séries antigas.

Embora seja mais provável, teoricamente, que a complicação da desnutrição proteica e da ingestão deficiente aconteça logo depois do DBP, o fato de mortes tardias por desnutrição proteica e um caso de encefalopatia de Wernicke ocorrerem sugere que esses pacientes podem sempre estar sob risco para esses problemas.

As úlceras marginais constituíram um problema peculiar do DBP, mas com revisão da técnica anastomótica e com o uso de bloqueadores H_2, elas podem ser reduzidas substancialmente.

Talvez seja a dificuldade global da operação, bem como os perigos potenciais desta, que colocou o DBP como a operação menos popular efetuada nos Estados Unidos. Mesmo a modificação do DS não representa mais de 10% das operações bariátricas. São necessários estudos adicionais para avaliar as consequências a longo prazo do DBP e do DS para justificar a realização dessas operações como procedimento primário.

REOPERAÇÃO

Um tema controverso é o que diz respeito à repetição das operações bariátricas para aquelas que falharam anteriormente. Não existem regras específicas para nortear a repetição de uma operação bariátrica. A definição absoluta de uma operação frustra é incerta, porém a maioria dos cirurgiões aceitaria o retorno conforme os critérios listados no Quadro 17-2, quando apropriado, para considerar a reoperação. Se um paciente se submeteu a uma operação que se mostrou ineficaz por experiência maciça, uma nova operação pela falência daquele procedimento é apropriada. As complicações dos procedimentos, como a estenose causadora de obstrução gástrica após a gastroplastia vertical com banda, ou as complicações metabólicas depois da derivação jejunoileal, constituem indicações óbvias para a cirurgia revisional. Um erro frequentemente cometido pelo cirurgião não bariátrico na correção de uma complicação de uma cirurgia bariátrica consiste em empreender apenas um procedimento que corrija a complicação mas não propicie a restrição continuada do peso. Nessas circunstâncias, uma evolução típica a longo prazo é aquela em que o paciente recupera lentamente o peso até seu grau anterior de obesidade, antes do procedimento bariátrico inicial, e, em seguida, procura assistência cirúrgica adicional.

Ao avaliar o paciente para a adequabilidade da operação de revisão, o cirurgião deve determinar se a operação bariátrica inicial está intacta e ainda é anatomicamente apropriada para manter a perda de peso. Quando não, a consideração para a reoperação é apropriada. Contudo, um paciente que falhou em uma operação bariátrica anatomicamente intacta e bem construída, está, em minha opinião, em alto risco para falhar em uma segunda operação, ou na operação bariátrica revisional. Embora pouco tenha sido relatado, não existem dados contradizendo essa lógica. Sabe-se que a incidência de infecção, isquemia orgânica, deiscência anastomótica, transfusão sanguínea e outras complicações intra-abdominais graves está aumentada na operação revisional.

Todas as operações bariátricas possuem alguma incidência de falha. Um valor de aproximadamente 10% é comumente utilizado nos debates que consideram a “taxa de insucesso” das diversas operações bem estabelecidas consideradas efetivas, incluindo todas aquelas descritas neste capítulo. A definição de *falha* é variada e pode incluir a perda de peso inadequada, a resolução inadequada das comorbidades médicas, o desenvolvimento de efeitos colaterais que influenciam negativamente o estilo de vida e a satisfação, o desenvolvimento de complicações que exigem intervenção clínica ou cirúrgica ou as complicações que requerem alteração ou reversão da operação.

A derivação jejunoileal, uma relíquia da história, ainda existe em pequeno número de pacientes, que, de maneira apropriada, podem buscar revertê-la para impedir a evolução para cirrose/insuficiência hepática e outras consequências metabólicas graves. Qualquer reversão deve incluir uma operação de redução de peso substituta.

O uso da AGB como um procedimento de revisão foi bem-sucedido em diversos centros. A RYGB frustrada tem sido tratada através da adição de um componente de má-absorção ao procedimento original, reconectando a extremidade eferente da RYGB a meio caminho para baixo no comprimento intestinal alimentar, diminuindo o trato alimentar pela metade. Embora os pacientes experimentem uma redução do IMC, pode desenvolver-se má-nutrição proteica em um número significativo deles. A conversão dos pacientes após falha da gastroplastia aberta ou laparoscópica para RYGB tem demonstrado reduzir o IMC. O emprego do DBP laparoscópico para tratar pacientes com falha em perder peso após AGB laparoscópica foi relatado por Fielding.[43] Outros relatos esporádicos de séries pequenas de caso na literatura sugerem que mesmo as reoperações podem, sob circunstâncias adequadas, ser realizadas laparoscopicamente e dar resultados relativamente bons, embora não com taxas de complicação tão baixas como as da cirurgia inicial.

CONTROVÉRSIAS EM CIRURGIA BARIÁTRICA

Existem controvérsias relativas à morbidade e à mortalidade após cirurgia bariátrica na prática rotineira *versus* resultados publicados em geral relatados por cirurgiões experientes. Flum e associados[44] acessaram o banco de dados do Medicare para todos os procedimentos cirúrgicos bariátricos de 1997 a 2002 e descobriram que a mortalidade em 30 dias era de 2,0% — muito mais alta do que a taxa relatada em duas metanálises. A mortalidade também aumentou para 4,8% em pacientes com mais de 65 anos, *versus* uma taxa de 1,7% naqueles com menos de 65 anos de idade. Os pacientes com 75 anos ou mais velhos tiveram risco cinco vezes maior de morte do que aqueles com 65 a 74 anos de idade. O risco de morte em 90 dias do pós-operatório era maior para homens que para mulheres (4,8% *versus* 2,1%)

e para pacientes cujo cirurgião realizou menos que o número médio de procedimentos bariátricos (taxa de probabilidade de 1,6 em 90 dias de pós-operatório). Eles encontraram alta mortalidade nos primeiros 30 dias, mas também uma surpreendentemente alta taxa de morte (4,6%) no primeiro ano após a cirurgia. Sua conclusão foi de que as taxas de mortalidade eram muito mais altas na prática da vida real do que aquelas relatadas em revisão retrospectiva de caso ou em estudos prospectivos.[44] As maiores taxas de mortalidade nessa população de pacientes aponta os riscos inerentes da operação em pacientes já declarados impossibilitados na base de condições comórbidas que em geral se originam diretamente de sua obesidade. Por fim, a taxa de mortalidade muito alta durante o ano subsequente à cirurgia, em especial no grupo masculino com mais de 30 anos, relaciona-se com a redução da expectativa de vida do grupo em geral uma vez presente um estado grave de doença.

Nguyen e colegas[45] mostraram que os hospitais acadêmicos de alto volume tinham taxa de mortalidade, duração da permanência no hospital, taxa de complicação e custo mais baixos. Nos pacientes com mais de 55 anos, a mortalidade era de 3,1% nos hospitais de baixo volume e de 0,9% em centros de alto volume. Esses relatos de altas morbidade e mortalidade após cirurgia bariátrica e a redução das taxas nos centros de alto volume levaram a uma enxurrada de editoriais e mudanças da política visando reduzir o risco associado à cirurgia bariátrica. Um dos desenvolvimentos mais importantes foi a decisão de política médica legada pelos CMS aos beneficiários do Medicare em fevereiro de 2006, que é notável pela extraordinária medida exigindo que a cirurgia seja realizada apenas em Centros de Excelência certificados pelo American College of Surgeons[46] ou pela American Society of Bariatric Surgeons.[47] A exigência para os cirurgiões e hospitais nos quais a cirurgia é realizada, de passar por um significativo processo de exame cuidadoso, demonstração dos resultados cirúrgicos e demonstração dos processos e facilidade das instituições para dar assistência às necessidades dos pacientes morbidamente obesos, é um evento original na prática da cirurgia nos EUA. O futuro mais certamente manterá o cirurgião e o hospital mais responsáveis para serem capazes de demonstrar o resultado de sua assistência cirúrgica aos pacientes a curto e a longo prazo. A decisão atual dos CMS, embora talvez tomada como uma forma de reconhecer a validade da cirurgia bariátrica realizada em centros de alto volume, teve o infeliz efeito de limitar o acesso de muitos pacientes segurados federalmente à assistência.

PROCEDIMENTOS BARIÁTRICOS INVESTIGACIONAIS

Vários procedimentos foram investigados para a cirurgia de perda de peso mas não foram completamente aceitos pela comunidade cirúrgica. Vários cirurgiões propuseram um procedimento em dois estádios para o paciente superobeso, que em geral tem um fígado grande que impossibilita o afastamento seguro para realização da derivação gástrica, por causa do reconhecimento de que o procedimento de DS se associa a taxas de morbimortalidade muito mais altas nesse paciente (IMC > 60 kg/m^2).[20,21] Eles propuseram a realização de uma gastrectomia em manga como primeira etapa e, meses depois, em um segundo procedimento, a conversão da gastrectomia em manga para uma derivação gástrica ou para um DS. Quando essa técnica foi utilizada, a mortalidade operatória baixou de forma extraordinária durante o primeiro estádio da cirurgia. Agora, relatos da gastrectomia em manga vertical isoladamente sugerem que a perda de peso é suficiente para evitar a conversão para derivação gástrica ou para DS. A perda do excesso de peso foi de 58,5% em 12 meses e de 83,1% 24 meses após a gastrectomia em manga vertical.[48] A perda de peso resultante da gastrectomia em manga vertical era comparável à de pacientes submetidos a DS ou RYGB e os levou a concluir que a gastrectomia em manga vertical produz perda de peso adequada com morbidade comparável àquela após AGB. Os dados sobre perda de peso a longo prazo serão essenciais para confirmar a eficácia desse procedimento.

O marcapasso gástrico foi realizado em vários ensaios mas não obteve aceitação ampla. O conceito é estimular a musculatura lisa gástrica mediante a implantação de um marcapasso no corpo do estômago para induzir saciedade precoce, o que reduz a ingesta calórica e resulta, portanto, em perda de peso. Estudos em animais têm mostrado que o marca-passo por estimulação elétrica gástrica pode induzir atraso do esvaziamento gástrico, reduzir a ingesta calórica e induzir perda de peso. A verdadeira fisiologia da redução da ingesta de alimento ainda é pouco compreendida e não foi particular e ativamente investigada. Ensaios com seres humanos foram apenas parcialmente bem-sucedidos e têm objetivado o marca-passo em um nível logo abaixo do que ele leva para induzir náusea. Ensaios clínicos mostram perda do excesso de peso de 23% após 16 meses, e pacientes selecionados (algoritmo de rastreamento pré-operatório) têm melhor resultado com perda do excesso de peso de quase 40%.[49]

Cada vez mais, os cirurgiões estão observando efeitos das operações bariátricas não apenas na redução física de ingesta calórica ou na má-absorção. Alteração nas condições comórbidas causadas pelos processos metabólicos pode revelar-se igualmente importante. Por exemplo, as operações bariátricas podem ter importantes componentes metabólicos que alteram as taxas hormonal/citocina/metabólica dos pacientes.[50]

REVOLUÇÃO BARIÁTRICA E CONTRARREVOLUÇÃO

A cirurgia bariátrica está literalmente no meio de uma revolução. Em muitos hospitais norte-americanos, os procedimentos cirúrgicos bariátricos são a operação mais comumente realizada no serviço de cirurgia geral.[51]

Existem vários motivos para essa rápida "revolução". O mais importante, que temporariamente corresponde ao rápido aumento na demanda de pacientes para a cirurgia bariátrica, é o uso da via laparoscópica para as operações. Embora a via laparoscópica fosse mais comum na Europa e Austrália na metade dos anos de 1990 com o advento da popularidade da AGB laparoscópica nesses continentes, o uso da abordagem laparoscópica para a RYGB nos Estados Unidos realmente começou apenas em 1999. Antes disso, apenas alguns centros médicos estavam oferecendo tal conduta. A AGB laparoscópica não foi realizada nos Estados Unidos até 2001, mas vem se tornando rapidamente o procedimento bariátrico mais comumente realizado em alguns centros norte-americanos.

A mídia de massa e a rápida disseminação da informação também constituem um fator importante na revolução bariátrica. Atualmente, os pacientes podem acessar muitos *sites* na Internet onde estão disponíveis informações a respeito da operação bariátrica. Os canais de televisão mostram vídeos de operações reais. Os "grupos de bate-papo" na Internet entre antigos e futuros pacientes sobre o tema da operação bariátrica são comuns, e muitos pacientes participam disso antes e depois da operação. Pessoas da mídia e da televisão que se submeteram à operação bariátrica, com resultados excelentes, ficaram muito ansiosas para compartilhar com o público. A combinação de todos esses fatores levou a uma população de pacientes que está mais

informada e mais ciente do potencial dessa operação como um tratamento de sua obesidade mórbida.

Por fim, a própria comunidade cirúrgica ajustou sua percepção da cirurgia bariátrica. Atualmente, esta é uma área desejável de especialização para residentes em graduação, os quais apreciam o desafio técnico para a cirurgia laparoscópica avançada combinada às recompensas de realizar uma operação de alteração de vida e, em geral, muito bem-sucedida para seus pacientes.

CONCLUSÃO

O tratamento cirúrgico da obesidade mórbida não é mais considerado fora do fluxo principal da cirurgia geral e, hoje em dia, é um componente da maioria dos programas de treinamento do residente de cirurgia. Representa, atualmente, a área de crescimento mais rápido da cirurgia geral. A demanda de pacientes para o procedimento aumentou muito, e atualmente, os cirurgiões estão operando por ano apenas 1% dos pacientes elegíveis que se beneficiariam da cirurgia bariátrica. Este capítulo discutiu todos os aspectos da realização da operação bariátrica na prática cirúrgica atual, incluindo os procedimentos mais comumente realizados no momento. Infelizmente, o processo patológico da obesidade mórbida é mal compreendido e está crescendo rapidamente. A cirurgia é atualmente o único tratamento efetivo da obesidade mórbida.

Referências Selecionadas

Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al: Bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. JAMA 292:1724-1737, 2004.

Os autores revisaram a literatura e selecionaram 136 estudos (22.094 pacientes) que eles reviram e submeteram à metanálise. A operação bariátrica revelou-se muito eficaz na perda de peso e resultou em melhora ou cura das condições comórbidas graves (diabetes, dislipidemia, hipertensão e apneia do sono) na maioria dos pacientes. Essa metanálise abrangente proporciona os dados mais convincentes sobre a efetividade e resultados benéficos da operação bariátrica na literatura.

Christou NV, Sampalis JS, Liberman M, et al: Surgery decreases long-term mortality, morbidity, and health care use in morbidly obese patients. Ann Surg 240:416-423; discussion 423-414, 2004.

Em um estudo comparativo de indivíduos-controle e indivíduos submetidos à operação bariátrica no Canadá, Christou e coautores demonstraram que a cirurgia para perda de peso reduziu o risco relativo de mortalidade em cerca de 89% (intervalo de confiança de 95%, 73% a 96%) 5 anos após a cirurgia. Esse é um dos argumentos sólidos para a efetividade da cirurgia bariátrica não só para reduzir peso mas também para melhorar ou curar as condições comórbidas, o que aumenta a sobrevida.

Maggard MA, Shugarman LR, Suttorp M, et al: Meta-analysis: Surgical treatment of obesity. Ann Intern Med 142:547-559, 2005.

Os autores avaliaram 147 estudos sobre operação bariátrica para analisar perda de peso, mortalidade e complicações. Descobriram que a derivação gástrica laparoscópica resultou em menos complicações da ferida cirúrgica, hérnias incisionais e complicações respiratórias que a abordagem aberta. Eles concluíram, a partir da análise de perda de peso e resolução das condições comórbidas, que a cirurgia bariátrica era mais eficaz que o tratamento clínico em pacientes com IMC de 40 kg/m² ou mais. Esse estudo amplia o corpo crescente de dados que apoiam que a intervenção cirúrgica bariátrica é segura e eficaz.

Nguyen NT, Goldman C, Rosenquist CJ, et al: Laparoscopic versus open gastric bypass: A randomized study of outcomes, quality of life, and costs. Ann Surg 234:279-289; discussion 289-291, 2001.

O primeiro ensaio randomizado prospectivo comparando derivação gástrica aberta e laparoscópica. Os pacientes foram monitorados por 1 ano, tempo em que a perda de peso com as duas abordagens era comparável (68% de perda do excesso de peso para a RYGB laparoscópica *versus* 62% de perda do excesso de peso para a RYGB aberta), mas a abordagem laparoscópica tinha um intervalo mais curto de hospitalização e retorno mais rápido às atividades da vida diária que o procedimento aberto.

Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, et al: Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. N Engl J Med 351:2683-2693, 2004.

Este estudo comparou um grupo de pacientes submetidos à operação bariátrica com um grupo de indivíduos controle e os monitorou por 10 anos. Os autores encontraram uma redução de 80% na mortalidade anual dos indivíduos diabéticos no grupo cirúrgico de perda de peso em comparação com os pacientes-controle não submetidos à cirurgia (mortalidade de 9% em 9 anos *versus* mortalidade de 28% no grupo de controle). Esse é o melhor estudo a longo prazo, indicando que a operação bariátrica resulta em perda de peso mantida, resolução das condições comórbidas e maior sobrevida em comparação com o tratamento clínico padrão.

Referências

1. Gastrointestinal surgery for severe obesity: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Am J Clin Nutr 55(Suppl 2):S615-S619, 1992.
2. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, et al: Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. JAMA 288:1723-1727, 2002.
3. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, et al: Years of life lost due to obesity. JAMA 289:187-193, 2003.
4. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, et al: Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. N Engl J Med 346:1623-1630, 2002.
5. Weigle DS: Pharmacological therapy of obesity: Past, present, and future. J Clin Endocrinol Metab 88:2462-2469, 2003.
6. Centers for Medicare and Medicaid Services: Decision Memo for Bariatric Surgery for the Treatment of Morbid Obesity (CAG-00250R) (website). Available at http://www.cms.hhs.gov/mcd/viewdecisionmemo.asp?id=160. Accessed October 19, 2006.
7. Dolan K, Creighton L, Hopkins G, et al: Laparoscopic gastric banding in morbidly obese adolescents. Obes Surg 13:101-104, 2003.
8. Simard B, Turcotte H, Marceau P, et al: Asthma and sleep apnea in patients with morbid obesity: Outcome after bariatric surgery. Obes Surg 14:1381-1388, 2004.
9. Sugerman HJ, Sugerman EL, Wolfe L, et al: Risks and benefits of gastric bypass in morbidly obese patients with severe venous stasis disease. Ann Surg 234:41-46, 2001.
10. Sugerman HJ, Brolin RE, Fobi MAL, et al: Prophylactic ursodeoxycholic acid prevents gallstone formation following gastric bypass–induced rapid weight loss: A multicenter, placebo controlled, randomized, double-blinded, prospective trial. Am J Surg 169:91-97, 1995.
11. Schirmer B, Erenoglu C, Miller A: Flexible endoscopy in the management of patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass. Obes Surg 12:634-638, 2002.
12. Nguyen NT, Goldman C, Rosenquist CJ, et al: Laparoscopic versus open gastric bypass: A randomized study of outcomes, quality of life, and costs. Ann Surg 234:279-289; discussion 289-291, 2001.
13. Fielding GA, Allen JW: A step-by-step guide to placement of the LAP-BAND adjustable gastric banding system. Am J Surg 184:26S-30S, 2002.
14. Schauer P, Ikramuddin S, Hamad G, et al: The learning curve for laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass is 100 cases. Surg Endosc 17:212-215, 2003.

15. Brolin RE, Kenler HA, Gorman JH, Cody RP: Long-limb gastric bypass in the superobese: A prospective randomized study. Ann Surg 215:387-395, 1992.
16. Sekhar N, Torquati A, Lutfi R, et al: Endoscopic evaluation of the gastrojejunostomy in laparoscopic gastric bypass. A series of 340 patients without postoperative leak. Surg Endosc 20:199-201, 2006.
17. Gonzalez R, Lin E, Venkatesh KR, et al: Gastrojejunostomy during laparoscopic gastric bypass: Analysis of 3 techniques. Arch Surg 138:181-184, 2003.
18. Scott JR, Miller A, Miller M, et al: Retrocolic herniation following laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: Potential prevention? Obes Surg 13:230, 2003.
19. Scopinaro N, Marinari GM, Camerini G: Laparoscopic standard biliopancreatic diversion: Technique and preliminary results. Obes Surg 12:362-365, 2002.
20. Milone L, Strong V, Gagner M: Laparoscopic sleeve gastrectomy is superior to endoscopic intragastric balloon as a first stage procedure for super-obese patients (BMI > or = 50). Obes Surg 15:612-617, 2005.
21. DeMaria EJ, Schauer P, Patterson E, et al: The optimal surgical management of the super-obese patient: The debate. Presented at the annual meeting of the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons, Hollywood, Florida, USA, April 13-16, 2005. Surg Innov 12:107-121, 2005.
22. Ren CJ: Controversies in bariatric surgery: Evidence-based discussions on laparoscopic adjustable gastric banding. J Gastrointest Surg 8:396-397; discussion 404-395, 2004.
23. Christou NV, Sampalis JS, Liberman M, et al: Surgery decreases long-term mortality, morbidity, and health care use in morbidly obese patients. Ann Surg 240:416-423; discussion 423-414, 2004.
24. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, et al.: Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. N Engl J Med 351:2683-2693, 2004.
25. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al: Bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. JAMA 292:1724-1737, 2004.
26. Maggard MA, Shugarman LR, Suttorp M, et al: Meta-analysis: Surgical treatment of obesity. Ann Intern Med 142:547-559, 2005.
27. Poulose BK, Holzman MD, Zhu Y, et al: National variations in morbid obesity and bariatric surgery use. J Am Coll Surg 201:77-84, 2005.
28. O'Brien PE, Dixon JB, Brown W, et al: The laparoscopic adjustable gastric band (Lap-Band): A prospective study of medium-term effects on weight, health and quality of life. Obes Surg 12:652-660, 2002.
29. Ponce J, Paynter S, Fromm R: Laparoscopic adjustable gastric banding: 1,014 consecutive cases. J Am Coll Surg 201:529-535, 2005.
30. Dixon JB, O'Brien PE: Changes in comorbidities and improvements in quality of life after LAP-BAND placement. Am J Surg 184:51S-54S, 2002.
31. Puzziferri N, Austrheim-Smith IT, Wolfe BM, et al: Three-year follow-up of a prospective randomized trial comparing laparoscopic versus open gastric bypass. Ann Surg 243:181-188, 2006.
32. Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, et al: Effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. Ann Surg 238:467-484; discussion 484-465, 2003.
33. Torquati A, Lutfi R, Abumrad N, et al: Is Roux-en-Y gastric bypass surgery the most effective treatment for type 2 diabetes mellitus in morbidly obese patients? J Gastrointest Surg 9:1112-1116; discussion 1117-1118, 2005.
34. Madan AK, Orth W, Ternovits CA, et al: Metabolic syndrome: Yet another co-morbidity gastric bypass helps cure. Surg Obes Relat Dis 2:48-51; discussion 51, 2006.
35. Mattar SG, Velcu LM, Rabinovitz M, et al: Surgically-induced weight loss significantly improves nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. Ann Surg 242:610-617; discussion 618-620, 2005.
36. Biertho L, Steffen R, Ricklin T, et al: Laparoscopic gastric bypass versus laparoscopic adjustable gastric banding: A comparative study of 1,200 cases. J Am Coll Surg 197:536-544; discussion 544-535, 2003.
37. Prachand VN, DaVee RT, Alverdy JC: Duodenal switch provides superior weight loss in the superobese (BMI >50) compared to gastric bypass. Paper presented at a meeting of the American Surgical Association, April 22, 2006, Boston.
38. O'Brien PE, Dixon JB: Weight loss and early and late complications—the international experience. Am J Surg 184:42S-45S, 2002.
39. O'Brien PE, Dixon JB, Laurie C, et al: A prospective randomized trial of placement of the laparoscopic adjustable gastric band: Comparison of the perigastric and pars flaccida pathways. Obes Surg 15:820-826, 2005.
40. Poulose BK, Griffin MR, Moore DE, et al: Risk factors for post-operative mortality in bariatric surgery. J Surg Res 127:1-7, 2005.
41. Liu JH, Zingmond D, Etzioni DA, et al: Characterizing the performance and outcomes of obesity surgery in California. Am Surg 69:823-828, 2003.
42. Ren CJ, Siegel N, Williams T, et al: Fat-soluble nutrient deficiency after malabsorptive operations for morbid obesity. J Gastrointest Surg 8:48-55; discussion 54-55, 2004.
43. Fielding GA: Laparoscopic biliopancreatic diversion with or without duodenal switch as revision for failed lap band. Surg Endosc 17:S187, 2003.
44. Flum DR, Salem L, Elrod JA, et al: Early mortality among Medicare beneficiaries undergoing bariatric surgical procedures. JAMA 294:1903-1908, 2005.
45. Nguyen NT, Paya M, Stevens CM, et al: The relationship between hospital volume and outcome in bariatric surgery at academic medical centers. Ann Surg 240:586-593; discussion 593-584, 2004.
46. http://www.facs.org/cqi/bscn/index.html.
47. http://www.surgicalreview.org/.
48. Lee CM, Feng JJ, Cirangle PT, et al: Laparoscopic vertical sleeve gastrectomy for morbid obesity in 216 patients: Report of two-year results. Paper presented at the annual meeting of the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons, April 2006.
49. Shikora SA: "What are the yanks doing?" The U.S. experience with implantable gastric stimulation (IGS) for the treatment of obesity—update on the ongoing clinical trials. Obes Surg 14(Suppl 1):S40-S48, 2004.
50. le Roux CW, Aylwin SJ, Batterham RL, et al: Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. Ann Surg 243:108-114, 2006.
51. Nguyen NT, Root J, Zainabadi K, et al: Accelerated growth of bariatric surgery with the introduction of minimally invasive surgery. Arch Surg 140:1198-1202; discussion 1203, 2005.

CAPÍTULO 18

Princípios de Anestesiologia, Tratamento da Dor e Sedação Consciente

Edward R. Sherwood, MD, PhD, Courtney G. Williams, MD e Donald S. Prough, MD

A relativamente breve história da anestesiologia começou apenas há pouco mais de 150 anos, com a primeira administração de éter em anestesia. Durante grande parte da história subsequente, o risco da morbidade e mortalidade associadas à anestesia foi inaceitavelmente alto, como consequência de equipamentos primitivos, de drogas pouco seguras e da falta de monitorização adequada. Entretanto, durante as últimas quatro décadas, os rápidos progressos tecnológico e farmacológico resultaram na capacidade de prover anestesia segura para procedimentos cirúrgicos complexos, mesmo em pacientes com graves doenças coexistentes.

Os mais notáveis avanços nos equipamentos foram os aparelhos de anestesia que reduzem a possibilidade de fornecer misturas hipóxicas de gases, os vaporizadores que fornecem doses mais acuradas de agentes inalatórios, e os ventiladores intraoperatórios de anestesia que fornecem suporte fisiológico mais preciso. Os avanços farmacológicos consistem em drogas de curta ação com poucos efeitos colaterais importantes. Entretanto, os maiores avanços têm sido em dispositivos de monitorização. Dispositivos de monitorização particularmente importantes incluem analisadores de oxigênio administrado, capnógrafos, oxímetros de pulso e analisadores específicos de gases anestésicos. Embora estes monitores não garantam um resultado bem-sucedido, eles aumentam acentuadamente esta probabilidade. Este capítulo, inicialmente, visa à discussão do manejo anestésico por revisar os aspectos únicos do ambiente anestésico: drogas, equipamento e monitores que são a base para a prática segura. As seções subsequentes direcionam-se à avaliação pré-anestésica e ao preparo para anestesia, à seleção de técnicas anestésicas e drogas, a enredos característicos no manuseio da anestesia regional e geral, da via aérea, da administração de fluidos e sangue no intraoperatório, ao cuidado pós-anestésico e ao tratamento da dor aguda pós-operatória.

PRINCÍPIOS FARMACOLÓGICOS

Inicialmente, em anestesiologia eram utilizadas drogas simples, como éter ou clorofórmio, para abolir a consciência, prevenir o movimento durante a operação, assegurar amnésia e proporcionar analgesia. Em contraste, a prática anestésica atual combina múltiplos agentes, frequentemente incluindo técnicas regionais, para atingir um objetivo específico. Embora os agentes inalatórios continuem sendo o centro das combinações anestésicas modernas, muitos anestesiologistas iniciam a anestesia com agentes indutores intravenosos (IV) e, então, mantêm a anestesia com agentes inalatórios, suplementados por opioides intravenosos e relaxantes musculares. Benzodiazepínicos são frequentemente adicionados para induzir ansiólise e amnésia.

Agentes Inalatórios

Os anestésicos inalatórios originais – éter, óxido nitroso e clorofórmio – possuíam limitações importantes. O éter era caracterizado pela notória indução lenta e pelo despertar prolongado, mas, por si só, produzia inconsciência, amnésia, analgesia e ausência de movimento. Ao contrário, tanto a indução quanto o despertar eram rápidos com o óxido nitroso, mas o agente carecia de potência suficiente para ser utilizado isoladamente. O óxido nitroso ainda hoje é utilizado em combinação com outros agentes. O clorofórmio, associado à toxicidade hepática e, ocasionalmente, arritmias cardíacas fatais, não é mais usado.

A evolução farmacológica subsequente tem dado ênfase a agentes inalatórios que facilitem a indução e o despertar rápidos e que sejam menos tóxicos. Estes incluem halotano, isoflurano, enflurano, sevoflurano e desflurano. Os aspectos importantes de cada droga podem ser resumidos em termos de atributos clínicos importantes (Tabela 18-1). Duas das características mais

Tabela 18-1 Características Importantes dos Agentes Inalatórios

ANESTÉSICO	POTÊNCIA	VELOCIDADE DE INDUÇÃO E DESPERTAR	ADEQUAÇÃO PARA INDUÇÃO INALATÓRIA PURA	SENSIBILIZAÇÃO ÀS CATECOLAMINAS	% DE METABOLIZAÇÃO
Óxido nitroso	Fraca	Rápida	Isoladamente, é insuficiente	Nenhuma	Mínima
Éter	Potente	Muito lenta	Adequado	Nenhuma	10
Halotano	Potente	Média	Adequado	Alta	20+
Enflurano	Potente	Média	Inadequado	Média	< 10
Isoflurano	Potente	Média	Inadequado	Mínima	< 2
Sevoflurano	Potente	Rápida	Adequado	Mínima	< 5
Desflurano	Potente	Rápida	Inadequado	Mínima	0,02

importantes dos anestésicos inalatórios são o coeficiente de solubilidade sangue/gás (S/G) e a concentração alveolar mínima (CAM). O coeficiente de solubilidade S/G é determinante da captação do agente pelo sangue. Em geral, agentes menos solúveis (coeficientes de solubilidade S/G baixos), tais como óxido nitroso e desflurano, são associados à indução e ao despertar mais rápidos. A CAM é a concentração do agente necessária para prevenir movimento em resposta à incisão na pele em 50% dos pacientes, e uma forma de descrever a potência de um anestésico volátil. Agentes que apresentam uma CAM alta são menos potentes.

Óxido Nitroso

O óxido nitroso é incapaz de fornecer anestesia adequada em pressão atmosférica, haja vista que sua CAM é de 104% de gás inspirado ao nível do mar. Já o óxido nitroso influencia minimamente a função respiratória e a hemodinâmica, e apresenta pouca solubilidade plasmática. Portanto, frequentemente, é combinado a um dos agentes voláteis para permitir uma dose menor do segundo agente, limitando, assim, efeitos colaterais, reduzindo custos e facilitando rápida indução e despertar. O problema clínico mais importante com o óxido nitroso é o fato de ele ser 30 vezes mais solúvel que o nitrogênio e se difundir para o interior de espaços fechados mais rápido do que o nitrogênio seria capaz de sair.

Como o óxido nitroso aumenta o volume ou a pressão destes espaços, seu uso é contraindicado em presença de espaços aéreos fechados, tais como pneumotórax, obstrução do intestino delgado, operação da orelha média ou em operação da retina, de uma bolha gasosa intraocular é criada. Já que o óxido nitroso, gradualmente, se acumula no pneumoperitônio, alguns médicos preferem evitar seu uso durante procedimentos laparoscópicos. Entretanto, expeli-lo periodicamente pode prevenir o acúmulo e alguns investigadores têm sugerido que o óxido nitroso pode ser melhor que o CO_2 como gás insuflado.[1]

Halotano

Introduzido em meados da década de 1950, o halotano possui um odor agradável, que facilita a indução com máscara e apresenta uma variedade de características clínicas úteis (Tabela 18-1). A CAM do halotano é de 0,74 vol% em adultos. Potente broncodilatador, o halotano já foi o agente inalatório de escolha em pacientes com risco de broncoespasmo, embora outros agentes, subsequentemente, tenham propiciado broncodilatação equivalente.

O halotano apresenta numerosas deficiências que contribuíram para sua substituição quase completa por agentes mais novos. Em primeiro lugar, a droga é um potente cardiodepressor, o que poderia ser benéfico em pacientes com doença cardíaca isquêmica, mas pode precipitar descompensação aguda em pacientes com disfunção ventricular esquerda importante (Tabela 18-2). Segundo, o halotano sensibiliza o miocárdio às catecolaminas, fato que se torna um problema, particularmente em procedimentos cirúrgicos nos quais a epinefrina é adicionada ao anestésico local infiltrado no sítio cirúrgico. Terceiro, o halotano está associado a uma forma rara de hepatite fulminante que se apresenta como febre pós-operatória e icterícia e é, microscopicamente, indistinguível da hepatite viral. A incidência de 1/35.000 é atribuída aos metabólitos do halotano.

O halotano não é uma hepatotoxina direta. Entretanto, em adultos, a incidência de hepatite é sete vezes maior, caso o halotano seja repetido dentro de 3 meses. Então, é melhor evitá-lo em pacientes que receberam o agente no ano anterior. Como esta forma de hepatite não foi relatada em crianças menores que 8 anos de idade, nelas o halotano pode ser utilizado repetidamente. Devido a razões médico-legais, a prudência sugere que este agente deva ser evitado em casos nos quais há potencial para problemas hepáticos pós-operatórios (p. ex., trauma, história de hepatite viral ou operação hepática) ou se há uso de drogas que proporcionam indução enzimática, tais como fenobarbital e isoniazida. Embora a maior parte do halotano seja eliminada através dos pulmões, como outros anestésicos inalatórios, aproximadamente 20% são metabolizados, primariamente, a componentes não tóxicos. Como todos os outros agentes halogenados, o halotano pode desencadear um quadro de hipertermia maligna, uma doença metabólica rara, porém muito grave.[2]

Enflurano

Introduzido nos anos de 1970 como uma alternativa ao halotano, o enflurano fracassou em alcançar popularidade. Embora seja menos solúvel que o halotano e produza menor sensibilização cardíaca às catecolaminas, a droga é metabolizada a fluoreto (F–) e, após administração prolongada, especialmente em pacientes obesos, pode estar associada a disfunção renal leve. Além disso, o enflurano está relativamente contraindicado em pacientes com distúrbios convulsivos, uma vez que induz alterações eletroencefalográficas (EEG) epileptiformes, mais pronunciadas em concentrações inspiradas altas e acompanhados de hipocapnia.

Isoflurano

Aprovado pela Food and Drug Administration (FDA), em 1979, o isoflurano rapidamente substituiu o halotano como o agente inalatório halogenado mais utilizado. A despeito do lançamento recente do sevoflurano e do desflurano, o isoflurano continua popular, pelo menos em parte, devido aos baixos custos de produção. O isoflurano apresenta diversas vantagens sobre o halotano, incluindo menor redução do débito cardíaco, menor sensibilização aos efeitos arritmogênicos das catecolaminas e metabolismo mínimo. Entretanto, uma variável taquicardia induzida pelo iso-

Tabela 18-2 Efeitos Cardiopulmonares dos Anestésicos Inalatórios

AGENTE INALATÓRIO	PRESSÃO ARTERIAL	FREQUÊNCIA CARDÍACA	DÉBITO CARDÍACO	SENSIBILIZAÇÃO ÀS CATECOLAMINAS	DEPRESSÃO VENTILATÓRIA	BRONCODILATAÇÃO
Óxido nitroso	Pouco efeito	Pouco efeito	Pouco efeito	Não	Mínima	Não
Halotano	Diminuição importante dose-dependente	Diminuição moderada	Diminuição importante dose-dependente	Importante	Efeito dose-dependente moderado	Moderada
Enflurano	Diminuição importante dose-dependente	Diminuição moderada	Diminuição moderada dose-dependente	Moderada	Efeito dose-dependente importante	Mínima
Isoflurano	Diminuição moderada dose-dependente	Aumento variável	Diminuição mínima	Mínima	Efeito dose-dependente importante	Moderada
Sevoflurano	Diminuição moderada dose-dependente	Pouco efeito	Diminuição moderada dose-dependente	Mínima	Efeito dose-dependente moderado	Moderada
Desflurano	Diminuição mínima	Variável; aumento importante com rápido aumento na concentração	Diminuição mínima	Mínima	Efeito dose-dependente importante	Moderada

flurano pode aumentar o consumo miocárdico de oxigênio. A observação cuidadosa da frequência cardíaca é necessária quando é usado em pacientes com doença coronariana isquêmica (DCI). Em concentrações de 1,0 CAM, ou menos, o isoflurano causa pouca diminuição no fluxo sanguíneo cerebral e na pressão intracraniana (PIC) e deprime a atividade metabólica cerebral em maior grau que o halotano ou o enflurano. Seu odor irritante praticamente impede o uso para indução inalatória pura.

Sevoflurano

A solubilidade relativamente baixa do sevoflurano facilita a rápida indução e despertar. O sevoflurano está associado a um despertar mais rápido que o isoflurano, especialmente em procedimentos demorados, embora o despertar um pouco mais rápido não resulte, necessariamente, em liberação precoce após cirurgia ambulatorial. Está também associado a uma menor sonolência e náusea pós-operatória na unidade de recuperação pós-anestésica (RPA) e nas primeiras 24 horas. Diferentemente do isoflurano, o sevoflurano é agradável para inalar, tornando-se adequado para indução inalatória pura em crianças. Entretanto, as diferenças clínicas entre o halotano e sevoflurano são sutis. Em pacientes pediátricos pré-medicados submetidos à miringotomia bilateral sob anestesia geral, e randomizados para receber sevoflurano ou halotano, anestesiologistas identificaram o agente corretamente (em estudo cego) em apenas 56,6% dos casos.

O sevoflurano é clinicamente adequado para cirurgia ambulatorial, indução com máscara em pacientes com via aérea potencialmente difícil e manutenção de pacientes com doenças associadas a broncoespasmo. Quando o sevoflurano, o halotano e o isoflurano foram comparados à anestesia com tiopental/óxido nitroso, os três agentes halogenados diminuíram a resistência respiratória em não asmáticos intubados, e o sevoflurano reduziu a resistência da via aérea em maior grau do que o halotano ou isoflurano.[3] Outra vantagem do sevoflurano é que os efeitos cardiovasculares são mínimos.

Entretanto, apresenta uma considerável transformação metabólica, resultando em aumento na concentração dos níveis séricos de íons fluoreto e, na presença de cal sodada ou cal baritada, na produção do *componente A*, um metabólito tóxico em ratos. Entretanto, a β-liase, enzima responsável pela formação do componente A,[4] possui de 8 a 30 vezes maior atividade em rins de ratos que no tecido renal humano. Portanto, em humanos, a toxicidade do componente A parece ser mais teórica do que clinicamente importante.

Desflurano

O desflurano é rapidamente captado e eliminado. Após anestesia com duração maior que 3 horas, o desflurano associa-se a um despertar mais rápido que o isoflurano.[5] Este agente, o mais volátil dos agentes inalatórios, deve ser administrado através de vaporizadores eletricamente aquecidos que liberam vapor puro de desflurano, que, então, se mistura ao gás carreador para produzir concentrações inspiradas específicas. Entretanto, o odor irritante impede seu uso na indução inalatória. Além disso, está associado à taquicardia e à hipertensão se sua concentração é aumentada rapidamente.

Quando exposto ao absorvente seco de CO_2 (cal sodada/baritada), desflurano, isoflurano e enflurano são parcialmente convertidos a monóxido de carbono, e produzem mais CO_2 que o halotano ou sevoflurano. A produção de monóxido de carbono é maior em cal baritada, em comparação à cal sodada, em altas temperaturas e em concentrações anestésicas altas.[6] Desligar o fluxo de gás em máquinas de anestesia, após o último caso do dia, pode reduzir a produção de monóxido de carbono, porque o fluxo contínuo de O_2 em uma máquina que não está sendo usada irá ressecar o absorvente de CO_2.

Agentes Intravenosos

Desde a introdução do tiopental, agentes intravenosos têm-se tornado um componente indispensável da prática anestésica moderna.

Esses agentes são usados principalmente para indução da anestesia e como parte de uma combinação de diversas drogas para produzir anestesia.

Agentes Indutores

Em muitos pacientes adultos e crianças maiores, prefere-se a indução intravenosa à indução inalatória. Induções intravenosas são rápidas, confortáveis e seguras para a maioria dos pacientes, embora existam situações nas quais possam ser perigosas. Os cinco agentes intravenosos mais comumente utilizados para indução de anestesia são: tiopental sódico, cetamina, propofol, etomidato e midazolam.

A indução com tiopental, o agente venoso mais antigo, é rápida e confortável. Embora a droga seja consideravelmente bem tolerada por uma extensa variedade de pacientes, muitas situações clínicas necessitam de precaução (Tabela 18-3). Em pacientes hipovolêmicos e naqueles com insuficiência cardíaca congestiva, a vasodilatação induzida pelo tiopental e a depressão cardíaca podem levar à hipotensão grave, a menos que as doses sejam reduzidas. Nesses pacientes, a etomidato ou o cetamina são agentes alternativos de escolha. Embora o tiopental não o precipite diretamente, pacientes com doença reativa das vias aéreas podem desenvolver broncoespasmo em resposta à estimulação intensa produzida pela intubação traqueal. Dessa forma, propofol ou cetamina são frequentemente escolhidos como alternativa para indução nestes casos.

Em doses comumente utilizadas para a indução, o tiopental produz rápido despertar devido à redistribuição do agente a partir do encéfalo para os tecidos periféricos, especialmente gordura. Em doses mais altas, os níveis sanguíneos circulantes aumentam, e a ação do tiopental dependerá do metabolismo hepático, que elimina apenas cerca de 10% por hora.

A cetamina, que produz um estado dissociativo de anestesia, é o único agente que aumenta a pressão arterial e a frequência cardíaca e diminui o tônus broncomotor. Sempre associada a um aumento do tônus simpático, a cetamina causa depressão cardíaca direta, que pode se tornar evidente se administrada em pacientes com hiperestimulação simpática prévia, como naqueles com choque hemorrágico. Em doses reduzidas (15% a 20% da dose de indução), a cetamina é uma opção apropriada para indução intravenosa de pacientes com hipovolemia grave, nos quais causa diminuição da pressão arterial em menor grau que qualquer outro agente indutor. É adequada em pacientes asmáticos porque reduz o estímulo broncomotor associado à intubação traqueal. Dentre os agentes indutores venosos, também causa o menor grau de depressão ventilatória e perda do reflexo de proteção das vias aéreas. Entretanto, devido à produção pela cetamina de secreções orofaríngeas copiosas, associada ao seu uso, um agente secante, tal como glicopirrolato, geralmente é necessário.

A cetamina pode ser utilizada como o único anestésico para procedimentos curtos e superficiais, pois produz amnésia profunda e analgesia somática. É menos útil, entretanto, para casos abdominais ou operações delicadas, por não produzir relaxamento muscular, não controlar dor visceral e não impedir completamente o movimento do paciente. Os potentes efeitos de alívio da dor da cetamina podem ser explorados para analgesia profilática. Em pacientes nos quais a cetamina foi continuamente infundida antes da incisão e continuada até o fim da operação, comparada àqueles nos quais foi administrada apenas

Tabela 18-3 Características Clínicas dos Agentes de Indução Intravenosa

AGENTE DE INDUÇÃO IV	DOSE (mg/kg)	COMENTÁRIOS	EFEITOS ADVERSOS	SITUAÇÕES QUE REQUEREM PRECAUÇÃO	INDICAÇÕES RELATIVAS
Tiopental	2-5	Baixo custo; Despertar prolongado após altas doses	Hipotensão	Hipovolemia; Função cardíaca comprometida	Adequado para indução em muitos pacientes
Cetamina	1-2	Efeitos colaterais psicotrópicos controláveis com benzodiazepínicos Bom broncodilatador Analgésico potente em doses menores	Hipertensão Taquicardia	Doença coronariana Hipovolemia importante	Indução em sequência rápida em asmáticos, pacientes em choque (doses reduzidas)
Propofol	1-2	Dor à injeção Bom broncodilatador Associado à baixa incidência de náusea e vômitos pós-operatórios	Hipotensão	Doença arterial coronariana Hipovolemia	Indução em pacientes ambulatoriais Indução em asmáticos
Etomidato	0,1-0,3	Estabilidade cardiovascular Dor à injeção Movimentos espontâneos durante a indução (mioclonias)	Supressão adrenal (com infusão contínua)	Hipovolemia	Indução em pacientes com disfunção cardíaca contrátil Indução em pacientes em choque (doses reduzidas)
Midazolam	0,15-0,3	Relativa estabilidade hemodinâmica Amnésia potente	Depressão ventilatória sinérgica com opioides	Hipovolemia	Indução em pacientes com disfunção cardíaca contrátil (geralmente em combinação a opioides)

após o fechamento da ferida, o consumo pós-operatório de morfina foi significativamente menor nos dois primeiros dias de pós-operatório.[7]

Em pacientes portadores de coronariopatias, a cetamina é habitualmente evitada porque a taquicardia e a hipertensão associadas podem causar isquemia miocárdica. Em pacientes com hipertensão intracraniana (HIC) (p. ex., após lesão cerebral traumática), a cetamina pode levar a posterior aumento da pressão intracraniana (PIC), pois ela é o único agente intravenoso que aumenta o fluxo sanguíneo cerebral. Seu outro efeito adverso é o delírio ao despertar e sonhos desagradáveis. Em adultos e crianças maiores, benzodiazepínicos suplementares, ou agentes voláteis, são necessários para prevenir tais efeitos.

O propofol, popular como indutor em procedimentos ambulatoriais, é um agente de curta ação que está associado a um despertar tranquilo e sem náusea. Pequenas doses também têm sido utilizadas para sedação por curtos períodos, tais como a realização de bloqueios oculares retrobulbares ou peribulbares. As principais limitações do propofol são a dor à injeção e a redução da pressão arterial. Esta última contraindica seu uso em pacientes hipovolêmicos e sugere muita atenção em coronariopatas graves que pouco toleram a hipotensão.

O propofol também produz excelente broncodilatação. Em pacientes asmáticos, 0% dos que receberam propofol apresentou sibilos por 2 ou 5 minutos após intubação, *versus* 45% dos que receberam tiobarbiturato e 26% dos que receberam um oxibarbiturato.[8] Em pacientes não asmáticos, três quartos dos quais tabagistas, a resistência da via aérea foi menor após indução com propofol do que após indução com tiopental ou etomidato. Brown e Wagner[9] demonstraram que os efeitos broncodilatadores do propofol e da cetamina são mediados por mecanismos neurais, tais como o bloqueio da broncoconstrição mediada pelo vago e por fibras colinérgicas.

O etomidato é um componente imidazólico que produz mínimas alterações hemodinâmicas. Frequentemente é escolhido como alternativa para indução em pacientes com doença cardiovascular porque mantém a pressão arterial inalterada. Os efeitos adversos mais importantes incluem dor e queimação à injeção, movimentos musculares anormais (mioclonias) e supressão adrenal, quando administrado em infusão prolongada para sedação em pacientes graves.

O midazolam por ser utilizado em algumas situações para indução porque geralmente causa mínimos efeitos cardiovasculares adversos e tem duração de ação muito mais curta que o diazepam. O início de ação é aceitavelmente rápido e, mesmo em doses pequenas, induz amnésia profunda para eventos que produzem dor ou ansiedade. O midazolam é opção frequente para indução em cirurgia cardíaca. Doses menores são utilizadas como medicação pré-anestésica em pacientes ansiosos ou como componente em uma anestesia com várias drogas, pois combina efeitos ansiolíticos e amnésticos.

Opioides

Os opioides são utilizados na maioria dos pacientes submetidos à anestesia geral, e mesmo naqueles submetidos à anestesia regional ou local. Como componentes dos anestésicos multifacetados em anestesia geral balanceada, os opioides produzem anestesia profunda e depressão cardíaca mínima. Suas desvantagens incluem depressão ventilatória, hipnose e amnésia insatisfatórias.

Diversas razões explicam sua popularidade no manejo anestésico. Primeiro, reduzem a dose de agentes inalatórios. Por exemplo, o fentanil (concentração plasmática de 3 ng/mL) diminui a CAM do sevoflurano em 59% e reduz a $CAM_{acordado}$ (concentração alveolar em que um paciente acordando responde a comandos) em 24%.[10] Segundo, os opioides limitam a resposta autonômica simpática em resposta à intubação traqueal e incisão. Terceiro, fornecem analgesia que se estende ao período pós-operatório imediato e facilita o despertar tranquilo da anestesia. Quarto, em doses 10 a 20 vezes superiores à dose analgésica, os opioides agem como anestésicos completos em grande parte dos pacientes, proporcionando não apenas analgesia, mas também hipnose e amnésia. Esta característica tem indicado seu uso em cirurgia cardíaca, às vezes como os únicos agentes anestésicos e, mais frequentemente, como um componente fundamental da anestesia. Por fim, eles atualmente são adicionados a soluções de anestésicos locais em bloqueios peridurais e subaracnóideos para melhorar a qualidade da analgesia.

Morfina, hidromorfina e meperidina, agentes de ação intermediária de custo menor, são menos comumente utilizados para manutenção da anestesia do que para analgesia pós-operatória. Fentanil, o opioide sintético 100 a 150 vezes mais potente que a morfina, é normalmente usado para manutenção da anestesia, em virtude de seu início rápido e ação curta. Opioides sintéticos mais novos, de curta ação, incluindo sufentanil e alfentanil, também são rapidamente metabolizados e excretados. Remifentanil, opioide metabolizado por esterases séricas, é de ação ultracurta. Não se acumula durante infusões prolongadas, sendo, portanto, usado com frequência em anestesia exclusivamente venosa (anestesia venosa total).

Bloqueadores Neuromusculares

Há 50 anos, a anestesia era tipicamente conduzida usando-se um único agente inalatório que produzia todos os componentes da anestesia geral, incluindo qualquer grau de relaxamento muscular que fosse necessário à operação. Entre as desvantagens desta abordagem estava o fato de que a profundidade da anestesia necessária para produzir tal relaxamento muscular era muito maior que a necessária para promover hipnose e amnésia. A adição dos bloqueadores neuromusculares permitiu administrar apenas o suficiente de agentes inalatórios e intravenosos para atingir hipnose, amnésia e analgesia, ao tempo em que proporciona condições cirúrgicas satisfatórias.

As duas categorias dos bloqueadores neuromusculares usados na prática clínica são os agentes despolarizantes (não competitivos) e os agentes não despolarizantes (competitivos). Os agentes despolarizantes exercem efeitos agonistas nos receptores colinérgicos da junção neuromuscular, causando, inicialmente, contrações evidentes como fasciculações, seguidas por um intervalo de relaxamento profundo. Os bloqueadores neuromusculares não despolarizantes competem com a acetilcolina por sítios receptores, com a magnitude do bloqueio dependente da disponibilidade da acetilcolina e da afinidade do agente pelo receptor.

A succinilcolina, único agente despolarizante ainda em uso, continua popular para intubação endotraqueal devido a seu início de ação rápido e sua curta duração. Entretanto, está associado à hipercalemia e hipertermia maligna, em uma pequena proporção de pacientes. Pode ser administrada em uma dose relativamente alta para intubação porque esta é rapidamente metabolizada pela pseudocolinesterase plasmática, exceto nos poucos pacientes com pseudocolinesterase atípica ou ausente. Como a duração de ação é de apenas 5 minutos, um paciente com intubação difícil pode ser ventilado com máscara por um curto período, até que a respiração espontânea reinicie. Entretanto, um paciente que não pode ser ventilado por máscara, adequadamente, não irá retomar a respiração espontânea antes do desenvolvimento da hipoxemia potencialmente fatal.[11]

Os efeitos colaterais da succinilcolina incluem bradicardia, especialmente em crianças, e hipercalemia grave, com risco de morte, em pacientes com queimaduras, paraplegia, quadriplegia e trauma importante. Quando combinada a agente volátil, também pode ser implicada na causa de hipertermia maligna,

em pacientes suscetíveis. Além disso, é melhor ser evitada em pacientes com história familiar de hipertermia maligna ou naqueles com risco potencial, incluindo pacientes com distrofia muscular. Alguns anestesiologistas evitam a succinilcolina em crianças pela ocorrência de espasmo do masseter, que pode pressupor hipertermia maligna, mas que geralmente é benigna. Como a succinilcolina é um agente despolarizante que causa fasciculações musculares visíveis, tem sido implicada em causar dor muscular pós-operatória, podendo ser reduzida pela administração prévia de um agente não despolarizante, em dose pequena, "pré-curarizante". Em razão dos múltiplos problemas esporádicos, alguns anestesiologistas agora reservam seu uso apenas para situações nas quais a via aérea necessita ser rapidamente acessada (*i.e.*, indução em sequência rápida). Em outras situações, são preferíveis agentes não despolarizantes, escolhidos amplamente com base no modo de excreção e na duração da ação. Por exemplo, *cis*-atracúrio é amplamente metabolizado no soro pela degradação de Hoffman, sendo adequado em pacientes com função renal reduzida, nos quais pancurônio e vecurônio seriam inadequados porque são parcialmente eliminados pelos rins.

Relaxantes não despolarizantes são usados quando a succinilcolina é contraindicada, como uma alternativa a esta droga em pacientes nos quais se antecipa uma intubação traqueal fácil e quando é necessário relaxamento intraoperatório para facilitar o acesso cirúrgico. O conhecimento dos efeitos adversos dos agentes individuais (frequentemente relacionados com vagólise ou liberação de histamina) e as vias de metabolização representam um papel fundamental na seleção do agente específico para casos individuais. As doses necessárias para proporcionar condições operatórias satisfatórias estão resumidas na Tabela 18-4. A dosagem dos agentes não despolarizantes requer conhecimento de suas características importantes. Em primeiro lugar, o uso de bloqueadores neuromusculares impede o movimento em resposta ao estímulo nociceptivo. Então, a paralisia química pode mascarar os sinais de uma anestesia insuficiente (ou sedação ou analgesia em pacientes no pós-operatório). Processos por erro médico referentes a relatos de despertares intraoperatórios durante anestesia geral são duas vezes mais comuns em pacientes que receberam relaxantes musculares.[12] Em segundo lugar, são necessárias doses mais altas para fornecer condições satisfatórias de intubação do que para o relaxamento cirúrgico. Então, se um agente não despolarizante é utilizado apenas após a intubação, doses menores serão necessárias. Em terceiro lugar, outras drogas anestésicas potencializam o relaxamento. A succinilcolina utilizada para intubação diminui as necessidades subsequentes de não despolarizantes. Agentes inalatórios aumentam os efeitos de bloqueadores neuromusculares competitivos de forma dose-dependente. O mais novo agente inalatório desflurano potencializa os efeitos do vecurônio em aproximadamente 20% a mais que o isoflurano.[13] Em quarto lugar, as respostas individuais aos relaxantes musculares variam amplamente, com muitos pacientes demonstrando tanto acentuado aumento quanto diminuição do bloqueio neuromuscular em comparação com os níveis esperados.

Em quinto lugar, e mais importante, pode ser difícil detectar bloqueios sutis e estes podem estar associados a problemas pós-operatórios. A importância da paralisia residual leve tem sido quantificada utilizando-se a sequência de quatro estímulos (*train of four – TOF*), uma técnica de monitorização semiquantitativa utilizada para acessar a adequação da reversão farmacológica. No fim da anestesia, um índice de TOF maior que 0,70 tem sido considerado como retorno adequado da função neuromuscular. Este índice significa que a quarta de quatro contrações musculares em resposta ao estímulo supramáximo cedeu a intervalos de 0,5 segundo para o teste do nervo ulnar em pelo menos 70% da magnitude da primeira contração. Um relatório de 1997 caracterizou os sintomas de voluntários recebendo doses graduadas de relaxantes musculares, em comparação aos índices de TOF.[14] A sustentação da cabeça elevada por 5 segundos (indicador clínico de reversão adequada comumente utilizado) foi alcançada se o índice TOF foi, em média, mais de 0,60. Em índices de TOF maiores que 0,70, todos os indivíduos mantiveram as vias aéreas pérvias e a saturação de oxigênio maior que 96%. Entretanto, em um estudo de 2003, com índice de TOF menor que 0,90, os voluntários pesquisados apresentaram diplopia e dificuldade de acompanhar objetos em todas as direções. A habilidade de oposição forte dos incisivos não retornou até que a TOF estivesse maior que 0,90. Os autores concluíram que o retorno satisfatório da função neuromuscular requer o retorno da TOF para mais que 0,90 e, idealmente, para 1,0.[15] Em pacientes que receberam os bloqueadores neuromusculares de ação intermediária – atracúrio, vecurônio ou rocurônio – apenas para intubação traqueal, a TOF foi menor que 0,9 em 37% dos pacientes 2 horas após receberem o relaxante muscular.[15]

O uso dos agentes bloqueadores neuromusculares, em geral, e agentes não despolarizantes, em particular, necessita de uma estratégia para assegurar o retorno à função muscular adequada na conclusão da anestesia. Muitas das complicações associadas aos bloqueadores neuromusculares são relacionadas à reversão inadequada ao término da operação ou à avaliação inadequada da reversão. Geralmente são revertidos usando-se um anticolinesterásico (neostigmina ou edrofônio) associado à atropina ou glicopirrolato, a fim de impedir os efeitos muscarínicos dos anticolinesterásicos. Entretanto, a recuperação depende tanto da intensidade do bloqueio neuromuscular no momento em que se tenta a reversão, quanto dos efeitos do agente de reversão.

Tabela 18-4 Relações Dose-Resposta dos Bloqueadores Neuromusculares Não Despolarizantes em Seres Humanos

DROGA	DURAÇÃO	ED_{50} (mg/kg)	ED_{95} (mg/kg)	DOSE DE INTUBAÇÃO (mg/kg)
d-Tubocurarina	Longa	0,23 (0,16-0,26)	0,48 (0,34-0,56)	0,5-0,6
Pancurônio	Longa	0,036 (0,022-0,042)	0,067 (0,059-0,080)	0,08-0,12
Vecurônio	Intermediária	0,027 (0,015-0,031)	0,043 (0,037-0,059)	0,1-0,2
Cisatracúrio	Intermediária	0,026 (0,15-0,31)	0,04 (0,32-0,55)	0,15-0,2
Mivacúrio	Curta	0,039 (0,027-0,052)	0,067 (0,045-0,081)	0,15-0,2
Rocurônio	Intermediária	0,147 (0,069-0,220)	0,305 (0,257-0,521)	0,6-1,0

ED_{50}, dose eficaz para relaxamento cirúrgico em 50% dos pacientes; ED_{95}, dose efetiva para relaxamento cirúrgico em 95% dos pacientes; média (limites de confiança de 95%). Doses um pouco maiores são necessárias para facilitar a intubação traqueal.

Modificado de Naguib M, Lien CA: Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. In Miller RD, Fleischer LA, Johns RA, et al (eds): Anesthesia, 6th. ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005, pp 481-572.

Ao final da anestesia, o bloqueio neuromuscular profundo pode impedir o antagonismo confiável pela anticolinesterase dentro de 5 a 10 minutos.

Com os relaxantes musculares de longa ação, o bloqueio residual pode complicar a recuperação pós-operatória. Em um ensaio clínico de recuperação de relaxamento muscular, 691 pacientes submetidos a operação abdominal, ginecológica ou ortopédica, sob anestesia geral, foram randomizados para receber pancurônio, vecurônio ou atracúrio. Após a reversão com neostigmine, uma maior proporção (26%) dos pacientes que receberam pancurônio apresentou bloqueio neuromuscular residual (TOF < 0,70) do que pacientes que receberam vecurônio ou atracúrio (5,3% combinados).[16] Pacientes que receberam pancurônio e apresentaram TOF menor que 0,70 tiveram alta incidência de atelectasia ou pneumonia na radiografia de tórax pós-operatória (16,9% de 59 pacientes nesta categoria). Não houve associação entre complicações pulmonares pós-operatórias e bloqueio residual com os outros dois relaxantes musculares.

Um fator-chave na determinação de recuperação do bloqueio neuromuscular é a habilidade de metabolizar e excretar as drogas. Em pacientes com doença renal, as meias-vidas da *d*-tubocurarina, do rocurônio, vecurônio e pancurônio são prolongadas. Em tais pacientes, drogas alternativas incluem atracúrio ou *cis*-atracúrio, que são metabolizados através da degradação plasmática de Hoffman e, portanto, não apresentam meias-vidas prolongadas em pacientes com disfunção renal.

EQUIPAMENTO DE ANESTESIA

O equipamento de anestesia apresentou desenvolvimento rápido nas últimas décadas. Apesar dos muitos anos de melhora do projeto, os riscos dos sistemas de distribuição de gás ainda devem ser considerados. A preocupação principal é a administração inadvertida de uma mistura gasosa hipóxica. Resultados anestésicos adversos estão associados ao equipamento de distribuição de gás em 72 de 3.791 relatos no sistema de base de dados da American Society of Anesthesiologists (ASA). O uso incorreto ocorreu em 75% dos incidentes, e 78% destes poderiam ter sido detectados com monitoração usando-se oximetria de pulso ou capnografia.[17] Os elementos essenciais do aparelho de anestesia são as fontes de gás (oxigênio, óxido nitroso e ar comprimido), fluxômetros e um dispositivo que proporcione fluxo. Na maioria dos casos, os gases são enviados para o aparelho por meio de um banco de grandes cilindros H armazenados em uma área central no hospital. Um sistema de suporte de cilindros E fica ligado diretamente ao aparelho e fornece uma fonte de gases auxiliar, especialmente oxigênio, caso a fonte central de gás se torne indisponível. Os fluxômetros permitem ajustes independentes de gases individualmente, para minimizar a possibilidade de administração de misturas hipóxicas de gases, existem tanto válvulas de segurança que requerem pressurização da linha de oxigênio antes da de óxido nitroso, como dispositivos de fluxo que automaticamente reduzem o óxido nitroso, se o oxigênio é reduzido abaixo de uma concentração segura.

O circuito anestésico mais comumente utilizado é um sistema circular com válvulas unidirecionais que direcionam o fluxo de gás inspirado e expirado adequadamente. O circuito típico inclui um absorvedor de CO_2 contendo cal sodada (hidróxido de sódio, hidróxido de cálcio e hidróxido de potássio) ou cal baritada (uma combinação de hidróxido de bário e hidróxido de cálcio). O fluxo de gás é ajustado para fornecer oxigênio suficiente para o metabolismo e para a administração adequada de vapor anestésico. Os sistemas antipoluição estão anexados à válvula exaustora dos circuitos anestésicos para permitir a eliminação de gases e vapores anestésicos que iriam, de outra forma, contaminar o ambiente da sala de operação. Embora os riscos à saúde da contaminação da sala operatória sejam pouco quantificados, o consenso geral é que os gases exalados dentro do interior deste ambiente apresentam riscos potenciais de dano aos funcionários e a possíveis gestantes. A exaustão de gás deve ser feita para o ar externo do centro cirúrgico do hospital ou do ambulatório, onde a diluição no ambiente é tão grande que não há risco para a saúde.

MONITORIZAÇÃO DO PACIENTE DURANTE E APÓS A ANESTESIA

A monitorização é um aspecto crítico do cuidado anestésico. Os componentes essenciais da monitoração incluem observação e vigilância, obtenção de dados através de aparelhos, análise e instituição de medidas de correção, se indicado. O objetivo da monitorização do paciente é propiciar as melhores condições intraoperatórias e detectar anormalidades precocemente para que possam ser instituídas medidas corretivas antes que ocorram lesões sérias e irreversíveis. Embora seja difícil relatar os benefícios de monitores específicos, a redução da morbidade e mortalidade relatadas à anestesia tem acompanhado a instituição de práticas correntes de monitorização.

Indicações, riscos e benefícios associados ao uso de monitorização eletrônica invasiva e não invasiva devem ser avaliados para cada paciente individualmente (Quadro 18-1). Essas decisões devem ser guiadas pela condição clínica do paciente, o tipo de intervenção cirúrgica e o risco de complicações associadas à monitorização invasiva. Entretanto, a proliferação de dispositivos de monitorização não diminui a necessidade de parâmetros clínicos, tais como observação, inspeção, ausculta e palpação. A ASA estabeleceu padrões para monitorização anestésica básica[18] que objetivam integrar parâmetros clínicos e monitorização eletrônica para otimizar a segurança do paciente.

O nível I afirma que um cuidado anestésico qualificado deve estar continuamente presente na sala de operação durante a administração da anestesia. O anestesista deve monitorizar continuadamente as condições do paciente e alterar sua conduta baseando-se na resposta do paciente às alterações dinâmicas associadas à anestesia e à operação.

O nível II, que determina a avaliação contínua da ventilação, oxigenação, circulação e temperatura, necessita especificamente de:

1. Uso de um analisador de oxigênio com um alarme para baixa concentração administrada durante a anestesia.
2. Avaliação quantitativa da oxigenação do sangue por oximetria de pulso.
3. Adequação da ventilação deve ser continuamente garantida por avaliação clínica. É recomendada uma monitoração quantitativa do conteúdo de CO_2 e do volume de gás expirado.
4. Avaliação clínica e detecção de CO_2 no gás expirado para assegurar correto posicionamento do tubo após intubação traqueal. É necessário, durante a ventilação mecânica, o uso contínuo de um dispositivo capaz de detectar a desconexão dos componentes do sistema de ventilação. Este dispositivo deve apresentar um sinal audível.
5. Monitorização eletrocardiográfica contínua (ECG) durante a anestesia, avaliação da pressão arterial e frequência cardíaca, no mínimo a cada 5 minutos. Em pacientes submetidos à anestesia geral, a função circulatória deve ser continuadamente monitorizada através da circulação periférica, utilizando-se métodos eletrônicos, palpação ou ausculta.
6. Um método de avaliação contínua da temperatura na sala de operação, utilizado durante os períodos de mudança inesperada ou intencional na temperatura do paciente.

Quadro 18-1 Monitores Eletrônicos de Rotina e Especializados Usados na Prática Anestésica e suas Indicações

Monitores de Rotina

Oximetria de pulso
- Medida da saturação de oxigênio no sangue
- Frequência cardíaca

Manguito automatizado de pressão arterial
- Pressão arterial

Eletrocardiografia
- Ritmo cardíaco
- Frequência cardíaca
- Monitoramento da isquemia do miocárdio

Capnografia
- Adequação da ventilação
- Colocação intratraqueal de tubo endotraqueal

Analisador de oxigênio
- Controle da concentração de oxigênio administrada

Monitor da pressão de vias aéreas
- Desconexão do ventilador durante anestesia geral
- Controle da pressão das vias aéreas

Monitorização de temperatura

Monitores Especializados

Monitorização do débito urinário (cateter de Foley)
- Indicador grosseiro do volume intravascular e da perfusão renal

Cateter arterial
- Medição contínua da pressão arterial
- Amostragem de sangue arterial

Cateter venoso central
- Medição contínua da pressão venosa central
- Administração de drogas de ação central
- Administração rápida de fluidos e de sangue

Cateter de artéria pulmonar
- Medição da pressão arterial pulmonar
- Medição da pressão do ventrículo esquerdo
- Medição do débito cardíaco
- Medição da saturação venosa mista de oxigênio

Doppler pré-cordial
- Detecção de embolia aérea

Ecocardiografia transesofágica
- Avaliação do desempenho do miocárdio
- Avaliação da função das valvas cardíacas
- Avaliação do volume intravascular
- Detecção de embolia aérea

Doppler esofágico
- Avaliação do fluxo sanguíneo na aorta descendente
- Avaliação da pré-carga cardíaca

Diluição de indicador transpulmonar
- Medição do débito cardíaco
- Medição da pré-carga

Estetoscópio esofágico e pré-cordial
- Ausculta da respiração e dos sons cardíacos

Monitorização da Pressão Arterial

A monitoração da pressão arterial é necessária durante todos os procedimentos anestésicos. As técnicas disponíveis de monitorização não invasiva da pressão arterial são apropriadas para a maioria dos casos cirúrgicos, e as salas de operação mais modernas estão equipadas com analisadores da pressão arterial automatizados. As indicações para monitorização invasiva da pressão arterial incluem uso intraoperatório de hipotensão induzida, avaliação contínua da pressão arterial em pacientes com lesão orgânica grave ou submetidos a procedimentos cirúrgicos de alto risco, antecipação de amplas oscilações pressóricas perioperatórias, necessidade de múltiplas análises sanguíneas gasométricas ou ainda quando os métodos não invasivos são inadequados, como em pacientes portadores de obesidade mórbida. Vários locais podem ser usados para canulação arterial, cada um com vantagens inerentes e possíveis complicações. A artéria radial é mais frequentemente cateterizada devido à sua localização superficial, relativamente fácil de ser puncionada, e, em muitos pacientes, fluxo colateral adequado da artéria ulnar. Outras alternativas incluem as artérias femoral, braquial, axilar, ulnar, pediosa e tibial posterior. Complicações possíveis da monitoração intra-arterial incluem hematoma, lesão nervosa, embolização arterial, isquemia de membros, infecção e injeção inadvertida de drogas. Cateteres intra-arteriais não devem ser posicionados em extremidades com insuficiência vascular potencial. Entretanto, com seleção adequada de pacientes, a taxa de complicação associada a este procedimento é baixa e os benefícios podem ser importantes.

Eletrocardiograma

A monitorização eletrocardiográfica é padrão durante a anestesia. Fornece prontamente informações sobre arritmias e isquemia cardíaca. A análise do traçado do ECG é um dos pontos fundamentais dos protocolos de ressuscitação cardiopulmonar.

Monitorização Respiratória

A sedação, administração de opioides e indução de anestesia geral ou regional podem deprimir ou abolir a ventilação espontânea, necessitando de suporte ventilatório intraoperatório. Vários métodos estão disponíveis para avaliar a ventilação adequada, entre os quais a avaliação clínica da expansão torácica, ausculta pulmonar e avaliação de obstrução das vias aéreas superiores e estridor. Os estetoscópios precordiais e esofágicos monitorizam continuamente o fluxo aéreo e a presença de sibilos pulmonares. Durante a ventilação mecânica, os monitores de pressão de via aérea e ventilação-minuto alertam o anestesiologista sobre condições como uma desconexão do circuito do ventilador, o posicionamento incorreto do tubo traqueal, a obstrução do circuito ventilatório e as alterações na resistência das vias aéreas e/ou na complacência que possam prejudicar a ventilação.

O advento da capnografia ($ETCO_2$), tem melhorado em grandes proporções a monitorização da ventilação e a detecção de intubação esofágica. Em indivíduos normais, a diferença entre a $ETCO_2$ e a $PaCO_2$ é de 2 a 5 mmHg. O gradiente entre a $ETCO_2$ e o CO_2 arterial reflete a ventilação do espaço morto, que aumenta em casos de fluxo pulmonar diminuído, tais como embolia pulmonar aérea ou tromboembolismo e diminuição do débito cardíaco. Além disso, a monitorização da $ETCO_2$ também fornece informação importante em relação à perfusão sistêmica.

Monitorização da Oxigenação

A monitoração da FiO_2 e oximetria de pulso são padrões de tratamento durante todas as anestesias gerais. Os equipamentos de anestesia modernos possuem analisadores de oxigênio que detectam a concentração da oferta de oxigênio (FiO_2). Este monitor, em combinação com dispositivos de segurança, alarmes para baixa oferta de oxigênio e monitores da taxa de oxigênio, diminui bastante a chance de oferecer uma mistura gasosa durante a anestesia.

Monitorização da Temperatura

A temperatura deve ser monitorada em todos os pacientes submetidos à anestesia geral. O local de medida depende do procedimento cirúrgico e das características físicas dos pacientes. A temperatura esofágica é a mais frequentemente medida durante anestesia geral. Outros locais incluem reto, pele, membrana do tímpano, bexiga, nasofaringe e, em pacientes com cateter de artéria pulmonar ou de Swan-Ganz, a artéria pulmonar. Em razão do potencial de morbidade associado à hipertermia e hipotermia, é importante monitorizar a temperatura corporal e instituir medidas para manter a temperatura o mais próximo possível do normal.

Monitorização do Bloqueio Neuromuscular

Devido à variabilidade da sensibilidade do bloqueio neuromuscular entre os pacientes, é essencial monitorizar a função neuromuscular em pacientes que receberam relaxantes musculares intermediários ou de longa ação. Os locais mais comuns de monitorização são os músculos ulnar e orbicular do olho. A base da monitorização neuromuscular é a estimativa da atividade muscular após estimulação nervosa proximal (Quadro 18-2), o que fornece uma indicação do bloqueio do receptor de acetilcolina na junção neuromuscular. O grau de bloqueio neuromuscular é indicado pela resposta evocada diminuída à estimulação elétrica da contração.

Monitorização do Sistema Nervoso Central

A consciência durante a anestesia é uma complicação incomum, mas bastante preocupante. Muitos anos de experiência com processamento intraoperatório de um sinal EEG resultaram no desenvolvimento de uma matriz biespectral (BIS), que monitora a consciência durante a anestesia. O monitor é essencialmente um EEG modificado que avalia a onda de atividade cerebral descrita em um intervalo de 0 a 100 que se correlaciona com o nível de consciência. Um valor de 100 representa despertar completo, e 0, supressão completa da onda de atividade cerebral. Estudos recentes sugerem que o BIS seja um indicador acurado da profundidade da anestesia.[19] Monitorizar a profundidade da anestesia pode otimizar o tempo de despertar e a alta em centros cirúrgicos ambulatoriais. Além disso, monitores BIS estão sendo cada vez mais aceitos como meio de avaliar o estado de consciência em outros locais, como os setores de emergência e as unidades de terapia intensiva.

Quadro 18-2 Técnicas para Avaliação de Bloqueio Neuromuscular

Sequência de Quatro Estímulos: 4 Estímulos Sucessivos de 200 μs em 2 Segundos

- Diminui progressivamente com o aumento do bloqueio
- Perda da quarta resposta indica 75% de receptores bloqueados
- Perda da terceira resposta indica 80% de bloqueio
- Perda da segunda resposta indica 90% de bloqueio
- Perda da primeira resposta indica 100% de bloqueio
- Relaxamento clínico requer 75% a 95% de bloqueio
- A presença das quatro contrações sem diminuição sugere reversão adequada do bloqueio neuromuscular

Estimulação em Explosão Dupla: 2 Conjuntos Sucessivos de 50 Hz (3 Estímulos por Explosão) Separados por 750 μs (Aparecem como 2 Convulsões)

- É mais fácil de detectar falência visualmente com esta técnica do que com a sequência de quatro estímulos
- Perda da segunda resposta indica 80% de bloqueio dos receptores
- Presença das duas respostas sem diminuição sugere reversão adequada do bloqueio neuromuscular

Tetania: 50 ou 100 Hz Explosões Sustentados

- Duração de contrações sustentadas diminui com aumento do bloqueio
- Contração sustentada por 5 segundos sugere reversão adequada do bloqueio neuromuscular

AVALIAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA

A American Society of Anesthesiology (ASA) tem desenvolvido orientações para avaliação pré-anestésica que requerem, além da avaliação das condições clínicas do paciente, que o anestesiologista trace um plano para o cuidado anestésico e que possa discuti-lo com o paciente.[20] O Joint Commission for the Accreditation of Healthcare Organizations declara que todos os pacientes recebendo anestesia devem ser submetidos à avaliação pré-anestésica. Devido à menor percentagem de pacientes admitidos ao hospital na véspera da intervenção cirúrgica, foram criados serviços de avaliação pré-anestésica para facilitar a avaliação prévia. Assim sendo, a clínica de avaliação pré-operatória deve ser o mais eficiente e completa possível.

Esta avaliação em anestesia serve a múltiplos propósitos. Primeiro, o paciente tem a oportunidade de conhecer o anestesiologista e discutir sobre sua iminente anestesia, incluindo seus receios, as preocupações em relação à anestesia e o tratamento da dor pós-operatória. Segundo, a entrevista pré-anestésica deve focar no tipo de operação, no motivo cirúrgico, na história de anestesias prévias e a em doenças coexistentes. A entrevista pré-operatória permite a avaliação das condições clínicas e determina quando uma avaliação médica adicional ou tratamento é necessário antes da intervenção cirúrgica. Este processo requer uma anamnese objetiva, exame físico e avaliação laboratorial. Medicações em uso devem ser revisadas para antecipar interações medicamentosas potenciais e o tratamento de problemas clínicos durante o período perioperatório.

Uma história bem dirigida irá permitir que o anestesiologista oriente o exame físico e possíveis solicitações de exames laboratoriais. Geralmente, idade do paciente, sexo e tipo de operação devem ditar a necessidade de testes pré-operatórios. Exames laboratoriais realizados dentro de 1 ano da operação provavelmente não precisam ser repetidos, a menos que tenham ocorrido alterações no quadro clínico do paciente. Pacientes saudáveis submetidos a procedimentos eletivos podem não precisar de nenhum exame laboratorial pré-operatório (Tabela 18-5).

Na tendência atual de redução de custos, os testes pré-operatórios devem ser mínimos, porém eficientes. Então, uma avaliação pré-operatória adequada minimiza os exames improdutivos e, ainda assim, descobre e avalia com eficiência as condições que apresentam alta probabilidade de resultar em morbidade e mortalidade perioperatórias. Ferschl e colaboradores[21] relataram que a criação de um serviço de avaliação clínica pré-operatória em um hospital universitário reduziu significativamente os adiamentos e suspensões de procedimentos cirúrgicos.

A investigação de condições associadas ao aumento da morbidade perioperatória é importante para reduzir os riscos associados à anestesia e à operação. Condições subjacentes que devem ser cuidadosamente avaliadas incluem a avaliação do volume

Tabela 18-5 Recomendações para Exames Pré-operatórios para Pacientes Assintomáticos Submetidos à Operação Eletiva

IDADE (ANOS)	ANESTESIA GERAL		ASSISTÊNCIA ANESTÉSICA OU ANESTESIA REGIONAL (HOMENS E MULHERES)	ANESTESIA LOCAL (HOMENS E MULHERES)
	Homens	Mulheres		
< 40 anos	Nenhuma	Hb ou Hct Teste de gravidez?	Nenhuma	Nenhuma
40-50 anos	ECG	Hb ou Hct Teste de gravidez?	Nenhuma	Nenhuma
50-64 anos	Hb ou Hct ECG	Hb ou Hct ECG Teste de gravidez?	Hb ou Hct*	Nenhuma
65-74 anos	Hb ou Hct ECG Creatinina/ureia	Hb ou Hct ECG Creatinina/ureia	Hb ou Hct* ECG	Hb ou Hct*
> 74 anos	Hb ou Hct ECG Creatinina/ureia Glicose Radiografia de tórax?	Hb ou Hct ECG Creatinina/ureia Glicose Radiografia de tórax?	Hb ou Hct* ECG Creatinina/ureia Glicose	Hb ou Hct* ECG Creatinina/ureia

*Dentro de 6 meses.

BUN, ureia nitrogenada, ECG, eletrocardiograma; Hb, hemoglobina; Hct, hematócrito.

Modificado de Roizen M, Cohn S: Preoperative evaluation for elective surgery: What laboratory tests are needed? In Stoelting R, Barash P, Gallagher J (eds): Advances in Anesthesia, vol 10. Chicago, Mosby-Year Book, 1993, pp. 25-43.

intravascular, anormalidades das vias aéreas, doenças cardiovascular, pulmonar, renal, hepática e desordens da nutrição, endocrinometabólicas e do SNC. A realização de testes de gravidez pré-operatórios é controversa. A razão de realizar testes de gravidez pré-operatórios é o potencial para aborto espontâneo e anomalias congênitas associadas a procedimentos anestésico-cirúrgicos. Não há evidência clara que demonstre associação de drogas anestésicas ao desenvolvimento de anomalias fetais em humanos, mas estudos em animais mostraram que alguns anestésicos, como o óxido nitroso, podem causar anomalias de desenvolvimento. Uma história clara da vida sexual e a documentação do último ciclo menstrual devem ser obtidas da mulher em idade fértil. Em situações ambíguas, um teste de gravidez pré-operatório está indicado.

Exame da Via Aérea

A avaliação das vias aéreas é um passo crucial na elaboração da estratégia em anestesia. Mesmo se é planejada uma anestesia regional, a anestesia geral pode ser necessária e a necessidade urgente de se manter uma via aérea pérvia pode ser real. O objetivo do exame da via aérea é identificar características que possam dificultar a ventilação sob máscara ou a intubação traqueal. Uma história de doenças ou condições que estejam associadas à estenose de vias aéreas ou laringoscopia difícil irá alertar o anestesiologista sobre as dificuldades potenciais. A revisão de relatos anestésicos prévios pode fornecer informações relativas ao manuseio prévio das vias aéreas. O exame deve ser completado pela inspeção sistemática da abertura da boca, distância tireomentoniana, mobilidade cervical e do tamanho da língua em relação à cavidade oral (Quadro 18-3). O paciente deve ser observado em vistas frontal e em perfil. Muitas anormalidades das vias aéreas, como retrognatismo, podem não estar evidentes em uma visão frontal. O tamanho da língua em relação à cavidade oral pode ser graduado segundo a classificação de Mallampati (Fig. 18-1). O exame é realizado com o paciente sentado com a cabeça em uma posição neutra, a boca aberta o máximo possível e a língua projetada ao máximo.

Quadro 18-3 Fatores Importantes na Realização de Exame da Via Aérea

História do Paciente

História anestésica prévia
História médica (p. ex., história de uma massa orofaríngea, doença faríngea)
Revisão de prontuário para verificar o manuseio prévio da via aérea em anestesias anteriores

Exame Físico

Abertura da boca (deve ser de 6 a 8 cm [medida de 3 a 4 dedos])
Mobilidade da coluna cervical
Classificação de Mallampati
Distância tireomentual (deve ser 6 a 8 cm [medida de 3 a 4 dedos])
Vistas frontal e de perfil
Avaliação de anormalidades de vias aéreas associadas a doenças coexistentes

O observador vê quais as estruturas orais e faríngeas que estão evidentes. Em geral, um paciente no qual a úvula, os pilares tonsilares e o palato mole são visíveis (classe I) será fácil de ventilar sob máscara ou intubar. Pacientes com uma via aérea classe IV, apenas o palato duro visível, provavelmente apresentarão dificuldades de intubar ou ventilar. É claro que a classificação de Mallampati é apenas um componente do exame da via aérea e deve ser usado em conjunto com outros aspectos do exame e história. Shiga e colaboradores[22] observaram, recentemente, que parâmetros que visam, de modo isolado, a prever dificuldades com as vias aéreas, têm pouco valor prognóstico, enquanto uma combinação de parâmetros melhora, significativamente, a sensibilidade e a especificidade.

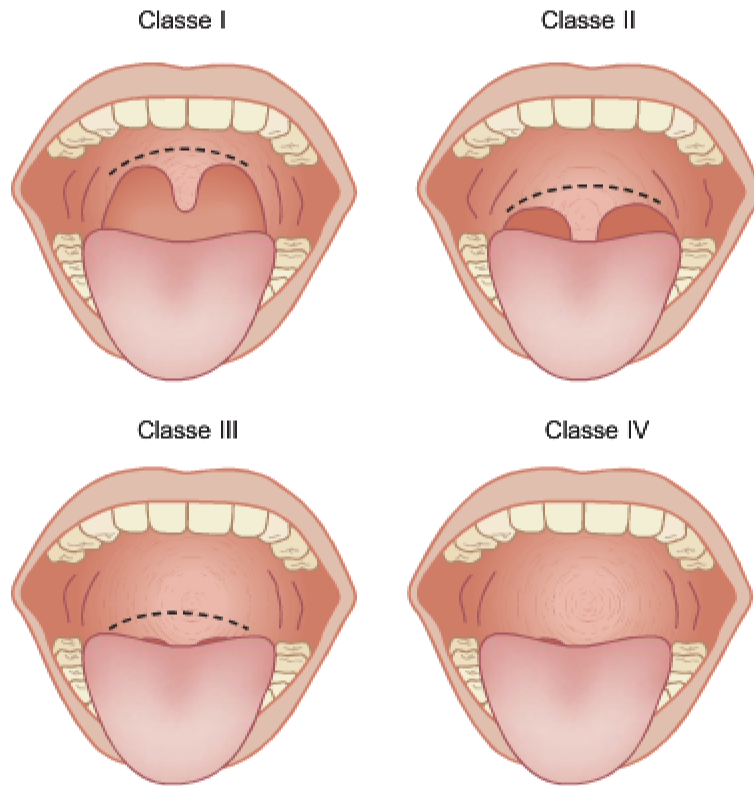


Figura 18-1 **A classificação de Mallampati relaciona o tamanho da língua com o tamanho da faringe. O teste é conduzido com o paciente sentado, com a cabeça mantida em posição neutra, a boca bem aberta e a língua projetada ao máximo para fora. A classificação subsequente é designada de acordo com as estruturas da faringe que estejam visíveis: classe I, identificação do palato mole, fauces, úvula, pilares anterior e posterior; classe II, identificação do palato mole, fauces e úvula; classe III, identificação do palato mole e da base da úvula; e classe IV, o palato mole não é visível.** (De Mallampati SR, Gatt SP, Gugino LD, et al: A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: A prospective study. Can Anaesth Soc J 32:429-434, 1985.)

Doenças Cardiovasculares

O risco de isquemia miocárdica, infarto perioperatório e morte cardíaca tem sido uma questão importante por muitas décadas à medida que intervenções cirúrgicas progressivamente mais complexas têm sido oferecidas a pacientes com doenças sistêmicas graves. A incidência de isquemia miocárdica perioperatória depende do tipo do estudo (prospectivo ou retrospectivo), da sensibilidade dos marcadores utilizados e do tipo de procedimento cirúrgico. Os principais preditores da isquemia miocárdica pós-operatória incluem:

1. Síndromes coronarianas instáveis
2. Insuficiência cardíaca congestiva descompensada
3. Arritmias importantes
4. Doença valvular grave

A avaliação pré-anestésica deve identificar distúrbios cardiovasculares potencialmente sérios, incluindo doença coronariana isquêmica (DCI), insuficiência cardíaca congestiva e arritmias. O American College of Cardiology (ACC) e a American Heart Association (AHA) têm publicado orientações para a avaliação e tratamento da DCI em pacientes cirúrgicos não cardíacos.[23] Estas orientações enfatizam a história prévia de coronariopatias, tolerância ao exercício e o tipo de operação (Fig. 18-2). Pacientes com DCI conhecida são de risco aumentado para isquemia cardíaca operatória e infarto do miocárdico. As orientações do ACC/AHA sugerem que o paciente que sofreu um infarto miocárdico dentro de 30 dias da operação proposta é de alto risco. Outros fatores importantes a se considerar são a história de revascularização coronária prévia, a presença de angina estável, ou instável, evidência de insuficiência cardíaca congestiva, a idade, a presença de *diabetes mellitus* ou hipertensão e tratamento em uso para DCI. Os preditores clínicos do aumento do risco cardíaco estão apresentados no Quadro 18-4.

Os pacientes com DCI que foram submetidos à revascularização miocárdica prévia são de risco menor do que aqueles que foram submetidos apenas a tratamento clínico. Entre 24.959 pacientes da base de dados do Coronary Artery Surgery Study (CASS), 3.368 necessitaram de operação não cardíaca durante mais de 10 anos de acompanhamento.[24] Dessas, as intervenções cirúrgicas geral, abdominal, vascular, torácica, de cabeça e pescoço, cada uma apresentou uma taxa combinada de infarto do miocárdio ou morte excedendo 4% em pacientes que não foram submetidos à revascularização; em pacientes que foram submetidos à revascularização prévia, tanto o infarto miocárdico quanto a taxa de mortalidade foram significativamente reduzidos para 0,8% e 1,7%, respectivamente, *versus* 2,7% e 3,3% em pacientes que foram submetidos a tratamento clínico exclusivo.

A tolerância ao exercício é um indicador importante do desempenho miocárdico e reserva coronariana. A boa tolerância ao exercício é um bom indicador de que o miocárdio não irá se tornar isquêmico durante o estresse anestésico-cirúrgico. Entretanto, a baixa tolerância ao exercício indica pouca reserva cardíaca, necessitando de avaliação e tratamento antes da operação. Como proposto pela AHA, pacientes que podem suportar atividades que requerem mais que quatro METS, equivalentes a realizar trabalhos domésticos leves ou subir um lance de escadas, são considerados de tolerância moderada a excelente ao exercício. O tipo de operação proposta também é uma importante consideração. Procedimentos de alto risco, como ressecção de aneurisma aórtico ou pneumoectomias, estão associados a trauma cirúrgico maior e requerem melhora do estado cardíaco. O ACC/AHA propôs uma estratificação de risco cardíaco para procedimentos específicos (Quadro 18-5).

Pesquisadores têm estudado exaustivamente as implicações da avaliação cardiovascular não invasiva como guia para o risco perioperatório. A revisão da literatura indica que o valor prognóstico negativo da ecocardiografia com dobutamina e cintigrafia de perfusão miocárdica chega a quase 100%.[25] Entretanto, o valor prognóstico positivo é de apenas 20%. Assim, testes não invasivos negativos prognosticam baixa incidência de episódios miocárdicos perioperatórios, enquanto um teste positivo tem valor prognóstico relativamente baixo. Entretanto, a verificação não invasiva pode apresentar valor prognóstico melhor em pacientes de alto risco e ser importante no planejamento da abordagem anestésico-cirúrgica em pacientes com risco de morbidade cardiovascular perioperatória. Boersma e colaboradores[26] relataram que a ecocardiografia de esforço com dobutamina (EED) não foi capaz de identificar os pacientes que sofreriam episódios cardíacos perioperatórios associados a uma operação vascular de grande porte naqueles com até dois fatores de risco para a morbidade cardíaca perioperatória. A EED, entretanto, apresentou valor prognóstico positivo muito mais alto em pacientes com três ou mais fatores de risco cardíaco. Os pacientes desse grupo com isquemia reversível evidenciada na EED apresentaram incidência significativamente mais alta de episódios cardíacos perioperatórios que aqueles sem evidência dessa isquemia. Além disso, os pacientes com três ou mais fatores de risco cardíaco e sem isquemia reversível na EED se beneficiaram mais do uso de β-bloqueadores. Mangano e colaboradores[27] primeiro relataram que o β-bloqueador perioperatório diminui a mortalidade a longo prazo nos pacientes com ou sem risco de DCI submetidos a operação não cardíaca de alto risco. Investigações subsequen-

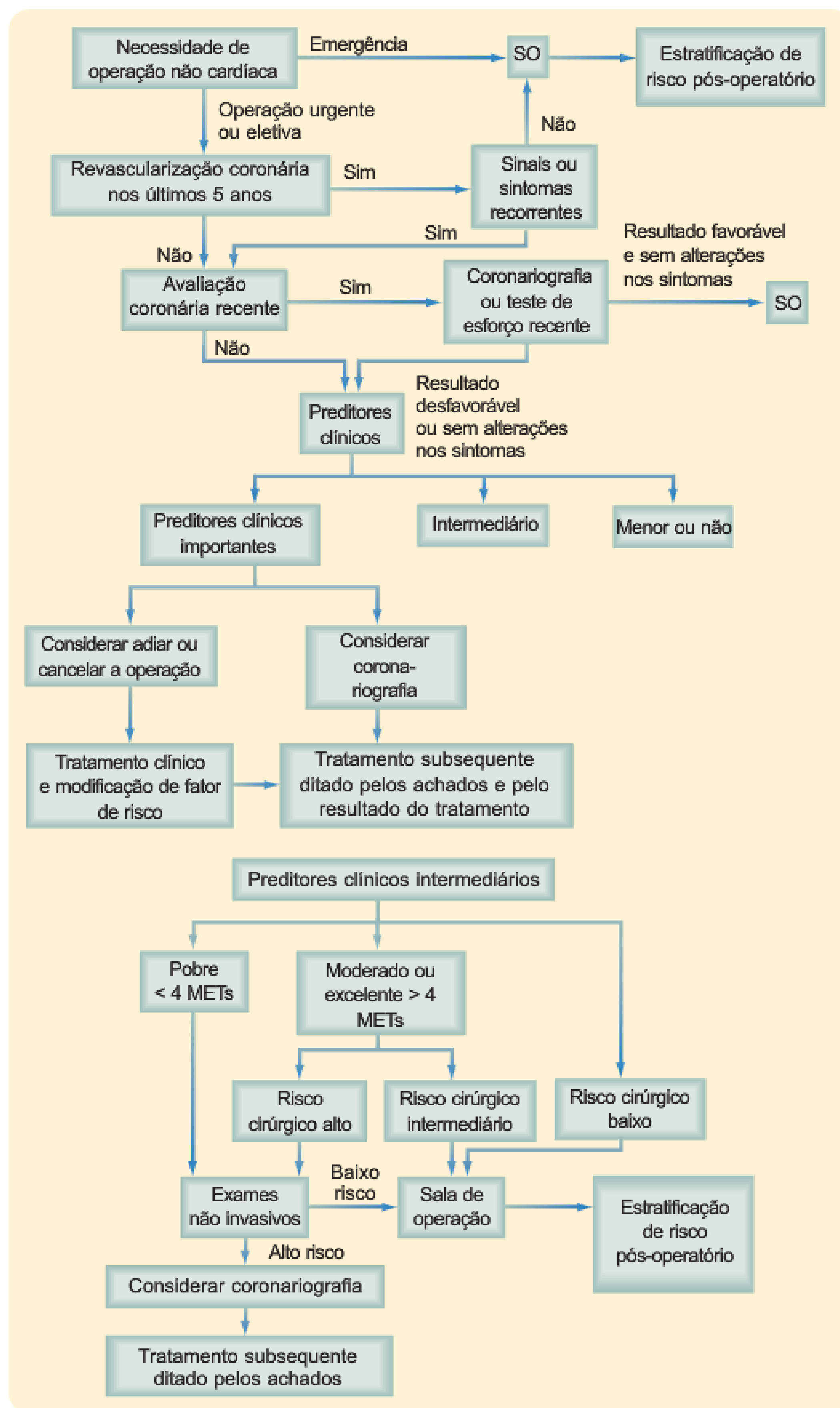


Figura 18-2 **Algoritmo para avaliação pré-operatória de pacientes com doença cardíaca submetidos a operação não cardíaca. METs, equivalentes metabólicos. SO, Sala de Operação.** (De Eagle K, Brundage B, Chaitman B, et al: Guidelines for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Circulation 93:1278-1317, 1996.)

Quadro 18-4 Indicadores Clínicos de Aumento do Risco Cardiovascular Perioperatório (Infarto do Miocárdio, Insuficiência Cardíaca Congestiva, Morte)

Risco Alto

Síndrome coronariana instável
- Infarto miocárdico recente* com evidência de risco isquêmico importante pelos sintomas clínicos ou estudos não invasivos
- Angina instável ou severa (Canadian Cardiovascular Society classe III ou IV)

Insuficiência cardíaca congestiva descompensada
Arritmias significativas
- Bloqueio atrioventricular de alto grau
- Arritmias ventriculares sintomáticas na presença de doença cardíaca subjacente
- Arritmias supraventriculares com frequência ventricular não controlada

Doença valvar grave

Intermediário

Angina *pectoris* leve (Canadian Cardiovascular Society classes I ou II)
Infarto miocárdico prévio pela história ou ondas patológicas
Insuficiência cardíaca congestiva prévia ou compensada
Diabetes melito

Risco Baixo

Idade avançada
Eletrocardiograma anormal (hipertrofia ventricular esquerda, bloqueio do ramo esquerdo, anormalidades ST-T)
Outros ritmos não sinusais (p. ex., fibrilação atrial)
Baixa capacidade funcional (p. ex., incapaz de subir um lance de degraus com uma bolsa de compras)
História de acidente vascular encefálico
Hipertensão arterial não controlada

*O American College of Cardiology National Database Library define *infarto miocárdico recente* como o ocorrido há mais de 7 dias mas menos ou igual a 1 mês (30 dias). Ele pode incluir angina estável em pacientes que não são usualmente sedentários.

Canadian Cardiovascular Society Classification de Campeau L: Grading of angina pectoris. Circulation 1976; 54:522-523.

De Eagle K, Brundage B, Chaitman B et al: Guidelines for peroperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Circulation 93:1278-1317, 1996.

Quadro 18-5 Estratificação de Risco para Eventos Cardíacos em Procedimentos Cirúrgicos Não Cardíacos

Alto (Risco Cardíaco Relacionado com frequência é > 5%)*

Operações emergenciais grandes, principalmente no idoso
Procedimentos vasculares aórticos e outros importantes
Operação vascular periférica
Procedimentos cirúrgicos prolongados associados a alterações de volume e/ou perda de sangue

Intermediário (Risco Cardíaco Relacionado em geral < 5%)*

Endarterectomia carotídea
Operação de cabeça e pescoço
Operação intraperitoneal e intratorácica
Ortopédica
Prostática

Baixo† (Risco Cardíaco Relacionado em geral < 1%)*

Procedimentos endoscópicos
Procedimentos superficiais
Catarata
Mama

*Incidência combinada de morte cardíaca e infarto miocárdico não letal.

†Testes cardíacos pré-operatórios futuros geralmente não são necessários.

De Eagle K, Brundage B, Chaitman B et al: Guidelines for peroperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Circulation 93:1278-1317, 1996.

tes têm mostrado a eficácia dos β-bloqueadores perioperatórios e de outros agentes que podem diminuir a possibilidade de isquemia cardíaca. Wallace e associados[28] randomizaram 200 pacientes com ou sem risco para DCI para receber atenolol/placebo e mostraram que o atenolol estava associado à redução na incidência de isquemia miocárdica nos primeiros 2 dias de pós-operatório de 34/101 para 17/99, e, nos primeiros 7 dias de pós-operatório, de 39/101 para 24/99. Aqueles com isquemia miocárdica perioperatória são mais prováveis de morrer dentro dos primeiros 2 dias. Palda e Detsky,[29] em uma revisão sistemática de estudos de avaliação pré-operatória e tratamento de risco perioperatório para DCI, notaram que os β-bloqueadores estavam indicados em doentes de alto risco e que o cancelamento da operação de tais casos era geralmente necessário, mas que o papel do cateterismo e da revascularização miocárdica era indeterminado. Pacientes de risco intermediário submetidos à operação cardiovascular são mais bem estratificados utilizando-se teste de esforço ou ecocardiografia com estresse farmacológico, mas esses testes não apresentaram um papel importante em operações não cardiovasculares.

A hipertensão é um distúrbio comum que pode estar associado a um dano orgânico terminal, hipovolemia relativa e, se inadequadamente tratado, à labilidade pressórica intraoperatória. Em pacientes hipertensos, as avaliações da função cardiovascular, neurológica e renal quantificam a extensão do comprometimento orgânico. O regime anti-hipertensivo pré-operatório e a aderência do paciente a este regime também devem ser revisados. Em geral, as medicações anti-hipertensivas devem ser continuadas através do período perioperatório.

Profilaxia de Endocardite

Alguns pacientes com doença cardíaca congênita ou valvar apresentam risco aumentado de desenvolver endocardite bacteriana.[30] As orientações para profilaxia de endocardite têm sofrido diversas alterações durante os últimos 15 anos. As aqui descritas são as recomendações atuais da American Heart Association. Procedimentos dentários e operações dos sistemas respiratório, gastrointestinal e genitourinário causam significativa liberação de microrganismos na circulação, que podem causar endocardite bacteriana (Quadro 18-6); os pacientes devem, portanto, receber antibióticos como profilaxia durante estes procedimentos (Quadro 18-7).

Doença Pulmonar

Pacientes cirúrgicos frequentemente apresentam doença pulmonar obstrutiva ou restritiva. A anamnese deve enfatizar o estado

Quadro 18-6 Orientações para a Profilaxia da Endocardite Bacteriana

Pacientes em Risco de Desenvolvimento de Endocardite Bacteriana

Alto Risco

Próteses valvares cardíacas, incluindo as bioprotéticas e as valvas de homoenxertos
Endocardite bacteriana prévia
Doença cardíaca congênita complexa (p. ex., ventrículo único, transposição dos grandes vasos, tetralogia de Fallot)
Shunts pulmonares sistêmicos criados cirurgicamente

Risco Moderado

Muitas outras malformações cardíacas congênitas (além das citadas anteriormente)
Disfunção valvar adquirida (p. ex., doença cardíaca reumática)
Cardiomiopatia hipertrófica
Prolapso de valva mitral com regurgitação valvular e/ou espessamento de folhetos

Procedimentos Associados a Risco Aumentado de Causar Endocardite Bacteriana

Procedimentos para os Quais a Profilaxia de Endocardite Está Recomendada

Odontológicos
Extrações dentárias
Procedimentos periodontais, incluindo operação, redução, raiz e manutenção
Instrumentação ou operação endodônticas (canal de raiz) apenas acima do ápice
Posicionamento subgengival de fibras ou tiras antibióticas
Colocação inicial de fitas ortodônticas, mas não de suportes
Injeções intraligamentares de anestésicos locais
Limpeza profilática dos dentes ou implantes onde o sangramento é antecipado

Outros Procedimentos para os Quais a Profilaxia É Recomendada

Trato respiratório
- Tonsilectomia e adenoidectomia
- Procedimentos cirúrgicos que envolvem a mucosa respiratória
- Broncoscopia com um broncoscópio rígido

Trato gastrointestinal
- Escleroterapia para varizes esofágicas
- Dilatação de estenose esofágica
- Colangiopancreatografia endoscópica retrógrada
- Operação do trato biliar
- Operações que envolvem a mucosa intestinal

Trato genitourinário
- Operação prostática
- Cistoscopia
- Dilatação uretral

Quadro 18-7 Regimes Antibióticos Recomendados para Profilaxia da Endocardite Infecciosa

Profilaxia geral padronizada para pacientes em risco:
- Amoxacilina – Adultos, 2 g (crianças, 50 mg/kg) administrados via oral 1 hora antes do procedimento

Incapaz de receber medicação via oral:
- Ampicilina – Adultos, 2 g (crianças, 50 mg/kg) administrados IM ou IV 30 minutos antes do procedimento

Pacientes alérgicos a amoxacilina/ampicilina/penicilina:
- Clindamicina – Adultos, 600 mg (crianças, 20 mg/kg) administrados via oral 1 hora antes do procedimento
  ou
- Cefalexina ou cefadroxil – Adultos, 2 g (crianças, 50 mg/kg) administrados via oral 1 hora antes do procedimento*
  ou
- Azitromicina ou claritromicina – Adultos, 500 mg (crianças, 15 mg/kg) administrados via oral 1 hora antes do procedimento

Pacientes alérgicos a amoxacilina/amicilina/penicilina que não podem receber medicação via oral:
- Clindamicina – adultos 600 mg (crianças 20 mg/kg) 30 minutos antes do procedimento
  ou
- Cefazolina – adultos, 1 g (crianças, 25 mg/kg) 30 minutos antes do procedimento*

*Cefalosporinas não devem ser administradas a pacientes com história de anafilaxia, angiodema ou urticária associados a penicilina ou ampicilina. Uma dose de acompanhamento não é mais recomendada.

funcional, tolerância ao exercício, gravidade da doença e as medicações em uso. Uma piora recente dos sintomas deve ser cuidadosamente avaliada. Deve-se realizar um exame completo do tórax. Os achados na história e exame físico tanto quanto uma compreensão do procedimento cirúrgico planejado, devem orientar quanto a exames pré-operatórios apropriados, podendo incluir radiografia do tórax, gasometria arterial e testes de função pulmonar. O objetivo da avaliação pré-operatória é detectar e tratar doença pulmonar reversível, otimizar o tratamento clínico e permitir o planejamento de suporte ventilatório pós-operatório, se indicado.

O risco perioperatório associado à doença pulmonar preexistente tem sido estudado exaustivamente. Qaseem e colaboradores,[31] revisando o tópico de avaliação pulmonar pré-operatória, identificaram os principais fatores de risco relacionados ao paciente, fatores relacionados ao motivo cirúrgico e outros fatores relacionados com a operação, tais como a duração, opção por anestesia geral e o uso intraoperatório de pancurônio (Tabela 18-6). Os principais fatores de risco associados ao paciente são: classificação da ASA superior a II, idade acima de 60 anos, dependência funcional e presença da doença pulmonar obstrutiva crônica ou de insuficiência cardíaca congestiva. A concentração sérica de albumina inferior a 3,5 g/dL também representa prognóstico significativo de complicações pulmonares. Taxas não ajustadas dessas complicações ficaram em 27% e 7% dos pacientes com concentrações séricas de albumina baixas ou normais, respectivamente.[32] O tabagismo ativo é um preditor menor de complicações pulmonares. A presença de obesidade ou de asma de leve a moderada também não foi significativamente associada a complicações pulmonares perioperatórias.

Em um estudo de coorte de pacientes diagnosticados como tendo asma e necessitando de subsequente operação na Mayo Clinic (anestesia geral ou regional), o broncoespasmo perioperatório foi documentado em 1,7% (intervalo de confiança de 0,9 % a 3%).[33] Todos os episódios foram tratados com sucesso e não houve episódios de pneumotórax, pneumonia ou morte. O risco foi maior em pacientes idosos, que tenham usado recentemente, medicações broncodilatadoras, tenham apresentado sintomas recentes de asma ou que necessitaram recentemente de atendimento médico para broncoespasmo ou hospitalização.[33]

Tabela 18-6 Fatores de Risco Associados a Complicações Pulmonares Pós-operatórias

FATORES DE RISCO ASSOCIADOS AO PACIENTE	RISCO RELATIVO ASSOCIADO AO FATOR	FATORES DE RISCO ASSOCIADOS AO PROCEDIMENTO	RISCO RELATIVO ASSOCIADO AO FATOR
Idade > 60 anos	2,1-3,0	Operação > 3 h	2,1
Limitação funcional	2,5		
Classe ASA > II	4,9	Anestesia geral	1,8
Insuficiência cardíaca congestiva	2,9		
Tabagismo	1,3	Operação de emergência	2,2
Obesidade	1,3		
DPOC	1,8		

ASA, American Society of Anesthesiologists; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica.

Modificado de Qaseem A, Snow V, Fitterman N, et al: Risk assessment for strategies to reduce perioperative pulmonary complications for patients undergoing non-cardiovascular surgery: A guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med 144:575-580, 2006.

Os demais fatores de risco significativos prognosticando complicações pulmonares perioperatórias estão relacionados com intervenções cirúrgicas e anestésicas e incluem operação com duração superior a 3 horas, operação de emergência e o uso de anestesia geral. Os procedimentos que implicam maior risco dessas complicações são operação abdominal, operação torácica, neurocirurgia, operação de cabeça e pescoço e operação cardiovascular.

Os testes de função pulmonar permanecem controversos, em parte, devido à mudança na expectativa relativa à capacidade de os pacientes com doença pulmonar crônica tolerarem operações extensas. Tais testes apresentam valor preditivo variável, não podendo definir um valor mínimo acima do qual o risco para a operação é proibitivo, e não identificam um grupo de alto risco mas sem evidência clínica de doença pulmonar. A gasometria arterial também não pode identificar um grupo para o qual o risco cirúrgico é proibitivo. A espirometria pode ser útil em um paciente que apresenta tosse inexplicada, dispneia ou intolerância ao exercício, ou se há uma dúvida em relação à melhora máxima da obstrução ao fluxo aéreo. Warner e associados[34] compararam 135 pacientes que foram submetidos à espirometria e à operação abdominal e encontraram critérios objetivos para doença pulmonar obstrutiva crônica (significa um VEF1 0,9 ± 0,2 L) com 135 pacientes classificados por sexo, sítio cirúrgico, história de tabagismo e idade. Embora houvesse uma incidência significativamente maior de broncoespasmo, a incidência de intubação orotraqueal laboriosa, admissão em unidade de tratamento intensivo por período prolongado ou reinternação não foi diferente. Esses resultados são reiterados na metanálise conduzida por Qaseem e colaboradores.[31]

Doenças Hepática e Renal

As disfunções hepática e a renal alteram o metabolismo e a eliminação de muitos agentes anestésicos, assim como afetam muitas funções sistêmicas. Pacientes com insuficiência hepática ou renal aguda não devem ser submetidos a procedimentos eletivos até que essas condições possam ser adequadamente estabilizadas. A insuficiência renal crônica (IRC) fornece muitos desafios perioperatórios, incluindo anormalidades ácido-básicas, distúrbios eletrolíticos e distúrbios da coagulação. Uma anamnese completa deve incluir a etiologia da insuficiência renal e a presença de complicações sistêmicas relacionadas à IRC e a outras doenças sistêmicas. Também devem ser analisados o débito urinário diário, o tipo e a frequência da diálise e as complicações relacionadas. O exame físico deve focar na identificação de complicações sistêmicas da IRC, incluindo o estado da volemia, coagulopatia, anemia, derrame pericárdico e encefalopatia. A análise laboratorial deve incluir avaliação da anemia, anormalidades eletrolíticas, coagulopatia e doença cardiovascular. A diálise deve ser realizada de 18 a 24 horas antes da operação para evitar o deslocamento de fluidos e eletrólitos que ocorre imediatamente após a mesma.

O paciente com doença hepática crônica propõe muitos desafios perioperatórios. A presença de doença hepática altera o metabolismo das drogas anestésicas, e a hipoalbuminemia aumenta a fração livre de muitas drogas, tornando estes pacientes mais sensíveis aos seus efeitos, tanto de longa quanto de curta ação. Os riscos perioperatórios da anestesia e operação são dependentes da gravidade da disfunção hepática. A avaliação pré-operatória deve focalizar na síntese hepática e função metabólica na presença de coagulopatia, encefalopatia e ascite, bem como no estado nutricional do paciente.

Nutrição, Endocrinologia e Metabolismo

O diabetes melito justifica discussão por causa da sua alta prevalência e do seu potencial para comorbidades associadas. A avaliação pré-anestésica deve enfatizar a duração e o tipo do diabetes, bem como o regime de tratamento em uso. É mandatória a revisão do dano orgânico funcional, com ênfase na disfunção autonômica, doença cardiovascular, insuficiência renal, retinopatia e complicações neurológicas. Considera-se que pacientes com diabetes possuam esvaziamento gástrico retardado e apresentem refluxo gastroesofágico. Os níveis perioperatórios de glicose devem estar bem controlados e, apesar disso, a hipoglicemia deve ser prevenida. É difícil definir o controle apropriado da glicemia em pacientes diabéticos. A longo prazo, há uma evidência convincente de uma correlação entre hiperglicemia e as complicações do diabetes. É muito menos claro se a glicemia deva ser controlada rigorosamente durante o trauma cirúrgico agudo. Entretanto, há uma correlação importante entre mortalidade e controle rigoroso da glicose em pacientes graves, incluindo o paciente cirúrgico.[35]

Em pacientes diabéticos operados, vários princípios de conduta geralmente são aceitos.

1. Substituir a insulina de longa por uma insulina de curta duração.
2. Administrar uma dose reduzida de insulina na manhã do dia da operação.
3. Uma vez administrada insulina a um paciente diabético que esteja em dieta oral zero, fornecer glicose junto à hidratação venosa.
4. No paciente diabético tipo 2, as sulfonilureias de longa ação, como clorpropamida, devem ser suspensas e substituídas por agentes de curta ação.

5. Metformina sempre deve ser suspensa devido ao risco de acidose lática perioperatória. As necessidades de insulina perioperatórias são baseadas no peso corporal, doença hepática, terapia com corticosteroides, infecção e na utilização de circulação extracorpórea.

Pacientes que receberam glicocorticoides sistêmicos durante o ano anterior à operação podem não responder adequadamente ao trauma cirúrgico. Devido ao risco remoto de insuficiência adrenal durante a anestesia, pacientes que receberam glicocorticoides cronicamente em geral necessitam de cobertura perioperatória com corticosteroides. As recomendações relativas à identificação de pacientes em risco e sobre a dosagem apropriada eram empíricas. As novas recomendações são baseadas na dosagem pré-operatória de glicocorticoides, na duração da terapia e no tipo da operação. Para trauma cirúrgico mínimo, recomenda-se um equivalente de 25 mg de hidrocortisona no dia da operação; para trauma cirúrgico moderado, 50 a 75 mg de hidrocortisona por 1 a 2 dias; e para trauma cirúrgico maior, 100 a 150 mg/dia por 2 a 3 dias.

Alimentação Anterior à Operação

A aspiração pulmonar de conteúdo gástrico durante a anestesia é uma complicação incomum, porém grave. Para prevenir a aspiração, foram desenvolvidas orientações quanto ao jejum pré-operatório. Tradicionalmente, as orientações de jejum absoluto após a meia-noite proíbem qualquer ingestão de líquidos e sólidos. Entretanto, a aplicação das mesmas orientações para líquidos (tempo de esvaziamento gástrico: 1 a 2 horas) e sólidos (tempo de esvaziamento gástrico: 6 horas) tem sido questionada. A ASA adotou, em 1998, as recomendações que orientam um período mínimo de jejum de 2 horas após a ingestão de líquidos e 6 horas para sólidos e líquidos não translúcidos, como leite e suco de laranja. *Líquidos translúcidos* são aqueles através dos quais podemos enxergar e que não contêm sólidos ou partículas. O uso rotineiro de pró-cinéticos gastrointestinais, bloqueadores da secreção ácida, antiácidos e antieméticos não é recomendado. Entretanto, muitos pacientes apresentam condições clínicas que causam esvaziamento gástrico retardado. Nesses pacientes, o uso de agentes que otimizam o esvaziamento e neutralizam o ácido gástrico pode ser justificado. Além disso, devem ser instituídas as precauções para diminuir o risco de aspiração durante a anestesia em pacientes submetidos a procedimentos de emergência.

A incidência de aspiração durante a anestesia, relatada em vários estudos, tem variado de 1,4 a 11 por 10.000 procedimentos anestésicos. Observa-se uma alta incidência em operações de emergência e em pacientes com doença subjacente que cause diminuição do esvaziamento gástrico. É interessante notar que alguns relatos sugerem ser a aspiração no mínimo tão comum durante o despertar da anestesia como durante a fase de indução. Dos pacientes que apresentam suspeita de aspiração, menos da metade exibe evidência de lesão pulmonar. Em um estudo, aproximadamente um terço dos pacientes com aspiração suspeita durante a anestesia necessitou de intubação pós-operatória e ventilação mecânica. Muitos desses pacientes são extubados dentro de 6 horas após a operação. Cerca de 10% dos pacientes requerem intubação e ventilação por 24 horas ou mais. Aproximadamente metade desses pacientes que requerem ventilação por 24 horas após a aspiração de conteúdo gástrico evolui para óbito por complicações pulmonares.

Avaliação do Estado Clínico

A ASA desenvolveu uma escala graduada e descritiva como um método de categorizar as comorbidades pré-operatórias. A classificação é independente do procedimento cirúrgico e funciona como um método de comunicação padronizado entre os anestesiologistas e outros profissionais de saúde sobre a condição clínica do paciente. Os pacientes são categorizados conforme se segue:

ASA I – Ausência de distúrbio orgânico, fisiológico, bioquímico ou psiquiátrico.

ASA II – Paciente com doença sistêmica leve que não resulta em limitação funcional. Exemplos: hipertensão bem controlada, diabetes melito não complicado.

ASA III – Paciente com doença sistêmica grave que resulta em debilidade funcional. Exemplos: diabetes melito com complicações vasculares, infarto miocárdico prévio, hipertensão não controlada.

ASA IV – Paciente com doença sistêmica grave que ameaça a vida. Exemplos: insuficiência cardíaca congestiva, angina *pectoris* instável.

ASA V – Paciente moribundo sem expectativas de sobreviver com ou sem a operação. Exemplos: aneurisma aórtico roto, hemorragia intracraniana com pressão intracraniana elevada.

ASA IV – Morte cerebral declarada em um paciente que será submetido à retirada dos órgãos para transplante.

E – Uma operação de urgência é necessária. Exemplo: *ASA IE* = paciente sadio que será submetido a uma apendicectomia.

SELEÇÃO DE TÉCNICAS E DROGAS ANESTÉSICAS

A seleção das técnicas e drogas anestésicas se inicia com a avaliação anestésica pré-operatória. O reconhecimento de doenças preexistentes importantes e o uso crônico de medicações podem sugerir que certas abordagens são preferíveis a outras. Então, as necessidades do procedimento cirúrgico e do cirurgião são consideradas. Qual é o sítio da operação? Como o pacientes será posicionado? Qual é a duração esperada da operação? É esperado que o paciente retorne para casa após um procedimento ambulatorial ou a admissão hospitalar é necessária? Finalmente, nesta época de redução de custos, são os custos das novas drogas justificados pelo benefício clínico provável? A evidência de um aumento crescente na segurança da anestesia é o fato de que múltiplas opções frequentemente podem ser usadas com segurança e eficácia para o mesmo procedimento e para o mesmo paciente.

Após completar a avaliação pré-anestésica, o anestesiologista discute as várias opções relativas ao cuidado anestésico com o paciente. Juntos, às vezes com a opinião do cirurgião, o anestesiologista e o paciente escolhem a técnica anestésica mais adequada (Quadro 18-8). A evolução contínua das drogas anestésicas, a melhora na acurácia e na aplicabilidade de dispositivos de monitoração, e a melhora paralela no manejo de doenças crônicas têm resultado na habilidade de ajustar a estratégia anestésica de forma individual e personalizada.

Risco da Anestesia

Os pacientes frequentemente desejam informação em relação ao risco de morte ou complicações importantes associadas à anestesia. Entretanto, como a morte perioperatória e as complicações importantes têm-se tornado menos frequentes, o risco da anestesia é difícil de quantificar. O risco de parada cardíaca atribuível à anestesia parece ser menor que 1 em 10.000 casos.[36,37] Schwilk e colaboradores[38] prospectivamente estudaram os fatores de risco como preditores de eventos adversos perioperatórios em 26.907 pacientes submetidos a operação não cardíaca. Catorze variáveis provaram ser fatores de risco independentes, incluindo sexo, idade, estado físico ASA, condição clínica, estado

Quadro 18-8 Seleção de Técnicas Específicas

Fatores na Seleção

- Conhecimento e habilidade do anestesiologista
- Necessidades da operação
- Preferências do paciente
- Preferências do cirurgião

Tipos Específicos de Técnicas

Assistência Anestésica Monitorizada (AAM)

- Paciente ou procedimento requer mais do que sedação moderada. Paciente com doença grave requer monitorização intensa ou suporte hemodinâmico ou respiratório

Anestesia Regional

- Procedimentos em sítios apropriados, por exemplo, extremidades, abdome inferior (pode ser combinado à anestesia geral em outros sítios)

Anestesia Geral

- Muitos procedimentos torácicos ou do abdome superior

nutricional, doença coronária, doença respiratória, classificação de Mallampati, equilíbrio eletrolítico e ácido-base, estado metabólico, grau de urgência, sítio da operação, duração da operação e técnica anestésica (menor risco com anestesia regional do que com geral). Utilizando um sistema de pontos, os pacientes podem ser separados em grupos de alto e baixo risco.

O risco associado à anestesia ambulatorial é particularmente importante, visto que vários procedimentos cirúrgicos agora são realizados sem internação hospitalar. Para avaliar este risco, 38.598 pacientes submetidos a 45.090 procedimentos cirúrgicos ambulatoriais foram contactados entre 72 horas e 30 dias após à operação (99,94% e 95,9% dos pacientes, respectivamente). Nenhum paciente morreu devido a complicação clínica dentro de 1 semana após a operação.[39] A taxa total de mortalidade foi de 1:11.273 (quatro mortes), e a taxa total de complicação foi de 1:1.366.

Seleção de Técnicas Específicas

O primeiro passo na seleção de uma técnica anestésica específica para um paciente em particular (Quadro 18-8) é considerar se o procedimento pode ser realizado apropriadamente utilizando suporte anestésico monitorizado, anestesia local (incluindo bloqueio de membros superiores ou inferiores, bloqueios subaracnóideo e epidural) ou anestesia geral. A assistência anestésica monitorizada suplementa a anestesia local realizada pelos cirurgiões. O acompanhamento por anestesiologistas geralmente é solicitado porque o paciente ou o procedimento requer doses maiores de sedativos ou opioides, ou porque o paciente, portador de doença aguda ou crônica requer monitorização cuidadosa ou suporte respiratório ou hemodinâmico. A anestesia regional (discutida em detalhes em uma seção posterior) é útil em operações de extremidades superiores e inferiores, pelve e abdome inferior. Outros procedimentos, tais como uma endarterectomia carotídea e craniotomia "com paciente acordado", também podem ser realizados com sucesso sob anestesia regional ou bloqueios locais. Os pacientes que recebem anestesia regional geralmente permanecem acordados e, se necessário, podem receber sedação intravenosa ou analgésicos suplementares. Embora a anestesia regional possa substituir a anestesia geral e intuitivamente pareça segura, seus riscos específicos devem ser considerados. Estes incluem, dentre outros, cefaleia pós-punção dural, toxicidade por anestésicos locais e lesão nervosa periférica. Além disso, uma anestesia regional insuficiente pode requerer transição rápida para sedação mais profunda ou mesmo anestesia geral.

A anestesia geral é um estado reversível de inconsciência. Embora os mecanismos dos anestésicos gerais permaneçam especulativos e controversos, os quatro componentes da anestesia geral (amnésia, analgesia, inibição de reflexos autonômicos e relaxamento da musculatura esquelética) geralmente são alcançados na anestesia moderna por uma combinação de anestésicos intravenosos e analgésicos, anestésicos inalatórios e, frequentemente, relaxantes musculares. Como as drogas que produzem estes componentes causam tanto alterações desejáveis quanto indesejáveis, os efeitos farmacológicos dos agentes devem ser combinados à fisiopatologia dos problemas clínicos dos pacientes. As maiores alterações adversas associadas às drogas anestésicas são depressão respiratória, depressão cardiovascular e perda da patência e da proteção das vias aéreas. Complicações importantes da anestesia geral incluem hipoxemia (com a possibilidade de lesão ao sistema nervoso central), hipotensão, parada cardíaca e aspiração de conteúdo gástrico ácido (podendo levar a dano pulmonar grave). A lesão dentária é mais frequente, mas não é ameaçadora à vida.

Em relação à combinação de uma técnica específica a um procedimento cirúrgico específico, outros fatores, incluindo as preferências do paciente, devem ser considerados. Por exemplo, a anestesia regional não deve ser escolhida se um paciente está extremamente ansioso ou não pode se comunicar adequadamente devido a uma barreira de idioma. A assistência anestésica monitorada pode ser inapropriada se for improvável que o paciente colabore permanecendo deitado tranquilo e imóvel durante uma operação prolongada e delicada. Qualquer procedimento planejado sob anestesia local, regional ou assistência monitorizada pode necessitar de conversão para anestesia geral se a escolha inicial provou ser insatisfatória.

MANUSEIO DE VIAS AÉREAS

O manuseio da via aérea é talvez o ponto mais crítico da anestesia. Conforme discutido anteriormente neste capítulo, a avaliação pré-operatória focaliza o reconhecimento de pacientes que podem ser difíceis de intubar ou ventilar sob máscara. A familiaridade com as várias técnicas para o estabelecimento de uma via aérea patente constitui aspecto fundamental e essencial à prática segura da Anestesiologia. Felizmente, a incidência de intubações difíceis é baixa. De todos os procedimentos anestésicos, a laringoscopia direta laboriosa ocorre em 1,5% a 8,5% das anestesias gerais e a intubação sem sucesso ocorre em 0,13% a 0,3% desses procedimentos. A máscara laríngea, o Combitube, o estilete luminoso e o laringoscópio de Bullard são desenvolvimentos recentes que facilitaram a intubação em muitos pacientes com via aérea difícil utilizando-se um laringoscópio convencional. O broncofibroscópio é uma ferramenta adicional para o manuseio da via aérea difícil.

Devido à importância de uma resposta imediata e eficaz à intubação difícil, a ASA desenvolveu diversas orientações para o manuseio da via aérea difícil (Fig. 18-3). Um fator-chave é o exame inicial da via aérea e o reconhecimento de pacientes com vias aéreas potencialmente difíceis. Se o anestesista suspeita que a ventilação sob máscara e a intubação traqueal serão complicados, recomenda-se que a ventilação espontânea seja preservada. As abordagens a estes pacientes incluem a intuba-

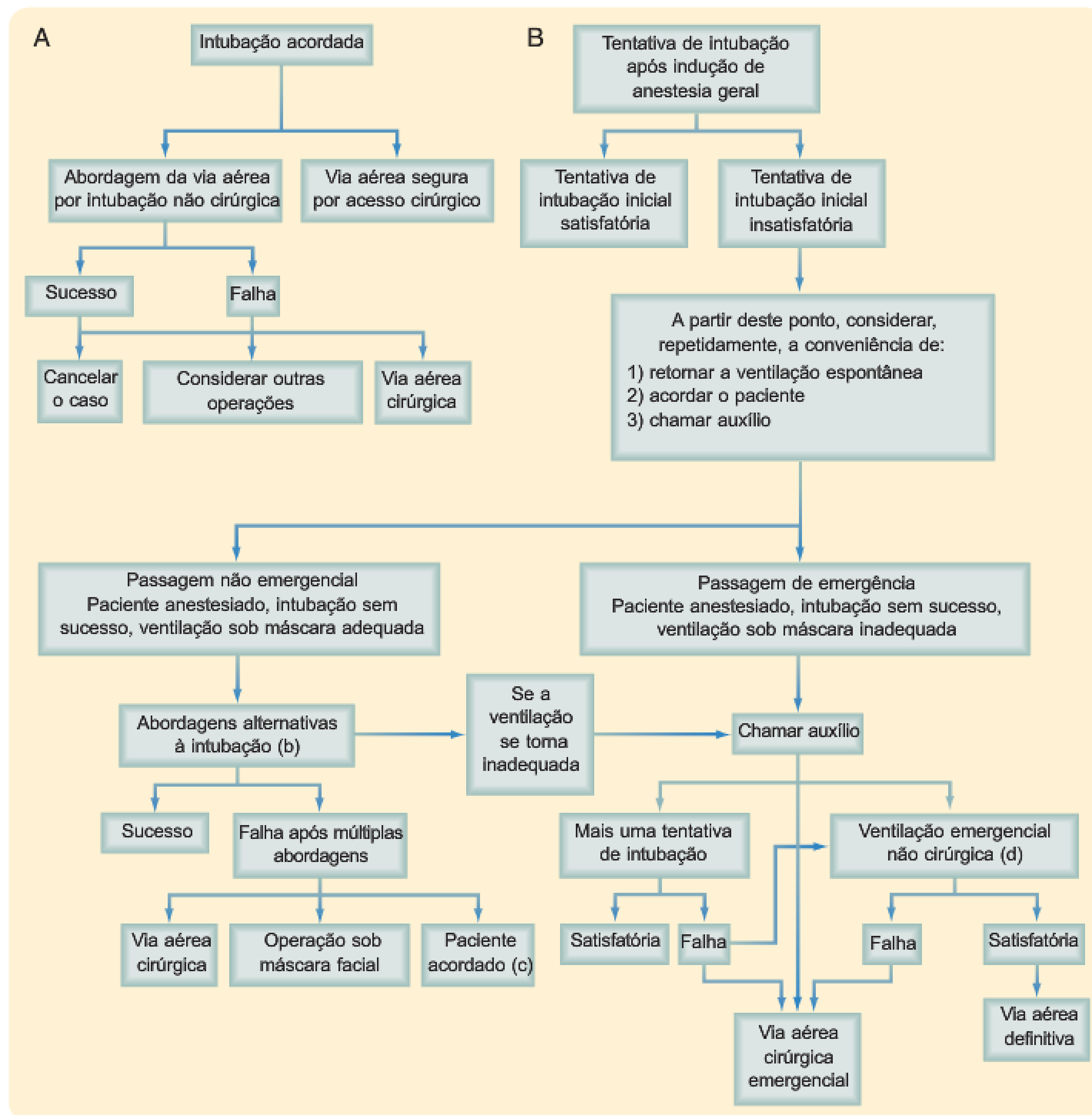


Figura 18-3 Algoritmo da American Society of Anesthesiologists para via aérea difícil. A probabilidade e o impacto clínico de problemas básicos de manejo, como dificuldade de intubação, dificuldade de ventilação sob máscara e dificuldade com a cooperação e consentimento do paciente deverão ser avaliados em todos os pacientes para os quais se contempla o tratamento de vias aéreas. O médico deverá considerar os méritos relativos e a viabilidade de escolhas básicas de manejo, incluindo o uso de técnicas de intubação consciente, preservação da ventilação espontânea e o uso de abordagens cirúrgicas para estabelecimento de uma via aérea protegida. Também deverão ser consideradas a estratégia primária e as alternativas: (a) as outras opções incluem, mas não estão limitadas a, a operação mediante anestesia com máscara, operação mediante infiltração local ou bloqueio de nervo, e as tentativas de intubação após indução de anestesia geral; (b) as abordagens alternativas incluem o uso de lâminas diferentes de laringoscópio, intubação consciente, intubação cega oral ou nasal, intubação por fibra óptica e estilete de intubação ou trocador de tubo, estilete luminoso, a intubação retrógrada e o acesso cirúrgico às vias aéreas; (c) veja intubação consciente; (d) as opções para uma via aérea não cirúrgica de emergência incluem a ventilação por jato transtraqueal, máscara laríngea e o Combitube. (De American Society of Anesthesiologists: Practice guidelines for management of the difficult airway: A report by the American Society of Anesthesiologists task force on management of the difficult airway. Anesthesiology 78:597-602, 1993.)

ção acordada ou o uso de técnicas anestésicas que preservem a ventilação espontânea. Em alguns casos pode estar indicado o estabelecimento de uma via aérea cirúrgica no paciente acordado sob anestesia local. Entretanto, alguns pacientes se apresentam com uma via aérea difícil inesperada após a anestesia e o relaxamento muscular terem sido induzidos. Essa é uma situação de emergência que deve ser resolvida rapidamente para evitar hipoxemia, lesão cerebral ou morte. Uma variedade

TABELA 18-7 Características Importantes dos Anestésicos Locais para Bloqueios de Ramos Nervosos

ANESTÉSICO LOCAL	AMINOAMIDA OU AMINOÉSTER	INÍCIO DE AÇÃO (MIN)	DURAÇÃO DA AÇÃO (MIN)	DOSE MÁXIMA* (BLOQUEIO AXILAR)
Lidocaína	Aminoamida	10-20	60-180	5 mg/kg
Mepivacaína	Aminoamida	10-20	60-180	5 mg/kg
Bupivacaína	Aminoamida	15-30	180-360	3 mg/kg
Cloroprocaína	Aminoéster	10-20	30-50	(geralmente não é utilizado)

*Dose máxima sem epinefrina; doses de lidocaína e mepivacaína podem ser aumentadas para 7-8 mg/kg quando se adiciona epinefrina. Doses menores podem ser tóxicas se infiltradas no subcutâneo, como em bloqueios intercostais; doses maiores de lidocaína e mepivacaína podem ser toleradas se administradas por injeção epidural.

de auxiliares das vias aéreas estão disponíveis para preservar a ventilação e facilitar a intubação traqueal. É claro que, nestas situações, o anestesiologista deve chamar um assistente para otimizar o cuidado ao paciente e considerar o restabelecimento de ventilação espontânea.

ANESTESIA REGIONAL

A anestesia regional é uma opção anestésica atrativa para muitos tipos de procedimentos cirúrgicos e pode fornecer excelente controle pós-operatório da dor. Entretanto, como qualquer outra técnica anestésica, seus riscos e benefícios devem ser avaliados individualmente. Diversas técnicas regionais podem ser utilizadas, incluindo os bloqueios de nervo periférico, espinhal e peridural. Cada técnica apresenta benefícios e riscos específicos, o que depende em parte da escolha do agente anestésico local.

Drogas Anestésicas Locais

Os anestésicos locais têm parte importante na anestesia intraoperatória desde que foram descritos. As duas classes de anestésicos locais comumente utilizadas são os aminoésteres e os aminoamidos (frequentemente descritos como *ésteres* e *amidos*), sendo seu mecanismo de ação o bloqueio nos canais de sódio dose-dependente nas fibras nervosas. Os anestésicos locais diferem em relação às suas características físico-químicas: as mais importantes são pK_a, ligação a proteínas e grau de hidrofobicidade. O pK_a é o pH no qual metade da droga está na forma básica não ionizada e metade existe na forma catiônica. Em geral, os agentes com um pK_a baixo possuem início mais rápido do que agentes com pK_a alto, embora alguns, como a cloroprocaína, possam ser administrados em concentrações muito mais altas, portanto, compensando os efeitos de um pK_a alto. Como todos os agentes anestésicos locais comumente utilizados possuem pK_a relativamente altos, eles são pouco eficazes em meios acidóticos (inflamados), nos quais os anestésicos locais estão, primariamente, na forma ionizada que não penetra nas fibras nervosas. Em geral, a maior hidrofobicidade está associada à maior potência, e uma ligação proteica aumentada se correlaciona com longa duração da ação. A velocidade do início, duração da ação e as doses típicas dos agentes utilizados em geral para anestesia regional ou local estão sumarizadas na Tabela 18-7.

Em seu uso clínico, a prioridade é prevenir a toxicidade dos anestésicos locais. Quando utilizado para anestesia regional, a toxicidade depende do sítio de injeção e da velocidade da absorção. A injeção intravascular inadvertida irá produzir toxicidade com doses muito menores. Os sintomas principais da toxicidade dos anestésicos locais envolvem o sistema nervoso central e o sistema cardiovascular. Os sinais precoces de uma dose excessiva ou injeção intravascular inadvertida são insensibilidade ou disestesias da língua ou dos lábios, gosto metálico, dor de cabeça com pontos luminosos, zumbido ou distúrbios visuais. Os sinais de toxicidade podem progredir para fala empastada, desorientação e crises convulsivas. Doses maiores de anestésicos locais podem levar ao colapso cardiovascular.

A melhor defesa contra efeitos da toxicidade é a aspiração para detectar a punção vascular inadvertida antes de injetar altas doses de anestésicos locais e o conhecimento da dose máxima segura da droga a ser injetada. Adição de epinefrina, que diminui a absorção, também diminui a possibilidade de uma resposta tóxica secundária à rápida absorção. Os tratamentos primários da toxicidade dos anestésicos locais são oxigênio e suporte ventilatório. Se uma crise convulsiva não termina espontaneamente, um benzodiazepínico (p. ex., midazolam) ou tiopental devem ser administrados. O suporte cardiovascular pode ser necessário.

A toxicidade cardiovascular da bupivacaína pode ser particularmente difícil de tratar. Uma abordagem para tentar reduzi-la (uma mistura racêmica dos isômeros *levo* e *dextro*) é produzir uma solução contendo apenas o *levo*isômero. Em voluntários saudáveis do sexo masculino, uma infusão intravenosa lenta de levobupivacaína reduz menos o índice sistólico médio, o índice de aceleração e a fração de ejeção do que a bupivacaína racêmica. A ropivacaína, um novo anestésico local amido, foi comparada à bupivacaína e à lidocaína em voluntários que receberam uma infusão intravenosa lenta, até que ocorressem sintomas de comprometimento do sistema nervoso central. Para quantificar os efeitos sistólicos, diastólicos e eletrofisiológicos foram usados ecocardiograma e monitoração eletrocardiográfica contínua. A bupivacaína aumentou a amplitude do complexo QRS durante o ritmo sinusal, comparada aos outros dois tratamentos, e reduziu tanto a função sistólica quanto a diastólica, enquanto a ropivacaína reduziu apenas a função sistólica.

Uma área de interesse científico recente tem sido o uso de agentes α_2-adrenérgicos para potencializar ou substituir os anestésicos locais. A reprodução de anestesia regional foi primeiro produzida com a cocaína (também um anestésico local) para bloqueio subaracnoide no fim do século XIX, embora a especificidade dos receptores envolvidos só fosse estabelecida muito tempo depois. A clonidina, uma droga α_2-adrenérgica, foi utilizada, pela primeira vez, em 1984, após extensa caracterização em animais. A despeito dos efeitos colaterais, tais como hipotensão, bradicardia e sedação, as experiências em milhares de pacientes demonstraram considerável segurança quando utilizada isoladamente ou com anestésicos locais ou opioides para analgesia e anestesias peridurais, bloqueios subaracnoides ou bloqueios de nervo periférico. Em geral, a clonidina prolonga ou intensifica os efeitos dos anestésicos locais ou opioides e produz alívio da dor quando utilizada isoladamente.

Anestesia Espinal, Subaracnoidea ou Raquianestesia

A anestesia espinal ou bloqueio subaracnoide apresenta várias aplicações para operações urológicas, do abdome inferior, perineal e das extremidades inferiores. A anestesia espinal é obtida pela injeção de anestésicos locais, com ou sem opioides, no interior do espaço subaracnoide. Um bloqueio subaracnoide bem-sucedido fornece bloqueios sensitivo e motor excelentes logo abaixo do nível do bloqueio. O bloqueio geralmente apresenta um início rápido ou previsível. Vários fatores determinam nível, velocidade do início e duração dos bloqueios espinais.

1. Agente anestésico local: Os anestésicos locais apresentam potência, duração de ação e velocidade do início da ação variáveis após administração subaracnoide. As doses típicas e a duração de ação são mostrados na Tabela 18-8. Essas propriedades são determinadas pela solubilidade lipídica, ligação a proteínas e o pK_a de cada agente.
2. Volume e dose de anestésico local: O aumento da dose geralmente irá aumentar a extensão da dispersão cefálica e a duração do bloqueio subaracnoide. Dezoito voluntários receberam de uma das três doses (4, 8 ou 12 mg) de bupivacaína e uma destas três doses de ropivacaína para analgesia subaracnoide. A ropivacaína é 50% menos potente, e, em doses equipotentes, possui um perfil similar, mas com alta incidência de efeitos colaterais (tal como 28% de incidência de dor durante a injeção). A injeção rápida de soluções de anestésicos locais ocasiona fluxo turbulento e dispersão imprevisível dentro do espaço liquórico.
3. A posição do paciente e baricidade do anestésico local: As soluções de anestésicos locais podem ser preparadas como soluções hipobáricas, isobáricas e hiperbáricas. O líquido cefaloespinhal possui baixa gravidade específica (*i.e.*, apenas pouco maior que a da água). As soluções de anestésicos locais preparadas em água possuem gravidade específica discretamente menor que o líquido cerebroespinhal e irão ascender no seu meio. As soluções de anestésicos locais puros são isobáricas e os anestésicos locais misturados à dextrose a 5% são hiperbáricos em relação ao líquido cerebroespinhal. A baricidade das soluções de anestésicos locais e a posição do paciente no momento da injeção e até que o anestésico local se ligue firmemente ao tecido do sistema nervoso central irão determinar o nível do bloqueio. Por exemplo, a administração de bupivacaína hiperbárica no nível lombar baixo a um paciente na posição sentada irá resultar em um bloqueio lombossacro intenso. Quanto maior o tempo que o paciente permanece na posição sentada, menor é a dispersão cefálica do bloqueio.
4. Vasoconstritores: A adição de epinefrina, particularmente a anestésicos locais de curta ação, irá aumentar sua duração.
5. Adição de opioides: A adição de pequenas doses de fentanil (p. ex., 20 μg) ou morfina (p. ex., 0,25 mg) irá prolongar a duração da analgesia e aumentará a tolerância à dor.
6. Fatores anatômicos e fisiológicos: Um nível de bloqueio espinal maior que o esperado pode resultar de fatores anatômicos, como obesidade, gravidez e aumento da pressão intra-abdominal, operação espinhal prévia e curvatura anormal da medula, que diminuem o volume relativo do espaço subaracnoide. Pacientes idosos tendem a ser mais sensíveis à injeção intratecal de anestésicos locais.

A anestesia espinal ou raquianestesia consiste em alternativa à manipulação da via aérea e evita as complicações da intubação traqueal, bem como os efeitos colaterais dos anestésicos gerais: náusea, vômitos, despertar prolongado ou sonolência pós-operatória. Também propicia vantagens para diversos tipos de operação, incluindo procedimentos urológicos endoscópicos, particularmente a ressecção transuretral da próstata, na qual um paciente acordado e consciente é indicador valioso para avaliação da hiponatremia ou perfuração da bexiga. Os pacientes idosos, após reparo de fratura do quadril sob anestesia espinal, apresentaram menos confusão e *delirium* pós-operatórios. A administração de opioides intratecais pode fornecer uma analgesia pós-operatória de alta qualidade em pacientes submetidos a procedimentos abdominais, urológicos, ginecológicos e de extremidades inferiores.

Na maioria dos casos, a anestesia espinal é administrada em injeção única. Entretanto, o bloqueio tem duração limitada e não é adequado para procedimentos prolongados. A prática de anestesia espinal contínua utilizando cateteres epidurais de pequeno diâmetro foi abandonada há muito devido às complicações neurológicas associadas à toxicidade do anestésico local. Entretanto, a anestesia espinal contínua com cateteres epidurais de calibre relativamente maior pode fornecer as vantagens de uma ação combinada e habilidade de administrar doses adicionais em pacientes idosos selecionados. Infelizmente, esta técnica possui alta possibilidade de induzir cefaleia pós-punção dural em pacientes jovens.

Complicações do bloqueio subaracnoide incluem hipotensão (às vezes refratária), bradicardia, cefaleia pós-punção, neuropatia radicular transitória, dor lombar, retenção urinária, infecção, hematoma epidural e excessiva dispersão cefálica resultando em comprometimento cardiorrespiratório. A lesão neural franca, embora recém-descrita com técnicas contínuas utilizando cateteres de pequeno diâmetro, é muito rara. Hipotensão, ocorrendo como consequência do bloqueio simpático, em geral responde prontamente a infusão rápida de líquidos e pequenas doses de vasopressores, como efedrina. A eficácia da hiperidratação prévia como profilaxia contra hipotensão é controversa.

A cefaleia pós-punção dural ocorre em pequena proporção nos bloqueios subaracnoides. Os fatores que aumentam a incidência incluem o sexo feminino, idade jovem e agulhas mais

Tabela 18-8 Anestésicos Locais Utilizados para Bloqueios Subaracnóideos

DROGA	CONCENTRAÇÃO HABITUAL (%)	VOLUME HABITUAL (mL)	DOSE TOTAL (mg)	BARICIDADE	CONCENTRAÇÃO DE GLICOSE (%)	DURAÇÃO HABITUAL (MIN)
Lidocaína	1,5, 5,0	1-2	30-100	Hiperbárica	7,5	30-60
Tetracaína	0,25-1,0	1-4	5-20	Hiperbárica	5,0	75-200
	0,25	2-6	5-20	Hipobárica	0	75-200
	1,0	1-2	5-20	Isobárica	0	75-200
Bupivacaína	0,5	2-4	10-20	Isobárica	0	75-200
	0,75	1-3	7,5-22,5	Hiperbárica	8,25	75-200

De Berde CB, Strichartz GR: Local anesthetics. In Miller RD (ed): Anesthesia, 5th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000, pp. 491-522.

calibrosas. A analgesia epidural parece evitar esta complicação, mas, se a dura-máter é puncionada inadvertidamente, causa a uma lesão dural maior. Comparada à anestesia epidural, a raquianestesia possui um início mais rápido, de resultado mais previsível e é menos frequentemente associada à dor lombar. A neuropatia radicular transitória, uma condição dolorosa mas geralmente autolimitada, surgiu recentemente associada ao aumento no uso da lidocaína para bloqueio subaracnoide.

Quando a parada cardíaca resulta de dispersão rostral de um bloqueio subaracnoide ou hipotensão refratária, a ressuscitação cardiopulmonar é notoriamente difícil. Pacientes que apresentam parada cardíaca durante um bloqueio subaracnoide apresentam pouca chance de sobrevida, possivelmente devido à simpatectomia que dificulta a adequada perfusão coronariana. Doses relativamente maiores de epinefrina podem ser necessárias para alcançar adequada perfusão durante a ressuscitação cardiopulmonar nesses casos. Contraindicações absolutas à anestesia espinal incluem sepse, bacteremia, infecção no sítio de punção, hipovolemia grave, coagulopatia, anticoagulação terapêutica, aumento da pressão intracraniana e recusa do paciente.

Anestesia Epidural

O bloqueio epidural, outra forma de bloqueio regional neuroaxial, tem aplicação em grande variedade de procedimentos abdominais, torácicos e da extremidade inferior. Consiste na injeção de anestésicos locais, com ou sem opiáceos, no interior do espaço epidural torácico ou lombar. Geralmente, um cateter é inserido após o espaço epidural ser localizado com uma agulha. A presença do cateter traz diversas vantagens. A primeira, o anestésico local pode ser adicionado de forma controlada e, então, o tempo de início do bloqueio pode ser mais bem controlado. Na segunda, doses posteriores repetidas de anestésico podem ser administradas e a anestesia pode ser mantida durante procedimentos longos. Terceira, os anestésicos locais ou opiáceos podem ser administrados por vários dias, garantindo a analgesia pós-operatória.

A anestesia epidural possui vantagens específicas para operação torácica, operação vascular periférica e operação gastrointestinal. Tem sido demonstrado que a anestesia epidural também diminui a perda sanguínea e a trombose venosa profunda durante a artroplastia total do quadril. A analgesia epidural pós-operatória para operação torácica proporciona controle da dor, menos sedação e melhora da função pulmonar, quando comparada a opiáceos parenterais.

Christopherson e colaboradores[40] randomizaram 100 pacientes submetidos à operação de reconstrução vascular eletiva sob anestesia epidural, seguida de analgesia epidural pós-operatória; ou anestesia geral, seguida por analgesia venosa controlada pelo paciente. A anestesia epidural foi associada à menor taxa de reoperação por insuficiência vascular (2 *versus* 11 no grupo da anestesia geral). As outras taxas de morbidade ou mortalidade foram similares. Entretanto, a escolha da anestesia não influencia, aparentemente, na morbidade global em pacientes submetidos à operação vascular periférica.

O uso de baixas concentrações de anestésicos locais em conjunção com opiáceos epidurais tem sido associado à deambulação precoce e à menor incidência de íleo paralítico após operação abdominal. A anestesia epidural torácica, ao contrário da lombar, parece estar associada à recuperação mais rápida da função gastrointestinal após operação abdominal de grande porte. Entretanto, como a lidocaína venosa intraoperatória resulta em retorno mais rápido da função intestinal (peristalse e eliminação de flatos), a lidocaína sistêmica circulante pode contribuir com, no mínimo, alguns dos efeitos da anestesia epidural na função intestinal pós-operatória. Permanece a controvérsia se a analgesia epidural ou subaracnoide é capaz de reduzir a necessidade subsequente de analgésicos após o término do bloqueio (analgesia preventiva ou preemptiva).

As complicações e contraindicações da anestesia epidural são similares àquelas para raquianestesia. Entretanto, uma precaução é indicada em relação à associação com anticoagulação. Devido ao risco de hematoma espinal, o posicionamento e a remoção de cateteres epidurais em pacientes recebendo anticoagulação oral e parenteral devem ser realizados sob orientação de um anestesiologista. O recente advento da heparina de baixo peso molecular (HBPM) para profilaxia de trombose venosa profunda tem resultado em aumento da incidência de hematomas epidurais associados à remoção ou posicionamento de cateteres epidurais. Embora a HBPM seja eficaz como profilaxia de tromboembolismo venoso, os hematomas epidurais têm ocorrido em associação ao uso perioperatório de HBPM em pacientes sob anestesia neuroaxial. O momento de posicionamento ou remoção do cateter, no caso de uso de HBPM, é crítico para evitar esta complicação rara, mas catastrófica. Um alto índice de suspeição de hematoma epidural deve ser levantado em pacientes submetidos a bloqueio do neuroeixo que receberam ou irão receber HBPM. Todas as pessoas envolvidas no cuidado de pacientes recebendo analgesia epidural contínua devem estar atentas aos sinais de hematoma epidural, incluindo dor lombar, disfunções sensitiva e motora das extremidades inferiores e anormalidades intestinais ou urinárias. Para reduzir o risco, o posicionamento da agulha não deve ocorrer antes de 10 a 12 horas após a última dose, e as doses subsequentes devem ser postergadas por, no mínimo, 2 horas. Os cateteres epidurais devem ser retirados, pelo menos, 10 a 12 horas após a última dose de HBPM.

Outra complicação rara, o abscesso epidural, deve ser considerada em pacientes que desenvolveram dor lombar após injeção epidural; a ressonância nuclear magnética é uma ferramenta diagnóstica eficaz em tais pacientes.

Bloqueio de Nervo Periférico

O bloqueio dos plexos braquial, lombar e nervos periféricos específicos é um método eficaz de prover anestesia para muitos procedimentos cirúrgicos envolvendo as extremidades superiores e inferiores. A vantagem dos bloqueios periféricos é o menor estresse fisiológico, comparados à anestesia espinal ou epidural, evitam a manipulação da via aérea e as complicações potenciais associadas à intubação traqueal, e evitam também os efeitos adversos potenciais associados à anestesia geral. Entretanto, o bloqueio satisfatório de nervo periférico requer um paciente cooperativo, um anestesiologista experiente nas diversas técnicas e um cirurgião que esteja acostumado a operar pacientes conscientes. O sucesso depende da conjunção entre o tipo de bloqueio, do tipo de operação e experiência do praticante. Todos os pacientes submetidos a bloqueios de nervo periférico devem receber avaliação pré-operatória completa, assumindo-se que a anestesia geral pode ser utilizada se o bloqueio for insuficiente.

O aperfeiçoamento do material e da metodologia dos bloqueios de nervos periféricos, bem como a disponibilidade de uma grande variedade de anestésicos locais, tem melhorado a eficácia e a segurança desses bloqueios. Além de proporcionar anestesia cirúrgica, tais técnicas, acompanhadas de eventual posicionamento dos cateteres para bloqueio prolongado, proporcionam excelente analgesia em muitos tipos de operação de membros superiores. Uma aplicação adicional desses cateteres é a melhora do fluxo sanguíneo e a perfusão após o reimplante de membros amputados e em pacientes com doença vascular periférica. Cada bloqueio tem seus riscos e benefícios associados. Entretanto, as complicações dos bloqueios de nervo periférico geralmente incluem a toxicidade de anestésicos locais, a

lesão nervosa, bloqueios neuroaxiais inadvertidos e a injeção intravascular de anestésicos locais.

SEDAÇÃO CONSCIENTE

Quando os anestesiologistas participam na sedação de pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos, o procedimento é denominado *assistência anestésica monitorizada*, que engloba uma ampla escala de profundidade de sedação, abrangendo desde a sedação mínima a breves intervalos de inconsciência completa (p. ex., durante a realização de um bloqueio retrobulbar por um oftalmologista). Quando um profissional não anestesiologista administra a sedação para procedimentos cirúrgicos, este processo geralmente é denominado *sedação consciente*, embora o termo *sedação moderada* seja preferível. A sedação moderada significa que o paciente pode responder adequadamente ao estímulo tátil ou verbal, mantém a via aérea patente, não necessitando de nenhuma intervenção, possui ventilação espontânea e preserva a função cardiovascular. Há uma margem estreita entre a sedação mínima, que pode ser inadequada para a continuação da operação, e a sedação profunda, que pode resultar em comprometimento da via aérea e depressão respiratória e cardiovascular. Devido aos riscos associados à sedação moderada, o Joint Commission on Healthcare Organizations exige que o paciente seja abordado usando precauções similares àquelas que seriam utilizadas se a sedação fosse realizada por um anestesiologista. Fatores importantes incluem a necessidade de uma avaliação prévia ao procedimento, a presença contínua de um assistente treinado para monitorização que não tenha outras responsabilidades no decorrer do procedimento, disponibilidade imediata do aparelho de via aérea e ressuscitação, monitorização após o procedimento, até que os efeitos da sedação tenham se dissipado, e instruções pós-operatórias específicas por escrito. Médicos não anestesiologistas que realizam procedimentos em pacientes sob sedação consciente podem fazê-lo apenas se apresentarem treinamento adequado e experiência suficiente em procedimentos de ressuscitação.

As drogas utilizadas para a sedação moderada geralmente consistem em opioides, como fentanil ou morfina, frequentemente combinados a um ansiolítico, como midazolam. A titulação desses agentes requer uma estimativa cuidadosa do nível de dor e ansiedade do paciente e as demandas para o procedimento cirúrgico. Em geral, os agentes de indução intravenosa, como o propofol, introduzem um elemento adicional de risco e aumentam a necessidade de precaução, em razão da facilidade com que promovem sedação profunda, ou mesmo inconsciência em anestesia geral. Muitos hospitais agora apresentam políticas e orientações específicas sobre a prática da sedação moderada. Aqueles que utilizam a sedação moderada fora dos hospitais (p. ex., práticas cirúrgicas ambulatoriais) devem ter as mesmas precauções que são praticadas no meio hospitalar.

CUIDADO PÓS-ANESTÉSICO

A unidade de recuperação pós-anestésica (URPA) é uma área destinada ao cuidado de pacientes em recuperação das consequências fisiológicas e farmacológicas associadas à anestesia e à operação. A URPA deve estar localizada próxima ao bloco cirúrgico. Os monitores para avaliação da ventilação, oxigenação e circulação devem estar disponíveis para todos os pacientes em recuperação, e o grau de monitorização irá depender das suas condições no pós-operatório imediato. A ASA estabeleceu padrões para o cuidado pós-anestésico[61] orientando que:

1. Todos os pacientes submetidos à assistência anestésica monitorizada, anestesia geral ou anestesia regional deverão receber cuidado pós-anestésico monitorizado como determinado pelo anestesiologista responsável.
2. Um anestesista ciente das condições do paciente irá acompanhá-lo à URPA.
3. Após a chegada à URPA, as condições do paciente deverão ser reavaliadas e relatadas ao profissional responsável por admiti-lo à unidade.
4. As condições do paciente deverão ser avaliadas continuadamente na URPA.
5. Um médico é responsável pela liberação do paciente da URPA.

A recuperação da anestesia geralmente é um evento rotineiro e sem ocorrências especiais. Muitos pacientes permanecem na URPA por 30 a 60 minutos, até que estejam completamente reativos e possam ser removidos para uma área de recuperação de segundo estádio (para pacientes ambulatoriais que estejam retornando para casa naquele dia) ou para um leito de internação. Entretanto, vários critérios devem ser avaliados antes que o paciente possa ser liberado com segurança da URPA. Todos os pacientes devem estar acordados e orientados, com sinais vitais estáveis. Os pacientes devem estar respirando sem dificuldade, hábeis a proteger sua via aérea e apresentando saturação de oxigênio adequada. Dor, tremores, náusea e vômitos devem estar adequadamente controlados. Pacientes que receberam anestesia regional devem ser observados quanto à resolução do bloqueio. Não deve haver evidência de complicações cirúrgicas, como hemorragia pós-operatória.

Diversos tipos de complicações relatadas à anestesia são comumente encontradas na URPA e devem ser prontamente reconhecidas e tratadas a fim de prevenir lesões maiores.

Agitação Pós-operatória e *Delirium*

A dor e a ansiedade são frequentemente manifestadas como agitação pós-operatória. Entretanto, a agitação também pode sinalizar distúrbios fisiológicos importantes, como hipoxemia, hipercapnia, acidose, hipotensão, hipoglicemia, complicações cirúrgicas e reações adversas a drogas. Condições subjacentes sérias devem ser excluídas como causa de agitação antes de tratar os pacientes com analgésicos, sedativos ou contenção física.

Complicações Respiratórias

As complicações respiratórias são as mais importantes na URPA. A obstrução da via aérea é mais comum em virtude da obstrução da orofaringe pela língua ou pelas partes moles da orofaringe, como consequência dos efeitos residuais dos anestésicos gerais, analgésicos ou relaxantes musculares. Outras causas de obstrução da via aérea incluem laringoespasmo, sangue, vômito ou debris na via aérea, edema de glote, paralisia de pregas vocais e compressão externa por um hematoma, curativo ou colar cervical. Oxigênio deve ser administrado imediatamente, enquanto são tomadas medidas para aliviar a obstrução. Os sinais característicos da obstrução da via aérea são ruídos respiratórios sonoros (estridor) e movimentos paradoxais do tórax.

Muitas obstruções podem ser aliviadas pela extensão cervical e pela manobra de tração da mandíbula, com ou sem o uso de uma cânula oral ou nasofaríngea. A aspiração da via aérea também pode ser benéfica e o paciente deve ser examinado quanto à evidência de compressão extrínseca. Em casos de laringoespasmo, deve ser aplicada uma pressão positiva contínua na via aérea (CPAP), seguida pela administração de 10 a 20 mg de succinilcolina se a CPAP for ineficaz. Os pacientes podem requerer ventilação sob máscara e intubação traqueal se o laringoespasmo não for prontamente resolvido.

Em crianças, o edema de glote ou laringoespasmo pós-extubação pode resultar em obstrução da via aérea. Casos leves podem ser tratados com oxigênio umidificado. A obstrução refratária pode requerer a administração de corticosteroides sistêmicos e epinefrina racêmica por nebulização. A reintubação também pode ser necessária.

A hipoxemia é um problema surpreendentemente comum. Em um estudo, a incidência de hipoxemia leve (SpO_2 86% a 90%) e a hipoxemia grave ($SpO_2 \leq 85\%$) foi de 7% e 0,7%, respectivamente, na URPA em pacientes submetidos à operação plástica eletiva superficial; 38% e 3%, respectivamente, para pacientes submetidos à operação do abdome superior; 52% e 20%, respectivamente, para pacientes submetidos a procedimento toracoabdominal.[42] A hipoxemia pode resultar da hipoventilação, distúrbio da ventilação-perfusão ou *shunt* intrapulmonar direita-esquerda. A dificuldade de inspirar profundamente após operação torácica ou abdominal também pode resultar em hipoxemia. Clinicamente, a hipoxemia deve ser suspeitada como um problema subjacente em pacientes exibindo inquietação, taquicardia ou arritmias. Bradicardia, hipotensão e a parada cardíaca são sinais tardios. A hipoxemia na URPA pode ser secundária à atelectasia, que pode responder a estímulo verbal vigoroso para inspirar profundamente e tossir. O tratamento da hipoxemia requer a administração de oxigênio, assegurando-se adequada ventilação e tratamento das causas subjacentes.

A hipoventilação (sinônimo de hipercapnia) pode resultar de obstrução da via aérea, depressão respiratória central, causada pelos efeitos residuais dos anestésicos, hipotermia, lesão do sistema nervoso central, restrição à ventilação causada por relaxamento muscular residual, distensão abdominal e anormalidades eletrolíticas. Os sinais podem incluir sonolência prolongada, frequência respiratória lenta (ou rápida e curta), obstrução ao fluxo aéreo, respiração superficial, taquicardia e arritmias. A hipoventilação grave pode resultar em hipoxemia, embora o aumento do oxigênio inspirado vá limitar a gravidade da hipoxemia induzida pela hipoventilação. O tratamento tem base na identificação e no tratamento do problema subjacente. Em todos os casos, a ventilação deve ser uma medida de suporte até que as medidas de correção sejam instituídas. Obnubilação, depressão circulatória e acidose respiratória grave são indicações para intubação traqueal e suporte ventilatório adequado.

Náusea e Vômitos Pós-operatórios

Talvez um dos problemas mais perturbadores, tanto para os pacientes quanto para os funcionários da URPA, sejam a náusea e o vômito pós-operatórios. Os agentes utilizados para prevenir ou tratar estes problemas incluem propofol para indução da anestesia; droperidol, um agente bastante barato, que é muito eficaz em doses subsedativas; ondansetron e drogas relacionadas, que são agentes mais caros, mas um pouco mais eficazes; e a metoclopramida, que aumenta a motilidade gástrica. Nenhuma técnica provou ainda ser uniformemente eficaz e custo-eficaz. Uma complicação importante relacionada com a coadministração intravenosa de ondansetron e metoclopramida tem sido a bradiarritmia, incluindo um ritmo de escape juncional lento e bigeminismo ventricular. Mais recentemente, a FDA, dos EUA, divulgou a chamada "caixa preta" de alerta sobre o uso de droperidol quando se exige monitoraização por ECG complementar antes e após a administração da droga, por causa do suposto aumento de arritmias cardíacas graves causadas pelo prolongamento do intervalo QT. O alerta da FDA gerou controvérsias em função do perfil de segurança satisfatório do droperidol nos últimos 30 anos, e da relativa falta de evidência científica para dar suporte a essa recomendação.[43] Um estudo recente de comparação entre droperidol e soro fisiológico não mostrou efeito significativo no intervalo QT durante ou após a anestesia.[44] Apesar disso, a recomendação da FDA causou redução significativa no uso da droga para o tratamento de náusea e vômito pós-operatórios.

A abordagem para profilaxia e tratamento da náusea e vômitos pós-operatórios deve ser guiada pela compreensão dos mecanismos causadores. As áreas do tronco cerebral, como quimiorreceptores em zonas de gatilho, que controlam a náusea e os reflexos de vômito, contêm receptores de dopamina, acetilcoliona, histamina e serotonina. A ligação a todos estes receptores pode precipitar náusea e/ou vômitos. As abordagens farmacológicas eficazes para o tratamento de náusea e vômitos pós-operatórios incluem o uso de anticolinérgicos, antagonistas dos receptores da serotonina, antidopaminérgicos e anti-histamínicos (Tabela 18-9). O uso de qualquer agente em particular deve se basear na eficácia, nos efeitos colaterais em potencial e nos custos.

Hipotermia

A hipotermia tem sido extensamente estudada como uma complicação perioperatória. As consequências mais importantes relacionadas à hipotermia perioperatória incluem o risco do aumento do consumo de oxigênio no pós-operatório e a possibilidade de a hipotermia aumentar a taxa de infecções cirúrgicas. O aumento do consumo de oxigênio pode ser um problema em particular em pacientes com DCI, nos quais os tremores podem levar à isquemia miocárdica. Entretanto, o risco de hipotermia leve não foi bem definido em pacientes previamente hígidos.

Tabela 18-9 Agentes Antieméticos mais Frequentemente Utilizados

CLASSES DE DROGAS	EFEITOS COLATERAIS COMUNS
Antagonistas dos Receptores da Dopamina (DA-2)	
Fenotiazinas	
Flufenazina	
Clorpromazina	
Proclorperazina	Sedação
Butirofenonas	Dissociação
Droperidol	Efeitos extrapiramidais
Haloperidol	
Benzamida substituída	
Metoclopramida	
Anti-histamínicos (H_1)	
Difenidramina	Sedação
Prometazina	Boca seca
Anticolinérgicos	
Escopolamina	Sedação
Atropina	Boca seca
	Taquicardia
Antagonistas dos Receptores de Serotonina	
Ondansetron	Cefaleia
Dolasetron	
Corticosteroides	
Dexametasona	Intolerância à glicose
Metilprednisolona	Alteração na cicatrização
Hidrocortisona	Imunossupressão
	Efeitos renais

Complicações Circulatórias

A hipotensão na URPA geralmente é causada por hipovolemia, disfunção ventricular esquerda ou arritmias. Outras causas incluem anafilaxia, reações transfusionais, tamponamento cardíaco, embolia pulmonar, reações adversas a drogas, insuficiência adrenal e hipoxemia. O tratamento envolve suporte circulatório com fluidos, agentes inotrópicos, posição de Trendelenburg e oxigênio, até que a causa subjacente seja diagnosticada e tratada.

A hipertensão é o achado mais frequente na URPA. As causas mais comuns incluem dor, ansiedade e hipertensão essencial tratada de forma inadequada. A hipoxemia e a hipercapnia devem ser sempre excluídas. Outras causas menos comuns incluem hipoglicemia, reações à droga, doenças como hipertireoidismo, feocromocitoma ou hipertermia maligna e distensão da bexiga. O objetivo fundamental do controle da hipertensão pós-operatória é identificar e corrigir a causa subjacente.

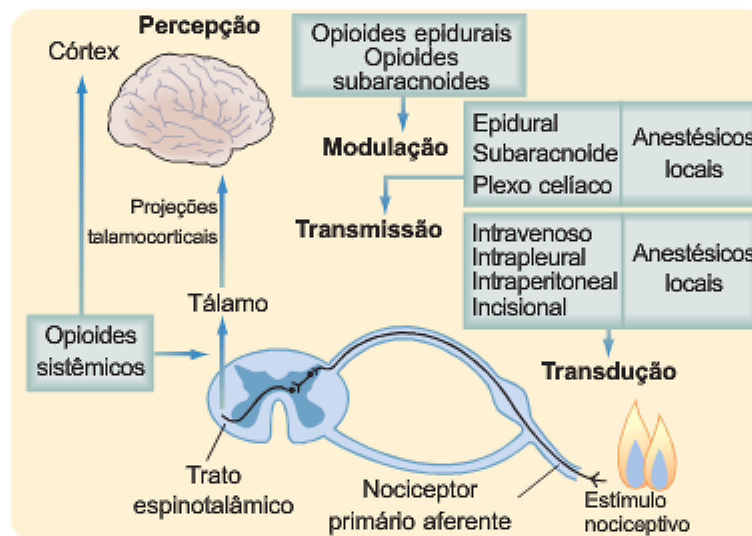


Figura 18-4 **Diagrama esquemático delineando a via nociceptiva para transmissão de estímulos dolorosos. As intervenções que previnem a transmissão nociceptiva são mostradas nos pontos da via considerados como os sítios de ação.** (De Ferrante FM, VadeBoncouer TR: Postoperative Pain Management. New York, Churchill Livingstone, 1993.)

TRATAMENTO DA DOR AGUDA

A dor, um dos sintomas mais comuns referidos por pacientes cirúrgicos, tem sido, historicamente, mal avaliada e frequentemente tratada de forma inadequada. Recentemente surgiram importantes evoluções a esse respeito, notadamente o aumento da ênfase no estudo do tratamento da dor nos currículos das escolas médicas, no desenvolvimento de protocolos institucionais e procedimentos, desenvolvimento da subespecialidade da medicina da dor, criação de organizações focalizadas no assunto e aumento de interesse governamental e dos seguros de saúde. Estas mudanças irão continuar no futuro e os profissionais médicos devem continuar aumentando seu conhecimento sobre o controle da dor e seu compromisso de proporcionar uma analgesia eficaz como um componente-chave da relação médico-paciente. Pesquisas demonstraram ser necessário um aperfeiçoamento contínuo para alcançar significativa redução da alta incidência de dor aguda pós-operatória.

A dor aguda ocorre com frequência no cenário cirúrgico e do trauma. A experiência da dor pode ser parte do complexo de sintomas que leva o paciente a buscar atendimento médico, ou pode resultar da lesão tecidual ocasionada pela operação ou trauma. A dor *aguda* se refere àquela de duração curta e que se deve resolver com reparo dos tecidos lesados ou com a retirada do estímulo nociceptivo. A dor aguda geralmente desaparece dentro de minutos, horas ou dias. A *dor crônica*, que pode persistir por anos, é definida como uma dor que persiste por pelo menos 1 mês além do curso esperado de uma doença aguda ou além de um tempo razoável no qual a lesão deveria estar curada. A resposta aguda ao trauma associada à dor aguda tem um papel útil, embora seu subtratamento possa resultar em alterações fisiopatológicas deletérias. Ao contrário, a dor crônica não tem função útil e é, agora, reconhecida não somente como uma parte de certos processos patológicos, como o câncer, mas frequentemente como uma doença por si só.

Mecanismos de Dor Aguda

A *dor* é definida pela International Associations for the Study of Pain (IASP) como "uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano tecidual real ou potencial ou percebida em termos de tais danos". Esta definição enfatiza não apenas a experiência sensorial, mas também um componente afetivo da dor. A lesão tecidual que leva à queixa de dor resulta em um processo chamado *nocicepção*, que possui quatro passos: transdução, transmissão, modulação e percepção (Fig. 18-4). Com a transdução, o estímulo nocivo é convertido em um sinal elétrico nas terminações nervosas livres, que também são conhecidas como nociceptores. Os nociceptores estão amplamente distribuídos por todo o corpo, tanto em tecidos viscerais como em tecidos somáticos.

Com a transmissão, o sinal elétrico é enviado em vias nervosas, em direção ao sistema nervoso central. As vias nervosas incluem aferentes primários sensoriais (primariamente fibras Aδ e C) que se projetam para a medula vertebral, vias ascendentes da medula ao tronco cerebral e tálamo (incluindo o trato espinotalâmico) e as vias talamocorticais. A modulação, processo que amplifica ou suprime o sinal doloroso, ocorre, primariamente, no corno dorsal da medula vertebral, em particular na substância gelatinosa. A percepção, passo final no processo nociceptivo, ocorre quando o sinal da dor alcança o córtex cerebral. Os meiros três passos na nocicepção são importantes para os aspectos sensoriais e discriminativos da dor. O quarto passo, a percepção, integra as experiências emocional e subjetiva.

Métodos de Analgesia

Múltiplos agentes, vias de administração e modalidades estão disponíveis para o tratamento eficaz da dor aguda. Os agentes analgésicos incluem opioides, drogas anti-inflamatórias não esteroidais (DAINEs), acetaminofen e anestésicos locais. Agentes menos tradicionais que podem ser utilizados mais frequentemente no futuro incluem clonidina, dexmedetomidina, dextrometorfano e gabapentina. As vias de administração incluem as vias oral, parenteral, epidural e intratecal. A via oral é a preferida para administração de analgésicos. Pacientes que referem dor aguda leve a moderada e que podem receber agentes pela via oral podem obter analgesia eficaz. A administração parenteral é preferível em pacientes com dor moderada a grave, pacientes que necessitam de controle rápido da dor e os que não podem receber agentes através do trato gastrointestinal. A via intravenosa é preferível às injeções subcutâneas e intramusculares quando a via parenteral está indicada. As injeções intramusculares são dolorosas, resultam em absorção errática e levam a níveis sanguíneos variáveis do agente administrado.

Opioides

Os opioides são analgésicos potentes eficazes, mas frequentemente subutilizados. Através da ligação a receptores no sistema nervoso central, os opioides modulam o processo nociceptivo. Os receptores opioides mais bem caracterizados são: μ1, μ2, δ, κ, ε e σ. Os receptores μ1 estão envolvidos na analgesia supraespinal, enquanto os receptores δ e κ, na analgesia espinal. Os opioides podem ser utilizados através de múltiplas vias de administração, incluindo oral, parenteral, neuroaxial, retal e transdérmica.

Os opioides possuem graus variáveis de potência, sendo os mais fortes ideais para dor moderada a grave e para a dor que é constante em frequência, agentes fracos são adequados para dor leve a moderada e intermitente. A morfina, protótipo do opioide forte, pode ser utilizada através de uma variedade de vias e técnicas. Outros opioides fortes incluem hidromorfona, fentanil e meperidina. A morfina é metabolizada a glicuronídeo-3-morfina e glucuronídeo-6-morfina, podendo se acumular em pacientes com insuficiência renal. Para dor moderada a grave em pacientes com disfunção renal, fentanil e hidromorfona são agentes mais adequados. Há tempos a meperidina tem sido, frequentemente, o opioide de escolha; entretanto, seu uso tem diminuído, uma vez que é metabolizada à normeperidina, um metabólito tóxico que pode acumular e causar crises convulsivas, particularmente em idosos, pacientes desidratados e com disfunção renal. O fentanil está disponível em preparação transdérmica, mas esta via não é recomendada para o tratamento da dor aguda.

Agentes opioides fracos, como hidrocodona e codeína, em geral são combinados com aspirina ou acetaminofeno. O tramadol é um analgésico não opioide, mas possui alguns efeitos semelhantes. É um agente de ação central administrado também por via oral, para dor leve a moderada. Os efeitos colaterais relacionados com os opioides incluem náusea, prurido, sedação, confusão mental, diminuição da motilidade gástrica, retenção urinária e depressão respiratória. A seleção do agente apropriado, a monitorização e o tratamento podem prevenir ou amenizar esses efeitos.

Um impedimento importante ao uso eficaz de agentes opioides por pacientes, médicos e outros profissionais de saúde é o medo da dependência, que acaba por se traduzir em subdosagem, intervalo entre as doses excessivamente amplo, uso de opioides inadequados para dor forte a moderada e subavaliação da dor. Em caso de dor aguda pós-operatória, o uso de opioides não foi considerado como fator de risco desencadeador de adição. Os principais aspectos a serem compreendidos incluem *tolerância*, *adição* (dependência psicológica) e *dependência física*. A tolerância ocorre quando uma dose de opioide previamente eficaz falha em proporcionar analgesia adequada. A tolerância é um efeito fisiológico normal e não deve ser confundida com adição. A tolerância não se desenvolve apenas para efeitos analgésicos dos opioides, mas também para efeitos adversos. O tempo de uso do opioide também contribui para o desenvolvimento de tolerância. Em pacientes tolerantes, uma dose maior é necessária para atingir analgesia antes eficaz. A adição ou dependência psicológica é um transtorno compulsivo manifestado pela preocupação com obtenção e uso inadequado da substância, o uso continuado a despeito da lesão, diminuição da qualidade de vida e negação. A dependência psicológica não deve ser confundida com a dependência física, que é um processo fisiológico normal. A dependência física se manifesta pela ocorrência de uma síndrome de abstinência quando a droga é subitamente suspensa ou quando é administrado um antagonista. A duração do tratamento com opioide é um fator contribuinte no desenvolvimento da dependência física. O uso de opioides a curto prazo, no período pós-operatório, raramente resulta em dependência física. A retirada lenta e gradual dos opioides geralmente previne os sintomas de abstinência.

Drogas Anti-inflamatórias Não Esteroidais

As drogas anti-inflamatórias não esteroidais (AINES) são componentes importantes da analgesia perioperatória que, quando utilizados como uma parte do regime analgésico, reduzem a dor e podem diminuir o consumo de opioides. Seu mecanismo de ação é através da inibição da atividade da enzima ciclo-oxigenase, resultando na diminuição da produção de prostaglandinas. As prostaglandinas são potentes mediadores da dor, que agem diretamente nos nociceptores e também aumentam a sensibilidade dos mesmos. A inibição da produção de prostaglandinas promove analgesia, mas também pode levar a efeitos adversos, tais como ulceração gástrica, sangramento e lesão renal. Estes efeitos colaterais têm limitado o uso das AINES no período perioperatório. Ao contrário da evidência prévia de que as AINES agem, principalmente, nos tecidos periféricos, agora há evidência de que também têm ação no sistema nervoso central.

Há uma grande variedade de componentes nesta classe de analgésicos com diferentes estruturas químicas. Muitos destes agentes são para administração oral, que limita seu uso no perioperatório. O cetorolaco está disponível para administração parenteral e tem mostrado ser eficaz para analgesia e seguro nos pacientes adequadamente selecionados. Ele deve ser evitado em pacientes com história de gastropatia, disfunção plaquetária ou trombocitopenia, naqueles com história de alergia ao agente e em pacientes com disfunção renal ou hipovolemia. Deve ser utilizado com precaução em pacientes idosos. Uma dose de ataque de 30 mg IV, seguida por 15 mg IV a cada 6 horas, por um curto período, pode propiciar analgesia eficaz para dor leve a moderada ou pode ser utilizada junto a opioides ou em outras opções analgésicas.

O avanço mais recente nesta categoria analgésica envolve a introdução de agentes que são seletivos em sua inibição dos subtipos da enzima ciclo-oxigenase. Há pelo menos dois subtipos desta enzima: COX-1 (constitutiva) e COX-2 (induzível). Os agentes tradicionais são inibidores não seletivos da COX. Os agentes novos (celecoxib, rofecoxib, valdecoxib) são inibidores seletivos da COX-2 e parecem oferecer analgesia similar com risco reduzido de causar sangramento gastrointestinal, diátese hemorrágica e comprometimento renal.[45] Eles têm sido muito estudados atualmente e utilizados, clinicamente, no tratamento da dor relacionada à artrite, mas seu uso está se tornando mais frequente no perioperatório. Os inibidores da COX-2 atualmente disponíveis são para o uso oral. O parecoxib está sendo estudado para o uso parenteral. Há indicações de que os inibidores da COX-2 possuem baixa incidência de complicações gastrointestinais e têm sido cada vez mais utilizados no período perioperatório, por possuírem efeitos analgésicos profiláticos.[46] Em pacientes submetidos à artroplastia total do joelho, a administração oral de rofecoxibe, 24 horas antes da operação, até o quinto dia de pós-operatório, facilitou a flexão do joelho e diminuiu a dor e o consumo pós-operatório de opioides.[47] A preocupação quanto ao uso dessas AINES seletivas inclui o risco para eventos cardiovasculares e seus efeitos na desmineralização óssea. Alguns desses agentes (rofecoxibe, valdecoxibe) foram retirados do mercado devido ao risco de complicações cardiovasculares. A distribuição comercial de valdecoxibe também foi suspensa por causa do risco de reações cutâneas intensas.

Anestésicos Locais para Tratamento da Dor Aguda

Os anestésicos locais agem pelo bloqueio da condução nas fibras nervosas, o segundo passo no processo da nocicepção. Esses agentes são usados para propiciar anestesia regional para

intervenções cirúrgicas, mas seus efeitos podem se prolongar durante o período pós-operatório e contribuir para a analgesia preventiva. Os anestésicos locais utilizados em doses menores que as necessárias para anestesia também podem propiciar analgesia por uma variedade de outras técnicas. Estas incluem infiltração local, aplicação tópica, infusão epidural e infusão em nervos periféricos. A infiltração local dos anestésicos locais antes da incisão cirúrgica pode reduzir a sensibilização dos nociceptores, resultando em condução reduzida dos sinais dolorosos para o sistema nervoso central. Isto se manifesta como diminuição da dor pós-operatória e menor necessidade de analgésicos. A infiltração local no fechamento da ferida operatória também pode ser útil. A aplicação tópica de anestésicos locais é obtida usando-se agentes como EMLA em creme, que contém prilocaína e lidocaína. Este agente pode ser utilizado para procedimentos superficiais e pode ser aplicado antes da incisão cirúrgica. O posicionamento de cateteres periféricos para infusão de anestésicos locais em plexos nervosos tem-se tornado uma técnica frequentemente utilizada para o tratamento da dor pós-operatória. O desenvolvimento de bombas de infusão descartáveis e leves tem ocasionado o aumento do uso das infusões periféricas no ambiente ambulatorial. A analgesia do nervo periférico por infusão contínua demonstrou fornecer melhor controle da dor pós-operatória, quando comparada à administração de opioides.[48]

Terapia Analgésica Combinada

Pela combinação de agentes de diferentes classes analgésicas, obtém-se, sinergismo resultando em potencialização do efeito, reduzindo a dosagem de cada agente individual e tornando os efeitos colaterais menos intensos e frequentes. As combinações comuns incluem opioides e AINES em um regime analgésico ou administração epidural de um anestésico local com opioide. A escolha do agente e da técnica dependerá de fatores como história médica do paciente, preferência, extensão da operação, grau esperado de dor pós-operatória, experiência do médico assistente e do setor pós-operatório no qual o paciente irá se recuperar. A gabapentina, um anticonvulsivante usado para o tratamento da dor neuropática crônica, demonstrou ser eficaz para a analgesia no período pós-operatório agudo, incluindo melhora no controle da dor e redução dos efeitos colaterais associados aos opioides.[49]

O conceito de analgesia preventiva continua a ser ativamente explorado e usado no período pós-operatório. Utilizando uma variedade de agentes e técnicas, o objetivo é influenciar o processo analgésico antes do início do estímulo nociceptivo (p. ex., a incisão cirúrgica). Isto minimiza a sensibilização do sistema nervoso e modula o processo de nocicepção previamente descrito. A analgesia preventiva eficaz resulta na diminuição da dor pós-operatória, diminuição das necessidades pós-operatórias de analgésicos e, portanto, diminuição dos seus efeitos adversos, aumento da adesão à reabilitação pós-operatória e incidência menor das síndromes dolorosas crônicas pós-cirúrgicas.

Analgesia Neuroaxial

As vias neuroaxiais de administração incluem as vias epidural e intratecal (subaracnóidea). Estes modos de administração requerem consulta a especialistas de dor aguda, geralmente anestesiologistas que receberam treinamento especializado sobre o uso de vias neuroaxiais para administração de anestesia e analgesia. Os agentes são administrados, quer por injeção simples no espaço epidural ou subaracnoide, quer por injeções intermitentes ou contínuas através de um cateter epidural implantado, quer pela analgesia epidural controlada pelo paciente. Os cateteres subaracnoides raramente são utilizados para dor aguda. Uma consideração importante na seleção de pacientes para analgesia neuroaxial é a ausência de alterações da coagulação, incluindo o uso de anticoagulantes e antiplaquetários. Isto é importante para minimizar o risco de sangramento intraespinal e formação de hematoma epidural, que pode levar à lesão neurológica grave. As vias neuroaxiais requerem treinamento da equipe médica e de enfermagem e uso de protocolos e orientações definidos. Em geral, os pacientes podem ser tratados no andar cirúrgico, utilizando-se dessas técnicas analgésicas, porém, devem ser adequadamente monitorizadas para minimizar o desenvolvimento de efeitos adversos e garantir sua segurança.

Agentes como opioides e anestésicos locais são administrados através da via neuroaxial para atingir analgesia. Outros agentes que têm sido utilizados por esta via incluem a clonidina, a neostigmina e o acetaminofeno. Os opioides, quando distribuídos por via neuroaxial, proporcionam analgesia pela sua ação nos receptores específicos localizados no corno dorsal da medula espinal. Um determinante importante da ação dos opioides, quando administrados através desta via, é o grau de solubilidade lipídica da droga. A morfina é hidrofílica, o que contribui para o início lento da analgesia, longa duração da ação, analgesia em ampla distribuição de dermátomos e risco de depressão respiratória tardia associado ao uso neuroaxial. O fentanil é lipofílico, o que contribui para o início rápido da analgesia e curta duração da ação, capacidade de proporcionar analgesia segmentar e risco limitado de depressão respiratória. Um opioide hidrofílico, tal como a morfina, quando administrado no espaço epidural ou subaracnoide, permanece no líquido cefalorraquidianos por um período de tempo maior do que um opioide lipofílico, podendo se dispersar em direção ao encéfalo, influenciando os centros respiratórios horas após a administração inicial.

Os anestésicos locais, quando utilizados para analgesia neuroaxial, fornecem analgesia pelo bloqueio da condução nervosa, sendo administrados em doses menores e concentrações mais diluídas do que aquelas necessárias para alcançar anestesia cirúrgica. Este bloqueio sensitivo é suficiente para fornecer analgesia, mas não é suficientemente profundo para interferir na função motora e para mascarar complicações. As concentrações analgésicas dos anestésicos locais também causam menor influência no tônus simpático. A bupivacaína e a ropivacaína são os anestésicos locais mais comuns para analgesia contínua epidural e dos plexos nervosos. Elas afetam as fibras sensoriais mais do que as fibras motoras (bloqueio diferencial) e apresentam uma incidência menor de taquifilaxia (tolerância da ação dos anestésicos locais). A analgesia neuroaxial para dor aguda frequentemente combina opioides a anestésicos locais. Cada agente possui um mecanismo diferente de ação e a combinação destes produz analgesia sinérgica, resultando em redução das doses de cada agente, individualmente, e diminuindo a incidência e a gravidade dos efeitos colaterais. Uma metanálise recente sobre a eficácia da analgesia epidural pós-operatória concluiu que a analgesia epidural, em relação ao agente, localização do cateter, e da avaliação do tipo de dor, propiciou analgesia superior em comparação a opioides parenterais.[50]

Analgesia Intravenosa Controlada pelo Paciente

A analgesia intravenosa controlada (PCA IV) pelo paciente, modalidade que utiliza a via parenteral, tem se tornado cada vez mais eficaz e popular. Esta modalidade minimiza os passos que envolvem a administração da analgesia e aumenta a autonomia e o controle pelo paciente. Os opioides são agentes de escolha para a PCA IV. Comparando-se o esquema de PCA IV com a administração de opioides pela enfermagem convencional e intermitente, conforme a demanda, os pacientes que receberam analgesia imediata, receberam doses menores de opioides em intervalos mais frequentes, permitindo manter a concentração

sérica da droga em um nível analgésico e apresentando menor incidência de efeitos colaterais relacionados com a droga. Os candidatos à PCA IV são pacientes capazes de entender as etapas básicas envolvidas na administração da droga, aqueles que se dispõem a assumir o controle de sua analgesia e aqueles que são fisicamente capazes de ativar o dispositivo. Estes incluem crianças tão jovens quanto 4 anos de idade e muitos adultos, incluindo pacientes idosos.

Os agentes preferidos para PCA IV são os opioides, sendo geralmente escolhido o sulfato de morfina. Outros opioides frequentemente utilizados para PCA IV incluem hidromorfona, fentanil e meperidina. A PCA IV com metadona também tem sido relatada. As prescrições médicas para o uso de PCA devem especificar a droga, a concentração da solução, a dose inicial, as doses em bolo, a taxa de infusão contínua (taxa basal), o intervalo entre as doses e o limite de administração. Estes parâmetros são escolhidos com base na idade do paciente, condição clínica e no nível da dor. O uso rotineiro de uma infusão basal contínua com a PCA IV permanece controverso. Com a infusão contínua basal, a droga é administrada para os pacientes independentemente da demanda, resultando, então, em um potencial aumento na incidência de efeitos adversos, incluindo depressão respiratória. É muito mais seguro restringir o uso de infusões basais a pacientes de grupos específicos, como aqueles com dor grave causadas por grandes operações ou trauma extenso e pacientes que desenvolveram tolerância devido ao uso crônico de opioides.

O uso de protocolos estruturados e orientações deve ser estimulado para facilitar o uso da PCA IV. As equipes médica e de enfermagem devem receber treinamento adequado no manejo de pacientes que utilizam esta modalidade. Há risco maior de complicações se a equipe não for treinada para entender o conceito da PCA IV; para realizar a seleção apropriada dos pacientes, orientação e manipulação; para utilizar as drogas apropriadas e as doses adequadas; e para estabelecer as necessidades apropriadas de monitorização e os protocolos para o tratamento de efeitos colaterais.

Seleção de Métodos de Analgesia Pós-operatória

A escolha de estratégias de tratamento da dor pós-operatória depende das características do paciente, preferências do cirurgião, experiência dos anestesiologistas e disponibilidade de recursos para cuidado pós-operatório e monitorização.

Dor Crônica

Em um subgrupo de pacientes, a dor persiste após o período de tempo esperado para a cicatrização apesar da ausência de doença suficiente para justificá-la. A dor que persiste por 1 mês, além do tempo esperado para a recuperação ou da manifestação inicial, é considerada evidência de uma síndrome de dor crônica. Tais pacientes com dor persistente frequentemente utilizam palavras como *queimação*, *pontada*, ou semelhante a *choque* para descrever esta dor, que geralmente é associada a uma síndrome dolorosa neuropática. Estas ocorrem quando há lesão do sistema nervoso (central, periférico ou ambos). Acredita-se que a sensibilização central fundamente o desenvolvimento da dor neuropática. Os exemplos incluem os pacientes com dor persistente após intervenção cirúrgica na cabeça e pescoço, toracotomias, mastectomias, herniorrafias e amputações. Certos fatores que podem aumentar o risco de dor crônica incluem infecção no sítio cirúrgico, trauma nervoso intraoperatório, diabetes melito e o comprometimento nervoso por câncer. Há alguma evidência de que a analgesia profilática possa ajudar a minimizar a ocorrência dessas síndromes.

É importante para os médicos realizar uma avaliação apropriada da dor durante o período de acompanhamento pós-operatório, pois a dor crônica pode ser difícil de diagnosticar no período pós-operatório precoce. Por exemplo, alguns pacientes após amputação podem considerar estranho continuar a sentir a sensação e a dor na localização de membros amputados e podem ser relutantes em informar isso voluntariamente, pois acreditam que possa sugerir instabilidade psicológica. Em tais circunstâncias, o questionamento apropriado pode induzir a queixa, resultando em avaliação segura e tratamento do paciente. O encaminhamento a um consultor de medicina da dor é apropriado quando é feito o diagnóstico de uma síndrome dolorosa crônica. As modalidades de tratamento incluem o uso de medicações adjuvantes, como antidepressivos e anticonvulsivantes, bloqueios nervosos, fisioterapia e técnicas psicológicas.

Tipos Específicos de Pacientes com Dor Aguda

Pacientes com História de Dor Crônica

Os pacientes que possuem história de dor crônica podem experimentar dor aguda como resultado de uma operação ou trauma, diferentemente daqueles que não têm história de dor crônica. Sua experiência com a dor é afetada pela experiência com a dor crônica. Alguns desses pacientes podem estar recebendo terapia de longa duração com opioides como parte de seu tratamento para dor crônica. É provável que manifestem tolerância à terapia com opioides e um limiar menor para dor, resultando em maiores queixas de dor pelo paciente e consequente aumento na demanda por opioides. A analgesia apropriada pode ser alcançada pela obtenção de uma história no pré-operatório, escolhendo técnicas cirúrgicas e anestésicas para minimizar o trauma tecidual e a resposta ao trauma, e o planejamento apropriado da analgesia pós-operatória.

Pacientes com História de Abuso de Drogas

Pacientes com história de abuso de drogas frequentemente são subtratados para suas queixas de dor aguda. O estigma associado ao abuso de substâncias, à incompreensão por parte dos profissionais de saúde e a comportamentos de dor inapropriados contribuem para o tratamento inadequado nesta população. A analgesia eficaz pode ser obtida através de orientações estritas, educação dos pacientes, solicitação apropriada a consultores e uso de modalidades como analgesia regional.

Pacientes Pediátricos

Pacientes pediátricos experimentam a dor pós-operatória e pós-traumática com intensidade similar à dos adultos. Um mito importante que tem sido refutado é acreditar que neonatos, bebês e crianças não percebem a dor como os adultos. A analgesia eficaz para os pacientes pediátricos que sofrem de dor aguda pode ser alcançada através de ferramentas adequadas para a avaliação da dor nesta população e o uso de modalidades e agentes similares àqueles usados para adultos. A determinação das doses em pacientes pediátricos deve ser guiada pelo cálculo baseado no peso. Com neonatos, o padrão é a analgesia controlada pela enfermagem. Crianças mais velhas podem, efetivamente, usar o esquema da analgesia controlada pelo paciente. A anestesia regional tem sido cada vez mais usada em operação pediátrica, com os benefícios da analgesia se prolongando pelo período pós-operatório e reduzindo as necessidades de opioides. A analgesia epidural, geralmente através de um cateter posicionado caudalmente ou pela injeção simples no hiato sacral, pode fornecer analgesia eficaz. O posicionamento de cateteres periféricos para infusão de anestésicos locais também pode ser usado. A anestesia tópica com anestésicos locais, como a aplicação de EMLA (mistura eutética de anestésicos locais), também pode minimizar a dor da punção venosa periférica e procedimentos superficiais.

Pacientes Idosos

O contínuo aumento dos pacientes idosos na população geral irá resultar numa porcentagem maior de pacientes geriátricos a se apresentarem para intervenção cirúrgica ou tratamento pós-trauma. Estes pacientes requerem adequada avaliação da dor e de seu estado mental e habilidades cognitivas. As modalidades e os agentes utilizados para o tratamento da dor aguda nesta população devem considerar o estado de doença subjacente e a função orgânica diminuída.

CONCLUSÃO

A anestesia moderna é segura e eficaz para a maioria dos pacientes, em grande parte devido a avanços importantes nos equipamentos de anestesia, monitores e drogas. Com uma ampla variedade de técnicas específicas, um regime anestésico e um regime, pós-operatório podem ser personalizados para cada paciente, com base nas necessidades do procedimento cirúrgico, nas preferências do paciente e na experiência e conhecimento do anestesiologista.

Referências Selecionadas

Benumof JL, Dagg R, Benumof R: Critical hemoglobin desaturation will occur before return to an unparalyzed state following 1 mg/kg intravenous succinylcholine. Anesthesiology 87:979-982, 1997.

Utilizando uma combinação de evidências farmacológicas e fisiológicas da literatura, os autores fornecem uma discussão detalhada dos fatores que influenciam a frequência com a qual ocorre hipoxemia significativa em relação à duração da succinilcolina. Isto contribui com um contraponto importante ao falso conceito de que a succinilcolina será metabolizada antes que ocorra o dano induzido pela hipoxemia.

Debaene B, Plaud B, Dilly MP, et al: Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. Anesthesiology 98:1042-1048, 2003.

Em um estudo de 526 pacientes que receberam uma dose única de vecurônio, rocurônio ou atracúrio, para facilitar a intubação traqueal, sem doses subsequentes, e não foram submetidos à reversão farmacológica do bloqueio, a paralisia residual esteve presente em 45% dos pacientes e 37% após 2 horas. Os autores enfatizam a importância da mensuração quantitativa da transmissão neuromuscular.

Eagle KA, Berger PB, Calkins H, et al: ACC/AHA Guideline Update for Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery-Executive Summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). Circulation 105:1257-1267, 2002.

Nesta revisão extensa, a Joint Task Force, do American College of Cardiology, e a American Heart Association descrevem orientações para a avaliação de pacientes em procedimentos eletivos. Elas analisam a fundo a importância da história, achados físicos e dos testes disponíveis e a influência dos vários tipos de intervenção cirúrgica. Esta é uma atualização valiosa de um consenso que aborda este difícil tópico.

Mangano DT, Layug EL, Wallace A, et al: Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. N Engl J Med 335:1713-1720, 1996.

Este importante estudo, randomizou 200 pacientes com doença coronariana isquêmica ou que eram de risco para tal, para receber placebo ou atenolol por infusão intravenosa no pré- e no pós-operatório e por via oral pelo resto da internação. O atenolol aumentou a sobrevida durante os primeiros 2 anos do estudo, um efeito que foi particularmente evidente nos primeiros 6 meses (0% *vs.* 8% nos primeiros 6 meses após a alta hospitalar).

Qaseem A, Snow V, Fitterman N, et al: Risk assessment for strategies to reduce perioperative pulmonary complications for patients undergoing non-cardiovascular surgery: A guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med 144:575-580, 2006.

Consenso que revisou o tópico da avaliação pulmonar pré-operatória. Este grupo identificou os fatores de risco relacionados ao paciente, os fatores relacionados com o sítio cirúrgico e outros fatores relacionados com a intervenção cirúrgica, como duração, escolha da anestesia geral e uso intraoperatório de pancurônio. Os principais fatores de risco associados ao paciente foram: classificação ASA superior a 2, idade acima de 60 anos, limitação funcional e presença de doença pulmonar obstrutiva crônica ou insuficiência cardíaca congestiva. Uma concentração sérica de albumina inferior a 3,5 g/dL também representou forte indicador de complicações pulmonares.

Sprung J, Warner ME, Contreras MG, et al: Predictors of survival following cardiac arrest in patients undergoing noncardiac surgery – a study of 518,294 patients at a tertiary referral center. Anesthesiology 99:259-269, 2003.

A ocorrência de parada cardíaca em 223 de 518.294 pacientes (4,3 por 10.000) submetidos à operação não cardíaca foi avaliada entre 1º de janeiro de 1990 e 31 de dezembro de 2000. A frequência de parada em pacientes recebendo anestesia geral diminuiu com o tempo (7,8 por 10.000 durante 1990-1992; 3,2 por 10.000 durante 1998-2000). A sobrevida imediata após parada cardíaca foi de 46,6% e a sobrevida no hospital foi de 34,5%. Vinte e quatro pacientes (0,5 por 10.000) apresentaram parada cardíaca relacionada primariamente à anestesia.

White PF, Song D, Abrao J, et al: Effect of low-dose droperidol on the QT interval during and after general anesthesia: A placebo-controlled study. Anesthesiology. 102:1101-1105, 2005.

A FDA divulgou um alerta para o uso de droperidol no tratamento de náusea e vômito pós-operatórios por causa da possibilidade de prolongamento do intervalo QT e do desenvolvimento potencial de arritmias ventriculares. Esse estudo mostrou que o uso de droperidol (0,625-1,25 mg intravenosos) para profilaxia antiemética durante a anestesia geral não estava associado a um aumento estatisticamente significativo no intervalo QTc quando comparado com soro fisiológico.

Referências

1. Diemunsch PA, Van Dorsselaer T, Torp KD, et al: Calibrated pneumoperitoneal venting to prevent N_2O accumulation in the CO_2 pneumoperitoneum during laparoscopy with inhaled anesthesia: An experimental study in pigs. Anesth Analg 94:1014-1018, 2002.
2. Rosenbaum HK, Miller JD: Malignant hyperthermia and myotonic disorders. Anesthesiol Clin North Am 20:623-664, 2002.
3. Rooke GA, Choi JH, Bishop MJ: The effect of isoflurane, halothane, sevoflurane, and thiopental/nitrous oxide on respiratory system resistance after tracheal intubation. Anesthesiology 86: 1294-1299, 1997.
4. Spracklin DK, Kharash ED: Evidence for metabolism of fluoromethyl 2,2-difluoro-1-(trifluoromethly)vinyl ether (compound A), a sevoflurane degradation product, by cysteine conjugate b-lyase. Chem Res Toxicol 9:696-702, 1996.
5. Beaussier M, Deriaz H, Abdelahim Z, et al: Comparative effects of desflurane and isoflurane on recovery after long lasting anaesthesia. Can J Anaesth 45:429-434, 1998.
6. Fang ZX, Eger EI II, Laster MJ, et al: Carbon monoxide production from degradation of desflurane, enflurane, isoflurane, halothane, and sevoflurane by soda lime and Baralyme. Anesth Analg 80:1187-1193, 1995.
7. Fu ES, Miguel R, Scharf JE: Preemptive ketamine decreases postoperative narcotic requirements in patients undergoing abdominal surgery. Anesth Analg 84:1086-1090, 1997.
8. Eames WO, Rooke GA, Sai-Chuen R, et al: Comparison of the effects of etomidate, propofol, and thiopental on respiratory resistance after tracheal intubation. Anesthesiology 84:1307-1311, 1996.

9. Brown RH, Wagner EM: Mechanisms of bronchoprotection by anesthetic induction agents. Propofol versus ketamine. Anesthesiology 90:822-828, 1999.
10. Katoh T, Ikeda K: The effects of fentanyl on sevoflurane requirement for loss of consciousness and skin incision. Anesthesiology 88:18-24, 1998.
11. Benumof JL, Dagg R, Benumof R: Critical hemoglobin desaturation will occur before return to an unparalyzed state following 1 mg/kg intravenous succinylcholine. Anesthesiology 87:979-982, 1997.
12. Domino KB, Posner KL, Caplan RA, et al: Awareness during anesthesia. A closed claims analysis. Anesthesiology 90:1053-1061, 1999.
13. Wright PMC, Hart P, Lau M, et al: The magnitude and time course of vecuronium potentiation by desflurane versus isoflurane. Anesthesiology 82:404-411, 1995.
14. Kopman AF, Yee PS, Neuman GG: Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. Anesthesiology 86:765-771, 1997.
15. Debaene B, Plaud B, Dilly MP, et al: Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. Anesthesiology 98:1042-1048, 2003.
16. Berg H, Viby-Mogensen J, Roed J, et al: Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. Acta Anaesthesiol Scand 41:1095-1103, 1997.
17. Caplan RA, Vistica MF, Posner KL, et al: Adverse anesthetic outcomes arising from gas delivery equipment. Anesthesiology 87:741-748, 1997.
18. Standards for basic anesthetic monitoring. ASA standards, guidelines and statements web page, 1998. American Society of Anesthesiologists. Approved by House of Delegates on October 21, 1986; last amended October 23, 1996.
19. Kreuer S, Bruhn J, Larsen R, et al: A-line, bispectral index, and estimated effect-site concentrations: A prediction of clinical end-points of anesthesia. Anesth Analg 102:1141-1146, 2006.
20. Basic standards of pre-anesthesia care. ASA standards, guidelines and statements web page, 2005. Approved by the House of Delegates Oct 17, 2001; amended Oct. 15, 2003.
21. Ferschl MB, Tung A, Sweitzer B, et al: Preoperative clinical visits decrease room cancellation and delays. Anesthesiology 103:855-859, 2005.
22. Shiga T, Wajima Z, Inoue T, Sakamoto A: Predicting difficult intubation in apparently normal patients: A meta-analysis of bedside screening performance. Anesthesiology 103:429-437, 2005.
23. Eagle KA, Berger PB, Calkins H, et al: ACC/AHA Guideline Update for Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery—Executive Summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). Circulation 105:1257-1267, 2002.
24. Eagle KA, Rihal CS, Mickel MC, et al: Cardiac risk of noncardiac surgery. Influence of coronary disease and type of surgery in 3368 operations. Circulation 96:1882-1887, 1997.
25. Wesoriak DH, Eagle KA: The preoperative cardiovascular evaluation of the intermediate risk patient: New data, changing strategies. Am J Med 118:1413E1-1413E9, 2005.
26. Boersma E, Polderman D, Bax J, et al: Predicting cardiac death after major vascular surgery: Role of clinical characteristics, dobutamine echocardiography and b blocker therapy. JAMA 285:1665-1673, 2001.
27. Mangano DT, Layug EL, Wallace A, et al: Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. N Engl J Med 335:1713-1720, 1996.
28. Wallace A, Layug B, Tateo I, et al: Prophylactic atenolol reduces postoperative myocardial ischemia. Anesthesiology 88:7-17, 1998.
29. Palda VA, Detsky AS: Perioperative assessment and management of risk from coronary artery disease. Ann Intern Med 127:313-328, 1997.
30. Seto TB, Kwiat D, Taira DA, et al: Physicians' recommendations to patients for use of antibiotic prophylaxis to prevent endocarditis. JAMA 284:68-71, 2000.
31. Qaseem A, Snow V, Fitterman N, et al: Risk assessment for strategies to reduce perioperative pulmonary complications for patients undergoing non-cardiovascular surgery: A guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med 144:575-580, 2006.
32. Smetana GW: Preoperative pulmonary evaluation. N Engl J Med 340:937-944, 1999.
33. Warner DO, Warner MA, Barnes RD, et al: Perioperative respiratory complications in patients with asthma. Anesthesiology 85:460-467, 1996.
34. Warner DO, Warner MA, Offord KP, et al: Airway obstruction and perioperative complications in smokers undergoing abdominal surgery. Anesthesiology 90:372-379, 1999.
35. Van den Burghe G, Wouters P, Weekers F, et al: Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med 345:1359-1367, 2001.
36. Newland MC, Ellis SJ, Lydiatt CA, et al: Anesthetic-related cardiac arrest and its mortality: A report covering 72,959 anesthetics over 10 years from a US teaching hospital. Anesthesiology 97:108-115, 2002.
37. Sprung J, Warner ME, Contreras MG, et al: Predictors of survival following cardiac arrest in patients undergoing noncardiac surgery—A study of 518,294 patients at a tertiary referral center. Anesthesiology 99:259-269, 2003.
38. Schwilk B, Muche R, Treiber H, et al: A cross-validated multifactorial index of perioperative risks in adults undergoing anesthesia for non-cardiac surgery. J Clin Monit Comput 14:283-294, 1998.
39. Warner MA, Shields SE, Chute CG: Major morbidity and mortality within 1 month of ambulatory surgery and anesthesia. JAMA 270:1437-1441, 1993.
40. Christopherson R, Beattie C, Frank SM, et al: Perioperative morbidity in patients randomized to epidural or general anesthesia for lower extremity vascular surgery. Anesthesiology 79:422-434, 1993.
41. Practice guidelines for postanesthesia care. ASA Task Force on Postanesthesia Care. Anesthesiology 96:742-752, 2002.
42. Xue FS, Li BW, Zhang GS, et al: The influence of surgical sites on early postoperative hypoxemia in adults undergoing elective surgery. Anesth Analg 88:213-219, 1999.
43. White PF, Abrao J: Drug-induced prolongation of the QT interval: What's the point? Anesthesiology 104:386-387, 2006.
44. White PF, Song D, Abrao J, et al: Effect of low-dose droperidol on the QT interval during and after general anesthesia: A placebo-controlled study. Anesthesiology 102:1101-1105, 2005.
45. Gilron I, Milne G, Hong M: Cyclooxygenase-2 inhibitors in postoperative pain management: Current evidence and future directions. Anesthesiology 99:1198-1208, 2003.
46. Reuben SS, Bhopatkar S, Maciolek H, et al: The preemptive analgesic effect of rofecoxib after ambulatory arthroscopic knee surgery. Anesth Analg 94:55-59, 2002.
47. Buvanendran A, Kroin JS, Tuman KJ, et al: Effects of perioperative administration of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor on pain management and recovery of function after knee replacement. A randomized controlled trial. JAMA 290:2411-2418, 2003.
48. Richman JM, Liu SS, Courpas G, et al: Does continuous peripheral nerve block provide superior pain control to opioids? A meta-analysis. Anesth Analg 102:248-257, 2006.
49. Turan A, White PF, Karamanlioglu B, et al: Gabapentin: An alternative to the cyclooxygenase-2 inhibitors for perioperative pain management. Anesth Analg 102:175-181, 2006.
50. Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, et al: Efficacy of postoperative epidural analgesia: A meta-analysis. JAMA 290:2455-2463, 2003.

19 CAPÍTULO

Técnicas Emergentes na Cirurgia: Informática, Eletrônica, Robótica

Guillermo Gomez, MD

A informática, eletrônica e a robótica são campos interligados que constantemente alteram o modo que experimentamos nossas vidas e praticamos a medicina. Por exemplo, solicitamos e recebemos nossos jornais através de conexões da Internet, fazemos prescrições em prontuários computadorizados, pesquisamos compêndios farmacêuticos num PC de bolso, nossos pacientes são visualizados em imagens por aparelhos de tomografia computadorizada (TC) e de ressonância magnética (RM), e lemos os resultados em monitores de vídeo interativos de alta resolução (mencionando somente alguns exemplos de nossa interação com a tecnologia). Do ponto de vista do usuário, não é prático discutir estes campos separadamente. A despeito de muitas décadas de desenvolvimento tecnológico, a realização do ato cirúrgico (a habilidade de corte e de sutura de um artesão) permaneceu inalterada. O advento da cirurgia minimamente invasiva (CMI), entretanto, criou um desvio mais acentuado da cirurgia tradicional.[1,2] A premissa tradicional de que grandes problemas cirúrgicos necessitam grandes incisões para um tratamento adequado não é mais sustentável. A CMI chegou para ficar e continuará a incorporar uma crescente porção da cirurgia. Na vanguarda da CMI está a robótica.[3] A cirurgia robótica está direcionada para a melhoria dos resultados das operações através de uma maior precisão em um ambiente de mínima invasão. Além disso, a robótica é um campo criativo fértil para a gestação do teleacompanhamento e telepresença na cirurgia do século XXI.[3] O foco deste está nos conceitos e nos avanços tecnológicos que chegaram à aplicabilidade clínica. A descrição de diferentes sistemas robóticos trará subsídios para a compreensão da cirurgia robótica e sua aplicação.

CIRURGIA MINIMAMENTE INVASIVA E ROBÓTICA

O princípio *acima de tudo, não causar danos* é central para a prática da medicina. Entretanto, na cirurgia, a ferida é um componente inseparável da operação propriamente dita. Sem dúvida, em muitos casos o trauma causado pelo acesso cirúrgico é maior, ou gera uma lesão significativamente maior do que o dano tecidual causado pela dissecção do órgão a ser operado. Dor e morbidade significativas derivam em grande parte do acesso cirúrgico (p. ex., laparotomia, toracotomia). O desenvolvimento da CMI (ou cirurgia de acesso mínimo), portanto, é um processo lógico e eticamente justificável. As vantagens da CMI foram claramente demonstradas por cirurgiões pioneiros como Kurt Semm, que realizou a primeira apendicectomia laparoscópica em humanos em 1980, e Eric Mühe, que realizou a primeira colecistectomia laparoscópica em humanos no ano de 1985.[4] As limitações tecnológicas e dogmáticas daquela época, entretanto, limitaram o progresso da CMI. Em 1985, ocorreu um grande salto tecnológico com a invenção do dispositivo de carga acoplada (*em inglês, charged couple device – CCD*) que permitiu a fabricação das câmeras de vídeo em miniatura. O vídeo digital transformou a sala de cirurgia, permitindo que toda a equipe cirúrgica observasse o processo simultaneamente, na mesma direção, em um campo cirúrgico ampliado.

Em 1987, a colecistectomia laparoscópica foi reintroduzida por Philippe Mouret e outros pioneiros,[4] mas em um novo ambiente – a era digital; a partir daí, a chamada revolução laparoscópica aconteceu em todo o mundo. Num período de tempo relativamente curto, várias operações foram adaptadas à técnica da CMI (tais como apendicectomia, procedimentos antirrefluxo, reparos de hérnias, adrenalectomia, esplenectomia).[1,2] Em vários aspectos, estas operações minimamente invasivas geraram resultados melhores quando comparadas com as técnicas abertas: menos dor, menor perda sanguínea, menos complicações relacionadas com a ferida, menor permanência hospitalar, recuperação mais rápida, e um melhor resultado estético. Em geral, obteve-se melhor qualidade de vida sem comprometer o objetivo primário do procedimento cirúrgico. Além disso, com estresse cirúrgico reduzido, menor dano às funções fisiológicas, e melhores respostas imunes com a CMI expandiram-se suas indicações, incluindo-se os idosos e os pacientes de alto risco. Como esperado, o público letrado tornou-se grande defensor da CMI. Entretanto, outras operações mais complexas não fizeram uma fácil transição para a CMI (p. ex., colectomia, pancreatectomia, derivação [*bypass*] coronária). Em parte, o problema era causado por limitações técnicas inerentes às plataformas videolaparoscópicas. De forma resumida, a cirurgia videolaparoscópica é dificultada pelos seguintes itens:[3,5]

1. Substituição da visão tridimensional normal da cirurgia aberta por uma visão bidimensional do campo demonstrado em um monitor.
2. Posicionamento instável da câmera de vídeo.
3. Ergonomia cirúrgica inferior em comparação com a da cirurgia aberta.
4. Perda dos graus de liberdade normais para a manipulação dos instrumentos cirúrgicos.

Imaginou-se a tecnologia robótica como a forma de superar os obstáculos físicos da CMI e melhorar as limitações naturais do cirurgião.[5] Em relação a estes avanços, as pesquisas relacionadas com a cirurgia robótica começaram antes do advento da CMI videoscópica.[6]

CONCEITO E FUNÇÕES DOS ROBÔS CIRÚRGICOS

O termo *robô* é derivado da palavra tcheca *robata*, que pode ser traduzida como "trabalho forçado" ou "trabalhador".[3] O termo *robô cirúrgico* é refutado por alguns porque geralmente consideramos um robô como uma máquina programada para realizar tarefas de maneira autônoma. Os termos *amplificada por computador* e *assistida por computador* foram utilizados em referência aos sistemas cirúrgicos que operam sem autonomia. Entretanto, a idéia de se ter uma máquina humanoide (como a vista em livros e filmes de ficção científica) substituindo o cirurgião não é o objetivo do robô cirúrgico. Por exemplo, os robôs cirúrgicos não são capazes de tomar decisões clínicas. Os robôs não têm compaixão para estabelecer uma relação médico paciente humana, ou a necessidade de aprendizado médico constante. Um *robô cirúrgico* é definido como um equipamento controlado por computador, que pode ser programado para auxiliar no posicionamento e manipulação dos instrumentos cirúrgicos.[6] A condição central para que um sistema cirúrgico seja classificado como um robô é ter força própria. Em um sentido amplo, os robôs cirúrgicos representam sofisticados instrumentos que permitem os cirurgiões realizar tarefas mais complexas.

As tarefas comuns dadas aos robôs industriais incluem a execução de movimentos repetitivos, cansativos ou perigosos, além da manipulação de ferramentas especializadas com alta precisão. Aplicações semelhantes foram dadas aos robôs cirúrgicos, mas o desenvolvimento destes robôs é mais complexo por causa das restrições impostas pela segurança e funcionalidade humana (p. ex., esterilização, interferência com o equipamento médico, espaço restrito). Exemplos das tarefas cirúrgicas desempenhadas pelos sistemas robóticos incluem a biópsia percutânea de órgãos sólidos (como cérebro, próstata, rins), perfuração ou corte de alta precisão (p. ex., ossos), ressecção autômata de órgãos sólidos (p. ex., próstata), processamento de imagens (como ampliação) e reprodução de imagens em três dimensões, microcirurgia (como escala de movimentos), sutura na CMI, sustentação do endoscópio, e a operação sob condições de risco biológico (p. ex., radiocirurgia e braquiterapia). Além disto, os robôs cirúrgicos estão se tornando componentes integrais de uma rede mais abrangente de informação clínica.[7,8] Os sistemas robóticos integrados serão capazes de auxiliar no tratamento pré, intra e pós-operatórios do paciente cirúrgico. Um robô cirúrgico ligado a outro sistema robótico, como a TC ou RM, pode ter acesso a estudos por imagens para que sejam importados para a sala de operação. Os robôs têm o potencial de auxiliar não somente no planejamento pré-operatório, mas também na repetição de operações individualizadas.[7,8] De fato, os robôs atuais, como o Robodoc (ver adiante), funcionam utilizando a anatomia real do paciente obtida por exames de imagens pré-operatórios.

O treinamento cirúrgico mudou pouco em mais de um século, a despeito dos vários lapsos de progresso tecnológico. O treinamento cirúrgico permanece extenso porque é necessário um número mínimo de casos até que se obtenha a competência. A experiência cirúrgica continua a ser, em grande parte, o produto de um exercício de tentativa e erro no paciente. As curvas de aprendizado são íngremes, havendo um índice "inerente" de mortalidade e morbidade para cada operação. A maioria dos programas de residência não oferece treinamento para CMI de forma mais aprofundada. A relativa magnitude destes problemas não é considerada aceitável por uma quantidade indeterminada de tempo. As tecnologias robóticas oferecem soluções possíveis para a atualização de nossos métodos de treinamento cirúrgico e melhoria dos resultados no tratamento de nossos pacientes. Novas disciplinas tecnológicas, como a da realidade virtual, emergiram e se aproximam de um domínio prático graças ao rápido crescimento da força computacional e das potencialidades dos *softwares*. Similar ao que se encontra na indústria aeroespacial (tais como simuladores de voo), os robôs criados para a simulação de operações podem se tornar ferramentas valiosas para o treinamento de cirurgiões e para a validação de procedimentos.[8]

O progresso nas telecomunicações tornou a telemedicina prática. O telemonitoramento, uma classe da telemedicina, foi introduzido de forma bem-sucedida na intervenção cirúrgica, utilizando meios padronizados de transmissão sobre várias distâncias. O telemonitoramento a curta distância (p. ex., entre salas de operações adjacentes) foi realizado através da ligação de monitores de vídeo utilizando cabos coaxiais fixos. O telemonitoramento a curta distância se mostrou um método possível e seguro para a supervisão e avaliação da competência de cirurgiões em treinamento durante a colecistectomia laparoscópica.[9] O telemonitoramento a longa distância (isto é, mais de milhares de quilômetros de distância) foi feito de modo bem-sucedido com o uso de sistemas telefônicos convencionais, celulares e comunicação via satélite. Por exemplo, foram realizados reparos de hérnias inguinais por via laparoscópica a bordo do porta-aviões norte-americano *Abraham Lincoln*, com o telemonitoramento sendo feito por cirurgiões laparoscópicos que estavam baseados em solo,[10] e uma colecistectomia laparoscópica realizada no Equador com o monitoramento sendo feito em New Haven, Connecticut.[11] Um sistema mais ativo de telemonitoramento cirúrgico foi criado com a ligação do robô a um sistema de telecomunicação. Através de *softwares* personalizados e transferência rápida de dados (linhas ISDN), o telementor tem controle sobre um braço robótico, câmeras de vídeo, gerador eletrocirúrgico, e uma caneta com mesa digitalizadora utilizada pelo cirurgião mentor que opera a centenas de quilômetros de distância.[12] Com este tipo de equipamento, operações laparoscópicas avançadas (p. ex., varicocelectomia, nefrectomia e adrenalectomia) foram telemonitoradas de Baltimore (Maryland) para Bangkok (Tailândia), Innsbruck (Áustria), Roma (Itália) e Cingapura.[12] O telemonitoramento representa um método factível de transmitir a orientação do mentor e da junta médica especializada em CMI.

A operação por telepresença atravessou o portal do aparato da CMI no século 21. Na operação por telepresença, o cirurgião não opera em contato direto com o paciente, mas sim a distância (Fig. 19-1). A distância pode ser desde alguns metros até centenas de quilômetros. O cirurgião é imerso em uma representação virtual do campo cirúrgico, através de um monitor de vídeo montado em um console ergonômico. Em resposta, o cirurgião transmite seus comandos manuais para instrumentos robóticos, que estão posicionados ao redor do campo cirúrgico ao lado do paciente.[13] Os robôs utilizados para a operação de telepresença são chamados *telerrobôs*. Jacques Marescaux e colaboradores produziram uma demonstração elegante de uma

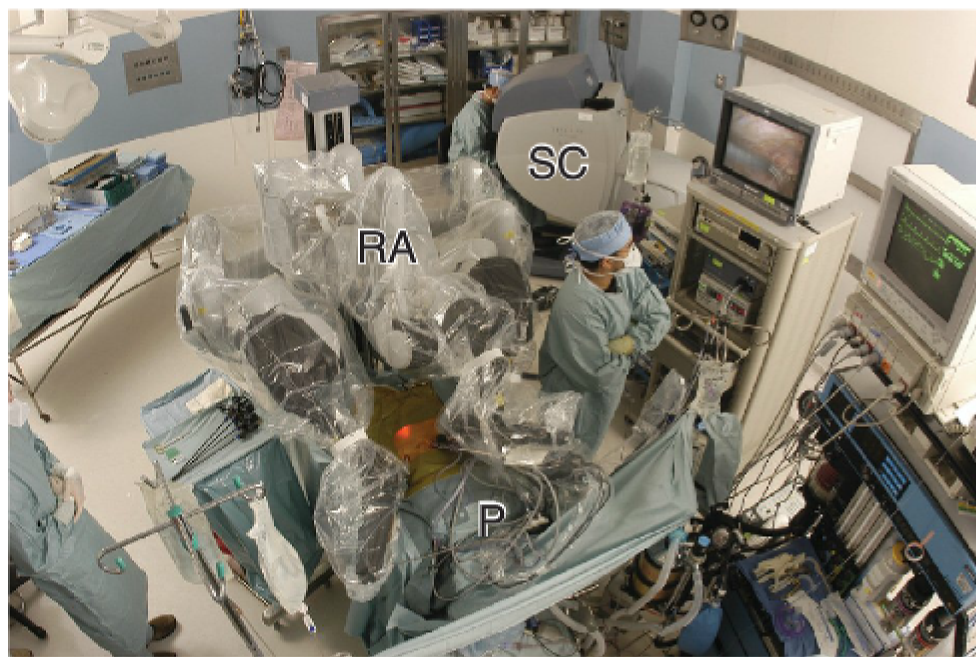


Figura 19-1 Intervenção cirúrgica por telepresença na Universidade do Texas Medical Branch. O cirurgião opera a distância, sentado no console do cirurgião (SC). Os braços robóticos (RA) são posicionados e instalados no paciente (P). Os assistentes se posicionam ao lado do paciente, escovados e preparados para mudar os instrumentos.

operação telepresente.[14] Eles realizaram com sucesso uma colecistectomia telerrobótica através do Oceano Atlântico em Julho de 2001. Nesta operação, o cirurgião estava em Nova York e o paciente em Strasbourg, França (apropriadamente supervisionado por cirurgiões assistentes).

Os componentes do telerrobô ao lado do paciente e do cirurgião estavam conectados por uma fibra óptica terrestre de alta velocidade (tecnologia *asynchronous transfer mode* [ATM]); o tempo de retardo total médio do circuito foi de 155 ms. A operação de telepresença remota não foi criada para interferir com a arte do relacionamento médico-paciente, ou com os regulamentos locais ou internacionais da prática médica. Entretanto, a intervenção cirúrgica por telepresença abre um canal viável para se alcançar áreas desprovidas que necessitam de um tratamento cirúrgico mais especializado.[15] A telecirurgia humana já foi realizada com este propósito em Ontário, Canadá, através de um protocolo de internet de banda larga. Mehran Anvari e associados instituíram um serviço de telecirurgia remoto entre um hospital universitário, em Hamilton, e um hospital rural localizado em North Bay, a aproximadamente 400 quilômetros de distância. Este grupo canadense tem relatado conclusões bem-sucedidas de operações telerrobóticas tais como fundoplicaturas, sigmoidectomias, hemicolectomia direita, e reparos de hérnias inguinais, todas sem conversão ou complicações significativas derivadas da tecnologia robótica propriamente dita. A despeito deste trabalho pioneiro promissor, a maioria das operações telepresentes hoje em dia é prontamente conduzida com o mesmo campo cirúrgico (isto é, única sala de operação).

A ampla implementação da cirurgia telerrobótica requererá ajustes significativos na concepção da prática da medicina: gerenciamento de informações médicas, obrigações médicas, licenciamento profissional e credenciamento, e a cobrança e reembolso, além de outros. No dia a dia, os telerrobôs podem ser utilizados para superar os contratempos da CMI tradicional. Os telerrobôs permitem que o cirurgião:

1. Tenha controle pessoal do sistema óptico (p. ex., posicionamento da câmera, uso do *zoom* e da ampliação)
2. Opere com visão tridimensional
3. Aumente a precisão (p. ex., compensando o tremor)
4. Aumentando a destreza (p. ex., maiores graus de liberdade)

O termo *graus de liberdade* se refere ao máximo de movimentos possíveis em uma articulação. Além disto, os telerrobôs podem ser utilizados para maximizar a segurança do cirurgião quando este opera em ambientes perigosos (infecciosos, radioativos).[3]

CLASSIFICAÇÃO DOS ROBÔS CIRÚRGICOS

Robôs Passivos

Nos robôs passivos, a energia para impulsionar o sistema é gerada pelo cirurgião; por sua vez, o sistema gera informações sobre a trilha e a posição relativa do equipamento em relação ao alvo.[6] Os robôs passivos atuam para sustentar um acessório em uma localização desejada, através do qual o cirurgião introduz um instrumento numa área de difícil acesso. O primeiro robô passivo surgiu em 1985; ele era um robô industrial modificado, o Puma 560 (Unimation Limited), tendo sido utilizado para guiar brocas e agulhas para a realização de biópsias intracranianas. Outro robô que surgiu nas primeiras eras da automação cirúrgica foi o robô "Scara" modificado (IBM), utilizado para cortar osso no fêmur proximal nas artroplastias totais de quadril; este robô somente foi empregado em operações veterinárias.

No início da laparoscopia, os afastadores passivos que existiam foram adaptados para auxiliar na sustentação da câmera e de outros instrumentos laparoscópicos. Estes equipamentos, entretanto, são considerados materiais pré-robóticos. Em geral, estes pré-robôs são presos ao trilho lateral da mesa de operação e possuem juntas e conexões que podem ser utilizados da maneira menos obstrutiva possível; as funções de posicionamento, travamento e liberação são facilitadas por freios eletromagnéticos, ou pneumáticos, controlados por manoplas ou pedais. Exemplos de pré-robôs incluem o Omni-Lapo Tract (Omnitract), o Iron Intern (Automated Medical Products), o Surgassistant (Solos Endoscopy), o Trocar Sleeve Stabilizer (Richard Wolfe),

os sistemas de afastamento Bookwalter (Codman), o sistema Robotrac (Aesculap), o First Assistant (Leonard Medical Inc.), e o Endex laparoscopic holder (Andronic Medical Ltd.). Os pré-robôs são úteis porque podem ser utilizados como auxiliares para os equipamentos robóticos atuais.

Robôs Semiativos e Sinergistas

Os robôs semiativos são equipamentos que combinam a capacidade de uma certa função autônoma com outras ações desempenhadas pelo cirurgião.

Um exemplo é o LARS (Laparoscopic Assistant Robotic System, Johns Hopkins University e IBM).[15] O LARS é um braço robótico que possui quatro graus de liberdade para o posicionamento da câmera de vídeo ou retração de instrumentos, sendo adaptado com sensores que monitoram as forças e o torque. O braço é dirigido pelo operador, mas se as forças excederem os limiares de segurança (p. ex., resistência do tecido), o robô interrompe o movimento até o cirurgião corrigir sua posição. O braço é montado num cartão, que é rolado para o lado da mesa de operação. O LARS foi utilizado somente em operações experimentais.

Robôs sinergistas são equipamentos movimentados por ambos, pelo motor do robô e pelo cirurgião. A plataforma híbrida estabelece uma parceria entre as habilidades e experiência do cirurgião e a precisão geométrica de uma máquina incansável. O ACROBOT (Active Constraint Robot, Imperial College, Londres) é um exemplo de um robô sinergista. O ACROBOT foi projetado para cortar o osso com o máximo de precisão e segurança na preparação para substituição do joelho. Depois que o joelho é imobilizado e o robô registrado em seu alvo, a área de ressecção é calculada e transferida para o ACROBOT. A seguir, o cirurgião dirige manualmente um cortador motorizado, tendo um completo retorno sobre a força durante o procedimento, mas um movimento restrito dentro de uma estrutura espacial pré-programada. Outro exemplo de robô sinergista é o Steady Hand (Johns Hopkins), o robo de Mão Firme é um dispositivo ainda em desenvolvimento, com o propósito de aumentar a capacidade da mão humana na realização de micromanipulações.

Robôs Ativos

Os robôs cirúrgicos ativos são equipamentos movidos a energia que atuam com significativa independência do cirurgião. Estes robôs foram criados sob rígidos critérios de segurança e desenvolvidos para propósitos específicos.

Robôs para Suporte de Câmeras

Geralmente, na laparoscopia tradicional, aquele que sustenta a câmera é o indivíduo menos experiente da equipe, que permanece numa posição desconfortável. O resultado é um quadro instável, inapropriadamente centralizado e rodado, que não capta importantes detalhes anatômicos, causando cinetose (entre outras falhas). Se o cirurgião tiver que segurar a câmera, ele perde uma de suas mãos necessárias para manobras bimanuais. Portanto, os robôs para a sustentação de câmeras foram os primeiros robôs ativos desenvolvidos para uso comercial. Além disso, estes robôs não requerem grandes preocupações relacionadas com a segurança, já que não são ferramentas de corte, além de poderem ser operados através de um modo passivo. O AESOP (Automated Endoscopic System for Optimal Positioning, Computer Motion, Inc.) e o EndoAssist (Armstrong Healthcare, Ltd.)[16] são os melhores sistemas robotizados para a sustentação de câmeras de todo o mundo. Eles substituíram, com sucesso, o assistente que segurava a câmera, permitindo que o procedimento fosse apenas realizado por uma pessoa.

O AESOP é o primeiro robô laparoscópico a obter a aprovação do U.S. Food and Drug Administration. Este sistema é composto de computador de controle, um sistema de força, e um braço eletromecânico articulado para a sustentação e manobra do telescópio. O braço é preso à mesa de operação e sua ação pode ser controlada através de pedais, manoplas, ou um sistema de ativação por reconhecimento de voz. A plataforma com reconhecimento de voz é a preferida. O braço possui sete graus de liberdade e fica centralizado no ponto em que o telescópio penetra no paciente (p. ex., cavidade torácica ou abdominal). O AESOP tem sido utilizado em operações videoscópicas urológicas (tais como nefrectomia, prostatectomia), ginecológica (histerectomia), gastrointestinal (como colecistectomia, colectomia, fundoplicatura de Nissen) e torácicas (p. ex., artéria mamária interna). Vários autores relataram que o uso do AESOP reduz significativamente o borramento da visão, embaçamento da lente, a necessidade de limpeza e os movimentos inadvertidos da óptica.[17-19] O uso de um robô sustentador de câmera não aumenta o tempo de operação, e, em alguns casos, até o diminui.[17]

O EndoAssist constitui outro robô para suporte de câmera que difere do AESOP no mecanismo de comando. O EndoAssist é um sistema de navegação montado à cabeça do cirurgião que permite que a câmera laparoscópica acompanhe os movimentos da cabeça do cirurgião através de sensores localizados na tira que prende o equipamento à sua cabeça. O robô está em modo ativo somente quando um pedal é pressionado pelo cirurgião. No modo ativo, qualquer movimento visual do operador em uma direção do monitor de vídeo faz com que a câmera dê uma visão panorâmica na mesma direção (esquerda/direita, para cima e para baixo, aproximação/afastamento).

Robôs Ortopédicos

Um dos primeiros robôs ativos foi criado para a operação ortopédica. As operações ortopédicas são especialmente adaptadas para tarefas automatizadas, porque o local-alvo pode ser efetivamente estabilizado. Entre os objetivos da utilização de robôs na operação ortopédica temos uma diminuição na frequência de fraturas iatrogênicas, perfuração óssea mais precisa, melhor alinhamento dos fragmentos e das próteses, melhores áreas de contato, melhor adaptação óssea e, esperançosamente, melhor desempenho a longo prazo.

O Robodoc (Integrated Surgical Systems) foi desenvolvido para a artroplastia total primária do quadril, revisão da artroplastia do quadril, e artroplastia total de joelho. O corte manual do osso produz uma cavidade áspera e desigual para a implantação de uma prótese sem cimento. A área de contato média criada pela perfuração manual é de cerca de 23%. Em contraste, a área de contato obtida pelo Robodoc é de 98% (ou maior). O Robodoc é um braço mecânico controlado por computador dotado com cinco graus de liberdade e sensores de força em todos os eixos. A ponta do braço sustenta um cortador rotatório de osso. O Robodoc atua em coordenação com uma estação de planejamento pré-operatória, Orthodoc (Integrated Surgical Systems). O Orthodoc é uma estação de trabalho computadorizada que converte imagens reais de TC em uma reconstrução tridimensional da articulação a ser substituída. Utilizando a capacidade de modelagem do computador, o cirurgião pode escolher a prótese (a partir de um arquivo no *software*) com melhor encaixe e pode simular a artroplastia (operação virtual). No momento da operação, o paciente é preso a uma estrutura rígida e a articulação exposta através de métodos convencionais. O Robodoc é, então, colocado próximo ao paciente e é registrado (utilizando as imagens pré-operatórias e marcadores preestabelecidos) para a localização intraoperatória do alvo. O robô corta e molda o osso para que haja um encaixe preciso da prótese de acordo com o plano determinado antes da cirur-

gia. O procedimento é constantemente monitorado em relação à sequência de movimentos, força aplicada, e qualquer desvio do osso. O robô pára imediatamente se houver qualquer desvio em relação ao planejamento pré-operatório.

Outros sistemas robóticos assistidos por computadores estão sendo desenvolvidos para outras aplicações ortopédicas que integram a reconstrução e direcionamento orientados por imagens; alguns exemplos incluem o CASPAR,[20] CRIGOS,[21] e o manipulador Loughborough.[22]

Robôs para Neurocirurgia

A rígida estrutura do crânio e o acesso delicado a regiões específicas da cavidade craniana estimularam o uso de robôs na neurocirurgia, desde o início dos anos de 1980. Inicialmente, foram empregados robôs passivos somente como estruturas estereotáticas. Nos dias de hoje, foram desenvolvidos equipamentos motorizados assistidos por computadores e guiados por imagens para auxiliar na livre neuronavegação ativa.

O Minerva é um robô para neurocirurgia que funciona sob a orientação de um sistema de imagens por TC.[23] Instrumentos especificamente projetados são colocados em um carrossel rotatório que pode realizar toda a operação sem o auxílio do cirurgião.[23] O Minerva foi desenvolvido na Universidade de Lausanne e ainda não foi comercializado.

O NeuroMate (Integrated Surgical Systems) é um equipamento assistido por computador e guiado por imagens para procedimentos estereotáticos em neurocirurgia.[24] Ele consiste em um braço mecânico, uma estação computadorizada de planejamento de imagens, e um estabilizador para a cabeça. Antes da operação, imagens de TC, RM, entre outras, são correlacionadas com as características individuais do paciente. Com o uso de um sistema de coordenadas espaciais, o robô é registrado em relação ao paciente no momento da operação. Durante a operação, o robô se move e posiciona os instrumentos segundo prévia programação. O cirurgião pode dirigir manualmente os instrumentos para áreas pré-selecionadas do sistema nervoso central, utilizando os acessórios encontrados no robô (semanticamente, como o cirurgião atua ativamente em partes da operação, o NeuroMate também é classificado como um robô semiativo).

O PathFinder (Armstrong Healthcare, Ltd.) é um robo motorizado guiado por imagem, utilizado para o posicionamento preciso de instrumentos estereotáticos. O PathFinder compreende uma estação de trabalho para planejamento e um braço mecânico giratório montado sobre um trole dotado de rodas. A estação de trabalho recebe imagens padronizadas de *scanners* de TC e RM e permite que o cirurgião visualize e marque imagens para planejar o caminho até um alvo desejado dentro do cérebro; o planejamento pré-operatório também inclui uma demarcação de zonas que "não devem ser penetradas" por motivos de segurança. Para permitir o registro, as imagens pré-operatórias devem ser adquiridas com o uso de marcadores fiduciários de titânio colocados na superfície da cabeça. O braço robótico possui seis graus de liberdade e uma câmera. O PathFinder utiliza as imagens pré-operatórias e as imagens geradas pela câmera para registro e navegação intraoperatória. O algoritmo, além de calcular os erros de encaixe, permite que o cirurgião instrua o equipamento para um novo registro, se necessário. Outras características de segurança do PathFinder incluem um mecanismo de interbloqueio (para impedir o movimento do robô quando o instrumento está ativo) e sensores de contato (para interromper o movimento em caso de colisão). O robô move e posiciona o braço e o sistema efetor, utilizando sua própria força de acordo com o planejamento pré-operatório. O cirurgião pode prosseguir em um modo semiativo, através da inserção manual dos instrumentos, ou pode utilizar direcionadores motorizados e deixar o robô completar o procedimento de maneira autônoma. O máximo de erro que ocorre entre a posição especificada e a posição obtida de uma ferramenta é de 1 mm.

O CiberKnife (Accuray) é um sistema avançado para a radiocirurgia estereotática.[25] Ele é composto por um braço robótico controlado por computador, um acelerador linear 6MV compacto, e um sistema de orientação por imagens. O acelerador linear é montado sobre o braço robótico, que possui seis graus de liberdade. A dirigibilidade do sistema permite uma liberação não isocêntrica de radioterapia, limitando, desta forma, a quantidade de radiação sobre os tecidos normais. O sistema de imagens (montado na sala de tratamento) utiliza a estrutura esquelética corporal, além de pequenos marcadores fiduciários, como a estrutura de referência, evitando, assim, o uso de estruturas estereotáticas externas fixas de referência. O sistema de orientação por imagens utiliza imagens pré-operatórias de TC ou RM, juntamente com radiografias intraoperatórias e câmeras de vídeo, para registrar o alvo e monitorar qualquer movimento do paciente; um mínimo desvio no alvo é compensado pelo reposicionamento do braço robótico. O CiberKnife pode ser utilizado em qualquer outra parte do corpo.

Robôs para Urologia

A próstata e os rins são órgãos sólidos relativamente fixos e receptivos para o acesso minimamente invasivo.

A próstata é prontamente acessível através da uretra. A ressecção transuretral da próstata (RTUP) é feita através da passagem de um cortador por diatermia, sob orientação endoscópica (ressectoscópio). A RTUP é um procedimento manual repetitivo de fatiamento para diminuição de volume. As complicações preveníveis da RTUP incluem a incontinência, dano aos músculos e nervos esfincterianos, sangramento capsular, e lesão do reto. Portanto, a RTUP é um bom procedimento candidato à automação de modo a aumentar sua precisão.

O Probot (Mechatronics in Medicine, Imperial College)[26] é um robô motorizado, orientado por imagens e controlado por computador para RTUP. Ele se move em quatro eixos para a realização da RTUP exclusivamente dentro do limitado tamanho da próstata. O cirurgião encaixa o *Probot* no paciente e mede o comprimento da próstata através de uma orientação visual direta. A próstata é avaliada por imagens realizadas através de imagens ultrassonográficas transuretrais com cortes finos. Em uma estação de computador, um *software* específico utiliza as imagens de ultrassom para criar uma reconstrução tridimensional da próstata e o cirurgião pode especificar a cavidade a ser cortada. O Probot realiza a RTUP cortando cones de tecido em uma sequência de anéis concêntricos, começando no colo da bexiga, seguindo na direção do *verumontanum*. A operação é completamente realizada pelo *Probot* sob a supervisão do cirurgião. O cirurgião acompanha a progressão do procedimento na estação de trabalho e pode ajustar os parâmetros de corte ou mesmo parar o robô a qualquer momento. Se houver uma falha de sistema, o cirurgião pode completar a operação. Outras características do *Probot* fazem com que ele seja uma ferramenta de treinamento valiosíssima em RTUP.

O acesso percutâneo aos rins é um procedimento comum. O robô RCM (Remote Center of Motion, Brady Urological Institute, Johns Hopkins University) foi desenvolvido para o acesso percutâneo radiológico para intervenções de CMI e para a realização do tratamento. Inicialmente desenvolvido para o acesso percutâneo dos rins (APR), o robô recebeu o nome de PAKY-RCM (Percutaneous Access of the Kidney – Remote Center of Motion). O robô RCM é um sistema de três módulos que abrange a unidade RCM, a unidade PAKY e um braço mecânico passivo. O braço mecânico é montado na mesa de operação e possui sete graus de liberdade para posicionamento, acomodando tanto a unidade RCM como a unidade PAKY. A

unidade RCM possui dois graus de liberdade para rotação motorizada em dois planos (direções x e y) ao redor do ponto RCM. A unidade PAKY é um direcionador motorizado de agulha, que sustenta e insere o trocar da agulha. O PAKY é radiotransparente, tornando-o compatível com a imagem radiográfica. O perfil baixo e flexível do robô torna-o compatível com os *scanners* de TC e braços em C das salas de operação. As unidades RCM e PAKY são ativadas em sequência. A unidade RCM é utilizada, inicialmente, para alinhar a agulha sob orientação radiológica. Depois do alinhamento, a unidade RCM é desativada e a unidade PAKY ativada para inserir a agulha. O robô RCM é capaz de inserir uma agulha a uma profundidade específica, com mínima deflexão, em um tempo mais curto do que o procedimento manual tradicional. Portanto, é menor a exposição à radiação do paciente e da equipe cirúrgica. O robô RCM pode ser utilizado nos modos manual ou automático.

Robôs Mestre-Escravo

Os robôs mestre-escravo são equipamentos motorizados e controlados por computador que não realizam tarefas autônomas, sendo completamente governados pelo cirurgião – daí o termo sistema *mestre-escravo*, no qual o cirurgião é o "mestre" e o robô o "escravo". O cirurgião se senta no console de controle e o braço robótico do escravo se localiza no campo cirúrgico sobre o paciente (Fig. 19-1). Eles também são chamados de *telemanipuladores*, onde o mestre e o escravo ficam separados, mas se comunicam através de cabos de dados. No console, o cirurgião observa o campo cirúrgico em um monitor de vídeo e não atua através de instrumentos cirúrgicos tradicionais, mas sim através de transdutores mecânicos (mestres ou *joysticks*) (Fig. 19-2). Os movimentos do cirurgião são transmitidos do console para os braços robóticos que, por sua vez, manipulam os instrumentos (porta-agulhas, pinças, tesouras) e o telescópio (Fig. 19-3). O console do cirurgião também mantém o comando para situações especiais (tais como foco, controle de movimento) e equipamentos acessórios (p. ex., unidades eletrocirúrgicas e ultrassônicas).

A separação entre os componentes do mestre e do escravo podem variar desde alguns metros (dentro da mesma sala de operação) até vários quilômetros (operações transatlânticas ou entre hospitais).[14] Estes sistemas proporcionam vantagens únicas para a CMI em relação à operação laparoscópica ou toracoscópica convencional:

1. O cirurgião controla uma plataforma de câmera óptica estável, eliminando a dependência de um assistente de câmera.
2. O campo cirúrgico é apresentado em uma visão tridimensional.
3. Os instrumentos robóticos possuem articulações próximas à ponta que aumentam os graus de liberdade para atuar de modo mais próximo ao de uma mão humana.
4. O computador elimina o tremor das mãos e o movimento do equipamento é programável.
5. O console permite uma posição mais ergonômica para o cirurgião.

Em conjunto, estas funções aumentam a precisão e a destreza do cirurgião CMI, particularmente nos procedimentos microcirúrgicos.[27]

Entretanto, atualmente os robôs mestre-escravo ainda possuem limitações significativas:[27]

1. A principal desvantagem é a ausência de retroalimentação tátil e, portanto, a força aplicada durante a dissecção do tecido e durante a sutura deve se basear exclusivamente em pistas visuais.
2. Um limitado número de instrumentos disponíveis.
3. O equipamento é extremamente volumoso, pesado e congestiona facilmente a sala de operação.

Características técnicas especiais dos sistemas atuais, da Vinci e Zeus, são apresentadas nos parágrafos seguintes. Um breve resumo dessas tecnologias robóticas é de interesse geral, mas uma comparação detalhada entre eles não é necessária porque o sistema Zeus não está mais em produção (após a fusão das empresas Intuitive Surgical e Computer Motion).

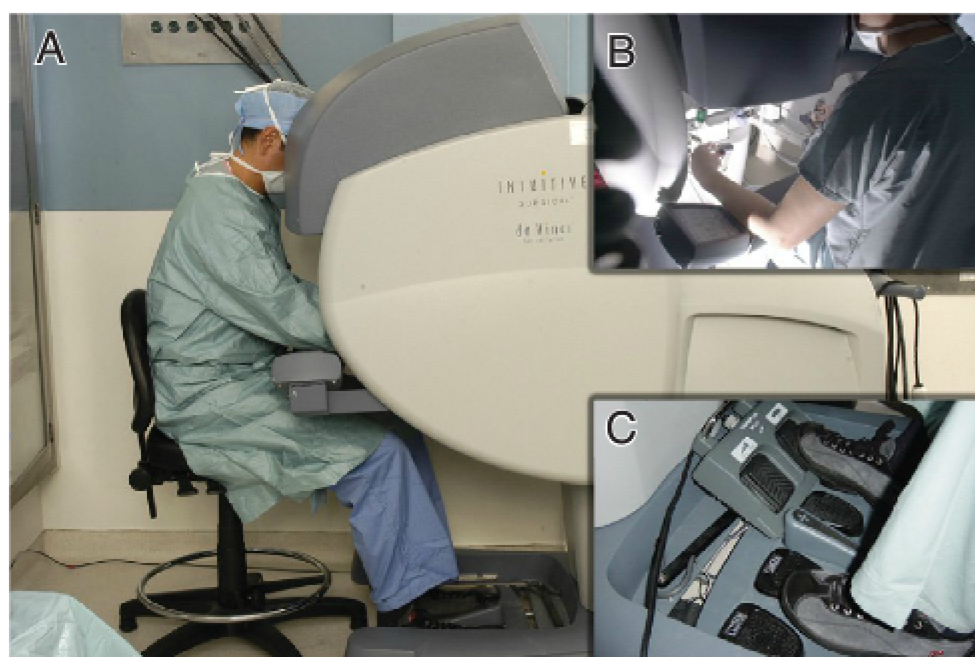


Figura 19-2 Console cirúrgico de um robô mestre-escravo (Sistema da Vinci). **A,** O cirurgião se senta no console em uma posição ergonômica e observa o campo cirúrgico em um monitor de vídeo tridimensional; seus olhos e mãos estão alinhados com o campo. **B,** O cirurgião atua através de transdutores mecânicos ou "mestres"; os movimentos do cirurgião são teletransmitidos para os braços robóticos que, por sua vez, manipulam os instrumentos e o telescópio. **C,** Pedais funcionam de maneira orquestrada para transferir a ação dos "mestres", controlando os instrumentos ou o telescópio, realinhando os mestres, ou ativando as fontes de energia.

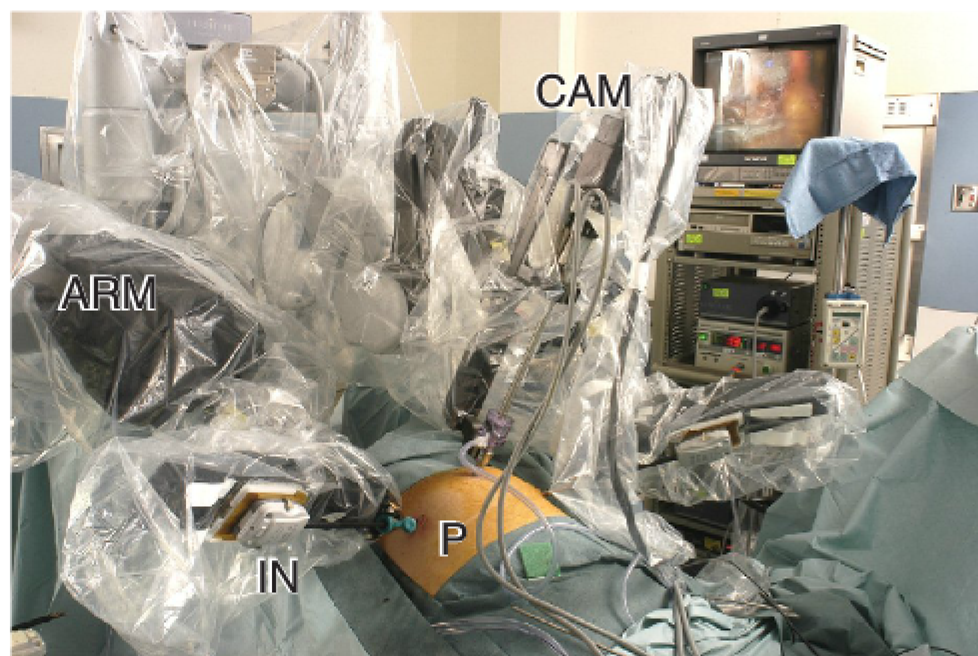


Figura 19-3 Os braços do robô mestre-escravo (Sistema da Vinci). Os braços robóticos cobertos com campos estéreis são posicionados sobre o paciente (P). Os braços são conectados a cânulas laparoscópicas; o braço central mantém o telescópio e a câmera (CAM), e os braços laterais (ARM) sustentam os instrumentos intercambiáveis (IN).

O sistema cirúrgico robótico da Vinci (Intuitive Surgical) gera uma visão tridimensional verdadeira do campo cirúrgico, utilizando um sistema de câmera digital dotado de três *chips* e lente-dual. O sistema de lente-dual fica montado dentro da grande óptica. Cada câmera transmite para telas CRT (tubo de raios catódicos) separadas, localizadas dentro do console, e cada tela projeta, separadamente, para um olho individual (isto é, sistema binocular). Um sincronizador mantém ambas as câmeras em fase. No console do cirurgião, o visor binocular fica anatomicamente alinhado com a posição dos comanches (isto é, as mãos). Esta disposição cria a sensação de estar imerso no campo cirúrgico, como numa operação aberta. Tanto os instrumentos quanto a óptica são operados através dos comanches, e o controle é trocado de um para o outro com a pressão de um pedal. Os braços robóticos do sistema da Vinci são montados no chão e, portanto, o paciente não pode ser movido depois que os braços robóticos são presos às cânulas. Qualquer reposicionamento do paciente demanda desbloqueio do sistema. Apesar de ter sido inicialmente desenvolvido para a operação cardiovascular, já foram realizadas operações torácicas e abdominais com o uso do sistema da Vinci.

O sistema cirúrgico robótico Zeus (Computer Motion) produz imagens 3D do campo, através da fusão de quadros direitos e esquerdos (oriundos de câmeras de vídeo localizadas à direita e à esquerda), sobre um único monitor de vídeo adaptado com uma matriz ativa e filtros polarizantes. A transmissão é alternada entre os quadros direito e esquerdo, que são sincronizados com filtros de polarização em sentido horário e anti-horário, respectivamente. O cirurgião utiliza óculos adaptados com os diferentes filtros polarizantes, um filtro em sentido horário para o olho direito e um filtro em sentido anti-horário para o olho esquerdo. Esta disposição faz com que o olho direito veja somente os quadros de vídeo do lado direito e o olho esquerdo somente os quadros do lado esquerdo. A óptica é direcionada por um sistema ativado por voz. Os braços robóticos são montados na mesa de operação e, portanto, é possível mudar a posição do paciente sem mover o robô. Já foram realizadas operações torácicas e abdominais com o Zeus.

O ARTEMIS (Advanced Robotics and Telemanipulator System for Minimally Invasive Surgery, Karlsruhe Research Center) consiste em duas unidades mestre-escravo para a manipulação dos instrumentos cirúrgicos, e um sistema de orientação para um endoscópio 3D. O *ARTEMIS* ainda é um projeto em desenvolvimento para a CMI torácica e abdominal.

Cirurgia Abdominal Robótica

As armadilhas técnicas da cirurgia laparoscópica já foram discutidas anteriormente; a tecnologia robótica promete resolver estes obstáculos. De fato, a maior destreza e fidelidade conferidas pelos telemanipuladores mestre-escravo estão tornando estes sistemas mais confiáveis para a CMI abdominal. A primeira cirurgia telerrobótica foi uma colecistectomia realizada em uma versão inicial do sistema da Vinci em 1997. Desde então, os sistemas da Vinci e Zeus têm sido utilizados com sucesso em um amplo espectro de intervenções de cirurgia geral, ginecologia e urologia. As cirurgias telerrobóticas descritas na cirurgia geral incluem a colecistectomia,[28-30] procedimentos antirrefluxo,[30,31] cardiomiotomia a Heller,[32-34] pancreatectomia distal,[32] gastrojejunostomia,[34] esofagectomia,[32,34] derivação gástrica,[34] banda gástrica,[35] piloroplastia,[33] colectomia,[36] adrenalectomia[34] e esplenectomia,[32,37] salpingo-ooforectomia,[38] histerectomia,[39] reanastomose tubária,[40] nefrectomia,[34,41] prostatectomia radical[42,43] e dissecção de linfonodos pélvicos.[44]

Em geral, estas séries são estudos do tipo relato de caso e tipo de viabilidade e foram conduzidos para determinar a segurança da tecnologia telerrobótica. Foi percebido que a cirurgia telerrobótica confere as mesmas vantagens das operações laparoscópicas sobre as cirurgias abertas, mas não se mostraram superiores aos similares laparoscópicos, pelo menos pelos pontos de fim arbitrários classicamente usados como base de comparação (p. ex., tempo de operação, perda de sangue, dor pós-operatória, permanência no hospital, taxas de conversão). Dois pequenos estudos randomizados prospectivos compararam a fundoplicatura de Nissen e a adrenalectomia transabdominal laparoscópica com as assistidas por robô; em ambos os casos a técnica de laparoscopia clássica foi superior à aproximação robótica. Porém, a cirurgia telerrobótica oferece possi-

bilidades novas para as quais a medida de sucesso não é uma comparação com resultados laparoscópicos padrão. Um exemplo é a operação telerrobótica remota, como o serviço de telecirurgia implementado em Ontário, Canadá. Graças à tecnologia de robôs, muitos pacientes em um local remoto podem desfrutar os benefícios de CMI.

Uma outra área para o progresso em operações robóticas é o treinamento na própria CMI. A curva de aprendizagem de operações de laparoscopia complexa pode ser reduzida significativamente usando-se uma plataforma robótica, primeiro para a aquisição de habilidades psicomotoras e posteriormente para a teleorientação de um cirurgião sem experiência em prática cirúrgica por mentores. Por exemplo, a ajuda robótica mostrou permitir que os aprendizes novatos executem operações laparoscópicas complexas tais como a prostatectomia radical e *bypass* gástrico com resultados iguais aos de procedimentos realizados por cirurgiões experientes. No futuro, mais cirurgiões poderão se tornar adeptos à prática complexa de CMI, e em troca mais pacientes poderão se beneficiar das vantagens de CMI.

Cirurgia Cardiotorácica Robótica

Apesar dos parâmetros de segurança e dos resultados técnicos bem estabelecidos das operações torácicas atuais, ainda existe uma morbidade significativa para a esternotomia mediana, utilizada para o acesso (p. ex., deformação e fraturas do gradil costal, dor, tempo prolongado de reabilitação, grande perda sanguínea, problemas ventilatórios, infecções do esterno, mediastinite) e da derivação cardiopulmonar (DCP) necessários para obter um campo cirúrgico estável e seco (p. ex., hemólise, ativação de complemento, imunossupressão, danos das funções visuais, memória e intelectual, entre outras). Portanto, as técnicas de CMI têm sido ativamente pesquisadas na cirurgia cardiovascular, para a melhoria tanto do acesso como da dependência da DCP.

Um grande obstáculo para a minimização do tamanho do acesso na operação cardiotorácica é a rigidez da parede torácica e do mediastino. As estruturas mediastinais não podem ser deslocadas para serem expostas ou exteriorizadas através de uma pequena toracotomia. O trabalho por meio de pequenas incisões torácicas limita enormemente a exposição e a destreza técnica. Entretanto, a tecnologia digital facilitou um progresso substancial na CMI cardiotorácica (CMI-CT). Um visor de alta resolução, introduzido no tórax, podendo atingir alvos e substituir, ou mesmo melhorar, as exposições abertas clássicas. Por exemplo, a capacidade de ampliação óptica de 10 a 20 vezes da câmera de vídeo digital é mais poderosa do que a ampliação de 2,5 a 3 vezes típica gerada pelas lentes cirúrgicas tradicionais. Além disso, o vídeo tridimensional foi aperfeiçoado para eliminar a ausência de percepção de profundidade gerada pelos sistemas videoscópicos bidimensionais. Quando o videoscópio é montado em um braço robótico, o controle do campo visual fica sob o comando pessoal do cirurgião, através de mecanismos de voz ou manuais. Finalmente, os instrumentos robóticos articulados (p. ex., sistemas da Vinci e Zeus) foram desenvolvidos para permitir o trabalho a distância com os sete graus de liberdade naturais da mão humana; o controle do movimento e a filtragem do tremor podem aumentar a destreza da mão. A tecnologia digital atual tornou uma realidade as operações cardiotorácicas totalmente endoscópicas e com o tórax fechado.

Loulmet e colaboradores[45] de Paris, França, e Mohr e colaboradores de Leipzig, Alemanha, publicaram os primeiros casos humanos de CMI-CT assistidas por robôs, desde 1998; os procedimentos incluem o reparo do defeito do septo atrial, reparo ou substituição da valva mitral, e a derivação da artéria coronária Os robôs cirúrgicos têm sido usados para a operação de válvula cardíaca (*i.e.*, substituição de válvulas, ressecção e reconstrução de folhetos, reconstrução do músculo papilar), dissecção das artérias mamárias internas, anastomose em cirurgia de enxerto de *bypass* coronário e correção de defeitos de septo atriais; tanto os sitemas *Da Vinci* quando o *Zeus* têm sido usados em várias fases da realização desses procedimentos.[45,46] De fato, os telemanipuladores robóticos visavam, inicialmente, às CMI-CT. A vanguarda da CMI-CT é o enxerto da artéria coronária totalmente endoscópico (*totally endoscopic coronary artery bypass* [TECAB]), na qual tanto a preparação do canal (*i.e.*, para a dissecção da artéria mamária interna) quanto a anastomose de um ou dois vasos são feitas totalmente através da operação por três portos.[48] Uma esternotomia ou toracotomia limitada tem sido incluída nas operações iniciais para fins de segurança.

Carpentier e Loulmet propuseram uma classificação de complexidade crescente para o desenvolvimento e implementação da CMI-CT. Na CMI-CT nível I, ou na abordagem por visão direta/mini-incisão, o procedimento é realizado sob visão direta através de pequenas incisões feitas por meios convencionais. Inúmeras abordagens de miniacesso foram desenvolvidas e descritas sob diferentes acrônimos, como o LAST (*Limited Anterior Small Thoracotomy*) e MIDCAB (*Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass*); entretanto, estas técnicas sofrem pelo acesso limitado propriamente dito e apresentam aplicações restritas óbvias.[49]

Na CMI-CT nível II, ou abordagem videoassistida/microincisão, um videoscópio é passado através de uma incisão para atuar como um campo visual secundário para partes da operação; uma câmera intracardíaca é utilizada para aumentar a luminosidade e ampliação dos detalhes anatômicos. Portais cirúrgicos acessórios podem ser criados para a passagem dos instrumentos cirúrgicos. Este tipo de assistência videoscópica tem sido utilizado com sucesso para a operação da valva mitral e na coleta da artéria mamária interna.

Na CMI-CT nível III, ou abordagem direcionada por vídeo/portal-incisão, grande parte da operação é conduzida através da videoscopia e os instrumentos são passados através de portais cirúrgicos. Um sistema videoscópico 3D montado à cabeça do cirurgião (Vista Medical Technologies, Becton, MA), direcionado por um assistente ou acoplado a um braço mecânico *AESOP* foi utilizado de maneira bem-sucedida para a melhoria da visualização e da destreza.[49] Esta técnica de abordagem direcionada por vídeo/portal-incisão foi utilizada na operação da valva mitral e tem alcançado resultados que desafiam o método convencional, aberto, mas com tempo de recuperação mais rápido, significativamente com menores custos.[46]

O nível IV, ou abordagem direcionada por videoassistida por robô, representa a vanguarda atual da CMI-CT; neste nível de sofisticação tecnológica, são realizados complexos procedimentos, através de incisões, utilizando somente um monitor 3D de vídeo e microinstrumentos instalados em um robô articulado (p. ex., pinça de DeBakey, tesouras de Pott, microclipes).

É importante mencionar as alternativas da BCP convencional que foram desenvolvidas para permitir a operação CT com tórax fechado. O Port-Access (Heartport, Redwood City, CA) é um equipamento para BCP femorofemoral e clampeamento com balão endovascular da aorta. O sistema Heartport permite uma perfusão anterógrada ou retrógrada para a circulação sistêmica e coronariana. O posicionamento apropriado do Heartport é guiado por uma fluoroscopia contrastada, ou através da ecocardiografia contrastada. A tecnologia Heartport mostrou-se um adjunto valioso para a realização da operação valvar videoscópica, bem como a derivação coronariana.[46,47] Outra alternativa ainda mais impressionante é a técnica fora da bomba ou de coração batendo; entretanto, atualmente, esta técnica somente é aplicável para a derivação coronariana. Para este propósito, é posicioanado um estabilizador miocárdico (p. ex., Genzyme, Intuitive Surgical) sobre a artéria coronariana alvo a

ser anastomosada. Kappert e colaboradores, de Dresden, Alemanha, já realizaram uma DACTE fora de bomba com coleta bilateral da artéria mamária interna para doença coronariana de um ou dois vasos.[48]

Resumindo, a tecnologia robótica representa uma grande promessa na expansão do espectro da CMI – não somente em relação aos aspectos técnicos, mas também em áreas como as do treinamento e telecirurgia. Espera-se que o poder computacional rapidamente crescente e o desenho dedicado de instrumentos ajustem lapsos tecnológicos ainda não resolvidos, tais como falta de retroinformação (*feedback)* e a limitação de ferramentas específicas. Técnicas cirúrgicas e tecnologia de diagnóstico por imagem podem ser integrados ao campo cirúrgico para facilitar as operações guiadas por imagem com a utilização das insformações anatômicas do paciente. Até este ponto, entretanto, todos os estudos registraram e provaram a praticabilidade e segurança destas tecnologias emergentes, sendo usadas sob condições ideais. Apesar dos resultados mais recentes serem encorajadores, o custo-benefício destes procedimentos não foi ainda definido, e estes não representam o tratamento padrão. Um grande obstáculo a ser superado é o alto custo da tecnologia propriamente dita. Testes futuros sobre resultados e análises de custo irão ajudar a determinar o lugar dos robôs cirúrgicos na CMI. Entretanto, já foi dito que uma imagem pode valer mais do que mil palavras. Atualmente, a realização de uma única operação no console de um robô cirúrgico pode ser o suficiente para aceitar que a CMI com visão 3D e sete graus de liberdade constitui a melhor operação.

Referências Selecionadas

Ballantyne GH: The pitfalls of laparoscopic surgery: Challenges for robotics and telerrobotic surgery. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 12:1-5, 2002.

Uma apresentação concisa do triunfo e das armadilhas da cirurgia laparoscópica; como a tecnologia robótica oferece soluções para o progresso da CMI.

Chitwood WR Jr: Endoscopic robotic coronary surgery: Is this reality or fantasy? J Thorac Cardiovasc Surg 118:1-3, 1999.

Revisão objetiva do uso dos atuais sistemas robóticos (*da Vinci* e *Zeus*) na cirurgia de derivação coronariana.

Davies B: A review of robotics in surgery. Proc Inst Mech Eng [H] 214:129-140, 2000.

Uma abrangente introdução ao mundo dos robôs cirúrgicos, sua história e classificação.

Kappert U, Cichon R, Schneider J, et al: Robotic coronary artery surgery-the evolution of a new minimally invasive approach in coronary artery surgery. Thorac Cardiovasc Surg 48:193-197, 2000.

Admirável trabalho pioneiro na direção da cirurgia de derivação coronariana totalmente endoscópica, robótica e fora da bomba.

Marescaux J, Leroy J, Gagner M, et al: Transatlantic robotassisted telesurgery. Nature 413:379-380, 2001.

Uma publicação importantíssima que ilustra a introdução da tecnologia digital moderna na arte e na ciência da cirurgia.

Perissat J, Collet D, Monguillon N: Advances in laparoscopic surgery. Digestion 59:606-618, 1998.

Revisão abrangente e competente das origens da CMI e suas projeções para a prática cirúrgica moderna.

Reynolds W Jr: The first laparoscopic cholecystectomy. JSLS 5:89-94, 2001.

A história real da cirurgia que revolucionou a prática da cirurgia; um tributo a nossos pioneiros.

Vanermen H, Wellens F, De Geest R, et al: Video-assisted portaccess mitral valve surgery: from debut to routine surgery. Will trocar-port-access cardiac surgery ultimately lead to robotic cardiac surgery? Semin Thorac Cardiovasc Surg 11:223-234, 1999.

Abrangente revisão e análise do progresso na cirurgia minimamente invasiva da valva mitral, incluindo técnicas para minimizar o acesso e as alternativas para a derivação cardiopulmonar.

Referências

1. Périssat J, Collet D, Monguillon N: Advances in laparoscopic surgery. Digestion 59:606-618, 1998.
2. Himal HS: Minimally invasive (laparoscopic) surgery. Surg Endosc 16:1647-1652, 2002.
3. Kavic MS: Robotics, technology, and the future of surgery. JSLS 4:277-279, 2000.
4. Reynolds W Jr: The first laparoscopic cholecystectomy. JSLS 5:89-94, 2001.
5. Ballantyne GH: The pitfalls of laparoscopic surgery: Challenges for robotics and telerobotic surgery. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 12:1-5, 2002.
6. Davies B: A review of robotics in surgery. Proc Inst Mech Eng [H] 214:129-140, 2000.
7. Mack MJ: Minimally invasive and robotic surgery. JAMA 285:568-572, 2001.
8. Satava RM: Emerging technologies for surgery in the 21st century. Arch Surg 134:1197-1202, 1999.
9. Byrne JP, Mughal MM: Telementoring as an adjunct to training and competence-based assessment in laparoscopic cholecystectomy. Surg Endosc 14:1159-1161, 2000.
10. Cubano M, Poulose BK, Talamini MA, et al: Long distance telementoring: A novel tool for laparoscopy aboard the USS Abraham Lincoln. Surg Endosc 13:673-678, 1999.
11. Rosser JC Jr, Bell RL, Harnett B, et al: Use of mobile low-bandwidth telemedical techniques for extreme telemedicine applications. J Am Coll Surg 189:397-404, 1999.
12. Lee BR, Moore R: International telementoring: A feasible method of instruction. World J Urol 18:296-298, 2000.
13. Bowersox JC: Telepresence surgery. Br J Surg 83:433-434, 1996.
14. Marescaux J, Leroy J, Gagner M, et al: Transatlantic robot-assisted telesurgery. Nature 413:379-380, 2001.
15. Poulose BK, Kutka MF, Mendoza-Sagaon M, et al: Human vs robotic organ retraction during laparoscopic Nissen fundoplication. Surg Endosc 13:461-465, 1999.
16. Yavuz Y, Ystgaard B, Skogvoll E, et al: A comparative experimental study evaluating the performance of surgical robots AESOP and EndoAssist. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 10:163-167, 2000.
17. Mettler L, Ibrahim M, Jonat W: One year of experience working with the aid of a robotic assistant (the voice- controlled optic holder AESOP) in gynaecological endoscopic surgery. Hum Reprod 13:2748-2750, 1998.
18. Omote K, Feussner H, Ungeheuer A, et al: Self-guided robotic camera control for laparoscopic surgery compared with human camera control. Am J Surg 177:321-324, 1999.
19. Merola S, Weber P, Wasielewski A, et al: Comparison of laparoscopic colectomy with and without the aid of a robotic camera holder. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 12:46-51, 2002.
20. Siebert W, Mai S, Kober R, et al: Technique and first clinical results of robot-assisted total knee replacement. Knee 9:173-180, 2002.
21. Brandt G, Zimolong A, Carrat L, et al: CRIGOS: A compact robot for image-guided orthopedic surgery. IEEE Trans Inf Technol Biomed 3:252-260, 1999.

22. Bouazza-Marouf K, Browbank I, Hewit JR: Robotic-assisted internal fixation of femoral fractures. Proc Inst Mech Eng [H] 209:51-58, 1995.
23. Glauser D, Fankhauser H, Epitaux M, et al: Neurosurgical robot Minerva: First results and current developments. J Image Guid Surg 1:266-272, 1995.
24. Li QH, Zamorano L, Pandya A, et al: The application accuracy of the NeuroMate robot—a quantitative comparison with frameless and frame-based surgical localization systems. Comput Aided Surg 7:90-98, 2002.
25. Adler JR Jr, Chang SD, Murphy MJ, et al: The Cyberknife: A frameless robotic system for radiosurgery. Stereotact Funct Neurosurg 69:124-128, 1997.
26. Arambula Cosio F, Davies BL: Automated prostate recognition: A key process for clinically effective robotic prostatectomy. Med Biol Eng Comput 37:236-243, 1999.
27. Hashizume M, Konishi K, Tsutsumi N, et al: A new era of robotic surgery assisted by a computer-enhanced surgical system. Surgery 131:S330-S333, 2002.
28. Marescaux J, Smith MK, Folscher D, et al: Telerobotic laparoscopic cholecystectomy: Initial clinical experience with 25 patients. Ann Surg 234:1-7, 2001.
29. Ruurda JP, Broeders IA, Simmermacher RP, et al: Feasibility of robot-assisted laparoscopic surgery: An evaluation of 35 robot-assisted laparoscopic cholecystectomies. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 12:41-45, 2002.
30. Chitwood WR Jr, Nifong LW, Chapman WH, et al: Robotic surgical training in an academic institution. Ann Surg 234:475-484; discussion 484-476, 2001.
31. Cadiere GB, Himpens J, Vertruyen M, et al: Evaluation of telesurgical (robotic) NISSEN fundoplication. Surg Endosc 15:918-923, 2001.
32. Melvin WS, Needleman BJ, Krause KR, et al: Computer-enhanced robotic telesurgery: Initial experience in foregut surgery. Surg Endosc 16:1790-1792, 2002.
33. Shah J, Rockall T, Darzi A: Robot-assisted laparoscopic Heller's cardiomyotomy. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 12:30-32, 2002.
34. Horgan S, Vanuno D: Robots in laparoscopic surgery. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 11:415-419, 2001.
35. Cadiere GB, Himpens J, Vertruyen M, et al: The world's first obesity surgery performed by a surgeon at a distance. Obes Surg 9:206-209, 1999.
36. Weber PA, Merola S, Wasielewski A, et al: Telerobotic-assisted laparoscopic right and sigmoid colectomies for benign disease. Dis Colon Rectum 45:1689-1694; discussion 1695-1686, 2002.
37. Chapman WH III, Albrecht RJ, Kim VB, et al: Computer-assisted laparoscopic splenectomy with the da Vinci surgical robot. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 12:155-159, 2002.
38. Gutt CN, Markus B, Kim ZG, et al: Early experiences of robotic surgery in children. Surg Endosc 16:1083-1086, 2002.
39. Diaz-Arrastia C, Jurnalov C, Gomez G, et al: Laparoscopic hysterectomy using a computer-enhanced surgical robot. Surg Endosc 16:1271-1273, 2002.
40. Falcone T, Goldberg JM, Margossian H, et al: Robotic-assisted laparoscopic microsurgical tubal anastomosis: A human pilot study. Fertil Steril 73:1040-1042, 2000.
41. Guillonneau B, Jayet C, Tewari A, et al: Robot-assisted laparoscopic nephrectomy. J Urol 166:200-201, 2001.
42. Abbou CC, Hoznek A, Salomon L, et al: Laparoscopic radical prostatectomy with a remote controlled robot. J Urol 165:1964-1966, 2001.
43. Guillonneau B, Vallancien G: Laparoscopic radical prostatectomy: The Montsouris experience. J Urol 163:418-422, 2000.
44. Guillonneau B, Cappele O, Martinez JB, et al: Robotic assisted, laparoscopic pelvic lymph node dissection in humans. J Urol 165:1078-1081, 2001.
45. Loulmet D, Carpentier A, d'Attellis N, et al: Endoscopic coronary artery bypass grafting with the aid of robotic-assisted instruments. J Thorac Cardiovasc Surg 118:4-10, 1999.
46. Chitwood WR Jr: Video-assisted and robotic mitral valve surgery: Toward an endoscopic surgery. Semin Thorac Cardiovasc Surg 11:194-205, 1999.
47. Damiano RJ Jr, Reichenspurner H, Ducko CT: Robotically assisted endoscopic coronary artery bypass grafting: Current state of the art. Adv Card Surg 12:37-57, 2000.
48. Kappert U, Cichon R, Schneider J, et al: Robotic coronary artery surgery—the evolution of a new minimally invasive approach in coronary artery surgery. Thorac Cardiovasc Surg 48:193-197, 2000.
49. Reichenspurner H, Boehm D, Reichart B: Minimally invasive mitral valve surgery using three-dimensional video and robotic assistance. Semin Thorac Cardiovasc Surg 11:235-243, 1999.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

SEÇÃO III

Trauma e Cuidado Crítico

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO 20

Atendimento Inicial ao Traumatizado

David B. Hoyt, MD, Raul Coimbra, MD e Jose Acosta, MD

O trauma é um importante problema de saúde pública em todo o mundo. Ele é uma das causas principais de morte e incapacidade, tanto nos países industrializados quanto nos países em desenvolvimento. Globalmente, o trauma é a sétima causa de morte, resultando em 5,8 milhões de mortes em 2006. Nos Estados Unidos, é a causa mais frequente de morte em crianças e adultos até 44 anos de idade, e mata mais americanos com idades entre 1 e 34 anos que todas as outras doenças combinadas. As mortes por trauma representam apenas uma pequena fração do âmbito do trauma. Em 2003 houve 148.000 mortes por trauma nos Estados Unidos. Outros 2,5 milhões de pacientes foram hospitalizados por causa de seus traumatismos, enquanto 40,4 milhões foram tratados nas unidades locais de emergência e liberados. Estima-se que 89,9 milhões de pacientes foram tratados por médicos da assistência primária ou automedicados em casa. O custo total do trauma, aos Estados Unidos, está estimado em cerca de 200 bilhões de dólares por ano e esses custos aumentam continuamente.

MORTALIDADE APÓS LESÃO TRAUMÁTICA

As mortes por trauma ocorrem em reconhecidos momentos após a lesão (Fig. 20-1). Aproximadamente metade das mortes por trauma ocorre em segundos ou minutos depois da lesão, e é causada por traumatismos na aorta, coração, tronco cerebral e medula, ou por insuficiência respiratória aguda. Bem poucos desses pacientes poderiam ser salvos por sistemas de trauma, e essas mortes apenas poderiam ser evitadas com a melhora das estratégias de prevenção e controle do trauma.[1]

O segundo pico de mortalidade ocorre algumas horas depois do trauma, respondendo por aproximadamente 30% das mortes. Metade destas é causada por hemorragia e a outra metade, por lesões do sistema nervoso central (SNC). A maioria dessas mortes pode ser evitada pelo tratamento durante a hora de ouro (*golden hour*). Os sistemas de trauma com cuidados agudos ao paciente têm o maior impacto neste grupo de pacientes traumatizados. Uma análise recente da eficácia dos sistemas de trauma sugere uma redução de, pelo menos, 10% nas mortes evitáveis. Estudos demonstraram a redução da mortalidade com a utilização de um sistema de trauma estadual; mas, a despeito disso, apenas aproximadamente 50% dos Estados Unidos são servidos por sistemas de trauma.[2-3]

O terceiro pico de mortalidade representa as mortes que ocorrem 24 horas depois do trauma e incluem a mortalidade tardia causada por infecção e por falência múltipla dos órgãos. Tradicionalmente, esse pico inclui de 10% a 20 % das mortes relacionadas ao trauma.[1]Mais recentemente, as análises sugerem que essa incidência está mais próxima de 10%. A morte causada pela embolia pulmonar emergiu também como uma importante causa de morte tardia.[1]

Maiores avanços na redução da mortalidade vão exigir uma estratégia diferente para cada pico. As mortes precoces podem ser reduzidas com programas de prevenção e controle dos traumas, legislação ativa e modificação comportamental. O planejamento regional e o desenvolvimento de sistemas de trauma vão influenciar mais efetivamente o segundo pico de mortalidade. As mortes tardias só serão reduzidas à medida que entendermos melhor a fisiopatologia da falência de múltiplos órgãos e do tratamento tardio da lesão cerebral secundária.

DESENVOLVIMENTO DOS CUIDADOS AO TRAUMA

Os modernos cuidados com o trauma evoluíram de uma estreita associação da cirurgia e do tratamento de acidentes fatais

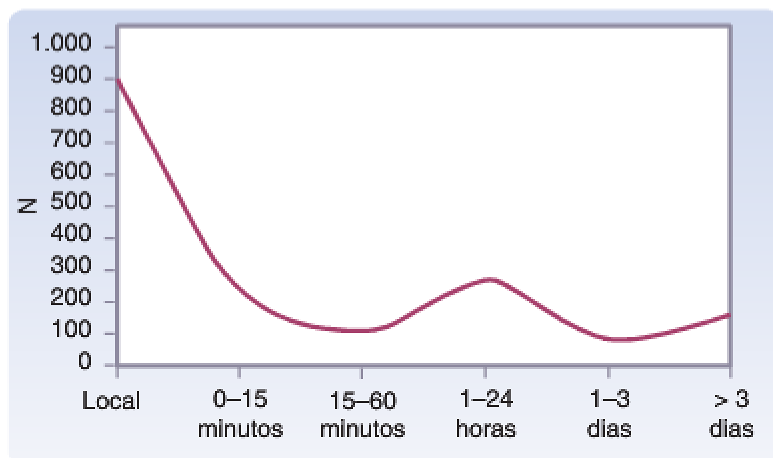


Figura 20-1 **Distribuição trimodal da mortalidade após trauma. É mostrado o tempo da mortalidade em uma população de pacientes traumatizados admitidos em um único centro de trauma de uma área geográfica unificada, por um período de 10 anos. Foram incluídas todas as mortes no local do trauma e no hospital**. (De Acosta JÁ, Yang JC, Winchell RJ, et al: Lethal injuries and time to death in a level I trauma center. J Am Coll Surg 186:528-533, 1998.)

em tempos de guerra. Muitos conceitos importantes, incluindo transporte pré-hospitalar, reanimação volêmica, tratamento das cicatrizes, tratamento da lesão entérica e tratamento intensivo, avançaram com base nas observações durante os conflitos militares. Esses princípios de tratamento foram refinados no setor civil e levaram a avanços como a correção primária das lesões colônicas, em vez da colostomia, e à revascularização precoce dos membros isquêmicos no lugar da amputação.[4]

Os principais progressos no desenvolvimento dos sistemas de trauma ocorrem na prática civil como resultado dos esforços das agências federais, organizações profissionais e instituições individuais que levaram ao desenvolvimento dos centros regionais de trauma. Os avanços nos cuidados agudos, no tratamento intensivo e na reabilitação foram obtidos devido a esses centros especializados.

O American College of Surgeons, com o estabelecimento do Committee on the Treatment of Fractures, reconheceu a importância da lesão há mais de 80 anos. O reconhecimento formal da multidisciplinaridade do trauma e o estabelecimento do American College of Surgeons Committee on Trauma aconteceram apenas durante os últimos 50 anos. A primeira unidade de trauma organizada surgiu em 1961, na University of Maryland. Apenas em 1966, a National Academy of Sciences e o National Research Council publicaram *Accidental Death and Disability: The Direct Disease of Modern Society*.[5] Esse trabalho fundamental documentou quão pouco progresso na aplicação do que se conhecia tinha sido feito no controle das lesões. Em 1985, o National Research Council analisou novamente a situação dos cuidados com o trauma nos Estados Unidos em um relatório, *Injury in America: A Continuing Health Problem*. As *lesões traumáticas* foram mais uma vez identificadas como "o principal problema de saúde na América", destacadas pelo fato de que mais de 2,5 milhões de americanos morreram devido a lesões traumáticas desde o relatório de 1966. Mais recentemente, o Instituto de Medicina novamente documentou a importância das lesões traumáticas no relatório *Reducing the Burden of Injury: Advancing Prevention and Treatment*. Cada um desses relatórios nos últimos 35 anos enfatizou os mesmos elementos essenciais para efetivamente reduzir e tratar as lesões traumáticas. A despeito dessas orientações claras, e embora muito progresso tenha sido feito, temos muito ainda para fazer.

Essas análises reconheceram a necessidade de uma abordagem nacional coordenada para os cuidados com o trauma. Os centros regionais de trauma integrados com a educação pública, prevenção das lesões, cuidados pré-hospitalares, garantia de qualidade e reabilitação formam a base de uma abordagem sistêmica aos cuidados com o trauma.

Historicamente, os centros de trauma eram hospitais municipais que de fato possuíam condições para manter esses centros. Na década de 70, começou uma evolução no desenvolvimento inicial dos sistemas de trauma. Os elementos necessários para estabelecer um sistema de trauma foram definidos e incluem quatro necessidades do paciente: acesso aos cuidados, cuidados pré-hospitalares, cuidados hospitalares e reabilitação. Questões adicionais que exigem tanto soluções políticas quanto sociais para suplementar os esforços médicos incluem prevenção, planejamento do atendimento médico a desastres, educação do paciente, pesquisa e planejamento racional de financiamento. Através de uma reapropriação recente da legislação federal e do programa de assistência técnica dos National Highway Traffic Safety Administration's, houve um processo organizado para o planejamento de um sistema de trauma. O Trauma Office of the Human Resources and Services Administration trabalha, agora, para completar o desenvolvimento do sistema de trauma em todos os Estados Unidos. O American College of Surgeons também desenvolveu um processo de consulta do sistema de trauma, baseado em colaboração multidisciplinar. O documento de consulta aos sistemas de trauma define os elementos de um sistema de trauma, incluindo os componentes administrativo, operacional e clínico.

ACESSO E RESPOSTA DOS SERVIÇOS DE EMERGÊNCIA MÉDICA

Os componentes vitais do cuidado pré-hospitalar incluem um controle médico engajado, linhas de comunicação estabelecidas, critérios de triagem testados, transporte efetivo e um grupo de socorristas pré-hospitalares bem treinado nas intervenções específicas no campo. Os hospitais foram desenvolvidos inicialmente pelos romanos para cuidar das legiões militares, entretanto, o cuidado pré-hospitalar ou os cuidados no campo com as vítimas traumatizadas podem ser encontrados no *Edwin Smith Surgical Papyrus* (3000-1600 a.C.), no qual os procedimentos para o tratamento das lesões estão especificamente descritos.

A maior parte da história da medicina se refere aos cuidados no campo com o paciente traumatizado, consistindo primariamente em primeiros socorros. O treinamento dos modernos serviços de emergência médica (SEM) retroage a 1962, quando o Chicago Committee on Trauma e o Chicago Fire Department colaboraram para desenvolver uma escola para o atendimento pré-hospitalar ao traumatizado. Em 1966, o National Highway Safety Act autorizou o U.S. Department of Transportation a financiar serviços de ambulância, sistemas de comunicação e programas de treinamento para atender às necessidades das vítimas de trauma antes de chegarem ao hospital. Em 1969, o U.S. Department of Transportation publicou o primeiro manual para treinamento de técnicos em emergência médica para ambulâncias (EMT-A), baseado no programa da Chicago Trauma School. Programas subsequentes foram desenvolvidos em colaboração com a American Academy of Orthopedics para o treinamento de paramédicos (EMT-P).

Um componente integral do SEM é o envolvimento ativo dos médicos no estabelecimento, na direção e na monitori-

zação dos cuidados médicos de emergência. Em 1973, o Emergency Medical Services Systems Act (EMSS) autorizou o financiamento federal dos SEM para que regionalizassem os cuidados pré-hospitalares de emergência através de uma série de componentes inter-relacionados e com o comprometimento dos médicos identificado como um elemento essencial. Desde essa época, os governos estaduais e municipais assumiram a responsabilidade para o desenvolvimento dos SEM e de seu controle médico. Há, ainda, amplas variações regionais nas políticas, procedimentos e autoridades envolvidas no controle médico dos SEM. A premissa básica do controle médico é a garantia assegurada ao médico da qualidade do pronto atendimento. Nos cuidados com o paciente traumatizado, os cirurgiões devem estar envolvidos, juntamente com os emergencistas, para garantir a qualidade dos cuidados com o trauma, baseados no conhecimento e na participação ativa. A National Highway Traffic Safety Administrations EMS Agenda for the Future tenta definir e estabelecer melhor os padrões para cada aspecto do controle médico. No entanto, a evolução dos sistemas de trauma ainda permaneceu lenta.[6]

Após os eventos de 11 de setembro de 2001, aumentou-se a necessidade de uma abordagem organizada para os eventos com grande número de vítimas. Esse compromisso com a presteza vai ampliar o foco para completar o processo de implementação do sistema de trauma e SEM.

TRIAGEM

O termo *triagem,* derivado da palavra francesa "escolher", em sua aplicação militar envolve priorizar as vítimas em categorias baseadas na gravidade das lesões, na probabilidade de sobrevivência e na urgência dos cuidados. O objetivo da triagem pré-hospitalar civil é identificar os pacientes traumatizados de alto risco que poderiam se beneficiar dos recursos disponíveis em um centro de trauma. Argumenta-se que isso seja necessário em 5% a 10% dos pacientes traumatizados. Como tal, um segundo objetivo da triagem é limitar o transporte excessivo de pacientes não gravemente traumatizados para não sobrecarregar o centro de trauma.

A ferramenta ideal para se harmonizar essas duas tarefas divergentes não existe. A avaliação deve ser feita rapidamente, quase sempre em condições difíceis, com recursos limitados, e os esquemas atuais têm acurácia limitada. Embora seja fácil identificar os pacientes com lesões graves, com base na fisiologia anormal, a questão mais difícil é a identificação dos pacientes de alto risco nos quais o estado fisiológico inicial está normal. Talvez o mais útil dos sistemas atualmente disponíveis seja o proposto pelo Committee on Trauma of the American College of Surgeons, que avalia simultaneamente quatro componentes: resposta fisiológica, lesão anatômica, mecanismo de trauma e fatores de comorbidade (Fig. 20-2).

O objetivo de um sistema de trauma é evitar mortes desnecessárias e, assim, um certo grau de supertriagem é aceitável e até mesmo desejável. A subtriagem, entretanto, deve sempre ser evitada, porque os benefícios dos cuidados em um centro de trauma são negados a um paciente erroneamente classificado. Muitos estudos tentaram determinar e ajustar a relação ideal entre a subtriagem e a supertriagem. A sabedoria convencional sugere que seja necessária uma taxa de 50% de supertriagem para minimizar a subtriagem. Embora isso pareça alto, o número adicional de pacientes encaminhados para centros de trauma representa apenas cerca de 5% dos transportes efetuados por paramédicos, quando analisados em uma grande área geográfica. A norma aceita para subtriagem é de menos de 3%.

A triagem pode assumir diferentes formas de acordo com a situação. À medida que os recursos médicos se tornam limitados, esquemas alternativos de triagem podem ser empregados para que o maior número de pacientes possa ser tratado. Essas alternativas podem ser vistas em situações com múltiplas vítimas ou de desastres. Nesses casos, "o melhor tratamento é aplicado ao maior número de pacientes". Isso difere de nosso esquema atual de triagem, no qual os pacientes mais gravemente feridos recebem a maioria dos cuidados médicos, enquanto os pacientes menos gravemente feridos esperam pelos cuidados.

Os militares usam um esquema de triagem no qual os pacientes são classificados para transporte como imediato, tardio ou expectante.

O método de triagem amplamente utilizado pelas municipalidades é o esquema de triagem START, acrônimo de simples triagem a um rápido tratamento. Isso é conseguido rotulando-se os pacientes por cores. A cor vermelha é a primeira prioridade e significa um paciente crítico, amarelo (urgente) é a segunda prioridade, verde (ferimentos leves) é um paciente de terceira prioridade, enquanto preto representa pacientes expectantes ou mortos. Os componentes iniciais da triagem de avaliação incluem a capacidade do paciente de deambular, a função respiratória, a perfusão sistêmica e o nível de consciência. Os pacientes são classificados nas categorias de transporte com base nessas avaliações.

CUIDADOS PRÉ-HOSPITALARES

Os princípios dos cuidados pré-hospitalares com as vítimas traumatizadas são:

1. Garantir a segurança da área
2. Determinar a necessidade de tratamento de emergência
3. Iniciar o tratamento de acordo com os protocolos da direção médica
4. Comunicação com o controle médico
5. Transferência rápida do paciente para um centro de trauma

O tratamento no local do trauma varia de acordo com a gravidade da lesão, a prática médica local e o treinamento e experiência dos prestadores pré-hospitalares. A complexidade do cuidado pré-hospitalar apropriado é debatida, porém concorda-se, geralmente, que seja diferente daquela da vítima sob cuidados médicos. O objetivo dos cuidados pré-hospitalares com um paciente traumatizado é levá-lo ao hospital para os cuidados definitivos, tão rapidamente quanto possível. Nesse contexto, é debatido o papel das intervenções de suporte avançado à vida (SAV).

A eficiência da evacuação imediata (*scoop and run*) *versus* a reanimação no local (*stay and play*) tem sido repetidamente discutida nos últimos 20 anos. O uso do controle pré-hospitalar das vias aéreas com intubação endotraqueal continua a ser debatido. Vários estudos indicam que a intubação endotraqueal e a ventilação excessiva podem aumentar a mortalidade.[7] Apesar disso, quando indicado, o controle adequado das vias aéreas, para incluir aspiração, tração anterior da mandíbula, posicionamento de uma cânula orofaríngea e ventilação com bolsa e máscara (AMBU) deve ser aplicado para garantir uma oxigenação adequada aos pacientes traumatizados. A necessidade da administração de líquidos endovenosos em ambiente pré-hospitalar foi, recentemente, questionada e o uso de vestimenta militar antichoque (MAST) praticamente abandonado.[8] Novas estratégias para reanimação volêmica, incluindo soluções hiperosmolares, cristaloides modificados e soluções de hemoglobina, demandam mais estudos antes de serem colocadas em prática.

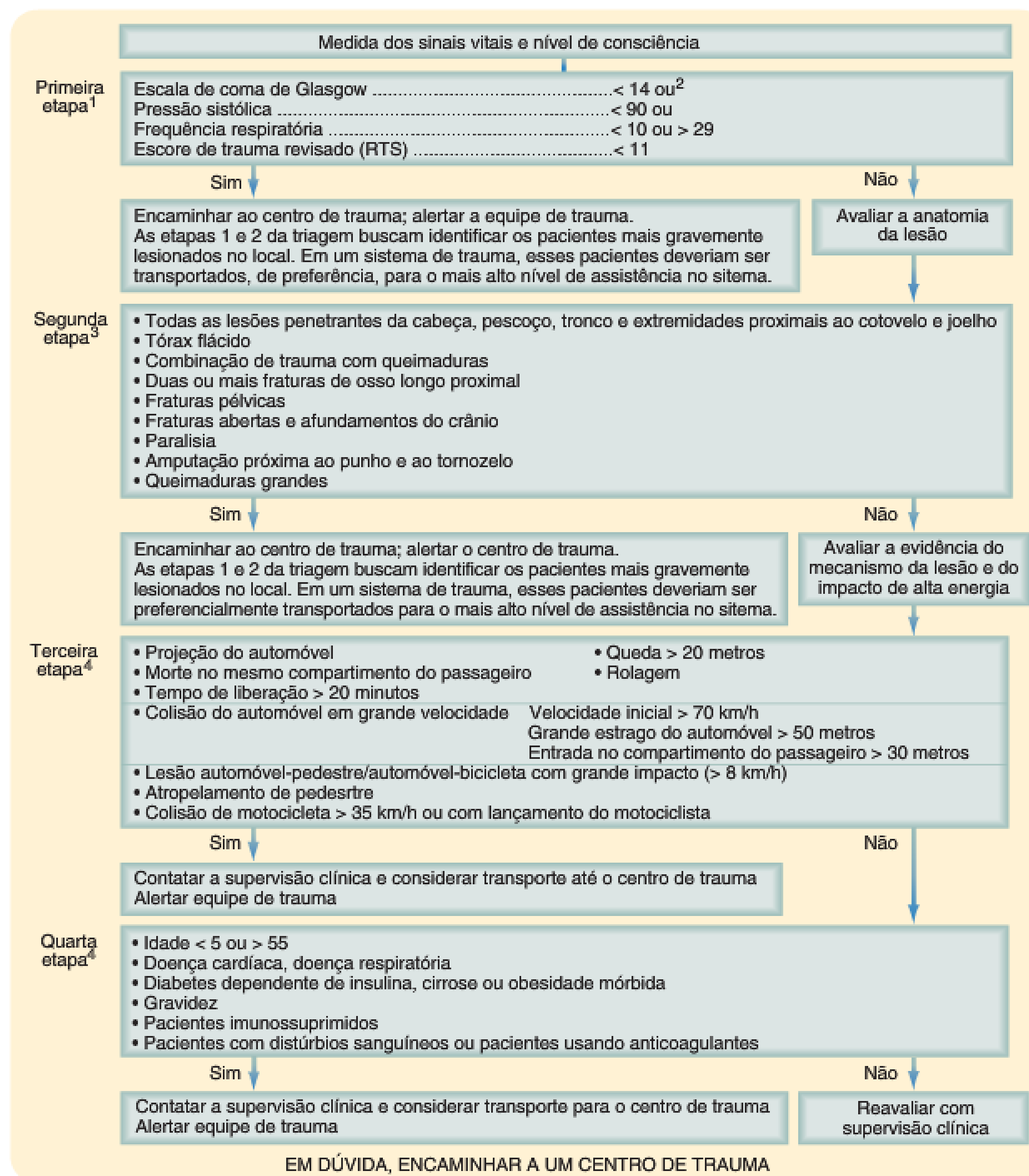


Figura 20-2 **Algoritmo de triagem no campo do American College of Surgeons.** (De Resources for Optimal Care of the Injured Patient: 1999. Chicago, Committee on Trauma, American College of Surgeons, 1999).

TRANSPORTE

O transporte rápido de pacientes para um centro de trauma provavelmente teve início com o cirurgião chefe de Napoleão, Dominic Jean Larrey. Ele desenvolveu carroças puxadas por cavalos, ou "ambulâncias voadoras", para transportar os feridos para atendimento médico atrás das linhas de batalha. Na Primeira Guerra Mundial, as ambulâncias puxadas por cavalos foram rapidamente substituídas por veículos motorizados, embora o primeiro uso de ambulâncias motorizadas tenha ocorrido durante o terremoto de 1906, em San Francisco. O helicóptero foi introduzido durante o conflito coreano e expandido durante a Guerra do Vietnã. O transporte aeromédico civil por meio de helicópteros militares tem sido possível desde 1970, devido ao Military Assistance to Safety and Traffic Program. O primeiro programa de transporte aeromédico com base hospitalar nos Estados Unidos foi estabelecido em Denver, em 1972, e levou ao rápido desenvolvimento do acesso por helicóptero a quase todas as regiões dos Estados Unidos.

O melhor método de transporte depende das condições do paciente, da distância até o centro regional de trauma, do acesso do local do trauma e das condições do clima. Em geral, as ambulâncias atendem à maioria das necessidades dos cenários urbanos, embora, com o tráfego congestionado e barreiras naturais, o uso do helicóptero seja mais apropriado. Nas áreas rurais ou remotas, o tempo e a distância até um centro regional de trauma podem ser prolongados e o socorrista pode ficar diante da escolha de transportar o paciente para um hospital geral mais próximo ou solicitar transporte aeromédico remoto. O desenvolvimento de normas de transporte faz parte de um

sistema regionalizado de cuidados com o trauma. Essas normas devem ser flexíveis para se adaptarem às variações regionais no pessoal, instalações e geografia. Em geral, se as distâncias para o transporte são superiores a 32,2–48,3 km, ou se for possível economizar 15 a 20 minutos de tempo pré-hospitalar, o uso do helicóptero parece justificado.

CUIDADOS HOSPITALARES

Os cuidados no centro de trauma consiste em cuidados oferecidos na sala de emergência, na sala de operações, na unidade de terapia intensiva (UTI) e na enfermaria e, em alguns hospitais, pode se estender até a reabilitação. Em 1979, o American College of Surgeons Committee on Trauma publicou o Optimal Hospital Resources for the Care of the Seriously Injured. Esse trabalho sofreu várias revisões, e a versão atual, Resources for Optimal Care of the Injured Patient: 2006, estratifica os hospitais em níveis de recursos, dependendo de critérios específicos que incluem recursos hospitalares e de equipamentos específicos, recursos pessoais, grau de experiência no tratamento do paciente traumatizado, e necessidades de programas nas áreas de melhora de qualidade, educação e pesquisa.

A designação prévia dos membros de um grupo de trauma com obrigações estabelecidas é de suma importância. Igualmente importante é estabelecer um líder do grupo que aceite as responsabilidades da liderança e seja responsável pela avaliação geral e tomada de decisões. Essa abordagem em grupo não só permite que o processo de reanimação seja continuamente coordenado, bem como assegura que nenhum detalhe será negligenciado ou passará despercebido, de forma que a reanimação seja adequada. A abordagem do paciente criticamente traumatizado por um grupo devidamente coordenado representa um dos exemplos mais significativos e estimuladores da excelência dos modernos cuidados com a saúde. Os efeitos de um programa de assistência ao trauma em um hospital têm grande impacto, e transformar-se em um centro de trauma é uma das decisões mais desafiadoras e satisfatórias que um hospital poderá tomar.

REABILITAÇÃO

A reabilitação, o componente a longo prazo dos cuidados com o trauma, é tão importante quanto os cuidados pré-hospitalares e hospitalares, embora seja tradicionalmente subdesenvolvida. Frequentemente a reabilitação é ignorada nos planos regionais, a despeito de, em última análise, desempenhar um papel integral no retorno do paciente à vida produtiva. Para cada morte relacionada ao trauma, 2 ou 3 pacientes, ou 350.000 pacientes anualmente, apresentam incapacidade mínima ou parcial associada. A recuperação funcional, a longo prazo, dos pacientes após um trauma é pouco compreendida. Dados recentes sugerem que a depressão pós-traumática é um problema significativo até mesmo para pacientes moderadamente traumatizados.

Muitos pacientes têm dificuldades para retornar às suas atividades pré-trauma. Aqueles que voltam ao trabalho após uma lesão séria podem fazê-lo em um nível inferior ao anterior. As avaliações da qualidade de vida são mais baixas nesse grupo de pacientes.[9]

Um desafio para aqueles que praticam cuidados com o trauma é que, a despeito do desenvolvimento de sofisticados sistemas de cuidados hospitalares e pré-hospitalares, muitos pacientes recebem reabilitação pós-traumática em instalações inadequadas. Uma exceção são os excelentes centros de reabilitação medular que foram desenvolvidos. A reabilitação das lesões medulares pode reduzir, significativamente, o número de pacientes que precisam de institucionalização, e diminuir os custos associados. Esse exemplo deveria servir de modelo para a reabilitação regionalizada incorporada aos cuidados globais dos centros de trauma.

PREVENÇÃO E CONTROLE DO TRAUMA

Uma vez que 50% das mortes por trauma ocorrem em segundos ou minutos depois do trauma, com poucas chances de um sistema organizado de cuidados com o trauma reduzir essa mortalidade, os programas de prevenção e controle do trauma devem ser uma prioridade. O termo *prevenção do acidente* não é mais usado, pois nos levaria a concluir que os traumas são resultados de eventos que não podemos controlar ou modificar. Isso não é verdade, uma vez que a maioria das lesões é evitável ou os resultados do trauma são modificáveis. O campo da *prevenção do trauma* baseia-se na redução dos eventos que possam resultar em lesões traumáticas. O *controle do trauma* é uma área envolvida com a modificação do evento, de forma a minimizar a lesão traumática.

Há quatro pilares principais no controle e na prevenção do trauma: educação, engenharia, ações e medidas de estímulo. A população-alvo deve ser educada para o problema de um tipo específico de trauma e como evitá-lo. As melhorias introduzidas pela engenharia ajudam a reduzir a probabilidade de trauma, bem como sua gravidade. Por exemplo, a melhor iluminação das ruas pode reduzir as colisões de automóveis ou os atropelamentos por veículos automotores. Painéis acolchoados e *air bags* frontais e laterais diminuíram o potencial de lesão durante uma colisão de veículos. O estímulo ao cumprimento das leis para melhorar a segurança dos produtos ajuda na prevenção do trauma. Detectores de fumaça domésticos e roupas de crianças preparadas para retardar as chamas são exemplos de iniciativas da legislatura para a prevenção. O estímulo para a implantação dos padrões de segurança e leis existentes é fundamental na prevenção e no controle do trauma. Por exemplo, metade dos casos de morte relacionados veículos automotores nos Estados Unidos envolve motoristas intoxicados, até 80% das mortes por trauma penetrante intencional ocorrem em indivíduos intoxicados. A relação da disponibilidade de armas de fogo e as taxas de homicídio está bem estabelecida e deveria ser tratada pela legislação. O uso obrigatório de cintos de segurança resultou em uma redução significativa do número de vítimas fatais nas colisões de veículos automotores.

Para alertar os pesquisadores quanto aos fatores que contribuem para incidência e gravidade dos traumas, e o tempo envolvido nesses fatores, Haddon criou uma matriz abrangendo uma ampla categoria de fatores e de fases do trauma (Tabela 20-1). A matriz de Haddon analisa cada lesão pela fase e pelos fatores, e usa essa metodologia para identificar oportunidades potenciais para intervenção.

Concomitantemente com a ampliação do escopo do controle do trauma, observa-se um desvio das abordagens ativas para as passivas na prevenção. As estratégias ativas são aquelas que necessitam de cooperação ativa contínua por parte do indivíduo, enquanto, ao contrário, as estratégias passivas são eficazes sem exigir uma resposta especial de um indivíduo. As abordagens passivas, ou uma combinação de abordagens passivas e ativas, provaram ser mais bem-sucedidas na redução do ônus do trauma que a confiança exclusiva nas estratégias ativas. Enquanto as lesões nos ocupantes dos veículos automotores podem ser evitadas com o uso de cintos de segurança ou de *airbags*, estes últimos são uma opção muito mais eficaz, particularmente para adolescentes ou motoristas intoxicados, pois eles funcionam automatica-

Tabela 20-1 Matriz de Haddon

		FATORES		
FASES	**HOSPEDEIRO**	**Agente**	**Meio Ambiente Físico**	**Meio Ambiente Sociocultural**
Pré-evento	Programas de tratamento do alcoolismo	Freios antibloqueio	Estradas mais seguras	Limite de velocidade de 88,55 km/h
Evento	Uso do cinto de segurança	*Airbags*	Proteções laterais	Sistemas automáticos de chamada
Pós-evento	Condições físicas em geral	Tanques de gasolina resistentes à explosão	Distância até o centro de trauma	Sistemas de trauma

Uma matriz feita pelo arranjo dos fatores e das fases de uma lesão permite a análise das intervenções potenciais.

mente e não exigem qualquer ação do indivíduo. De forma similar, as queimaduras com água quente em crianças pequenas podem ser evitadas com a supervisão constante e imediata dos pais, nos primeiros 5 anos de vida ou, alternativamente, pela regulação da temperatura do aquecedor para menos de 51,6°C, temperatura ajustada para o aquecedor na fábrica.

A legislação pode ser bem-sucedida no controle do trauma. Leis obrigando o uso de capacetes em motocicletas e bicicletas resultaram no aumento do uso dos capacetes. Cada vez mais os estados têm adotado legislação determinando o uso obrigatório de assentos para crianças e de cintos de segurança para motoristas e demais passageiros. Estima-se que essas leis resultaram em uma redução de 9% a 12% nas mortes dos ocupantes dos veículos. Estudos recentes mostraram que a intervenção pós-traumática é eficaz na redução do consumo de álcool e na recorrência do trauma com o tempo.

PAPEL DO CIRURGIÃO EM UM SISTEMA DE TRAUMA

O indivíduo-chave no desenvolvimento de um sistema de cuidados com o trauma é o cirurgião geral. O cirurgião geral é a pessoa mais bem capacitada e mais amplamente treinada para participar e supervisionar todos os aspectos dos cuidados com o trauma. O cirurgião deve estar envolvido no desenvolvimento dos sistemas de trauma, na avaliação das necessidades locais, nos protocolos de tratamento pré-hospitalar e na avaliação dos serviços pré-hospitalares. Durante a reanimação, o cirurgião deve se manter envolvido com o tratamento inicial dos pacientes traumatizados e com a aplicação dos protocolos de suporte avançado à vida no trauma, ao mesmo tempo em que trabalha em conjunto com os emergencistas e com os outros membros do grupo de trauma nas áreas de reanimação. É essencial que o cirurgião mantenha um envolvimento ativo na fase inicial da reanimação e que priorize e orquestre a sequência de avaliação e de tratamento das lesões complexas. Uma vez que a maior fonte de morte e morbidade evitáveis ocorre durante a fase inicial dos cuidados relacionada com a rápida intervenção cirúrgica, o papel essencial do cirurgião é óbvio. Igualmente importantes, os cuidados críticos pós-traumáticos, incluindo controle ventilatório, suporte hemodinâmico, tratamento da insuficiência orgânica e nutrição, estão no armamentário do cirurgião geral e definem, mais detalhadamente, o envolvimento essencial desse profissional.[10]

ATENDIMENTO INICIAL

O atendimento inicial do paciente gravemente traumatizado exige que o cirurgião faça rápidas escolhas entre as várias intervenções diagnósticas e terapêuticas. No paciente com uma única lesão grave, há um conjunto único de prioridades. Em contraste nítido, um paciente com lesões críticas em diferentes sistemas orgânicos, frequentemente apresenta prioridades conflitantes no tratamento. A coordenação ponderada e precisa das intervenções diagnósticas e terapêuticas é essencial para oferecer o desfecho ideal, e talvez seja a ferramenta mais importante do cirurgião do trauma.

Prioridades no Atendimento Inicial

É essencial que se comece com a suposição da probabilidade de agravamento do estado fisiológico do paciente, talvez abruptamente, e da presença de mais de uma lesão grave. É também essencial que se tenha consciência de que a lesão mais óbvia ou mais dramática pode não ser a mais grave. O cirurgião do trauma deve adotar uma abordagem muito focalizada, na qual os problemas são enfrentados na ordem estrita de suas ameaças à vida ou à função. Mesmo um pequeno retardo no tratamento da lesão menos importante não pode ser tolerado.

Avaliação Inicial do Paciente Traumatizado

A avaliação inicial do paciente traumatizado consiste em um exame primário rápido, voltado para identificação e tratamento imediato dos problemas que ameaçam a vida. O exame primário deve ser completado em não mais de 5 a 10 minutos. Depois que todos os pontos críticos do exame primário tenham sido avaliados, faz-se um exame secundário completo da cabeça aos pés, com o objetivo de examinar, cuidadosamente, todo o paciente e identificar todas as lesões. O exame primário é conduzido de acordo com o recurso mnemônico ABCDE: vias aéreas (*Airway*), respiração (*Breathing*), circulação (*Circulation*), incapacidade (*Disability*), exposição (*Exposure*).

Vias Aéreas

O primeiro passo crucial no tratamento de um paciente traumatizado é assegurar uma via aérea adequada. A remoção mecânica de corpos estranhos e a elevação do queixo, ou tração da mandíbula, ambas deslocando anteriormente a língua e os músculos orais para a frente da faringe, são frequentemente usadas na desobstrução das vias aéreas de pacientes menos gravemente traumatizados. Entretanto, se houver qualquer dúvida sobre a adequação das vias aéreas, se houver trauma craniano grave ou se o paciente estiver em choque profundo, é necessário e apropriado um controle mais definitivo das vias aéreas. Na maioria dos pacientes isso é conseguido com a intubação endotraqueal.

A intubação endotraqueal deve ser feita rapidamente, sempre considerando-se a coluna cervical como instável, e de maneira que não induza aumento da pressão intracraniana (PIC) nos

pacientes com traumatismo craniano. Isso é mais bem executado com uma técnica emprestada da anestesia cirúrgica, conhecida como indução em sequência rápida. Na indução em sequência rápida, o paciente recebe um agente anestésico de ação rápida, seguido por um agente de bloqueio neuromuscular. Essa combinação de sedação profunda e relaxamento muscular permite uma intubação cuidadosa sem hiperextensão cervical e com um mínimo de impacto fisiológico. A técnica pode ser usada com diferentes agentes farmacológicos, dependendo do conhecimento e da preferência individuais do técnico. É incumbência exclusiva do profissional responsável pelo procedimento a ciência da dosagem, dos riscos e das indicações associadas aos agentes escolhidos. A ventilação excessiva deve ser evitada depois da intubação, particularmente no paciente hipovolêmico, porque ela aumenta a pressão intratorácica média e prejudica o enchimento cardíaco.[11]

Embora a intubação nasotraqueal tenha sido, no passado, amplamente sugerida como uma modalidade central para o controle emergencial das vias aéreas, acreditamos que, hoje, deva ser raramente utilizada no tratamento inicial do paciente traumatizado, visto que apresenta uma série de dificuldades. O objetivo da intubação endotraqueal segura, com precauções com a coluna cervical, pode ser mais bem alcançado usando-se a intubação orotraqueal, depois da indução com sequência rápida. Nossa abordagem para o controle das vias aéreas é destacada na Figura 20-3.

Em alguns pacientes, a intubação endotraqueal é impraticável ou impossível, fazendo-se necessário o estabelecimento cirúrgico das vias aéreas. As indicações para o estabelecimento cirúrgico das vias aéreas incluem traumatismo maxilofacial grave, distorção anatômica por lesões no pescoço e impossibilidade de visualizar as pregas vocais pela presença de sangue, secreções ou edema das vias aéreas. A cricotireoidostomia é o procedimento de emergência preferido na maioria das circunstâncias. A traqueostomia propriamente dita pode estar indicada em pacientes selecionados, como aqueles com lesões laríngeas. Ambos os procedimentos cirúrgicos devem ser precedidos por cricotireoidostomia com agulha com insuflação de oxigênio para melhorar a oxigenação e permitir que o procedimento cirúrgico seja realizado mais ordenadamente.

Respiração

Depois de assegurada a via aérea, a ventilação deve ser avaliada. Inspeção, palpação e ausculta do tórax vão demonstrar a presença de expansibilidade torácica normal e simétrica, bem como uma adequada ventilação bilateral. Uma radiografia anteroposterior do tórax em decúbito dorsal é o método complementar primário para o diagnóstico, demonstrando a parede torácica, o parênquima pulmonar e as anormalidades pleurais. Se houver diminuição da expansibilidade e esforço respiratório, ou lesão grave da parede torácica, o suporte ventilatório geralmente é necessário. Além desses fatores mecânicos, a contusão pulmonar parenquimática pode levar à troca gasosa e oxigenação inadequadas, com a necessidade de ventilação mecânica.

Em ambas as circunstâncias, a decisão de fornecer suporte ventilatório deve ser tomada precocemente, tão logo pareça provável que o paciente não seja capaz de sustentar ventilação e oxigenação adequadas, e antes que se estabeleça a falência respiratória. Coletas seriadas de gasometria arterial devem ser realizadas para monitorizar os pacientes que estão em risco e para guiar o ajuste apropriado do ventilador. É especialmente importante evitar episódios de hipoxemia e hipoventilação nos pacientes com trauma cranioencefálico associado. Há, também, evidências sugerindo que a hiperventilação pode ser prejudicial à perfusão cerebral, ressaltando a necessidade de atenção à regulação do ventilador e à monitorização do pH e da $PaCO_2$.

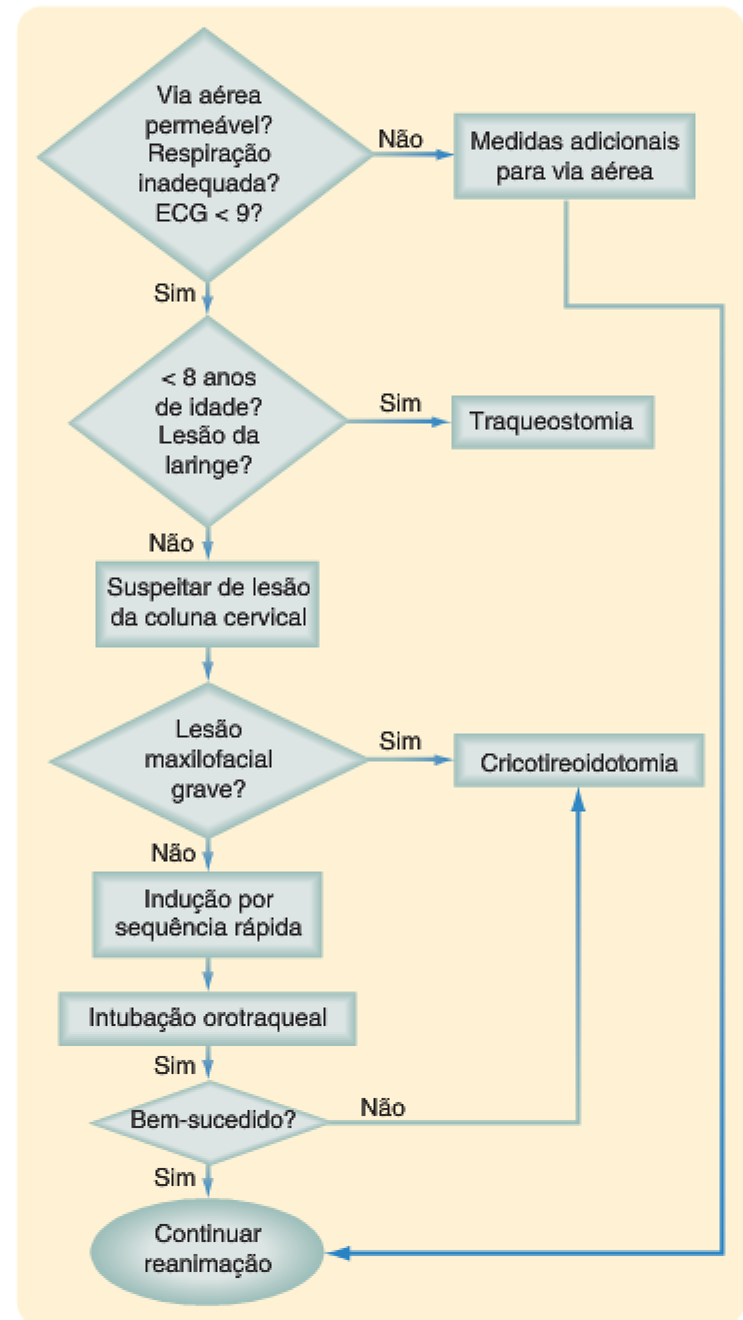


Figura 20-3 Algoritmo para tratamento da via aérea no paciente com trauma. ECG, escore da Escala de Coma de Glasgow.

Circulação

Uma vez assegurada a via aérea e estabelecida a ventilação adequada, o foco deve ser pautado no sistema circulatório. O objetivo primário é a identificação e o controle da hemorragia. A hemorragia externa é controlada pela pressão direta sobre o ferimento, enquanto a possibilidade de hemorragia no tórax, no abdome ou na pelve é rapidamente avaliada. Nos pacientes com fratura pélvica diagnosticada, uma vestimenta pneumática antichoque pode ser aplicada ou a compressão circunferencial com um lençol em torno da pelve pode ser realizada.

Enquanto as medidas estão sendo tomadas para controlar a hemorragia, pelo menos dois acessos venosos de grosso calibre devem ser instalados a fim de permitir a reposição volêmica. Esses acessos são instalados, usualmente, por via percutânea, nas veias dos membros superiores. Se o acesso periférico à extremidade superior for inadequado, vias alternativas incluem a instalação venosa de acesso de grosso calibre na veia femoral, na virilha, ou dissecção da veia safena magna no tornozelo. A veia

subclávia é um local de risco para acesso de emergência no paciente hipovolêmico e deve apenas ser utilizada quando outros locais não estiverem disponíveis. Em crianças pequenas, a infusão intraóssea é a via alternativa preferível, caso um acesso periférico não possa ser estabelecido. A reanimação volêmica começa com um bolo de 1.000 mL de solução de Ringer lactato para um adulto, ou de 20 mL/kg para uma criança. A resposta ao tratamento é monitorizada por parâmetros clínicos, incluindo pressão sanguínea, perfusão cutânea, débito urinário e estado mental. Se não houver resposta, ou apenas uma resposta transitória ao bolo inicial, um segundo bolo deve ser administrado. Se a continuação da reanimação volêmica for necessária depois de dois bolos, a transfusão de concentrado de hemácias provavelmente será necessária, o que deve ser feito precocemente. O objetivo primário é o controle da hemorragia, cabendo ressaltar que a reanimação com líquidos apenas é eficaz se medidas ativas para o controle da hemorragia estiverem em progresso.

O clínico deve estar atento para possíveis causas de hipotensão que necessitem de intervenção imediata durante a avaliação primária, como tamponamento pericárdico ou pneumotórax hipertensivo. Se o mecanismo do trauma e o quadro clínico levantarem a suspeita dessas lesões, medidas imediatas devem ser tomadas, frequentemente antes que a radiografia do tórax esteja disponível. Por exemplo, se o paciente se apresenta com uma instabilidade hemodinâmica grave e houver alta suspeita de pneumotórax hipertensivo, deve ser realizada, imediatamente, uma toracocentense do hemitórax comprometido, mesmo sem confirmação radiológica. A descompressão com agulha pode ser feita com relativa impunidade, mesmo bilateralmente, nos pacientes intubados e com ventilação com pressão positiva. Um cuidado muito maior deve ser dispensado aos pacientes que estejam respirando espontaneamente, pois a descompressão com agulha pode induzir pneumotórax e agravar a disfunção ventilatória, especialmente se feita em ambos os lados do tórax.

Avaliação Neurológica (Deficiência)

O próximo passo é um exame rápido para determinar a presença e a gravidade da lesão neurológica. O nível de consciência é avaliado pelo grau na escala de coma de Glasgow (ECG) (Tabela 20-2), e tanto a resposta pupilar quanto os movimentos das extremidades também são pesquisados. A avaliação da função neurológica pode ser complicada pela intubação endotraqueal e pela administração de bloqueadores neuromusculares. A resposta pupilar pode ser, ainda, avaliada no paciente paralisado, porém, a determinação da gravidade pela ECG, nessas circunstâncias, não tem valor. A intubação interfere na avaliação do componente verbal da ECG, e não há método padronizado para interpretação. Se a ECG for utilizada nos pacientes intubados e paralisados, as circunstâncias da avaliação deverão ser registradas, para assinalar que a medida pode não ser adequada.

Exposição

A etapa final do exame primário é despir completamente o paciente e fazer um rápido exame da cabeça aos pés, para identificar quaisquer lesões nas costas, no períneo ou em outras áreas que não estejam facilmente visíveis na posição de decúbito dorsal, com o paciente vestido. É provável que se descubram evidências de trauma contuso, fraturas e lesões penetrantes inesperadas.

Depois de completar o exame primário e abordar todas as lesões que ameaçam a vida, o exame físico completo deve ser realizado. Esse exame secundário com frequência é feito da cabeça aos pés, incluindo a solicitação e a obtenção de dados dos testes laboratoriais e radiológicos apropriados. Esse período de tempo também permite a colocação de acessos venosos adicionais, sondas (p. ex., sonda nasogástrica, sonda vesical) e equipamentos de monitorização. Os dados obtidos até esse momento podem ser usados para redirigir as prioridades e definir o tratamento de todas as lesões.

Algumas lesões menos importantes podem não se tornar aparentes até que o paciente esteja sob cuidados médicos por 12 a 24 horas. Nesse momento, a dor de outras lesões importantes quase sempre já diminuiu, e o paciente teve oportunidade de investigar todas as queixas corporais. É muito importante que o médico retorne para fazer um exame terciário, ou seja, outro exame físico completo da cabeça aos pés, com o objetivo de identificar lesões que possam não ter sido detectadas nas primeiras horas.

Tabela 20-2 Escala de Coma de Glasgow

Abertura ocular	Sem resposta	1
	Aos estímulos dolorosos	2
	Aos estímulos verbais	3
	Espontaneamente	4
Melhor resposta verbal	Sem resposta	1
	Sons incompreensíveis	2
	Palavras inapropriadas	3
	Desorientado, conteúdo inapropriado	4
	Orientado e apropriado	5
Melhor resposta motora	Sem resposta	1
	Extensão anormal (postura em descerebração)	2
	Flexão anormal (postura em decorticação)	3
	Retirada	4
	Movimentos com propósito	5
	Obedece ordens	6
Total		3-15

TRATAMENTO DE LESÕES ESPECÍFICAS

Trauma Cranioencefálico

O trauma cranioencefálico, isoladamente ou em combinação com outras lesões, é o principal determinante da sobrevivência e do desfecho funcional na maioria dos casos de trauma fechado. O traumatismo cranioencefálico (TCE) afeta 1,5 milhão de pacientes por ano nos Estados Unidos. Aproximadamente 50.000 pacientes morrerão pelo TCE, enquanto outros 80.000 a 90.000 terão sequelas neurológicas a longo prazo.[12] O TCE é a causa mais frequente de morte nos traumatizados, sendo responsável por mais de 50% das mortes.[1] Quedas e colisões de veículos automotores respondem por 80% dos casos de TCE.

É fundamental que se otimizem os cuidados precoces com a vítima de trauma cranioencefálico. Acredita-se que o dano ao cérebro resulte de uma lesão primária e de lesões secundárias subsequentes. A lesão primária é a alteração anatômica e fisiológica que ocorre como resultado direto do trauma externo. A lesão secundária consiste na extensão da lesão primária resultante de edema local, aumento da pressão intracraniana, hipoperfusão, hipoxemia ou outros fatores. O tipo e a gravidade da lesão primária só podem ser alterados através de medidas voltadas à prevenção do trauma e do uso crescente de

equipamentos de segurança. O cuidado agudo com o paciente com traumatismo cranioencefálico tem base no pronto reconhecimento e tratamento do TCE e na prevenção da lesão secundária.

Prioridades na Reanimação

A lesão secundária deve-se, principalmente, à isquemia cerebral. A hipotensão e a hipoxemia provaram ser os fatores mais significativos, levando a um prognóstico neurológico ruim ou à morte. A hipotensão parece ser mais deletéria que a hipoxemia e, em um estudo, resultou no dobro da mortalidade nos traumatismos cranianos fechados. O objetivo de uma pressão sistólica igual ou maior que 90 mmHg é de vital importância.[13] Oxigenação e ventilação adequadas são essenciais no tratamento desses pacientes. Uma PaO_2 superior a 60 mmHg e a prevenção da elevação da $PaCO_2$ são também essenciais ao tratamento. Uma $PaCO_2$ elevada pode levar à vasodilatação cerebral e a um aumento no volume sanguíneo cerebral. Nos pacientes com uma PIC elevada, esse pequeno aumento no volume sanguíneo pode resultar em um aumento agudo na PIC (doutrina de Monro-Kellie). Tanto o tratamento inicial quanto o cuidado definitivo mais tardio estão primariamente voltados para a prevenção dessas lesões secundárias.

Avaliação da Gravidade da Lesão

A gravidade do traumatismo cranioencefálico pode ser rapidamente estimada pela determinação do nível de consciência e pela presença ou ausência de sinais de lateralização e/ou disfunção do sistema nervoso central, incluindo as alterações pupilares e os achados motores.

O nível de consciência é mais comumente avaliado pelo escore na ECG. Embora esse sistema tenha sido inicialmente desenvolvido para a avaliação do coma crônico, ele tem sido, quase que universalmente, aplicado nos pacientes com traumatismos cranioencefálicos agudos. O ECG está fundamentado na avaliação da abertura ocular, da melhor resposta motora e da resposta verbal (Tabela 20-2). O escore na ECG é determinado pela soma da melhor resposta em cada categoria (motora, verbal e movimento dos olhos) e varia de 3 a 15. O trauma craniano é, com frequência, classificado como grave, moderado ou leve, com base no escore na ECG, como ilustrado na Tabela 20-3. O escore na ECG é um indicador do prognóstico geral, e também preditivo da possibilidade de uma intervenção neurocirúrgica. Em um estudo feito em um centro de trauma urbano de nível I, os pacientes com um escore na ECG inferior a 8 tiveram uma taxa de 19% de craniotomias, aqueles com escores entre 8 e 13 tiveram uma taxa de 9%, e aqueles com escores na ECG superiores a 13 necessitaram de craniotomia em apenas 3% dos casos.

O escore na ECG é útil por ser simples e objetivo, podendo ser repetido de forma seriada. Uma diminuição até mesmo de 1 ou 2 pontos no escore na ECG é indicativa de uma modificação significativa no estado neurológico e demanda uma pronta reavaliação e tratamento. O escore da ECG deve ser avaliado na cena ou pelos primeiros socorristas e, então, frequentemente reavaliado durante a reanimação e o tratamento.

Tabela 20-3 Classificação da Gravidade do Trauma Craniano

CLASSIFICAÇÃO	VARIAÇÃO DO GRAU NA ESCALA DE COMA DE GLASGOW
Leve	ECG $\geq$ 13
Moderado	$\leq$ 9 ECG $\leq$ 12
Grave	ECG $\leq$ 8

A ECG atribui grande peso à função cognitiva mais alta, e a presença de intoxicação aguda por drogas ou álcool pode diminuir muito os escores nas categorias abertura ocular e verbal, mesmo na ausência de lesão cerebral. As alterações no componente motor da ECG são mais preditivas de lesão anatômica cerebral grave e correlacionam-se, mais fortemente, com o prognóstico. É impossível obter-se um escore na ECG na faixa do traumatismo craniano grave (ECG < 8) sem alterações no componente motor.

Os sinais de disfunção do sistema nervoso central que são unilaterais ou assimétricos, os chamados sinais de lateralização, são altamente sugestivos de lesões intracranianas focais, que podem necessitar de intervenção cirúrgica. A função pupilar é avaliada pelo tamanho, simetria e resposta à luz. A despeito de haver um trauma ocular, qualquer assimetria pupilar maior que 1 mm deve ser atribuída à lesão intracraniana, até prova em contrário. Frequentemente, a pupila maior é a do lado da lesão expansiva, mas essa localização é inadequada para um planejamento cirúrgico acurado. A TC de crânio deve ser feita o mais rapidamente possível, para assegurar a localização precisa da lesão. A fraqueza lateralizada da extremidade é detectada pelo exame da força nos pacientes capazes de cooperar ou observando-se a simetria dos movimentos em resposta aos estímulos dolorosos. Em pacientes com um nível de consciência acentuadamente reduzido, a fraqueza localizada pode ser difícil de ser avaliada, e pequenas diferenças nas respostas aos estímulos podem ser importantes. Sinais de lateralização de ambos os tipos, motores ou pupilares, são relativamente incomuns, porém, quando vistos, devem levar a uma prioridade muito elevada para a TC do crânio e subsequente avaliação neurocirúrgica, mesmo nos pacientes com outras lesões graves.

Estratégia do Tratamento Definitivo

A chave para o tratamento dos pacientes com traumatismo cranioencefálico grave é a manutenção da função cerebral existente e a prevenção de lesão secundária adicional. As diretrizes para o tratamento do traumatismo craniano grave pautadas em evidências foram publicadas em 1995 e já foram revisadas.[14] As instituições que aderirem a essas diretrizes e forem agressivas nos seus princípios de tratamento podem obter melhores resultados que aquelas instituições com uma abordagem mais empírica. Os pacientes politraumatizados, tanto com TCE quanto com trauma extracraniano, foram considerados como pacientes de risco aumentado para lesões cerebrais secundárias. Recentemente, há instituições relatando resultados similares em ambos os grupos de pacientes. Uma monitorização neurológica detalhada, com o objetivo de guiar o tratamento pela PIC e pressão de perfusão cerebral, associada ao tratamento operatório postergado das lesões extracranianas, representam os pontos principais dessa estratégia de tratamento.[15]

Os pacientes com lesão intracraniana focal que esteja causando efeito de massa significativo necessitam de drenagem cirúrgica urgente. O prognóstico desses pacientes é melhorado pela rápida descompressão; portanto, o tempo é essencial. A craniotomia deve preceder ou ser feita simultaneamente a qualquer outra intervenção necessária. Em geral, qualquer hematoma epidural ou subdural que esteja causando efeito de massa significativo, especialmente em pacientes com a condição neurológica comprometida, deve ser drenado. O limite para a drenagem cirúrgica das contusões intraparenquimatosas causando efeito de massa é algo controverso, porém, lesões grandes ou contusões frontais ou temporais menores, com probabilidade de aumentar de tamanho, devem ser abordadas prontamente. O insucesso do tratamento não cirúrgico do trauma do SNC é mais comum nas contusões frontais e temporais e nas hemorragias occipitais. A avaliação neurológica seriada na UTI

com uso liberal de TC do crânio é mandatória no tratamento não operatório dessas lesões.[12] O tratamento da lesão axonal difusa e o tratamento pós-operatório dos pacientes submetidos à descompressão cirúrgica envolvem medidas voltadas à manutenção da perfusão cerebral e da homeostasia em geral. A monitorização da PIC é amplamente utilizada nos pacientes com traumas graves, bem como outras medidas invasivas de monitorização, incluindo cateteres arteriais e de artéria pulmonar (Swan-Ganz).

Vértebras e Medula

Há aproximadamente 11.000 novos casos de trauma raquimedular diagnosticados a cada ano. A natureza permanente de algumas dessas lesões resultou em 200.000 pacientes vivendo com incapacidade medular nos Estados Unidos. Um estudo publicado em 1990 relatou que aproximadamente 6% das hospitalizações por trauma resultam de lesões vertebrais, enquanto apenas 1% resulta de lesão raquimedular. A despeito dessa baixa incidência, as lesões medulares são frequentemente devastadoras, com impactos tanto socioeconômicos quanto psicológicos. Os pacientes com lesões medulares altas necessitam de tratamento hospitalar intensivo, reabilitação a longo prazo e cuidados por toda a vida. O prognóstico dos pacientes com lesão neurológica incompleta pode ser melhor, e muitos recuperam função significativa com a reabilitação apropriada.

Prioridades na Reanimação

As lesões medulares cervicais altas podem resultar em descompensação ventilatória aguda, pela perda da função do nervo frênico (raízes C3-C5) e da função dos músculos intercostais (primariamente raízes torácicas). Como sempre, a permeabilidade das vias aéreas deve ser assegurada e a adequação da ventilação bem estabelecida. Os pacientes com lesões acima de C3 estão, com frequência, completamente apneicos, necessitando de intubação precoce no local do trauma como uma medida salvadora. Os pacientes com lesões entre C3 e C5 podem, inicialmente, apresentar boa função ventilatória, porém, é provável que piorem em razão da fadiga e da dificuldade em eliminar secreções. Uma abordagem agressiva com intubação endotraqueal precoce está recomendada, especialmente se o paciente apresentar outras lesões.

Lesões medulares altas também podem resultar em hipotensão arterial sistêmica, em função da perda do tônus simpático. O paciente vai apresentar, usualmente, hipotensão arterial e bradicardia relativa, a despeito das evidências de boa perfusão periférica no exame físico. O termo *choque neurogênico* é usado, na prática, mas pode ser considerado um equívoco, pois os pacientes estão tipicamente hiperdinâmicos e com alto débito cardíaco pela perda do tônus vascular simpático. Depois que tenham sido afastadas as causas hemorrágicas, a hipotensão arterial associada à lesão medular alta pode ser tratada com a administração de um α-agonista, como a fenilefrina.

A prioridade essencial no cuidado inicial dos pacientes com lesão medular potencial é manter a imobilização estrita de toda a coluna. Essa imobilização é, com maior frequência, iniciada no próprio local do trauma. Tão logo possível e, muitas vezes antes de concluir o resgate, o pescoço é imobilizado com um colar cervical e o paciente contido em uma prancha longa. Na coluna cervical, é essencial que as radiografias incluam todas as sete vértebras cervicais, incluindo a articulação entre C7 e T1. A porção inferior da coluna cervical é, com frequência, difícil de visualizar nitidamente nas incidências em perfil, especialmente em pacientes grandes. Se a região de C7 até T1 não for visualizada, lesões importantes poderão não ser observadas (Fig. 20-4). Nessas circunstâncias ou em situações nas quais os achados nas radiografias simples sejam equivocados, a TC é um método complementar útil. Da mesma forma, se for identificada uma fratura cervical em qualquer radiografia da coluna cervical, deve ser feita uma avaliação mais aprofundada do pescoço com a TC. Instabilidades sutis da coluna cervical foram demonstradas durante a obtenção de outras radiografias, incluindo a incidência lateral do nadador. Há um pequeno número de pacientes que apresenta lesão medular sem anormalidades radiográficas. Originariamente descrita em pacientes pediátricos, essa lesão agora tem sido observada, mais frequentemente, em adultos. O uso da ressonância magnética (RM) nesses pacientes vai revelar a causa da lesão em muitos casos.

Avaliação da Gravidade da Lesão

A lesão medular pode ocorrer por compressão direta por um fragmento ósseo, subluxação de uma vértebra sobre a medula, deslocamento, protrusão discal, contusão medular, hematoma ou isquemia. Sempre que possível, a avaliação começa com a história clínica, incluindo o mecanismo do trauma, qualquer fraqueza muscular, perda de sensibilidade, formigamentos ou outros sintomas neurológicos notados no local do trauma. É feito um exame físico cuidadoso que compreenda palpação de toda a coluna dorsal, na busca de áreas doloridas, com deformidade ou edema.

Todos os pacientes em risco de lesão medular devem passar por um criterioso exame neurológico, avaliando tanto a sensibilidade quanto a função motora em todas as raízes nervosas importantes. A Tabela 20-4 mostra os passos básicos no exame físico para a avaliação motora, e a Tabela 20-5 ilustra os passos para a avaliação da sensibilidade. A força muscular é medida em uma escala de 0 a 5, como destacado na Tabela 20-6. A sensibilidade geralmente é avaliada com uma combinação de estímulos puntiformes e de tato superficial. Nos pacientes com déficits neurológicos, a presença dos reflexos medulares profundos também é avaliada. Esse exame inclui a avaliação do tônus do esfíncter anal, da contratilidade anal (*anal wink*) e do reflexo bulbocavernoso. As alterações motoras e da sensibilidade devem ser detalhadamente documentadas no prontuário médico, incluindo a hora da avaliação, pois alterações comparadas com esse exame basal são de grande importância na determinação do curso do tratamento.

Se a lesão parece ser completa, a presença de alguns reflexos medulares, especialmente a preservação sacral, oferece uma importante informação prognóstica. Após uma lesão medular aguda, é visto um fenômeno transitório conhecido como *choque medular*, no qual toda a função medular está ausente abaixo do nível da lesão. Os grupos musculares comprometidos estão flácidos e sem reflexos. À medida que o tempo progride, os arcos reflexos medulares retornam, e os grupos musculares se tornam hipertônicos por causa da perda da inibição. Portanto, a falta de reflexos, particularmente os reflexos sacrais, como o bulbocavernoso, indica a presença de choque medular e pode significar esperança de que o grau real da lesão anatômica possa ser menor que o inicialmente percebido. Uma vez que os reflexos tenham retornado, o exame representa, com maior probabilidade, a extensão verdadeira da lesão medular.

Como regra geral, as lesões medulares completas são permanentes, com pequena esperança de recuperação significativa da função distal. A restauração da anatomia do canal raquiano e a descompressão da medula não melhoram o prognóstico neurológico, pois a lesão medular é permanente. Estas são lesões devastadoras, especialmente na coluna cervical alta. Uma alteração em um único nível motor na coluna cervical tem um enorme impacto no prognóstico funcional e, portanto, todos os esforços devem ser feitos para garantir que o nível da lesão não ascenda como resultado de uma intervenção terapêutica. Na coluna torácica e na coluna lombar, o nível preciso é de

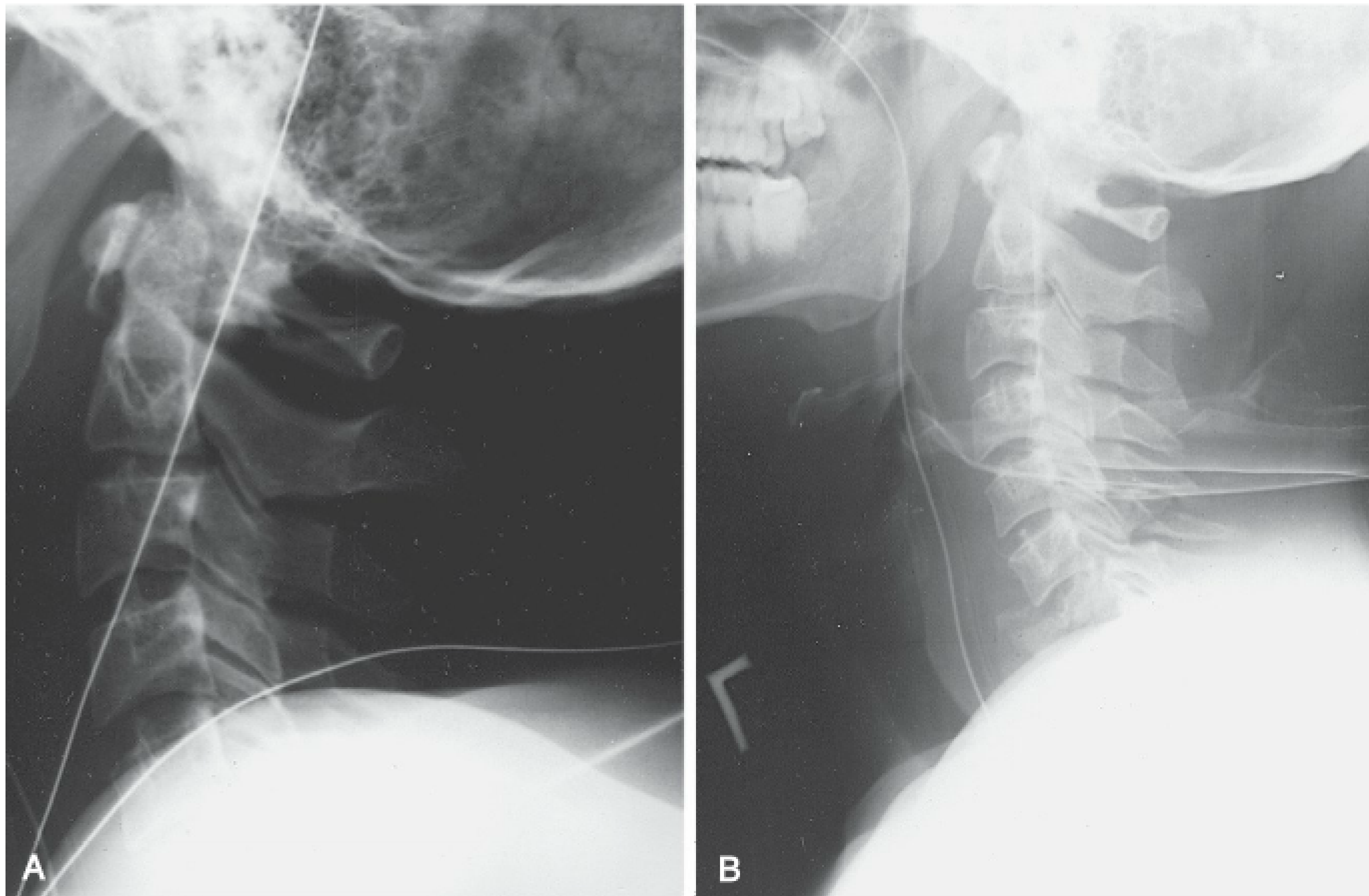


Figura 20-4 Importância de uma incidência lateral completa da coluna cervical. A importância da visualização completa de todas as sete vértebras cervicais na radiografia em perfil da coluna cervical está ilustrada nestas duas fotorradiografias. **A,** Uma radiografia em perfil da coluna cervical inadequada (C7 não visualizada). **B,** A repetição do filme em perfil mostra uma fratura-explosão de C7.

Tabela 20-4 Função Motora das Raízes Medulares

RAIZ NERVOSA	MÚSCULO	EXAME MOTOR
Extremidade Superior		
C5	Deltoide	Abdução do ombro
C6	Bíceps	Flexão do cotovelo
C7	Tríceps	Extensão do cotovelo
C8	Flexor ulnar do carpo	Flexão do punho
T1	Lumbricoides	Abdução dos dedos
Extremidade Inferior		
L2	Psoas ilíaco	Flexão do quadril
L3	Quadríceps	Extensão do joelho
L4	Tibial anterior	Flexão dorsal do tornozelo
L5-S1	Extensor longo do hálux	Extensão do grande dedo
S1	Gastrocnêmio	Flexão plantar do tornozelo

menor importância, pois a função ventilatória e a função das extremidades superiores não estão comprometidas.

O segundo tipo é a lesão medular incompleta. Nessas circunstâncias, o paciente vai exibir alguma função sensória e motora abaixo do nível da lesão. As lesões incompletas têm um prognóstico muito melhor quanto à recuperação da função, e a maioria melhora com o tempo. Além disso, em certas circunstâncias, a restauração da anatomia do canal raquiano e a descompressão da medula podem levar à melhora do prognóstico. Portanto, em um paciente com uma lesão incompleta, é essencial que sejam feitos exames neurológicos sequenciais cuidadosos, a fim de determinar se o déficit está aumentando, mantém-se estável ou está melhorando. Os pacientes estáveis ou com melhora são monitorizados de perto, enquanto aqueles com piora são candidatos a uma intervenção cirúrgica de urgência.

As lesões medulares incompletas mostram, mais frequentemente, um quadro misto de achados sensoriomotores. Na minoria dos casos, os achados representam síndromes clínicas bem definidas que se relacionam com o tipo de lesão. A mais comum é a síndrome medular central. Um paciente com a síndrome medular central vai apresentar fraqueza motora e perda da sensibilidade, comprometendo, principalmente, os músculos distais da extremidade superior. Os músculos proximais da extremidade superior e a função completa das extremidades inferiores estão preservados. Frequentemente, não há fratura identificável radiologicamente na coluna vertebral. Acredita-se que a síndrome medular central seja uma lesão isquêmica, na qual a hiperflexão ou hiperextensão do pescoço interferiria com o fluxo sanguíneo nas artérias medulares, levando à hipoperfusão da medula e à perda da função em uma distribuição periférica, quase sempre comprometendo o tecido na porção central da medula. Esses dados anatômicos fornecem o racional para o quadro clínico. Os neurônios que controlam a porção distal da extremidade superior estão nas porções mais centrais da medula e são os mais comprometidos, enquanto as estruturas que controlam a extremidade inferior são mais laterais e quase sempre estão preservadas. A função da parte proximal da extremidade supe-

Tabela 20-5 Avaliação Sensitiva das Raízes Medulares

RAIZ NERVOSA	LOCAL DA AVALIAÇÃO
C2	Região occipital
C3	Região supraclavicular, próxima a cabeça da clavícula
C4	Alto do ombro, próximo do acrômio
C5	Parte lateral do braço, logo abaixo do cotovelo
C6	Dorso do polegar
C7	Dorso do dedo médio
C8	Dorso do dedo mínimo
T1	Parte medial do braço, logo abaixo do cotovelo
T2	Axila
T4	Tórax na região dos mamilos
T10	Abdome no nível da cicatriz umbilical
L1	Região do pulso femoral
L2	Parte medial da coxa, parte média do fêmur
L3	Parte medial do joelho
L4	Parte medial da perna, acima do maléolo medial
L5	Dorso do grande dedo
S1	Parte lateral do calcanhar
S2	Fossa poplítea
S3	Parte medial da região glútea
S4-5	Região perianal

rior é variável. As síndromes medulares centrais podem ser bastante significativas funcionalmente, pois os músculos mais comprometidos são os pequenos músculos das mãos e da parte distal do braço. Usualmente, as alterações neurológicas são transitórias e vão melhorar com o tempo, porém, ainda pode existir um grau de comprometimento permanente.

Uma segunda síndrome clínica é a Brown-Séquard, que é anatomicamente interessante, porém incomum na prática clínica. Essa síndrome resulta da transecção parcial da medula e leva a uma divisão entre a deficiência motora e sensória. A função motora é perdida no lado ipsolateral à lesão e a perda da sensibilidade ocorre no lado contralateral. Isso é causado por uma diferença anatômica no nível do cruzamento da linha média dos tratos neurais motores e sensórios. Os tratos motores cruzam o nível do tronco cerebral, enquanto os tratos sensórios cruzam próximos ao nível da raiz medular.

O estabelecimento da gravidade da própria lesão vertebral independe da natureza e do tipo da lesão medular. A questão primária que deve ser respondida é a que se relaciona com a estabilidade. A avaliação inicial deve ser baseada pelo menos em três incidências da coluna cervical (lateral, anteroposterior e transoral) e em duas incidências da coluna toracolombar (lateral e anteroposterior). Nos pacientes alertas com radiografias simples normais, porém com sintomas persistentes, podem ser obtidas incidências em flexão e extensão, especialmente da coluna cervical, para se buscar instabilidade ligamentar.

A coluna vertebral geralmente é conceitualizada como composta por três "colunas": o ligamento espinal anterior e as paredes anteriores dos corpos vertebrais; o ligamento espinal posterior e as paredes posteriores dos corpos vertebrais; e os

Tabela 20-6 Avaliação da Força Motora

GRAU	CAPACIDADE FUNCIONAL
0	Ausência de contratura muscular
1	Contração muscular palpável, sem movimento do membro
2	Capaz de se movimentar no plano neutro da gravidade
3	Capaz de se movimentar contra a gravidade
4	Força diminuída
5	Força normal

elementos posteriores da coluna vertebral. Acredita-se que as lesões comprometendo apenas uma coluna sejam estáveis, e aquelas comprometendo duas ou mais colunas sejam instáveis. Muitas fraturas da coluna são difíceis de visualizar com as radiografias-padrão. A TC e, mais recentemente, a RNM oferecem um detalhamento muito melhor das estruturas ósseas e ligamentares, respectivamente. Esses exames mais detalhados devem ser indicados sempre que houver uma suspeita de lesão nas radiografias simples. O exame cuidadoso das radiografias simples, associado à TC ou RM da coluna, oferece os dados, porém, a avaliação final da estabilidade é fundamentada no julgamento do médico.

Cuidado Definitivo

Há pouco o que possa ser feito para reparar anatomicamente uma lesão medular, e o tratamento agudo é direcionado para a preservação da função residual. O suporte geral da função cardiovascular do paciente é importante para otimizar a perfusão medular e evitar uma lesão isquêmica secundária. Alguns advogam o uso de suporte inotrópico ou de drogas vasoativas para manter a pressão de perfusão medular de uma maneira análoga à usada na lesão cerebral, embora faltem dados para corroborar a eficácia dessa abordagem. O uso de altas doses de corticosteróides nas primeiras 24 horas após a lesão medular tornou-se quase universal nos Estados Unidos, como resultado de um ensaio clínico publicado em 1990. Esse ensaio mostrou uma melhora estatisticamente significativa da função no grupo tratado com corticosteroide, embora o significado prático da melhora ainda esteja aberto ao debate. Para ser eficaz, a terapia com corticosteroide deve ser iniciada algumas horas depois da lesão e consiste em um bolo de 30 mg/kg de metilprednisolona, infundido em 1 hora, seguido por uma infusão de 5,4 mg/kg/h nas próximas 23 horas. Se a lesão ocorreu há mais de 3 horas, porém, há menos de 8 horas, os corticosteroides devem ser continuados por um total de 48 horas.[16]

O tratamento cirúrgico das lesões medulares está limitado à restauração da anatomia do canal raquiano, remoção de corpos estranhos e de qualquer fragmento ósseo, disco ou hematoma que possa estar comprimindo a medula. Portanto, é improvável que a operação descompressiva seja de benefício nas lesões completas, sendo raramente realizada. Nos pacientes com lesão incompleta, a decisão de operar exige um julgamento amadurecido.

Aquelas lesões sugestivas de serem relativamente estáveis ou com instabilidade de apenas uma coluna podem ser tratadas apenas com imobilização. Nas fraturas significativas, isso envolve o uso de um suporte em halo craniano na coluna cervical e de uma órtese, normalmente um colete moldado, nas colunas torácica e lombar. As lesões instáveis necessitam de estabilização cirúrgica. A estabilização pode ser conseguida pela colocação de prótese posteriormente, pelo uso de prótese e enxerto ósseo

anteriormente ou, em alguns casos, usando-se ambas as técnicas simultaneamente. A abordagem anterior permite um melhor acesso ao corpo vertebral e uma melhor descompressão do canal raquiano. Lesões nas três colunas, geralmente, necessitam tanto de estabilização anterior quanto posterior.

Os benefícios da estabilização precoce da coluna em pacientes com lesão completa estão primariamente relacionados com a prevenção de complicações pela imobilização a longo prazo. Os dados mostram menos complicações nos pacientes cujas lesões na coluna são fixadas precocemente, embora não haja diferenças significativas no que concerne à sobrevivência. Portanto, as lesões na coluna vertebral devem ser fixadas tão logo quanto possível, uma vez que o paciente esteja fisiologicamente estável e não corra mais o risco de piora da função neurológica por exacerbação da lesão cerebral ou como resultado da manipulação da medula.

Lesões no Pescoço

O pescoço contém múltiplas estruturas vitais com pouca proteção anatômica por ossos, músculo e tecidos moles. As lesões mais graves no pescoço resultam de ferimentos penetrantes e podem apresentar ameaça imediata à vida por comprometimento das vias aéreas ou hemorragia. As lesões no pescoço podem, também, resultar de trauma fechado, e o diagnóstico torna-se mais difícil em razão da apresentação mais sutil das lesões. Por causa da alta probabilidade de lesão nas vias aéreas ou de vasos sanguíneos importantes, é imprescindível a avaliação e o tratamento iniciais precisos e precoces para otimizar o prognóstico.

Ao avaliar as lesões penetrantes do pescoço, cumpre considerar a localização tanto no sentido ântero-posterior quanto no craniocaudal. Anatomicamente, o pescoço é dividido nos triângulos anterior e posterior (Fig. 20-5). As estruturas vasculares e aerodigestivas mais importantes no pescoço estão localizadas no triângulo anterior, e todas são profundas em relação ao platisma. Portanto, o platisma e o músculo esternocleidomastóideo são limites anatômicos úteis. As lesões que não penetram no platisma podem ser consideradas superficiais, não requerendo investigação adicional. Já os ferimentos que penetram o platisma devem ser reavaliados. As lesões anteriores ao esternocleidomastóideo apresentam alta probabilidade de serem importantes, enquanto aquelas que cruzam posteriormente ao esternocleidomastóideo provavelmente não envolvem as grandes estruturas vascular ou aerodigestiva. Lesões penetrantes do triângulo posterior chamam a atenção para a possibilidade de trauma da coluna cervical e medula espinal.

Ao analisar os ferimentos com base na localização craniocaudal, o pescoço é comumente dividido em três zonas horizontais (Fig. 20-6). A zona I é a região do estreito torácico, estendendo-se grosseiramente da fúrcula esternal até a cartilagem cricoide. As lesões nessa zona apresentam a mais alta mortalidade devido à presença dos grandes vasos e à dificuldade de abordagem cirúrgica. A zona II é a porção média do pescoço, estendendo-se da cartilagem cricoide até o ângulo da mandíbula. As lesões nessa área são, em geral, clinicamente aparentes e o controle vascular é relativamente direto. A zona III se estende do ângulo da mandíbula até a base do crânio. A exposição nessa zona, particularmente da parte distal da artéria carótida, pode ser bem difícil de se conseguir. Feridas penetrantes podem atravessar mais de uma área e exigem avaliação de todas as possíveis estruturas das zonas acometidas.

Prioridades na Reanimação

As lesões significativas no pescoço, com frequência, apresentam ameaça eminente à vida, pela possibilidade de comprometimento das vias aéreas. A obstrução das vias aéreas pode ser causada por lesão direta da laringe ou da traqueia, hematoma em expansão no pescoço ou por sangramento no interior das vias aéreas. Os pacientes podem se apresentar, inicialmente, com uma via aérea pérvia, que se torna comprometida pouco tempo depois. É essencial que se obtenha um controle precoce definitivo das vias aéreas, com o máximo de prioridade, em todos os pacientes com lesões importantes no pescoço. O sangramento progressivo ou o edema do pescoço pode produzir uma circunstância na qual a intubação orotraqueal não seja mais possível. O que poderia ser uma intubação de rotina, nos primeiros 15 minutos da reanimação, pode se tornar um difícil procedimento cirúrgico emergencial das vias aéreas. Se as vias aéreas não estiverem ameaçadas, a intubação pode ser prote-

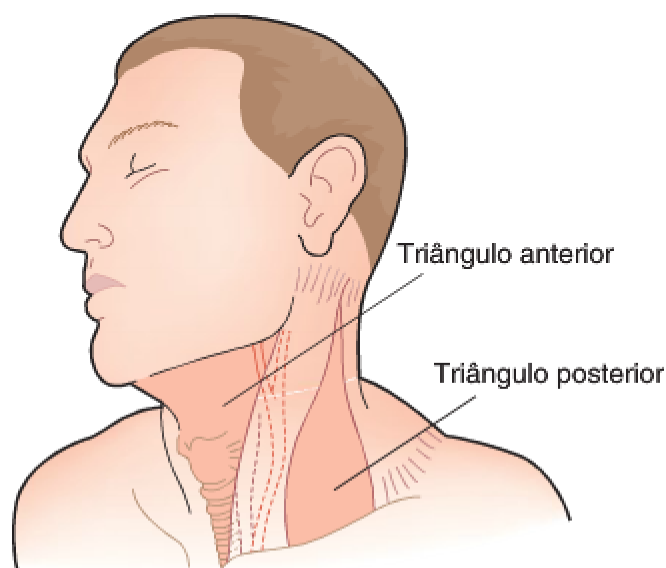


Figura 20-5 Triângulos anatômicos do pescoço. Os triângulos anatômicos anterior e posterior do pescoço são definidos pelo músculo esternocleidomastóideo. As estruturas vasculares e aerodigestórias mais importantes no pescoço estão contidas no triângulo anterior. Os ferimentos envolvendo apenas o triângulo posterior têm uma baixa probabilidade de necessitar de intervenção cirúrgica urgente.

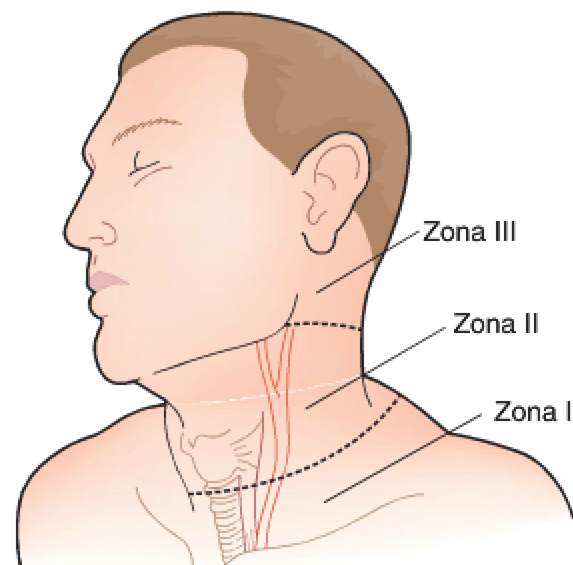


Figura 20-6 Zonas do pescoço. O limite entre a zona I e a zona II está no nível da cartilagem cricoide. O limite entre a zona II e a zona III está no ângulo da mandíbula. Essas zonas são principalmente úteis no tratamento das lesões nos triângulos anteriores do pescoço.

lada, porém, essa opção deve apenas ser escolhida se for muito baixa a probabilidade de uma lesão significativa.

As lesões no pescoço também apresentam a ameaça de hemorragia pela artéria carótida, veia jugular e grandes vasos. Depois que as vias aéreas tenham sido controladas, deve ser avaliado o potencial para a lesão vascular importante. As lesões na zona II são quase sempre aparentes clinicamente, com hematoma significativo ou franca hemorragia externa. Essas lesões são abordadas com exploração cirúrgica imediata, usando-se pressão direta para manter a hemostasia até que o controle vascular possa ser obtido. Nos doentes estáveis com lesões em zonas I e III, a angiografia é mandatória antes da exploração cirúrgica pela dificuldade de exposição vascular e potencial lesão de grande vaso. Se não for encontrada lesão vascular, a angiografia pode evitar a necessidade de exploração cirúrgica.

O potencial para lesão fechada da laringe, da traqueia ou das artérias carótidas deve ser considerado em qualquer paciente com evidência de um impacto fechado no pescoço. Como lesões são frequentemente sutis na apresentação, a exploração precisa estar baseada na suspeita clínica apropriada de acordo com o mecanismo da lesão.

Avaliação da Gravidade da Lesão

Os pacientes com sinais clínicos evidentes de lesão vascular ou no trato aerodigestório requerem exploração cirúrgica do pescoço. Esses sinais clínicos incluem hemorragia externa significativa, hematoma grande ou em expansão, saída de ar pelo ferimento com a respiração, crepitação no pescoço, alterações da voz, disfagia e odinofagia (Quadro 20-1). O estudo diagnóstico pré-operatório nesse subgrupo de pacientes é mínimo. Aqueles pacientes com lesões penetrantes na zona II são, em geral, levados diretamente para a sala de operação, enquanto os pacientes com lesões na zona I e na zona III devem ser submetidos, se possível, à angiografia pré-operatória. A avaliação do trato aerodigestório é feita no momento da exploração cirúrgica. Os ferimentos cervicais que não necessitam de exploração operatória imediata podem precisar de avaliação aerodigestória com tomografia computadorizada, broncoscopia, endoscopia alta ou esofagografia para excluir uma lesão.

Existe controvérsia significativa em relação à melhor abordagem dos pacientes com lesões que penetram o platisma na zona II, mas não evidenciam achados clínicos suspeitos.[17] Uma escola de pensamento favorece a exploração cirúrgica mandatória de todas as lesões penetrantes, citando uma baixa taxa de complicações e o efeito potencialmente devastador do retardo no diagnóstico das lesões do trato aerodigestório. A segunda escola de pensamento favorece a exploração seletiva com base ou nos resultados de uma extensa avaliação como angiografia, esofagoscopia e esofagografia ou na progressão dos sintomas clínicos. Os proponentes dessa conduta citam a alta taxa de exploração negativa nos pacientes assintomáticos e a baixa incidência de complicações graves pelo retardo. Os dados atuais mostram resultados semelhantes para ambas as abordagens, não favorecendo nem uma nem outra. Há centros que advogam a TC cervical com cortes finos e contraste endovenoso para determinar o trajeto de um objeto penetrante, como uma faca ou um projétil de arma de fogo. O conhecimento do trajeto da penetração permite a determinação das estruturas anatômicas em risco de serem lesadas. A presença de extravasamento de contraste, a não visualização das estruturas vasculares ou a identificação de ar livre nos planos dos tecidos sugerem lesão.[18] A imagem de TC em cortes finos também pode fornecer informação sobre lesões da coluna cervical e do trato aerodigestório. Preferimos a indicação liberal de TC para as lesões assintomáticas da zona II. Pacientes com lesões na zona I e na zona III que sejam assintomáticos também devem se submeter à TC e serem observados, se os estudos forem negativos.

A avaliação clínica diagnóstica das potenciais lesões vasculares é relativamente simples. Nas lesões penetrantes e nas lesões fechadas com evidência clínica de lesão carotídea, cabe realizar avaliação completa dos quatro vasos do pescoço, bem como do arco e dos grandes vasos se a trajetória do ferimento for considerada suspeita. Há necessidade de se realizar pelo menos duas incidências, porque os sinais de lesão vascular podem ser bastante sutis. Nos pacientes assintomáticos com lesões fechadas, a ultrassonografia dúplex bem como TC com cortes finos são usadas como exame de triagem, antes da angiografia. A ultrassonografia dúplex tem sido avaliada para uso no trauma penetrante, embora ainda não tenha uma aplicação generalizada.

A avaliação clínica diagnóstica do trato aerodigestório deve incluir a faringe, a laringe, a traqueia e o esôfago. O rastreamento de lesões potenciais pode ser inicialmente feito com TC de corte fino. Se o estudo não for esclarecedor, pode ser necessária avaliação adicional mais uma combinação de laringoscopia direta, broncoscopia e esofagoscopia. A intubação endotraqueal precoce pode complicar a avaliação da laringe e da parte proximal da traqueia. Há controvérsia quanto ao uso de esofagoscópio rígido ou flexível, porém, a utilidade de ambos parece depender do cirurgião. Os dados clínicos sustentam a eficácia de ambas as modalidades. A esofagografia com contraste é um exame complementar, e seu uso, provavelmente, melhora a acurácia diagnóstica da esofagoscopia isoladamente.

O traumatismo fechado do pescoço, com frequência, compromete a laringe, e essas lesões são de difícil avaliação pela laringoscopia direta. Além disso, o própio exame tem o risco de agravar a lesão. Portanto, a TC do pescoço comumente é usada para avaliar a laringe no trauma fechado (Fig. 20-7). A lesão fechada do esôfago é bastante incomum e a observação clínica provavelmente é suficiente nos pacientes assintomáticos sem sinais clínicos de lesão esofágica. Os pacientes com sintomas relacionados com o trato aerodigestório devem ser prontamente avaliados. As lesões vasculares fechadas das artérias carótidas, ou vertebrais, são mais difíceis de se diagnosticar. Essas lesões

Quadro 20-1 Indicações Clínicas à Exploração do Pescoço

Vascular

Hematoma expansivo
Hemorragia externa
Pulso carotídeo diminuído

Vias Aéreas

Estridor
Rouquidão
Disfonia/alteração da voz
Hemoptise
Enfisema subcutâneo

Trato Digestório

Disfagia/odinofagia
Enfisema subcutâneo
Sangue na orofaringe

Neurológica

Deficiência neurológica lateralizada consistente com a lesão
Estado alterado da consciência não causado pelo trauma craniano

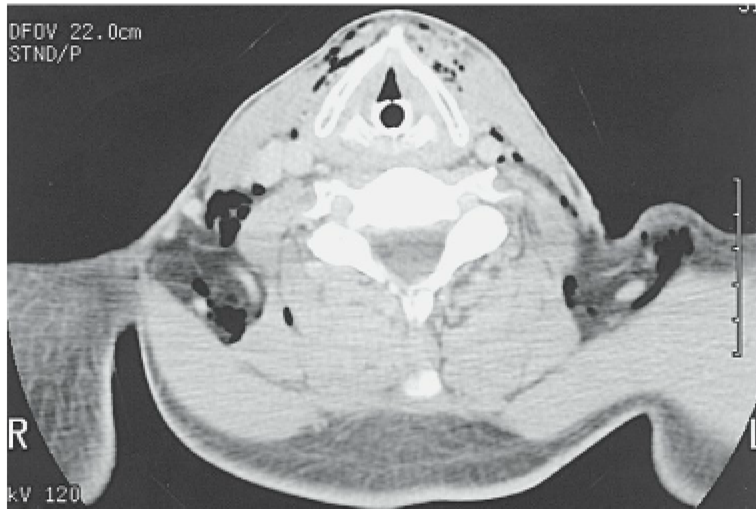


Figura 20-7 Emprego da tomografia computadorizada no trauma fechado do pescoço. O estudo mostra uma fratura da cartilagem tireoide, com significativo edema das vias aéreas e ar nos tecidos moles circundando a laringe.

podem ser assintomáticas na apresentação e tendem a ser dissecções arteriais, *flaps* ou tromboses em vez de sangramento franco. Uma suspeita de lesão com base no mecanismo ou na associação de lesões adjacentes pode constituir a única pista para uma lesão vascular oculta. O rastreamento inclui os seguintes critérios:[19]

1. Fraturas faciais de Le Fort
2. Lesão da coluna cervical
3. Fratura de base do crânio
4. Exame neurológico anormal que não seja explicado pelos achados da TC

Os pacientes com evidência de lesão vascular significativa ou de lesão no trato aerodigestório provavelmente vão necessitar de reparo cirúrgico. Os pacientes sem achados clínicos e avaliação negativa dos sistemas vascular e aerodigestório podem ser observados com segurança.

Tratamento Definitivo

Técnica de Exploração do Pescoço

Não importa se foi adotada a conduta da exploração mandatória ou seletiva para lesões penetrantes do pescoço, uma vez que a decisão de operar foi tomada, a abordagem é a mesma. Do ponto de vista estratégico, é importante lembrar que o objetivo é explorar as estruturas do pescoço para identificar as lesões, e não explorar o ferimento em si. No caso de lesão unilateral, uma incisão oblíqua ao longo da borda anterior do músculo esternocleidomastóideo vai oferecer acesso a todas as estruturas importantes do pescoço. O trajeto e a profundidade de quaisquer ferimentos suspeitos ficarão claros depois que os vasos importantes e as estruturas da linha média forem visualizados. Ferimentos que se aproximam da bainha carotídea ou da linha média devem ser seguidos até o final de seu trajeto para excluir uma lesão. Aqueles que não se aproximam da bainha carotídea ou da linha média não precisam ser completamente explorados. Se a exploração bilateral for necessária, uma incisão do tipo "em colar" modificada, feita ao longo do músculo esternocleidomastóideo de ambos os lados, permitirá uma exposição bilateral completa.

A endoscopia intraoperatória é um adjuvante útil nos casos em que haja alta suspeita de lesão aerodigestória, porém, não se identifica imediatamente uma lesão durante a exploração cirúrgica. A possibilidade de observar simultaneamente o esôfago ou a traqueia, tanto por dentro quanto por fora, permite que o cirurgião identifique ou exclua com acurácia uma lesão. A infusão esofágica de azul de metileno ou outros corantes pode excluir a lesão.

Lesões Vasculares

As lesões vasculares são comuns nos ferimentos penetrantes do pescoço, ocorrendo em aproximadamente 20% dos casos. As lesões fechadas da carótida são relativamente incomuns, respondendo por apenas cerca de 3% das lesões carotídeas e compreendendo uma pequena percentagem dos pacientes com lesões fechadas do pescoço. A abordagem geral das lesões vasculares importantes no pescoço é a mesma das lesões vasculares em outras regiões do corpo.[20] Resumidamente, a hemostasia deve ser mantida por pressão direta ou oclusão digital até que as extremidades proximal e distal do vaso possam ser identificadas. Se possível, os controles proximal e distal devem ser obtidos antes da exploração em um grande hematoma contido. As lesões arteriais devem ser desbridadas e reparadas primariamente, se possível. Na maior parte das circunstâncias, o reparo primário não será possível por causa da perda de comprimento, e deve ser usada uma pequena interposição com enxerto. A escolha do material de enxerto deve ser baseada primariamente na avaliação do calibre. Embora haja uma pequena preferência teórica para a veia autóloga, é com frequência difícil achar uma correspondente em tamanho para a carótida comum ou para a parte proximal da carótida interna. Na prática, um enxerto sintético de calibre correto, usualmente de politetrafluoroetileno, será comumente usado. As lesões importantes da carótida externa podem ser tratadas com segurança pela ligadura. A ligadura da carótida comum ou interna tem um significado funcional muito maior e só deve ser feita na hemorragia incontrolável ou se o reparo for tecnicamente impossível. A recomendação da revascularização depois de um período de isquemia tem sido debatida, porém, essa preocupação parece ser primariamente teórica. Os dados clínicos existentes mostram melhora do prognóstico em todos os subgrupos de pacientes, exceto naqueles em coma, nos quais os grupos submetidos tanto a reparo quanto à ligadura evoluem precariamente. A derivação extraintracraniana tem sido proposta a pacientes que necessitam de ligadura da artéria carótida comum ou interna, porém, a experiência é limitada. As lesões de veias importantes devem ser reparadas primariamente, quando praticável, e ligadas nas outras circunstâncias. Provavelmente não há lugar para a interposição de enxerto para reparar uma lesão unilateral da jugular interna.

Várias séries retrospectivas documentaram o uso de *stents* endovasculares nas dissecções de carótida por trauma fechado ou nas lesões por trauma penetrante definidas. O papel dos *stents* ainda não foi demonstrado em estudos prospectivos. Agora já se aceita que a terapia antitrombótica/anticoagulação seja o tratamento inicial de lesões de carótida por trauma fechado.[21]

Lesões das Vias Aéreas

As lesões penetrantes das vias aéreas são clinicamente evidentes, com borbulhamento e perda de ar através do ferimento, ou são encontradas no momento da exploração do pescoço realizada por outros motivos. Nas lesões laringotraqueais fechadas, o diagnóstico geralmente é estabelecido através de uma combinação de TC do pescoço, laringoscopia direta e broncoscopia. Quase todas as lacerações e anormalidades traqueais devem ser reparadas. A necessidade de intervenção operatória no trauma laríngeo é determinada pelo grau de distúrbio anatômico e pela integridade da mucosa na laringe.

Em geral, as lesões traqueais devem ser desbridadas e fechadas primariamente. As lacerações simples da traqueia, frequentemente, podem ser reparadas por sutura direta. Sugere-se o uso de fio de sutura não absorvível, porém, fio de sutura absorvível também pode ser utilizado nesse cenário. Diante da perda significativa de tecido, a traqueia pode, usualmente, ser suficientemente mobilizada para permitir a perda de cerca de dois anéis traqueais, sem grande dificuldade. A perda de uma porção maior da traqueia pode necessitar de traqueostomia ou de complexos procedimentos reconstrutivos. As lesões da laringe são tratadas com sutura das lacerações na mucosa e redução das fraturas cartilaginosas. A estrutura da laringe é importante para a função glótica, e a reconstrução anatômica cuidadosa, se possível, é fundamental. As lesões comprometendo a laringe podem ser de difícil tratamento, e há controvérsia significativa em relação ao momento do reparo, da técnica cirúrgica e uso de adjuvantes como próteses ou corticosteróides sistêmicos.

Faringe e Esôfago

As lesões do esôfago representam um problema difícil. Se o diagnóstico for precoce, o reparo cirúrgico primário é, usualmente, possível. Se o diagnóstico não foi feito em 12 horas, o reparo primário pode ser impraticável, deixando a derivação e a drenagem como a única alternativa. O principal fator determinante de morbidade ou mortalidade nas lesões esofágicas é o atraso no diagnóstico, o que reforça a necessidade de excluir agressivamente a lesão esofágica durante a avaliação inicial do paciente com lesão cervical. Quaisquer achados positivos são mandatórios de uma exploração operatória.

O objetivo principal nas lesões do esôfago é o de viabilizar o reparo primário da maioria delas. O esôfago deve ser suficientemente mobilizado para permitir uma completa avaliação do ferimento e um cuidadoso desbridamento do tecido desvitalizado. A lesão deve ser reparada primariamente, se possível, pela sutura em um ou dois planos. Se a perda de tecido for suficiente para contraindicar o reparo primário, uma esofagostomia cervical deve ser realizada como medida temporária, com planejamento para reconstrução mais complexa depois que o trauma inicial tiver sido resolvido. Todos os reparos esofágicos devem ser drenados.

Lesões Maxilofaciais

As lesões maxilofaciais são bastante comuns e podem ter um impacto funcional e estético significativo. A maioria das lesões maxilofaciais não apresenta uma ameaça inicial à vida, e a avaliação e o cuidado definitivos são frequentemente postergados nos pacientes com lesões múltiplas. Apesar disso, é importante avaliar cuidadosamente e tratar de forma apropriada as lesões maxilofaciais no momento certo, para otimizar o prognóstico funcional e oferecer o melhor resultado estético.

Prioridades na Reanimação

As lesões maxilofaciais graves têm o potencial de levar à obstrução das vias aéreas como resultado direto da lesão anatômica ou, secundariamente, pela presença de sangue e corpos estranhos nas vias aéreas superiores. Esses fatores podem tornar a intubação orotraqueal difícil ou impossível, e a presença de fraturas faciais complexas significativas representa uma contraindicação absoluta à intubação nasotraqueal. Deve ser considerada imediatamente a necessidade de se estabelecer uma via aérea por operação no curso inicial da reanimação. As fraturas faciais podem levar à hemorragia significativa das artérias maxilar e palatina, que são ramos da artéria carótida externa. As fraturas da base do crânio podem levar, da mesma forma, à lesão da artéria carótida interna. O controle inicial deve ser obtido pelo tamponamento nasal anterior e posterior, como também pelo tamponamento direto da orofaringe. O tamponamento cuidadoso vai controlar temporariamente a hemorragia maxilofacial em quase todos os casos. A abordagem cirúrgica direta é difícil, deixando como opções a angiografia e a embolização seletiva ou a ligadura da carótida externa. Na maioria das circunstâncias, a angiografia com embolização serão mais eficazes.

O diagnóstico das fraturas faciais, atualmente, é feito comumente pelo uso da tomografia computadorizada (TC). A TC da face tem maior acurácia que as radiografias simples no diagnóstico e avaliação das fraturas dos ossos faciais (Fig. 20-8). As fraturas óbvias podem ser vistas nos cortes baixos da TC realizada para avaliação do trauma craniano, assim como outros importantes achados sugestivos, como opacificação dos seios maxilares ou etmoidais. Para avaliar completamente a estrutura óssea da face, a TC é feita em um plano coronal, usando-se cortes de 1 mm. Isso exige que o paciente seja capaz de fletir e estender a coluna cervical, o que demanda um tempo relativamente longo de exame. Comumente, nenhuma dessas condições é possível no cuidado precoce dos pacientes com lesões associadas significativas, e uma completa avaliação da fratura maxilofacial deve ser postergada com frequência.

As fraturas do maxilar são classificadas de acordo com um sistema proposto por Le Fort, em 1901. Há três tipos, Le Fort I, II ou III (Fig. 20-9), determinados pelo tipo e pela localização das fraturas.

As fraturas da mandíbula são também classificadas pela localização anatômica (Fig. 20-10). A necessidade de intervenção cirúrgica e sua natureza são determinadas pelo tipo e pela localização da fratura, de forma que é importante uma avaliação radiológica completa. As técnicas de imagem frequentemente usadas para identificar e classificar fraturas mandibulares incluem radiografias, tomografia panorâmica (Panorex) e TC helicoidal. Um relato recente demonstrou a superioridade da TC helicoidal sobre a Panorex na identificação e redução dos erros de interpretação em pacientes com fraturas mandibulares.[22]

A redução e a fixação das fraturas mandibulares devem ocorrer tão precisa e rapidamente quanto possível, visto que a maloclusão é uma complicação importante a longo prazo. Técnicas especiais, como a incidência radiográfica panorâmica, podem ser valiosas no diagnóstico das fraturas da mandíbula, porém, sua superioridade sobre as radiografias simples não foi claramente demonstrada.

Cuidado Definitivo

Fraturas Faciais

O reparo cirúrgico das fraturas faciais usualmente é procedido por uma de duas indicações: restaurar a função ou melhorar o resultado estético. As fraturas que podem causar um comprometimento funcional significativo estão listadas na Tabela 20-7. A indicação de fixar uma fratura por motivos estéticos frequentemente não pode ser realizada até a regressão significativa do edema facial. Uma vez que não há comprometimento fisiológico maior, muitas dessas operações são realizadas tardiamente, depois que a lesão aguda e o edema diminuíram.

Em geral, as lacerações faciais devem ser cuidadosamente limpas e o tecido obviamente desvitalizado, desbridado. Na maioria das circunstâncias, é feito o fechamento primário, usando-se suturas profundas, se necessárias, e suturas delicadas na pele. Essas suturas cutâneas devem ser removidas precocemente, normalmente em três dias, para minimizar as marcas transversais na cicatriz. Uma alternativa às suturas é o uso de cianoacrilato-2-octil (Dermabond) para lacerações faciais. Esse adesivo proporciona fechamento das feridas, mas em pacientes jovens os resultados cosméticos podem não ser tão bons quanto com suturas.[23]

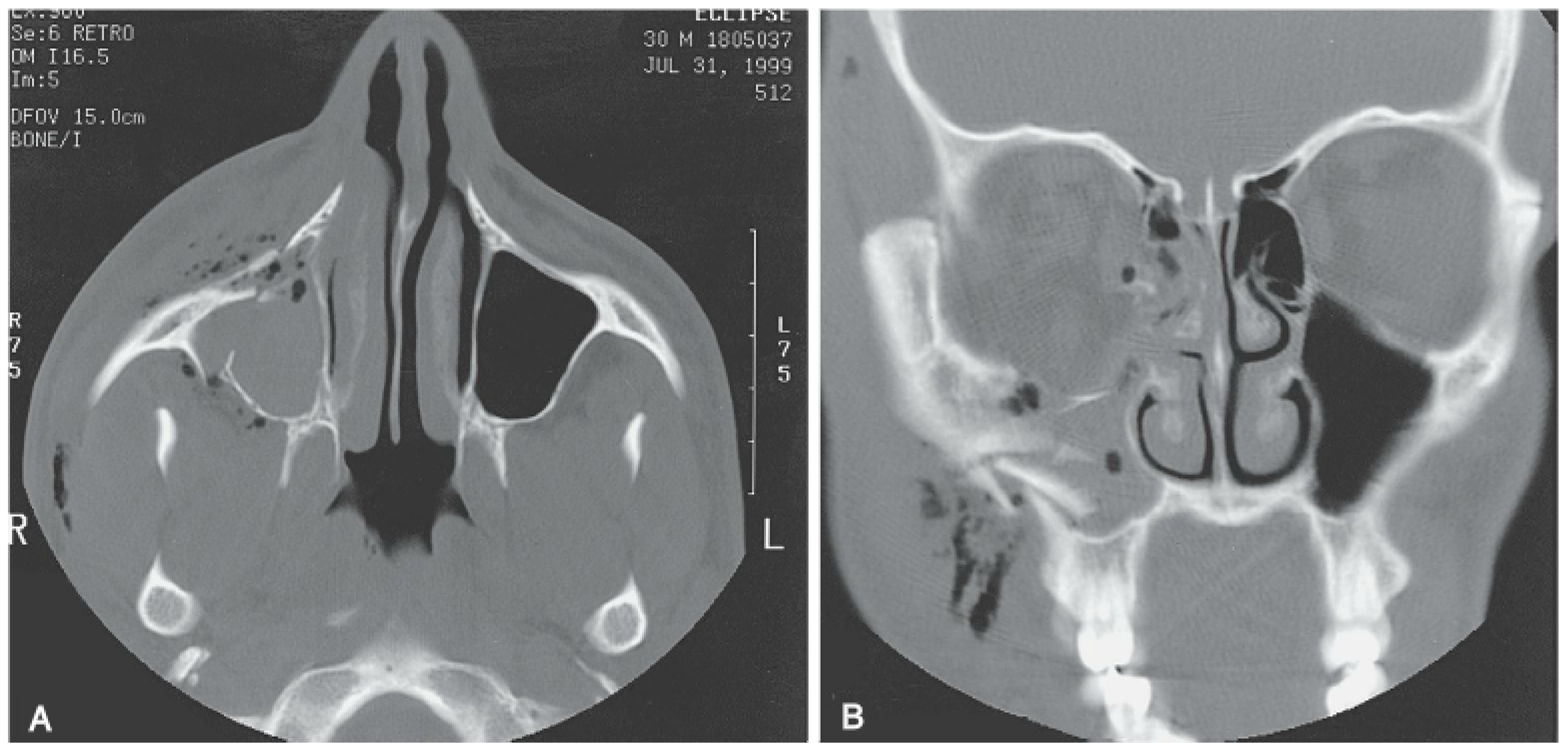


Figura 20-8 Uso da TC para o diagnóstico das fraturas faciais. Visão axial (A) e visão coronal (B) demonstrando fraturas complexas envolvendo o maxilar direito, bem como as paredes lateral, inferior e medial da órbita direita. Observe a opacificação dos seios maxilar e etmoidal.

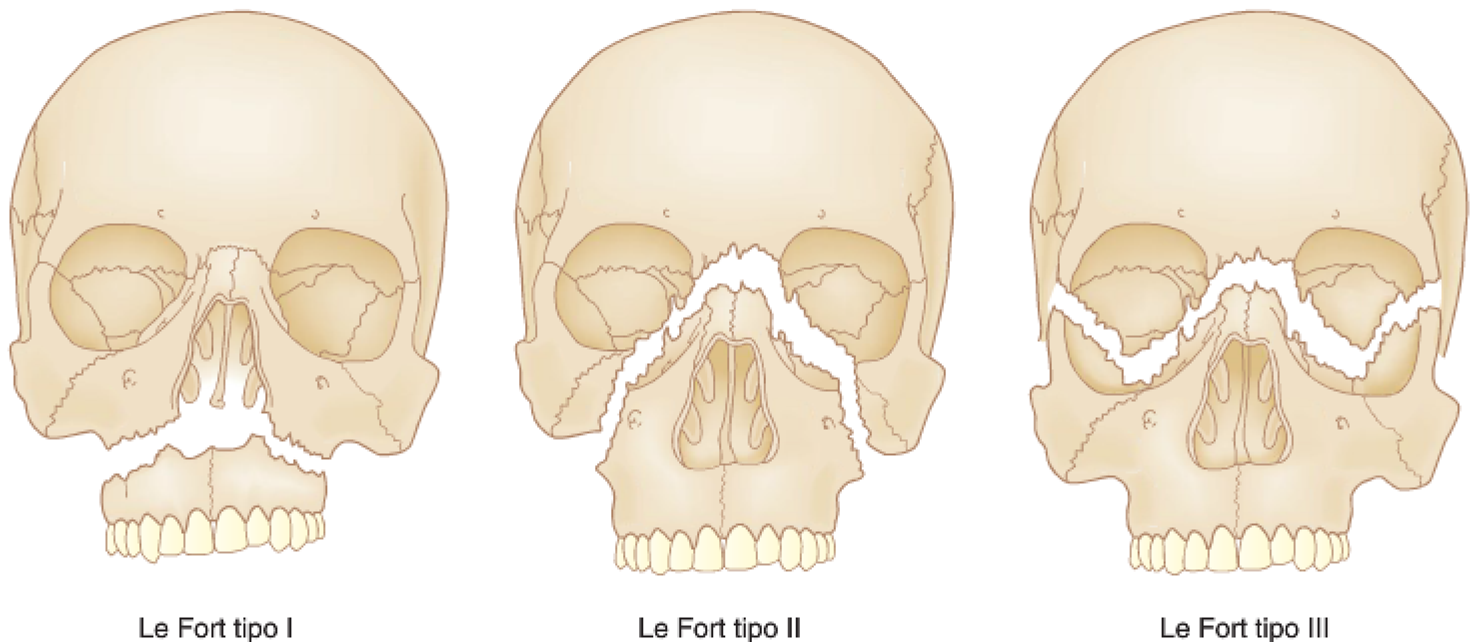


Figura 20-9 Linhas de fratura Le Fort I, II e III vistas no plano frontal.

Lesões Oculares

As lesões oculares têm um alto impacto funcional e emocional. A presença de trauma ocular exige um exame criterioso dos componentes estruturais e funcionais do olho. Os pacientes com trauma maxilofacial podem apresentar edema periorbitário significativo. O exame oftalmológico inicial, embora difícil de ser executado, pode ser o único exame possível até que o edema regrida. A remoção das lentes de contato e de corpos estranhos, bem como o exame das estruturas anteriores do olho, pode revelar proptose, hifema, abrasões corneanas ou lacerações. O globo ocular pode estar lacerado ou rompido. A compressão do nervo óptico por fragmentos ósseos, o descolamento de retina, a hemorragia vítrea e o glaucoma traumático agudo devem ser identificados e tratados. Um exame ocular funcional inclui teste da acuidade visual, respostas pupilares e avaliação da musculatura extrínseca do olho.

Trauma Torácico

As lesões torácicas respondem por 20% a 25% das mortes relacionadas com o trauma, e as complicações decorrentes contribuem para outros 25% das mortes. As lesões que mais frequentemente são causa de morte imediata após acidentes automobilísticos incluem as rupturas de câmaras cardíacas e lesão

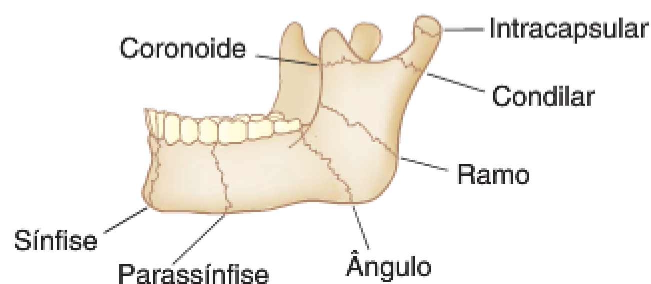


Figura 20-10 Anatomia da mandíbula e linhas comuns de fratura.

Tabela 20-7 Fraturas Faciais com Significado Funcional

TIPO DE FRATURA	COMPROMETIMENTO FUNCIONAL
Fratura-explosão do assoalho inferior da órbita	Aprisionamento da musculatura ocular extrínseca
Maxilar, rebordo alveolar	Má-oclusão
Mandíbula	Má-oclusão
Fratura do arco zigomático com afundamento	Aprisionamento do músculo temporal

de aorta torácica. As mortes precoces (dentro da hora de ouro) são causadas por obstrução das vias aéreas, problemas respiratórios importantes como pneumotórax hipertensivo ou hemotórax maciço e tamponamento cardíaco. Essas situações clínicas são facilmente tratadas, se reconhecidas prontamente. As lesões da parede torácica ocorrem frequentemente no trauma torácico fechado. A maioria das lesões torácicas é tratada com procedimentos simples, como observação clínica, drenagem de tórax, suporte respiratório e analgesia adequada. Os restantes 15% a 20% dos pacientes que sofrem trauma torácico vão precisar de uma toracotomia para reparo definitivo de lesões intratorácicas importantes.

Fisiopatologia

A fisiopatologia do trauma torácico inclui três fatores: hipoxia, hipercarbia e acidose. A hipoxia pode ser causada por obstrução das vias aéreas, alterações na pressão intratorácica, problemas na ventilação-perfusão e hipovolemia. A hipercarbia é causada pela ventilação inadequada, resultado da presença de um pulmão colapsado, de traumas cranianos com alteração do estado mental ou de intoxicação exógena (drogas e álcool). A acidose resulta principalmente da hipoperfusão devida à perda sanguínea.

Avaliação Inicial

A avaliação inicial de um paciente que sofreu trauma torácico segue os mesmos princípios e diretrizes salientados no Suporte Avançado à Vida no Trauma (SAVT). A primeira prioridade é manter uma via aérea permeável, isso pode ser obtido simplesmente pelo reposicionamento da cabeça, anteriorizando a mandíbula (elevação do queixo e tração da mandíbula) ou removendo corpos estranhos da orofaringe. Alguns pacientes com lesões mais graves, ou com traumas cranianos graves, vão precisar de intubação traqueal, por via nasal ou oral, ou por intermédio de uma abordagem cirúrgica. O exame físico do tórax é extremamente importante na identificação de ameaças à vida que necessitem de atenção imediata; estas situações incluem pneumotórax hipertensivo, hemotórax maciço, pneumotórax aberto, tórax flácido e tamponamento cardíaco.

A radiografia de tórax é da maior importância no trauma torácico. Entretanto, as ameaças iminentes à vida já mencionadas não necessitam de radiografia de tórax para o seu diagnóstico e devem ser identificadas clinicamente. A radiografia de tórax é útil para identificar pneumotórax, hemotórax, fraturas de costelas, alargamento do mediastino, pneumomediastino e fraturas claviculares e escapulares. Outras modalidades de diagnóstico incluem ultrassonografia, TC do tórax, esofagografia, esofagoscopia, broncoscopia e angiografia.

O uso de ultrassonografia na avaliação do trauma torácico tem sido menos frequente que no trauma abdominal. Entretanto, relatos recentes mostraram que os espaços pleurais podem ser avaliados pela ultrassonografia para diagnosticar ou excluir hemotórax e pneumotórax. Dois sinais ultrassonográficos têm sido usados para excluir pneumotórax. Um é o sinal do deslizamento do pulmão, ou seja, um movimento para a frente e para trás da linha hiperecoica, entre a parede torácica e o pulmão aerado, com a respiração. O outro sinal são os artefatos em cauda de cometa, ou seja, artefatos em reverberações hiperecoicas raiadas que se originam da linha pleural visceral e espalham-se para a margem da tela, indicando ausência de pneumotórax.[24]

Com o desenvolvimento dos equipamentos helicoidais, a TC tem sido usada com maior liberalidade na avaliação do trauma de tórax, e alguns autores têm recomendado seu uso de rotina, a despeito dos resultados das radiografias simples do tórax. A TC torácica também pode ser usada para identificar fraturas toracolombares e do esterno, evitando assim a necessidade de radiografias adicionais.

Drenagem de Tórax

A drenagem de tórax é o procedimento mais comum realizado no tratamento do trauma torácico. De fato, 85% dos pacientes que sofrem lesões torácicas precisarão apenas de observação ou de drenagem de tórax. Um dreno torácico de grosso calibre (French 36 a 40) deve ser usado nos pacientes adolescentes e adultos. O local adequado de inserção é o quinto ou o sexto espaço intercostal, na linha axilar média. O dedo indicador deve ser inserido no espaço pleural, antes da colocação do tubo, tanto para assegurar a sua penetração como para avaliação da presença de aderências, bem como para detectar se órgãos intra-abdominais herniaram pelo diafragma. O tubo deve ser avançado posteriormente e cranialmente na cavidade pleural. Depois da inserção, o tubo deve ser fixado na pele da parede torácica e conectado a um sistema coletor sob sucção ou a um selo d'água. Uma radiografia de tórax usualmente é realizada depois da inserção do dreno torácico para confirmar o posicionamento adequado. O critério geral para a remoção do dreno torácico inclui ausência de fuga aérea e drenagem de menos de 100 mL de fluido em um período de 24 horas.

Toracotomia

Uma toracotomia de emergência está indicada depois de um trauma torácico nas seguintes situações:

1. Parada cardíaca (toracotomia de reanimação)
2. Hemotórax maciço (perda maior que 1.500 mL de sangue agudamente pelo dreno torácico ou maior que 200 a 300 mL/hora depois da drenagem inicial)
3. Lesões penetrantes da parte anterior do tórax com tamponamento cardíaco
4. Grandes ferimentos abertos da cavidade torácica
5. Lesões vasculares torácicas importantes na presença de instabilidade hemodinâmica
6. Lesões traqueobrônquicas importantes
7. Evidência de perfuração esofágica

Lesões Específicas

Fraturas de Costelas

As fraturas de costelas são as lesões mais comuns nos traumas torácicos fechados. As fraturas ocorrem mais frequentemente do 4º ao 10º arco costal. Uma ou duas fraturas de costelas sem comprometimento pleural ou pulmonar são tratadas usualmente em caráter ambulatorial. Entretanto, no idoso, devido à diminuição da densidade óssea, redução da complacência da parede torácica e aumento da incidência de doença parenquimatosa subjacente, as fraturas de costelas podem levar a uma diminuição na capacidade de tossir, redução da capacidade vital e complicações infecciosas. A dor na inspiração é usualmente a manifestação clínica primária das fraturas de costelas. Outros sinais clínicos associados incluem dor à palpação e crepitação. As fraturas de costelas são confirmadas com uma radiografia de tórax (Fig. 20-11).

O controle ineficiente da dor contribui significativamente para complicações como atelectasia e pneumonia. O controle da dor é tentado inicialmente com analgésicos, por via oral ou endovenosa. Os bloqueios do nervo intercostal com bupivacaína são eficazes para o controle da dor; entretanto, não são praticáveis nas fraturas múltiplas, além de exigir repetições frequentes. A analgesia epidural é adequada nos pacientes com fraturas múltiplas ou bilaterais, pois oferece controle adequado da dor e toalete pulmonar apropriado, diminuindo o número de complicações.

Tórax Flácido

Por definição, o tórax flácido ocorre na presença de duas ou mais fraturas em três ou mais costelas consecutivas, causando instabilidade da parede torácica; entretanto, ele também pode ocorrer depois da luxação condrocostal (Fig. 20-12). É caracterizado pela respiração paradoxal, o movimento da parede torácica para dentro na inspiração e para fora na expiração. As fraturas podem estar localizadas na parte anterior, lateral ou posterior da parede torácica. O tórax flácido ocorre em 10% a 15% dos pacientes que sofrem trauma torácico grave, e as chances de ocorrer uma lesão intratorácica nessa situação aumentam significativamente. O trauma craniano fechado é a lesão extratorácica mais frequentemente associada, contribuindo para maiores taxas de morbidade e de mortalidade. O tórax flácido isolado tem uma baixa taxa de mortalidade nos pacientes mais jovens.

O movimento paradoxal aumenta o trabalho da respiração, sendo a insuficiência respiratória a consequência mais importante do tórax plano. Até recentemente, acreditava-se que o movimento ineficiente de ar entre os dois pulmões era a principal causa da insuficiência respiratória. Atualmente, compreende-se, que a contusão pulmonar subjacente e a dor durante a inspiração são os componentes mais importantes na fisiopatologia da insuficiência respiratória (Fig. 20-13). As medidas sequenciais da capacidade vital forçada, volume corrente e esforço inspiratória são úteis para predizer quais pacientes vão precisar de suporte ventilatório. Os efeitos fisiopatológicos podem estar imediatamente presentes ou podem progredir por

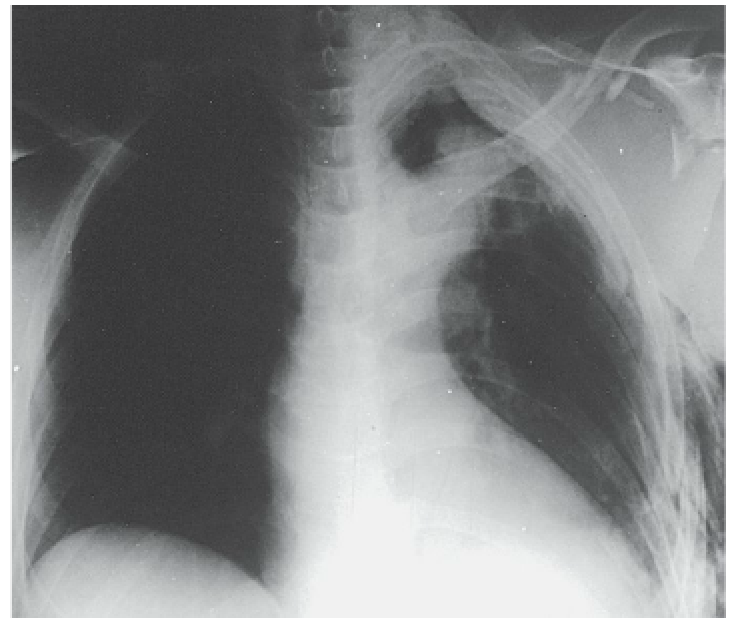


Figura 20-12 Radiografia de tórax mostrando um tórax flácido.

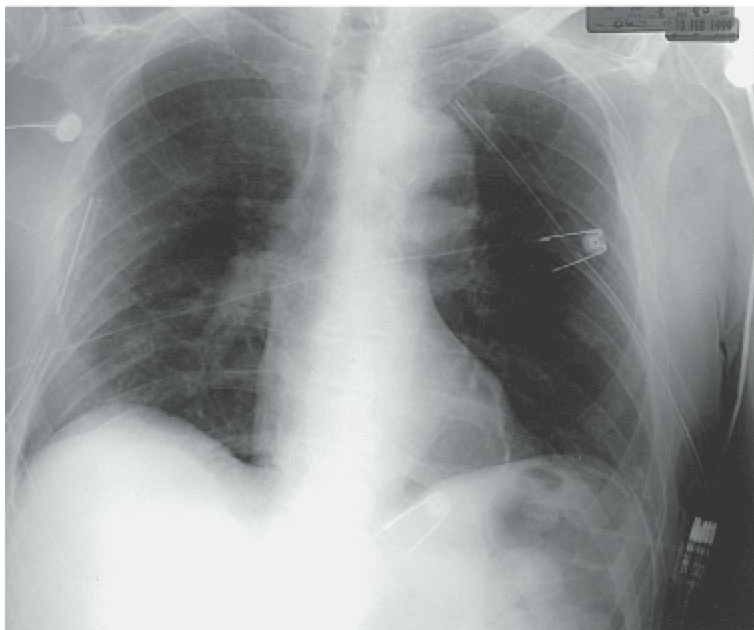


Figura 20-11 Radiografia de tórax mostrando múltiplas fraturas de costelas.

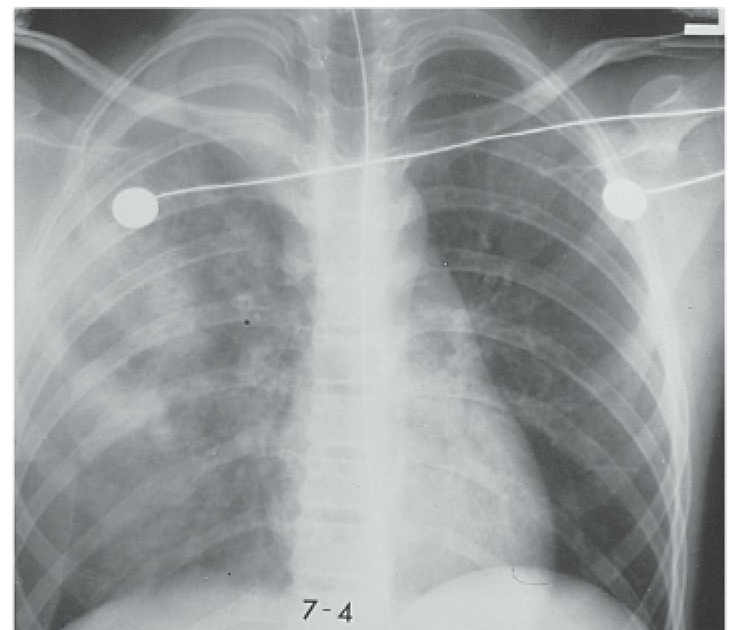


Figura 20-13 Radiografia de tórax mostrando uma contusão pulmonar.

várias horas e apresentarem-se como uma descompensação respiratória tardia.

Deve-se tomar cuidado para não hiperidratar esses pacientes, pois isso pode prejudicar ainda mais a função respiratória. Os pacientes sem evidência de insuficiência respiratória podem ser tratados apenas com analgesia. O controle da dor pode ser atingido com o bloqueio intercostal ou, mais adequadamente, pela anestesia epidural.

Caso se desenvolva falência respiratória, a intubação endotraqueal e a ventilação mecânica com pressão positiva expiratória final usualmente são indicadas, desde que o controle da dor seja adequado. A redução aberta e a fixação interna das fraturas do esterno ou das costelas raramente são necessárias.

Fraturas do Esterno

Embora raras, as fraturas do esterno podem ocorrer em acidentes com veículos automotores. A presença de fratura de esterno implica em um trauma significativo na parte anterior da parede torácica, com grande transferência de energia. Os sinais e sintomas incluem dor torácica, particularmente sobre o esterno, e crepitação. Eventualmente, pode ser visto um hematoma sobre o esterno (causado pelo volante) ou transversalmente no tórax (sinal do cinto de segurança). Nessas circunstâncias, uma radiografia em perfil deve ser feita e, normalmente, confirma o diagnóstico. Evidências de fraturas do esterno podem ser observadas em TC do tórax. As fraturas do esterno se constituem também em um marcador para lesões associadas graves, incluindo contusão miocárdica, ruptura miocárdica, perfuração esofágica, lesão das vias aéreas e ruptura da aorta torácica.

O tratamento normalmente é conservador, embora pacientes com instabilidade significativa da parede torácica ou dor debilitante possam necessitar de redução aberta e fixação interna.

Contusão Pulmonar

A contusão pulmonar ocorre mais frequentemente depois de trauma torácico fechado; entretanto, as lesões penetrantes também podem causar contusões significativas. Isso tem sido definido como um estado patológico no qual ocorrem hemorragia e edema do pulmão, sem laceração do parênquima. As taxas de mortalidade variam de acordo com a idade, lesões associadas e doença pulmonar crônica subjacente. A fisiopatologia envolve a diminuição da complacência pulmonar e distúrbios na ventilação-perfusão, levando à hipoxemia e ao aumento do esforço respiratório.

A insuficiência respiratória ocorre mais frequentemente em pacientes com grandes contusões, em idosos e naqueles com doença pulmonar crônica subjacente, agravada pelo controle inadequado da dor. O diagnóstico é confirmado por uma baixa PaO_2 e por uma radiografia de tórax, demonstrando um infiltrado bem definido abaixo da área contundida da parede torácica. No entanto, é importante compreender que os achados radiológicos podem não estar presentes na admissão e desenvolverem-se 24 a 48 horas após a lesão inicial. A contusão pulmonar pode ser confundida com a síndrome da angústia respiratória do adulto ou até mesmo estar associada a ela.

O tratamento é voltado para a manutenção de uma boa oxigenação e para uma adequada toalete pulmonar. A infusão judiciosa de cristalóides é importante para se evitar a sobrecarga de líquidos e edema pulmonar; contudo, a depleção do volume intravascular deve também ser evitada para diminuir o risco de isquemia global e falência de múltiplos órgãos e sistemas. Pacientes com níveis persistentemente baixos de PaO_2, que não respondem ao oxigênio suplementar, à toalete pulmonar e ao controle da dor, devem ser intubados e ventilados mecanicamente. A correção da anemia aguda e da coagulopatia por intermédio da transfusão de concentrado de hemácias e hemoderivados é importante para minimizar a perda sanguínea e aumentar a capacidade de transporte e a oferta de oxigênio para os tecidos. Não se demonstraram benefícios com o uso profilático de antibióticos ou de corticosteroides.

A pneumonia é a complicação mais frequente, particularmente no idoso, agravando doenças pulmonares crônicas, aumentando os dias de ventilação mecânica no ventilador e contribuindo, significativamente, para a mortalidade.

Lesão Pulmonar por Explosão

Explosões de bombas têm-se tornado o meio preferido de ataques terroristas. A lesão pulmonar por explosão é uma das principais causas de morte e morbidade nesses ataques. O aumento da frequência e o potencial para ataques em grande escala no futuro exigem mais conhecimento pelos médicos sobre a fisiopatologia, tratamento e prognóstico dos pacientes com essas lesões.

Algumas das lesões mais frequentes que ocorrem após explosões:

1. Rompimento das membranas timpânicas
2. Lesão pulmonar
3. Lesão intestinal
4. Fraturas
5. Queimaduras

Os mecanismos da lesão causada pela explosão incluem a onda de pressão inicial, a propulsão de corpos estranhos, queimaduras e colisão secundária das vítimas com objetos parados ao redor. O efeito da onda de pressão depende da distância da vítima da explosão. As vítimas próximas à explosão experimentam uma elevação rápida da pressão intratorácica que provoca rompimento alveolar e hemorragia parenquimatosa. O impacto dos projéteis secundários detonados por dispositivos explosivos improvisados e as possíveis queimaduras por inalação de produtos de combustão provocam lesões torácicas e pulmonares graves.

Pneumotórax e, raramente, embolia aérea são complicações associadas à ventilação mecânica em pacientes com lesão pulmonar por explosão; fístulas alveolovenosas secundárias à explosão já foram identificadas como fonte de embolia.[25]

Pneumotórax

Um pneumotórax ocorre quando ar, proveniente de um pulmão ou de uma via aérea lesada, fica aprisionado no interior da cavidade pleural, aumentando a pressão intrapleural normal. Ele pode ser causado por mecanismos penetrantes e contusos. Depois de um trauma fechado, o pneumotórax é causado por fraturas de costelas que penetram no parênquima pulmonar ou por lesões pulmonares sem comprometimento da parede torácica. As lesões por desaceleração e os aumentos súbitos da pressão intratorácica também podem causar pneumotórax.

Os achados clínicos sugestivos de pneumotórax incluem diminuição do murmúrio vesicular, timpanismo à percussão e diminuição da expansibilidade do pulmão comprometido durante a inspiração. Os pneumotórax são classificados de acordo com a perda de volume ou colapso pulmonar identificado na radiografia de tórax ou por sinais respiratórios e sistêmicos.

Em um pequeno pneumotórax, o volume perdido é um terço do volume pulmonar normal. Em um grande pneumotórax, o pulmão está completamente colapsado, porém, não há desvio do mediastino ou hipotensão associada. Um pneumotórax hipertensivo é caracterizado pelo colapso pulmonar completo, desvio da traqueia e do mediastino, levando à diminuição do retorno venoso ao coração, a hipotensão e a falência respiratória. Ocorre, em geral, nos pacientes com lesão parenquimatosa pulmonar sob ventilação com pressão positiva (Fig. 20-14).

Os sinais e sintomas clínicos incluem dispneia, taquipneia, hipotensão, sudorese e palidez e distensão das veias do pescoço. Seu diagnóstico é clínico e constitui-se uma ameaça iminente à vida. As radiografias de tórax não são necessárias para estabelecer o diagnóstico, e retardos no tratamento definitivo aumentam, significativamente, o risco de colapso circulatório e parada cardiorrespiratória. O tratamento inclui a descompressão torácica, inicialmente com uma agulha de grosso calibre inserida no segundo espaço intercostal, na linha hemiclavicular e subsequente drenagem de tórax. A reexpansão do pulmão e a reaproximação das superfícies pleurais, usualmente, selam o defeito pulmonar.

Pneumotórax Aberto

O *pneumotórax aberto*, também conhecido como *ferida torácica aspirativa*, ocorre quando há um defeito significativo na parede torácica (p. ex., ferimentos por balas de grosso calibre, toracotomia traumática) suficientemente grande para exceder a área transversal da laringe, permitindo que o ar entre do exterior para a cavidade pleural, o que leva ao colapso pulmonar pelo rápido equilíbrio entre a pressão intratorácica (pleural) e a pressão atmosférica. O aumento da pressão intratorácica causa, também, desvio do mediastino e diminuição do retorno venoso. Os sinais e sintomas incluem hipoxia, hipercarbia, hipotensão e insuficiência respiratória e circulatória.

O tratamento inclui a aplicação de um curativo oclusivo e a colocação de um dreno torácico antes do fechamento do defeito da parede torácica, de modo a evitar o desenvolvimento de um pneumotórax hipertensivo.

Hemotórax

O sangue pode se acumular na cavidade pleural após lesões fechadas ou penetrantes. Dependendo da natureza da lesão, o sangramento pode variar de mínimo a maciço. Os sintomas dependem da quantidade de sangue acumulado no espaço pleural. Ao exame físico, o murmúrio vesicular pode estar diminuído no lado da lesão. Uma radiografia de tórax em decúbito dorsal pode revelar acúmulos de sangue maiores que 200 mL, embora, eventualmente, possa demonstrar um velamento difuso ou nada significativo. O espaço pleural pode acumular até três litros de sangue. O hemotórax maciço é, usualmente, o resultado de uma lesão vascular pulmonar maior ou de lesões arteriais importantes, enquanto pequenas lesões pulmonares causam pequenos hemotórax (Fig. 20-15).

Os hemotórax são inicialmente tratados com a colocação de um dreno torácico (French 36) e, em aproximadamente 85% dos casos, o sangramento vai parar com a reexpansão do pulmão devido à baixa pressão na circulação pulmonar. Em pequeno número de casos, o sangramento continuará ativo e a toracotomia será necessária. Estas são usualmente lesões nas veias ou artérias sistêmicas (artérias intercostais ou artéria mamária interna) ou nos vasos pulmonares centrais, ou são de origem cardíaca, devendo ser considerada, nessas circunstâncias, a autotransfusão.

Como previamente descrito, as indicações para toracotomia de emergência incluem drenagem inicial pelo dreno torácico de 1.500 mL de sangue ou drenagem persistente de 200 a 300 mL/hora.

Lesão do Parênquima Pulmonar

As lacerações simples do pulmão são comuns após lesões penetrantes e raras depois do trauma fechado. Os pacientes normalmente apresentam graus variáveis de pneumotórax e hemotórax. Em geral, o tratamento inclui a colocação de um dreno torácico para drenar o sangue do espaço pleural e reexpandir o pulmão.

Ocasionalmente, alguns pacientes vão desenvolver fugas aéreas importantes e persistentes. Essa situação, às vezes, é identificada logo após a colocação do dreno torácico, porém pode ser mais evidente quando iniciada a ventilação mecânica com pressão positiva. Fugas aéreas volumosas devem levantar a suspeita de lesões traqueais ou brônquicas importantes.

Embora menos de 10% dos pacientes com lesões torácicas graves necessitem de toracotomia e algum tipo de ressecção pulmonar, estudos recentes relataram melhores resultados com técnicas que preservam o pulmão (ressecções não anatômicas e tractotomia) do que com a lobectomia ou com a pneumonectomia tradicionais.[26,27]

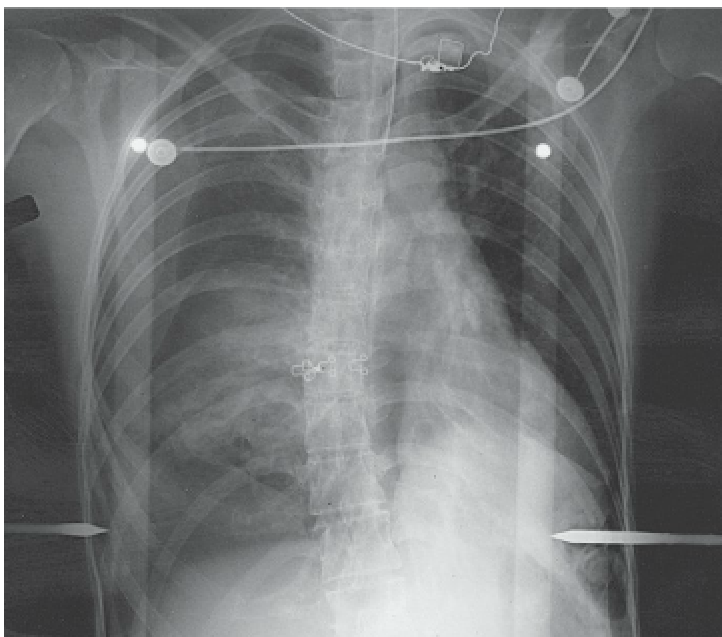


Figura 20-14 Radiografia de tórax mostrando um pneumotórax à direita.

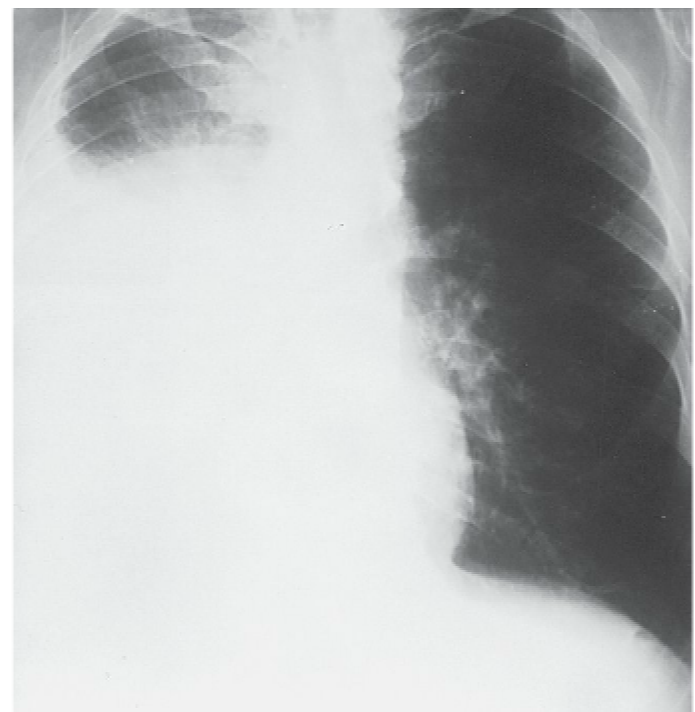


Figura 20-15 Radiografia de tórax mostrando um hemotórax à direita.

A hemorragia maciça de lesões pulmonares extensas pode ser tratada por sutura ou grampeamento do ferimento ou, mais raramente, por ressecções em cunha ou lobectomias.[28] Os ferimentos por arma de fogo com lesões transfixantes do pulmão podem ser tratados com a abertura da trajetória do projétil (tractotomia), comunicando-se as lesões de entrada e saída para se expor o foco hemorrágico. As ressecções em cunha das lesões periféricas do parênquima pulmonar que estejam sangrando ativamente podem ser feitas com grampeadores. As complicações associadas a grandes lesões no parênquima pulmonar, bem como após tractotomia, incluem aumento do sangramento e embolia gasosa, que podem ser controlados com o grampeamento do parênquima pulmonar. A embolia gasosa pode ser minimizada pela diminuição da pressão inspiratória de pico e com o clampeamento do hilo pulmonar.

Lesões Traqueobrônquicas

As lesões traqueobrônquicas são incomuns. A maioria dos pacientes com essas lesões morre na cena do acidente ou durante o transporte, por causa da dificuldade de ventilação e das graves lesões associadas. As lesões fechadas ocorrem por compressão direta das vias aéreas com a glote fechada ou por desaceleração, causando avulsão parcial ou completa do brônquio principal direito da carina ou lacerações traqueais. Os ferimentos penetrantes podem causar lesões traqueobrônquicas em qualquer nível.

Os pacientes com lesões traqueobronquicas podem apresentar pneumotórax, fuga aérea volumosa, enfisema subcutâneo, hemoptise, pneumomediastino e insuficiência respiratória. A broncoscopia é sempre necessária se um desses sinais estiver presente, devendo ser realizada, idealmente, antes da intubação. Pequenas lesões das vias aéreas por trauma fechado devem ser tratadas com a colocação do tubo endotraqueal após o ferimento. Se isso não for possível, cabe realizar uma traqueostomia.

Lesões mais extensas, maiores que um terço da circunferência da via aérea, são reparadas, primariamente, após a intubação seletiva do brônquio contralateral.

As pequenas lesões usualmente cicatrizam espontaneamente; entretanto, podem ocorrer complicações tardias, como a formação de estenose no local da lesão, infecção pulmonar recorrente e atelectasias.

Lesões Cardíacas por Trauma Fechado

Um traumatismo significativo na parede anterior do tórax pode causar lesões cardíacas. O trauma cardíaco fechado engloba um amplo espectro de lesões, desde a contusão miocárdica até a ruptura de uma câmara ou de uma valva cardíaca. A maioria dos pacientes que sofrem ruptura de câmaras cardíacas não chega viva ao hospital; entretanto, ela deve ser suspeitada nos pacientes que sofreram trauma torácico grave e desenvolvem tamponamento pericárdico. O ventrículo direito é o mais frequentemente envolvido, por sua proximidade com o esterno. O exame ultrassonográfico precoce pode identificar líquido pericárdico e melhorar a sobrevida nesses pacientes.

A contusão miocárdica pode ocorrer nos traumatismo torácico menos graves. Sua definição, diagnóstico, significado clínico e tratamento são ainda objeto de debate. Estima-se que 15% a 20% dos pacientes que sofrem um trauma torácico grave apresentem algum grau de comprometimento cardíaco. Pequenas contusões miocárdicas podem produzir anormalidades nos movimentos da parede e levar ao desenvolvimento de arritmias. Não há achados clássicos sugestivos de contusão miocárdica, e não há consenso em termos de critérios para o diagnóstico. O aumento da pressão venosa central, na ausência de uma causa óbvia, pode indicar uma disfunção ventricular direita secundária à contusão cardíaca, desde que o mecanismo apropriado tenha ocorrido.

O eletrocardiograma (ECG) é o primeiro teste para o diagnóstico. Os pacientes são, usualmente, monitorizados por um período que varia de 8 a 24 horas. Se o ECG inicial for normal, não é necessária avaliação complementar. As arritmias mais frequentes são as alterações no segmento ST, na onda T, e a taquicardia sinusal. O bloqueio do ramo direito é comum. As arritmias supraventriculares e ventriculares devem ser tratadas conforme o diagnóstico, preferencialmente em UTI. As determinações da fração MB da creatinocinase (CK-MB), expressa como um percentual da CK total, tem sido usada para o diagnóstico. A especificidade desse teste é baixa, porque outras lesões musculares podem elevar falsamente a fração MB. O ecocardiograma bidimensional pode demonstrar anormalidades do movimento da parede ventricular, porém, seu significado clínico sem instabilidade hemodinâmica ou arritmias é desconhecido. Exames com radionuclídeos (Medicina Nuclear) podem ser mais específicos que os métodos anteriormente descritos, porém são impraticáveis no uso clínico.

A combinação de um ECG e níveis de tropina I sérica na admissão e 8 horas após a lesão pode excluir o diagnóstico de trauma cardíaco fechado significativo. Pacientes com diagnóstico normal podem ter alta do hospital.[29]

Ferimentos Cardíacos Penetrantes

As lesões cardíacas penetrantes ainda são um grande desafio para os cirurgiões do trauma. O cuidado pré-hospitalar adequado, o transporte rápido, a reanimação agressiva, o diagnóstico imediato e o pronto tratamento são de fundamental importância e constituem a base das melhoras nas taxas de sobrevivência na última década. Todos os pacientes com lesões penetrantes em uma área determinada pela linha hemiclavicular bilateralmente, uma linha superior no nível das clavículas e, inferior, no nível da margem costal, apresentam, potencialmente, uma lesão cardíaca, até que se prove o contrário.

Os pacientes hemodinamicamente instáveis devem ser levados à sala de operação para toracotomia de emergência. Os pacientes estáveis devem realizar uma radiografia de tórax não só para identificar outras lesões, mas também para determinar a trajetória do projétil, no caso de ferimentos por armas de fogo. Comumente, o diagnóstico é estabelecido pela ecocardiografia, que evidencia quantidades anormais de fluido pericárdico ou, com maior acurácia, pela realização de uma janela pericárdica subxifóidea. Se o resultado for positivo, uma esternotomia mediana para reparo cardíaco definitivo deverá ser realizada.

As sequelas ou complicações do reparo cardíaco incluem insuficiência valvar ou defeitos septais. O reparo dessas lesões adquiridas pode envolver substituição ou reparo valvar ou, mais tardiamente, oclusão das lesões septais com enxerto.

As taxas de mortalidade variam de 8,5% a 81,3%. A presença de choque ou de instabilidade hemodinâmica tem sido citada como um importante determinante da mortalidade. A caracterização do estado fisiológico na admissão usando-se um uma escala como o RTS parece ser apropriada.[30] A taxa de sobrevivência é maior que 70% se os sinais vitais estiverem presentes na admissão.

O tamponamento cardíaco deve ser suspeitado em todos os pacientes com lesões penetrantes na parte anterior do tórax. Os sinais clássicos do tamponamento cardíaco incluem o abafamento das bulhas cardíacas, a distensão das veias do pescoço e a hipotensão, também conhecidas como tríade de Beck. Esses sinais estão presentes em 30% a 40% dos pacientes com uma lesão cardíaca. A distensão das veias do pescoço reflete aumento na pressão venosa central, configurando o sinal clínico mais útil. Contudo, os pacientes hipotensos com lesões associadas podem não apresentar distensão das veias do pescoço pela perda

sanguínea associada. A reanimação volêmica melhora transitoriamente o débito cardíaco, aumentando o retorno venoso. Entretanto, o tratamento consiste na evacuação de pequenas quantidades de sangue (pericardiocentese), seguida do reparo imediato da lesão subjacente. De um modo geral, o tamponamento é mais frequente nos ferimentos por arma branca. Parece razoável presumir que o tamponamento leva a uma compensação hemodinâmica "temporária", desempenhando um importante papel na sobrevivência.

Lesões Diafragmáticas

As lesões diafragmáticas, com frequência, são decorrentes de ferimentos penetrantes. Os pacientes que sofreram lesões penetrantes abaixo dos mamilos e acima do rebordo costal devem ser investigados para afastar lesão diafragmática. Existem controvérsias sobre a melhor forma de investigação das lesões diafragmáticas, e as opções incluem a TC com contraste, o lavado peritoneal naqueles com ferimentos por arma branca no espigástrio, a toracoscopia nos pacientes com hemotórax ou pneumotórax, ou laparoscopia naqueles com uma radiografia de tórax normal e um ferimento externo na transição toracoabdominal. Radiografias de tórax e abdome devem ser realizadas nos pacientes hemodinamicamente estáveis que sofreram ferimento por arma de fogo, em uma tentativa de determinar a trajetória do projétil. Se o projétil estiver no abdome, o paciente deve ser submetido a uma laparatomia exploradora e o diagnóstico de lesão diafragmática será feito durante a operação.

Depois de traumatismo fechado, a lesão diafragmática ocorre em ambos os lados igualmente, como relatado nos estudos com necropsias e TC, embora, na prática clínica, sejam mais frequentes as lesões do lado esquerdo. O diagnóstico é sugestivo quando a insuficiência respiratória se desenvolve após um traumatismo abdominal grave sem lesão torácica aparente ou quando a radiografia do tórax, de pé, demonstra herniação visceral. De fato, a herniação do conteúdo intra-abdominal pode não ocorrer imediatamente ou não ser evidente na radiografia inicial do tórax, retardando o diagnóstico. A herniação ocorre em função do diferencial de pressão entre as cavidades torácica e abdominal (Fig. 20-16).

No momento da exploração cirúrgica, todo o diafragma deve ser inspecionado. As lesões diafragmáticas são reparadas com pontos separados. Defeitos maiores podem exigir, eventualmente, o uso de material protético.

Na fase aguda, a ruptura diafragmática é usualmente corrigida através de uma laparotomia mediana, considerando a possibilidade de lesões intra-abdominais associadas. Os defeitos crônicos descobertos meses ou anos depois da lesão inicial podem ser tratados através de uma abordagem transtorácica, abdominal ou combinada.

Lesões Esofágicas

A maioria das lesões esofágicas é secundária a ferimentos penetrantes e podem ocorrer em qualquer nível. O esôfago está bem protegido no mediastino posterior e são raras as lesões por traumatismo fechado. Aumentos súbitos na pressão intraesofágica, consequentes a um golpe direto no epigástrio, podem causar ruptura da parte distal do esôfago. As lesões associadas são a regra. A lesão esofágica depois de um traumatismo fechado deve ser considerada nos pacientes que apresentam derrame pleural sem fraturas das costelas, dor desproporcional aos achados clínicos, enfisema subcutâneo ou pneumomediastino sem uma fonte óbvia e saída de conteúdo gástrico pelo dreno torácico. Todos os ferimentos mediastinais transfixantes por arma de fogo e ferimentos por arma branca próximos à linha média posterior devem ser avaliados para possível lesão esofágica.

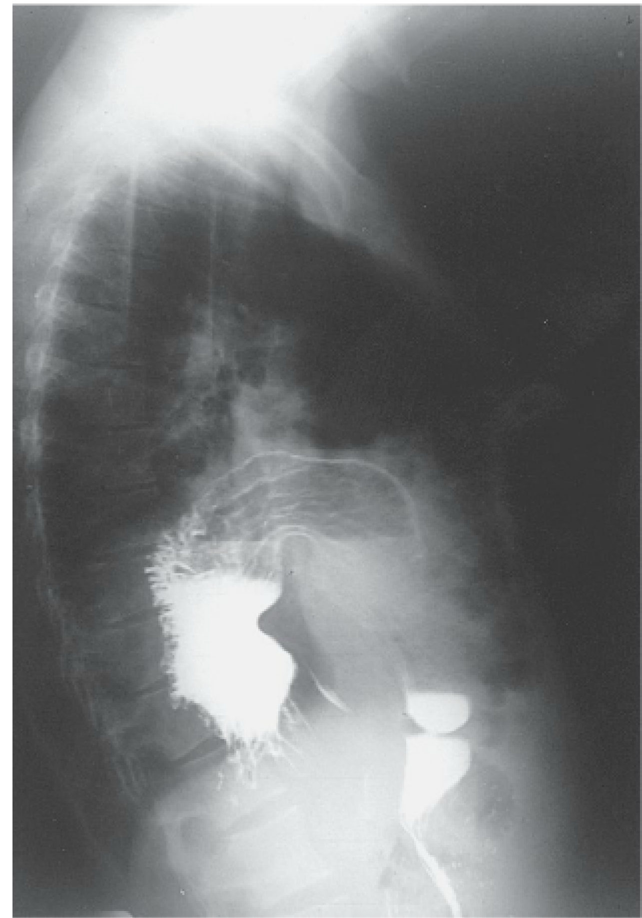


Figura 20-16 Radiografia de tórax, em perfil, mostrando uma herniação do estômago na cavidade pleural esquerda.

O diagnóstico é confirmado com esofagografia e esofagoscopia. Esses testes têm uma sensibilidade relatada que varia de 50% a 90%.

O diagnóstico tardio das lesões esofágicas está acompanhado de altas taxas de morbidade e de mortalidade. Recentemente, foi realizado um estudo multicêntrico para definir o período de tempo depois do qual o retardo no tratamento das lesões esofágicas penetrantes aumenta a morbidade e a mortalidade. Os pacientes foram divididos em dois grupos: aqueles operados imediatamente, logo após a chegada ao centro de trauma, e aqueles que foram submetidos à exames diagnósticos pré-operatórios. O tempo até a operação foi de 1 hora e 13 horas, respectivamente. A incidência geral de complicações, bem como a incidência de complicações relacionadas com o esôfago, foram significativamente maiores no grupo submetido à exames pré-operatórios. O intervalo de tempo ideal entre a admissão e a intervenção cirúrgica nesses pacientes ainda está para ser definido contudo, a avaliação rápida e a intervenção cirúrgica precoce acarretam diminuição nas complicações.

O tratamento consiste no desbridamento precoce, reparo primário e drenagem, se a operação ocorrer nas primeiras 24 horas depois do trauma. As lesões diagnosticadas depois de 24 horas, com contaminação mediastinal, são tratadas com esofagostomia cervical e acesso distal para a alimentação. A ressecção esofágica raramente é necessária, porém, pode estar indicada na necrose esofágica ou na mediastinite grave.

Ferimentos Transfixantes do Mediastino por Projéteis de Arma de Fogo

Os ferimentos transfixantes do mediastino por projéteis de arma de fogo constituem um desafio significativo para os cirurgiões

do trauma. Os pacientes hemodinamicamente instáveis são tratados com toracotomia exploradora, e o diagnóstico das lesões específicas estabelecido durante a operação. Os pacientes hemodinamicamente estáveis podem ser avaliados por múltiplas modalidades diagnósticas, e resta ainda controvérsia em relação aos melhores testes e à sequência mais apropriada para a investigação.

Tradicionalmente, a avaliação inclui angiografia, esofagoscopia, esofagografia, broncoscopia, ecocardiografia bidimensional e janela pericárdica. Mais recentemente, a TC contrastada tem sido usada como triagem para determinar o trajeto do projétil, identificar lesões específicas e definir a necessidade de avaliação mais detalhada com outras modalidades diagnósticas.[31]

Lesões de Aorta por Trauma Fechado

As vítimas de colisão em alta velocidade têm risco maior de ruptura da aorta torácica. Essa lesão é a causa de morte em até 15% dos acidentes automobilísticos.

Os locais mais comuns de ruptura aorta torácica estão localizados no segmento descendente, imediatamente distal à artéria subclávia esquerda, e no segmento ascendente, imediatamente proximal à artéria inominada. As forças aplicadas à aorta que são consideradas causa de ruptura incluem cisalhamento, arqueamento, torção e o denominado efeito de martelo d'água. Acredita-se que os dois últimos mecanismos de trauma sejam a causa de ruptura da aorta torácica ascendente. Uma vez que essas forças são aplicadas à parede aórtica, a íntima e a média se rompem, sendo o sangramento contido pela adventícica nos pacientes que sobrevivem.

Suspeita-se de ruptura da aorta torácica nos pacientes com trauma torácico direto grave ou quedas de grandes alturas. Uma radiografia torácica inicial demonstra um mediastino alargado em até 90% dos pacientes com ruptura da aorta torácica. Hoje se aceita amplamente que a angiografia por TC helicoidal em cortes finos (angio CT) pode ser usada para rastreamento dos pacientes estáveis com mediastino alargado na radiografia do tórax. A angiografia por TC também deve ser considerada em pacientes com mediastino de aparência normal, mas com um mecanismo significativo de trauma para excluir a ruptura da aorta torácica. A angiografia deve ser realizada se os achados na TC forem duvidosos ou se houver suspeita de outras lesões de grandes vasos.

O tratamento dos pacientes estáveis e com ruptura da aorta torácica está evoluindo. Antigamente, a operação imediata era o padrão. Atualmente, as opções de tratamento incluem reparo cirúrgico, colocação de *stent* endovascular ou tratamento não operatório com drogas anti-hipertensivas nos pacientes de alto risco. O reparo da aorta torácica deve ser realizado após a abordagem de outras lesões que ameaçam a vida, como ruptura do baço ou sangramento proveniente de uma fratura pélvica. Os pacientes com falência pulmonar aguda ou trauma craniano grave não devem ser submetidos a reparo da aorta até sua condição geral ter melhorado.

Trauma Abdominal

O abdome é frequentemente lesado tanto depois de traumatismos fechados quando de ferimentos penetrantes. Aproximadamente 25% das vítimas de trauma vão necessitar de laparotomias. A avaliação clínica do abdome pelo exame físico é inadequada para identificar as lesões intra-abdominais. Isso se deve ao alto número de pacientes com alteração do estado mental por trauma cranioencefálico, álcool ou drogas, e por causa da inacessibilidade à palpação dos órgãos pélvicos, da parte superior do abdome e retroperitoneais. Por essas razões, várias modalidades diagnósticas evoluíram nas últimas três décadas, incluindo o lavado peritoneal diagnóstico, a ultrassonografia, a TC e a laparoscopia, todos com vantagens, desvantagens e limitações.

O desenvolvimento da tecnologia moderna, a experiência e o grau de invasão do exame têm sido os determinantes mais importantes no uso de métodos diagnósticos do trauma abdominal. Nos centros de trauma do século XXI, uma tecnologia não invasiva favorece o uso do ultrassom e da TC na avaliação das vítimas de trauma.

Mecanismo de Trauma

Os acidentes automobilísticos e com motocicletas, as quedas, as agressões e os atropelamentos mantêm-se como os mecanismos mais frequentes do trauma abdominal fechado. Os ferimentos abdominais penetrantes geralmente são causados por projéteis de armas de fogo, armas brancas, e por um número significativamente menor de ferimentos por espingarda de caça.

Com base na alta frequência de lesões de órgãos intra-abdominais resultantes de ferimentos por projéteis de armas de fogo, a laparotomia mandatória mantém-se a principal forma de tratamento, exceto em casos de trajetórias tangenciais restritas ao quadrante superior direito. Contudo, os ferimentos abdominais por armas brancas apresentam um risco significativamente menor de lesão de órgãos intra-abdominais e, recentemente, vários estudos propõem uma abordagem mais conservadora, em oposição à laparotomia exploradora mandatória.

A tendência para o tratamento não operatório das lesões em órgãos sólidos observada nas vítimas de trauma fechado expandiu-se para trauma penetrante. Com a melhoria dos exames de imagem, os pacientes estáveis com lesão única de órgão sólido por FAB ou FPAF no abdome poderão ser tratados de maneira conservadora.

Nas crianças, além dos mecanismos de lesão previamente mencionados, também devem ser considerados o abuso físico e o trauma secundário a atividades recreativas, como ciclismo, natação e *skating*.

Diagnóstico

A história do evento traumático é particularmente importante na determinação da probabilidade de lesão de um órgão intra-abdominal. Todas as informações possíveis devem ser obtidas do pessoal de atendimento pré-hospitalar, incluindo o mecanismo do trauma, a altura da queda, o dano ao interior e ao exterior do veículo no acidente automobilístico, outras mortes na cena do acidente, ejeção, sinais vitais, estado mental, presença de sangramento externo, tipo de arma e outros dados pertinentes.

Na chegada ao hospital, a história e o exame físico são normalmente confiáveis para determinar uma lesão intra-abdominal no paciente desperto e responsivo, embora as limitações do exame físico sejam significativas. Muitos pacientes com sangramento intra-abdominal moderado se apresentam em uma situação de compensação hemodinâmica sem evidências de sinais peritoneais. Ademais, as lesões pélvicas e retroperitoneais não podem ser afastadas com base apenas nos achados do exame físico. Consideramos essencial uma avaliação abdominal objetiva, utilizando-se quaisquer das modalidades diagnósticas disponíveis, além do exame físico. O exame de escolha vai depender da estabilidade hemodinâmica do paciente e da gravidade das lesões associadas.

Os pacientes hemodinamicamente estáveis que sofreram um traumatismo fechado são avaliados adequadamente por um ultrassom abdominal, ou TC, a menos que outras lesões graves tenham prioridade e o paciente precise ir para a sala de operações antes da avaliação abdominal objetiva. Nesses casos, a lavagem peritoneal diagnóstica (LPD) ou *focused assesment*

sonograpby for traumy (FAST) é usualmente realizada na sala de cirurgia para descartar uma lesão intra-abdominal que exija uma exploração cirúrgica imediata.

Os pacientes com traumatismo fechado e instabilidade hemodinâmica devem ser avaliados ultrassonograficamente na sala de emergência, se o exame estiver disponível, ou por lavado peritoneal (LPD) para descartar lesões intra-abdominais como a fonte da perda de sangue e da hipotensão.

Os pacientes com traumatismo abdominal penetrante isolado admitidos hipotensos, em choque ou com sinais peritoneais, devem ser levados à sala de operações, independente do mecanismo da lesão. Vítimas de ferimentos por arma branca sem sinais peritoneais, evisceração ou hipotensão beneficiam-se da exploração do ferimento e do lavado peritoneal. Vítimas de ferimentos por arma de fogo devem, geralmente, ser submetidas à laparotomia exploradora.

Radiografias Simples

A radiografia de tórax é um exame útil para mostrar pneumoperitônio, conteúdo abdominal no tórax (ruptura do diafragma) ou fraturas das costelas inferiores. As fraturas nessas costelas aumentam a probabilidade de lesões esplênicas e hepáticas.

A urografia excretora e cistografia são exames úteis na avaliação de um traumatizado com hematúria, mas têm sido substituídas por TC com contraste.

Com o uso atual e frequente da TC para avaliar objetivamente o abdome após traumatismo fechado nos pacientes estáveis, tem sido questionado o uso de rotina das radiografias da pelve em incidência anteroposterior, como recomendado pelo curso avançado de suporte à vida no trauma (SAVT). Pacientes estáveis submetidos à TC do abdome e da pelve não precisam de uma radiografia pélvica. Os pacientes instáveis, entretanto, podem se beneficiar de uma radiografia pélvica, porque outras prioridades podem ser mais importantes e exigir um diagnóstico imediato de fratura pélvica na sala de reanimação.

Outros estudos sugerem que fatores clínicos podem identificar adequadamente os pacientes com alto risco para fraturas pélvicas, tornando desnecessárias as radiografias de rotina.[32]

Lavado Peritoneal Diagnóstico

O lavado peritoneal diagnóstico é um exame rápido e sensível, usado para identificar lesões intra-abdominais depois de um traumatismo fechado no paciente hipotenso ou irresponsivo, sem uma indicação óbvia para exploração abdominal. Os critérios para a positividade do lavado peritoneal incluem aspiração de pelo menos 10 mL de sangue, um efluente do lavado sanguinolento, contagem de hemácias superior a 100.000/mm³, contagem de leucócitos superior a 500/mm³, valor de amilase superior a 175 UI/dL ou a detecção de bile, bactérias ou fibras alimentares. As indicações e contraindicações do lavado peritoneal estão listadas no Quadro 20-2. Esse exame é altamente sensível à presença de sangue intraperitoneal; entretanto, a especificidade é baixa e, como um resultado positivo indica exploração cirúrgica, um número significativo de explorações não será terapêutico.

Lesões significativas também podem passar despercebidas pelo lavado peritoneal diagnóstico. Lacerações diafragmáticas, hematomas retroperitoneais, lesões renais, pancreáticas, duodenais, intestinais pequenas e extraperitoneais da bexiga frequentemente não são diagnosticadas apenas com o lavado peritoneal. As complicações são infrequentes e, na maior parte, relacionadas com as lesões iatrogênicas causadas durante a inserção do cateter na cavidade abdominal. Uma técnica semiaberta ou aberta deve ser o método preferido para evitar ou reduzir a incidência dessas complicações.

Quadro 20-2 Indicações e Contraindicações para o Lavado Peritoneal Diagnóstico

Indicações

Exame físico duvidoso
Choque ou hipotensão sem causa estabelecida
Alteração do sensório (p. ex., trauma craniano fechado, drogas etc.)
Anestesia geral para procedimentos extra-abdominais
Lesão medular

Contraindicações

Clara indicação para laparotomia exploradora
Relativas:
- Laparotomia exploradora prévia
- Gravidez
- Obesidade

Os resultados do lavado peritoneal diagnóstico podem estar mascarados na presença de uma fratura pélvica. Resultados falso-positivos são esperados em consequência do sangramento do retroperitônio para a cavidade peritoneal.

Os ferimentos na parte anterior do abdome e no flanco podem ser adequadamente avaliados por lavado peritoneal. Os resultados falso-positivos são frequentes depois do lavado peritoneal pelo sangramento da parede abdominal, aumentando, assim, o número de explorações negativas. Outra desvantagem potencial do lavado peritoneal é a baixa acurácia no diagnóstico das lesões das vísceras ocas. Há, ainda, debate sobre os critérios mais adequados para determinar o limite para a exploração cirúrgica depois de um ferimento abdominal por arma branca. Se for considerada uma contagem de hemácias superior a 1.000/mm³, o número de explorações negativas poderá ser superior a 20%. Se for considerada uma contagem de 100.000/mm³, a taxa de lesões não identificadas se aproxima de 5%. Não há consenso sobre esse assunto, embora a maioria dos centros de trauma use um baixo limite (contagem de células entre 1.000 e 5.000/mm³) para a exploração.

Ultrassonografia

Nos Estados Unidos, a ultrassonografia tem sido usada mais frequentemente nos últimos anos para a avaliação do paciente com traumatismo abdominal fechado. O objetivo da avaliação com a ultrassonografia é buscar líquido intraperitoneal livre. Ela pode ser feita com rapidez e é tão acurada quanto o lavado peritoneal diagnóstico para detectar hemoperitônio. Uma vez identificado líquido livre, ela também pode avaliar o fígado e o baço, embora esse não seja o propósito principal do exame. No paciente hemodinamicamente instável, máquinas portáteis podem ser usadas na área de reanimação ou na unidade de emergência sem retardar a reanimação. Outra vantagem da ultrassonografia sobre o lavado peritoneal está na sua não invasividade. Nos pacientes estáveis não são necessários exames adicionais após a realização de uma ultrassonografia negativa. Nos estáveis, após uma US positiva, geralmente a investigação se segue com uma TC. As vantagens e desvantagens da ultrassonografia abdominal estão listadas no Quadro 20-3. A sensibilidade varia de 85% a 99%, e a especificidade de 97% a 100%.[33]

TC Abdominal

A TC é o método mais frequentemente usado para avaliar o paciente estável com traumatismo abdominal fechado. O

retroperitônio é mais bem avaliado pela TC. As indicações e contraindicações da TC abdominal estão listadas no Quadro 20-4. A desvantagem desse exame está na necessidade de transportar o paciente ao departamento de radiologia e nos custos mais altos quando comparados aos de outros exames. A TC também avalia lesão de órgão sólido e, no paciente estável com ultrassonografia positiva, ela está indicada para graduar a lesão orgânica e avaliar o extravasamento do meio de contraste. Se for observado extravasamento do meio de contraste, mesmo nas pequenas lesões hepáticas ou esplênicas, estarão indicadas laparotomia exploradora ou, mais recentemente, angiografia e embolização. Outra indicação para a TC é a avaliação de pacientes com lesões de órgãos sólidos inicialmente tratados não operatoriamente, que apresentam hematócrito em queda. A desvantagem mais importante da TC é sua incapacidade de diagnosticar, de forma confiável, lesões de vísceras ocas (Quadro 20-5). Normalmente, a presença de líquido abdominal livre na TC, sem lesão de órgão sólido, deve levantar a suspeita de lesão mesentérica, intestinal ou da bexiga, e uma laparotomia exploradora está frequentemente indicada.

Um dos problemas mais intrigantes em relação à avaliação objetiva do traumatismo abdominal fechado com a TC é o que fazer quando se encontra líquido livre sem sinais de lesão de órgão sólido ou mesentérica. Considerando a sensibilidade relativamente pobre da TC no diagnóstico das lesões de vísceras ocas, isso cria um dilema para a maioria dos cirurgiões do trauma. As opções são explorar, cirurgicamente, todos os pacientes e aceitar uma taxa significativa de laparotomias não terapêuticas ou observar e "agir" quando surgirem sinais peritoneais, mantendo em mente que um retardo no diagnóstico de uma lesão intestinal pode ser desastroso. Uma pesquisa recente com os cirurgiões do trauma, questionando-os sobre qual seria o tratamento apropriado para os pacientes nessa circunstância, mostrou uma variedade de respostas: 42% fariam um lavado peritoneal, 28% observariam o paciente, 16% fariam a exploração cirúrgica e 12% repetiriam a TC abdominal.

Provavelmente com a evolução da tecnologia, o diagnóstico de lesão mesentérica e de vísceras ocas será mais fácil. As reconstruções bi e tridimensionais podem ajudar na identificação do espessamento de parede de alças, presença de pequenas bolhas de ar livre próximas à área de lesão e pequena quantidade de líquido livre entre alças do intestino ou no mesentério.

A acurácia da TC varia de 92% a 98%, com baixas taxas de falso-positivos e falso-negativos.

Embora o uso da TC abdominal na avaliação do trauma abdominal penetrante tenha sido limitado por sua baixa sensibilidade no diagnóstico das lesões intestinais e diafragmáticas, tecnologias mais recentes (TC *multislice*) têm sido avaliadas nessas circunstâncias e, dessa forma, levaram à consideração do tratamento não operatório em casos selecionados.[34] O tratamento não cirúrgico dos ferimentos por arma branca na parte anterior do abdome tem sido considerado em razão da alta taxa de morbidade depois de laparotomias não terapêuticas.

Outras Modalidades Diagnósticas

A despeito do entusiasmo inicial, o uso da videolaparoscopia diagnóstica no paciente com trauma fechado é muito limitado. Trata-se de um método invasivo e dispendioso e não parece ser superior aos outros métodos usados para a tomada de decisão. Foram relatados casos nos quais não se observaram lesões no intestino delgado, esplênicas e retroperitoneais. Acredita-se que a laparoscopia seja o melhor método para avaliar lesões diafragmáticas decorrentes de lesões toracoabdominais penetrantes.

A angiografia é usada para avaliar a trombose da artéria renal, para tratar hemorragia decorrente de fraturas pélvicas, de pequenas lesões hepáticas ou esplênicas.

Quadro 20-3 Vantagens e Desvantagens da Ultrassonografia

Vantagens

Não invasiva
Não necessita de radiação
Útil na sala de reanimação ou no departamento de emergência
Pode ser repetida
Usada durante a avaliação inicial
Baixo custo

Desvantagens

Depende do examinador
Obesidade
Interposição gasosa
Baixa sensibilidade para líquido livre < 500 mL
Falso-negativos: Lesões retroperitoneais e de vísceras ocas

Quadro 20-4 Indicações e Contraindicações para Tomografia Computadorizada do Abdome

Indicações

Trauma fechado
Estabilidade hemodinâmica
Exame físico normal ou não confiável
Mecanismo: Traumatismo duodenal e pancreático

Contraindicações

Clara indicação para laparotomia exploratória
Instabilidade hemodinâmica
Agitação
Alergia ao meio de contraste

Quadro 20-5 Vantagens e Desvantagens da Tomografia Computadorizada do Abdome

Vantagens

Avaliação adequada do retroperitônio
Tratamento não operatório das lesões de órgãos sólidos
Avaliação da perfusão renal
Não invasivo
Alta especificidade

Desvantagens

Pessoal especializado
Equipamento
Duração: Helicoidal *versus* convencional
Lesões de vísceras ocas
Custo

Lesões Gástricas

As lesões gástricas quase sempre resultam de traumatismos penetrantes. Menos de 1% desses ferimentos é causado por trauma secundário a acidentes com veículos automotores, quedas, reanimação cardiopulmonar ou violência interpessoal.

O estômago é parcialmente protegido pela caixa torácica, tornando as lesões fechadas ocorrências raras e de diagnóstico relativamente difícil. As causas de ruptura gástrica fechada incluem ventilação vigorosa com um tubo endotraqueal colocado inadvertidamente no esôfago, esmagamento contra a coluna, reanimação cardiopulmonar, manobra de Heimlich e outras causas, levando a aumento súbito da pressão intraluminar.

O traumatismo gástrico fechado inclui uma ampla gama de lesões, desde lacerações da mucosa até comprometimento de toda a sua espessura e necrose gástrica pela avulsão de pedículos vasculares. Outras lesões intra-abdominais e extra-abdominais estão frequentemente presentes. O lavado peritoneal diagnóstico ou a TC do abdome podem confirmar o diagnóstico; entretanto, na maioria dos casos, o diagnóstico será estabelecido durante a exploração cirúrgica.

Qualquer lesão abdominal penetrante, particularmente na parte superior do abdome, deve ser suspeita de ter causado lesão no estômago. Durante a avaliação inicial, deve ser inserido um cateter nasogástrico e, se o aspirado for positivo para sangue, deve-se suspeitar de uma lesão no estômago. A avaliação intraoperatória inclui uma boa visualização da junção esofagogástrica, exame da parede gástrica anterior, abertura do ligamento gastrocólico e visualização completa da parede gástrica posterior. Pequenas lesões podem não ser identificadas e requerem a distensão do órgão com solução salina ou azul-de-metileno para se avaliar o extravasamento.

O tratamento da maioria dos ferimentos penetrantes dá-se por intermédio de desbridamento das bordas da ferida e fechamento primário. As lesões com perda tecidual importante podem ser mais bem tratadas pela ressecção gástrica. As complicações pós-operatórias incluem sangramento, usualmente dos vasos submucosos, abscessos intra-abdominais e, mais raramente, fístula gástrica com peritonite.

Devido a sua proximidade com o diafragma, o estômago é frequentemente lesado nos ferimentos toracoabdominais. Dependendo da gravidade da contaminação causada pelo extravazamento do conteúdo gástrico, o empiema representa outra complicação frequente.

O papel do extravasamento do conteúdo gástrico nas complicações pós-operatórias está diretamente relacionado com a dinâmica da flora gástrica. Usualmente, muitos microrganismos que se originam da nasofaringe e da orofaringe alcançam o estômago através da saliva e do muco nasal. As alterações no pH gástrico são frequentes depois de comer, beber e ingerir saliva, o que age como uma tentativa de neutralizar a acidez gástrica. Quando o pH gástrico estiver abaixo de 4, o suco gástrico tem propriedades bactericidas, que agem para inibir a atividade enzimática bacteriana. Nessa situação, microrganismos como *Streptococcus salivarium, Streptococcus viridans, Lactobacillus, Bacterioides, Veillonella, Micrococcus, Staphylococcus* e *Neisseria* são encontrados em concentrações muito baixas, usualmente abaixo de 1.000/mL. Pelo contrário, quando o pH gástrico é neutralizado, as propriedades bactericidas do suco gástrico estão extremamente suprimidas, o que leva ao crescimento bacteriano imediato. As concentrações podem alcançar 10^6/mL e permanecer nesse patamar por aproximadamente uma hora antes de retornar aos níveis normais. Se a neutralização ocorrer durante períodos prolongados de tempo, bactérias do trato digestório inferior, tais como *Bacteroides fragilis, Escherichia coli, Streptococcus faecalis* e enterobactérias podem ser encontradas no interior do estômago. Esse fato é especialmente importante nos pacientes traumatizados, que frequentemente estão com grande quantidade de líquido e alimento no interior do estômago.

As taxas de morbidade e mortalidade resultantes de lesões abdominais penetrantes associadas a ferimentos gástricos foram relatadas como próximas a 27% e 14%, na maioria dos casos, em consequência das lesões associadas; o risco de mortalidade pela própria lesão gástrica é próximo de 6%.

Lesões do Duodeno

A maioria das lesões duodenais resulta de traumatismo penetrante; as lesões fechadas, embora infrequentes, são difíceis de diagnosticar porque, na admissão, os pacientes podem apresentar apenas sinais sutis. A incidência das lesões duodenais varia de 3% a 5%. A maioria vem acompanhada por outras lesões intra-abdominais devido à estreita relação anatômica com outros órgãos sólidos e grandes vasos.

O mecanismo mais frequente das lesões duodenais por trauma fechado é o impacto do volante sobre o epigástrio em acidentes automobilísticos. Outros mecanismos, como agressões e quedas, também podem causar lesões duodenais. A compressão em alça fechada e cheia de ar causada por um golpe direto também pode ocasionar ruptura do duodeno.

A localização retroperitoneal do duodeno (segunda e terceira porções) exerce um efeito protetor contra as lesões, porém, também dificulta o diagnóstico precoce. A lesão isolada do duodeno é rara e geralmente não causa sinais clínicos significativos de peritonite ou instabilidade hemodinâmica. É necessária uma busca criteriosa baseada no mecanismo da lesão, de modo a evitar atrasos no diagnóstico. A falha em reconhecer essa lesão está associada ao desenvolvimento de abscessos intra-abdominais, sepse e altas taxas de mortalidade.

A hiperamilasemia ocorre em cerca de 50% dos pacientes com traumatismo duodenal fechado e, embora não seja diagnóstica de uma lesão, a sua presença deve levantar suspeita e indicar estudos diagnósticos adicionais.

As radiografias simples do abdome podem sugerir lesão duodenal quando se observam uma leve escoliose, a obliteração da sombra do psoas direito, a ausência de ar no bulbo duodenal ou ar no retroperitônio delineando o rim. O diagnóstico definitivo requer radiografias contrastadas por via oral com diatrizoato de meglumina (Gastrografin) ou (EED) TC do abdome com contraste oral e endovenoso no paciente hemodinamicamente estável (Fig. 20-17). O extravasamento do material de contraste é uma indicação absoluta para laparotomia. O achado radiológico de hematoma duodenal (sinal da mola espiral ou da moeda empilhada) não é indicativo para exploração cirúrgica. Se isso causar uma obstrução duodenal persistente, o tratamento cirúrgico estará indicado. Se os achados da TC são equívocos, um estudo contrastado do trato digestivo superior com bário diluído constitui o exame de escolha.

A utilidade da duodenografia no diagnóstico da lesão duodenal fechada foi recentemente avaliada e comparada com a TC abdominal. A duodenografia nos pacientes com achados na TC sugestivos de traumatismo duodenal fechado foi considerada de mínima utilidade. O sinal mais importante de perfuração duodenal foi o ar extraluminar retroperitoneal visualizado na TC.

A avaliação intraoperatória do duodeno requer uma mobilização duodenal adequada, por intermédio da manobra de Kocher. A flexura hepática do cólon é também mobilizada para oferecer uma exposição adequada da parede anterior da segunda porção, cabendo também realizar o exame da terceira e da quarta porções. A presença de hematomas retroperitoneais em torno do duodeno deve levantar a suspeita de uma lesão pancreática associada.

O reparo apropriado das lesões duodenais depende da gravidade da lesão (Tabela 20-8) e do tempo decorrido do acidente

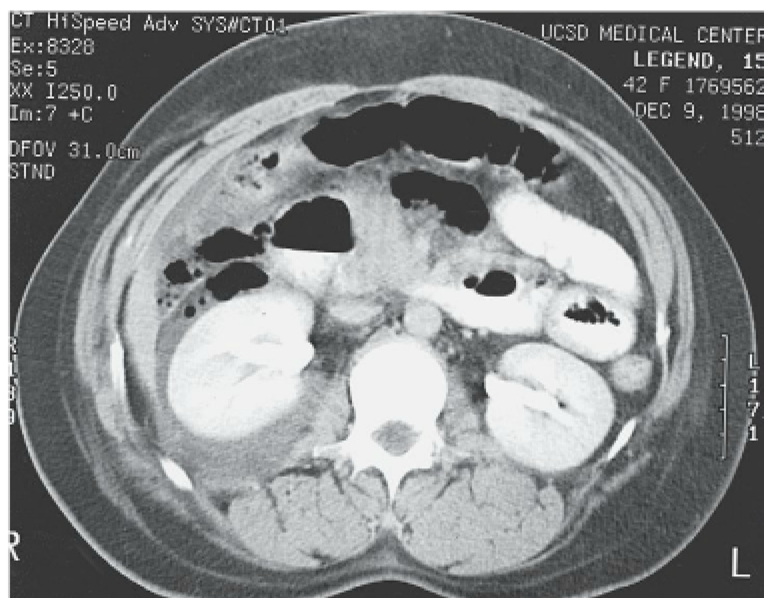


Figura 20-17 TC mostrando lesão duodenal fechada com ar retroperitoneal.

Tabela 20-8 Escala de Lesão Duodenal

GRAU*	TIPO DE LESÃO	DESCRIÇÃO DA LESÃO
I	Hematoma	Comprometendo uma porção isolada do duodeno
	Laceração	Penetração parcial, sem perfusão
II	Hematoma	Comprometendo mais de uma porção
	Laceração	Alteração < 50% da circunferência
III	Laceração	Alteração de 50%-75% da circunferência de D2
		Alteração de 50%-100% da circunferência de D1, D3, D4
IV	Laceração	Alteração > 75% da circunferência de D2, comprometendo a ampola ou a parte distal do ducto biliar comum
V	Laceração	Alteração maciça do complexo duodenopancreático
	Vascular	Desvascularização do duodeno

*Avançar um grau para lesões múltiplas até grau III.

D1, primeira porção do duodeno; D2, segunda porção do duodeno; D3, terceira porção do duodeno; D4, quarta porção do duodeno.

De Moore EE, Cogbill TH, Malangoni MA, et al: Organ injury scaling: II. Pancreas, duodenum, small bowel, colon, and rectum. J. Trauma 30:1427-1429,1990, com permissão.

até o tratamento. Aproximadamente 80% a 85% dos ferimentos duodenais podem ser reparados primariamente. Os restantes 15% a 20% são lesões graves que exigem procedimentos mais complexos.

Para a maioria das lesões pequenas (graus I e II) diagnosticadas nas primeiras 6 horas, um reparo primário simples é adequado. Decorridas 6 horas, o risco de deiscência de sutura aumenta, sendo prudente adotar qualquer forma de descompressão duodenal (p. ex., tubo nasogástrico transpilórico, jejunostomia com tubo ou duodenostomia com tubo).

As lesões grau III, envolvendo um maior comprometimento da circunferência duodenal, são mais bem tratadas com reparo primário, exclusão pilórica e drenagem ou, alternativamente, com uma duodenojejunostomia em Y de Roux.

As lesões grau IV (envolvendo a papila ou a parte distal do ducto biliar comum) são difíceis de reparar. Nessa situação, o reparo primário do duodeno, o reparo do ducto biliar comum e a colocação de um dreno de Kehr (dreno em T) com um grande braço transpapilar, ou mesmo uma anastomose coledocoentérica podem ser tentados, quando possível. Se o reparo do ducto biliar comum não for possível, poderão ser realizadas a ligadura e uma segunda intervenção para uma anastomose biliodigestiva. A duodenopancreatectomia, embora raramente necessária, está reservada para as lesões grau V, incluindo destruição maciça do duodeno e da cabeça do pâncreas, ou para uma extensa desvascularização do duodeno.

Espera-se que os hematomas duodenais se resolvam entre 10 e 15 dias, e o tratamento consiste na aspiração nasogástrica até que a peristalse retorne, seguida de lenta introdução de alimento sólido. A exploração está indicada no caso de obstrução duodenal persistente.

A incidência de complicações em doentes com lesões duodenais é alta, variando de 30% a 100%.[35] A complicação mais importante é o desenvolvimento de uma fístula duodenal, que ocorre em 5% a 15% dos pacientes. As fístulas duodenais geralmente são tratadas de forma conservadora, com aspiração nasogástrica, suporte nutricional endovenoso e cuidados com o estoma. Usualmente, o fechamento ocorre em seis a oito semanas. A formação de abscesso acomete 10% a 20% dos pacientes, podendo ou não estar associada à fístula duodenal. Os abscessos são inicialmente tratados com drenagem percutânea. A drenagem cirúrgica está indicada quando há múltiplos abscessos ou quando estão localizados entre as alças do intestino delgado.

Lesões Pancreáticas

A lesão pancreática é rara, respondendo por 10% a 12% das lesões abdominais. A grande maioria dessas lesões é causada por mecanismo penetrante, e lesões significativas em outros órgãos intra-abdominais são frequentemente observadas. O traumatismo abdominal causado por um golpe direto ou pelo cinto de segurança pode comprimir o pâncreas contra a coluna vertebral e causar lesão. Lesões vasculares abdominais importantes estão presentes em mais de 75% dos casos de lesão pancreática penetrante, e as lesões de órgãos sólidos e vísceras ocas são comuns em traumatismo fechado.

As taxas de mortalidade variam de 10% a 25%, a maior parte devida a lesões intra-abdominais associadas. As lesões vasculares associadas são responsáveis por 50% das mortes em doentes com trauma pancreático. A sepse e a insuficiência de múltiplos órgãos respondem pela maioria das mortes tardias. A mortalidade diretamente relacionada com as lesões pancreáticas varia de 2% a 5% nas grandes séries de traumatismos urbanos.

O diagnóstico de uma lesão pancreática é feito de acordo com o alto índice de suspeita com base na história, no mecanismo do trauma e nos achados clínicos associados. Entretanto, porque a sua localização é retroperitoneal, o pâncreas é um órgão bem protegido, e os sinais e sintomas podem aparecer tardiamente, retardando, assim, o diagnóstico. Níveis séricos e urinários elevados de amilase após um traumatismo fechado não são patognomônicos, porém uma elevação persistente pode ser considerada sugestiva. A duodenografia com contraste pode revelar um alargamento no C duodenal. O lavado peritoneal diagnóstico não é sensível o bastante para diagnosticar lesões retroperitoneais, porém, esse exame pode ser positivo

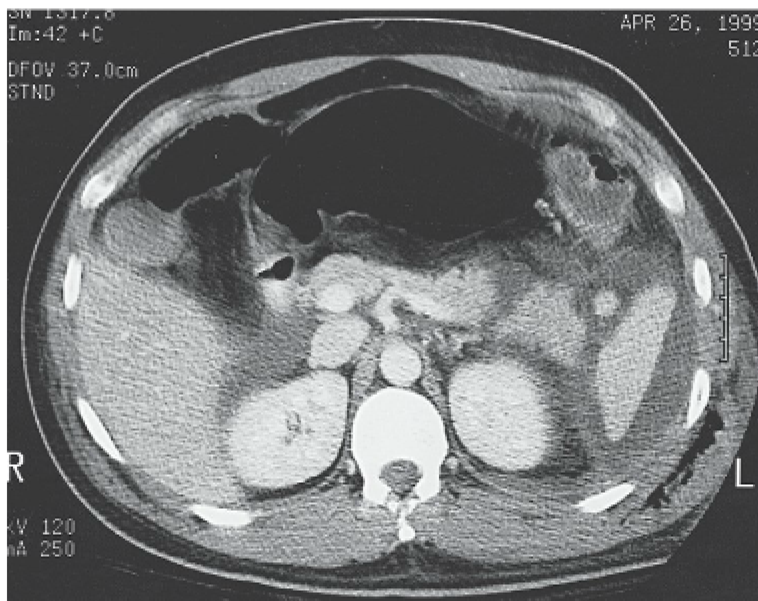


Figura 20-18 TC mostrando uma transecção pancreática.

Tabela 20-9 Escala de Lesão Pancreática

GRAU*	TIPO DE LESÃO	DESCRIÇÃO DA LESÃO
I	Hematoma	Contusão mínima sem lesão ductal
	Laceração	Laceração superficial sem lesão ductal
II	Hematoma	Contusão importante sem lesão ductal ou perda de tecido
	Laceração	Laceração importante sem lesão ductal ou perda de tecido
III	Laceração	Transecção distal ou lesão parenquimatosa com lesão ductal
IV	Laceração	Transecção proximal ou lesão parenquimatosa comprometendo a ampola†
V	Laceração	Alteração maciça da cabeça do pâncreas

*Avançar um grau para lesões múltiplas até grau III.

†A parte proximal do pâncreas está, para o paciente, à direita da veia mesentérica superior.

De Moore EE, Cogbill TH, Malangoni MA, et al: Organ injury scaling: II. Pancreas, duodenum, small bowel, colon, and rectum. J Trauma 30:1427-1429,1990, com permissão.

pela alta frequência de lesões associadas, indicando uma exploração abdominal. A TC abdominal é de valor potencial, porém, seu papel ainda não está claro. O diagnóstico de lesões pancreáticas com as TC de nova geração melhorou significativamente; entretanto, algumas lesões ainda são identificadas apenas nos exames evolutivos realizados em virtude das alterações no estado clínico (Fig. 20-18).

As lesões pancreáticas isoladas são raras. O diagnóstico é difícil de ser estabelecido, já que os pacientes podem se queixar de dor abdominal vaga, com irradiação para as costas, várias horas depois do acidente. Frequentemente, os pacientes apresentam uma leve sensibilidade abdominal e alguns, eventualmente, desenvolverão sinais de irritação peritoneal. Um atraso no diagnóstico se correlaciona com o aumento da incidência de complicações graves.

Em geral, os pacientes são operados devido à hemorragia intra-abdominal ou à peritonite, e o diagnóstico de uma lesão pancreática é, usualmente, um achado incidental. Entretanto, pacientes com achados questionáveis na TC, dor abdominal persistente ou níveis séricos elevados de amilase podem se beneficiar da repetição da TC. Na laparotomia, deve ser feito um exame cuidadoso do pâncreas. Todos os hematomas retroperitoneais circundando o pâncreas devem ser explorados.

A presença de uma lesão do ducto pancreático parece ser o fator-chave na morbidade pós-operatória.[36] Há, ainda, controvérsias quanto ao melhor método para avaliar o ducto pancreático principal durante a laparotomia. Vários autores são favoráveis a uma busca agressiva da identificação da lesão ductal, realizando uma pancreatografia intraoperatória. Outros são a favor de uma abordagem mais conservadora, fundamentando o tratamento na localização da lesão e na identificação cirúrgica das lesões ductais. De fato, uma abordagem mais conservadora no diagnóstico e no tratamento das lesões pancreáticas tem sido advogada recentemente.

As lesões pancreáticas são divididas em proximais e distais, de acordo com a sua relação com os vasos mesentéricos superiores. A classificação das lesões pancreáticas de acordo com a gravidade da lesão está descrita na Tabela 20-9.

Nas lesões pancreáticas mais distais em que há suspeita de lesão ductal, a pancreatectomia distal, com ou sem esplenectomia é a melhor opção terapêutica.

Se houver evidências de que há contusão pancreática, independentemente da localização, a cavidade abdominal deve ser drenada. As transecções completas da porção média do pâncreas podem, teoricamente, ser tratadas com jejunopancreatostomia, mas não há dados prospectivos que sustentem essa abordagem quando comparada com a pancreatectomia distal.

As lesões penetrantes à direita da veia mesentérica superior devem ser tratadas com desbridamento e sutura-ligadura das áreas de sangramento. Lesões extensas da cabeça do pâncreas ou que se extendem à direita dos vasos mesentéricos superiores geralmente estão relacionadas com uma probabilidade de fístula pancreática temporária superior a 40%. Nessas circunstâncias, a drenagem parece ser a melhor opção de tratamento, particularmente quando comparada com a pancreatectomia parcial ou com o procedimento de Whipple, que está reservado para lesões duodenopancreáticas combinadas graves. O traumatismo grave do duodeno e da cabeça do pâncreas pode ser tratado com desbridamento do pâncreas, fechamento da lesão duodenal e exclusão pilórica. Uma drenagem ampla é mandatória nessa situação.

As complicações mais frequentes resultantes de traumatismo pancreático são a fístula pancreática e os abscessos peripancreáticos. Essas complicações ocorrem em 35% a 40% dos pacientes com lesões pancreáticas. Na maioria dos pacientes, as fístulas pancreáticas, se bem drenadas, vão fechar espontaneamente. A somatostatina tem sido usada para acelerar a cicatrização das fístulas pancreáticas, porém, os resultados são controversos. Os abscessos peripancreáticos são tratados com desbridamento cirúrgico e drenagem. A incidência de pancreatite como consequência de lesão pancreática é de 8% a 18%. Os pseudocistos pancreáticos são infrequentes.

Lesões do Intestino Delgado

O intestino delgado é o órgão mais frequentemente atingido nas lesões penetrantes. Nos traumatismos fechados, as lesões do intestino delgado estão presentes em 5% a 20% nos pacientes que são submetidos à laparotomia. Postula-se que os mecanismos envolvidos nas lesões intestinais fechadas incluem:

1. Lesão por esmagamento do intestino entre os corpos vertebrais e o objeto agressor, tais como o volante ou o cinto de segurança
2. Laceração por desaceleração do intestino delgado nos pontos fixos, como o ligamento de Treitz, a valva ileocecal e a artéria mesentérica superior
3. Ruptura em alça fechada pelo aumento súbito da pressão intra-abdominal

A presença do sinal do cinto de segurança deve levantar a suspeita de lesões entéricas e mesentéricas. A maioria dos pacientes com lesões intestinais por trauma fechado apresenta-se com sinais de irritação peritoneal; entretanto, pequenas lacerações podem estar associadas à dor abdominal leve, sem sinais peritoneais. Se houver sinais de irritação peritoneal ou instabilidade hemodinâmica, o paciente deve ser levado à sala de operação para exploração cirúrgica, e o diagnóstico de lesão intestinal será intraoperatório. As lesões de vísceras ocas causadas por traumatismo abdominal fechado são, com frequência, diagnosticadas tardiamente. Os retardos no diagnóstico e no tratamento das lesões fechadas de vísceras ocas estão associados ao aumento da morbidade e da mortalidade, como mostram estudos recentes.

Vários exames podem ajudar no diagnóstico das lesões intestinais por trauma fechados em pacientes que não apresentam indicação clara para exploração cirúrgica. As radiografias simples do abdome podem revelar ar livre, embora seja um achado incomum. O lavado peritoneal diagnóstico não é um exame confiável para identificar pequenas lesões intestinais, particularmente aquelas com extravasamento mínimo. A TC com contraste endovenoso e oral também tem uma taxa significativa de resultados falso-negativos. Os achados sugestivos incluem líquido livre, no abdome sem lesão de órgão sólido, ar livre e espessamento da parede do intestino delgado ou mesentério. TC abdominal negativa não exclui com segurança a presença de uma lesão do intestino delgado.[37]

Ocasionalmente, ocorre uma grande laceração mesentérica sem comprometimento do intestino. Nesses casos, a necrose intestinal e subsequente perfuração ocorrem horas ou até mesmo dias depois do trauma inicial, e o paciente pode se apresentar com sinais francos de irritação peritoneal, acidose e sepse.

Na laparotomia, deve ser feito um exame cuidadoso de todo o intestino delgado. O sangramento deve ser inicialmente controlado e *clampes* ou suturas devem ser aplicados para evitar maior extravasamento do conteúdo intestinal na cavidade peritoneal. As lesões penetrantes provocadas por armas de fogo devem ser desbridadas e, usualmente, pequenas lacerações são fechadas primariamente. Se forem encontrados dois orifícios adjacentes, eles podem ser conectados através da ponte de intestino normal e fechados transversalmente para evitar estenose do lúmen intestinal. Lacerações extensas, segmentos desvascularizados ou lacerações múltiplas em um segmento curto do intestino são mais bem tratados com ressecção e anastomose. Todos os hematomas mesentéricos devem ser explorados porque podem esconder pequenas lesões intestinais.

Durante o período pós-operatório inicial, os pacientes são geralmente mantidos com uma sonda nasogástrica para descompressão até que a peristalse retorne e a alimentação seja iniciada. As complicações pós-operatórias incluem abscesso intra-abdominal e sepse, deiscência da anastomose, infecção da ferida, fístula entérica e obstrução intestinal. A fístula secundária à deiscência de sutura é rara e manifesta-se como febre, leucocitose, extravasamento de líquido entérico pela ferida cirúrgica ou peritonite.

A síndrome do intestino curto é uma complicação devastadora após ressecção extensa do intestino delgado. É caracterizada por diarréia persistente, perda de proteína e gordura nas fezes, e perda de peso. As ressecções do íleo podem não ser tão bem toleradas como as de jejuno, pois o íleo é o local de absorção dos sais biliares e de vitamina B_{12}, apresentando maior capacidade adaptativa. A presença da valva ileocecal é também de fundamental importância, porque lentifica o tempo de trânsito intestinal, possibilitando uma exposição prolongada dos nutrientes à mucosa intestinal. O tratamento da síndrome do intestino curto inclui a ingestão adequada de líquidos, nutrição parenteral, reposição de vitamina B_{12}, colestiramina para reduzir a diarréia, bloqueadores H_2 para reduzir a secreção gástrica e narcóticos orais, para reduzir a motilidade intestinal.

Lesões do Cólon

As lesões do cólon geralmente resultam de traumatismos penetrantes. O cólon é o segundo órgão mais frequentemente lesado por ferimentos por arma de fogo e o terceiro nos ferimentos abdominais por arma branca. As lesões do cólon nos traumatismos fechados são relativamente infrequentes apenas 5% das lesões colônicas.

Estudos recentes mostraram que as taxas de morbidade das lesões do cólon variam de 20% a 35% e as taxas de mortalidade entre 3% e 15%. A incidência de complicações depois de uma lesão do cólon está relacionada com o tratamento inadequado ou ao retardo no diagnóstico, e vários relatos confirmaram que o reparo de uma lesão do cólon nas primeiras duas horas reduz, drasticamente, a incidência de complicações infecciosas.

O exame físico é particularmente útil para estabelecer a necessidade de laparotomia depois de um ferimento abdominal por arma branca se os sinais de irritação peritoneal estiverem presentes; porém, um exame físico negativo não exclui a presença de uma lesão do cólon, particularmente nos pacientes com ferimentos lombares e nos flancos por arma branca. Uma avaliação objetiva do abdome é necessária nos ferimentos por arma branca, o que pode incluir um lavado peritoneal diagnóstico ou uma TC com triplo contraste (oral, intravenoso e retal). Os ferimentos abdominais por armas de fogo indicam usualmente a necessidade de laparotomia e, com poucas exceções, não são necessários exames adicionais e a lesão do cólon será diagnosticada durante a exploração abdominal.

Em geral, os estudos laboratoriais não são úteis e as radiografias simples do abdome podem mostrar, eventualmente, um pneumoperitônio. O exame retal pode revelar a presença de sangue, que é uma forte evidência de lesão colônica ou retal. Os pacientes explorados cirurgicamente devem receber antibióticos no pré-operatório, esta medida é um adjuvante importante para diminuir as complicações infecciosas.

O tratamento cirúrgico da lesão do cólon é ainda controverso. Durante a Primeira Guerra Mundial, o reparo primário das lesões do cólon era o tratamento de escolha; entretanto, as taxas de mortalidade chegavam a 60%. Durante a Segunda Guerra Mundial, os cirurgiões, preocupados com as altas taxas de infecções pós-operatórias, consideraram o desvio do conteúdo fecal por meio de uma colostomia como mais seguro que o reparo primário. De fato, as taxas de mortalidade relatadas durante a Segunda Guerra Mundial para as lesões do cólon foram de aproximadamente 35%. Esses resultados influenciaram a forma como as lesões do cólon foram tratadas até pouco tempo atrás. Recentemente, esse conceito foi questionado porque as lesões do cólon na prática civil são causadas por projéteis de baixa velocidade e armas brancas, mecanismos diferentes daqueles presentes na prática militar. Isso levou ao ressurgimento do reparo primário como alternativa mais adequada para o tratamento da maioria das lesões do cólon (porém não todas).

O reparo primário pode ser selecionado quando são excluídos os fatores complicadores conhecidos. Os critérios gerais para o reparo primário incluem o diagnóstico precoce (nas

primeiras quatro a seis horas), a ausência de choque ou hipotensão prolongada, a ausência de contaminação macroscópica da cavidade peritoneal, a ausência de lesão vascular do cólon, menos de seis unidades de transfusão de sangue e a ausência de tela no fechamento da parede abdominal. O aumento das taxas de complicação após o reparo primário decorre de hipotensão prolongada, hemorragia intraperitoneal maciça, associação de mais de dois órgãos lesados, extravasamento fecal significativo ou diagnóstico retardado. De acordo com essas diretrizes, a maioria dos pacientes com lesões penetrantes do cólon de baixo risco pode ser tratada com sutura primária ou ressecção e anastomose primária. A colostomia é a melhor opção nas lesões de cólon de alto risco ou naquelas associadas a outras lesões graves. A exteriorização do reparo do cólon tem sido feita com pouca frequência devido às taxas extremamente altas de insucesso, ruptura do reparo e complicações infecciosas. Alguns cirurgiões usam abordagens para tratar as lesões do lado direito do cólon diferentes daquelas para tratar as lesões do lado esquerdo, porém, não há dados prospectivos e randomizados disponíveis para comparar os reparos primários feitos nas lesões do cólon direito com as colostomias terminais para as lesões do cólon esquerdo.

A comparação dos resultados entre reparo primário e colostomia para as lesões do cólon deve incluir as complicações que ocorrem durante ou depois da reconstrução do trânsito intestinal. Alguns estudos, analisando os resultados dos fechamentos das colostomias, relataram uma incidência geral de 10% a 50% de complicações.

O tratamento das lesões penetrantes do cólon em que a ressecção foi realizada foi recentemente avaliado em um estudo prospectivo multicêntrico (colostomia *versus* anastomose primária). O tipo de tratamento do cólon não foi considerado pela análise multivariada como um fator de risco para as complicações abdominais. Os autores concluíram que, uma vez que seja necessária a ressecção, o tratamento cirúrgico do cólon não afeta a incidência das complicações abdominais, independentemente dos fatores de risco associados, e que a anastomose primária deve ser considerada em todos os pacientes.[4]

O tipo de anastomose (manual *versus* mecânica) está também sujeito à controvérsia. Um estudo prospectivo multicêntrico, comparando as anastomoses manuais e mecânicas em traumatismo penetrante do cólon, concluiu que o método de anastomose não afeta a incidência de complicações abdominais.

Em resumo, ferimentos no cólon por arma branca e por projéteis de baixa velocidade, com contaminação mínima e estabilidade hemodinâmica, podem ser tratados por reparo primário.

As complicações pós-operatórias incluem formação de abscesso, deiscência anastomótica, hérnia periostomal e morbidade e mortalidade associadas ao fechamento da colostomia.

Reto

As lesões retais são incomuns. A maioria das lesões retais resulta de ferimentos por armas de fogo; entretanto, outras causas devem ser consideradas, como corpo estranho, empalamento, fraturas pélvicas e iatrogênicas (depois de proctossigmoidoscopia). Os ferimentos transpélvicos por armas de fogo, bem como qualquer lesão penetrante na parte inferior do abdome e nas nádegas, devem levantar a suspeita de lesão retal, mesmo que o exame físico não seja significativo. As lesões retais podem ser intraperitoneais ou extraperitoneais. O exame retal pode mostrar sangue ou uma lesão pode ser tocável. Os exames complementares das lesões retais incluem anuscopia e proctossigmoidoscopia rígida.

O fechamento primário das lesões retais extraperitoneais, particularmente aquelas localizadas no terço inferior do reto, deve ser tentado, embora isso nem sempre seja possível. Colostomia para desvio, limpeza do coto retal distal e ampla drenagem pré-sacral são mandatórias. A irrigação do coto retal nesse cenário diminui a incidência de abscesso pélvico, fístulas retais e sepse. As lesões retais intraperitoneais são tratadas, usualmente, com fechamento primário e com colostomia para desvio. Uma ressecção abdominoperineal primária está indicada nas lesões retais extensas.

As complicações das lesões retais incluem sepse, abscessos pélvicos, fístulas urinárias ou retais, incontinência e estenose retal, perda da função sexual e incontinência urinária.

Um estudo recente avaliou se o uso de diretrizes baseadas na precisa localização anatômica das lesões retais melhora os resultados. Nesse estudo, as lesões retais intraperitoneais foram tratadas com reparo primário. As lesões nos dois terços proximais e terço distal acessível do reto extraperitoneal foram tratadas com reparo e desvio fecal seletivo. As lesões retais distais inacessíveis foram tratadas por desvio e drenagem pré-sacral. O uso dessas diretrizes reduziu a taxa global de complicações infecciosas de 31% para 13%. Não foram encontrados abscessos nos grupos tratados dessa forma. Esse estudo reforça a importância da localização e da acessibilidade na decisão de realizar desvio e drenagem pré-sacral nas lesões retais extraperitoneais.[38]

Lesões Hepáticas

Devido a seu tamanho e localização na cavidade abdominal, o fígado frequentemente é lesionado, tanto nos traumatismos fechados quanto nos penetrantes. A despeito do progresso no tratamento dos pacientes traumatizados nas últimas duas décadas, a mortalidade associada ao traumatismo hepático permanece estável.[39] A hemostasia espontânea é observada em mais de 50% das pequenas lacerações hepáticas, no momento da laparotomia. De fato, a maioria das lesões hepáticas demanda apenas documentação e nenhuma drenagem. Embora a maioria das lesões hepáticas possa ser tratada com procedimentos simples, o controle da hemorragia profusa das lacerações hepáticas profundas permanece como um desafio complexo para os cirurgiões do trauma. A taxa geral de mortalidade é de 8% a 10% e a taxa geral de morbidade de 18% a 30%, dependendo do número de lesões associadas e da gravidade da lesão. A classificação das lesões hepáticas é mostrada na Tabela 20-10. Nas lesões hepáticas menos graves (graus I a III), a mortalidade está relacionada com as lesões associadas, vistas mais frequentemente nos traumatismos fechados; nas lesões hepáticas graves, a mortalidade está relacionada com a própria lesão, a despeito do mecanismo. A taxa de mortalidade do traumatismo hepático isolado é de 3%, aumentando para 24% na presença de três lesões associadas.

Algumas pequenas lacerações sem sangramento intenso são facilmente controladas com sutura simples ou com o uso de agentes hemostáticos. Lesões hepáticas mais graves vão requerer procedimentos mais complexos, incluindo suturas profundas, tamponamento, desbridamento, ressecção, hepatorrafia com tela, e assim por diante. O ressurgimento do tamponamento hepático com compressas como alternativa de controle de danos para o tratamento das lesões graves nos pacientes em choque, distúrbio metabólico e coagulopatia foi incorporado no armamentário dos cirurgiões do trauma em anos recentes. Uma taxa de sobrevivência de 34% foi relatada quando o tamponamento foi usado como um adjuvante a outras medidas para controle do sangramento.

As lesões variam desde esgarçamentos capsulares e lacerações sem sangramento, até grandes fraturas e destruição lobar, com extenso comprometimento parenquimatoso e lesões da artéria e veias hepáticas. O tipo de lesão dita o tratamento cirúrgico. Os princípios do tratamento cirúrgico da lesão hepática

Tabela 20-10 Escala de Lesão Hepática (Revisão de 1994)

GRAU*	TIPO DE LESÃO	DESCRIÇÃO DA LESÃO
I	Hematoma	Subcapsular, < 10% da área superficial
	Laceração	Laceração capsular, < 1 cm de profundidade no parênquima
II	Hematoma	Subcapsular, 10%-50% da área superficial: intraparenquimatoso diâmetro < 10 cm
	Laceração	Laceração capsular, profundidade no parênquima de 1 a 3 cm, < 10 cm de extensão
III	Hematoma	Subcapsular, > 50% da área superficial da subcápsula rota ou do hematoma parenquimatoso, hematoma intraparenquimatoso > 10 cm em expansão
	Laceração	Profundidade parenquimatosa de 3 cm
IV	Laceração	Alteração parenquimatosa comprometendo 25%-75% dos lobos hepáticos ou 1 a 3 segmentos de Couinaud
V	Laceração	Alteração parenquimatosa comprometendo > 75% dos lobos hepáticos ou > 3 segmentos de Couinaud em um único lobo
	Vascular	Lesões venosas justa-hepáticas (*i.e.*, veia cava retro-hepática/ veias hepáticas principais centrais)

*Avançar um grau para lesões múltiplas até grau III.

De Moore EE, Cogbill TH, Jurkovich GJ, et al: Organ injury scaling: Spleen and Liver (1994 revision). J Trauma 38:323-324, 1995, com permissão.

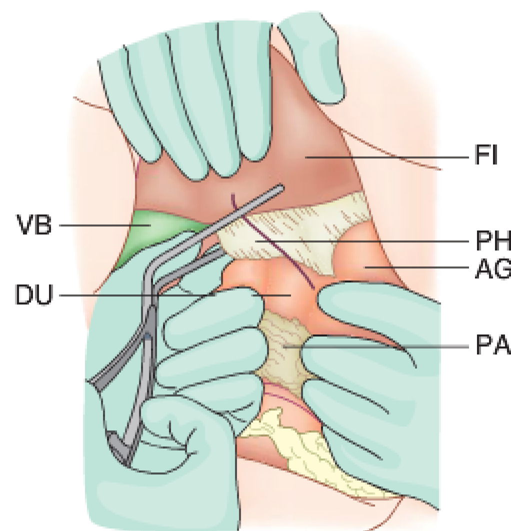


Figura 20-19 **Diagrama mostrando a manobra de Pringle. DU, duodeno; AG, antro gástrico; VB, vesícula biliar; PH, pedículo hepático; FI, fígado; PA, pâncreas.** (De Aunf B: Critical maneuvers in trauma surgery. In Editora Pedagógica e Universitária [E.P.U.] Ltda. New York, Springer-Verlag, 1982.)

são os mesmos, a despeito da gravidade da lesão. Eles envolvem o controle do sangramento, a remoção de tecido desvitalizado e o estabelecimento de uma drenagem adequada.

As lacerações simples que não estão sangrando no momento da operação não requerem drenagem, a menos que sejam profundas no parênquima e com possibilidade de fístula biliar no pós-operatório. Os hematomas subcapsulares podem ser simplesmente observados ou evacuados cirurgicamente, se não houver lesão parenquimatosa associada. As lacerações com hemorragia persistente a despeito das tentativas de hemostasia local provavelmente merecem uma abordagem mais extensa pela técnica de tractotomia, quando se abre a fenda hepática e se abordam diretamente os vasos sangrantes. Os vasos sangrantes e os canais biliares devem ser ligados individualmente. Se o sangramento persistir a despeito da ligadura dos pequenos vasos, um clampe vascular ou uma alça vascular pode ser aplicado no hilo hepático (manobra de Pringle) (Fig. 20-19). Se o sangramento cessar após o clampeamento da tríade portal, pode-se presumir que seja originário de ramos das veias portais ou da artéria hepática. Se o sangramento continuar, mesmo com o clampeamento da tríade portal, suspeita-se de uma lesão das veias hepáticas ou da veia cava retro-hepática. A tríade portal pode também ser intermitentemente clampeada para permitir a visualização durante a realização de suturas, à medida que os vasos parenquimatosos são ligados. Se a manobra de Pringle for aplicada, é necessário cuidado em relação à duração da oclusão do fluxo hepático. Pacientes hipotérmicos não toleram a isquemia hepática prolongada, podendo ocorrer lesão significativa do parênquima. O tempo de isquemia quente tolerado pelo fígado humano não é conhecido, entretanto, alguns autores relataram oclusão do fluxo hepático por até uma hora com o uso adjuvante de corticosteroides, sem consequências significativas.

O tamponamento do ferimento hepático é usado quando as técnicas já descritas falham no controle da hemorragia. Os resultados do tamponamento temporário devem ser analisados à luz de sua relação com o tempo. O tamponamento periférico já foi condenado em função da alta incidência de abscessos intra-abdominais. Recentemente, o tamponamento temporário tem sido usado, particularmente nos pacientes com hipotermia, coagulopatia e acidose grave com lesões graves em outros órgãos intra-abdominais (controle de danos).

Usualmente, esses pacientes são levados à UTI para reaquecimento e reanimação. A reexploração para remoção do tamponamento é feita 48 a 72 horas depois da operação inicial. Após a hemostasia e remoção dos tampões, faz-se uma irrigação copiosa da cavidade abdominal e colocam-se drenos de sucção a vácuo. A arteriografia é útil para localizar o sangramento arterial e a embolização pode ser benéfica antes da reexploração para remoção do tamponamento. A incidência de abscessos intra-abdominais nos sobreviventes do tamponamento hepático geralmente é inferior a 15%.

A despeito do método utilizado para a obtenção da hemostasia, todo o tecido necrótico deve ser desbridado antes do fechamento. Se o sangramento na superfície hepática após a ressecção e desbridamento não for significativo, pode ser usado um retalho de omento para cobrir ou preencher o defeito no parênquima hepático.

Lacerações hepáticas profundas não devem ser simplesmente fechadas pelo risco de formação de abscesso e de hemobilia. Como abordagem alternativa para as lacerações hepáticas profundas, alguns investigadores propõem estender a laceração hepática para expor e ligar diretamente os vasos sangrantes. Isso é realizado com se uma hepatotomia por fratura digital ao longo

de planos não anatômicos. Essa técnica foi usada em pacientes com lesões hepáticas grau III até grau V, com uma taxa de mortalidade acentuadamente baixa de 10,7%. A vantagem dessa técnica está em obter a ligadura direta dos vasos sangrantes e dos canais biliares; a desvantagem é que o defeito no fígado é usualmente maior que a lesão inicial, e a técnica deve ser realizada apenas por cirurgiões experientes.

A ressecção hepática formal não é usual para lesões hepáticas e foi praticamente abandonada, na última década devido às altas taxas de mortalidade e de morbidade e outras abordagens mais conservadoras provaram ser tão eficazes no controle da hemorragia, com taxas de complicação e mortalidade significativamente menores.

Em uma revisão multi-institucional de cinco anos de 1.335 lesões hepáticas, o desbridamento resseccional foi realizado em 36 pacientes (2,7%), hepatotomia e ligadura vascular em 50 pacientes (3,7%) e segmentectomia em 18 pacientes (1,3%). A lobectomia hepática formal foi realizada em apenas 12 pacientes (0,9%).

Outra técnica descrita recentemente envolve o uso de uma tela absorvível que engloba individualmente cada lobo do fígado e se ancora ao ligamento falciforme. Essa técnica é útil nas lacerações superficiais múltiplas do fígado com sangramento ativo; entretanto, ela não é eficaz quando há lesões vasculares importantes. A taxa de mortalidade relatada nos pacientes com traumatismo hepático tratados com o essa técnica é de 25% a 37,5%.

As lesões hepáticas, incluindo as lesões venosas retro-hepáticas e justa-hepáticas, são discutidas na seção sobre as lesões vasculares abdominais importantes.

A ligadura da artéria hepática também constitui uma alternativa para o sangramento continuado; contudo, com o uso dos cautérios modernos (coaguladores elétricos ou com raio de argônio), agentes hemostáticos tópicos e cola de fibrina, isso raramente se faz necessário. Esse procedimento deve ser reservado para o ferimento por arma branca ou por arma de fogo envolvendo um lobo, onde a exposição do ferimento vai exigir uma extensa incisão hepática. A artéria hepática própria nunca deve ser ligada. A ligadura não judiciosa da artéria hepática pode resultar em infarto hepático, particularmente se associada à lesão da veia porta.[40] O tamponamento do fígado é uma alternativa razoável à ligadura da artéria hepática.

Tratamento Não Operatório

As lesões hepáticas por trauma fechado, nos pacientes hemodinamicamente estáveis e sem outras indicações para exploração, são mais bem tratadas com uma abordagem não operatória.[41-43] Esses pacientes estáveis e sem sinais de irritação peritoneal são bem avaliados pela ultrassonografia e, se forem encontradas anormalidades, deve ser obtida uma TC com contraste (Fig. 20-20). Na ausência de extravasamento do meio de contraste durante a fase arterial da TC, a maioria das lesões pode ser potencialmente tratada de forma não operatória. Os critérios clássicos para o tratamento não operatório das lesões hepáticas incluem estabilidade hemodinâmica, nível de consciência normal, ausência de uma indicação clara de laparotomia como sinais de irritação peritoneal, lesões hepáticas de baixo grau (grau I a III) e necessidade de transfusão de menos de duas unidades de sangue. Recentemente, esses critérios foram questionados e uma indicação mais ampla foi utilizada para o tratamento não operatório. Demonstrou-se que a maioria desses pacientes pode ser acompanhada por hematócritos seriados e sinais vitais, em vez de exames abdominais seriados, por essa razão, um nível de consciência normal não é mandatório para o tratamento não operatório. Além disso, a maioria dos pacientes será submetida à nova TC se o hematócrito cair, com vistas a avaliar e quantificar o hemoperitônio. O sucesso geral relatado do tratamento não operatório das lesões hepáticas por trauma fechado é superior a 90% na maioria das séries. Avaliando-se pelo grau de lesão, a taxa de sucesso do tratamento não operatório, nas lesões de grau I a III, aproxima-se de 95%, enquanto nas lesões de graus IV e V a taxa de sucesso diminui para 75% a 80%. Com o uso da angiografia e da embolização superseletiva nos pacientes com sangramento persistente, a taxa de sucesso pode, de fato, ser maior.

Figura 20-20 TC mostrando uma laceração hepática de grau IV.

A embolização angiográfica foi adicionada ao protocolo do tratamento não operatório das lesões hepáticas em algumas instituições na tentativa de diminuir a necessidade de transfusões sanguíneas e o número de operações.[44-46]

Os pacientes são admitidos na UTI para monitorização dos sinais vitais e para hematócritos seriados. Usualmente, depois de 48 horas, os pacientes são transferidos para uma unidade intermediária, onde começam a receber dieta por via oral, porém, permanecem em repouso no leito até o quinto dia póstrauma. A repetição da TC antes da alta não parece ser necessária. A atividade física normal é reassumida três meses depois do trauma.

Um estudo multicêntrico recente tentou determinar os fatores de risco iniciais de morbidade relacionada ao fígado após tratamento não operatório das lesões hepáticas graves por trauma fechado (graus III-V). Os autores relataram taxas de complicação de 5%, 22% e 52% para lesões hepáticas de graus III, IV e V, respectivamente. Utilizando análise multivariada, demonstraram que o grau de lesão hepática e de transfusão em 24 horas previam complicações.

Atualmente, nenhum critério isolado de escolha pode prever quais pacientes terão insucesso no tratamento não operatório.

Croce e colaboradores analisaram, prospectivamente, 112 pacientes tratados não operatoriamente por um período de 22 meses. Relataram uma taxa de insucesso de 11% (12 pacientes), com cinco insucessos relacionados com o fígado. Nenhuma relação entre o grau de lesão e uma taxa maior de insucesso foi observada. Os autores concluíram que o tratamento não operatório é seguro independentemente da gravidade da lesão nos pacientes hemodinamicamente estáveis; isso implicaria em uma incidência menor de complicações sépticas abdominais e geraria menores demandas de transfusão. Eles também compararam 70 pacientes com lesões hepáticas de grau III a V tratados sem operação com 50 pacientes que se submeteram à intervenção cirúrgica. A transfusão de sangue em 48 horas variou em 2,2 e 5,8 unidades e a mortalidade foi de 7% e 4% para os controles cirúrgicos e não cirúrgicos, respectivamente. Embora a demanda

de transfusão fosse ligeiramente menor no grupo não cirúrgico, não se demonstrou nenhuma diferença na mortalidade.[41]

O tratamento de pacientes com extravasamento de contraste durante a fase arterial da TC ainda é debatível. Fang e associados propuseram um sistema de classificação fundamentado na localização e no caráter do extravasamento e da concentração do material de contraste dentro do parênquima hepático. No tipo 1 há extravasamento de contraste para a cavidade peritoneal. Todos os pacientes nessa categoria requerem intervenção cirúrgica.[47] O tipo 2 é composto de hemoperitônio e extravasamento do material de contraste dentro do parenquima hepático. Os autores recomendam que os pacientes nessa categoria sejam submetidos à angiografia com embolização, embora alguns pacientes exijam intervenção cirúrgica. O tipo 3 foi caracterizado por ausência de hemoperitônio e presença de extravasamento do material de contraste no parênquima hepático. É necessária a angiografia nesse subgrupo de pacientes, e os resultados, em geral, são bons.

Ciraulo e coloboradores analisaram um grupo de 11 pacientes com necessidade de reanimação líquida contínua, sendo sete submetidos à embolização. Todas as tentativas de embolização foram bem-sucedidas. Os autores concluíram que a embolização da artéria hepática é uma alternativa viável no tratamento de pacientes com lesões hepáticas graves que exigem reanimação hídrica contínua, dessa forma transpondo as opções terapêuticas da intervenção cirúrgica e não cirúrgica.[44]

A questão mais importante do tratamento não operatório é o potencial de lesões despercebidas, particularmente perfurações em víscera oca. O atraso no diagnóstico de uma lesão viscosa oca associa-se à morbidade significativa e à maior mortalidade.[48]

Porta Hepatis

Um estudo retrospectivo multicêntrico recente, incluindo dados de oito centros de trauma, relatou uma incidência de lesão da tríade portal em apenas 0,07%.[40] O trauma penetrante é o mecanismo mais frequente associado às lesões da *porta hepatis,* embora 30% dessas lesões no estudo mencionado resultaram de traumatismo fechado. As lesões isoladas da *porta hepatis* são incomuns. Por causa da proximidade com outros órgãos, essas lesões estão geralmente associadas a lesões hepáticas, duodenais, gástricas, do cólon, entre outras importantes lesões vasculares. A taxa de mortalidade geral é de 50%, aumentando para 80% nos pacientes com lesões associadas.

O tratamento é difícil em razão da hemorragia com risco de morte e das lesões orgânicas associadas. Se o paciente sobrevive à operação, complicações como fístula biliar, trombose da veia porta e isquemia hepática podem contribuir para a morbidade. O tratamento das lesões da veia porta e da artéria hepática é discutido mais adiante neste capítulo, em lesões vasculares abdominais importantes.

O tratamento da lesão do ducto biliar comum é desafiador. O reparo primário e a colocação de um dreno de Kehr (tubo T) deve ser tentado nas lesões parciais ou pequenas, que envolvem menos de 50% da circunferência do ducto. Lesões mais importantes ou transecções completas do ducto biliar comum devem ser tratadas com anastomose coledocoentérica. Esse procedimento reduz significativamente a incidência de complicações pós-operatórias tardias, em particular o desenvolvimento de estenoses.

Um dreno de sucção a vácuo deve ser colocado próximo ao reparo para permitir a drenagem adequada de uma eventual fístula biliar. Em uma recente revisão multicêntrica, lesões não percebidas no ducto biliar extra-hepático ocorreram em nove pacientes, com uma taxa de complicações de 75% nos que sobreviveram.[40]

A lesão da vesícula biliar causada por traumatismos fechados e penetrantes também é incomum. A colecistectomia é o procedimento de escolha.

Complicações Pós-operatórias

As complicações mais significativas observadas em politraumatizados com lesões hepáticas incluem problemas pulmonares, sangramento pós-operatório, coagulopatia, fístulas biliares, hemobilia e formação de abscessos subfrênicos e intraparenquimatosos.

O sangramento pós-operatório ocorre em menos de 10% dos pacientes com lesões hepáticas. Pode ocorrer por hemostasia inadequada, coagulopatia pós-operatória ou ambas. Considerando que o paciente não esteja hipotérmico, com coagulopatia ou acidose, deve ser realizada a reexploração. Os vasos sangrantes devem ser diretamente visualizados e ligados, mesmo que seja necessária uma abertura mais extensa do parênquima hepático para uma exposição adequada. Se for encontrado um sangramento difuso, faz-se o tamponamento com compressas e planeja-se uma reexploração.

Os abscessos intra-abdominais podem ser causa de mortes tardias em vítimas de trauma hepático. Uma incidência de 7,2% de abscessos periepáticos foi relatada em uma análise prospectiva de 482 lesões. A população sob maior risco incluiu pacientes com choque prolongado, rotura extensa do parênquima, lesões de vísceras ocas associadas, isquemia hepática por ligação de grandes vasos e drenagem aberta. Vários estudos criticaram o uso de drenos nos casos de lesão hepática causada por riscos de infecção intraperitoneal. As lesões de graus I e II não exigem a colocação de dreno. Entretanto, nas lesões graves, a drenagem, embora controversa, é frequentemente usada.[39]

A presença de tecido hepático não viável é também uma causa importante da formação de abscessos pós-operatórios; é importante realizar um desbridamento adequado de todo o tecido desvitalizado antes de se fechar o abdome. A TC é o método de escolha para diagnosticar os abscessos intra-abdominais. A drenagem percutânea é o tratamento de escolha para os abscessos não loculados. Entretanto, os pacientes com sinais de irritação peritoneal, com persistência de febre apesar da drenagem percutânea ou com múltiplos abscessos devem ser reexplorados cirurgicamente através da mesma incisão feita na operação inicial.

A incidência de fístulas biliares resultantes de traumatismo hepático varia de 7% a 10%.[9] Em uma recente revisão multicêntrica das lesões hepáticas, foi observada uma incidência de 8% de fístulas biliares em 210 pacientes com lesões hepáticas de graus III, IV e V. O grupo de risco abrange pacientes com lesões hepáticas graves (grau III ou maior) e aqueles necessitando de ressecção hepática ou desbridamento extenso. Usualmente, as fístulas biliares fecham espontaneamente, depois de um período de duas a quatro semanas de drenagem fechada.

A hemobilia é uma rara complicação, geralmente após a formação de hematomas intra-hepáticos fechados, que se apresenta como sangramento para a luz dos ductos biliares e, subsequentemente, para a luz do intestino delgado. Os pacientes em geral se queixam de icterícia, dor no quadrante superior direito, mal-estar e melena. A hemobilia pode ser diagnosticada pela endoscopia digestiva alta e tratada com embolização angiográfica. Raramente é necessário operar o paciente.

Lesões Esplênicas

O baço é o órgão intra-abdominal mais frequentemente lesado no traumatismo fechado. A suspeita de uma lesão esplênica deve ser levantada em qualquer paciente com trauma abdominal fechado. A história de um golpe, queda ou lesão esportiva na parte esquerda do tórax, no flanco ou na parte superior esquerda

do abdome está geralmente associada à lesão esplênica. O diagnóstico é confirmado pela TC abdominal, no paciente estável, ou durante a laparotomia exploradora no paciente instável e com lavado peritoneal diagnóstico positivo.

Durante várias décadas, a esplenectomia foi considerada a única opção cirúrgica aceitável para as lesões esplênicas. Com a experiência significativa no tratamento não operatória das lesões esplênicas na população pediátrica e com o reconhecimento da sepse fulminante pós-esplenectomia como uma séria ameaça pós-operatória, outras opções surgiram nas últimas décadas. Inicialmente, o reparo esplênico e, mais recentemente, o tratamento não operatório na população adulta foram considerados opções adequadas em pacientes selecionados. Os cirurgiões pediátricos iniciaram essa abordagem mais conservadora e sua experiência, posteriormente, estendeu-se à população adulta vítima de trauma.

Em 1952, foi relatada uma síndrome pós-esplenectomia de meningite e sepse graves e, eventualmente, fatais, em quatro de cinco crianças esplenectomizadas antes da idade de seis meses devido à anemia hemolítica congênita. O termo *sepse fulminante pós-esplenectomia* foi introduzido em 1969.

A verdadeira incidência da sepse fulminante pós-esplenectomia não está bem definida, mas uma estimativa, embora tida como baixa, aponta para uma incidência de 0,6% em crianças e 0,3% em adultos. Foram revistas as evoluções de 688 pacientes (388 crianças, 300 adultos) esplenectomizados por trauma esplênico. Entre 10 pacientes com sepse (incidência de 1,45%), quatro morreram, resultando em uma taxa de mortalidade de 0,58%. Quando combinada com quatro mortes por sepse pós-esplenectomia em outra série de 342 crianças, a taxa de mortalidade por sepse seria de 0,78%, o que acumula um total de 78 vezes a taxa esperada na população em geral. O risco de septicemia, pneumonia e meningite pós-esplenectomia foi estimado em 8,3% nos pacientes traumatizados ou 166 vezes a taxa de 0,05% esperada na população em geral. O mais longo período de acompanhamento de pacientes esplenectomizados é o de 740 veteranos da Segunda Guerra Mundial, submetidos à esplenectomia entre 1939 e 1945. Seis pacientes desse grupo (0,8%) morreram de pneumonia, enquanto nenhum dos 740 pacientes do grupo-controle morreu.

Essa síndrome não se assemelha às bacteremias fulminantes e às sepses nos pacientes com função esplênica normal. A síndrome da sepse fulminante pós-esplenectomia se distingue da sepse nos pacientes com função imune normal pelo início súbito dos sintomas e uma evolução rápida e fulminante, que dura frequentemente de 12 a 18 horas. Os pacientes se queixam usualmente de febre, náuseas, vômitos, cefaleia e alteração do estado mental. Ela é principalmente causada por pneumococos, porém, outras espécies como *Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Meningococcus, Staphylococcus* e *Streptococcus* também possam ser encontradas com frequência decrescente. A doença é complicada por choque, desequilíbrio eletrolítico, hipoglicemia e coagulação intravascular disseminada. A taxa de mortalidade geral varia de 50% a 80%. Por causa da gravidade do processo e das altas taxas de mortalidade, é rotina o uso universal da vacina pneumocócica polivalente (Pneumovax 23, Merck; Pnu-Immune, Lederle) e o acompanhamento de perto após a esplenectomia pós-traumática. Os pacientes devem receber a vacina antes da alta. A eficácia da vacina nos pacientes esplenectomizados é obscura. O uso de antibióticos profiláticos nos pacientes esplenectonizados também é controverso; entretanto, infecções mínimas nesse grupo devem ser tratadas com antibióticos.

Tratamento

Atualmente, os pacientes hemodinamicamente estáveis são submetidos ao exame com ultrassom de abdome. No caso de ultrassonografia positiva para líquido livre, e se o paciente permanecer estável, faz-se uma TC de abdome para identificar a fonte do sangramento, avaliar o extravasamento do contraste e outras lesões intra-abdominais que podem precisar de uma operação, bem como a gravidade da lesão esplênica (Fig. 20-21). O achado de extravasamento de contraste, ou *blush*, observado durante a fase de contraste arterial na TC abdominal é um indicativo de sangramento persistente. Alguns autores argumentam que, quando presente no baço, a marca de contraste deve levar à intervenção cirúrgica imediata, enquanto outros argumentam que há uma oportunidade para a embolização angiográfica e a continuação do tratamento não operatório, desde que o paciente mantenha-se hemodinamicamente estável. Em um estudo recente, os autores encontraram *blush* em 11% dos pacientes com lesões esplênicas. Não foi encontrada correlação entre o *blush* e a intervenção cirúrgica. Os autores concluíram, então, que a presença de *blush* não é uma indicação absoluta para uma intervenção cirúrgica ou angiográfica.

Algumas instituições advogam o uso mais rotineiro da angiografia, porém, as taxas de preservação do baço são similares às observadas em serviços com uso mais seletivo da angiografia. Os estudos prospectivos devem esclarecer essa questão no futuro.[49]

Mais de 70% dos pacientes estáveis estão sendo submetidos a tratamento não cirúrgico. Os critérios clássicos para o tratamento não cirúrgico incluem estabilidade hemodinâmica, exame abdominal negativo, ausência de extravasamento de contraste na TC, ausência de outras indicações claras de laparotomia exploradora ou de lesões associadas requerendo intervenção cirúrgica, ausência de condições clínicas associadas que levem a um maior risco de sangramento (coagulopatia, insuficiência hepática, uso de anticoagulantes, deficiência específica de fator de coagulação) e lesões de graus I a III.

Séries recentes também indicaram que o tratamento não operatório pode ser feito em pacientes com mais de 55 anos de idade, com um grande hemoperitônio e com lesões graus IV e V, o que, no passado, seriam contraindicações relativas.

A inclusão de pacientes de alto risco aumentou a taxa de tratamento não operatório, sem alterar, significativamente, a taxa de insucesso. Idade superior a 55 anos e lesões esplênicas de graus IV e V são preditores de falha, porém não constituem contraindicação para o tratamento não operatório das lesões esplênicas.

Figura 20-21 TC mostrando laceração esplênica.

Os pacientes em geral são admitidos na UTI e mantidos em repouso com uma sonda nasogástrica. Exames abdominais e hematócritos seriados são realizados durante as 48 a 72 horas iniciais. A necessidade de transfusão sanguínea é registrada. Depois de 48 a 72 horas, os pacientes estáveis são transferidos para uma unidade de cuidados intermediários, começam a deambular e a comer, e são acompanhados clinicamente. Repete-se a TC nos casos de queda de hematócrito, hipotensão ou íleo paralítico persistente. Quando se observa extravasamento de contraste ou se encontra um pseudoaneurisma, um grupo selecionado de pacientes se beneficia de angiografia e embolização seletiva.

Repetir a TC antes da alta não parece necessário. Os pacientes são orientados a evitar atividade física intensa e esportes de contato por três meses. A taxa de sucesso do tratamento não operatório é superior a 90%. Vários relatos concluíram que o tratamento não operatório das lesões esplênicas é seguro e efetivo.

Áreas de Controvérsia

Atualmente, com a maior disponibilidade de aparelhos de TC rápidos, a pergunta principal é se um grupo selecionado de pacientes com achados abdominais negativos no ultrassom deveria submeter-se à TC para diagnóstico de lesão intraparenquimatosa de órgão sólido. Não há dúvida de que um pequeno número de pacientes terá lesões esplênicas (ou hepáticas) sem hemiperitôneo, ou com pequenas quantidades de sangue na cavidade peritoneal indetectáveis por ultrassonografia. Essas lesões em geral são pequenas e sua relevância clínica é discutível, de modo que o custo da TC não se justificaria.

Outra área de controvérsia no tratamento não operatório das lesões esplênicas relaciona-se com o uso de embolização angiográfica. Há controvérsias nas definições de *extravasamento de contraste* e *blush* em diversos estudos, o que aumenta as dúvidas sobre o tema. Entretanto, é importante estabelecer que a realização de TC abdominal, tecnicamente adequada e com contraste oral ou IV (o contraste lipossolúvel pode ser substituído por água) é obrigatória. As imagens devem ser obtidas durante a fase arterial e também durante a fase excretora. Dessa forma, possíveis áreas de extravasamenrto de contraste e *blush* poderiam ser confirmadas pela existência de radiolucência no parênquima quando o contraste no sistema vascular já tiver sido eliminado.

A necessidade do tratamento cirúrgico de uma lesão esplênica varia, dependendo de sua gravidade (Tabela 20-11), da presença de choque e de lesões associadas.

O espectro das lesões varia de uma simples laceração, ou contusão sem comprometimento capsular, até a fragmentação total do baço. Durante a laparotomia, o baço é avaliado em busca de sangramento ativo. Se houver hemorragia ativa, o cirurgião deve optar pela esplenectomia total ou por um procedimento de preservação do baço. A mobilização adequada e cuidadosa é essencial para se evitar novas lesões. O sangramento contínuo pode ser controlado no baço pela compressão digital durante a mobilização. Os esgarçamentos capsulares do baço podem ser controlados apenas por compressão ou pelo uso de agentes hemostáticos tópicos. Lacerações mais profundas podem ser controladas com suturas absorvíveis. Lacerações importantes envolvendo menos de 50% do parênquima esplênico e não se estendendo ao hilo podem ser tratadas com ressecção esplênica segmentar ou parcial. Isso está indicado apenas se o paciente estiver estável, e na ausência de outras lesões importantes. Lesões mais extensas, comprometendo o hilo ou a porção central do baço, podem ser tratadas com esplenectomia; entretanto, têm sido descritos procedimentos alternativos. A técnica de implantar fragmentos pequenos do baço em uma bolsa de omento (autotransplante) permanece experimental e controversa, porém, pode oferecer função esplênica significativa a longo prazo. O uso de uma tela de Dexon ou de Vicryl para envolver o baço, ou do coagulador de argônio e da cola de fibrina têm sido descritos em pacientes selecionados. A taxa de sucesso dos procedimentos de preservação esplênica varia de 40% a 60%. Esta aumenta para 90% se o tratamento não operatório estiver incluído.

Tabela 20-11 Escala de Lesão Esplênica (Revisão de 1994)

GRAU*	TIPO DE LESÃO	DESCRIÇÃO DA LESÃO
I	Hematoma	Subcapsular, < 10% da área superficial
	Laceração	Laceração capsular, < 1 cm de profundidade parenquimatosa
II	Hematoma	Subcapsular, 10%-50% da área superficial: intraparenquimatoso, diâmetro < 5 cm
	Laceração	Laceração capsular, profundidade no parênquima de 1 a 3 cm que não compromete um vaso trabecular
III	Hematoma	Subcapsular, > 50% da área superficial ou em expansão; com ruptura subcapsular ou hematoma parenquimatoso; hematoma intraparenquimatoso ≥ 5 cm ou em expansão
	Laceração	Profundidade parenquimatosa > 3 cm ou comprometendo vasos trabeculares
IV	Laceração	Laceração comprometendo vasos segmentares ou hilares, causando desvascularização importante (> 25% do baço)
V	Laceração	Baço completamente despedaçado
	Vascular	Lesão vascular hilar que desvasculariza o baço

*Avance um grau para lesões múltiplas até grau III.

De Moore EE, Cogbill TH, Jurkovich GJ, et al: Organ injury scaling: Spleen and Liver (1994 revision). J Trauma 38:323-324, 1995, com permissão.

Complicações

Hemostasia inadequada, transfusão maciça ou coagulopatia podem causar hemorragia depois da esplenectomia ou dos processos de preservação do baço. Outras complicações incluem trombocitose, pancreatite e abscesso intra-abdominal.

Lesões do Trato Urinário

As lesões do trato genitourinário frequentemente ocorrem sem suspeita clínica e são negligenciadas. A hematúria macroscópica é o sinal mais frequentemente associado às lesões do trato urinário. É essencial uma compreensão do mecanismo da lesão e das forças envolvidas para identificar o trauma urológico e evitar falhas no diagnóstico. No traumatismo fechado, as fraturas das costelas inferiores ou de apófises espinhosas, lesões por esmagamento abdominal ou pélvico, golpes diretos nas costas ou

nos flancos, ou lesões por desaceleração, como as causadas por quedas ou acidentes com veículos automotores, têm sido associadas a lesões urológicas. As lesões do trato urinário superior se apresentam, frequentemente, com hematúria macro ou microscópica. As lesões do trato urinário inferior em geral se apresentam com sangue no meato uretral, próstata flutuante ou deslocada no toque retal, distensão da bexiga, incapacidade para urinar e grandes hematomas ou lesões perineais.

As lesões penetrantes no dorso ou no flanco apresentam potencial para causar lesão renal significativa, sem manifestações clínicas óbvias.

Os exames necessários nos pacientes com suspeita de lesões do trato urinário dependem do estado hemodinâmico. Os pacientes que sofreram lesões abdominais penetrantes que precisem de laparotomia exploradora imediata podem fazer uma pielografia venosa. Vítimas de contusões com sangue no meato uretral devem ser submetidas à uretrocistografia para afastar a presença de uma lesão uretral, antes do cateterismo vesical (Fig. 20-22). Uma vez excluída uma lesão uretral, faz-se uma cistografia injetando-se 250 a 300 mL de contraste através de um cateter de Foley, para uma distensão máxima da bexiga. As radiografias devem ser feitas após a completa distensão e depois do esvaziamento da bexiga. Esse filme pós-miccional é importante para identificar um extravasamento de contraste na porção posterior da bexiga, o que não é visualizado nos filmes em AP, quando a bexiga estava em repleção (Fig. 20-23). Os pacientes com fraturas pélvicas comprometendo o arco anterior estão particularmente sujeitos a apresentar lesões associadas da bexiga.

A TC é tão eficaz quanto a pielografia endovenosa para avaliar o trato urinário; entretanto, sua maior vantagem sobre a pielografia está em sua capacidade de avaliar potenciais lesões intra-abdominais e retroperitoneais associadas. Também é útil para graduar a lesão renal, assim como avaliar a perfusão e função renais. A ausência de perfusão renal é indicação de angiografia renal.

Figura 20-22 Uretrografia mostrando uma lesão uretral completa.

Lesões Específicas

Lesões Renais O rim é a parte mais comumente lesada do trato urinário. Os ferimentos penetrantes causando pequenas lesões parenquimatosas são geralmente tratados com desbridamento, reparo primário e drenagem. Ferimentos mais extensos podem requerer uma nefrectomia total ou parcial. Um importante aspecto técnico a ser ressaltado diz respeito aos hematomas perinefréticos importantes, situação que demanda o controle proximal do pedículo renal antes de abrir a fáscia de Gerota. As lesões envolvendo o hilo são raramente reparáveis primariamente e, na maior parte das circunstâncias, faz-se necessária uma nefrectomia total. Mais de 80% dos pacientes que sofrem lesões renais penetrantes apresentam outras lesões intra-abdominais.

As lesões renais fechadas são geralmente divididas em lesões menores e maiores (ou complexas) (Fig. 20-24). As lesões menores englobam aproximadamente 85% dos casos. Foi validado recentemente um sistema de classificação para as lesões renais proposto pela American Association for the Surgery of Trauma, onde a gravidade da lesão orgânica se correlaciona com a necessidade de intervenção cirúrgica.

As contusões renais compreendem a vasta maioria dos traumatismos renais menores e podem, quase invariavelmente, ser tratadas de forma conservadora. Traumatismos renais maiores ou complexos incluem lacerações medulares corticais profundas com extravasamento de contraste, grandes hematomas perinefréticos e lesões vasculares do pedículo renal. Essas lesões devem ser exploradas por causa da alta incidência de complicações, como sangramento, formação de abscessos e hipertensão, entre outras. Na laparotomia, o problema principal é a decisão de explorar um hematoma perinefrético.

É nossa opinião que todos os hematomas perinefréticos causados por mecanismos penetrantes, não previamente avaliados com a pielografia intravenosa, devam ser explorados. Se uma pielografia endovenosa mostra lesão do pedículo renal, extensa laceração parenquimentosa ou extravasamento urinário, a exploração cirúrgica continua sendo a melhor opção.

Lesões Ureterais A lesão do ureter é incomum e ocorre mais frequentemente após trauma penetrante. A presença de hematúria na lesão ureteral é exceção em vez de regra. A lesão ureteral deve ser suspeitada pré-operatoriamente pela localização da

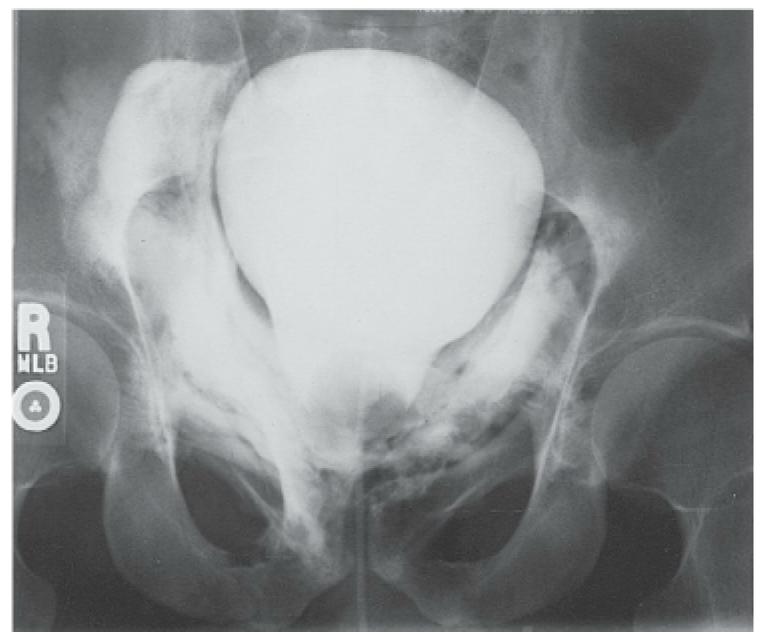


Figura 20-23 Cistografia mostrando uma lesão da bexiga.

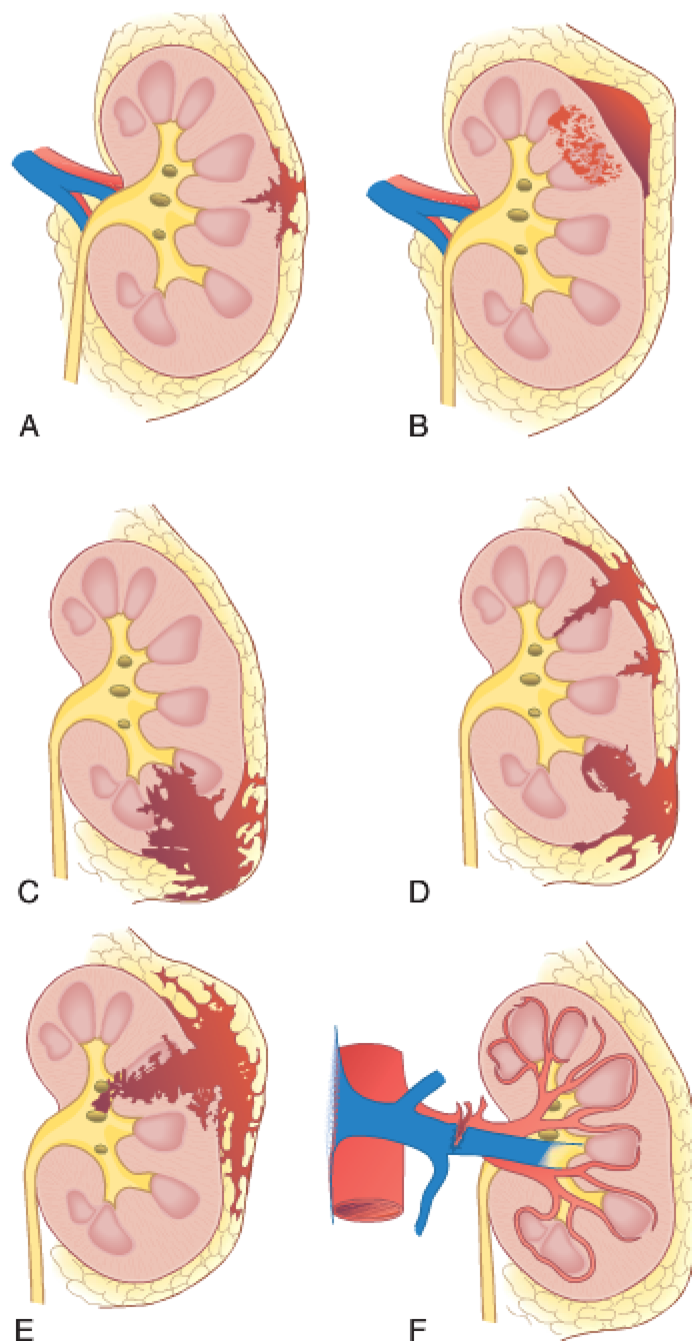


Figura 20-24 **Diferentes tipos de lesões renais. A, Pequena laceração renal com hematoma subcapsular contido. B, Mínimos hematomas subcapsular e parenquimatoso. C, Laceração parenquimatosa estendendo-se pelo córtex renal, sem comprometimento do sistema coletor. D, Múltiplas lacerações parenquimatosas; a lesão inferior se estende pelo córtex e pelo sistema coletor. E, Laceração parenquimatosa se estendendo pelo córtex, medula e sistema coletor, com importante hematoma subcapsular e extravasamento de urina. F, Lesão nos vasos renais no hilo.** (De Peterson NE: Genitourinary trauma. In Feliciano DV, Moore EE, Mattox KL [eds]: Trauma, 3rd ed. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1996, p 667, com permissão de McGraw-Hill Companies.)

entrada das lesões penetrantes ou, no caso de contusão, pela presença de outras lesões concomitantes intra-abdominais ou do trato genitourinário. As lesões ureterais não diagnosticadas podem levar a complicações como fístulas, urinomas e formação de abscesso. Na maioria dos casos, a pielografia endovenosa confirmará o diagnóstico. Em 15% a 20% das lesões ureterais é necessária uma ureterografia retrógrada para confirmar o diagnóstico. Nos pacientes hemodinamicamente instáveis, o diagnóstico da lesão ureteral pode ser estabelecido no momento da laparotomia pela injeção endovenosa de 5 mL de azul-de-metileno ou de contraste índigo carmim. O extravasamento de urina corada de azul confirma a presença de uma lesão ureteral. Os princípios do reparo ureteral são desbridamento adequado, reparo livre de tensão, anastomose em bisel, fechamento hermético, colocação de *stent* ureteral e drenagem. As opções cirúrgicas incluem a ureteroureterostomia nas lesões localizadas nos terços superior e médio do ureter. O uso de uma prótese tipo duplo J está indicado, pois parece diminuir a incidência de fístulas pós-operatórias. As lesões mais distais podem requerer o reimplante do ureter na bexiga. Uma nefrostomia percutânea está indicada para derivar o fluxo urinário nos casos em que um reparo primário não é factível, seja em razão das condições clínicas gerais do paciente, seja por uma longa perda de segmento do ureter. Outras opções na presença de extensas lesões ureterais incluem transureteroureterostomia ou autotransplante do rim para a fossa ilíaca.

Lesões da Bexiga A maioria das lesões da bexiga ocorre como resultado de traumatismo fechado, e a associação de ruptura da bexiga com as fraturas pélvicas é extremamente frequente. De fato, aproximadamente 70% dos pacientes com ruptura de bexiga apresentam fraturas pélvicas associadas. A hematúria constitui o sinal mais frequente e, na presença de uma fratura pélvica, deve aumentar a suspeita de uma lesão da bexiga. A ruptura da bexiga pode ser extraperitoneal ou intraperitoneal. As rupturas extraperitoneais resultam, usualmente, de perfurações por fragmentos ósseos adjacentes. A ruptura intraperitoneal da bexiga resulta de lesões localizadas na cúpula, que ocorrem quando a bexiga cheia recebe um golpe direto. O diagnóstico é feito pela cistografia. Como afirmado previamente, é necessário um filme pós-miccional para identificar lesões laterais ou posteriores.

As lesões intraperitoneais são reparadas primariamente por laparotomia, realizando-se um fechamento em três camadas. Pode ser necessária uma cistostomia suprapúbica nos grandes ferimentos.

O tratamento da ruptura extraperitoneal da bexiga é primariamente conservador, deixando-se um cateter de Foley no local por 10 a 14 dias, desde que o paciente não apresente lesões intra-abdominais que necessitem de exploração cirúrgica. Os pacientes com fraturas pélvicas graves e com sangramento retroperitoneal maciço são sempre tratados inicialmente de forma conservadora. Uma vez controlado o sangramento retroperitoneal e estabilizada a situação do paciente, pode ser realizado, se necessário, um reparo tardio da ruptura extraperitoneal. As complicações da ruptura da bexiga incluem hemorragia, urinoma, formação de abscesso e sepse.

Lesões da Uretra As lesões da uretra são raras nas mulheres. São mais encontradas nos homens, frequentemente após fraturas pélvicas ou lesões por queda a cavaleiro. As lesões uretrais posteriores estão presentes em aproximadamente 10% das fraturas pélvicas. As lesões uretrais anteriores geralmente estão associadas à queda a cavaleiro e são, frequentemente, lesões isoladas. As lesões uretrais são suspeitadas com base no mecanismo de lesão, fratura pélvica associada, hematoma perineal ou lesão perineal, sangue no meato uretral e deslocamento da próstata. Uma uretrografia retrógrada é essencial para o diagnóstico. Atualmente, os pacientes com lesões uretrais devem ser tratados, inicialmente, por descompressão da bexiga por intermédio de cistostomia suprapúbica e por uretroplastia tardia. As complicações das lesões uretrais incluem estenose, incontinência e impotência, com perda de continuidade da uretra.

Fraturas Pélvicas

As fraturas pélvicas são o protótipo de um traumatismo grave e respondem por menos de 5% das fraturas pós-traumáticas.

Os mecanismos mais frequentes que causam as fraturas pélvicas são os acidentes com veículos automotores, acidentes com motocicletas, quedas e atropelamentos. As fraturas pélvicas instáveis são acompanhadas, na maior parte das vezes, por importante hemorragia retroperitoneal. A incidência de lesões associadas é alta, particularmente intra-abdominais, torácicas e lesões cranianas.

As taxas de mortalidade variam de acordo com a quantidade de sangramento e o número de lesões associadas. Na maioria das séries, a taxa de mortalidade atribuída diretamente à fratura pélvica é inferior a 15%.

A dor está frequentemente presente no paciente consciente e alerta. A lesão uretral nos homens também é frequente e pode se manifestar como sangramento uretral ou incapacidade de urinar com uma bexiga distendida. Um exame cuidadoso do períneo é imperativo, pois a mortalidade relacionada com as fraturas pélvicas abertas é várias vezes maior que a das fraturas fechadas. Um exame retal deve ser realizado cuidadosamente para identificar sangramento retal, avaliar a posição da próstata e verificar lacerações da mucosa. Se a próstata estiver deslocada ou houver sangramento uretral, é mandatória a realização de uma uretrografia retrógrada antes da colocação de um cateter de Foley.

Uma radiografia anteroposterior da pelve geralmente mostra a fratura e a assimetria da pelve, se presente. A avaliação radiográfica nessas circunstâncias deve ser complementada com incidências tipo *inlet* e *outlet*. A TC pélvica fornece informações sobre o deslocamento da articulação sacroilíaca, fraturas acetabulares e fraturas sacrais; entretanto, ela não deve ser realizada no paciente hemodinamicamente instável.

As fraturas pélvicas podem ser classificadas de acordo com o vetor de força resultante (compressão anteroposterior, compressão lateral e cisalhamento vertical), anatomia das linhas de fratura e estabilidade pélvica.

O problema que os cirurgiões do trauma enfrentam com as fraturas pélvicas está relacionado com sangramento retroperitoneal. A hemorragia pode ser de origem arterial, venosa ou óssea.

Acredita-se que as fraturas comprometendo o anel posterior estão geralmente mais associadas às lesões adicionais e às complicações, requerem maior quantidade de líquido para reanimação e apresentam uma taxa de mortalidade maior que as fraturas anteriores puras. As fraturas pélvicas instáveis geralmente estão associadas à maior perda sanguínea.

Os objetivos do tratamento inicial das fraturas pélvicas estão voltados para o controle da hemorragia. Nas fraturas instáveis e, particularmente, naquelas conhecidas como do tipo em livro aberto, o controle da hemorragia pode ser conseguido com fixação externa precoce. As fraturas posteriores, com comprometimento da articulação sacroilíaca, estão frequentemente associadas ao sangramento arterial, que pode ser controlado com embolização do vaso sangrante, usualmente ramos da artéria ilíaca interna. As indicações para angiografia são hipotensão recidivante atribuída à fratura pélvica após uma reanimação inicial, ou se as necessidades transfusionais excederem quatro a seis unidades nas primeiras duas horas depois do trauma. A transfusão sanguínea deve ser iniciada precocemente durante a reanimação no paciente hemodinamicamente instável. Como medida contemporizadora, o componente abdominal da vestimenta MAST pode ser inflado durante o transporte ou na sala de reanimação, para estabilizar a pelve e controlar o sangramento.

Devido à alta incidência de lesões intra-abdominais associadas, deve ser realizado um lavado peritoneal diagnóstico supraumbelical; contudo, há uma taxa de aproximadamente 35% de resultados falso-positivos com o lavado peritoneal na presença de um hematoma retroperitoneal. Os pacientes estáveis são mais bem avaliados pela TC do abdome.

Se houver indicação clara para a exploração abdominal e o retroperitônio estiver intacto, o hematoma não deve ser explorado em razão do risco de um sangramento incontrolável. Nessas circunstâncias, devem ser feitas a estabilização da pelve e a embolização angiográfica. Se o retroperitônio estiver roto e houver um sangramento ativo durante uma laparotomia exploradora, é apropriado o tamponamento da pelve e o fechamento temporário do abdome, seguidos por fixação externa e avaliação angiográfica.

Controle de Danos

A abordagem tradicional ao traumatismo abdominal não é aplicável nas lesões complexas. Episódios repetidos de hipotensão e hipoperfusão orgânica vão levar à acidose metabólica grave, coagulopatia e hipotermia que persistem durante o período pós-operatório, a despeito do tratamento cirúrgico adequado das múltiplas lesões. Recentemente, uma nova abordagem foi proposta nessas circunstâncias. O controle de danos inclui uma laparotomia abreviada, tamponamento temporário e fechamento do abdome como um esforço para atenuar a resposta fisiológica ao choque prolongado e à hemorragia maciça. Durante a operação inicial, o sangramento e a contaminação são controlados, adotando-se medidas temporárias. O abdome é tamponado e temporariamente fechado, e a reconstrução e o reparo são postergados. O paciente é, então, transferido para uma UTI, para reanimação complementar e reaquecimento, a acidose e a coagulopatia são corrigidas e institui-se um suporte fisiológico completo. Quando o paciente estabiliza suas funções orgânicas, usualmente 48 a 72 horas após a operação inicial, o paciente é levado de volta à sala de operação para remoção das compressas, desbridamento do tecido inviável e reparo definitivo.[8]

Síndrome Compartimental Abdominal

A síndrome compartimental abdominal ocorre predominantemente nos pacientes que apresentam choque profundo, os quais requerem grande quantidade de líquidos e sangue para reanimação, e nos pacientes com lesões abdominais viscerais ou vasculares importantes.

Essa síndrome é caracterizada por um súbito aumento na pressão intra-abdominal, aumento da pressão inspiratória de pico, diminuição do débito urinário, hipoxia, hipercapnia e hipotensão causada por diminuição do retorno venoso ao coração. O diagnóstico é confirmado pela medida da pressão intravesical que, em última análise, representa a pressão intra-abdominal. O tratamento inclui uma rápida descompressão abdominal pela abertura da ferida operatória e o fechamento temporário da parede abdominal com uma tela ou uma bolsa plástica (bolsa de Bogota). As consequências fisiológicas da pressão intra-abdominal persistentemente elevada estão listadas no Quadro 20-6.

Complicações Relacionadas com a Ferida Operatória no Controle de Danos

O fechamento temporário do abdome nos procedimentos de controle de danos está associado a altas taxas de complicações devido à ferida. As complicações da ferida, tais como infecção, abscesso ou formação de fístula ocorreram em 25%. Morte após o fechamento da ferida ocorreu em 12%, e as mortes estavam diretamente relacionadas com a complicação da ferida em 23%. A morbidade está associada ao momento e ao método de fechamento da ferida (fechamento primério, enxerto de pele ou tela absorvível [ou ambos], material protético [tela absorvível]) e ao volume de transfusão, mas não está relacionada com a gravidade da lesão. O retardo do fechamento primário durante a primeira semana após a lesão parece estar associado a índices mais baixos de complicações.[50]

Quadro 20-6 Consequências Fisiológicas do Aumento da Pressão Intra-abdominal

Diminuição

Débito cardíaco
Retorno venoso central
Fluxo sanguíneo visceral
Fluxo sanguíneo renal
Filtração glomerular

Aumento

Frequência cardíaca
Pressão capilar pulmonar
Pressão de pico inspiratória
Pressão venosa central
Pressão intrapleural
Resistência vascular sistêmica

Referências Selecionadas

Acosta JA, Yang JC, Winchell RJ, et al: Lethal injuries and time to death in a level I trauma center. J Am Coll Surg 186:528,1998.

Esse trabalho descreve uma experiência de 10 anos com mortalidade pós-traumática e delineia o tempo até a morte em um centro de trauma grau I. Ele serve como uma boa referência para avaliar o desfecho dos pacientes traumatizados e ajuda a definir as prioridades na busca ativa do controle da hemorragia, reanimação, tratamento do traumatismo craniano e da insuficiência de múltiplos órgãos.

Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Joint Section on Neurotrauma and Critical Care: Guidelines for the management of severe head injury. J Neurotrauma 17:471-91, 2000.

Esse artigo representa as recomendações da Traumatic Brain Fundation, com base na avaliação de evidências e no desenvolvimento das orientações para o tratamento do traumatismo craniano. Esta é a segunda revisão desse importante trabalho e representa o exemplo mais completo, até o momento, do uso da medicina fundamentada em evidências no trauma. Ele mudou a maneira como a maioria das pessoas aborda o traumatismo craniano, e há algumas evidências que sugerem que seguir essas orientações melhora o desfecho geral.

Committee on Trauma: Resources for Optimal Care of the Injured Patient: 2006. Chicago, American College of Surgeons, 2006.

Essa monografia, escrita pelo Committee on Trauma, define os recursos para o cuidado ideal do paciente traumatizado. Ela é reescrita a cada 4 ou 5 anos e evoluiu como padrão de atendimento no trauma nos Estados Unidos e para a maior parte do mundo. Os membros do Committee on Trauma são autoridades nacionais em atendimento no trauma. A versão atual é a base para a avaliação dos centros de trauma, comparando-os com esses padrões.

Feliciano DV, Moore EE: Mattox KL: Trauma, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2005.

Esse texto é a referência clássica sobre trauma no mundo todo. Está na quinta edição e é redigido por autores que são verdadeiros líderes da assistência ao trauma. O livro é abrangente e cobre todos os aspectos da história dos centros de trauma para a assistência crítica aos pacientes com trauma. Os capítulos são atuais e as listas de referência são excelentes; deveria ser visto como o livro-texto padrão da assistência ao trauma.

Ivatury RR, Cayton CG: Textbook of Penetrating Trauma. Philadelphia, Lea & Febiger, 1996.

Esse é o primeiro livro devotado, exclusivamente, ao tratamento do traumatismo penetrante. Os autores são autoridades líderes no país, e o texto cobre todos os aspectos do atendimento no trauma nas lesões penetrantes.

MacKenzie EJ, Hoyt DB, Sacra JC, et al: National inventory of hospital trauma centers. JAMA 289:1515-1522, 2003.

Esse artigo descreve um levantamento nacional dos centros de trauma e reflete o estado atual da distribuição e da prontidão dos centros de trauma. É um trabalho importante que descreve o quão longe fomos desde a última avaliação (início da década de 1990) e o quanto ainda temos de caminhar. Isso é particularmente importante, visto que um sistema de trauma é a base para uma resposta organizada aos desastres.

Mullins RJ (ed): The Skamania Conference. J Trauma 47(3):S2, 1999.

Essa conferência em Skamania avaliou a situação geral do desenvolvimento do sistema de trauma e desenvolveu um consenso em relação à eficácia dos sistemas de trauma na redução da mortalidade. Toda a lista de referência está atualizada e discute, essencialmente, todos os assuntos. Ela tem sido eficazmente usada para incentivar o desenvolvimento dos sistemas de trauma nacionalmente.

Bonnie RJ, Fulco CE, Liverman CT(eds): Reducing the Burden of Injury: Advancing Prevention and Treatment. Washington, DC, Committee on Injury Prevention and Control, Division of Health Promotion and Disease Prevention. Institute of Medicine, National Academic Press, 1999.

Essa monografia é a avaliação mais recente dos problemas atuais relativos ao desenvolvimento dos sistemas de trauma e dos desafios da assistência ao trauma. O estudo foi promovido pelo Institute of Medicine e representa a síntese mais atual do que é conhecido e do que precisa ser feito na assistência ao trauma nos EUA.

Referências

1. Acosta JA, Yang JC, Winchell RJ, et al: Lethal injuries and time to death in a level I trauma center. J Am Coll Surg 186:528-533, 1998.
2. Nathens AB, Jurkovich GJ, Maier RV, et al: Relationship between trauma center volume and outcomes. JAMA 285:1164-1171, 2001.
3. MacKenzie EJ, Hoyt DB, Sacra JC, et al: National Inventory of Hospital Trauma Centers. JAMA 289:1515-1522, 2003.
4. Demetriades D, Murray J, Chan L, et al: Penetrating colon injuries requiring resection: Diversion or primary anastomosis? AAST prospective multicenter study. J Trauma 50:765-775, 2001.
5. Accidental Death and Disability: The Neglected Disease of Modern Society. Washington, DC, National Academy of Sciences, National Research Council, 1966.
6. Shackford SR, MacKersie RC, Hoyt DB, et al: Impact of a trauma system on outcome of severely injured patients. Arch Surg 122:523-527, 1987.
7. Bickel WH, Wall MJ, Pepe PE, et al: Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. N Engl J Med, 331:1105-1109, 1994.
8. Rotondo MF, Schwab CW, McGonigal MD, et al: "Damage control": An approach for improved survival in exsanguinating penetrating abdominal injury. J Trauma 35:375-383, 1993.
9. Holbrook TL, Anderson JP, Sieber WJ, et al: Outcome after major trauma: 12-month and 18 month follow-up results from the Trauma Recovery Project. J Trauma 46:765-773, 1999.
10. Hoyt DB, Moore EE, Shackford SR, et al: Trauma surgeon's leadership role in the development of trauma systems [editorial]. J Trauma 46:1142, 1999.
11. Bochicchio GV, Ilahi O, Joshi, M, et al: Endotracheal intubation in the field does not improve outcome in trauma patients who present without an acutely lethal traumatic brain injury. J Trauma 54:307-311, 2003.

12. Patel NY, Hoyt DB, Nakhai P, et al: Traumatic brain injury: Patterns of failure of nonoperative management. J Trauma 48:367-375, 2000.
13. Lee LA, Sharar SR, Lam AM: Perioperative head injury management in the multiply injured trauma patient. Int Anesthesiol Clin 40:31-52, 2002.
14. The Brain Trauma Foundation, The American Association of Neurological Surgeons, The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care: Guidelines for the management of severe head injury. J Neurotrauma 17:471-491, 2000.
15. Sarrafzadeh AS, Peltonen EE, Kaisers U, et al: Secondary insults in severe head injury—do multiply injured patients do worse? Crit Care Med 29:1116-1123, 2001.
16. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, et al: Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury—results of the Third National Acute Spinal Cord Injury Randomized Controlled Trial. JAMA 277:1597-1604, 1997.
17. Asensio JA, Valenziano CP, Falcone RE, Grosh JD: Management of penetrating neck injuries. The controversy surrounding zone II injuries. Surg Clin North Am 71:267-296, 1991
18. Mazolewski PJ, Dylan C, Browder T, Fildes J: Computerized tomographic scan can be used for surgical decision making in zone II penetrating neck injuries. J Trauma 51:315-319, 2001.
19. Schneidereit NP, Simons R, Nicolaou S, et al: Utility of screening for blunt vascular neck injuries with computed tomographic angiography. J Trauma 60:209-216, 2006.
20. Hoyt DB, Coimbra R, Potenza BM, Rappold JF: Anatomic exposures for vascular injuries. Surg Clin North Am 81:1299-1330, 2001.
21. Cothren CC, Moore EE, Ray CE Jr, et al: Carotid artery stents for blunt cerebrovascular injury: Risks exceed benefits. Arch Surg 140:480-486, 2005.
22. Roth FS, Kokoska MS, Awwad EE, et al: The identification of mandible fractures by helical computed tomography and Panorex tomography. J Craniofac Surg 16:394-399, 2005.
23. Handschel JG, Depprich RA, Dirksen D, et al: A prospective comparison of octyl-2-cyanoacrylate and suture in standardized facial wounds. Int J Oral Maxillofac Surg 35:318-323, 2005.
24. Sisley A, Rozycki G, Ballard R, et al: Rapid detection of traumatic effusion using surgeon-performed ultrasound. J Trauma 44:291-297, 1998.
25. Avidan V, Hersch M, Armon Y, et al: Blast lung injury: Clinical manifestations, treatment, and outcome. Am J Surg 190:945-950, 2005.
26. Cothren C, Moore E, Biffl WL, et al: Lung-sparing techniques are associated with improved outcome compared with anatomic resection for severe lung injuries. J Trauma 53:483-487, 2002.
27. Karmy-Jones R, Jurkovich GJ, Shatz DV, et al: Management of traumatic lung injury: A Western Trauma Association multicenter review. J Trauma 51:1049-1053, 2001.
28. Wall M, Hirshberg A, Mattox K: Pulmonary tractotomy with selective vascular ligation for penetrating injuries to the lung. Am J Surg 168:665-669, 1994.
29. Velmahos GC, Karaiskakis M, Salim A, et al: Normal electrocardiography and serum troponin I levels preclude the presence of clinically significant blunt cardiac injury. J Trauma 54:45-51, 2003.
30. Coimbra R, Pinto MCC, Razuk A, et al: Penetrating cardiac wounds: Predictive value of trauma indices and the necessity of terminology standardization. Am Surg 61:448-452, 1995.
31. Stassen NA, Lukan JK, Spain DA, et al: Reevaluation of diagnostic procedures for transmediastinal gunshot wounds. J Trauma 53:635-638, 2002.
32. Duane TM, Tan BB, Golay D, et al: Blunt trauma and the role of routine pelvic radiographs: A prospective analysis. J Trauma 53:463-468, 2002.
33. Healey MA, Simons RK, Winchell RJ, et al: A prospective evaluation of abdominal ultrasound in blunt trauma: Is it useful? J Trauma 40:875-885, 1996.
34. Velmahos GC, Constantinou C, Tillou A, et al: Abdominal computed tomographic scan for patients with gunshot wounds to the abdomen selected for non-operative management. J Trauma 59:1155-1161, 2005.
35. Ivatury RR, Nallathambi M, Gaudino J, et al: Penetrating duodenal injuries: Analysis of 100 consecutive cases. Ann Surg 202:153-158, 1985.
36. Jurkovich GJ, Carrico CJ: Pancreatic trauma. Surg Clin North Am 70:575-593, 1990.
37. Fakhry SM, Watts DD, Luchette FA, for the EAST Multi-Institutional HVI Research Group: Current diagnostic approaches lack sensitivity in the diagnosis of perforated blunt small bowel injury. An analysis from 275,557 trauma admissions from the EAST multi-institutional trial. J Trauma 54:295-306, 2003.
38. Weinberg JA, Fabian TC, Magnotti LJ, et al: Penetrating rectal trauma: Management by anatomic distinction improves outcome. J Trauma 60:508-514, 2006.
39. Cogbill TH, Moore EE, Jurkovich GJ, et al: Severe hepatic trauma: A multi-center experience with 1335 liver injuries. J Trauma 28:1433-1438, 1988.
40. Jurkovich G, Hoyt D, Moore F, et al: Portal triad injuries: A multi-institutional study. J Trauma 39:426-434, 1995.
41. Croce MA, Fabian TC, Menke PG, et al: Nonoperative management of blunt trauma is the treatment of choice for hemodynamically stable patients. Results of a prospective trial. Ann Surg 221:744-755, 1995.
42. Demetriades D, Gomez H, Chahwan S, et al: Gunshot injuries to the liver: The role of selective nonoperative management. J Am Coll Surg 188:343-348, 1999.
43. Malhotra AK, Fabian TC, Croce MA, et al: Blunt hepatic injury: A paradigm shift from operative to nonoperative management in the 1990s. Ann Surg 231:804-813, 2000.
44. Ciraulo DL, Luk S, Palter M, et al: Selective hepatic arterial embolization of grade IV and V blunt hepatic injuries: An extension of resuscitation in the non-operative management of traumatic hepatic injuries. J Trauma 45:353-359, 1998.
45. Hagiwara A, Murata A, Matsuda T, et al: The efficacy and limitations of transarterial embolization for severe hepatic injury. J Trauma 52:1091-1096, 2002.
46. Richardson JD, Franklin GA, Lukan JK, et al: Evolution in the management of hepatic trauma: A 25-year experience. Ann Surg 232:324-330, 2000.
47. Fang JF, Chen RJ, Wong YC, et al: Classification and treatment of pooling of contrast material on computed tomographic scan of blunt hepatic trauma. J Trauma 49:1083-1088, 2000.
48. Nance ML, Peden GW, Shapiro MB, et al: Solid viscus injury predicts major hollow viscus injury in blunt abdominal trauma. J Trauma 43:618-623, 1997.
49. Haan J, Scott J, Boyd-Kranis RL, et al: Admission angiography for blunt splenic injury: Advantages and pitfalls. J Trauma 51:1161-1165, 2001.
50. Miller RS, Morris JA Jr, Diaz JJ Jr, et al: Complications after 344 damage-control open celiotomies. J Trauma 59:1365-1374, 2005.

21 CAPÍTULO

Tratamento de Emergência dos Traumatismos Musculoesqueléticos

Bruce D. Browner, MD e Joseph P. DeAngelis, MD

EPIDEMIOLOGIA DOS TRAUMATISMOS ORTOPÉDICOS

Os acidentes são uma causa proeminente de morte e incapacidade em todo o mundo, nos dias de hoje. Sendo responsáveis pela morte de mais pessoas nas primeiras cinco décadas de vida do que qualquer outra causa, os acidentes constituem a principal causa de morte em todos os grupos etários nos Estados Unidos. Comumente, o paciente politraumatizado apresentará lesões musculoesqueléticas devido à significativa quantidade de energia absorvida nos acidentes. Devido à alta energia envolvida, as fraturas e as lesões dos tecidos moles são comuns. Dos mais de 174.000 registros de pacientes no Major Trauma Outcomes Study, 48,6% apresentavam uma ou mais lesões musculoesqueléticas, entre 1982 e 1990.[1] A incapacidade e seus custos associados após acidentes são impressionantes; centenas de bilhões de dólares são gastos a cada ano, quando são tabulados despesas médicas, perdas da produtividade e danos às propriedades.

Em níveis nacional e global, foram dados passos relevantes no sentido de proporcionar um tratamento médico de emergência melhor e mais eficiente. As leis que tornaram obrigatório o uso de cintos de segurança e de capacetes, a fiscalização mais intensa das leis contra o abuso do álcool, a melhoria das características de segurança nos veículos automotores, o acesso mais rápido ao atendimento de emergência e o estabelecimento de centros de trauma diminuíram o número de fatalidades no local do acidente. As vítimas, atualmente, apresentam uma maior probabilidade de sobrevivência em acidentes que certamente seriam fatais em um passado recente. Conforme cresce o número de vítimas sobreviventes de acidentes, os profissionais que irão tratar destes acidentados sentem-se desafiados a cuidar de fraturas e ferimentos de tecidos moles mais complexos. Esta realidade demanda que as equipes de trauma estejam cientes da frequência e das consequências das lesões musculoesqueléticas. É essencial uma apreciação das características típicas de pacientes esqueleticamente lesionados que também podem apresentar lesões graves da cabeça, tórax ou do abdome. Essa avaliação torna indispensável uma abordagem coesa e integrada ao diagnóstico dos traumatismos musculoesqueléticos em um paciente com múltiplas lesões.

TERMINOLOGIA

A comunicação entre os especialistas colaboradores é essencial para o tratamento do paciente e os achados dos departamentos de trauma e de emergência precisam ser relatados de forma precisa aos especialistas de outras áreas. Este fato é particularmente desafiador quando se descreve a variedade de localizações anatômicas e os diversos padrões de fraturas encontrados nas lesões ortopédicas. Apesar de muitas destas lesões serem identificadas por epônimos entre os ortopedistas, as caracterizações mais práticas e universalmente compreendidas das lesões são aquelas que utilizam os princípios básicos da mecânica e da anatomia.

Tipos de Fraturas

Fratura é a ruptura da arquitetura normal do osso. Nas lesões pediátricas, as fraturas podem incluir uma lesão localizada na placa, cartilaginosa de crescimento ou uma lesão através desta placa que pode não ser evidente radiologicamente. As fraturas *agudas* possuem fragmentos com bordas pontiagudas e bem definidas. As fraturas *crônicas* apresentam uma aparência arredondada e esclerótica, após a absorção óssea que ocorre em suas extremidades. Esta distinção geralmente pode ser feita ao exame clínico. As rupturas incompletas do osso são denomina-

das *fraturas em galho verde*, em crianças, ou *fraturas impactadas*, em adultos. O trauma crônico e repetitivo também pode causar rupturas microscópicas quando o osso sofre uma carga superior ao seu ponto de colapaso. Estas lesões são denominadas *fraturas por estresse* e consideradas lesões por uso excessivo.

Quando um osso apresenta colapso através de uma área enfraquecida por uma doença preexistente, a lesão recebe o nome de *fratura patológica*. As causas podem incluir o enfraquecimento por tumores ósseos primários, lesões metastáticas, infecção, doença metabólica e lesões em sítios de fraturas antigas. Apesar de, comumente, não serem denominadas desta forma, as fraturas nos ossos osteoporóticos são tecnicamente consideradas patológicas. Os termos *fratura por insuficiência* ou *por fragilidade* são utilizados com maior frequência para descrever estas lesões. Ao contrário das fraturas agudas, que ocorrem em ossos sadios, as fraturas patológicas normalmente ocorrem após traumas que geram energias muito mais baixas. As fraturas do quadril, fraturas por compressão dos corpos vertebrais e as fraturas do rádio distal em idosos são exemplos comuns.

Uma fratura é considerada *aberta (ou exposta)* quando uma ferida sobrejacente produz uma comunicação entre o sítio da fratura e o meio ambiente externo. Estas comunicações variam desde feridas puntiformes na pele, provocadas pelo osso, de dentro para fora, até graves lesões por esmagamento. Os padrões de fraturas por mecanismo de alta energia indicam que os tecidos moles, bem como os ossos, absorveram grandes forças. Apesar de a laceração da pele ser o componente mais óbvio, a energia da fratura, o grau de contaminação e as lesões dos tecidos moles também devem ser levados em consideração quando se classifica a gravidade da lesão. A contaminação do osso pode levar ao desenvolvimento de osteomielite e todas as suas consequências catastróficas, necessitando de tratamento de emergência.

As *fraturas intra-articulares* se estendem até uma articulação. Quando existe um dano cartilaginoso significativo, as alterações degenerativas tardias são prováveis. Estas lesões, normalmente, ocorrem por meio de uma carga compressiva ou axial através da articulação. As fraturas intra-articulares com desvio necessitam de redução anatômica em caráter de urgência com fixação rígida para evitar o desenvolvimento de uma artrite pós-traumática.

As fraturas dos ossos longos se caracterizam por sua localização anatômica. A *epífise* inclui a área entre a placa de crescimento (fise) ou cicatriz da placa epifisária e a superfície articular. A *metáfise* se localiza entre a epífise e a diáfise, e inclui a placa de crescimento. O osso nesta área é mais mole e vascularizado devido à sua natureza esponjosa. A *diáfise* inclui a área de osso entre as metáfises proximal e distal. As fraturas podem ser descritas com base na localização dentro destas três seções ou com base na localização com o osso dividido em terços (proximal, intermediária e distal). Distalmente, o úmero e o fêmur se alargam para formar suas superfícies articulares. Estes alargamentos são denominados *epicôndilos* e as fraturas localizadas nestas áreas são denominadas *supracondilares*. As superfícies articulares são conhecidas como *côndilos*. As fraturas condilares são intra-articulares e podem se estender proximalmente. Estas são distinções importantes uma vez que essas lesões representam difíceis desafios em relação ao tratamento.

As fraturas podem ser descritas através do padrão de ruptura da cortical. A orientação da linha primária da fratura pode ser transversa, oblíqua ou espiral. As *fraturas transversas* e *oblíquas* ocorrem quando um momento de arqueamento é aplicado. As *fraturas espirais* geralmente resultam de uma força rotacional sobre o eixo longo do osso. *Cominução* é a presença de vários fragmentos envolvidos em uma fratura e, geralmente, conota uma lesão por mecanismo de alta energia ou um osso enfraquecido em um paciente idoso. O *fragmento em asa de borboleta* é uma área de cominução em um dos padrões de fratura simples previamente descritos (Fig. 21-1D).

O desvio, se presente, é descrito a partir de uma combinação de princípios. Estas deformidades podem ocorrer em qualquer plano. Quando vistas nas radiografias simples, todas as lesões serão avaliadas somente em relação a um desvio no plano coronal ou sagital puro. Entretanto, é importante ter em mente que o verdadeiro desvio geralmente ocorre em um plano intermediário. A *translação* é a relação do fragmento proximal da fratura com o distal, sendo descrita em termos de percentual de superposição. Uma fratura com 100% de translação em qualquer plano é considerada totalmente desviada. A *angulação* é simplesmente o ângulo criado pelos fragmentos desviados da fratura. Sendo descrita pela direção do ápice que os fragmentos da fratura formam (p. ex., desvio apical lateral de 20 graus). O componente final é a *rotação*. Para descrever, verdadeiramente, uma rotação, deve ser examinada uma radiografia panorâmica de todo o segmento do membro envolvido, incluindo as articulações acima e abaixo da fratura. Uma fratura pode parecer sem desvio em uma incidência e apresentar um desvio significativo em outra incidência.

Uma vez identificada a fratura, ela deve ser descrita de uma forma consistente e sistemática. Todas as descrições começam pela determinação da natureza aberta ou não da fratura e, caso seja aberta, identifica-se o grau de lesão dos tecidos. Quando não existe indicação sobre a natureza aberta da fratura, considera-se que esta seja fechada. A presença de uma fratura intra-articular é comunicada a seguir. O lado do corpo e o osso lesado são determinados logo após. Uma descrição do padrão, seguida de sua localização no osso, é indicada em sequência. Finalmente, é relacionado o desvio, descrito da forma anteriormente orientada. A aderência a este esquema irá gerar uma denominação uniforme para os padrões das fraturas.

Outras Lesões

As lesões ligamentares são comumente encontradas em todas as áreas da ortopedia. Quando um ligamento está danificado, mas ainda apresenta sua continuidade, a lesão é denominada *entorse*. As entorses podem variar em gravidade, desde lesões mínimas até instabilidades articulares moderadas. As lesões ligamentares de grau I resultam de uma distensão do ligamento ou complexo ligamentar e, normalmente, não levam a uma instabilidade. Uma entorse simples do tornozelo é o exemplo típico deste tipo de lesão. As rupturas parciais dos ligamentos podem resultar em uma pequena instabilidade e são consideradas lesões de grau II. As rupturas completas, ou lesões de grau III, geram uma instabilidade significativa na articulação associada. As fraturas por avulsão na inserção de estruturas ligamentares também se enquadram nesta categoria. As lesões ligamentares não devem ser desprezadas, pois podem produzir uma instabilidade articular importante e pôr em risco os tecidos moles e estruturas neurovasculares vizinhas. Este detalhamento é crítico quando avaliamos as lesões do esqueleto axial.

A *distensão* é a lesão de um músculo ou tendão. Estas lesões, na maioria das vezes, têm uma natureza de uso excessivo. A carga excessiva sobre uma estrutura já enfraquecida pode gerar estas lesões. Repouso, gelo, compressão e elevação constituem as principais formas de tratamento.

PRINCÍPIOS DA FIXAÇÃO

Fixação Externa

A fixação externa proporciona a estabilização de um segmento lesado do membro, através do uso de pinos ou fios conectados

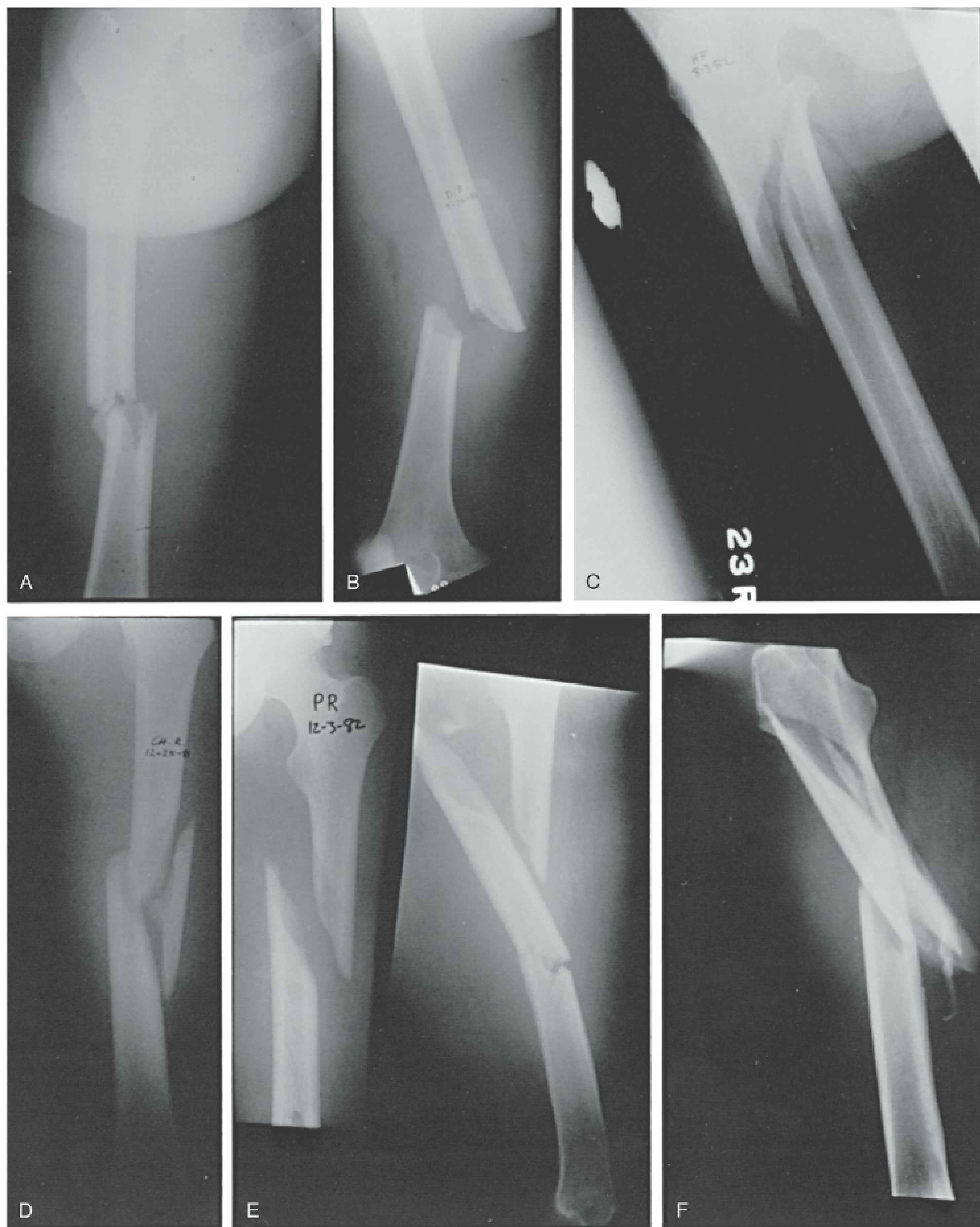


Figura 21-1 Termos descritivos utilizados para caracterizar as fraturas da diáfise do fêmur. **A,** Fratura diafisária média transversal. **B,** Fratura oblíqua curta. **C,** Fratura oblíqua longa. **D,** Fragmento em asa de borboleta (ou em cunha) em uma fratura da diáfise média do fêmur. **E,** Fratura segmentar. **F,** Fratura cominutiva. (De Wolinsky PR, Johnson KD: Femoral shaft fractures. In Bowner BD, Jupiter TB, Levine AM, Trafton PG [eds]: Skeletal Trauma, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998.)

a hastes, por intermédio de conectores ou anéis. Com exceção dos fios metálicos e dos pinos, toda a rígida estrutura é externa ao corpo, como o próprio nome diz. Os fixadores mais recentes tornaram-se cada vez mais complexos, ainda que de mais fácil aplicação e mais estáveis do que os anteriores. O acréscimo da modularidade aumentou suas possibilidades de utilização e levou a construções mais adaptáveis e ajustáveis.

O uso primário da fixação externa refere-se ao tratamento das fraturas abertas, tratamento das fraturas em pacientes instáveis, que não podem tolerar tempos prolongados de anestesia ou perda de sangue, tratamento das fraturas complexas, nas quais a redução aberta e a fixação interna (RAFI) não estão indicadas, tratamento das fraturas associadas a lesões vasculares que necessitam de estabilização e reparo vascular urgente e as indicações especializadas das reconstruções dos membros. Nas fraturas com lesões dos tecidos moles, a inserção de pinos percutâneos, que minimizam a lesão dos tecidos moles e não passam pela área de contaminação, ajuda a diminuir a incidência de infecção e retardos de consolidação. Os fixadores externos podem ser utilizados como uma estabilização temporária ou para fixação definitiva, em certos casos. Nas fraturas complexas ao redor das articulações, a fixação com a implantação de placas ou parafusos pode não gerar a estabilidade desejada. Algumas vezes, o dano aos tecidos moles sobrejacentes torna a exposição cirúrgica perigosa. Nestes casos, um fixador externo com os pinos colocados à distância da fratura — e dos tecidos moles lesionados — pode gerar a estabilidade necessária para a consolidação.

As estruturas externas são montadas a partir de três componentes: pinos, conectores e hastes (Fig. 21-2). Os pinos podem ser rosqueados ou lisos, variando em tamanho. Eles servem para conectar o osso ao restante da estrutura. A colocação de pinos é a opção de escolha quando se quer estabilizar da melhor forma a fratura, sem comprometer a viabilidade dos fragmentos. Os pinos nunca são colocados através de uma pele comprometida ou infectada. Uma variedade de pinças diferentes serve como conectores, prendendo os pinos às hastes que formam a estrutura externa. Em sua grande maioria, estas pinças são articulações universais que permitem vários graus de liberdade. As pinças de conexão são levadas até o ponto em que possam conectar os pinos e as hastes. Elas podem ser combinadas com anéis ou hastes articuladas, para permitir permutações quase ilimitadas de construções das estruturas. As hastes de estabilização são quase universalmente radiotransparentes, a fim de permitir exames radiográficos após sua implantação. Hastes rosqueadas, trilhos de transporte ósseo, equipamentos de alongamento motorizados e contrafortes dinâmicos representam uma pequena amostra dos tipos de hastes que podem ser utilizados para a obtenção de resultados específicos.

Uma vez aplicados, os fixadores externos demandam cuidados e monitorização constantes. Os cuidados com os pinos têm início imediatamente, consistindo em sua limpeza com solução salina normal ou solução de peróxido de média potência. As drenagens devem ser tratadas com cuidados locais, antibióticos, remoção e substituição do pino ou uma combinação destas modalidades. Os pinos são testados frequentemente para assegurar que não se afrouxaram. Dependendo do padrão da fratura, da construção do fixador e dos objetivos do tratamento, o estado de suporte de carga é ajustado.

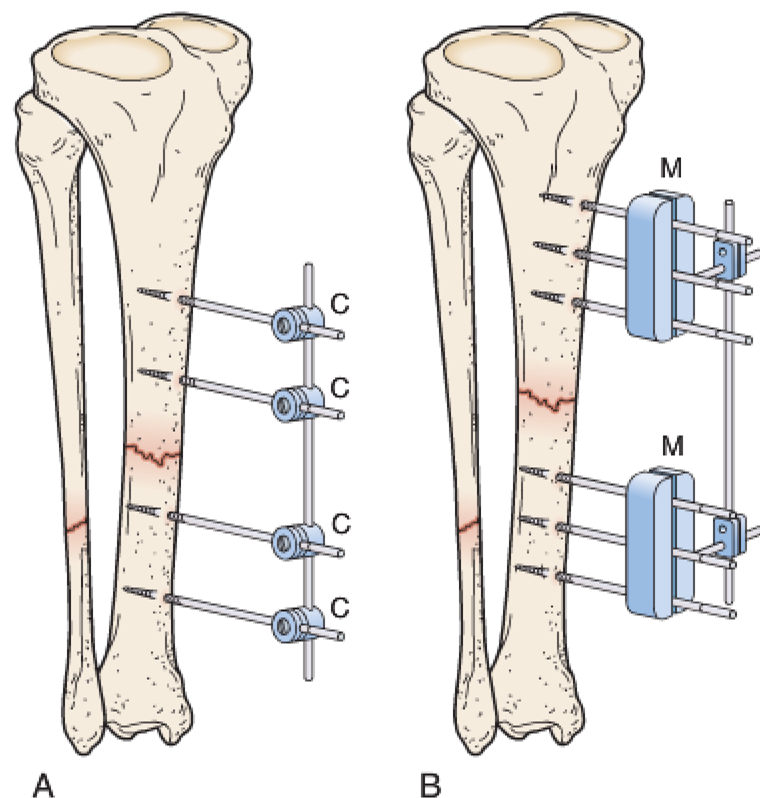


Figura 21-2 **Tipos de fixadores externos. A, Estrutura simples na qual pinças simples (C) conectam cada pino individualmente com a(s) haste(s). B, Estrutura modular, em que pinças modulares (M) conectam grupos de dois ou três pinos à(s) haste(s) de conexão.** (De Pollak NA, Ziran BH: Principles of external fixation. In Bowner BD, Jupiter TB, Levine AM, Trafton PG [eds]: Skeletal Trauma, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2003.)

Fixação Interna

RAFI (ORIF) implica que uma incisão é feita sobre ou próximo ao local da fratura com a redução da fratura sob visibilização direta (redução aberta) e estabilização rígida com placas, parafusos, fios ou uma combinação destes materiais (fixação interna). A RAFI, frequentemente, é utilizada para o tratamento das fraturas periarticulares e das fraturas do esqueleto axial. Esta técnica permite uma redução anatômica e a criação de construções altamente estáveis. Vários tipos de implantes podem ser utilizados para a obtenção destes resultados.

Pinos e Parafusos

Os pinos e parafusos são os implantes mais simples. Eles podem ser colocados em uma variedade de áreas e, geralmente, são inseridos por via percutânea. Os fios de Kirschner podem ser temporários e frequentemente utilizados na estabilização de pequenos fragmentos. Também podem ser utilizados provisoriamente, para manter uma redução enquanto é aplicada uma fixação mais estável. Os parafusos podem ser utilizados para compressão interfragmentar, quando são colocados através de uma técnica de compressão (Fig. 21-3). Esta técnica utiliza um orifício deslizante em um fragmento que permite que o parafuso tracione e comprima um fragmento em direção ao outro.

Bandas de Tensão

Quando as forças aplicadas através do local da fratura tendem a desviar esta fratura sob tensão, a técnica da banda de tensão pode ser aplicada; esta técnica utiliza uma variedade de implantes para converter as forças de tensão de um lado da fratura em uma força compressiva através de toda a área de contato (Fig. 21-4). Em geral, fios metálicos ou cabos são utilizados para criar as bandas de tensão. Entretanto, fios de sutura não absorvíveis e placas também podem ser utilizados. As bandas de tensão são utilizadas com maior frequência nas fraturas do olecrânio, da patela e do trocanter maior do fêmur.

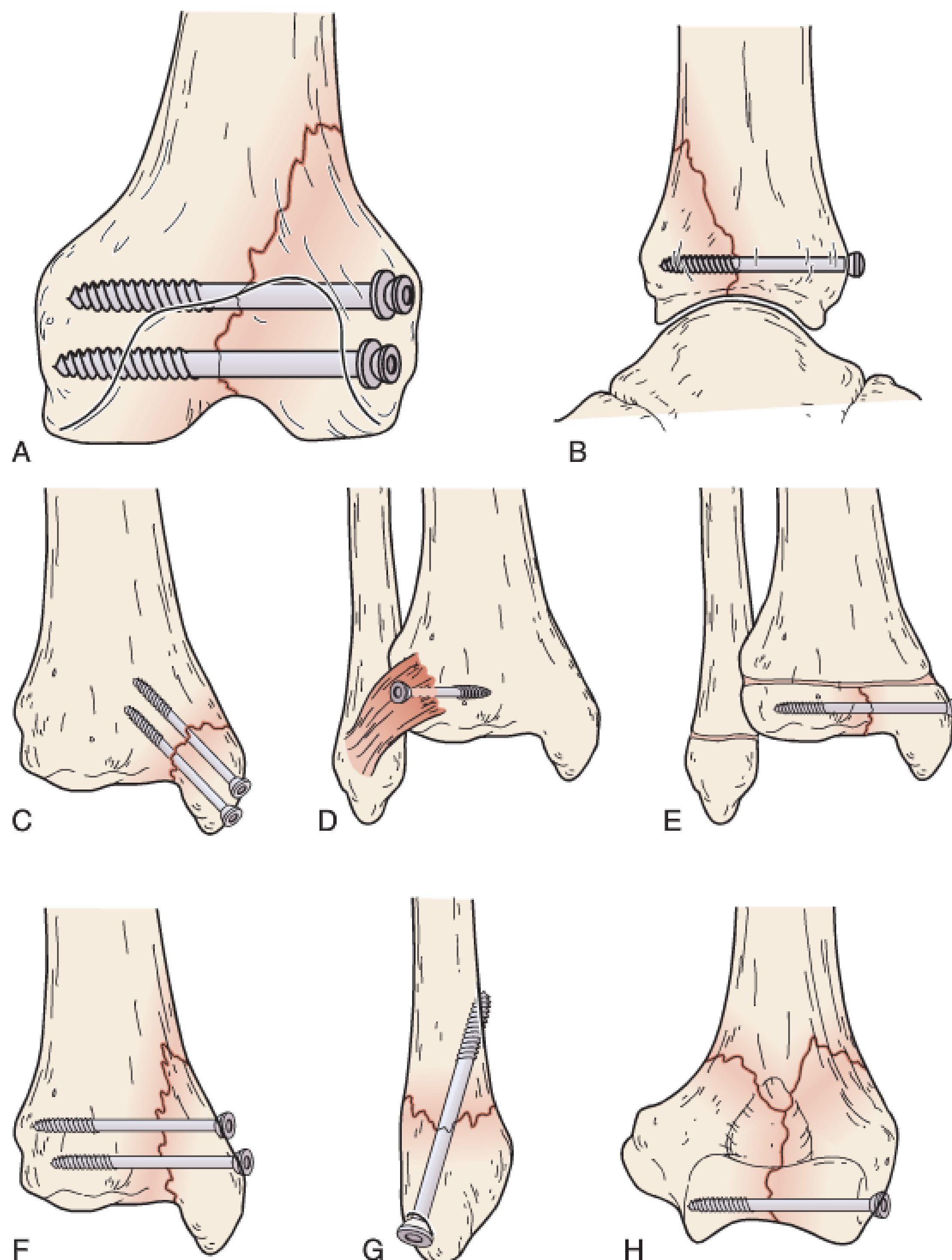


Figura 21-3 Indicações típicas para parafusos de compressão para osso esponjoso. **A,** Dois parafusos de 6,5 mm com rosca de 32 mm para osso esponjoso, usados com arruelas para fixar uma fratura lateral do côndilo femoral. **B,** Parafuso de 4,0 mm para osso esponjoso inserido da frente para trás para fixar o fragmento do lábio posterior da tíbia distal. **C,** Dois parafusos de 4,0 mm de osso esponjoso usados para fixar uma fratura do maléolo medial. **D,** Parafuso de 4,0 mm de osso esponjoso usado para fixar um fragmento do aspecto anterior da tíbia distal carregando o ligamento sindesmótico. **E,** Parafuso de 4,0 mm de osso esponjoso usado para fixar uma fratura epifisária da tíbia distal. **F,** Dois parafusos de 4,0 mm de osso esponjoso usados para fixar uma fratura oblíqua do maléolo medial. **G,** Um parafuso maleolar inserido obliquamente para fixar uma fratura oblíqua curta da fíbula distal. Essa direção de inserção permite fixação na cortical com aumento da força de compressão. **H,** Parafuso de 4,0 mm de osso esponjoso usado para fixar o componente vertical de uma fratura supracondilar em Y do úmero distal. (De Mazzocca AD, Caputo AE, Browner BD, et al: Principles of internal fixation. In Browner BD, Jupiter TB, Levine Alm Trafton PG [eds]: Skeletal Trauma. 3rd. ed. Philadelphia, WB Saunders, 2003.)

Placas

As placas são frequentemente utilizadas na fixação interna das fraturas. Elas permitem a distribuição igualitária das forças através de seu comprimento e podem servir para uma variedade de funções biomecânicas.

Uma *placa de neutralização* é utilizada para proteger outra forma de fixação de forças excessivas. Geralmente utilizadas com parafusos de compressão, estas placas acrescentam estabilidade contra as torções e o arqueamento. O acréscimo de uma placa de neutralização permite uma mobilização mais precoce do que a possível com as fixações menos estáveis.

As *placas em contraforte* são utilizadas para contrapor as forças que ocorrem através do local da fratura com o carregamento axial. As fraturas oblíquas e longitudinais próximas às

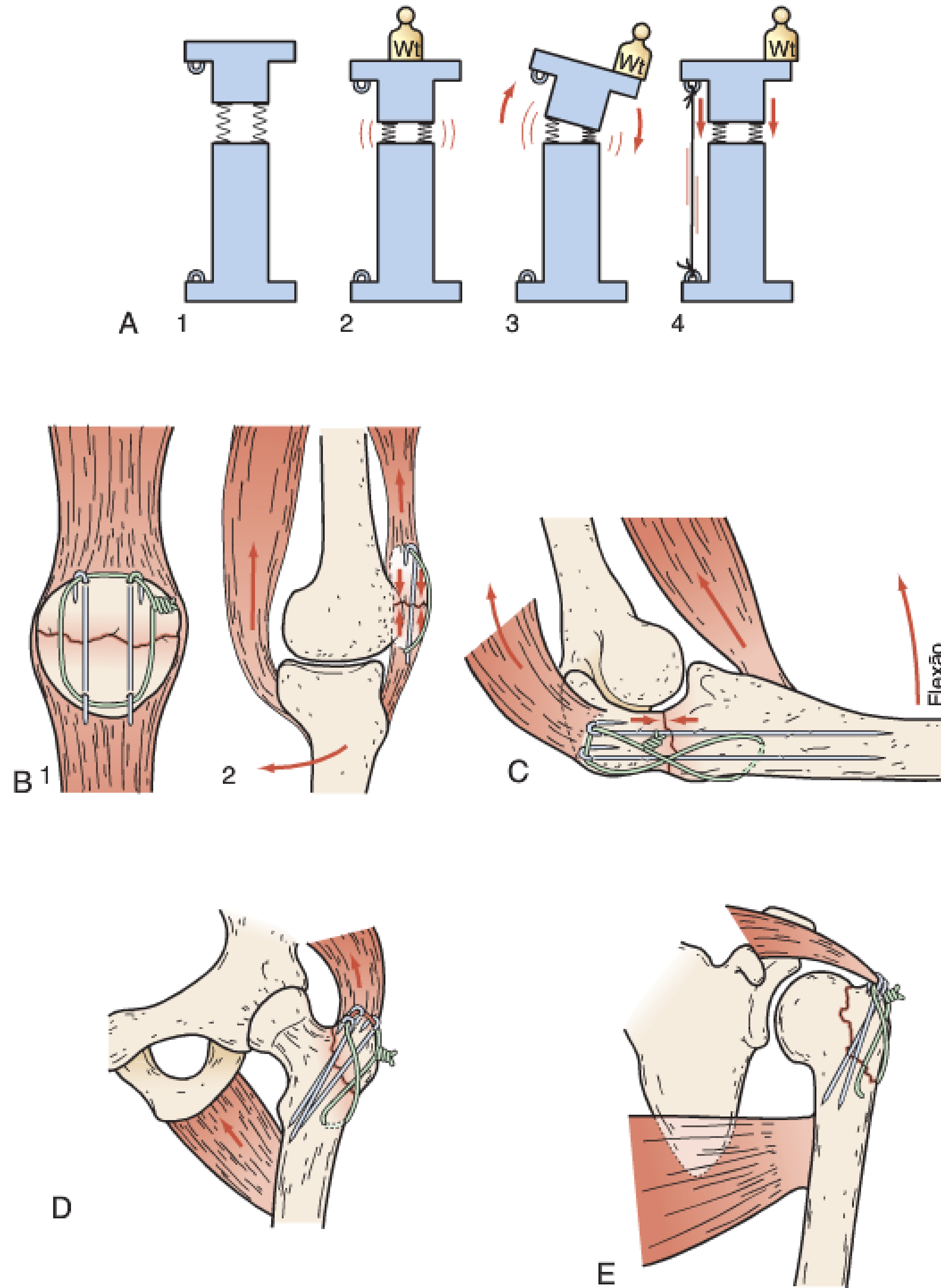


Figura 21-4 Princípios das bandas de tensão. **A,** (1) Feixe em I interrompido ligado por duas molas. (2) O feixe em I é carregado com um peso colocado sobre o eixo central do feixe; observa-se compressão uniforme das duas molas na interrupção. (3) Quando o feixe em I é carregado do centro para fora, colocando-se o peso distante do eixo central do feixe, a mola do mesmo lado exerce a compressão, enquanto a mola do lado oposto é colocada sob tensão e se estica. (4) Se uma banda de tensão for aplicada antes da descarga excêntrica do peso, ela resistirá à tensão que, caso contrário, esticaria a mola oposta e, por isso, causaria a compressão uniforme de ambas as molas. **B,** O princípio da banda de tensão aplicado à fixação de uma fratura transversa da patela. (1) A projeção anteroposterior mostra a colocação de fios paralelos de Kirschner e da banda de tensão anterior. (2) A projeção lateral demonstra o puxão antagonista dos tendões e do músculo quadríceps, que provoca um momento de inclinação da patela sobre a tróclea do fêmur. Uma banda de tensão anterior transforma esse carregamento excêntrico em compressão no local da fratura. **C,** Princípio da banda de tensão aplicado à fixação de uma fratura da ulna. O puxão antagonista dos músculos tríceps e braquial causa o momento de inclinação da ulna sobre a tróclea do úmero. A banda de tensão dorsal transforma essa carga excêntrica em compressão no local da fratura. **D,** Princípio da banda de tensão aplicado à fixação de uma fratura do trocanter maior. Usando o quadril como fulcro de alavanca, a tração antagonista dos músculos adutores e abdutores causa um momento de inclinação no fêmur. A banda de tensão lateral transforma essa carga excêntrica em compressão no sítio da fratura do trocanter maior. **E,** Princípio da banda de tensão aplicado à fixação de uma fratura da tuberosidade maior do úmero. Usando o glenoide como fulcro de alavanca, o puxão antagonista dos músculos peitoral maior e supraespinal provoca o momento de inclinação do úmero. A banda de tensão lateral transforma essa carga excêntrica em compressão no sítio da fratura da tuberosidade maior. (De Mazzocca AD, Caputo AE, Browner BD, et al: Principles of internal fixation. In Browner BD, Jupiter TB, Levine Alm Trafton PG [eds]: Skeletal Trauma. 3rd. ed. Philadelphia, WB Saunders, 2003.)

articulações tendem a se desviar ao longo da linha de fratura, quando são sujeitas a cargas axiais. As placas inseridas em uma orientação longitudinal podem formar uma axila com o córtex intacto, impedindo seu desvio axial. Existem placas especificamente projetadas para atuar como placas de apoio; entretanto, qualquer placa pode ser aplicada com este propósito.

As *placas de compressão* são usadas para aumentar a estabilidade da fixação quando dois grandes fragmentos de fratura podem ser postos em contato. Esta técnica permite a compressão direta sobre as extremidades da fratura. As placas de compressão possuem orifícios ovais que permitem a colocação excêntrica dos parafusos. Quando aplicada desta forma, a placa (e o fragmento ósseo fixado a ela) pode ser deslocada conforme o parafuso comprime a fratura contra a placa. A compressão através de uma placa também pode ser obtida por meio da moldagem (arqueamento) da placa ou com o uso de um material de tensionamento.

As fraturas muito cominutas e as fraturas segmentares podem não permitir uma redução anatômica e fixação direta de todos os fragmentos. Nestas situações pode ser utilizada uma *placa em ponte* para estabilizar rigidamente um osso longo. Os fragmentos proximal e distal intactos são rigidamente fixados entre si através de placa que passa por cima do local. Este conceito foi popularizado recentemente, pois permite uma dissecção mínima dos tecidos no local da fratura, o que irá diminuir a desvitalização dos fragmentos.

Placas especiais foram projetadas para padrões específicos de fraturas e localizações anatômicas. Tais como placas-lâminas, parafusos de compressão condilar e placas de reconstrução pélvica.

Hastes Intramedulares

Em contraste com os fios de aço, placas e parafusos, as hastes intramedulares (IM) são colocadas no canal medular dos ossos longos. São utilizadas para imobilizar ou unir uma fratura, controlando as forças axiais, de arqueamento e rotacionais. O uso das hastes IM também permite a fixação de uma fratura através de uma incisão distante do local da fratura. Esta técnica foi descrita como *colocação a céu fechado de haste* porque a área da fratura não é aberta. As hastes são feitas de uma variedade de materiais e podem ser canuladas, lisas ou sólidas (Fig. 21-5). Quando são colocados parafusos transversais através das

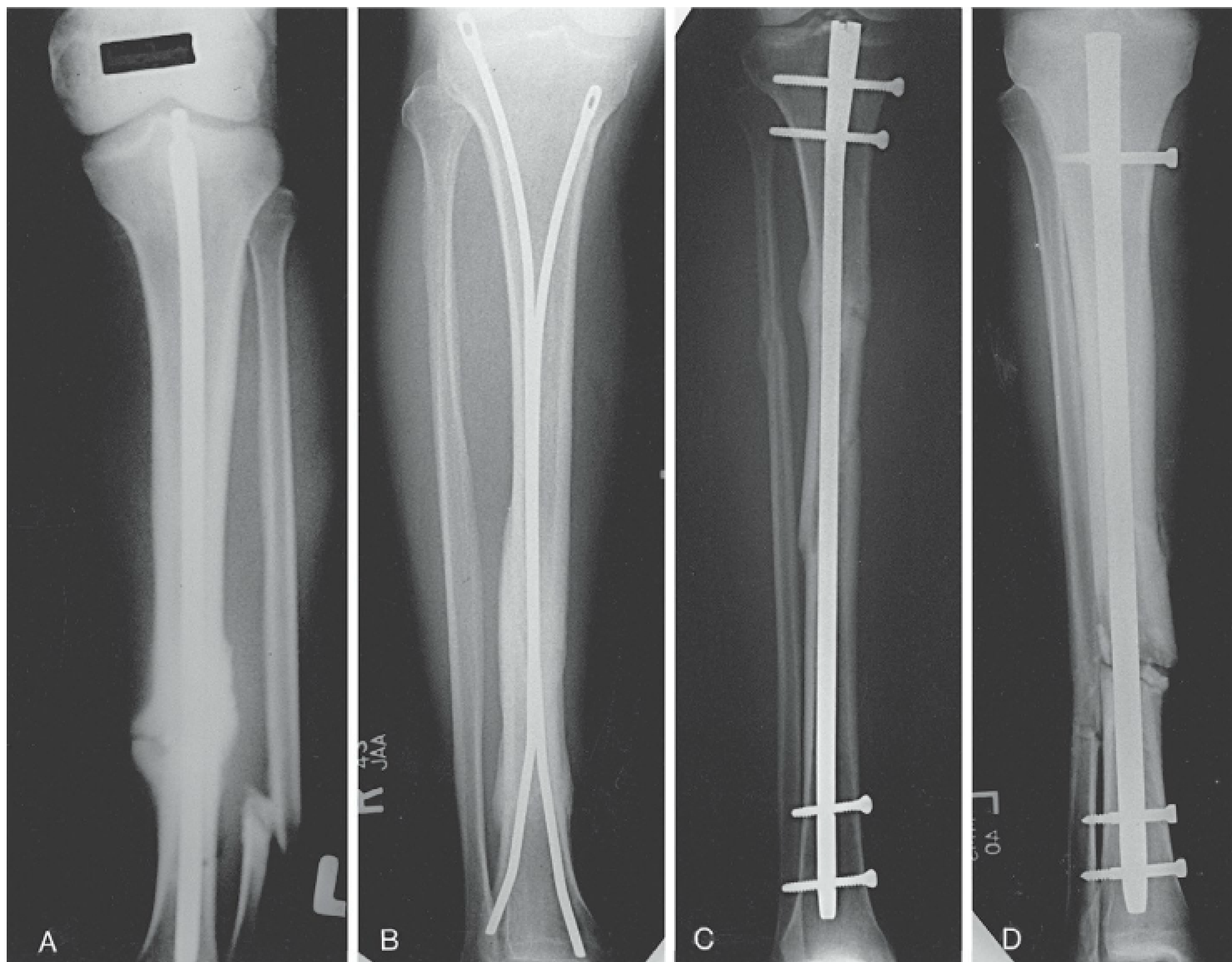


Figura 21-5 **Exemplos de fixação intramedular de fraturas da diáfise tibial. A, Haste de Lottes. B, Hastes de Ender em paciente com lesão cominutiva aberta de grande intensidade. O ferimento e a fratura apresentam cicatrização benigna. A haste lateral proeminente foi associada à dor no joelho até que fosse removida. C, Haste intramedular sem fresagem, estática e travada em paciente com lesão cominutiva consolidada, de grande porte. D, Haste travada e fresada em paciente com lesão fechada de grande intensidade.** (De Trafton PF: Tibial shaft fractures. In Browner BD, Jupiter TB, Levine AM, Trafton PG [eds]: Skeletal Trauma, 2nd. ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998.)

extremidades proximal e distal da haste, ela é considerada "bloqueada". As hastes bloqueadas controlam melhor a rotação e mantêm o comprimento do osso na presença de cominução ou perda óssea. Os orifícios de bloqueio nas hastes podem ser redondos ou ovais. O uso de uma haste com um orifício oval, ou a manutenção de uma das extremidades sem bloqueio, permitem que o fragmento de osso deslize axialmente ao longo da haste, produzindo compressão sobre o local da fratura. As hastes bloqueadas desta forma são consideradas de *bloqueio dinâmico*. Quando os parafusos são inseridos através de orifícios redondos, em ambas as extremidades da haste, nenhum movimento é permitido, os fragmentos ficam *bloqueados estaticamente* (Fig. 21-6).

As hastes IM podem ser inseridas da região proximal para a distal, ou vice-versa, sendo denominadas *anterógradas* e *retrógradas*, respectivamente. As hastes podem ser inseridas com ou sem a preparação do canal medular através da fresagem. A *fresagem* envolve a passagem de uma grande fresa através do canal medular para a remoção do osso esponjoso e a ampliação do canal. Esta manobra permite a inserção de uma haste de maior diâmetro, o que irá elevar substancialmente a resistência e a rigidez da haste. A fresagem gera uma pressão maior no canal medular, maiores temperaturas no osso cortical e embolização do conteúdo da medula óssea para o sistema vascular. Esta embolização não é bem tolerada em pacientes com função pulmonar deficiente ou com instabilidade hemodinâmica. Ao mesmo tempo, a fresagem gera a morcelização do osso esponjoso e cortical no canal que, subsequentemente, é depositado no local da fratura e proporciona um excelente enxerto autógeno de osso.

As hastes não fresadas são inseridas sem a fresagem do canal e a destruição do suprimento ósseo cortical oriundo do sistema medular é prevenida com a não fresagem. Nas fraturas com extenso dano aos tecidos moles ou descolamento periostal, normalmente é utilizada uma haste não fresada.

AVALIAÇÃO DO PACIENTE

História

A obtenção de uma história detalhada é essencial em pacientes com lesões no sistema musculoesquelético para facilitar o diagnóstico e tratamento precisos; esta tarefa é particularmente desafiadora em pacientes com múltiplas lesões e em pacientes idosos. Entretanto, é importante reunir o máximo de informação possível em relação ao mecanismo de lesão. As descrições da cena do acidente ou do trauma podem ser úteis, já que os padrões comuns de trauma seguem mecanismos específicos (Tabela 21-1).

Deve ser obtida uma história geral, incluindo informações demográficas, antecedentes médicos, história cirúrgica pregressa e história social. Alergias, uso de medicamentos e o tempo desde a última refeição contribuem para a instituição do tratamento. Além disso, é importante obter informações sobre a posição do membro antes e depois do trauma. O estado deambulatório antes do trauma ajuda a determinar objetivos realistas para a recuperação funcional. Qualquer sintoma neurológico transitório, como perda de consciência, torpor, parestesias e espasmos, deve ser documentado. A perda do controle dos esfíncteres urinário e anal em pacientes com dor na região lombar ou cervical também deve ser observada. O tempo decorrido após o trauma é uma informação importante no paciente com lesões vasculares, ferida aberta ou luxação.

Avaliação na Sala de Trauma

O exame do paciente politraumatizado deve seguir os protocolos do Advanced Trauma Life Support de maneira sistemática e ser acompanhado pelo tratamento. Os primeiros cinco minutos da ressuscitação do traumatizado são gastos na obtenção de uma via aérea, estabelecimento da ventilação e manutenção do

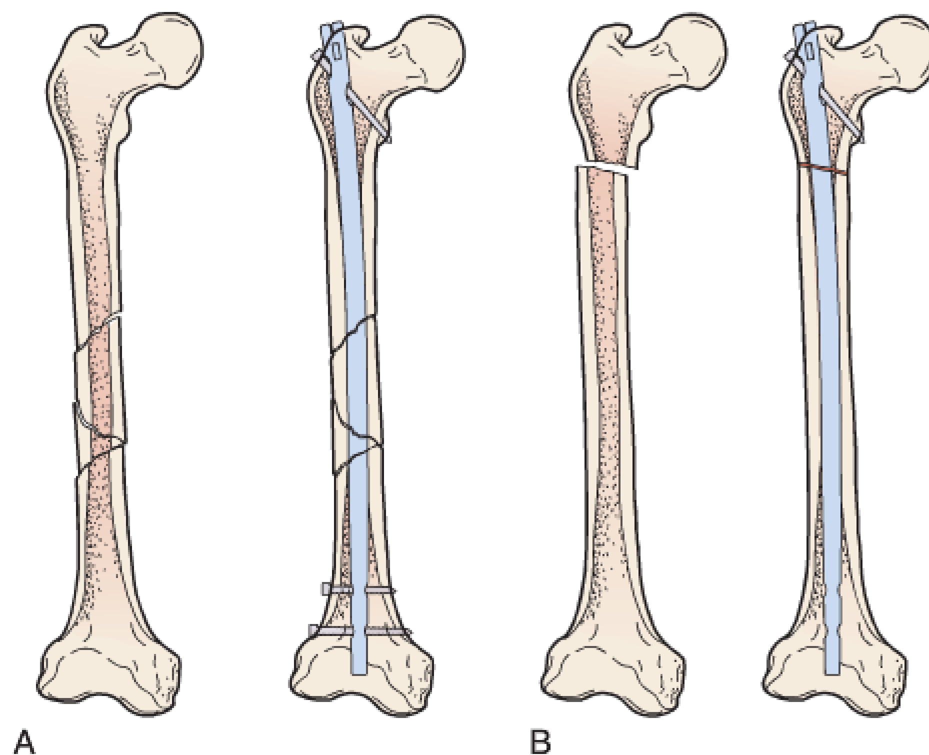


Figura 21-6 **A, Haste intramedular travada *estática* fixa a *ambos* os fragmentos proximal e distal. B, Haste intramedular travada *dinâmica* fixa *ou* ao fragmento proximal (como demonstrado) ou ao fragmento distal, mas não a ambos.** (De Wolinsky PR, Johnson KD: Femoral shaft fractures. In Browner BD, Jupiter TB, Levine AM, Trafton PG [eds]: Skeletal Trauma, 2nd. ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998.)

Tabela 21-1 Padrões Comuns e Lesões Associadas

PADRÃO/MECANISMO DA LESÃO	LESÕES ASSOCIADAS
Queda de altura	Fratura do calcâneo Fratura do platô da tíbia Fraturas ao redor do quadril (fêmur proximal, acetábulo) Fratura vertebral tipo explosão
Ejeção de um veículo	Traumatismo craniano fechado Fraturas da coluna vertebral
Acidente com veículo automotivo com colisão lateral ("T-bone")	Fratura pélvica do tipo de compressão lateral Traumatismo craniano fechado Lesão torácica
Acidente com veículo automotivo com colisão de frente	Lesão às vísceras abdominais Fratura pélvica tipo "livro-aberto" Sangramento retroperitoneal
Luxação posterior do joelho Fratura do úmero supracondilar	Lesão à artéria poplítea Lesão à artéria braquial Lesão ao nervo (mediano ou radial)
Luxação anterior do ombro Luxação posterior do quadril	Lesão ao nervo axilar Lesão ao nervo ciático (divisão peroneal)

suporte circulatório. Pacientes hemodinamicamente instáveis são considerados em choque hemorrágico, até que se prove o contrário. É realizada uma pesquisa por hemorragias ocultas, abrangendo as cavidades pleurais, abdome, retroperitônio ou pelve. O lavado peritoneal diagnóstico ou exames ultrassonográficos seriados são realizados em pacientes instáveis com suspeita de lesões intra-abdominais. Uma radiografia simples do tórax rapidamente revela um hemotórax. Drenos torácicos são instalados, se necessário. A largura do mediastino é observada e uma arteriografia realizada após o controle de hemorragias potencialmente letais. A instabilidade da pelve e a necessidade de uma fixação pélvica rápida são avaliadas. O estado neurológico do paciente é determinado na admissão, e a escala de coma de Glasgow é calculada. Pacientes com suspeita de traumatismos cranianos devem ser avaliados assim que possível, através de uma tomografia computadorizada (TC). As lesões vasculares periféricas e as lesões musculoesqueléticas são as próximas prioridades, seguidas pelas lesões maxilofaciais. Todas as fraturas abertas devem ser tratadas dentro das primeiras oito horas.[2] O tratamento inicial na sala de trauma inclui antibióticos, profilaxia do tétano, imobilização e tratamento dos ferimentos. *Curativos estéreis* colocados no local do acidente ou na sala de trauma devem ser mantidos até o paciente chegar à sala de operação. Esta prática diminuiu os índices de infecção, quando comparada com a troca rotineira de curativos na sala de emergência.[3] A estabilização urgente das fraturas, o reparo vascular, o desbridamento e a fasciotomia nas extremidades gravemente lesionadas reduziram a incidência de síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA) e a falência múltipla dos órgãos.[2,4] Nas lesões menos graves, assim que o paciente esteja estabilizado, o fechamento dos ferimentos, as reconstruções articulares complexas e o reparo das lesões maxilofaciais podem ser completados.

As fraturas graves da pelve são avaliadas no exame inicial, devido à possibilidade de grande sangramento. As lesões da coluna cervical, associadas ao comprometimento neurológico, também merecem atenção imediata. Excetuando-se estas lesões descritas anteriormente, o exame e o tratamento das extremidades só ocorrem durante a avaliação secundária, depois que as vias aéreas são controladas e é obtida a estabilidade hemodinâmica. Nos casos de abordagem pelo grupo de trauma, estes exames e tratamento acontecem de forma simultânea. Na fase de ressuscitação e durante o período de internação hospitalar, o reexame irá assegurar que nenhuma lesão passe despercebida (avaliação terciária).

A possibilidade de fratura da pelve é avaliada no início do esforço de ressuscitação. Contusões maciças nos flancos ou nas nádegas associadas a edema são indicativas de sangramento significativo. A lesão de Morel-Lavallée é uma lesão equimótica sobre o trocanter maior, que representa uma lesão em desenluvamento subcutâneo. Esta lesão frequentemente está associada às fraturas acetabulares. O sangue no meato uretral, significando uma lesão do trato urinário, pode ser sugestivo de fratura subjacente da pelve. A palpação da sínfise, bem como das articulações sacroilíacas, pode ajudar a determinar a presença de uma solução de continuidade da pelve. A manipulação e a compressão lateral suave através das cristas ilíacas anteriores podem gerar pistas úteis para a pesquisa da estabilidade do anel pélvico. Qualquer abertura ou frouxidão significa instabilidade, podendo representar uma fonte de hemorragia. Os exames retal e vaginal são realizados à procura de sangramentos, lacerações, fragmentos ósseos, hematomas ou massas. Os ferimentos e os fragmentos ósseos palpáveis em qualquer um destes exames são diagnósticos de uma fratura aberta da pelve, que possui um prognóstico muito ruim.

Em todos os casos, a equipe de trauma deve seguir uma rotina para proteger o paciente de uma autolesão ou uma lesão iatrogênica da medula espinal. Esta rotina inclui precauções extremas com a coluna cervical, até que se confirme sua total integridade, seja através do exame físico e avaliação clínica, ou através da confirmação radiológica, quando indicada.

A coluna cervical é estabilizada através da colocação de um colar cervical rígido, e as colunas torácica, lombar e sacra são protegidas com a manutenção do paciente em uma posição de decúbito dorsal plana durante todo o atendimento. Se o paciente tiver que ser mobilizado, emprega-se somente a técnica da movimentaçao em bloco. Algumas vezes o paciente deve ser fisicamente contido para impedir a autolesão gerada pelos movimentos da cabeça ou das extremidades inferiores que possam desencadear movimentos rotacionais, translacionais ou de arqueamento sobre a coluna vertebral. Deve ser tomado cuidado com os pacientes agitados ou com a alteração do estado mental, que tenham perdido a capacidade de se proteger de novas lesões.

A presença de deformidade, edema ou equimoses é observada pelo examinador. A sensibilidade desencadeada com a palpação é comparada com o nível em que o paciente se queixa de dor e os achados associados neste determinado nível. Deve-se fazer distinção em relação a uma dor na linha média ou na região paraespinhal. Nos pacientes com déficit neurológico conhecido ou dor na região dorsal ou cervical, a sensação na região perianal ou o tônus do esfíncter anal devem ser avaliados. Os reflexos tendinosos profundos e os reflexos patológicos, como o reflexo bulbocavernoso e o teste de Babinski, devem ser avaliados. A presença de uma preservação sacral (sensação perianal, tônus retal e flexão do hálux preservados) representa, pelo menos, uma continuidade parcial dos tratos longos da substância branca. Em uma grande série,[5] a preservação sacral foi preditiva para a avaliação da extensão da lesão em 97% dos pacientes com lesão da medula espinal. As radiografias da coluna toracolombar estão indicadas quando o

paciente relata dor; na presença de equimoses, abrasões ou ressaltos; ou quando tenha ocorrido ejeção do paciente de um veículo ou queda de uma altura significante. Em *todos* os pacientes que sofreram trauma devem ser obtidas radiografias anteroposteriores, laterais, oblíquas e do processo odontoide da coluna cervical. As radiografias não são consideradas adequadas, a menos que toda a coluna cervical possa ser visualizada, desde a extremidade superior do dente até a placa terminal superior da primeira vértebra torácica.

As lesões da coluna cervical podem ser causadas por diversos mecanismos e divididas em três categorias principais. A primeira envolve o trauma direto da coluna cervical. A segunda categoria engloba as lesões desencadeadas pelo movimento da cabeça, em relação ao esqueleto axial. Isto pode ocorrer tanto no trauma direto na cabeça, quanto pelo movimento contínuo da cabeça em relação a um corpo fixo, como o que geralmente ocorre no trauma fechado, por exemplo, nas colisões em veículos automotores, nas quais o corpo está fixo. Quando o paciente tenta restringir o movimento da cabeça, a coluna cervical sofre um grande momento de arqueamento ou de torção, resultando em lesões em flexão-extensão ou lesões rotacionais, respectivamente.

Um terceiro mecanismo que pode desencadear lesões na coluna cervical envolve uma carga axial direta sobre o crânio, causando forças axiais de compressão através das vértebras cervicais. Este impacto pode causar uma *fratura por esmagamento* e potencial lesão da medula espinal, apesar de este padrão ser visto com maior frequência na coluna lombar. As fraturas por esmagamento, por definição, envolvem as lesões na região média da coluna vertebral. Estas fraturas devem ser diferenciadas das *fraturas por compressão*, que envolvem somente a região anterior da coluna, e raramente estão associadas a lesões da medula espinal. As fraturas por esmagamento comumente ocorrem nas quedas de grandes alturas onde os pés alcançam o solo em primeiro lugar, transmitindo uma carga axial para o esqueleto axial. Resultando em um padrão comum de fraturas do calcâneo e fraturas por esmagamento da região lombar. Dependendo do padrão da fratura, o tratamento das lesões da coluna pode variar desde observação, imobilização, fixação cirúrgica ou fixação com halo externo. Entretanto, o tratamento de todas as lesões começa com a imobilização estrita e as precauções com a coluna vertebral.

O exame das extremidades nas lesões isoladas ou nos pacientes politraumatizados segue um padrão simples, sistemático e reprodutível. Mesmo quando uma lesão isolada é o principal motivo para avaliação, todo o esqueleto deve ser examinado. O examinador não deve se afastar desta regra, mesmo quando as lesões são graves e óbvias. Deformidade, edema, equimose, crepitação, sensibilidade e dor com a mobilização são os sinais cardinais de fratura aguda. Cada segmento do membro deve ser examinado à procura de lacerações e os sinais de trauma previamente descritos. Todas as articulações devem ser examinadas em relação à sua amplitude de movimentos passivos, no mínimo. A amplitude de movimentos ativos deve ser testada sempre que possível. Os derrames articulares são evidências de lesão intra-articular (p. ex., dano ligamentar ou cartilaginoso ou uma fratura intra-articular). As articulações devem ser manualmente examinadas e os movimentos forçados em estresse devem ser realizados para avaliação da integridade das estruturas ligamentares. Um exame neurovascular é realizado e documentado. Os pulsos são registrados e comparados com os do membro oposto, não envolvido, quando possível. Os sinais do "Doppler" são obtidos quando os pulsos não são palpáveis ou são fracos. A função motora e a sensação devem ser documentadas em relação aos dermátomos das extremidades, da mesma forma que deve ser examinado o tronco do paciente com dor na coluna torácica. Para evitar as complicações de uma síndrome compartimental não diagnosticada, deve ser realizada a palpação dos compartimentos envolvidos. Os compartimentos anormalmente firmes ou tensos são checados em relação a um aumento de pressão, se o momento e as condições do paciente permitirem. As fasciotomias são realizadas em caráter de urgência, nos casos em que as pressões estiverem elevadas. O alinhamento inicial e a imobilização provisória das fraturas dos ossos longos são obtidos antes da remoção do paciente da sala de trauma. Isto facilitará a transferência, diminuirá a dor e o trauma aos tecidos moles e as hemorragias, diminuirá também a chance de transformar uma fratura fechada em uma aberta, melhorará a qualidade dos estudos radiológicos e prevenirá contra lesões neurovasculares. As imobilizações em tração ou a tração esquelética são aplicadas quando indicadas.

Imagens Diagnósticas

O exame radiológico deve ser utilizado para suplementar e melhorar as informações reunidas durante a avaliação, história e o exame físico inicial. No paciente politraumatizado, o protocolo Advanced Trauma Life Support determina a realização de uma radiografia em perfil da coluna cervical e incidências anteroposteriores da pelve e do tórax. A pesquisa secundária determina quais as radiografias necessárias. Quando se examinam as lesões de ossos longos, é importante verificar a integridade dos segmentos adjacentes do membro. Portanto, as articulações acima e abaixo do nível da lesão são sempre incluídas nas radiografias. Elas devem ser radiografadas separadamente, se o tamanho dos filmes não for suficiente para documentar todo o segmento. Similarmente, quando há suspeita de uma lesão articular, os ossos longos acima e abaixo devem ser incluídos na radiografia. Esta prática ajuda a identificar as lesões comumente associadas aos segmentos adjacentes dos membros que poderiam passar despercebidas.

Como o osso é um objeto tridimensional, uma radiografia simples em duas dimensões pode não descrever uma fratura. Para compreender a posição e a direção dos fragmentos da fratura, devem ser realizadas incidências ortogonais (radiografias anteroposterior e em perfil verdadeiras do osso são realizadas em orientações de 90 graus entre si). Todas as extremidades com deformidades devem ser giradas para as posições anatômicas antes da realização do exame, isto diminui a confusão durante a descrição da fratura.

O objetivo da avaliação radiológica das fraturas intra-articulares é a quantificação da incongruência articular. São obtidas incidências ortogonais da articulação e dos ossos longos adjacentes. As radiografias paralelas à superfície articular demonstram melhor qualquer ressalto que possa estar presente. Nas fraturas intra-articulares complexas, uma imagem de TC, geralmente, é necessária para uma compreensão completa da posição e do desvio de todos os fragmentos articulares. As imagens de TC proporcionam um detalhamento mais preciso e ajudam a localizar pequenos fragmentos na articulação, além de descreverem melhor a extensão das linhas de fratura intra-articulares. Entretanto, estes exames não devem ser realizados quando as radiografias simples são aceitáveis. As radiografias simples são melhores para descrever as características gerais das fraturas e o alinhamento do membro.

Exames adicionais são realizados em circunstâncias específicas somente quando radiografias simples aceitáveis foram completamente revistas. As radiografias de tensão são feitas quando há suspeita de lesões ligamentares ou lesões da placa de crescimento após o exame clínico, mas não são evidentes nas radiografias simples. A abertura da articulação ou da fise no exame em estresse da estrutura em questão é diagnóstica (Fig. 21-7). As lesões ligamentares da coluna cervical geralmente são

Figura 21-7 Radiografia de estresse de uma lesão da fise do fêmur distal. A radiografia anteroposterior com esforço aplicado em valgo revela rompimento fisário instável.

diagnosticadas desta forma, utilizando radiografias em flexão-extensão *ativas*. As radiografias em flexão-extensão *passivas* não devem ser tentadas. As incidências oblíquas, algumas vezes, são necessárias para avaliar as estruturas mais complexas, como ombro, tíbia proximal e acetábulo. As incidências anteroposterior e em perfil verdadeiras do ombro devem ser realizadas em relação à escápula, por causa da orientação da articulação. A incidência em perfil mais útil é um filme axilar. A ampola é angulada em direção cefálica, com o chassi colocado na face superior do ombro e o braço em abdução e rotação externa. Esta incidência geralmente é difícil de se obter, devido à dor e à instabilidade na extremidade proximal do úmero. As incidências de Judet ou as incidências oblíquas de 45 graus da pelve são utilizadas para avaliar os acetábulos. Em razão da orientação espacial do acetábulo, estas incidências representam uma visão ortogonal, quando a ampola dos raios X é aproximada ou afastada do lado afetado. Similarmente, as incidências *inlet* e *outlet* permitem a avaliação da articulação sacroilíaca e do próprio sacro. A incidência *inlet* é feita com o feixe de raios X angulado caudalmente em 60 graus, fazendo com que o feixe passe perpendicularmente à borda da pelve. A asa sacral e o desvio das articulações sacroilíacas no plano anteroposterior são facilmente observados. A incidência *outlet* é uma incidência oblíqua de 30 graus, com a ampola angulada em direção cefálica. O sacro é radiografado *de frente* e os forames são facilmente avaliados.

As imagens de ressonância magnética (RM) tornaram-se uma modalidade de exame particularmente útil. São utilizadas para avaliar os tecidos moles, as fraturas agudas, as fraturas por estresse, as lesões da medula espinhal e a doença intra-articular. Seu papel em situações de emergência também se expandiu, sendo particularmente útil nas lesões da medula espinal. Mais frequentemente, as imagens de RM são utilizadas em situações ambulatoriais para avaliar as lesões dos tecidos moles e as lesões patológicas. A RM, atualmente, é utilizada no diagnóstico das fraturas agudas quando as radiografias simples são negativas. Em pacientes idosos com fraturas osteoporóticas do colo do fêmur, as cintilografias ósseas, apesar de serem precisas, não são confiáveis nas primeiras 48 horas após o trauma. A RM se mostrou pelo menos tão precisa quanto as cintilografias ósseas no diagnóstico das fraturas agudas. Além disso, a sensibilidade e a especificidade da RM foram as mesmas 24 horas após a internação, quando comparadas às imagens feitas mais tarde.[6] O diagnóstico precoce pode, potencialmente, levar a tempos menores de internação hospitalar e, portanto, compensar o custo adicional da RM.

A arteriografia constitui outra modalidade importante utilizada na avaliação das lesões pélvicas e das extremidades. Ela está indicada sempre que os sinais de isquemia distais são observados em uma extremidade. As luxações do joelho são uma causa comum de lesão arterial secundária à proximidade dos vasos poplíteos. A pronta redução destas lesões é mandatória, seguida pela reavaliação do estado vascular. Nos casos em que os pulsos retornam após a redução, a arteriografia ainda é necessária, devido à probabilidade de lesão da íntima da artéria ou de trombose tardia.

TRATAMENTO INICIAL

O tratamento das lesões musculoesqueléticas geralmente se inicia no local do acidente. A extensão do tratamento dos ferimentos causados pela fratura difere com o nível de treinamento e experiência da pessoa que presta o primeiro atendimento (leigos, policiais) e da equipe médica de emergência. Portanto, é essencial que o tratamento médico inicial faça uma completa avaliação e dê início aos procedimentos de emergência, incluindo imobilização e tratamento dos ferimentos.

Tratamento dos Ferimentos

Após um exame físico completo, o tratamento é instituído imediatamente. Todos os curativos estéreis colocados no local do acidente ou na sala de emergência são mantidos até que possam ser removidos sob condições controladas. As imobilizações e os curativos são removidos por um único examinador, que segue as técnicas estéreis. A contaminação superficial por detritos, areia ou grama é removida. Se já está prevista uma espera significativa antes do primeiro desbridamento, a lavagem pulsátil pode ser realizada na sala de trauma. São aplicados solução salina estéril ou curativos umedecidos com iodo-povidine. A não aderência a estes cuidados iniciais aumenta o índice final de infecção em 300% a 400%.[7] A profilaxia do tétano e antibióticos endovenosos de amplo espectro são administrados. A imobilização é feita da mesma forma descrita para uma lesão fechada. O sangramento externo nas extremidades é controlado através de pressão manual direta.

Depois do tratamento dos ferimentos no período inicial, o desbridamento e a reavaliação das feridas com *frequentes trocas dos curativos* podem prevenir as infecções secundárias e a subsequente translocação bacteriana. Além disso, a manutenção de um bom estado nutricional do paciente pode proteger contra infecções sistêmicas. A movimentação precoce e o fortalecimento muscular contribuem para diminuir o tempo de hospitalização, o tempo de reabilitação e a incapacidade de longa duração.[8,9]

Redução e Imobilização

Todas as fraturas e luxações com desvio são suavemente reduzidas para a recuperação do alinhamento do membro. Se a condição do paciente permitir, as reduções formais serão realizadas e as extremidades imobilizadas para a manutenção da posição.

Com o passar do tempo, a dificuldade de redução aumenta, assim como aumentam o edema e o espasmo muscular. Portanto, a redução deve ser tentada assim que possível e com o paciente o mais relaxado possível. Este relaxamento, geralmente, demanda o uso de analgésicos narcóticos e sedativos. Isto se torna particularmente importante com as luxações. O espasmo muscular impede a redução atraumática destas lesões. Se, após uma sedação e relaxamento adequados, a articulação ainda está luxada, a anestesia geral pode ser necessária.

As manobras de redução seguem os mesmos princípios em todos os tipos de fraturas e de luxações. Primeiro, uma tração em linha é aplicada ao membro. Se o envelope de tecidos moles ao redor dos fragmentos da fratura está intacto, este envoltório pode ser tudo o que se necessita para a obtenção de um alinhamento satisfatório (Fig. 21-8). Em muitos casos, a deformidade é recriada e aumentada para destravar os fragmentos. Finalmente, o mecanismo de lesão é invertido e a fratura imobilizada. O estado neurovascular é checado novamente após qualquer manobra de redução e imobilização. Uma vez obtida a redução ou alinhamento satisfatório, este deve ser mantido através de imobilizações gessadas, uso de talas ou de tração contínua. As articulações acima e abaixo da fratura devem ser incluídas para gerar um maior controle contra os desvios. As radiografias pós-redução são necessárias para confirmar o alinhamento e a rotação.

As fraturas sem desvio são tratadas da mesma forma que as desviadas, exceto pela não necessidade de redução. Ainda é importante a obtenção de radiografias adequadas e uma avaliação completa do membro lesado. Os mesmos princípios de imobilização se aplicam. A maioria das fraturas sem desvio não necessita de tratamento cirúrgico. As imobilizações provisórias são utilizadas inicialmente, sendo mudadas para gessos circunferenciais depois que o edema diminuir.

As lesões ligamentares necessitam de imobilizações similares. A articulação é completamente avaliada como previamente descrito, e é realizado um exame neurovascular completo no membro. Frequentemente ocorre dor, derrames ou hemartroses, representando lesão intra-articular. O membro é imobilizado e reavaliado depois que o edema e a dor aguda diminuem.

Existem três principais motivos para a imobilização. Primeiro, a imobilização através da tração ou da compressão diminui o sangramento. Segundo, uma maior lesão aos tecidos moles pode ser evitada e a chance de converter uma fratura fechada em uma aberta é reduzida. Terceiro, a imobilização da fratura leva a uma diminuição da dor e facilita o transporte e a avaliação radiológica do paciente.[10] Todas as fraturas e luxações devem ser imobilizadas na unidade de emergência. Na maioria das vezes, as talas são moldadas em gesso ou fibra de vidro. Elas podem ser fixadas com malha tubular, faixas ou bandagens de gaze, desde que passadas de uma forma não compressiva. O papel da imobilização circunferencial, nos casos agudos, é questionável. Como o edema da extremidade lesada aumenta nas primeiras 48 a 72 horas, um gesso circular pode ser muito constritivo e levar a uma necrose compressiva ou síndrome compartimental. Nos casos em que o gesso será o tratamento definitivo, um gesso circunferencial é aplicado e depois seccionado (fendido) longitudinalmente em ambos os lados, a fim de permitir o edema sem necessidade de abertura do algodão e da malha tubular. Esta técnica mantém a redução de maneira mais eficaz que as talas abertas.

Tração

A tração é utilizada para imobilizar as fraturas ou luxações desviadas pelas forças musculares que não podem ser controladas adequadamente com imobilizações simples. As indicações mais comuns são as lesões em cisalhamento da pelve, luxações do quadril, fraturas acetabulares e as fraturas dos dois terços superiores do fêmur. A tração pode ser aplicada através da pele ou, esqueleticamente, através de um pino inserido distalmente ao local da lesão. Uma tração percutânea prolongada com peso superior a 3,5 kg pode danificar a pele; a tração percutânea somente é prática nas fraturas de quadril em pacientes idosos e nas lesões pediátricas que necessitam de uma força de tração limitada. A imobilização temporária por tração Hare, que aplica uma força de distração através de uma faixa aplicada no tornozelo, pode promover uma imobilização efetiva para as fraturas da diáfise do fêmur. Pode ser aplicada no local do acidente e ajuda no transporte e na mobilização do paciente, mas é usada apenas temporariamente.

A tração esquelética pode ser mantida por períodos maiores e com um maior peso do que a tração percutânea (Fig. 21-9). As estruturas neurovasculares devem ser evitadas durante a colocação dos pinos. Uma vez que os pinos tenham sido colocados, a pele deve ser checada em relação à tensão, que, por sua vez, deve ser aliviada com incisões, quando necessário. Os ferimentos são cobertos com gazes embebidas com iodo-povidine. A infecção do trajeto do pino é uma complicação comum que pode levar à osteomielite nos piores casos. Por essa razão, todos os sítios dos pinos são limpos com uma solução de peróxido de hidrogênio diluída e cobertos com curativos estéreis trocados a cada turno de enfermagem.

Priorização do Tratamento Cirúrgico

Depois de terminada a avaliação secundária e obtidos os estudos diagnósticos necessários, o paciente politraumatizado é levado à sala de operação. As decisões cirúrgicas são feitas com base na evolução das condições do paciente, o cirurgião de trauma é o coordenador do tratamento e prioriza todos os procedimentos cirúrgicos após a avaliação do anestesista, neurocirurgião e cirurgião ortopédico. Os procedimentos críticos são realizados primeiro, e cada etapa adicional é revista conforme as alterações do estado do paciente. As hemorragias intra-abdominais, torácicas, retroperitoneais e intracranianas constituem prioridades cirúrgicas imediatas. Estas incluem hemorragia visceral aguda, lesões da aorta ou da veia cava, lesões ao coração ou aos vasos pulmonares, lesões intracranianas em massa, fraturas do crânio com depressão e fraturas da pelve associadas à instabilidade. Além da hemorragia, a operação imediata também está indicada para a prevenção da falência pulmonar por sepse, prevenção de infecções locais e sistêmicas em ferimentos abertos e desvitalizados, e salvação de membros. A estabilização das fraturas abertas e das fraturas da diáfise do fêmur pode ser feita simultaneamente ou após a estabilização hemodinâmica do paciente cirúrgico. As lesões vasculares potencialmente letais são tratadas em caráter de emergência porque, limitando as lesões da isquemia a um máximo de 6 horas, é ideal para uma recuperação adequada do membro. As decisões relacionadas com a viabilidade do membro, síndrome compartimental e a necessidade de amputação da extremidade acometida são feitas dentro de um consenso entre todos os especialistas. Também deve ser considerada a capsulotomia de emergência e a RAFI das fraturas da cabeça femoral, bem como redução das luxações posteriores do quadril, para prevenir o desenvolvimento de necrose avascular. O tratamento definitivo das fraturas complexas da extremidade superior ou das fraturas intra-articulares será feito assim que as condições do paciente permitirem. As lesões da coluna, acetábulo e extremidades superiores são tratadas a seguir. O reparo cirúrgico das lesões maxilofaciais geralmente pode ser adiado por vários dias, dependendo do estado do paciente.

A

B

C

D

E

Figura 21-8 Método para redução provisória e aplicação de tala na extremidade inferior (fêmur distal até o pé) e superior (do úmero distal até o punho). **A,** Aplica-se a tração em linha (axial) à extremidade lesionada, restabelecendo-se o alinhamento normal. **B,** O membro é protegido com uma atadura frouxa (ataduras circunferenciais de algodão ou faixas longitudinais de coxins de gesso de Robert Jones). **C** e **D,** Uma tala (de gesso ou de fibra de vidro) é medida e aplicada à extremidade lesionada com envoltório de suave compressão (faixa elástica ou malha tubular). **E,** O envoltório de compressão é fixo com esparadrapo em posição segura. Quando possível, o joelho deverá ser flexionado e o tornozelo colocado em posição neutra para evitar a contratura do pé em equino.

Continua

F

G

I

H

Figura 21-8 cont. F, A extremidade lesionada é colocada em posição neutra com tração contra a gravidade. **G e H,** Mede-se e aplica-se ao membro uma tala bem acolchoada (de plástico ou de fibra de vidro), com faixa de compressão suave (faixa elástica ou malha tubular enviesada). **I,** A faixa de compressão é fixada com esparadrapo em posição segura.

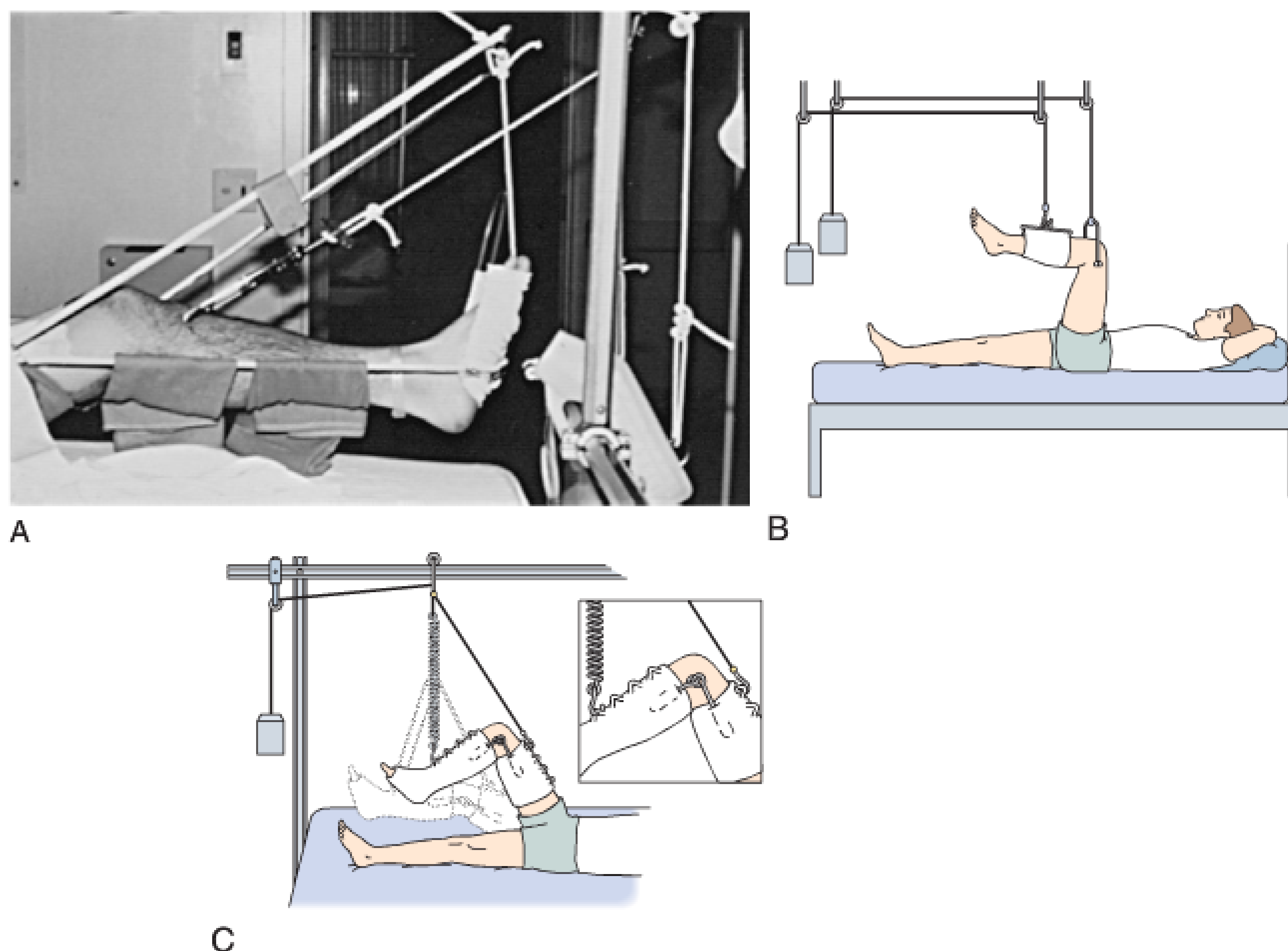


Figura 21-9 **A, Tração esquelética aplicada a uma fratura da diáfise do fêmur através de pino tibial. A suspensão equilibrada foi obtida com o uso de uma tala de Thomas e acessório de Pearson. B, Tração esquelética 90-90. C, Tração balanceada, como descrito por Neufeld e Mooney. A órtese da fratura incorpora um pino de tração no tubérculo tibial.** (De Wolinsky PR, Johnson KD: Femoral shaft fractures. In Browner BD, Jupiter TB, Levine AM, Trafton PG [eds]: Skeletal Trauma, 2nd. ed., Philadelphia, WB Saunders, 1998.)

EMERGÊNCIAS ORTOPÉDICAS

Ruptura do Anel Pélvico

As rupturas do anel pélvico são uma grande causa de mortalidade e morbidade no politraumatizado. Enquanto as fatalidades resultam da hemorragia retroperitoneal e de outras lesões associadas, incapacidades como dor lombar, discrepância entre os membros inferiores, dispareunia, dificuldades gestacionais e impotência são causadas pela ruptura anatômica do anel pélvico. As fraturas pélvicas podem ser particularmente letais quando ocorrem em combinação a lesões importantes de outros grandes sistemas orgânicos.[11] Devido à grande força necessária para romper o anel pélvico em pacientes mais jovens, não causa surpresa o fato de 80% destes pacientes também apresentarem outras lesões musculoesqueléticas. Os índices de mortalidade no paciente com lesões do anel pélvico causadas por mecanismos de alta energia são de aproximadamente 15% a 25%. Estas mortes geralmente resultam das lesões comumente associadas a este padrão de lesão. A mortalidade aumenta quase 13 vezes quando o paciente se apresenta com hipotensão. Quando combinada com uma lesão craniana ou abdominal que requer intervenção cirúrgica, a mortalidade aumenta para 50%. Quando ambos os procedimentos são necessários, a mortalidade aumenta para 90%.

Classificação

Os cirurgiões ortopédicos e os traumatologistas classificam, de maneira ampla, as rupturas do anel pélvico em dois grandes grupos: estáveis e instáveis. Uma pelve *estável* é definida como aquela que pode suportar as forças fisiológicas normais, sem desvio. Esta estabilidade depende da integridade das estruturas ósseas e ligamentares (Fig. 21-10). A *instabilidade* é dividida em componentes rotacional e vertical (Fig. 21-11). Estes desvios podem ser apreciados nas radiografias anteroposteriores iniciais. As lesões estáveis incluem as fraturas sem desvio do anel pélvico e os desvios anteriores menores que 2,5 cm. A instabilidade rotacional é caracterizada por um alargamento da sínfise pubiana ou um desvio das fraturas dos ramos púbicos superior a 2,5 cm. A translação superior de uma hemipelve, através de fraturas do sacro ou ilíaco, e a ruptura da articulação sacroilíaca em mais de 1 cm constituem uma instabilidade vertical. Estudos seccionais seriados revelam que a divisão isolada dos ligamentos sinfisários leva a uma diástase de 2,5 cm ou menos, mantendo a estabilidade.[12] Um seccionamento maior dos ligamentos sacroilíacos e dos ligamentos sacroespinhais e sacrotuberais (soalho pélvico) permite instabilidade rotacional. A instabilidade vertical somente ocorre depois que os ligamentos sacroilíacos também são seccionados. As fraturas desviadas (fraturas dos ramos púbicos superior e inferior, fraturas sacrais ou da asa do ilíaco) também podem resultar em padrões similares de instabilidade. Como a pelve é uma estrutura anelar verdadeira, um desvio anterior significativo deve ser acompanhado por uma ruptura posterior correspondente. As rupturas no anel pélvico geralmente são combinações de fraturas e lesões ligamentares.

É essencial o reconhecimento precoce das rupturas instáveis do anel pélvico, porque existe uma probabilidade maior de elas estarem associadas a uma hemorragia fatal. Da mesma

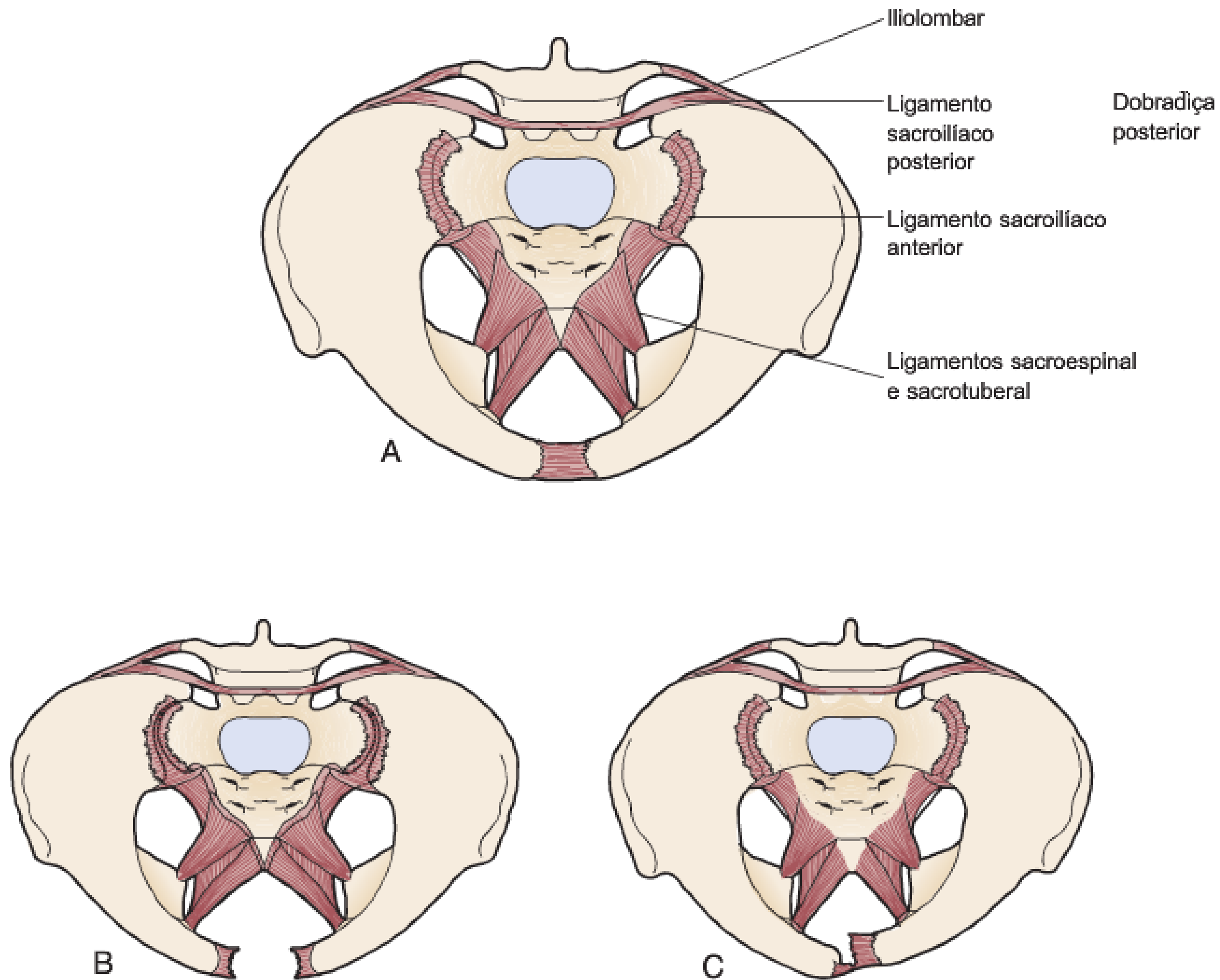


Figura 21-10 **Estabilidade da pelve. A, As estruturas ósseas intactas dos ligamentos da pelve mantêm sua integridade em termos de estabilidade. A articulação posterior, formada pelos ligamentos sacroilíacos posteriores e pelos ligamentos iliolombares, é fundamental para manter a estabilidade vertical. O ligamento sacroespinal previne a rotação, e o sacrotuberal evita a migração vertical. Se essas estruturas, sacroilíaca anterior e sínfise, estiverem intactas, a pelve permanecerá estável. Se, porém, a sínfise anterior estiver separada ou o sacro tiver sofrido esmagamento posterior, como visto em B e C, a articulação posterior permanecerá estável e a pelve estará, geralmente, estável em orientação vertical. Os ligamento sacroespinais estão intactos e, portanto, evitam-se as anormalidades de rotação.** (De Kellan JF, Mayo K: Pelvic ring disruptions. In Browner BD, Jupiter TB, Levine AM, Trafton PG [eds]: Skeletal Trauma, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2003.)

forma, estas lesões necessitam de estabilização para restaurar a anatomia do anel pélvico e diminuir a incapacidade tardia. A determinação da estabilidade da hemipelve lesada deve ser estabelecida através de uma combinação do exame físico e revisão das radiografias anteroposteriores. Um defeito anterior, algumas vezes, pode ser detectado pela palpação da sínfise pubiana. A instabilidade rotacional pode ser apreciada através da compressão manual lateral da pelve através das espinas ilíacas anteriores. Como a manipulação repetida pode causar lesões iatrogênicas, esta manobra deve ser realizada de maneira limitada. A instabilidade vertical pode ser apreciada quando o movimento da hemipelve é detectado durante a aplicação de compressão manual e tração através de uma extremidade inferior não lesada estendida. Em 90% dos casos, isto é suficiente para avaliar a estabilidade e guiar o tratamento inicial. As lesões anteriores são facilmente identificadas nesta projeção, a maioria das lesões posteriores também pode ser apreciada. As fraturas por avulsão do processo transverso L5 e das espinas isquiáticas indicam uma ruptura ligamentar e, geralmente, são identificáveis. Um grande espaço posterior, ou o deslocamento superior da hemipelve de mais de 1 cm, indica uma ruptura posterior completa e instabilidade.[12]

Foram desenvolvidos detalhados sistemas de classificação, com base na direção da força, estabilidade da pelve, localização da fratura ou se a lesão é aberta ou fechada. A classificação Comprehensive Pelvic Disruption da Arbeitsgemeinschaft fur Osteosynthesefragen (AO) combina o mecanismo da lesão com o grau de instabilidade pélvica. As lesões do tipo A preservam a integridade das estruturas ligamentares e ósseas posteriores. Estas lesões mantêm um anel pélvico estável e, geralmente, não necessitam de tratamento, a menos que uma lesão neurológica esteja associada a uma fratura sacral. As lesões do tipo B representam uma ruptura incompleta da pelve posterior. São resultado da instabilidade rotacional da pelve. É característico um grau variável de ruptura da articulação sacroilíaca ou sacral. Estas lesões ocorrem tanto nos mecanismos de compressão anteriores como nos posteriores. Nas lesões pélvicas do tipo C, a hemipelve é vertical, rotacional e, posteriormente, instável.

As fraturas por compressão lateral, bem como as fraturas verticais em cisalhamento, estão associadas às lesões intra-abdominais e cranianas. A causa mais comum de morte de paciente com lesão em compressão lateral da pelve está associada a trauma fechado do crânio.[3] As lesões em compressão anteropos-

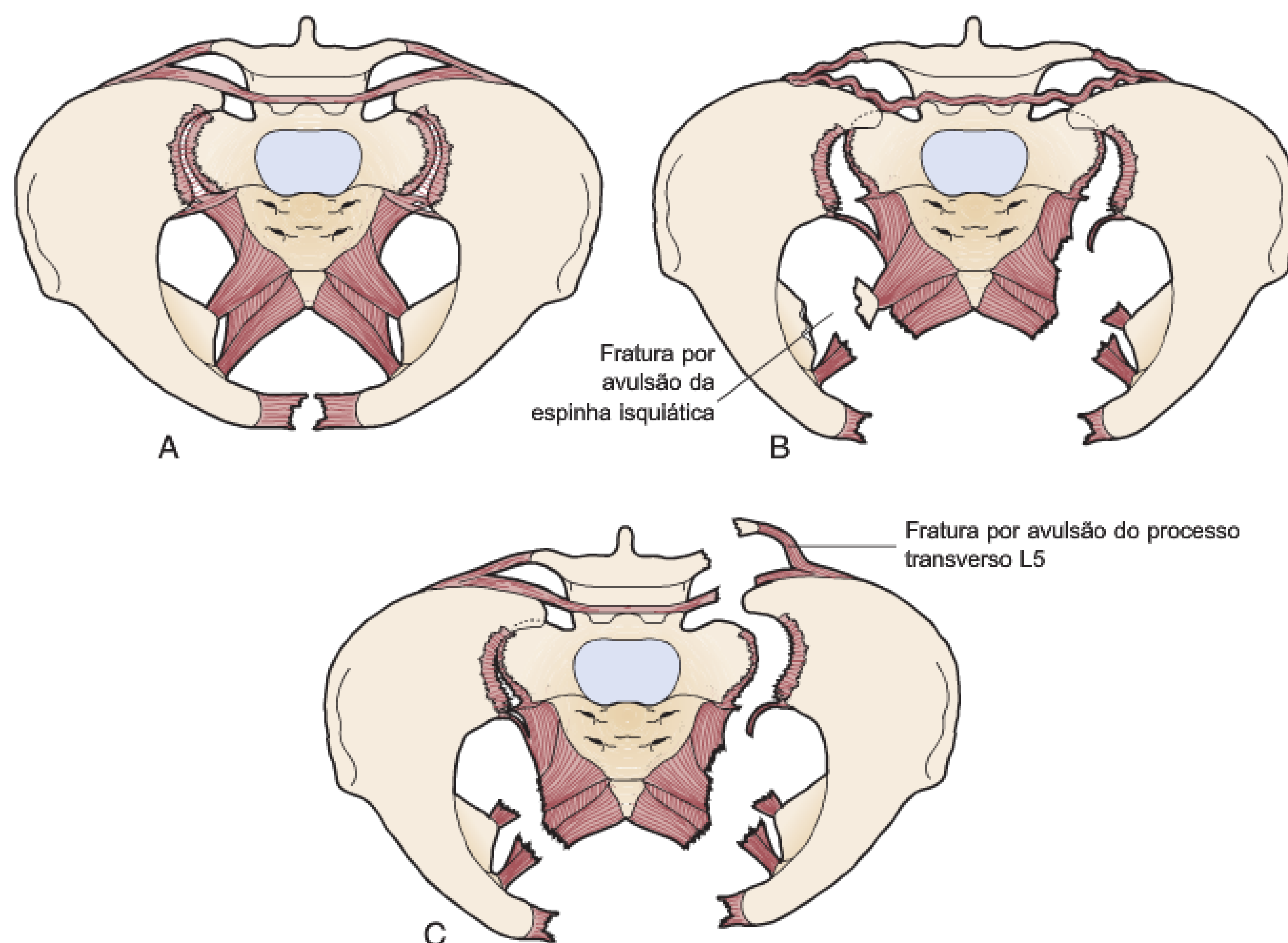


Figura 21-11 **A, A divisão da sínfise púbica permitirá que a pelve se abra até cerca de 2,5 cm sem dano a nenhuma das estruturas ligamentares posteriores. B, A divisão dos ligamentos sacroilíaco anterior e sacroespinhal, seja por divisão direta de suas fibras (*direita*) ou por avulsão da ponta da espinha do ísquio (*esquerda*) permite a rotação externa da pelve até que as espinhas ilíacas superiores posteriores se encontrem com o sacro. Observe, porém, que as estruturas ligamentares posteriores (ou seja, os ligamentos sacroilíaco e iliolombar posteriores) permanecem intactos. Assim, não é possível ocorrer luxação no plano vertical. C, A divisão dos ligamentos posteriores da banda de tensão, ou seja, o sacroilíaco posterior, assim como o iliolombar, aqui demonstrados do lado esquerdo, mais a avulsão do processo transverso de L5, causam a instabilidade completa da hemipelve. Observe que a luxação posterior agora é possível.** (De Kellam JF, Mayo K: Pelvic ring disruptions. In Browner BD, Jupiter TB, Levine AM, Trafton PG [eds]: Skeletal Trauma, 3rd. ed. Philadelphia, WB Saunders, 2003.)

teriores apresentam maior risco de hemorragia retroperitoneal. As lesões viscerais intrapélvicas também são mais comuns nos padrões anteroposteriores. A mortalidade nas lesões em compressão anteroposteriores se relaciona com uma combinação de sangramento retroperitoneal e lesões viscerais.[3]

Hemorragia na Fratura da Pelve

A causa usual de hemorragia nas fraturas da pelve é oriunda do plexo venoso posterior da pelve e sangramento das superfícies ósseas esponjosas. Raramente, em menos de 10% dos casos, pode ser causado pelo sangramento de uma artéria conhecida (Fig. 21-12).[13-15] O sangramento de uma grande artéria é menos frequente. Duas grandes séries demonstraram índices de sangramento dos vasos ilíacos ou femorais de 1% e 0% dos pacientes.[16] Como resultado, o tratamento inicial da hemorragia deve se concentrar no controle do sangramento venoso por meio de redução e estabilização do anel pélvico. A redução leva a uma diminuição do volume pélvico e ao tamponamento dos vasos sangrantes, através da compressão das vísceras e do hematoma pélvico. A estabilização mantém a redução e evita o movimento da hemipelve, reduzindo a dor e limitando a ruptura de coágulos. Como a redução e a estabilização geralmente controlam o sangramento venoso, os pacientes que não respondem a estas manobras apresentam uma maior probabilidade de ter um sangramento arterial.

Estabilização

A redução e a estabilização da pelve podem ser obtidas através de uma variedade de meios mecânicos (Fig. 21-13). Quando a equipe que presta o primeiro atendimento detecta uma ruptura instável do anel pélvico no exame físico, pode iniciar o tratamento aproximando a pelve, envolvendo o paciente com um cobertor ou com a aplicação de equipamentos pneumáticos antichoque. Da mesma forma que os imobilizadores pneumáticos são aplicados nas extremidades, este equipamento funciona através da compressão da pelve. Se for aplicado no local do acidente, este equipamento pneumático não pode ser esvaziado até que o paciente tenha sido ressuscitado na sala de trauma. O equipamento pneumático tem como vantagens facilidade de uso, aplicação no local do acidente e o fato de ser reutilizável. Entretanto, ele bloqueia o acesso ao paciente e restringe a excursão do diafragma, havendo registros de síndromes compartimentais na coxa e na região glútea após o uso prolongado em pacientes hipotensos.

O método-padrão para o controle das hemorragias pélvicas é a aplicação de um fixador externo anterior. A aplicação apro-

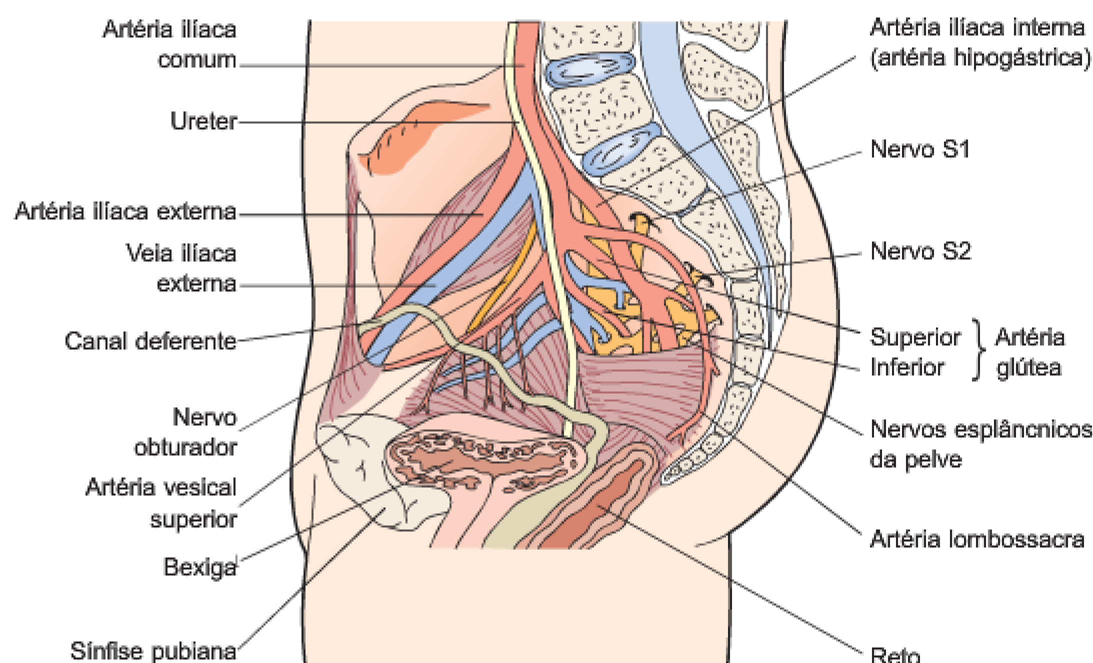


Figura 21-12 Aspecto interno da pelve mostrando os grandes vasos no plexo lombossacro, assim como o assoalho pélvico e o conteúdo da pelve, da bexiga e do reto. (De Kellam JF, Mayo K: Pelvic ring disruptions. In Browner BD, Jupiter TB, Levine AM, Trafton PG [eds]: Skeletal Trauma, 3rd. Ed. Philadelphia, WB Saunders, 2003.)

priada de um fixador externo anterior deve promover a estabilidade da pelve e do hematoma, permitindo o acesso para o abdome, caso sejam necessários procedimentos cirúrgicos. Vários estudos demonstraram que os resultados podem melhorar com o uso rotineiro dos fixadores.[14,15,17] Apesar de este equipamento poder ser aplicado na sala de emergência, geralmente é instalado na sala de operação. Nestas circunstâncias, a pelve pode permanecer deslocada por várias horas com a continuação descontrolada do sangramento venoso.

Se um fixador externo não pode ser prontamente aplicado, outro método de estabilização provisória deve ser empregado. Recentemente, foram desenvolvidos instrumentos chamados *grampos pélvicos em C*, que podem ser rapidamente aplicados à estabilização provisória da pelve na sala de emergência. Este fixador externo permite uma compressão percutânea da pelve através de pinos inseridos na superfície externa do ilíaco, este instrumento promove uma estabilização adequada e o fácil acesso para o abdome, ou para as extremidades, sem a remoção do equipamento (Fig. 21-14). Os grampos C podem ser mantidos durante a fase de ressuscitação, sendo substituídos, depois, pelos métodos de estabilização definitivos, quando o paciente é capaz de ser submetido a estes procedimentos. Deve-se tomar cuidado durante a aplicação destes grampos porque a colocação inadequada dos pinos ou a utilização inapropriada do fixador pode levar a sérias complicações. Estes instrumentos são utilizados somente nas rupturas rotacional e verticalmente instáveis do anel pélvico, e não nos padrões estáveis de lesão.

O papel da angiografia no diagnóstico e tratamento da hemorragia pélvica é controverso. Grandes séries demonstraram que a incidência de hemorragia arterial tratável através da embolização é de aproximadamente 10% e, nestes casos, a arteriografia com embolização pode salvar vidas.[13,14] Entretanto, uma vez que o procedimento é tecnicamente difícil e demorado, sua aplicação deverá ser reservada para os casos nos quais todos os outros métodos de controle de hemorragia tenham sido aplicados sem sucesso.[13]

Algoritmos para o Tratamento

Os algoritmos para o tratamento do paciente hipotenso com uma fratura da pelve devem começar com uma pesquisa para a causa do choque (Fig. 21-15). Todas as causas possíveis de sangramento devem ser exploradas. A ausculta do tórax e a revisão da radiografia de tórax determinam a presença de hemotórax e a necessidade de toracostomia. Quando o hemotórax é afastado como a causa do choque, ou é controlado com drenos torácicos, é realizado um lavado peritoneal diagnóstico ou uma ultrassonografia do abdome. O exame da pelve é realizado da forma descrita anteriormente. Qualquer ferimento ao redor da pelve ou do períneo é avaliado. O sangramento retal, vaginal ou do meato uretral é pesquisado através do exame vaginal e retal, à procura de rupturas ou fragmentos da fratura.

Na presença de uma ruptura instável do anel pélvico e um estudo abdominal positivo, a estabilização da pelve deve ser realizada *antes da laparotomia*. Se a estabilidade hemodinâmica não é obtida após a colocação do fixador externo, deve ser realizada uma angiografia.

O tratamento definitivo da ruptura do anel pélvico depende da gravidade e do quadro da lesão. Os padrões estáveis de fratura ou de lesão geralmente não necessitam mais do que uma restrição de carga. Frequentemente, o fixador externo pode gerar uma fixação definitiva, se aplicado de forma efetiva com a manutenção da redução. Nos casos em que o fixador pode obstruir o acesso ao abdome ou foi aplicado um grampo C, pode estar indicada a RAFI ou a redução fechada com fixação percutânea. Na presença de uma instabilidade rotacional ou vertical, tanto a pelve anterior como a posterior devem ser estabilizadas. Anteriormente, a sínfise geralmente é fixada com placa e parafusos. Posteriormente, existem mais opções. As fraturas sacroilíacas ou sacrais podem ser fixadas com placas, barras ou por via percutânea com o uso de parafusos canulados (Fig. 21-16).

Lesões Vasculares

Incidência

A incidência geral das lesões vasculares associadas ao trauma e lesões penetrantes das extremidades é baixa, variando de 0,2% a 1,5%.[18] A morbidade e a perda do membro nestas lesões são historicamente altas. A despeito de o trauma penetrante ser uma das causas mais comuns, a incidência de lesões vasculares por um trauma fechado é de até 20%. A isquemia distal representa

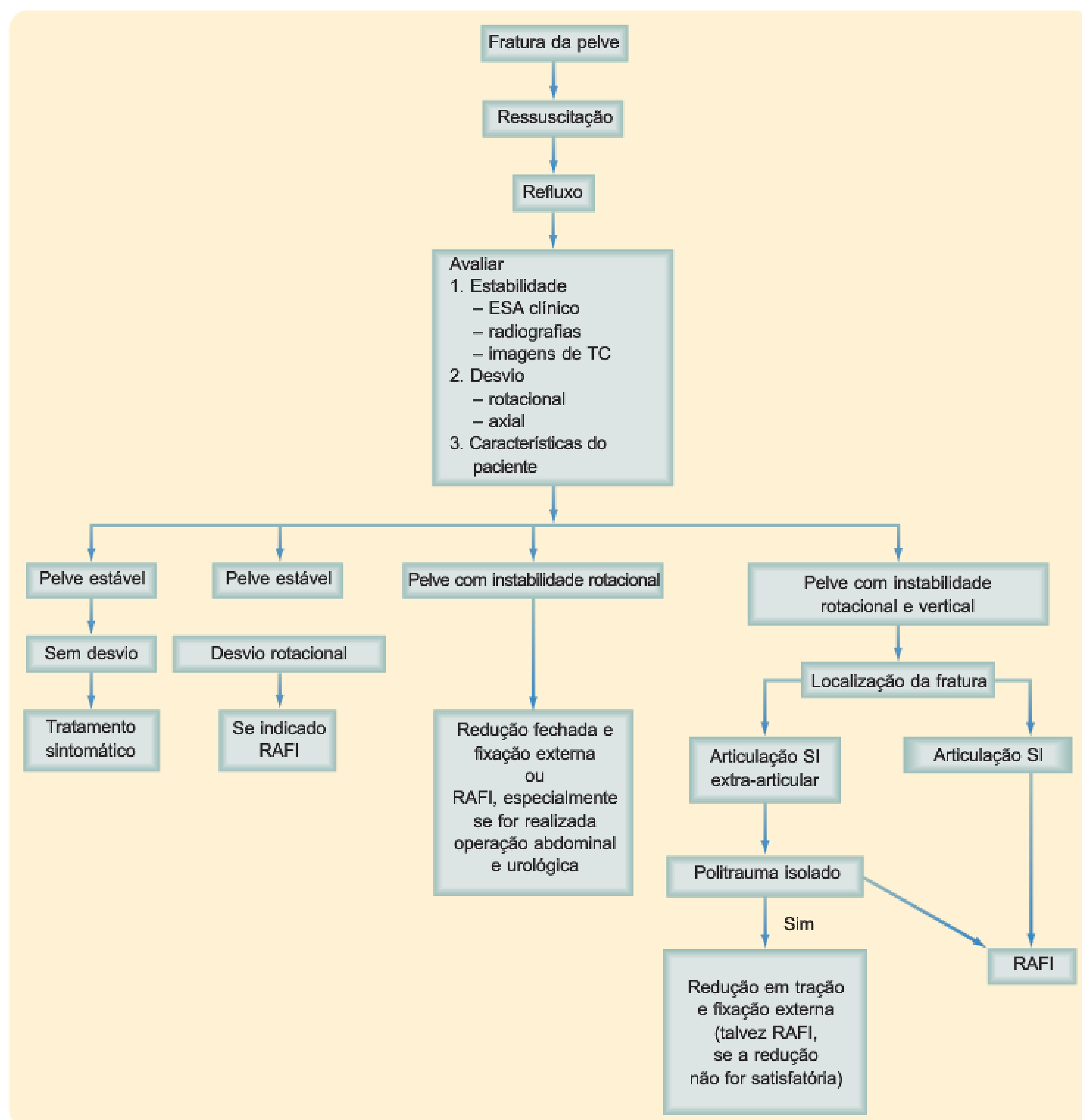


Figura 21-13 **Algoritmo para o tratamento de fraturas pélvicas. TC, tomografia computadorizada; ESA, exame sob anestesia; RAFI, redução aberta e fixação interna; SI, sacroilíaco.** (De Kellam JF, Mayo K: Pelvic ring disruptions. In Browner BD, Jupiter TB, Levine AM, Trafton PG [eds]: Skeletal Trauma, 3rd. ed. Philadelphia, WB Saunders, 2003.)

a manifestação mais frequente das lesões vasculares nestes casos, e uma hemorragia externa é menos comum. As lesões ortopédicas frequentemente associadas às lesões vasculares incluem luxações posteriores do joelho, fraturas supracondilares do úmero e luxações do cotovelo. As lesões vasculares associadas às luxações posteriores do joelho ocorrem em 40% dos casos, e o atraso no diagnóstico ou reparo leva a índices de amputação de até 85%. As fraturas supracondilares do fêmur, platô tibial ou fraturas tibiofibulares combinadas raramente estão associadas a lesões vasculares.[18] As lesões ortopédicas com extenso trauma aos tecidos moles também estão associadas a anormalidades vasculares e fatores associados a um mau prognóstico incluem extenso dano aos tecidos moles e esqueleto, tempo de isquemia superior a 6 horas, escore de gravidade de extremidade gravemente lesionada superior a 7 e lesão do nervo tibial.[19]

Apesar de as lesões da extremidade superior serem responsáveis por aproximadamente 30% de todas as lesões periféricas, o trauma vascular das extremidades inferiores apresenta um prognóstico menos favorável e potencialmente mais sério. A região poplítea, em particular, é propensa à isquemia por diversas razões. Apesar de haver uma abundante circulação colateral

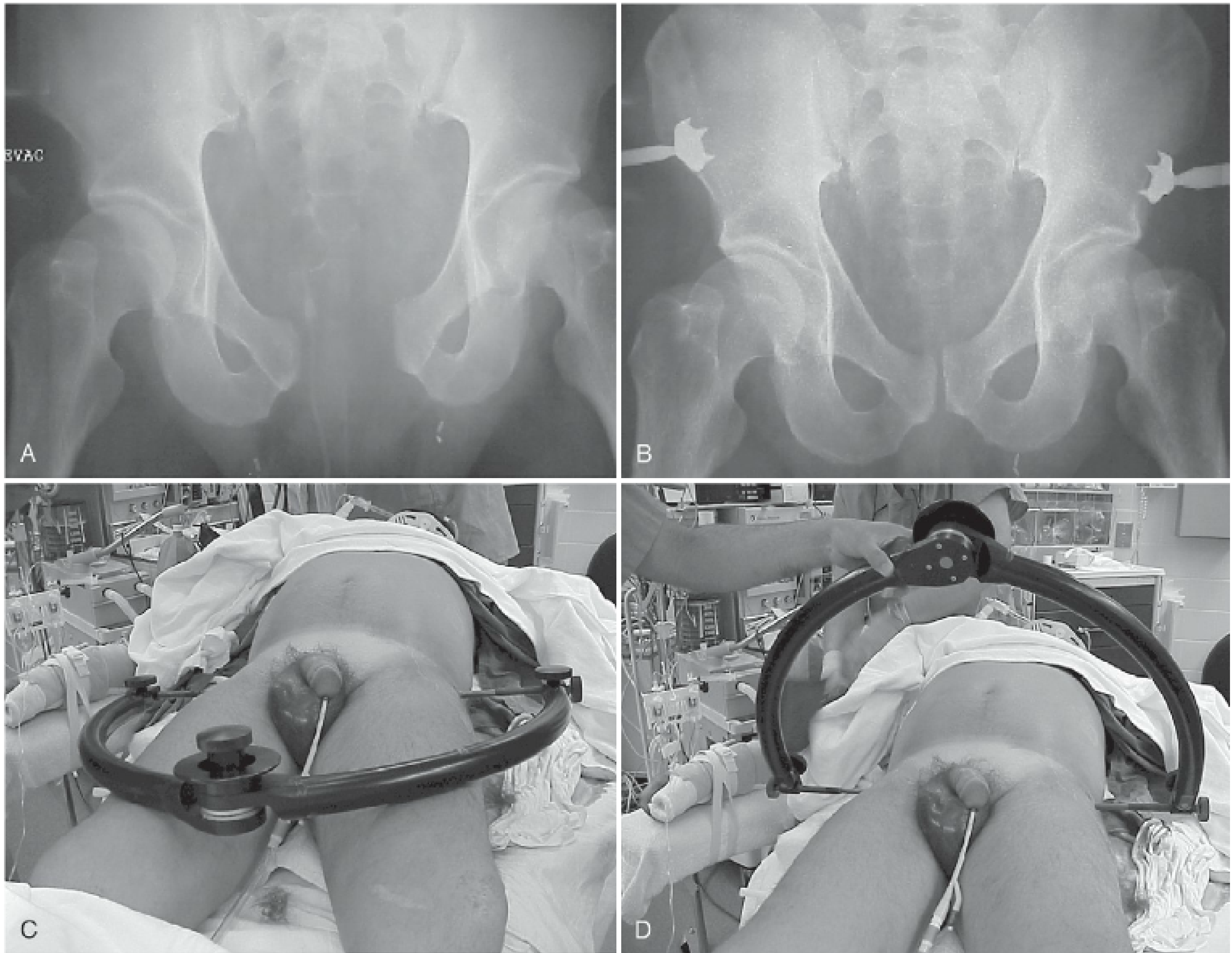


Figura 21-14 Ruptura de anel pélvico com hemorragia maciça. **A,** Radiografia anteroposterior (AP) da pelve mostrando ruptura da sínfise púbica e a articulação sacroilíaca. **B,** Projeção AP da pelve após redução pela aplicação de um estabilizador pélvico. **C** e **D,** Paciente com estabilizador pélvico na posição padrão e elevada para permitir acesso ao períneo ou permitir a flexão dos quadris para troca para a posição de litotomia.

ao redor do joelho, estes vasos são frágeis e podem ser facilmente danificados por um trauma direto sobre os tecidos moles ou edema na região adjacente. A artéria poplítea começa no hiato adutor e seu movimento é restrito nesta localização. Os músculos soleares também restringem o movimento das artérias poplíteas, tornando-as propensas às lesões nas luxações do joelho (Fig. 21-17). Na presença de uma trombose da artéria poplítea, a ausência de colaterais de alto fluxo pode levar a uma trombose *in situ* secundária ao baixo fluxo. A circulação do sangue nestes vasos é importante para a salvação do membro. As lesões da artéria femoral ou femoral superficial raramente resultam em uma amputação por causa da presença de circulação colateral e da artéria profunda do fêmur. Este vaso raramente é lesionado; entretanto, quando lesionado, é clinicamente silencioso e o diagnóstico estabelecido através da angiografia.

Tratamento

Resultados ideais nas lesões vasculares e ortopédicas combinadas dependem de um alto índice de suspeita e pronta intervenção (Fig. 21-18). É realizada completa avaliação vascular na sala de trauma e todos os pulsos das extremidades superiores e inferiores são avaliados. Cor, temperatura e presença de dor ou paresia são avaliadas. A pressão sistólica no braço e no tornozelo é registrada e o índice tornozelo-braquial calculado através da divisão da pressão no tornozelo pela pressão braquial. Na ausência de uma doença vascular periférica crônica, o índice normalmente deve ser superior a 0,95. Geralmente os índices tornozelo-braquial e os pulsos são bilateralmente simétricos. Sopros audíveis sobre os vasos sanguíneos nas áreas afetadas podem significar lesão arterial ou fístula traumática. Um edema anormal pode indicar lesão ou ruptura de um vaso profundo. Qualquer déficit de pulso ou do índice tornozelo-braquial inferior a 0,90 determina a realização de uma arteriografia formal. A isquemia prolongada ou grave determina uma exploração cirúrgica imediata. A arteriografia intraoperatória pode ser útil no planejamento da reconstrução vascular na presença de lesão, mas sem sinais de isquemia importante. A exploração arterial direta das lesões suspeitas é aconselhada nas fraturas abertas.

O estadiamento da estabilização esquelética e do reparo vascular deve ser individualizado. Geralmente a reconstrução vas-

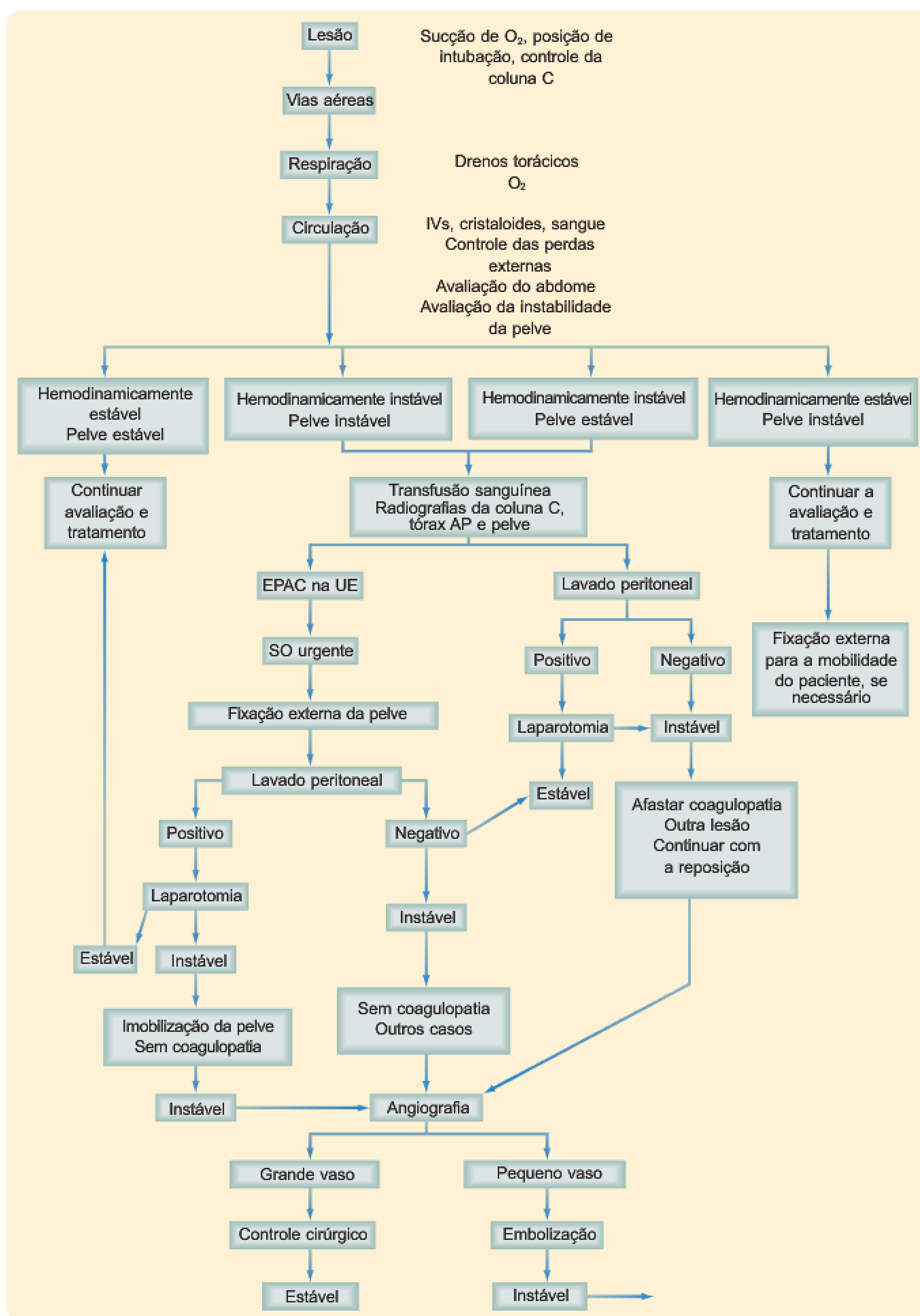


Figura 21-15 Algoritmo para reanimação após ruptura da pelve. Coluna C, coluna cervical; UE, unidade de emergência; IVs, linhas intravenosas; SO, sala de operação; EPAC, equipamento pneumático antichoque. (De Kellam JF, Mayo K: Pelvic ring disruptions. In Browner BD, Jupiter TB, Levine AM, Trafton PG [eds]: Skeletal Trauma, 3rd. ed. Philadelphia, WB Saunders, 2003.)

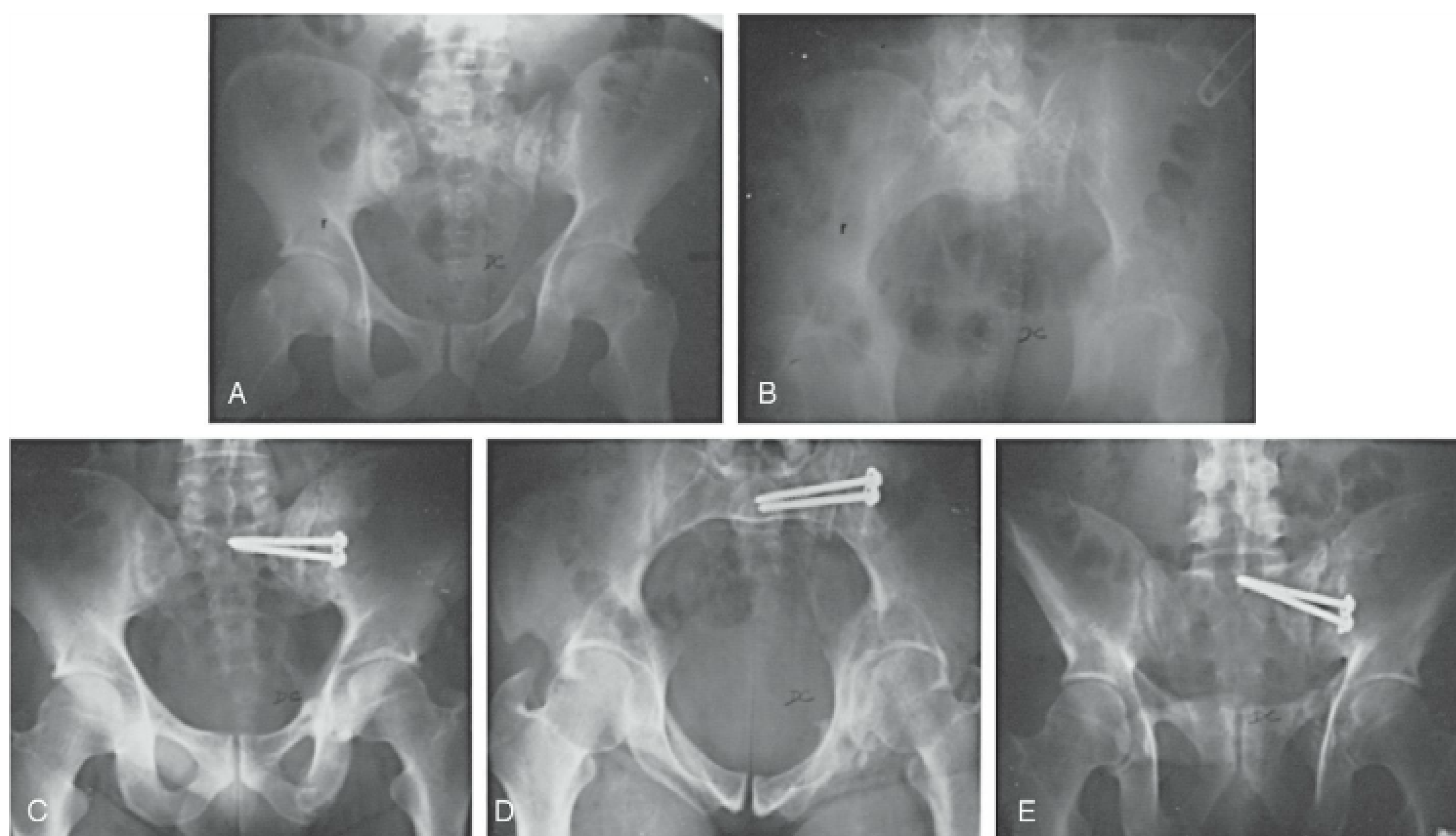


Figura 21-16 Paciente com ruptura da articulação sacroilíaca esquerda fixada com parafuso posterior. **A,** Este paciente sofreu um golpe por trás de um caminhão e sofreu fratura com desvio na articulação sacroilíaca e nos ramos púbicos, anteriormente. **B,** Projeção da incidência de entrada da pelve confirmando a luxação posterior na articulação sacroilíaca do lado esquerdo. **C,** Projeção da incidência anteroposterior demonstrando fixação da pelve com parafuso posterior. Observe como os parafusos foram colocados através e no interior do corpo do sacro. Esse procedimento é necessário para fraturas do sacro, mas também obtém ganho significativo em luxações da articulação sacroilíaca. Os parafusos ficam acima do primeiro forame sacral, repousando na asa do sacro. **D,** Projeção da asa mostrando colocação satisfatória de parafusos, mostrando que a redução foi obtida e que a fixação ocorreu adequadamente com parafusos na asa e no corpo do sacro. **E,** Projeção da asa confirmando, novamente, a posição apropriada dos parafusos. (De Kellam JF, Mayo K: Pelvic ring disruptions. In Browner BD, Jupiter TB, Levine AM, Trafton PG [eds]: Skeletal Trauma, 3rd. ed. Philadelphia, WB Saunders, 2003.)

cular precede a fixação das fraturas, é rara a ruptura do reparo vascular após uma fixação ortopédica, desde que o reparo seja realizado com o comprimento do membro restaurado. Os membros ipsilaterais e contralaterais são amplamente preparados para permitir o acesso aos vasos distais, fasciotomia e coleta da veia safena contralateral. A fasciotomia é empregada antes do reparo vascular na suspeita de uma síndrome compartimental. Nas luxações do joelho, é aconselhável liberar os compartimentos da perna, devido à possibilidade de lesão de reperfusão e de desenvolvimento de síndrome compartimental. Os controles proximal e distal são obtidos antes da exploração do hematoma. A artéria e a veia são cuidadosamente inspecionadas, sendo feita a avaliação da lesão.

O uso de derivações intraoperatórias de demora é apropriado em algumas lesões esqueléticas instáveis.[20] As derivações na endarterectomia da carótida geralmente são feitas nestes casos. As trombectomias proximal e distal são realizadas antes da instalação da derivação ou do reparo. Geralmente é necessária a ressecção arterial para que se obtenham margens aceitáveis, e o enxerto de veia safena é utilizado se não for possível um reparo primário sem tensão. É feita arteriografia no final do procedimento porque a salvação do membro depende da permeabilidade arterial. Todas as lesões das grandes veias são reparadas, de modo a aumentar o índice de permeabilidade do reparo arterial, bem como prevenir contra as sequelas da insuficiência venosa crônica.

Síndrome Compartimental Aguda

O reconhecimento e o tratamento precoce da síndrome compartimental é crítico no paciente traumatizado para evitar morte, amputação precoce e disfunção do membro. Volkmann foi o primeiro a descrever os resultados da contratura pós-isquemia há mais de cem anos. Ele atribuiu uma contratura muscular permanente ao trauma, edema e compressão por bandagens. Seddon e colaboradores reviram as complicações tardias da síndrome compartimental das extremidades superiores e inferiores e destacaram a importância do reconhecimento precoce e da fasciotomia.[21,22] Uma falha no diagnóstico e no tratamento da síndrome compartimental no paciente traumatizado resulta em diversos casos de morbidade evitável, bem como litígios, geralmente favoráveis ao queixante.[23]

Diversas síndromes compartimentais foram descritas nas extremidades superiores e inferiores, incluindo as síndromes compartimentais do ombro, braço, antebraço, mão, nádega, coxa, porção inferior da perna e pé. As causas da síndrome compartimental são diversas e incluem fraturas abertas e fechadas, lesões arteriais, lesões por armas de fogo, mordeduras de cobra, extravasamento em locais de acesso venoso ou arterial, compressão do membro, queimaduras, curativos constritivos e imobilizações apertadas. O rápido diagnóstico e o tratamento da síndrome compartimental são imprescindíveis para que se obtenha um resultado clínico bem-sucedido. Esta seção trata sobre

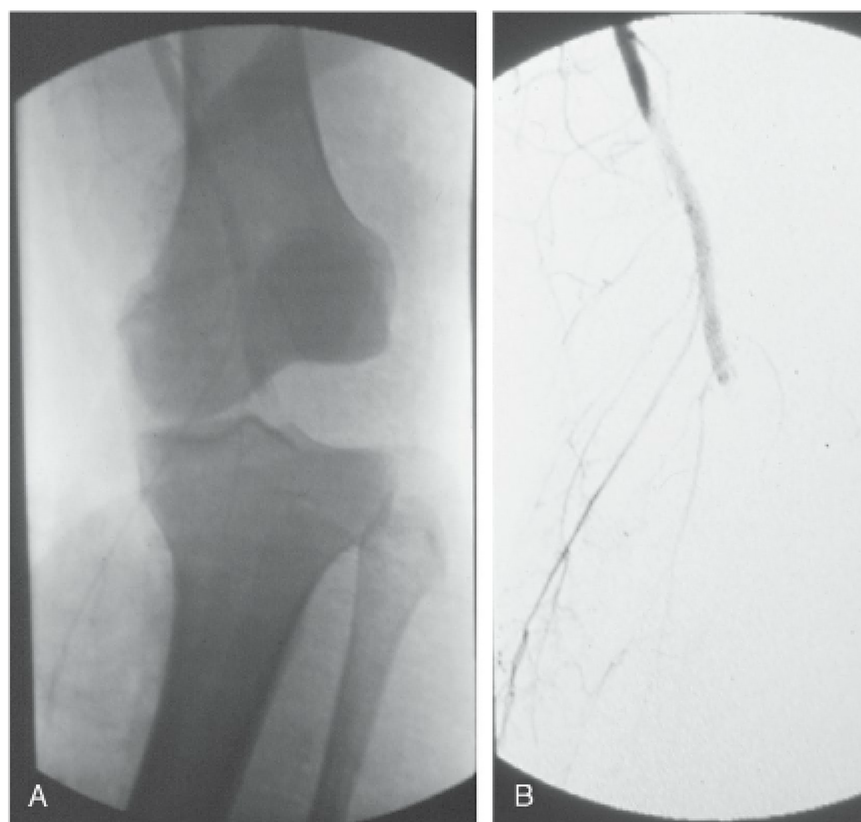


Figura 21-17 Angiograma da extremidade inferior após luxação posterior do joelho. **A,** A imagem fluoroscópica mostra deslocamento significativo após luxação posterior do joelho. **B,** O angiograma mostra, nitidamente, a interrupção do fluxo sanguíneo poplíteo na região da luxação.

patogênese, diagnóstico e tratamento da síndrome compartimental aguda, especificamente do antebraço e da região distal da perna.

Patogênese

A síndrome compartimental ocorre secundariamente a um aumento de pressão no espaço osteofascial fechado. A causa mais comum de síndrome compartimental no paciente ortopédico é o edema muscular, resultante de um trauma direto na extremidade, ou pela reperfusão após uma lesão vascular. Este edema causa um aumento na pressão compartimental, que impede a saída de sangue venoso da extremidade, causando uma congestão retrógrada, alimentando o ciclo de aumento da pressão e isquemia muscular. No caso de um paciente com trauma ortopédico com fratura de ossos longos, a situação é exacerbada pelo sangramento da fratura, que produz um hematoma que ocupa espaço. Na redução da fratura, as pressões compartimentais aumentam secundariamente a uma diminuição no volume do espaço osteofascial. Gessos externos ou bandagens compressivas reduzem ainda mais a capacidade de expansão do compartimento.

Existem controvérsias sobre o nível de pressão compartimental que necessita de intervenção cirúrgica. Whitesides e Heckman recomendam uma fasciotomia em qualquer paciente que apresente pressões próximas a 20 mmHg abaixo da pressão diastólica, na presença de uma piora das condições gerais, aumento documentado da pressão dos tecidos, lesão tecidual significante, ou história de seis horas de isquemia total em uma extremidade.[24] Mubarak e Hargens determinaram que uma pressão absoluta do tecido de 30 mmHg é o ponto limite crítico no qual uma fasciotomia deve ser realizada.[25] Eles concluíram que, como a pressão capilar normal é de 30 mmHg, qualquer pressão acima destes valores resultará em necrose tecidual. Finalmente, Matsen e colaboradores declararam que a pressão compartimental crítica que requer fasciotomia é de 45 mmHg.[26] Eles destacam que, conforme a síndrome compartimental se desenvolve, a pressão capilar deve aumentar à medida que a pressão venosa aumenta dentro do compartimento. Como resultado, eles acreditam que a pressão capilar basal normal é irrelevante na determinação da síndrome compartimental.

Apesar de haver controvérsias sobre a necessidade da fasciotomia, existe pouca dúvida sobre o efeito do tempo prolongado de isquemia sobre a musculatura esquelética e o tecido nervoso. Os investigadores estabeleceram que os nervos periféricos e os músculos podem sobreviver por até 4 horas sob condições isquêmicas, sem dano irreversível. O tempo de isquemia de 6 horas resultou em um retorno variável da função, tanto no tecido muscular como no tecido nervoso, e um tempo de isquemia superior a 8 horas resulta em lesão nervosa e muscular irreversível.[24]

Diagnóstico

O diagnóstico da síndrome compartimental aguda requer alto grau de suspeita clínica, completa compreensão do mecanismo da lesão e cuidadoso exame físico (Fig. 21-19). Tscherne e Gotzen declararam que, quanto maior for a gravidade da lesão inicial aos tecidos moles, maior a probabilidade de que as complicações dos tecidos moles, incluindo a síndrome compartimental, venham a se desenvolver.[7] O diagnóstico da síndrome compartimental se baseia em uma compreensão dos riscos do paciente, das queixas subjetivas e em uma apreciação dos achados físicos e clínicos iniciais e tardios.

A presença de pulsos distais e a ausência de palidez não excluem o diagnóstico de síndrome compartimental porque a perfusão dos tecidos em um compartimento é dependente dos gradientes de perfusão arterial e capilar. Paralisias e parestesias não são confiáveis porque os estudos demonstraram que os nervos periféricos podem transmitir impulsos por uma hora ou mais de isquemia total. A isquemia dos músculos, entretanto, causa dor. Os pacientes, tipicamente, relatam "uma dor incom-

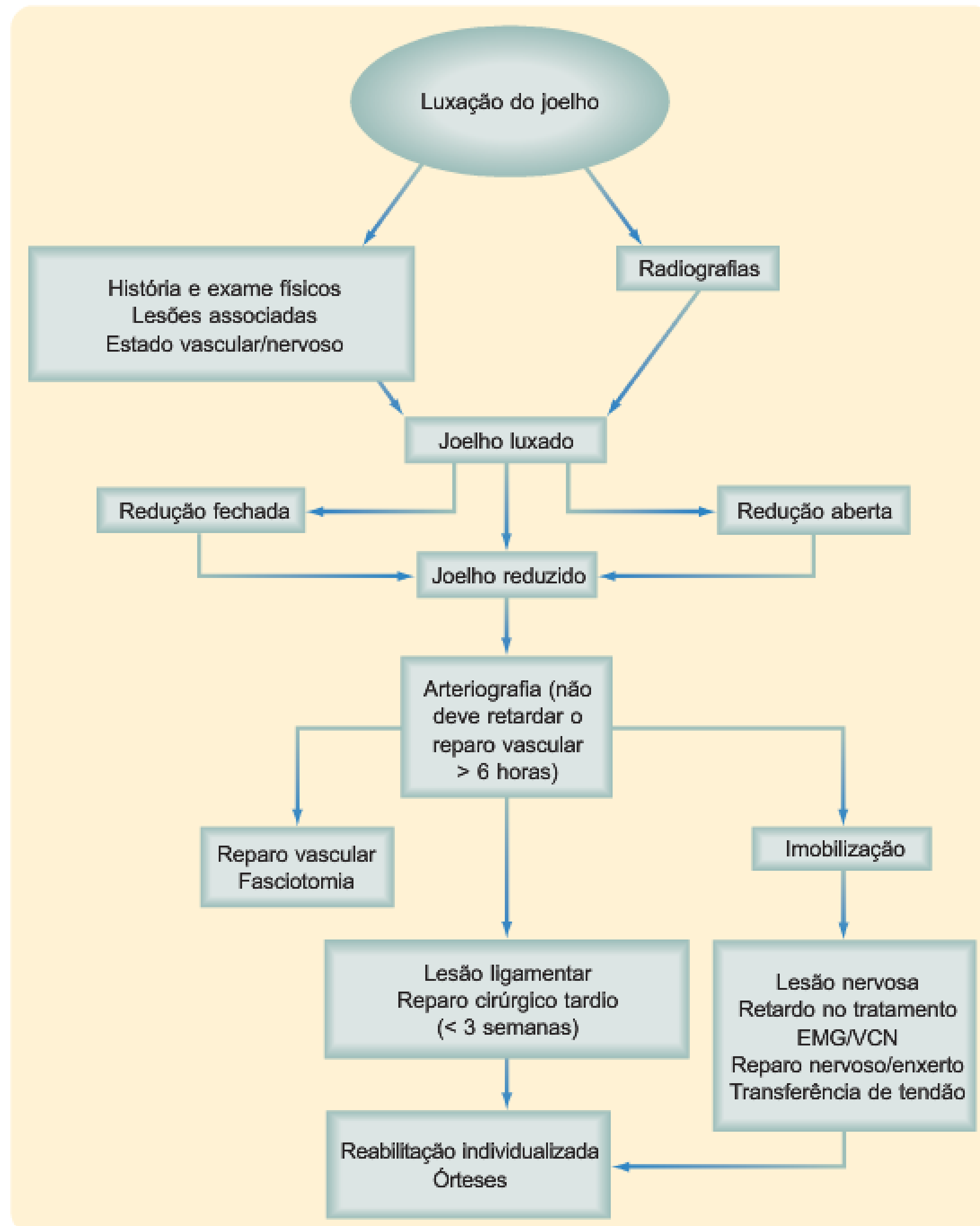


Figura 21-18 **Algoritmo de tratamento para luxações do joelho. EMG/VCN, eletromiografia/velocidade de condução do nervo.** (De Siliski JM: Dislocations and soft tissue injuries of the knee. In Browner BD, Jupiter TB, Levine AM, Trafton PG [eds]: Skeletal Trauma, 3rd. ed. Philadelphia, WB Saunders, 2003.)

patível com a esperada no tipo da lesão". Solicitações incomuns para a administração frequente de narcóticos constituem outra indicação de dor isquêmica. O alongamento passivo do músculo isquêmico do compartimento em questão causa uma dor intensa e é o achado clínico mais sensível de uma síndrome compartimental em desenvolvimento. A palpação clínica do compartimento em questão e a comparação com o membro contralateral também são úteis na determinação da síndrome compartimental; qualquer evidência de aumento de pressão ou plenitude do compartimento deve levantar a suspeita de uma síndrome compartimental iminente.

Apesar de uma dor fora de proporções em relação à lesão ser um achado clínico cardinal de uma síndrome compartimental iminente, deve ser enfatizado que, com o passar do tempo, esta dor diminuirá conforme isquemia maior se desenvolva. Além disto, em um paciente altamente medicado com narcóticos, esta janela para a realização do diagnóstico clínico pode não ser muito clara, e portanto, na presença de qualquer suspeita clínica de uma síndrome compartimental iminente, a administração de narcóticos deve ser monitorada de perto.

Hipotensão sistêmica, lesão vascular, compressão externa do membro, coagulopatia e trombose venosa profunda predispõem o paciente traumatizado à síndrome compartimental. Em um paciente não cooperativo, intoxicado, intubado ou neurologicamente deficiente, o diagnóstico da síndrome compartimental pode depender mais da medida das pressões dos compartimentos.

Medidas da Pressão Tecidual

Foram descritos cinco métodos para mensurar as pressões compartimentais, quais sejam: cateter em vareta, cateter de fenda, técnica de infusão de Whitesides, cateter Stic (Stryker) e o uso

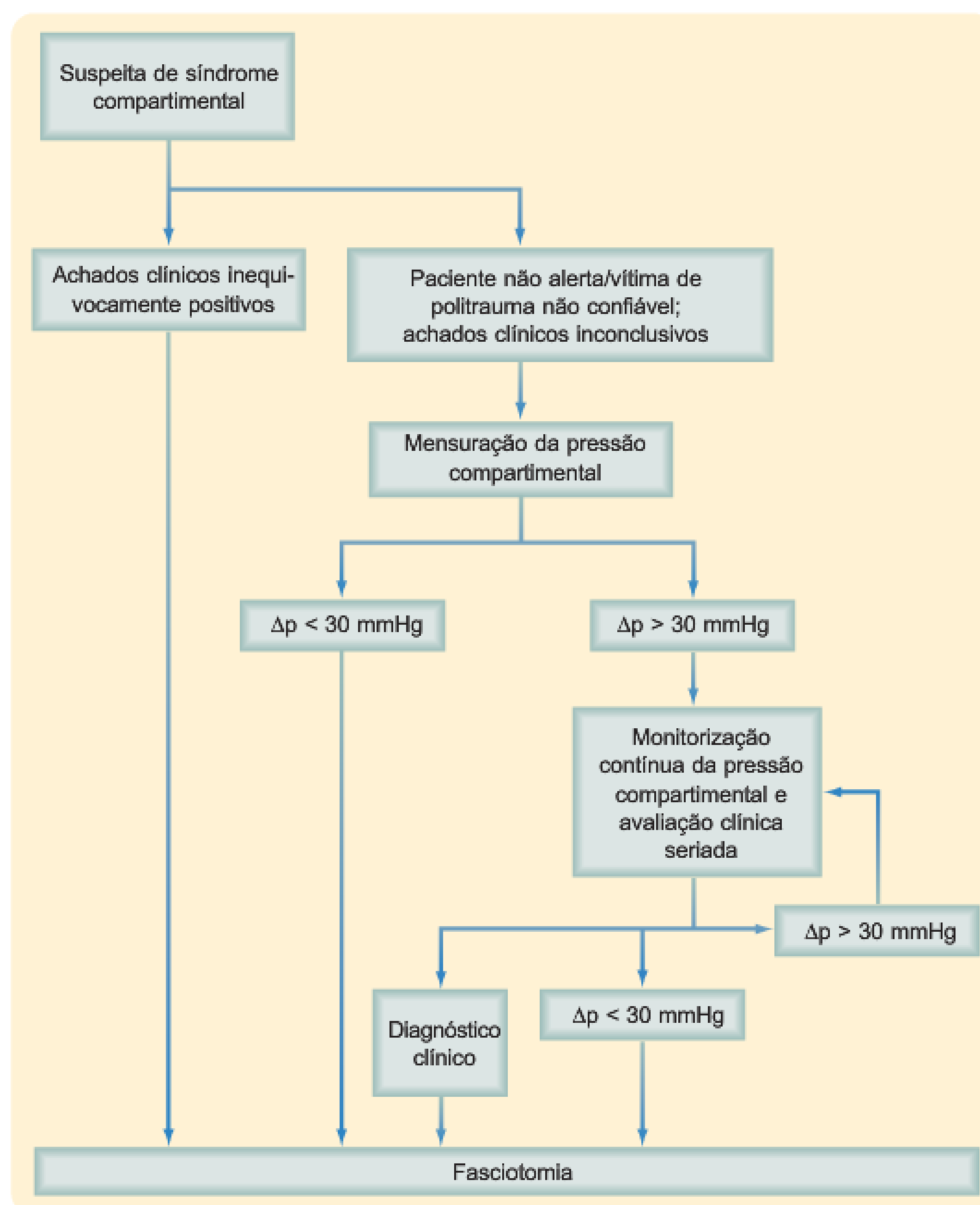


Figura 21-19 Algoritmo para o tratamento de um paciente com suspeita de síndrome do compartimento. (De Amendola A, Twaddle BC: Compartment syndromes. In Browner BD, Jupiter TB, Levine AM, Trafton PG [eds]: Skeletal Trauma, 3rd. ed. Philadelphia, WB Saunders, 2003.)

da espectroscopia com infravermelho próximo (Fig. 21-20).[24] Apesar de as três primeiras técnicas ainda serem utilizadas, o método mais comum para a mensuração utiliza o instrumento Stryker Stic. Este instrumento eletrônico manual é facilmente calibrado e utilizado. As pressões são obtidas através da inserção da agulha em cada um dos compartimentos. Geralmente é utilizado para mensurações em um determinado momento, não sendo um instrumento permanente.

Heckman e colaboradores, em um estudo prospectivo das fraturas tibiais, reviram a correlação entre o local no qual o instrumento Stic é introduzido no compartimento e a proximidade do sítio de fratura.[27] Eles registraram que as maiores pressões compartimentais geralmente ocorriam no nível da fratura ou a 5 cm dela. A pressão do tecido diminuía proximal e distalmente à fratura. É importante levar este fato em consideração quando se utiliza o instrumento Styker Stic para medir a pressão do compartimento na presença de uma fratura de osso longo.

Em lugar dos métodos invasivos de medição da pressão do compartimento, existem disponíveis dispositivos de fibra óptica para aplicação da espectroscopia com radiação infravermelha visando medir a perfusão do tecido como função da saturação de hemoglobina. Esses dispositivos permitem monitoramento transcutâneo contínuo e estão se tornando cada vez mais difundidos. Ao usar o comprimento de onda de absorção da oxiemoglobina venosa do músculo, a espectroscopia com infravermelho por contato pode ser usada para avaliar a viabilidade de um compartimento em risco. A aplicação cada vez mais difundida dessa tecnologia no diagnóstico da síndrome do compartimento crônico vem encorajando seu uso mais rotineiro nos casos agudos e subagudos.[28]

Tratamento Cirúrgico

A abordagem com duas incisões para a fasciotomia (Fig. 21-21) da porção inferior da perna é um procedimento confiável e direto, desde que a anatomia seja bem compreendida (Tabela

Figura 21-20 O cateter de Stic. (Cortesia de Stryker, Mississauga, Ontário, Canadá.)

21-2). O procedimento envolve uma incisão anterolateral sobre os compartimentos e uma incisão medial posteriormente à face medial da tíbia. A incisão anterolateral é centralizada a meio caminho entre a diáfise fibular e a tíbia. Uma vez identificada a fáscia, é feita uma pequena incisão transversal para identificar os compartimentos anterior e lateral, bem como o nervo peroneal superficial no compartimento lateral. Isto é importante para ajudar a proteger o nervo fibular superficial, porque ele cursa nesta localização no compartimento lateral. É importante liberar todo o compartimento em suas extremidades mais distais e proximais, mantendo a preservação do nervo fibular superficial. A incisão posteromedial é utilizada para descomprimir os compartimentos posteriores profundo e superficial. A incisão é feita a aproximadamente 2 cm posteriores à face posterior da diáfise tibial. Deve-se tomar cuidado para preservar o nervo e a veia safena. Uma vez que a fáscia seja identificada, é feita uma incisão transversal para delinear os compartimentos superficial e profundo. O compartimento posterior superficial é liberado primeiro, tanto proximal como distalmente, por trás do maléolo medial. De uma maneira semelhante, o compartimento posterior profundo é liberado proximal e distalmente. Para descomprimir completamente o compartimento profundo, o músculo solear deve ser afastado da face medial da tíbia.

O fechamento cirúrgico da fasciotomia é obtido com alças vasculares passadas através de grampos ao longo das bordas da pele. Estas alças podem ser apertadas diariamente no leito, conforme o edema dos tecidos moles diminui, o que geralmente elimina a necessidade de enxertia de pele e permite um fechamento secundário da ferida.

Fraturas Abertas

As fraturas abertas são emergências cirúrgicas porque as complicações em longo prazo põem em risco o membro e, em casos de sepse sistêmica, são potencialmente letais. As dificuldades de tratamento das fraturas abertas já são reconhecidas há séculos. A amputação era a principal forma de tratamento até meados do século XIX, quando as técnicas antissépticas começaram a ser utilizadas. Antissepsia, combinada com o desbridamento de todos os tecidos contaminados e desvitalizados, gerou a primeira diminuição na mortalidade. Os avanços contemporâneos na profilaxia antibiótica, nas técnicas de desbridamento agressivo e tratamento das feridas abertas, retalhos musculares rotacionais, transferência de tecidos livres e enxertia óssea geraram melhora drástica em nossa capacidade de tratamento das fraturas abertas graves resultantes de acidentes automobilísticos e ferimentos por projéteis de arma de fogo.

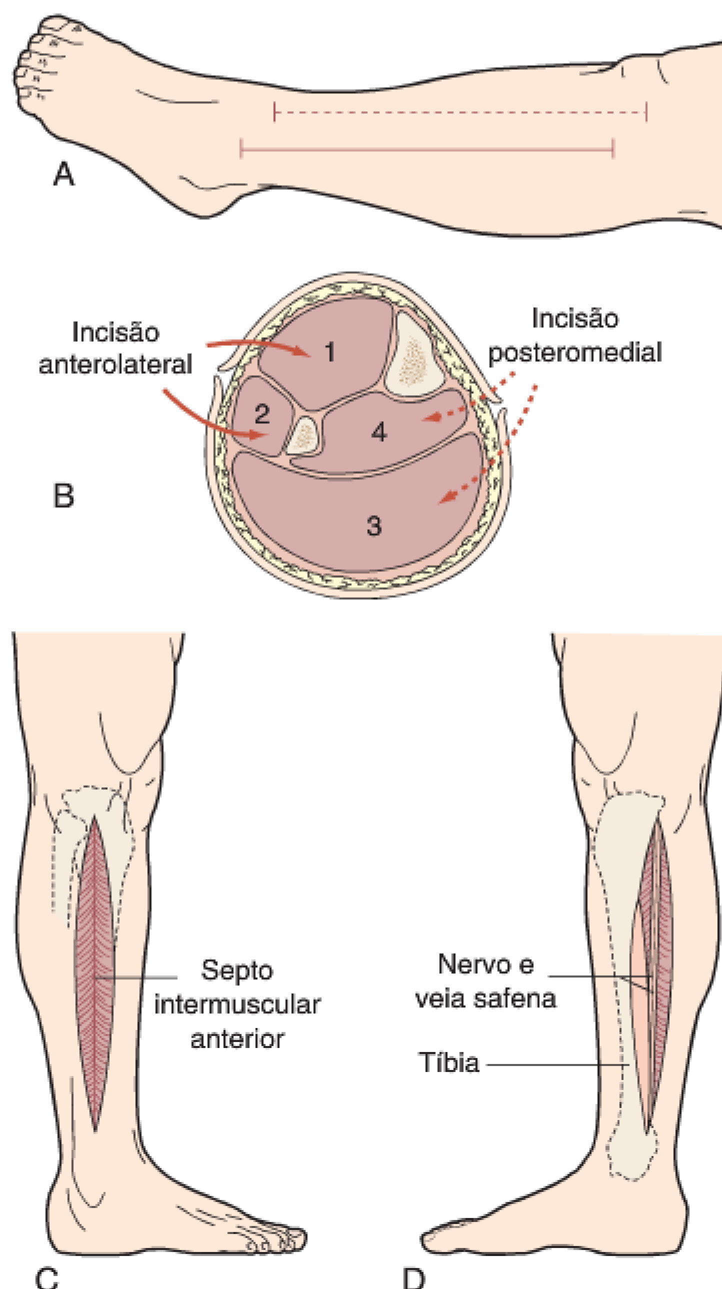


Figura 21-21 **A, Técnica da incisão dupla para execução de fasciotomias de todos os quatro compartimentos da extremidade inferior. B, Corte transversal da extremidade inferior mostrando a posição de incisões anterolateral e posteromedial que permite acesso aos compartimentos anterior e lateral (1 e 2) e aos compartimentos posteriores superficial e profundo (3 e 4). C, Uma incisão vertical anterior é centralizada a meio caminho entre a tíbia e a fíbula. O septo intermuscular anterior é identificado e duas incisões de fasciotomia são feitas: uma anterior e outra posterior ao septo. D, Uma incisão posteromedial vertical é centralizada 2 cm atrás da tíbia. Todo cuidado deve ser tomado para evitar lesão à veia e ao nervo safeno.** (Modificado de Matsen FA, Bubarak SJ, Rorabeck CH: A practical approach to compartmental syndromes. In Evarts CM [ed]: AAOS Instructional Course Lectures, vol. 32. St. Louis, VC Mosby, 1983, pp 88-113.)

Classificação

Uma fratura é considerada aberta quando o local da fratura se comunica com o meio ambiente. Tanto nos casos de laceração como de avulsão da pele, toda a zona da lesão deve ser totalmente avaliada no momento da exploração cirúrgica, para determinar adequadamente o grau de gravidade (Fig. 21-22). Gustilo e Andersen[29] descreveram a classificação mais utilizada

Tabela 21-2 Conteúdo dos Compartimentos Fasciais na Perna

COMPARTIMENTO	MÚSCULOS	VASOS	NERVOS
Anterior	Tibial anterior Extensor longo do hálux Extensor comum dos dedos	Tibial anterior	Peroneal profundo
Posterior profundo	Tibial posterior Flexor longo do hálux Flexor longo dos dedos	Tibial posterior Peroneal	Tibial
Posterior superficial	Gastrocnêmio Sóleo Plantar		
Lateral	Peroneais		Peroneal superficial

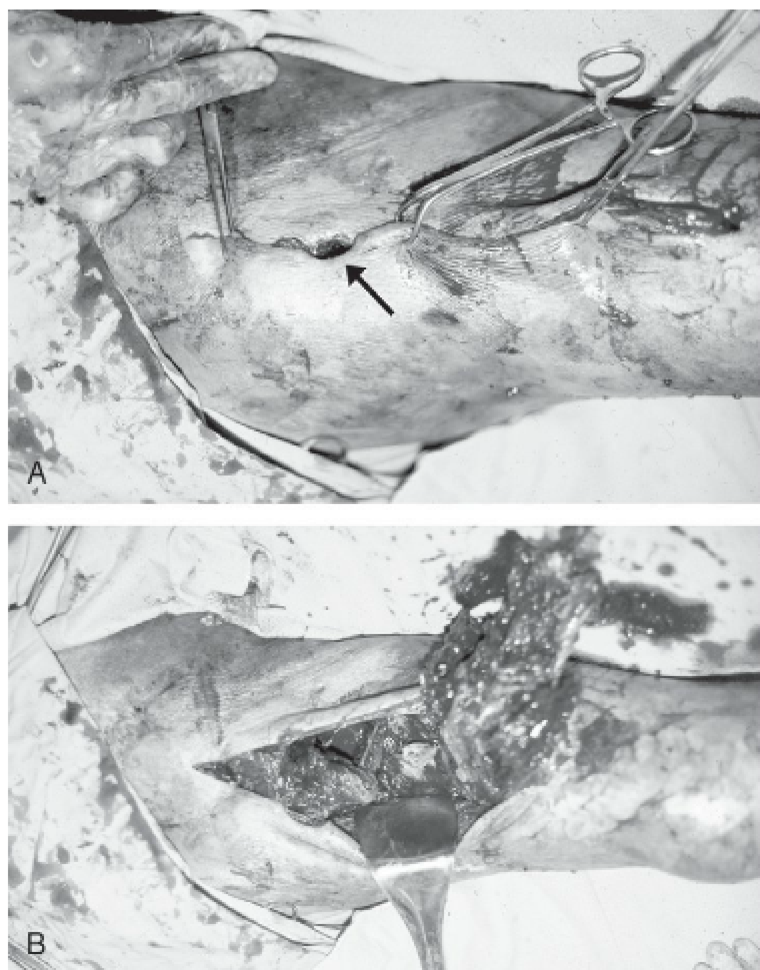


Figura 21-22 **Desbridamento de um ferimento aberto. A, O pequeno ferimento cutâneo original (*seta*) é mostrado no centro de uma incisão cirúrgica. B, A extensão total dos danos aos tecidos moles subjacentes não pode ser apreciado até que se faça a exploração do sítio.**

das fraturas associadas a lesões dos tecidos moles (Tabela 21-3). Eles dividiram as fraturas em três tipos e subdividiram o tipo III em três subgrupos, baseados no comprimento da abertura da pele, grau de cominução, lesão dos tecidos moles e contaminação. O esquema de classificação representa uma sequência de eventos. Divisões claras entre os grupos são difíceis, particularmente entre os tipos intermediários; assim, ocorrem variações entre observadores.

A classificação de Gustilo-Andersen proporciona informações úteis sobre o prognóstico e o tratamento da extremidade lesionada. Os índices de infecção tendem a aumentar das fraturas do tipo I para as fraturas do tipo III. Sete por cento das fraturas do tipo I, 11% das fraturas do tipo II, 18% das fraturas do tipo IIIA e 56% das fraturas do tipo IIIB/IIIC se infectaram em uma série. As culturas das feridas feitas na sala de emergência foram positivas em 60 a 70% das fraturas abertas, e, na maioria delas, houve o crescimento de organismos saprofíticos.[7,30] Podem ser obtidas culturas mais úteis após a irrigação formal e o desbridamento das feridas. Quarenta e três por cento destas culturas colhidas nas fraturas dos tipos I, II e IIIA demonstraram o crescimento de *Staphylococcus aureus,* enquanto outros 14% geraram o crescimento de cepas facultativas ou aeróbicas gram-negativas. Nas lesões dos tipos IIIB e IIIC, o *S. aureus* foi recuperado em somente 7% dos casos, enquanto cepas gram-negativas foram responsáveis por 67% dos organismos recuperados. A despeito do tipo, a profilaxia do tétano e o uso de antimicrobianos são administrados na sala de trauma para qualquer fratura aberta. Nas fraturas abertas dos tipos I e II e nas fraturas fechadas com lesão de tecidos, está indicada uma cefalosporina de primeira geração. Nas fraturas do tipo III acrescenta-se um aminoglicosídeo. Para qualquer fratura com suspeita de contaminação pelo solo, uma alta dose de penicilina é acrescentada ao regime para cobrir as espécies *Clostridium*. A duração do tratamento permanece sendo motivo de controvérsia.

A destruição de tecidos moles em um ferimento fechado pode ser pior que aquela em lesões abertas. Tscherne e Gotzen classificaram as fraturas fechadas (Tabela 21-4) ao criarem um espectro similar ao que fora reconhecido em fraturas abertas.[7] Embora esse sistema ainda não tenha sido criticamente validado com medições de resultado, ele fornece um meio de calibrar o significado de lesões de tecidos moles associadas. Quando esses tecidos se tornam necróticos ou se a abordagem cirúrgica é executada através deles, haverá o potencial de aumento dos sítios de infecção.

Tratamento Inicial

A irrigação e o desbridamento precoces são as principais formas de tratamento. Com o paciente na sala de operação, os curativos são removidos juntamente com todos os detritos soltos. Desbridamento é a meticulosa remoção e ressecção de todo o material estranho e não viável de uma ferida. O objetivo é a redução da contagem bacteriana, deixando somente tecido claramente viável. A ferida é agressivamente explorada porque a zona de lesão quase sempre é maior do que inicialmente parece. As áreas nas quais a extensão da lesão comumente é mal avaliada incluem a coxa e a face posterior da perna, devido ao espesso volume muscular. Os compartimentos fasciais não são completamente descomprimidos pelas fraturas abertas e, portanto, as fasciotomias são liberalmente realizadas durante o

Tabela 21-3 Classificação de Gustilo-Andersen para Fraturas Abertas

TIPO DE FRATURA	DESCRIÇÃO
I	Abertura cutânea com menos de 1 cm, limpa; mais provavelmente uma lesão de dentro para fora; contusão muscular mínina; fratura simples transversa ou oblíqua
II	Laceração superior a 1 cm com dano extenso aos tecidos moles, retalhos ou avulsão; esmagamento mínimo a moderado; fratura simples transversa ou oblíqua curta com cominuição mínima
III	Danos extensos aos tecidos moles, incluindo músculo, pele e estruturas neurovasculares; com frequência, uma lesão de alta velocidade com componente de esmagamento intenso
IIIA	Laceração extensa, cobertura adequada do osso; fratura segmentada; lesões por armas de fogo
IIIB	Danos extensos aos tecidos moles com esfolamento do periósteo e exposição do osso; normalmente associada à contaminação maciça
IIIC	Lesão vascular exigindo reparo

De Gustilo R, Mendoza R, Willians DN: Problems in the management of type III (severe) open fractures. J Trauma 24:742-746, 1984.

Tabela 21-4 Classificação de Tscherne para Fraturas com Lesões de Tecidos Moles

TIPO DE FRATURA	DESCRIÇÃO
0	Danos mínimos aos tecidos moles; violência indireta; padrões de fratura simples; *exemplo:* fratura por torção da tíbia nos esquiadores
I	Abrasão ou contusão superficial causada por pressão de dentro para fora; configuração de fratura leve a moderadamente intensa; *exemplo:* luxação-fratura em pronação da articulação do tornozelo com lesão de tecidos moles sobre o maléolo medial
II	Abrasão profunda e contaminada associada à contusão localizada de pele ou de músculo; síndrome de compartimento iminente; configuração de fratura intensa; *exemplo:* fratura segmentada da tíbia tipo "para-choque"
III	Contusão extensa da pele ou lesão por esmagamento; dano ao músculo subjacente pode ser intenso; avulsão subcutânea; síndrome de compartimento descompensada; lesão vascular de grande porte associada; configuração de fratura intensa ou cominutiva

De Tscherne H, Oestern H: Die Klassifizierung des Weichteilschadens bei offenen und geschlossenen Frakturen. Unfallheikunde 85:111-115, 1982.

desbridamento. Em seguida, é feita a irrigação da ferida com uma grande quantidade de solução salina. O desbridamento é repetido em 48 a 72 horas, quando os tecidos podem demarcar uma necrose. As incisões cirúrgicas feitas para aumentar a ferida para exploração são fechadas. A ferida original criada pela lesão geralmente é mantida aberta. Curativos embebidos em solução salina são aplicados e trocados diariamente. Em contraste com os curativos temporários aplicados para o transporte para a sala de emergência, nestes curativos não deve ser utilizado iodo-povidine porque pode causar a destruição dos tecidos.

O planejamento para a cobertura da ferida começa no desbridamento inicial. A avaliação por um cirurgião plástico pode ser útil e terá um papel central na determinação do momento ideal e do método de reconstrução dos tecidos moles. Se forem necessários enxertos de pele ou retalhos musculares, estes devem ser realizados durante a primeira semana, devido à colonização secundária e ao desenvolvimento de fibrose.[31] O desejo de se evitar infecções nosocomiais encorajou uma tendência para a cobertura imediata das feridas das fraturas abertas.

Preservação do Membro *versus* Amputação Primária

É difícil a escolha entre uma amputação primária e a preservação do membro na extremidade gravemente lesada. A salvação bem-sucedida depende de vários fatores, incluindo estado vascular, extensão da lesão dos tecidos moles, grau de cominução e perda óssea, e função neural.

Além destes fatores locais, o resultado depende de elementos sistêmicos e psicológicos. Pacientes com nutrição inadequada, lesões multissistêmicas ou psicoses e aqueles que não são capazes de cooperar com um processo reconstrutivo demorado podem não ser candidatos para a salvação do membro. Vários sistemas de classificação foram desenvolvidos para ajudar a avaliar de maneira objetiva a necessidade de amputação primária. Estes sistemas foram desenvolvidos de forma retrospectiva, sendo a maioria deles direcionada às lesões da parte inferior da perna. As lesões graves das extremidades superiores apresentam um impacto muito maior no estado funcional geral do paciente, e devido a isso as indicações para a amputação da extremidade superior são muito mais limitadas.

Lange e colaboradores descreveram as indicações para amputação abaixo do joelho, em 1985.[32] As indicações absolutas foram definidas como as rupturas anatomicamente completas do nervo tibial, em um adulto, e tempo de isquemia superior a 6 horas, em uma lesão por esmagamento. As indicações relativas são politraumatismo grave associado, trauma grave do pé ipsilateral, prognóstico de curso protraído para obter uma cobertura de tecidos moles e reconstrução óssea. Os autores sugerem que, na presença de qualquer uma das indicações absolutas, ou duas ou três das relativas, a amputação está indicada. Apesar de não terem sido realizados estudos para a validação deste esquema, estas diretrizes têm sido amplamente adotadas e utilizadas como o tratamento padrão.

O MESS, [ou Escore de Severidade para Extremidade Mutilada], é o sistema de classificação mais utilizado. Surgiu a partir de uma avaliação retrospectiva de 25 prontuários de pacientes com fraturas abertas graves da extremidade inferior (Tabela 21-5).[33] Os investigadores concluíram que a salvação do membro estava relacionada com o estado vascular, idade do paciente, duração da isquemia e energia absorvida. Um escore de sete ou mais previa, de forma consistente, a necessidade de amputação, enquanto todos os membros com escores iniciais de seis ou menos permaneciam viáveis a longo prazo. Este sistema também foi validado prospectivamente e novos estudos já suportam de maneira quase uniforme a especificidade do MESS na avaliação do membro inferior gravemente lesado.[19]

A preservação do membro é rotineiramente aceita como a manutenção de uma extremidade viável, sem se considerar o

Tabela 21-5 Escore de Gravidade para Extremidade Mutilada

COMPONENTE	PONTOS
Lesão ao Esqueleto e aos Tecidos Moles	
Baixa energia (punção, fratura simples, ferimento por arma de fogo "civil")	1
Média energia (fraturas abertas ou múltiplas, luxação)	2
Alta energia (ferimento por arma de fogo "militar" ou disparo à queima-roupa; esmagamento)	3
Energia muito alta (idem ao anterior acrescido de contaminação grosseira, avulsão de tecidos moles)	4
Isquemia do Membro (Dupla, Quando Superior a 6 Horas)	
Pulso reduzido ou ausente mas perfusão normal	1
Sem pulso; parestesias, refil capilar diminuído	2
Extremidade fria, paralisada, sem sensibilidade, entorpecida	3
Choque	
Pressão sanguínea sistólica sempre >90 mmHg	0
Hipotensão transitória	1
Hipotensão persistente	2
Idade (Anos)	
< 30	0
30-50	1
> 50	2

De Johansen K, Daines M, Howey T, et al: Objective criteria accurately predict amputation following lower extremity trauma. J Trauma 30:568-573, 1990.

estado funcional do membro. Poucos estudos compararam o resultado funcional das amputações abaixo do joelho com os membros preservados. Estes estudos demonstraram que os pacientes com amputações abaixo do joelho retornaram a uma vida funcional e produtiva mais rapidamente e com maiores níveis de satisfação. Em contraste, a preservação do membro requer um número significativamente maior de procedimentos cirúrgicos, com um maior tempo de incapacitação. Apesar de alguns pacientes neste grupo serem mais disfuncionais do que os amputados, outros ficam extremamente satisfeitos e altamente funcionais.

Quando se avalia uma extremidade gravemente mutilada, é importante documentar, de forma precisa, todos os fatores locais e sistêmicos pertinentes. Um MESS deve ser calculado para cada paciente e utilizado como diretriz para suplementar os achados clínicos. Sempre que possível, fotografias devem ser realizadas para posterior inclusão nos registros médicos. A amputação primária deve ser realizada quando as lesões incluem uma lesão completa do nervo tibial ou ciático em um adulto ou uma lesão óssea ou arterial irreconstrutível. Quando as indicações não são absolutas, é essencial que vários cirurgiões documentem sua opinião nos registros médicos e avaliem, independentemente, o paciente.

Tratamento

A estabilização esquelética mostrou ser crucial para a cicatrização dos tecidos moles. Quando comparada com os gessos e imobilizadores, as fixações interna ou externa permitem maior acesso ao tratamento das feridas, sendo mais eficazes para o controle da dor durante a mobilização. Em nível celular, a resposta inflamatória é menor e a disseminação bacteriana diminuta. A decisão de empregar um modo de fixação ou outro depende do padrão da fratura, do grau de contaminação e da preferência do cirurgião.

O método mais aceito de fixação é a fixação externa. Os avanços nos desenhos tornaram estes fixadores externos mais leves, mais estáveis e de mais fácil aplicação. A fixação externa minimiza a dissecção adicional e evita a inserção de grandes implantes metálicos. Os fixadores são facilmente removidos, substituídos e ajustados, e podem ser combinados a outras formas de fixação.

No entanto, os fixadores externos não são isentos de problemas. A osteomielite do trajeto do pino se tornou mais rara com as mudanças no desenho dos pinos e nas técnicas de sua inserção, entretanto, a infecção superficial com drenagem ocorre em aproximadamente 30% de todos os pacientes. Devido a seu tamanho e localização, o desbridamento adicional e a cobertura podem ser incômodos. Na tíbia, por exemplo, a inserção do pino através da borda subcutânea anteromedial reduz a infecção do trajeto do pino mas, por outro lado, pode resultar na obstrução do acesso para operações plásticas e reconstrutivas. Em outros casos, padrões de fraturas mais extensos podem necessitar da construção de estruturas mais complexas que limitam ainda mais o acesso. Apesar de ser eficaz para a estabilização esquelética durante a reconstrução dos tecidos moles, a fixação externa não é a ideal para a obtenção da consolidação da fratura. Geralmente, são necessárias operações adicionais, incluindo a enxertia óssea ou a conversão para uma fixação interna.

Por estes motivos, a fixação intramedular com haste parece ser uma opção atraente. O tratamento definitivo das fraturas, geralmente, pode ser realizado em uma única operação. Não existem volumosas estruturas externas para atrapalhar, e são facilitados a mobilização e o tratamento diário. Entretanto, diversas séries recentes[34] relataram uma incidência inaceitavelmente alta de infecção quando se utilizavam as hastes intramedulares com fresagem nas fraturas abertas da tíbia do tipo III. Por este motivo, a fixação externa permaneceu como o tratamento-padrão para estas graves fraturas, durante a década de 1980. Originalmente, acreditava-se que esta consequência seria oriunda da destruição do fluxo sanguíneo cortical pela fresagem. Estudos com animais demonstraram uma redução de 70% em comparação com uma diminuição de somente 30% quando a haste era colocada sem fresagem.[35] Apesar de a lesão propriamente dita causar o descolamento periosteal e significativa perda de tecidos moles, a perda do suprimento vascular medular enfraquecia ainda mais o potencial de consolidação do osso e a resistência a infecções.

Quando começaram a ser utilizadas as hastes intramedulares de pequeno diâmetro e sem fresagem, as taxas de infecção profunda e de pseudoartrose foram consideradas equivalentes às encontradas com a fixação externa. Os estudos demonstraram que, com a irrigação agressiva e desbridamento, a fixação com haste sem fresagem poderia ser realizada imediatamente, mesmo nas fraturas abertas graves da tíbia do tipo III.[4,36,37]

Apesar de terem sido documentados os benefícios, problemas relacionados com sua aplicação levaram a uma significativa taxa de reoperação para a remoção dos parafusos, osteotomias fibulares, troca por hastes de maior diâmetro e com fresagem ou enxertia óssea. O uso de hastes de pequeno diâmetro e parafusos de bloqueio cruzado levou a algumas falhas de implante, particularmente com o uso prematuro de carga. O desalinhamento intraoperatório e a consequente consolidação viciosamente posicionada das fraturas proximais ainda constituem problemas. A despeito destes aspectos, a fixação com haste intramedular bloqueada sem fresagem suplantou a fixação externa na maioria das fraturas externas da tíbia.[4]

Outra abordagem para o tratamento das fraturas abertas da tíbia foi o uso inicial de uma fixação externa seguida por uma fixação intramedular com haste ou colocação de placas. Muitos investigadores registraram uma alta incidência de infecções quando a haste intramedular com fresagem foi tentada após um período substancial de fixação externa. A osteomielite após a fixação intramedular com haste foi associada a longos períodos de fixação externa e história de infecção do trato do pino. Se existem planos de utilização desta técnica, a fixação externa não deve ser mantida por um período superior a duas semanas.[38]

Para evitar estes problemas, foi desenvolvida a fixação externa sem pinos. Este equipamento permite que os fragmentos tibiais sejam fixados com uma série de grampos C que se prendem ao córtex externo, sem penetrar no canal medular (Fig. 21-23). Esta técnica reduz a contaminação intramedular (IM) e proporciona uma outra rota para a conversão segura para hastes intramedulares com fresagem.[39] Como os pinos não penetram no canal, o equipamento pode ser mantido para ajudar a preservar o alinhamento e a estabilidade durante a fixação IM subsequente. Entretanto, as primeiras investigações demonstraram problemas de necrose dos tecidos moles, devido ao desenho atual do grampo, que podem ser eliminados com o aperfeiçoamento dos projetos de novos grampos.

A despeito das discussões sobre a fixação esquelética, os marcos do tratamento bem-sucedido das fraturas abertas do fêmur ainda são profilaxia antibiótica, irrigação, desbridamento, descompressão compartimental, estabilização e cobertura precoce dos ferimentos. Apesar de a fixação externa ser uma ferramenta segura e útil, seu uso nas fraturas abertas da tíbia dos tipos I, II e IIIA foi substituído pela fixação intramedular sem fresagem. Apesar de as evidências sugerirem que esta é uma prática segura nas fraturas do tipo IIIB,[36] alguns autores ainda relutam em adotá-la. Até que surjam novas evidências, alguma forma de fixação externa deve ser aplicada inicialmente e, depois, convertida para uma haste bloqueada com fresagem dentro de duas semanas nestas difíceis fraturas. A cobertura de todas as feridas é feita em uma semana, sempre que possível. Utilizando estas diretrizes, a taxa de amputação diminuiu drasticamente.

Luxações

As luxações das grandes articulações (p. ex., ombro, cotovelo, quadril, joelho, tornozelo) são consideradas emergências ortopédicas. A luxação prolongada pode levar à morte da célula cartilaginosa, artrite pós-traumática, lesão neurovascular, anquilose e necrose avascular. Estas lesões, que são mais prováveis em pacientes jovens e ativos, podem ter consequências devastadoras.

A maioria das luxações apresenta um achado físico característico. Após a luxação, os músculos ao redor da articulação tipicamente ficam espásticos, limitando a amplitude de movimentos, esta contratura geralmente faz com que o membro assuma uma posição característica. Nas luxações posteriores do quadril, a coxa fica estendida e rodada externamente. O membro afetado normalmente está encurtado e não pode ser estendido passivamente. Uma luxação anterior do ombro causa a rotação externa e abdução do braço. As luxações do cotovelo e do joelho (geralmente posteriores) resultam em articulações bloqueadas em extensão. Assim como em todas as lesões das extremidades, um meticuloso exame neurovascular deve ser realizado e documentado antes e depois da manipulação.

As luxações do quadril necessitam de uma discussão especial diante das consequências extremas do não reconhecimento e tratamento destas luxações no momento adequado. Lesão do nervo ciático, morte das células cartilaginosas e necrose avascular podem resultar do retardo no tratamento destas lesões. Destas, a necrose avascular é a mais devastadora, em razão da sua propensão em causar o colapso da cabeça femoral e subsequente desenvolvimento de doença articular degenerativa. Este problema pode levar a uma artroplastia total do quadril ou fusão do quadril em pacientes mais jovens. Após estes procedimentos, são comuns várias operações reconstrutivas de grande porte durante a vida do paciente.

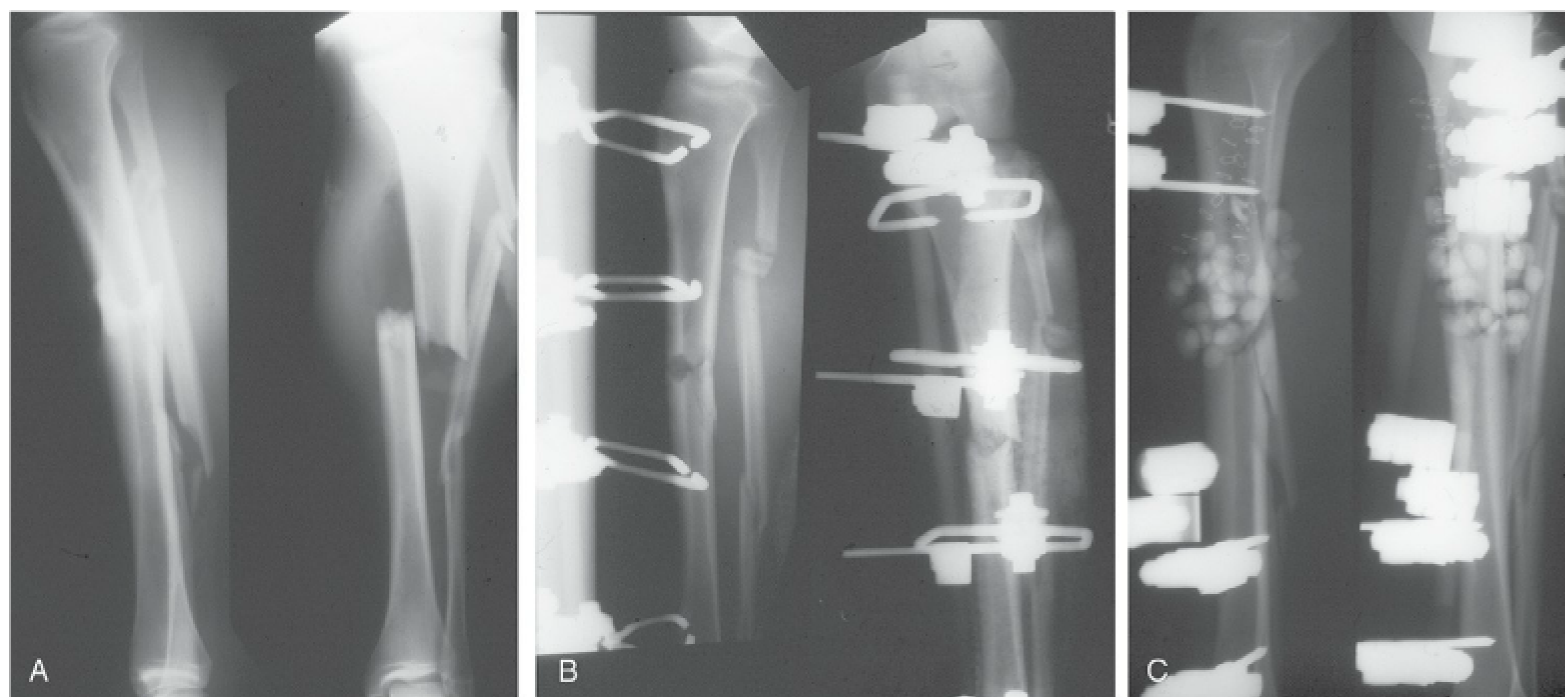


Figura 21-23 Tratamento de fratura aberta da tíbia/fíbula com fixadores externos. **A,** Projeções anteroposterior e lateral de uma fratura da tíbia/fíbula. **B,** Estabilização temporária com fixador externo sem pino. Observe que os pinos não atravessam o canal medular. **C,** Conversão para um fixador externo definitivo (pois um ferimento aberto intenso e uma perda óssea significativa impedem a osteossíntese intramedular) e inserção de contas impregnadas de antibiótico após desbridamento do osso necrótico.

A necrose avascular geralmente depende do tempo de luxação. Na posição luxada, a tensão sobre os vasos sanguíneos capsulares restringe o fluxo de sangue para a cabeça femoral. Se o quadril permanecer luxado por 24 horas, irá ocorrer uma necrose avascular em 100% dos casos. Apesar de poder ocorrer um dano irreversível ao suprimento vascular no momento da lesão, a redução dentro de um período de seis horas geralmente é aceita como uma janela de tempo para a diminuição da incidência de alterações isquêmicas.

As reduções das luxações comumente necessitam de sedação endovenosa para reduzir o espasmo muscular na articulação. Se a articulação não pode ser reduzida por métodos fechados com uma sedação adequada, faz-se necessária a anestesia geral. São feitas tentativas para reduzir a articulação através de técnicas fechadas na sala de operação com uma equipe capacitada a realizar uma redução aberta, se este procedimento falhar.

FRATURAS COMUNS DOS OSSOS LONGOS

Em todos os traumatismos, é importante identificar, além da presença da fratura, a energia envolvida em sua gênese. O padrão da fratura geralmente gera pistas sobre o mecanismo da lesão; uma lesão em torção de baixa energia tipicamente gera uma fratura espiral simples, um trauma direto normalmente causa um momento de curvatura, gerando uma fratura transversa, enquanto a maioria das fraturas graves (resultantes das lesões por esmagamento) apresentará padrões segmentares complexos ou altamente cominutivos. Finalmente, os padrões de fratura ajudam a identificar os mecanismos da lesão, o que também contribui para avaliar a quantidade de energia absorvida pelos tecidos fraturados e pelos tecidos moles circundantes. Com frequência, o destino do osso fraturado é decidido pela lesão ao tecido circundante.

Fraturas do Fêmur

Epidemiologia e Significância

As fraturas da diáfise do fêmur merecem atenção especial. As fraturas do fêmur têm uma incidência de 1 por 10.000 pessoas por ano. Uma fratura fechada da diáfise do fêmur é considerada uma "grande" lesão quando se calcula o escore de gravidade da lesão (*Injury Severity Score* — ISS). Portanto, outra grande lesão em qualquer outro sistema orgânico qualifica o paciente como politraumatizado. Exceto para a rara fratura patológica ou por insuficiência no idoso, estas fraturas são o resultado de uma lesão por alta energia e, nos casos de trauma, são preditivas de lesão do intestino delgado. Geralmente estas lesões levam a um sangramento significativo. Por causa da geometria da coxa, várias unidades de sangue podem ficar ocultas nos tecidos, com poucas evidências externas de sangramento. Frequentemente, é necessária a transfusão de concentrados de hemácias, com 40% dos pacientes necessitando de 2,5 unidades ou mais.

Tratamento Inicial

Todas as fraturas de fêmur devem ser imobilizadas antes do transporte do paciente. A não imobilização da fratura desviada leva a um maior edema e sangramento, além de aumentar o risco de dano aos tecidos moles circundantes e das estruturas neurovasculares. O movimento no local da fratura também leva à maior probabilidade de embolização gordurosa e contribui para o desenvolvimento de SARA. A tração é a chave para o tratamento destas fraturas, aumenta o comprimento do compartimento da coxa e, portanto, diminui seu diâmetro. Os tecidos moles ficam tensos e podem promover um efeito de tamponamento sobre o sangramento na região da fratura. Em casos extremos, uma tala posterior é suficiente até que possa ser aplicada uma tração formal ou imobilização. Se o tempo permitir, pode ser passado um pino de tração através da extremidade proximal da tíbia, para gerar a tração necessária e permitir o acesso ao fêmur distal. Uma tala de tração de Hare, com tração percutânea através do tornozelo, ou presa a um pino de tração esquelética, é bastante eficiente na imobilização das fraturas do fêmur (Fig. 21-24).

Estabilização Definitiva

A estabilização definitiva das fraturas do fêmur dentro das primeiras 24 horas é essencial no politraumatizado.[8] Alguns estudos demonstraram efeitos deletérios quando a fixação da fratura é adiada por dois a quatro dias.[40,41] A fixação imediata leva a uma mobilização precoce, prevenção da trombose venosa profunda e das úlceras de decúbito, facilita o atendimento da equipe de enfermagem e diminui a necessidade de analgesia. Além disso, a magnitude dos êmbolos gordurosos também diminui.[8] Reunidos, estes fatores podem melhorar em muito a incidência de SARA. Este benefício é ampliado conforme o ISS aumenta. Nos pacientes com trauma grave (ISS > 40), o atraso na fixação das fraturas da diáfise femoral leva a um aumento de cinco vezes na incidência de SARA. Além disto, a estabilização imediata das fraturas femorais diminui significativamente o custo da internação hospitalar.[8]

As contraindicações para a estabilização imediata incluem hipotermia, coagulopatia, pressão intracraniana excessiva e derivação pulmonar alta. Os achados nos estudos das fraturas femorais ampliaram o suporte para a fixação imediata de todas as fraturas dos ossos longos, embora ainda não tenham sido realizados estudos definitivos para corroborar esta abordagem. Nas fraturas isoladas dos ossos longos, a necessidade de fixação imediata não é evidente. Entretanto, se a instituição é capaz de realizar a estabilização dentro de 24 horas, não existem motivos para adiar a operaçãoporque a fixação precoce reduz o período de internações hospitalares, os custos gerais e a morbidade do paciente.

O método de fixação das diáfises femorais tornou-se padronizado. O tratamento de escolha para as fraturas fechadas e abertas dos tipos I a IIIA é a fixação fechada com haste intramedular. Em contraste com os métodos abertos de redução, esta prática reduz o sangramento e a ruptura dos tecidos moles no local da fratura. Estas técnicas minimamente invasivas reduzem o estresse peroperatório e diminuem a incidência de infecção e pseudoartrose. As fraturas abertas da diáfise femoral dos tipos IIIB e IIIC geralmente são tratadas com fixação externa imediata.

Fraturas da Diáfise Tibial

As fraturas da diáfise da tíbia estão entre as lesões mais comuns nas unidades de emergência, consideradas as fraturas diafisárias mais comuns dos ossos longos. As fraturas mais graves acontecem em pedestres atropelados por veículos automotores ou motocicletas. O sucesso do tratamento é repleto de dificuldades, em virtude das demandas variáveis e das limitações da fixação.

Suprimento Sanguíneo

As fraturas da diáfise da tíbia tendem a apresentar retardo de consolidação, em parte devido ao tênue suprimento sanguíneo. O suprimento sanguíneo diafisário é feito através de uma artéria nutridora que se ramifica a partir da artéria tibial posterior. Penetra no canal medular, cursando proximal e distalmente para formar anastomoses com vasos endosteais metafisários. Também existe certa contribuição das artérias periosteais penetrantes que suprem o terço externo do córtex; entretanto, uma fratura dia-

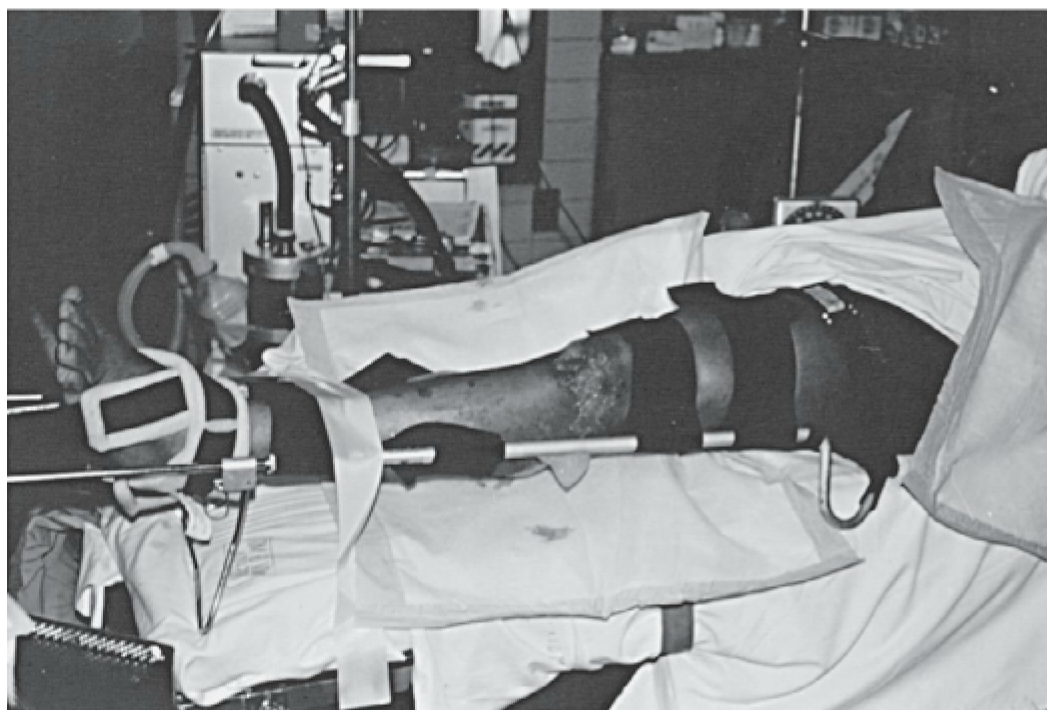


Figura 21-24 Paciente na unidade de emergência com tala de tração temporária de Hare para estabilizar uma fratura da haste do fêmur e ajudar no transporte. (De Wolinsky PR, Johnson KD: Femoral shaft fractures. In Browner BD, Jupiter TB, Levine AM, Trafton PG [eds]: Skeletal Trauma, 2nd. ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998.)

fisária pode comprometer facilmente o suprimento sanguíneo arterial. A lesão dos tecidos moles pode levar à desvascularização de todo um segmento da tíbia. Este fato predispõe as fraturas da diáfise da tíbia a retardos na consolidação, e as fraturas abertas, a uma osteomielite.

Lesões Associadas dos Tecidos Moles

Além das lesões da pele e da musculatura sobrejacentes, as fraturas da diáfise da tíbia geralmente apresentam outras lesões dos tecidos moles. As lesões ligamentares que estejam gerando instabilidade do joelho e maior morbidade ou incapacidade não são raras e, com frequência, tardiamente identificadas.

A lesão neurovascular sempre deve ser suspeitada, cabendo realizar um exame cuidadoso em todos os casos. Os pulsos dorsal do pé e tibial anterior são palpados e o enchimento capilar avaliado. Na suspeita de uma lesão, uma sonda Doppler pode ser empregada para avaliar o fluxo de sangue arterial. Quando realizadas com um manguito de pressão arterial proximalmente, as pressões arteriais podem ser mensuradas e comparadas com a pressão da artéria braquial. Este teste é um indicador sensível e específico de lesão arterial significativa. Um índice tornozelo-braquial inferior a 0,9 indica uma alta probabilidade de lesão vascular.

O exame neurológico inclui todos os grandes nervos que cursam distalmente através da perna. O nervo fibular profundo pode ser avaliado através do teste do primeiro espaço dorsal em relação à sensibilidade e dorsiflexão do pé e do hálux. A função do nervo tibial superficial pode ser avaliada através do teste da sensação ao longo da planta do pé, bem como da flexão plantar e do hálux. O nervo sural é um nervo puramente sensitivo e sua função pode ser avaliada através do teste da sensação da face lateral do calcanhar.

Conduta e Tratamento

A conduta e o tratamento das fraturas da diáfise da tíbia evoluíram durante os últimos anos. As fraturas fechadas de baixa gravidade podem ser tratadas conservadoramente com aparelhos gessados e imobilização funcional. Entretanto, quase todas as fraturas moderadas e graves se beneficiam da estabilização cirúrgica. A fixação com haste intramedular sem fresagem é a técnica de escolha, quando apropriada. Embora ainda haja discussões quanto ao uso da osteossíntese intramedular fresada em fraturas abertas, a fixação externa continua a ser uma opção viável para o tratamento de fraturas da diáfise tibial, embora essa técnica seja geralmente reservada para a estabilização temporária. A fixação de placas deixou de beneficiar esse tipo de fratura por causa do alto risco de complicações associado à cicatrização do ferimento. Entretanto, a redução aberta e a fixação interna (RAFI) continua sendo uma opção de tratamento valiosa para tratar fraturas diafisárias que se estendam em orientação proximal ou distal para a metáfise, que é menos adequada à estabilização intramedular. Técnicas mais recentes de fixação percutânea com placas sofisticaram o uso da fixação de placas diminuindo a dissecção cirúrgica na zona da lesão.

Fraturas da Diáfise Umeral

As fraturas da diáfise umeral representam 3% de todas as fraturas. Muitas destas fraturas podem ser tratadas de maneira conservadora, devido aos efeitos imobilizadores internos do septo intermuscular. Além disso, a mobilidade do ombro e do cotovelo permitem que se aceitem até 15 graus de desvio rotacional, 20 graus de deformidade em flexão-extensão, 30 graus de deformidade em varo-valgo e 3 cm de encurtamento, sem comprometimento da função ou da aparência.

As fraturas diafisárias transversas representam um problema singular, por representarem um controle muito mais difícil do que as fraturas oblíquas em espiral. Com as fraturas espirais do terço distal, o nervo radial fica em risco, pois ele corre em sentido distal no sulco espiral. Por essa razão, a função do nervo radial deve ser cuidadosamente avaliada e documentada (fratura de Holstein-Lewis). Nas situações de trauma, as fraturas da diáfise umeral direita são significativamente preditivas de lesão hepática concomitante.

Tratamento

Existem várias opções conservadoras para o tratamento das fraturas da diáfise umeral: gesso pendente, talas compressivas, imobilização tipo Velpeau e tipóias. Tipicamente, uma imobilização de compressão (pinça de confeiteiro) é colocada no atendimento inicial, sendo substituída por uma órtese funcional de fratura após um período inicial (3 a 7 dias). A partir daí, os pacientes são liberados para uma flexão-extensão livre do cotovelo e abdução do braço até 60 graus. O movimento é encorajado para estimular a consolidação da fratura, pois a compressão hidráulica criada pela contração muscular ajuda neste processo de consolidação.

Em certas circunstâncias, a intervenção cirúrgica está indicada. Redução cirúrgica inadequada, fraturas intra-articulares, lesão nervosa ou vascular concomitante, fraturas ipsilaterais do antebraço ou do cotovelo ("cotovelo flutuante"), fraturas segmentares, fraturas abertas e pacientes politraumatizados. As opções cirúrgicas incluem fixação com haste IM, fixação com placas e parafusos e fixação externa.

COMPLICAÇÕES

Lesões não Detectadas

As lesões musculoesqueléticas não detectadas são responsáveis por uma grande proporção de atrasos no diagnóstico feito dentro dos primeiros dias de tratamento do paciente criticamente traumatizado.[42] A reavaliação clínica dos pacientes traumatizados nas primeiras 24 horas reduziu a incidência de lesões não detectadas em quase 40%. Os pacientes devem ser reexaminados quando recuperam a consciência e retornam à atividade. As novas avaliações devem ser rotineiramente realizadas em todos os pacientes, incluindo aqueles que se encontram instáveis e neurologicamente comprometidos. Esta pesquisa terciária do trauma inclui um abrangente reexame de todos os resultados laboratoriais e das radiografias dentro das 24 horas de internação. Os padrões específicos de lesões devem ser revistos de perto, incluindo pacientes com lesões múltiplas e com lesões graves. O trauma externo aos tecidos moles pode ser indicativo de uma lesão subjacente mais grave. A não detecção dos traumas à coluna cervical ocorre em 5% de todas as lesões da coluna e pode, potencialmente, levar à paralisia e morte.[9] Avaliações radiológicas formais colaboram para um maior reconhecimento destas lesões ocultas.[42,43]

Uso de Drogas e Álcool

A incidência do uso de drogas e álcool entre os pacientes com lesões musculoesqueléticas chega aos 50%. Quase 25% de todos os pacientes apresentaram testes positivos para duas ou mais drogas. O uso de álcool e drogas resulta em lesões ortopédicas mais graves e em uma maior frequência de lesões que necessitam de hospitalizações mais prolongadas. As complicações associadas incluem as relacionadas com o uso de cocaína, como febre, hipertensão, isquemia miocárdica aguda, arritmias e acidente vascular cerebral. A cocaína também facilita as arritmias cardíacas quando combinada com o halotano, óxido nitroso e cetamina. Além disso, as drogas podem afetar de maneira adversa a administração de medicamentos de pré-medicação. A monitorização apropriada e a preparação devem acompanhar a administração de qualquer medicamento de pré-medicação. A profilaxia do *delirium tremens* nos pacientes pós-operatórios deve ser realizada quando indicada. O encaminhamento do paciente internado para uma avaliação de desintoxicação deve ser feito antes da alta hospitalar.

Complicações Tromboembólicas

Pacientes com lesões múltiplas apresentam uma incidência elevada de complicações tromboembólicas, como trombose venosa profunda e embolia pulmonar, quando comparados com pacientes com lesões isoladas.[8] A incidência de embolia pulmonar em pacientes com grandes traumas varia de 2% a 22% e é a terceira maior causa de morte entre estes pacientes (Fig. 21-25).[44] Os pacientes com traumas múltiplos representam um grupo de alto risco para tromboembolia venosa, juntamente com os pacientes que são submetidos a procedimentos eletivos neurocirúrgicos, ortopédicos e oncológicos. Em particular, fraturas dos ossos longos, fraturas da pelve, idade avançada, lesões da medula espinal e procedimentos cirúrgicos estão associados a um risco elevado de trombose venosa profunda em pacientes traumatizados.[6] O uso de cateteres de demora também leva a aumento nas complicações tromboembólicas. Existem poucas pesquisas randomizadas avaliando a profilaxia da trombose venosa profunda nos pacientes com traumas múltiplos e, portanto, ainda não existem recomendações específicas. As formas mais comuns de profilaxia farmacológica incluem a heparina não fracionada com dose ajustada, heparina de baixo peso molecular, varfarina e aspirina. Além disso, o hirudin, um inibidor seletivo da trombina, tem sido utilizado profilaticamente nas operações eletivas do quadril. Outras formas de profilaxia incluem meios mecânicos, como bombas para o pé, bombas de compressão sequencial das panturrilhas e materiais que atuam como barreiras, como os filtros de veia cava.

Existe um consenso de que, no paciente traumatizado de alto risco, a profilaxia é crítica na prevenção das complicações tromboembólicas. Dois temas controversos na prevenção do tromboembolismo venoso no paciente traumatizado ainda estão em debate. O primeiro é o papel da vigilância venosa. Diversos autores recomendam uma vigilância dúplex de rotina e protocolos institucionais formais para a detecção dos eventos tromboembólicos, considerando que a incidência de trombose venosa profunda proximal é maior do que se suspeitava anteriormente.[45,46] O segundo tema é o da profilaxia adequada. Nenhuma forma isolada de anticoagulação mostrou ser totalmente eficaz em minimizar a incidência de trombose venosa profunda nos pacientes traumatizados. A heparina com dose ajustada e a heparina de baixo peso molecular, atualmente, são as formas mais utilizadas de profilaxia. Em um estudo randomizado, comparando a heparina não fracionada em baixas doses com a heparina de baixo

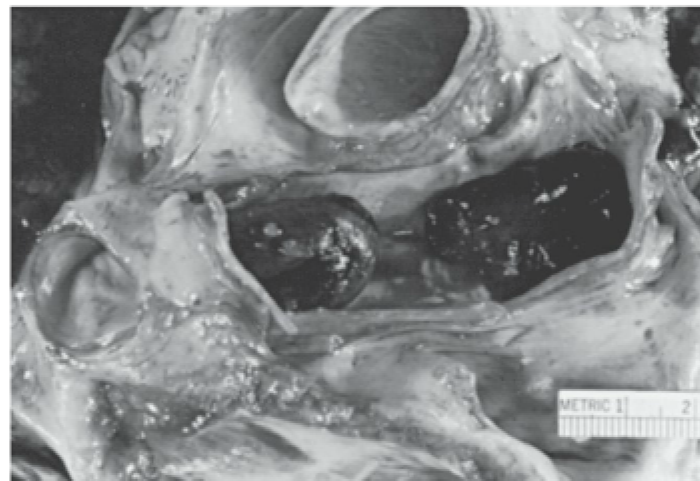


Figura 21-25 Presença de êmbolo de tamanho significativo na artéria pulmonar, que foi a causa da morte. (Cortesia de James E. Parker, MD, Universidade de Louisville, Louisville, KY.)

peso molecular, Geerts e colaboradores documentaram uma incidência geral de 44% de trombose venosa profunda em pacientes traumatizados que receberam heparina não fracionada em baixas doses comparados com 31% nos pacientes que receberam enoxaparina.[47] Houve um leve aumento na incidência de intensos sangramentos no grupo da enoxaparina; entretanto, em nenhum dos pacientes a hemoglobina caiu em mais de 2 g/dL. São necessárias maiores pesquisas nesta área para a determinação da profilaxia apropriada a pacientes traumatizados com lesões ortopédicas.

Frequentemente, existem diversas contraindicações para o uso da terapia anticoagulante no paciente politraumatizado, e os equipamentos de compressão mecânica constituem uma forma alternativa de profilaxia. Pacientes com traumatismos cranianos importantes, pacientes com coagulopatias ou aqueles em risco de sangramento podem não ser candidatos apropriados à anticoagulação. Os equipamentos de compressão pneumática intermitente liberam uma compressão rítmica sequencial para a panturrilha e a coxa, podendo ajudar na redução dos índices de trombose venosa profunda em pacientes traumatizados. Infelizmente, um terço dos pacientes com lesões ortopédicas não é candidato à compressão pneumática intermitente, devido a fraturas de ossos longos ou feridas abertas. Nestes casos, os equipamentos de compressão para o pé são uma alternativa razoável para a compressão da panturrilha.[48]

Os filtros de veia cava oferecem uma profilaxia da embolia pulmonar em pacientes de alto risco que não tenham respondido à anticoagulação, naqueles que não sejam candidatos apropriados para a anticoagulação ou naqueles que apresentem um risco muito alto, devido à gravidade da lesão. Estes materiais não são utilizados rotineiramente por causa da morbidade potencial, incluindo a migração do filtro, sangramento durante ou após a sua colocação ou trombose causada pelo filtro. Os pacientes que podem vir a se beneficiar da colocação profilática do filtro incluem aqueles com lesões graves da medula espinal com déficit neurológico, pacientes com várias fraturas de ossos longos ou com fraturas de ossos longos associadas a fraturas da pelve, ou aqueles com trauma craniano grave que não possam ser anticoagulados.

Insuficiência Pulmonar: Síndrome da Embolia Gordurosa e Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto

A síndrome da embolia gordurosa (SEB) é uma condição caracterizada por angústia respiratória, alteração do estado mental e petéquias na pele. Inicialmente descrita na forma de síndrome em 1873, ela ocorre em pacientes com lesões múltiplas, especialmente aqueles com lesões ortopédicas. Os sinais clínicos são evidentes horas a dias depois do trauma que envolveu a fratura de vários ossos longos ou fraturas isoladas do fêmur, pelve ou tíbia. Apesar de a embolização por glóbulos de gordura poder ocorrer em quase 100% dos pacientes traumatizados, a incidência de SEB varia de 1% a 17%.[49] Em pacientes com fraturas isoladas dos ossos longos, a incidência oscila entre 2% e 5%. No paciente com múltiplas lesões com fraturas de ossos longos ou fraturas da pelve, a incidência é superior a 15%. A gordura da medula óssea, oriunda do local da fratura após um trauma musculoesquelético, pode entrar na vasculatura pulmonar, isto causa a ativação da cascata de coagulação e disfunção plaquetária, com a liberação subsequente de substâncias vasoativas.[50] O diagnóstico histopatológico da SEB é difícil. A presença de lipídios dentro de macrófagos alveolares obtidos no lavado broncoalveolar pode ajudar no diagnóstico precoce da SEB.[51] A morbidade resultante da SEB pode ficar entre 0% e 20%.[49] Em um estudo feito em necropsias de mais de 5.000 mortos, a SEB foi a causadora em 16% das lesões relacionadas com as mortes. A SEB pode representar uma entidade clínica relacionada com um subgrupo de SARA. A SARA é um estado de falência pulmonar definido como uma relação PaO_2/FiO_2 inferior a 200 por mais de cinco dias consecutivos ou infiltrados bilaterais difusos nas radiografias de tórax com ausência de insuficiência cardíaca congestiva.[52] A SEB pode ser a causa do desenvolvimento da SARA, isto é importante porque o momento ideal do tratamento cirúrgico está relacionado com o resultado. A fixação precoce resultou em uma diminuição da SEB e da SARA em diversos estudos.[53,54] Johnson e colaboradores relataram uma incidência de 17% de SARA com estabilização precoce da fratura, em comparação com 75% nos casos com estabilização tardia.[55] Os estudos clínicos e experimentais sugerem que o método de fixação da fratura desempenha um papel menor no desenvolvimento das complicações pulmonares.[56] A dependência ventilatória inicial, que ocorre imediatamente após um trauma grave, é secundária aos efeitos de qualquer trauma torácico ou ressuscitação com líquidos que possam acompanhar estes casos. A SARA ocorre vários dias após o insulto primário e pode ser reduzida através da fixação precoce, desbridamento dos tecidos moles necróticos e dos hematomas, além da manutenção de uma posição ereta.

MOBILIZAÇÃO PÓS-OPERATÓRIA

Os benefícios da fixação precoce e da mobilização dos pacientes com lesões múltiplas já foram discutidos. Entretanto, a distinção entre mobilização e carga deve ser clara. *Mobilização* é a transferência do paciente da posição em decúbito dorsal, seja através de seus próprios meios ou com a ajuda de enfermeiros ou terapeutas. Isto inclui a mobilização a cada turno de enfermagem, sentar no leito, ou a transferência do paciente para uma cadeira. Todos os pacientes, cuja condição geral permitir, devem ser mobilizados no segundo dia do pós-operatório. A mobilização ajuda a prevenir o desenvolvimento de complicações pulmonares e sépticas.

A *carga*, em contraste, é a transmissão do peso por uma extremidade lesada. Para que um paciente seja liberado para o suporte de peso sobre uma extremidade lesionada, as três condições relacionadas a seguir devem ser atingidas.

1. Deve haver um contato do osso com osso no local da fratura, este contato pode ser detectado durante a operação ou nas radiografias pós-redução, após os tratamentos fechados. Sem o contato das extremidades ósseas, os equipamentos de fixação estarão sujeitos a todos os esforços aplicados à extremidade, este estresse geralmente resulta na falência da fixação.
2. É imprescindível que tenha sido obtida uma fixação estável da fratura. Por definição, uma fixação estável não é rompida quando sujeita a cargas fisiológicas normais. A fixação estável é dependente de vários fatores. A fixação pode não ser a ideal em pacientes com ossos osteopênicos ou com fraturas cominutivas graves. Quando se espera por cargas excessivas, como em pacientes pesados ou obesos, a fixação típica pode não ser adequada.
3. O paciente deve ser capaz de realizar a carga parcial. Geralmente, a confiança do paciente é uma consideração relevante na determinação do estado de carga sobre o membro. Circunstâncias sociais, psicológicas ou emocionais podem afetar a capacidade do paciente em cooperar com as restrições de carga.

A menos que se atinja a todos estes critérios, a fixação precisará ser protegida com um estado de restrição de carga. A *carga parcial com muletas* permite que o peso da perna seja aplicado com o pé apoiado no chão, este estado geralmente é

permitido para pacientes com lesões ao redor do quadril. A carga parcial com muletas permite a extensão do quadril e do joelho e a dorsiflexão no nível do tornozelo. Esta posição natural relaxa a musculatura do quadril e minimiza as forças articulares. O uso das muletas sem o apoio do pé (sem carga) leva a um aumento significativo nas forças através da articulação do quadril, a um nível maior do que o uso de muletas com o toque do pé no chão. A *carga parcial com apoio sobre os pododáctilos e o uso de muletas*, um termo algumas vezes utilizado como sinônimo, representa um uso infeliz da terminologia. A maioria dos pacientes tenta caminhar tocando somente a ponta dos dedos dos pés. Nesta posição, o quadril e o joelho ficam flexionados e o tornozelo mantido em equino. Quando este estado é mantido por um tempo significativo, é comum o desenvolvimento de contraturas ao redor do quadril, joelho e tornozelo.

A *carga parcial* é definida em termos da percentagem do peso corporal que pode ser colocada sobre a extremidade lesada. Ela é aumentada de forma gradual conforme a fratura ganha estabilidade durante o período de consolidação. Utilizando uma balança, o paciente pode aprender a sensação das diferentes quantidades de peso. Quando a fratura e o paciente estão estáveis o suficiente para suportar cargas normais, é instituída uma carga *conforme o tolerado*. Acredita-se que pacientes confiáveis limitam sua carga tendo como base a dor que sentem.

Mesmo quando a carga não é permitida, a mobilização das articulações afetadas e das adjacentes normalmente é feita em alguns dias. Após o tratamento cirúrgico, as articulações, em geral, são rapidamente imobilizadas e os pacientes liberados para a mobilização ativa ou passiva no leito, caso a carga não seja prudente. A mobilização articular precoce diminui a probabilidade de fibrose e, portanto, aumenta a mobilidade precoce. Além disto, a mobilização articular é necessária para que se preserve a saúde da cartilagem articular. A cartilagem é nutrida a partir do líquido sinovial de maneira mais eficiente quando se movimenta a articulação. A mobilização articular precoce se tornou uma diretriz básica do tratamento ortopédico e levou a uma rigidez menor e preservação da saúde da cartilagem.

RESUMO

Em todas as situações de trauma, a preservação da vida tem preferência sobre a preservação do membro. As lesões das extremidades e do esqueleto axial podem ser potencialmente letais em raras circunstâncias. Entretanto, uma vez que o paciente esteja estabilizado durante o período crítico, estas lesões representam uma grande causa de morbidade pós-traumática que se manifesta em altos custos, perdas de dias de trabalho, incapacidade física, distúrbios emocionais e diminuição da qualidade de vida. Por este motivo, é essencial que seja realizado o exame completo e detalhado das extremidades e do esqueleto axial em cada paciente, que as lesões sejam detectadas rapidamente e que a equipe ortopédica seja notificada destas lesões a tempo. Isto permite que haja oportunidade para realizar os ajustes necessários para o tratamento das lesões. Além disto, os pacientes não devem ser transportados da sala de trauma, a menos que haja necessidade de intervenções para a preservação da vida, até que a equipe de ortopedia tenha avaliado e estabilizado a extremidade envolvida para protegê-la contra outras lesões e evitar uma maior morbidade.

Referências Selecionadas

Bone LB, Johnson KD, Weigelt J, et al.: Early versus delayed stabilization of femoral shaft fractures: A prospective randomized study. J Bone Joint Surg Am 71-A: 336-340, 1989.

Este artigo clássico moldou o tratamento do paciente politraumatizado. Trata-se do primeiro artigo a definir, prospectivamente, de maneira clara os benefícios da estabilização precoce das fraturas da diáfise femoral.

Browner, BD, Jupiter JB, Levine AM, Trafton PG (eds): Skeletal Trauma: Fractures, Dislocations, Ligamentous Injuries, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2003.

Este é um dos primeiros textos que cobrem de maneira abrangente as lesões musculoesqueléticas traumáticas. Este livro, em dois volumes, está na terceira edição, com a mais recente atualizada em 2003. Está escrito de maneira clara e é visualmente atraente. Os autores dos capítulos fazem parte da elite da cirurgia ortopédica traumatológica mundial. Esta é uma excelente referência para qualquer residente que entre em contato com o paciente politraumatizado.

Gustilo R, Anderson J: Prevention of infection in the treatment of 1025 open fractures of long bones: Retrospective and prospective analyses. J Bone Joint Surg Am 58-A:453-458, 1976.

Este artigo clássico definiu a classificação e propôs as diretrizes de tratamento dos pacientes com fraturas abertas. Ele inclui mais de 300 casos revistos retrospectivamente e 600 casos prospectivos onde a nova classificação foi aplicada.

Tile M (ed): Fractures of Pelvis and Acetabulum, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1988.

Este texto cobre, de maneira profunda, o trauma pélvico e acetabular. Está direcionado ao cirurgião ortopédico traumatológico, mas inclui uma clara descrição dos mecanismos de lesão e a classificação das lesões do anel pélvico.

Tscherne H, Gotzen L: Fractures with Soft Tissue Injuries. Berlin, Springer-Verlag, 1984.

Este livro-texto sobre fraturas é abrangente em sua cobertura das fraturas abertas e fechadas. Apresenta todas as classificações, tratamento imediato e cuidados com as fraturas e com as feridas destas lesões. Emprega uma abordagem em equipe para estas complicadas lesões.

Referências

1. Copes W: Musculoskeletal injuries in the major trauma outcome study. Personal Communication, Trianalytics, Inc, Baltimore, 1999.
2. Committee on Trauma: ATLS Instruction Manual. Chicago, American College of Surgeons, Committee on Trauma, 1993.
3. Burgess A, Eastridge BJ, Young JW, et al: Pelvic ring disruption: Effective classification system and treatment protocols. J Trauma 30:848-856, 1990.
4. Court-Brown C, Keating J, McQueen MM: Infection after intramedullary nailing of the tibia: Incidence and protocol for management. J Bone Joint Surg Br 74:770-774, 1992.
5. Waters RL, Adkins RH, Yakura JS: Definition of complete spinal cord injury. Paraplegia 29:573-581, 1991.
6. Geerts W, Code K, Jay RM, et al: A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. N Engl J Med 331:1601-1606, 1994.
7. Tscherne H, Gotzen L: Fractures with Soft Tissue Injuries. Berlin, Springer-Verlag, 1984.
8. Bone L, Johnson KD, Weigelt J, et al: Early versus delayed stabilization of femoral shaft fractures: A prospective randomized study. J Bone Joint Surg Am 71:336-340, 1989.
9. Latenser B, Gentilello L, Tarver AA, et al: Improved outcome with early fixation of skeletally unstable pelvic fractures. J Trauma 31:28-31, 1991.
10. Harkess J, Ramsey W, Harkess J: Principles of fractures and dislocations. In Rockwood C, Green D, Bucholz R, Heckman J (eds): Rockwood and Green's Fractures in Adults, 4th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996.

11. Ochsner MG Jr, Hoffman AP, DiPasquale D, et al: Associated aortic rupture–pelvic fracture: An alert for orthopaedic and general surgeon. J Trauma 33:429-434, 1992.
12. Tile M: Pelvic ring fractures: Should they be fixed? J Bone Joint Surg Br 70:1-12, 1988.
13. Ben-Menachem Y: Exploratory angiography and transcatheter embolization for control of arterial hemorrhage in patients with pelvic ring disruption. Tech Orthop 9:271-274, 1995.
14. Buckle R, Browner B, Morandi M:: Emergency reduction for pelvic ring disruptions and control of associated hemorrhage using the pelvic stabilizer. Tech Orthop 9:258-266, 1995.
15. Ganz R, Krushell RJ, Jakob RP, Kuffer J: The antishock pelvic clamp. Clin Orthop Relat Res 267:71-78, 1991.
16. Klein S, Saroyan M, Baumgartner F, et al: Management strategy of vascular injuries associated with pelvic fractures. J Cardiovasc Surg 33:349-357, 1992.
17. Riemer BL, Butterfield SL, Diamond DL, et al: Acute mortality associated with injuries to the pelvic ring: The role of early patient mobilization and external fixation. J Trauma 35:671-677, 1993.
18. Breest T, Moody M: Frequency of vascular injury with blunt trauma–induced extremity injury. Am J Surg 160:226-228, 1990.
19. Helfet D, Howey T, Sanders R, et al: Limb salvage versus amputation: Preliminary results of the MESS. Clin Orthop Relat Res 256:80-86, 1990.
20. Nichols J, Svoboda J, Parks SN, et al: Use of temporary intraluminal shunts in selected peripheral arterial injuries. J Trauma 26:1094-1096, 1996.
21. Seddon HJ: Volkmann's contracture: Treatment by excision of the infarct. J Bone Joint Surg Br 38:152-174, 1956.
22. Seddon H: Volkmann's ischemia of the lower limb. J Bone Joint Surg Br 48:627-636, 1966.
23. Orthopaedic Trauma Association: Economic costs of missed compartment syndrome. Eighth Annual Orthopaedic Trauma Association Meeting, Nov. 6-10, 1992, Minneapolis, MN.
24. Whitesides T, Heckman M: Acute compartment syndrome: Update on diagnosis and treatment. J Am Acad Orthop Surg 4:209-218, 1996.
25. Mubarak S, Hargens A (eds): Compartment Syndromes and Volkmann's Contracture. Philadelphia, WB Saunders, 1981.
26. Matsen FA III, Winquist R, Krugmire RB Jr: Diagnosis and management of compartment syndromes. J Bone Joint Surg Am 62:286-291, 1980.
27. Heckman MM, Whitesides TE Jr, Grewe SR, et al: Compartment pressure in association with closed tibial fractures: The relationship between tissue pressure, compartment, and distance from the site of fracture. J Bone Joint Surg Am 76:1285-1292, 1994.
28. Garr JL, Gentilello LM, Cole PA, et al: Monitoring for compartmental syndrome using near-infrared spectroscopy: A noninvasive, continuous, transcutaneous monitoring technique. J Trauma 46:613-616, 1999.
29. Gustilo R, Anderson J: Prevention of infection in the treatment of 1025 open fractures of long bones: Retrospective and prospective analyses. J Bone Joint Surg Am 58:453-458, 1976.
30. Patzakis M: Management of open fractures. Instr Course Lect 31:62-64, 1982.
31. Patzakis M, Wilkins J, Moore TM, et al: Considerations in reducing the infection rate of open tibia fractures. Clin Orthop Relat Res 178:36-41, 1983.
32. Lange RH, Bach AW, Hansen ST, et al: Open tibial fractures with associated vascular injuries: Prognosis for limb salvage. J Trauma 25:203-208, 1985.
33. Johansen K, Daines M, Howey T, et al: Objective criteria accurately predict amputation following lower extremity trauma. J Trauma 30:568-573, 1990.
34. Jenny J, Jenny G, Kempf I: Infection after reamed intramedullary nailing of lower limb fractures: A review of 1464 cases over 15 years. Acta Orthop Scand 65:94-96, 1994.
35. Schemitsch E, Kowalski MJ, Swiontkowski MF, et al: Cortical bone blood flow in reamed and unreamed locked intramedullary nailing: A fractured tibia model in sheep. J Orthop Trauma 8:373-382, 1994.
36. Tornetta P III, Bergman M, Watnik N, et al: Treatment of type IIIB open tibial fractures: A prospective randomized comparison of external fixation and non-reamed locked nailing. J Bone Joint Surg Br 76:13-19, 1994.
37. Tu Y, Lin C, Su JI, et al: Unreamed interlocking nail versus external fixator for open type III tibia fractures. J Trauma 39:361-367, 1995.
38. Blachut P, Meek R, O'Brien PJ: External fixation and delayed intramedullary nailing of open fractures of the tibial shaft: A sequential protocol. J Bone Joint Surg Am 72:729-735, 1990.
39. Schutz M, Sudkamp N, Frigg R, et al: Pinless external fixator: Indications and preliminary result in tibial shaft fractures. Clin Orthop Relat Res 347:35-42, 1998.
40. Fakhry S, Rutledge R, Dahners LE, et al: Incidence, management, and outcome of femoral shaft fracture: Statewide population-based analysis of 2805 adult patients in a rural state. J Trauma 37:255-260, 1994.
41. Reynolds M: Is the timing of fracture fixation important for the patient with multiple trauma? Ann Surg 222:470-481, 1995.
42. Janjua K, Sugrue M, Deane SA: Prospective evaluation of early missed injuries and the role of tertiary survey. J Trauma 44:1000-1007, 1998.
43. Rizoli SB, Boulanger BR, McClellan BA, Sharkey PW: Injuries missed during initial assessment of blunt trauma. Accid Anal Prev 26:681-686, 1994.
44. O'Malley K, Ross S: Pulmonary embolism in major trauma patients. J Trauma 30:748-750, 1990.
45. Montgomery K, Geerts W, Potter HG, et al: Practical management of venous thromboembolism following pelvic fractures. Orthop Clin North Am 28:397-404, 1997.
46. Velmahos G, Nigro J, Tatevossian R, et al: Inability of an aggressive policy of thromboprophylaxis to prevent deep venous thrombosis (DVT) in critically injured patients: Are current methods of DVT prophylaxis insufficient? J Am Coll Surg 187:529-533, 1998.
47. Geerts W, Jay R, Code KI, et al: A comparison of low-dose heparin with low-dose unfractionated heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. N Engl J Med 335:701-707, 1996.
48. Spain D, Bergamini T, Hoffmann JF, et al: Comparison of sequential compression devices and foot pumps for prophylaxis of deep venous thrombosis in high risk trauma patients. Am Surg 64:522-525, 1998.
49. Ganong RB: Fat emboli syndrome in isolated fractures of the tibia and femur. Clin Orthop Relat Res 291:208-214, 1993.
50. Turen C, Dube M, LeCroy MC, et al: Approach to the polytraumatized patient with musculoskeletal injuries. J Am Acad Orthop Surg 7:154-165, 1999.
51. Benzer A, Offner D, Totsch M, et al: Early diagnosis of fat embolism syndrome by automated image analysis of alveolar macrophages. J Clin Monit 10:213-215, 1994.
52. Bernard G, Artigas A, Brigham KL, et al: The American-European Consensus Conference on ARDS: Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Respir Crit Care Med 149:818-824, 1994.
53. Pape H, Aufmkolk M, Paffrath T, et al: Primary intramedullary femur fixation in multiple trauma patients with associated lung contusion: A cause of posttraumatic ARDS? J Trauma 34:540-548, 1993.
54. Seibel R, LaDuca J, Hassett JM, et al: Blunt multiple trauma (ISS 36), femur traction, and the pulmonary-failure septic state. Ann Surg 202:283-295, 1985.
55. Johnson K, Cadambi A, Seibert GB, et al: Incidence of adult respiratory distress syndrome in patients with multiple musculoskeletal injuries: Effect of early operative stabilization of fractures. J Trauma 25:375-384, 1985.
56. Richards R: Fat embolism syndrome. Can J Surg 40:334-339, 1997.

22 CAPÍTULO

Queimaduras

James J. Gallagher, MD, Steven E. Wolf, MD e David N. Herndon, MD

Mais de 1,2 milhão de pessoas se queimam todos os anos nos Estados Unidos; a maior parte dos casos tem gravidade limitada e pode ser tratada em um ambiente ambulatorial. Todavia, aproximadamente 50.000 queimaduras por ano nos Estados Unidos são de moderadas a graves e requerem hospitalização para tratamento adequado. Desses casos, mais de 3.900 pessoas morrem de complicações relacionadas com queimaduras (*www.cdc.gov/ncicp/wisqars*). O significado social das queimaduras graves é baseado no fato de que apenas colisões de veículos automotores causam mais mortes relacionadas com o trauma.

Os óbitos por queimaduras geralmente ocorrem em uma distribuição bimodal, imediatamente após a lesão, ou semanas após, como resultado de falência múltipla dos órgãos, um padrão similar a todos os óbitos relacionados com o trauma. Dois terços de todas as queimaduras ocorrem em casa e frequentemente envolvem homens adultos jovens, crianças com menos de 15 anos de idade e idosos. Setenta e cinco por cento de todas as mortes relacionadas às queimaduras ocorrem em incêndios domiciliares. Adultos jovens queimam-se frequentemente com líquidos inflamáveis, enquanto as crianças mais novas se queimam com líquidos quentes. Uma percentagem significativa das queimaduras em crianças deve-se ao abuso infantil. Outros fatores de risco incluem baixo nível socioeconômico e ambientes inseguros. Esses fatores enfatizam que a maioria dessas lesões é evitável e, desta forma, suscetível a estratégias preventivas.

As taxas de morbidade e mortalidade associadas a queimaduras estão decrescendo. Relatos recentes revelam um declínio de 50% nos óbitos relacionados com queimaduras e nas admissões hospitalares nos Estados Unidos, nos últimos 20 anos. Essa taxa de decréscimo foi similar em amostras estatísticas para todas as queimaduras acima de um certo nível de gravidade.[1] O decréscimo foi provavelmente resultado de iniciativas de prevenção que acarretaram um menor número de pacientes com queimaduras potencialmente fatais, assim como em melhorias na abordagem clínica de pacientes com queimaduras graves.

A taxa de incidência de queimadura nos países em desenvolvimento, entretanto, continua alta, em torno de quatro a cinco vezes da taxa dos Estados Unidos. As mulheres nos países em desenvolvimento tendem a estar em maior risco. Elas, em geral, estão atarefadas cozinhando no andar térreo de cozinhas inseguras. Fogões de propano ou querosene baratos e deficientemente fabricados são produzidos sem normas de segurança. As mulheres vestem roupas folgadas, agitando as tradicionais vestes, que facilmente podem incendiar-se. A chama é principal causa de queimadura nos países em desenvolvimento.[2] A melhora da taxa de incidência de queimadura nos países em desenvolvimento virá por meio de programas de educação e prevenção.

No Ocidente, medidas de prevenção diminuíram o número e a gravidade das lesões. Abordagens bem-sucedidas incluem a legislação que obriga a confecção de roupas de cama infantil com produto não inflamável, mudanças no Código Elétrico Nacional, diminuindo as queimaduras da comissura oral, elevação dos aquecedores de água do chão, e o uso mais amplo de alarmes de fumaça. Além disso, a taxa de mortalidade melhorou para os pacientes com lesões graves. Em 1949, Bull e Fisher, do Birmingham Burns Centre, no Reino Unido,[3] relataram, pela primeira vez, uma mortalidade de 50% em crianças de 14 anos ou menos com queimaduras de 49% da área de superfície corpórea total (ASCT); uma mortalidade de 50% foi alcançada em indivíduos entre 15 e 44 anos de idade com queimaduras de 46% da ASCT; naqueles de 45 a 64 anos com queimaduras de 27% da ASCT, e com 65 anos ou mais com queimaduras de 10% da ASCT.

Essas estatísticas desanimadoras melhoraram,[4] com os últimos estudos relatando uma mortalidade de 50% em crianças com

14 anos ou menos com queimaduras de 98% da ASCT, e 75% em outras faixas etárias jovens.[5] Desta forma, um paciente jovem e saudável com queimadura de praticamente qualquer extensão pode sobreviver com o uso de técnicas de tratamento modernas. Os avanços no tratamento baseiam-se na compreensão aperfeiçoada da ressuscitação hídrica, no revestimento aprimorado das feridas, no melhor suporte à resposta hipermetabólica à lesão, no melhor controle de infecções, e no progresso do tratamento das lesões por inalação. Novos avanços podem ser feitos nessas áreas e os cientistas estão atuando em todos esses campos para descobrir meios de melhorar ainda mais a sobrevida e os resultados.

CENTROS DE TRATAMENTO DE QUEIMADOS

Os avanços no tratamento das queimaduras têm sua origem em unidades especializadas voltadas especificamente ao tratamento de pacientes queimados. Essas unidades consistem em pessoal experiente com recursos para maximizar o desfecho clínico dessas lesões devastadoras (Quadro 22-1). Em razão desses recursos especializados, os pacientes queimados são mais bem tratados nestes locais. Pacientes com os seguintes critérios devem ser encaminhados ao centro de tratamento de queimados:

1. Queimaduras de espessura parcial maiores que 10% da ASCT
2. Queimaduras envolvendo a face, mãos, pés, genitália, períneo ou pele sobrejacente às articulações principais
3. Qualquer queimadura de espessura total
4. Queimaduras elétricas, incluindo lesões por raios elétricos
5. Queimaduras químicas
6. Lesão por inalação
7. Queimaduras em pacientes com comorbidades prévias que possam complicar o tratamento, prolongar a recuperação ou afetar o desfecho clínico
8. Qualquer paciente com queimaduras e trauma concomitante (p. ex., fraturas), no qual a queimadura represente o risco imediato mais importante de morbidade e mortalidade. Em tais casos, se o trauma representar o maior risco imediato, o paciente pode ser estabilizado, inicialmente, em um centro de trauma antes de ser transferido a um centro de tratamento de queimados. O julgamento clínico é necessário nestas situações e deve estar de acordo com o planejamento médico regional e com os protocolos de triagem
9. Crianças queimadas em hospitais sem pessoal qualificado ou equipamento pediátrico
10. Queimaduras em pacientes que irão necessitar de intervenções sociais e emocionais especiais, ou de reabilitação a longo prazo

Quadro 22-1 Organização e Pessoal do Centro de Tratamento de Queimados

Cirurgiões com experiência no tratamento de queimaduras (diretor do centro e cirurgiões capacitados)
Enfermagem especializada
Fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais
Assistentes sociais
Nutricionistas
Farmacêuticos
Fisioterapeutas respiratórios
Psiquiatras e psicólogos clínicos
Protéticos

FISIOPATOLOGIA DAS QUEIMADURAS

Alterações Locais

A queimadura causa necrose de coagulação da epiderme e tecidos subjacentes, com a profundidade dependendo da temperatura à qual a pele é exposta e da duração da exposição. O calor específico do agente causador também afeta a profundidade. Por exemplo, o calor específico da gordura é maior que o da água; desta forma, uma queimadura por óleo é mais profunda que uma queimadura escaldante por água com as mesmas temperaturas e durações de exposição.

As queimaduras são classificadas em cinco categorias causais diferentes e em profundidades de lesão (Quadro 22-2). As causas incluem lesão por fogo, líquidos quentes (escaldadura), contato com objetos quentes ou frios, exposição química e condução de eletricidade. As três primeiras induzem o dano celular principalmente pela transferência de energia, induzindo à necrose de coagulação. Produtos químicos e eletricidade causam lesão direta às membranas celulares, além da transferência de calor.

A pele providencia uma barreira robusta à transferência de energia aos tecidos subjacentes; dessa forma, uma grande parte da lesão é confinada a esta camada. Contudo, após a remoção do foco incitante, a resposta dos tecidos locais pode levar à lesão das camadas mais profundas. A área de lesão cutânea foi dividida em três zonas: zona de coagulação, zona de estase e zona de hiperemia (Fig. 22-1). A área necrótica da queimadura onde as células foram destruídas é denominada *zona de coagulação*. Esse tecido é danificado irreversivelmente no momento em que ocorre a lesão. A área imediatamente adjacente à zona necrótica tem um grau de lesão moderado, com perfusão tissular reduzida. Ela é denominada *zona de estase* e, dependendo do ambiente da ferida, pode tanto sobreviver quanto sofrer necrose de coagulação. A zona de estase se associa ao dano vascular com extravasamento. O tromboxano A_2, um vasoconstritor potente, está presente em altas concentrações nas queimaduras, e a aplicação local de inibidores melhora o fluxo sanguíneo e diminui a zona de estase.

Antioxidantes, antagonistas da bradicinina e pressões subatmosféricas na ferida também melhoram o fluxo sanguíneo e afetam a profundidade da lesão.[12-14] Interações endoteliais locais com neutrófilos medeiam algumas das respostas inflamatórias

Quadro 22-2 Classificações das Queimaduras

Causas

Chama – lesão pelo ar superaquecido, oxidado
Escaldadura – lesão pelo contato com líquidos quentes
Contato – lesão pelo contato com materiais sólidos quentes ou frios
Químicos – contato com agentes químicos nocivos
Eletricidade – condução de corrente elétrica através dos tecidos

Profundidades

Primeiro grau – lesão localizada na epiderme
Segundo grau superficial – lesão à epiderme e derme superficial
Segundo grau profundo – lesão através da epiderme e profunda na derme
Terceiro grau – lesão de espessura total através da derme e da epiderme até a gordura subcutânea
Quarto grau – lesão através da pele e gordura subcutânea até o osso ou músculo subjacente

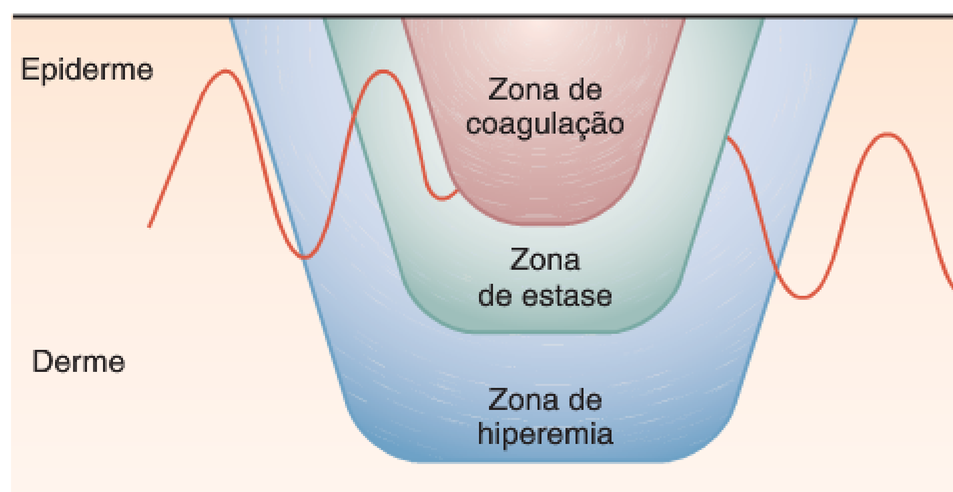


Figura 22-1 Zonas de lesão após queimadura. A zona de coagulação é a porção irreversivelmente danificada. As zonas de estase e hiperemia são definidas em resposta à lesão.

locais associadas à zona de estase. O bloqueio da aderência leucocitária com anti-CD18 ou com anticorpos monoclonais antimoléculas de adesão intercelular melhora a perfusão tissular e a sobrevida tissular em modelos animais, o que indica que o tratamento dirigido ao controle da inflamação imediatamente após o trauma pode preservar a zona de estase. A última área é denominada *zona de hiperemia*, caracterizada pela vasodilatação em razão da inflamação circunjacente à queimadura. Essa região contém o tecido claramente viável do qual se inicia o processo de cicatrização e, geralmente, não tem risco de necrose adicional.

Profundidade da Queimadura

A profundidade da queimadura varia dependendo do grau do dano tissular. A profundidade da queimadura é classificada de acordo com o grau de lesão à epiderme, derme, tecido celular subcutâneo e estruturas subjacentes (Fig. 22-2). Queimaduras de primeiro grau são, por definição, lesões confinadas à epiderme. Essas queimaduras são dolorosas, eritematosas, e empalidecem ao toque, com uma barreira epidérmica intacta. Exemplos incluem queimaduras solares ou uma pequena escaldadura de um acidente na cozinha. Essas queimaduras não resultam em cicatrizes, e o tratamento é sintomático, com o uso tópico de pomadas emolientes com ou sem óleo, e agentes anti-inflamatórios não esteroidais por via oral.

Queimaduras de segundo grau são divididas em dois tipos: profundas e superficiais. Todas as queimaduras de segundo grau têm algum grau de dano à derme, e a distinção é baseada no grau de lesão a essa estrutura. Queimaduras dérmicas superficiais são eritematosas, dolorosas, empalidecem ao toque e frequentemente formam bolhas. Exemplos incluem lesões escaldantes pela água da banheira muito quente e queimaduras por radiadores abertos. Essas feridas reepitelizam-se espontaneamente por estruturas epidérmicas retidas nos sulcos vasculares, folículos pilosos e glândulas sudoríparas em 7 a 14 dias. Após a cicatrização, essas queimaduras podem ter uma leve descoloração cutânea a longo prazo. Queimaduras dérmicas profundas na derme reticular mostram-se mais pálidas e mosqueadas, não empalidecem ao toque, mas permanecem dolorosas a este. Essas queimaduras cicatrizam em 14 a 35 dias por reepitelização a partir de queratinócitos dos folículos pilosos e das glândulas sudoríparas, muitas vezes formando cicatrizes graves devido à perda da derme.

Queimaduras de terceiro grau são de espessura total através da derme e epiderme e se caracterizam por uma escarificação

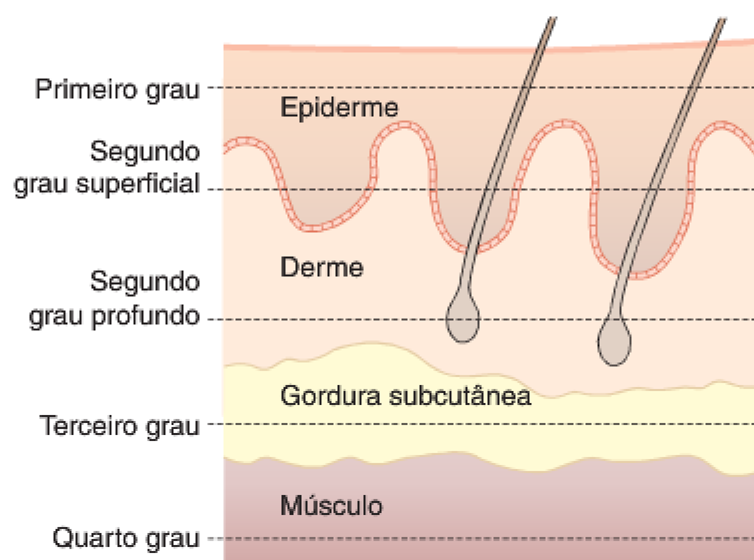


Figura 22-2 Profundidades da queimadura. As queimaduras de primeiro grau estão confinadas à epiderme. As de segundo grau se estendem a derme (queimadura dérmica). As de terceiro grau são de "espessura total" através da epiderme e derme. As queimaduras de quarto grau incluem lesões de tecido subjacentes, como músculos, tendões e osso.

dura, semelhante ao couro, indolor e preta, branca ou cor de cereja. Nenhum apêndice dérmico ou epidérmico resta; desta forma, essas queimaduras devem reepitelizar-se a partir das bordas cutâneas. As queimaduras dérmicas profundas e as de espessura total requerem enxertos cutâneos do paciente para cicatrizarem em um tempo hábil.

Queimaduras de quarto grau envolvem outros órgãos abaixo da pele, como músculo, osso e o cérebro.

Atualmente, a profundidade da queimadura é avaliada com maior exatidão pelo julgamento de profissionais experientes. A determinação precisa da profundidade é crítica, pois feridas que vão cicatrizar com tratamento local são tratadas de maneira distinta daquelas que requerem intervenção cirúrgica. O exame da ferida inteira pelos médicos responsáveis constitui o padrão-ouro usado para direcionar decisões terapêuticas posteriores. Novas tecnologias, como o fluxômetro de *laser* Doppler multissensível e aquecível, trazem a promessa de determinar, de forma quantitativa, a profundidade da queimadura. Vários relatos re-

Figura 22-3 Medidor de fluxo Doppler a *laser*. O sensor é colocado na pele em questão, que retorna um valor da unidade de perfusão. O valor de zero é, obviamente, necrótico, enquanto valores de 80 indicam pele viável que irá cicatrizar.

centes clamam a superioridade deste método sobre o julgamento clínico na determinação das lesões que necessitam de enxerto cutâneo para cicatrizar em tempo hábil (Fig. 22-3), o que pode levar a uma mudança no padrão do tratamento em um futuro próximo.[6]

Tamanho da Queimadura

A determinação do tamanho da queimadura estima a extensão da lesão. O tamanho da queimadura é geralmente estimado pela regra dos noves (Fig. 22-4). Em adultos, cada membro superior e a cabeça e pescoço correspondem a 9% da ASCT, as extremidades inferiores e o tronco anterior e posterior correspondem a 18% cada um, e o períneo e a genitália são, supostamente, 1% da ASCT. Outro método de estimar queimaduras menores é igualar a mão aberta do paciente (incluindo-se aí a palma e os dedos estendidos) a aproximadamente 1% da ASCT e, então, transpor essa medida visualmente à ferida para determinar seu tamanho. Esse método é útil quando se avaliam queimaduras escaldantes e outras queimaduras de distribuição difusa.

As crianças têm uma porção da superfície corpórea relativamente maior na cabeça e no pescoço, que é compensada por uma superfície relativamente menor nas extremidades inferiores. As crianças têm 21% da ASCT na cabeça e pescoço e 13% em cada perna, que se aproximam gradualmente das proporções adultas com o aumentar da idade. A fórmula de Berkow é utilizada para determinar com precisão o tamanho das queimaduras em crianças (Tabela 22-1).

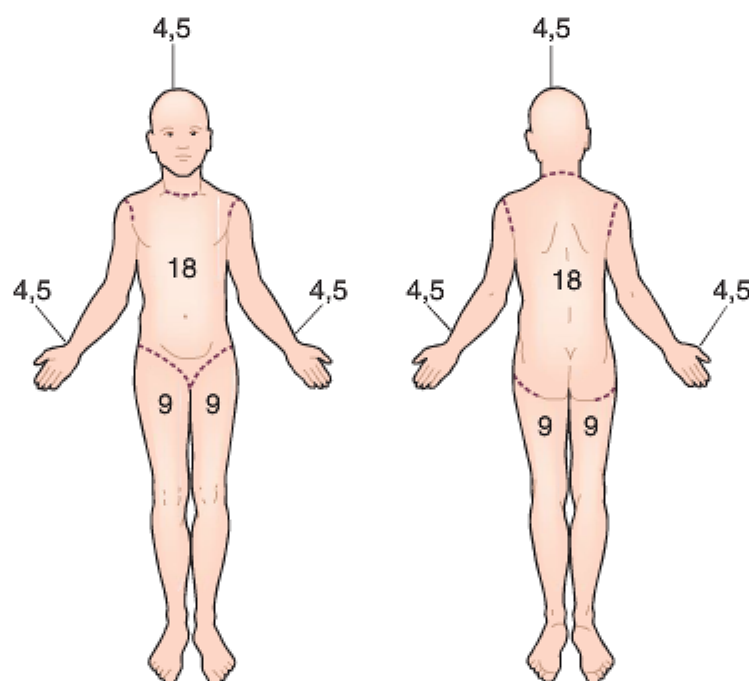


Figura 22-4 Diagrama da área de superfície corporal. Essa figura representa a percentagem relativa da área de superfície corporal de áreas anatômicas definidas.

Alterações Sistêmicas

Edema e Inflamação

Queimaduras importantes se associam à liberação maciça de mediadores da inflamação, tanto na ferida quanto em outros tecidos (Fig. 22-5). Esses mediadores produzem vasoconstrição e vasodilatação, permeabilidade capilar aumentada e edema localmente e em órgãos distantes. O edema generalizado ocorre em resposta à mudança nas forças de Starling, tanto na pele queimada quanto na saudável. Inicialmente, a pressão hidrostática intersticial na pele queimada se reduz dramaticamente e há um pequeno aumento associado da pressão intersticial da pele saudável. À medida que a pressão oncótica plasmática diminui e a pressão oncótica intersticial aumenta, em virtude da perda de proteína induzida pela permeabilidade capilar aumentada, o edema se forma nos tecidos, sejam eles queimados ou não. O edema é maior nos tecidos queimados em consequência das menores pressões intersticiais.

Muitos mediadores foram propostos como responsáveis pelas mudanças na permeabilidade após a queimadura, incluindo histamina, bradicinina, aminas vasoativas, prostaglandinas, leucotrienos, complemento ativado e catecolaminas, entre outros. Mastócitos na pele queimada liberam histamina em grandes quantidades imediatamente após a lesão, o que provoca uma resposta característica nas vênulas, aumentando a formação de espaços nas junções intercelulares. O uso de anti-histamínicos no tratamento do edema das queimaduras, contudo, teve sucesso limitado. Além disso, as plaquetas agregadas liberam serotonina, que tem um papel importante na formação do edema. Esse agente atua diretamente aumentando a resistência vascular pulmonar e agrava indiretamente os efeitos vasoconstritores de diversas aminas vasoativas. O bloqueio da serotonina melhora o índice cardíaco, reduz a pressão arterial pulmonar e diminui o consumo de oxigênio após a queimadura. Quando o antisserotoninérgico metisergida foi administrado em animais após escaldaduras, a formação de edema na lesão reduziu-se como resultado de efeitos locais. Além disso, uma redução no volume necessário de ressuscitação hídrica pode ser observado com o uso de vitamina C em altas

Tabela 22-1 Diagrama de Berkow para Estimativa do Tamanho da Queimadura (%) com Base na Área de Queimadura em Partes Isoladas do Corpo*

PARTE DO CORPO	0-1 Ano	1-4 Anos	5-9 Anos	10-14 Anos	15-18 Anos	ADULTO
Cabeça	19	17	13	11	9	7
Pescoço	2	2	2	2	2	2
Tronco anterior	13	13	13	13	13	13
Tronco posterior	13	13	13	13	13	13
Nádega direita	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Nádega esquerda	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Genitália	1	1	1	1	1	1
Braço direito	4	4	4	4	4	4
Braço esquerdo	4	4	4	4	4	4
Antebraço direito	3	3	3	3	3	3
Antebraço esquerdo	3	3	3	3	3	3
Mão direita	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Mão esquerda	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Coxa direita	5,5	6,5	8	8,5	9	9,5
Coxa esquerda	5,5	6,5	8	8,5	9	9,5
Perna direita	5	5	5,5	6	6,5	7
Perna esquerda	5	5	5,5	6	6,5	7
Pé direito	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
Pé esquerdo	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5

*As estimativas são realizadas, registradas e, então, somadas para alcançar uma avaliação correta da área de superfície corporal queimada.

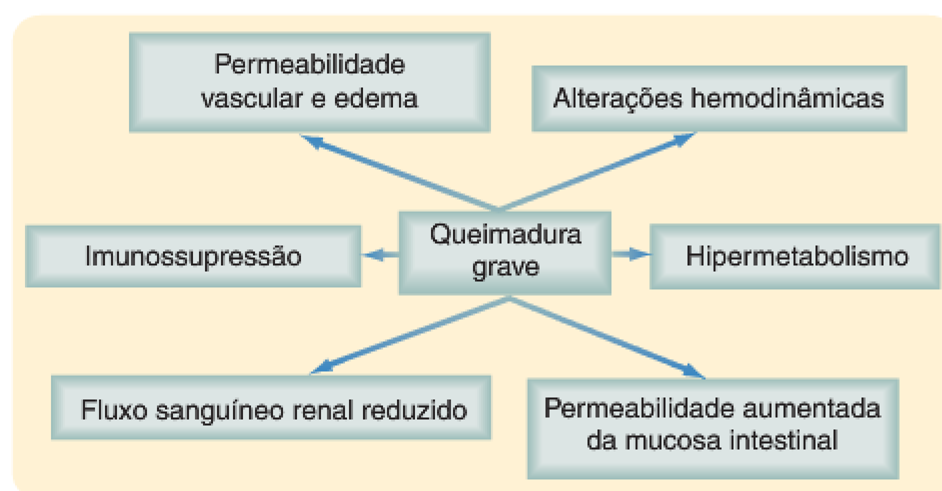


Figura 22-5 Efeitos sistêmicos da queimadura grave.

doses imediatamente após a queimadura, supostamente em razão de seus efeitos antiinflamatórios.

Um outro mediador que provavelmente influencia as alterações na permeabilidade e nas trocas fluidas é o tromboxano A_2. O tromboxano aumenta acentuadamente no plasma e nos ferimentos dos pacientes queimados. Este vasoconstritor potente leva à vasoconstrição e agregação plaquetária na ferida, contribuindo para a expansão da zona de estase. Ele também causou vasoconstrição mesentérica proeminente e redução do fluxo sanguíneo enteral em modelos animais, o que comprometeu a integridade mucosa e diminuiu a função imunológica intestinal.

Mudanças microvasculares induzem alterações cardiopulmonares caracterizadas por perda do volume plasmático, aumento da resistência vascular periférica e subsequente débito cardíaco reduzido imediatamente após o trauma.[7] O débito cardíaco permanece deprimido pelo volume sanguíneo reduzido e pela viscosidade sanguínea aumentada, assim como pela contratilidade cardíaca reduzida. A disfunção ventricular, neste período, é atribuída a um fator circulante depressor do miocárdio presente no fluido linfático, apesar de o fator específico nunca ter sido isolado. O débito cardíaco é quase completamente restaurado com a ressuscitação hídrica.

Efeitos no Sistema Renal

O débito cardíaco e o volume sanguíneo diminuídos resultam na redução do fluxo sanguíneo renal e da taxa de filtração glomerular. Outros hormônios de fase aguda e mediadores como a angiotensina, aldosterona e vasopressina reduzem ainda mais o fluxo sanguíneo renal imediatamente após o trauma. Esses efeitos resultam em oligúria que, caso não revertida, levará à necrose tubular aguda e insuficiência renal. Antes de 1984, a insuficiência renal aguda em queimaduras era quase sempre fatal; após 1984, entretanto, novas técnicas de diálise tornaram-se amplamente utilizadas para manter os rins durante a recuperação. Os últimos relatos indicam uma taxa de mortalidade de 88% para grandes queimados adultos e uma taxa de mortalidade de 56% para crianças, nas quais a insuficiência renal se desenvolve no período após a queimadura.[8] A ressuscitação hídrica precoce reduz a insuficiência renal e melhora a taxa de mortalidade associada.[5]

Efeitos no Trato Digestório

A resposta gastrointestinal à queimadura destaca-se pela atrofia mucosa, alterações na absorção digestiva e aumento da permeabilidade intestinal. A atrofia da mucosa do intestino delgado ocorre dentro de 12 horas após o trauma, em proporção ao tamanho da queimadura, e relaciona-se com o aumento da morte epitelial por apoptose. O citoesqueleto da borda-em-escova sofre mudanças atróficas associadas à vesiculação das microvilosidades e ao desalinho da rede terminal de filamentos de actina. Esses achados são mais pronunciados 18 horas após o trauma, sugerindo que mudanças no citoesqueleto, como as associadas à morte celular por apoptose, são processos envolvidos na mucosa intestinal alterada. A queimadura também causa uma menor absorção de glicose, aminoácidos e ácidos graxos, além de uma redução na atividade da lipase da borda-em-escova. Essas alterações atingem seu auge nas primeiras horas após a queimadura e voltam ao normal em 48 a 72 horas após o trauma, um período que corresponde à atrofia mucosa.

A permeabilidade intestinal às macromoléculas, normalmente repelidas pela barreira da mucosa intacta, aumenta após a queimadura. A permeabilidade intestinal ao polietilenoglicol 3.350, lactulose e manitol aumenta após o trauma, correlacionando-se com a extensão da queimadura. A permeabilidade intestinal aumenta ainda mais quando as queimaduras infeccionam. Um estudo utilizando dextran fluorescente demonstrou que moléculas maiores aparentemente atravessavam a mucosa entre as células, enquanto as menores moléculas atravessavam a mucosa através das células epiteliais, presumivelmente por pinocitose e vesiculação. A permeabilidade da mucosa também corresponde aos aumentos na apoptose do epitélio intestinal.

Alterações no fluxo sanguíneo intestinal se relacionam com as alterações em sua permeabilidade. Demonstrou-se que o fluxo sanguíneo intestinal se reduz em animais, uma alteração associada ao aumento da permeabilidade intestinal 5 horas após a queimadura. Esse efeito foi abolido em 24 horas. Demonstrou-se que a hipotensão sistólica ocorre nas horas imediatamente após queimaduras em animais com uma lesão de espessura total de 40% da ASCT. Esses animais apresentaram uma correlação inversa entre o fluxo sanguíneo e permeabilidade à *Candida* intacta.[9]

Efeitos no Sistema Imune

As queimaduras causam uma depressão global na função imunológica, mostrada pela sobrevida prolongada dos aloenxertos cutâneos nas queimaduras. Os pacientes queimados têm alto risco de contrair diversas complicações infecciosas, incluindo infecção bacteriana da queimadura, pneumonia e infecções fúngicas e virais. Essas suscetibilidades e condições se baseiam na função celular reduzida em todas as porções do sistema imune, inclusive a ativação e atividade dos neutrófilos, macrófagos, linfócitos T e linfócitos B. Nas queimaduras de mais de 20% da ASCT, a debilidade do sistema imune é proporcional ao tamanho da queimadura.

A produção de macrófagos reduz-se após a queimadura, o que se relaciona com a elaboração espontânea de reguladores negativos do crescimento mieloide. Esse efeito é aumentado pela presença da endotoxina e pode ser parcialmente revertido pelo tratamento com fator estimulante de colônias de granulócitos (G-CSF, do inglês, *granulocyte colony-stimulating factor*) ou pela inibição da prostaglandina E_2. Foi demonstrado que níveis de G-CSF, na verdade, aumentam após queimaduras graves. Todavia, a expressão de receptores de G-CSF da medula óssea está deprimida, o que pode ser parcialmente responsável pela imunodeficiência observada nas queimaduras.[40] A contagem total de neutrófilos eleva-se inicialmente após as queimaduras, um fenômeno que se relaciona com a diminuição da morte celular por apoptose. Contudo, os neutrófilos presentes são disfuncionais em termos de diapedese, quimiotaxia e fagocitose. Esses efeitos são explicados, em parte, por uma deficiência na expressão de CD11b/CD18 após o estímulo inflamatório, pela menor atividade do metabolismo oxidativo associada à deficiência na atividade de p47-phox, e pelo funcionamento defeituoso da actina relacionado com as respostas na mobilidade dos macrófagos. Após 48 a 72 horas, as contagens de neutrófilos se reduzem tanto como os macrófagos, com causas similares.

A função das células *T-helper* está deprimida após uma queimadura grave, o que se associa à polarização da resposta *T-helper 1* (T_H1), baseada nas citocinas interleucina-2 e interferon-α, no sentido T_H2. A resposta T_H2 caracteriza-se pela produção de interleucina-4 e interleucina-10. A resposta T_H1 é importante na imunidade celular, enquanto a resposta T_H2 tem sua importância na resposta à infecção mediada por anticorpos. À medida que essa polarização aumenta, também se eleva a taxa de mortalidade. A administração de anticorpos para interleucina-10 e hormônio do crescimento reverteu parcialmente essa resposta e melhorou a taxa de mortalidade após queimaduras em animais. As queimaduras também afetam a atividade dos linfócitos T citotóxicos em função do tamanho da queimadura, aumentando, assim, o risco de infecção, particularmente por fungos e vírus. A excisão precoce da queimadura melhora a atividade das células T citotóxicas.

Hipermetabolismo

Após uma queimadura grave e a ressuscitação hídrica, o *hipermetabolismo* se desenvolve, caracterizando-se por taquicardia, aumento do débito cardíaco, elevação do gasto energético, aumento do consumo de oxigênio, da proteólise e da lipólise, e de perdas nitrogenadas graves. Apesar de esta resposta ser observada em todas as lesões importantes, ela está presente em sua forma mais dramática na queimadura grave, na qual pode manter-se durante meses, levando à perda ponderal e à redução da força (particularmente quando a força é necessária à recuperação de complicações associadas ao trauma). Essas alterações no metabolismo devem-se, em parte, à liberação de hormônios catabólicos, que incluem catecolaminas, glicocorticoides e glucagon (Fig. 22-6).

As catecolaminas agem direta e indiretamente aumentando a disponibilidade de glicose através da gliconeogênese e glicogenólise hepáticas, e de ácidos graxos através da lipólise periférica. Os efeitos diretos ocorrem através de receptores α e β-adrenérgicos nos hepatócitos e lipócitos. Os efeitos indiretos são mediados através do estímulo de receptores adrenérgicos no tecido endócrino do pâncreas, o que causa um aumento re-

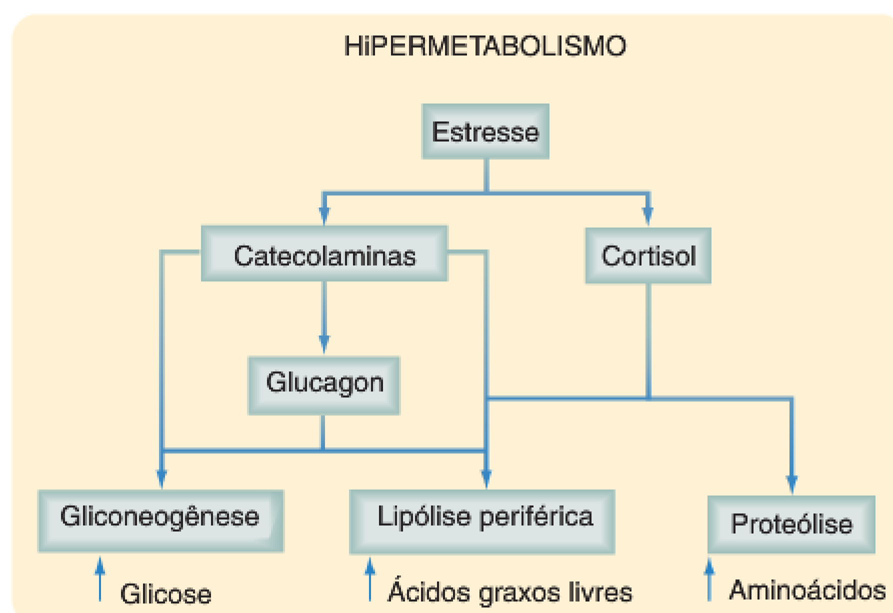


Figura 22-6 Resultado do hipermetabolismo. O estresse causado pela queimadura grave induz a liberação de hormônios inflamatórios, que resultam em gliconeogênese, lipólise e proteólise.

lativo na liberação de glucagon em relação à liberação de insulina. Normalmente a liberação de glucagon causa um aumento da produção hepática de glicose e da lipólise periférica, enquanto a insulina tem o efeito oposto, reduzindo a produção hepática de glicose e a lipólise periférica. O estímulo dos receptores β-adrenérgicos pancreáticos pelas catecolaminas eleva a liberação tanto de glucagon quanto da insulina, mas o estímulo concomitante de receptores α tem maior efeito inibitório na insulina do que no glucagon, resultando em uma maior liberação líquida de glucagon em relação à insulina. Os efeitos da liberação de glucagon estimulada por catecolaminas sobrepõem-se aos efeitos da insulina sobre a produção e liberação de glicose e ácidos graxos. Os glicocorticoides, liberados através do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal, são mediados pelo estímulo neural. O cortisol tem ações similares no substrato energético e induz à resistência insulínica, adicionando-se à hiperglicemia em razão da liberação de glicose pelo fígado. As catecolaminas, quando combinadas ao glucagon e ao cortisol, aumentam a liberação de glicose, o que, inicialmente, poderia ser benéfico, pois a glicose é o principal combustível das células inflamatórias, assim como do tecido nervoso.

A oferta de substratos para a gliconeogênese hepática é produzida através da proteólise e, de certa forma, pela lipólise periférica. Proteínas estruturais e constitutivas, degradadas a aminoácidos, são utilizadas:

1. No ciclo tricarboxílico para a produção de energia
2. No fígado para serem usadas como substratos para a gliconeogênese
3. Na síntese de proteínas de fase aguda

A maioria da proteína corpórea disponível para esse processo está localizada na musculatura, destituindo, assim, o músculo de suas unidades estruturais básicas. O lactato e a alanina são intermediários importantes liberados proporcionalmente à extensão da lesão. A glutamina também é liberada em quantidades maciças e pode depletar as reservas do tecido muscular em 50% das concentrações normais. Após a conversão a piruvato ou oxaloacetato, esses aminoácidos formam glicose com uma perda líquida de trifosfato de adenosina. Dezoito dos 20 aminoácidos são glicogênicos e podem ser usados para a síntese de glicose. A síntese exacerbada de proteínas de fase aguda no fígado inclui compostos como a proteína C reativa, fibrinogênio, α_2-macroglobulina e alguns fatores complementares.

A lipólise periférica, mediada pelos hormônios catabólicos, constitui outro dos principais componentes da resposta metabólica à queimadura grave. A elevação dos níveis de cortisol, catecolaminas e glucagon estimula as mesmas lipases intracelulares sensíveis a hormônios, ou lipases similares, no adipócito para liberar ácidos graxos livres. Estes chegam ao fígado, onde são oxidados para produzir energia, reesterificados a triglicerídeos e depositam-se no fígado ou são transportados a outros tecidos através das lipoproteínas de muito baixa densidade. O glicerol proveniente da quebra lipídica entra na via gliconeogênica ao nível do gliceraldeído 3-fosfato, após a fosforilação. Em pacientes feridos, as taxas de lipólise são dramáticas, e o processamento de lipídios pelo fígado pode ser comprometido pelos níveis crescentes de gordura circulante. Acredita-se que o desenvolvimento de esteatose hepática nesta situação seja secundário à sobrecarga enzimática ou talvez à sub-regulação dos mecanismos de manejo dos ácidos graxos como resultado da manipulação hormonal ou de citocinas associada ao trauma.

A descrição clássica das fases de alto e baixo fluxo da resposta ao trauma e à doença merece menção. A fase de baixo fluxo é caracterizada pela baixa taxa metabólica, hipotermia, e débito cardíaco reduzido. Isso é frequentemente temporário e relacionado com o início da doença ou ao momento da lesão. Após a ressuscitação hídrica, este estado abre caminho para a fase de alto fluxo, a qual se caracteriza pelo alto débito cardíaco e consumo de oxigênio, produção aumentada de calor, hiperglicemia e taxa metabólica elevada. Moore expandiu essas definições para as porções *catabólica* e *anabólica* da fase de alto fluxo da recuperação.[10] A duração da fase catabólica de alto fluxo também depende do tipo de lesão e da eficácia das intervenções terapêuticas. A frequência e gravidade das complicações também são influenciadas pela duração desta fase de recuperação, que pode perdurar por semanas nos pacientes críticos. A fase anabólica de alto fluxo é caracterizada por um acúmulo lento de proteínas e gordura. Essa fase se mantém por meses após o trauma.

A modulação da resposta hipermetabólica a fim de preservar a massa corporal magra é o objetivo implícito da maioria dos

tratamentos do paciente queimado. Dois agentes revelaram estar diretamente ligados à diminuição do catabolismo e ao aumento do anabolismo. Os betabloqueadores enfraquecem a resposta das catecolaminas com a diminuição da termogênese fisiológica, da taquicardia, do trabalho cardíaco, e do gasto energético em repouso. Quando dosados para diminuir a frequência cardíaca em 20% no paciente queimado, a perda de massa corporal magra diminui de 9% para 1%.[11] A oxandrolona, um esteroide andrôgenico, atua como um hormônio anabólico similar à testosterona, mas com uma atividade bastante reduzida. Numa dose de 0,1 mg/kg 2 vezes ao dia, a oxandrolona melhora o metabolismo proteico muscular por meio do aumento da eficiência da síntese proteica. Além de aumentar a massa corporal magra, a oxandrolona em crianças queimadas tem mostrado levar a um aumento do teor mineral ósseo, da síntese de proteínas essenciais hepáticas, como albumina e pré-albumina, e diminuição dos níveis de proteínas da fase aguda.[12]

TRATAMENTO INICIAL DAS QUEIMADURAS

Pré-hospitalar

Antes de serem submetidos a qualquer tratamento específico, os pacientes queimados devem ser removidos do cenário do trauma e o processo lesivo, interrompido. É necessário sempre suspeitar da lesão por inalação, e o oxigênio a 100% deve ser administrado por máscara. Enquanto se remove o paciente do local do trauma, deve-se ter cuidado para que o socorrista não se torne uma outra vítima. Todos os socorristas devem estar cientes de que podem se ferir pelo contato com o paciente ou suas roupas. Precauções universais, o que inclui luvas, máscara, óculos e roupa protetora, devem ser utilizadas sempre que for provável o contato com sangue ou fluidos corpóreos. Roupas em combustão devem ser apagadas e removidas o mais cedo possível para prevenir lesões adicionais. Todos os anéis, relógios, joias e cintos devem ser removidos, pois eles retêm calor e podem produzir um efeito torniquete. Água à temperatura ambiente pode ser vertida no ferimento dentro de 15 minutos da lesão para diminuir a profundidade do ferimento, mas quaisquer medidas subsequentes para refrescar o ferimento devem ser evitadas de modo a prevenir a hipotermia durante a ressuscitação.

Avaliação Inicial

Como com qualquer paciente traumatizado, a avaliação inicial do paciente queimado se divide em uma inspeção primária e secundária. Na inspeção primária, condições que ameaçam imediatamente a vida são rapidamente identificadas e tratadas. Na inspeção secundária, procede-se a uma avaliação mais completa da cabeça aos pés.

A exposição a gases aquecidos e à fumaça resulta em danos ao trato respiratório superior. A lesão direta às vias aéreas superiores resulta em edema, que, em combinação com o edema generalizado associado à queimadura grave, pode obstruir as vias aéreas. Deve-se suspeitar de lesão às vias aéreas em queimaduras faciais, vibrissas nasais chamuscadas, escarros carbonáceos e taquipnéia. A obstrução do trato respiratório superior pode se desenvolver rapidamente e, por esta razão, o estado respiratório deve ser monitorado continuamente para estimar a necessidade de controle das vias aéreas e suporte ventilatório. A rouquidão progressiva é um sinal de obstrução iminente das vias aéreas, e a intubação endotraqueal deve ser instituída precocemente antes de o edema distorcer a anatomia das vias aéreas superiores. Isto é especialmente importante nos pacientes com queimaduras maciças, que podem parecer respirar sem problemas precocemente, no período de ressuscitação, até que vários litros de volume sejam administrados para manter a homeostasia, resultando em edema importante das vias aéreas.

O tórax deve ser exposto para se avaliar a respiração; apenas a patência das vias aéreas não garante a ventilação adequada. A expansão torácica e o murmúrio vesicular simétrico com o retorno de CO_2 do tubo endotraqueal garantem trocas gasosas adequadas.

A pressão arterial pode ser difícil de se obter em pacientes queimados com extremidades edemaciadas ou queimadas. A frequência cardíaca pode ser usada como uma medida indireta da circulação; todavia, a maioria dos pacientes queimados permanece taquicárdica, mesmo com uma ressuscitação hídrica adequada. Para a inspeção primária de pacientes queimados, a presença de pulsos palpáveis ou detectáveis ao Doppler nas extremidades distais pode ser útil para determinar a circulação sanguínea adequada até que monitorações mais corretas, como a da pressão arterial ou da diurese, possam ser estabelecidas.

Nos pacientes que estiveram em uma explosão ou em um acidente de desaceleração, existe a possibilidade de lesão da medula espinal. Esta deve ser estabilizada adequadamente por quaisquer meios necessários, inclusive usando-se colares cervicais para manter a cabeça imobilizada até que a situação possa ser avaliada.

Cuidados com as Feridas

Os cuidados pré-hospitalares das queimaduras são básicos e simples, porque requerem apenas proteção do ambiente com a aplicação de um curativo limpo e seco ou de um lençol para cobrir a parte envolvida. Curativos úmidos não devem ser utilizados. O paciente deve ser envolvido com um cobertor para minimizar a perda de calor e controlar a temperatura durante o transporte. O primeiro passo na diminuição da dor é cobrir o ferimento para evitar o contato às terminações nervosas expostas. Injeções intramusculares ou subcutâneas de narcóticos para a dor nunca devem ser utilizadas, pois a absorção das drogas está reduzida devido à vasoconstrição periférica. Isso pode se tornar um problema posteriormente, quando o paciente for ressuscitado e a vasodilatação aumentar a absorção do narcótico depositado, resultando em apneia. Pequenas doses de morfina intravenosa (IV) podem ser administradas após a avaliação completa do paciente e a determinação de sua segurança por um médico experiente.

Apesar de a abordagem pré-hospitalar ser simples, frequentemente é difícil de ser executada, principalmente em populações de risco. Um estudo recente na Nova Zelândia demonstrou que os primeiros socorros às queimaduras foram inadequados em 60% dos pacientes entrevistados. Esses autores também evidenciaram que os primeiros socorros inadequados estavam claramente associados a piores desfechos clínicos. Eles sugeriram a implementação de programas educativos definidos voltados às populações de risco para melhorar esses resultados.[13]

Transporte

O transporte rápido e sem controle da vítima de queimadura não é uma prioridade, exceto quando coexistem outras condições que ameacem a vida. Na maioria dos incidentes envolvendo grandes queimados, o transporte terrestre das vítimas ao hospital de destino é apropriado. O transporte por helicóptero é de grande utilidade quando a distância entre o acidente e o hospital é de 54 a 170 quilômetros. Para distâncias superiores a 170 quilômetros, o transporte por aeronaves de asa fixa é mais apropriado. Seja qual for o método de transporte, ele deve ter tamanho adequado e equipamento de emergência disponível, com pessoal treinado a bordo, como enfermeiros, médicos,

paramédicos ou fisioterapeutas respiratórios que estejam familiarizados com pacientes politraumatizados.

Ressuscitação Hídrica

A ressuscitação adequada do paciente queimado depende do estabelecimento e manutenção de um acesso venoso confiável. Os maiores intervalos até o início da ressuscitação dos pacientes queimados resultam em piores desfechos clínicos, e os atrasos devem ser minimizados. O acesso venoso é prontamente obtido através de cateteres periféricos curtos na pele não queimada; entretanto, veias na pele queimada podem ser utilizadas e são preferíveis à ausência de acesso intravenoso. As veias superficiais estão frequentemente trombosadas em lesões de espessura total e, dessa forma, não são apropriadas à punção. Dissecções da veia safena são úteis em casos de acesso difícil e são usadas preferencialmente à punção venosa profunda, devido às menores taxas de complicação. Em crianças com menos de 6 anos de idade, médicos experientes podem utilizar o acesso intramedular na tíbia proximal até que seja obtido o acesso intravenoso. A solução de Ringer lactato sem dextrose é o fluido de escolha, exceto em crianças com menos de 2 anos, que devem receber Ringer lactato com dextrose a 5%. A taxa de infusão inicial pode ser rapidamente estimada multiplicando-se a ASCT queimada pelo peso do paciente em quilogramas e, então, dividindo-se o resultado por 8. Desta forma, a taxa de infusão para um homem de 80 kg com uma queimadura de 40% da ASCT seria:

$$80 \text{ kg} \times 40\% \text{ ASCT}/8 = 400 \text{ mL/h}$$

Essa taxa deve ser continuada até que seja realizado um cálculo formal das necessidades de ressuscitação hídrica.

Muitas fórmulas foram desenvolvidas para determinar a quantidade adequada de fluidos a ser administrada a um paciente queimado, todas provenientes de estudos experimentais da fisiopatologia do choque secundário à queimadura. Baxter[14] e outros estabeleceram a base para os protocolos modernos de ressuscitação hídrica. Eles demonstraram que o fluido do edema das queimaduras é isotônico e contém a mesma quantidade de proteína que o plasma, e que a maior perda de fluidos se dá para o interstício. Eles utilizaram vários volumes de fluido intravascular para determinar a quantidade ideal em termos de débito cardíaco e volume extracelular em um modelo de queimadura canino, e isso foi aplicado à esfera clínica através da fórmula de Parkland. As alterações do volume plasmático não eram relacionadas com o tipo de fluido de ressuscitação nas primeiras 24 horas, mas, desde então, soluções coloidais poderiam aumentar o volume plasmático pela quantidade infundida. A partir destes achados, concluiu-se que os coloides não devem ser utilizados nas primeiras 24 horas, até que a permeabilidade capilar esteja próxima ao normal. Outros argumentaram que a permeabilidade capilar é, de certa forma, restaurada mais cedo após a queimadura (6 a 8 horas) e, assim, os coloides poderiam ser utilizados mais precocemente.

Ao mesmo tempo, Pruitt e colaboradores[7] evidenciaram os efeitos hemodinâmicos da ressuscitação hídrica nas queimaduras, o que culminou na fórmula de Brooke. Eles demonstraram que a repleção volêmica causa um decréscimo obrigatório de 20%, tanto no fluido extracelular quanto no volume plasmático, que é concluído em 24 horas. Nas 24 horas seguintes, o volume plasmático retorna ao normal com a administração de coloides. O débito cardíaco é reduzido no primeiro dia apesar da ressuscitação hídrica, mas ele se eleva, subsequentemente, a níveis acima do normal, à medida que se estabelece a fase de alto fluxo do hipermetabolismo. A partir desses estudos, descobriu-se que muitas dessas necessidades hídricas devem-se a capilares vazantes que permitem a passagem de grandes moléculas para o espaço intersticial, aumentando a pressão coloidosmótica extravascular. O volume intravascular segue o gradiente para os tecidos, tanto na zona queimada quanto nos tecidos não lesionados. Aproximadamente 50% das necessidades de repleção volêmica são sequestradas nos tecidos não queimados em queimaduras de 50% da ASCT.

Soluções salinas hipertônicas têm vantagens teóricas na ressuscitação hídrica dos queimados. Essas soluções reduzem a infusão líquida de fluidos, diminuem o edema e aumentam o fluxo linfático, provavelmente pela transferência de volume do espaço intracelular para o interstício. Ao se fazer uso destas soluções, a hipernatremia deve ser evitada, recomendando-se que a concentração sérica de sódio não ultrapasse 160 mEq/dL. Entretanto, deve-se notar que pacientes com queimaduras maiores que 20% da ASCT aleatoriamente distribuídos em ressuscitação com solução salina hipertônica ou solução de Ringer-lactato não apresentaram diferenças significativas quanto às necessidades volêmicas ou alterações na percentagem de ganho ponderal.[15] Outros investigadores evidenciaram um aumento na frequência de insuficiência renal com o uso de soluções hipertônicas, o que limitou esforços adicionais nesta área de investigação.[16] Alguns centros de tratamento de queimados utilizam com sucesso uma solução hipertônica modificada contendo uma ampola de bicarbonato de sódio (50 mEq) em 1 litro de solução de Ringer lactato. Pesquisas adicionais devem ser realizadas para determinar a melhor fórmula para reduzir a formação de edema e manter a função celular adequada.

A maioria dos centros de tratamento de queimados utiliza algo semelhante à fórmula de Parkland ou à fórmula de Brooke, que requerem a administração de níveis variáveis de cristaloides e coloides nas primeiras 24 horas (Tabela 22-2). Os fluidos geralmente são mudados nas 24 horas seguintes, para permitir um aumento no uso de coloides. Essas são diretrizes para direcionar a ressuscitação da quantidade de fluido necessária para manter uma perfusão adequada. Na verdade, estudos recentes demonstraram que a fórmula de Parkland frequentemente subestima o volume de cristaloide recebido nas primeiras 24 horas após uma queimadura grave; esse fenômeno é chamado de *fluid creep* por Pruitt.[17] Nenhuma causa única aparente foi identificada. O uso mais liberal de analgésico opioide e a ventilação por pressão positiva tem sido sugeridos.[18] O volume de

Tabela 22-2 Fórmulas de Ressuscitação

FÓRMULA	VOLUME DE CRISTALOIDE	VOLUME DE COLOIDE	ÁGUA LIVRE
Parkland	4 mL/kg por % da SCT queimada	Nenhum	Nenhuma
Brooke	1,5 mL/kg por % da SCT queimada	0,5 mL/kg por % da ASCT queimada	2,0 L
Galveston (pediátrica)	5.000 mL/m² na área queimada + 1.500 mL/m² na área total	Nenhum	Nenhuma

Estas diretrizes são utilizadas como guias para a repleção volêmica inicial após queimaduras. A resposta à ressuscitação hídrica deve ser continuamente monitorizada, e os ajustes na taxa de administração de fluidos devem ser realizados de forma correspondente.

ASCT, área de superfície corporal total.

líquido aumentado não é uma questão sem importância; o aumento da pressão compartimental nas extremidades, abdome e, mais recentemente, na órbita[19] tem sugerido a necessidade de monitorização e possível alívio para evitar aumento da morbidade e mortalidade. O compartimento abdominal é clinicamente monitorizado com um cateter de Foley. Quando a pressão aumenta em direção e acima de 30 mmHg, uma escarotomia abdominal completa é executada e a paralisia é considerada. Se o aumento da pressão abdominal persiste em um nível acima de 30 mmHg, os melhores resultados estão apoiados na realização de laparotomia descompressiva. Entretanto, pacientes que requerem este procedimento têm taxas de mortalidade de 60% até, aproximadamente, 100%, dependendo do grupo.[20] Portanto, a monitorização da ressuscitação hídrica é crucial para permitir um resultado aceitável e é facilmente monitorada em pacientes queimados com função renal normal pelo acompanhamento do débito urinário, que deve ser 0,5 mL/kg/h nos adultos e 1,0 mL/kg/h nas crianças. Alterações nas taxas de infusão IV devem ser feitas a cada hora, determinadas pela resposta do paciente ao volume de fluido administrado.

Para as crianças queimadas, são comumente utilizadas fórmulas modificadas levando em conta as mudanças na relação superfície/massa. Essas mudanças são necessárias porque uma criança com uma queimadura comparável à de um adulto requer maior quantidade de fluido de repleção volêmica por quilograma. A fórmula de Galveston utiliza 5.000 mL/ASCT queimada (em m^2) + 1.500 mL/m^2 no total para manutenção nas primeiras 24 horas. Essa fórmula considera tanto as necessidades de manutenção quanto a maior carência de uma criança queimada. Todas as fórmulas listadas na Tabela 22-2 calculam a quantidade de volume administrado nas primeiras 24 horas, a metade da qual é dada nas primeiras 8 horas.

Recentemente, o uso de albumina durante a ressuscitação intravenosa virou alvo de críticas. O grupo Cochrane demonstrou em uma metanálise de 31 ensaios clínicos que o risco de morte era maior em pacientes queimados recebendo albumina comparados àqueles recebendo cristaloide, com um risco relativo de morte de 2,40 (intervalo de confiança de 95%, 1,11 a 5,19).[21] Outra metanálise, contendo apenas pacientes críticos, refutou este achado, não demonstrando diferenças no risco relativo entre os grupos de pacientes tratados com albumina e cristaloide.[22] Na verdade, à medida que aumentou a qualidade dos ensaios clínicos, os riscos relativos se reduziram. Evidências recentes adicionais sugerem que a suplementação de albumina, mesmo após a ressuscitação, não afeta a distribuição de fluido entre os compartimentos intra e extracelular.[23] O que podemos concluir desses ensaios clínicos e metanálises é que a albumina utilizada durante a ressuscitação é, na melhor das hipóteses, igual ao cristaloide, e, na pior das hipóteses, prejudicial ao desfecho clínico dos pacientes queimados. Por esses motivos, não podemos recomendar o uso de albumina durante a ressuscitação.

Para evitar qualquer regurgitação pelo íleo paralítico, deve ser inserida uma sonda nasogástrica em todos os pacientes com grandes queimaduras para descomprimir o estômago. Isso é especialmente importante em todos os pacientes transportados em aeronaves a grandes altitudes. Além disso, todos os pacientes não devem ter a ingestão oral permitida até que a transferência se complete. A descompressão gástrica geralmente se faz necessária porque o paciente apreensivo vai engolir quantidades consideráveis de ar e distenderá o estômago.

Recomendações para a profilaxia do tétano baseiam-se no estado da ferida e no histórico de imunizações do paciente. Todos os pacientes com queimaduras superiores a 10% da ASCT devem receber 0,5 mL de toxóide tetânico. Se a imunização pregressa for inexistente ou incerta, ou se a última dose de reforço foi há mais de 10 anos, 250 unidades de imunoglobulina tetânica também devem ser administradas.

Escarotomias

Quando queimaduras de segundo grau e de terceiro grau profundas envolvem a circunferência de uma extremidade, a circulação periférica para o membro pode ser comprometida. O desenvolvimento de edema generalizado abaixo de uma escara não complacente impede a drenagem venosa e, eventualmente, afeta a irrigação arterial aos leitos distais. Isso pode ser reconhecido por insensibilidade e parestesia no membro, e hiperestesia nos dígitos. O Doppler pode avaliar o fluxo arterial das artérias digitais e dos arcos palmoplantares das extremidades afetadas. O enchimento capilar também pode ser observado. As extremidades sob risco são identificadas ou pelo exame físico ou pela aferição de pressões tissulares superiores a 40 mmHg. Essas extremidades requerem escarotomias, que são liberações da escara da queimadura, realizadas no leito, pela incisão dos aspectos lateral e medial da extremidade com um bisturi ou com um eletrocautério.

Toda a escara constritiva deve ser incisada longitudinalmente para aliviar o obstáculo ao fluxo sanguíneo. As incisões são realizadas nas eminências tenar e hipotenar e ao longo das faces dorsolaterais dos dígitos para abrir a mão completamente, se ela estiver envolvida (Fig. 22-7). Se estiver claro que a ferida vai exigir excisão e enxerto devido à sua profundidade, as escarotomias são mais seguras para restaurar a perfusão para os tecidos não queimados subjacentes até a excisão formal. Se o comprometimento vascular for prolongado, a reperfusão após uma escarotomia poderá causar hiperemia reativa e desenvolvimento de edema muscular adicional, tornando necessária a observação contínua das extremidades distais. A fasciotomia pode ser necessária caso haja aumento das pressões compartimentais musculares. As complicações mais comuns associadas a esses procedimentos são a perda sanguínea e a liberação de metabólitos anaeróbicos, causando hipotensão transitória. Se a perfusão distal não melhorar com essas medidas, deve-se suspeitar de hipotensão central por hipovolemia e então tratá-la.

Uma escara constritiva no tronco pode causar um fenômeno similar, com a exceção de que o efeito é reduzir a ventilação

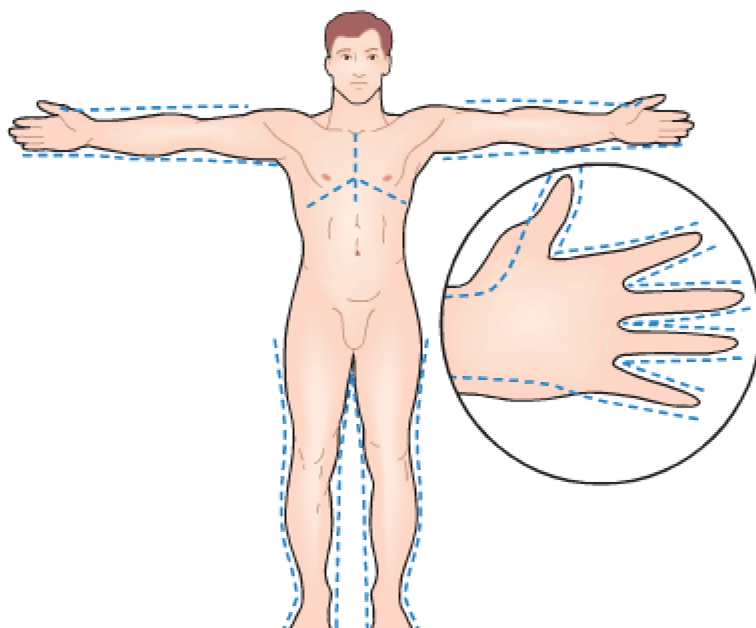


Figura 22-7 Escarotomias recomendadas. Nos membros que necessitam de escarotomias, as incisões são realizadas nas faces medial e lateral da extremidade, através da escara. No caso da mão, as incisões são realizadas nas faces medial e lateral dos dígitos e no dorso da mão.

pela limitação da expansão torácica. Qualquer redução da ventilação de um paciente queimado deve levar à inspeção do tórax com as escarotomias apropriadas, para aliviar a constrição e permitir volumes correntes adequados. Essa necessidade torna-se evidente em um paciente em um ventilador com volume controlado cuja pressão inspiratória de pico aumenta.

LESÃO POR INALAÇÃO

Um fator importante que contribui para o óbito em queimados é a presença da lesão por inalação. Os danos pela fumaça acrescentam outro foco inflamatório à queimadura e impedem a troca gasosa normal, que é vital para os pacientes críticos. A lesão por inalação aumenta o período no qual o paciente é submetido à ventilação mecânica, que é um preditor de mortalidade.[5] O diagnóstico precoce e a prevenção das complicações são necessários para reduzir as taxas de morbidade e mortalidade relacionadas com essa condição.

Os danos da lesão por inalação são causados primariamente pelas toxinas inaladas. O calor é dispersado nas vias aéreas superiores, enquanto as partículas de fumaça e toxinas são transportadas distalmente aos brônquios. Desta forma, a lesão das vias aéreas é, principalmente, de natureza química. A lesão térmica direta ao pulmão é observada raramente, em razão da dispersão do calor na faringe. A exceção é a inalação de vapor em alta pressão, que tem 4.000 vezes a capacidade do ar seco de transportar calor.

A resposta à inalação de fumaça é um aumento dramático tanto do fluxo sanguíneo das artérias brônquicas dos brônquios edemaciados quanto do fluxo linfático pulmonar. A linfa pulmonar nesta situação é similar ao soro, indicando que a permeabilidade ao nível capilar se encontra acentuadamente elevada. O edema resultante está associado a aumento dos neutrófilos pulmonares e, por esta razão, postula-se que essas células possam ser os mediadores primários dos danos pulmonares nesta lesão. Os neutrófilos liberam proteases e radicais livres de oxigênio, que podem produzir dienos conjugados pela peroxidação lipídica. Altas concentrações de dienos conjugados estão presentes na linfa pulmonar e nos tecidos pulmonares após a lesão por inalação, sugerindo que a concentração elevada de neutrófilos produz materiais citotóxicos. Quando os neutrófilos são depletados anteriormente à lesão, por mostarda nitrogenada, as elevações do fluxo linfático pulmonar e dos níveis de dienos conjugados são acentuadamente reduzidas.

Outro marco da lesão por inalação é a separação do epitélio ciliado da membrana basal, seguida pela formação de exsudato dentro das vias aéreas. O exsudato consiste em proteínas encontradas na linfa pulmonar e, eventualmente, coalesce, formando moldes de fibrina (Fig. 22-8). Clinicamente, esses moldes de fibrina podem ser difíceis de limpar com a aspiração-padrão das vias aéreas, exigindo a remoção broncoscópica. Esses moldes também acrescentam o barotrauma a áreas localizadas do pulmão pela formação de uma válvula. Durante a inspiração, o diâmetro da via aérea aumenta e o ar passa o molde, atingindo as vias aéreas distais. Durante a expiração, o diâmetro da via aérea diminui e o molde oclui eficazmente a via aérea, impedindo o ar inalado de escapar. A elevação do volume leva a aumentos localizados na pressão associados a várias complicações, incluindo o pneumotórax e a redução da complacência pulmonar.

A lesão por inalação de fumaça é frequentemente vista com uma história clínica de exposição a fumaça em ambientes fechados, rouquidão, sibilos e escarros carbonáceos. Também pode se associar a queimaduras faciais e vibrissas nasais chamuscadas. Cada um desses achados tem sensibilidade e especificidade baixas; desta forma, o diagnóstico definitivo deve ser estabelecido pela broncoscopia ou, menos frequentemente, pela cintigrafia de ventilação com xenônio 133. A broncoscopia pode revelar alterações inflamatórias precoces, como eritema, ulcerações, vasculatura proeminente e fuligem infraglótica. O achado de eritema e ulcerações isoladamente também é inespecífico e deve ser avaliado com todo o quadro clínico, para verificar se há lesão por inalação significativa. A cintigrafia de ventilação com xenônio[133] revela áreas do pulmão retendo isótopo 90 segundos após a injeção intravenosa, indicando uma obstrução segmentar das vias aéreas resultante de lesão por inalação. Muitos desses pacientes necessitam de ventilação mecânica para manter as trocas gasosas, e a broncoscopia de repetição pode revelar ulcerações continuadas das vias aéreas, com formação de tecido de granulação, de exsudato, espessamento de secreções e edema focal. Eventualmente, a via aérea cicatriza pela substituição do epitélio cúbico ciliado descamado por epitélio escamoso e tecido cicatricial.

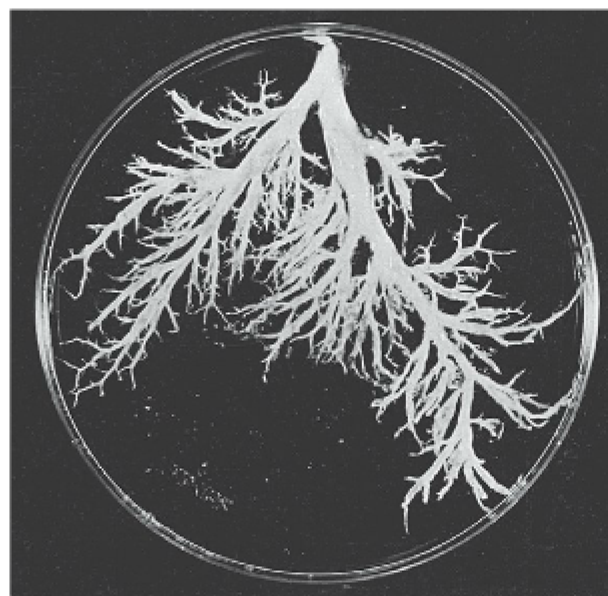


Figura 22-8 Moldagem brônquica encontrada na autópsia de paciente com lesão por inalação.

A evolução clínica dos pacientes com lesão por inalação é dividida em três estádios. O primeiro é a insuficiência pulmonar aguda. Os pacientes com lesões pulmonares graves podem começar a demonstrar sinais de falência pulmonar no momento da lesão, como asfixia, intoxicação por monóxido de carbono, broncoespasmo e obstrução das vias aéreas superiores. Sinais clínicos de danos parenquimatosos com hipoxia não são comuns nesta fase. O segundo estádio ocorre 72 a 96 horas após o trauma e está associado à hipoxia e desenvolvimento de infiltrados lobares difusos. Essa condição é clinicamente similar à síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA), que ocorre em pacientes críticos e lesionados não queimados. O terceiro estádio é dominado pela broncopneumonia clínica. Essas infecções geralmente ocorrem 3 a 10 dias após a lesão por inalação e associam-se à expectoração de grandes tampões mucosos formados na árvore traqueobrônquica. A diferenciação entre pneumonia e traqueobronquite é difícil nesta fase, e a broncoscopia com lavado broncoalveolar pode ser útil. As pneumonias precoces são geralmente causadas por espécies de *Staphylococcus* resistentes à penicilina, enquanto após 5 a 7 dias, a mudança da flora da queimadura reflete-se no surgimento de espécies gram-negativas no pulmão, especialmente *Pseudomonas*. O barotrauma associado ao ventilador e a formação de válvulas também são marcos desse período.

O tratamento da lesão por inalação é voltado à manutenção da patência das vias aéreas e à maximização das trocas gasosas enquanto o pulmão cicatriza. Um paciente que tosse com uma via aérea patente pode eliminar secreções efetivamente, e deve-se tentar manter os pacientes sem ventilação mecânica, caso possível. Se a falência respiratória é iminente, a intubação orotraqueal deve ser instituída, com fisioterapia torácica e aspiração frequentes para manter a toalete pulmonar (Tabela 22-3). Broncoscopias frequentes podem ser necessárias para remover as secreções espessadas. A ventilação mecânica deve ser utilizada para providenciar trocas gasosas com o mínimo de barotrauma possível. A *hipercapnia permissiva* e os protocolos de ventilação atuais da ARDS Network podem ser utilizados com menores fluxos e volumes respiratórios para manter o pH arterial acima de 7,25, minimizando, desta forma, a pressão positiva nas vias aéreas fornecida pelo ventilador.[24] As pressões arteriais de oxigênio superiores a 60 mmHg (ou saturação de oxigênio de 92%) também são toleradas para minimizar a toxicidade pulmonar do oxigênio. Quando houver melhora clínica de tal forma que o paciente possa ser desmamado do suporte ventilatório, a concentração de oxigênio, a pressão positiva ao final da expiração e os volumes ventilatórios devem ser reduzidos, de forma gradual, até que o paciente possa ser extubado. Isso pode levar várias semanas.

Tratamentos inalatórios têm sido efetivos na melhora da depuração de secreções traqueobrônquicas e na diminuição do broncoespasmo (Tabela 22-4). Demonstrou-se que a heparina intravenosa reduz a formação de moldes traqueobrônquicos, a ventilação-minuto, e a pressão inspiratória de pico após a inalação de fumaça. Quando a heparina foi administrada diretamente aos pulmões em uma apresentação por nebulização, ela teve efeito similar sobre os moldes sem causar coagulopatia sistêmica. Ao se adicionar o tratamento com *N*-acetilcisteína à heparina nebulizada em crianças queimadas com lesão por inalação, as taxas de reintubação e de mortalidade se reduzem. Na adição das medidas já discutidas, a umidificação adequada e o tratamento do broncoespasmo com β-agonistas estão indicados.

Tabela 22-3 Indicações Clínicas para Intubação

CRITÉRIOS	VALOR
PaO_2 (mmHg)	<60
$PaCO_2$ (mmHg)	> 50 (agudamente)
Relação PaO_2/FIO_2	< 200
Falência respiratória/ventilatória	Iminente
Edema de via aérea superior	Grave

Tabela 22-4 Tratamentos Inalatórios da Lesão por Inalação de Fumaça

TRATAMENTO	TEMPO/DOSAGEM
Broncodilatadores (Albuterol)	2/2 horas
Heparina nebulizada	5.000 a 10.000 unidades em 3 mL de solução salina de 4/4 horas
Acetilcisteína nebulizada	20%, 3 mL, 4/4 horas
Solução salina hipertônica	Indução de tosse eficaz
Epinéfrica racêmica	Reduz edema de mucosa

Não se demonstrou que os esteroides sejam benéficos na lesão por inalação e não devem ser administrados, exceto caso o paciente seja dependente de esteróides anteriormente ao trauma ou tenha broncoespasmo resistente à terapia convencional.

Em adição aos métodos convencionais de ventilação, novas terapias ventilatórias têm sido desenvolvidas para minimizar o barotrauma, incluindo a ventilação percussiva de alta frequência. Esse método combina o volume-corrente convencional e incursões respiratórias (frequência respiratória de 6 a 20 por minuto) a incursões menores de alta frequência (200 a 500 por minuto) e permite ventilação e oxigenação adequadas em pacientes nos quais a ventilação convencional falhou. Uma razão para a maior utilidade deste método é que ele recruta alvéolos em menores pressões das vias aéreas. Esse método ventilatório também pode ter um efeito percussivo que mobiliza as secreções espessadas e melhora a toalete pulmonar. Ensaios clínicos prospectivos randomizados comparando este método aos tratamentos convencionais estão em andamento, o primeiro dos quais demonstrou melhor oxigenação nos primeiros 3 dias após a lesão por inalação. A ventilação líquida, com o uso de perfluorocarbonos, e o uso de óxido nítrico inalado, como um vasodilatador pulmonar seletivo, também estão sendo estudados como adjuntos aos métodos atuais. Estudos recentes em animais com perfluorocarbonos, entretanto, tiveram resultados decepcionantes, levando a um menor entusiasmo em relação a este tratamento.

Diversos estudos clínicos têm demonstrado que o edema pulmonar não é evitado pela restrição volêmica. Na verdade, a ressuscitação hídrica adequada para as outras necessidades do paciente resulta em uma redução do líquido pulmonar, não tem efeitos adversos na histologia pulmonar e melhora as taxas de sobrevida. Apesar de a super-hidratação poder aumentar as taxas de edema pulmonar, a hidratação insuficiente aumenta a gravidade da lesão pulmonar pelo sequestro das células polimorfonucleares, levando a um maior risco de morte. Tanto em estudos animais como em estudos clínicos, a ressuscitação foi adequada, se mantidos o índice cardíaco normal ou a diurese.

Antibióticos profiláticos para a lesão por inalação não estão indicados, mas são nitidamente necessários para as infecções pulmonares documentadas. Opções empíricas para o tratamento da pneumonia, antes dos resultados da cultura, devem cobrir *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina e microrganismos gram-negativos (especialmente *Pseudomonas*). Esquemas com antibióticos sistêmicos baseiam-se em culturas de escarro seriadas, lavados brônquicos ou aspirados transtraqueais.

À medida que os pacientes se recuperam da lesão pulmonar, eles devem ser extubados o mais precocemente possível. Os pacientes são capazes de limpar suas vias aéreas através da tosse mais eficientemente do que a sucção através de um tubo endotraqueal; desta forma, esses pacientes sem necessidade de suporte ventilatório devem ser extubados. Isso é feito preferencialmente tão logo o edema do trato aéreo superior tenha regredido (1 a 2 dias após o trauma) naqueles que foram intubados para controlar a via aérea ou para excisão da queimadura. Nossa experiência revela que os pacientes extubados, com o mesmo grau de lesão por inalação, evoluem melhor que aqueles que estão intubados. Os critérios padrão de extubação podem ser utilizados, embora muitos pacientes que não preenchem esses critérios possam ter boa evolução sem a ventilação mecânica. Se a via aérea for de fácil acesso, uma tentativa de extubação pode ser benéfica em pacientes com parâmetros de desmame limítrofes.

CUIDADOS COM AS FERIDAS

Após a avaliação das vias aéreas e enquanto a ressuscitação está em curso, as atenções devem se voltar à queimadura. O

tratamento depende das características e do tamanho da ferida. Todos os tratamentos são direcionados à cicatrização rápida e indolor. A terapia atual dirigida especificamente à queimadura pode ser dividida em três estádios: avaliação, tratamento e reabilitação. Uma vez avaliadas extensão e profundidade das feridas e que os ferimentos tenham sido completamente limpos e desbridados, começa a fase de tratamento. Cada ferida deve ser recoberta por um curativo adequado que satisfaça diversas funções. Em primeiro lugar, ele deve proteger o epitélio danificado, minimizar a colonização bacteriana e fúngica, e providenciar imobilização para manter a posição funcional adequada. Em segundo lugar, o curativo deve ser oclusivo para minimizar as perdas de calor por evaporação e a agressão pelo frio. Em terceiro lugar, o curativo deve providenciar conforto à ferida dolorosa.

A escolha do curativo baseia-se nas características da ferida (Tabela 22-5). Queimaduras de primeiro grau são de menor importância, com perda mínima da função de barreira. Essas lesões não requerem curativos e são tratadas com pomadas tópicas para diminuir a dor e manter a pele úmida. Anti-inflamatórios não esteroidais sistêmicos administrados por via oral auxiliam no controle da dor. Os ferimentos de segundo grau podem ser tratados com mudanças diárias de curativo com antibióticos tópicos, compressas de algodão e ataduras elásticas. Alternativamente, as feridas podem ser tratadas com um revestimento temporário sintético, ou biológico, para cobrir o ferimento. Feridas de segundo grau e de terceiro grau profundas exigem excisão e enxerto para as queimaduras de tamanho considerável, e a escolha inicial do curativo deve ser direcionada para conter a proliferação bacteriana e providenciar oclusão até que a operação seja realizada.

Antimicrobianos

O uso oportuno e eficaz de antimicrobianos revolucionou o tratamento das queimaduras, reduzindo as infecções invasivas. A queimadura não tratada se torna rapidamente colonizada por bactérias e fungos, devido à perda dos mecanismos de barreira da pele. À medida que os microrganismos proliferam a quantidades elevadas (> 10^5 organismos por grama de tecido da queimadura), eles podem penetrar no tecido viável. Os organismos invadem, então, os vasos sanguíneos, causando uma infecção sistêmica que, frequentemente, leva o paciente a óbito. Essa realidade tornou-se incomum na maioria dos centros de

Tabela 22-5 Curativos para Feridas de Queimadura

CURATIVOS	VANTAGENS E DESVANTAGENS
Pomadas Antimicrobianas	
Sulfadiazina de prata (Silvadene)	Antimicrobiano de amplo espectro; indolor e de uso fácil; não penetra nas escaras; pode provocar pigmentações pretas devido ao íon prata; inibição moderada da epitelização
Acetato de mafenida (Sulfamylon)	Antimicrobiano de amplo espectro; penetra nas escaras; pode causar dor na pele sensível; a aplicação ampla pode levar à acidose metabólica; inibição moderada da epitelização
Bacitracina	Fácil aplicação; indolor; espectro antimicrobiano não tão amplo quanto os agentes supracitados
Neomicina	Fácil aplicação; indolor; espectro antimicrobiano não tão amplo
Polimixina B	Fácil aplicação; indolor; espectro antimicrobiano não tão amplo
Nistatina (Mycostatin)	Eficiente na inibição do crescimento da maioria dos fungos; não pode ser utilizada em conjunto com o acetato de mafenida
Mupirocina (Bactroban)	Possui a cobertura estafilocócica mais eficiente; não inibe a epitelização; custo elevado
Soluções Antimicrobianas	
Nitrato de prata a 0,5%	Eficiente contra todos os microrganismos; mancha as regiões de contato; espolia sódio do ferimento; pode causar metemoglobinemia
Acetato de mafenida a 5%	Amplo espectro bacteriano, sem cobertura fúngica; doloroso à aplicação em feridas sensíveis; aplicação ampla associada à acidose metabólica
Hipoclorito de sódio a 0,025% (solução de Dakin)	Eficiente contra quase todos os micróbios, particularmente gram-positivos; inibição moderada da epitelização
Ácido acético a 0,25%	Eficiente contra a maioria dos microrganismos, particularmente gram-negativos; inibição moderada da epitelização
Revestimentos Sintéticos	
OpSite	Fornece uma barreira à umidade; acessível; dor reduzida na ferida; uso complicado pelo acúmulo de transudato e exsudato, exigindo sua remoção; sem propriedades antimicrobianas
Biobrane	Fornece uma barreira à ferida; associado à redução da dor; uso complicado pelo acúmulo de exsudato com risco de infecção invasiva; sem propriedades antimicrobianas
Transcyte	Fornece uma barreira à ferida; redução da dor; acelera a cicatrização da ferida; uso complicado pelo acúmulo de exsudato; sem propriedades antimicrobianas
Integra	Fornece um revestimento completo à ferida e providencia um equivalente dérmico; redução da dor; acelera a cicatrização da ferida; taxa de pega esporádica; sem propriedades antimicrobianas
Revestimentos Biológicos	
Xenoenxerto (pele suína)	Oclui completamente a ferida; fornece alguns benefícios imunológicos; deve ser removido ou permitir sua descamação
Aloenxerto (homoenxerto, pele de cadáver)	Fornece todas as funções normais da pele; pode providenciar um equivalente dérmico; o epitélio deve ser removido ou sua descamação deve ser permitida

tratamento de queimados, devido ao uso eficaz de antibióticos e técnicas de cuidados com as feridas. Os antimicrobianos utilizados podem ser divididos naqueles de administração tópica e sistêmica.

Os antibióticos tópicos disponíveis podem ser divididos em duas classes: pomadas e soluções. As pomadas geralmente são aplicadas diretamente na ferida que, por sua vez, é coberta com curativos de algodão; as soluções normalmente são vertidas em curativos de algodão sobre a ferida. Cada uma destas classes de antimicrobianos tem vantagens e desvantagens. As soluções podem ser aplicadas uma ou duas vezes ao dia, mas podem perder sua eficácia entre as trocas de curativos. Trocas frequentes de curativos podem resultar em cisalhamento com perda de enxertos ou das células subjacentes em processo de cicatrização. As soluções permanecem eficazes porque podem ser adicionadas sem a remoção do curativo; a pele subjacente, contudo, pode se tornar macerada.

Antibióticos em forma de pomada incluem o acetato de mafenida a 11% (Sulfamylon), sulfadiazina de prata a 1% (Silvadene), polimixina B, neomicina, bacitracina, mupirocina, e o agente antifúngico nistatina. Nenhum agente é completamente eficaz, e cada um tem suas vantagens e desvantagens. A sulfadiazina de prata é o mais comumente utilizado. Ela tem um amplo espectro de atividade, pois seus componentes sulfa e prata cobrem gram-positivos, a maioria dos gram-negativos e alguns fungos. Algumas espécies de *Pseudomonas* possuem resistência mediada por plasmídeos. A sulfadiazina de prata é relativamente indolor à aplicação, possui uma alta aceitação pelo paciente e é de fácil utilização. Ocasionalmente, os pacientes reclamam de uma sensação de queimação após a sua aplicação e, em alguns casos, uma leucopenia transitória se desenvolve dentro de 3 a 5 dias com seu uso contínuo. Essa leucopenia geralmente é benigna e resolve-se com ou sem a suspensão do tratamento.

O acetato de mafenida é outro agente tópico com um amplo espectro de atividade devido ao seu componente sulfa. É particularmente útil contra espécies como *Enterococcus* e *Pseudomonas*. Ele também pode penetrar as escarificações, ao contrário da sulfadiazina de prata. Suas desvantagens incluem a aplicação dolorosa na pele, como ocorre nas queimaduras de segundo grau. Também pode causar erupções cutâneas alérgicas, e tem características inibitórias da anidrase carbônica, que podem resultar em acidose metabólica quando aplicada em superfícies amplas. Por essas razões, o sulfato de mafenida é tipicamente reservado a pequenas lesões de espessura total.

Unguentos antimicrobianos baseados em vaselina com polimixina B, neomicina e bacitracina são límpidos à aplicação, indolores, e permitem a observação fácil da ferida. Esses agentes são frequentemente utilizados para o tratamento de queimaduras faciais, locais de enxerto, áreas doadoras em cicatrização e pequenas lesões de espessura parcial. A mupirocina é um unguento relativamente novo que tem como base a vaselina, que tem melhor atividade contra bactérias gram-positivas, particularmente o *S. aureus* resistente à meticilina e a bactérias gram-negativas selecionadas. A nistatina, tanto na forma de pomada quanto de solução, pode ser aplicada aos ferimentos para controlar o crescimento fúngico. Os unguentos contendo nistatina podem ser combinados com outros agentes tópicos para diminuir a colonização tanto de bactérias como de fungos. A exceção é a combinação de nistatina e acetato de mafenida; cada um inativa o outro.

Os agentes disponíveis para aplicação em soluções incluem o nitrato de prata a 0,5%, o hipoclorito de sódio a 0,025% (solução de Dakin), ácido acético a 0,25%, e acetato de mafenida a 5%. O nitrato de prata tem a vantagem de ser indolor à aplicação e ter eficácia antimicrobiana completa. As desvantagens incluem a pigmentação de superfícies de cinza ou preto, quando a solução seca. Isso pode tornar-se problemático para conhecer a profundidade da lesão durante excisões da queimadura, ou para manter o paciente ou seus arredores sem a pigmentação preta. A solução também é hipotônica, e o uso contínuo pode causar sequestro eletrolítico, com metemoglobinemia como outra rara complicação. Está disponível um novo curativo comercial contendo íons de prata biologicamente potentes (Acticoat) que são ativados na presença de umidade. Esse curativo promete reter a eficácia do nitrato de prata sem os problemas das soluções de nitrato de prata.

A solução de Dakin (hipoclorito de sódio a 0,25%) tem eficácia contra a maioria dos micróbios; entretanto, ela também tem efeitos citotóxicos nas células que cicatrizam nas feridas do paciente. Baixas concentrações de hipoclorito de sódio (0,025%) têm menos efeitos citotóxicos, enquanto mantêm a maioria dos efeitos antimicrobianos. O íon hipoclorito é inativado pelo contato com proteínas; logo, a solução deve ser trocada continuamente. O mesmo ocorre com as soluções de ácido acético, que podem ser mais eficientes contra *Pseudomonas*. As soluções de acetato de mafenida têm as mesmas características da pomada de acetato de mafenida, exceto na forma líquida.

O uso de antibióticos sistêmicos pré-operatórios também tem seu papel na redução da sepse pela queimadura até que ela cicatrize. Organismos comuns que devem ser levados em consideração na escolha do regime pré-operatório incluem *S. aureus* e *Pseudomonas*, que são prevalentes nas queimaduras.

Curativos Sintéticos e Biológicos

Os curativos sintéticos e biológicos representam uma alternativa aos curativos com antimicrobianos. Essas variedades de curativos providenciam um revestimento estável sem trocas dolorosas de curativos, fornecem uma barreira às perdas evaporativas e reduzem a dor nas feridas. Eles não inibem a epitelização, o que é uma característica da maioria dos antimicrobianos tópicos. Esses revestimentos incluem aloenxertos (pele de cadáver), xenoenxertos (pele suína), Transcyte, Biobrane e Integra. Eles devem, geralmente, ser aplicados dentro de 72 horas após o trauma, antes que ocorra uma grande colonização bacteriana da lesão. Mais frequentemente, são utilizados curativos sintéticos e biológicos para cobrir feridas de segundo grau enquanto o epitélio subjacente cicatriza, ou para cobrir ferimentos de espessura total para os quais o autoenxerto ainda não está disponível. Cada tipo de curativo tem suas vantagens e desvantagens.

O Biobrane consiste em uma folha de silicone revestida por colágeno (Fig. 22-9). Ela é colocada no ferimento e torna-se aderente em 24 a 48 horas com o transudato seco da ferida. Essa folha fornece, então, uma barreira para a perda de umidade e um leito da queimadura relativamente indolor que não demanda trocas de curativos. Quando o epitélio se completa abaixo da folha de Biobrane, ela é facilmente retirada do ferimento. Deve-se ter cuidado ao utilizar esse produto para que o exsudato não se forme abaixo da folha de Biobrane, o que fornece um ambiente ideal para proliferação bacteriana e eventual infecção invasiva da queimadura. Como o Biobrane não tem atividade antimicrobiana, deve, então, ser usado primariamente em queimaduras superficiais de segundo grau e em áreas doadoras de enxertos de espessura parcial.

O Transcyte é um produto similar ao Biobrane, com a adição de fatores de crescimento de fibroblastos lisados cultivados em meio de cultura, que mostrou diminuir o período de internação hospitalar e a incidência de autoenxertos.[25] Esse produto possui as vantagens teóricas do Biobrane com a vantagem adicional do estímulo à cicatrização. As aplicações são as mesmas para o Transcyte e o Biobrane, com o uso adicional do Transcyte em queimaduras mais profundas de segundo grau que vão cicatrizar com a estimulação.

Figura 22-9 Biobrane em forma de luva. Esse curativo artificial possui propriedades elásticas que formam um lacre com a ferida. Uma vez que o exsudato da ferida tenha secado e formado uma barreira, a epitelização ocorre abaixo do curativo em 1 a 2 semanas em feridas de espessura parcial.

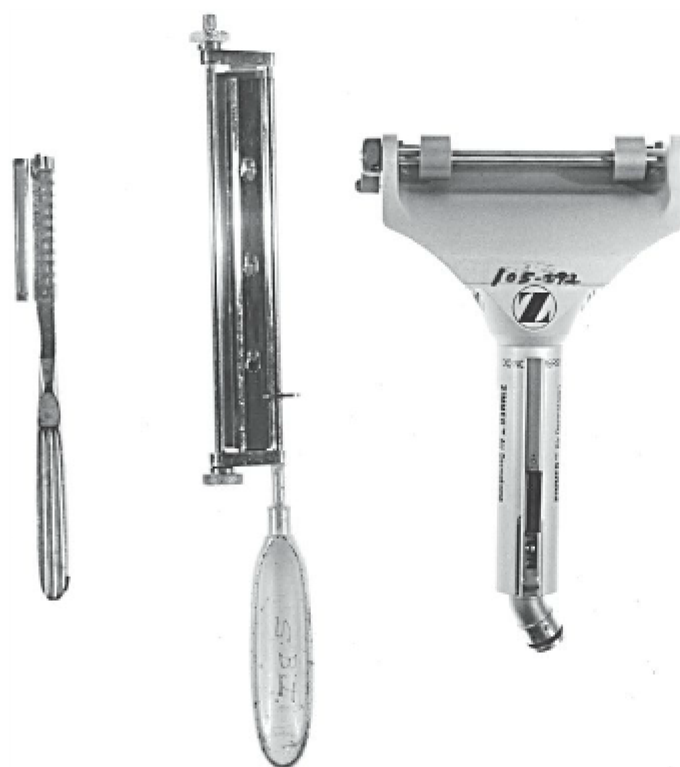


Figura 22-10 Instrumentos para excisão tangencial de feridas de queimadura. Cada um desses instrumentos pode ser utilizado para excisão em camadas da ferida queimada até que seja atingido o tecido viável. Dermátomos motorizados como o instrumento de Zimmer mostrado aqui (*à direita*) requerem nitrogênio ou eletricidade. Os outros (faca de Watson, com a lâmina larga, e faca de Week) são instrumentos manuais.

O Integra é um produto que combina uma matriz colágena (substituto dérmico) a uma camada externa de silicone (substituto epidérmico). A matriz colágena é incorporada ao ferimento e, após 2 semanas, a camada de silicone é removida e substituída por um autoenxerto disponível. Sua vantagem está em poder ser usado em queimaduras de espessura total para cobrir o ferimento. Isso também fornece o equivalente dérmico que tem teoricamente a vantagem de inibir a futura cicatrização da ferida da queimadura. As desvantagens são similares àquelas de todos os produtos sintéticos, ou seja, como não possui atividade antimicrobiana, seu uso pode ser complicado por infecções invasivas da ferida. Adicionalmente, são necessárias duas operações para o revestimento da lesão, pois a camada de silicone que estimula a epiderme deve ser substituída 2 a 3 semanas após a aplicação do autoenxerto. Relatos recentes acerca do uso de Integra descrevem taxas aceitáveis de infecção e de tolerância.[26] Uma das vantagens potenciais deste produto é a limitação da formação de cicatrizes, devido à presença do substituto dérmico; entretanto, isso não foi confirmado nos relatos iniciais.[27] São necessários estudos adicionais contemplando um maior número de pacientes, para verificar se a menor formação de cicatrizes constitui realmente um benefício adicional deste produto.

Curativos biológicos incluem xenoenxertos de suínos e aloenxertos de doadores cadáveres. Esses equivalentes à pele humana são aplicados à ferida à maneira dos enxertos cutâneos, onde são incorporados e realizam a função de barreira imunológica da pele normal. Desta forma, esses curativos biológicos representam o revestimento ótimo da queimadura na ausência de pele normal. Eventualmente, esses curativos biológicos serão rejeitados pelos mecanismos imunológicos usuais, levando os enxertos a descamar. Podem, então, ser substituídos, ou a ferida aberta ser recoberta por pele autógena. Geralmente, pacientes gravemente queimados se encontram imunossuprimidos, e curativos biológicos que já aderiram não serão rejeitados por várias semanas. Curativos biológicos podem ser utilizados para recobrir qualquer ferimento de forma temporária. Eles são particularmente apropriados para lesões maciças de espessura parcial (> 50% da ASCT) para ocluir o ferimento e permitir que a cicatrização ocorra abaixo do curativo. As desvantagens incluem a potencial transmissão de doenças virais com os aloenxertos e a possibilidade de que um padrão residual de malha resulte da derme cadavérica enxertada, caso seja utilizado um aloenxerto fenestrado.

Excisão e Enxertia

Queimaduras profundas de segundo e terceiro graus não cicatrizam em tempo hábil sem auto-enxertos. Na verdade, a prática de preservar esses tecidos mortos serve apenas como um nicho para inflamação e infecção que podem levar à morte do paciente. A excisão e a enxertia precoces desses ferimentos são atualmente realizadas pela maioria dos cirurgiões especializados em queimaduras, desde que relatos mostraram benefícios sobre desbridamentos seriados em termos de sobrevida, perda sanguínea, incidência de sepse e tempo de internação hospitalar.[28] A técnica de excisão precoce e enxertia contribuiu para que o tratamento conservador das queimaduras de espessura total se restringisse apenas aos idosos e nos casos pouco frequentes nos quais a anestesia e a operação são contraindicadas. Tentativas são feitas para excisar-se tangencialmente visando a otimizar o resultado estético. Uma variedade de instrumentos é comumente utilizada para realizar essas incisões (Fig. 22-10). Raramente faz-se necessária a excisão na região da fáscia para remover todo o tecido não viável ou isso pode tornar-se necessário em operações subsequentes devido a complicações infecciosas. Essas excisões podem ser realizadas com controle por torniquete ou com aplicação de epinefrina e trombina para minimizar a perda sanguínea.

Após a excisão de uma queimadura, a ferida deve ser recoberta. Esse revestimento é idealmente a própria pele do paciente. Ferimentos que abrangem 20% a 30% da ASCT do paciente

podem frequentemente ser recobertos em uma operação com auto enxertos de espessura parcial retirados dos locais doadores disponíveis do paciente. Nessas operações, os enxertos cutâneos não são fenestrados, ou são fenestrados com uma relação estreita (≤ 2:1) para maximizar o resultado estético. Nas grandes queimaduras, a pele autóloga pode ser limitada à extensão na qual o ferimento não pode ser completamente ocluído. A disponibilidade de aloenxerto de pele de cadáver mudou o curso do tratamento moderno dessas queimaduras maciças. Um método típico de tratamento é a utilização de auto enxertos amplamente expandidos (≥ 4:1), recobertos por aloenxertos de cadáveres para ocluir os ferimentos para os quais o auto enxerto está disponível. A pele no padrão 4:1 cicatriza abaixo da pele de cadáver em aproximadamente 21 dias e a pele de cadáver descama (Fig. 22-11). As porções da ferida que não podem ser cobertas, mesmo pelo autoenxerto amplamente fenestrado, são cobertas por aloenxerto, visando à preparação para a autoenxertia quando as áreas doadoras estiverem cicatrizadas. Idealmente, as áreas com menor importância estética são revestidas com a pele amplamente fenestrada, para revestir a maioria do ferimento, antes de se utilizar enxertos não fenestrados em operações posteriores para as áreas com importância estética, como as mãos e a face.

A maioria dos cirurgiões excisa a queimadura na primeira semana, às vezes em operações seriadas, pela remoção de 20% da queimadura por operação em dias subsequentes. Outros removem a totalidade da queimadura em um único procedimento cirúrgico; entretanto, isso pode ser limitado pelo desenvolvimento de hipotermia ou volumosa perda sanguínea contínua. O nosso hábito é realizar a excisão imediatamente após a estabilização do paciente, porque a perda sanguínea diminui caso a operação possa ser realizada no primeiro dia após o trauma. Esta redução provavelmente se deve à predominância relativa de substâncias vasoconstritoras, como o tromboxano e as catecolaminas, e aos planos edematosos naturais que se desenvolvem imediatamente após a lesão. Quando o ferimento se torna hiperemiado após 2 dias, a perda sanguínea pode ser um problema considerável. O uso de agentes hemostáticos, como epinefrina, trombina e torniquetes, é de grande auxílio nessa abordagem.

A excisão precoce deve ser reservada para os ferimentos de terceiro grau. Uma queimadura profunda de segundo grau pode parecer uma queimadura de terceiro grau 24 a 48 horas após a lesão, particularmente se ela foi tratada com antimicrobianos tópicos, os quais se combinam com o fluido da ferida para formar uma pseudoescarificação densa. Um estudo prospectivo randomizado comparando a excisão precoce e o tratamento conservador com enxertia tardia de queimaduras profundas de segundo grau demonstrou que aquelas excisadas precocemente tiveram uma maior porção da ferida excisada, maior perda sanguínea e maior tempo na sala de operações. Não foram observadas diferenças na duração da hospitalização ou nas taxas de infecção.[29] O resultado funcional e estético a longo prazo não foi, contudo, examinado detalhadamente.

Ocasionalmente, enxertos cutâneos de espessura parcial não aderem. A perda de enxertos cutâneos se deve a um ou mais dos seguintes motivos: coleções fluidas abaixo do enxerto, forças de cisalhamento que rompem o enxerto aderente, presença de infecção levando à lise do enxerto, ou a uma excisão inadequada do leito da lesão com tecido necrótico remanescente. A hemostasia meticulosa, a confecção adequada de enxertos ou retalhos, bem como o rolamento de placas de enxertos ou de suportes sobre áreas apropriadas minimizam as coleções fluidas. O cisalhamento é reduzido pela imobilização da região enxertada. A infecção é controlada pelo uso apropriado de antibióticos no pré-cirúrgico e pelo revestimento dos enxertos com antimicrobianos tópicos no momento da operação. Os leitos de queimaduras excisados de forma inapropriada são reduzidos pela excisão cuidadosa do tecido viável por cirurgiões experientes. Hemorragia puntiforme ou a cor da derme e do subcutâneo em regiões excisadas com o uso de torniquete denotam o nível apropriado de excisão. Os tecidos que retêm uma coloração avermelhada após a excisão tipicamente não aceitam enxertos.

Uma alternativa aos auto enxertos de espessura parcial são os queratinócitos autólogos cultivados. Os queratinócitos podem ser cultivados em lâminas a partir de biópsias de espessura total, as quais são utilizadas como autoenxertos. Essa tecnologia tem sido utilizada para expandir amplamente a capacidade de um sítio doador, de forma que a maioria do corpo possa ser recoberta por enxertos de uma única pequena amostra de espessura total. Autoenxertos epiteliais cultivados devem ser usados em queimaduras verdadeiramente maciças (> 80% da ASCT), devido à sua limitação quanto aos locais doadores. As desvantagens dos autoenxertos cultivados são o tempo necessário para o crescimento dos enxertos (2 a 3 semanas), uma taxa de aceitação de 50% a 75% dos enxertos após a aplicação

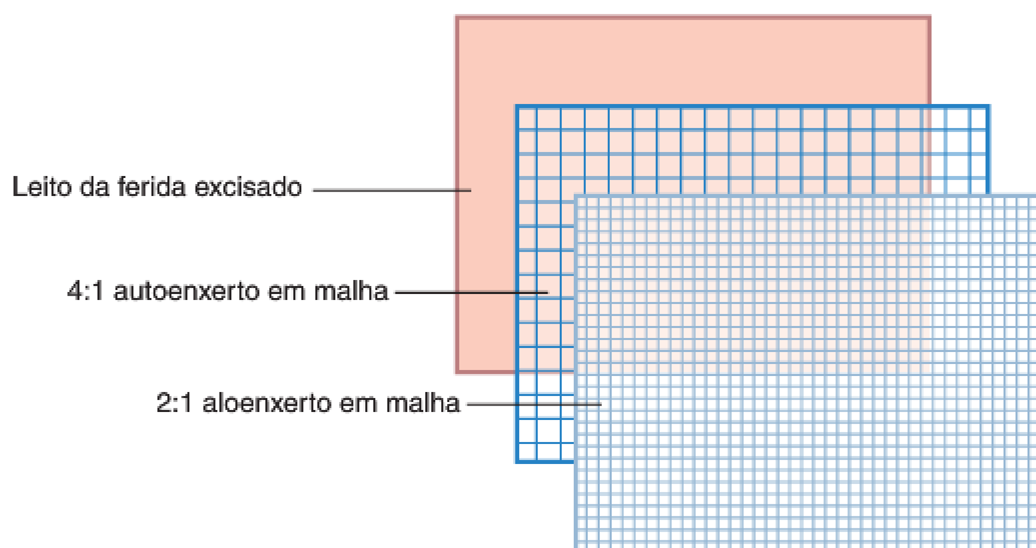


Figura 22-11 Diagrama do fechamento cutâneo utilizando autoenxertos em malha amplos. Um amplo autoenxerto em malha é posicionado em um leito de ferida viável recém-excisado. A ferida aberta remanescente entre as frestas do autoenxerto é fechada com uma camada sobrejacente de aloenxerto, que pode, também, ser em malha a fim de permitir o escape de transudato, exsudato e hematoma.

inicial, a baixa resistência ao trauma mecânico a longo prazo, e um aumento proposto no potencial de formação de cicatrizes associado à falta da derme. Esses enxertos são, também, de produção muito dispendiosa. Quando um grupo de pacientes com queimaduras superiores a 80% da ASCT que receberam autoenxertos epiteliais cultivados foi comparado a um grupo que recebeu o tratamento convencional, o período de hospitalização e o número de operações reconstrutivas subsequentes foram menores no grupo convencional.[30] Esses resultados demonstram a necessidade de mais pesquisas e experiência para uma otimização adicional dessa técnica. Tecnologias como auto enxertos epiteliais cultivados prometem limitar radicalmente os locais doadores, podendo ser, no futuro, a técnica de escolha para o revestimento das queimaduras em combinação com um equivalente dérmico.

O uso de agentes anabolizantes para acelerar a cicatrização dos ferimentos tem sido investigado. O agente mais efetivo até o presente tem sido a administração sistêmica de hormônio do crescimento humano recombinante. O uso do hormônio do crescimento tem estimulado os locais doadores a cicatrizar mais rapidamente, permitindo colheitas mais frequentes nessas áreas e, desta forma, um menor intervalo entre as operações. O hormônio do crescimento diminuiu o tempo de cicatrização do local doador em uma média de 2 dias, esta abordagem de tratamento está associada a uma redução do tempo de internação hospitalar de 0,8 dia por porcentagem da ASCT queimada para 0,54 dia por percentagem da ASCT queimada. Esse tempo de cicatrização reduzido associou-se a uma economia de 23% para uma queimadura típica de 80% da ASCT, incluindo-se aí o custo do hormônio do crescimento. Suspeita-se que esse efeito seja devido ao estímulo à liberação do fator de crescimento semelhante à insulina-1, assim como a suprarregulação dos receptores deste hormônio na ferida. Foi demonstrado recentemente que a insulina em doses farmacológicas pode ter efeitos semelhantes na cicatrização das feridas. Insulina administrada a 3,0 μU/kg/min por 7 dias reduziu o período de cicatrização do local doador de 6,5 ± 0,9 dias para 4,7 ± 2,3 dias.[31] Nesse estudo, a ingestão calórica necessária para manter a normoglicemia durante a infusão de insulina era o dobro da do placebo no período. Os efeitos da insulina na cicatrização tissular também parecem aumentar com aminoácidos adicionais.[32] Estudos com doses muito menores estão sendo realizados para determinar se ainda existe efeito importante com doses que seriam clinicamente mais seguras de se utilizar.

Em todos os pacientes queimados, deve-se empregar todo o esforço para maximizar a aparência a longo prazo da queimadura, pois quase todos os pacientes vão sobreviver para carregar as cicatrizes de sua lesão. As cicatrizes das queimaduras originam tanto déficits funcionais quanto estéticos associados à contratura da lesão. A experiência mostra que enxertos cutâneos de espessura total que englobam toda a derme e a epiderme fornecem melhor resultado em cobertura cutânea, com contratura reduzida e aparência cutânea superior, se comparados aos enxertos cutâneos de espessura parcial. Retalhos de espessura parcial e total têm uma camada epidérmica completa; desta forma, a aparência e função superiores dos enxertos de espessura total devem ser secundárias à camada dérmica completa e ininterrupta. A espessura dos enxertos cutâneos de espessura parcial também deve ser considerada, porque, em geral, presume-se por generalização que enxertos cutâneos contendo mais derme diminuirão o grau de contratura e de cicatrizes residuais. Um estudo recente comparando enxertos de espessura convencional (0,05 cm) a enxertos espessos (0,07 cm) aplicados a ferimentos de espessura total na mão revelou não haver diferenças na amplitude de movimentos, aparência, ou satisfação do paciente.[33] Desta forma, é razoável concluir que enxertos cutâneos de espessura convencional são apropriados para o revestimento agudo das queimaduras. O desafio para os cirurgiões em relação à minimização das cicatrizes, então, é providenciar uma derme completa durante o revestimento da cicatriz.

Os enxertos cutâneos de espessura total para fornecer a camada dérmica não são abundantes e não podem ser utilizados mais de uma vez. O uso de expansores tissulares para aumentar a pele doadora é concebível porém pouco prático para a maioria das lesões. Por esses motivos, esses enxertos não são comumente utilizados no revestimento das queimaduras. Enxertos de pele de cadáver que têm a epiderme removida por dermoabrasão, 1 a 2 semanas antes de serem colocados na ferida, têm sido utilizados com algum sucesso para fornecer a camada dérmica. Presumivelmente, o componente celular esparso da derme é removido por processos imunológicos, deixando a matriz dérmica em posição como um molde para o crescimento de células dérmicas normais. Um produto disponível comercialmente de derme cadavérica descelularizada e preservada (AlloDerm) também tem sido utilizado para prover um equivalente dérmico no revestimento dos ferimentos. Como discutido anteriormente, o produto Integra também possui um componente equivalente dérmico para formar uma neoderme. Todos esses têm o potencial de minimizar as contraturas cicatriciais e maximizar o aspecto estético das cicatrizes. Os resultados a longo prazo com a adoção dessas técnicas ainda não são conhecidos.

Recentemente, tem sido relatado o uso do fechamento de feridas assistido a vácuo. Esses mecanismos assistidos a vácuo têm sido empregados com sucesso para o fechamento de úlceras de decúbito complicadas, entre outros usos, e atualmente vêm sendo adotados em queimaduras para assegurar os enxertos cutâneos e aumentar as taxas de pega.[34] Aqueles tratados com mecanismos assistidos a vácuo apresentaram taxas significativamente melhores de reoperação por falência do enxerto cutâneo, sem diferenças em relação às complicações, quando comparados à fixação normal com compressas.

MINIMIZANDO COMPLICAÇÕES

Regimes de ressuscitação precoce e agressiva aumentaram, acentuadamente, as taxas de sobrevida. Com o advento da ressuscitação líquida, o choque irreversível das queimaduras foi substituído pela sepse e subsequente falência múltipla dos órgãos como causa principal de óbitos associados às queimaduras. Na população pediátrica com queimaduras superiores a 80% da ASCT, a sepse definida por bacteremia se desenvolveu em 17,5% das crianças.[5] A taxa de mortalidade em todo o grupo foi de 33%, sendo a maioria das mortes atribuída à falência múltipla dos órgãos. Alguns dos pacientes que faleceram apresentavam bacteremia e sepse, mas a maioria, não. Esses achados revelam que o desenvolvimento de falência múltipla dos órgãos é frequentemente associado à sepse, mas a infecção não é necessária, de forma alguma, para seu desenvolvimento. Para esse fim, faz-se necessário um foco inflamatório, o qual, em queimaduras graves, é a lesão cutânea maciça que requer a inflamação para cicatrizar. Foi postulado que a progressão para a falência múltipla dos órgãos existe em continuidade com a síndrome da resposta inflamatória sistêmica. Quase todos os pacientes queimados preenchem os critérios para a síndrome da resposta inflamatória sistêmica, como definidos pela conferência do American College of Chest Physicians e a Society of Critical Care Medicine.[35] Dessa forma, não é surpreendente que a falência múltipla dos órgãos seja comum em pacientes queimados.

Insulina

A hiperglicemia induzida pelo estresse é ubiquitariamente encontrada em unidade de terapia intensiva (UTI). Desde o artigo publicado por Van den Berghe e colaboradores[36] em 2001, a prática clínica de manutenção de um controle rigoroso da glicemia a fim de diminuir as taxas de complicações tem sido estudada extensivamente e confirmada. Aproximadamente 50% de redução da mortalidade em uma população mista de adultos internados em UTI é o fator motivador para testar a eficácia do controle rigoroso da glicemia em outras populações. Os pacientes queimados, embora não excluídos, não foram uma parcela significativa desde esse artigo de referência. Estudos de acompanhamento em pacientes queimados têm encorajado o controle glicêmico rigoroso. Um estudo prospectivo de 30 crianças queimadas com controles históricos na mesma instituição demonstrou uma diminuição da taxa de sepse e um aumento de quatro vezes na sobrevida no grupo de estudo com controle rigoroso da glicemia (90-120 mg/dL). Até o presente momento, o controle rigoroso da glicemia é recomendado e estudos adicionais estão em andamento para o entendimento completo do impacto deste tratamento nos pacientes queimados.[37]

Etiologia e Fisiopatologia

A progressão da síndrome da resposta inflamatória sistêmica para a falência múltipla dos órgãos não é bem explicada, apesar de serem conhecidos alguns dos mecanismos responsáveis, e a maioria é encontrada em pacientes com inflamação de origens infecciosas. No paciente queimado, essas origens infecciosas emanam mais provavelmente de infecção invasiva da queimadura ou de infecções pulmonares (pneumonia). À medida que microrganismos proliferam desordenadamente, endotoxinas soltam-se da parede celular de bactérias gram-negativas, e exotoxinas de bactérias gram-positivas e gram-negativas são liberadas. Sua liberação leva ao início de uma cascata de mediadores inflamatórios que podem resultar, caso não detectados, em lesões orgânicas e progressão no sentido da falência dos órgãos. Ocasionalmente, a falência da barreira intestinal com a penetração de microrganismos na circulação sistêmica pode provocar uma reação similar. Todavia, esse fenômeno foi apenas demonstrado em modelos animais, devendo ser avaliado se realmente constitui uma causa de doença em seres humanos.

A inflamação pela presença de tecido necrótico e ferimentos abertos pode estimular uma resposta inflamatória mediada similar àquela observada com endotoxinas. O mecanismo pelo qual isso ocorre, contudo, não é bem compreendido. Independentemente, sabe-se que uma cascata de eventos sistêmicos é acionada por organismos invasivos ou por ferimentos abertos que iniciam a síndrome da resposta inflamatória sistêmica, que pode progredir para a falência múltipla dos órgãos. As evidências de estudos com animais e ensaios clínicos sugerem que esses eventos convergem para uma via comum, a qual resulta na ativação de diversas cascatas de reações. Esses mediadores circulantes podem, caso secretados em quantidades excessivas, danificar órgãos distantes do seu local de origem. Entre esses mediadores estão a endotoxina, metabólitos do ácido araquidônico, citocinas, neutrófilos e suas moléculas de adesão, óxido nítrico, componentes do sistema complemento e radicais livres do oxigênio.

Prevenção

Uma vez que diferentes sistemas de reação em cascata estão envolvidos na patogênese da falência múltipla dos órgãos induzida por queimadura, ainda não se pode isolar um único mediador que inicia o evento. Desta forma, já que os mecanismos de progressão não são bem conhecidos, a prevenção é a melhor solução neste momento. As recomendações atuais abrangem impedir o desenvolvimento de disfunção orgânica e fornecer suporte ótimo para evitar condições que promovam o início do processo.

Uma grande redução na taxa de mortalidade de grandes queimaduras foi observada com a excisão precoce e uma abordagem cirúrgica agressiva em ferimentos profundos. A remoção precoce de tecido desvitalizado previne infecções da ferida e reduz a inflamação associada à ferida. Além disso, ela elimina pequenos focos colonizados, os quais frequentemente constituem fontes de bacteremia transitória. Essas bacteremias transitórias durante manipulações cirúrgicas podem ativar as células imunológicas a reagir de forma exagerada a agressões subsequentes, levando à inflamação de todo o corpo e a danos em órgãos remotos. Recomendamos a excisão precoce total de ferimentos nitidamente de espessura completa dentro de 48 horas do trauma.

A lesão oxidativa pela reperfusão após estados de baixo fluxo torna imperativa a repleção volêmica precoce e agressiva. Isso é particularmente importante durante as fases iniciais do tratamento com a excisão cirúrgica e suas perdas sanguíneas associadas. Além disso, o volume de fluido pode não ser tão importante quanto o momento no qual ele é administrado. Em um estudo com crianças com queimaduras superiores a 80% da ASCT, evidenciou-se que um dos fatores mais importantes para a sobrevida foi o tempo necessário para iniciar a repleção hídrica intravenosa, independentemente do volume administrado inicialmente.

O tratamento antimicrobiano tópico e sistêmico tem reduzido significativamente a incidência de sepse invasiva da queimadura. Antibióticos perioperatórios beneficiam, nitidamente, os pacientes com lesões superiores a 30% da ASCT. A vigilância e a troca programada de dispositivos intravasculares minimizam a incidência de sepse relacionada com o cateter. Recomendamos, portanto, trocas de cateteres a cada 3 dias. A primeira troca pode ser feita com um fio-guia usando-se a técnica estéril de Seldinger, mas a segunda troca demanda encontrar um novo local de punção. Esse protocolo deve ser mantido por tanto tempo quanto for necessário o acesso intravenoso. Quando possível, as veias periféricas devem ser utilizadas para canulação, mesmo que através de tecido queimado. A veia safena, entretanto, deve ser evitada, devido ao alto risco de tromboflebite.

A pneumonia, a qual contribui significativamente para o óbito em pacientes queimados, deve ser antecipada através da vigilância e tratada agressivamente. Todo o empenho deve estar voltado para retirar os pacientes o mais cedo possível do ventilador, a fim de reduzir o risco de pneumonia nosocomial associada ao ventilador. Além disso, a deambulação precoce representa um meio eficiente de prevenir complicações respiratórias. Com analgesia suficiente, até mesmo pacientes em suporte ventilatório contínuo podem estar fora do leito e em uma cadeira.

As fontes mais comuns de sepse relacionam-se com as feridas e/ou a árvore traqueobrônquica; o empenho para identificar os agentes causadores deve se concentrar aí. Outra fonte potencial, entretanto, é o trato gastrointestinal, que corresponde a um reservatório bacteriano natural. A desnutrição e a hipovolemia desviam o fluxo sanguíneo do leito esplâncnico e promovem atrofia mucosa e falência da barreira intestinal. A nutrição enteral precoce reduz a morbidade séptica e evita a falência da barreira intestinal. Em nossa instituição, os pacientes são alimentados imediatamente através de uma sonda nasogástrica. A nutrição enteral precoce é bem tolerada em pacientes queimados, preserva a integridade da mucosa, e pode reduzir a magnitude da resposta hipermetabólica ao trauma. O suporte intestinal é mantido simultaneamente à monitorização hemodinâmica cautelosa.

Insuficiência Orgânica

Mesmo com grande empenho preventivo, a presença da síndrome da resposta inflamatória sistêmica, comum nos pacientes queimados, pode progredir para falência múltipla dos órgãos. Observou-se, recentemente, que aproximadamente 28% dos pacientes com queimaduras superiores a 20% da ASCT vão desenvolver disfunção de múltiplos órgãos, 14% dos quais também desenvolverão sepse grave e choque séptico.[38] O desenvolvimento geral começa no sistema renal ou pulmonar e pode progredir para o fígado, intestino, sistema hematológico e sistema nervoso central. O desenvolvimento da falência múltipla dos órgãos não prediz a mortalidade, entretanto, e justifica-se o esforço em sustentar os órgãos até que eles se curem.

Insuficiência Renal

Com o advento da ressuscitação volêmica precoce agressiva, a incidência de insuficiência renal coincidente às fases iniciais de recuperação reduziu-se significativamente em grandes queimados. Entretanto, ainda existe um segundo período de risco para o desenvolvimento da insuficiência renal, 2 a 14 dias após a ressuscitação. A insuficiência renal caracteriza-se pela redução no débito urinário; sobrecarga volêmica; anormalidades eletrolíticas, incluindo acidose metabólica e hipercalemia; desenvolvimento de azotemia e aumento dos níveis séricos de creatinina. O tratamento é voltado à prevenção das complicações associadas a essas condições.

O débito urinário superior a 1 mL/kg/h é uma medida adequada da perfusão renal na ausência de doença renal subjacente. A redução do volume hídrico administrado pode aliviar a sobrecarga volêmica em pacientes queimados. Esses apresentam aumento das perdas insensíveis pelas queimaduras, que podem ser calculadas, *grosso modo*, pela fórmula 1.500 mL/m² ASCT + 3.750 mL/m² ASCT queimada. Perdas adicionais acumulam-se no colchão (1 L/dia no adulto). A redução do volume infundido e da nutrição enteral para menos que as perdas insensíveis estimadas suaviza os problemas de sobrecarga volêmica. Anormalidades eletrolíticas podem ser minimizadas pelo decréscimo na administração de potássio na nutrição enteral e pela administração de soluções orais de bicarbonato, como Bicitra. Quase invariavelmente, os grandes queimados necessitam de potássio exógeno, devido ao aumento da resposta da aldosterona resulta em expoliação de potássio; desta forma, a hipercalemia é rara, mesmo com algum grau de insuficiência renal.

Se os problemas listados anteriormente sobrepujarem as medidas conservadoras, pode ser necessária alguma forma de diálise. As indicações para diálise compreendem sobrecarga volêmica ou anormalidades eletrolíticas não controladas por outros tratamentos. A diálise peritoneal é eficiente em pacientes queimados para remover volume e corrigir anormalidades hidroeletrolíticas. Ocasionalmente, a hemodiálise faz-se necessária. A hemodiálise contínua é frequentemente indicada nesses pacientes, devido às transferências volêmicas que ocorrem. Todas as técnicas de hemodiálise devem ser utilizadas em conjunção com nefrologistas experientes, bem versados nessas técnicas.

Após o início da diálise, a função renal pode retornar, especialmente em pacientes que mantêm algum débito urinário. Desta forma, aqueles que necessitam tratamento podem não requerer diálise indefinidamente. É uma observação clínica de que qualquer diurese se reduzirá, uma vez que se inicie a diálise, mas poderá retornar em várias semanas a meses, à medida que o processo agudo de revestir a queimadura se aproxime do final.

Insuficiência Pulmonar

Muitos pacientes queimados requerem ventilação mecânica para proteger as vias aéreas nas fases iniciais da lesão. Recomendamos que esses pacientes sejam extubados o mais cedo possível após o risco ter-se reduzido. Uma tentativa de extubação é frequentemente justificável nos primeiros dias após o trauma, e a reintubação, nesse cenário, não representa um fracasso. Para realizar essa técnica com segurança, entretanto, cumpre o envolvimento de especialistas na obtenção das vias aéreas. O objetivo da extubação o mais cedo possível é permitir que o paciente limpe suas próprias vias aéreas, pois ele pode realizar sua própria toalete pulmonar melhor do que através de um tubo endotraqueal ou traqueostomia. O primeiro sinal de insuficiência pulmonar iminente é um declínio na oxigenação. Isso é mais bem monitorado com oximetria contínua, e uma redução da saturação de oxigênio abaixo de 92% é um indicativo de insuficiência. Faz-se necessário o aumento das concentrações de oxigênio inspirado, e quando a ventilação começa a falhar, conforme evidenciado pelo aumento na frequência respiratória e pela hipercapnia, a intubação é o procedimento mais apropriado.

Determinou-se que a traqueostomia precoce (dentro da primeira semana) pode ser indicada naqueles com queimaduras importantes, que provavelmente necessitarão de ventilação a longo prazo. Em um estudo, observou-se que, em crianças gravemente queimadas submetidas à traqueostomia precoce, as pressões inspiratórias de pico eram menores após a traqueostomia, com volumes ventilatórios e complacência maiores, e maior relação PaO_2/FIO_2.[39] Nenhum exemplo de infecções na região da traqueostomia ou de estenose traqueal foi identificado nos 28 pacientes estudados. Outro estudo randomizado comparando grandes queimados submetidos à traqueostomia precoce com os que não a realizaram evidenciou melhoras similares na oxigenação; todavia, nenhuma diferença significativa foi encontrada nas medidas de desfecho clínico, como período de ventilação mecânica, duração da internação hospitalar, incidência de pneumonia ou sobrevida. Na realidade, 26% dos que não foram submetidos à traqueostomia foram extubados com sucesso dentro de 2 semanas da internação, indicando que eles não teriam necessitado de traqueostomia.[40] Parece que, apesar de a traqueostomia ser necessária em alguns pacientes gravemente queimados em suporte ventilatório, as vantagens da traqueostomia precoce não sobrepujam as desvantagens. Dados adicionais de outros centros podem mudar, no futuro, essa conclusão.

Insuficiência Hepática

O desenvolvimento de insuficiência hepática em pacientes queimados é um problema desafiador, sem muitas soluções. O fígado sintetiza proteínas circulantes, desintoxica o plasma, produz bile e fornece suporte imunológico. Quando o fígado começa a falhar, as concentrações de proteínas da cascata de coagulação se reduzem a níveis críticos e o paciente desenvolve coagulopatia. As toxinas não são depuradas da circulação sanguínea e as concentrações de bilirrubina aumentam. A insuficiência hepática completa não é compatível com a vida, mas é comum uma graduação da insuficiência hepática com algum declínio da função. O empenho em prevenir a insuficiência hepática representa o único método de tratamento eficaz.

Com o desenvolvimento das coagulopatias, o tratamento deve ser direcionado à reposição dos fatores II, VII, IX e X até a recuperação hepática. A reposição de albumina pode também ser eficaz. Deve-se, também, ter atenção às causas obstrutivas de hiperbilirrubinemia, como colecistite acalculosa. O tratamento inicial desta condição deve ser a drenagem da vesícula biliar por via percutânea.

Insuficiência Hematológica

Os pacientes queimados podem adquirir coagulopatias através de dois mecanismos:

1. Depleção e danos à síntese de fatores da coagulação
2. Trombocitopenia

Fatores associados à depleção dos fatores da coagulação consistem em coagulação intravascular disseminada associada à sepse. Esse processo também é comum com traumatismo craniano concomitante. Com a quebra da barreira hematoencefálica, os lipídios cerebrais são expostos ao plasma, o que ativa a cascata de coagulação. A penetrância variável deste problema resulta em graus diferentes de coagulopatia. O tratamento da coagulação intravascular disseminada deve incluir a infusão de plasma fresco congelado e crioprecipitado para manter os níveis plasmáticos dos fatores de coagulação. Para a coagulação intravascular disseminada induzida pela lesão cerebral, o acompanhamento da concentração de fibrinogênio e a repleção de seus níveis com crioprecipitado são os indicadores mais específicos. A síntese defeituosa de fatores da coagulação causada por insuficiência hepática é tratada como discutido anteriormente.

A trombocitopenia é comum em queimaduras graves como resultado da depleção de plaquetas durante a excisão da queimadura. A contagem de plaquetas inferior a 50.000 é comum e não requer tratamento. Apenas quando o sangramento é difuso e observado a partir de locais intravenosos deve-se considerar a administração de plaquetas exógenas.

Paradoxalmente, observou-se que grandes queimados também estão sob risco de complicações trombóticas e tromboembólicas, provavelmente relacionadas com a imobilização. Evidenciou-se que as complicações da trombose venosa profunda estão associadas à idade avançada, ao peso e à ASCT queimada.[41] Esses dados sugerem que seria prudente a profilaxia para trombose venosa profunda em pacientes adultos na ausência de complicações hemorrágicas.

Insuficiência do Sistema Nervoso Central

A obnubilação é um dos marcadores da sepse, e as queimaduras não são a exceção. O surgimento de alterações no estado mental em um grande queimado não atribuídas a sedativos deve motivar a busca de um foco séptico. O tratamento é de suporte.

NUTRIÇÃO

A resposta ao trauma, conhecida como *hipermetabolismo*, ocorre após queimaduras graves. O aumento no consumo de oxigênio, taxa metabólica, excreção de nitrogênio urinário, lipólise e perda ponderal é diretamente proporcional ao tamanho da queimadura. Essa resposta pode ser tão alta como 200% da taxa metabólica normal, retornando ao normal somente com o fechamento completo da lesão. Uma vez que a taxa metabólica é tão alta, as necessidades energéticas são imensas. Essas necessidades são supridas pela mobilização dos depósitos de carboidrato, gordura e proteína. Já que a demanda é prolongada, essas reservas de energia são rapidamente esgotadas, levando à perda de tecido muscular e à desnutrição. Essa desnutrição se associa à disfunção de vários órgãos, à cicatrização anormal e lentificada, à imunodeficiência e às alterações do transporte ativo da membrana citoplasmática. A desnutrição nas queimaduras pode ser antagonizada, em algum grau, pelo fornecimento de suporte nutricional exógeno adequado, visando a manter e melhorar a função orgânica, bem como evitar a desnutrição proteicocalórica.

Diversas fórmulas são utilizadas para calcular as necessidades calóricas em pacientes queimados. Uma fórmula multiplica a taxa metabólica basal, determinada pela fórmula de Harris-Benedict, por 2, em queimaduras de 40% da ASCT, assumindo aumento de 100% no gasto energético total. Quando o gasto energético total foi mensurado pelo método da água duplamente marcada, observou-se que os gastos reais eram 1,33 vez o gasto energético basal em pacientes pediátricos com queimaduras superiores a 40% da ASCT.[42] Para suprir as necessidades mínimas de todos os pacientes neste estudo, obteve-se 1,55 vez a taxa metabólica basal prevista; entretanto, o fornecimento de calorias além dessa quantidade provavelmente leva ao acúmulo de lipídios, sem afetar o desenvolvimento de massa magra. Isto se correlaciona a 1,4 vez a taxa metabólica basal medida por calorimetria indireta. Esses estudos indicam que o cálculo de duas vezes a taxa metabólica basal poderia ser muito alto.

Outros cálculos comumente utilizados incluem a fórmula de Curreri, que exige 25 kcal/kg/dia mais 40 kcal por porcentagem da ASCT queimada por dia. Essa fórmula fornece as necessidades de manutenção mais as necessidades calóricas adicionais relacionadas com as queimaduras.[43] Essa fórmula foi planejada a partir de uma regressão de dados do balanço nitrogenado em adultos gravemente queimados. Em crianças, fórmulas baseadas na superfície corporal são mais apropriadas, devido à maior superfície corporal por quilograma de peso. Recomendamos as fórmulas de acordo com a idade da criança, mostradas na Tabela 22-6. Essas fórmulas foram determinadas para manter o peso corporal em crianças gravemente queimadas.[44] As fórmulas mudam de acordo com a idade, baseando-se nas alterações da superfície corporal que ocorrem com o crescimento.

A composição do suplemento nutricional também é importante. A composição dietética ideal contém 1 a 2 g/kg/dia de proteína, o que providencia uma relação caloria/nitrogênio de cerca de 100:1 com as ingestões calóricas sugeridas anteriormente. Essa quantidade de proteína provê as necessidades sintéticas do paciente, poupando, assim, em algum grau, o tecido muscular da proteólise. As calorias não proteicas podem ser fornecidas tanto como carboidratos quanto como gorduras. Os carboidratos têm a vantagem de estimular a produção de insulina endógena, o que pode ter efeitos benéficos nos músculos e nas queimaduras como um hormônio anabólico. Além disso, demonstrou-se, recentemente, que quase todos os lipídios transportados em lipoproteínas de densidade muito baixa após queimaduras graves são derivados da lipólise periférica e não da síntese hepática de ácidos graxos a partir dos carboidratos dietéticos.[45] A ingestão de lipídios adicionais para fornecer calorias não provenientes de carboidratos tem, então, pouco fundamento.

A dieta pode ser fornecida de duas maneiras: enteral, através de sondas enterais, ou parenteral, através de cateteres intravenosos. A nutrição parenteral pode ser administrada em soluções isotônicas através de cateteres periféricos, ou em soluções hipertônicas em cateteres centrais. Em geral, as necessidades calóricas de pacientes queimados impedem o uso de nutrição parenteral

Tabela 22-6 Fórmulas para Predizer as Necessidades Calóricas em Crianças Gravemente Queimadas

FAIXA ETÁRIA	NECESSIDADES DE MANUTENÇÃO	NECESSIDADES DA QUEIMADURA
Lactentes (0-12 meses)	2.100 kcal/% ASCT queimada/24 horas	1.000 kcal/% ASCT queimada/24 horas
Crianças (1-12 anos)	1.800 kcal/% ASCT queimada/24 horas	1.300 kcal/% ASCT queimada/24 horas
Adolescentes (12-18 anos)	1.500 kcal/% ASCT queimada/24 horas	1.500 kcal/% ASCT queimada/24 horas

ASCT, área de superfície corporal total.

periférica. A nutrição parenteral total administrada por via central em pacientes queimados tem sido associada a um aumento das complicações e da taxa de mortalidade, em comparação com a nutrição enteral. A nutrição parenteral total é reservada apenas para aqueles pacientes que não podem tolerar a nutrição enteral. A nutrição enteral tem sido associada a algumas complicações que podem ser desastrosas, isso inclui complicações mecânicas, intolerância à nutrição enteral e diarreia.

Recentemente, o interesse no tratamento nutricional adjunto com agentes anabólicos tem recebido atenção como um meio de reduzir as perdas de massa magra após lesões graves. Os agentes utilizados incluem o hormônio do crescimento, fator de crescimento semelhante à insulina, insulina, oxandrolona,[46] testosterona[47] e propranolol.[48] Cada um desses agentes tem ações diferentes para estimular a síntese proteica através de um aumento da eficiência da síntese protéica. De forma simplificada, os aminoácidos livres disponíveis no citoplasma pelo estímulo à degradação protéica secundária à lesão ou doença graves, são preferencialmente utilizados na síntese proteica, em vez de serem exportados (Fig. 22-12). Alguns desses agentes, como a insulina e a oxandrolona, têm demonstrado eficácia não apenas em melhorar a cinética proteica, mas também em aumentar a massa magra após queimaduras graves. Pesquisas adicionais podem se revelar essas medidas bioquímicas e fisiológicas vão resultar em melhora funcional.

RESULTADOS

Muitos dos tratamentos para queimaduras estão voltados para maximizar os resultados funcionais, psicológicos e laborais, que apenas agora têm sido sistematicamente estudados. Os autores vêm relatando novos métodos para avaliar os resultados através de escalas de saúde específicas para queimaduras[49] e medidas de ajuste. Os autores observaram que pacientes adultos gravemente queimados se ajustam relativamente bem, apesar de alguns desenvolverem distúrbios psicológicos clinicamente significativos, como somatização e ansiedade fóbica. Evidenciou-se que crianças com queimaduras graves têm problemas de somatização similares, assim como distúrbios do sono, mas, em geral, ajustam-se bem. Observou-se que o tempo de trabalho com os pacientes adultos está associado ao aumento da percentagem da ASCT queimada, ao histórico psiquiátrico e a queimaduras de extremidades com interrupção laboral considerável.[50] Esses dados sugerem que as queimaduras graves podem levar a distúrbios significativos na saúde mental e nos resultados psiquiátricos mas, em geral, podem ser superados.

QUEIMADURAS ELÉTRICAS

Tratamento Inicial

De todos os pacientes queimados admitidos, 5% apresentam lesão pelo contato elétrico. A lesão elétrica é diferente das outras queimaduras, na medida em que as áreas visíveis de necrose tissular representam apenas uma pequena porção do tecido destruído. A corrente elétrica penetra em uma parte do corpo, como os dedos ou a mão, e progride através dos tecidos com a menor resistência à corrente elétrica, geralmente os nervos, vasos sanguíneos e músculos. A pele tem uma resistência relativamente alta à corrente elétrica e é, desta forma, predominantemente poupada. A corrente, então, deixa o corpo através de uma área aterrada, tipicamente o pé. O calor gerado pela transferência de corrente elétrica e pela passagem da própria corrente danifica os tecidos. Durante essa troca, o músculo é o principal tecido através do qual a corrente flui, e, desta forma, sofre a maioria das lesões. A maior parte da musculatura está em estreita proximidade com os ossos. Os vasos sanguíneos, que transmitem grande parte da eletricidade, inicialmente permanecem patentes, mas eles podem progredir para trombose progressiva, à medida que as células morrem ou se reparam, resultando, desta forma, em perda tissular adicional por isquemia.

As lesões dividem-se nas de alta voltagem e nas de baixa voltagem. A lesão de baixa voltagem é similar às queimaduras térmicas, sem transmissão aos tecidos profundos; as zonas de lesão da superfície se estendem para o interior do tecido. A maioria das correntes domiciliares (110 a 220 V) produz esse tipo de lesão, que causa apenas danos locais. A pior destas lesões é a que envolve a extremidade da boca (comissura oral) sofrida quando crianças mordem fios elétricos domiciliares.

A síndrome da lesão de alta voltagem consiste em graus variáveis de queimaduras cutâneas nos sítios de entrada e saída,

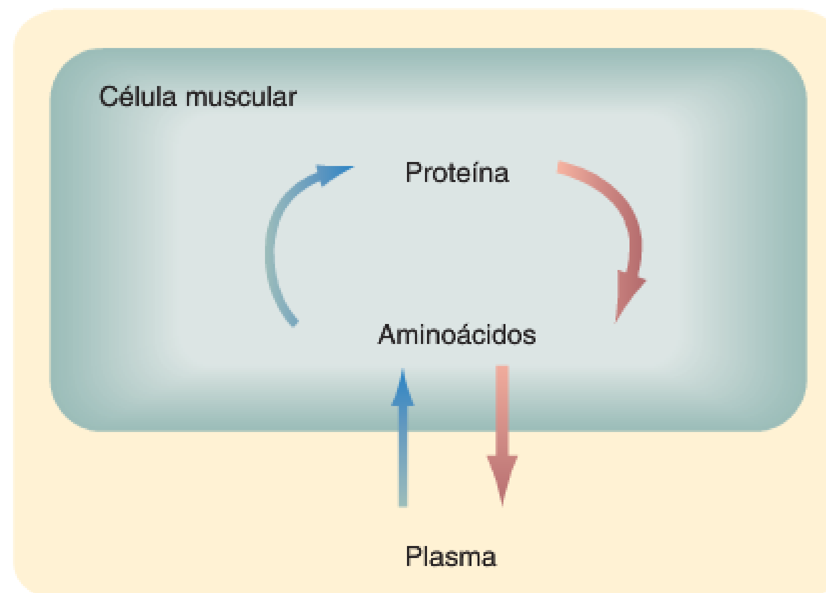


Figura 22-12 Aminoácidos provenientes do estímulo à degradação proteica na célula da neurocele são deslocados para fora da célula a fim de fornecer substrato para restauração. Agentes anabólicos atenuam essa ação através do direcionamento desses aminoácidos de volta à síntese proteica.

combinados com a destruição oculta de tecido profundo. Frequentemente, esses pacientes também apresentam queimaduras cutâneas associadas à ignição de roupas pela descarga de corrente elétrica. A avaliação inicial consiste em ressuscitação cardiopulmonar, se houver indução de fibrilação ventricular. Desta forma, se os achados eletrocardiográficos iniciais estiverem alterados, ou se houver uma história de parada cardíaca associada à lesão, a monitorização cardíaca contínua é necessária, juntamente com o tratamento farmacológico para quaisquer arritmias. As desordens mais graves ocorrem nas primeiras 24 horas após a lesão. Caso os pacientes com lesões elétricas não apresentem arritmias cardíacas no eletrocardiograma inicial, ou não tenham relato de parada cardíaca recente, não é necessária monitorização adicional.

Os pacientes com lesões elétricas estão sob risco de outras lesões, como ser lançados pelo choque elétrico, ou cair de alturas consideráveis, após desligarem-se da corrente elétrica. Além disso, as contrações musculares tetânicas violentas resultantes da corrente alternada podem causar uma variedade de fraturas e luxações. Esses pacientes devem ser avaliados como qualquer outro paciente com trauma contuso.

O ponto principal na abordagem dos pacientes com lesões elétricas é o tratamento do ferimento. A lesão mais importante localiza-se nos tecidos profundos, e o desenvolvimento subsequente de edema pode causar comprometimento vascular a qualquer região distal à lesão. A avaliação deve incluir a circulação aos leitos distais, pois escarotomia e fasciotomia imediatas podem ser necessárias. Se o compartimento muscular se encontrar excessivamente danificado e necrótico, de forma que a perspectiva de preservação de sua função seja mínima, a amputação precoce poderá ser necessária. Defendemos a exploração precoce dos leitos musculares afetados e desbridamento dos tecidos desvitalizados, prestando-se atenção aos planos periósteos profundos, pois esta é a área com mais tecido muscular. As fasciotomias devem ser realizadas e podem exigir descompressões nervosas, como a liberação do túnel do carpo e do canal de Guyon. O tecido com viabilidade questionável deve ser preservado, com reexploração planejada em 48 horas. Muitas dessas reexplorações podem ser necessárias até que o ferimento esteja completamente desbridado. O dano elétrico aos vasos pode ser tardio, e a extensão da necrose pode aumentar após o desbridamento inicial. Após a remoção do tecido desvitalizado, o fechamento da ferida torna-se a prioridade. Apesar de os enxertos cutâneos serem suficientes para o fechamento da maioria dos ferimentos, os retalhos podem representar uma alternativa melhor, especialmente se houver ossos e tendões expostos. Mesmo ossos e tendões expostos e superficialmente infectados podem ser preservados com o revestimento por tecido vascularizado. É fundamental o envolvimento precoce de cirurgiões plásticos versados nos diversos métodos de revestimento de feridas.

O dano muscular resulta na liberação de hemocromatinas (mioglobina), as quais são filtradas nos glomérulos e podem resultar em nefropatia obstrutiva. Desta forma, a hidratação vigorosa e infusão de bicarbonato de sódio intravenoso (infusão contínua a 5%) e manitol (25 g a cada 6 horas para adultos) são indicadas para solubilizar as hemocromatinas e manter o débito urinário se forem encontradas quantidades significativas no soro. Esses pacientes também requerem volumes intravenosos adicionais além das quantidades previstas baseadas na área da queimadura, porque a maior parte da lesão é profunda e não pode ser avaliada pelo exame físico convencional. Nesta situação, a diurese deve ser mantida a 2 mL/kg/h.

Efeitos Retardados

Podem ocorrer déficits neurológicos. Avaliações neurológicas seriadas podem ser realizadas como parte do exame de rotina para detectar qualquer neuropatologia precoce ou tardia. Os efeitos no sistema nervoso central, como encefalopatia cortical, hemiplegia, afasia e disfunção do tronco cerebral, têm sido relatados até 9 meses após o trauma; outros relatam lesões nervosas periféricas tardias caracterizadas por desmielinização com vacuolização e gliose reativa. Outro efeito devastador a longo prazo é o desenvolvimento de catarata, que pode surgir vários anos depois. Essas complicações podem ocorrer em até 30% dos pacientes com lesão significativa por alta voltagem, e os pacientes devem estar cientes desta possibilidade, mesmo com o melhor tratamento.

QUEIMADURAS QUÍMICAS

A maioria das queimaduras químicas é acidental e resulta do manejo errado de produtos domésticos de limpeza, apesar de que algumas das apresentações mais graves envolvem exposições industriais. As queimaduras térmicas são, em geral, exposições a curto prazo ao calor, mas as lesões químicas podem ter duração mais prolongada, até mesmo por horas, na ausência de tratamento apropriado. O grau de dano tissular, assim como o nível de toxicidade, é determinado pela natureza química do agente, concentração do agente e duração do contato cutâneo. Os agentes químicos causam lesão pela destruição proteica, com desnaturação, oxidação, formação de ésteres proteicos ou desidratação do tecido. Nos Estados Unidos, a composição da maioria dos agentes químicos domésticos e industriais pode ser obtida pelo centro de controle de venenos da região, o qual pode auxiliar no tratamento.

A precocidade é essencial no tratamento de queimaduras químicas. Para todos os agentes químicos, deve ser realizada a lavagem com volumes copiosos de água límpida, após a remoção de todas as vestes. Pós secos devem ser escovados das áreas afetadas anteriormente à irrigação. A irrigação precoce dilui o agente químico que está em contato com a pele, e a precocidade aumenta a eficiência. Muitos litros de irrigante podem ser necessários. Por exemplo, 10 mL de ácido sulfúrico a 98% dissolvidos em 12 L de água diminuem o pH para 5,0, uma faixa que ainda pode causar lesão. Se a composição química é conhecida (ácido ou base), a monitorização do pH da solução de irrigação utilizada fornece uma boa indicação da eficiência da lavagem e do momento de finalizá-la. Uma boa regra geral é lavar com 15 a 20 L, ou mais, de água da torneira para lesões químicas significativas. O local de lavagem deve ser mantido drenado para remover o efluente inicial, mais concentrado. Deve-se tomar cuidado para direcionar a drenagem para longe de áreas não lesionadas, a fim de evitar exposições adicionais.

Todos os pacientes devem ser monitorados de acordo com a gravidade de suas lesões. Eles podem ter distúrbios metabólicos, geralmente por distúrbios do pH, devido à exposição a ácidos ou cáusticos fortes. Se houver dispnéia aparente, oxigenoterapia e ventilação mecânica devem ser instituídas. A ressuscitação deve ser guiada pela área de superfície corporal envolvida (fórmulas de queimaduras); entretanto, a necessidade hídrica total pode ser acentuadamente diferente dos volumes calculados. Algumas dessas lesões podem ser mais superficiais do que aparentam, particularmente no caso dos ácidos, e necessitam de menos volume de ressuscitação. Lesões secundárias a bases, entretanto, podem penetrar além do que é aparente ao exame físico e, então, requerer mais volume. Por esse motivo, pacientes com lesões químicas devem ser observados minuciosamente em relação aos sinais de perfusão adequada, como o débito urinário. Todos os pacientes com lesões químicas significativas devem ser monitorizados com cateteres vesicais para a quantificação precisa da diurese.

O desbridamento cirúrgico, caso indicado, deve ser realizado tão logo o paciente esteja estável e ressuscitado (Fig. 22-13). Após a lavagem e o desbridamento adequados, as queimaduras são recobertas com agentes antimicrobianos ou substitutos cutâneos. Uma vez estabilizados os ferimentos com o tratamento indicado, eles são conduzidos como qualquer perda de tecidos moles. A confecção de enxertos ou retalhos é realizada de acordo com a necessidade.

Álcalis

Álcalis, como cal, hidróxido de potássio, alvejantes e hidróxido de sódio, estão entre os agentes mais habitualmente envolvidos em lesões químicas. A lesão acidental frequentemente ocorre em lactentes e pré-escolares ao explorar o armário de limpeza. Há três fatores envolvidos no mecanismo de queimaduras alcalinas:

1. Saponificação dos lipídios causa a perda do isolamento térmico do calor formado na reação química com o tecido
2. Extração maciça de água das células resulta em danos devido à natureza higroscópica dos álcalis
3. Os álcalis dissolvem e unem-se às proteínas tissulares para formar proteinatos alcalinos, os quais são solúveis e contêm íons hidróxido (esses íons induzem reações químicas adicionais, penetrando mais profundamente no tecido)

O tratamento envolve a remoção imediata do agente causador, com a lavagem utilizando grandes volumes de líquido, geralmente água. As tentativas de neutralizar os agentes alcalinos com ácidos fracos não são recomendadas, porque o calor liberado pelas reações de neutralização induzem lesões adicionais. Os álcalis fortes, particularmente, devem ser tratados com lavagem e considerando-se o desbridamento do ferimento no centro cirúrgico. A remoção tangencial das áreas afetadas é realizada até que os tecidos removidos apresentem pH normal.

Queimaduras por cal virgem (óxido de cálcio) têm natureza alcalina, são comuns e geralmente estão relacionadas com o trabalho. A substância crítica responsável pela lesão cutânea é o íon hidroxila. Frequentemente, o agente esteve em contato com a pele por períodos prolongados, como embaixo das botas de alguém que trabalha com cal e que procura tratamento horas após a exposição, ou após o cal penetrar em suas vestes e, ao combinar-se com o suor, induzir uma reação exotérmica. O tratamento consiste na remoção de todas as roupas e na irrigação da área afetada com água e sabão até retirar todo o cal e o efluente alcançar um pH inferior a 8. As lesões tendem a ser profundas conforme o tempo de exposição, podendo requerer excisão cirúrgica com enxertia da escara resultante.

Ácidos

As lesões por ácidos são tratadas inicialmente como qualquer outra lesão química: com a remoção de todos os agentes químicos, despindo-se a área afetada e irrigando-a copiosamente. Os ácidos induzem a degradação protéica por hidrólise, a qual resulta em uma escarificação endurecida que não penetra tão profundamente como os álcalis. Esses agentes também induzem à lesão térmica pela geração de calor com o contato cutâneo, causando danos adicionais em tecidos moles. Alguns ácidos têm efeitos adicionais, os quais são discutidos aqui.

As lesões por ácido fórmico são relativamente raras, geralmente envolvendo um ácido orgânico utilizado para a remoção industrial de depósitos de cal ou como conservante de forragens. Anormalidades eletrolíticas são motivo de grande preocupação em pacientes que sofreram lesões extensas de ácido fórmico, sendo comuns acidose metabólica, insuficiência renal, hemólise intravascular e complicações pulmonares (síndrome da angústia respiratória aguda). A acidemia detectada através da acidose metabólica em uma gasometria deve ser corrigida por bicarbonato de sódio intravenoso. A hemodiálise pode ser necessária se houver ocorrido absorção extensa de ácido fórmico. O uso de manitol como diurético osmótico é efetivo caso ocorra hemólise grave após lesões profundas. Um ferimento por ácido fórmico tem, tipicamente, uma aparência esverdeada, podendo ser mais profundo do

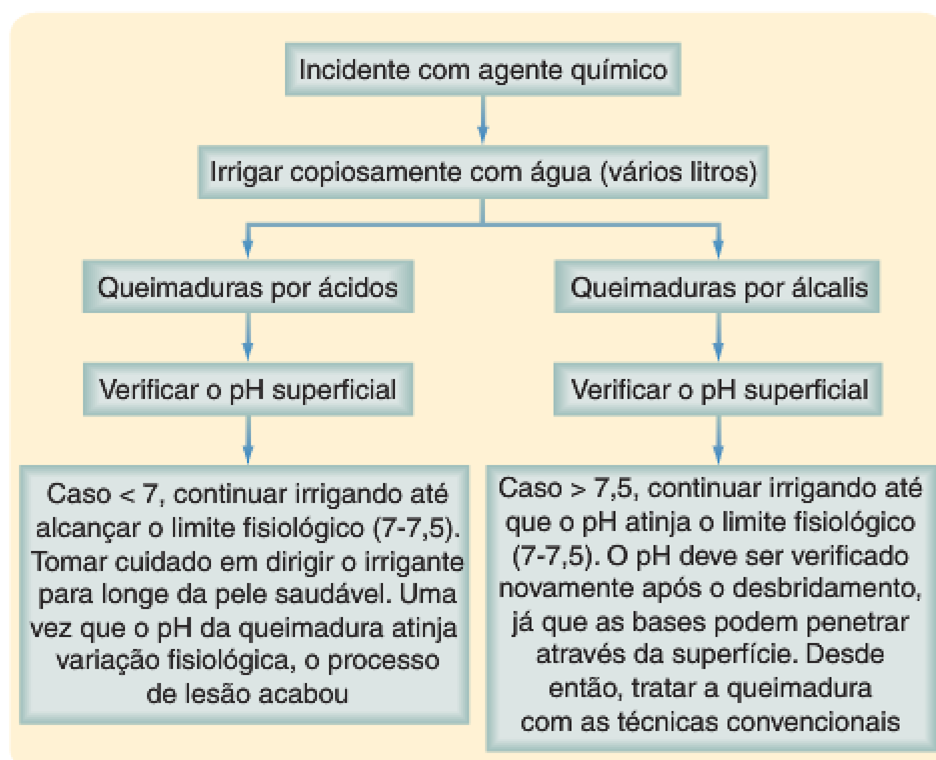


Figura 22-13 Tratamento da queimadura por ácido e álcalis.

que aparenta inicialmente; assim, neste caso, a excisão cirúrgica representa a melhor opção.

O ácido hidrofluórico é uma substância tóxica utilizada amplamente em ambientes tanto industriais quanto domésticos, sendo o mais forte dos ácidos inorgânicos conhecidos. O tratamento dessas queimaduras se diferencia daquele das outras queimaduras por agentes ácidos em geral. O ácido hidrofluórico produz desidratação e corrosão tissular com íons livres de hidrogênio. Além disso, os íons fluoreto se combinam a cátions bivalentes, como cálcio e magnésio, para formar sais insolúveis. A absorção sistêmica do íon fluoreto pode, então, induzir a quelação intravascular de cálcio e hipocalcemia, que causam arritmias que podem ameaçar a vida. Além da irrigação inicial com água límpida, a área queimada deve ser tratada imediatamente com gel de gluconato de cálcio a 2,5%. Esses ferimentos, em geral, são extremamente dolorosos, devido à quelação de cálcio e à liberação de potássio. Esse achado pode ser utilizado para determinar a eficiência do tratamento. O gel deve ser trocado em intervalos de 15 minutos, até que a intensidade da dor diminua, o que indica a remoção do íon fluoreto ativo. Caso o alívio da dor seja incompleto após várias aplicações, ou se houver recorrência dos sintomas, podem ser necessárias infiltrações intradérmicas de gluconato de cálcio a 10% (0,5 mL/cm^2 afetado), gluconato de cálcio intra-arterial na extremidade afetada, ou ambos, para aliviar os sintomas. Se a queimadura não for tratada desta forma, podem ocorrer descalcificação do osso subjacente à lesão e à extensão da lesão às partes moles.

Todos os pacientes com queimaduras por ácido hidrofluórico devem ser internados para monitoração cardíaca, com atenção particular ao prolongamento do intervalo QT. Um total de 20 mL de gluconato de cálcio a 10% deve ser adicionado ao primeiro litro de fluido de ressuscitação, e os eletrólitos séricos devem ser monitorizados com atenção. Quaisquer alterações eletrocardiográficas requerem uma resposta rápida pela equipe responsável, consistindo em cloreto de cálcio intravenoso para manter a função cardíaca. Vários gramas de cálcio podem ser necessários até que haja resposta química. O magnésio e o potássio séricos também devem ser monitorizados e repostos cautelosamente. A velocidade constitui a chave para o tratamento eficaz.

Hidrocarbonetos

As propriedades de solvente orgânico dos hidrocarbonetos promovem a dissolução da membrana citoplasmática e necrose cutânea. Os sintomas incluem eritema e formação de vesículas, e as queimaduras são tipicamente superficiais e cicatrizam espontaneamente. Caso haja absorção sistêmica, a toxicidade pode produzir depressão respiratória e lesão hepática eventual que se supõe estarem associadas aos benzenos. A ignição dos hidrocarbonetos na pele induz uma lesão de espessura total profunda.

RESUMO

O tratamento das queimaduras é complexo. As lesões de menor importância podem ser tratadas na comunidade por médicos versados. Lesões moderadas e graves, contudo, exigem tratamento em instituições especializadas, com recursos para maximizar o desfecho clínico desses eventos, frequentemente devastadores. Os avanços no tratamento dos pacientes melhoraram de tal forma que a maioria, mesmo com lesões extensas, sobrevive. Os desafios para o futuro estarão nas áreas de regulação das cicatrizes e aceleração do tempo de cicatrização, resultando, rapidamente, em desfechos clínicos funcionais e estéticos atraentes.

Referências Selecionadas

Baxter CR: Fluid volume and eletrolyte changes in the early post-burn period. Clin Plast Surg 1:693-703, 1974.

Este é o artigo clássico que descreveu o uso e o desenvolvimento da fórmula de Parkland para a ressuscitação de pacientes queimados.

Bull JP, Fisher AJ: A study in mortality in a burn unit: Standards for the evaluation for alternative methods of treatment. Ann Surg 130:160-173, 1949.

Bull e Fisher descreveram, pela primeira vez, a incidência de mortalidade em queimaduras neste artigo clássico. A mortalidade apresentou melhoras significativas desde essas estatísticas.

Cioffi WG, DeMeules JE, Gamelli RL: The effects of burn injury and fluid resuscitation on cardiac function in vitro. J Trauma 26:638-645, 1986.

Esse artigo descreve o efeito de queimaduras graves na dinâmica cardíaca e explica os efeitos observados na hemodinâmica precoce na ressuscitação.

Curreri PW: Nutricional support of burn patients. World J Surg 2:215-222, 1978.

Esse foi o manuscrito seminal que descreveu a fórmula de Curreri, ainda utilizada em muitos centros de tratamento de queimados para prescrição das necessidades nutricionais após queimaduras graves.

Herndon DN, Parks DH: Comparison of serial débridement and autografting and early massive excision with cadaver skin overlay in the treatment of large burn in children. J Trauma 26:149-152, 1986.

Esse artigo descreve o uso e a superioridade da excisão precoce da queimadura sobre o desbridamento em série, uma prática seguida, quase de maneira uniforme, no tratamento de queimaduras graves.

Mozingo D, Smith A, McManus W, et al: Chemical burns. J Trauma 28:642-647, 1988.

Esse artigo descreve a avaliação e o tratamento moderno de queimaduras químicas.

Wolf SE, Rose JK, Desai MH, et al: Mortality determinants in massive pediatric burns: An analysis of 103 children with ≥80% TBSA burns (≥70% full-thickness). Ann Surg 225:554-569, 1997.

A mortalidade em grandes queimaduras pediátricas é descrita nesse artigo, com uma fórmula planejada para predizer quais as crianças com grandes queimaduras sobreviverão e quais irão morrer. Também é descrito o tratamento de crianças maciçamente queimadas.

Referências

1. McGwin G Jr, Cross JM, Ford JW, et al: Long-term trends in mortality according to age among adult burn patients. J Burn Care Rehabil 24:21-25, 2003.
2. Ahuja RB, Bhattacharya S: Burns in the developing world and burn disasters. BMJ 329:447-449, 2004.
3. Bull JP, Fisher AJ: A study in mortality in a burn unit: Standards for the evaluation for alternative methods of treatment. Ann Surg 130:160-173, 1949.
4. Rashid A, Khanna A, Gowar JP, et al: Revised estimates of mortality from burns in the last 20 years at the Birmingham Burns Centre. Burns 27:723-730, 2001.
5. Wolf SE, Rose JK, Desai MH, et al: Mortality determinants in massive pediatric burns: An analysis of 103 children with ≥80% TBSA burns (≥70% full-thickness). Ann Surg 225:554-569, 1997.
6. Holland AJ, Martin HC, Cass DT: Laser Doppler imaging prediction of burn wound outcome in children. Burns 28:11-17, 2002.

7. Pruitt BA Jr, Mason AD Jr, Moncrief JA: Hemodynamic changes in the early postburn patient: The influence of fluid administration and of a vasodilator (hydralazine). J Trauma 11:36-46, 1971.
8. Chrysopoulo MT, Jeschke MG, Dziewulski P, et al: Acute renal dysfunction in severely burned adults. J Trauma 46:141-144, 1999.
9. Gianotti L, Alexander JW, Fukushima R, et al: Translocation of *Candida albicans* is related to the blood flow of individual intestinal villi. Circ Shock 40:250-257, 1993.
10. Moore FD: Bodily changes during surgical convalescence. Ann Surg 137:289-295, 1953.
11. Herndon, DN, Hart DW, Wolf SE, et al: Reversal of catabolism by beta-blockade after severe burns. N Engl J Med 345:1223-1229, 2001.
12. Herndon DN, Tompkins RG: Support of the metabolic response to burn injury. Lancet 363:1895-1902, 2004.
13. Skinner A, Peat B: Burns treatment for children and adults: A study of initial burns first aid and hospital care. N Z Med J 115:U199, 2002.
14. Baxter CR: Fluid volume and electrolyte changes of the early postburn period. Clin Plast Surg 1:693-703, 1974.
15. Gunn ML, Hansbrough JF, Davis JW, et al: Prospective, randomized trial of hypertonic sodium lactate versus lactated Ringer's solution for burn shock resuscitation. J Trauma 29:1261-1267, 1989.
16. Huang PP, Stucky FS, Dimick AR, et al: Hypertonic sodium resuscitation is associated with renal failure and death. Ann Surg 221:543-557, 1995.
17. Pruitt BA Jr: Protection from excessive resuscitation: Pushing the pendulum back. J Trauma 49:567-568, 2000.
18. Sullivan SR, Friedrich JB, Engrav LH, et al: "Opioid creep" is real and may be the cause of "fluid creep." Burns 30:583-590, 2004.
19. Sullivan SR, Ahmadi AJ, Singh CN, et al: Elevated orbital pressure: Another untoward effect of massive resuscitation after burn injury. J Trauma 60:72-76, 2006.
20. Hobson KG, Young KM, Ciraulo A, et al: Release of abdominal compartment syndrome improves survival in patients with burn injury. J Trauma 53:1129-1134, 2002.
21. Alderson P, Bunn F, Lefebvre C, et al: Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. Cochrane Database Syst Rev 4:CD001208, 2002.
22. Wilkes MM, Navickis RJ: Patient survival after human albumin administration: A meta-analysis of randomized, controlled trials. Ann Intern Med 135:149-164, 2001.
23. Zdolsek HJ, Lisander B, Jones AW, et al: Albumin supplementation during the first week after a burn does not mobilize tissue oedema in humans. Intensive Care Med 27:844-852, 2001.
24. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. N Engl J Med 342:1301-1308, 2000.
25. Lukish JR, Eichelberger MR, Newman KD, et al: The use of a bioactive skin substitute decreases length of stay for pediatric burn patients. J Pediatr Surg 36:1118-1121, 2001.
26. Heimbach DM, Warden GD, Luterman A, et al: Multicenter postapproval clinical trial of Integra dermal regeneration template for burn treatment. J Burn Care Rehabil 24:42-48, 2003.
27. Dantzer E, Braye FM: Reconstructive surgery using an artificial dermis (Integra): Results with 39 grafts. Br J Plast Surg 54:659-664, 2001.
28. Herndon DN, Parks DH: Comparison of serial débridement and autografting and early massive excision with cadaver skin overlay in the treatment of large burns in children. J Trauma 26:149-152, 1986.
29. Desai MH, Rutan RL, Herndon DN: Conservative treatment of scald burns is superior to early excision. J Burn Care Rehabil 12:482-484, 1991.
30. Barret JP, Wolf SE, Desai MH, et al: Cost-efficacy of cultured epidermal autografts in massive pediatric burns. Ann Surg 231:869-876, 2000.
31. Pierre EJ, Barrow RE, Hawkins HK, et al: Effects of insulin on wound healing. J Trauma 44:342-345, 1998.
32. Zhang XJ, Chinkes DL, Irtun O, et al: Anabolic action of insulin on skin wound protein is augmented by exogenous amino acids. Am J Physiol Endocrinol Metab 282:E1308-E1315, 2002.
33. Mann R, Gibran NS, Engrav LH, et al: Prospective trial of thick versus standard split-thickness skin grafts in burns of the hand. J Burn Care Rehabil 22:390-392, 2001.
34. Scherer LA, Shiver S, Chang M, et al: The vacuum-assisted closure device: A method of securing skin grafts and improving graft survival. Arch Surg 137:930-934, 2002.
35. Muckart DJ, Bhagwanjee S: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference definitions of the systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients. Crit Care Med 25:1789-1795, 1997.
36. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al: Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med 345:1359-1367, 2001.
37. Pham TN, Warren AJ, Phan HH, et al: Impact of tight glycemic control in severely burned children. J Trauma 59:1148-1154, 2005.
38. Cumming J, Purdue GF, Hunt JL, et al: Objective estimates of the incidence and consequences of multiple organ dysfunction and sepsis after burn trauma. J Trauma 50:510-515, 2001.
39. Palmieri TL, Jackson W, Greenhalgh DG: Benefits of early tracheostomy in severely burned children. Crit Care Med 30:922-924, 2002.
40. Saffle JR, Morris SE, Edelman L: Early tracheostomy does not improve outcome in burn patients. J Burn Care Rehabil 23:431-438, 2002.
41. Harrington DT, Mozingo DW, Cancio L, et al: Thermally injured patients are at significant risk for thromboembolic complications. J Trauma 50:495-499, 2001.
42. Goran MI, Peters EJ, Herndon DN, et al: Total energy expenditure in burned children using the doubly labeled water technique. Am J Physiol 259:E576-E585, 1990.
43. Curreri PW: Nutritional support of burn patients. World J Surg 2:215-222, 1978.
44. Hildreth MA, Herndon DN, Desai MH, et al: Current treatment reduces calories required to maintain weight in pediatric patients with burns. J Burn Care Rehabil 11:405-409, 1990.
45. Aarsland A, Chinkes D, Wolfe RR, et al: Beta-blockade lowers peripheral lipolysis in burn patients receiving growth hormone: Rate of hepatic very low-density lipoprotein triglyceride secretion remains unchanged. Ann Surg 223:777-789, 1996.
46. Hart DW, Wolf SE, Ramzy PI, et al: Anabolic effects of oxandrolone after severe burn. Ann Surg 233:556-564, 2001.
47. Ferrando AA, Sheffield-Moore M, Wolf SE, et al: Testosterone administration in severe burns ameliorates muscle catabolism. Crit Care Med 29:1936-1942, 2001.
48. Herndon DN, Hart DW, Wolf SE, et al: Reversal of catabolism by beta-blockade after severe burns. N Engl J Med 345:1223-1229, 2001.
49. Kildal M, Andersson G, Fugl-Meyer AR, et al: Development of a brief version of the Burn Specific Health Scale (BSHS-B). J Trauma 51:740-746, 2001.
50. Brych SB, Engrav LH, Rivara FP, et al: Time off work and return to work rates after burns: Systematic review of the literature and a large two-center series. J Burn Care Rehabil 22:401-405, 2001.

CAPÍTULO 23

Mordidas e Picadas

Robert L. Norris, MD, Paul S. Auerbach, MD, MS e Elaine E. Nelson, MD

MORDIDAS DE COBRA

Epidemiologia

Cerca de 50.000 a 100.000 pessoas morrem por ano, no mundo todo, por mordidas de cobras venenosas, estando em maior risco os trabalhadores rurais e os caçadores que vivem em países tropicais.[1] Nos EUA, ocorrem anualmente cerca de 8.000 casos[2] por ano, com aproximadamente seis mortes.[3] As espécies venenosas nativas desse país podem ser encontradas em todos os estados da federação, exceto Alasca, Maine e Havaí. Em geral, a vítima é um adulto jovem do sexo masculino, frequentemente intoxicado, e atingido em uma extremidade. As mordidas nos membros inferiores tendem a ocorrer quando a vítima caminha próximo a uma cobra, enquanto o ato de manusear a serpente propositadamente tem mais probabilidade de produzir a mordida em uma extremidade superior. As cobras são poiquilotérmicas, o que justifica a incidência maior de ataques durante os meses mais quentes.[2]

Espécies

Nos EUA, as mordidas de cobras da subfamília *Crotalinae,* serpentes venenosas (*pit vipers*) com fosseta lacrimal, que incluem a cascavel (Fig. 23-1), a cabeça-de-cobre e a trigonocéfalo d'água ou *A. piscivorus,* respondem por 99% dos ferimentos clinicamente significativos. Somente 1% dessas mordidas é atribuível à outra família de cobras venenosas nesse país, as *Elapidae* (cobras corais).[4]

Várias características distinguem as serpentes venenosas das cobras não venenosas. As primeiras tendem a exibir cabeças relativamente triangulares, pupilas elípticas, fossetas faciais sensíveis ao calor, presas anteriores grandes e retráteis, e uma única fileira de anéis córneos (escamas modificadas) subcaudais. As cobras não venenosas apresentam, com frequência, cabeça mais arredondada, pupilas circulares, não possuem presas, e a fileira de escamas subcaudais é dupla (Fig. 23-2). As cobras corais exibem um padrão de faixas em vermelho, preto e amarelo. Nos EUA, o alinhamento de faixas vermelhas próximo a faixas amarelas fornece a diferenciação confiável entre uma cobra coral e uma imitação não venenosa. Naquele país, encontramos três espécies de cobra coral — as serpentes da região leste e do Texas (*Micrurus fulvius* e *Micrurus tener*, respectivamente) e a cobra coral do Arizona (*Micruroides euryxanthus*).

Toxicologia

Os venenos de cobra são complexos, possuindo muitos peptídeos e enzimas. Os primeiros podem danificar o endotélio vascular, aumentando a permeabilidade e levando ao edema e choque hipovolêmico. As enzimas incluem: proteases e L-aminoácido oxidase, que causam necrose nos tecidos; hialuronidase, que facilita a disseminação do veneno nos tecidos; e fosfolipase A_2, que danifica os eritrócitos e as células dos músculos. As outras enzimas incluem endonucleases, fosfatase alcalina, fosfatase ácida e colinesterase.[4,5] Além de causarem lesões locais, esses componentes também exercem efeitos nocivos sobre os sistemas cardiovascular, pulmonar, renal e nervoso.[6] O veneno da cobra contém outros componentes que afetam profundamente o processo de coagulação sanguínea, a fibrinólise, a função das plaquetas e a integridade vascular, às vezes produzindo sequelas hemorrágicas ou trombóticas.[7]

Manifestações Clínicas

Locais

Cerca de 20% das picadas de cobras crotalídeas não apresentam injeção de veneno ("picadas secas").[8] Os únicos achados nesses casos são os ferimentos penetrantes, ou lacerações, e dor mínima. O envenenamento verdadeiro produz dor em queimação em poucos minutos, seguida de edema e eritema. O edema progride nas horas seguintes, com o provável aparecimento de equimoses e bolhas hemorrágicas (Fig. 23-3). O comprometimento do sistema linfático é comum, causando linfangite e linfadenopatia.[4,6] Se o tratamento demorar ou for inadequado, poderá ocorrer um quadro grave de necrose de tecidos.

Figura 23-1 Uma cobra venenosa norte-americana típica — a cascavel costas-de-diamante do oeste, *Crotalus atrox*. (Cortesia de Michael Cardwell.)

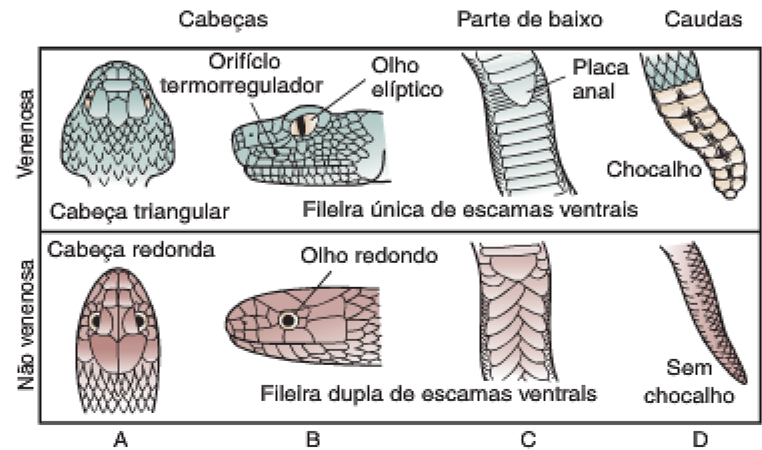


Figura 23-2 Comparação entre crotalíneos e cobras não venenosas. O chocalho (*D, painel superior*) refere-se somente à cobra cascavel. (De Sullivan JB, Wingert WA, Norris RL: North American venomous reptile bites. In Auerbach PS [ed]: Wilderness Medicine: Management of Wilderness and Enviromental Emergencies, 3rd ed. St Louis, Mosby-Year Book, 1995, p 684.)

Figura 23-3 Um caso de envenenamento por cobra cascavel costas-de-diamante do oeste (*Crotalus atrox*) 4 dias após a picada. Note o edema de partes moles e as vesículas hemorrágicas e preenchidas por soro. (Cortesia de David Hardy, MD.)

Sistêmicas

Os pacientes podem se queixar de fraqueza, náusea, vômitos, parestesias periorais, paladar metálico e abalos musculares.[6,9] A drenagem capilar difusa leva a edema pulmonar, hipotensão e, por fim, ao choque. Em vítimas de mordidas graves, pode ocorrer um quadro de coagulopatia de consumo em cerca de 1 hora.[7] Esses pacientes podem sangrar espontaneamente, a partir de praticamente qualquer sítio anatômico, embora o sangramento clinicamente significativo seja incomum, mesmo diante de testes de coagulação notadamente anormais. É possível a ocorrência de insuficiência renal aguda resultante da ação das nefrotoxinas, de colapso circulatório, de mioglobinúria e de coagulopatia de consumo. As anormalidades laboratoriais podem incluir hipofibrinogenemia, trombocitopenia, tempos prolongados de protrombina e de tromboplastina parcial, aumento de produtos da degradação de fibrinas, níveis elevados de creatinina e de creatinofosfocinase, proteinúria, hematúria e anemia ou hemoconcentração.[7,9]

Ao contrário do veneno das cobras crotalídeas, que tende a afetar sistemas de múltiplos órgãos, o veneno da cobra coral é basicamente neurotóxico. A lesão local, em geral, é mínima ou inexistente. Os sinais sistêmicos de mordidas de cobra coral, incluindo a disfunção dos nervos cranianos e a perda dos reflexos dos tendões profundos, podem evoluir para depressão respiratória e paralisia durante várias horas.[4] Assim, é importante distinguir entre mordidas de cobra coral e de cobras crotalídeas para a administração da terapia correta.

Tratamento

Tratamento de Campo

O paciente é removido das cercanias da cobra e colocado em repouso. A ferida é limpa e imobilizada aproximadamente ao nível do coração, se possível. Crioterapia, sucção, torniquetes e choque elétrico são procedimentos prejudiciais e devem ser evitados. Nos EUA, a maioria das mordidas de cobras crotalídeas ameaça mais aos tecidos locais que à vida da vítima, e o uso de qualquer método que possa confinar o veneno da serpente no local da mordida não constitui uma boa recomendação. A técnica australiana de imobilização por pressão — na qual toda a extremidade mordida é confortavelmente enfaixada com uma bandagem a partir do local do ferimento de modo a imobilizá-la — demonstrou, em estudos de pequeno porte, limitar significativamente a disseminação sistêmica de venenos de várias cobras.[3] Essa técnica representa o tratamento de campo preferido para uma mordida não necrosante, como a da cobra coral,[10] mas poderá agravar a necrose local após a mordida de serpentes venenosas. As medidas de campo, contudo, não devem adiar o transporte da vítima para o hospital mais próximo e apropriadamente equipado para tratar mordidas de cobras venenosas.

Tratamento Hospitalar

Qualquer cobra trazida junto com a vítima para identificação deverá ser tratada com muito cuidado. Mesmo cobras mortas e com cabeças feridas ainda podem ter um reflexo de mordida durante até 1 hora após o abate.

É importante que se tenha uma história rápida e detalhada do incidente, tipo de cobra, tratamento de campo e exposição prévia ao antídoto. A avaliação física deverá dar ênfase aos sinais vitais, à situação cardiopulmonar, ao exame neurológico e à aparência e ao tamanho do ferimento. A extremidade mordida deverá ser marcada em dois ou três locais, de modo que as circunferências possam ser medidas a cada 15 minutos, para avaliar a progressão dos achados locais. Essas medições deverão prosseguir até que o edema tenha sido nitidamente estabilizado.

As análises de laboratório necessárias incluem hemograma completo, estudos de coagulação (tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial, produtos de degradação da fibrina, nível de fibrinogênio), eletrólitos, nitrogênio uréico sanguíneo, creatinina, creatinofosfocinase e urinálise. Não há necessidade de estudos laboratoriais para os casos de mordida de cobra coral. Deve-se obter uma radiografia de tórax e um eletrocardiograma de pacientes mais idosos e de qualquer paciente vítima de envenenamento grave.

Se o paciente se apresentar completamente assintomático 6 horas após a mordida de serpentes venenosas ou 24 horas depois de mordida de cobra coral, e se todos os resultados de laboratório apresentarem níveis normais, a ocorrência de envenenamento será muito pouco provável, recomendando-se a alta. Todos os pacientes envenenados devem ser acompanhados de perto em hospitalização por, pelo menos, 24 horas.

Terapia com Antídoto

A decisão sobre quando administrar um antídoto a uma vítima de mordida de cobra venenosa exige julgamento clínico substancial, e é prudente uma consulta com um toxicologista ou um especialista em envenenamento. O médico encarregado deve pesar rapidamente os benefícios potenciais da administração de um anti soro heterólogo à vítima, visando suspender a progressão do envenenamento, contra os riscos inerentes da administração desse produto — reação anafilactoide ou doença do soro. Além disso, uma vez que o envenenamento pelo veneno de cobra é um processo dinâmico, a decisão a favor ou contra o antídoto deve ser reavaliada à medida que, com o tempo, a síndrome mostre sua gravidade. Atualmente, a prática comum é a de se administrar o antídoto a qualquer paciente com evidência de envenenamento por veneno de cobra e com progressão nítida da gravidade do quadro após a chegada ao hospital ou sem demora a qualquer paciente com envenenamento nitidamente grave (p. ex., edema grave, hipotensão, angústia respiratória).

Nos EUA, há dois antídotos disponíveis comercialmente para o veneno de cobras crotalídeas. O Antivenom (*Crotalidae*) polyvalent (ACP) (Wyeth-Ayerst Laboratories, Filadélfia) existe há mais de 50 anos. Ele pode ser administrado conforme as instruções da bula. Em 2000, a U.S. Food and Drug Administration (FDA), a agência reguladora de medicamentos e alimentos nos EUA, aprovou um segundo antídoto para o veneno de cobras venenosas: CroFab (Protherics, Inc., Londres). Esse antídoto, produzido em carneiros e purificado com a tecnologia Fab, parece ser mais eficiente e seguro que o ACP (ver adiante).[11-13] Ao contrário do ACP, não é recomendado teste cutâneo, e não é necessário pré-tratamento na tentativa de reduzir o risco de reação adversa aguda ao produto com o CroFab.

CroFab é administrado por via intravenosa (IV) na forma de quatro a seis frascos em 250 mL de diluente, durante cerca de 1 hora. Se a gravidade do envenenamento ainda progredir durante a hora seguinte à administração, a dose do antídoto deverá ser repetida. Essa sequência deverá ser repetida quantas vezes forem necessárias até que a vítima seja estabilizada. Após essa estabilização, e para prevenir a recorrência dos efeitos do veneno, deve-se administrar uma dosagem de repetição de CroFab representada por dois frascos IV a cada 6 horas, por três doses adicionais.[13] Esse mesmo regime é usado para crianças, e a gestação não representa contraindicação para a terapia com antídotos. O ACP é administrado conforme a bula anexa, embora o teste cutâneo para possível alergia, recomendado pelo fabricante, não seja confiável e deva ser suprimido.

Um outro antídoto, o North American Coral Snake Antivenin, também fabricado pela Wyeth-Ayerst, está disponível para tratar mordidas de cobra coral do Texas e região leste dos EUA. A administração é semelhante à do APC, mas a terapia deverá ser iniciada em todos os casos com identificação positiva de ocorrência de mordida de cobra coral — mesmo na ausência de sintomas locais ou sistêmicos —, pois a manifestação desses sintomas pode levar horas. Uma vez estabelecido o envenenamento, será difícil reverter o processo, mesmo com o uso do antídoto. Não existe antídoto produzido para tratar mordidas de cobra coral de Sonora, mas não existem fatalidades relatadas por mordidas deste pequeno animal. Qualquer antídoto para mordida de cobra disponível atualmente contém algum risco de reação anafilactoide aguda e doença do soro protelada. O consentimento informado é obtido para o seu uso sempre que possível, e epinefrina deve estar sempre imediatamente disponível durante a administração. Os pacientes devem também ser informados antecipadamente dos sintomas da doença do soro antes da alta hospitalar. A doença do soro é geralmente tratada com esteróides e anti-histamínicos.

Os centros de controle de envenenamento e os zoológicos nos EUA podem fornecer informações importantes quanto ao tratamento da mordida ocasional de cobra exótica, notadamente para o pessoal que cuida de animais ou um aficionado em particular. O University of Arizona Poison and Drug Information Center representa uma fonte útil de informações para médicos que precisem de ajuda no tratamento de mordida de cobras venenosas.

Cuidados com o Ferimento/Derivados Sanguíneos

O local da mordida deverá ser lavado com água e sabão, e a extremidade, imobilizada e mantida elevada. Recomenda-se que o ferimento seja conservado em boas condições, com desbridamento cirúrgico do tecido nitidamente necrótico, conforme o necessário, somente após a resolução da coagulopatia. Deve-se administrar toxoide tetânico e imunoglobulina do tétano, conforme necessário, de acordo com o histórico de imunização do paciente. Antibióticos profiláticos estão reservados para os casos nos quais os primeiros cuidados foram mal orientados, incluindo incisões no local da mordida e sucção oral. De outra forma, os antibióticos são necessários somente nas raras feridas que desenvolvem infecção secundária.[14-15]

Os derivados sanguíneos são necessários somente na presença de sangramento raro e clinicamente significativo que não seja revertido com o antídoto. Os pacientes nessas condições (p. ex., com sangramento gastrointestinal, intracraniano ou hemoptise) podem precisar de transfusão de concentrado de hemácias, plaquetas, plasma congelado fresco, ou crioprecipitado, dependendo do quadro e dos resultados de hemogramas seriados e estudos de coagulação. A administração do antídoto deve, porém, ser iniciada antes da infusão dessas substâncias de segunda linha.[16] Pacientes que desenvolveram coagulopatia após a mordida de uma cobra venenosa deverão ser alertados, ainda no hospital, sobre a possibilidade de recorrência de anormalidades de coagulação por até 2 semanas após a mordida,

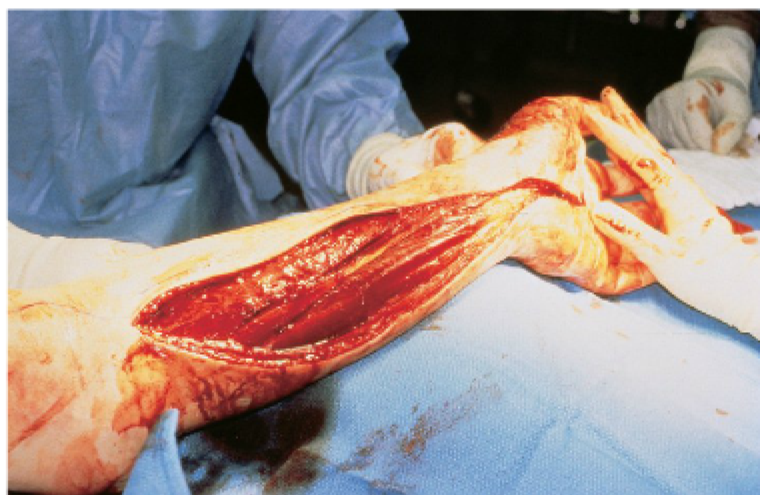


Figura 23-4 Fasciotomia do compartimento do antebraço em uma vítima de mordida grave de cascavel na mão. Pressão intracompartimental foi documentada e se encontrava excessivamente elevada, apesar da elevação do membro e de doses elevadas de antídoto. (Cortesia de Robert Norris, MD.)

mesmo tendo sido instituída a terapia com antídoto.[17] Também caberá alertá-los quanto à manifestação de sinais de sangramento e sobre evitar qualquer operação eletiva ou atividades com alto risco inerente de lesão durante esse período.

Fasciotomia

A maioria das mordidas de cobra resulta em deposição subcutânea de veneno. No entanto, o veneno depositado por cobras maiores no interior dos compartimentos musculares pode resultar em aumento das pressões nesses compartimentos. O trabalho de diferenciação clínica entre uma síndrome de compartimento verdadeira e uma extremidade tipicamente edemaciada e dolorida, observada em casos de envenenamento subcutâneo, é difícil e pode exigir a medição das pressões. Os procedimentos de fasciotomia deverão ser considerados somente se houver documentação de pressões superiores a 30 a 40 mmHg, mesmo após tratamento com antídoto e elevação da extremidade (Fig. 23-4). Em um paciente estável em termos hemodinâmicos, a experiência não só com manitol intravenoso complementar à administração do antídoto, mas também a elevação da extremidade, podem prevenir a necessidade de cirurgia, se as pressões nos compartimentos forem reduzidas dentro de aproximadamente 1 hora. Em áreas pequenas demais para a medição das pressões (p. ex., nos dedos), pode-se suspeitar de aumento de pressão quando uma picada na pele do dedo afetado resultar em fluxo de sangue venoso escuro.[18] A fasciotomia profilática ou de rotina não tem função em mordidas de cobras venenosas.[19] Evidências preliminares em animais sugerem que a fasciotomia pode realmente aumentar a gravidade da mionecrose local na síndrome de compartimento causada por veneno de cobra.[20] Todavia, o estresse isquêmico aos nervos nos compartimentos musculares tensos deve ser aliviado. É importante obter o consentimento informado dos pacientes antes da fasciotomia.

MORDIDAS DE MAMÍFEROS

Epidemiologia

A incidência real de lesões por mordidas de mamíferos é desconhecida, pois a maioria dos pacientes com ferimentos menores raramente busca cuidados médicos. Embora a morte resultante de mordidas de animais não seja comum nos EUA, milhares de pessoas morrem anualmente, em todo o mundo, principalmente em decorrência de ataques de animais de grande porte, como leões e tigres. Os cães são responsáveis por 80% a 90% dos casos de mordidas de animais naquele país, seguidos por gatos e pelo homem.[21] Nos EUA, estima-se a ocorrência anual de 4,7 milhões de casos de mordidas de cães, com cerca de 1% de atendimento em pronto-socorro.[21,22] A maioria dessas mordidas são de animais domésticos ou de um cão da vizinhança. Nos adultos, as mordidas de animais atingem com mais frequência as extremidades, enquanto nas crianças as áreas mais atingidas são cabeça, face e pescoço. Mais de 60% dos casos informados de mordidas ocorrem em crianças, especialmente meninos entre 5 e 9 anos de idade.[22]

Tratamento

Avaliação

Os seres humanos atacados por animais estão em risco de sofrer trauma contuso e penetrante. Os animais produzem lesões contusas ao atacarem com a cabeça ou com as patas, ao morderem com mandíbulas poderosas e ao esmagarem a vítima com seu peso corporal. Dentes e garras podem perfurar cavidades corporais, incluindo o crânio, e amputar membros do corpo. Os pacientes com lesões graves deverão ser tratados como vítimas de trauma de grande porte, com atenção especial ao tratamento do ferimento. Os testes laboratoriais úteis incluem hematócrito, quando a perda de sangue for preocupante, e culturas na presença de infecção. São necessárias radiografias para diagnóstico de possíveis fraturas, penetração articular, infecções graves e presença de corpos estranhos, como dentes. A situação do paciente em termos de imunização contra tétano deverá ser atualizada, se necessário.

Cuidados com o Ferimento

O tratamento local do ferimento evita a infecção e melhora os resultados funcionais e estéticos. A limpeza precoce da ferida representa a conduta mais importante para prevenir a infecção e a raiva. A pele intacta ao redor de ferimentos sujos pode ser escovada com uma esponja e solução de iodo-povidine a 1%. A irrigação abundante do local com soro fisiológico normal ou água de torneira, por meio de uma seringa e agulha ou um cateter flexível, reduz significativamente a probabilidade de infecção. Como alternativa, pode-se usar solução de iodo-povidine a 1%, desde que o ferimento seja posteriormente irrigado com soro fisiológico ou água. Não se recomenda a escovação da própria superfície da ferida, pois esse procedimento pode aumentar os danos aos tecidos e a infecção. Ferimentos sujos ou contendo tecido desvitalizado deverão ser suavemente lavados com gaze ou esponja porosa e desbridados.[21]

As opções para reparo do ferimento incluem o fechamento primário, o fechamento primário retardado e o fechamento secundário. O método apropriado será determinado pela localização anatômica da mordida, sua origem e tipo de lesão. O fechamento primário é apropriado à maioria das mordidas de modo a obter o melhor resultado estético e funcional,[21,23] especialmente nas feridas de cabeça e pescoço que são avaliadas inicialmente nas primeiras 24 horas de mordedura, e nas quais o resultado estético é importante e as taxas de infecção são baixas.[24] O fechamento primário também pode ser utilizado nas feridas de baixo risco em braços, pernas e troncos, quando avaliadas dentro de 6 a 12 horas da mordedura.[21] Mordidas humanas graves e ferimentos por avulsão da face que necessitem de retalhos têm sido reparados com sucesso por fechamento primário; entretanto, essa técnica permanece controversa. Feridas

passíveis de desenvolver infecção (Quadro 23-1), tais como as avaliadas depois de 24 horas da mordedura (ou após 6 horas, se a cartilagem da orelha ou do nariz estiverem envolvidas), são cobertas com curativos úmidos e submetidas a fechamento primário retardado depois de 3 a 5 dias.[24] Feridas puntiformes têm uma incidência aumentada de infecção e não são suturadas. Irrigação profunda das feridas puntiformes pequenas e excisão alargada não provaram ser benéficas. Feridas puntiformes maiores, entretanto, geralmente se beneficiam com irrigação e desbridamento.[21,25] A cicatrização por segunda intenção geralmente produz cicatrizes não aceitáveis em áreas estéticas.

Mordidas nas mãos ou nos pés apresentam maior risco de infecção e deverão ser, no início, deixadas abertas.[21] O objetivo principal do reparo de ferimentos por mordida nas mãos é o de maximizar o resultado funcional. Cerca de um terço das mordidas de cães nesse local torna-se infectado, mesmo com a terapia adequada.[25] A cicatrização por segunda intenção é recomendada para a maioria das lacerações nas mãos.[21] Após exploração completa, irrigação e desbridamento, a mão deverá ser imobilizada, enfaixada com um curativo volumoso e mantida elevada.

Quadro 23-1 Fatores de Risco da Mordida Animal para Infecção

Alto Risco

Localização
- Mão, punho ou pé
- Escalpe ou face em crianças (alto risco de perfuração craniana)
- Sobre uma grande articulação (possível perfuração)
- Mordida atravessando completamente a bochecha

Tipo de ferida
- Puntiforme (dificuldade para irrigar)
- Esmagamento de tecidos, não sendo possível o desbridamento
- Mordida carnívora sobre estruturas vitais (artéria, nervo, articulação)

Paciente
- Maior que 50 anos de idade
- Asplênico
- Alcoólico crônico
- Sistema imunológico alterado
- Diabético
- Insuficiência vascular periférica
- Terapia crônica com corticosteroide
- Articulação ou válvula cardíaca doente ou protética

Espécies
- Gato doméstico
- Gato grande (perfuração profunda)
- Humanos (mordida em mão)
- Primatas
- Porcos

Baixo Risco

Localização
- Face, escalpe ou boca

Tipo de ferida
- Grande, lacerações limpas que podem ser cuidadosamente irrigadas

Adaptado de Keogh S, Callaham ML: Bites and Injuries inflicted by domestic animals. In Auerbach PS (ed): Wilderness Medicine: Management of Wilderness and Environmental Emergencies, 4th ed. St. Louis, CV Mosby, 2001, pp 961-978.

Um ferimento comum por mordidas causadas pelo homem e associado a uma taxa elevada de morbidade é a lesão de punho fechado, resultante de atingir a boca de outra pessoa. Independente da história obtida, as lesões no dorso das articulações metacarpofalângicas deverão ser tratadas como lesões de punho fechado. Estas lesões aparentemente sem importância frequentemente resultam em lesões graves ao tendão extensor ou à cápsula articular e possuem uma contaminação bacteriana oral significativa. O tendão extensor se retrai quando a mão abre, portanto, a avaliação deve ser realizada com a mão em ambas as posições, aberta e fechada. As lesões menores deverão ser irrigadas, desbridadas e mantidas abertas. Lesões potencialmente mais profundas e mordidas infectadas exigem exploração e desbridamento na sala de operação, além da administração de antibióticos intravenosos.[26]

Todas as lesões por mordida são reavaliadas em 1 ou 2 dias para excluir a possibilidade de infecção secundária.

Microbiologia

Dada a grande variedade e concentração de bactérias na boca, não é surpreendente que a infecção de um ferimento seja a principal complicação das mordidas, ocorrendo em 3% a 18% dos casos de mordidas de cães e em cerca de 50% dos casos de mordidas de gatos.[27] Feridas infectadas contêm tanto bactérias aeróbias quanto anaeróbias e em média são isoladas cinco por cultura (Quadro 23-2).[27] Embora muitas feridas sejam infectadas por espécies de *Staphylococcus* e *Streptococcus* e anaeróbios, as espécies *Pasteurella* são os patógenos bacterianos mais comuns (encontrados em 50% das mordidas de cão e 75% das mordidas de gato).[27] Feridas por mordidas humanas são frequentemente contaminadas por *Eikenella corrodens*, além dos microrganismos encontrados nas mordidas de cães e gatos.[26,28]

Doenças sistêmicas tais como raiva, doença da arranhadura do gato, varíola bovina, tularemia, leptospirose e brucelose podem ser adquiridas através de mordidas animais. Mordidas humanas podem transmitir hepatites B e C, tuberculose, sífilis e vírus da imunodeficiência adquirida humana (HIV).[24] Embora a transmissão do HIV por mordida humana seja rara, a soroconversão é possível quando a pessoa com uma ferida aberta, tanto por uma mordida quanto por uma lesão preexistente, é exposta à saliva contendo sangue HIV-positivo.[29] Nesse cenário, é realizado o teste de base e 6 meses pós-exposição, e o tratamento profilático com medicamentos anti-HIV deve ser considerado.

Antibióticos

A profilaxia com antibióticos é recomendada para pacientes portadores de mordidas de alto risco.[21,25] A escolha e a via de administração iniciais do antibiótico deverão ter como base o tipo de animal envolvido e a gravidade e localização da mordida. Mordidas de gatos geralmente provocam ferimentos penetrantes que exigem antibióticos. Pacientes com mordidas de baixo risco provocadas por cães e por humanos não se beneficiam dos antibióticos profiláticos, a menos que haja envolvimento das mãos ou dos pés.[21,28] Pacientes observados 24 horas após uma mordida sem sinais de infecção geralmente não necessitam de antibióticos profiláticos. A cultura de rotina de ferimentos não infectados não demonstrou utilidade e deverá ser reservada a ferimentos infectados.[21,25]

A seleção antibiótica inicial necessita de cobertura para espécies de *Staphylococcus* e *Streptococcus*, anaeróbios, espécies *Pasteurella* para mordidas de cão e gato, e *E. corrodens* para mordidas humanas. A amoxicilina-clavulanato é um antibiótico de primeira linha aceitável para a maioria das mordidas. Alternativas incluem cefalosporinas de segunda geração, como cefoxitina, ou a combinação de penicilina e uma cefalosporina de primeira geração. Pacientes alérgicos a penicilina podem

Quadro 23-2 Bactérias Comumente Encontradas na Boca dos Animais

Espécies de *Acinetobacter*
Espécies de *Actinobacillus*
Aeromonas hydrophila
Espécies de *Bacillus*
Espécies de *Bacteroides*
Espécies de *Bordetella*
Brucella canis
Capnocytophaga canimorsus
Clostridium perfrigens
Espécies de *Corynebacterium*
Eikenella corrodens
Espécies de *Enterobacter*
Escherichia coli
Espécies de *Eubacterium*
Espécies de *Fusobacterium*
Haemophilus aphrophilus
Haemophilus haemolyticus
Espécies de *Klebsiella*
Leptotrichia buccalis
Espécies de *Micrococcus*
Espécies de *Moraxella*
Espécies de *Neisseria*
Pasteurella aerogenes
Pasteurella canis
Pasteurella dagmatis
Pasteurella multocida
Espécies de *Peptococcus*
Espécies de *Peptostreptococcus*
Espécies de *Propionibacterium*
Proteus mirabilis
Espécies de *Pseudomonas*
Serratia marcescens
Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermidis
Espécies de Streptococcus
Veillonella parvula

Dados de Keogh S, Callaham ML: Bites and Injuries inflicted by domestic animals. In Auerbach PS (ed): Wilderness Medicine: Management of Wilderness and Environmental Emergencies, 4th ed. St. Louis, CV Mosby, 2001, pp 961-978.

receber clindamicina combinada com ciprofloxacina (ou combinada com sulfametoxazol-trimetoprim, se o paciente é gestante ou uma criança).[21,24] Moxifloxacina também tem sido sugerida como monoterapia.[24] As infecções que se desenvolvem nas primeiras 24 horas da mordida geralmente são causadas por espécies de *Pasteurella* e são tratadas com cobertura antibiótica apropriada.[24] Pacientes com infecção grave requerem internação hospitalar e antibióticos parenterais como ampicilina-sulbactam, cefoxitina, ticarcilina-clavulanato ou clindamicina combinada a uma fluoroquinolona ou sulfametoxazol-trimetoprim.[24]

Raiva

Anualmente, milhares de pessoas morrem de raiva por todo o mundo, sendo a mordida e arranhadura canina as principais causas.[30] Nos Estados Unidos, a raiva é essencialmente encontrada em animais selvagens, sendo o guaxinim a fonte primária, seguido por gambás, morcegos e raposas.[31] Gatos e cães são responsáveis por menos de 5% dos casos desde o estabelecimento de programas de controle da raiva. Embora o número de animais infectados nos Estados Unidos continue a aumentar, com um total aproximado de 8.000 por ano, as taxas de infecções humanas se mantêm constantes em um a três casos anualmente.[31] Os morcegos têm sido a principal origem de raiva humana relatada no país durante os últimos 20 anos, ainda que a história de contato com morcego esteja ausente na maioria das vítimas.[32]

A raiva é causada por um rabdovírus encontrado na saliva dos animais e transmitido por mordidas ou arranhaduras. Os pacientes com a doença desenvolvem encefalite aguda que leva, quase que invariavelmente, à morte. A doença se manifesta, inicialmente, com uma fase prodômica de queixas inespecíficas e parestesias, prurido ou queimação no local da mordida. Os sintomas locais podem se espalhar e envolver toda a extremidade atingida.[33] A doença, então, progride para uma fase neurológica aguda que, em geral, assume uma de duas formas: a forma encefalítica mais comum, ou furiosa, que se caracteriza por febre e hiperatividade e pode ser provocada por estímulos internos ou externos como sede, medo, luminosidade ou ruído. Seguem-se níveis flutuantes de consciência, aerofobia ou hidrofobia, espasmo inspiratório e anormalidades do sistema nervoso autônomo. A forma paralítica da raiva manifesta-se com febre, fraqueza progressiva, perda de reflexos dos tendões profundos e incontinência urinária. Ambas as formas evoluem para paralisia, coma, colapso circulatório e morte.[33]

Os cuidados adequados com o ferimento e a profilaxia pós-exposição podem prevenir o desenvolvimento da raiva. Os ferimentos deverão ser lavados com água e sabão e irrigados com uma substância virucida, como a solução de iodo-povidine. Se houver suspeita considerável de mordedura raivosa, deve-se deixar o ferimento aberto. A decisão de administrar profilaxia para a raiva após uma mordida ou arranhadura de um animal depende da espécie que atacou a vítima e da natureza do evento. As diretrizes para essa administração podem ser obtidas dos órgãos locais de saúde pública ou de uma recente publicação nos EUA do Advisory Committee on Immunization Practices.[34] Um estudo recente indica que a profilaxia para raiva não está sendo administrada conforme as diretrizes específicas, resultando em tratamento excessivo e dispendioso ou em tratamento insatisfatório potencialmente fatal.[32]

Mundialmente, cerca de 1 milhão de pessoas recebem profilaxia para raiva a cada ano, 40.000 nos Estados Unidos.[30,32] Ataques não provocados são mais característicos de ocorrer em animais com raiva. Todos os carnívoros selvagens deverão ser considerados raivosos, mas pássaros e répteis não contraem ou transmitem a doença. Em casos de mordidas de animais domésticos, roedores ou membros da ordem *Lagomorpha,* o departamento de saúde da localidade deverá ser consultado antes de se iniciar a profilaxia contra a raiva.[34] A mordida de um animal doméstico aparentemente sadio não exige profilaxia, desde que ele possa ser mantido sob observação durante 10 dias.[34]

A profilaxia contra a raiva consiste na imunização tanto passiva como ativa. A primeira é representada pela administração de 20 UI/kg de peso corporal da imunoglobulina (Ig) da raiva. A maior quantidade da dose deverá ser infiltrada no ferimento e ao redor dele tanto quanto possível. O restante poderá ser administrado por via intramuscular em um local anatômico distante da região de administração da vacina. A imunização ativa consiste na administração de 1 mL da vacina com vírus atenuado por cultura em células diplóides humanas, da vacina de células purificadas embrionárias de pintinhos ou da vacina contra raiva absorvida por via intramuscular no deltoide, em adultos, e na porção anterolateral da coxa, em crianças, nos dias 0, 3, 7, 14 e 28. Os pacientes com imunização pré-expo-

sição não demandam imunização passiva, sendo necessária somente a imunização ativa nos dias 0 e 3.[33,34]

MORDIDAS E PICADAS DE ARTRÓPODES

Aranha Viúva-negra

As aranhas viúvas (gênero *Latrodectus*) são encontradas em todo o mundo e pelo menos uma das cinco espécies existentes habita todas as regiões dos EUA, com exceção do Alasca.[35] A mais conhecida é a viúva-negra (*Latrodectus mactans*), cuja fêmea possui amplitude de perna de 1 a 4 cm e o corpo negro e brilhante, com uma mancha vermelha característica no ventre (geralmente em forma de ampulheta) (Fig. 23-5). As variações de coloração ocorrem entre as outras espécies, com algumas se apresentando nas cores marrom ou vermelha, e outras sem a mancha ventral. A aranha viúva fêmea não é agressiva e morde a vítima em defesa própria. Os machos são pequenos demais para picar através da pele humana.

Toxicologia

As aranhas viúvas produzem um veneno neurotóxico com efeitos locais mínimos. O principal componente é a α-latrotoxina, que atua nos terminais pré-sinápticos elevando a liberação de neurotransmissores. O quadro clínico posterior resulta de estimulação excessiva da junção neuromuscular, assim como dos sistemas simpático e parassimpático.[36]

Figura 23-5 **Aranha viúva-negra fêmea (*Latrodectus mactans*) com a característica mancha em ampulheta.** (Cortesia de Paul Auerbach, MD.)

Manifestações Clínicas

A mordida, propriamente dita, pode ser indolor ou sentida como uma "picada de agulha". Os achados locais são mínimos.[35,37] O paciente pode apresentar apenas queixas sistêmicas e sem história de mordida de aranha, deste modo transformando o diagnóstico em um verdadeiro desafio. Os sintomas neuromusculares podem ocorrer em menos de 30 minutos após a picada e incluem dor intensa e espasmos dos grandes grupos musculares. As cãibras e a rigidez abdominal poderão imitar um abdome cirúrgico, mas não existe rebote. A constrição da parede torácica pode resultar em dispnéia, e a estimulação autônoma produz hipertensão, diaforese e taquicardia. Entre outros sintomas, citam-se: contrações musculares, náusea e vômitos, cefaléia, parestesias, fadiga e salivação.[35,37] O pico dos sintomas ocorre várias horas depois e se resolve em 1 ou 2 dias. Dores leves e sintomas inespecíficos, principalmente neurológicos, podem persistir durante várias semanas. A morte decorrente de picada da aranha viúva-negra não é comum.

Tratamento

As picadas leves são tratadas com cuidados locais ao ferimento — lavagem, aplicação intermitente de gelo e administração da profilaxia contra o tétano, conforme necessário. A possibilidade de sintomas graves retardados torna prudente um período de observação de várias horas. A melhor terapia para envenenamento grave ainda gera controvérsias. A administração intravenosa de gluconato de cálcio, anteriormente recomendado como substância de primeira linha para aliviar os espasmos musculares após picada de aranha viúva, mostrou não ter eficácia significativa.[35,37] Os narcóticos e os benzodiazepínicos são substâncias mais eficazes para o alívio das dores musculares.

Nos EUA, está disponível o antídoto derivado do soro do cavalo (Black Widow Spider Antivenin, Merck & Co., Inc., West Point, PA). Entretanto, em virtude do risco potencial de causar reações anafilactóides e doença do soro, esse antídoto deverá ser reservado para casos graves. O antiveneno é, atualmente, recomendado para gestantes, crianças menores de 16 anos, indivíduos acima de 60 anos e pacientes com envenenamento grave manifestando hipertensão não controlada ou angústia respiratória.[35] O teste cutâneo para possível alergia ao antídoto americano é recomendado pelo fabricante e está descrito na bula, embora a segurança de tal teste seja baixa. Os pacientes que devem receber o antídoto podem ser pré-tratados com anti-histamínicos para reduzir a probabilidade ou a gravidade de uma reação sistêmica ao soro. A dose inicial recomendada é de um frasco intravenoso ou intramuscular, repetida se necessário (embora seja extremamente rara a exigência de mais de dois frascos). Estudos já demonstraram que o antídoto pode reduzir a permanência do paciente no hospital, com a alta ocorrendo algumas horas após a administração.[37] Na Austrália, também existe um antídoto de alta qualidade para picadas de *Latrodectus*. Parece que qualquer antiveneno para picada da aranha viúva negra é eficaz, independentemente da espécie.[38,39]

Aranhas Marrons Reclusas

O envenenamento pelas aranhas marrons do gênero *Loxosceles* é denominado aracnidismo necrótico ou loxoscelismo. Esses artrópodes habitam, principalmente, as Américas do Norte e do Sul, África e Europa. Várias espécies de *Loxosceles* são encontradas em todo o território dos EUA, principalmente na região

centro-oeste. Nesse país, as picadas mais significativas são provocadas pela espécie *Loxosceles reclusa* — a aranha marrom reclusa. As aranhas marrons se apresentam com várias sombras em cinza-amarronzado e uma mancha característica marrom-escura em forma de violino no cefalotórax — daí o nome de aranha-violino (Fig. 23-6). Embora a maioria das aranhas possua quatro pares de olhos, as aranhas marrons só possuem três pares. Tanto o macho como a fêmea podem picar a vítima, principalmente quando ameaçados.

Toxicologia

Embora várias enzimas já tenham sido isoladas do veneno, a esfingomielinase D é o principal fator deletério, provocando quadros tanto de dermonecrose como de hemólise.[35,40] Trata-se de uma fosfolipase que interage com as membranas celulares de eritrócitos, plaquetas e células endoteliais, causando hemólise, coagulação e agregação plaquetária. As respostas do hospedeiro têm algum significado na determinação da gravidade do envenenamento, pois é necessária a atividade de leucócitos polimorfonucleares e do complemento para que o veneno exerça seu efeito máximo.[40,41]

Manifestações Clínicas

Os achados locais junto à picada variam de irritação leve à necrose grave com ulceração.[42] Frequentemente, o paciente não tem noção da picada ou pode ter sentido uma picada muito leve. A visualização da aranha ou sua captura pela vítima é muito rara. Isto faz com que o diagnóstico seja um desafio devido ao fato que lesões cutâneas similares podem representar mordida por outro artrópode, infecção cutânea (incluindo *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina), herpes zoster, manifestação dermatológica de doença sistêmica, ou outras causas de dermatite e vasculite.[43] Várias horas após a picada da *Loxosceles*, alguns pacientes irão desenvolver isquemia tecidual local resultando em dor, prurido, edema e eritema. No local da picada pode surgir uma bolha. Em casos mais graves, a área central do ferimento se torna púrpura, como resultado da trombose microvascular. A vasoconstrição periférica também pode criar uma borda pálida ao redor da região central da necrose. Nos dias que se seguem, a área necrótica em expansão forma uma escara. Esta se separa e deixa uma úlcera que leva, geralmente, várias semanas ou meses para cicatrizar, mas que às vezes exige enxerto de pele.[35,44] A necrose é mais grave em áreas com gordura, como o abdome e a coxa.[36,44]

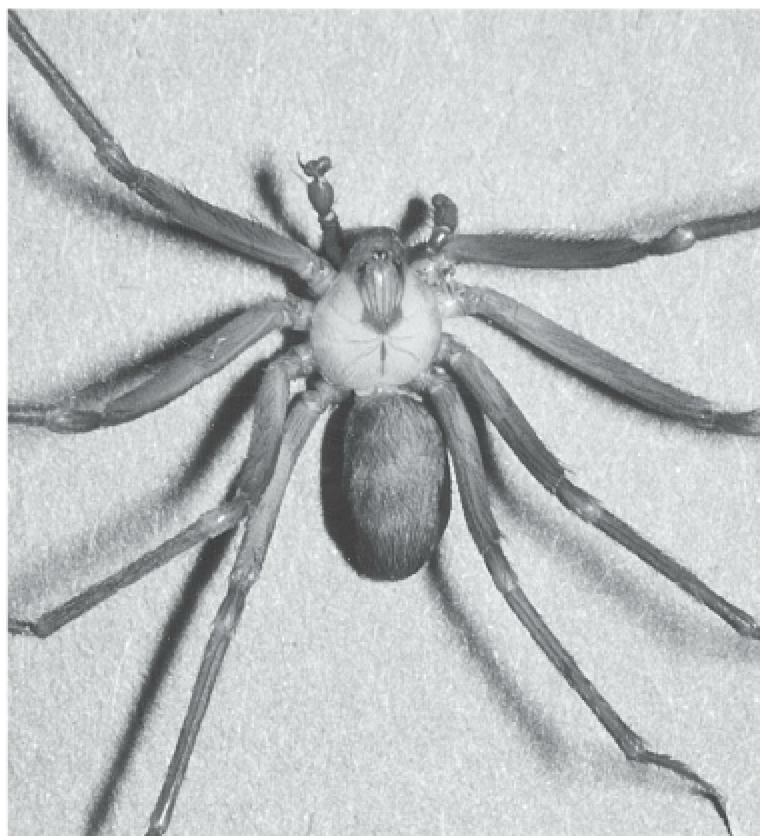


Figura 23-6 **Aranha marrom reclusa (*Loxosceles reclusa*) com a mancha característica marrom-escura em forma de violino no cefalotórax.** (Cortesia de Sherman Minton, MD, Indiana University.)

Os aspectos sistêmicos desse quadro incluem cefaleia, náusea e vômitos, febre, mal-estar, artralgias e erupção cutânea maculopapulosa.[35] Os achados complementares podem incluir trombocitopenia, coagulação intravascular disseminada, anemia hemolítica, coma e, possivelmente, morte. A hemólise intravascular pode resultar em insuficiência renal.[40,44]

Pacientes com lesões coerentes com picadas de aranha marrom devem ser avaliados quanto à presença de envolvimento sistêmico (loxoscelismo viscerocutâneo ou sistêmico), especialmente se a vítima manifestar queixas de natureza sistêmica. Os testes laboratoriais apropriados incluem hemograma completo (com contagem de plaquetas) e teste rápido (com o paciente no leito) de urina para sangue total. Se qualquer um desses testes apresentar anormalidades, procede-se a estudos de eletrólitos, de função hepática e de coagulação, embora não existam estudos verdadeiramente diagnósticos disponíveis. O loxoscelismo sistêmico é mais comum em crianças e pode ocorrer com achados locais mínimos.[35]

Tratamento

O tratamento recomendado ainda gera controvérsias. O local da picada deverá ser imobilizado, elevado e tratado com compressas frias. A crioterapia inibe a atividade do veneno e reduz a inflamação e a necrose. A aplicação de calor, por outro lado, reforça os danos aos tecidos e favorece o desenvolvimento de úlceras.[35,36] Apesar das controvérsias, pode-se administrar um antibiótico profilático como eritromicina ou cefalexina em dose padrão por alguns dias.[36] Caso necessário, a vacinação para tétano é atualizada. As picadas de aranha marrom nas quais a necrose não se desenvolver dentro de 72 horas geralmente cicatrizarão de maneira satisfatória e não exigirão qualquer terapia complementar. Não existe antídoto comercialmente disponível nos EUA.

Pesquisas sugerem que as lesões mais graves podem se beneficiar da administração de dapsona logo nos primeiros dias após a picada, mesmo que a substância não seja aprovada para essa indicação.[45] A dapsona pode reduzir a inflamação local e a necrose ao inibir a função dos neutrófilos, e a dose sugerida para adultos é de 100 mg/dia. Essa substância pode provocar metemoglobinemia, sendo contra-indicada em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase. Assim, deve-se verificar o nível dessa enzima no início da terapia, suspendendo-se a dapsona se houver confirmação dessa deficiência. A dapsona não tem seu uso aprovado em crianças.

Deve-se evitar a intervenção cirúrgica precoce que não seja o desbridamento simples e conservador de tecidos obviamente necróticos. É difícil, ou mesmo impossível, prever com certeza a extensão da necrose final, e a operação precoce pode ser excessivamente agressiva e desnecessariamente desfiguradora.[35] O quadro de piodermia gangrenosa, que se manifesta por úlceras que não cicatrizam ou por falhas de enxertos cutâneos, ocorre mais frequentemente em pacientes submetidos à excisão e desbridamento precoces, possivelmente como resultado da rápida disseminação do veneno.[40] Após 1 a 2 semanas, quando

as margens da escara estão definidas, o desbridamento pode ser executado, se necessário. Em casos graves, a excisão ampla e a enxertia de pele de espessura parcial serão necessárias enquanto se mantém a terapia com dapsona.[36]

A eficácia do uso da terapia com oxigênio hiperbárico para picada de *Loxosceles* permanece controversa.[46] Se a câmara hiperbárica estiver prontamente disponível e existir evidência de necrose significativa, tal terapia poderá ser empreendida.

A administração de esteróides por qualquer via nunca demonstrou ser benéfica na limitação da dermonecrose. Um curso curto (poucos dias) de esteróides orais pode ajudar a estabilizar as membranas das hemácias e reduzir a hemólise nos casos de loxoscelismo viscerocutâneo.

Os pacientes com lesões necróticas em expansão rápida, ou com um cenário clínico a sugerir um quadro de loxoscelismo sistêmico, deverão ser internados para observação e tratamento mais adequados. Aqueles com lesões menos graves podem ser acompanhados como pacientes ambulatoriais, com verificações frequentes dos ferimentos. As consultas durante as primeiras 72 horas deverão incluir uma reavaliação quanto a qualquer evidência de comprometimento sistêmico com base nos sintomas, sinais e, possivelmente, uma pesquisa de sangue na urina à beira do leito.

Escorpiões

Envenenamentos graves por escorpiões ocorrem em todo o mundo, causados pela espécie pertencente à família *Buthidae*. Nesse grupo, o escorpião-negro (*Centruroides exilicauda*) é a única espécie potencialmente perigosa nos EUA. Esse artrópode pode ser encontrado em todo o Arizona e, às vezes, em áreas imediatamente próximas dos estados vizinhos. Trata-se de um artrópode de coloração entre amarela e marrom, semelhante a um caranguejo e com até 5 cm de comprimento. Aproximadamente 15.000 picadas de escorpião foram informadas nos Estados Unidos durante 2004, e é, provavelmente, um número total de picadas subestimado.[47] Os escorpiões tendem a desenvolver hábitos noturnos e picam quando ameaçados.

Toxicologia

Venenos de escorpião neurotóxicos, tais como os produzidos pelo escorpião-negro, contêm múltiplas proteínas de baixo peso molecular mas possuem pequena atividade enzimática. As neurotoxinas têm como alvo os tecidos excitáveis e trabalham primariamente nos canais de íon, particularmente canais de sódio e potássio. Elas causam liberação maciça de múltiplos neurotransmissores ao longo do sistema nervoso autônomo e medula adrenal.[48,49] Quase todos os sistemas de órgãos podem ser afetados, tanto diretamente pelos efeitos da toxina quanto pela inundação de neurotransmissores autônomos. Em razão de sua velocidade de sua absorção sistêmica, esses venenos de escorpião neurotóxicos podem causar toxicidade sistêmica rápida e potencialmente fatal.[48]

Manifestações Clínicas

Nos EUA, a maioria das picadas de escorpião resulta em dor aguda de curta duração, com sensação de queimação e irritação local moderada e leve edema. Picadas do escorpião-negro tipicamente produzem parestesia local e dor em queimação. As manifestações sistêmicas podem incluir hiperatividade neuromuscular e dos nervos cranianos, e angústia respiratória.[50,51] Também podem se desenvolver sinais de estimulação adrenérgica, acompanhados por náusea e vômitos. As crianças menores estão na maior faixa de risco de picadas graves do escorpião-negro. Pode ocorrer morte após a picada de escorpião-negro, mas é rara.

Tratamento

Todos os pacientes deverão receber profilaxia contra o tétano, se indicada, aplicação de compressas frias no local da picada e analgésicos para alívio da dor. As vítimas do escorpião-negro que manifestarem sinais de envenenamento sistêmico exigirão cuidados de suporte, com acompanhamento próximo do quadro cardiovascular e respiratório em uma unidade de terapia intensiva. Embora, no passado, houvesse um antídoto para o veneno desse artrópode, sua produção foi descontinuada recentemente. O produto era derivado da cabra (com riscos resultantes de sequelas alérgicas), não contava com a aprovação da FDA, estava disponível apenas no Arizona e sua aplicação era altamente controversa. Existe, no México, um antiveneno produzido para escorpiões relacionados naquele país que talvez possa encontrar aplicação futura nos EUA.

Carrapatos

Várias doenças potencialmente graves resultam das picadas do carrapato, incluindo febre maculosa das Montanhas Rochosas, erliquiose, tularemia, babesiose, febre do carrapato do Colorado, febre recorrente e doença de Lyme. Remoção oportuna e adequada dos carrapatos é importante para prevenir a doença. As medidas popularmente difundidas para remoção do carrapato, como aplicação de calor local, gasolina, infusões metiladas e esmalte de unhas são ineficazes. A remoção apropriada deve ser feita agarrando-se o carrapato com um instrumento, o mais próximo possível da superfície da pele e aplicando-se tração axial suave e gradual, sem torcer. Os dispositivos comerciais para essa finalidade são superiores às pinças padronizadas para remoção.[52] Um método alternativo de remoção inclui amarrar um fio de material de sutura em um nó simples ao redor do corpo do carrapato. O laço é deslizado para baixo o mais próximo possível da superfície da pele do paciente. O nó é, então, amarrado e o carrapato é arrancado para trás e para fora, por cima de sua cabeça em uma ação tipo "salto mortal".[53] Deve-se evitar o esmagamento do carrapato, pois essa medida poderá pressionar secreções potencialmente infecciosas para o interior do ferimento. Após a extração do acarídeo, o ferimento deverá ser lavado com álcool ou iodo-povidine. Qualquer parte retida da boca do carrapato é removida com a ponta de uma agulha. Caso o carrapato tenha se incrustado por menos de 24 horas, o risco de transmissão de infecção será muito pequeno. A imunização contra o tétano deverá estar atualizada. Às vezes, algumas semanas após o incidente, uma lesão granulomatosa, exigindo injeção de esteróides ou excisão cirúrgica, pode se desenvolver no local da picada.[54] Os pacientes que apresentarem erupção cutânea local ou sintomas sistêmicos dentro de 4 semanas após a exposição a áreas infestadas de carrapatos (mesmo na ausência de uma picada conhecida) deverão ser avaliados quanto a complicações infecciosas, como a doença de Lyme,[52] consequência mais comum originária de um vetor nos EUA.

A doença de Lyme é causada pelo espiroqueta *Borrelia burgdorferi* e pode se manifestar em qualquer um de três estádios — localização precoce (estádio 1), disseminação precoce (estádio 2) ou disseminação tardia/persistente (estádio 3). Os achados de infecção limitada do estádio 1 incluem uma erupção cutânea em pelo menos 80% dos pacientes, que se desenvolve após um período de incubação de 3 a 30 dias.[55,56] Esse eczema, denominado *erythema migrans* (EM), é representado, tipicamente, por uma pápula eritematosa redonda ou oval que se inicia no local da picada e se expande de maneira relativamente rápida (até cerca de 1 cm por dia) até atingir o tamanho médio de 15 cm de diâmetro.[57] À medida que o eczema se expande, pode surgir um clareamento central e, com menos frequência, uma

vesícula central ou escara necrótica.[57] O eczema pode vir acompanhado de fadiga, mialgia, cefaléia, febre, náusea, vômitos, linfadenopatia regional, dor de garganta, fotofobia, anorexia e artralgias.[55,56] Sem tratamento, o eczema desaparece em aproximadamente 4 semanas.[55] Se não tratada, a infecção pode se disseminar e dentro de 30 a 120 dias a vítima desenvolve lesões de EM múltiplas (geralmente menores que a lesão original) e anormalidades neurológicas, cardíacas ou articulares.[55] A neuroborreliose atinge cerca de 15% dos pacientes não tratados e manifesta-se com achados centrais ou periféricos como meningite linfocítica, encefalite sutil, neurite craniana (especialmente a paralisia do nervo facial, que pode ser uni ou bilateral), ataxia cerebelar e neuropatias motoras.[58] Os achados cardíacos ocorrem em cerca de 5% dos pacientes não tratados e normalmente se manifestam como bloqueio nodal atrioventricular ou miocardite.[56] A artrite oligoarticular é uma apresentação comum da doença de Lyme de disseminação precoce e atinge cerca de 60% das vítimas não tratadas.[56] Existe uma propensão especial para lesar as articulações maiores como o joelho, que se torna edemaciado e dolorido, de maneira recorrente e intermitente.[56] Os achados da doença de Lyme de disseminação precoce acabam desaparecendo com ou sem tratamento.[56] Cerca de até 1 ano após a picada de carrapato original, a doença de Lyme pode progredir para sua forma crônica, com manifestações crônicas de artrite, sinovite, distúrbios neurocognitivos, fadiga, ou qualquer combinação desses achados.[55]

O diagnóstico da doença de Lyme se baseia, principalmente, na presença de um eczema EM clássico em um paciente com história clínica de possível exposição a carrapatos em uma área endêmica ou na presença de um ou mais achados de infecção disseminada (comprometimento do sistema nervoso, do sistema cardiovascular ou das articulações) e na sorologia positiva. O teste sorológico é realizado em dois estádios.[59] O primeiro teste a ser realizado é um ensaio imunossorvente ligado à enzima (ELISA) para anticorpos IgM e IgG de *B. burgdorferi*. Se este teste é reativo ou indeterminado, será necessário confirmar com um segundo teste, um *Western blot*. Se o paciente está doente por mais de 1 mês, somente é realizado o ensaio da IgG pela razão de que neste estádio um nível de anticorpo IgM positivo isolado é provavelmente um achado falso-positivo. Pacientes de áreas altamente endêmicas com achados clássicos do estádio 1 da doença (incluindo *eritema migrans*) podem ser tratados sem confirmação sorológica porque os testes tendem a ser falsamente negativos neste estádio inicial.[60]

Na ausência de comprometimento neurológico, o tratamento de primeira linha para a doença de Lyme precoce ou disseminada é a administração de doxiciclina oral durante 14 a 21 dias. A substância de segunda linha para aplicação em crianças de até 8 anos de idade e em gestantes é a amoxicilina. Uma terceira escolha igualmente eficaz é a cefuroxima axetil. Cada uma dessas substâncias orais fornece a cura para mais de 90% dos pacientes.[56] Caso haja qualquer evidência de neuroborreliose, o tratamento deverá ser feito com aplicações intravenosas diárias de ceftriaxona, durante 14 a 28 dias.[56] Da mesma forma, os pacientes com manifestações cardíacas deverão ser tratados por via intravenosa, durante pelo menos uma parte do curso, e receber monitoração cardíaca se o bloqueio nodal atrioventricular for significativo (*i.e.*, intervalo PR > 0,3 s).[56] Os antibióticos orais por 30 a 60 dias ou a terapia intravenosa por 30 dias são normalmente eficazes para o tratamento de artrite de Lyme, apesar de que cerca de 10% dos pacientes manifestarão queixas articulares persistentes após o tratamento.[56,57] Acredita-se que, nos que não respondem à terapia antibiótica, a artrite persistente seja mediada pelo sistema autoimune, uma vez que o espiroqueta foi erradicado.[56,61] O tratamento da artrite persistente após a terapia com antibióticos deverá consistir em substâncias anti-inflamatórias ou na sinovectomia artroscópica.[56,61]

Há controvérsias quanto à adoção do tratamento profilático em uma vítima de picada de carrapato para prevenção da doença de Lyme. Alguns autores condenam essa abordagem, dado o baixo risco (cerca de 1,4%) de transmissão após a picada, mesmo em uma área endêmica.[57] A pesquisa tem mostrado, porém, que uma única dose de doxiciclina, 200 mg via oral, administrada dentro de 72 horas após uma picada de carrapato, pode reduzir ainda mais esse risco já pequeno de transmissão da doença.[56,62] Uma nova vacina contra doença de Lyme foi retirada do mercado devido a reações adversas. A melhor prevenção para doenças transportadas por carrapatos, como a doença de Lyme, é o uso de repelentes de insetos e o exame frequente do corpo à procura de carrapatos enquanto estiver viajando por do seu *habitat*.

Himenópteros

A maioria dos envenenamentos por artrópodes é causada por espécies pertencentes à ordem *Hymenoptera*, que inclui abelhas, vespas, vespas amarelas (EUA), marimbondos e formigas dotadas de ferrões. Os himenópteros alados estão localizados em todo o território dos EUA, enquanto as chamadas formigas-de-fogo estão, atualmente, confinadas às regiões sudeste e sudoeste do país. As abelhas domésticas africanizadas, cuja característica é o ataque em massa, migraram recentemente para a região sul dos EUA.

Toxicologia

Os himenópteros picam o homem defensivamente, especialmente se forem perturbados em seus ninhos. Os ferrões da maioria desses artrópodes estão ligados a sacos de veneno localizados no abdome e podem ser usados repetidamente. Algumas abelhas, porém, possuem ferrões em forma de farpas, evitando sua remoção da vítima e tornando-as capazes de apenas uma única ferroada. O veneno dos himenópteros contém compostos vasoativos como histamina e serotonina, responsáveis pela reação e dor no local da picada. Esses compostos também contêm peptídios, como a melitina, e enzimas (basicamente fosfolipase e hialuronidase), que são altamente alergênicas e provocam, em algumas vítimas, uma resposta mediada por IgE.[63] O veneno da formiga-de-fogo consiste principalmente em alcalóides não alergênicos que liberam histamina e causam necrose local leve. As proteínas alergênicas representam apenas 0,1% do veneno dessa formiga.

Reações Clínicas

A picada de um himenóptero em um indivíduo não alérgico produz dor imediata, seguida de uma reação de placa e eritema. Caracteristicamente, as formigas-de-fogo produzem múltiplas pústulas originárias de picadas repetidas no mesmo local. As picadas múltiplas dos himenópteros podem produzir reação tóxica caracterizada por vômitos, diarréia, edema generalizado, colapso cardiovascular e hemólise, formando um quadro difícil de ser diferenciado de uma reação anafilática aguda.[64]

Reações locais exageradas e de grande porte se desenvolvem em cerca de 17% dos indivíduos envenenados,[63] manifestadas como áreas eritematosas, edematosas, doloridas e pruriginosas com mais de 10 cm de diâmetro, que podem persistir por períodos de 2 a 5 dias. A fisiopatologia exata dessas reações permanece desconhecida, embora elas possam ser, em parte, mediadas por IgE.[65] Os pacientes portadores desse tipo de reação estão em risco de episódios similares em futuras picadas, mas não parecem estar em risco aumentado de reações alérgicas sistêmicas.[63]

A anafilaxia por picada de abelha desenvolve-se em 0,3% a 3% da população geral, causando cerca de 40 casos fatais rela-

tados anualmente nos EUA.[63,64] As fatalidades ocorrem mais frequentemente em adultos, normalmente dentro de 1 hora após a picada. Os sintomas manifestam-se em alguns minutos, variando desde urticária leve e angioedema a parada respiratória secundária ao edema das vias aéreas e broncoespasmo até colapso cardiovascular. Um teste cutâneo positivo mediado por IgE para extrato de himenópteros ajuda a prognosticar uma reação alérgica à picada.

As reações incomuns às picadas desses artrópodes incluem reações alérgicas de início tardio (mais de 5 horas após a picada), doença do soro, doença renal, distúrbios neurológicos, como a síndrome de Guillain-Barré, e vasculite,[66] acreditando-se que a etiologia dessas reações seja mediada pelo sistema imune.

Tratamento

Se o ferrão foi deixado para trás pela abelha agressora, ele deve ser removido o mais rápido possível para prevenir injeção continuada de veneno.[67] O lugar da picada é limpo e resfriado localmente. Lidocaína local ou injetável pode ajudar a diminuir a dor da picada. Anti-histamínicos orais ou tópicos podem aliviar o prurido. Bolhas e pústulas (tipicamente estéreis) da picada de formiga-de-fogo são deixadas intactas. Caso necessário, a vacinação para tétano é atualizada.

O tratamento de um envenenamento local exagerado inclui a terapia já mencionada de elevação da extremidade e administração de analgésicos. Recomenda-se, também, um curso de 5 dias de prednisona oral (1 mg/kg/dia).[63] Reações locais isoladas (típicas ou exageradas) não exigem nem epinefrina nem encaminhamento à imunoterapia.

A anafilaxia leve pode ser tratada com 0,01 a 0,5 mL/kg de epinefrina subcutânea ou intramuscular, na proporção de 1:1.000, e anti-histamínico oral ou parenteral. Os casos mais graves também deverão ser tratados com esteróides e podem exigir o uso de oxigênio, intubação endotraqueal, infusão intravenosa de epinefrina, broncodilatadores, fluidos IV ou vasopressores. Esses pacientes deverão ser observados por aproximadamente 24 horas em ambiente monitorizado, para qualquer recorrência de sintomas graves.

A imunoterapia contra veneno evita efetivamente a anafilaxia recorrente de picadas subsequentes em certos pacientes com testes cutâneos positivos.[64,68] Todas as pessoas com prévias manifestações alérgicas graves e sistêmicas às picadas de himenópteros ou nas quais se desenvolva a doença do soro deverão ser encaminhadas para uma possível imunoterapia. Esse encaminhamento também é recomendado para adultos portadores de reações cutâneas puramente sistêmicas, como placas de urticária difusas. Crianças com manifestações cutâneas sistêmicas isoladas parecem estar em risco relativamente baixo de anafilaxia mais grave em picadas subsequentes e não exigem encaminhamento.[64] Pacientes com história de anafilaxia decorrente de picada de himenópteros deverão sempre carregar consigo doses de epinefrina injetável, além de usarem identificação que indique seu quadro clínico.

MORDIDAS E PICADAS DE ANIMAIS MARINHOS

Quatro quintos de todos os organismos vivos habitam sob a água.[69] Animais marinhos perigosos são encontrados pelo homem, principalmente, em mares temperados ou tropicais. O aumento da exposição à vida marinha, por meio de recreação, pesquisa e da indústria leva o homem a encontros frequentes com organismos aquáticos. As lesões geralmente ocorrem por meio de mordidas, picadas ou punções e, menos frequentemente, por choque elétrico de animais como a arraia-torpedo.

Avaliação Inicial

As lesões causadas por organismos marinhos podem variar desde reações cutâneas locais leves até o colapso sistêmico resultante de um trauma de grande porte ou de um envenenamento grave.[70] Vários aspectos peculiares ao trauma marinho tornam o tratamento desses pacientes extremamente desafiador. A imersão em água fria predispõe os pacientes à hipotermia e ao quase-afogamento. A ascensão rápida após um encontro com um organismo marinho pode provocar tanto embolismo aéreo quanto a doença da descompressão em um mergulhador. A reação anafilática ao veneno complica ainda mais o quadro de envenenamento, e as complicações tardias incluem infecções peculiares, causadas por uma ampla variedade de microrganismos aquáticos, assim como fenômenos imunomediados.

Microbiologia

A maioria dos isolados marinhos é composta de bastonetes gram-negativos,[69] e a espécie *Vibrio* causa a principal preocupação, especialmente no hospedeiro imunocomprometido. Na água fresca, a espécie *Aeromonas* pode representar patógenos particularmente agressivos. As espécies *Staphylococcus* e *Streptococcus* também são frequentemente cultivadas das infecções. Quando as culturas forem colhidas de infecções adquiridas na água, o laboratório deverá ser informado, de modo a providenciar meios e condições de cultura apropriados.

Tratamento Geral

O tratamento inicial está focado nas vias aéreas, respiração e circulação. Deve-se prever a anafilaxia e tratar a vítima adequadamente. Pacientes com lesões contusas extensas e penetrantes deverão ser tratados como vítimas de grande trauma. Aqueles que foram envenenados deverão receber intervenção específica direcionada a combater a toxina (discutida em separado, de acordo com o animal marinho) em complementação aos cuidados gerais de suporte. Se disponível, o antídoto poderá ser administrado, e a imunização contra o tétano deverá ser atualizada após uma mordida, corte ou picada. A identificação de corpos estranhos e fraturas deverá ser feita por meio de radiografias. A ressonância magnética é mais útil que a ultrassonografia na identificação de pequenos fragmentos de espinhos.

A seleção de antibióticos está condicionada à bacteriologia marinha. As cefalosporinas de terceira geração fornecem cobertura adequada para microrganismos gram-positivos e gram-negativos encontrados nas águas dos oceanos, incluindo a espécie *Vibrio*.[69] Ciprofloxacina, cefoperazona, gentamicina e trimetoprim-sulfametoxazol são antibióticos aceitáveis. Norfloxacina pode ser menos eficaz contra certos vibrios. Outras quinolonas (ofloxacina, enoxacina, perfloxacina, fleroxacina, lomefloxacina, moxifloxacina) não foram extensivamente testadas contra *Vibrio*; elas podem ser alternativas úteis, mas aguardam avaliação definitiva.[71,72] Terapêutica para pacientes ambulatoriais incluem ciprofloxacina, sulfametoxazol-trimetoprim, ou doxiciclina.[69] Pacientes portadores de grandes abrasões, lacerações, ferimentos penetrantes ou lesões nas mãos, assim como os imunocomprometidos, deverão receber antibioticoterapia profilática. Os ferimentos infectados deverão ser submetidos à cultura. Caso um ferimento, geralmente na mão, após um pequeno arranhão ou punção, apresente-se com aparência erisipeloide, deve-se suspeitar de infecção por *Erysipelothrix rhusiopathiae*, e o antibiótico inicial adequado, com base no diagnóstico presuntivo, consiste em penicilina, cefalexina ou ciprofloxacina.

Cuidados com o Ferimento

O ferimento requer cuidados meticulosos para prevenir a infecção e otimizar o resultado estético e funcional.[73] As feridas deverão ser irrigadas com soro fisiológico. O desbridamento de tecido desvitalizado pode reduzir a infecção e promover a cicatrização. Ferimentos de grande porte deverão ser explorados na sala de operação. A decisão de fechar um ferimento deve cotejar, principalmente, o resultado estético e o risco de infecção. Os ferimentos deverão ser fechados com folga para permitir a drenagem. O fechamento primário deverá ser evitado no caso de ferimentos distais da extremidade, punções e lesões por esmagamento. Para feridas por tubarão, os cuidados pós-operatórios podem ser prolongados e complicados por insuficiência renal atribuída a hipovolemia e choque, transfusão sanguínea volumosa, mioglobinúria, e administração de antibióticos nefrotóxicos. A reabilitação pode incluir a criação de dispositivos protéticos.

Antídoto

Existem antídotos disponíveis para vários tipos de envenenamento, incluindo aqueles provocados pela água-viva com o corpo meio quadrado, conhecida como *box jellyfish*, pela cobra-do-mar e pelo peixe-pedra.[74] Pacientes manifestando reações graves a esses envenenamentos podem se beneficiar do antídoto. Testes cutâneos para determinar quais pacientes seriam beneficiados com um pré-tratamento com difenidramina ou epinefrina podem ser realizados antes da administração do antídoto, mas não representam um prognóstico absoluto para reações graves. O antídoto derivado de ovinos (Commonwealth Serum Laboratories) para o tratamento do envenenamento grave causado pela água-viva *Chironex fleckeri* (*box jellyfish*) já foi administrado, por via intramuscular, pela equipe de resgate de campo por muitos anos sem qualquer informação de reações adversas graves. A doença do soro é uma complicação da terapia com antídotos e pode ser tratada com corticosteroides. Os centros regionais de controle de venenos ou os aquários marinhos de grande porte podem, às vezes, auxiliar na localização de antídotos.

Lesões de Animais Aquáticos não Venenosos

Tubarões

Cerca de 50 a 100 ataques de tubarão são informados por ano, com incidência de menos de 10 mortes anuais.[73,75] O tubarão-tigre, o grande tubarão branco, o tubarão acinzentado de recife, e o tubarão de cabeça chata são os responsáveis pela maioria desses ataques.[73] A maioria ocorre na superfície de águas rasas, a aproximadamente 30 m da praia.[58] Os tubarões localizam a presa pela detecção de movimento, campos elétricos e sons e pela sensibilidade aos fluidos corporais pelo cheiro e paladar. A maioria desses animais morde a vítima uma só vez e depois a abandona.[73,75] As lesões são mais frequentes nas extremidades inferiores.

Mandíbulas poderosas e dentes afiados produzem lesões por esmagamento e laceração. Já o choque hipovolêmico e o quase-afogamento são consequências de um ataque que coloca em risco a vida da vítima.[73] Outras complicações incluem danos neurovasculares e às partes moles, fraturas e infecção.[75] A maioria dos ferimentos exige exploração e reparo na sala de operação (veja a seção sobre cuidados com o ferimento). Radiografias podem revelar um ou mais dentes de tubarão na ferida. Às vezes, uma "trombada" com um tubarão pode produzir abrasões, que deverão ser tratadas como queimaduras de segundo grau.[69]

Moreias Pintadas

As moréias são abundantes em fundos de mar selvagens, habitando pequenas grutas ou fendas. Esses habitantes marinhos atacam defensivamente, causando vários ferimentos penetrantes pequenos e, raramente, lacerações fendidas. A mão é o local mais frequente de mordidas. Às vezes, a moreia permanece anexada à vítima, sendo necessário decapitar o animal para liberá-lo. Os ferimentos penetrantes e as mordidas nas mãos, causados por todos os animais, incluindo as moréias, são considerados como de alto risco para o desenvolvimento de infecção e não deverão ser fechados primariamente, se houver possibilidade de sutura primária tardia.[69]

Jacarés e Crocodilos

Os crocodilos podem atingir mais de 6 metros de comprimento e viajam a velocidades de 35 km/hora, na água e em terra firme. Como os tubarões, os jacarés e os crocodilos atacam principalmente em águas rasas. Esses animais podem produzir lesões graves ao agarrarem as vítimas com suas mandíbulas poderosas e as arrastarem para dentro d'água, onde eles rolam enquanto esmagam suas presas. Os ferimentos resultantes de ataques de jacarés e crocodilos deverão ser tratados como mordidas de tubarão.

Diversos

Entre os outros animais marinhos não-venenosos e capazes de atacar o homem estão a barracuda, a garoupa gigante, o leão-marinho, o camarão-estalo, o cangulo, o peixe-agulha, e a piranha de água doce. Com exceção do peixe-agulha, que espeta o homem com seu focinho alongado, os demais mordem. As barracudas são atraídas por objetos brilhantes e já morderam pernas enfeitadas com jóias refletoras balançando na água.

Envenenamento por Animais Invertebrados

Celenterados

O gênero *Coelenterata* consiste em hidrozoários, que incluem corais-de-fogo, hidras e a água-viva conhecida como caravela portuguesa (*portuguese man-of-war*); cifozoários, como as águas-vivas e as urtigas marinhas; e antozoários, abrangendo as anêmonas-do-mar. Os celenterados carregam células urticantes denominadas nematócitos, os quais, por sua vez, carregam os nematocistos.[76]

Envenenamentos leves — tipicamente causados pelos corais-de-fogo, hidras e anêmonas — produzem irritação cutânea.[74] A vítima percebe queimação imediata, seguida de prurido, parestesias e dor latejante com irradiação proximal. Na área envolvida, desenvolvem-se edema e eritema, seguidos por bolhas e petéquias, podendo progredir para infecção local e ulceração.

Os casos de envenenamento grave são provocados por anêmonas, urtigas marinhas e águas-vivas.[74] Os pacientes apresentam sintomas sistêmicos, além das manifestações locais, e uma reação anafilática ao veneno pode contribuir para a fisiopatologia do envenenamento. Febre, náusea, vômitos e mal-estar podem se desenvolver, e qualquer sistema orgânico pode ser envolvido. Os casos fatais são atribuídos à hipotensão e à parada cardiorrespiratória. Um dos organismos marinhos mais venenosos, encontrado principalmente ao largo da costa do norte da Austrália, é a água-viva conhecida como *box jellyfish* ou *C. fleckeri*. Nos EUA, a caravela portuguesa (*Physalia physalis*), a água-viva (*Chiropsalmus quadrigatus*) e o cifozoário *Cyanea capillata* são organismos substancialmente urticantes.

A terapia consiste na desintoxicação dos nematocistos e no suporte sistêmico. Uma solução de ácido acético (vinagre) diluído a 5% pode tornar a toxina inativa e deverá ser aplicada durante 30 minutos ou até o alívio da dor.[74] Esse procedimento é fundamental na picada da *box jellyfish*. Se um desintoxicante não está disponível, a ferida pode ser enxaguada com água do mar e suavemente enxugada.[74] Água fresca e fricção vigo-

rosa podem causar liberação de nematocistos. Para picada de *box jellyfish*, autoridades australianas recomendavam previamente a técnica de imobilização com pressão, porém isso não é mais recomendado.[77] Ao contrário, o membro envenenado é mantido o mais imóvel possível e a vítima é prontamente encaminhada a um ambiente onde são disponíveis antídotos e suporte avançado de vida.

Para descontaminar picadas de outros tipos de água-viva, deve-se aplicar álcool isopropil somente se o vinagre não fizer efeito. O bicarbonato de sódio pode ser mais eficaz que o ácido acético para inativar a toxina das urtigas marinhas que habitam a baía de Chesapeake, na costa leste dos EUA.[74] Não se deve aplicar bicarbonato de sódio após o vinagre sem uma lavagem com soro fisiológico abundante ou água entre uma aplicação e outra, para evitar uma reação exotérmica. A papaína em pó ou solúvel (amaciante de carne) pode ser mais eficaz do que os outros medicamentos para tratamento da dermatite marinha (com frequência denominada erroneamente "piolho do mar"), causada por águas-vivas de dedal (*thimble jellyfish*) ou por larvas de certas anêmonas marinhas. Lima fresca ou suco de limão, amônia doméstica, óleo de oliva ou açúcar podem ser efetivos, dependendo da espécie da criatura que ocasionou a lesão.

Após o tratamento da superfície da pele, os nematocistos remanescentes devem ser removidos. Pode-se aplicar, com uma lâmina, creme de barbear ou uma pasta de farinha sobre a área. O local afetado deverá ser novamente irrigado, envolvido em um curativo e elevado. Os profissionais de cuidados médicos deverão usar luvas para autoproteção. Crioterapia, anestésicos locais, anti-histamínicos e esteroides podem aliviar a dor após a inativação da toxina. Normalmente, a profilaxia com antibióticos não é necessária. Os banhistas deverão ser aconselhados a usar *Safe Sea*, um bloqueador solar de segurança contra águas-vivas (Nidaria Technology Ltd., Jordan Valley, Israel) como medida preventiva antes de entrarem no mar.

Esponjas

O contato com esponjas marinhas provoca o desenvolvimento de duas síndromes.[74] A primeira é uma dermatite de contato semelhante à alergia a plantas, caracterizada por prurido e queimação algumas horas após o contato. Esse quadro pode progredir para edema das partes moles, desenvolvimento de vesículas e edema nas articulações. Se a área envolvida for extensa, a síndrome poderá causar toxicidade sistêmica com febre, náusea e cãibras musculares. A segunda síndrome é representada por uma dermatite irritativa após a penetração de pequenas espículas na pele. Na verdade, a doença do apanhador de esponjas não é causada pelas esponjas, mas sim por anêmonas que colonizam essas esponjas.

O tratamento consiste na lavagem da área afetada e secagem suave. Deve-se aplicar sobre a lesão uma solução de ácido acético (vinagre) diluído a 5% durante 30 minutos, três vezes ao dia,[74] e as espículas remanescentes deverão ser removidas com fita adesiva. Após a descontaminação, pode-se também aplicar na pele um creme à base de esteroides. Às vezes, faz-se necessária a administração de um glicocorticoide sistêmico e de um anti-histamínico.

Equinodermos

O gênero *Echinodermata* abrange as estrelas-do-mar, os ouriços marinhos e o pepino-do-mar. As estrelas-do-mar e os pepinos-do-mar produzem um veneno que pode provocar dermatite de contato.[76] Estes últimos, às vezes, alimentam-se de celenterados e produzem nematocistos; por isso, a terapia para celenterados também deverá ser considerada. Os ouriços marinhos são cobertos com espinhos venenosos capazes de provocar reações locais e sistêmicas semelhantes àquelas provocadas pelos celenterados.[76] Os primeiros socorros consistem em embeber o ferimento em água quente, porém, a uma temperatura tolerável. Os espinhos remanescentes poderão ser identificados por meio de radiografias das partes moles ou de imagens por ressonância magnética. A descoloração púrpura da pele no local dos ferimentos penetrantes pode ser sinal de lixívia do corante da superfície de um espinho de ouriço extraído. Essa pigmentação temporária desaparece em 48 horas, o que, em geral, significa ausência de qualquer corpo estranho ainda remanescente. O espinho só deverá ser removido se oferecer acesso fácil ou estiver alinhado próximo a uma articulação ou estrutura neurovascular. O edema fusiforme de reação dos dedos atribuído a um espinho localizado próximo ao osso do metacarpo ou à bainha do tendão flexor pode ser aliviado com a administração de uma dose elevada de glicocorticoide durante um curso oral de 14 dias. Espinhos retidos podem causar a formação de granulomas que são tratados com excisão ou injeção intralesional com hexacetonido de triancinolona (5 mg/mL).

Moluscos

Os polvos e os caramujos-cones são as principais espécies venenosas do gênero *Mollusca*. A maioria dos caramujos-cones prejudiciais é encontrada nas águas dos oceanos Índico e Pacífico, e o envenenamento resulta de um dente destacável do organismo que penetra no corpo da vítima.[74,76] Os polvos de anéis azuis podem morder a vítima e injetar tetrodotoxina, uma substância paralisante. Ambas as espécies podem provocar sintomas locais, como queimação e parestesias. As manifestações sistêmicas são principalmente nervosas e incluem disfunção bulbar e paralisia muscular sistêmica. O cuidado com o local da mordida é mais bem obtido com pressão e imobilização para conter o veneno. Deve ser realizado por emprego de envoltório circunferencial de 15 cm de largura sobre compressas de gaze ou tecido que são colocados diretamente sobre a ferida. O curativo é aplicado na pressão venolinfática com preservação dos pulsos arteriais distais. Uma vez que a vítima tenha sido transportada para ambiente hospitalar, a bandagem pode ser liberada. As complicações sistêmicas só dispõem de um tratamento de suporte.

Vermes Anelídeos (Poliquetas)

Os vermes anelídeos (poliquetas) carregam fileiras de espinhos flexíveis, facilmente destacáveis e semelhantes a fibra de vidro, capazes de causar picadas dolorosas e dermatite irritante. A inflamação pode persistir por mais de uma semana. Cerdas visíveis são removidas com pinça e fita adesiva ou com um *peeling* facial comercial. Alternativamente, uma fina camada de cola de borracha pode ser utilizada para capturar os espinhos e então retirá-los. Vinagre doméstico, álcool isopropílico, ou amônia doméstica diluída podem conceder um alívio adicional. Inflamação local é tratada com glicocorticoide tópico ou sistêmico.

Envenenamento por Vertebrados

Arraias-lixa

As arraias são habitantes do fundo do mar e variam em tamanho, de alguns centímetros até 3,5 m de comprimento (da ponta até a cauda). O veneno é armazenado em apêndices em forma de chicotes. As arraias-lixa reagem defensivamente introduzindo espinhos na vítima e produzindo ferimentos perfurantes e lacerações, notadamente na porção inferior da perna e no dorso do pé. Os danos locais podem ser graves, com penetração ocasional das cavidades corporais.[78] As propriedades vasoconstritoras do veneno pioram esse quadro, criando ferimentos de aparência cianótica. Em geral, o veneno é mionecrótico. As queixas sistêmicas incluem fraqueza, náusea, diarreia, cefaleia e

câibras musculares. O veneno pode causar vasoconstrição, arritmias cardíacas, parada respiratória e convulsões.[79]

O ferimento deverá ser irrigado e, em seguida, embebido em água quente não escaldante (até 45°C) durante 1 hora.[79,80] Os procedimentos de desbridamento, exploração e remoção dos espinhos deverão ser conduzidos durante ou após o banho de água quente. A crioterapia por imersão é prejudicial e o ferimento não deverá sofrer fechamento primário. As lacerações deverão cicatrizar por segunda intenção ou, então, ser reparadas por fechamento tardio. O ferimento deverá ser envolvido em um curativo e elevado, e o alívio da dor é local ou sistêmico. A localização de espinhos remanescentes deverá ser conduzida por estudos radiográficos, recomendando-se antecipar a possibilidade de infecção aguda por patógenos agressivos.[74] Se o ferimento drenar ou não cicatrizar, deve-se suspeitar da retenção de corpos estranhos.

Diversos

Entre os outros peixes espinhosos que podem produzir lesões similares àquelas provocadas pelas arraias-lixa estão o peixe-leão, o peixe-escorpião, o peixe-pedra, o peixe-gato do canal e o peixe-aranha. Cada um deles pode produzir envenenamento, ferimentos penetrantes e lacerações por meio de espinhos transmissores de veneno. As manifestações clínicas e a terapia são semelhantes àquelas relacionadas às arraias-lixa. No caso do peixe-leão, às vezes se observa a formação de vesículas. Existe um antídoto derivado de equinos (Commonwealth Serum Laboratories) para administração em caso de envenenamento significativo pelo peixe-pedra.

Cobras do Mar

As cobras marinhas pertencentes à família *Hydrophiidae* se parecem com as cobras terrestres e habitam as águas dos oceanos Pacífico e Índico. O veneno produz sinais e sintomas neurológicos, com possibilidade de morte resultante de paralisia e parada respiratória. As manifestações locais podem ser mínimas ou inexistentes, e a terapia é a mesma aplicada em mordidas da cobra coral (*Elapidae*). Para o tratamento no campo, recomenda-se a técnica da pressão e imobilização e, se houver sinais de envenenamento, deve-se administrar antídoto para cobra marinha polivalente.[79,80] A dose inicial é de uma ampola, repetida conforme o necessário.

Referências Selecionadas

Auerbach PS (ed): Wilderness Medicine, 5th ed. St. Louis, CV Mosby, 2007.

Este livro-texto é uma revisão detalhada da medicina inóspita. Mordidas e picadas por muitos organismos são discutidas em detalhe por especialistas de cada área. Muitos estudos recentes e pertinentes são revisados.

Freeman TM: Clinical practice. Hypersensitivity to Hymenoptera stings. N. Engl J Med 351:1978-1984, 2004.

As reações à picada de himenópteros são bem organizadas nesta monografia prática. A história natural da alergia a picadas de inseto são revisadas. Considerações terapêuticas são discutidas.

Gold BS, Dart RC, Barish RA: Bites of venomous snakes. N Engl J Med 347:347-356, 2002.

Este artigo é uma revisão breve e prática do envenenamento por veneno de cobra nos Estados Unidos. O uso apropriado no novo antídoto norte-americano é bem resumido.

Isbister GK, Graudins A, White J, Warrell D: Antivenom treatment in arachnidism. J Toxicol Clin Toxicol 41:291-300, 2003.

Este exemplar é uma excelente revisão do uso de antídotos em mordidas de aranha em todo o mundo.

Mebs D: Venomous and Poisonous Animals. Boca Raton, FL, CRC Press, 2002.

Este livro é uma coleção admiravelmente ilustrada de informações fascinantes e detalhadas sobre venenos e peçonhas no reino animal, incluindo animais marinhos e terrestres.

Steere AC: Medical progress: Lyme disease. N Engl J Med 345:115-125, 2001.

Esse manuscrito constitui uma revisão completa do conhecimento atual da borreliose de Lyme, delineando claramente o diagnóstico e o tratamento dessa doença.

Swanson DL, Vetter RS: Biter of brown recluse spiders and suspected necrotic arachnidism. N Engl J Med 352:700-707, 2005.

Este artigo é uma excelente revisão sobre aracnidismo necrótico, incluindo a abordagem diagnóstica e terapêutica.

Williamson JA, Fenner PJ, Burnett JW (eds): Venomous and Poisonous Marine Animals. Sydney, Australia. University of New South Wales Press, 1996.

Este livro constitui uma boa referência, com discussão completa sobre todos os animais marinhos tóxicos, comuns e incomuns.

Referências

1. Warrell DA, Fenner PJ: Venomous bites and stings. Br Med Bull 49:423–439, 1993.
2. Parrish HM: Incidence of treated snakebites in the United States. Public Health Rep 81:269-276, 1966.
3. Norris RL, Bush SP: North American venomous reptile bites. In Auerbach PS (ed): Wilderness Medicine: Management of Wilderness and Environmental Emergencies, 4th ed. St Louis, Mosby–Year Book, 2001, pp 896-926.
4. Gold BS, Wingert WA: Snake venom poisoning in the United States: A review of therapeutic practice. South Med J 87:579-589, 1994.
5. Ownby CL: Pathology of rattlesnake envenomation. In Tu AT (ed): Rattlesnake Venoms. New York, Marcel Dekker, 1982, pp 164-169.
6. Russell FE: Snake Venom Poisoning. New York, Scholium International, 1983.
7. Hutton RA, Warrell DA: Action of snake venom components on the haemostatic system. Blood Rev 7:176-189, 1993.
8. Russell FE, Carlson RW, Wainschel J, et al: Snake venom poisoning in the United States: Experiences with 550 cases. JAMA 233:341-344, 1975.
9. Wingert WA, Chan L: Rattlesnake bites in southern California and rationale for recommended treatment. West J Med 148:37-44, 1988.
10. German BT, Hack JB, Brewer K, Meggs WJ: Pressure-immobilization bandages delay toxicity in a porcine model of eastern coral snake *(Micrurus fulvius fulvius)* envenomation. Ann Emerg Med 45:603-608, 2005.
11. Consroe P, Egen NB, Russell FE, et al: Comparison of a new ovine antigen binding fragment (Fab) antivenin for United States Crotalidae with the commercial antivenin for protection against venom-induced lethality in mice. Am J Trop Med Hyg 53:507-510, 1995.
12. Dart RC, Seifert SA, Carroll L, et al: Affinity-purified, mixed monospecific crotalid antivenom ovine Fab for the treatment of crotalid venom poisoning. Ann Emerg Med 30:33-39, 1997.
13. Gold BS, Dart RC, Barish RA: Bites of venomous snakes. N Engl J Med 347:347-356, 2002.

14. Clark RF, Selden BS, Furbee B: The incidence of wound infection following crotalid envenomation. J Emerg Med 11:583-586, 1993.
15. Kerrigan KR, Mertz BL, Nelson SJ, et al: Antibiotic prophylaxis for pit viper envenomation: Prospective, controlled trial. World J Surg 21:369-373, 1997.
16. Burgess JL, Dart RC: Snake venom coagulopathy: Use and abuse of blood products in the treatment of pit viper envenomation. Ann Emerg Med 20:795-801, 1991.
17. Bogdan GM, Dart RC, Falbo SC, et al: Recurrent coagulopathy after antivenom treatment of crotalid snakebite. South Med J 93:562-566, 2000.
18. Vigasio A, Battiston B, De Filippo G, et al: Compartmental syndrome due to viper bite. Arch Orthop Trauma Surg 110:175-177, 1991.
19. Garfin SR, Castilonia RR, Mubarak SJ, et al: Role of surgical decompression in treatment of rattlesnake bites. Surg Forum 30:502-504, 1979.
20. Tanen DA, Danish DC, Grice GA, et al: Fasciotomy worsens the amount of myonecrosis in a porcine model of crotaline envenomation. Ann Emerg Med 44:99-104, 2004.
21. Keogh S, Callaham ML: Bites and injuries inflicted by domestic animals. In Auerbach PS (ed): Wilderness Medicine: Management of Wilderness and Environmental Emergencies, 4th ed. St Louis, Mosby–Year Book, 2001, pp 961-978.
22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Nonfatal dog bite–related injuries treated in hospital emergency department—United States, 2001. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 52(26):605-610, 2003.
23. Chen E, Hornig S, Shepherd SM, et al: Primary closure of mammalian bites. Acad Emerg Med 7:157-161, 2000.
24. Stefanopoulos PK, Tarantzopoulou AD: Facial bite wounds: Management update. Int J Oral Maxillofac Surg 34:464-472, 2005.
25. Callaham M: Prophylactic antibiotics in common dog bite wounds: A controlled study. Ann Emerg Med 9:410-414, 1980.
26. Perron AD, Miller MD, Brady WJ: Orthopedic pitfalls in the ED: Fight bite. Am J Emerg Med 20:114-117, 2002.
27. Talan DA, Citron DM, Abrahamian FM, et al: Bacteriologic analysis of infected dog and cat bites. Emergency Medicine Animal Bite Infection Study Group. N Engl J Med 340:85-92, 1999.
28. Broder J, Jerrard D, Olshaker J, et al: Low risk of infection in selected human bites treated without antibiotics. Am J Emerg Med 22:10-13, 2004.
29. Vidmar L, Poljak M, Tomazic J, et al: Transmission of HIV-1 by human bite. Lancet 347:1762, 1996.
30. World Health Organization: Rabies surveillance and control—The world survey of rabies No. 35 for the year 1999. Geneva, World Health Organization, 2002. Avail- able at http://www.who.int/rabies/resources/wsr1999/en/. Accessed March 23, 2006.
31. Krebs JW, Wheeling JT, Childs JE: Rabies surveillance in the United States during 2002. J Am Vet Med Assoc 223:1736-1748, 2003.
32. Moran GJ, Talan DA, Mower W, et al: Appropriateness of rabies postexposure prophylaxis treatment for animal exposures. Emergency ID Net Study Group. JAMA 284:1001-1007, 2000.
33. Hankins DG, Rosekrans JA: Overview, prevention, and treatment of rabies. Mayo Clin Proc 79:671-676, 2004.
34. Human rabies prevention—United States, 1999. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 48(RR-1):1-21, 1999.
35. Boyer LV, McNally JT, Binford GJ: Spider bites. In Auerbach PS (ed): Wilderness Medicine: Management of Wilderness and Environmental Emergencies, 4th ed. St Louis, Mosby–Year Book, 2001, pp 807-838.
36. Wilson DC, King LE Jr: Spiders and spider bites. Dermatol Clin North Am 8:277-286, 1990.
37. Clark RF, Wethern-Kestner S, Vance MV, et al: Clinical presentation and treatment of black widow spider envenomation: A review of 163 cases. Ann Emerg Med 21:782-787, 1992.
38. Wong RC, Hughes SE, Voorhees JJ: Spider bites. Arch Dermatol 123:98-104, 1987.
39. Isbister GK, Graudins A, White J, Warrell D: Antivenom treatment in arachnidism. J Toxicol Clin Toxicol 41:291-300, 2003.
40. Futrell JM: Loxoscelism. Am J Med Sci 304:261-267, 1992.
41. Smith CW, Micks DW: The role of polymorphonuclear leukocytes in the lesion caused by the venom of the brown spider, *Loxosceles reclusa*. Lab Invest 22:90-93, 1970.
42. Sams HH, Dunnick CA, Smith ML, et al: Necrotic arachnidism. J Am Acad Dermatol 44:561-573; quiz 573-576, 2001.
43. Swanson DL, Vetter RS: Bites of brown recluse spiders and suspected necrotic arachnidism. N Engl J Med 352:700-707, 2005.
44. Ingber A, Trattner A, Cleper R, et al: Morbidity of brown recluse spider bites: Clinical picture, treatment, and prognosis. Acta Derm Venereol 71:337-340, 1991.
45. King LE Jr, Rees RS: Dapsone treatment of a brown recluse bite. JAMA 250:648, 1983.
46. Tutrone WD, Green KM, Norris T, et al: Brown recluse spider envenomation: Dermatologic application of hyperbaric oxygen therapy. J Drugs Dermatol 4:424-428, 2005.
47. Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC, et al: 2004 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. Am J Emerg Med 23:589-666, 2005.
48. Simard JM, Watt DD: Venoms and toxins. In Polis GA (ed): The Biology of Scorpions. Stanford, CA, Stanford University Press, 1990, pp 414-444.
49. LoVecchio F, McBride C: Scorpion envenomations in young children in central Arizona. J Toxicol Clin Toxicol 41:937-940, 2003.
50. Connor DA, Seldon BS: Scorpion envenomations. In Auerbach PS (ed): Wilderness Medicine: Management of Wilderness and Environmental Emergencies, 3rd ed. St Louis, Mosby–Year Book, 1995, pp 831-842.
51. Gateau T, Bloom M, Clark R: Response to specific *Centruroides sculpturatus* antivenom in 151 cases of scorpion stings. J Toxicol Clin Toxicol 32:165-171, 1994.
52. Stewart RL, Burgdorfer W, Needham GR: Evaluation of three commercial tick removal tools. Wild Environ Med 9:137-142, 1998.
53. Celenza A, Rogers IR: The "knot method" of tick removal. Wild Environ Med 13:179-180, 2002.
54. Metry DW, Hebert AA: Insect and arachnid stings, bites, infestations, and repellents. Pediatr Annu 29:39-48, 2000.
55. Montiel NJ, Baumgarten JM, Sinha AA: Lyme disease: II. Clinical features and treatment. Cutis 69:443-448, 2002.
56. Steere AC: Lyme disease. N Engl J Med 345:115-125, 2001.
57. Shapiro ED, Gerber MA: Lyme disease. Clin Infect Dis 31:533-542, 2000.
58. Steere AC: A 58-year-old man with a diagnosis of chronic Lyme disease. JAMA 288:1002-1010, 2002.
59. Wilske B: Epidemiology and diagnosis of Lyme borreliosis. Ann Med 37:568-579, 2005.
60. Depietropaolo DL, Powers JH, Gill JM, Foy AJ: Diagnosis of Lyme disease. Am Fam Physician 72:297-304, 309, 2005.
61. Dinser R, Jendro MC, Schnarr S, Zeidler H: Antibiotic treatment of Lyme borreliosis: What is the evidence? Ann Rheum Dis 64:519-523, 2005.
62. Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, et al, for the Tick Bite Study Group: Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an *Ixodes scapularis* tick bite. N Engl J Med 345:79-84, 2001.
63. Wright DN, Lockey RF: Local reactions to stinging insects (Hymenoptera). Allergy Proc 11:23-28, 1990.
64. Reisman RE: Stinging insect allergy. Med Clin North Am 76:883-894, 1992.
65. Reisman RE: Insect stings. N Engl J Med 331:523-527, 1994.
66. Reisman RE: Unusual reactions to insect venoms. Allergy Proc 12:395-399, 1991.
67. Visscher PK, Vetter RS, Camazine S: Removing bee stings. Lancet 348:301-302, 1996.

68. Freeman TM: Clinical practice. Hypersensitivity to hymenoptera stings. N Engl J Med 351:1978-1984, 2004.
69. Auerbach PS, Halstead BW: Injuries from nonvenomous aquatic animals. In Auerbach PS (ed): Wilderness Medicine: Management of Wilderness and Environmental Emergencies, 4th ed. St Louis, Mosby–Year Book, 2001, pp 1418-1449.
70. Williamson JA, Fenner PJ, Burnett JW (eds): Venomous and Poisonous Marine Animals. Sydney, Australia, University of New South Wales Press, 1996.
71. Morris JG, Tenney JH, Drusano GL: In vitro susceptibility of pathogenic *Vibrio* species to norfloxacin and six other antimicrobial agents. Antimicrob Agents Chemother 28:442-445, 1985.
72. Qadri SM, Lee G, Brodie L: Antibacterial activity of norfloxacin against 1700 relatively resistant clinical isolates. Drugs Exp Clin Res 15:349-353, 1989.
73. Howard RJ, Burgess GH: Surgical hazards posed by marine and freshwater animals in Florida. Am J Surg 166:563-567, 1993.
74. Barber GR, Swygert JS: Necrotizing fasciitis due to *Photobacterium damsela* in a man lashed by a stingray. N Engl J Med 342:824, 2000.
75. Guidera KJ, Ogden JA, Highhouse K, et al: Shark attack: A case study of the injury and treatment. J Orthop Trauma 5:204-208, 1991.
76. McGoldrick J, Marx JA: Marine envenomations: II. Invertebrates. J Emerg Med 10:71-77, 1992.
77. Little M: Is there a role for the use of pressure immobilization bandages in the treatment of jellyfish envenomation in Australia? Emerg Med (Fremantle) 14:171-174, 2002.
78. Cooper MNK: Stone fish and stingrays—some notes on the injuries that they cause to man. J R Army Med Corps 137:136-140, 1991.
79. McGoldrick J, Marx JA: Marine envenomations: I. Vertebrates. J Emerg Med 9:497-502, 1991.
80. Auerbach PS: Envenomation by aquatic vertebrates. In Auerbach PS (ed): Wilderness Medicine: Management of Wilderness and Environmental Emergencies, 4th ed. St Louis, Mosby–Year Book, 2001, pp 1488-1505.

CAPÍTULO 24

Cuidados Cirúrgicos Intensivos

Charles A. Adams, Jr., MD, Walter L. Biffl, MD e Williams G. Cioffi, MD

Para a maioria dos pacientes cirúrgicos, existe uma expectativa razoável de retorno ao seu estado de saúde e função pré-mórbidos após a terapia cirúrgica. No entanto, em um subgrupo de pacientes a doença ou dano é tão grave ou extenso que sem cuidados de suporte especializado eles certamente morreriam. Este nível de cuidados está na categoria de cuidados intensivos e é realizado tipicamente por equipes especializadas de profissionais de saúde treinados em uma unidade de tratamento intensivo (UTI). Embora muitas dessas UTIs sejam unidades fechadas ou estruturadas de modo que as decisões de controle dos pacientes sejam tomadas pela equipe de cuidados intensivos, é importante que o cirurgião permaneça atualizado e esteja familiarizado com qualquer alteração nos cuidados intensivos para que ele possa ser uma parte vital da equipe de cuidados de saúde do paciente, especialmente quando os cuidados intensivos são entregues a especialistas não cirurgiões. Este capítulo aborda o vasto tópico de cuidados intensivos em forma de sistemas de órgãos e destaca os conceitos e desenvolvimentos recentes.

SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Disfunção Neurológica

O sistema nervoso central (SNC) é o sistema de órgãos mais complexo e especializado no organismo e, como tal, é vulnerável a perturbações por uma gama de condições e fatores. A etiologia da consciência alterada é tão ampla que um sensório anuviado é a regra na UTI, em vez da exceção. A lista de causas que alteram a consciência inclui tanto fatores endógenos como exógenos. Algumas causas endógenas incluem sepse, infecções do SNC, encefalopatia hipóxico-isquêmica, tumores, traumas e condições metabólicas, enquanto as causas exógenas podem ser causadas por medicamentos, condições ambientais e toxinas. Alterações inexplicáveis no nível de consciência de um paciente devem ser avaliadas rigidamente. O diagnóstico da *psicose da UTI* é considerado, estritamente, um diagnóstico de exclusão. O termo *estado mental alterado* é inespecífico; definições mais descritivas foram oferecidas por Plum e Posner há mais de 25 anos e ainda se aplicam nos dias de hoje. *Confusão* refere-se ao estado confuso, com dificuldade de seguir comandos, memória perturbada, sonolência e agitação noturna. *Delírio* é "um estado mental anormal caracterizado por desorientação, medo, irritabilidade, falta de percepção de estímulos sensoriais e, frequentemente, alucinações visuais". A presença de delírio pode ter consequências de longo alcance e está associada com tempo de hospitalização e mortalidade aumentados.[1] A *obtusão* é definida como um embotamento mental associado a respostas psicológicas tardias ao estimulo. *Estupor* é descrito como "uma condição de sono profundo ou uma não responsividade comportamentalmente semelhante na qual o paciente pode ser acordado somente por estímulo vigoroso e repetido". *Coma* é "um estado desacordado de falta de compreensão psicológica no qual o indivíduo permanece deitado com os olhos fechados e não mostra nenhuma resposta psicologicamente compreensiva a estímulo externo ou necessidades internas". Um *estado vegetativo* é um estado de vigília mas com uma aparente falta total da função cognitiva. *Morte* na presença da função cardiopulmonar (a chamada morte cerebral) refere-se à ausência de função do cérebro e do tronco cerebral. Existem critérios específicos para o diagnóstico da morte, mas a ausência de função cerebral é superior. A não função cortical deve ser acompanhada pela perda dos reflexos pupilar e de estimulação da córnea, perda dos reflexos vestíbulo-ocular e orofaríngeo e apneia na presença do chamado estímulo adequado ($Paco_2$>60 mmHg por 30 segundos). Geralmente, dois exames clínicos devem ser documentados, separados por um intervalo de tempo definido (p. ex., 6 horas) e confirmados por dois médicos. É importante que exista uma razão suficiente para causar a morte e nenhuma

condição complicada (p. ex., agentes sedativos ou anestésicos, hipotermia, hipoglicemia ou hiperglicemia, ou hiponatremia ou hipernatremia graves). Se tais complicações impedem a conclusão de um exame clínico com um teste de apneia, testes adicionais são necessários. Eletroencefalografia, exames minuciosos do cérebro com radioisótopos, Doppler transcraniano, ultrassonografia e arteriografia cerebral com documentação de fluxo cortical ausente são todos muito úteis na definição de morte cerebral, mas este diagnóstico deve estar de acordo com os critérios determinados por cada governo de estado.

Em um paciente com o estado neurológico alterado, a avaliação deve ser minuciosa porém rápida, com o controle inicial e as medidas corretivas instituídos simultaneamente para minimizar o dano irreversível do SNC. O nível de consciência do paciente pode ser descrito como alerta, responsivo a estímulos verbais, responsivo a estímulos dolorosos, ou não responsivo. A perda aguda da consciência (segundos a minutos) é consistente com um acidente vascular cerebral ou trauma na cabeça. Um curso subagudo (muitos minutos a horas) pode sugerir intoxicação, infecção, ou distúrbio metabólico, enquanto um curso mais prolongado pode sugerir um tumor do SNC. O exame da pupila pode ser particularmente informativo. Dano no cérebro médio afeta o sistema ativador reticular (e, assim, a consciência), assim como a reatividade da pupila, enquanto a doença metabólica pode produzir coma mas usualmente deixa o reflexo de luz intacto. Pupilas pequenas reativas são uma característica de intoxicação por droga (particularmente ópio) e doença metabólica, enquanto pupilas grandes não reativas podem estar associadas a drogas anticolinérgicas, glutatimina, anoxia ou hipertensão intracraniana. Uma pupila fixa dilatada unilateral sugere disfunção do terceiro nervo ou hérnia uncal. Na ausência de movimentos propositais do olho, movimentos errantes espontâneos do olho implicam controle cortical intacto do tronco cerebral. Se nenhum movimento espontâneo do olho é encontrado, o reflexo ocular cervical (o chamado manobra dos olhos de boneca) é testado após exclusão de uma lesão espinal ou do nervo cervical. O reflexo é testado pela virada rápida da cabeça da linha média para um dos lados. Movimento ocular conjugado contralateral com os olhos fixos em um ponto do espaço sugere um tronco cerebral intacto. A cabeça é voltada na direção oposta para checar simetria. A falha neste reflexo em qualquer direção implica disfunção do tronco cerebral. Se esta manobra não pode ser realizada, pode-se avaliar o reflexo vestíbulo-ocular (teste calórico frio). Este reflexo é testado pela elevação da cabeça a 30 graus e instilação rápida 50 mL de água gelada no canal auditivo externo, o que resulta no reflexo do movimento lento do olho em direção ao estímulo. Em um cérebro intacto, os campos frontais dos olhos tentam repetir este estímulo produzindo rápidas ataxias oculares para longe do estímulo (nistagmo). Contrariamente, se existir um dano cortical os olhos irão manter um desvio fixo, o qual implica uma lesão hemisférica do lado para o qual o olho é desviado. A avaliação da função motora ajuda a identificar o local e a gravidade do déficit. O componente motor da Escala de Coma de Glasgow parece ser a porção da escala mais vaticinante após um trauma da cabeça. A assimetria da função motora sugere uma lesão cerebral focal contralateral ao déficit. A postura descorticada (flexão dos braços e extensão das pernas) e uma postura descerebrada (extensão de ambos, braços e pernas) são sinais de mau prognóstico.

Estudos de laboratório podem ajudar a identificar desarranjos metabólicos tais como hipotireoidismo, anomalias eletrolíticas, infecções, e ingestão de substâncias tóxicas. Uma triagem toxicológica da urina é obrigatória porque a intoxicação por drogas é a principal causa do coma de etiologia desconhecida. A gasometria arterial é realizada para descartar hipoxia, hipercapnia, ou acidose como causas de um estado mental alterado. A tomografia computadorizada (TC) é indicada em qualquer paciente em coma ou com achado neurológico focal e em pacientes com baixo nível de consciência que impossibilite o exame físico adequado. Uma punção lombar é realizada em qualquer paciente para o qual a causa do coma seja ainda desconhecida, bem como em pacientes suspeitos de estar com meningite, encefalite, ou hemorragia subaracnoide oculta. Em um paciente que sofreu lesão na cabeça ou um paciente em pós-operatório de neurocirurgia, a deterioração clínica na ausência de uma nova lesão estrutural (*i.e.*, achado na análise por TC), juntamente com sinais de infecção (febre, leucocitose etc.), pode ser um sinal de infecção do SNC, e então se justifica uma punção lombar.

A conduta inicial começa com assegurar a desobstrução das vias aéreas, a respiração adequada e a circulação (os "ABCs", do inglês, *a*irway *b*reathing and *c*irculation, como ensinado no programa avançado de suporte ao trauma, ATLS). Pacientes comatosos são intubados para a proteção das vias aéreas; no entanto, a estabilidade da coluna cervical deve ser assegurada em pacientes traumatizados. Se houver a possibilidade de pressão intracraniana aumentada (PIC), lidocaína (1,5 mg/kg) ou tiopental (3-5 mg/kg) é administrado para mitigiar o pico em PIC associada à intubação. A hipotensão é corrigida com fluidos, vasopressores, ou ambos. Uma dose de 50 mL de dextrose a 50% é dada imediatamente a qualquer paciente em coma de etiologia desconhecida. A dextrose não irá produzir nenhum efeito prejudicial em qualquer caso de coma, exceto na encefalite de Wernicke (veja adiante) e irá corrigir o problema fundamental, se este for secundário à hipoglicemia. Até mesmo em pacientes com coma produzido por hiperglicemia, um aumento marginal na concentração de glicose não irá afetar adversamente o paciente. Em pacientes alcoolizados ou outros com nutrição geral ruim, a tiamina (1 mg/kg) é administrada antes da glicose. A administração da tiamina pode evitar a encefalopatia de Wernicke aguda (confusão, ataxia, oftalmoplegia) e sua necrose associada da linha média da matéria cinzenta. A superdosagem de narcóticos é uma causa comum do coma e é caracterizada por respirações superficiais, pupilas pouco reativas e hipotensão. O naloxone (Narcan) (0,4-2 mg) é um antagonista de opioide e é dado a pacientes com suspeita de coma induzido por ópio. O flumazenil (0,2 mg) pode ser administrado em casos suspeitos de intoxicação por benzodiazepina; no entanto, é necessário cuidado em pacientes em uso crônico de benzodiazepina ou suspeitos de ingestão mista, porque outros agentes podem abaixar o limiar mínimo para convulsão e levar à convulsão grave após a administração de flumazenil. O carvão ativado (25-50 mg) é dado no caso de ingestão da maioria das drogas e toxinas, mas sua eficácia diminui à medida que o intervalo entre a ingestão e a administração aumenta. A terapia antibiótica empírica direcionada ao patógeno suspeito demograficamente associado é justificada se houver suspeita de meningite bacteriana.

Se a PIC é assumida como a causa do coma, o tratamento é iniciado imediatamente pela elevação da parte superior da cama em 30 a 45 graus. A hiperventilação é eficaz em baixar a PIC, mas a hiperventilação extrema ou prolongada pode levar a vasoconstrição cerebral e isquemia regional prejudicial. Assim uma meta de $Pa{CO_2}$ de 35 a 40 mmHg é ideal. O edema cerebral vasogênico leva ao aumento da PIC sob a doutrina de Monro-Kellie, qual afirma que a pressão no interior da cabeça deve aumentar se qualquer componente intracraniano aumenta (*i.e.*, sangue, cérebro ou líquido cefalorraquidiano) porque a abóbada craniana é uma estrutura rígida não expansiva. Consequentemente, o manitol diurético osmótico (0,5-1 g/kg) é administrado e pode ser repetido a cada 4 a 6 horas pelo período em que o nível de sódio no soro e a osmolaridade

permaneçam menores que 155 mEq/L e 320 mosmol/kg, respectivamente. Outros fatores envolvidos no controle da PIC incluem a sedação adequada e a supressão da febre e de convulsões. Se o paciente tem hipertensão intracraniana refratária, terapias de segunda ordem são utilizadas, tais como a drenagem por ventriculostomia, bloqueio neuromuscular, coma barbitúrico, vasopressores para aumentar a pressão de perfusão cerebral, e a craniectomia descompressiva.

A atividade convulsiva é frequentemente o primeiro sinal de uma complicação do SNC. Pelo fato de a maioria das convulsões terminar rapidamente, a intervenção inicial mais importante é proteger o paciente de lesões. A causa da convulsão é investigada e tratada. A TC ou a imagem de ressonância magnética (RM) do cérebro é indicada para as primeiras convulsões, e eletroencefalogramas são obtidos para excluir o estado epilético em pacientes que apresentam convulsões recorrentes ou persistentes, ou que não acordam após a atividade convulsiva. O estado epilético é tratado com benzodiazepinas como lorazerpam (0,1 mg/kg), seguido por fenitoína (1 g). Se este regime não for bem-sucedido em parar a atividade convulsiva, terapias de segunda ordem são administradas, tais como altas doses de benzodiazepinas ou barbitúricos ou propofol. As principais complicações sistêmicas de convulsões são rabdomiólise, hipertermia e edema cerebral.

Analgesia, Sedação e Bloqueio Neuromuscular

Dor e ansiedade são um lugar-comum em pacientes de Unidade de Tratamento Intensivo. A dor pode ser devida a um estado de doença subjacente, trauma, procedimentos invasivos ou feridas cirúrgicas. A dor é exacerbada por intervenções de enfermagem, monitoramento invasivo, dispositivos terapêuticos, imobilidade e ventilação mecânica. A dor não aliviada pode provocar uma resposta de estresse simpático, como também pode contribuir para agitação e estresse metabólico. Infelizmente, a gravidade da dor é frequentemente subestimada em UTIs e, em consequência, tratada inadequadamente. Um objetivo universal para os médicos é assegurar um ótimo nível de conforto e segurança para todos os pacientes.

Avaliação e Controle da Dor

A percepção da dor é influenciada por experiências prévias, expectativas negativas e capacidade cognitiva do paciente. O paciente e a família necessitam ser informados do potencial para a dor e das estratégias para comunicar a dor. O relato do próprio paciente é o padrão-ouro para a avaliação da dor e adequação da analgesia. As ferramentas para a avaliação da dor, tais como a escala visual analógica ou escala de proporção numérica, são muito úteis. Em pacientes não comunicativos são necessários indicadores de avaliação comportamental (movimentos, expressões faciais, postura) e fisiológica (frequência cardíaca [FC], pressão sanguínea, taxa respiratória).

Os opiáceos são os suportes principais para o controle da dor em UTI. Intervenções não farmacológicas, tais como o fornecimento de ambiente confortável, atenção ao posicionamento e ao arranjo de tubos e drenos, e evitar barulho desnecessário, são usadas como adjuntos do controle da dor. Os opiáceos são particularmente úteis na UTI porque têm um rápido início de ação, são facilmente titulados, não provocam o acúmulo da droga parental e dos metabólitos ativos, e são relativamente baratos. Os opiáceos mais comumente prescritos são morfina, fentanil e hidromorfona. O fentanil tem um rápido início de ação e uma meia-vida curta e não gera metabólitos ativos. É ideal para uso em pacientes hemodinamicamente instáveis porque não causa liberação de histamina e a resultante vasodilatação, a qual pode piorar a hipotensão. Infusões contínuas de fentanil podem estar associadas ao acúmulo nos estoques de lipídios e, assim, a um efeito prolongado, e altas doses têm sido associadas a síndromes de rigidez muscular. A morfina tem um início de ação mais lento e meia-vida mais longa e pode não ser adequada a pacientes hemodinamicamente instáveis por causa do seu potencial para causar liberação de histamina e hipotensão. Este efeito histaminérgico é também responsável pela propensão da morfina em causar prurido. Um metabólito ativo da morfina, morfina-6-glicoronídeo, pode se acumular em pacientes com insuficiência renal e levar a efeitos indesejáveis. A morfina também causa espasmo do esfíncter de Oddi, o que pode ser prejudicial em pacientes com doença do trato biliar. A hidromorfona tem uma meia-vida semelhante à da morfina, mas não gera metabólitos ativos e não causa liberação de histamina. É usada, tipicamente, quando doses altas de morfina ou de fentanil são ineficazes ou em pacientes nos quais um grande volume de fluido é indesejável. Até certo ponto, todos os analgésicos opiáceos estão associados a graus variáveis de depressão respiratória, hipotensão e cólica intestinal.

Evitar a dor é mais eficiente do que tratar a dor estabelecida. Consequentemente, doses contínuas ou intermitentemente programadas são preferíveis à administração "quando necessária". A analgesia controlada pelo paciente (ACP) via bombas de infusão especializadas está se tornando extremamente popular e pode oferecer um controle melhor da dor, mas requer que os pacientes sejam participantes ativos dos seus cuidados, o que nem sempre é possível. A ACP pode diminuir o consumo de opioides, a hipersedação e outros efeitos adversos, enquanto fornece um bom controle da dor. Para evitar absorção variável, os analgésicos são dados intravenosamente (IV) a pacientes criticamente doentes. As alternativas aos opioides incluem drogas acetaminofenos e anti-inflamatórias não esteroidais (DAINEs). O cetorolac é o protótipo IV da DAINE e é um agente analgésico eficaz usado sozinho ou em combinação com os opiáceos. É eliminado principalmente pela excreção renal; sendo assim, é relativamente contra indicado em pacientes com insuficiência renal, e tem sido associado a complicações hemorrágicas, de modo que seu uso em pacientes recém-operados deve ser considerado cuidadosamente.

A anestesia epidural é conseguida pela administração de drogas via um cateter colocado no espaço extradural ou epidural. Têm-se relatado muitos benefícios da anestesia epidural, incluindo melhor supressão do estresse cirúrgico e da dor, efeitos hemodinâmicos minimizados, circulação periférica melhorada e perda de sangue reduzida. Um estudo prospectivo randomizado de 1.021 pacientes de cirurgia abdominal demonstrou que a analgesia por opioide epidural fornece melhor alívio da dor pós-operatória do que os opioides parenterais.[2] Além disso, em pacientes submetidos a operações aórticas abdominais, a morbidade e a mortalidade totais foram melhoradas e o tempo de intubação e de estada na UTI foi mais curto. A anestesia epidural controlada pelo paciente é também possível e combina muitos dos benefícios de ambas, ACP e anestesia epidural.

Sedação

A inabilidade de comunicação, o barulho e a luz constantes, a perturbação dos ciclos sono-vigília e a imobilidade contribuem para a ansiedade aumentada em pacientes de UTI, o que pode estar, além disso, combinada à ventilação mecânica. A sedação é necessária para aliviar a ansiedade e fornecer conforto, bem como para prevenir que o paciente remova os fios, cateteres e outros dispositivos cruciais. Uma meta de sedação predeterminada precisa ser estabelecida, e o nível de sedação é documentado objetivamente de acordo com uma escala de sedação tal como a Escala de Agitação e Sedação de Richmond (EASR) (Tabela 24-1). A EASR é uma construção simples e rápida que

Tabela 24-1 Escala de Sedação e Agitação de Richmond

ESCORE	TERMO	DESCRIÇÃO
+4	Combativo	Excessivamente combativo ou violento Perigo imediato para a equipe
+3	Muito agitado	Empurra/remove tubos ou cateteres. Tem comportamento agressivo contra a equipe
+2	Agitado	Movimento não intencional frequente. Dissincronia paciente-ventilador
+1	Inquieto	Ansioso ou apreensivo mas com movimentos não agressivos ou vigorosos
0	Alerta e calmo	
–1	Sonolento	Não completamente alerta, mas sustenta-se acordado (> 10 s) com resposta à voz com os olhos
–2	Sedação leve	Brevemente acordado (< 10 s) com resposta à voz com os olhos
–3	Sedação moderada	Qualquer movimento (mas não com os olhos) à voz
–4	Profunda sedação	Nenhuma resposta à voz, mas qualquer movimento a estímulo físico
–5	Desacordado	Nenhuma resposta à voz ou estímulo físico

Adaptado de Ely EW, Truman B, Shintani A, et al: Monitoring sedation status over time in ICU patients: Reliability and validity of the Richmond Agitation Sedation Scale (RASS). JAMA 289:2983-2991, 2003.

detecta alterações na sedação de pacientes em UTI por diversos dias e facilita a própria administração de medicamentos sedativos analgésicos.[3]

O nível ideal de sedação depende da situação clínica, mas um paciente que é calmo e facilmente estimulado é apropriadamente sedado. As benzodiazepinas apresentam efeitos sedativos e hipnóticos, e algumas possuem efeitos amnésicos anterógrados parciais. Elas podem potencializar os opiáceos e moderar a resposta da dor quando usadas em combinação com estes; no entanto, são livres de qualquer propriedade analgésica. Diazepam, lorazepam e midazolam são os agentes mais frequentemente usados na UTI. O diazepam apresenta um curto início de ação e uma meia-vida curta, mas seu metabólito de longa ação pode se acumular após dosagem repetitiva. O lorazepam tem um início lento e uma meia vida intermediária, o que o torna mais útil para sedação de médio a longo prazo. O lorazepam pode se acumular em pacientes idosos com disfunção hepática e renal e resultar em sedação prolongada. O midazolam é uma droga de rápido início e curta ação, com propriedades amnésicas, e assim é o agente de escolha para pacientes agudamente agitados. A sedação prolongada com midazolam resulta em acúmulo do agente e efeitos e metabolismo erráticos.

O propofol é um agente anestésico geral com significativas propriedades sedativas e hipnóticas, mas nenhum efeito analgésico. O propofol tem uma ação de início rápido e de duração ultracurta. Seu veículo fosfolipídico pode causar hipertrigliceridemia e pancreatite, bem como dor à injeção. O propofol é mais frequentemente utilizado para a sedação de pacientes neurocirúrgicos porque permite um despertar rápido para a avaliação neurológica e pode diminuir o metabolismo cerebral e reduzir a PIC. As principais desvantagens do uso prolongado são seu alto custo e a hipotensão relacionada com a dose. A Figura 24-1 é um algoritmo para a provisão da analgesia e sedação na UTI.[4]

Bloqueio Neuromuscular

O relaxamento do músculo esquelético pode ser justificado para minimizar o consumo de O_2 ou facilitar a sincronia paciente-ventilador, particularmente quando usados modos não convencionais de ventilação, como ventilação com relação inversa ou de posição pronada. Existem duas categorias principais de bloqueadores neuromusculares (BNMs). Os BNMs despolarizantes imitam a acetilcolina (ACo) por se ligarem aos receptores de ACo na placa motora terminal e causar a despolarização do músculo, o que é visto clinicamente como fasciculação do músculo. A succinilcolina, o único BNM disponível para o uso, é caracterizado por um início de ação rápido e meia vida curta. É mais comumente usado como o paralítico de escolha para intubação de sequência rápida e pode ser útil para procedimentos invasivos curtos. A succinilcolina é degradada pela pseudocolinesterase do plasma e tem uma meia-vida muito curta, mas em pacientes com uma deficiência desta enzima, podem ocorrer efeitos prolongados. Os efeitos colaterais da succinilcolina incluem dor muscular, rabdomiólise, hipertensão ocular, hipertermia maligna e hipercalemia. Pacientes com danos na coluna vertebral, grandes queimaduras, doença do neurônio motor inferior e superior, insuficiência renal ou imobilidade prolongada estão em risco particular para hipercalemia e resultantes disritmias cardíacas.

Os BNMs não despolarizantes se ligam aos receptores para ACo mas não os ativam, bloqueando, assim, o receptor e inibindo sua função. Existem dois tipos de BNMs não despolarizantes: esteroidais e não esteroidais. Os compostos aminoesteroides incluem agentes como o rocurônio, vecurônio e pancurônio. O rocurônio tem um início de ação rápido e uma duração intermediária de ação, o que o torna útil para procedimentos curtos, bem como para o relaxamento prolongado. O vecurônio é um agente de ação intermediária e alcança o bloqueio neuromuscular entre 1 a 2 minutos e dura cerca de 30 minutos, mas pode também ser infundido continuamente. Pacientes com disfunção renal ou hepática podem ter uma resposta prolongada porque o vecurônio é eliminado tanto pelo rim quanto pelo fígado. O pancurônio é de ação longa (até 90 minutos) e relativamente contraindicado para pacientes com doença da artéria coronária, pois seu efeito vagolítico associado causa taquicardia pronunciada. Como o vecurônio, o pancurônio é eliminado por ambos, rim e fígado, e requer ajustes de doses na presença de disfunção renal ou hepática. Os BNMs não despolarizantes, não esteroidais ou compostos de benzilisoquinolinas incluem atracúrio, cisatracúrio, tubocurarina, e mivacúrio. Destes, o atracúrio e o cisatracúrio são os dois agentes mais comumente utilizados em UTI. O atracúrio é de ação intermediária com efeitos cardiovasculares mínimos, mas tem a tendência de provocar a liberação de histamina. Por ser metabolizado pela hidrólise ester plasmática e sofrer degradação espontânea, é mais usado em pacientes com disfunção hepática e renal. Um metabólito do atracúrio pode precipitar a atividade convulsiva se usado em doses extremamente elevadas. O cisatracúrio é um isômero do atracúrio, com menos tendência de induzir a liberação de histamina. Como com o atracúrio, a eliminação é pela hidrólise éster e eliminação de Hoffman. A Figura 24-2 fornece um algoritmo para o bloqueio neuromuscular na UTI.

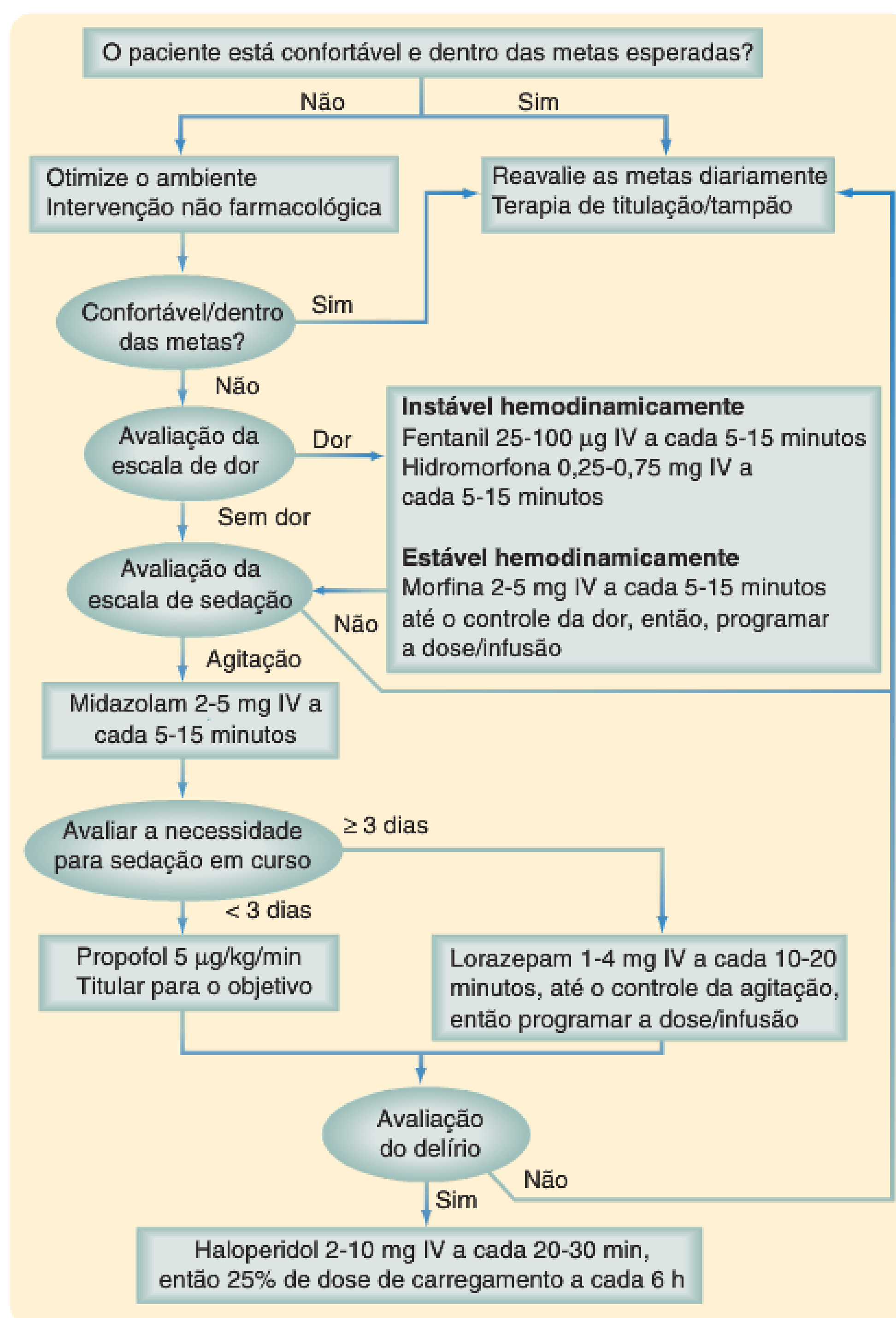


Figura 24-1 **Algoritmo para analgesia e sedação na unidade de tratamento intensivo.** (Adaptado de Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, et al: Clinical practice guidelines for sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. Crit Care Med 30:119-141. 2002.)

O monitoramento do bloqueio neuromuscular é realizado por sequências de quatro testes, com uma ou duas contrações musculares sendo consideradas a profundidade ideal. É importante relembrar que em pacientes paralisados, a avaliação da analgesia e sedação adequadas é extremamente difícil, e os pacientes devem ser medicados preventivamente. A monitorização do índice biespectral é uma forma de eletroencefalomiografia que ajuda a determinar o nível de consciência em um paciente paralisado de modo que o nível de sedação possa ser otimizado. A recuperação prolongada da paralisia está associada a BNMs esteroidais, e síndromes de miopatia de doença crítica foram relatadas em pacientes que receberam BNMs e corticosteroides. Embora não relacionada a um agente BNM específico, a exposição prolongada aos BNMs parece ser o principal fator de risco. Consequentemente, os pacientes devem sofrer retiradas da medicação diariamente para permitir alguma atividade muscular e a reavaliação da necessidade de BNMs.[5]

SISTEMA CARDIOVASCULAR

Monitorização Hemodinâmica

Cateteres Arteriais

A colocação de um cateter arterial é indicada quando estão sendo administradas drogas vasoativas, quando a contínua monitorização da pressão arterial sistêmica é necessário, ou quando frequentes ABGs ou amostras de sangue estão sendo testadas. As complicações principais associadas aos cateteres arteriais são infecções e trombose arterial. O risco de infecção

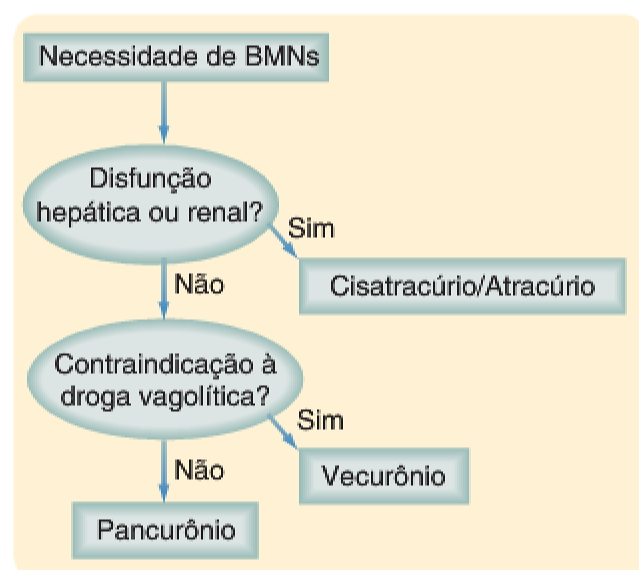


Figura 24-2 Algoritmo para bloqueio neuromuscular (BNM) na unidade de tratamento intensivo. (Adaptado de Murray MJ, Cowen J, DeBlock H, et al: Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockagde in the adult critically ill patient. Crit Care Med 30:141-156, 2002.)

associado a um cateter arterial é mais baixo do que o associado a um cateter venoso central, mas os cateteres arteriais devem mesmo assim ser colocados sob condições estéreis. A trombose com isquemia distal pode ser minimizada pela colocação do cateter em artérias com boa circulação colateral. Assim, as artérias radial ou dorsal do pé são preferidas às artérias femoral ou braquial. Um teste de Allen é realizado antes da colocação do cateter em uma artéria radial para documentar o adequado fluxo colateral a partir da artéria ulnar.

A rigidez e resistência de um cateter e sistema de medida, o movimento do cateter e a distância a partir do coração contribuem para a variação entre as pressões sanguíneas sistólica (PSS) e diastólica (PSD) verdadeiras e as medidas. Assim, a pressão arterial média (PAM) é a medida mais precisa obtida e pode ser determinada pelo uso da fórmula

$$PAM = PSD + 1/3(PSS - PSD)$$

Cateteres Venosos Centrais

A colocação de um cateter venoso central pode ser indicada para o acesso venoso de longo prazo, administração de nutrição parenteral ou agentes quimioterapêuticos, ou medida da pressão venosa central (PVC). As complicações mais comuns associadas à inserção de cateteres venosos centrais incluem disritmias, pneumotórax (até 5% após colocação na veia subclávia), punção arterial com uma aleta intimal resultante, formação de pseudoaneurisma, hemorragia ou formação de fístula arteriovenosa, e embolia gasosa ou por cateter. Essas complicações representam erros técnicos, que enfatizam a importância do conhecimento de anatomia e técnicas próprias de inserção.

Medidas da PVC podem ser úteis na avaliação da função do lado direito do coração, mas é importante lembrar que a função do lado direito do coração é uma previsão não confiável da função do lado esquerdo do coração em pacientes criticamente doentes. Em pacientes ventilados mecanicamente, a pressão intracardíaca é aumentada durante a fase inspiratória, enquanto a pressão expiratória final é, tipicamente, a pressão mais baixa gravada. Inversamente, durante a respiração espontânea, a pressão intracardíaca cai à medida que a pressão intratorácica negativa é gerada; assim, a pressão expiratória final é tipicamente a pressão mais alta gravada. As medidas são feitas na expiração final porque esta é relativamente independente do estado ventilatório. Se mais informação for desejada ou se o estado clínico do paciente ou resposta à terapia parecerem impróprios, um cateter arterial pulmonar (CAP) pode ser útil.

Cateteres Arteriais Pulmonares

Os CAPs permitem a medida direta da PVC, pressão atrial direita, pressão arterial pulmonar, pressão diastólica final ventricular direita, pressão marginal da artéria pulmonar (PMAP), e saturação de oxigênio venoso misto ($S\overline{v}_{O2}$), bem como um cálculo indireto da pressão de enchimento do lado esquerdo do coração e débito cardíaco (DC). A inserção de um CAP é recomendada para qualquer paciente com desarranjo cardiopulmonar grave e é mais útil para guiar a terapia pelo monitorização repetido dos parâmetros hemodinâmicos do que para fazer um diagnóstico primário. Fornece informação sobre o estado do volume e desempenho cardíaco e ajuda a determinar a necessidade de volume, suporte inotrópico e drogas vasoativas. As complicações relacionadas com a colocação de CAP incluem aquelas associadas à colocação do cateter venoso central, mais arritmias, defeitos de condução, infarto pulmonar, ruptura da artéria pulmonar, dano valvular e nó ou embaraçamento do cateter. A ruptura da artéria pulmonar, provavelmente a complicação mais temida, ocorre como um resultado do posicionamento do cateter distal e rápida inflação do balão ou na presença dos vasos pulmonares não flexíveis (*i.e.*, hipertensão pulmonar). A lidocaína profilática pode ajudar a prevenir disritmias em pacientes com miocárdio irritável. As tentativas de colocação de um CAP resultando em uma posição errada em um paciente com bloqueio do lado esquerdo do coração podem ser particularmente perigosas porque o cateter pode interferir com a condução no feixe direito e resultar em um bloqueio completo do coração. Isto é particularmente problemático em pacientes com início recente de bloqueio cardíaco esquerdo. A atropina e um marcapasso têm que estar disponíveis imediatamente, e a taxa de risco-benefício da inserção do CAP deve ser reavaliada.

A colocação de um CAP conta com a correta interpretação do traçado da pressão a partir do transdutor do cateter distal. O cateter é inserido entre 15 e 20 cm e o balão é inflado. A passagem no ventrículo direito é usualmente óbvia porque é acompanhada por amplos movimentos no traçado da pressão. À medida que o cateter é avançado, a saída na artéria pulmonar é anunciada por uma pressão diastólica mais alta com ondas de pressão gradualmente decrescentes durante a diástole e uma incisura dicrótica óbvia. Uma forma de onda amortecida geralmente sinaliza a posição em cunha. O cateter é incrementadamente movido de volta para alcançar a inserção mínima e adquirir um traçado em cunha próprio. Uma radiografia de tórax é usada para confirmar a posição do cateter no tronco da artéria pulmonar e procurar complicações do acesso venoso central se o CAP foi inserido através de uma bainha introdutória recém-colocada.

Disfunção Cardiovascular

Choque

O *choque* é simplesmente definido como uma perfusão que é inadequada para satisfazer as necessidades metabólicas do organismo. O controle do paciente em choque é focado no seguinte:

1. Identificar a presença do choque
2. Procurar e tratar imediatamente as condições que ameaçam a vida
3. Tratar o choque com base na fisiopatologia fundamental (Capítulo 5)

O choque é comumente manifestado como hipotensão, mas é importante reconhecer que pode ocorrer em pacientes com pressão sanguínea normal. Outros sinais de choque podem incluir taquicardia, bradicardia, taquipnéia, alterações do estado mental, hipoperfusão cutânea (pele fria, reenchimento capilar lento), oligúria, isquemia miocárdica, hipoxemia e acidose metabólica. Uma vez que o choque é identificado, o primeiro passo é identificar e corrigir qualquer anormalidade que ameace a vida, o que pode incluir perda de respiração ou ventilação inadequada, compressão do coração ou grandes vasos, disritmias, hemorragia ou anafilaxia. A avaliação rápida de ABCs pode ajudar a direcionar as intervenções diretas para salvar a vida, como intubação endotraqueal/ventilação mecânica, tubo para toracostomia, pericardiocentese, reanimação ou transfusão fluida ou administração de medicamentos antidisrítmicos ou vasoativos.

Após ajustar as ameaças imediatas a vida, é importante identificar e tratar a causa fundamental do choque. O choque pode ser amplamente classificado em cinco categorias: hipovolêmico, compressivo cardíaco, neurogênico, séptico e cardiogênico. O choque hipovolêmico pode ser devido a perdas de fluidos para o terceiro espaço, perdas gastrointestinais ou perdas imperceptíveis, ou a hemorragias. O choque hipovolêmico secundário à perda aguda de sangue é tipicamente chamado de *choque hemorrágico*. Um bolo de cristaloide (20 mL/kg) é administrado imediatamente e repetido se necessário. Além de seu benefício terapêutico, a resposta ao fluido pode ajudar a confirmar a avaliação de hipovolemia. Fluidos contendo glicose são evitados porque podem estimular a diurese osmótica. Se há suspeita de hemorragia e a resposta hemodinâmica ao cristaloide não é satisfatória, a transfusão de sangue é iniciada sem demora e a pesquisa da fonte da hemorragia é empreendida rigidamente. A rapidez da reanimação implica na condição do paciente: restauração da pressão sanguínea normal, FC, cor da pele, atividade mental, e débito urinário significam reversão da hipoperfusão. A necessidade de continuar a reanimação pode ser estimada por medidas adicionais (ver Pontos Finais de Reanimação, posteriormente). Na presença de choque hemorrágico ou sangramento contínuo, é prudente restaurar a hemoglobina (Hb) para próximo dos níveis normais na fase aguda.

O choque compressivo dos vasos grandes/cardíacos pode ser devido a pneumotórax hipertensivo ou hemotórax maciço, o que pode impedir o retorno venoso pela alteração do mediastino, ou tamponamento pericárdico, o que impede o enchimento diastólico cardíaco. O tubo de toracostomia alivia a alteração mediastínica associada ao pneumotórax hipertensivo ou hemotórax, e pode fornecer o controle definitivo do problema. O tamponamento pericárdico pode ser devido ao sangue, fluido transudativo, ou ar no pericárdio. Um paciente instável hemodinamicamente com tamponamento pericárdico sofre uma descompressão imediata tanto através da toracotomia como da pericardiocentese. A última pode ser realizada sob guia ultrassônico e um cateter deixado no local com uma válvula para permitir a drenagem intermitente enquanto se transporta o paciente para o controle definitivo (toracotomia ou janela pericárdica). No entanto, a aparência de estabilidade hemodinâmica deve ser interpretada com cautela, porque a isquemia subendocárdica progressiva pode comprometer a recuperação a longo prazo. Dessa maneira, a confirmação do tamponamento pericárdico requer ação (reanimação fluida e planos para descompressão) sem demora. O choque neurogênico é visto, tipicamente, em lesões da coluna espinal e resulta na perda do tônus vasomotor. O tratamento é a administração prudente de fluido, com vasopressores α-adrenérgicos quando necessário. Outras causas de choque, tais como hemorragia, são rigidamente procuradas porque, na fase aguda, o choque neurogênico é considerado um diagnóstico de exclusão.

O choque séptico representa colapso cardiovascular associado a um processo infeccioso e é o estádio final na sucessão a partir da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) para a sepse e choque séptico. O controle do choque séptico envolve o tratamento do processo infeccioso fundamental (controle da fonte), administração de antibióticos apropriados (ver Sepse, posteriormente), e reanimação de volume. O choque cardiogênico refere-se à falência primária da bomba. Ao contrário dos três primeiros tipos de choque, o choque inflamatório e o choque cardiogênico requerem frequentemente mais do que a simples administração de fluidos.

Suporte Circulatório

Para reverter o choque, deve-se assegurar a adequada perfusão dos tecidos. Os fatores que determinam a perfusão são o teor de O_2 do sangue (CaO_2), a função de bombeamento do coração, e o tônus da vasculatura. Assim, a entrega de O_2 aos tecidos (DO_2) é o produto de CaO_2 (mL O_2/100 mL de sangue) e DC (L/min). A DO_2 geralmente é indexada à área da superfície do corpo, de modo que o índice cardíaco (IC) é usado no cálculo e o resultado é relatado em mL O_2/min/m^2:

$$DO_2 = CaO_2 \times IC \times 10$$

O CaO_2 consiste no oxigênio carreado pela Hb e o dissolvido no sangue propriamente dito:

$$CaO_2 = [Hb \times SaO_2 \times 1{,}39] + [0{,}003 \times PaO_2]$$

onde Hb é a concentração de hemoglobina em g/dL, SaO_2 é a saturação de O_2 arterial (%), e PaO_2 é a pressão parcial de O_2 (mmHg) no sangue arterial. Geralmente, a fração de O_2 que está dissolvida no sangue é sem importância; uma circunstância excepcional é um paciente com Hb criticamente baixa (p. ex., uma Testemunha de Jeová que é profundamente anêmica). Para otimizar a DO_2 para os tecidos, tenta-se maximizar a SaO_2 e fornecer uma concentração normal de Hb. As diretrizes usuais de transfusão (ver posteriormente) não se aplicam a um paciente em choque. Uma vez que a CaO_2 é maximizada, o DC deve ser ajustado. O DC é igual ao volume sistólico vezes a FC e é influenciado pelo ritmo e a contractilidade cardíacos, como também pelo tônus vascular. O meio para aumentar o DC começa com assegurar uma FC e ritmo de perfusão e uma boa contratilidade do coração.

Arritmias

As arritmias são comuns na UTI, e a correta interpretação do ritmo é a chave para o tratamento apropriado. Em um paciente com parada cardiopulmonar, é muito útil diagnosticar o ritmo com desfibrilador equipado com pás de desfibrilação. O algoritmo mais recente da American Heart Association reforça a necessidade de reanimação cardiopulmonar (RCP) quase contínua. Um fascículo suplementar de *Circulation* (2005; 112 [Suppl 1]) trata das diretrizes revisadas para RCP, incluindo suporte vital cardíaco avançado. Para a fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular sem pulso, é empreendida a desfibrilação com 360 J (monofásica) ou 120 a 200 J (bifásica). Se o tipo de fase do desfibrilador é desconhecido, são selecionados 200 J, enquanto a desfibrilação externa automática administrará sua dose elétrica pré-programada. Se a desfibrilação é bem-sucedida, é iniciada a amiodarona ou lidocaína em bolo, seguida por uma infusão contínua. Se não for bem-sucedida, a RCP contínua e devem ser realizados os seguintes passos:

1. Infundir epinefrina, 1 mg IV, ou vasopressina, 40 unidades IV.
2. A epinefrina pode ser aplicada a cada 3 a 5 minutos, mas não é administrada por 10 minutos após um bolo de vasopressina, o qual é dado tipicamente em uma única dose.

3. A RCP é continuada através desse processo e choques adicionais são dados após cada cinco ciclos de RCP.

A assistolia pode ser verificada por meio de derivações giratórias, e a RCP de alta qualidade é iniciada. A epinefrina (1 mg IV) ou uma dose única de vasopressina (40 unidades IV) é dada. A atropina (1 mg IV) é dada também e repetida a cada 5 minutos até um total de três doses. O contrachoque é dado somente se há suspeita de taquicardia ventricular fina. Na parada cardíaca assistólica não há papel para os antiarrítmicos ou desfibrilação (Quadro 24-1).

Pacientes sem parada cardíaca são tratados diferentemente. Pacientes instáveis com bradicardia (FC < 60 batimentos/min) são prontamente tratados com marcapasso transcutâneo. Atropina (1 mg) e epinefrina (2 a 10 μg/min) podem ser úteis se o marcapasso não estiver prontamente disponível. Quando se acessa qualquer paciente com uma arritmia cardíaca, um eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações e uma tira do ritmo cardíaco devem ser obtidos. Se o complexo QRS for largo e rápido, são indicadas a cardioversão e amiodarona porque a arritmia é, provavelmente, de origem ventricular. Se o QRS é estreito e o paciente é instável hemodinamicamente, a cardioversão sincronizada é justificada. O diagnóstico diferencial inclui taquicardia supraventricular, fibrilação atrial, *flutter* atrial, taquicardia atrial multifocal, e taquicardia incerta, todos necessitando de tratamentos diferentes. Uma discussão detalhada sobre o controle dessas anormalidades rítmicas está fora do escopo deste capítulo, e a consulta a especialistas se faz necessária.

A taquicardia sinusal é a taquicardia mais comum na UTI e não é uma arritmia por si, mas pode ser uma resposta apropriada à febre, dor, estímulo simpático, hipertensão, sepse ou inflamação. A terapia é direcionada para a causa fundamental. Se a largura do complexo QRS é incerta, pode ser administrada adenosina (6 mg, repetidos uma vez), o que facilitará de forma típica a identificação do ritmo de base. Se a velocidade não baixar, é tratada como uma taquicardia complexa e ampla; se baixar, ela é tratada como uma taquicardia complexa e estreita.

A arritmia sustentada mais comum é a fibrilação atrial, que tem uma prevalência de 5% em pessoas com mais de 65 anos. Numerosos estresses no período perioperatório podem desencadear um novo surto de fibrilação atrial ou perda de controle da frequência em um paciente com fibrilação atrial crônica. A cardioversão é realizada para instabilidade hemodinâmica; se não, o controle da frequência é tentado enquanto a causa de base (p. ex., isquemia miocárdica, sobrecarga de fluido, desequilíbrio eletrolítico, hipoxemia, acidose, embolismo pulmonar [EP]) é identificada e tratada. Amiodarona IV, bloqueadores de canais de cálcio ou β-bloqueadores são geralmente eficazes na conversão rápida; a digoxina leva várias horas para o efeito máximo. Vários medicamentos são usados para a conversão da fibrilação atrial ao ritmo sinusal, mas nem todos são aprovados pela Food and Drug Administration para esta indicação e, portanto, não serão discutidos. Em pacientes que tiveram fibrilação atrial por menos de 48 horas ou que estejam já fazendo uso de varfarina, não é necessária a anticoagulação. No entanto, se a hora precisa do início não é conhecida, provavelmente é mais seguro administrar anticoagulantes antes da cardioconversão ou realizar cardioconversão guiada por ecocardiografia transesofágica. Recentemente, cinco experimentos randomizados foram dirigidos ao controle da frequência e da conversão da frequência em pacientes com fibrilação atrial, e embora os grupos não fossem homogêneos, parece que a conversão não ofereceu benefício real sobre o controle da frequência.[6]

Quadro 24-1 Diretrizes para o Controle da Parada Cardiopulmonar

Fibrilação Ventricular/Taquicardia Ventricular sem Pulso

Dar 1 choque (monofásico, 360 J; bifásico, 100 a 200 J)
RCP, contrachoques adicionais, se obtido ritmo chocável
Epinefrina, 1 mg IV, repetir a cada 3 a 5 minutos *ou* vasopressina, 40 unidades IV (pode ser dada para substituir a primeira ou a segunda dose de epinefrina)
Considerar amiodarona (300 mg IV), lidocaína (1-1,5 mg/kg), magnésio (1-2 g IV)
Se não houver ritmo chocável, reverter para algoritmo de atividade assistolia/elétrica sem pulsação

Atividade Elétrica sem Pulso/Assistolia

Verificar com derivação de rotação
Epinefrina, 1 mg IV, repetir a cada 3 a 5 minutos, *ou* vasopressina, 40 unidades IV (pode ser dada para substituir a primeira ou segunda dose de epinefrina)
Considerar atropina (1 mg IV a cada 3-5 minutos, até 3 doses)
Se ritmo chocável, reverter para o algoritmo de fibrilação ventricular/taquicardia ventricular

Adaptado de 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Ressuscitation and Emergency Care, Part 7.2: Management of Cardiac Arrest. Circulation 112(Suppl 1):IV-59, 2005.

Disfunção do Bombeamento

Em pacientes com choque cardiogênico ou inflamatório, a função de bombeamento cardíaco pode ser perturbada como resultado de depressão da circulação miocárdica ou isquemia. As manifestações clínicas de uma insuficiência cardíaca podem incluir edema pulmonar (falência do lado esquerdo do coração) e edema periférico e veias do pescoço distendidas (falência do lado direito do coração). Uma vez que a CaO_2 tendo sido maximizada e um ritmo de perfusão tendo sido assegurado, o próximo passo é otimizar o DC. Os principais determinantes do DC são a pré-carga, a pós-carga e a contratilidade. No mínimo, o monitoramento de PVC é instituído, e se a PVC e a PAM forem baixas, deve ser realizada a reanimação por volume. No entanto, se a PVC é alta e a PAM é baixa, um CAP é inserido para monitorizar a PEAP e o DC. Se a PEAP e o DC forem altos, o paciente pode ter sido super-reanimado; a dispensa de fluidos é desacelerada e a terapia diurética é considerada. Baixos PEAP e DC podem estar associados a choque inflamatório, anafilaxia, e disfunção autônoma ou hepática. Se a PEAP e o DC estão baixos, devem ser administrados bolo de fluido de cristaloide para aumentar a PEAP a 3 a 5 mmHg e o DC deve ser novamente medido; se com isso houver melhora, repetir até o paciente estabilizar. Se a PEAP é alta e o DC é baixo, tanto um agente inotrópico como um agente redutor de pós-carga podem ser justificados. Se o paciente é normotenso, um redutor de pós-carga pode ser útil. O nitroprussiato de sódio e a nitroglicerina são os mais frequentemente usados, mas os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) ou agentes bloqueadores gangliônicos (p. ex., trimetafam) podem ser considerados. O nitroprussiato (0,5 μg/kg/min) é desejável por causa do seu rápido início e reversibilidade e rara tolerância e taquifilaxia. Um subproduto é o cianeto, que é convertido a tiocianato e excretado pelos rins. A toxicidade do cianeto pode ser anunciada pelo aumento da saturação de oxigênio venoso misto e é tratada pela administração de nitrito de sódio a 3% (10 mL), seguida por azul

de metileno (1 mg/kg). Níveis de tiocianato maiores que 10 mg/dL podem necessitar de hemodiálise. A nitroglicerina (5 μg/min, titulada até 300 μg/min) é uma boa escolha em pacientes com elevada pré-carga bem como pós-carga, especialmente aqueles com edema pulmonar.

Os pacientes hipotensos podem requerer medicação para aumentar a contratilidade cardíaca, aumentar a vasoconstrição arterial sistêmica, ou ambas. Vários agentes podem ser usados, cada um com um perfil único de atividade sobre os receptores adrenérgicos (Tabela 24-2). Receptores α_1 têm seu efeito primário sobre a vasoconstrição arterial sistêmica e efeitos menores sobre as artérias pulmonares e veias sistêmicas. Os receptores β_1 agem, primariamente, sobre o coração e aumentam a FC, a contratilidade e a condução atrioventricular. Os receptores β_2 aumentam a FC e a contratilidade, mas também exercem efeitos vasodilatadores sobre a vasculatura pulmonar e sistêmica. Os receptores dopaminérgicos modulam a vasodilatação arterial e, em grau menor, a contratilidade cardíaca, mas os efeitos da dopamina são imprevisíveis e os efeitos colaterais podem ser substanciais, de modo que o entusiasmo para seu uso em UTI tem sido fraco.[7]

Três das medicações mais comumente usadas para pacientes hipotensivos são epinefrina, norepinefrina e fenilefrina. A dopamina era amplamente usada no passado, mas, como observado previamente, o interesse no seu uso tem decaído na UTI.[7] A epinefrina é um potente agonista α- e β-adrenérgico e aumenta a contratilidade miocárdica, bem como a vasoconstrição. Aumenta também o consumo de O_2 miocárdico e é aritmogênica; assim, seu uso na UTI é limitado a pacientes com hipotensão profunda. O valor principal da norepinefrina é aumentar a PAM pelo aumento da resistência vascular sistêmica via receptor α-adrenérgico. Ela pode apresentar efeitos deletérios sobre o DC em estados de alta pós-carga, como choque cardiogênico; no entanto, aumenta a FC e a contratilidade miocárdica via estímulo β-adrenérgico, de modo que é particularmente útil em pacientes com disfunção miocárdica e vasodilatação periférica. A fenilepinefrina é um agonista α-adrenérgico puro e como tal pode ser útil em aumentar a pressão sanguínea sistólica através de sua ação sobre a vasculatura enquanto não afeta o coração. É comumente usada pelos anestesiologistas e pode ser particularmente útil em reverter a vasodilatação causada pela anestesia epidural, mas a sua associação à taquifilaxia limita sua eficácia.

A vasopressina é comumente usada por médicos do cuidado intensivo, mas os dados que suportam seu uso são limitados.[8] A vasopressina não é uma droga adrenégica, mas funciona, preferivelmente, através de um receptor acoplado à proteína G e, assim, pode ser útil em pacientes que são refratários a catecolaminas. Sua principal função no organismo parece ser a regulação do equilíbrio hídrico, mas no choque é um potente vasopressor independente do nível de vasopressina endógena circulante. Em choque séptico é administrada tipicamente em doses de até 0,04 U/min, o que imita os níveis fisiológicos e evita alguns dos efeitos adversos associados a doses mais altas, tais como a isquemia miocárdica.

Para pacientes que têm PAM adequada, mas que necessitam de auxílio com a contratilidade miocárdica, são indicadas drogas inotrópicas. Para a maior parte, estas drogas têm efeitos vasodilatadores e, assim, é importante assegurar a pré-carga adequada antes da infusão. A dobutamina (5-15 μg/kg/min) pode ser muito eficaz, mas aumenta a demanda de oxigênio miocárdico e pode ser aritmogênica. O isoproterenol é um potente agonista β-adrenérgico sintético que não é mais usado na prática clínica porque está associado à aritmogenicidade. Os inibidores de fosfodiesterase amrinona e milrinona parecem agir inibindo a quebra do monofosfato de adenosina cíclico. Eles aumentam o DC e reduzem a pré e a pós-carga; a amrinona pode causar vasodilatação profunda, e a administração a longo prazo está associada à trombocitopenia e a efeitos colaterais gastrointestinais. A milrinona é um inotrópico mais potente com poucos efeitos colaterais, mas também está associada à vasodilatação, bem como a arritmias. Causa vasodilatação vascular pulmonar e pode ser útil no tratamento de disfunção miocárdica no ajuste da hipertensão pulmonar. Os inibidores de fosfodiesterase parecem ser capazes de aumentar a contratilidade miocárdica sem afetar a demanda de oxigênio miocárdico pela redução do estresse da parede, o qual neutraliza a necessidade aumentada de oxigênio para suportar a contratilidade aumentada (Tabela 24-2).

Reanimação

Fluidos

A reanimação por fluidos é a manobra inicial sempre que um estado de choque é reconhecido. O cristaloide é tipicamente administrado para expandir o volume vascular, embora somente cerca de um terço do fluido irá permanecer no espaço intravascular. Poderá ocorrer disfunção celular resultando em perda da integridade capilar e extravasamento maciço de fluido resultando em edema tissular disseminado. Por quase meio século tem havido um debate a respeito dos prós e contras da reani-

Tabela 24-2 Efeitos de Agentes Vasoativos Selecionados

DROGA	DOSAGEM (μg/kg/min)	ATIVIDADE DO RECEPTOR			RESPOSTA HEMODINÂMICA			
		α	β_1	β_2	DC	PAM	FC	RVS
Dopamina	3-5 5-20	(–) ++	++ ++	(–) (–)	↑ ↑↑	↑ ↑↑	↑ ↑	→ ↑↑
Dobutamina	2-20	(–)	++	+	↑↑	↑	↑	↓
Norepinefrina	1-20 μg/min	++	+	(–)	↑	↑↑	↑	↑↑
Fenilefrina	10-100 μg/min	++	(–)	(–)	→	↑↑	↓	↑↑
Epinefrina	0,005-0,02 0,01-0,1	(–) ++	++ ++	++ +	↑↑ ↑↑	↑ ↑↑	↑ ↑	↓ ↑↑
Isoproterenol	0,03-0,15	(–)	++	+	↑↑	→	↑	↓
Amiodarona	5-10				→	→	↑↑	↓
Milrinona	0,3-1,5				→	→	↑↑	↓

DC, débito cardíaco; FC, falência cardíaca; PAM, pressão sanguínea arterial média; RVS, resistência vascular sistêmica.

mação com cristaloide *versus* fluido coloidal. Embora os coloides promovam uma expansão de volume mais eficaz do que as soluções de cristaloide por causa de sua habilidade de permanecer no espaço vascular, ensaios clínicos prospectivos randomizados (ECPRs) têm demonstrado que a sobrevida não é melhor – e, possivelmente, é pior – quando a albumina é dada em vez de cristaloide. Este argumento é contrariado por metanálises que mostram que a administração de albumina reduz a morbidade em pacientes hospitalizados com doença aguda e pode ter efeito benéfico em uma gama de ajustes clínicos. Qualquer que seja o resultado deste debate, é aparente que muito mais estudos serão necessários antes que uma conclusão definitiva seja alcançada. No entanto, uma coisa é certa; no caso de choque hemorrágico grave, a transfusão usual dispara e o debate coloide-cristaloide não se aplica, e a Hb é restaurada para níveis próximos do normal.

Pontos Extremos de Reanimação

Embora a reanimação por fluidos possa normalizar muitos parâmetros clínicos tais como a FC, pressão sanguínea, coloração da pele, atividade, e débito urinário, ela não assegura que o débito de O_2 tenha sido restabelecido. Por esta razão é necessário que uma medida objetiva de sucesso da reanimação vá ao encontro das necessidades metabólicas. No início da década de 1990, Bishop, Shoemaker e colaboradores[9] identificaram valores para IC (4,5 L/min/m^2), DO_2 (600 mL O_2/min/m^2), e consumo de O_2 (VO_2) (170 mL O_2/min/m^2) acima dos quais a sobrevida pode ser predita nos pacientes criticamente doentes. Testes subsequentes de ECPRs destes objetivos de reanimação ofereceram resultados mistos. Kern e Shoemaker[10] revisaram os dados publicados e sugeriram que se a otimização hemodinâmica é aplicada aos subgrupos com uma mortalidade esperada de 20% ou maior, antes do desenvolvimento da falência de órgãos, sendo alcançada a meta de DO_2 aumentada, a sobrevida será melhorada. Embora seja difícil argumentar que a reanimação agressiva precoce beneficie pacientes criticamente doentes, ela é importante aumentar a DO_2 sempre que possível porque é a base da reanimação direcionada por metas.[11] No entanto, deve ser reconhecido que nem todos os pacientes respondem da mesma maneira. Por exemplo, Moore e colaboradores[12] relataram que 38% de pacientes gravemente doentes foram incapazes de atingir um VO_2 de 150 mL O_2/min/m^2, apesar de uma DO_2 supranormal. Este grupo parecia ter metabolismo aeróbico defeituoso, o que levava à alta incidência de falência de múltiplos órgãos (FMO). Assim, a reanimação de rotina para alvos supranormais pode ser desnecessária quando o choque é prontamente revertido, infrutífera quando o paciente não responde, e até mesmo prejudicial quando resulta em síndrome de compartimento abdominal (SCA).[13]

Parâmetros alternativos que servem como pontos extremos de reanimação incluem saturação venosa de oxigênio mista ($S\bar{v}O_2$), volume corrente de dióxido de carbono ($VCCO_2$), pH intramucoso gástrico (pHi), déficit de base, e lactato arterial. A $S\bar{v}O_2$ é um indicador de extração de O_2 e é usada para calcular o VO_2. A monitorização contínua da $S\bar{v}O_2$ pode fornecer dicas precoces sobre perfusão inadequada (p. ex., hemorragia, isquemia miocárdica ou choque) antes que a mesma se torne completamente manifesta, mas medidas intermitentes não são tão úteis. Felizmente, CAPs de monitoramento contínuo da $S\bar{v}O_2$ são prontamente disponíveis e podem oferecer *insights* valiosos no *status* da hemodinâmica de um paciente, uma vez que o clínico compreenda as limitações das medidas. Além do mais, enquanto um valor baixo pode ser útil em apressar a ação clínica, uma $S\bar{v}O_2$ normal ou alta pode ser enganosa. Por exemplo, na sepse grave ou no choque pré-terminal, uma alta $S\bar{v}O_2$ pode resultar de um desvio significativo com pouco O_2 sendo enviado para o tecido ou de uma disfunção mitocondrial que evite a utilização de oxigênio. A avaliação do lactato do soro ou déficit de base em conjunto com a medida de $S\bar{v}O_2$ pode ser particularmente útil neste ajuste e fornece mais informação do que qualquer parâmetro isolado. Em geral, excesso de confiança em qualquer destes parâmetros não é uma atitude sábia e pode resultar em intervenções terapêuticas inapropriadas e perigosas. Um exemplo clássico é a administração vigorosa de fluidos para corrigir uma acidose lática a partir de um tipo de acidose lática B, na qual a perfusão tissular é mantida e a acidose é devida a causas como metformina, agentes antivirais, ou mesmo intoxicação alcoólica aguda, podendo se desenvolver, não necessariamente, edema pulmonar ou falência congestiva.

O $VCCO_2$ reflete o CO_2 alveolar. O DC diminuído ou espaço morto pulmonar aumentado podem diminuir o $VCCO_2$ e aumentar a diferença do $VCCO_2$ arterial, o que é associado à não sobrevida. A circulação esplâncnica é a primeira a ser comprometida no choque e a última a ser restabelecida. A tonometria gástrica mede o pHi no estômago, o qual reflete isquemia tissular mesentérica. Um limiar de um valor de pHi maior que 7,3, foi comparado favoravelmente a DO_2 e ao VO_2 supranormais (600 e 150 mL/min/m^2, respectivamente) como um ponto extremo.[14] Os principais impedimentos ao amplo uso de tonometria gástrica são as limitações tecnológicas, custo e inconveniência. Um número de investigações tem medido os níveis de O_2 e CO_2 transcutâneos, bem como a oxiemoglobina do músculo esquelético. Os resultados preliminares foram encorajadores, mas estas técnicas não apresentam uma aceitação ampla. O lactato arterial e o déficit de base são medidas de perfusão tissular global e podem ser particularmente úteis em predizer quais pacientes irão experimentar um resultado adverso, porque o tempo para a normalização se correlaciona com morbidade e com mortalidade.[15] Além da sua significância prognóstica, esses parâmetros permitem a quantificação do grau de desarranjo fisiológico e servem como alvos para continuação da reanimação, mas parece que o lactato pode fornecer uma habilidade preditiva melhor em relação ao déficit de base.

Com poucas exceções, todo ensaio clínico prospectivo direcionado a um objetivo que mostrou uma vantagem de sobrevida, tem adotado os princípios de estratégia de DO_2 supranormal: carga de volume com ou sem transfusão mais suporte inotrópico quando necessário para alcançar o objetivo predeterminado. Embora não tenha ainda sido determinado o algoritmo ideal para a administração de fluidos e inotrópicos, está claro que um ponto extremo definido é desejável. É mais apropriado selecionar um ponto extremo que confirme a resposta à reanimação do que selecionar um objetivo que simplesmente confirme o ato de reanimação.

Suporte Cardíaco Perioperatório

Avaliação do Risco Cardíaco

As complicações cardiovasculares são todas muito frequentes após uma operação não cardíaca. Aproximadamente há uma década foi estimado que, anualmente, 50.000 pacientes sofreriam um infarto do miocárdio perioperatório e outros milhões teriam uma complicação cardíaca.[16] As complicações cardíacas continuarão a aumentar da mesma forma que a idade da população, o que requer uma maior vigilância em avaliar e minimizar o risco cardíaco. No ajuste de uma emergência cirúrgica aguda, a avaliação do risco pré-operatório é limitado aos sinais vitais, estado do volume e ECG. Não existe nenhuma oportunidade para uma posterior avaliação do risco ou redução do risco; no entanto, em circunstâncias menos urgentes, a avaliação procede de acordo com a presença dos fatores de risco (Tabela 24-3). Se o paciente não tem nenhum fator de risco, não são neces-

Tabela 24-3 Fatores de Risco para Complicações Cardíacas Perioperatórias em Pacientes de Operação não Cardíaca

FATOR DE RISCO	RAZÃO DE PROBABILIDADE
Diabetes mellitus	3,0 (1,3-7,1)
Insuficiência renal	3,0 (1,4-6,8)
Operação de alto risco	2,8 (1,6-4,9)
Doença cardíaca isquêmica	2,4 (1,3-4,2)
Insuficiência cardíaca congestiva	1,9 (1,1-3,5)
Estado funcional ruim	1,8 (0,9-3,5)

sários testes nem tratamento posteriores. Um ou dois fatores de risco não demandam por si sós testes adicionais, mas na presença de um histórico médico passado consistente com doença arterial coronariana é prudente que se façam testes não invasivos. Três ou mais fatores de risco demandam testes não invasivos;[16] no entanto, o teste não invasivo ideal é discutível. O ECG em exercício (estresse) geralmente é recomendado como teste inicial, mas não é apropriado para pacientes que têm o ECG não interpretável ou para aqueles incapazes de se exercitar. Em tais casos, um teste de imagem como o de varredura com tálio dipiridamol, que simula exercício, é necessário. Adicionalmente, a imagem para avaliar a viabilidade do miocárdio é indicada em pacientes com função miocárdica baixa ou revascularização prévia. A escolha da imagem, imagem de perfusão com radionucleotídeo *versus* eletrocardiografia, depende da competência local. Um resultado anormal de teste não invasivo demanda cateterização cardíaca com arteriografia coronária. Doença da artéria coronária esquerda principal ou doença dos três vasos podem ser uma indicação para operação de desvio da artéria coronária, enquanto a doença de um ou dois vasos pode ser tratada por angioplastia coronariana. A revascularização é limitada a pacientes com uma necessidade clara, independente da necessidade de operação não cardíaca.

Os pacientes que não são encaminhados para revascularização mas que possuem fatores de risco cardíaco, recebem terapia médica que visa minimizar o risco perioperatório. Ensaios clínicos não provaram que a monitorização perioperatória com CAP pode ser benéfica. Os β-bloqueadores são administrados a todos os pacientes que estão programados para serem operados e estão em risco de eventos cardíacos.[16,17] Se possível, a terapia é instituída adiantadamente, com a administração de agentes de ação curta tais como o metoprolol e um alvo que mantenha a FC mais baixa que 60 batimentos/min.

Insuficiência Cardíaca

A insuficiência cardíaca pode se encontrada no período perioperatório, particularmente durante operação de emergência em pacientes com condições de comorbidade médica significativa. O choque é controlado como previamente esboçado. Os episódios menos graves podem ser manifestados por taquicardia, baixo DC e edema pulmonar (se a insuficiência for do lado esquerdo) ou periférico (se a insuficiência for do lado direito). A causa mais comum de insuficiência cardíaca nas UTIs cirúrgicas é a isquemia miocárdica, mas isto também pode representar descompensação ou insuficiência cardíaca crônica. Desta maneira, a história e o exame físico são suplementados com ECG e análise de enzima cardíaca. Radiografias de tórax podem ser úteis para identificar doença pulmonar. A monitorização invasiva com um CAP permite a determinação da pressão de preenchimento dos lados direito e esquerdo, DC e pós-carga e ajuda a distinguir edema pulmonar cardiogênico de não cardiogênico. Pelo fato de o CAP ser menos útil em diferenciar disfunção sistólica de diastólica, a ecocardiografia pode ser uma ferramenta mais útil em pacientes com insuficiência cardíaca aguda. A ecocardiografia fornece informação sobre o tamanho da câmara e função valvular e ventricular, medidas indiretas da pressão e identificação de problemas extracardíacos como efusão pericárdica. Diuréticos e vasodilatadores são os principais suportes da terapia para a insuficiência cardíaca. Os diuréticos melhoram a congestão pulmonar e reduzem o volume diastólico final ventricular, melhorando assim o VO_2 miocárdico. Os diuréticos de alça são a classe de escolha em ajustes agudos por causa da eficácia confiável, início de ação rápido e potência. Os vasodilatadores, incluindo IECAs, hidralazina e nitratos, são também usados. Os IECAs evitam a formação de angiotensina II, um potente vasoconstritor e estimulante para a secreção de aldosterona. Em adição à diminuição da pós-carga, eles aumentam o volume sistólico e, assim, geralmente são preferidos, particularmente em pacientes com a fração de ejeção ventricular esquerda deprimida (< 40%). Eles fornecem melhora sintomática, bem como uma vantagem de sobrevida a longo prazo.[16] A hidralazina e a nitroglicerina são agentes de segunda linha para pacientes que não toleram a terapia com IECA. A digoxina glicosídica cardíaca tem um papel limitado no tratamento de insuficiência cardíaca aguda. Os inotrópicos podem exacerbar a insuficiência em pacientes com insuficiência diastólica, e pode ser necessário o tratamento com agentes capazes de reduzir a tensão da parede do miocárdio. Os β-bloqueadores auxiliam na atenuação da superatividade simpática associada à insuficiência cardíaca e diminuem o VO_2 miocárdico; no entanto, um monitoramento cuidadoso é requerido mesmo quando pequenas doses de um β-bloqueador são administradas. O suporte mecânico, incluindo bombas balão intra-aórticas ou dispositivos de assistência ventricular esquerda, podem ser requeridos em pacientes com choque cardiogênico pós-desvio ou como uma ponte para o transplante cardíaco.

SISTEMA RESPIRATÓRIO

Insuficiência Respiratória

A insuficiência respiratória aguda, lugar-comum em UTIs cirúrgicas, pode se manifestar como uma oxigenação pobre sem hipercapnia (hipoxemia ou insuficiência respiratória tipo I) ou hipoxia com retenção de CO_2 (hipercapnia ou insuficiência respiratória tipo II). As causas da insuficiência respiratória são numerosas e podem incluir doenças neuromusculares ou cardiopulmonares preexistentes que comprometem a mecânica da respiração, a troca de gases ou o fluxo ventilatório. Um número de fatores também pode afetar pacientes pós-cirúrgicos ou criticamente doentes: a mecânica respiratória pode estar comprometida pelo processo da doença aguda, a intervenção cirúrgica, ou dor; a troca de gases pode ser afetada adversamente por alterações de fluidos, dano nos pulmões ou inflamação sistêmica com resultante dano agudo no pulmão; e o fluxo ventilatório ou proteção das vias aéreas podem ser deprimidos por causa de analgésicos ou sedativos. Para minimizar a morbidade e a mortalidade associadas à insuficiência respiratória, é criticamente importante reconhecê-la, verificar a causa e tratá-la.

Os sintomas e sinais da insuficiência respiratória aguda incluem encurtamento da respiração, ansiedade, estado mental alterado, cianose, uso dos músculos acessórios da respiração, estridor, taquipneia, taquicardia e hipoxia. A avaliação inicial inclui uma rápida análise para assegurar a desobstrução das vias aéreas e o movimento do ar. O estridor implica obstrução iminente das vias aéreas e é uma emergência. Os sinais vitais,

incluindo a oximetria de pulso, devem ser obtidos, e suplemento de O_2, fornecido imediatamente quando outras causas de insuficiência são possíveis. Uma radiografia de tórax e análise da gasometria arterial são obrigatórias, e outros estudos, tais como ECG, broncoscopia, varredura de ventilação-perfusão ($\dot{V}/\dot{Q}$) e TC, são considerados. Existem várias opções para o fornecimento de O_2 suplementar, incluindo cânula nasal, tenda facial, máscara facial, sistemas não invasivos de pressão positiva, e intubação endotraqueal com ventilação mecânica. A escolha é ditada pelas condições e necessidades de ventilação do paciente. As indicações para intubação e ventilação mecânica incluem SOAP: *S*ecreções excessivas que requerem limpeza pulmonar, *O*xigenação danificada que requer ventilação com pressão positiva, obstrução das vias *A*éreas ou inabilidade de proteger as vias aéreas, e função *P*ulmonar comprometida (*i.e.*, inabilidade de gerar esforço respiratório adequado ou para encontrar as necessidades mínimas de ventilação).

A quantidade de O_2 que deve ser suprida é a quantidade mais baixa que forneça adequado CaO_2 no sangue. Como discutido anteriormente, isto está diretamente relacionado com as concentrações de Hb e SaO_2. Consequentemente, no controle do choque se considera restaurar os níveis de Hb aos níveis próximos do normal em pacientes com insuficiência respiratória aguda. A oximetria de pulso e análise de ABG fornecerão informação sobre SaO_2 e PaO_2, respectivamente. Embora relacionadas, PaO_2 e SaO_2 têm uma relação complexa, como indicada pela curva de dissociação de Hb-O_2 (Fig. 24-3). Em baixos níveis de tensão de O_2 (ponto A a ponto B), aumentos em PaO_2 se traduzem somente em pequenos aumentos na percentagem de O_2 ligado a Hb, mas durante a tensão média de O_2 (ponto B a ponto C), a relação de PaO_2 para a ligação Hb-O_2 é quase linear, com aumentos significativos em SaO_2 resultantes de aumentos em PaO_2. Esta relação não é linear em tensão mais alta de O_2 (ponto C a ponto D), de modo que aumentos continuados em PaO_2 resultam em aumento muito pequeno em SaO_2. A meta na insuficiência respiratória aguda é alcançar uma PaO_2 que esteja no platô superior da curva.

A hipoxemia é afetada pelo O_2 inspirado, ventilação, desvio, e combinação $\dot{V}/\dot{Q}$. $\dot{V}/\dot{Q}$ é o equilíbrio entre ventilação e perfusão ao nível alveolar. É uma sucessão que varia de um desvio completo (espaço perfundido mas não ventilado) para o espaço morto (espaço ventilado mas não perfundido). O colapso alveolar (p. ex., atelectasia, sangramento alveolar com fluidos ou debris protéicos) resulta em um desvio. O sangue que perfunde de um tal alvéolo retorna ao átrio esquerdo com baixo CaO_2 – essencialmente o mesmo que o do sangue venoso misto. A ventilação do espaço morto ocorre nas vias aérea de condução, onde a perfusão é limitada e não ocorre essencialmente nenhuma troca de gases. Finalmente, PaO_2 representa a soma total da troca de gases (Fig. 24-4). Os defeitos podem ser quantificados como gradiente de O_2 alveolar-arterial ($AaDO_2$):

$$AaDO_2 = PAO_2 - PaO_2$$

onde

$$PAO_2 = [FIO_2 \times (PB - PH_2O)] - PACO_2$$

PB é a pressão atmosférica (760 mmHg ao nível do mar e 627 mmHg a 1.610 m); PH_2O é a pressão de vapor d'água (47 mmHg); e $PACO_2$, é a pressão alveolar do CO_2, que pode ser calculada dividindo-se $PaCO_2$ pelo quociente respiratório (normalmente 0,8). Assim, como um exemplo, para um indivíduo respirando ar ambiente ao nível do mar e tendo uma $PaCO_2$ de 40 mmHg:

$$PAO_2 = [0{,}21 \times (760 - 47) - (40/0{,}8)$$
$$= (0{,}21 \times 713) - 50 = 150 - 50 = 100 \text{ mmHg}$$

A 1.610 m, a PAO_2 é 72 mmHg, e ao nível do mar, ao respirar 100% de O_2, a PAO_2 é 663 mmHg. Subtrair PaO_2 de PAO_2 quantifica $AaDO_2$. Em indivíduos saudáveis, a ventilação e a perfusão são bem combinadas e a $AaDO_2$ é baixa (10-25 mmHg) porque reflete somente a ventilação do espaço morto nas vias aéreas de condução e desvio de pequenas quantidades de sangue via vasos brônquicos e veias de Thebesius. $AaDO_2$ elevada sugere troca de gases danificada. Causas não pulmonares de desvio da direita-para-esquerda incluem defeitos do septo atrial, malformações arteriovenosas pulmonares, sepse grave e cirrose. Existem várias causas pulmonares de disfunção pulmonar, incluindo atelectasia, pneumonia, contusão pulmonar, PE, edema pulmonar e lesão respiratória aguda/síndrome da angústia respiratória aguda (SARA).

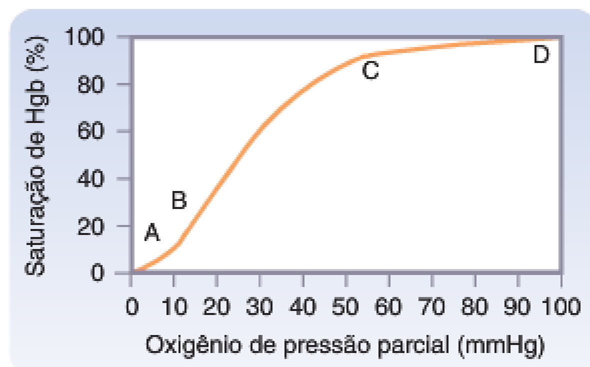


Figura 24-3 Curva de dissociação da oxigênio-hemoglobina (Hgb). Uma curva de forma sigmoide mostra a carga máxima de oxigênio no pulmão e descarga de O_2 na periferia que ocorre sobre uma taxa muito estreita de PAO_2.

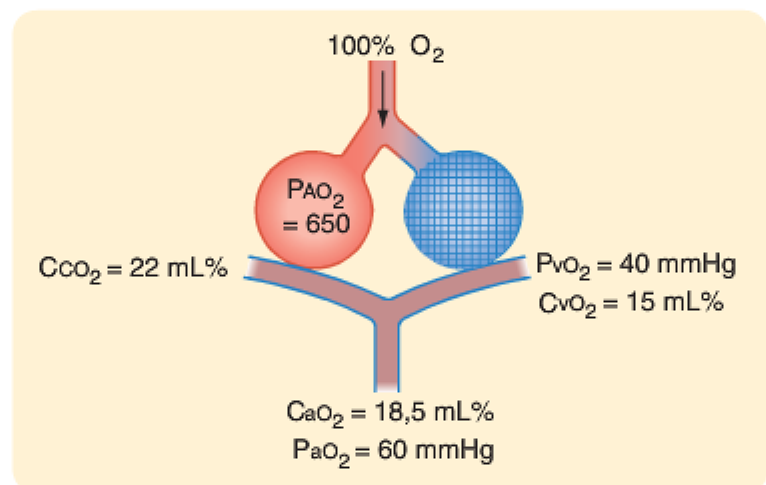


Figura 24-4 Um modelo da teoria dos dois alvéolos da função pulmonar. Na presença de colapso alveolar ou inundação alveolar (*área hachurada*), o sangue venoso não oxigenado à direita é permitido passar ao alvéolo com nenhuma transferência de oxigênio, para uma PaO_2 de 40 mmHg e teor de oxigênio de 15 mL%. A despeito de um alvéolo normal à esquerda e teor de oxigênio normal após passar pelo alvéolo (teor de O_2, 22 mL%), a mistura do fluxo de sangue da esquerda e da direita dá à pressão sanguínea sistêmica uma PaO_2 de 60 mmHg e um baixo teor de O_2 de 18,5 mL%. (De Hall JB, Wood LD: Acute hypoxemic respiratory failure. In Hall Jb, Schimidt GA, Wood LDH [eds]: Principles of Critical Care. New York, McGraw-Hill, 1992, com permissão da McGraw-Hill Companies.)

A aspiração é um problema comum em UTI e pode levar à pneumonite química, pneumonia associada a ventilador, e mesmo à SARA. A aspiração é causada por competência laríngea danificada e ao fechamento da glote ou refluxo gástrico secundário à obstrução do íleo ou da saída gástrica, e é facilitada por tubos permanentes que rompem os mecanismos protetores normais. Se o evento de aspiração é significativo, as manifestações iniciais são devidas aos efeitos mecânicos de obstrução das vias aéreas. Pacientes com sensório diminuído estão em risco particular e não irão tossir para expelir o aspirado, resultando, deste modo, em efeitos mais graves. Logo em seguida, a lesão química se torna evidente, e tomam lugar a broncoconstrição e o sequestro de fluidos nos alvéolos. Segue-se uma resposta inflamatória com liberação de mediadores inflamatórios derivados dos leucócitos e das plaquetas e escapamento de fluido rico em proteína para o alvéolo. A função pulmonar piora progressivamente através destas fases. Por causa da imunossupressão e do comprometimento das defesas das vias aéreas, a pneumonia bacteriana é um risco principal durante o curso clínico. O tratamento da aspiração consiste em limpar mecanicamente as vias aéreas dos debris, descomprimir o estômago para evitar futuros eventos, e fornecer cuidados respiratórios de suporte (p. ex., broncodilatadores, broncoscopia e ventilação mecânica) quando necessários. Não há nenhum papel para os antibióticos profiláticos porque eles servem somente para selecionar a resistência bacteriana; no entanto, os clínicos devem permanecer vigilantes para pneumonia verdadeira.

A atelectasia é vista mais frequentemente em pacientes pós-cirúrgicos ou imobilizados. O colapso alveolar leva a desvio com resultante hipoxemia. Descobertas adicionais estão relacionadas com o grau de atelectasia e incluem murmúrios ventilatórios diminuídos e volumes pulmonares reduzidos, hemidiafragma elevado, ou consolidação na radiografia de tórax. A febre associada pode ser significativa mas geralmente diminui com reinflação; no entanto, o alvéolo colapsado é propenso à colonização bacteriana, que pode levar ao desenvolvimento de pneumonia. O tratamento é direcionado à reexpansão do alvéolo colapsado; assim, a manutenção da competência das vias aéreas e limpeza pulmonar são de importância primordial. O controle da dor é fundamental para equilibrar a dor induzida por engessamento com sedação ou hipoventilação.

A pneumonia é comum na UTI, particularmente em pacientes ventilados e naqueles com dano pulmonar direto. As manifestações clínicas envolvem febre, leucocitose, hipoxia, um infiltrado radiográfico distinto, e escarro purulento com números altos de bactérias e neutrófilos. Suporte respiratório, limpeza pulmonar e antibióticos são o fundamento do tratamento; no entanto, medidas preventivas como elevação da cabeceira do leito, boa higiene oral, interrupção diária da sedação e prevenção de aspiração são extremamente importantes.[18] O diagnóstico e o controle da pneumonia são discutidos no Capítulo 14. A contusão pulmonar está associada a danos na parede do tórax; assim, a disfunção pulmonar é derivada não somente do rompimento da mecânica respiratória e da hipoventilação secundária à dor, mas também do rompimento do tecido pulmonar, com hemorragia alveolar e sequestro de fluidos sobrepujando os mecanismos alveolares protetores inatos. Os achados iniciais variam amplamente e a condição piora tipicamente durante as 24 a 48 horas subsequentes, com evolução da resposta inflamatória e alterações dos fluidos, o que resulta no chamado florescimento. O controle é de suporte e consiste em suporte respiratório e limpeza pulmonar, mas a contusão permanece um terreno fértil para o desenvolvimento de pneumonia. Isto será discutido posteriormente no Capítulo 59.

O edema pulmonar é um evento potencialmente catastrófico que é inicialmente manifestado por hipoxemia. Os sinais clínicos incluem dispneia, taquipneia, hipoxemia e ronco/estertor bilateral. Os pacientes podem apresentar sinais de hipervolemia com insuficiência cardíaca congestiva, veias do pescoço distendidas e edema periférico. Os achados radiográficos incluem a redistribuição do fluxo sanguíneo (cefalização), acúmulo de leucócitos perivasculares, uma silhueta cardíaca alargada e efusões pleurais. A causa fundamental pode ser tanto a sobrecarga de volume como a falência do lado esquerdo do coração. Em pacientes com disfunção renal ou cardiopulmonar, a monitorização hemodinâmica invasiva pode ser autorizada para esclarecer o diagnóstico e otimizar a terapia. A hipoxemia e a hipercapnia são tratadas clinicamente e, quando necessário, é fornecido suporte inotrópico. Diuréticos e nitratos podem ser administrados para diminuir a pré-carga, enquanto o nitroprussiato ou um IECA podem ser usados para promover a redução da pós-carga.

Lesão Pulmonar Aguda/Síndrome da Angústia Respiratória Aguda

A lesão respiratória aguda e a SARA são síndromes clínicas de disfunção pulmonar que podem resultar de um número de condições infecciosas, inflamatórias, de dano tecidual ou choque celular. Os critérios para o diagnóstico da SARA incluem início agudo, infiltrados pulmonares bilaterais na radiografia de tórax, ausência de edema pulmonar cardiogênico (*i.e.*, PEAP < 18 mmHg) e hipoxemia (razão $PaO_2/FIO_2 < 200$).[19] Na mesma sequência, a lesão pulmonar aguda é uma forma mais branda, com uma razão PaO_2/FIO_2 de 201 a 300.

A mortalidade associada à SARA é de aproximadamente 50%, com a maioria das mortes atribuídas à FMO. A patogênese da SARA progride através de três estádios. O primeiro estádio, o qual coincide com o início agudo da insuficiência respiratória, é conhecido como fase exsudativa. O rompimento do epitélio alveolar resulta num influxo de fluido de edema rico em proteína e leucócitos para o alvéolo. A destruição dos pneumócitos tipo II rompe o transporte normal de fluido alveolar e a produção de surfactante, desta maneira contribuindo para o sangramento e colapso alveolares. Os macrófagos liberam citocinas pró-inflamatórias que atraem e ativam os neutrófilos, os quais provocam o dano tissular. Alguns pacientes apresentam um curso não complicado com resolução do processo, enquanto outros progridem para a fase fibroproliferativa. As células mesenquimatosas preenchem o espaço alveolar e iniciam a fibrose, com o acúmulo de colágeno e fibronectina no pulmão. No estádio final, ou fase de resolução, o edema alveolar é resolvido à medida que os pneumócitos tipo II repopulam o epitélio, a proteína é removida, e ocorre um remodelamento gradual do tecido granuloso e fibrose.

O tratamento da SARA é primeiramente de suporte, e qualquer causa de base é identificada e tratada. O suporte nutricional é fornecido juntamente com o início de medidas profiláticas apropriadas contra tromboembolismo venoso e gastrite por estresse. Devem ser fornecidas oxigenação e ventilação adequadas, as quais universalmente requerem intubação e ventilação mecânica. Um número de terapias secundárias tem sido estudado para o tratamento da SARA. Estudos clínicos preliminares sugerem que o controle de fluidos que visa baixar as pressões de preenchimento podem diminuir o edema pulmonar; no entanto, ainda permanece por ser esclarecido se esta medida melhora o resultado. A terapia de reposição de surfactante tem sido bem-sucedida em neonatos, mas ainda não provou benefício em adultos com SARA. Apesar dos resultados encorajadores dos estudos observacionais, o óxido nítrico e outros vasodilatadores não apresentam benefícios comprovados na melhora dos resultados em pacientes com SARA. Nunca se achou que os corticosteroides fossem benéficos quando administrados preco-

cemente na SARA; no entanto, à medida que fisiopatologia se tornou mais bem compreendida, esta terapia foi aplicada à fase fibroproliferativa, última fase da SARA. Embora resultados preliminares em estudos observacionais e pequenas ECPRs sejam encorajadores, ensaios recentes têm mostrado que os corticosteroides podem resultar em mortalidade aumentada.[20] Consequentemente, o papel dos corticosteroides no tratamento da SARA permanece incerto, e estes devem ser usados com cuidado porque predispõem o paciente a um maior risco de infecção.

Previamente, um número de métodos foi usado para ventilar pacientes com SARA, incluindo oxigenação de membrana extracorpórea, remoção de dióxido de carbono extracorpóreo, jato de alta frequência ou ventilação oscilatória, ventilação líquida ou líquida parcial, e ventilação de razão inversa. Gradualmente, tornou-se aparente que uma estratégia de ventilação protetora do pulmão usando um volume corrente (Vc) de 6 mL/kg tem sido associada à redução na mortalidade.[21,22] De fato, o grupo de estudo da rede de SARA dos National Institutes of Health realizaram uma ECPR multicêntrica na qual os pacientes foram escolhidos ao acaso para um V_C de 12 mL/kg *versus* 6 mL/kg; após o registro de 861 pacientes, no entanto, a experimentação foi interrompida porque a análise mostrou que a mortalidade no hospital foi reduzida de 40% para 31%.[22] Nesse estudo, as pressões de platô foram mantidas a menos de 50 e menos de 30 cm H_2O, nos grupos tradicional e de pulmão protetor, respectivamente, e a acidose respiratória foi tratada pelo aumento da ventilação-minuto e infusões de bicarbonato. Os resultados deste estudo, embora discrepantes das experimentações preliminares e menores, têm sido confirmados em estudos de acompanhamento, assim, esta abordagem tem ganhado ampla aceitação como a estratégia ventilatória de escolha para o tratamento da SARA.[23]

A posição pronada tem sido proposta como uma maneira de melhorar a oxigenação por aumentar o volume pulmonar expiratório final, melhorar a combinação $\dot{V}/\dot{Q}$, e alterar a mecânica da parede do tórax. Em uma ECPR multicêntrica, a posição pronada melhorou a oxigenação, mas não a sobrevida.[24] Embora esta intervenção possa ser útil em tratar a hipoxemia grave por períodos curtos, cuidados devem ser exercitados para minimizar complicações como ulcerações por pressão, remoção acidental de tubos, e perda de cateteres vasculares e tubos de alimentação/drenagem. Um trabalho recente mostrou que a posição pronada por longos períodos (média de 17 h/dia) pode ter adicionado benefícios, mas a frequência de complicações relacionadas ao retorno permanece razoavelmente alta.[25]

A pressão positiva expiratória final (PEEP) pode melhorar a oxigenação pelo restabelecimento do alvéolo colapsado e aumento da capacidade residual funcional. A ventilação convencional geralmente requer a mínima PEEP necessária para fornecer oxigenação aceitável. No entanto, no controle da SARA pode haver benefício em aumentar a PEEP para melhorar a oxigenação, assim como para proteger o pulmão pela prevenção de recrutamento/desrecrutamento do alvéolo e, dessa maneira, reduzir a reabertura cíclica e o estiramento durante a respiração mecânica. O nível ótimo de PEEP pode ser determinado por aumentar incrementalmente a PEEP para maximizar a razão PaO_2/FIO_2; no entanto, pode ser arguido que esta prática ignora a mecânica do pulmão. Uma curva volume-pressão do pulmão pode ser gerada para um dado paciente e o ponto de inflexão mais baixo (P_{FLEX}), identificado; P_{FLEX} é o ponto em que a inclinação se torna mais íngreme, e isso representa a pressão na qual a maioria das unidades alveolares estão abertas. Alternativamente, a PEEP pode ser titulada para a conformidade máxima, que pode ser mais fácil de medir ao lado da cama. Evidências disponíveis parecem suportar o conceito de que níveis mais altos de PEEP em pacientes com SARA podem limitar o trauma do estiramento para o pulmão e podem ter efeitos benéficos no resultado.[21]

Suporte Ventilatório

Suporte Ventilatório Não Invasivo

Muitos pacientes requerem mais suporte do que o dispositivo de entrega de oxigênio passivo. Várias intervenções ventilatórias não invasivas podem dar suporte à oxigenação e à ventilação e possivelmente evitar a necessidade de intubação endotraqueal e ventilação mecânica. Respirar em pressão positiva intermitente auxilia na limpeza de secreções mas é um trabalho intensivo e, por não ser continuamente aplicado, não restabelece permanentemente os espaços de ar. A pressão das vias aéreas positiva contínua (CPAP) aplicada por uma máscara firmemente adaptada pode manter e restaurar a capacidade residual funcional e, dessa maneira, fornecer um efeito salutar temporário na oxigenação à medida que a causa fundamental da hipoxia é tratada. Essa intervenção não tem nenhum efeito na ventilação e requer um tubo nasogástrico por causa da aerofagia associada. Adicionalmente, um nível diminuído da consciência é uma contraindicação relativa para o uso da máscara porque o paciente pode vomitar e não ser capaz de remover a máscara firmemente adaptada, o que resulta em aspiração. Pressão positiva das vias aéreas binível (BiPAP) também envolve o uso de uma máscara adaptada firmemente, mas requer o ventilador para dar uma pressão alta nas vias aéreas durante a respiração espontânea iniciada pelo paciente e uma pressão de base mais baixa durante a exalação (como a PEEP). Isto pode fornecer assistência bastante para evitar a fadiga e protelar a intubação endotraqueal. Como a CPAP, a BiPAP é considerada uma terapia de curta duração que permite a identificação e o tratamento do desarranjo basal. Para os pacientes mantidos em CPAP e BiPAP, a monitorização íntima continuada é necessária porque sua condição pode se deteriorar precipitadamente. Uma nota admonitória deve ser divulgada com referência ao uso de ventilação não invasiva para tratar a insuficiência respiratória pós-remoção dos tubos, porque esta pode estar associada à mortalidade mais alta do que a que ocorre com a terapia padrão.[26]

Ventilação Mecânica

Como esboçado anteriormente, existem quatro indicações primárias para a intubação endotraqueal e a ventilação mecânica: *s*ecreções excessivas, *o*xigenação danificada, obstrução das vias *a*éreas ou inabilidade de proteger as vias aéreas, e função *p*ulmonar comprometida.[27] Uma vez que a ventilação mecânica seja instituída, o ventilador deve ser programado para satisfazer as necessidades do paciente. A primeira variável a ser ajustada é o disparador, que é a variável que irá iniciar a inspiração. O disparador pode ser um intervalo de tempo ou uma taxa inicial de fluxo de ar. A segunda variável a ajustar é um limite inspiratório, o qual pode ser um volume, uma pressão ou uma taxa máxima de fluxo de ar. A terceira variável a ajustar é o ciclo, o qual pode ser um volume, pressão ou tempo. Com base nestas variáveis, o ventilador irá dar um dos três tipos de respiração: imperativa, assistida, ou espontânea. A respiração imperativa é disparada, limitada, e o ciclo é dado pela máquina. Uma respiração assistida é disparada pelo paciente, mas é limitada e o ciclo é dado pelo ventilador. Uma respiração espontânea é disparada, limitada e o ciclo é dado pelo paciente.

Ventilação Ciclada a Volume

Este tipo de ventilação libera um V_C pré-ajustado com cada respiração. As vantagens incluem a liberação de um volume pequeno e a facilidade do uso. Sua principal desvantagem é o potencial para pressão alta das vias aéreas e o dano pulmonar

resultante. Os diferentes modos da ventilação ciclada a volume incluem a ventilação autorizada controlada (VAC), ventilação assistida/controlada (VA), e ventilação autorizada intermitente (VAI). Com a VAC, o paciente recebe um número ajustado de respirações de volume fixo mas é incapaz de aumentar a ventilação-minuto pelo disparo de respirações adicionais. A VAC é usada somente na sala de operações sob anestesia geral. A VA difere da VAC pelo fato de que o paciente é capaz de disparar respirações adicionais. Cada respiração disparada será uma respiração ciclada por máquina completa. A VA é usada quando é requerido suporte ventilatório completo, mas não é adequada para um paciente agitado que é taquipneico porque pode levar a uma alcalose respiratória grave. A VAI permite a respiração espontânea. Ela libera respirações de volume fixo intermitentes e permite que o paciente respire espontaneamente entre as respirações mecânicas. A VAI sincronizada (VAIS) permite que a respiração mecânica seja disparada pelo esforço respiratório do próprio paciente e evita o empilhamento de respirações. A variação dos graus de suporte de pressão pode ser adicionada às respirações espontâneas para dar assistência ao paciente. A VAIS é um modo útil de ventilação quando tentada em pacientes retirados do dispositivo mecânico ou em indivíduos com assincronia paciente-ventilador. Em geral, a ventilação ciclada a volume é a mais desconfortável para o paciente e pode resultar em dissincronia paciente-ventilador significativa que requer o uso liberal de sedação.

Ventilação Ciclada à Pressão

A ventilação controlada à pressão é destinada a proteger o pulmão da superdistensão alveolar e dano epitelial. Uma pressão ajustada aplicada ao circuito ventilatório durante cada respiração permite que os pulmões se expandam com base na conformidade torácica. As principais vantagens são a média e o pico mais baixos de pressão das vias aérea e um padrão de fluxo exponencial desacelerado que tende a ser mais confortável para o paciente. A principal desvantagem é a ventilação-minuto flutuante em face de alteração da conformidade pulmonar. Respirações cicladas à pressão podem ser liberadas de uma maneira análoga às respirações cicladas a volume em modo VA ou VAIS. A ventilação de suporte da pressão (VSP) é um modo ventilatório espontâneo. Uma força inspiratória negativa criada pelo paciente irá disparar o ventilador para aplicar uma certa pressão ao circuito do ventilador. A VSP é o modo mais confortável de ventilação porque o paciente é capaz de controlar todos os elementos de inspiração e expiração. A VSP se tornou o modo de escolha para o desmame de pacientes da ventilação mecânica. A principal desvantagem da VSP é que a ventilação-minuto não pode ser assegurada e pode ocorrer a hipoventilação e apneia, de modo que os pacientes devem ter uma movimentação respiratória intacta e ser cuidadosamente monitorados.

Pacientes Difíceis de Ventilar

Pacientes com doença pulmonar grave podem ser um desafio para oxigenar ou ventilar. Nos modos de ventiladores ciclados a volume, as pressões das vias aéreas podem aumentar; no modo ciclado a pressão, o V_T liberado pode diminuir. Os objetivos incluem a manutenção da pressão das vias aéreas menor que 35 a 40 cm H_2O e SaO_2 maior que 90%. Recomendações definitivas para estratégias ventilatórias ideais não são disponíveis, mas um número de manobras pode ser tentado. A posição pronada, óxido nítrico inalado e hipercapnia permissiva foram discutidos anteriormente. A ventilação de razão inversa envolve o alongamento do tempo inspiratório para maior que 50% do ciclo respiratório, o que aumenta a pressão média das vias aéreas e restabelece os espaços de ar por auto-PEEP de uma maneira semelhante à PEEP aplicada. A ventilação de razão inversa é usada com cuidado em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica conhecida e asma, dada sua propensão para interrupção de ar. A paralisia farmacológica relaxa a musculatura da parede do tórax e permite a sincronização do ventilador e do paciente enquanto diminui a produção de VO_2 e CO_2. A insuflação de gás traqueal fornece 2 a 10 L/min de O_2 a 100% liberado 1 cm acima da carina. Isto diminui a $PaCO_2$ por remoção do espaço morto anatômico proximal e pode ser útil quando a hipercapnia permissiva está sendo usada para atenuar a acidose respiratória. A traqueostomia pode ser necessária para facilitar o desmame da máquina e a descontinuação da ventilação mecânica em alguns pacientes, porque pode diminuir o trabalho de respirar. Embora ainda controversa, parece que a traqueostomia precoce pode reduzir significativamente a duração da ventilação mecânica e a duração de estada na UTI.[28]

A ventilação de alta frequência libera tipicamente um V_C de 1 a 3 mL/kg a taxas de 100 a 3.000 ciclos/min e permite o ajuste da pressão média das vias aéreas para manter a oxigenação. A oxigenação de membrana extracorpórea ou remoção de CO_2 pode oferecer bastante proteção pulmonar para salvar pacientes criticamente doentes, mas perícia e disponibilidade são variáveis. A ventilação líquida parcial, na qual o pulmão é preenchido com perfluorocarbono e então submetido à ventilação mecânica, pode ser eficaz na preservação da histologia pulmonar, complacência pulmonar e oxigenação sistêmica. Evidências de sucesso têm sido relatadas para cada uma destas inovações, mas é improvável que qualquer uma delas seja mais do que uma idéia interessante no tratamento de insuficiência respiratória grave.

Desmame da Ventilação Mecânica

Pacientes que são intubados por causa de insuficiência pulmonar requerem usualmente um período de desmame da máquina para recuperar força e provar sua habilidade para suportar a si mesmos. Quando se considera a liberação de um paciente de um ventilador, é importante primeiro assegurar que o problema fundamental que levou à intubação tenha sido corrigido e que o paciente esteja, por outro lado, estável. Pode-se fazer a mesma avaliação através de SOAP como na determinação da necessidade para intubação:

1. As *s*ecreções são tão abundantes que o paciente não possa lidar com elas?
2. O paciente está *o*xigenando adequadamente (*i.e.*, razão $PaO_2/FIO_2 > 200$; o que requer uma $FIO_2 < 0{,}40\text{-}0{,}50$ e PEEP < 5-8 cm H_2O)?
3. As vias *a*éreas podem ser protegidas pelo paciente?
4. A função *p*ulmonar é adequada?

O ideal é que o paciente seja avaliado enquanto respira espontaneamente, e um número de parâmetros pode ser obtido para avaliar a função pulmonar. São indicadores úteis a força inspiratória negativa (> –20 a 30 cm H_2O), ventilação-minuto (< 10-15 L/min) V_C (> 5 mL/kg), e a taxa respiratória (< 30/min). Talvez o teste de maior confiabilidade seja a razão f/V_C, ou o índice de respiração rasa rápida.[27] Um valor maior que 105 prediz falha na remoção dos tubos com uma probabilidade de 95%, enquanto um valor menor que 80 prediz sucesso em 95%. Existem quatro métodos principais de desmame do paciente da máquina. Múltiplas experimentações em tubo T diariamente podem ser realizadas, com a remoção dos tubos ocorrendo uma vez que o paciente tolere várias horas. Este método é trabalhoso e intensivo e pode causar estresse indevido no paciente, particularmente se intubado com tubo endotraqueal de pequeno diâmetro. Uma única experimentação em tubo T diária pode ser realizada, com remoção do tubo se isto for bem-sucedido. Se a experimentação não for bem-sucedida, o paciente deve descansar por 24 horas, e o teste é repetido no dia seguinte.

As interrupções de ventilação artificial com VAI e VSP são populares, sem uma vantagem comprovada de uma sobre a outra. O que se sabe com clareza, no entanto, é que experimentações de respiração espontânea encurtam o tempo para a interrupção da ventilação mecânica.

Antes de remover os tubos de um paciente, o clínico revê sistematicamente a condição total do paciente juntamente com a avaliação "SOAP" previamente mencionada, com um foco nos fatores diferentes dos da mecânica respiratória. O edema das vias aéreas superiores e a obstrução necessitam ser descartados por teste de permeabilidade de vias aéreas. Um método inequívoco e objetivo de se fazer isso requer que o paciente tussa ao redor do tubo endotraqueal com o balonete desinsuflado e um dedo fechando a luz do tubo. O mapa e o registro da anestesia são revisados para assegurar que a intubação inicial foi correta no caso em que o paciente precise ser reintubado. Os pacientes intubados após múltiplas tentativas, ajudados com o broncoscópio ou via intubação retrógrada, são mais bem desintubados sob circunstâncias controladas do que no meio da noite. Finalmente, os fatores que necessitam uma demanda ventilatória aumentada, tais como desequilíbrio ácido-básico, insuficiência renal ou hepática, febre alta, sepse, e ansiedade ou agitação pronunciadas, são corrigidos se possível. Os pacientes que são difíceis de sedar e alternam entre agitação e supersedação podem se beneficiar com o α_2-agonista dexmedetomidina, o qual exerce somente efeitos mínimos sobre a estabilidade hemodinâmica ou movimentação respiratória.[29]

SISTEMA GASTROINTESTINAL

Gastrite por Estresse

Lesões mucosas relacionadas ao estresse são o resultado da ação do ácido gástrico sobre a mucosa gástrica comprometida, que é uma mucosa pouco perfundida ou imunologicamente incompetente, ou ambas. É relatado que estas lesões se desenvolvem em 25% a 100% dos pacientes de UTI em 24 a 48 horas de admissão, com um sangramento clinicamente significativo sendo manifestado em somente 5% a 10% dos pacientes. Com base nesses dados, a profilaxia da úlcera por estresse rotineira é fornecida na maioria da UTIs; no entanto, provavelmente, não é necessária em todo paciente de UTI. A evolução dos cuidados nas UTIs tem fornecido suportes nutricionais e de reanimação melhores e mais precocemente, o que resulta numa perfusão de mucosa melhorada e integridade preservada. Os fatores de risco para gastrite por estresse incluem ventilação mecânica mais longa do que 48 horas, coagulopatia, queimaduras significativas e lesões na cabeça. Pacientes com fatores de risco recebem profilaxia até que tenham ingerido uma dieta enteral gástrica maior que 50% das metas de ingesta calórica, porque a alimentação gástrica é um dos meios mais eficazes de prevenir a gastrite por estresse. Os agentes profiláticos incluem antiácidos, sucralfato, antagonistas de receptores de histamina-2 (H_2), e inibidores de bomba de prótons, com este último se tornando a base da terapia por causa de sua longa duração de ação e eficácia. Os antiácidos parecem não ser eficazes em pacientes em risco na UTI e não são considerados agentes de primeira linha. O sucralfato é um polímero de sacarose que é ativado em ambiente acídico; ele se liga à mucosa gástrica exposta e às crateras da úlcera e forma uma barreira protetora. Também estimula a síntese de prostraglandina local e é dado como um elixir via boca ou via tubo nasogástrico (1 g a cada 6 horas). Experimentações prévias sugerem um menor risco para a pneumonia hospitalar do que os antagonistas de receptores H_2, por causa da preservação de um ambiente gástrico acídico e menos proliferação bacteriana. A principal desvantagem do sucralfato é a sua interferência com a absorção de outros medicamentos, como antibióticos, varfarina (Coumadina), e fenitoína (Dilantina). Os antagonistas de receptores H_2 apresentam potentes propriedades ácido-redutoras. Preocupações a respeito de antagonistas de receptores de H_2 incluem o desenvolvimento de taquifilaxia e o aumento da colonização bacteriana gástrica, o que leva ao desenvolvimento de pneumonia. Uma ECPR multicêntrica grande comparando o uso de sucralfato com ranitidina em pacientes de UTI com fatores de risco determinou que os antagonistas de receptores H_2 foram superiores ao sucralfato na prevenção de sangramento clinicamente importante. A taxa de pneumonia associada ao ventilador foi semelhante entre os grupos. Embora os inibidores de bomba de prótons pareçam superiores aos antagonistas de receptores de H_2 no tratamento da úlcera péptica, experimentações clínicas demonstraram sua falta de superioridade na prevenção de gastrite por estresse. Além do mais, foi verificada associação entre o uso de inibidores de bomba de prótons e a colite por *Clostridium difficile* adquirida na comunidade.

Descontaminação Digestiva Seletiva

A descontaminação digestiva seletiva é uma estratégia que objetiva diminuir a carga microbiana no intestino. O conceito é baseado na crença de que as bactérias do intestino translocam-se para a circulação sistêmica e incitam uma resposta inflamatória que leva a FMO (ver posteriormente).[30] Embora o fenômeno da translocação de microrganismos tenha sido documentado em animais e sugerido em alguns estudos humanos, não existe evidência convincente de que a translocação de bactérias seja responsável por resultados clínicos adversos. Ao contrário, existe evidência de que mediadores inflamatórios podem atravessar o intestino em tempos de estresse, ajudados pela hipoperfusão do intestino e pela perda da integridade da mucosa, imunoglobulinas e enterócitos. A descontaminação digestiva seletiva é projetada para reduzir a carga de patógenos gram-negativos aeróbios e anaeróbios no intestino. Uma formulação típica inclui a pasta de polimixina, tobramicina e anfotericina aplicada à mucosa oral, uma mistura administrada ao estômago, e uma cefalosporina de terceira geração administrada IV. Das numerosas experimentações clínicas em várias populações de pacientes, somente os grupos com pancreatite grave e pacientes que sofreram transplante de órgão se beneficiaram desta medida.[31] O tópico da descontaminação digestiva seletiva permanece extremamente debatido, e inúmeros estudos produziram resultados mistos; no entanto, trabalhos emergentes sugerem que isto possa ser benéfico, particularmente em pacientes cirúrgicos em UTI.

Síndrome Compartimental Abdominal

O abdome é um espaço fechado ligado pela fáscia relativamente não expansível da musculatura abdominal e como tal é suscetível à síndrome compartimental análoga àquela vista nos membros inferiores. A *SCA* é fundamentalmente definida como uma pressão intra-abdominal aumentada (PIA) associada a consequências fisiológicas adversas. A SCA é comumente descrita em pacientes com hemorragia pélvica ou abdominal maciça, frequentemente após a laparotomia para controle do dano, mas pode ser encontrada em vários cenários clínicos. Escara circunferencial de queimadura, redução de uma grande hérnia ventral, ou o uso de calças militares antichoque podem aumentar significativamente a PIA. A distensão do intestino secundária a suboclusão ou obstrução total, ascite, ou pneumoperitônio podem levar à SCA. A pancreatite ou a dissecção cirúrgica podem dar origem a um edema retroperitoneal profundo. O edema do

intestino pode resultar da estripação prolongada durante a operação, o que alonga e estreita as veias mesentéricas e os linfáticos; isto também pode estar relacionado com a isquemia de reperfusão do intestino agravada pela reanimação com grandes volumes de soluções de cristaloide. A *SCA secundária* refere-se à SCA na ausência de doença pélvica ou abdominal e é inteiramente causada por edema e ascite após choque e reanimação agressiva.[32] Neste caso, particularmente em pacientes não traumatizados, pode representar um estado de choque irreversível, com perda da integridade capilar.

Os sistemas de órgãos que parecem ser mais afetados pela SCA são os sistemas cardiovascular, pulmonar e renal. Os efeitos cardiovasculares da PIA incluem DC diminuído como um resultado de retorno venoso diminuído. Assegurar um estado de volume adequado é a característica-chave para o controle da SCA e pode ser usado para temporizar a situação enquanto estão sendo feitos os arranjos para a descompressão. A resistência vascular sistêmica marcadamente aumentada também tem sido reconhecida. A PIA aumentada diminui a excursão diafragmática, diminui a complacência pulmonar e cria uma pressão alta das vias aéreas com diminuição de V_C e acidose respiratória. A disfunção renal com oligúria que progride para anúria como um resultado de SCA parece ser devida à compressão parenquimal direta e ao desvio de fluxo de plasma renal. O fluxo de sangue visceral é semelhantemente afetado, com subsequente necrose intestinal, disfunção hepática e avaria anastomótica do intestino. A hipertensão intracraniana também é agravada pela SCA. A celiotomia descompressiva pode reverter imediatamente estas alterações, mas a SCA não tratada leva a falência de órgãos letal, com taxas de mortalidade coletivas que excedem 50%.

O reconhecimento da SCA não é difícil, uma vez que o diagnóstico é considerado. Aqueles em maior risco incluem pacientes gravemente doentes que requerem tamponamento abdominal para laparotomia abreviada/estadiada, particularmente aqueles com uma coagulopatia secundária à hipotermia ou cirrose. É prudente selecionar pacientes em alto risco de SCA, particularmente aqueles reanimados agudamente do choque, que requerem vasopressores e que recebem mais do que 6 L de cristaloide ou 6 unidades de concentração de hemácias por um período superior a 6 horas.[32] Os achados de um abdome tensamente distendido, oligúria progressiva apesar de adequado DC, ou hipoxia com aumento de pressão das vias aéreas são suficientes para justificar descompressão abdominal. Pelo fato de os achados isoladamente poderem não ser precisos em um paciente criticamente doente, a pressão da bexiga pode ser medida para se verificar a presença de PIA elevada e correlacioná-la com os parâmetros fisiológicos; como uma consequência, a pressão da bexiga se torna a medida objetiva para confirmar a SCA. O nível de PIA no qual ocorre a SCA é paciente-específico e, assim, o diagnóstico (e tratamento) é fundamentado na resposta fisiológica do paciente para aumentar a PIA. Uma correlação grosseira pode ser feita entre o nível de elevação da PIA e a necessidade de descompressão (Tabela 24-4). Embora alterações significativas na fisiologia possam ser demonstradas em pacientes com PIA entre 10 e 15 mmHg (grau I), é duvidoso que a descompressão abdominal seja autorizada neste nível. Com PIA entre 15 e 25 mmHg (grau II), a necessidade de tratamento é baseada nas condições clínicas do paciente; na ausência de oligúria, hipoxia ou pressão das vias aéreas significativamente elevada, é difícil justificar a descompressão abdominal. É indicado o monitoramento continuado porque os sinais e sintomas da hipertensão intra-abdominal progridem insidiosamente. A maioria dos pacientes com PIA entre 25 e 35 mmHg (grau III) finalmente requer descompressão. Todos os pacientes com PIA maior que 35 mmHg (grau IV) necessitam de descompressão

Tabela 24-4 Sistema de Graduação para a Síndrome de Compatimento Abdominal

GRAU	PRESSÃO INTRA-ABDOMINAL (mmHg)	TRATAMENTO
I	10-14	Reanimação normovolêmica
II	15-24	Reanimação hipovolêmica
III	25-35	Descompressão
IV	>35	Reexploração de emergência

imediata porque este grupo de pacientes pode se deteriorar para parada cardíaca a qualquer momento. A drenagem percutânea do fluido ascítico pode ser uma manobra comprometedora, mas a descompressão cirúrgica é obrigatória. No momento da descompressão, um fechamento abdominal que forneça adicional domínio intra-abdominal é indicado. Dos vários curativos descritos, o mais eficaz parece ser baseado em algum tipo de vácuo, tanto disponível comercialmente ou doméstico, de modo que o edema do intestino e a retração lateral da fáscia são minimizados e o fluido peritoneal é controlado. Todo esforço possível é feito para alcançar o fechamento abdominal definitivo em 3 ou 4 dias, porque as forças retrativas dos músculos lisos da parede abdominal podem tornar o fechamento preliminar difícil. Se o abdome não puder ser fechado, gaze absorvente ou enxerto de pele são usados para minimizar o risco de fístulas intestinais. Interessantemente, curativos de ferida auxiliados por vácuo podem facilitar o fechamento abdominal definitivo precocemente, bem como o fechamento tardio muitas semanas após a operação inicial.

Suporte Nutricional

A resposta neuroendócrina à doença crítica e à lesão inclui a liberação de hormônios de estresse (epinefrina, glucagon e cortisol) e mediadores inflamatórios, que culminam em um estado hipercatabólico (Capítulo 4). Substratos nutrientes endógenos são mobilizados, com depleção de glicose e depósitos de gordura e quebra da massa muscular magra. Subsequentemente, as proteínas viscerais são corroídas, e segue-se a disfunção imune e do sistema de órgãos. Atualmente, somos incapazes de modular significativamente a resposta inflamatória sistêmica, assim a estratégia terapêutica preferida é administrar substrato exógeno na forma de suporte nutricional. O suporte nutricional é considerado se ocorreu o seguinte:

1. O paciente tem estado sem nutrição por 5 a 7 dias.
2. A expectativa de duração da doença é maior do que 10 dias.
3. O paciente está desnutrido.

Perda de peso não pretendida de 15% a 20% sugere desnutrição moderada, enquanto perda maior que 20% implica desnutrição calórica grave. Os níveis de proteína séricas, como albumina ou transferrina, podem ser medidos, mas são afetados por doença grave. Uma vez que a decisão para fornecer suporte seja tomada, o próximo passo é determinar as necessidades nutricionais do paciente. Uma regra prática é baseada no peso: 30 kcal/kg/dia geralmente são adequadas para pacientes de peso normal; 35 kcal/kg/dia podem ser recomendadas para pacientes abaixo do peso, e 25 kcal/kg/dia para pacientes acima do peso. Um valor mais preciso para o gasto de energia basal (GEB, kcal/dia) pode ser estimado pela equação de Harris-Benedict:

$$GEB = 66 + (1{,}37 \times peso) + (5 \times altura) - (6{,}8 \times idade)$$
(Homens)
$$GEB = 665 + (9{,}6 \times peso) + (1{,}8 \times altura) - (4{,}7 \times idade)$$
(Mulheres)

onde o peso é medido em quilogramas, a altura, em centímetros, e a idade, em anos. O GEB estimado é, então, multiplicado por um "fator de estresse" que varia de 1,25 a 1,75, dependendo da gravidade da doença. Em pacientes estáveis mecanicamente ventilados para os quais a superalimentação ou a subalimentação seriam particularmente prejudiciais, naqueles em que o gasto de energia é alterado significativamente a partir dos valores esperados, ou pacientes que não estão respondendo como o esperado aos regimes calculados, a calorimetria indireta pode ser usada para calcular o gasto de energia medido (GEM):

$$GEM = [(3{,}9 \times VO_2) + 1{,}1 + VCO_2] \times [1{,}44 - (2{,}8 \times U_{UN})]$$

onde VO_2 e a produção de CO_2 (VCO_2) refletem um período de 30 minutos. A razão preferida de calorias não protéicas para nitrogênio varia com o nível de estresse. Em pacientes minimamente estressados, 200:1 a 300:1 é apropriada, mas é decrescida para 150:1 em pacientes moderadamente estressados e para 100:1 ou menos em pacientes gravemente estressados. Em pacientes com insuficiência renal ou hepática, a restrição de proteína pode ser autorizada. Um método alternativo da determinação das necessidades proteicas é baseado no peso e no estresse: 1,5 para estresse mediano, 2,0 para moderado, e 2,5 g de proteína/kg para estresse grave. Finalmente, a medida do nitrogênio da ureia da urina (U_{UN}) pode ajudar a determinar as necessidades proteicas porque à medida que o catabolismo relacionado com o estresse aumenta, a excreção de nitrogênio (e U_{UN}) aumenta. U_{UN} representa 90% do nitrogênio excretado. O cálculo das perdas protéicas (g/dia) pode ser baseado em U_{UN} de 24 horas:

$$\text{Perda proteica} = U_{UN} + 4\text{ g perda insignificante} + \text{perda de nitrogênio não ureia}$$

O objetivo do suporte nutricional é fornecer um balanço de nitrogênio de 3 a 5 g/dia, assim a proteína adicional deve ser adicionada além dos requerimentos calculados. Para calcular as necessidades proteicas, os requerimentos de nitrogênio são multiplicados por 6,25.

A rota e o método ideais para o suporte nutricional permanecem altamente controversos. Em geral, um paciente com o trato gastrointestinal funcionante é alimentado enteralmente. A alimentação enteral preserva a integridade da mucosa do intestino, a função de barreira, a produção de IgA e a flora normal, o que pode explicar a redução das complicações sépticas e a sobrevida melhorada vista em pacientes com lesões graves, pancreatite aguda, doença inflamatória intestinal e transplante de fígado alimentados enteralmente. Além do mais, foi provada a segurança e a praticabilidade da alimentação enteral em pacientes recém-operados. Por outro lado, existem alguns dados conflitantes e ausência de superioridade clara da nutrição enteral sobre a nutrição parenteral. A via parenteral de nutrição pode assegurar provisão adequada de nutrientes e é usada quando a alimentação enteral não é tolerada ou na presença de um intestino curto ou fístulas gastrointestinais proximais/alto débito. Em pacientes criticamente doentes, acredita-se que a alimentação pós-pilórica seja mais segura do que a alimentação gástrica em termos de risco para macroaspiração; no entanto, a incidência de micoraspiração provavelmente é semelhante. Embora vários ensaios sugiram que a alimentação gástrica com a administração de agentes pró-motilidade seja igualmente segura, esses estudos não têm poder de refletir os eventos catastróficos ocasionais; não obstante, a eritromicina pode promover o esvaziamento gástrico e facilitar a nutrição enteral.

As chamadas dietas que aumentam a imunidade fornecem nutrientes específicos (glutamina, arginina, nucleotídeos e ácidos graxos ômega 3) que exercem efeitos imunomodulatórios favoráveis. A glutamina é um combustível oxidativo para os enterócitos e outras células de replicação rápida e é dita ser condicionalmente essencial. A arginina promove a função normal das células T, ajuda na cicatrização de feridas, e é necessária para o metabolismo da amônia. Os nucleotídeos aumentam a replicação das células que se dividem rapidamente, bem como promovem a responsividade imune. Os ácidos graxos ômega 3 competem com os ácidos graxos ômega 6 (especialmente, o ácido araquidônico) no metabolismo da ciclo-oxigenase, resultando assim na produção de prostaglandinas da série 3 e leucotrienos da série 5. Estes eicosanoides são menos inflamatórios e imunossupressores do que as prostaglandinas da série 2 e leucotrienos da série 4 produzidos pelo ácido araquidônico. Embora vários ensaios clínicos tenham sugerido benefícios significativos com estas dietas, a literatura permanece mista e falta um benefício relacionado à mortalidade.

INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA

A insuficiência renal aguda (IRA) é um problema mortal, com taxas de mortalidade excedendo 50% e aumentando para 60% a 90% se é requerida diálise. Seu início é anunciado por oligúria (< 0,5 mL/kg/h ou < 400 mL/24h) ou um aumento da concentração da creatinina sérica, o que alerta para a busca de sua causa (pré-renal, parenquimal renal, ou pós-renal). O primeiro passo é o exame físico para procurar por sinais de hipovolemia, insuficiência cardíaca, choque, obstrução, SCA ou erupções. A causa mais comum da oligúria em pacientes cirúrgicos é a hipovolemia. Um cateter de Foley é inserido para excluir obstrução do canal e monitorizar intimamente a produção de urina. A seguir um bolo de fluidos (500-1.000 mL ou 10% do volume de sangue circulante) é administrado, exceto em pacientes em que se suspeita de insuficiência cardíaca, nos quais a medida de PVC ou PEAP é mais útil para direcionar a terapia. Se o paciente não responde à administração de fluidos, uma avaliação mais extensiva deve ser realizada, e o monitoramento hemodinâmico invasivo é autorizado para medir a pressão de preenchimento e acessar a função cardíaca. O nível de sódio na urina (U_{Na}) pode ser útil para distinguir a causa parenquimal da pré-renal da IRA porque um nível de U_{Na} menor que 20 mEq/L é consistente com uma causa pré-renal, e maior que 40 mEq/L, com uma causa parenquimal renal. Medindo-se o sódio e a creatinina tanto na urina como no plasma, pode-se calcular a excreção fracionária de sódio (EF_{Na}).

$$EF_{Na} = [(U_{Na} \times P_{Cr})/(P_{Na} \times U_{Cr})] \times 100$$

EF_{Na} menor que 1% indica uma causa pré-renal para IRA, enquanto EF_{Na} maior que 3% sugere um problema parenquimal renal ou pós-renal. A lista de medicamentos do paciente é revista para avaliar a nefrotoxicidade, e uma ultrassonografia renal pode ser usada para identificar doença pós-renal. A urinálise também pode fornecer indícios para a causa fundamental: a alta gravidade específica da urina e baixo pH são consistentes com IRA pré-renal; as formas tubulares são indicativas de disfunção parenquimal renal; a hemoglobinúria é consistente com uma reação de transfusão, vasculite ou rabdomiólise; a mioglobinuria é sugestiva de rabdomiólise, e a eosinofilia é associada à nefrite intersticial. Estas investigações laboratoriais são menos úteis em pacientes idosos, naqueles com disfunção renal

crônica, ou em pacientes que receberam diuréticos ou agentes osmóticos nas 24 horas anteriores.

O controle da IRA pré-renal é o aumento da perfusão renal através da carga do volume e suporte inotrópico quando necessário. Infelizmente, a vasoconstrição renal pode ser um efeito colateral indesejável de agentes inotrópicos. Primeiramente, a dopamina em baixa dose (0,3-3 μg/kg/min) foi solicitada no tratamento da IRA para dilatar a vasculatura renal e estimular a diurese; no entanto, faltam evidências para suportar este tratamento.[7,33] Drogas nefrotóxicas, incluindo agentes de contraste, são evitadas, e drogas excretadas pelo rim têm suas doses ajustadas. O *clearance* de creatinina (D_{Cr}, mL/min) pode ser usado para o ajuste da dose do medicamento:

$$D_{Cr} = (U_{Cr} \times V)/P_{Cr}$$

onde U_{Cr} é a concentração de creatinina na urina (mg/dL), V é o volume de urina (mL/min), e P_{Cr} é a concentração de creatinina no plasma (mg/dL). Uma coleta de 24 horas é mais precisa, mas uma amostra de 4 horas pode ser utilizada. Um cálculo imediato pode ser feito pelo uso da aproximação de Cockcroft-Gault:

$$D_{Cr} = [(140 - \text{idade}) \times \text{peso}]/(P_{Cr} \times 72)$$

onde o peso é medido em quilogramas. Nas mulheres, o valor é multiplicado por 0,85. A D_{Cr} normal é 95 mL/min na mulher e 120 mL/min no homem. Nos casos de rabdomiólise e reações de transfusão, o *clearance* da mioglobina ou hemoglobina circulante pode ser atingido forçando-se a diurese (> 100 mL/h) com cristaloide e diuréticos osmóticos. A lesões obstrutivas devem ser tratadas, as condições comórbidas, direcionadas, e o suporte nutricional, fornecido. Embora a conversão da IRA oligúrica para a não oligúrica possa facilitar o controle do volume, existe evidência insuficiente de que isto melhore os resultados. O uso de diurético na IRA permanece controverso, com algumas experimentações sugerindo um risco aumentado para a não recuperação da função renal e mortalidade, enquanto outras, não.

A terapia de reposição renal (TRR) pode ser indicada para sobrecarga de fluidos sintomática, desordens eletrolíticas graves ou ácido-básicas, sepse ou complicações urêmicas como encefalopatia ou pericardite. Existem várias opções para TRR, incluindo técnicas intermitentes tais como diálise peritoneal ou hemodiálise. A diálise peritoneal é apropriada para pacientes com insuficiência renal crônica que não apresentam peritonite ou que não tenham sido recentemente submetidos à cirurgia abdominal, mas tem aplicações limitadas em UTI. A hemodiálise fornece a remoção eficiente de fluidos, solutos e algumas toxinas, mas pode estar associada à instabilidade hemodinâmica e é relativamente um recurso intensivo. As técnicas de TRR contínuas oferecem a vantagem de estabilidade hemodinâmica melhorada e relativamente menos utilização de recursos, mas requerem alguma anticoagulação e não há prova de superioridade para melhorar o resultado em relação à hemodiálise, exceto em alguns ensaios clínicos limitados. A TRR tem mostrado remover citocinas e mediadores inflamatórios do sangue de pacientes sépticos sem ter um impacto significativo na sobrevida. A hemofiltração contínua pode ser usada para remover fluidos e solutos em pacientes que sofrem somente de sobrecarga de fluidos, mas a hemodiálise venosa contínua é comumente o método mais usado na UTI. Ela envolve o uso de um cateter venoso central de duplo lúmen, e o sangue é bombeado através de um filtro contra o fluxo de diálise antes de retornar ao paciente. A hemodiafiltração arteriovenosa contínua é semelhante, mas requer uma cânula arterial de furo grande e pressão arterial adequada do paciente para dirigir o processo, e assim caiu em desuso.

Dada as significativas morbidade e mortalidade associadas à IRA, a estratégia ideal é a prevenção, que envolve atenção cuidadosa com o equilíbrio fluido e perfusão, dosagem apropriada de medicamentos, e evitar drogas nefrotóxicas. Material de contraste radiográfico causa 10% a 15% de IRA adquirida no hospital. A hidratação e o uso de agentes de contraste não iônicos podem ajudar a reduzir esta ocorrência. A hidratação com bicarbonato de sódio antes de uma carga de contraste tem mostrado ser um meio eficaz de prevenir a IRA em pacientes com insuficiência renal preexistente.[34]

DISFUNÇÃO HEPÁTICA

A doença hepática é suspeitada em pacientes com história de abuso de álcool ou drogas IV, transfusão de sangue, ou presença de tatuagens. O estigma físico da doença hepática inclui icterícia, ascite, desnutrição, encefalopatia, ginecomastia, atrofia testicular, desgaste muscular, angiomas vasculares, eritema palmar, fedor hepático e cabeça de medusa. Os achados laboratoriais revelam bilirrubina elevada, um tempo prolongado de protrombina, hipoalbuminemia e níveis aumentados ou normais de transaminase, dependendo do estádio de insuficiência hepática. A insuficiência hepática secundária se manifesta por icterícia colestática, atividade sintética aumentada e, em pacientes criticamente doentes, pode se desenvolver estado mental alterado. O tratamento é direcionado à condição fundamental, mas a falha em corrigir este problema frequentemente resulta em FMO e morte. A insuficiência hepática primária pode representar uma exacerbação de doença crônica do fígado ou um problema agudo causado por doença viral, drogas ou outras toxinas. No caso de falência hepática aguda, tanto a causa quanto as complicações extra-hepáticas (anormalidades nos fluidos, eletrólitos e coagulação, disfunção renal, pulmonar ou imune) são tratadas com medicamentos. O edema cerebral está presente em 80% dos pacientes que morrem de falência hepática fulminante; sendo assim, o controle agressivo, incluindo o monitoramento precoce da PIC, é crítico. O transplante ortotópico do fígado pode salvar a vida, mas deve ser considerado antes que o dano cerebral irreversível ou FMO ocorra.

Os pacientes com uma exacerbação de doença hepática crônica usualmente têm uma complicação que deve ser tratada. A hemorragia varicosa é a manifestação mais dramática e apresenta alta mortalidade (Cap. 52). Os pacientes com ascite e descompensação fisiológica aguda submetem-se a parencentese diagnóstica e a uma contagem celular para excluir peritonite bacteriana. Uma contagem de leucócitos maior que 500/mm^3 sugere peritonite bacteriana. A peritonite bacteriana primária ocorre em 20% dos pacientes cirróticos com ascite. Ela é tipicamente monomicrobiana (pneumococos) e é tratada somente por terapia antibiótica, mas sua mortalidade associada a 1 ano é de 50%. A peritonite polimicrobiana é indicativa de um abscesso intra-abdominal ou de víscera perfurada. Pacientes que mostram sinais de hipertensão intra-abdominal secundária à ascite tensa podem requerer paracentese de grande volume para aliviar os sintomas. O controle médico da ascite inclui restrição de sódio (1-2 g/dia) e de água e diurese. A espironolactona é preferida porque inibe a reabsorção de sódio, mas pode ser requerida a furosemida, adicionalmente. A paracentese de grande volume é geralmente bem tolerada, mas com reposição de albumina (7-9 g/L) pode diminuir a insuficiência renal e encefalopatia. O controle da encefalopatia hepática começa com a reversão de quaisquer fatores precipitantes, tais como a remoção de drogas com efeitos no SNC, tratamento de infecções e

correção das anormalidade de fluidos/eletrólitos. A formação e eliminação de amônia são dirigidas pela administração de neomicina e lactulose, respectivamente.

A síndrome hepatorrenal é um problema renal funcional visto em pacientes em estádio final de doença hepática; é devida a uma combinação de vasodilatação sistêmica, hipovolemia relativa e atividade aumentada do sistema renina-angiotensina-aldosterona. A síndrome hepatorrenal é caracterizada por azotemia, oligúria, sódio urinário extremamente baixo (< 10 mEq/L) e osmolalidade urinária alta. O prognóstico é sombrio, mas vasoconstrição sistêmica com terlipressina ou ornipressina mostra resultados promissores, e a octreotida já provou ser amplamente ineficaz. Os cuidados são principalmente de suporte e o transplante ortópico de fígado pode curar. O suporte nutricional limita as proteínas a 1 a 1,2 g/kg/dia e fornece 25 a 35 kcal/kg/dia, com 30% a 40% das calorias não protéicas sendo na forma de gordura.

SISTEMA EDÓCRINO

Insuficiência Adrenal

O eixo adrenal-pituritário-hipotalâmico é ativado pelo estresse fisiológico, e em consequência há aumento proporcional no hormônio liberador de corticotropina, hormônio adenocorticotrópico e cortisol (Capítulo 39). O estresse pode desmascarar insuficiência adrenal, com consequências potencialmente devastadoras. Pacientes com insuficiência adrenal em potencial podem ser identificados por uma história de administração crônica ou recente de esteroide ou achados clínicos consistentes com hipercortisolismo/síndrome de Cushing (hipertensão, diabetes, obesidade do tronco, hirsutismo, bossa cervical) ou insuficiência adrenal primária/doença de Addison (paciente magro, hiperpigmentado, com queixas constitucionais). Nessa situação, os esteroides são administrados de acordo com o grau de estresse antecipado. Para procedimentos cirúrgicos pequenos, um paciente recebe 25 mg equivalentes de hidrocortisona diariamente (Tabela 24-5), e para estresse moderado, 50 a 75 mg/dia. Na UTI é seguro assumir estresses maiores e, assim, a dose indicada é de 100 a 150 mg diariamente.

Uma crise adrenal aguda (adissoniana) pode ser difícil de diagnosticar na UTI e é manifestada por uma hipotensão inexplicável, febre, dor abdominal ou fraqueza. Se há suspeita de crise adrenal, administra-se hidrocortisona ou dexametasona enquanto se esperam os valores do laboratório (hiponatremia, hipercalemia, hipoglicemia, azotemia, cortisol < 20 μg/dL). A dexametasona não interfere com a análise de cortisol no soro, mas a hidrocortisona interfere. Se há presença de insuficiência adrenal, a hidrocortisona é continuada a 200 a 300 mg/dia em doses divididas. Insuficiência adrenal relativa se tornou um problema emergente nas UTIs e é manifestada como hipotensão refratária a fluido ou terapia vasopressora (ou a ambos). Se há uma preocupação com insuficiência adrenal, um nível de cortisol sérico randomizado (basal) é medido porque doença crítica é associada à perda de variação diurna na secreção de cortisol, e um teste de estimulação de cosintropina (250 μg) é realizado. Um nível basal maior que 34 μg/dL sugere função adrenal normal, e não é requerido nenhum teste posterior, enquanto menos do que 15 μg/dL é consistente com hipoadrenalismo, e corticosteroides devem ser administrados. Para níveis de cortisol entre 15 e 34 μg/dL, a resposta à estimulação com cosintropina define a presença de insuficiência adrenal. A falha em aumentar pelo menos 9 μg/dL acima do valor basal é consistente com hipoadrenalismo e é um alerta para terapia com corticosteroide.[35] Em pacientes em choque séptico, a terapia de reposição de hidrocortisona mostrou, em um ensaio controlado randomizado, facilitar o desuso de vasopressores e baixar a mortalidade em pacientes com insuficiência adrenal relativa.[36]

Distúrbios da Glicose

A cetoacidose diabética (CAD) é vista tipicamente em pacientes com diabetes melito tipo 1 por causa da não aderência à terapia com insulina ou doença ou lesão aguda. Os pacientes apresentam tipicamente sintomas de náusea, dor abdominal, sede excessiva ou fadiga; no entanto, a instabilidade hemodinâmica e um nível alterado de consciência são possíveis. Um achado clássico é a respiração de Kussmaul (respirações profundas, rápidas) e um odor de acetona ou fruta à respiração. Os achados laboratoriais incluem hiperglicemia (400-800 mg/dL), uma acidose metabólica por alto hiato aniônico e cetose. A hipercalemia é comum a despeito de em déficit total de potássio corporal. A mortalidade por CAD pode se aproximar de 10% a 15%, assim o tratamento agressivo é crítico. Salina normal é infundida para repor o volume intravascular, juntamente com insulina regular (um bolo de 0,1-0,2 U/kg, seguido de 0,1 U/kg/h) e monitorização frequente da glicose. A glicose é adicionada ao fluido de reanimação toda vez que a glicose sérica cai abaixo de 250 mg/dL. A infusão de insulina é titulada mas continuada até que a cetoacidose se resolva. A hipocalemia e hipofosfatemia comumente se desenvolvem durante a terapia e são corrigidas agressivamente.

A síndrome da desidratação hiperosmolar não cetótica (HONC) é mais comum em pacientes que apresentam insulina suficiente para prevenir a cetoacidose, mas não a hiperglicemia. Seus fatores precipitantes e manifestações clínicas são seme-

Tabela 24-5 Potência Relativa das Preparações de Corticosteroide

DROGA	DOSE EQUIVALENTE (mg)	POTÊNCIA DO GLICOCORTICOIDE*	POTÊNCIA DO MINERALOCORTICOIDE*	MEIA-VIDA (h)
Cortisona	25	0,8	0,8	8-12
Hidrocortisona	20	1	1	8-12
Prednisona	5	4	0,8	12-36
Prednisolona	5	4	0,8	12-36
Metilprednisolna	4	54	0	12-36
Triancinolona	4	5	0	12-36
Betametasona	0,80	25	0	36-54
Dexametasona	0,67	30	0	36-54

lhantes àqueles da CAD, mas alterações do estado mental são mais comuns e pronunciadas. A hiperglicemia da síndrome HONC é mais extrema, geralmente excedendo 800 mg/dL; no entanto, a cetoacidose está ausente. A diurese osmótica leva a desidratação e hipernatremia, mas o nível de sódio pode ser ilusório por causa da pseudo-hiponatremia hiperglicêmica. O déficit de água livre pode ser calculado sobre a base dos níveis corrigidos de sódio sérico (adicione 1,6 mmol/L para cada elevação de 100 mg/dL na glicose):

$$\text{Déficit de água livre} = 0{,}6 \times \text{peso} \times [1 - (140/\text{Na sérico})]$$

onde o peso é em quilogramas e o déficit de água livre, em litros. O tratamento da HONC é semelhante ao da CAD, exceto que o fluido de reanimação necessita ser mais agressivo.

A hiperglicemia na ausência de um diagnóstico de diabetes melito é muito comum em pacientes criticamente doentes. O fenômeno de hiperglicemia relacionada com estresse parece ser relacionado com resistência à insulina como um resultado da liberação de hormônios contrarregulatórios (p. ex., glucagon, epinefrina, norepinefrina, glicocorticoides, hormônio do crescimento) e citocinas (p. ex., fator de necrose tumoral, interleucina-1 e interleucina-6). Pode estar presente à admissão na UTI e, tipicamente, se resolve à medida que a doença catabólica acalma; no entanto, a desregulação metabólica progride e a hiperglicemia prolongada pode persistir em alguns pacientes, particularmente naqueles com infecção não tratada ou inflamação progressiva. As consequências da hiperglicemia prolongada incluem complicações infecciosas pós-operatórias aumentadas[37] e resultados piores após infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e lesão na cabeça. A insulina é agora vista como uma droga terapêutica na doença crítica, com dados prospectivos randomizados demonstrando uma melhor sobrevida associada à terapia intensiva com insulina (*i.e.*, manutenção da glicose entre 80 e 110 mg/dL, ao contrário de 180 ou 200 mg/dL).[38] O benefício do controle rígido da glicose parece ser baseado na manutenção da normoglicemia mais do que na dose de insulina infundida.[39]

SISTEMA HEMATOLÓGICO

Tromboembolismo Venoso

Trombose Venosa Profunda

Pacientes de UTI manifestam tipicamente todos os três componentes da tríade de Virchow — estase, lesão endotelial e hipercoagulabilidade — e, em consequência, a trombose venosa profunda (TVP) ocorre em 30% desses pacientes.[40] Consequentemente, é prudente para toda instituição ter uma estratégia formal de prevenção do tromboembolismo venoso (TEV). Os fatores de alto risco que justificam profilaxia incluem operações gerais grandes (operações torácicas ou abdominais sob anestesia geral que ultrapasse mais de 30 minutos), procedimentos neurocirúrgicos, operação de desvio da artéria coronária, operações para malignidades ginecológicas, operações urológicas grandes, trauma múltiplo, fratura de quadril, dano na coluna vertebral, cirurgia ou quimioterapia para malignidade, insuficiência cardíaca congestiva e insuficiência respiratória. Existem fatores de risco adicionais que não são suficientes para justificar profilaxia mas podem, em combinação, autorizar ou alterar a profilaxia: TEV prévio, idade superior a 40 anos, obesidade, imobilidade prolongada, terapia de reposição hormonal, síndrome de anticorpos antifosfolipídios e fatores de risco hereditários. Pelo fato de os pacientes de UTI apresentarem pelo menos um fator de risco e usualmente mais, a profilaxia da TVP é considerada rotina. Em todos os pacientes são aplicados dispositivos de compressão pneumática intermitente. Se não houver nenhuma contraindicação, são administrados heparina de baixo peso molecular (HBPM), heparina não fracionada de baixa dose, heparina de dose ajustada, ou anticoagulantes orais.[40] O fondaparinux sódico, um pentassacarídeo sintético que inibe o fator X ativado, parece promissor em operações ortopédicas grandes e possivelmente como terapia para trombocitopenia induzida por heparina (TIH; ver adiante). O uso de filtros profiláticos para veia cava inferior é controverso. Em geral, seu uso é limitado a pacientes de alto risco que têm contraindicação para anticoagulação ou pacientes com EP recorrente.

Os sinais clínicos e sintomas (dor nas pernas, inchaço, rubor, febre) de TVP são não confiáveis na UTI. A venografia é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico, mas é invasiva e requer uma carga de contraste. A imagem com TC ou RM é cara e requer a mobilização do paciente. Por outro lado, a ultrassonografia dúplex é não-invasiva e portátil e tem sensibilidade e especificidade maiores que 95%, o que faz dela uma excelente ferramenta para triagem. A literatura dá suporte ao ensaio de dímero D por causa do seu alto valor preditivo negativo; no entanto, o dímero D é insuficiente para excluir a TVP em pacientes que têm probabilidade clínica moderada a alta na avaliação do pré-teste.[41] Ao contrário, a combinação de uma concentração de dímero D normal e uma probabilidade baixa ao pré-teste é, provavelmente, adequada para descartar a TEV.[42]

O tratamento da TVP consistia classicamente de heparina não fracionada IV (HNF); no entanto, por causa de sua resposta mais consistente e predita, dose favorável, monitoramento não necessário e eficácia equivalente com menos complicações de sangramento, a HBPM é agora preferida. A HBPM fornece a opção de tratamento a longo prazo, desse modo evitando a necessidade de varfarina. O tratamento do TEV geralmente dura seis meses, embora isto permaneça debatível. A terapia trombolítica é considerada para a trombose que ameaça um membro do sistema ileofemoral, mas, por outro lado, oferece pouco benefício adicional para compensar seu risco de sangramento. A TVP de extremidade superior é tratada tão agressivamente como a TVP de extremidade inferior, porque a taxa de EP excede 10%.

Embolia Pulmonar

A EP é um problema comum e provavelmente subdiagnosticado. Suas manifestações clínicas são inespecíficas, e é provável que a maioria dos episódios seja clinicamente insignificante. Os sinais mais comuns de EP são taquipneia, hipoxemia e taquiarritmias; no entanto, a hipotensão pode ser vista com EP de tamanho moderado. Se a EP é clinicamente suspeitada e a situação clínica permite, a HNF é administrada empiricamente enquanto um diagnóstico é investigado. A terapia lítica é considerada em casos moderados a graves. Se a suspeita clínica para EP é baixa, um estudo não invasivo tal como ensaio do dímero D ou ultrassonografia com Doppler pode ser usado, mas um nível normal de dímero D neste caso pode evitar a necessidade de testes posteriores.[42] Se a EP foi moderada a grave, um teste mais definitivo é necessário. A angiografia pulmonar é considerada o padrão-ouro, mas é invasiva e requer potencialidade radiológica. A varredura $\dot{V}/\dot{Q}$, o primeiro teste de primeira linha, é válida somente se a probabilidade é negativa ou elevada. A angiografia pulmonar por TC espiral é razoavelmente acurada em diagnosticar a EP e pode demonstrar doença alternativa/adicional. A EP catastrófica, tal como vista com um êmbolo grande em forma de sela, pode causar morte súbita. Uma RCP imediata é requerida, juntamente com grandes doses de heparina ou trombolíticos. O procedimento de Trendelenburg é uma opção, mas é raramente indicado e infrequentemente bem-sucedido.

Trombocitopenia Induzida por Heparina

Até 15% dos pacientes que recebem heparina experimentam trombocitopenia aguda que se resolve espontaneamente e apresenta sequela clínica limitada. É causada por acúmulo de plaquetas ou sequestro transitório de plaquetas e é denominada *TIH tipo I*. A *TIH tipo II* é devida anticorpos antiplaquetas associados à heparina (fator 4 das plaquetas, FP4), que se desenvolvem em 1% a 3% de pacientes que tomam HNF e 0,1% dos pacientes que tomam HBPM. A TIH tipo II leva a ativação e agregação das plaquetas, o que resulta em fenômeno grave de TEV que ocorre tipicamente em uma média de 8 dias após o começo da administração de heparina (5 dias se o paciente foi sensibilizado previamente). O diagnóstico de TIH é suspeitado em pacientes com resistência à anticoagulação, eventos tromboembólicos, uma queda maior que 30% na contagem de plaquetas, ou uma contagem absoluta de plaquetas menor que 100.000/mm^3. Se há suspeita de TIH, todas as formas de heparina devem ser interrompidas e o paciente, testado para FP4. Se não for detectado nenhum anticorpo, a heparina pode ser reassumida; no entanto, se anticorpos anti-FP4 forem encontrados, todas as formas de heparina precisam ser descontinuadas e anticoagulantes alternativos podem ser necessários. Pacientes com anticorpos anti-FP4 que requerem profilaxia progressiva para TEV são usualmente tratados com os inibidores diretos de trombina lepirudina ou argatroban, os quais se ligam à trombina e bloqueiam sua atividade. As drogas que têm sido usadas para a profilaxia de TEV em pacientes FP4-positivos incluem os inibidores de fator Xa fondoparinux, idraparinux, razaxaban e outros inibidores diretos de trombina; bivalirrudina e ximelagatran ou outros agentes; e danaparoide; no entanto, estes permanecem com o uso não aprovado para este caso no momento. Anticorpos anti-FP4 tendem a desvanecer em um período de semanas a meses; assim, os pacientes podem usar heparina no futuro se permanecerem negativos. O papel da anticoagulação a longo prazo com varfarina permanece não esclarecido.

Transfusões de Sangue

A anemia secundária a lesões, intervenção cirúrgica, testes diagnósticos e eritropoiese diminuída é um problema amplamente disseminado em pacientes criticamente doentes que resulta em frequentes transfusões de sangue. Um estudo multicêntrico observacional relatou que 29% dos pacientes admitidos em UTIs apresentaram níveis de Hb mais baixos que 10 g/dL, e 37% receberam transfusão durante sua estada. Ensaios clínicos indicam que a Hb tende a alcançar uma espécie de estado constante por volta de 8,5 g/dL em pacientes em UTI.[43] Anemia moderada (Hb de 7-10 g/dL) é bem tolerada em indivíduos saudáveis, mas alguns pacientes de UTI com demanda metabólica excessiva podem não tolerar a diminuição de DO_2 associada. A terapia de transfusão não é isenta de risco porque o sangue pode se alterar durante a estocagem, de maneira que a transfusão pode incitar distúrbios ácido-básicos e de eletrólitos, coagulopatia, e capacidade diminuída de entrega de oxigênio. A despeito da segurança melhorada do suprimento sanguíneo atual, existe ainda potencial para infecções virais, incompatibilidade que resulta em reações hemolíticas, anafilaxia e reações febris. As transfusões de sangue têm propriedades imunomoduladoras significativas e podem melhorar a sobrevida de transplantes renais, mas estão também associadas a uma recorrência aumentada de câncer e infecções pós-operatórias. Finalmente, a transfusão de sangue tem sido identificada como um prenúncio forte independente de FMO pós-trauma.[44] À luz dessas razões, a decisão da transfusão está constantemente sendo revisada à medida que a nossa apreciação da taxa risco para benefício da transfusão continua a evoluir.

Uma ECPR multicêntrica examinou os efeitos de uma estratégia restritiva de transfusão consistindo em transfusão para valores de Hb menores que 7 g/dL e manutenção da Hb de 7 a 9 g/dL *versus* a estratégia liberal (manutenção da Hb a 10-12 g/dL).[43] A mortalidade hospitalar foi mais baixa no grupo que usou a estratégia restritiva. Neste mesmo grupo, a mortalidade por 30 dias foi mais baixa nos indivíduos que estavam menos doentes agudamente (escores da Avaliação da Fisiologia Aguda, Idade e Saúde Crônica [APACHE, na sigla em inglês] < 20) e mais jovens (< 55 anos), mas não naqueles com doença cardíaca clinicamente significativa. Com base na literatura corrente, um conjunto racional de diretrizes para transfusão pode ser elaborado (Quadro 24-2).

Em reconhecimento aos efeitos prejudiciais de baixa DO_2 e transfusão de sangue, estão sendo investigadas alternativas para a transfusão. Na intervenção cirúrgica eletiva, alternativas práticas incluem doação de sangue autólogo pré-operatória, hemodiluição normovolêmica, hipotensão induzida para reduzir a perda de sangue e sistemas de salvamento de hemácias; no entanto, estas alternativas não são praticáveis na UTI. A autotransfusão envolve a recuperação e readministração de sangue vertente de cavidades do corpo, feridas e drenos. O sangue é coletado em um reservatório contendo um anticoagulante e reinfundido após lavagem ou filtração, ou ambas. Virtualmente não existe risco de transmissão de doença infecciosa, e as reações de transfusão são essencialmente eliminadas. Por outro

Quadro 24-2 Diretrizes para Transfusão

Concentrado de Hemácias

Hemoglobina < 7 g/dL
Perda aguda de volume sanguíneo > 15%
Declínio maior que 20% na pressão sanguínea ou pressão sanguínea < 100 mmHg por causa da perda de sangue
Hemoglobina < 10 g/dL acompanhada por sintomas (dor torácica, dispneia, fadiga, tonteira, hipotensão ortostática) ou na presença de doença cardíaca significativa
Hemoglobina < 11 g/dL para pacientes em risco para falência de múltiplos órgãos

Plasma Recém-congelado

Tempo de protrombina > 17 segundos
Deficiência de fator de coagulação (< 25% do valor normal)
Transfusão maciça (1 U/5 U de hemácias) ou clinicamente sangrando
Lesão cerebral traumática grave

Plaquetas

Contagem de plaquetas < 10.000/μL
Contagem de plaquetas < 10.000/μL a 20.000/μL com sangramento
Contagem de plaquetas < 50.0000/μL agudamente após trauma grave
Tempo de sangramento > 15 minutos

Crioprecipitados

Fibrinogênio < 100 mg/dL
Hemofilia A, doença de von Willebrand
Lesão cerebral traumática grave

lado, o sangue vertente recuperado de cavidades corpóreas é desfibrinado e essencialmente livre de fatores de coagulação, de modo que a coagulopatia dilucional pode resultar de autotransfusão importante. Pelo fato de o sangue ter sido parcialmente coagulado com lise subsequente, a transfusão desses produtos de fibrinólise pode ativar o sistema de coagulação do paciente e resultar em coagulação intravascular disseminada. Existe também um risco de contaminação do sangue vertente, particularmente durante cirurgia gastrointestinal ou trauma. Uma inabilidade de predizer quem se beneficiará da transfusão e o intenso trabalho para sua realização limitam sua custo-eficácia.

A anemia de doença critica está associada ao aumento na concentração de eritropoietina circulante em resposta a estímulos fisiológicos. Uma ECPR multicêntrica demonstrou que a administração semanal de 40.000 unidades de eritropoietina recombinante humana aumentou a Hb e diminuiu as transfusões. Essa terapia parece ser eficaz na redução da necessidade de transfusão de sangue, mas permanece por ser esclarecida se esta redução estiver associada a uma queda na mortalidade relacionada com a transfusão.

Substitutos Sanguíneos

Os produtos sanguíneos requerem tipagem e testes de compatibilidade, têm um tempo de prateleira limitado, e não estão imediatamente disponíveis em todas as ocasiões ou necessidades clínicas. Consequentemente, substitutos de Hb que fornecerão a capacidade fisiológica carreadora de O_2 e expansão de volume sem efeitos adversos ou riscos permanecem um foco de investigação ativa (Quadro 24-3). Nos 20 anos passados, duas estratégias de substitutos de sangue foram desenvolvidas e testadas clinicamente: emulsões de perfluorocarbono e soluções de Hb. Os perfluorocarbonos apresentam solubilidade para O_2 que é 10 a 20 vezes maior que a do sangue, mas não têm nenhuma afinidade especial por O_2 e, assim, sua eficácia recai na manutenção de uma alta PaO_2. Logo, eles não oferecem nenhum benefício discreto sobre as soluções de cristaloides e são associados a uma toxicidade inaceitável. O desenvolvimento continua com um produto em fase II de experimentação clínica nos Estados Unidos e na Europa.

O tetrâmero de Hb é o ingrediente ativo da hemácia e é razoavelmente durável; funciona independentemente para transportar O_2 para o lado externo de sua membrana. Infelizmente, a Hb tetramérica não modificada é inadequada para o uso clínico porque se dissocia em heterodímeros e extravasa, com varredura do óxido nítrico que resulta em vasoconstrição indesejável. A Hb tetramérica não modificada é posteriormente perturbada por sua baixa pressão de meia saturação de oxigênio (P-50) e osmolalidade relativamente alta. A modificação da Hb, então, tem pelo menos quatro objetivos principais:

1. Minimizar a toxicidade
2. Prolongar a retenção intravascular
3. Diminuir a afinidade de O_2
4. Reduzir a pressão osmótica do coloide

Existem pelo menos quatro substitutos para hemácias baseados em Hb que foram investigados em ensaios clínicos. As diferenças principais nas soluções de Hb caem na fonte e nos aspectos técnicos de polimerização. A Hb ligada cruzadamente à diaspirina, derivada de sangue humano velho, é uma das soluções que têm sido mais amplamente estudadas. Infelizmente, a experiência clínica tem sido desapontadora. Um ensaio randomizado multicêntrico em pacientes com choque hemorrágico observou uma mortalidade mais alta no grupo de estudo (46%) do que no grupo de comparação em que a reanimação era com salina (17%). Não se sabe a causa da taxa excessiva de morte, mas teoriza-se ser ocasionada por seu efeito negativo no óxido nítrico. Um outro produto, a Hb polimerizada com *O*-rafinose, mostrou na fase II de experimentação clínica ser potencialmente eficaz em reduzir transfusões em pacientes que sofreram enxerto de desvio de artéria coronária; no entanto, este composto foi igualmente desprezado por seu efeito pressor. Um produto de Hb bovina polimerizada com glutaraldeído tem uma afinidade reduzida por O_2 que promove a subcarga de O_2 nos tecidos. Em ensaios clínicos, este produto mostrou reduzir a necessidade de transfusão, mas ao custo de resistência vascular sistêmica aumentada e metemoglobinemia. Finalmente, a solução de hemoglobina livre de estroma baseada em Hb humana pirodoxilada polimerizada com glutaraldeído (Poly SFH-P) (PolyHeme, Northfield Laboratories, Chicago) tem uma P-50 razoavelmente normal, e essencialmente todo tetrâmero que não reagiu é removido por um processo de purificação. Ensaios clínicos demonstraram a segurança e função fisiológica de PolyHeme, bem como sua habilidade de evitar transfusões de sangue alogênico.[45] Diferentemente das outras soluções, não existe evidência de que PolyHeme aumente a resistência vascular pulmonar ou sistêmica porque a resposta hiperinflamatória relacionada com transfusão parece ser mitigada pelo PolyHeme. Um ensaio de fase III recém-completado, controverso e com desistência de consentimento não revelou interesses indevidos com segurança, embora os resultados desta experimentação estejam ainda indisponíveis.

Quadro 24-3 O Substituto Sanguíneo Ideal

- Carga e descarga fisiológica de O_2
- Capacidade de expansão de volume
- Disponibilidade imediata
- Compatibilidade universal
- Sem efeitos fisiológicos adversos
- Livre de transmissão de doença
- Capacidade de estocagem a longo prazo

SEPSE E FALÊNCIA DE MÚLTIPLOS ÓRGÃOS

Sepse

Os primeiros relatos da síndrome da FMO, nos anos de 1970, ligou a síndrome à sepse. Na década seguinte, tornou-se mais claro que as manifestações sistêmicas da sepse gram-negativa poderiam resultar de um estímulo não infeccioso. Para esclarecer a terminologia nesta área, o American College of Chest Physicians e a Society of Critical Care Medicine publicaram uma descrição de consenso e a definição de SRIS (Quadro 24-4).[46] Essas definições são importantes para que os clínicos possam se comunicar efetivamente e conduzir um verdadeiro sentido da doença de um paciente, bem como identificar pacientes que possam ser candidatos a terapias adjuvantes.

Um estudo epidemiológico com base no banco de dados de alta do hospital de sete estados, representando 25% da população dos EUA naquela época, determinou que a sepse grave afeta 751.000 pacientes anualmente (2,3 por 100 altas hospitalares), com 29% de mortalidade.[11] À medida que a população dos EUA envelhece, antecipa-se que a incidência de sepse irá aumentar grosseiramente 1,5% por ano. Nem toda infecção, no entanto, causa sepse. A ocorrência de sepse depende de uma combinação de fatores de virulência bacteriana (p. ex., propriedades de aderência, resistência à fagocitose ou a antibióticos, endotoxina das bactérias gram-negativas, exotoxinas das bactérias gram-

Quadro 24-4 Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica e Sepse: Definições

Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS)

Dois ou mais dos seguintes parâmetros:
- Temperatura > 38°C ou < 35°C
- Batimento cardíaco > 90 batimentos/min
- Taxa respiratória > 20 ou $PaCO_2$ < 32 mmHg
- Contagem de leucócitos > 12.000 ou < 4.000/mm^3

Sepse

SRIS + infecção documentada

Sepse Grave

Sepse + disfunção de órgão ou hipoperfusão (laticoacidose, oligúria, ou estado mental alterado)

Choque Séptico

Sepse + disfunção de órgão + hipotensão (pressão sanguínea sistólica < 90 mmHg ou > 90 mmHg com vasopressores)

positivas) e fatores do hospedeiro (estado imune e resposta imune, função da barreira epitelial, gênero, fatores genéticos).

A estratégia fundamental no controle de pacientes sépticos envolve fluidos de reanimação e tratamento da infecção de base, ou controle da fonte, mais a administração dos antibióticos apropriados. A terapia antibiótica empírica apropriada para a sepse grave inclui carbapenemas, cefalosporinas de terceira ou quarta geração com cobertura adicional para anaeróbios ou penicilinas antipseudomonas. Agentes com atividade contra *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina são usados se existir uma preocupação sensata da presença deste microrganismo (p. ex., infecções nosocomiais, residentes crônicos de instituições de saúde). O controle das fontes refere-se à drenagem de abscessos, desbridamento de tecido desvitalizado, remoção de corpos estranhos infectados e controle definitivo da fonte (p. ex., apendicectomia, colecistectomia). A reanimação dos pacientes segue os princípios anteriormente mencionados. Os benefícios da terapia direcionada ao objetivo precoce com uma CVP-alvo de 8 a 10 mmHg, PAM de 65 de 90 mmHg e SO_2 venoso central maior que 70% foram demonstrados em um ensaio clínico prospectivo.[47] Neste estudo, a mortalidade intra-hospitalar foi reduzida em todos os pacientes, incluindo o subgrupo com sepse grave e choque séptico.

O choque séptico representa uma distribuição vasodilatadora anormal do DC, onde o DC pode estar normal ou aumentado. O choque séptico é frequentemente refratário a catecolaminas, o que pode ser uma manifestação de deficiência de vasopressina. Assim, existe um papel para administração de vasopressina em pacientes com choque séptico. De fato, um ensaio clínico prévio demonstrou que 14 de 16 pacientes com choque séptico refratário a catecolamina tiveram um aumento imediato e sustentado na PAM associado à infusão de vasopressina. O reconhecimento aumentado de insuficiência adrenal em pacientes criticamente doentes incitou o ressurgimento da terapia com glicocorticoide para sepse, bem como para cuidados intensivos em geral, como observado anteriormente. No estudo produtivo de esteroides em choque séptico, os esteroides mostraram reverter o choque, reduzir as necessidades vasopressoras, moderar os escores de disfunção de órgãos e melhorar a sobrevida.[36]

Um número de terapias secundárias foi promissor em estudos pré-clínicos ou ensaios clínicos menores, mas as ECPRs multicêntricas maiores não demonstraram benefícios na sobrevida. Os agentes usados incluem o ibuprofeno, prostaglandina E_1, pentoxifilina, *N*-acetilcisteína, selênio, antitrombina III, imunoglobulinas IV, hemofiltração, inibidor da via de fator de tecido recombinante, fator de necrose tumoral-p-55 (TNF), proteína de fusão receptora, e anticorpos para TNF-α e endotoxina. Somente a proteína C humana ativada recombinante (PCA) demonstrou melhorar a sobrevida em pacientes com sepse grave. A PCA é uma proteína endógena que promove a fibrinólise e inibe a trombose e a inflamação, e é um modulador importante da coagulação e inflamação associadas à sepse grave. Em uma ECPR multicêntrica envolvendo 1.690 pacientes randomizados com sepse grave, a PCA reduziu a mortalidade de 31% para 25%.[48] O único efeito adverso significativo foi um aumento nas complicações hemorrágicas no grupo tratado com PCA (3,5% *versus* 2,0%, P = 0,06).

Falência de Múltiplos Órgãos

A FMO tem sido chamada uma *síndrome do progresso cirúrgico* porque sua emergência foi resultado de avanços no tratamento do choque circulatório, falência renal e insuficiência pulmonar. A descrição da FMO como uma entidade distinta data dos anos de 1970, quando um número de grupos relatou falência progressiva no sistema de órgãos com um padrão sequencial.[49] A mortalidade associada à FMO varia de 40% a 100% e está diretamente relacionada com o número e com a duração dos sistemas de órgãos que falham. Infelizmente, nem a incidência nem a mortalidade da síndrome melhoraram significativamente nos anos recentes, e esta permanece uma causa principal de morte na UTI.

Relatos anteriores de FMO implicavam a infecção como o fator etiológico primário,[50] mas estudos subsequentes enfatizaram que infecções clínicas evidentes não eram um requisito para FMO. De fato, cerca de um terço dos pacientes que morrem de FMO terá cultura de sangue positiva com fonte não identificável. O pensamento corrente é de que a FMO representa a culminação de uma resposta neuroendócrina, imune e inflamatória generalizada excessiva. A cascata pode ser precipitada por uma ampla variedade de agressões, amplamente classificadas como lesão tecidual, choque celular, inflamação e infecção. Evidências crescentes suportam o conceito de que múltiplas agressões são provavelmente responsáveis pela FMO. Em um modelo de dois eventos de FMO (Fig. 24-5), o hospedeiro experimenta agressões sequenciais tais que a resposta inflamatória sistêmica subsequente excede a resposta típica iniciada por cada agressão independente. A agressão inicial provoca a resposta inflamatória, e o paciente entra num estado de hiperinflamação sistêmica (*i.e.*, SRIS). Se a lesão ou a resposta inflamatória são exageradas ou perpetuadas, o paciente entra em um estado de hiperinflamação sistêmica maligna (SRIS grave) que pode evoluir para FMO franca, independente de outros fatores. O cenário mais comum envolve agressões sequenciais múltiplas. Uma segunda agressão durante um período vulnerável amplia a SRIS para produzir a FMO. A progressão parece ser dependente do tipo de agressão, com um padrão bimodal do desenvolvimento da FMO. A FMO precoce (que ocorre dentro de 72 horas da agressão inicial) parece ser precipitada pelo choque celular. Ao contrário, a FMO tardia (tipicamente 6-8 dias após o evento) é caracteristicamente relacionada com infecção.[50] Embora a agressão inicial determine a suscetibilidade do paciente, até o presente existe pouca evidência direta de que qualquer agressão seja mais provável do que outra para levar à FMO. Parece que o principal fator de risco é a resposta inflamatória/imune (Fig. 24-6) A amplitude da

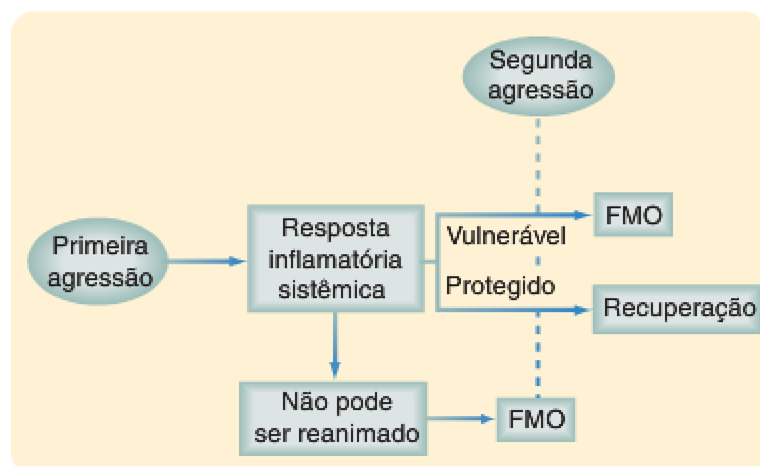


Figura 24-5 O modelo de dois eventos de falência de múltiplos órgãos (FMO). Uma agressão inicial resulta em hiperinflamação sistêmica. Se a agressão ou a resposta inflamatória for exagerada ou perpetuada, pode-se desenvolver a FMO franca. Mais comumente, o hospedeiro resiste a agressões sequenciais múltiplas. Uma segunda agressão durante um período vulnerável amplifica a resposta inflamatória sistêmica para produzir a FMO.

resposta inflamatória sistêmica precoce está relacionada à agressão inicial. Mecanismos de *feedback* negativo regulam a diminuição desta resposta numa tentativa de limitar a inflamação autodestrutiva. Esta síndrome de resposta anti-inflamatória compensatória pode resultar em imunossupressão retardada e suscetibilidade aumentada à infecção. Nesse paradigma, uma segunda ocorrência tanto durante a hiperinflamação precoce quanto durante a imunossupressão retardada terá o mesmo efeito de rede, deterioração para FMO.

A despeito de quase 3 décadas de pesquisa científica básica e clínica e uma gama inteira de antimediadores que falharam, as taxas de mortalidade para os pacientes com FMO permanecem amplamente inalteradas. Esse fato, juntamente com a nossa inabilidade de modificar significativamente a síndrome, aponta para importância prioritária de adotar estratégias para prevenir o desenvolvimento de FMO. A prevenção da chamada segunda ocorrência pode ser realizada em três áreas distintas: reanimação, intervenções operatórias e cuidados intensivos. Os pontos extremos da reanimação, tais como depuração do lactato e déficit de base, representam o reembolso do débito de oxigênio e podem minimizar a lesão celular resultante do choque. Mesmo a escolha do fluido de reanimação é importante. A salina hipertônica parece ter propriedades imunomoduladoras favoráveis, enquanto a transfusão de sangue de banco pode servir como uma segunda ocorrência.

Em um dos principais artigos que descrevem a FMO,[49] mais da metade dos casos de FMO foram devidos a um erro intraoperatório ou erro perioperatório. Técnicas cirúrgicas meticulosas nas quais o trauma tecidual é minimizado, prevenção de hematomas e perda sanguínea que requeira transfusão, desbridamento adequado de tecido necrótico, terapia antibiótica pronta e apropriada, e aceitação do conceito de operação que controla o dano são todos meios pelos quais o controle operatório pode diminuir a incidência de FMO. A prevenção mais o pronto tratamento da SCA são a chave, porque representam uma das únicas formas reversíveis de FMO. Finalmente, a manutenção de um alto índice de suspeita de lesões insuspeitas e catástrofes abdominais no período pós-operatório e a permanência condescendente para explorar abdomens desfavoráveis são meios adicionais pelos quais o risco para FMO pode ser diminuído.

O objetivo deste capítulo foi dar aos leitores uma visão breve mas focada dos cuidados intensivos cirúrgicos para que possam continuar a ser eficazes para os seus pacientes. Parte desta eficácia é abraçar estratégias de controle que mostraram ter um impacto real na morbidade e mortalidade, como o controle minucioso da glicose, ventilação protetora pulmonar, nutrição precoce e adequada, práticas restritivas de transfusão de sangue, e TVP e profilaxia contra gastrite de estresse. Esta lista não é inclui tudo mas é parte da estratégia para minimizar o desenvolvimento de complicações e reduzir o potencial para o desenvolvimento da FMO.

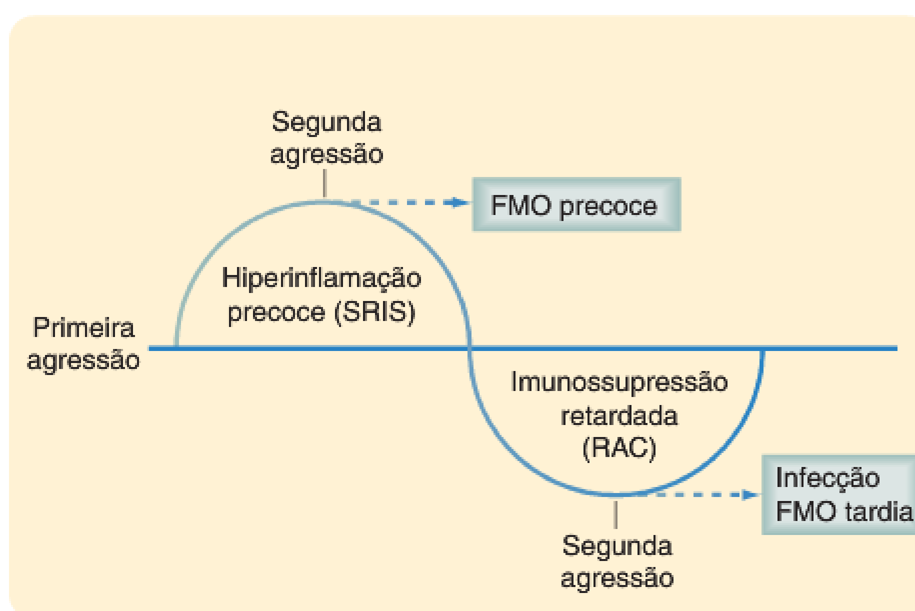


Figura 24-6 Uma resposta inflamatória disfuncional/imune leva à falência de múltiplos órgãos (FMO). A amplitude da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) inicial está relacionada com a agressão inicial. Uma reposta anti-inflamatória compensatória (RAC) pode resultar em imunossupressão. Agressões sequenciais sobrepostas tanto no estado hiperinflamatório como no estado imunossuprimido podem resultar em FMO.

Referências Selecionadas

Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 288:862-871, 2002.

Artigo-chave que mostra uma redução na mortalidade com a terapia de reposição fisiológica de corticosteroide em pacientes em choque séptico e insuficiência adrenal relativa.

Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 344:699-709, 2001.

Primeiro artigo que trata dos benefícios da proteína C ativada recombinante em pacientes com sepse grave.

Davis JW, Kaups KL, Parks SN: Base deficit is superior to pH in evaluating clearance of acidosis after traumatic shock. J Trauma 44:114-118, 1998.

Referência clássica que mostra o poder preditivo do *clearance* da acidose em sobreviventes e não sobreviventes de grandes traumas.

Debaveye YA, Van den Berghe GH: Is there still a place for dopamine in the modern intensive care unit? Anesth Analg 98:461-468, 2004.

Uma revisão crítica do papel da dopamina em pacientes criticamente doentes, destacando eficácia e potencial dúbios para causar efeitos indesejáveis.

Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al: ACC/AHA 2006 guideline update on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: Focused update on perioperative beta blocker therapy: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society for Vascular Medicine and Biology. Circulation 113:2662-2674, 2006.

Revisão do estado de arte e trabalho de consenso estabelecendo o papel de bloqueadores β-adrenérgicos como um meio de reduzir eventos cardíacos em pacientes que sofreram procedimentos cirúrgicos não cardíacos.

Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al: Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: A randomized controlled trial. JAMA 291:2328-2334, 2004.

Ensaio prospectivo documentando infusões de bicarbonato como um meio de minimizar nefropatias por contraste em pacientes com insuficiência renal preexistente.

Tobin MJ: Advances in mechanical ventilation. N Engl J Med 344:1986-1996, 2001.

Revisão clássica de estratégias ventilatórias e desmame da ventilação mecânica.

The Acute Respiratory Distress Network: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 341:1301-1308, 2000.

Artigo original que estabelece o benefício da ventilação protetora pulmonar em pacientes SARA.

Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al: Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med 345:1359-1367, 2001.

Artigo original que lista os efeitos benéficos da manutenção do nível de glicose sanguínea do paciente abaixo de 110 mg/dL na UTI.

Vincent JL: Vasopressin in hypotensive and shock states. Crit Care Clin 22:187-197, 2006.

Uma revisão de dados de ciência básica e clínica que examina o efeito da terapia com vasopressina em estados hemorrágicos e de choque séptico. O autor enfatiza que a vasopressina mostrou efeitos positivos sobre a pressão sanguínea e o débito urinário, mas um benefício sobre a mortalidade permanece por ser provado.

Referências

1. Ely EW, Shintani A, Truman B, et al: Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. JAMA 291:1753-1762, 2004.
2. Park WY, Thompson JS, Lee KK: Effect of epidural anesthesia and analgesia on perioperative outcome: A randomized, controlled Veterans Affairs cooperative study. Ann Surg 234:560-569; discussion 569-571, 2001.
3. Ely EW, Truman B, Shintani A, et al: Monitoring sedation status over time in ICU patients: Reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). JAMA 289:2983-2991, 2003.
4. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, et al: Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. Crit Care Med 30:119-141, 2002.
5. Murray MJ, Cowen J, DeBlock H, et al: Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. Crit Care Med 30:142-156, 2002.
6. Crijns HJ: Rate versus rhythm control in patients with atrial fibrillation: What the trials really say. Drugs 65:1651-1667, 2005.
7. Debaveye YA, Van den Berghe GH: Is there still a place for dopamine in the modern intensive care unit? Anesth Analg 98:461-468, 2004.
8. Vincent JL: Vasopressin in hypotensive and shock states. Crit Care Clin 22:187-197, v, 2006.
9. Bishop MH, Shoemaker WC, Appel PL, et al: Relationship between supranormal circulatory values, time delays, and outcome in severely traumatized patients. Crit Care Med 21:56-63, 1993.
10. Kern JW, Shoemaker WC: Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. Crit Care Med 30:1686-1692, 2002.
11. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al: Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 29:1303-1310, 2001.
12. Moore FA, Haenel JB, Moore EE: Incommensurate oxygen consumption in response to maximal oxygen availability predicts postinjury multiple organ failure. J Trauma 33:58-66, 2005.
13. Balogh Z, McKinley BA, Cocanour CS: Supranormal resuscitation causes more cases of abdominal compartment syndrome. Arch Surg 138:637-643, 2003.
14. Ivatury RR, Simon RJ, Islam S, et al: A prospective randomized study of end points of resuscitation after major trauma: Global oxygen transport indices versus organ-specific gastric mucosal pH. J Am Coll Surg 183:145-154, 1996.
15. Davis JW, Kaups KL, Parks SN: Base deficit is superior to pH in evaluating clearance of acidosis after traumatic shock. J Trauma 44:114-118, 1998.
16. Fleisher LA, Eagle KA: Lowering cardiac risk in noncardiac surgery. N Engl J Med 345:1677-1682, 2001.
17. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al: ACC/AHA 2006 guideline update on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: Focused update on perioperative beta-blocker therapy: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines

(Writing Committee to Update the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society for Vascular Medicine and Biology. Circulation 113:2662-2674, 2006.

18. Ferrer R, Artigas A: Clinical review: Non-antibiotic strategies for preventing ventilator-associated pneumonia. Crit Care 6:45-51, 2002.
19. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL: The America-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Respir Crit Care Med 149:818-824, 1994.
20. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, et al: Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 354:1671-1684, 2006.
21. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al: Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 338:347-354, 1998.
22. The Acute Respiratory Distress Network: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. N Engl J Med 342:1301-1308, 2000.
23. Petrucci N, Iacovelli W: Ventilation with lower tidal volumes versus traditional tidal volumes in adults for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2:CD003844, 2004.
24. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al: Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. N Engl J Med 345:568-573, 2001.
25. Mancebo J, Fernandez R, Blanch L, et al: A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 173:1233-1239, 2006.
26. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, et al: Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. N Engl J Med 350:2452-2460, 2004.
27. Tobin MJ: Advances in mechanical ventilation. N Engl J Med 344:1986-1996, 2001.
28. Freeman BD, Borecki IB, Coopersmith CM, et al: Relationship between tracheostomy timing and duration of mechanical ventilation in critically ill patients. Crit Care Med 33:2513-2520, 2005.
29. Siobal MS, Kallet RH, Kivett VA, et al: Use of dexmedetomidine to facilitate extubation in surgical intensive-care-unit patients who failed previous weaning attempts following prolonged mechanical ventilation: A pilot study. Respir Care 51:492-496, 2006.
30. Deitch EA, Xu D, Kaise VL: Role of the gut in the development of injury- and shock-induced SIRS and MODS: The gut-lymph hypothesis, a review. Front Biosci 11:520-528, 2006.
31. Ramsay G, van Saene RH: Selective gut decontamination in intensive care and surgical practice: Where are we? World J Surg 22:164-170, 1998.
32. Biffl WL, Moore EE, Burch JM, et al: Secondary abdominal compartment syndrome is a highly lethal event. Am J Surg 182:645-648, 2001.
33. Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS, et al: Meta-analysis: Low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. Ann Intern Med 142:510-524, 2005.
34. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al: Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: A randomized controlled trial. JAMA 291:2328-2334, 2004.
35. Cooper MS, Stewart PM: Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. N Engl J Med 348:727-734, 2003.
36. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 288:862-871, 2002.
37. Golden SH, Peart-Vigilance C, Kao WH, et al: Perioperative glycemic control and the risk of infectious complications in a cohort of adults with diabetes. Diabetes Care 22:1408-1414, 1999.
38. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al: Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med 345:1359-1367, 2001.
39. Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, et al: Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. Crit Care Med 31:359-366, 2003.
40. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al: Prevention of venous thromboembolism. Chest 119:132S-175S, 2001.
41. American College of Emergency Physicians (ACEP) Clinical Policies Committee; ACEP Clinical Policies Subcommittee on Suspected Lower-Extremity Deep Venous Thrombosis: Clinical policy: Critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting with suspected lower-extremity deep venous thrombosis. Ann Emerg Med 42:124-135, 2003.
42. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, et al: An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: A randomized trial. Ann Intern Med 144:812-821, 2006.
43. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al: A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med 340:409-417, 1999.
44. Moore FA, Moore EE, Sauaia A: Blood transfusion. An independent risk factor for postinjury multiple organ failure. Arch Surg 132:620-624; discussion 624-625, 1997.
45. Gould SA, Moore EE, Hoyt DB, et al: The life-sustaining capacity of human polymerized hemoglobin when red cells might be unavailable. J Am Coll Surg 195:445-452; discussion 452-445, 2002.
46. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 20:864-874, 1992.
47. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 345:1368-1377, 2001.
48. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 344:699-709, 2001.
49. Eiseman B, Beart R, Norton L: Multiple organ failure. Surg Gynecol Obstet 144:323-326, 1997.
50. Fry DE, Pearlstein L, Fulton RL, et al: Multiple system organ failure: The role of uncontrolled infection. Arch Surg 115:136-140, 1980.

25 CAPÍTULO

Procedimentos Cirúrgicos à Beira do Leito

Addison K. May, MD e Jose J. Diaz, MD

Na última década, diversos fatores combinaram-se para aumentar a frequência e a adequação de procedimentos operatórios executados à beira do leito, na unidade de terapia intensiva (UTI), em pacientes cirúrgicos. Incluem-se, entre eles, o número crescente de casos cirúrgicos críticos, a aprovação de estratégias de controle de danos para distúrbios graves nos níveis abdominal, ortopédico e dos tecidos moles, os avanços nas técnicas endoscópicas e percutâneas, a competição crescente por espaços em centros cirúrgicos, as dificuldades associadas ao transporte de pacientes em condições críticas e o custo dos procedimentos operatórios repetitivos.

Em particular, a introdução de conceitos como controle de danos e relaparotomias programadas no tratamento das catástrofes abdominais, bem como a indicação de laparostomias descompressivas para o controle da Síndrome Compartimental Abdominal (em inglês, *abdominal compartment syndrome* – ACS), levaram à necessidade de procedimentos abdominais frequentes e repetitivos, capazes de serem executados com segurança e eficiência, no leito do paciente. Além disso, o consenso quanto à utilidade da traqueostomia precoce, bem como a introdução da traqueostomia percutânea e do acesso de alimentação guiado por endoscopia resultaram na execução de vários procedimentos em leitos de UTIs, de modo que estes, até então, eram realizados tradicionalmente na sala de operação. Como exemplo, em um período de 56 meses, entre julho de 2001 e fevereiro de 2006, nossa Divisão de Traumatologia e Unidade de Tratamento Intensivo Cirúrgico executou mais de 4.500 procedimentos cirúrgicos no leito, incluindo aproximadamente 1.400 traqueostomias, a colocação de mais de 800 tubos de gastrostomia e gastrojejunostomia, mais de 1.700 broncoscopias e 480 laparotomias. O índice mensal de laparotomias no leito aumentou de 1,9 por mês, durante o período de 1996 a 2000, para 8,7 por mês, no intervalo de 2001 a 2006. Durante essas duas fases, a abordagem por laparotomia mudou significativamente no que concerne às indicações eletivas e semieletivas de *washout* (lavagem) ou fechamento; O quantitativo de procedimentos executados para essas indicações corresponde, no período anterior, a 27%, ao passo que, no período posterior, equivale a 75%.[1,2]

A dificuldade em documentar a segurança e o custo-benefício das técnicas cirúrgicas à beira do leito é representada pela extensão dos procedimentos, pela diversidade dos grupos de pacientes e pela variedade das indicações. Entretanto, com relação aos métodos comuns, os dados são suficientes para fornecer suporte tanto à segurança quanto ao custo-benefício. Relatos anteriores de análise combinada de procedimentos comuns à beira do leito, incluindo a traqueostomia percutânea por dilatação (TPD) (em inglês, *percutaneous dilational tracheostomy*), a gastrostomia endoscópica percutânea (GEP) (em inglês, *percutaneous endoscopic gastrostomy* — PEG), o posicionamento de filtros da veia cava inferior (VCI) (em inglês, *inferior vena cava*) e as laparotomias, demonstraram índices de complicação similares aos observados na sala de operação, mas com redução significativa em termos de custo.[3,4] Além disso, estudos mais recentes que examinaram individualmente os procedimentos de TPD, GEP e laparotomia à beira do leito revelaram, também, que estes são tão seguros quanto, além de mais econômicos, comparando-se à execução na sala de operação.[1,2,5-8] No leito, inclusive, essas técnicas evitam o risco e as dificuldades decorrentes do transporte para a sala de operação. Apesar do progresso na segurança do transporte de pacientes em condições críticas e de alto risco, podem ocorrer reações adversas graves e até mesmo óbitos.[9] Existe um pequeno grupo de pacientes que, simplesmente, não pode ser removido por causa da intensidade da disfunção pulmonar ou da rapidez com que o processo subjacente precisa ser tratado. Nesses casos, os procedimentos à beira do leito, executados rapidamente, podem salvar vidas.

Ainda que os procedimentos operatórios à beira do leito possam ser realizados de modo seguro e com índices de complicação similares aos da sala de operação, essa conduta exige a seleção precisa dos pacientes e a execução coerente das práticas de segurança adequadas. A UTI é um ambiente complexo, no qual são executados procedimentos complicados. O reconhecimento do enorme potencial para erros e reações adversas

revela-se, dessa forma, importante. Com base na experiência de protocolos altamente confiáveis, a prevenção de erros e reações adversas exige que se padronizem as etapas e se elimine a variabilidade.[10] Os protocolos e as práticas de segurança definidos para os procedimentos operatórios à beira do leito devem estar em vigor para assegurar a execução segura, com índices reduzidos de infecção, garantia de conforto e sedação adequada. Este capítulo aborda:

1. Métodos e práticas sistemáticas de segurança para garantir o desempenho seguro de procedimentos à beira do leito.
2. Seleção de pacientes para procedimentos cirúrgicos à beira do leito.
3. Considerações específicas para procedimentos comuns à beira do leito:
   - Laparotomia à beira do leito.
   - Traqueostomia percutânea.
   - Colocação, por endoscopia, de tubos percutâneos para alimentação.
   - Broncoscopia.

PRÁTICAS DE SEGURANÇA PARA PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS À BEIRA DO LEITO

Para garantir a segurança de procedimentos operatórios executados à beira do leito, devem-se tomar medidas sistemáticas com a finalidade de:

1. Assegurar a seleção apropriada dos pacientes.
2. Garantir a experiência adequada da equipe.
3. Reduzir a variabilidade dos procedimentos.
4. Prevenir erros de comunicação.

Há muitas técnicas e ferramentas disponíveis, de modo que é frequente a utilização de medidas complementares para que se atinja alto nível de segurança. Em nossas UTIs, estão disponíveis:

- Equipe especificamente treinada.
- Diretrizes de tratamento e documentos padronizados de procedimentos operatórios para assegurar a conformidade da equipe, do equipamento e do desempenho.
- *Time-out* pré-procedimento e *checklist* com a finalidade de possibilitar a aplicação das práticas apropriadas.
- Controle de conformidade, comunicação de reações e revisão dos resultados a fim de garantir a qualidade e o aperfeiçoamento do processo.

Cada um dos mecanismos de segurança é discutido mais detalhadamente ao longo do capítulo.

O uso de equipe especificamente treinada para executar procedimentos operatórios à beira do leito, na UTI, facilita, de maneira considerável, a redução na variabilidade, a conformidade com procedimentos operatórios padronizados, a redução dos erros de comunicação e a manutenção dos conjuntos de habilidades apropriadas. Dependendo da quantidade de procedimentos, essa equipe pode-se restringir à unidade, ao serviço ou ser usada para fornecer suporte a procedimentos no leito em diversos serviços e UTIs. A limitação do suporte de procedimentos a um quantitativo pequeno de indivíduos permite o desenvolvimento de maior grau de especialização e tem sido, em nossa experiência, extremamente valiosa no que concerne à segurança, em especial no tratamento das vias aéreas e do tubo endotraqueal durante traqueostomias percutâneas. Além disso, a equipe é instruída e encarregada de desenvolver e controlar práticas de segurança e garantir sua aplicação em todos os procedimentos.

As diretrizes de tratamento, os protocolos e os métodos cirúrgicos padronizados precisam ser definidos antes da execução de rotina de procedimentos operatórios à beira do leito. Todas essas necessidades devem estar de acordo com aquelas desenvolvidas para o centro cirúrgico e, também, ser facilmente acessíveis e controladas quanto à conformidade. Em decorrência de variações na equipe específica e no padrão de práticas em várias UTIs, nossos protocolos são adaptados a cada local, com o intuito de assegurar a aplicação apropriada dos procedimentos operatórios à beira do leito. A documentação exigida abrange seleção apropriada dos pacientes e da equipe, bem como equipamentos, medicamentos, monitorização e outros dados obrigatórios. O Quadro 25-1 apresenta um exemplo de protocolo para operações à beira do leito.[2] Todos os pacientes são rotineiramente monitorizados por meio de cálculo da pressão arterial, eletrocardiograma, oximetria de pulso e ventilação. É indispensável que a equipe adequada esteja presente, para, assim, permitir a execução do procedimento, o controle da sedação/anestesia, a administração de medicamentos, a manipulação da ventilação, caso necessário, e a documentação. O número real de profissionais exigido depende do procedimento e da experiência necessária. Tanto a analgesia quanto a sedação devem ser garantidas com medicamentos apropriados e sob a orientação de um médico-intensivista. Além disso, as diretrizes e protocolos incluem padrões para preparação adequada, equipamento e responsabilidade de prestação de contas dos instrumentos.

O uso de *time-out* antes do procedimento e dos *checklists* ajuda a garantir práticas de segurança apropriadas. Essas ferramentas limitam os erros de comunicação, facilitam a conformidade com procedimentos cirúrgicos padronizados e auxiliam na documentação e no controle de qualidade. Além disso, são semelhantes às técnicas usadas nas salas de operação para reduzir a variabilidade, quando apropriado. A Figura 25-1 apresenta um exemplo de *checklist*. O ideal é que se combinem essas ferramentas com formulários para documentação e informações para análise de qualidade e desempenho.

A garantia de alto grau de segurança dos procedimentos operatórios à beira do leito e o fornecimento de documentação, quando obrigatório, demandam o desenvolvimento de mecanismos para acompanhar a execução adequada, o controle de conformidade e a revisão e comunicação das reações adversas. Esses mecanismos devem ser aplicados localmente, com a finalidade de facilitar o desempenho correto e sem variações e a interface com princípios e iniciativas de segurança hospitalares. O desenvolvimento de fluxogramas e diagramas facilita a integração de processos específicos da unidade, departamentais e em nível hospitalar, contribuindo para delinear as diretrizes de comunicação e autoridade.

SELEÇÃO DE PACIENTES PARA PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS À BEIRA DO LEITO

Como observado anteriormente, os procedimentos operatórios à beira do leito podem apresentar índices de complicação similares aos observados no centro cirúrgico, com economia de custo e sem riscos de transporte, quando selecionados de maneira adequada.[1,2,4,7-9,11] Infelizmente, não houve nenhum estudo randomizado e poucas revisões retrospectivas avaliaram a segurança dos procedimentos ou delinearam as populações de pacientes e os métodos apropriados. Além disso, tanto a efetividade quanto a eficácia dos procedimentos à beira leito dependem da experiência local e da aplicação de práticas de segurança. À medida que ganhamos experiência, as indicações

Quadro 25-1 Protocolo de Operação à Beira do Leito

Indicações

Laparotomia descompressiva para SCA.
Laparotomia exploratória para hemorragia intra-abdominal após controle de danos e tamponamento.
Reexploração de abdome aberto previamente para *washout* ou fechamento.
Laparotomia exploratória para descartar quadro de sepse intra-abdominal em paciente com parâmetros de ventilação proibitivos de transporte para a sala de operação.

Protocolo de Operação à Beira do Leito

Os intensivistas e o cirurgião devem estar presentes durante todo o curso do procedimento cirúrgico.
O consentimento informado deverá ser obtido (sempre que possível).
O *checklist* pré-procedimento deverá ser revisado pela enfermeira responsável.
A enfermeira e o fisioterapeuta deverão monitorizar o paciente e registrar o procedimento (protocolo de sedação no doente consciente).
Indicações para transferir para a sala de operação (nível 1):
- Sangramento cirúrgico
- Necrose intestinal
- Necessidade de abertura de outra cavidade no corpo
- Preferência do cirurgião

Para laparotomias:
- Um perímetro estéril deverá ser definido no quarto do paciente.
- Todos os indivíduos deverão usar máscara e gorro cirúrgico.
- Os intensivistas supervisionarão o controle anestésico do paciente.
- Anestesia geral — narcóticos, benzodiazepinas, propofol, paralisantes e controle de ventilação.
- A lavagem das mãos é executada pela equipe cirúrgica.
- Os antibióticos pré-operatórios são indicados somente diante da necessidade de abertura de nova ferida operatória (cefazolin, 1g, IV).
- Será usada uma preparação abdominal de povidona-iodo/clorexidina.
- Quando indicado, um sistema Bovie padrão deverá ser elaborado.
- Instalação de tubos de aspiração de parede.
- Irrigação morna de 4 litros com soro fisiológico normal.
- Uma bandeja-padrão de laparotomia no leito deverá ser instalada com suturas em campo estéril.

Adaptado de Emergency General Surgery Protocols at Vanderbilt University Medical Center: Bedside Surgery Protocol, 2006. Disponível em: http://www.mc.vanderbilt.edu/surgery/trauma/egs/protocols.htm. Acessado em 1º de dezembro de 2006.

podem-se ampliar e a frequência aumentar. Quando se decide executar um procedimento cirúrgico à beira do leito, é preciso considerar a dificuldade e o risco associado ao transporte, a complexidade da operação, a habilidade de se conseguir o espaço ideal para a operação, assim como a segurança, a facilidade e o custo-benefício com ele relacionados. A maioria dos procedimentos operatórios é executada na sala de operação e, em geral, as indicações para que estes sejam realizados no leito enquadram-se em duas categorias: (1) o paciente está seriamente instável para ser transportado para a sala de operação, e o procedimento consiste em intervenção necessária para salvar a vida ou (2) o procedimento é tão simples que as dificuldades relativas a transporte, programação e custo da sala de operação parecem injustificadas.[12]

Os fatores que, em geral, favorecem a execução de procedimentos na sala de operação abrangem técnicas complexas, risco de sangramento de grandes estruturas vasculares, necessidade de inserção de próteses, exigências de iluminação significativa e procedimentos demorados. Os procedimentos executados à beira do leito incluem, na maioria das vezes, traqueostomia percutânea e aberta, colocação de tubos de gastrostomia endoscópica percutânea (PEG) ou de gastrojejunostomia (em inglês, *percutaneous endoscopic gastrojejunostomy* — PEGJ), broncoscopia, desbridamento de partes moles, laparotomia de descompressão para hipertensão abdominal, *washout* e remoção de tamponamento após laparotomia de controle de danos, colocação de filtros de veia cava inferior (VCI) e procedimentos ortopédicos de controle de danos. Às vezes, pacientes em condições muito críticas podem receber tratamento temporário por meio da execução de um procedimento operatório à beira do leito, com a realização das operações definitivas na sala de operação.

LAPAROTOMIA À BEIRA DO LEITO

A laparotomia à beira do leito foi, inicialmente, um procedimento de último recurso em pacientes muito graves que precisavam ser transportados para o centro cirúrgico. Fazia-se uma tentativa corajosa para identificar doenças intra-abdominais reversíveis quando o paciente estava à beira da morte.[2] Entretanto, o reconhecimento da síndrome compartimental abdominal (ACS) como complicação frequente da reanimação de pacientes em estado crítico e a aceitação do controle de danos para o tratamento dos casos críticos com doenças intra-abdominais resultou em aumento drástico na realização de laparotomias à beira do leito em ambientes controlados.[1,2,12-14] Tanto o controle de danos quanto o tratamento da Síndrome Compartimental Abdominal (SCA) incluem o uso de laparostomias, ou técnica do "abdome aberto", na qual a fáscia permanece aberta e vários procedimentos temporários de fechamento abdominal são executados. As indicações para a laparotomia à beira do leito podem ser classificadas como emergenciais ou semieletivas.

As indicações emergenciais comuns abrangem:

1. Laparotomia de descompressão para a síndrome do compartimental abdominal.
2. Controle e tamponamento para sangramento recorrente após laparotomia anterior a fim de controlar danos.
3. Suspeita de infecção intra-abdominal em pacientes em estado muito crítico para serem transportados até a sala de operação.

As indicações semieletivas comuns incluem:

1. Remoção de compressas após laparotomia de controle de danos.
2. Irrigação e desbridamento do abdome aberto.
3. Controle da origem da sepse secundária à doença intra-abdominal.
4. Tratamento de defeitos abdominais traumáticos.

A indicação emergencial mais comum para laparotomia à beira do leito consiste na descompressão da hipertensão abdominal. O reconhecimento e a compreensão da fisiopatologia da pressão intra-abdominal aumentada levando à disfunção orgânica, denominada Síndrome do Compartimental Abdominal (SCA), vêm aumentando significativamente desde que Kron e cols. descreveram, pela primeira vez, a medida da pressão intra-abdominal como indicação para a reexploração do abdo-

TIME-OUT* em UTI

Complete este formulário (a) antes de dar início ao procedimento e (b) no local onde o procedimento deve ser executado

Nome do paciente: ____________ Nº do prontuário clínico: ____________

Tipo de procedimento: ☐ Planejado, sem emergência ☐ Não planejado, sem emergência ☐ Emergência

VERIFICAÇÃO		
1. Procedimento invasivo a ser executado	Circule a opção	
2. H & P** concluído se o paciente foi admitido nas últimas 24 horas	Sim	Não
3. O consentimento informado foi obtido? (Verificado pela enfermeira registrada no leito e de procedimento)	Sim	Não
4. Identificação correta do paciente? ☐ Pulseira ☐ Número ☐ Consentimento Caso o procedimento seja de emergência, enfermeira registrada no leito, enfermeira de procedimento e médico precisarão verificar a ID do paciente e as iniciais neste formulário	Sim	Não
5. Acordo quanto ao procedimento (Acordo entre médico que executará o procedimento e enfermeira de procedimento)	Sim	Não
6. Lado/sítio correto verificado e marcado? ☐ ND ☐ Direito ☐ Esquerdo ☐ Sítio: (Verificado e marcado pelo médico que executará o procedimento e pela enfermeira de procedimento)	Sim	Não
7. Equipamento adequado disponível? (Verificado pelo médico que executará o procedimento e pela enfermeira de procedimento)	Sim	Não
8. Recursos solicitados disponíveis? (Verificado pelo médico que executará o procedimento e pela enfermeira de procedimento)	Sim	Não
9. Pronto para planejar o procedimento? (Verificado pela enfermeira de procedimento)	Sim	Não
9. Pronto para dar continuidade ao procedimento? (Verificado pela enfermeira de procedimento)	Sim	Não

TIME-OUT: Todos os participantes e, inclusive, aqueles que somente presenciaram o procedimento devem revisar o checklist e assinar abaixo

Médico que executa o procedimento:		
Nome da enfermeira de procedimento:		
Nome da enfermeira registrada no leito:		
Outro:	Outro:	Outro:
Equipe solicitando TIME-OUT: (Títulação e assinatura)		

*Nota do Tradutor (N.T.): Em inglês, são as iniciais para Anamnese e Exame Físico; ND, Não Disponível.

**N.T.: Instrumento de controle de procedimentos.

Figura 25-1 *Checklist* de procedimentos em unidade de terapia intensiva (UTI) cirúrgica.

me.[13,15-18] A SCA pode ser classificada como primária — quando atribuível a processos intra-abdominais — ou secundária — causada por edema intestinal ou líquido intra-abdominal, como resultado de reanimação e tratamento de doença extra-abdominal. O aumento da pressão intra-abdominal leva a variações na pressão de perfusão abdominal, bem como à diminuição do retorno venoso e da complacência pulmonar. Essas alterações podem, por sua vez, provocar insuficiência cardíaca, falência respiratória e oligúria.

Aumentos significativos na pressão abdominal podem resultar em hipoperfusão orgânica e isquemia, ainda que, no momento dessas complicações, a pressão possa variar, dependendo da pressão arterial média. Sistemas de graduação para a hipertensão abdominal já foram propostos, e os graus III (21-25 mmHg) e IV (> 25 mmHg) foram considerados como significativamente elevados e indicativos de SCA.[18] O tratamento dessa síndrome pode envolver unicamente medidas que garantem a perfusão abdominal adequada quando a pressão intra-abdominal estiver mais baixa, porém, conforme esta aumenta, recomenda-se a descompressão por laparotomia. O tratamento apropriado exige o reconhecimento da evolução da síndrome. Por isso, a monitorização de rotina da pressão intravesical é essencial em pacientes que alcançaram reanimação volêmica significativa após procedimentos abdominais e choque grave (déficit de base superior a 10), bem como naqueles que receberam 6 litros ou mais de cristaloides ou seis ou mais unidades de concentrado de glóbulos vermelhos em um período de 6 horas.[13]

A aceitação do conceito de controle de danos ou "laparotomia abreviada", para evitar o óbito de vítimas de trauma com exsanguinação antes da correção das alterações fisiopatológicas sistêmicas, levou ao aumento do uso das laparotomia à beira do leito para controle de sangramento abdominal recorrente e remoção de compressas, irrigação e desbridamento.[19] Esse procedimento é executado, geralmente, nos principais centros de trauma de nível I, nos quais o controle de danos e o fechamento abdominal temporário para pacientes críticos costumam ser necessários. Vários métodos de fechamento temporário já foram descritos e continuam sendo aperfeiçoados. Os autores preferem o uso de sistemas de pressão negativa, com o auxílio de equipe treinada e equipamento adequado.

A abordagem abdominal aberta também aplica-se a casos de cirurgia geral, mais frequentemente para o tratamento de pancreatite necrosante, infecção necrosante de partes moles da parede abdominal, peritonite difusa em pacientes cujo controle do foco foi insuficiente e isquemia do mesentério.[2,12] Utilizam-se as técnicas de controle de danos com reconstrução gastrointestinal estadiada, *washout* abdominal seriado para controle da origem e fechamento retardado da parede abdominal no tratamento dos pacientes muito complexos. Os estudos clínicos controlados desses métodos são limitados, e as indicações e os ambientes nos quais a abordagem abdominal aberta é mais apropriada ainda não foram completamente determinados.

TRAQUEOSTOMIA

Tanto a traqueostomia aberta quanto a TPD podem ser executadas com segurança à beira do leito, na UTI.[7,8,20,21] A facilidade e a conveniência da traqueostomia à beira do leito e sua aprovação precoce em pacientes cirúrgicos em condições críticas provavelmente levaram ao aumento significativo em sua execução no leito. As indicações para traqueostomia em pacientes cirúrgicos incluem:

1. Presença de condições patológicas que indicam intubação mecânica prolongada ou incapacidade de proteger as vias aéreas (ou ambas).
2. Edema nas vias aéreas e via aérea de alto risco após cirurgia maxilofacial e trauma.
3. Via aérea de alto risco posterior à imobilização cervical para fixação de fratura.
4. Necessidade de via aérea cirúrgica em razão da impossibilidade de intubar o paciente.

Entretanto, identificar todas essas indicações não é simples e a decisão clínica continua difícil. Apesar disso, a mortalidade perioperatória relacionada com a TPD mostra-se inferior a 0,2% em estudos randomizados.[5,7,8,20-22] Por isso, se o risco de morte por falha da extubação ou perda da via aérea for estimado como superior a 0,2%, a TPD deve ser executada. Quando a traqueostomia é considerada pela indicação de ventilação mecânica prolongada, o momento adequado para realizá-la continua controverso. Estudos recentes priorizam a traqueostomia precoce (até 7 dias) em detrimento da retardada (após 7 dias), por causa da permanência mais curta na UTI e do menor período de ventilação mecânica, não havendo diferença no índice de mortalidade em grupos traumáticos e não traumáticos.[22,23] Entretanto, um estudo randomizado recente de pacientes clínicos na UTI demonstrou redução significativa nos índices de mortalidade (32% *versus* 62%), pneumonia (5% *versus* 25%) e extubação acidental (0% *versus* 6%) quando se comparou a traqueostomia precoce (48 horas) com a traqueostomia retardada (14-16 dias) em pacientes com previsão de, pelo menos, de 14 dias de ventilação mecânica.[24] O grupo precoce também permaneceu por menor período na UTI e exigiu menos ventilação mecânica.

A TPD tornou-se o método de escolha para traqueostomia eletiva em pacientes adultos em condições críticas. Esse procedimento eletivo foi descrito pela primeira vez por Ciaglia, em 1985,[25] e, desde então, várias modificações têm sido feitas na técnica. Quando a TPD foi comparada à traqueostomia cirúrgica padrão executada na sala de operação, evidenciou menores índices de infecção de ferida, sangramento clinicamente relevante e mortalidade.[7,20] A traqueostomia percutânea também demonstrou ser mais econômica nos pacientes de UTI em estado crítico.[5,8,21] Entretanto, as complicações a longo prazo ainda não foram adequadamente estudadas em estudos clínicos randomizados para elaborar conclusões.

O *kit* de traqueostomia percutânea comercial mais usado é o Ciaglia Blue Rhino (Cook Critical Care, Bloomington, IL), que é prático, seguro e de fácil manuseio.[26] As complicações perioperatórias informadas acerca desse procedimento são as seguintes:

1. Sangramento peristomial secundário à lesão de veias jugulares anteriores ou do istmo da tireoide.
2. Lesão esofágica pela cânula através da parede posterior da traqueia.
3. Posicionamento extraluminal com a criação de falso trajeto durante a inserção do tubo de traqueostomia.
4. Perda da via aérea.

As principais complicações perioperatórias podem ser minimizadas usando-se as medidas de segurança apresentadas nas seções anteriores deste texto. Os autores acreditam que a manipulação das vias aéreas por equipe especificamente treinada é bastante útil na limitação de complicações nessa área. Além disso, uma de duas técnicas é usada para assegurar o posicionamento apropriado da cânula de traqueostomia e minimizar o risco de perda da via aérea por extubação indevida durante o procedimento: (1) orientação broncoscópica ou (2) técnica semiaberta com dissecção romba da parede anterior da traqueia.[27,28] Entretanto, a orientação broncoscópica não elimina lesões sérias à traqueia, de modo que se torna importante o auxílio de uma equipe especializada, a fim de prevenir essas complicações. A TPD pode ser executada, de maneira segura

em pacientes com obesidade mórbida, mas deve-se tomar o devido cuidado na seleção do tamanho e comprimento do tubo de traqueostomia.[29] Uma vez que nenhum estudo apresentou, até agora, métodos apropriados de selecionar o comprimento adequado desse tubo, os autores inserem, rotineiramente, tubos longos, em vez daqueles de comprimento padronizado, em pacientes com índice de massa corporal superior a 35 e naqueles com edemas excessivos.

A incidência de estenose traqueal grave tardia após traqueostomia percutânea é reduzida, com índices inferiores a 6%[30,31], e a estenose geralmente ocorre na parte superior da área subglótica. A estenose traqueal subclínica é encontrada em 40% dos pacientes.[32]

GASTROSTOMIA ENDOSCÓPICA PERCUTÂNEA

Gauderer e Ponsky descreveram, em 1980, a utilização da GEP para obter acesso ao estômago e fornecer alimentação enteral por meio de uma técnica de tração (*pull technique*).[33] Desde então, diversos métodos já foram descritos. O princípio da aproximação sem sutura do estômago até a parede abdominal anterior permitiu que a técnica de tração se tornasse o método mais popularmente usado. As outras duas técnicas mais comuns são as de empurrar (*push*) e introduzir (*introducer*), ambas exigindo o uso de suturas de fixação (*stay suture*) para aproximar o estômago da parede abdominal anterior. Tubos de GJEP mais recentes combinam as vias gástrica e jejunal, possibilitando a descompressão proximal (gástrica) e a alimentação distal (jejunal).

As principais indicações para GEP ou GJEP incluem incapacidade de engolir, alto risco de aspiração, trauma facial intenso e necessidade de ventilação mecânica por mais de 4 semanas.[6,34] Outras indicações abrangem a realização de GEP/GJEP em pacientes debilitados ou demenciados e sofrendo desidratação intensa. A GEP já foi associada à redução no custo geral da hospitalização.[35]

Existem vários tubos de gastrostomia e de gastrojejunostomia disponíveis. A maioria permite acesso simples de gastrostomia com ou sem válvula. Alguns são inseridos no nível da pele (Bators), e a conexão com tubo só é necessária durante a alimentação. Para pacientes críticos e com risco elevado de aspiração, encontra-se disponível um tubo de jejunostomia transgástrica endoscópica percutânea com três lumens. Esse tubo permite a drenagem do estômago, bem como a alimentação jejunal proximal, e é mantido no lugar por um balão.[36] Embora a alimentação possa iniciar-se no mesmo dia da inserção do tubo de GEP, isso não ocorre nos pacientes em condições mais críticas antes de 24 horas.[37] Existem várias contraindicações ao uso de tubos de GEP:

1. Acesso endoscópico impossível;
2. Coagulopatia grave;
3. Obstrução da saída gástrica;
4. Sobrevida antecipada menor que 4 semanas;
5. Incapacidade de aproximar a parede gástrica da parede abdominal.

Existem, ainda, determinadas contraindicações relativas, como a incapacidade de transiluminação em pacientes obesos. A inflamação ou infecção da parede anterior deve ser tratada antes do procedimento. A ascite pode ser drenada previamente e não constitui contraindicação absoluta.[38] Um tubo de GEP não deve ser colocado imediatamente caso haja derivação ventriculoperitoneal ou cateter de diálise, mas postergado por 1 ou 2 semanas.[39,40] A história de laparotomia prévia ou recente, também não representa contraindicação à GEP.[41]

Acredita-se que a GEP é segura, seja quando executada na sala de endoscopia, na sala de operação ou à beira do leito, na UTI. Esse procedimento é realizado em pacientes graves e debilitados que não toleram complicações e apresentam alta incidência de mortalidade.[42] As complicações da inserção da GEP são divididas em precoces e tardias. Ar livre após a colocação de um tubo de PEG é comum e pode persistir por até 4 semanas.[43] A infecção pode ocorrer como complicação precoce. A incisão adequada da pele e a administração de antibióticos antes do procedimento são importantes, visando à redução das infecções no sítio cirúrgico, especialmente com a técnica de tração (*pull technique*).[44,45] Raramente, o tubo da GEP pode deslocar-se da posição adequada no estômago durante os primeiros 10 a 14 dias, antes do desenvolvimento do trajeto. Esta é uma emergência cirúrgica, pois o conteúdo gástrico pode vazar para a cavidade abdominal. Exige-se, nesse caso, tratamento cirúrgico.

BRONCOSCOPIA

A broncoscopia por fibra óptica é útil para fins diagnósticos e terapêuticos em pacientes cirúrgicos. Entre as indicações terapêuticas em potencial, a broncoscopia pode ser usada para inserção de um tubo endotraqueal, remoção de corpos estranhos aspirados inadvertidamente e tampões de muco, reversão de atelectasia em pacientes mecanicamente ventilados, aspiração de secreções persistentes e espessas e diagnóstico de pneumonia obstrutiva.[46]

Usa-se a broncoscopia diagnóstica na obtenção do aspirado para diagnóstico e tratamento da pneumonia.[47] Já foi demonstrado que as culturas quantitativas obtidas por broncoscopia por fibra óptica excluem o diagnóstico de pneumonia em aproximadamente 50% dos pacientes com sinais clínicos presentes, assim como reduzem o uso inadequado de antibióticos e os índices de mortalidade quando comparadas às técnicas não quantitativas. As técnicas de cultura precisam ser padronizadas.[48]

O risco associado à broncoscopia relaciona-se, de maneira significativa, à necessidade de sedação e aos medicamentos quando se trata de um paciente não intubado. Isso poderia resultar, possivelmente, em diminuição do nível de consciência progredindo para hipoventilação, vulnerabilidade das vias aéreas e risco de aspiração. Os riscos relacionados com o procedimento incluem pneumotórax, hipóxia, hiper-reatividade das vias aéreas, hemorragia pulmonar e hipotensão ou hipertensão sistêmica.

Referências Selecionadas

Byhahn C, Wilke HJ, Halbig S, et al: Percutaneous tracheostomy: Ciaglia blue rhino versus the basic Ciaglia technique of percutaneous dilational tracheostomy. Anesth Analg 91:882-886, 2000.

Primeiro artigo que descreve a técnica mais comum aplicada atualmente para a traqueostomia percutânea por dilatação

Delaney A, Bagshaw SM, Nalos M: Percutaneous dilatational tracheostomy versus surgical tracheostomy in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. Crit Care 10: R55, 2006.

Esta metanálise recente de TPD *versus* traqueostomia cirúrgica aberta padronizada apoia os benefícios da TPD.

Diaz JJ Jr, Mejia V, Subhawong AP, et al: Protocol for bedside laparotomy in trauma and emergency general surgery: A low return to the operating room. Am Surg 71:986-991, 2005.

Primeiro artigo que examina os resultados da laparotomia à beira do leito com protocolo para indicações e suporte.

Fagon JY: Diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia: Fiberoptic bronchoscopy with bronchoalveolar lavage is essential. Semin Respir Crit Care Med 27:34-44, 2006.

Revisão que abrange indicações, benefícios e desempenho da broncoscopia para o diagnóstico da pneumonia.

Griffiths J, Barber VS, Morgan L, Young JD: Systematic review and meta-analysis of studies of the timing of tracheostomy in adult patients undergoing artificial ventilation. BMJ 330:1243, 2005.

Metanálise de estudos que avaliam o melhor momento da traqueostomia. A traqueostomia precoce foi definida como aquela inferior a 7 dias.

Meduri GU, Chastre J: The standardization of bronchoscopic techniques for ventilator-associated pneumonia. Chest 102(Suppl 1):557S-564S, 1992.

Revisão extensa das técnicas e limitações da cultura quantitativa no diagnóstico de pneumonia.

Moore AF, Hargest R, Martin M, Delicata RJ: Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. Br J Surg 91:1102-1110, 2004.

Revisão da fisiopatologia e do tratamento da SCA.

Rumbak MJ, Newton M, Truncale T, et al: A prospective, randomized study comparing early percutaneous dilational tracheostomy to prolonged translaryngeal intubation (delayed tracheotomy) in critically ill medical patients. Crit Care Med 32:1689-1694, 2004.

Artigo que examina os benefícios da traqueostomia após 48 horas *versus* 14 dias. Esse estudo demonstrou redução significativa nos índices de complicação e mortalidade quando a técnica é executada precocemente.

Shapiro MB, Jenkins DH, Schwab CW, Rotondo MF: Damage control: Collective review. J Trauma 49:969-978, 2000.

Revisão que abrange história, indicações e desempenho da laparotomia de controle de danos.

Van Natta TL, Morris JA Jr, Eddy VA, et al: Elective bedside surgery in critically injured patients is safe and cost-effective. Ann Surg 227:618-624, 1998.

Primeiro relatório a respeito da segurança e eficácia de procedimentos cirúrgicos à beira do leito.

Referências

1. Diaz JJ Jr, Mauer A, May AK, et al: Bedside laparotomy for trauma: Are there risks? Surg Infect (Larchmt) 5:15-20, 2004.
2. Diaz JJ Jr, Mejia V, Subhawong AP, et al: Protocol for bedside laparotomy in trauma and emergency general surgery: A low return to the operating room. Am Surg 71:986-991, 2005.
3. Porter JM, Ivatury RR, Kavarana M, et al: The surgical intensive care unit as a cost-efficient substitute for an operating room at a level I trauma center. Am Surg 65:328-330, 1999.
4. Van Natta TL, Morris JA Jr, Eddy VA, et al: Elective bedside surgery in critically injured patients is safe and cost- effective. Ann Surg 227:618-624, 1998.
5. Bowen CP, Whitney LR, Truwit JD, et al: Comparison of safety and cost of percutaneous versus surgical tracheostomy. Am Surg 67:54-60, 2001.
6. Carrillo EH, Heniford BT, Osborne DL, et al: Bedside percutaneous endoscopic gastrostomy. A safe alternative for early nutritional support in critically ill trauma patients. Surg Endosc 11:1068-1071, 1997.
7. Freeman BD, Isabella K, Lin N, et al: A meta-analysis of prospective trials comparing percutaneous and surgical tracheostomy in critically ill patients. Chest 118:1412-1418, 2000.
8. Freeman BD, Isabella K, Cobb JP, et al: A prospective, randomized study comparing percutaneous with surgical tracheostomy in critically ill patients. Crit Care Med 29:926-930, 2001.
9. Beckmann U, Gillies DM, Berenholtz SM, et al: Incidents relating to the intra-hospital transfer of critically ill patients. An analysis of the reports submitted to the Australian Incident Monitoring Study in Intensive Care. Intensive Care Med 30:1579-1585, 2004.
10. Pronovost PJ, Thompson DA: Reducing defects in the use of interventions. Intensive Care Med 30:1505-1507, 2004.
11. Porter JM, Ivatury RR, Kavarana M, et al: The surgical intensive care unit as a cost efficient substitute for an operating room at a level I trauma center. Am Surg 65:328-330, 1999.
12. Mayberry JC: Bedside open abdominal surgery. Utility and wound management. Crit Care Clin 16:151-172, 2000.
13. Biffl WL, Moore EE, Burch JM, et al: Secondary abdominal compartment syndrome is highly lethal event. Am J Surg 182:645-648, 2001.
14. Miller RS, Morris JA Jr, Diaz JJ, et al: Complications after 344 damage-control open celiotomies. J Trauma 59:1365-1371, 2005.
15. Kirkpatrick AW, Balogh Z, Ball CG, et al: The secondary abdominal compartment syndrome: Iatrogenic or unavoidable? J Am Coll Surg 202:668-679, 2006.
16. Leppaniemi A, Kemppainen E: Recent advances in the surgical management of necrotizing pancreatitis. Curr Opin Crit Care 11:349-352, 2005.
17. Moore AF, Hargest R, Martin M, et al: Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. Br J Surg 91:1102-1110, 2004.
18. Sugrue M: Abdominal compartment syndrome. Curr Opin Crit Care 11:333-338, 2005.
19. Shapiro MB, Jenkins DH, Schwab CW, et al: Damage control: Collective review. J Trauma 49:969-978, 2000.
20. Delaney A, Bagshaw SM, Nalos M: Percutaneous dilatational tracheostomy versus surgical tracheostomy in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. Crit Care 10:R55, 2006.
21. Heikkinen M, Aarnio P, Hannukainen J: Percutaneous dilational tracheostomy or conventional surgical tracheostomy? Crit Care Med 28:1399-1402, 2000.
22. Griffiths J, Barber VS, Morgan L, et al: Systematic review and meta-analysis of studies of the timing of tracheostomy in adult patients undergoing artificial ventilation. BMJ 330:1243, 2005.
23. Arabi Y, Haddad S, Shirawi N, et al: Early tracheostomy in intensive care trauma patients improves resource utilization: A cohort study and literature review. Crit Care 8:R347-R352, 2004.
24. Rumbak MJ, Newton M, Truncale T, et al: A prospective, randomized, study comparing early percutaneous dilational tracheotomy to prolonged translaryngeal intubation (delayed tracheotomy) in critically ill medical patients. Crit Care Med 32:1689-1694, 2004.
25. Ciaglia P, Firsching R, Syniec C: Elective percutaneous dilatational tracheostomy. A new simple bedside procedure; preliminary report. Chest 87:715-719, 1985.
26. Byhahn C, Wilke HJ, Halbig S, et al: Percutaneous tracheostomy: Ciaglia blue rhino versus the basic Ciaglia technique of percutaneous dilational tracheostomy. Anesth Analg 91:882-886, 2000.
27. Paran H, Butnaru G, Hass I, et al: Evaluation of a modified percutaneous tracheostomy technique without bronchoscopic guidance. Chest 126:868-871, 2004.
28. Polderman KH, Spijkstra JJ, de Bree R, et al: Percutaneous dilatational tracheostomy in the ICU: Optimal organization, low complication rates, and description of a new complication. Chest 123:1595-1602, 2003.
29. Heyrosa MG, Melniczek DM, Rovito P, et al: Percutaneous tracheostomy: A safe procedure in the morbidly obese. J Am Coll Surg 202:618-622, 2006.

30. Fikkers BG, Briede IS, Verwiel JM, et al: Percutaneous tracheostomy with the Blue Rhino technique: Presentation of 100 consecutive patients. Anaesthesia 57:1094-1097, 2002.
31. Norwood S, Vallina VL, Short K, et al: Incidence of tracheal stenosis and other late complications after percutaneous tracheostomy. Ann Surg 232:233-241, 2000.
32. Walz MK, Peitgen K, Thurauf N, et al: Percutaneous dilatational tracheostomy—early results and long-term outcome of 326 critically ill patients. Intensive Care Med 24:685-690, 1998.
33. Gauderer MW, Ponsky JL, Izant RJ Jr: Gastrostomy without laparotomy: A percutaneous endoscopic technique. J Pediatr Surg 15:872-875, 1980.
34. Adams GF, Guest DP, Ciraulo DL, et al: Maximizing tolerance of enteral nutrition in severely injured trauma patients: A comparison of enteral feedings by means of percutaneous endoscopic gastrostomy versus percutaneous endoscopic gastrojejunostomy. J Trauma 48:459-464, 2000.
35. Harbrecht BG, Moraca RJ, Saul M, et al: Percutaneous endoscopic gastrostomy reduces total hospital costs in head-injured patients. Am J Surg 176:311-314, 1998.
36. Shang E, Kahler G, Meier-Hellmann A, et al: Advantages of endoscopic therapy of gastrojejunal dissociation in critical care patients. Intensive Care Med 25:162-165, 1999.
37. Stein J, Schulte-Bockholt A, Sabin M, et al: A randomized prospective trial of immediate vs. next-day feeding after percutaneous endoscopic gastrostomy in intensive care patients. Intensive Care Med 28:1656-1660, 2002.
38. Wejda BU, Deppe H, Huchzermeyer H, et al: PEG placement in patients with ascites: A new approach. Gastrointest Endosc 61:178-180, 2005.
39. Schulman AS, Sawyer RG: The safety of percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement in patients with existing ventriculoperitoneal shunts. JPEN J Parenter Enteral Nutr 29:442-444, 2005.
40. Taylor AL, Carroll TA, Jakubowski J, et al: Percutaneous endoscopic gastrostomy in patients with ventriculoperitoneal shunts. Br J Surg 88:724-727, 2001.
41. Eleftheriadis E, Kotzampassi K: Percutaneous endoscopic gastrostomy after abdominal surgery. Surg Endosc 15:213-216, 2001.
42. Lockett MA, Templeton ML, Byrne TK, et al: Percutaneous endoscopic gastrostomy complications in a tertiary-care center. Am Surg 68:117-120, 2002.
43. Dulabon GR, Abrams JE, Rutherford EJ: The incidence and significance of free air after percutaneous endoscopic gastrostomy. Am Surg 68:590-593, 2002.
44. Ahmad I, Mouncher A, Abdoolah A, et al: Antibiotic prophylaxis for percutaneous endoscopic gastrostomy—a prospective, randomised, double-blind trial. Aliment Pharmacol Ther 18:209-215, 2003.
45. Sharma VK, Howden CW: Meta-analysis of randomized, controlled trials of antibiotic prophylaxis before percutaneous endoscopic gastrostomy. Am J Gastroenterol 95:3133-3136, 2000.
46. Labbe A, Meyer F, Albertini M: Bronchoscopy in intensive care units. Paediatr Respir Rev 5(Suppl A):S15-S19, 2004.
47. Fagon JY: Diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia: Fiberoptic bronchoscopy with bronchoalveolar lavage is essential. Semin Respir Crit Care Med 27:34-44, 2006.
48. Meduri GU, Chastre J: The standardization of bronchoscopic techniques for ventilator-associated pneumonia. Chest 102(Suppl 1):557S-564S, 1992.

26 CAPÍTULO

O Papel do Cirurgião nos Desastres Civis Não Convencionais

Eric R. Frykberg, MD

Os desastres e os eventos com vítimas em massa que resultam da imposição intencional ou não intencional de lesão e morte na população civil e que levam a desorganização e destruição da infraestrutura da sociedade vêm ocorrendo com uma frequência cada vez maior em todo o mundo. Muitos destes eventos são devidos a atos de terrorismo, que é definido como o exercício ilegal de violência aleatória e implacável contra as pessoas e a propriedade, a fim de intimidar governos ou sociedades, com objetivos políticos ou ideológicos.[1] Alguns destes eventos envolvem acidentes industriais, com liberação disseminada de materiais perigosos, enquanto outros resultam de desastres naturais. Todos ameaçam principalmente o bem-estar de uma população civil amplamente desprevenida e desprotegida.

Os profissionais de saúde são responsáveis pelos desafios desanimadores representados pelo atendimento às vítimas de desastres. Do ponto de vista médico, a característica que define um verdadeiro evento com vítimas em massa ou desastre é o desequilíbrio adverso entre a necessidade de recursos médicos e a sua disponibilidade. Esse desequilíbrio é causado a maior parte das vezes por um número tão grande de vítimas e talvez por um espectro de lesões tão graves e tão incomuns que superam os recursos e o pessoal locais, sendo impossível prestar atendimento completo a cada uma das vítimas.[2-5] Essa situação difere da situação mais comum do evento com *múltiplas vítimas* ou evento *limitado com vítimas em massa*, como ocorre em uma noite de muito movimento em um pronto-socorro, quando os recursos são utilizados ao máximo, mas mesmo assim dá para tratar de forma completa todos os pacientes.[6] Torna-se necessário, por isso, racionar o atendimento, para usar da forma mais eficiente possível os recursos limitados, para fazer *o maior bem para o maior número de pessoas,* em vez do atendimento ideal para cada indivíduo. A população, em vez do indivíduo, torna-se o foco do atendimento médico.

Uma resposta médica bem-sucedida a um desastre com vítimas em massa requer educação e treinamento especiais, precisamente porque deve ser diferente do atendimento médico de rotina. A comunidade médica raramente se depara com desastres e os princípios específicos necessários para o seu enfrentamento médico bem-sucedido não são ensinados durante a formação na faculdade de medicina nem na residência. Além disso, muitos desses princípios são considerados antiéticos frente aos valores convencionais e aos preceitos morais dos profissionais de saúde.[2,4,7,8]

Os cirurgiões e outros profissionais de saúde da área de emergência, que otimizam a capacidade cirúrgica (p. ex., médicos emergencistas; enfermeiras da emergência, da terapia intensiva, do centro cirúrgico e de trauma; anestesiologistas; e socorristas dos serviços médicos de emergência (EMS, Emergency Medical Services) de atendimento pré-hospitalar) provavelmente serão os *primeiros a receber* as vítimas em massa, na maioria dos tipos de desastres. Como é previsto que ocorram traumas físicos em todos os desastres, os cirurgiões desempenham um papel importante no planejamento e na resposta ao desastre. Além disso, os centros de trauma que são especializados no atendimento aos pacientes traumatizados funcionam como a base para a resposta a qualquer desastre. Essas instituições lidam regularmente com um grande número de pacientes traumatizados e mantêm ligações com entidades que são essenciais para a resposta a qualquer desastre (p. ex., EMS pré-hospitalar, departamento de saúde pública, médico legista, sistemas de transporte, corpo de bombeiros, força policial e sistemas governamentais e militares). É incumbência dos cirurgiões, portanto, compreender como cuidar de problemas cirúrgicos no contexto particular de eventos com vítimas em massa, nos quais o número de vítimas e a natureza dos ferimentos podem ser bem diferentes da sua experiência normal. É necessária educação e treinamento adicional na avaliação e no tratamento de lesões por armas de destruição em massa (p.ex., biológicas, químicas, radiológicas, explosivas), nos princípios de planejamento para desastres e na estrutura da resposta a um desastre, a fim de maximizar o salvamento de vítimas e o sucesso da resposta médica.[7,8]

PRINCÍPIOS GERAIS DO ATENDIMENTO A DESASTRES

Planejamento e Armadilhas

Os verdadeiros desastres com vítimas em massa ocorrem raramente, de modo aleatório e imprevisível, o que torna essencial que seja feito um preparo antecipado, para que a resposta possa ser bem-sucedida. Além disso, a magnitude dos desastres, em termos do grande número de vítimas e da desorganização da infraestrutura, requer uma resposta que seja muito mais organizada, rápida, abrangente, extensa e multidisciplinar do que acontece no dia a dia dos EMS que prestam atendimento de emergência. Como muitas equipes e entidades diferentes, que normalmente não trabalham juntas, devem responder e lidar com um desastre, é necessário que se tenha um plano detalhado, para definir previamente as suas funções e o relacionamento no trabalho.[2,9-11]

Todas as comunidades e hospitais devem ter planos por escrito para desastres internos e externos, que especifiquem as funções das pessoas, quem é responsável e como será organizado o atendimento médico, entre muitos outros aspectos. Como a localização de um desastre nunca é conhecida previamente, todas as pessoas da região devem estar preparadas. Todos os desastres são, em última análise, eventos locais, o que torna imperativo que todos os hospitais e comunidades estejam preparados para funcionar por si só por vários dias, antes da chegada de ajuda externa.[2,12] A Joint Commission for Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO), dos EUA, exige que todos os hospitais tenham um plano para desastres de todos os tipos, denominado *abordagem para todos os perigos*.[13]

Os planos escritos de atendimento a desastres tendem a ser não realistas, excessivamente abrangentes e impraticáveis em condições reais, uma armadilha conhecida como a *síndrome do plano de papel*.[3] Não é raro que um plano seja descartado já nos primeiros minutos de um desastre, por ser inadequado.[14] Para ser útil, todo plano deve ser baseado em uma avaliação realista das ameaças mais prováveis em um determinado local, o que é determinado pela *análise de vulnerabilidade aos riscos*. O plano também deve ter uma abordagem para todos os riscos, que incorpore os muitos padrões de lesões conhecidas, o fluxo de vítimas e as características da resposta que a maioria dos desastres tem em comum, embora mantendo a flexibilidade necessária para permitir que se adapte às circunstâncias particulares de um desastre específico (Quadro 26-1).[3]

Sob muitos aspectos, o *processo* de planejamento da resposta a um desastre é mais importante do que o plano em si. Este processo deve incluir uma revisão das ameaças mais prováveis para uma determinada comunidade ou região e envolver todos os participantes que serão afetados e que serão parte necessária da resposta a qualquer desastre (Quadro 26-2). Através da participação no processo de planejamento, é possível obter uma visão realista dos desafios e soluções, para que se tenha uma resposta bem-sucedida a um desastre.

O conhecimento das lições aprendidas com os desastres anteriores é um fator necessário no planejamento para um desastre. Tal conhecimento pavimenta o caminho para a criação de um plano que preveja e inclua os padrões de comportamento e as lesões, bem como os obstáculos encontrados na maioria dos eventos.[14,15] Está bem documentado que as barreiras mais comuns para uma resposta efetiva a um desastre, incluem falhas de comunicação, falha em designar autoridade e responsabilidade, problemas de segurança na cena do desastre e no hospital, sistemas de atendimento médico ineficazes e controle e disposição inadequados do pessoal médico que, tipicamente, se aglomera nas áreas de tratamento das vítimas, em um desejo mal orientado de ajudar[14,16-20] O fato de estes problemas serem tão constantes em relatos anteriores indica como aprendemos mal com os erros do passado, muito embora as informações necessárias para melhorar as respostas futuras estejam amplamente publicadas.

Assim, todos os planos de desastres devem incluir múltiplas alternativas de contingência para comunicações, a determina-

Quadro 26-1 Elementos Essenciais de um Plano de Desastres

- Baseado na suposição válida do que acontece em um desastre
- Baseado nas ameaças mais prováveis em uma área específica
- Abordagem interorganizacional que especifica as funções e as interrelações
- Inclui os recursos de tempo, dinheiro, espaço, pessoal e suprimentos necessários para executar o plano
- Inclui a educação e o treinamento efetivos para assegurar que as pessoas envolvidas compreendam o plano
- As pessoas que devem executar o plano devem estar envolvidas em seu desenvolvimento e simulação

Reproduzido de Auf der Heide E: Disaster Response: Principles of Preparation and Coordination. St Louis, CV Mosby, 1989.

Quadro 26-2 Colaboradores e Participantes no Planejamento de Desastres

Recursos Hospitalares

Equipe médica e de enfermagem
Administração
Segurança
Serviços de nutrição
Sistema de comando de incidentes de emergência hospitalar (HEICS, *Hospital emergency incident command system*)
Corpo de voluntários
Banco de sangue/laboratório
Serviços de radiologia
Equipe do centro cirúrgico
Equipe da unidade de terapia intensiva
Relações públicas
Capelães
Serviços de reabilitação

Recursos Comunitários

Centro de operações de emergências
Departamento de saúde pública
Serviços de atendimento médico de urgência pré-hospitalar
Força policial
Corpo de bombeiros
Resgate e salvamento
Mídia
Serviços de transporte/evacuação
Bancos de sangue regionais/Cruz Vermelha
Representantes dos hospitais regionais
Serviços de saúde mental
Sociedade médica local
Engenheiros civis

ção específica de quem é o responsável, procedimentos para o estabelecimento da segurança na cena e no hospital, um sistema de avaliação e tratamento rápido das vítimas em massa e restrições ao acesso às áreas de tratamento. A proteção do pessoal médico deve ser uma prioridade importante dos planos de desastres, devendo a descontaminação adequada das vítimas ser feita antes de irem para o hospital e os profissionais de saúde ser impedidos de deixar o hospital ou ir para a cena. Estudos com modelos computacionais demonstraram que o planejamento efetivo melhora a capacidade dos hospitais de prestarem atendimento médico ideal e de lidarem com o fluxo das vítimas em casos de eventos com vítimas em massa.[21]

Uma parte essencial do planejamento de desastres é testar o plano escrito através de treinamentos hospitalares e exercícios para a comunidade, com a simulação de eventos com vítimas em massa. Estes *ensaios completos* para testar a preparação para desastres são a única maneira de determinar honestamente se um plano é factível, na ausência de um evento real, e é melhor que sejam realizados antes que o evento ocorra. Todos os líderes e o pessoal designado para alguma função num programa de resposta a um desastre devem participar destes treinamentos e exercícios, para que possam ajudar a identificar e melhorar os pontos fracos e as vulnerabilidades do plano escrito, quando aplicado a situações reais. Estes treinamentos devem ser realistas para que seus benefícios sejam maximizados e, portanto, exigem a interrupção da atividade diária de um hospital ou comunidade, o uso de vítimas simuladas e de equipamento real e a simulação em tempo real de todas as ações.[22] Ao término destes treinamentos e exercícios, é essencial que todos os participantes se reúnam, para fazer uma análise honesta e objetiva e uma crítica da resposta e usar as lições aprendidas para revisar o plano de desastres de acordo com elas.[3,4,10,11,17,23-25]

É importante que os cirurgiões participem ativamente no planejamento da resposta ao desastre, a fim de compreender as suas funções e como devem interagir com outros elementos da resposta ao desastre. A maioria dos desastres envolve um grande número de vítimas, com traumatismos físicos que requerem uma tomada de decisão rápida, uma coisa que os cirurgiões já fazem comumente. Somente através do envolvimento nos estádios de planejamento é que os cirurgiões poderão fornecer informações a respeito de sua disposição e função mais apropriadas em um desastre real.[2,7,26,27]

Triagem em Desastres

A classificação e a priorização das vítimas de desastre de acordo com a urgência de suas necessidades de tratamento são um procedimento denominado *triagem*, que é um dos processos mais importantes na resposta médica a um evento com vítimas em massa. No atendimento de rotina de pacientes traumatizados, raramente é feita triagem em uma extensão significativa, nos países desenvolvidos, essencialmente devido aos recursos ilimitados que permitem que cada vítima receba o atendimento máximo. Se tiverem que ser feitas escolhas, elas são baseadas na extensão e na gravidade da lesão e na urgência da necessidade de tratamento, sendo os que tiverem lesões mais graves priorizados para atendimento imediato. Entretanto, num cenário real de vítimas em massa, no qual os recursos médicos sejam limitados e superados pelo número de vítimas, a triagem assume uma importância fundamental no racionamento destes recursos, direcionando-os somente para as vítimas que mais se beneficiarão deles. O desafio da triagem aqui é identificar rapidamente a minoria de vítimas que precisam de atendimento imediato, diferenciando-as da grande maioria com lesões sem risco de vida.[17] Um fator adicional que deve ser levado em consideração nos casos de vítimas em massa é a *salvabilidade* das vítimas e a extensão dos recursos que devem ser usados para uma delas e retirados de outras que possam ter maior probabilidade de sobreviver. De fato, em um evento com vítimas em massa, as vítimas com os ferimentos *mais* graves podem ter a *menor* prioridade e até mesmo pode-se negar a elas o tratamento que normalmente seria dado, de modo que a sobrevivência da população como um todo seja maximizada, para atingir a meta final de promover o maior benefício para o maior número de pessoas.[4,7,23,24,28,29]

Existem cinco categorias de triagem padrão. A categoria *imediato* representa a primeira prioridade de tratamento e é formada pelas vítimas com ferimentos potencialmente fatais e urgentes, que têm uma boa chance de sobrevivência com a utilização de recursos mínimos (p. ex., hipotensão com trauma no tronco). A categoria *pode aguardar* inclui as vítimas que precisam de tratamento hospitalar que podem aguardar o atendimento, sem muito impacto sobre a evolução (p. ex., fraturas expostas de extremidades, ferimentos penetrantes no tronco com sinais vitais normais). As vítimas com lesões *leves* são as que não precisam de tratamento além dos primeiros socorros e que não vão utilizar os recursos hospitalares. A categoria *expectante* consiste das vítimas que estão vivas e que, em condições normais, poderiam sobreviver com a utilização de recursos extensos e que consumiriam muito tempo, mas, numa situação de vítimas em massa, devemos negar-lhes o tratamento, pois elas desviariam os recursos limitados, em detrimento do atendimento de muitas vítimas com maior possibilidade de serem salvas e, portanto, colocariam em risco mais vidas (p. ex., paciente arresponsivo com fratura exposta de crânio, lesões multissistêmicas com hipotensão, insuficiência respiratória, contaminação química tóxica). Esta categoria representa a diferença essencial entre o atendimento de vítimas em massa e o atendimento de emergência de rotina, sendo a de mais difícil aplicação pelos profissionais de saúde, pois é antiética segundo os princípios morais e éticos de atendimento aos pacientes. Estas vítimas recebem somente cuidados para conforto durante o período de influxo agudo de vítimas e poderão ser reavaliadas, para implementação do tratamento uma vez que o influxo de vítimas tenha sido reduzido e os recursos remanescentes tenham sido inventariados. É importante reconhecer precocemente a categoria *morto*, de modo a evitar o uso desnecessário de recursos para avaliação e reanimação. Todo paciente que não responde e não tem pulso é considerado morto. Estas vítimas são separadas das demais para permitir que posteriormente seja feita autopsia e identificação.[7,28,30]

A precisão da triagem tem um impacto claro sobre a evolução da vítima, pois determina com que rapidez será prestado o atendimento às vítimas com lesões críticas, que são as que mais precisam dele. É preciso minimizar tanto a *subtriagem*, ou atribuição da categoria *pode aguardar* a vítimas críticas, quanto a *supertriagem*, ou atribuição da categoria de atendimento *imediato* a vítimas não críticas, para fazer combinar com mais precisão as necessidades da vítima com os recursos apropriados e, assim, otimizar sua sobrevida. A supertriagem tende a ser o erro mais comum de triagem em eventos com vítimas em massa, como foi demonstrado em grandes bombardeios terroristas (Tabela 26-1). Nesse contexto, a supertriagem foi correlacionada diretamente com a mortalidade das vítimas com ferimentos muito graves *(taxa de mortalidade crítica)*, presumivelmente devido à dificuldade em classificar rapidamente as vítimas críticas que precisam de atendimento imediato, separando-as da grande maioria de vítimas não críticas, que não precisam ser atendidas imediatamente (Fig. 26-1).[7,24,28,30] Modelos computacionais mostraram resultados similares de rápida deterioração da qualidade do atendimento hospitalar a vítimas em massa, com o aumento das taxas de supertriagem.[21]

Assim, o oficial de triagem, que realiza a triagem de vítimas em massa, tem uma grande responsabilidade, que pode afetar a sobrevivência das vítimas. Esse indivíduo deve ter uma expe-

Tabela 26-1 Perfil de Lesões Críticas, Supertriagem e Mortalidade Crítica em Sobreviventes de 12 Eventos Terroristas com Bombas

EVENTO	ANO	Nº DE SOBREVIVENTES	Nº DE FERIDOS CRÍTICOS (%)*	Nº DE SUPERTRIAGEM (%)†	Nº DE MORTALIDADE CRÍTICA (%)‡
Cu Chi	1969	34	3 (9)	9 (75)	1 (33)
Craigavon	1970s	339	113 (33)	29 (20)	5 (4)
Old Bailey	1973	160	4 (2,5)	15 (79)	1 (25)
Guildford	1974	64	22 (34)	2 (8,3)	0
Birmingham	1974	119	9 (8)	12 (57)	2 (22)
Torre de Londres	1974	37	10 (27)	9 (47)	1 (10)
Bolonha	1980	218	48 (22)	133 (73,5)	11 (23)
Beirute	1983	112	19 (17)	77 (80)	7 (37)
AMIA	1994	200	14 (7)	47 (56)	4 (29)
Cidade de Oklahoma	1995	597	52 (9)	31 (37)	5 (10)
NY 11/09§	2001	30	7 (23)	23 (77)	2 (29)
Madri¶	2004	312	29 (9)	62 (68)	5 (17)
Total		2.222	330 (15)	449 (58)	44 (13,3)

*Percentagem de sobreviventes totais.
†Número de sobreviventes não críticos triados para atendimento imediato como percentagem de todas as vítimas triadas para atendimento imediato.
‡Número e percentagem de todos os sobreviventes com lesões críticas que depois morreram.
§Vítimas recebidas no Hospital Bellevue na cidade de Nova York, 11 de setembro de 2001, após os ataques terroristas ao World Trade Center.
¶Vítimas recebidas no Gregorio Maranon University Hospital após as bombas no trem de Madri, Espanha 11 de março de 2004.
Adaptado de: Frykberg ER: Triage: Principles and practice. Scand J Surg 94:272-278, 2005.

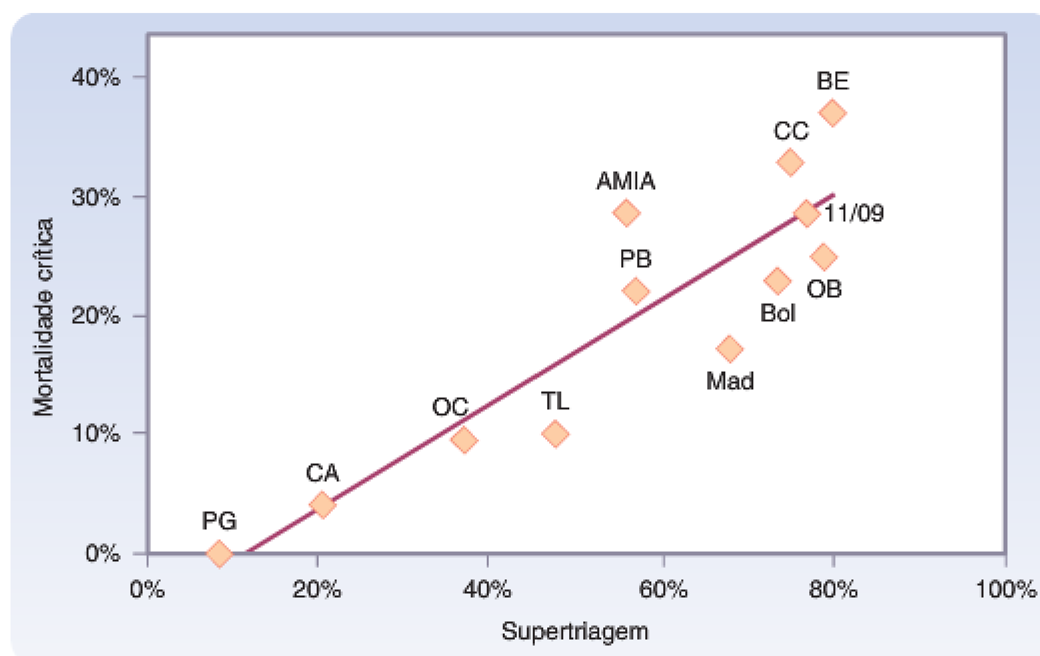


Figura 26-1 Relação entre a taxa de supertriagem e a taxa de mortalidade crítica em vítimas de 12 grandes eventos de bombas terroristas entre 1969 e 2004, a partir dos dados da Tabela 26-1. O coeficiente de correlação linear (r) = 0,92. AMIA, Buenos Aires, Argentina; BE, Beirute, Líbano; Bol, Bolonha, Itália; PB, *Pubs* de Birmingham, Reino Unido; CA, Craigavon, Irlanda do Norte; CC, Cu Chi, Vietnã; PG, *Pubs* de Guildford, Reino Unido; Mad, Madri, Espanha; OB, Old Bailey, Reino Unido; OC, Cidade de Oklahoma, EUA; TL, Torre de Londres, Reino Unido; 9/11, Nova York, EUA. (Adaptado de Frykberg ER: Triage: Principles and Practice. Scand J Surg 94:272-278, 2005.)

riência considerável no tipo de lesões que um desastre causa e, além disso, deve compreender também como priorizar essas lesões no contexto de vítimas em massa, para minimizar os erros de triagem. O responsável pela triagem deve ter autoridade absoluta para tomar estas decisões críticas, o que requer qualidades de liderança e respeito. Esta posição requer um senso apurado de *consciência da situação* de todos os aspectos relevantes da resposta que está ocorrendo ao desastre, tais como o número de vítimas e os recursos hospitalares disponíveis. Uma vez designado como oficial de triagem, esse indiví-

duo não pode desempenhar nenhuma outra função. Embora os cirurgiões pudessem ser excelentes oficiais de triagem em eventos envolvendo aspectos cirúrgicos, como queimaduras e traumas físicos, eles também representam um recurso importante para a avaliação e possível tratamento cirúrgico destas lesões. A natureza do evento e a disponibilidade de recursos são aspectos que devem ser considerados quando se designa um indivíduo para realizar a triagem.

Embora sejam feitos esforços para minimizar os erros de triagem, até certo ponto, tais erros sempre irão ocorrer em um ambiente caótico e imprevisível como é o da maioria dos desastres com vítimas em massa. A resposta hospitalar mais bem-sucedida a um desastre é aquela que incorpora uma *tolerância de erros*, com um sistema para mitigar as consequências dos erros, que se deve prever que ocorram. As consequências potencialmente fatais da subtriagem podem ser atenuadas pela monitorização das vítimas classificadas como *pode aguardar*, de modo que qualquer deterioração possa ser reconhecida precocemente e a vítima seja rapidamente reclassificada em uma categoria de tratamento mais adequada. Os efeitos adversos da supertriagem podem ser mitigados pelo estabelecimento de múltiplas estações de triagem, para permitir uma discriminação cada vez maior e eliminar da internação hospitalar para as vítimas que não precisam de atendimento de urgência, de modo que somente as vítimas urgentes consumam os recursos limitados, sem interferência.[17,30]

RESPOSTA AO DESASTRE

Organização

Os cirurgiões e os demais membros da equipe médica de atendimento de emergências, que muito provavelmente serão os primeiros a receber as vítimas após os desastres, devem compreender todos os elementos de uma resposta completa a um desastre, pois essa resposta envolve muito mais do que o atendimento médico. O atendimento a desastres requer uma relação de trabalho muito próxima entre várias entidades, organizações e equipes diferentes, que normalmente não trabalham juntas, envolvendo desde hospitais até EMS pré-hospitalar, força policial, serviços de transporte, comunicação e saúde pública. Essa organização requer um planejamento extenso, assim como uma estrutura de comando unificada, que permita uma coordenação efetiva de todos os elementos, de modo que sejam alcançadas as metas comuns de estabelecer a ordem no meio do caos e maximizar a sobrevivência das vítimas. O sistema de comando de incidentes (ICS, incident command system) tem sido amplamente adotado como uma estrutura organizacional bem-sucedida para o atendimento a grandes emergências e a desastres. O ICS consiste de cinco elementos funcionais sob um comando único e seu desenho modular permite flexibilidade e adaptação a desastres de todos os tamanhos e tipos (Fig. 26-2). É aplicável a hospitais individuais e também a comunidades, regiões e à nação como um todo, dependendo da magnitude do desastre. O Sistema Nacional de Atendimento a Incidentes (NIMS, National Incident Management System) é a estrutura de comando criada pelo Plano de Resposta Nacional (NRP, National Response Plan) para qualquer desastre nacional nos Estados Unidos, sendo baseado na estrutura do ICS. Embora o atendimento médico das vítimas seja somente uma pequena parte do ICS, toda a resposta ao desastre está centrada neste elemento, e ele é necessário para que o atendimento médico seja prestado de forma apropriada.[31,32]

Fases da Resposta

Existem quatro fases reconhecidas nas respostas à maioria dos desastres e é importante que elas sejam compreendidas e antecipadas.[17,32] A primeira fase é o *caos*, que é caracterizado por

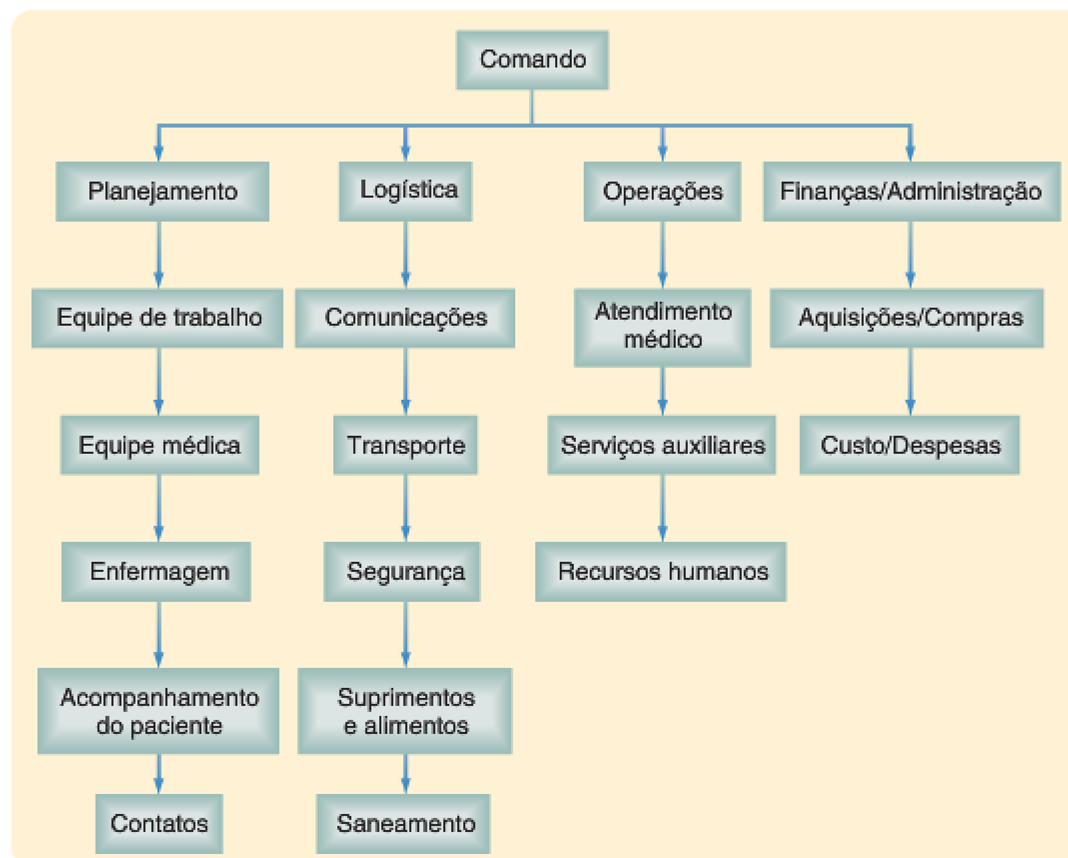


Figura 26-2 Estrutura organizacional do sistema de comando de incidentes.

confusão, pânico, medo e falta de liderança ou direção da população geral e resulta da grande desorganização da infraestrutura da sociedade. Em ambientes urbanos, esta fase geralmente não dura mais do que uma hora, mas em ambientes mais isolados pode durar várias horas ou dias, devido à escassez de recursos e de pessoal para estabelecer qualquer organização. Durante esta fase, as vítimas com lesões graves têm risco máximo de morrer. Quanto mais tempo durar esta fase, maior será a tendência a que ocorra perda de vidas e de bens.

A segunda fase, *resposta inicial e reorganização*, começa com a chegada dos primeiros socorristas, que estabelecem o controle da cena, iniciam os procedimentos de segurança tanto para os socorristas quanto para as vítimas, e estabelecem um posto de comando para dirigir os esforços daí para frente e para atuar coordenadamente com o comando central, no centro de operações de emergência. Neste momento, são avaliados a natureza do evento e quaisquer riscos adicionais (*i.e.*, instabilidade de um prédio, contaminação por material perigoso).[4]

A terceira fase de resposta, *organização do local*, envolve o desenvolvimento de um plano de resposta, incluindo a remoção de escombros, a recuperação de vítimas para serem transportadas para os hospitais e o início do atendimento médico (busca e salvamento). É estabelecida a estrutura de comando e ela começa a organizar os esforços de resposta. São considerados os riscos identificados na cena, para proteger a equipe. Começa a triagem e a descontaminação das vítimas, à medida que são montados os pontos de reunião de vítimas. Em geral, após 24 horas, existem poucas chances de haver mais sobreviventes e os esforços passam a ser dirigidos para busca e recuperação dos mortos. É instituída a segurança na área para restringir o acesso somente aos que são treinados para lidar com os muitos riscos do local. Muitas cenas de desastre também são de crime e, assim, é necessário que a força policial seja envolvida, com o propósito de preservar evidências forenses.

A fase final de resposta, fase de *recuperação*, envolve esforços de longo prazo para tratamento médico definitivo das vítimas, reconstrução e restauração da propriedade e da infraestrutura destruídas e reconhecimento e tratamento das consequências psicoemocionais na população atingida. Tudo isto são tentativas de fazer voltar a vida a algo semelhante à normalidade pré-desastre. A ajuda externa geralmente chega após um período de três a cinco dias, ou mais, dependendo da localização e da magnitude do estrago e inclui recursos federais, como o Sistema Médico Nacional de Desastres (NDMS, National Disaster Medical System) e as agências governamentais de assistência (p. ex., Federal Emergency Management Agency [FEMA]), militares (p. ex., a Guarda Nacional) e as organizações particulares de assistência (p. ex., Cruz Vermelha Americana). Deve ser desenvolvido um programa organizado para monitorar a população e os primeiros socorristas quanto a problemas de saúde mental, tais como o distúrbio do estresse pós-traumático. Devem ser planejadas sessões de análise pós-evento para os trabalhadores, a fim de atenuar estes problemas. Após o evento, deve ser feita a análise e a crítica do evento pelos participantes na resposta ao desastre, a fim de identificar os pontos fracos e as armadilhas, que então irão guiar as revisões do plano de desastres para melhorar as respostas futuras.[8,23]

ATENDIMENTO MÉDICO

Fase Inicial — Pré-hospitalar

É nos primeiros minutos após um grande desastre com vítimas em massa que o atendimento médico mais difere do tratamento de rotina dos pacientes de emergência. Muito pouco atendimento médico é prestado às vítimas nessa fase. A triagem limita-se simplesmente a determinar quem precisa de atendimento de urgência e quem não precisa. As vítimas urgentes são distribuídas para os hospitais, de modo organizado sequencial, de acordo com as suas necessidades e os recursos e a capacidade dos hospitais que as irão receber, em um processo conhecido como *pular para o local apropriado*. Sem tal esforço organizado para a evacuação das vítimas, foi demonstrado que 75% de todas as vítimas irão chegar ao hospital mais próximo do local do desastre, ou por conta própria ou enviadas pelas unidades do resgate. Este *efeito geográfico* comum deve ser minimizado por uma resposta efetiva na cena, pois um número elevado de vítimas irá superar os recursos de um hospital e comprometer a sua capacidade de cuidar adequadamente de todas.[3,9,12,17]

O principal esforço nesta fase pré-hospitalar de atendimento gira em torno da remoção das vítimas de uma cena perigosa e seu transporte para um ou mais *pontos de reunião de vítimas*.[4] Essas áreas devem ser visíveis e familiares para toda a equipe pré-hospitalar, de fácil acesso, mais elevadas e no sentido contrário ao vento em relação a quaisquer perigos biológicos, químicos ou de radiação, para prevenir a continuação da contaminação. Nesses pontos, as vítimas podem ser mais completamente avaliadas, triadas e transportadas para os hospitais, para continuar o tratamento. Qualquer descontaminação considerada necessária deve ser realizada nesse momento, antes da chegada ao hospital. Mais uma vez, deve ser prestado o atendimento *mínimo aceitável*, além das intervenções de urgência para salvar a vida, para facilitar a saída rápida das vítimas, para arranjar espaço para as que estão chegando.[17]

Fase Inicial — Hospital

O hospital deve esvaziar os seus espaços principais no pronto-socorro (PS), no centro cirúrgico (CC), nas unidades de terapia intensiva (UTIs) e nas enfermarias gerais, removendo o máximo possível dos pacientes que lá estão, para acomodar as vítimas que chegarem. Deve-se mobilizar pessoal, equipamentos e suprimentos adicionais, para permitir que um nível de pelo menos 90% do atendimento ideal seja prestado a essas vítimas, o que é denominado *capacidade de pico*. Geralmente recomenda-se que seja alcançada uma expansão de 20% no número de leitos existentes e nos recursos, para uma capacidade de pico adequada, que é mais adequadamente expressa em termos dinâmicos como *taxa de chegada de vítimas* do que simplesmente como número de leitos. Uma vez que esta taxa de chegada exceda os recursos e os espaços existentes, a qualidade do atendimento deve cair. A supertriagem e o planejamento e preparo inadequados tendem a reduzir a capacidade de pico, enquanto um bom planejamento e o preparo adequado permitem a mobilização rápida dos recursos adequados e aumentam a capacidade de pico.[21]

As vítimas são submetidas a uma *triagem secundária* na chegada ao hospital, para que seja possível restringir o acesso a este recurso limitado e valioso apenas àquelas que precisam dele para o tratamento de lesões com risco de vida, minimizando assim a supertriagem e a potencial perda de vidas. É essencial que todas as vítimas sejam submetidas a descontaminação antes de entrarem no hospital. No hospital, é feita novamente uma triagem rápida, para determinar o destino das vítimas de acordo com as suas necessidades, se vão para as enfermarias gerais, ou para o CC ou para a UTI. O padrão de *atendimento mínimo aceitável* continua sendo aplicado para todos, exceto para as vítimas mais graves, para permitir que os recursos limitados sejam direcionados para onde possam ser aplicados mais efetivamente, para maximizar o salvamento de vítimas. Os relatos de grandes ataques terroristas com bombas, em Israel, documentam que 60% das vítimas hospitalizadas precisaram de

intervenção cirúrgica de emergência dentro de 90 minutos e 36% dessas vítimas foram transportadas diretamente do PS para o centro cirúrgico. As operações iniciais foram procedimentos multidisciplinares abdominais, torácicos e vasculares, enquanto os procedimentos mais tardios foram para problemas ortopédicos, neurocirúrgicos e de cirurgia plástica. Um terço das vítimas foi internado na UTI, sendo 31% delas encaminhadas diretamente do PS.[25] Estes dados enfatizam a importância de haver disponibilidade cirúrgica imediata e a vantagem de os centros de trauma serem os principais hospitais a receberem as vítimas, para que elas tenham melhor prognóstico.[24]

Deve ser mantido o movimento unidirecional das vítimas dentro do hospital, para evitar voltas, que iriam promover o caos e comprometer a capacidade de otimizar o atendimento de todas as vítimas. Avaliação rápida, atendimento mínimo aceitável, transporte rápido para as áreas de tratamento designadas e evitar todos os exames de imagem e laboratoriais são estratégias necessárias durante o período de influxo agudo de vítimas. A avaliação ultrassonográfica dirigida no trauma (FAST, Focused Assessment Sonography in Trauma) é uma das poucas modalidades diagnósticas aceitáveis nestas condições, devido a sua simplicidade, precisão e rapidez.[17,33] O centro cirúrgico deve ser mantido como um recurso crítico e deve ser usado somente para as lesões com maior risco de vida que possam ser estabilizadas em um curto período de tempo. Devem ser designados controladores médicos para o PS, o centro cirúrgico e a UTI, para impor os padrões rígidos de avaliação rápida, fluxo unidirecional, atendimento mínimo aceitável, encaminhamento para o local apropriado e uma rotatividade rápida nas salas do centro cirúrgico, pelo uso de *procedimentos de controle de danos*.[17,33] Estes padrões devem ser mantidos enquanto persistir o influxo de vítimas. Devido a falhas de comunicação, tipicamente o hospital nunca sabe quantas vítimas vão chegar ou por quanto tempo irá durar este influxo de vítimas. Portanto, é essencial continuar preservando os recursos do hospital até que esse fluxo cesse.

O efeito geográfico da inundação do hospital mais próximo em eventos com vítimas em massa pode ser atenuado pela conversão desse hospital em um *hospital de triagem*, em alguns casos também denominado hospital de *evacuação* ou *ponto zero*. Os hospitais de triagem não fazem atendimento, simplesmente atuam como outro ponto de reunião de vítimas, a partir do qual todas as vítimas são distribuídas para hospitais da região, de acordo com as suas atribuições de triagem. Isto simplesmente desloca a triagem e distribuição das vítimas da cena para o hospital mais próximo e, assim, explora, em vez de combater, a tendência a inundar o hospital mais próximo.[3,17]

Fase Definitiva

Uma vez que a chegada de vítimas ao hospital comece a declinar, todas as vítimas poderão ser reavaliadas e tratadas de forma mais completa, de acordo com os recursos remanescentes. As vítimas assinaladas para atendimento expectante podem ser reavaliadas para início do tratamento, se os recursos disponíveis e as necessidades de outras vítimas permitirem.

As vítimas com lesões menos urgentes podem agora ser submetidas a cirurgia para tratamento especializado, como nos casos de queimaduras, fraturas esqueléticas, lesões de partes moles, traumatismos cranianos e ferimentos oculares. O diagnóstico por imagem, com modalidades como tomografia computadorizada, ressonância magnética e angiografia, pode ser usado mais liberalmente para avaliar de forma completa as necessidades das vítimas. Algumas vítimas podem ser transportadas para outros hospitais, para uma distribuição mais homogênea da carga de vítimas e para agilizar o tratamento definitivo, num processo conhecido como distribuição secundária das vítimas.[12,17,18]

Um componente essencial do atendimento hospitalar em um desastre com vítimas em massa é a documentação precisa e completa da triagem e do tratamento prestado a cada vítima, que é o único meio de assegurar a continuidade do tratamento em um ambiente caótico no qual as vítimas são transferidas para escalões sucessivos de tratamento por profissionais diferentes. Esta estratégia permite que as vítimas sejam seguidas, de modo que não se percam. Registros concisos devem acompanhar cada uma das vítimas e conter dados de identificação e informações sobre as lesões, classificação de triagem, tratamento realizado, tratamento adicional necessário e para onde a vítima precisa ir. Os formulários devem ser os mesmos usados normalmente pelos profissionais em sua prática de rotina, para minimizar a confusão. Outro valor destes registros é permitir uma análise crítica da resposta médica, após o evento, para determinar os pontos fracos e os erros e como eles afetaram a evolução das vítimas. Estas lições podem ser aplicadas para melhorar o plano de desastres e as respostas futuras. A documentação inadequada leva à perda de todas estas informações importantes.[7,14,28]

ARMAS TERRORISTAS DE DESTRUIÇÃO EM MASSA

Quatro categorias principais de armas não convencionais foram usadas ou têm potencial para serem usadas em atos de terrorismo ou como resultado de acidentes industriais: agentes explosivos, agentes biológicos, agentes químicos e agentes radiológicos ou nucleares. Com cada um desses agentes, os cirurgiões são confrontados com grandes desafios na tomada de decisão e no atendimento, uma vez que seus efeitos e manifestações são incomuns e, geralmente, não são ensinados na formação nem no treinamento médico. Uma resposta médica bem-sucedida aos desastres causados por estes agentes requer uma compreensão de sua fisiopatologia e atendimento.

Explosões e Lesões por Explosão

A magnitude da força, os métodos inovadores de uso e os muitos milhares de vítimas que têm sido atingidas por bombas terroristas nas últimas três décadas justificam claramente a sua inclusão como armas de destruição em massa. Além disso, historicamente, as bombas têm sido as armas mais comuns do terrorismo e, portanto, continuam sendo a ameaça mais importante e mais provável para a qual os cirurgiões devem estar preparados (Tabela 26-1). As bombas são o meio mais efetivo de alcançar as metas terroristas de máxima geração de vítimas e máxima letalidade, com pouco custo ou treinamento. Uma compreensão dos aspectos físicos e fisiopatológicos das explosões é necessária para um planejamento adequado do atendimento de suas consequências médicas.[7,17,34,35]

Física e Fisiopatologia das Explosões

As explosões causam uma compressão súbita do ar circundante, que cria um *pico de hiperpressão* em uma fração de segundo, cuja magnitude depende da força da explosão. Após explosões de alta energia, é criada uma onda de pressão que se propaga radialmente a partir do ponto de detonação, numa velocidade de 3.000 a 8.000 m/s. A frente desta *onda de explosão* é chamada de *fronte da explosão*. O pico de hiperpressão é seguido por um declínio mais gradual da pressão, que dura 10 vezes mais, e cai abaixo da pressão ambiente, em uma fase de pressão negativa, antes de retornar à pressão atmosférica (Fig. 26-3). A onda de pressão dissipa-se rapidamente no ar, proporcionalmente ao cubo da distância, de modo que a movimentação para um ponto três vezes mais longe da explosão irá reduzir a força de explosão

Figura 26-3 Características de pressão de uma onda de explosão em função do tempo após a explosão.

em 27 vezes. As explosões subaquáticas são mais poderosas, devido à maior densidade da água; tais explosões propagam-se a uma velocidade e a uma distância três vezes maior do que as explosões no ar. Entretanto, em espaços confinados, a onda de pressão é amplificada, ao invés de ser dissipada, por reflexão em paredes, pisos e tetos, gerando destruição e lesões muito maiores.[35] É por esta razão que os terroristas tentam colocar as bombas dentro de prédios, ônibus ou em outros espaços confinados, para maximizar o número de vítimas.[23,24] Um dos agentes mais comuns e mais efetivos para gerar explosões maciças, seja intencionalmente ou não, é o nitrato de amônio (um fertilizante) embebido em óleo diesel, fabricado como explosivo do tipo combustível-ar (Tabela 26-2).[7,10,36]

Existem quatro categorias principais de lesões por explosão, que derivam das características físicas das explosões. A *lesão primária por explosão* é a lesão tecidual causada pela passagem da onda da explosão através do corpo. A onda afeta principalmente os órgãos que contêm ar, como os pulmões e os intestinos, e rompe o tecido nas interfaces ar-líquido, em um processo denominado *fragmentação*. A *lesão secundária por explosão* causa trauma físico, decorrente do impacto de objetos e de debris arremessados pela explosão. A *lesão terciária por explosão* é o trauma causado quando o corpo é arremessado contra outros objetos. A *lesão quaternária por explosão*, ou *lesão mista por explosão*, inclui uma variedade de ferimentos relacionados indiretamente com a explosão, tais como queimaduras, lesões por esmagamento, decorrentes de desabamento de prédios, lesões por inalação de poeira e de substâncias químicas tóxicas e contaminação biológica, química e radiológica disseminada por *bombas sujas*. Os ferimentos perfurantes complexos por granadas, que estão sendo cada vez mais utilizadas em bombas, também são incluídos nesta categoria.[16] A lesão primária por explosão é altamente letal e a maioria dos sobreviventes de eventos explosivos apresenta trauma no corpo por lesões secundárias e terciárias da explosão, enfatizando, assim, a importância da disponibilidade cirúrgica imediata para estas vítimas.[16,24,34,35]

Padrões de Lesão e Mortalidade

A vasta literatura publicada sobre desastres com explosivos revela padrões bem definidos de ferimentos e de mortalidade que são de fato similares à maioria das outras formas de eventos com vítimas em massa. Isso permite a antecipação do que esperar e, portanto, a oportunidade de planejar e preparar-se para os desastres. As explosões de bombas terroristas podem, assim, ser consideradas como um modelo universal para o atendimento a desastres.

A taxa de mortalidade imediata após explosões de alta energia é tipicamente elevada (30-70%), sendo as lesões fatais de crânio e de tronco, a amputação traumática e as lesões primárias por explosão do pulmão, com embolia gasosa para cérebro e coronárias as principais causas de morte imediata. A localização em ambiente fechado, especialmente quando associada a desabamento do edifício, aumenta a mortalidade imediata para até 99% de todas as vítimas (Tabela 26-3).[10,23,24,28]

A maioria dos sobreviventes de desastres com explosivos *não* tem lesões críticas, primariamente pelo fato de que a maioria das lesões críticas causa morte imediata.[7,10,28,36] Somente 10% a 25% dos sobreviventes têm lesões críticas que requerem intervenções salvadoras imediatas, sendo as lesões esqueléticas sem risco de vida e as lesões de partes moles, decorrentes dos efeitos secundários e terciários das explosões, as lesões predominantes neste grupo. O principal desafio do atendimento médico neste contexto é identificar e triar rapidamente a minoria dos pacientes com lesões críticas entre a grande maioria de vítimas que não necessitam de atendimento imediato. Quanto maior for o número de vítimas não críticas (*i. e.*, supertriagem), mais difícil e sujeito a erro será o processo de triagem (Fig. 26-1). Os marcadores externos de gravidade que se correlacionam com lesões críticas subjacentes e, portanto, facilitam a triagem precisa dos sobreviventes de explosões incluem perfu-

Tabela 26-2 Principais Desastres com Explosivos Envolvendo Detonações com Nitrato de Amônio (Fertilizante)

EVENTO	ANO	Nº DE VÍTIMAS	Nº DE MORTES
Cidade do Texas, explosão acidental de um navio no Texas	1946	2.000	600
*Atentado terrorista suicida com um caminhão-bomba no quartel dos fuzileiros navais dos EUA — Beirute, Líbano	1983	346	241
*Ataque terrorista a bomba na embaixada de Israel — Buenos Aires, Argentina	1994	286	86
*Ataque terrorista a bomba no Edifício Murrah — Cidade de Oklahoma, Oklahoma	1995	759	168
*Ataque suicida a bomba na Sede da ONU — Bagdá, Iraque	2003	100	17
Explosão de um trem — Ryongchon, Coreia do Norte	2004	1.249	54

*Associado a grande desabamento de edifício.

Tabela 26-3 Efeito do Desabamento de Edifícios sobre a Evolução das Vítimas no Ataque Terrorista com Bomba na Cidade de Oklahoma, 1995*

LOCALIZAÇÃO DA VÍTIMA	Nº DE VÍTIMAS	Nº DE MORTOS (%)	Nº DE SOBREVIVENTES	Nº DE SOBREVIVENTES HOSPITALIZADOS (%)
Área com desabamento	175	153 (87)	22	18 (82)
Área sem desabamento	186	10 (5)	176	32 (18)
Total	361	163 (45)	198	50 (25)

*Inclui somente 361 vítimas que estavam dentro do Edifício Federal Murrah no momento da explosão, estratificadas de acordo com a área do edifício onde estavam localizadas.

Adaptado de dados de Mallonee S, Shariat S, Stennies G, et al: Physical injuries and fatalities resulting from the Oklahoma City bombing. JAMA 276:382-387, 1996.

rações das membranas timpânicas, ferimentos penetrantes de tórax e abdome, ferimentos de partes moles por estilhaços, lesão pulmonar primária por explosão, amputação traumática, fraturas expostas de crânio e queimaduras envolvendo mais de 30% da área da superfície corporal total.[37,38] Os fatores prognósticos mais importantes para as vítimas de grandes desastres com explosivos podem ser derivados da compreensão da física e dos padrões de lesão das explosões, discutidos anteriormente (Quadro 26-3).

O assim chamado fenômeno do segundo impacto é um padrão de explosão tardia que se segue a uma explosão inicial e fere ainda mais ou mata todos os observadores curiosos e os primeiros socorristas que são inicialmente atraídos para o local. É uma tática terrorista comum e efetiva nos eventos com bomba, mas variações deste fenômeno também podem ocorrer na maioria das outras formas de desastre (p. ex., desabamento tardio de um edifício, como ocorreu com as torres do *World Trade Center* após as colisões iniciais das aeronaves, nos ataques de 11 de setembro, ou resultante de tremores secundários que ocorrem depois de um terremoto, ou a explosão tardia de uma carga de combustível, após colisão de um veículo seguida de incêndio). Isto enfatiza os perigos de qualquer cena de desastre, a importância de restringir o acesso à cena somente às pessoas treinadas para enfrentar os riscos e a necessidade de proteger os primeiros socorristas e a equipe médica como prioridade máxima na resposta a qualquer desastre.[7,17,28]

Quadro 26-3 Fatores Prognósticos de Evolução das Vítimas após Desastres com Explosivos

- Magnitude da força de explosão
- Distância da explosão
- Intervalo de tempo até o tratamento
- Fatores relacionados ao atendimento das vítimas:
  - Rapidez na avaliação e no fluxo
  - Precisão da triagem
  - Disponibilidade cirúrgica
- Fatores ambientais:
  - Desabamento de edifício
  - Espaço confinado *versus* ar livre
  - Ambiente urbano *versus* local isolado
- Marcadores anatômicos de gravidade das lesões:
  - Lesão pulmonar por explosão
  - Amputação traumática
  - Traumatismo de tronco
  - Contaminação tóxica ou radiológica
  - Traumatismo craniano grave
  - Lesões em vários sistemas

Agentes Biológicos

O bioterrorismo refere-se ao uso de microrganismos ou de toxinas deles derivadas para provocar intencionalmente doença e morte em grandes grupos populacionais. A característica mais específica e perigosa que distingue as armas biológicas de todas as outras armas de destruição em massa é o retardo de suas manifestações clínicas. Pode haver um grande número de vítimas antes que a comunidade médica se dê conta de que se trata de um ataque e seja capaz de instituir medidas de contenção. A efetividade dos agentes biológicos como armas depende do tipo de agente, de sua virulência, da susceptibilidade da população aos efeitos infecciosos ou tóxicos, do modo de disseminação e da concentração da população exposta. Os profissionais de saúde da linha de frente devem conhecer as manifestações clínicas desses agentes e ter um alto índice de suspeita de seu uso deliberado, para que possam conter um ataque o quanto antes. Eles também devem tomar medidas rigorosas de proteção, para evitar tornar-se vítimas também (Tabela 26-4). Os Centros para Controle e Prevenção de Doenças dos EUA (CDC) classificam como categoria A os agentes biológicos que têm as características mais favoráveis para uso como armas terroristas. Tais agentes incluem: antraz, peste, toxina botulínica, tularemia, varíola e organismos que causam febre hemorrágica viral.[39]

O antraz é considerado o agente mais provável de ser usado neste contexto, por ser virtualmente sempre fatal, se não for tratado. Os seus esporos podem ser facilmente produzidos em larga escala com pouco treinamento e podem ser armazenados por anos, sem perda da potência. Além disso, os esporos podem ser facilmente disseminados no ar, por mecanismos de dispersão, como aerossóis, bombas e mísseis. Quando inalado, o antraz apresenta uma alta taxa de mortalidade. Um relatório estima que a liberação de 100 kg de esporos na forma de aerossol poderia resultar em até 3 milhões de mortes na área de Washington, DC. O tempo de incubação do antraz varia de dois a 60 dias e a infecção tem três formas clínicas — cutânea, gastrointestinal e pulmonar. A forma cutânea ocorre naturalmente, tem uma taxa de fatalidade de 20% e é a forma mais comum nos países desenvolvidos. A forma gastrointestinal requer a ingestão de carne contaminada e manifesta-se por sintomas gastrointestinais inespecíficos, que podem progredir para sangramento e peritonite, se não tratados. A forma pulmonar é 100% fatal se não for tratada e 80% fatal se o tratamento for iniciado após o início dos sintomas; considera-se que seja esta a forma mais provável a resultar de um ataque terrorista. A penicilina é o tratamento de escolha. A profilaxia do pessoal com alto risco de exposição é feita como uma combinação de antibióticos e vacina.[40]

Tabela 26-4 Medidas de Controle de Infecção Necessárias para Agentes de Bioterrorismo

BIOAGENTE	TIPO DE ISOLAMENTO NECESSÁRIO	ONDE COLOCAR O PACIENTE	MEDIDAS PARA O SOCORRISTA
Antraz, Botulismo Tularemia	Precauções padrão	Quarto de isolamento somente se não houver colaboração na manutenção de higiene adequada ou no controle do ambiente	Lavagem das mãos, uso de luvas; se houver possibilidade de vaporização de fluidos corporais, então usar máscara, óculos de proteção ou proteção de face
Diarreias infecciosas (p. ex., cólera)	Precauções de contato	Quarto de isolamento ou quarto com pacientes que tenham infecção ativa pelo mesmo microrganismo, mas sem outra infecção (coortes)	Avental e luvas Óculos de proteção ou proteção facial por precauções padrão
Peste	Precauções com gotículas	Quarto de isolamento ou quarto com pacientes que tenham infecção ativa pelo mesmo microrganismo, mas sem outra infecção (coortes)	Usar máscara cirúrgica quando trabalhar até 1 metro de distância do paciente Quando o contato com o paciente for provável, usar precauções de contato: avental e luvas
Varíola, Tuberculose	Precauções para organismos de transmissão pelo ar	Quarto de isolamento que tenha pressão de ar negativa com 6 a 12 trocas de ar por hora e filtração de alta eficácia do ar ambiente antes da alta para outras áreas do hospital	Precauções padrão mais máscara N95 Quando o contato com o paciente for provável, usar precauções de contato: avental e luvas Usar óculos de proteção ou proteção facial por precauções padrão
Febres hemorrágicas (p. ex., Ebola, Lassa, Marburg)	Precauções para organismos de transmissão pelo ar, contato e gotículas	Quarto de isolamento que tenha pressão de ar negativa com 6 a 12 trocas de ar por hora e filtração de alta eficácia do ar ambiente antes da alta para outras áreas do hospital	Precauções padrão e utilização de máscara N95, avental, luvas e óculos de proteção Tratar todos os materiais que tiverem contato com fluidos corporais como sendo infectantes

Adaptado de Centers for Disease Control and Prevention. Department of Health and Human Services. CDC Public Health Emergency Preparedness & Response Site. Disponível em http://www.bt.cdc.gov. Acessado em 29 de junho de 2003.

A toxina botulínica, uma neurotoxina e uma das substâncias mais venenosas conhecidas, causa bloqueio neuromuscular, que leva a insuficiência respiratória. Embora mais comumente causada pela ingestão de alimentos contaminados, o método provável de ataque deliberado seria através da forma de aerossol, que pode resultar em doença que se propaga muito rapidamente, por ser insípida, incolor e inodora. O tratamento é baseado em cuidados de suporte e na administração de antitoxina.

A peste bubônica e a tularemia são infecções bacterianas, e a varíola é uma doença infecciosa viral; todas as três têm alto potencial infeccioso e alta letalidade e uma história estabelecida de causar milhões de mortes. A febre hemorrágica viral é uma síndrome clínica de febre, mialgia, cefaleia e mal-estar, que progride rapidamente para choque, hemorragia de membranas mucosas e morte. Incluídos nesta categoria estão os vírus Ebola e Marburg e doenças como a febre Lassa e a febre do Vale do Rift. Todas podem ser transmitidas por contaminação pelo ar e todas realmente já foram preparadas e podem ser usadas como armas biológicas, com a intenção de dizimar grandes grupos populacionais e todas são consideradas ameaças importantes como agentes de bioterrorismo.

O processo de *vigilância sindrômica*, ou um sistema de reconhecimento de padrões de doença em uma ampla área, é essencial para permitir a determinação precoce de doenças pandêmicas e de ataques relacionados ao terrorismo. Nestes casos, os profissionais de saúde devem começar a utilizar as medidas de proteção pessoal, para se proteger contra a disseminação da infecção através das superfícies mucosas, do sistema respiratório e da pele. Os oficiais de saúde pública e os especialistas em doenças infecciosas devem ser totalmente envolvidos na resposta aos desastres bioterroristas.[41,42]

Agentes Químicos

As substâncias químicas tóxicas têm uma capacidade comprovada de causar morbidade e mortalidade graves e disseminadas em grandes grupos populacionais e também de disseminar pânico, que poderia por si só levar à perturbação da sociedade e, assim, criar uma ameaça importante pelo uso intencional de tais agentes por terroristas. Estes agentes podem exercer seus efeitos mortais através da inalação de aerossóis ou de formas gasosas, da ingestão de alimentos envenenados e do contato direto com a pele e os olhos. Os gases venenosos foram amplamente usados na guerra, principalmente no século XX com até 1 milhão de vítimas causadas por esses agentes na Primeira Guerra Mundial. O pior desastre químico da história ocorreu em Bhopal, Índia, em 1984, quando a liberação acidental de 40 toneladas de metil isocianato gasoso levou a 6.000 mortes e 400.000 feridos, demonstrando assim o potencial destes agentes como armas terroristas efetivas. A bomba que explodiu no *World Trade Center* em 1993 na Cidade de Nova York continha

cianeto suficiente para contaminar todo o prédio, mas foi destruída pela explosão. Em 1995, o primeiro uso terrorista do agente neurotóxico sarin em uma população civil ocorreu em Tóquio, Japão, e causou 12 mortes e 5.000 feridos.[43,44] As principais categorias de venenos tóxicos químicos e seu tratamento são apresentados na Tabela 26-5.

A fase inicial do atendimento aos ataques químicos requer a detecção precoce que é frequentemente difícil sem um alto índice de suspeita. Devem ser reconhecidos os padrões que envolvem grandes números de pacientes com grupos de sintomas similares, sendo necessário, portanto, o conhecimento dos sinais e sintomas associados à toxicidade química. A fonte de contaminação deve ser identificada e neutralizada, as vítimas devem ser retiradas da cena, para prevenir mais contaminação, e deve-se iniciar o tratamento efetivo. Os sintomas clássicos que aumentam a preocupação com toxicidade química incluem tosse e asfixia, boca e membranas secas, convulsões, irritação ocular e sintomas colinérgicos de exposição a organofosforados como descrito pela regra mnemônica DUMBBELS (diarreia, urina, miose, broncoespasmo ou broncorreia, êmese, lacrimejamento, salivação).[45,46]

Os profissionais de saúde devem usar equipamento de proteção individual para se protegerem da inalação de quaisquer gases eliminados que possam emanar das vítimas, bem como equipamentos para evitar a exposição da pele e dos olhos. A triagem e a descontaminação devem ser organizadas fora do hospital, para prevenir qualquer contaminação incapacitante, que irá impedir o tratamento das vítimas e potencialmente fechar o hospital. Todas as vítimas devem ser submetidas a descontaminação o quanto antes. Simplesmente remover as roupas e aplicar uma ducha com água e sabão podem remover até 90% de todos os agentes contaminantes e é chamado de *descontaminação grosseira*. A *descontaminação técnica* mais intensiva pode, então, ser feita a seguir para formas específicas de exposição, como a limpeza com hipoclorito para agentes mostarda e a irrigação copiosa dos olhos com soluções salinas para quaisquer agentes que contaminem os olhos. Os centros de controle de intoxicação, os funcionários de saúde pública, os farmacologistas e os toxicologistas representam recursos importantes e são pessoas que precisam estar envolvidas no planejamento e no atendimento aos desastres químicos.[45]

Tabela 26-5 Agentes Potenciais de Terrorismo Químico

CATEGORIA	AGENTES	TRATAMENTO
Agentes sanguíneos	Cianeto	Descontaminação Oxigênio a 100% Nitrito de amila
Vesicantes (formadores de bolhas)	Lewisite Fosgênio oxima	Hipoclorito (água sanitária) Dimercaprol
Irritantes pulmonares	Cloro Amônia Gás pimenta	Limpeza com água Broncodilatadores Ventilação mecânica
Agentes incapacitantes (anticolinérgicos)	BZ	Hidratação intravenosa Fisostigmina
Agentes neurotóxicos	Tabun, Sarin, soman, VX	Atropina Pralidoxima (2-PAM) Diazepam Cuidar das vias aéreas Descontaminação

Agentes Nucleares/Radiológicos

A radiação ionizante causa lesão no tecido vivo, principalmente no trato gastrointestinal e na medula óssea, através de sua energia direta e também através de efeitos indiretos, pela criação de moléculas instáveis tóxicas de superóxido. As duas formas principais de radiação ionizante são os raios eletromagnéticos (raios gama, raios X, que têm alta penetração e causam a maior parte das lesões) e a radiação particulada (partículas alfa e beta, que têm penetração muito baixa e só causam lesões se ingeridas, e os nêutrons, que têm alta penetração e energia destrutiva). A exposição à radiação não torna uma pessoa radioativa. Os principais fatores que determinam a gravidade dos efeitos biológicos são tempo, distância e proteção. A dose absorvida cai rapidamente com o quadrado da distância da fonte, de modo que duplicar a distância reduz a dose para um quarto do valor original. [45,47]

A dispersão de substâncias radioativas representa um potencial importante para um ataque terrorista, devido ao dano teórico que poderia ser infligido a grandes grupos populacionais, embora nunca tenha ocorrido um ataque deliberado a populações civis fora da guerra. Estes agentes também trazem consigo um potencial de efeitos psicossociais e pânico em larga escala, por causa da mística que é associada com a radiação na população em geral, que é muito fora de proporção em relação a muitos perigos reais. A exposição à radiação por um ataque terrorista geralmente é de atendimento mais fácil do que os ataques biológicos e químicos por causa dos métodos de detecção mais simples, com várias formas de dosímetros e contadores Geiger, do grande número de hospitais e equipes governamentais que lidam regularmente com radiação e dos efeitos clínicos bem conhecidos que podem ser monitorados com exames laboratoriais simples. [47-50]

As duas principais formas que um ataque terrorista radiológico poderia tomar são a dispersão de material radioativo comum usado na indústria e na medicina (p. ex., cobalto 60, césio 137, irídio 192), mais provavelmente através de explosões (*bombas sujas*) e a liberação atmosférica de grandes quantidades de radiação ionizante intensa através da sabotagem de usinas nucleares ou da detonação de armas nucleares. As bombas sujas são de construção fácil e exigem pouco treinamento. Poderiam no máximo disseminar contaminação sobre alguns quarteirões numa cidade e também causar ferimentos corporais pela explosão, bem como medo e pânico na população afetada. A lesão real à propriedade e aos indivíduos provavelmente não será extensa e a área relativamente pequena de contaminação pode com facilidade ser monitorada e contida, para limpeza a longo prazo. Os eventos nucleares terroristas, por sua vez, são considerados de risco relativamente baixo, porque requerem um conhecimento técnico significativo e dinheiro para serem realizados. Entretanto, essas armas representam uma ameaça de destruição substancial de propriedade e de pessoas numa amplitude de centenas de milhas, devido aos efeitos físicos da explosão no ar e aos efeitos térmicos e ofuscantes da bola de fogo que se forma subsequentemente e à intensa radiação ionizante lançada na atmosfera, que pode disseminar níveis letais de precipitação radioativa sobre grandes áreas.

O tratamento médico das vítimas de radiação é principalmente de suporte e consiste de cuidados sintomáticos e isolamento para as manifestações gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia, sangramento) e hematopoiéticas (depressão da medula óssea) que compõe a *síndrome da radiação aguda*. A avaliação e a triagem das vítimas de radiação são facilitadas pela estreita relação entre o início e o momento dos sintomas e a dose absorvida e o prognóstico (Tabela 26-6). Doses agudas de menos de 1,0 Gy (equivalente a 100 rad) têm como único efeito possíveis neoplasias malignas a longo prazo. Os efeitos locais por conta-

Tabela 26-6 Manifestações Clínicas após Exposição a Diferentes Doses de Radiação

	DOSE DE RADIAÇÃO				
	1-2 Gy	**2-4 Gy**	**4-6 Gy**	**6-8 Gy**	**> 8 Gy**
Controle da temperatura Frequência	Normal	Febril (1-3 horas) 50%-80%	Febril (1-2 horas) 80%-100%	Febre alta 100%	Febre alta 100%
Pele Momento	Nenhuma	Perda de cabelo ≥ 15 dias	Perda de cabelo 11-21 dias	Perda total de cabelo ≤ 11-15 dias	Perda total de cabelo < 10 dias
Vômitos Incidência	Com 2 horas < 50%	1-2 horas 70%-90%	< 1 hora 100%	< 30 min 100%	< 10 min 100%
Diarreia Momento	Nenhuma	Nenhuma	Leve 3-8 horas	Grave 1-3 horas	Grave < 1 hora
Cefaleia Momento	Discreta	Leve	Moderada 4-24 horas	Grave 3-4 horas	Grave 1-2 horas
Nível de consciência	Normal	Normal	Normal	Alterado	Inconsciente
Granulócitos (3-6 dias) (10^9 células/L)	> 2,0	1,5-2,0	1,0-1,5	≤ 0,5	≤ 0,1
Linfócitos (3-6 dias) (10^9 células/L)	0,8-1,5	0,5-0,8	0,3-0,5	0,1-0,3	< 0,1
Plaquetas (3-6 dias) (10^9 células/L) Incidência	60-100 10%-25%	30-60 25%-40%	25-35 40%-80%	15-25 60%-80%	< 20 80%-100%
Taxas de mortalidade Momento	0	<50% 6-8 semanas	20%-70% 4-8 semanas	50%-100% 1-2 semanas	100% 1-2 semanas

Adaptado de Guskova AK: Radiation sickness classification. In Gusev IA, Guskova AK, Mettler FA (eds): Medical Management of Radiation Accidents. Boca Raton, FL, CRC Press, 2001, pp 23-31.

minação com partículas alfa e beta de baixa penetração incluem queimaduras térmicas com eritema, descamação e formação de bolhas. Os efeitos da exposição do corpo todo a raios gama, raios X e nêutrons de alta penetração dependem da dose e da duração; eles não causam contaminação e por isso não requerem descontaminação. O nível de 10 gray é considerado o nível mais alto de exposição em que é possível sobreviver, com terapia clínica máxima, sendo caracterizado pelos sintomas gastrointestinais mais graves e por depressão do número de células sanguíneas, monitorado pela contagem de linfócitos. Com doses superiores a 10 Gy, desenvolvem-se sintomas em poucos minutos e com doses superiores a 30 Gy ocorre colapso cardiovascular e do sistema nervoso levando à morte em 24 a 72 horas.[45,50]

A contaminação interna por inalação, ingestão ou absorção cutânea pode ser tratada por diluição, bloqueio, deslocamento por materiais não radioativos, administração de agentes para minimizar a absorção, mobilização da eliminação renal e gastrointestinal e quelação. Estas medidas, bem como o transplante de medula óssea e de células-tronco, têm pouca, se é que têm alguma, efetividade demonstrada. Não existem drogas antirradiação. O iodeto de potássio bloqueia efetivamente a captação de iodo radioativo pela tireoide, que é encontrada após explosões ou vazamentos nucleares, mas somente se administrado nas primeiras quatro horas após a exposição; só tem utilidade clínica substancial em crianças. Esta droga não tem nenhum efeito sobre os sintomas da síndrome de radiação aguda, somente no desenvolvimento a longo prazo de câncer de tireoide.[49,50]

A contaminação externa é facilmente tratada por remoção das roupas e ducha com água e sabão, que removem mais de 90% da contaminação (descontaminação grosseira). Uma descontaminação técnica mais completa envolve ainda a escovação do corpo, a lavagem e o corte do cabelo e a limpeza das feridas abertas para minimizar a continuidade da exposição e conter a contaminação. As roupas, os cabelos e os fluidos eliminados são embalados e descartados de maneira adequada. As feridas abertas que tenham sido expostas a doses maiores que 1,0 Gy ou contaminadas são lavadas cuidadosamente e desbridadas e, depois, cobertas o quanto antes, para impedir que se tornem portas de entrada para contaminação interna fatal. A excisão de feridas deve ser considerada nos casos de contaminação com radionuclídeos de longa vida (*i.e.*, emissores alfa). A contaminação radiológica externa não se constitui em uma emergência médica, nem para as vítimas nem para a equipe médica, tão grande quanto a contaminação química e precisa ser considerada da mesma forma como uma sujeira – algo que preferencialmente deve ser limpo por descontaminação grosseira antes do tratamento, mas que não deve de forma alguma adiar intervenções salvadoras de vida ou levar a atendimento subótimo. A equipe médica precisa adotar as precauções universais padrão e não corre risco de sofrer qualquer exposição radioativa significativa, mesmo na presença dos mais altos níveis de contaminação e exposição das vítimas.[47-50]

O atendimento a um desastre radiológico envolve planejamento e preparo adequados através de treinamento e educação da equipe, triagem adequada na cena e no hospital e contato com recursos governamentais nacionais para orientação no reconhecimento e tratamento da exposição à radiação. As vítimas com ferimentos graves com exposição/contaminação por radiação devem ser transportadas para tratamento definitivo em hospitais diferentes dos hospitais para onde são levadas as vítimas que não têm ferimentos graves, para facilitar a contenção da disseminação da radiação. A exposição ou a contaminação radiológica não podem alterar as prioridades do atendimento médico. Devem ser estabelecidos os procedimentos para lidar com o estresse e com os efeitos psicossociais que são inevitáveis nas vítimas, na equipe médica e na população em geral.[45,47-50]

RESUMO

A resposta médica a um desastre com vítimas em massa requer educação e treinamento nos princípios e organização da resposta a desastres e na abordagem específica do atendimento médico necessário para maximizar a sobrevivência das vítimas. Para o atendimento médico desses eventos, é essencial que os profissionais de saúde tenham uma compreensão global da avaliação e do tratamento das lesões incomuns causadas pelas ameaças de desastres não convencionais atuais, assim como da forma como tal tratamento deve estar integrado com as demandas de um evento com vítimas em massa. Considerando o seu treinamento e experiência na tomada rápida de decisões sobre múltiplas vítimas e dada a necessidade de antecipar traumas físicos nas vítimas da maioria das formas de desastres, os cirurgiões devem participar ativamente e liderar o planejamento, o treinamento e atendimento dos desastres com vítimas em massa.

Referências

1. U.S. Department of State: International Terrorism, Selected Documents, No. 24. Washington, DC, US Government Printing Office, 1986.
2. Berry FB: The medical management of mass casualties: The Scudder Oration on Trauma 1955. Bull Am Coll Surg 41:60-66, 1956.
3. Auf der Heide E: Disaster Response: Principles of Preparation and Coordination. St Louis, CV Mosby, 1989.
4. Waeckerle JF: Disaster planning and response. N Engl J Med 324:815-821, 1991.
5. Hogan DE, Burstein JL: Basic physics of disasters. In Hogan DE, Burstein JL (eds): Disaster Medicine. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002, pp 3-9.
6. American College of Surgeons Committee on Trauma: Disaster management. In Resources for Optimal Care of the Injured Patient. Chicago, American College of Surgeons, 1998, pp 87-91.
7. Frykberg ER: Medical management of disasters and mass casualties from terrorist bombings: How can we cope? J Trauma 53:201-212, 2002.
8. Ciraulo DL, Barie PS, Briggs SM, et al: An update on the surgeons scope and depth of practice to all hazards emergency response. J Trauma 60:1267-1274, 2006.
9. Jacobs LM, Goody MM, Sinclair A: The role of a trauma center in disaster management. J Trauma 23:697-701, 1983.
10. Mallonee S, Shariat S, Stennies G, et al: Physical injuries and fatalities resulting from the Oklahoma City bombing. JAMA 276:382-387, 1996.
11. Halpern P, Tsai M-C, Arnold JL, et al: Mass-casualty, terrorist bombings: Implications for emergency department and hospital emergency response. Prehosp Disas Med 18:235-241, 2003.
12. Einav S, Feigenberg Z, Weissman C, et al: Evacuation priorities in mass casualty terror-related events—implications for contingency planning. Ann Surg 239:304-310, 2004.
13. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations: Emergency Management Standard. Oak Brook Terrace, IL, Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations, 2001.
14. Klein JS, Weigelt JA: Disaster management: Lessons learned. Surg Clin North Am 71:257-266 1991.
15. Quarantelli EL: Delivery of Emergency Medical Services in Disasters: Assumptions and Realities. New York, Irvington, 1983.
16. Feliciano DV, Anderson GV, Rozycki GS, et al: Management of casualties from the bombing at the Centennial Olympics. Am J Surg 176:538-543, 1998.
17. Stein M, Hirshberg A: Medical consequences of terrorism: The conventional weapons threat. Surg Clin North Am 79:1537-1552, 1999.
18. Millie M, Senkowski C, Stuart L, et al: Tornado disaster in rural Georgia: Triage response, injury patterns, lessons learned. Am Surg 66:223-228, 2000.
19. Cocanour CS, Allen SJ, Mazabob J, et al: Lessons learned from the evacuation of an urban teaching hospital. Arch Surg 137:1141-1145, 2002.
20. Shamir MY, Weiss YG, Willner D, et al: Multiple casualty terror events: The anesthesiologist's perspective. Anesth Analg 98: 1746-1752, 2004.
21. Hirshberg A, Scott BG, Granchi T, et al: How does casualty load affect trauma care in urban bombing incidents? A quantitative analysis. J Trauma 58:686-695, 2005.
22. Lennquist S: Education and training in disaster medicine. Scand J Surg 94:300-310, 2005.
23. Kluger Y: Bomb explosions in acts of terrorism—detonation, wound ballistics, triage and medical concerns. Isr Med Assoc J 5:235-240, 2003.
24. Almogy G, Rivkind AI: Surgical lessons learned from suicide bombing attacks. J Am Coll Surg 202:313-319, 2006.
25. Einav S, Aharonson-Daniel L, Weissman C, et al: In-hospital resource utilization during multiple casualty incidents. Ann Surg 243:533-540, 2006.
26. Frykberg ER: Disaster and mass casualty management: A commentary on the American College of Surgeons position statement. J Am Coll Surg 197:857-859, 2003.
27. Frykberg ER: Principles of mass casualty management following terrorist disasters. Ann Surg 239:319-321, 2004.
28. Frykberg ER, Tepas JJ: Terrorist bombings: Lessons learned from Belfast to Beirut. Ann Surg 208:569-576, 1988.
29. Almogy G, Belzberg H, Rivkind AI: Suicide bombing attacks: Updates and modifications to the protocol. Ann Surg 239:295-303, 2004.
30. Frykberg ER: Triage: Principles and practice. Scand J Surg 94:272-278, 2005.
31. Irwin RL: The incident command system (ICS). In Auf der Heide E (ed): Disaster Response: Principles of Preparation and Coordination. St Louis, CV Mosby, 1989, pp 133-163.
32. O'Neill PA: The ABC's of disaster response. Scand J Surg 94:259-266, 2005.
33. Hirshberg A, Stein M, Walden R: Surgical resource utilization in urban terrorist bombing: A computer simulation. J Trauma 47:545-550, 1999.
34. Ciraulo DL, Frykberg ER, Feliciano DV, et al: A survey assessment of preparedness for domestic terrorism and mass casualty incidents among Eastern Association for the Surgery of Trauma members. J Trauma 56:1033-1041, 2004.
35. DePalma RG, Burris DG, Champion HR, et al: Blast injuries. N Engl J Med 352:1335-1342, 2005.
36. Born CT: Blast trauma: The fourth weapon of mass destruction. Scand J Surg 94:279-285, 2005.
37. Almogy G, Luria T, Richter E, et al: Can external signs of trauma guide management? Lessons learned from suicide bombing attacks in Israel. Arch Surg 140:390-393, 2005.
38. Almogy G, Mintz Y, Zamir G, et al: Suicide bombing attacks: Can external signs predict internal injuries? Ann Surg 243:541-546, 2006.
39. Eachempati SR, Flomenbaum N, Barie PS: Biological warfare: Current concerns for the health care provider. J Trauma 52:179-186, 2002.
40. Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, et al: Anthrax as a biological weapon. JAMA 281:1735-1745, 1999.
41. Fry DE, Schecter WP, Parker JS, et al: The surgeon and acts of civilian terrorism: Biologic agents. J Am Coll Surg 200:291-302, 2005.
42. Green MS, Kaufman Z: Syndromic surveillance for early detection and monitoring of infectious disease outbreaks associated with bioterrorism. In Shemer J, Shoenfield Y (eds): Terror and Medicine: Medical Aspects of Biological, Chemical and Radiological Terrorism. Lengerich, Germany, Pabst Science Publishers, 2003, pp 81-95.
43. Jenkins BM: Understanding the link between motives and methods. In Roberts B (ed): Terrorism with Chemical and Biological Weapons: Calibrating Risks and Responses. Alexan-

dria, VA, Chemical and Biological Arms Control Institute, 1997, pp 43-52.
44. Keim M: Intentional chemical disasters. In Hogan DE, Burstein JL (eds): Disaster Medicine. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002, pp 340-349.
45. Grey MR, Spaeth KR: The Bioterrorism Sourcebook. New York, McGraw-Hill, 2006.
46. Schecter WP, Fry DE: The surgeon and acts of civilian terrorism: Chemical agents. J Am Coll Surg 200:128-135, 2005.
47. Fry DE, Schecter WP, Hartshorne MF: The surgeon and acts of civilian terrorism: Radiation exposure and injury. J Am Coll Surg 202:146-154, 2006.
48. Mettler FA, Voelz GL: Major radiation exposure—What to expect and how to respond. N Engl J Med 346:1554-1560, 2002.
49. Fong FH: Medical management of radiation accidents. In Hogan DE, Burstein JL (eds): Disaster Medicine. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002, pp 237-257.
50. Yehezkelli J, Lehavi O, Dushnitsky T, et al: Radiation terrorism—the medical challenge. In Shemer J, Shoenfield Y (eds): Terror and Medicine—Medical Aspects of Biological, Chemical and Radiological Terrorism. Lengerich, Germany, Pabst Science Publishers, 2003, pp 335-346.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

SEÇÃO IV

Transplante e Imunologia

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO 27

Imunologia dos Transplantes e Imunossupressão

Darla K. Granger, MD e Suzanne T. Ildstad, MD

O transplante de órgãos sólidos tornou-se o tratamento de escolha nos estádios terminais das doenças renal, hepática, cardíaca e pulmonar. Esse campo vem progredindo rapidamente nas últimas cinco décadas, principalmente por causa do desenvolvimento de agentes imunossupressores mais seguros.

Após Carrel ter descrito uma técnica confiável para anastomose vascular, no início dos anos de 1900, os problemas técnicos que confrontavam os esforços dos cirurgiões para substituir o rim doente, ou outros órgãos sólidos, foram amplamente resolvidos. Entretanto, o avanço crucial que tornou possível o transplante de órgãos entre indivíduos não relacionados foi o desenvolvimento de drogas imunossupressoras para evitar ou controlar a rejeição.

O primeiro regime imunossupressor clínico eficaz foi a combinação de azatioprina com corticosteroide, introduzida em 1962. A introdução da ciclosporina, em 1978, um imunossupressor específico e não mielotóxico, transferiu os transplantes de coração e de fígado do âmbito da pesquisa para procedimentos de serviço e aumentou, drasticamente, as taxas de sucesso dos transplantes renais. Foram possíveis melhoras no controle da rejeição nos níveis celular e molecular, em razão do aumento da compreensão da complexidade do sistema imune e dos eventos que constituem o processo de rejeição. Pelo fato de os resultados poderem variar com o tipo de enxerto e a história clínica do paciente, a escolha da imunossupressão depende da completa compreensão da inter-relação entre o enxerto e o hospedeiro. Na última década surgiu um armamentário diverso de agentes imunossupressores que têm como alvo vários aspectos do sistema imune e permitiu redução significativa na toxicidade da imunossupressão.

ABORDAGENS CONCEITUAIS PARA TERAPIA IMUNOSSUPRESSORA

Os principais componentes do sistema imune são os linfócitos, as células apresentadoras de antígenos (APCs, do inglês, *antigen-presenting cells*), e as células efetoras (Fig. 27-1). Cada componente tem seu papel específico na geração de uma resposta imune a invasores estranhos, mais notadamente a patógenos. Infelizmente, o sistema imune não pode discriminar os bons invasores (como os transplantes de órgãos) dos maus invasores (patógenos).

Os linfócitos têm um papel central essencial na resposta imune e medeiam sua especificidade.[1] A reação de rejeição se inicia quando os linfócitos T reconhecem os antígenos de histocompatibilidade estranhos das células do tecido transplantado. O antígeno estranho é possivelmente apresentado diretamente aos linfócitos do hospedeiro pelas APCs, mais notavelmente as células dendríticas e os macrófagos, os quais fagocitam e, então, expõem os epítopos antigênicos processados na sua superfície. A habilidade de diferenciar o *próprio* do *não próprio* é competência dos linfócitos.[1] Cedo, no desenvolvimento do sistema imune, são formados grupos ou clones de linfócitos que apresentam discreta alvo-especificidade. Um linfócito, consequentemente, pode reconhecer somente um ou uns poucos antígenos intimamente relacionados. A gama de possíveis configurações antigênicas é correspondida por um escudo de clones de linfócitos arranjados contra elas. A especificidade imune é adquirida durante o desenvolvimento inicial e postula-se que clones completamente competentes de pequenos linfócitos em repouso aguardem estímulo imunológico pelos antígenos do tecido estranho (Fig. 27-2). Entre os vários antígenos que podem ser reconhecidos estão os antígenos estranhos, os quais são governados pelo complexo principal de histocompatibilidade (MHC, do inglês, *major histocompatibility complex*).[1]

O estímulo de um linfócito em repouso pelo antígeno para o qual ele é específico ocasiona sua transformação em uma célula grande, ativa, que secreta comunicadores químicos chama-

Tipo de célula	Função(ões) principal(ais)
Linfócitos: linfócitos B; linfócitos T; células *natural killer* *Linfócito*	Reconhecimento específico de antígenos Linfócitos B: mediadores de imunidade humoral Linfócitos T: mediadores da imunidade mediada por células Células *natural killer*: células de imunidade inata
Células apresentadoras de antígenos: células dendríticas; macrófagos; células dendríticas foliculares *Célula dendrítica* *Monócito do sangue*	Captura de antígenos para apresentação aos linfócitos: Células dendríticas: início das respostas das células T Macrófagos: início e fase efetora da imunidade mediada por células Células dendríticas foliculares: apresentação de antígenos aos linfócitos B em respostas imunes humorais
Células efetoras: linfócitos T; macrófagos; granulócitos *Neutrófilo*	Eliminação de antígenos: Linfócitos T: células T auxiliadoras e linfócitos T citolíticos Macrófagos e monócitos: células do sistema de fagócitos mononucleares Granulócitos: neutrófilos, eosinófilos

Figura 27-1 **Células principais do sistema imune. A figura mostra os principais tipos de célula envolvidos nas respostas imunes e suas funções. Os micrógrafos nos *painéis à esquerda* ilustram a morfologia de algumas das células de cada tipo.** (De Introduction to the immune system. In Abbas A, Lichtman AH: Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System. Updated Edition 2006-2007, 2nd ed. Philadelphia, Elsevier, 2006.)

dos *citocinas*. Estas são proteínas ou glicoproteínas solúveis (Tabela 27-1) efetivas em curtas distâncias e que amplificam a resposta e ativam outras células.[1] Antes de o antígeno ser erradicado, entretanto, ocorrem miríades de eventos celulares e subcelulares. A interferência com esta série complexa de eventos em um ou mais estádios oferece muitas oportunidades para intervenção terapêutica, a fim de se suprimir a resposta de rejeição.[2] Para o paciente transplantado, o encontro da APC e do linfócito T geralmente é considerado o primeiro ponto possível de ataque imunossupressor. Uma vez que o linfócito tenha respondido ao antígeno estranho, tornando-se ativado (Fig. 27-3), a terapia imunossupressora é menos efetiva. Muitas células e moléculas estão envolvidas. Efetores específicos, tais como anticorpos pré-formados e linfócitos *killer* (citotóxicos) ativados, assim como agentes não específicos, como plaquetas, neutrófilos, complemento e fatores de coagulação, são difíceis de suprimir. A supressão de apenas um ou dois efetores é ineficaz.[3]

No início da era de transplante de órgãos, o problema principal era suprimir a rejeição do aloenxerto. Mesmo que se consiga isso, as consequências e os perigos potenciais são aparentes. Agentes imunossupressores que estão em larga utilização atualmente agem de maneira ampla, *não específica,* para suprimir toda a resposta imune. Como resultado, existe um risco aumentado de infecções oportunistas e malignidade. A imunossupressão geral eficaz pode invalidar a resposta do hospedeiro para infecções ou suprimir outras células proliferantes (p. ex., células da medula óssea e da mucosa intestinal). Infecções com antígenos, tais como citomegalovírus (CMV) e *Pneumocystis carinii*, que não representam ameaça à vida de indivíduos normais, frequentemente se tornam letais aos receptores de transplantes. À medida que nossa compreensão sobre as respostas imunes foi evoluindo, foi possível a elaboração de mecanismos mais específicos de ativação do sistema imune.

Atualmente, a imunossupressão clínica conta com três abordagens gerais. A primeira é simplesmente esgotar os linfócitos circulantes, destruindo-os. A segunda é a utilização de um inibidor da ativação de linfócitos (ciclosporina ou tacrolimus [anteriormente FK-506]) para interromper os eventos iniciais da ativação de linfócitos T induzida por antígenos e a produção de citocina, crucial para a cascata subsequente dos eventos imunológicos que levam à rejeição do enxerto. A terceira é a utilização de vários inibidores metabólicos (p. ex., azatioprina, micofenolato de mofetil [MMF]), para interferir na proliferação dos linfócitos, essencial para a amplificação da resposta. Esses agentes

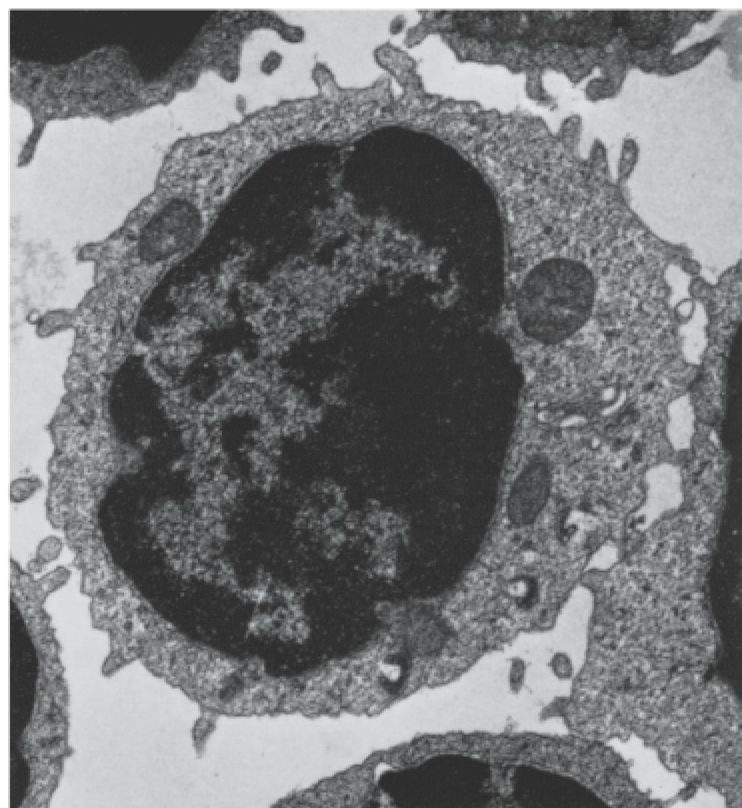


Figura 27-2 A morfologia deste pequeno linfócito é típica dos pequenos linfócitos periféricos do sangue, do ducto torácico, dos linfonodos ou do baço de mamíferos. O núcleo denso e inativo ocupa a maior parte do espaço intracelular, com mitocôndrias ocasionais. Os pequenos linfócitos são células em repouso que aguardam a estimulação do sistema imunológico para se transformarem em grandes células ativas. Caso os linfócitos em repouso não encontrem um antígeno, eles provavelmente morrerão em poucos dias ou semanas (12.000×).

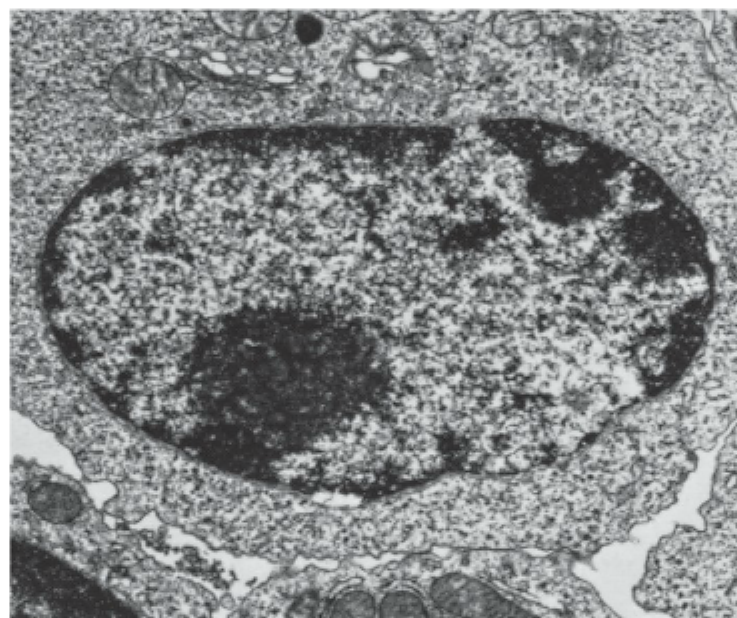


Figura 27-3 O linfócito transformado 24 horas após a estimulação é uma célula muito maior e mais ativa. O núcleo aberto constitui o sítio da síntese aumentada do RNA e o citoplasma dilatado contém polissomos e mitocôndrias em abundância. Na conversão de linfócitos de inativos para ativos, ocorrem muitas alterações a nível subcelular. Esses episódios biossintéticos são vulneráveis aos antimetabólitos usados para prevenir a rejeição aos aloenxertos. Além disso, essas células começam a sintetizar DNA nesse momento, aumentando, assim, sua suscetibilidade aos antimetabólitos, aos agentes alquilantes e à radiação (12.000×).

são bioquimicamente específicos, mas não distinguem entre linfócitos em divisão e outras células proliferativas.[3,4]

O progresso futuro na terapia imunossupressora está relacionado com a implementação bem-sucedida de uma *abordagem antígeno-específica*, na qual o objetivo é induzir uma *não responsividade doador-específica* de longa duração (tolerância imunológica) no hospedeiro, enquanto a imunocompetência geral é mantida.[5] O principal requisito do transplante não será preenchido até que a rejeição do enxerto possa ser prevenida específica e seguramente, ao passo que seja mantida a integridade do sistema imune como um todo. Tal tolerância do receptor de um aloenxerto de órgãos, sem o requerimento para a imunossupressão não específica, é o objetivo final da transplantação clínica.[5] As abordagens para alcançar esse estado serão discutidas posteriormente. Finalmente, pelo fato de o número de indivíduos que podem se beneficiar de um transplante exceder em muito o número de doadores disponíveis, o xenotransplante e a regeneração mediada por células primordiais de tecidos danificados são considerados por alguns, como soluções promissoras para o futuro.

CÉLULAS ENVOLVIDAS

Componentes Essenciais do Sistema Imune

O sistema imune é composto por respostas imunes *inatas* e *adaptativas* (Fig. 27-4). A imunidade *inata*, ou natural, é um mecanismo poderoso de defesa prévia que atua de imediato e precede a resposta imune adaptativa, e seus componentes cruciais são os fagócitos, as células *natural killer* (NK [exterminadoras naturais]) e o complemento. As respostas imunes *adaptativas* vinculam fases sequenciais e geneticamente programadas envolvendo reconhecimento do antígeno por *linfócitos*; ativação, diferenciação e proliferação dos linfócitos e uma fase efetora para eliminar o antígeno. Os linfócitos T e B são as únicas células com receptores específicos de reconhecimento de antígenos. Entretanto, as respostas imunes inatas também influenciam o desenvolvimento de respostas imunes adaptativas. Os dois componentes se regulam entre si por linhas cruzadas celulares bidirecionais (Fig. 27-5).

O desenvolvimento do sistema linfoide se inicia com células-tronco pluripotenciais no fígado e na medula óssea do feto. À medida que o feto amadurece, a medula óssea torna-se o sítio primário para a linfopoese. As células pré-T migram para o timo, o qual se torna o órgão linfoide primário, onde os linfócitos T $CD3^+$ maturam e tornam-se educados para si mesmos. As células T maduras são, então, liberadas para povoar os tecidos linfoides periféricos, incluindo os linfonodos, o baço e o intestino. É no timo que as células T adquirem seus receptores antígeno-específicos de superfície celular (TCRs, do inglês, *T-cell receptors*) (Tabela 27-2), os quais, por sua vez, conferem especificidade ao sistema imune e às respostas imunes.[1] Outra subpopulação de linfócitos produzida pela célula-tronco hematopoiética é a célula B. As células B têm o seu nome derivado do órgão linfoide primário que produz células B nas aves, a bolsa de Fabricius. Nos seres humanos e em outros mamíferos, a medula óssea é o sítio primário de desenvolvimento das células B.[1]

As células T, células B, as células NK e APCs representam papéis únicos na orquestração da resposta imune. Esta representa uma rede firmemente controlada, com grande parte da comunicação mediada por citocinas. As células B apresentam

Tabela 27-1 Sumário das Citocinas e Suas Funções Associadas*

CITOCINA		FONTE CELULAR	FUNÇÕES
Interleucina-1	IL-1	Fagócitos mononucleares, células T e B, NK, fibroblastos, neutrófilos, células de músculos lisos	Proliferação de células T e B; febre, inflamação; ativação de células endoteliais; aumento na síntese de proteínas do fígado. Liga-se a CD121
Interleucina-2	IL-2	Células T ativadas	Fator de crescimento de células T, geração de células T citotóxicas; proliferação/diferenciação de células B; crescimento/ativação de células NK. Liga-se a CD122
Interleucina-4	IL-4	Células T $CD4^+$, mastócitos	Ativação/diferenciação de células B, fator de crescimento de células T e de mastócitos. Liga-se a CDw124
Interleucina-5	IL-5	Células T	Proliferação/ativação de eosinófilos. Liga-se a CD125
Interleucina-6	IL-6	Fagócitos mononucleares, células T, células endoteliais	Proliferação/diferenciação de células B; ativação de células T; aumento de reagentes de fase aguda do fígado; febre, inflamação. Liga-se a CD126
Interleucina-7	IL-7	Medula óssea, células do estroma do timo, células do baço	Estimula o crescimento de células B progenitoras e de células T; amadurece as células T
Interleucina-8	IL-8	Linfócitos, monócitos, vários outros tipos de células	Estimula a atividade dos granulócitos, atividade quimiotática; fator angiogênico potente
Interleucina-9	IL-9	Linfócitos T_H2 ativados	Intensificação da proliferação de células T, linhas de mastócitos, precursores eritroides e linhas de células megacarioblásticas
Interleucina-10	IL-10	Fagócito mononuclear, células T	Ativação/diferenciação de células B, inibição, fagócito mononuclear
Interleucina-11	IL-11	Fibroblastos, medula óssea, linhas de células do estroma	Estimula o crescimento de progenitores hematopoiéticos de megacariocíticos e de macrófagos multipotenciais e comprometidos, estimula o crescimento de plasmocitomas, inibe a adipogênese
Interleucina-12	IL-12	Fagócitos mononucleares, células dendríticas	Síntese do IFN-γ, função citotóxica das células T, diferenciação das células T $CD4^+$
Interleucina-13	IL-13	Células T ativadas	Inibe a produção de citocinas e de óxido nítrico por macrófagos ativados, induz a proliferação de células B, estimula a mudança de isótipos IgE e IgG
Interleucina-14	IL-14	Células T e alguns tumores de células B	Intensifica a proliferação de células B ativadas, inibe a síntese das imunoglobulinas
Interleucina-15	IL-15	Fagócitos mononucleares, outras	Proliferação de células T e NK
Interferon-γ	IFN-γ	Células T e NK	Aumento na expressão de MHC classes I e II, ativação de macrófagos e de células endoteliais, aumento na atividade das células NK, antiviral. Liga-se a CDw119
Interferon-α, β	IFN-α, β	Fagócito α mononuclear Fibroblasto β mononuclear	Os fagócitos mononucleares aumentam a expressão de MHC classe I; antiviral, ativação das células NK. Liga-se a CD118
Fator de necrose tumoral-α, β	TNF-α, β	Células T e NK, fagócitos mononucleares	Crescimento/diferenciação de células B, intensificação da função das células T, ativador de macrófagos, ativador de neutrófilos. Liga-se a CD120
Fator de crescimento transformador-β	TGF-β	Células T, fagócitos mononucleares	Inibição de células T
Linfotoxina		Células T	Ativadora de neutrófilos, ativação endotelial

*As citocinas são polipeptídeos secretados que medeiam a comunicação celular *autócrina* (atua sobre si mesmo) e *parácrina* (vizinhanças), mas não se ligam a antígenos. Elas incluem compostos anteriormente denominados interleucinas e linfocinas.

MHC, complexo principal de histocompatibilidade; NK, *natural killer*.

Adaptado de Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS: Cellular and Molecular Immunology, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

	Imunidade inata	Imunidade adaptativa
Especificidade	Para estruturas compartilhadas por classes de micróbios ("padrões moleculares") Micróbios diferentes Receptores idênticos de manose	Para detalhes estruturais de moléculas microbianas (antígenos); pode reconhecer antígenos não microbianos Micróbios diferentes Moléculas de anticorpos distintos
Receptores	Codificada em linha germinal; diversidade limitada Receptor tipo *toll* Receptor de *N*-formil metionil Receptor de manose	Codificada por genes produzidos por recombinação somática de segmentos de genes; maior diversidade Ig TCR
Distribuição de receptores	Não clonais: receptores idênticos em todas as células da mesma linhagem	Clonal: clones de linfócitos com especificidades distintas expressam receptores diferentes
Discriminação de próprio e de não próprio	Sim; as células hospedeiras não são reconhecidas ou podem expressar moléculas que previnem as reações imunes inatas	Sim; com base em seleção contra linfócitos autorreativos; pode ser imperfeita (dando origem à autoimunidade)

Figura 27-4 **Especificidade da imunidade inata e da imunidade adaptativa. A figura apresenta um resumo dos aspectos importantes da especificidade e dos receptores da imunidade inata e adaptativa, com exemplos selecionados, alguns dos quais estão ilustrados nos *painéis destacados*.** (De Introduction to the immune system. In Abbas A, Lichtman AH: Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System. Updated edition 2006-2007, 2nd ed. Philadelphia, Elsevier, 2006.)

a capacidade singular para sintetizar anticorpos. Uma diferença comportamental entre as células B e T reflete suas habilidades funcionais. As células B são especializadas em responder ao antígeno inteiro por sintetizar e secretar anticorpos que podem interagir com o antígeno em sítios distantes. As células T são responsáveis pela imunidade mediada por células, são mais periféricas e devem migrar para a periferia a fim de neutralizar ou eliminar antígenos estranhos. A partir do sangue periférico, as células T penetram nos linfonodos ou no baço, através de regiões altamente especializadas nas vênulas pós-capilares. Após deixar o tecido linfoide, através da linfa eferente, as células T são filtradas através do ducto torácico e retornam ao sangue para iniciar a recirculação em busca de antígeno. Quando um órgão é transplantado, clones de células T responsivos são ativados no próprio órgão. Além disso, células dendríticas doadoras deixam o enxerto, migram para os linfonodos do hospedeiro e, então, estimulam as células T e B. As células T ativadas deixam os linfonodos e podem aumentar a resposta celular no enxerto. As células B enviam moléculas de anticorpos que se ligam ao antígeno no enxerto, em poucos dias, mediando reações destrutivas.[1]

Tem sido feito progresso considerável para se compreender melhor os mecanismos de maturação das células T no timo. Os precursores das células T migram para o timo, onde se submetem às alterações de maturação pré-programadas. Todas as células T expressam, na sua superfície, um antígeno específico TCR, que representa o sítio para a ligação do antígeno. A maioria das células T é $\alpha\beta$-TCR$^+$. Uma subpopulação menor, que reside primariamente no intestino, é $\gamma\delta$-TCR$^+$. Existem, também, proteínas transmembrana (CD3) com o TCR. Coletivamente, esses complexos compõem o complexo TCR e fornecem as moléculas sinalizadoras necessárias para responderem aos antígenos estranhos. Tão logo os componentes e o mecanismo de ativação de células T tenham sido definidos, agentes imunossupressores novos e mais específicos foram e estão sendo desenvolvidos para suprimir, seletivamente, a resposta de rejeição.

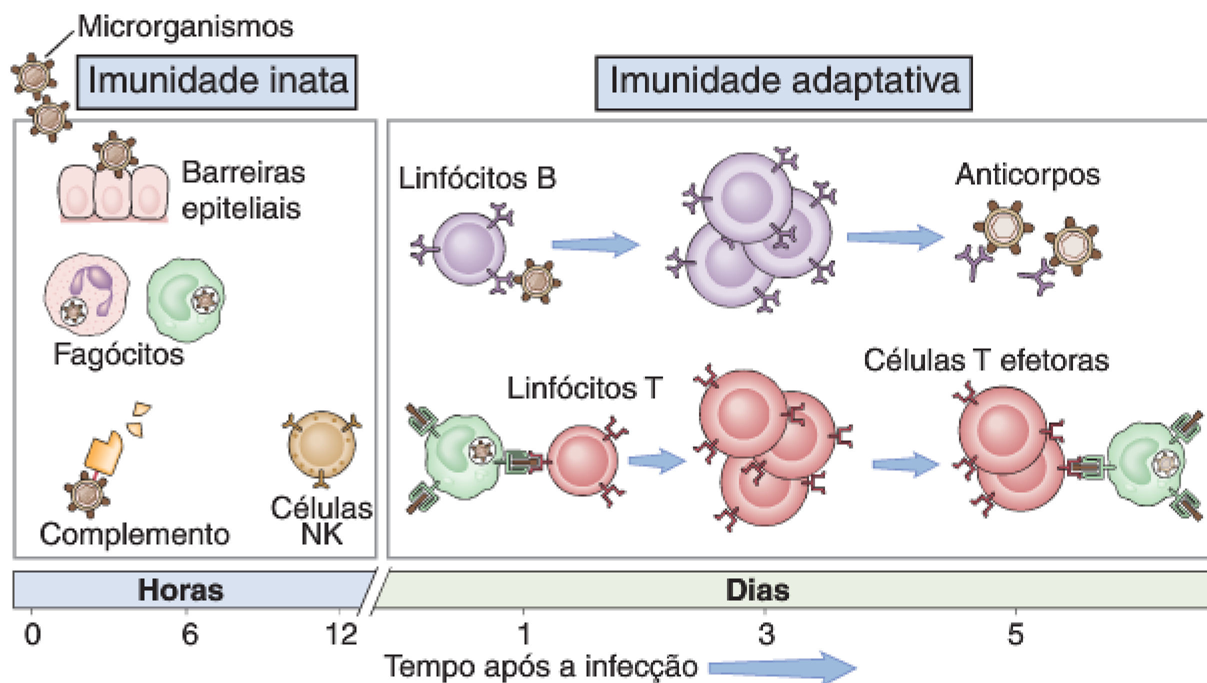


Figura 27-5 **Principais mecanismos de imunidade inata e adaptativa. Os mecanismos da imunidade inata fornecem a defesa inicial contra as infecções. Alguns dos mecanismos previnem as infecções (p. ex., barreiras epiteliais), enquanto outros eliminam os micróbios (p. ex., fagócitos, células *natural killer* [NK] e o sistema do complemento). As respostas imunes adaptativas se desenvolvem mais tarde e são mediadas por linfócitos e seus produtos. Os anticorpos bloqueiam as infecções e eliminam os micróbios, e os linfócitos T erradicam os micróbios intracelulares. A cinética das respostas imunes inata e adaptativa é uma aproximação e pode variar em infecções diferentes.** (De Introduction to the immune system. In Abbas A, Lichtman AH: Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System. Updated edition, 2006-2007, 2nd ed. Philadelphia, Elsevier, 2006.)

As células do estroma tímico produzem dois tipos de moléculas, que são importantes para a maturação das células T. O primeiro tipo consiste em hormônios tímicos (p. ex., timopoietina e timosina) e a citocina interleucina-7 (IL-7), que regula a diferenciação funcional do sistema periférico de células T. O segundo tipo consiste em moléculas MHC, que são importantes para a seleção do repertório maduro de células T. As propriedades fundamentais de um repertório maduro de células T incluem (1) restrição para o MHC próprio e (2) tolerância aos antígenos próprios.[1]

O desenvolvimento da autotolerância ocorre através dos mecanismos central e periférico. Cada um desses mecanismos é vital para a discriminação de próprio/não próprio. A tolerância central é alcançada através de deleção clonal ocorrida no timo.[3] A aquisição do complexo TCR é mediada por uma série de passos de maturação geneticamente programada. Células pré-T, que não expressam moléculas CD4 ou CD8, entram no timo e proliferam para um estádio intermediário de desenvolvimento, em que se tornam células duplamente positivas ($CD4^+$ e $CD8^+$). Essas células são educadas pelas classes I ou II de MHC próprio (presente nas células do estroma do hospedeiro). As células T, que expressam moléculas de TCR que interagem com uma afinidade intermediária com MHC próprio, sobrevivem, enquanto aquelas com afinidades muito baixa ou muito alta para o MHC não o fazem. Esse fenômeno é denominado *seleção positiva*. Células que não se ligam às classes I ou II sofrem morte celular programada ou morrem por negligência. Após a ocorrência da seleção positiva, as células T em desenvolvimento são expostas aos antígenos próprios. Se elas reagem muito fortemente aos complexos MHC-antígenos próprios, são deletadas do repertório imune, um fenômeno denominado *seleção negativa* (Fig. 27-6).[3] Isso ocorre por meio de um processo chamado *apoptose*.

Morte Celular Programada

Apoptose é uma forma de morte celular regulada pela qual o núcleo da célula se condensa e torna-se fragmentado, a membrana plasmática torna-se vesiculada e a célula morta é rapidamente fagocitada. Subsequentemente, não ocorre a liberação do conteúdo celular e a resposta inflamatória não ocorre. Essa morte celular programada é um importante mecanismo homeostático que limita a coleção linfoide, permitindo que permaneça relativamente constante por toda a vida.

A morte celular induzida por ativação é uma via apoptótica importante para a manutenção da tolerância própria na periferia. A marca registrada desse sistema é a interação Fas (CD95)/FasL (ligante de CD95). A importância fisiológica desse sistema é prevenir a ativação não controlada das células T e a doença autoimune resultante. A importância de Fas/FasL para a tolerância periférica foi primeiramente descoberta em duas cepas de camundongos: *lpr* e *gld*. A mutação *lpr* ocorre no gene que codifica Fas e resulta na falta de expressão de Fas. A mutação *gld* resulta na proteína FasL defeituosa, que não possui a habilidade de se ligar ao receptor Fas. Qualquer uma dessas mutações resulta em graves doenças autoimunes aceleradas.[6]

O Fas é um receptor de superfície expresso em células T ativadas. A expressão de FasL ocorre em resposta aos níveis aumentados de IL-2 secretada pelas células T ativadas. Essa expressão de Fas ou FasL leva à morte celular através de apoptose.[6] Acredita-se que o sistema Fas/FasL seja um mecanismo de controle para que as respostas imunes não sejam muito violentas. A ligação de FasL ao Fas resulta na ativação de cisteínas proteases intracelulares, o que, finalmente, resulta na fragmentação de nucleoproteínas e na morte celular apoptótica. As células T $CD4^+$ parecem ser mais sensíveis à interação Fas/FasL do que as células T $CD8^+$.

Tabela 27-2 Sumário de Marcadores de CD de Superfície Celular

MARCADOR	PRINCIPAL EXPRESSÃO CELULAR	FUNÇÃO
Associado às Células T		
CD3	Células T, timócitos	Expressão de células de superfície e transdução de sinal com TCR; exige ε tanto para expressão quanto para transdução de sinal
CD4	Células T restritas à classe II, subconjuntos de timócitos, monócitos, macrófagos	Molécula de adesão, liga-se ao MHC classe II; transdução de sinal; desenvolvimento de timócitos; receptor primário para retrovírus HIV
CD5	Células T, subconjunto de células B	Ligando para CD72
CD8	Células T restritas à classe I, subconjunto de timócitos	Molécula de adesão, liga-se ao MHC classe I; transdução de sinal, desenvolvimento de timócitos
CD28	Células T (a maioria $CD4^+$, algumas $CD8^+$)	Receptor de células T para moléculas coestimuladoras CD80 (B7-1) e CD86 (B7-2)
CD152	Linfócitos T ativados	Sinalização inibitória em células T, adere a CD80 (B7-1) e a CD86 (B7-2) em células apresentadoras de antígenos
CD154	Células T $CD4^+$ ativadas	Ativa células B, macrófagos e células endoteliais; ligando para CD40
Associado às Células B		
CD10	Células B imaturas e algumas maduras, granulócitos	Metalopeptidase da superfície das células
CD19	Principalmente células B	Ativação de células B; forma correceptor com CD21 e CD81 para sinergia com sinais dos complexos receptores de antígenos de células B
CD20	Células B, na grande maioria ou no total	Ativação ou regulação de células B?, canal de íons cálcio
CD21	Células B maduras, células dendríticas foliculares	Ativação de células B; receptor para C3d, forma correceptor com CD19 e CD81 para enviar sinais ativados em células B; receptor de EBV
CD40	Células B, macrófagos, células dendríticas, células endoteliais, células epiteliais	Papel na ativação de células B por contato com células T; receptor para CD154 (ligando de CD40); ativação de macrófagos, de células dendríticas e de células endoteliais
CD80 (B7-1)	Células dendríticas, células B ativadas, macrófagos	Coestimulador para ativação de células T, ligando para CD28 e CD152 (CTLA-4)
CD86 (B7-2)	Células B, monócitos	Coestimulador para ativação de células T, ligando para CD28 e CD152 (CTLA-4)
Associado às Células Mieloides		
CD11a	Leucócitos	Adesão, liga-se a CD54 (ICAM-1), CD102 (ICAM-2), CD50 (ICAM-3)
CD11b	Granulócitos, monócitos, células NK	Adesão, fagocitose de partículas revestidas com iC3b
CD11c	Granulócitos, monócitos, células NK, células dendríticas	Similar a CD11b; CD11 principal, integrina de CD18 em macrófagos e células dendríticas
Associado às Células NK		
CD16a	Macrófagos, células NK	Receptor Fc de baixa afinidade; ativação de células NK, ADCC
CD16b	Neutrófilos	Ativação de neutrófilos mediada por complexo imune
CD57	Células NK, subconjunto de células T	Adesão?
Associado às Plaquetas		
CD31	Plaquetas, monócitos, granulócitos, células B, células endoteliais, células T	Molécula de adesão em diapedese leucocitária
CD41	Plaquetas, megacariócitos	Agregação e ativação de plaquetas, liga-se ao fibrinogênio
Diversos		
CD25	Células T e células B ativadas	Complexos com IL-2R, receptor de IL-2 de alta afinidade
CD34	Precursores de células hematopoiéticas	Ligando para L-seletina, adesão célula a célula
CD55	Ampla	Regulação de ativação de complemento; liga-se a C3b, C4b
CD58	Ampla	Adesão, ligando para CD2
CD59	Ampla	Inibe a formação de complemento MAC
CDw70	Células T e B ativadas, macrófagos	Liga-se a CD27, sinais de coestimulação
CD95	Vários tipos de células	Liga-se ao ligando Fas, medeia a morte das células induzida pela ativação
CD102 (ICAM-2)	Células endoteliais, monócitos, outros leucócitos	Ligando para CD11a CD18 (LFA-1), adesão célula a célula
CD105	Células endoteliais, macrófagos ativados	Liga-se ao TGF-β, modula a resposta celular ao TGF-β

ADCC, citotoxicidade celular dependente de anticorpos; EBV, vírus Epstein-Barr; HIV, vírus da imunodeficiência humana; ICAM, molécula de adesão intracelular; IL, interleucina; LFA, função associada a leucócitos; MAC, complexo de ataque às membranas; MHC, complexo principal de histocompatibilidade; NK, *natural killer*; TCR, receptor de células T; TGF, fator de crescimento transformador.

Adaptado de Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS: Cellular and Molecular Immunology, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

INTERAÇÕES CÉLULA A CÉLULA

Uma vez confrontada com um antígeno, a resposta de linfócitos é complexa. São necessárias múltiplas interações célula a célula para produzir a resposta imune.[1] As células T, as células B, as APCs e as citocinas, todas têm um papel. As APCs profissionais — células dendríticas e macrófagos — que ligam o antígeno e o apresentam às células T e B são críticas para essa resposta. Os antígenos proteicos necessitam ser digeridos pelas células fagocíticas antes que a informação antigênica possa ser apresentada ao linfócito para o reconhecimento do próprio e do não próprio pelo MHC. Além disso, os macrófagos ativados produzem e secretam IL-1, uma citocina que, posteriormente, amplifica a resposta e estimula a ativação das células T e B.[1] Para uma resposta imune produtiva ser gerada, o complexo TCR deve se ligar ao MHC sobre a APC (sinal 1), ser estabilizado por moléculas coestimuladoras (sinal 2) e causar uma sinalização intracelular, resultando na ativação do linfócito e na produção de citocinas (sinal 3).

Ativação do Linfócito T

A ativação das células T é uma ótima série de eventos que ainda está em processo de completa delineação (Fig. 27-6). O reconhecimento do antígeno pelas células T é o estímulo inicial para ativação, proliferação, produção de citocina e realização de funções reguladoras ou citolíticas efetoras. O TCR é composto por proteínas de membrana, expressas somente nos linfócitos T. O TCR não reconhece antígenos solúveis; preferencialmente, ele deve reconhecer o antígeno no contexto de peptídeo (6-13 aminoácidos de tamanho)-complexo MHC na superfície de APCs. A molécula CD3 está associada ao TCR. Juntos, constituem o *complexo TCR*.[1]

A maioria dos TCRs é de heterodímeros, que consistem em duas cadeias de polipeptídeos de transmembrana designadas α e β, que são ligadas covalentemente, como já mencionado; outros TCRs são compostos de cadeias αα. Todos os TCRs têm uma região variável que confere especificidade antigênica. O TCR-αβ é não covalentemente associado a CD3. Esse complexo altamente conservado de proteínas é responsável por fornecer os componentes de sinalização para o heterodímero TCR ligador de antígeno. A ligação de um antígeno estranho resulta em alteração conformacional do complexo. As moléculas CD3 associadas traduzem os sinais intracelulares após ocorrer a ligação com o antígeno. O desenvolvimento de anticorpos monoclonais direcionados contra CD3, como OKT3, que interfere na função das células T pela alteração ou inibição da sinalização intracelular, tem tido um papel clínico significativo em transplante de órgãos.[1,7]

As moléculas de MHC e os TCR-αβ são expressos nas células T em repouso; entretanto, o receptor para IL-2 (IL-2R) é expresso

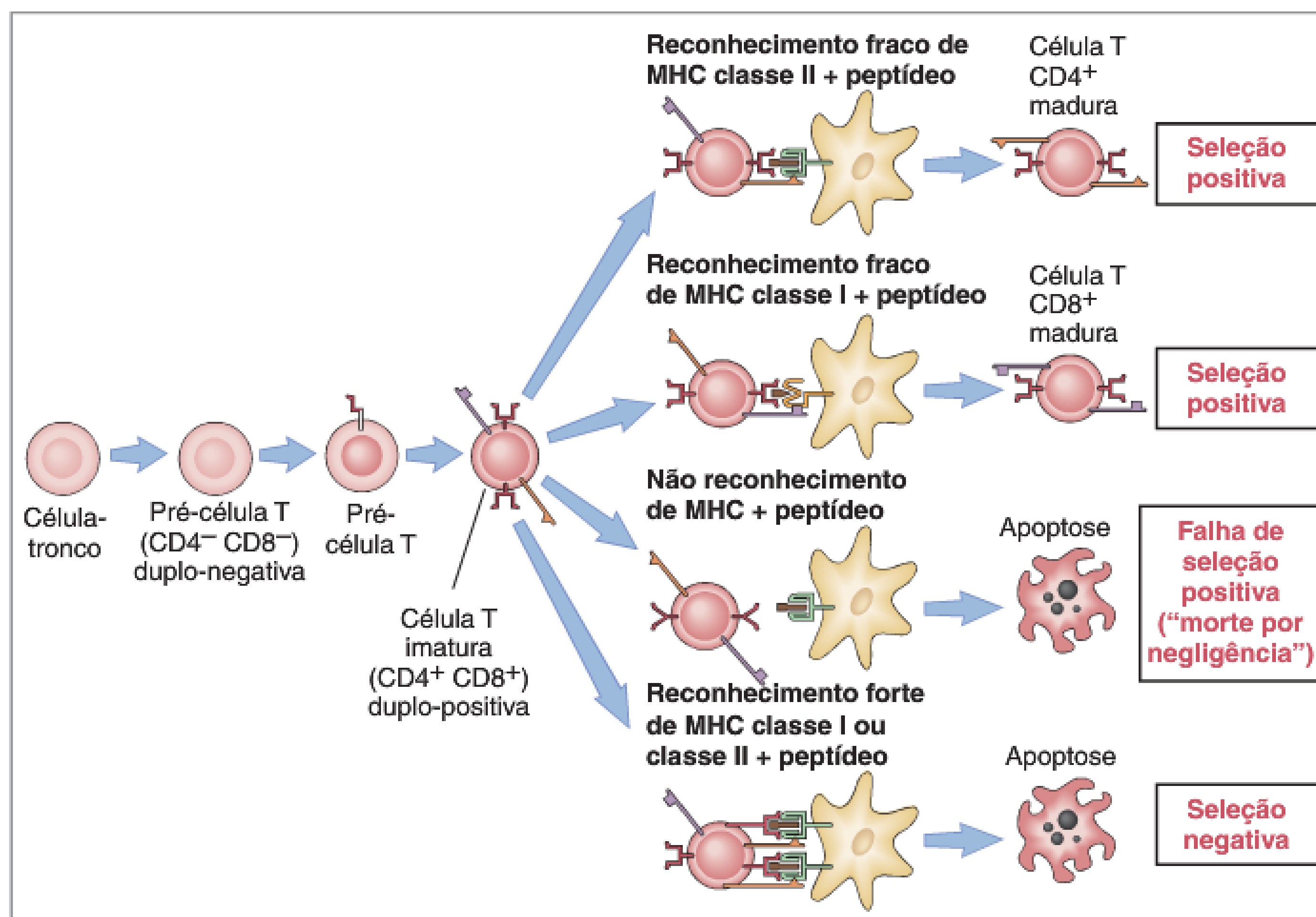


Figura 27-6 **Passos na maturação e seleção de linfócitos T restritos ao complexo principal de histocompatibilidade (MHC). A maturação de linfócitos T no timo prossegue por meio de passos sequenciais que são frequentemente definidos pela expressão de correceptores CD4 e CD8. A cadeia β do receptor de células T (TCR) é expressa, primeiro, no estádio pré-célula T duplo-negativa e o TCR completo é expresso em células duplo-positivas. A maturação culmina no desenvolvimento de células T único-positivas $CD4^+$ e $CD8^+$. Como acontece nas células B, a falha na expressão de receptores de antígenos em qualquer estádio leva à morte das células por apoptose.** (De Introduction to the immune system. In Abbas A, Lichtman AH: Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System. Updated Edition, 2006-2007, 2nd ed. Philadelphia, Elsevier, 2006.)

somente em níveis muito baixos. Quando ocorre a ativação das células T, há um decréscimo no número de TCRs expressos nestas células, acompanhado por aumento na expressão de IL-2R. As células T ativadas produzem e secretam IL-2, exercendo resposta *autócrina* (atuando sobre si mesmas) e *parácrina* (atuando nas células vizinhas). Somente aquelas células que foram ativadas por seu antígeno específico e expressam IL-2R de alta afinidade podem responder à IL-2. Após a ligação entre IL-2R e IL-2, tem início a proliferação celular. Após o estímulo antigênico ser removido, o número de IL-2Rs começa a decrescer, e o complexo TCR é reexpresso na superfície celular. Essa relação inversa entre TCR e IL-2R sugere um mecanismo de *feedback* negativo. Este representa um ótimo sistema, que é reativo somente em presença de um antígeno, e para de funcionar à medida que o antígeno é removido.

A sinalização molecular via complexo TCR-CD3 e sua relação com a produção de IL-2 e a expressão de IL-2R foram bem caracterizadas. A ligação com o antígeno inicia a ativação de duas vias de transdução de sinal por uma alteração conformacional no complexo TCR. A cadeia β do complexo é fosforilada por meio de uma via tirosina cinase-dependente associada a CD4 ou CD8. O complexo TCR ativado é acoplado, via proteína de ligação G, à fosfolipase C. A ativação da fosfolipase C resulta na hidrólise do 4,5-bifosfato de fosfatidilinositol (PIP2), para produzir diacilglicerol (DAG) e 1,4,5-trifosfato de inositol (IP3). Estes são os segundos mensageiros responsáveis pela mobilização de Ca^{2+} intra e extracelular que ativam a proteína cinase C. O resultado dessas alterações é a transcrição de genes de ativação precoce (*NFAT* e *c-fos*) e a produção de mRNA para IL-2 e seu receptor (Fig. 27-7).[1]

Vias Coestimuladoras

Dois sinais são necessários para a ativação das células T: um sinal antígeno-específico via TCR (sinal 1) e um sinal coestimulador (sinal 2). A via coestimuladora presente nas moléculas de

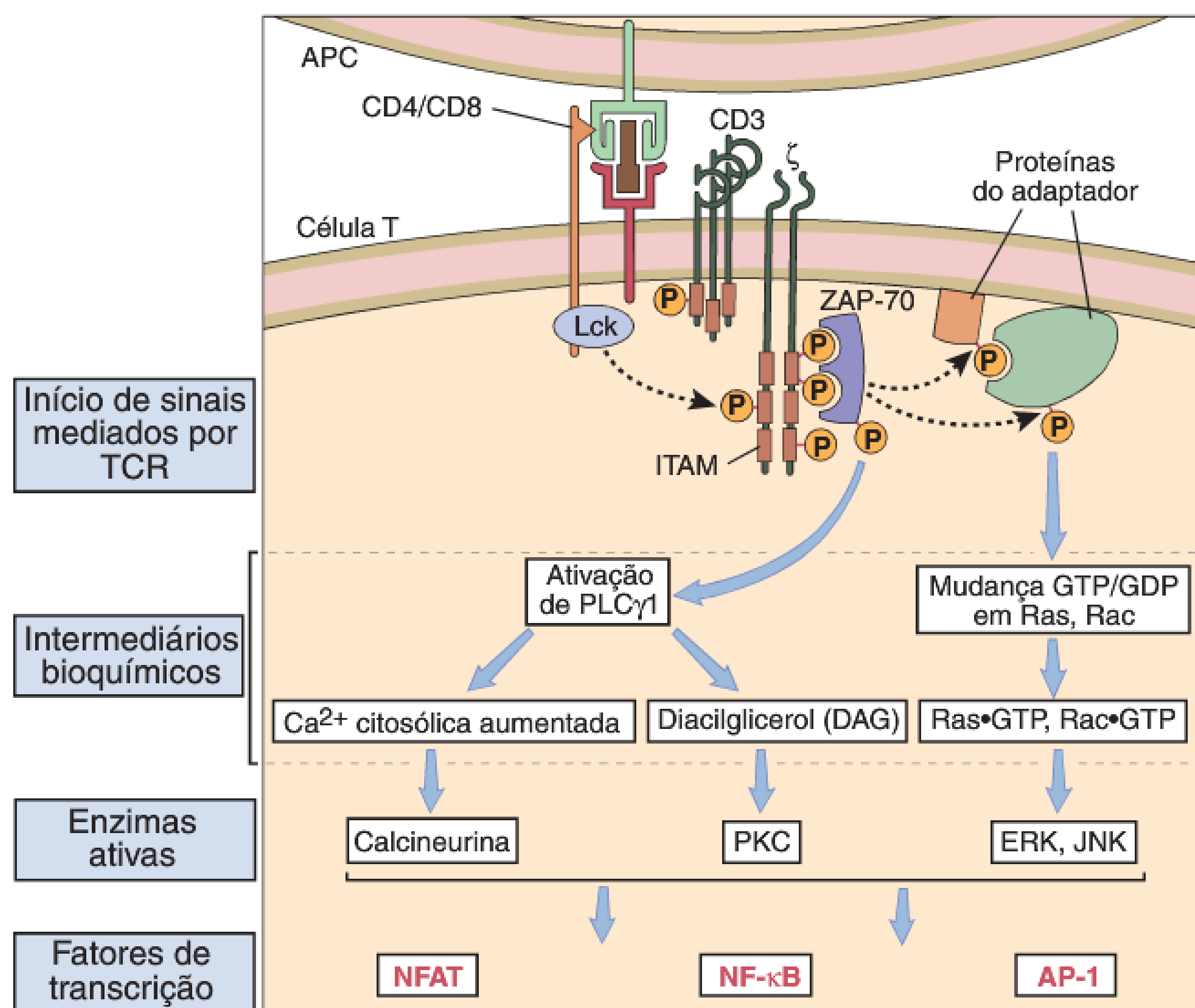


Figura 27-7 Vias de transdução de sinal em linfócitos T. O reconhecimento de antígenos pelas células T induz episódios precoces de sinalização que incluem fosforilação de tirosina de moléculas do complexo receptor de células T (TCR) e recrutamento de proteínas do adaptador ao sítio de reconhecimento do antígeno das células T. Estes episódios precoces levam à ativação de vários intermediários bioquímicos que, por sua vez, ativam fatores de transcrição que estimulam a transcrição de genes, cujos produtos medeiam as respostas das células T. Os possíveis efeitos de coestimulação sobre essas vias de sinalização não são exibidos aqui. PLCγ1 refere-se à isoforma γ1 da fosfolipase C específica para fosfatidilinositol. AP-1, proteína ativadora-1; ERK, cinase extracelular regulada por sinais; GDP, difosfato de guanosina; GTP, trifosfato de guanosina; ITAM, imunorreceptor com motivo ativador baseado em tirosina (do inglês, *immunoreceptor tyrosine activation motif*); JNK, cinase Jun N-terminal; NFAT, fator nuclear de células T ativadas; NF-κB, fator nuclear κB; PKC, proteína cinase C. (De Introduction to the immune system. In Abbas A, Lichtman AH: Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System. Updated Edition, 2006-2007, 2nd ed. Philadelphia, Elsevier, 2006.)

superfície de APC fornece o segundo sinal para a ativação das células T. Se essas vias coestimuladoras são interrompidas ou bloqueadas, como por anticorpos monoclonais direcionados para os receptores, o resultado do sinal 1 sozinho é a *anergia clonal* (não responsividade específica). As moléculas coestimuladoras na superfície das células T interagem, especificamente, com moléculas na superfície da APC. Uma das vias coestimuladoras importantes e mais bem caracterizadas envolve a molécula CD28 de superfície da célula T. A CD28 se liga a moléculas B7 encontradas nas APCs (células dendríticas, monócitos, células B). A sinalização por meio de CD28 intensifica a resposta das células T aos antígenos (Fig. 27-8). Para equilibrar esse resposta aumentada, uma outra molécula de superfície de célula T está presente, a CD152 (CTLA-4), que inibe a ativação das células T. A molécula CD28 é expressa, constitutivamente, em todas as células T $CD4^+$ e em cerca de 50% das células T $CD8^+$. A molécula CD28 é suprarregulada após as células T receberem o sinal 1. Ao contrário, CD152 não é expressa em nenhuma célula T em repouso, mas é induzida após a ativação da célula T, alcançando sua concentração máxima 48 horas após o estímulo. O mecanismo postulado para essa função inibidora é através da anulação da atividade de tirosina cinase requerida para a sinalização TCR.[1,8]

O mecanismo exato pelo qual CD28 promove a ativação das células T não está completamente definido. Os mecanismos propostos incluem a expressão de IL-2 nas células T mediada por CD28. Essa expressão é aumentada próxima à produção de mRNA, que resulta em produção aumentada da molécula. Um outro mecanismo que envolve CD28 é a proteção de células T da morte celular programada, ou apoptose. A molécula CD28 é associada ao aumento da expressão de Bcl-x_L, uma proteína sobrevivente. A expressão desse gene resulta na resistência das células T à morte por apoptose.[1]

Intimamente associada a essa via CD28/CD152 está a via CD40/CD154 (também conhecida como ligando CD40). CD40 é uma molécula de superfície expressa constitutivamente nas células B. Após o reconhecimento do antígeno pelas células B, há a regulação de CD80 (B7-1) e CD86 (B7-2), que interagem com a célula T CD28, causando aumento na expressão de CD154 pela célula T ativada, que se liga ao receptor CD40 nas células B. Essa interação de CD40/CD154 fornece o estímulo para as células B continuarem a ativação e a proliferação.[8] O bloqueio coestimulador usando anticorpos monoclonais anti-CD154 é muito eficaz em induzir células T reguladoras e anérgicas. Isso posteriormente enfatiza a importância da via CD40/CD154 em fornecer coestímulo e suprarregulação dos efeitos da via CD28/B7. A manipulação dessas importantes vias está sob investigação em protocolos clínicos de transplantes, na tentativa de induzir a tolerância específica ao antígeno.

Funções da Célula T Efetora

Além de adquirirem o complexo TCR durante a maturação tímica, as células T adquirem também receptores de diferencia-

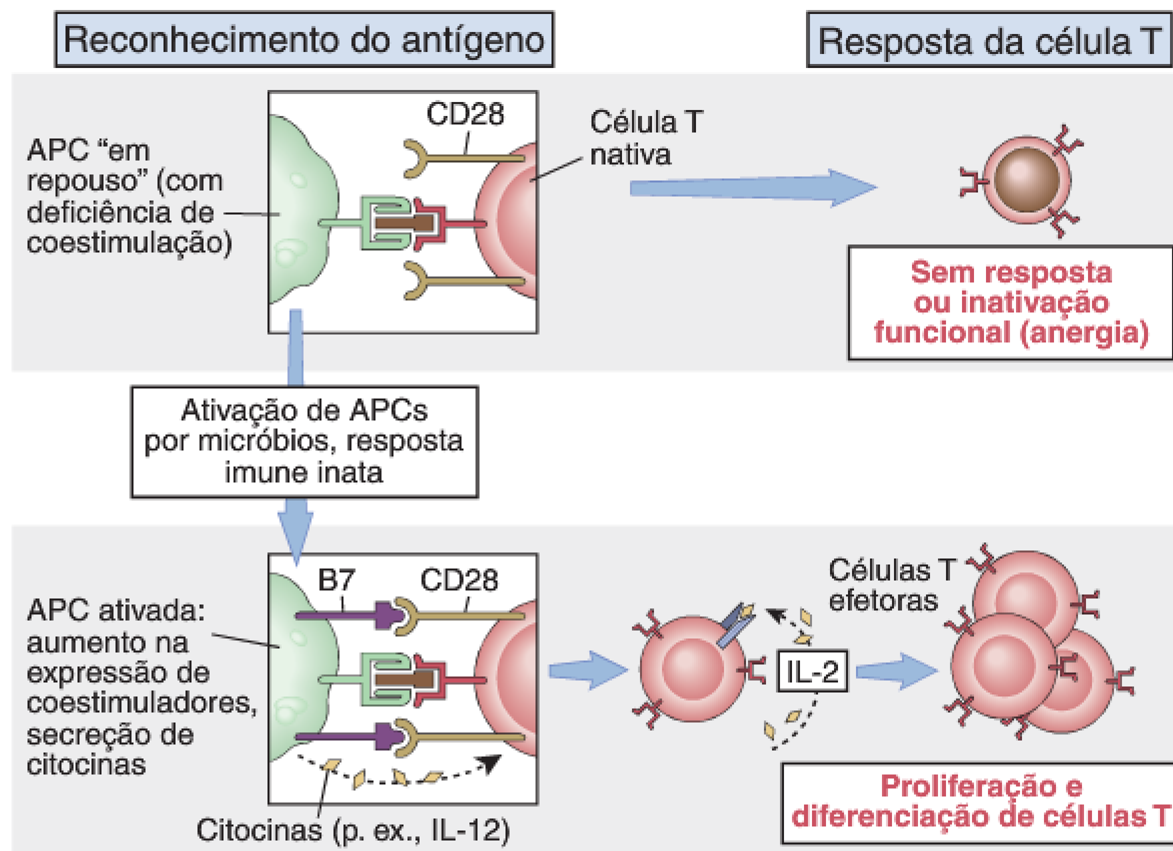


Figura 27-8 O papel da coestimulação na ativação de células T. As células apresentadoras de antígenos (APCs) em repouso que não tenham sido expostas a micróbios ou adjuvantes podem apresentar antígenos de peptídeos, mas não expressam coestimuladores e não têm capacidade de ativar células T nativas. Essas células T nativas que reconheceram antígenos sem coestimulação podem se tornar não responsivas a exposições subsequentes ao antígeno, mesmo na presença de coestimuladores, e esse estado de não responsividade é chamado de *anergia*. Os micróbios, assim como as citocinas, produzidas durante respostas imunes inatas aos micróbios, induzem a expressão de coestimuladores, como as moléculas B7, nas APCs. Os coestimuladores B7 são reconhecidos pelo receptor CD28 em células T nativas, fornecendo, assim, o sinal 2, e em conjunto com o reconhecimento do antígeno (sinal 1) têm início as respostas das células T. IL-2, interleucina-2. (De Introduction to the immune system. In Abbas A, Lichtman AH: Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System. Updated Edition, 2006-2007, 2nd ed. Philadelphia, Elsevier, 2006.)

ção chamados *grupos de antígenos de diferenciação* (*CD*, do inglês, *cluster of differentiation antigens*). As moléculas CD4 e CD8 são os marcadores CD mais conhecidos. Outros marcadores CD que ocorrem frequentemente podem ser encontrados na Tabela 27-2. As subpopulações de células T têm várias atividades funcionais diferentes. As células T portando a molécula CD8 interagem com os complexos MHC classe I-peptídeo e podem lisar diretamente uma célula estranha ou tumoral em ativação. Essas células T $CD8^+$ ativadas são os linfócitos T citotóxicos (CTLs, do inglês, *cytotoxic T lymphocytes*). Ao contrário, as células T $CD4^+$ reconhecem o antígeno no contexto das moléculas de MHC classe II. As células T $CD4^+$ tornam-se células T auxiliadoras (T_H, do inglês, *T helper*) após a ativação e funcionam, principalmente, através da secreção de citocinas distintas para induzir tanto a resposta mediada por células (T_H1) como a resposta humoral (T_H2).[1]

Mesmo o reconhecimento de células estranhas é um processo complexo. As células T proliferantes e respondedoras iniciais não destroem enxertos estranhos; em vez disso, elas atuam como células T auxiliadoras ($CD4^+$ T_H) que ativam um outro grupo de células T (CTLs) que, por sua vez, danificam o enxerto (Fig. 27-9). A proliferação das células T_H é um passo importante na amplificação da resposta imune, e essas células, dividindo-se ativamente, são particularmente vulneráveis aos antimetabólitos. As atividades das células T_H $CD4^+$ são, assim, um dos principais alvos da imunossupressão clínica que utiliza drogas ou anticorpos monoclonais.[2] As células T_H têm um papel central na resposta a aloantígenos. Uma vez que os antígenos tenham sido processados e apresentados no contexto de moléculas MHC classe II da superfície celular em uma APC, a célula T_H prolifera.

As duas populações distintas de T_H foram caracterizadas (subgrupos T_H1 e T_H2) com base em seus perfis de síntese de citocina (Fig. 27-9).[9] Nas respostas T_H1, a principal citocina é o interferon-γ (IFN-γ). Essas citocinas, por sua vez, intensificam a ativação de macrófagos e a imunidade mediada pela célula. A resposta T_H1 é equilibrada pela resposta T_H2. A resposta T_H2

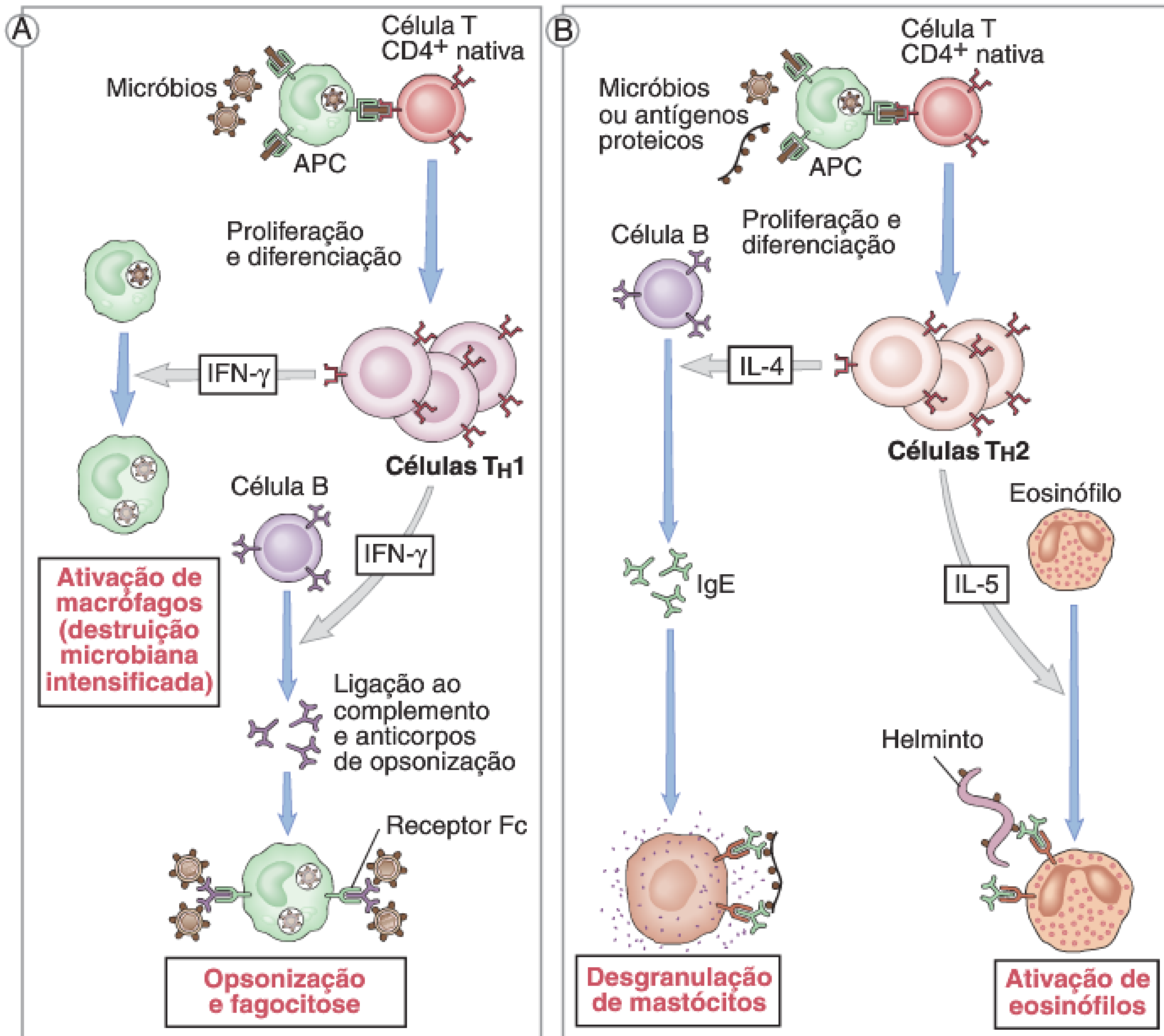


Figura 27-9 Funções dos subconjuntos T_H1 e T_H2 de linfócitos T auxiliadores $CD4^+$. **A,** As células T_H1 produzem interferon-γ (IFN-γ) de citocinas, que ativa os fagócitos para destruir os micróbios ingeridos, e estimula a produção de anticorpos que promovem a ingestão de micróbios por fagócitos. **B,** As células T_H2 específicas para antígenos proteicos microbianos ou não microbianos produzem interleucina-4 (IL-4) de citocinas, a qual estimula a produção de anticorpo IgE, e IL-5, que ativa os eosinófilos. A IgE participa na ativação de mastócitos por antígenos proteicos e encapa helmintos para a destruição por eosinófilos.

resulta na produção de IL-4 e IL-5. O efeito das células T_H2 é o de inibir a ativação dos macrófagos. Uma característica importante dessas células T_H $CD4^+$ é a habilidade de um subconjunto em regular a atividade do outro. Por isso, o IFN-γ inibe, diretamente, a proliferação de células T_H2, enquanto a IL-5 inibe a produção de citocinas por células T_H1. Essa regulação cruzada ocorre próxima às células efetoras desencadeadas por esses subconjuntos. O IFN-γ inibe a ativação de células B induzida por IL-4, enquanto IL-4 suprime a proliferação de células T e B induzida por IL-2. A teoria atual postula que a diferenciação das células T $CD4^+$ nativas, para qualquer das vias, está diretamente relacionada com as células da vizinhança e com as citocinas que essas células produzem.[9]

As células T reguladoras (T_{reg}) têm recebido grande atenção recentemente e podem ser uma promessa significativa para estratégias que busquem alcançar a tolerância antígeno-específica na clínica.[10] As células T_{reg} são definidas por suas funções: suprimir a alorreatividade *in vitro* (um estado revertido pela IL-2 exógena) e infrarregular a proliferação de outras populações de células T via IL-10. Inicialmente, elas são células (antígenos) dependentes de contato, mas, ao amadurecerem, tornam-se independentes de contato para amplificar a resposta. O subgrupo mais importante de células T_{reg} é o *$CD4^+/CD25^+$*.[5] As T_{reg} de $CD4^+/CD25^+$ se caracterizam pelo fator Fox-3 de transcrição. Em modelos animais, as células T_{reg} mostram ter um papel na manutenção da autotolerância e prevenção da doença enxerto-*versus*-hospedeiro (GVH, do inglês *graft-versus-host*), após transplante de medula.[10] No diabetes autoimune do tipo 1, as T_{reg} se apresentam com função desordenada, o que resulta em desarranjo na autotolerância.[11] Protocolos clínicos usando T_{reg} em receptores de transplante estão sendo desenvolvidos atualmente.

Linfócitos B

Da mesma forma que todas as outras células no sistema imune, as células B são derivadas de células-tronco pluripotentes da medula óssea. A IL-7, produzida pelas células do estroma da medula óssea, é um fator de crescimento para as células pré-B, enquanto as IL-4, IL-5 e IL-6 são citocinas que estimulam a maturação e a proliferação das células B recém-maduras.[1] As células B são responsáveis pela resposta imune humoral ou mediada por anticorpos contra antígenos estranhos (Fig. 27-10). Os anticorpos previnem a infecção ao bloquearem a habilidade dos micróbios em penetrar nas células do hospedeiro. As células B expressam imunoglobulinas (anticorpos) em sua superfície celular. Essas imunoglobulinas ligadas à membrana são os receptores de antígenos das células B e permitem o reconhecimento específico do antígeno. Somente um anticorpo antígeno-específico é produzido por cada célula B madura. Cada anticorpo é composto por duas cadeias pesadas e duas cadeias leves. Ambas as cadeias possuem uma região constante (Fc), bem como uma variável, de ligação ao antígeno (Fab). O sítio de ligação com o antígeno é composto de ambas as regiões

© Propriedade	Subgrupo T_H1	Subgrupo T_H2
Citocinas produzidas		
IFN-γ, IL-2, TNF	+++	-
IL-4, IL-5, IL-13	-	+++
IL-10	+/-	++
IL-3, GM-CSF	++	++
Expressão de receptores de citocinas		
Cadeia β de IL-12R	++	-
IL-18R	++	-
Expressão de receptores de quimiocinas		
CCR3, CCR4	+/-	++
CXCR3, CCR5	++	+/-
Ligantes para seleção de E e P-selectina	++	+/-
Isótipos de anticorpos estimulados	IgG2a (camundongos)	IgE; IgG1 (camundongos)/ IgG4 (humanos)
Ativação de macrófagos	+++	-

Figura 27-9, cont. **C,** Resumo das principais diferenças entre os subconjuntos T_H1 e T_H2 de células T auxiliadoras. Observe que muitas células T auxiliadoras não são prontamente classificadas nesses conjuntos distintos e polarizados. Os receptores de quimiocinas são chamados de CCR ou CXCR porque ligam quimiocinas classificadas como CC ou CXC, conforme as cisteínas principais estejam adjacentes ou separadas por um aminoácido. Receptores de quimiocinas diferentes são dominantes a migração de tipos diferentes de células. Esses receptores, em combinação com selectinas, determinam se as células T_H1 ou T_H2 são dominantes em reações inflamatórias diferentes em vários tecidos. APC, célula apresentadora de antígenos; GM-CSF, fator de estimulação de colônias de granulócitos-macrófagos; IFN-γ, interferon-γ; IL-12R, receptor de interleucina-12. (De Introduction to the immune system. In Abbas A, Lichtman AH: Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System. Updated Edition, 2006-2007, 2nd ed. Philadelphia, Elsevier, 2006.)

variáveis da cadeia pesada e da cadeia leve.[1] A habilidade dos anticorpos em neutralizar os micróbios é uma função inteiramente específica da região de ligação ao antígeno.

Nos seres humanos existem nove diferentes subclasses de imunoglobulinas: IgM, IgD, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2 e IgE. Células B nativas em repouso expressam IgD e IgM na superfície celular. Mediante a estimulação do antígeno e com a ajuda das células T $CD4^+$, as células B sofrem mudança de isótipos. Funções imunes efetoras distintas são atribuídas a cada isótipo. Anticorpos IgM e IgG têm papel essencial na resposta imune intravascular ou endógena. IgA é secretada no lúmen do trato gastrointestinal e no interior das vias respiratórias, sendo responsável pela *imunidade da mucosa*. O primeiro isótipo produzido em resposta a um antígeno estranho é a IgM, a qual é muito eficiente em ligar complemento para facilitar a fagocitose ou a lise celular. As células B sofrem alterações no isótipo com a maturação da resposta imune contra um antígeno específico. Isso resulta em diminuição nos títulos de IgM com o concomitante aumento nos títulos de IgG (Fig. 27-10).[1] Uma célula B nova pode sofrer mutações posteriores nas suas regiões variáveis, que levam a uma afinidade aumentada do anticorpo; isso é chamado de *hipermutação somática*.

Monócitos

Fagócitos mononucleares, que têm, também, um papel integral na resposta imune, são derivados da medula óssea. Esse tipo celular emerge, inicialmente, como um monócito no sangue periférico. Os monócitos são recrutados para o sítio de inflamação de tecidos, onde amadurecem para se transformarem em *macrófagos* ou *histiócitos*. A principal função dos monócitos e dos macrófagos é a fagocitose de antígenos estranhos. Após a fagocitose, eles processam o antígeno, apresentam o antígeno aos linfócitos e produzem várias citocinas (Tabela 27-1) que regulam a resposta imune.[12]

Células Dendríticas

As mais potentes APCs são as células dendríticas derivadas da medula óssea, que são distribuídas de maneira ubíqua por todos os tecidos linfoides e não linfoides do corpo. Tipos diferentes dessas células exercem funções distintas na indução e regulação de respostas imunes de células T, assim como de células B (Fig. 27-11). As células dendríticas imaturas estão localizadas ao longo da mucosa do intestino, pele e outros sítios de entrada de antígenos.

No contato com o antígeno, as células dendríticas são ativadas para amadurecer, aumentando a expressão de ambas as moléculas de MHC classe II e coestimuladoras (p. ex., CD40, CD80 e CD86). À medida que as células dendríticas amadurecem, elas migram para o tecido linfoide periférico, onde podem ativar as células T em resposta ao antígeno. As células dendríticas fornecem sinais que iniciam a expansão clonal das células T, bem como fornecem sinais que favorecem as células T nativas para resposta T_H1 ou T_H2.[13] Vários subconjuntos de células dendríticas já foram descritos. Por exemplo, as células dendríticas mieloides (DC1) são mais imunogênicas, enquanto as células dendríticas plasmacitoides (pDC) são mais tolerogênicas. A apresentação de antígenos por células dendríticas imaturas leva à sinalização de TCR sem coestimulação e induz a anergia das células T. Dados recentes, em animais, sugerem que as pDC, sob condições específicas, podem ser potencialmente tolerogênicas *in vivo* e podem, por-

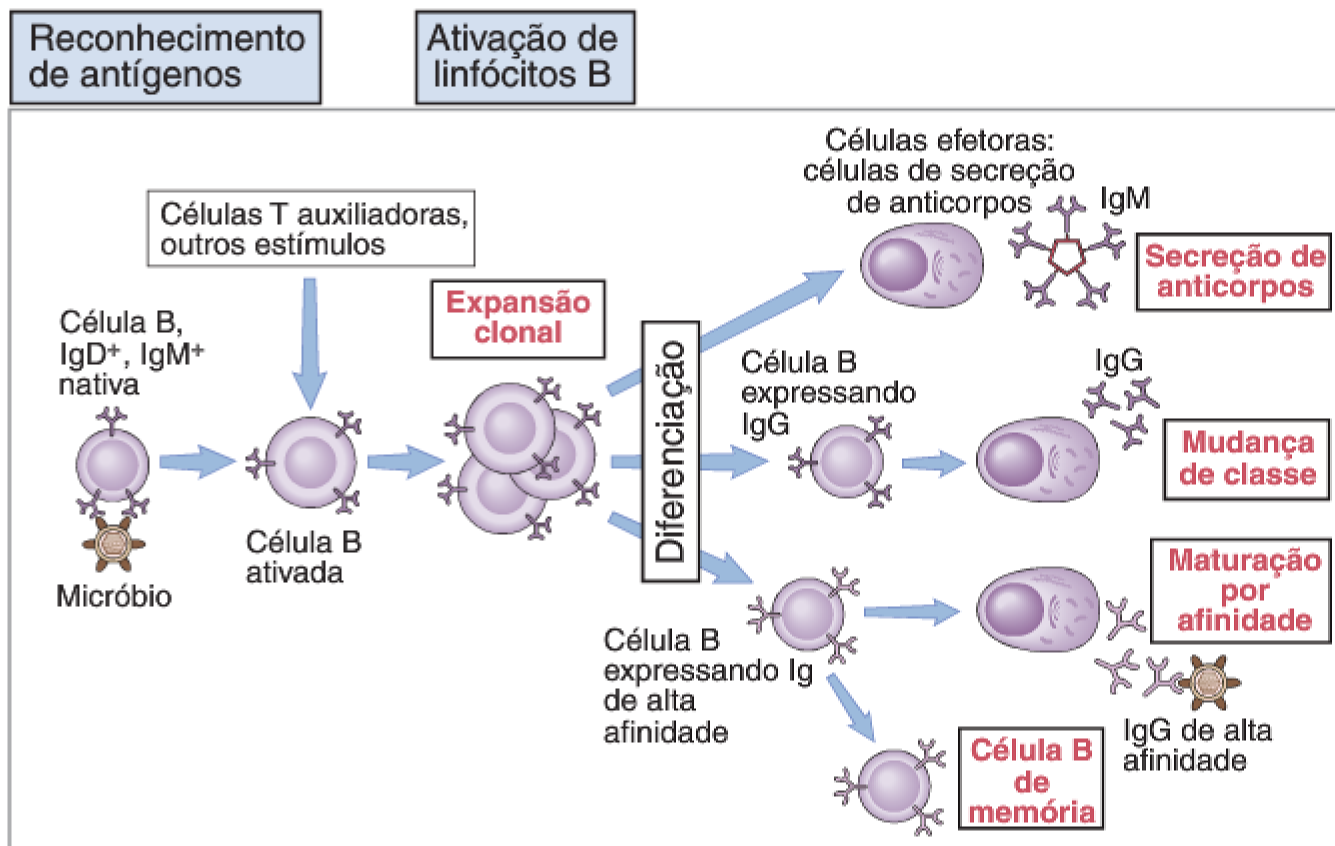


Figura 27-10 **Fases de respostas imunes humorais. Os linfócitos B nativos reconhecem antígenos e, sob influência das células T auxiliadoras e de outros estímulos (não mostrados), as células B são ativadas para se proliferar, dando, assim, origem à expansão clonal, e a se diferenciar em células efetoras de secreção de anticorpos. Algumas das células B ativadas sofrem mudança de classe da cadeia pesada e maturação por afinidade e outras se tornam células de memória duradouras.** (De Introduction to the immune system. In Abbas A, Lichtman AH: Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System. Updated Edition, 2006-2007, 2nd ed. Philadelphia, Elsevier, 2006.)

tanto, fornecer, no futuro, terapias baseadas em células para induzir a tolerância a enxertos transplantados.

Células *Natural Killer*

As células NK são um componente crucial da imunidade inata. As células NK expressam diferentes receptores celulares que são distintos do complexo TCR. Funcionalmente, essas células são definidas por sua habilidade de lisar células-alvo sem sensibilização prévia. As células NK lisam alvos celulares que bloqueiam a expressão do MHC classe I próprio. Elas produzem o IFN-γ de citocinas que, por sua vez, ativa os macrófagos para destruir as células do hospedeiro infectadas por micróbios intracelulares. Essas células têm papel importante nas defesas imunes, especialmente após transplante hematopoiético. Elas também contribuem para as defesas contra células infectadas por vírus, rejeição de enxerto e neoplasia, e participam da regulação da hematopoiese, através da produção de citocinas e interação célula a célula. As células NK também medeiam a rejeição no xenotransplante.[14]

LOCUS PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDADE: ANTÍGENOS DE TRANSPLANTE

O MHC é uma região de genes polimórficos altamente conservados. Os produtos desses genes são expressos sobre a superfície celular de vários tipos celulares. Os genes MHC têm papel extremamente importante na resposta imune. O MHC é muito importante pelo fato de linfócitos T antígeno-específicos não reconhecerem antígenos nas formas livre ou solúveis, mas so-

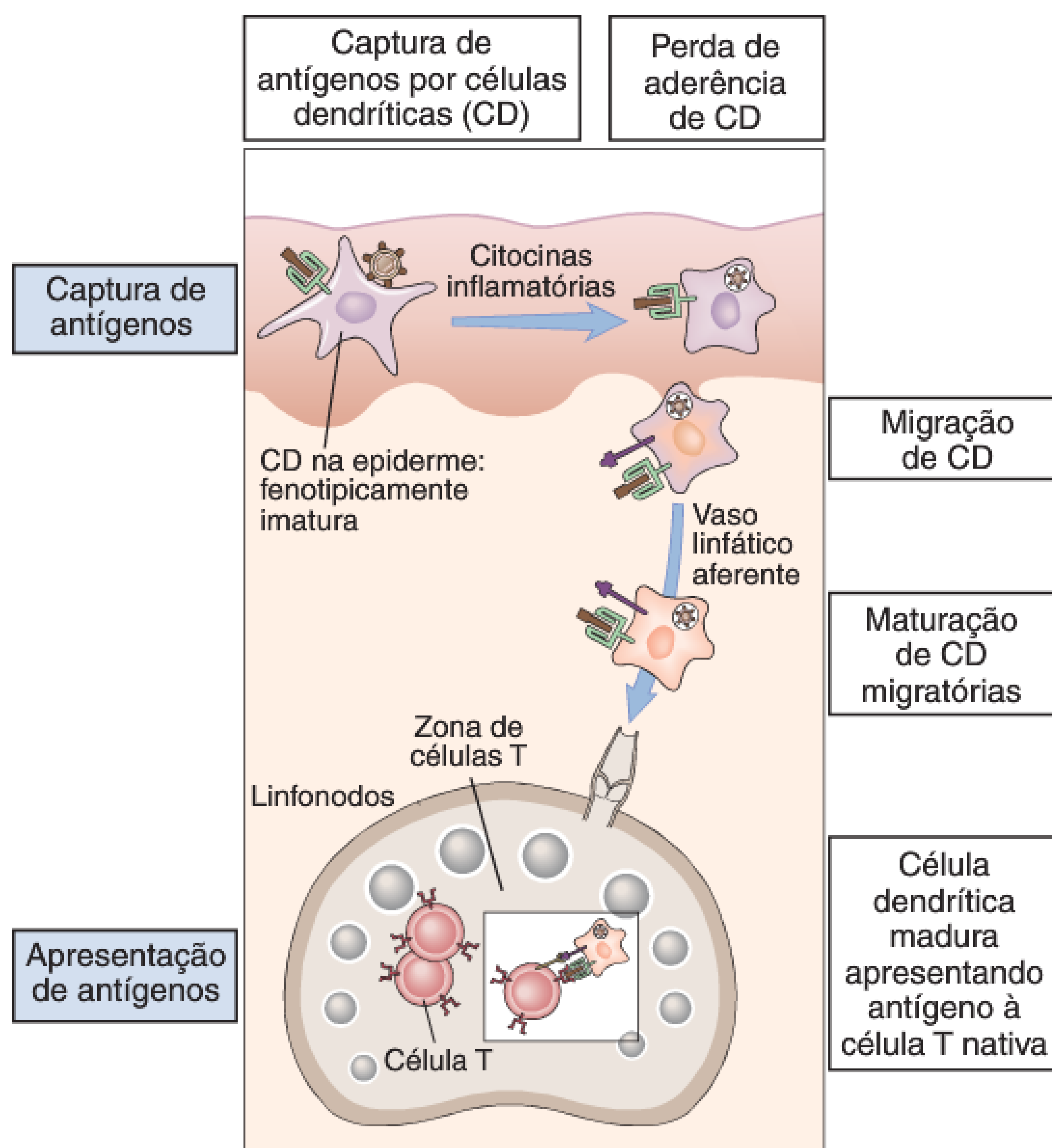


Figura 27-11 Captura a apresentação de antígenos proteicos por células dendríticas. Células dendríticas imaturas no epitélio (pele, no exemplo mostrado, onde as células dendríticas são chamadas de *células de Langerhans*) capturam antígenos microbianos e abandonam o epitélio. As células dendríticas migram para linfonodos de drenagem após terem sido atraídas para esses linfonodos por quimiocinas produzidas nos linfonodos. Durante essa migração, e provavelmente em resposta aos micróbios, as células dendríticas amadurecem e, nos linfonodos, elas apresentam antígenos ao linfócitos T nativos. As células dendríticas em diferentes estádios de maturação podem expressar proteínas de membranas diferentes. As células dendríticas imaturas expressam receptores de superfície que capturam antígenos microbianos, enquanto as células dendríticas maduras expressam altos níveis de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade e coestimuladores, que funcionam para estimular as células T. (De Introduction to the immune system. In Abbas A, Lichtman AH: Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System. Updated Edition, 2006-2007, 2nd ed. Philadelphia, Elsevier, 2006.)

mente como pequenos peptídeos, produtos de digestão proteica, que se encontram ligados às moléculas de MHC. Existem dois tipos de moléculas de MHC na superfície das células: classe I e classe II (Fig. 27-12). Qualquer linfócito está restrito a uma dessas duas classes. Antígenos associados à classe I são reconhecidos pelas células T $CD8^+$; antígenos associados à classe II são reconhecidos pelas células T $CD4^+$.[1]

Complexo de Histocompatibilidade Humano

Os antígenos mais potentes e presentes no transplante são as moléculas do MHC e os peptídeos que elas carregam. O MHC nos seres humanos é localizado no cromossomo 6. Os produtos do gene das moléculas de MHC humano são chamados de *antígenos de leucócitos humanos* (HLA, do inglês, *human leukocyte antigens*). As moléculas classe I importantes para os transplantes em seres humanos são expressões dos genes HLA-A, HLA-B e HLA-C. Os genes HLA-E, HLA-F e HLA-G são mais conservados, mas, futuramente, podem demonstrar importância em transplante. As moléculas classe II são expressões dos genes HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP e HLA-DM.[1] Existem moléculas classe III, mas não são proteínas de superfície celular envolvidas no reconhecimento antigênico. Em vez disso, as moléculas classe III contêm, principalmente, mediadores solúveis da função imune e incluem o fator de necrose tumoral (TNF-α) e TNF-β, componentes do complemento, proteínas de choque térmico e o fator de transcrição nuclear β.

As moléculas classe I e classe II foram previamente consideradas antígenos. Elas são, entretanto, vitais para as interações células T e células B. As moléculas HLA classe I estão presentes em todas as células nucleadas. Ao contrário, as moléculas classe II são encontradas quase que exclusivamente nas células associadas ao sistema imune (macrófagos, células dendríticas, células B e células T ativadas). As células T em repouso não expressam as moléculas classe II. As moléculas MHC classes I e II são semelhantes em suas estruturas. As estruturas foram elucidadas utilizando-se cristalografia de raios X. Esse importante avanço acrescentou muito à compreensão do reconhecimento antigênico (Fig. 27-13). As moléculas de MHC são compostas de quatro domínios: um domínio de ligação a peptídeo, um domínio semelhante à imunoglobulina (Ig), um domínio transmembrana e um domínio citoplasmático. O domínio semelhante à Ig apresenta polimorfismo limitado e contém a região de interação para as moléculas CD8/classe I e CD4/classe II. Existe homologia considerável entre as moléculas classe I e classe II, o que sugere uma origem evolucionária em comum.[1]

MHC Classe I

As moléculas classe I nos seres humanos são expressões dos genes HLA-A, HLA-B, HLA-C, que são reconhecidos pelas células citotóxicas $CD8^+$. As moléculas classe I são compostas por uma glicoproteína transmembrana de 44 kd em um complexo não covalente com um polipeptídeo não polimórfico de 12 kd, chamado de *β_2-microglobulina*. A região de ligação ao peptídeo classe I, composta pelos primeiro e segundo domínios de uma proteína, forma uma fenda de ligação. O domínio semelhante à Ig α3, que é o domínio mais próximo da membrana e interage com CD8, demonstra polimorfismo limitado e contém interações conservadas limitadas às células T $CD8^+$. A expressão das moléculas classe I ocorre em quase todas as células do adulto; entretanto, essa expressão pode ser aumentada por citocinas. Isso é importante como um mecanismo de amplificação. Os interferons (IFN-α, IFN-β, IFN-γ) induzem aumento na expressão das moléculas classe I, por aumentarem o nível de transcrição gênica.[1] Um fato interessante é que as áreas específicas para a ligação com o antígeno não são conservadas, enquanto as regiões que não se ligam a antígeno são conservadas.

MHC Classe II

As moléculas classe II são expressões dos genes HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP e HLA-DM. As moléculas classe II contêm duas cadeias polimórficas codificadas por MHC, uma de aproximadamente 32 kd, e a outra de aproximadamente 30 kd. A região de ligação ao peptídeo é composta dos domínios α1 e β1. O domínio semelhante à imunoglobulina é composto por segmentos α2 e β2. Da mesma forma que o domínio semelhante à Ig classe I, existe polimorfismo limitado, e as interações são limitadas às células T $CD4^+$. As moléculas classe II são constitutivamente expressas nas APCs profissionais, incluindo as células dendríticas, os linfócitos B e os macrófagos.[1] A exposição dessas APCs ao antígeno ou à inflamação aumenta a expressão da classe II e está associada à ativação e maturação da APC. A expressão pode ser induzida nas células endoteliais, pelo estímulo com citocinas, e em outras células, em certos estados de doença, como no epitélio do ducto biliar na colangite esclerosante primária e nas células β da ilhota no diabetes.

Expressão de Moléculas de MHC

A presença de moléculas de MHC é essencial para o reconhecimento das interações entre as células. Essa presença de moléculas de MHC é o determinante primário que possibilita aos linfócitos T interagirem com antígenos estranhos. Geralmente, as moléculas classe I contêm peptídeos que se originam no interior da célula, enquanto as moléculas classe II portam peptídeos que estavam no exterior da célula, foram internalizados e degradados nos lisossomos. Fato muito importante na regulação da função citotóxica efetora celular é que nem as moléculas classe I ou classe II podem ser expressas na superfície celular sem um peptídeo ligado. Em consequência disso, o sulco de ligação peptídica está sempre ocupado com peptídeos próprios ou não próprios.

Os genes classe I e classe II geralmente podem ser expressos em um dos vários estados em uma célula em particular. Primeiro, os genes podem ser expressos constitutivamente e a suprarregulação posterior pode ocorrer com a presença de citocinas. Segundo, os genes não podem ser expressos, mas podem ser induzidos por citocinas. Terceiro, os genes não são expressos nem são induzíveis. Esses estados são tremendamente importantes nos transplantes clínicos e na determinação da antigenicidade do aloenxerto transplantado. A expressão das moléculas de MHC é importante na rejeição mediada por células T, em virtude do reconhecimento do não próprio.

Apresentação de Antígenos: Reconhecimento Direto *versus* Reconhecimento Indireto

No reconhecimento antigênico convencional, o antígeno estranho é ingerido pela APC do hospedeiro, digerido em pequenos peptídeos e apresentado às células T, que reconhecem tanto o antígeno como a classe I ou II da APC. A isso denomina-se *apresentação antigênica indireta* ou *reconhecimento indireto*. Além disso, quando um órgão sólido é transplantado, as APCs profissionais (células dendríticas, macrófagos) e não profissionais (células endoteliais vasculares ativadas) do doador podem apresentar-se a si mesmas. Isso é denominado *reconhecimento direto* (Fig. 27-14). Em um transplante de órgão sólido, ambas as vias têm papel importante. Estudos recentes em camundongos *knock-out* mostram que a indução da tolerância através de mecanismos de bloqueio coestimulador pode ser seletiva para a via indireta, uma vez que a eliminação da apresentação direta do antígeno, sozinha, não induz tolerância quando combinada com o bloqueio coestimulador. A tolerância é alcançada com

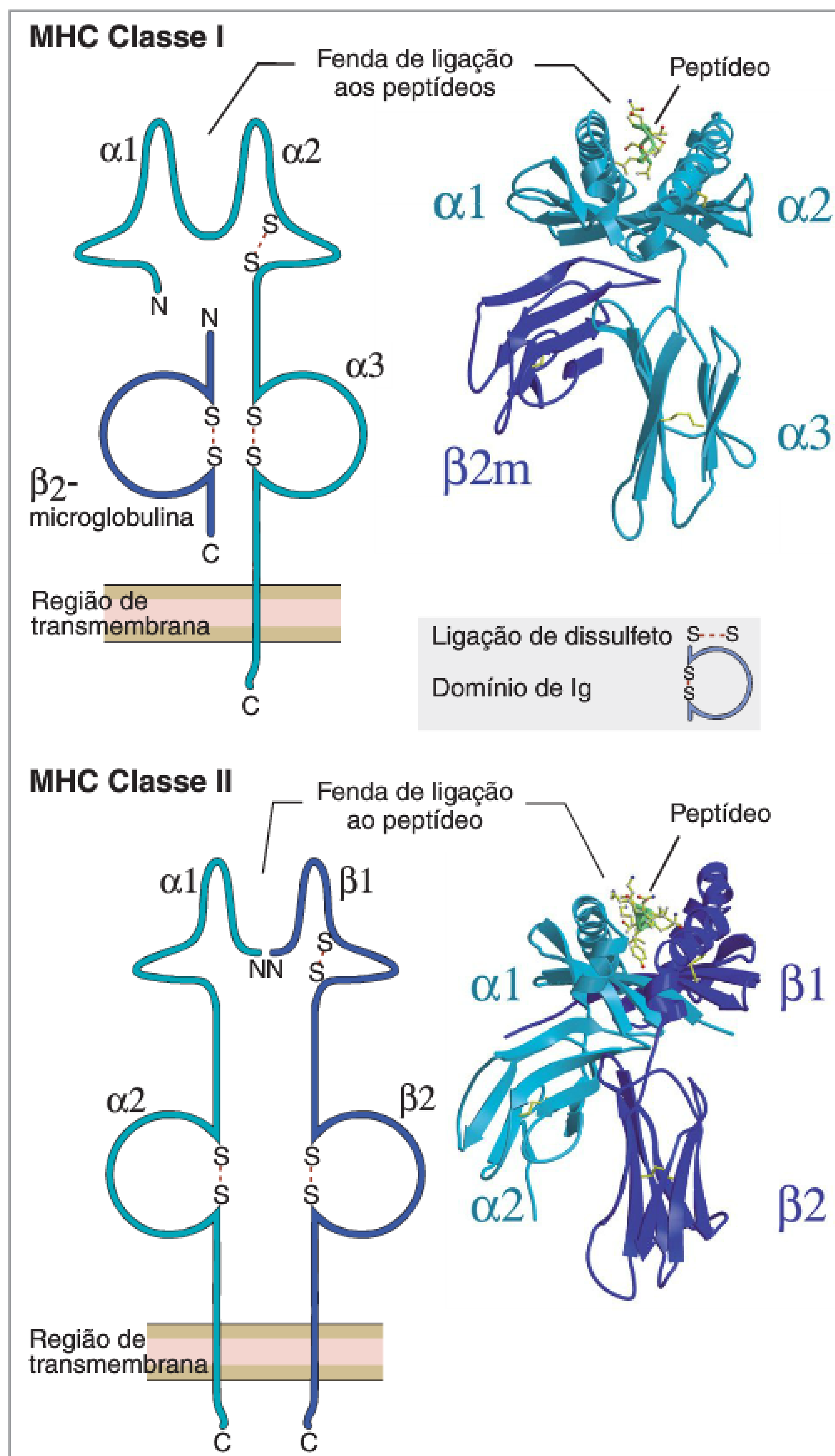


Figura 27-12 Estrutura das moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe I e classe II. Os diagramas e modelos esquemáticos das estruturas de cristal dessas moléculas ilustram os domínios das moléculas e as similaridades fundamentais entre elas. Ambos os tipos de moléculas de MHC contêm fendas de ligação aos peptídeos e porções não variantes que ligam CD8 (o domínio α3 da classe I) ou CD4 (o domínio β2 da classe II). β2m, β_2-microglobulina. (De Introduction to the immune system. In Abbas A, Lichtman AH: Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System. Updated Edition, 2006-2007, 2nd ed. Philadelphia, Elsevier, 2006. Estruturas de cristal por cortesia do Dr. P. Bjorkman, California Institute of Technology, Pasadena.)

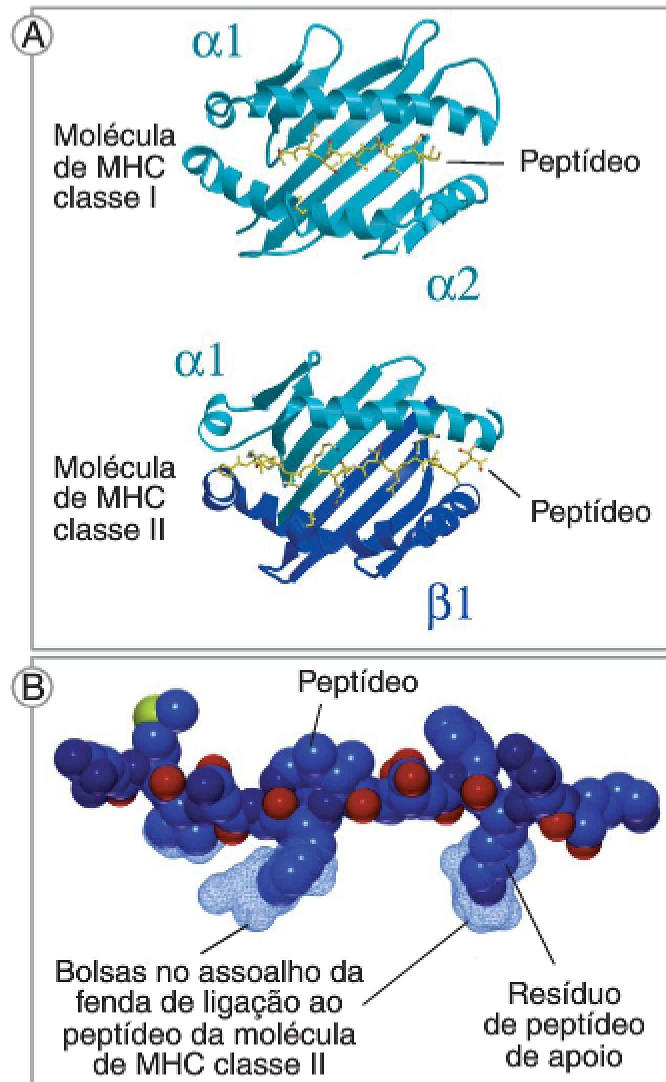


Figura 27-13 **Ligação de peptídeos às moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC). A, Essas projeções do topo das estruturas de cristal de moléculas do MHC mostram como os peptídeos (em amarelo) repousam nos assoalhos das fendas de ligação aos peptídeos e ficam disponíveis para reconhecimento pelas células T.** (Cortesia do Dr. P. Bjorkman, California Institute of Technology, Pasadena.) **B, Projeção lateral de um corte de um peptídeo ligado a uma molécula de MHC classe II mostrando como resíduos de apoio do peptídeo permanecem nos bolsos na fenda da molécula do MHC.** (Adaptado de Scott CA, Peterson PA, Teyton L, Wilson IA: Crystal structures of two I-A^{d}-peptide complexes reveal that high affinity can be achieved without large anchor residues. Immunity 8:319-329, 1998. © Cell Press; com autorização. De Introduction to the immune system. In Abbas A, Lichtman AH: Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System. Updated Edition, 2006-2007, 2nd ed. Philadelphia, Elsevier, 2006.)

relativa facilidade pelo bloqueio das vias coestimuladoras (sinal 2) CD28/B7 ou CD154/CD40 em camundongos.[15]

Tipagem HLA: Prevenção e Rejeição

O transplante de órgãos em um receptor com o sistema imune completamente funcional pode resultar em rejeição. Para minimizá-la, têm sido aplicadas abordagens que tornam o enxerto menos antigênico ao hospedeiro. A principal estratégia para se alcançar esse objetivo é a minimização das diferenças do aloantígeno entre o doador e o receptor. A compatibilidade ABO é determinada a fim de evitar a rejeição hiperaguda nos aloenxertos renais. Um outro fator determinante é a tipagem HLA, ou *tipagem de tecido*. Os receptores e doadores potenciais são submetidos à tipagem HLA para as moléculas HLA-A, HLA-B e HLA-DR. Em exame minucioso da sobrevida do enxerto, a combinação HLA é a melhor maneira de prolongar a sobrevida do aloenxerto. Quanto maior o número de alelos HLA-A, HLA-B e HLA-DR compartilhados entre o doador e o receptor, melhor a taxa de sobrevida, particularmente no primeiro ano após o transplante.[1] Entretanto, os regimes imunossupressores atuais negam muito o impacto da combinação. Os seres humanos possuem dois diferentes alelos HLA-A, HLA-B e HLA-DR (um de cada um dos pais, seis alelos ao todo). Muitas experiências em centros únicos têm mostrado benefícios significativos de sobrevida somente para seis de seis antígenos combinados. A combinação permanece controversa na comunidade dos transplantes. Pode ser que a tipagem de tecido previamente imprecisa tenha levado alguns estudos a resultados contraditórios.

Historicamente, os testes sorológicos que utilizam técnicas de microcitotoxicidade foram usados para testar tanto a combinação cruzada quanto os anticorpos. Uma transição gradual para a tipagem molecular vem ocorrendo em virtude de sua grande precisão. Resolução pobre de HLA classe II, limitações na viabilidade celular e ampla reatividade cruzada para diferentes antígenos que reagem cruzadamente limitam a utilização dos testes sorológicos, especialmente para transplantes de medula óssea. O método sorológico usa um soro antígeno-específico que se liga à célula, expressando aquele antígeno em particular. O método funcional mede a reatividade dos linfócitos de um receptor em potencial para um doador. Quando os antígenos são reconhecidos como estranhos, o resultado é a proliferação dos linfócitos.[1]

Foram desenvolvidas técnicas moleculares para a tipagem HLA que utilizam a reação em cadeia da polimerase (PCR, do inglês, *polymerase chain reaction*). A técnica da PCR permite uma tipagem mais completa dos *loci* classe II (subgrupos HLA-DR, HLA-DQ e HLA-DP), bem como uma tipagem precisa de HLA-A e HLA-B. Essa tipagem de DNA tem se tornado o método predominante, porque define melhor a sequência crucial de aminoácidos ao redor da fenda de ligação do peptídeo. Estão sendo conduzidos estudos que comparam a tipagem HLA-DR usando métodos sorológicos tradicionais e métodos de PCR. A tipagem sorológica será abandonada com o tempo.

No transplante clínico, a combinação cruzada é realizada pela utilização de técnicas de microcitotoxicidade, ou citometria de fluxo. A combinação cruzada difere da tipagem de tecido, pois utiliza o soro do receptor, que é testado para anticorpos pré-formados contra as células do doador, para excluir a possibilidade da rejeição hiperaguda. Mesmo com uma excelente combinação de histocompatibilidade, a rejeição hiperaguda ainda pode ocorrer, se anticorpos pré-formados estiverem presentes.[1] O tempo de preservação é mais severamente limitado nos transplantes de coração, pulmão e fígado; entretanto, nesses órgãos, a combinação cruzada é realizada antes da recuperação do órgão somente para os receptores com títulos de anticorpos conhecidos.

Rejeição

A rejeição do enxerto requer a participação de várias combinações de células imunologicamente específicas ou não específicas. Ocorrem três tipos de rejeição do enxerto (Fig. 27-15). A *rejeição hiperaguda* ocorre minutos ou dias após o transplante e é mediada, principalmente, por anticorpos pré-formados. Esse tipo de rejeição é evitado pesquisando-se, no receptor, a presença de anticorpos pré-formados, e não pelos clássicos fármacos antirrejeição. A *rejeição aguda* é mediada, principalmente, pelos linfócitos T e ocorre entre 1 e 3 semanas após o trans-

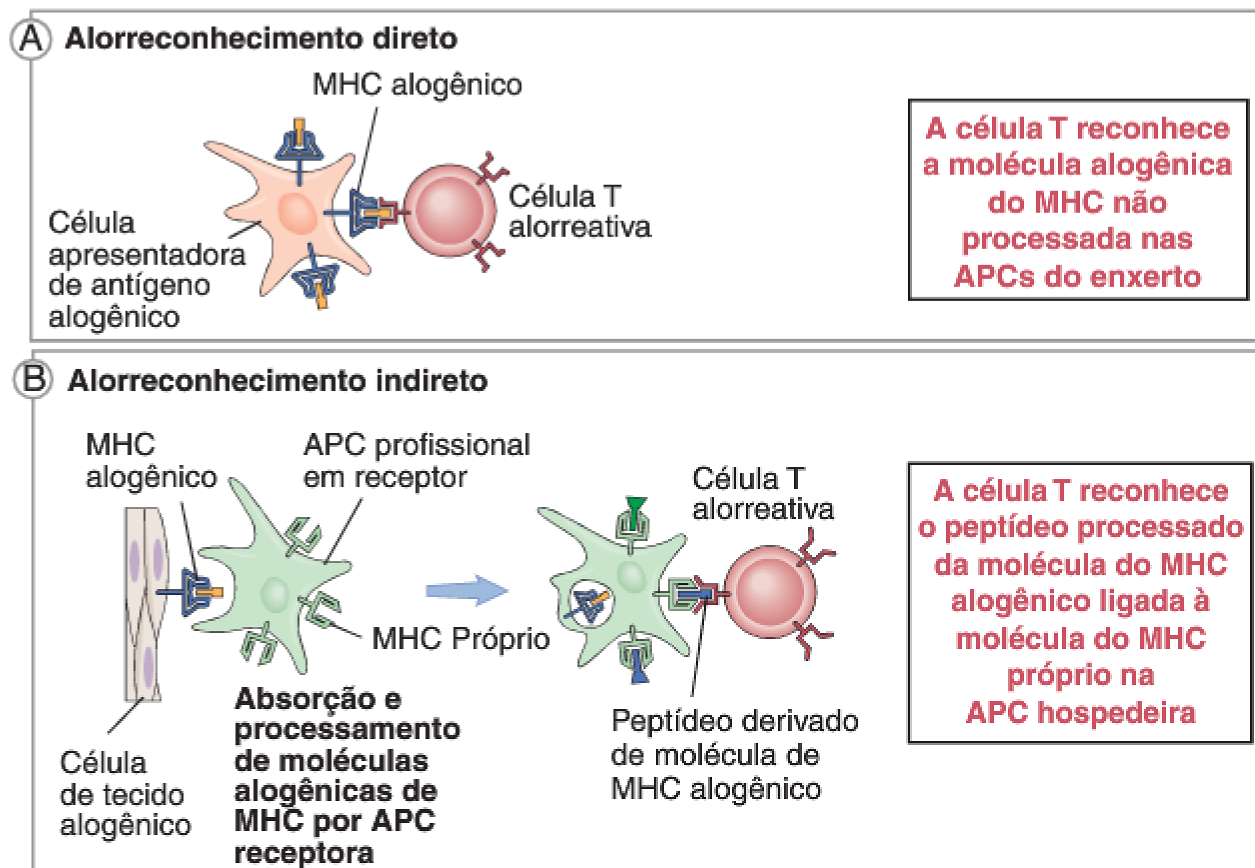


Figura 27-14 **Reconhecimento direto e indireto de aloantígenos. A, O reconhecimento direto de aloantígenos ocorre quando as células T se ligam diretamente a moléculas intactas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) alogênico em células profissionais apresentadoras de antígenos (APCs) em um enxerto. B, O reconhecimento indireto de aloantígenos ocorre quando moléculas do MHC alogênico de células do enxerto são colhidas e processadas por APCs receptoras e, a seguir, os fragmentos de peptídeos das moléculas do MHC alogênico são apresentadas por moléculas de MHC (próprio) receptoras. As APCs receptoras também processam e apresentam outras proteínas do enxerto, além das moléculas do MHC alogênico.** (De Introduction to the immune system. In Abbas A, Lichtman AH: Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System. Update Edition, 2006-2007, 2nd ed. Philadelphia, Elsevier, 2006.)

plante de um órgão sólido sem imunossupressão. Os episódios de rejeição aguda são mais comuns nos primeiros 3 a 6 meses após o transplante, mas podem ocorrer em qualquer tempo. A rejeição aguda, se não tratada, pode destruir rapidamente um enxerto. Os novos agentes imunossupressores têm tornado a rejeição aguda progressivamente menos comum. A *rejeição crônica* ocorre depois de alguns meses a anos e é a causa mais comum de perda de enxerto após 1 ano. Do ponto de vista imunológico, a rejeição crônica é mediada por ambas as respostas de células B e células T.[1]

A rejeição hiperaguda é mediada por anticorpos pré-formados que se ligam ao endotélio e subsequentemente ativam o complemento. Essa rejeição é caracterizada por rápida oclusão trombótica da vasculatura do aloenxerto transplantado. A resposta trombótica ocorre minutos ou horas após os vasos sanguíneos do hospedeiro terem sido anastomosados aos vasos do doador. A reação hiperaguda é mediada, predominantemente, por anticorpos IgG direcionados contra moléculas proteicas, como as moléculas de MHC. Esses anticorpos IgG são o resultado da exposição prévia a aloantígenos em transfusões sanguíneas, gravidez ou transplante anterior.[1]

Existem duas formas de rejeição aguda: vascular e celular. A *rejeição aguda vascular* é a forma mais grave, com grande potencial de complicações a longo prazo para o enxerto. No cenário da rejeição aguda vascular, a resposta é mediada por moléculas de IgG que se desenvolvem em resposta ao enxerto contra os antígenos endoteliais e envolve a ativação do complemento. As células T contribuem para o episódio da rejeição aguda vascular, respondendo ao antígeno estranho. Essa resposta leva à lise direta das células endoteliais ou à produção de citocinas que posteriormente recrutam e ativam células inflamatórias. O resultado final é a necrose endotelial. Esse processo ocorre dentro da primeira semana do transplante do aloenxerto, na ausência de imunossupressão.[1]

No cenário da *rejeição celular aguda*, ocorre a necrose das células parenquimais, causada pela infiltração de células T e macrófagos. O mecanismo exato que sustenta esse processo não foi completamente delineado. Um mecanismo efetor na lise mediada por macrófagos é semelhante a uma resposta de hipersensibilidade do tipo tardio. O mecanismo da célula T efetora é mediado por uma lise mediada por CTL. Muitas das evidências que estão surgindo implicam em CTL $CD8^+$ alorreativo. O CTL $CD8^+$ reconhece e lisa células estranhas. Para dar suporte a esse mecanismo, o infiltrado celular presente na rejeição aguda é rico em CTL $CD8^+$.[1]

O mecanismo para a *rejeição crônica* é menos claramente definido e é uma área de intenso estudo. A rejeição crônica aparece como fibrose e cicatriz em todos os órgãos transplantados, embora as lesões histopatológicas específicas variem de acordo com o órgão. A rejeição crônica apresenta-se como uma aterosclerose acelerada em receptores de coração, como uma bronqueolite destrutiva em receptores de pulmão, como uma síndrome de desaparecimento do ducto biliar nos receptores de fígado, e como fibrose e glomerulopatia em receptores de rins. É pouco provável que a rejeição crônica seja um fenômeno estritamente imunológico — isquemia e inflamação, entre outros

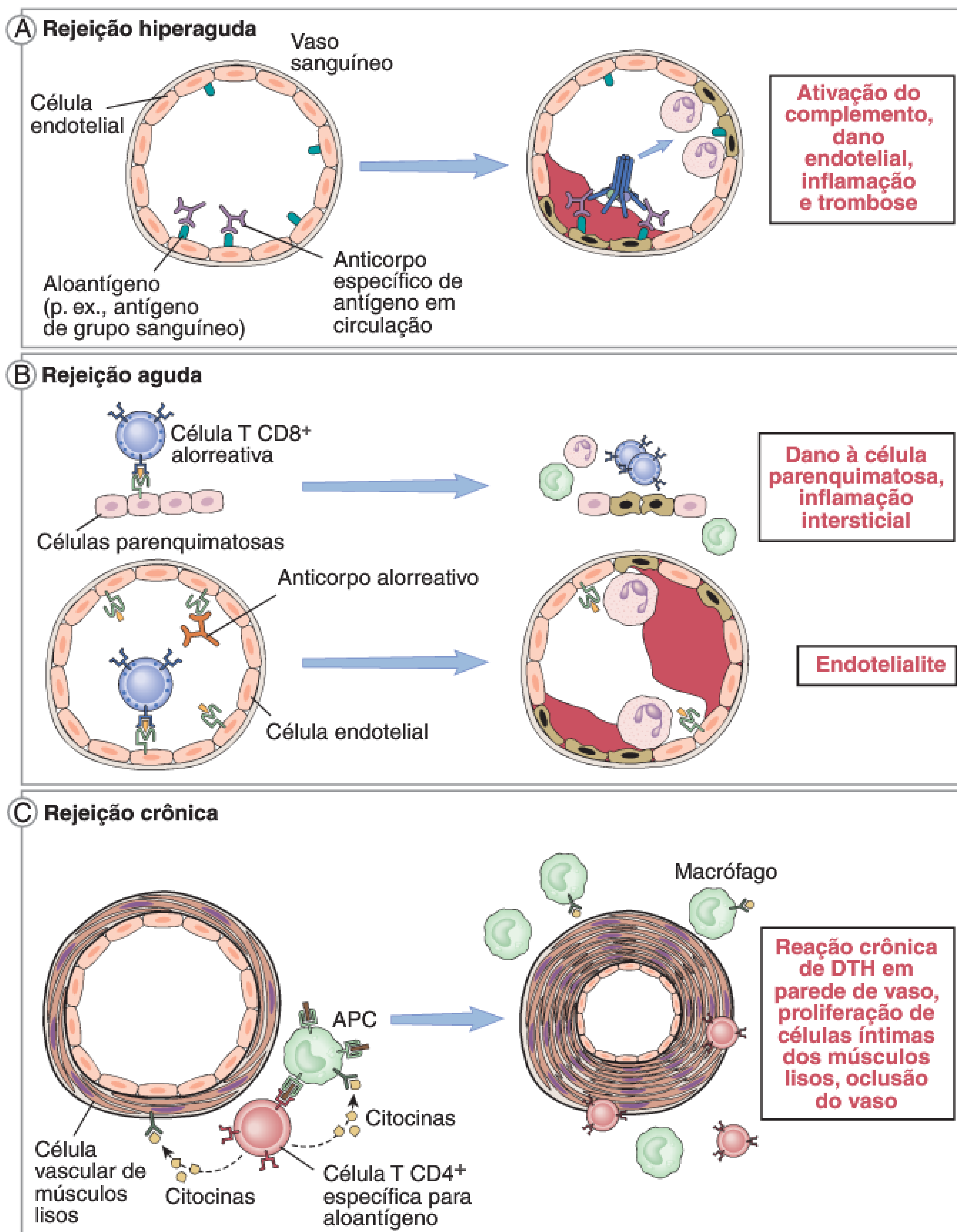


Figura 27-15 Mecanismos de rejeição de enxertos. **A,** Na rejeição superaguda, anticorpos pré-formados reagem com aloantígenos no endotélio vascular do enxerto, ativam o complemento e desencadeiam trombose intravascular rápida e necrose da parede do vaso. **B,** Na rejeição celular aguda, os linfócitos T CD8⁺ reativam-se com aloantígenos nas células endoteliais do enxerto e células parenquimatosas causam dano a esses tipos celulares. Às vezes, a inflamação do endotélio é chamada de *endotelialite*. Anticorpos alorreativos também podem contribuir para a lesão vascular. **C,** Na rejeição crônica com arteriosclerose do enxerto, as células T reativas com aloantígenos do enxerto podem produzir citocinas que induzem a proliferação de células endoteliais e células da íntima dos músculos lisos, levando à oclusão luminal. Esse tipo de rejeição é, provavelmente, uma reação crônica de hipersensibilidade retardada (DHT, do inglês, *delayed-type hypersensitivity*) aos aloantígenos na parede do vaso. APC, célula apresentadora de antígeno. (De Introduction to the immune system. In Abbas A, Lichtman AH: Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System. Updated Edition, 2006-2007, 2nd ed. Philadelphia, Elsevier, 2006.)

processos, também detêm um papel. Fatores de risco para o desenvolvimento de lesões de rejeição crônica incluem:

1. Episódios prévios de rejeição aguda, com gravidade aumentada e maior número de episódios, aumentando, posteriormente, o risco de rejeição crônica
2. Imunossupressão inadequada, incluindo a não adesão do paciente
3. Função inicial do enxerto retardada
4. Questões do doador como idade e hipertensão
5. Questões relacionadas com o órgão recuperado, incluindo preservação e dano por reperfusão
6. Diabetes, hipertensão ou infecção pós-transplante do receptor

Em essência, praticamente qualquer lesão ao órgão no doador ou pós-transplante pode contribuir para o desenvolvimento de rejeição crônica.[16] Em consequência, dadas as bases multifatoriais de rejeição crônica, o transplante não está completamente protegido com a imunossupressão disponível atualmente. Episódios de rejeição aguda são fatores de risco muito significativo, entretanto, para o desenvolvimento subsequente de rejeição crônica.[16] Na mesma medida em que agentes imunossupressores previnem os episódios de rejeição aguda, as drogas claramente diminuem a rejeição crônica. As novas drogas imunossupressoras são avaliadas não somente por sua habilidade em prevenir os episódios de rejeição aguda e seus perfis de segurança, mas também por prevenir a rejeição crônica e melhorar a qualidade de vida dos receptores. Perfis de efeitos colaterais melhorados podem aumentar a aceitação do paciente em relação aos regimes imunossupressores.

A descrição abreviada precedente do desenvolvimento de imunidade do aloenxerto revela muitos processos que podem ser potencialmente manipulados para suprimir a resposta imune:

1. Destruição de células imunocompetentes que, se não destruídas, reagiriam com o antígeno do doador *antes* do transplante
2. Minimização da histocompatibilidade ou alteração do antígeno para torná-lo irreconhecível, ou mesmo tóxico, para os clones de linfócitos reativos
3. Interferência com a apresentação e o processamento de antígeno pelas células do receptor
4. Inibição do reconhecimento do antígeno pelos linfócitos
5. Inibição da produção ou liberação pelos macrófagos ou linfócitos de substâncias sinalizadoras, ou citocinas envolvidas na diferenciação dos linfócitos em células citotóxicas ou sintetizadoras de anticorpos
6. Supressão da expansão clonal dos linfócitos
7. Ativação de número suficiente de linfócitos supressores
8. Interferência com a ligação de imunoglobulinas aos antígenos-alvo do enxerto
9. Prevenção do dano tecidual pelas moléculas e células não específicas que são ativadas pelas células sensibilizadas ou por complexos antígeno-anticorpo
10. Indução de tolerância ao transplante doador específico[5]

Os sítios potenciais para regulação são discutidos em detalhes a seguir.

IMUNOSSUPRESSÃO CLÍNICA

Os agentes imunossupressores são, na maioria, essenciais para a sobrevida do enxerto. É raro para um receptor de transplante tornar-se livre de drogas, mesmo após um prolongado período de tempo. Imediatamente antes de um transplante cardíaco, os receptores devem tomar aproximadamente 60 pílulas por dia. Com o passar do tempo, é necessário um número menor de medicamentos, mas o regime medicamentoso não deixa de ser indispensável. O custo estimado para prevenir a rejeição de um enxerto e tratar as complicações de imunossupressão não específica em receptores de transplante é de, pelo menos, 15 mil dólares por ano.

O mecanismo de ação relativamente não específico dos agentes imunossupressores atualmente disponíveis está associado ao aumento das taxas de infecção (particularmente infecções virais) e malignidade. Além disso, os agentes individuais, por si sós, apresentam toxicidades específicas. Os riscos totais da imunossupressão, os agentes individuais usados na imunossupressão atualmente e os possíveis regimes de drogas imunossupressoras são discutidos separadamente. À medida que os mecanismos efetores responsáveis pela rejeição de enxerto têm sido crescentemente bem definidos, têm surgido estratégias para desenvolver agentes imunossupressores com ações mais específicas. Embora a tolerância permaneça como um objetivo não alcançado pelas pesquisas em transplante, ocorreram nas últimas décadas melhoras significativas nos regimes de medicação imunossupressora, à medida que foram desenvolvidos novos agentes e novos protocolos.

Riscos Totais Associados à Imunossupressão

Risco de Infecção

É possível a prevenção da rejeição em qualquer receptor, mas a prevenção por si mesma é alcançada a um alto custo, em termos de risco aumentado de infecções e malignidade, devido à imunossupressão aumentada. As drogas imunossupressoras não bloqueiam, especificamente, a alorreatividade, e um certo grau de suscetibilidade aumentada a infecções oportunistas aflige todos os receptores de transplante (Fig. 27-16). Esse risco aumentado é causado não somente pelos patógenos ambientais, mas também por reativação de patógenos internos controlados previamente. Um exemplo importante deste último é a infecção pelo CMV, a qual pode resultar em pneumonia, hepatite, pancreatite e efeitos colaterais gastrointestinais, entre outros, no receptor de transplante (Fig. 27-17). O CMV tem sido implicado em lesões de receptores de transplante cardíaco com rejeição crônica. O risco de infecção é mais alto 6 a 12 semanas após o transplante e novamente após períodos de imunossupressão aumentada para os episódios de rejeição.[17]

A profilaxia tem sido utilizada com sucesso para prevenir infecções pós-transplante. Os programas de transplante usam vários regimes profiláticos, dependendo do órgão específico transplantado. Muitos regimes incluem vacina pneumocócica; vacina contra hepatite B; sulfametoxazol-trimetoprim para pneumonia por *Pneumocystis* e infecções do trato urinário (nebulizadores pentamidina podem ser substituídos nos pacientes alérgicos à sulfa); aciclovir, ganciclovir ou valganciclovir para CMV, e pastilha de clotrimazol ou nistatina para as infecções fúngicas oral e esofágica. Também são usadas imunoglobulinas contra CMV para prevenir os linfomas derivados do vírus Epstein-Barr (EBV) em algumas populações de alto risco.

Embora os resultados tenham melhorado definitivamente, as infecções permanecem o principal problema nos transplantes, apesar da profilaxia.[17] Maior atenção tem sido focada no papel potencial do vírus BK no desenvolvimento de disfunção de enxerto renal. Estudos relataram, previamente, o papel do vírus na estenose ureteral. A nefropatia associada ao vírus BK é diagnosticada pela inclusão de corpos virais na biopsia, juntamente com o teste da PCR na urina e no plasma. Sessenta por cento a 80% da população adulta é soropositiva para o vírus BK; sendo assim, pode ser difícil determinar o papel real desse vírus

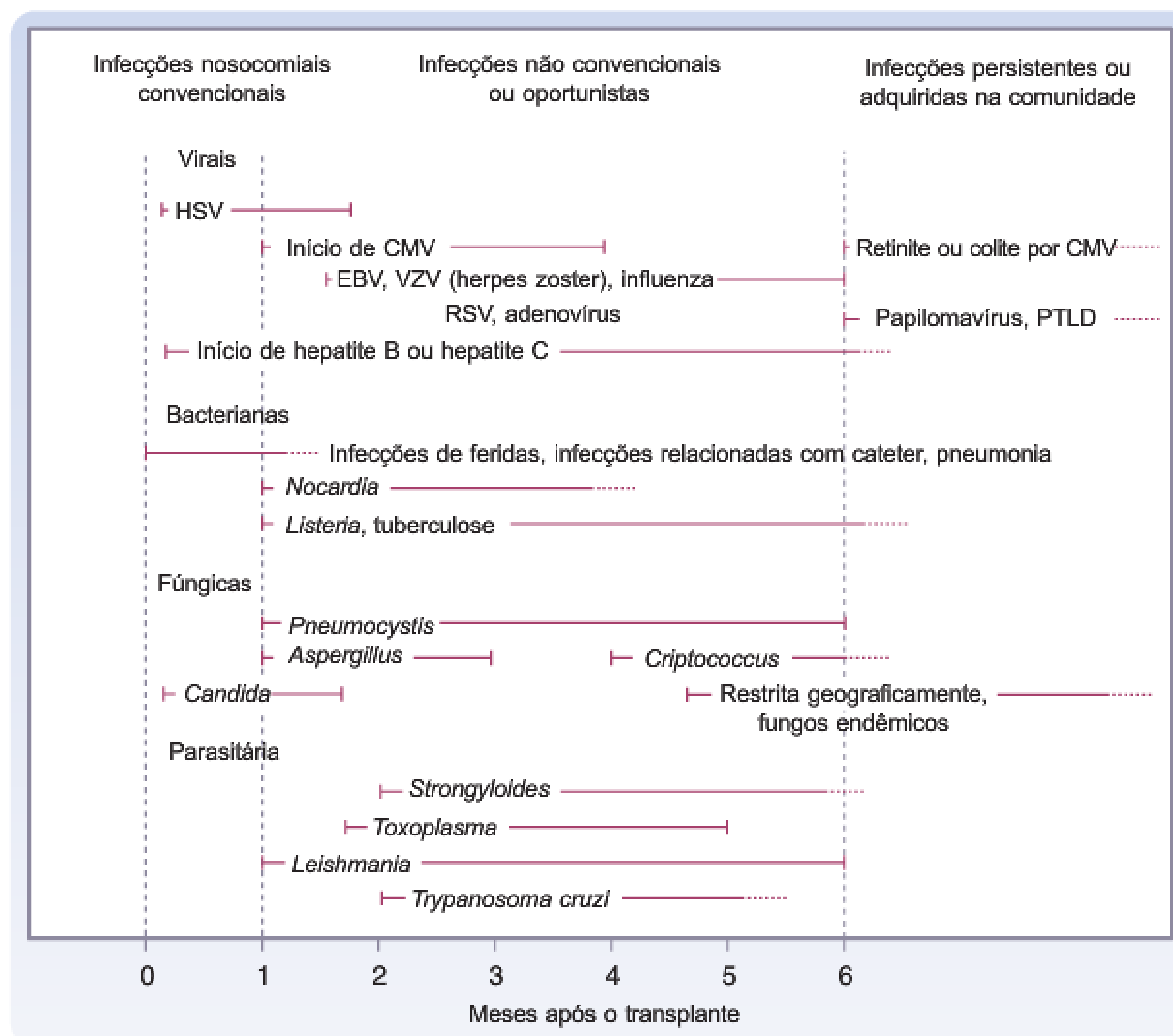


Figura 27-16 **Sequência usual de infecções após transplante de órgãos. As exceções à sequência usual de infecções após transplante sugerem a presença de exposição epidemiológica incomum ou imunossupressão em excesso. CMV, citomegalovírus; EBV, vírus Epstein-Barr; HSV, herpesvírus simples; PTLD, desordem linfoproliferativa após transplante; RSV, vírus sincicial respiratório; VZV, vírus varicela zoster. *Zero* indica o tempo de transplante, as *linhas contínuas* indicam o período mais comum para o início da infecção, e as *linhas tracejadas* indicam períodos de risco continuado a níveis reduzidos.** (Reimpresso de Am J Med, Vol 70, Rubin RH, Wolfson JS, Cosimi AB, Tolkoff-Rubin NE: Infection in the renal transplant patient, pp. 405-411, Copyright 1981, com autorização de Excerpta Medica, Inc.)

como um patógeno. É relatada melhora na nefropatia com a diminuição na imunossupressão. Doses baixas de cidofovir e de imunoglobulina intravenosa (IVIG)[18] têm sido usadas para erradicar o vírus.

Risco de Malignidade

A malignidade é também uma complicação da terapia imunossupressora crônica.[19] A taxa de malignidade é aumentada em cerca de 10 vezes se comparada a grupos de controle.[19] A maioria das malignidades pós-transplante é de carcinomas de cérvice tratados *in situ* ou tumores de pele de baixo grau. Tumores mediados por vírus ocorrem, com maior frequência, em receptores de transplante, semelhantes àqueles encontrados em pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida. O papilomavírus humano está associado a câncer de cérvice, vírus das hepatites B e C com hepatomas, e herpesvírus humano 8 com sarcoma de Kaposi. Os linfomas, principalmente aqueles associados ao EBV, têm incidência aumentada em pacientes transplantados imunossuprimidos. Os receptores tratados repetidamente para a rejeição aguda estão em risco aumentado, assim como também estão os jovens receptores de fígado e de intestino delgado.

Os linfomas associados ao EBV são frequentemente referidos como distúrbios linfoproliferativos pós-transplante (PTLDs, do inglês, *post-transplant lymphoproliferative disorders*) para distinguir melhor as diferenças na etiologia e no tratamento dos linfomas em populações não imunocomprometidas. O PLTD varia de assintomático até lesões que ameaçam a vida, e o tratamento varia desde ausência de tratamento, redução ou retirada da imunossupressão em transplantes que não comprometem a vida, a tratamentos com agentes antivirais até quimioterapia tradicional.[19] O rituximabe (anti-CD20), um anticorpo monoclonal que resulta na depleção das células B, tem sido usado com sucesso no tratamento de EBV-PTLD, em receptores de transplante de órgãos sólidos.[20] Hiperimunoglobulinas anti-CMV também são usadas como profilaxia em grupos de receptores em alto risco.

Risco de Doença Cardiovascular

A doença cardiovascular permanece uma causa significativa de morbidade e mortalidade em receptores de transplante. Após o primeiro ano, as causas mais comuns de morte em receptores transplantados são (1) perda do aloenxerto por rejeição crônica e (2) morte do paciente com enxerto funcionante secundária à morte cardiovascular, doença ou infecção.

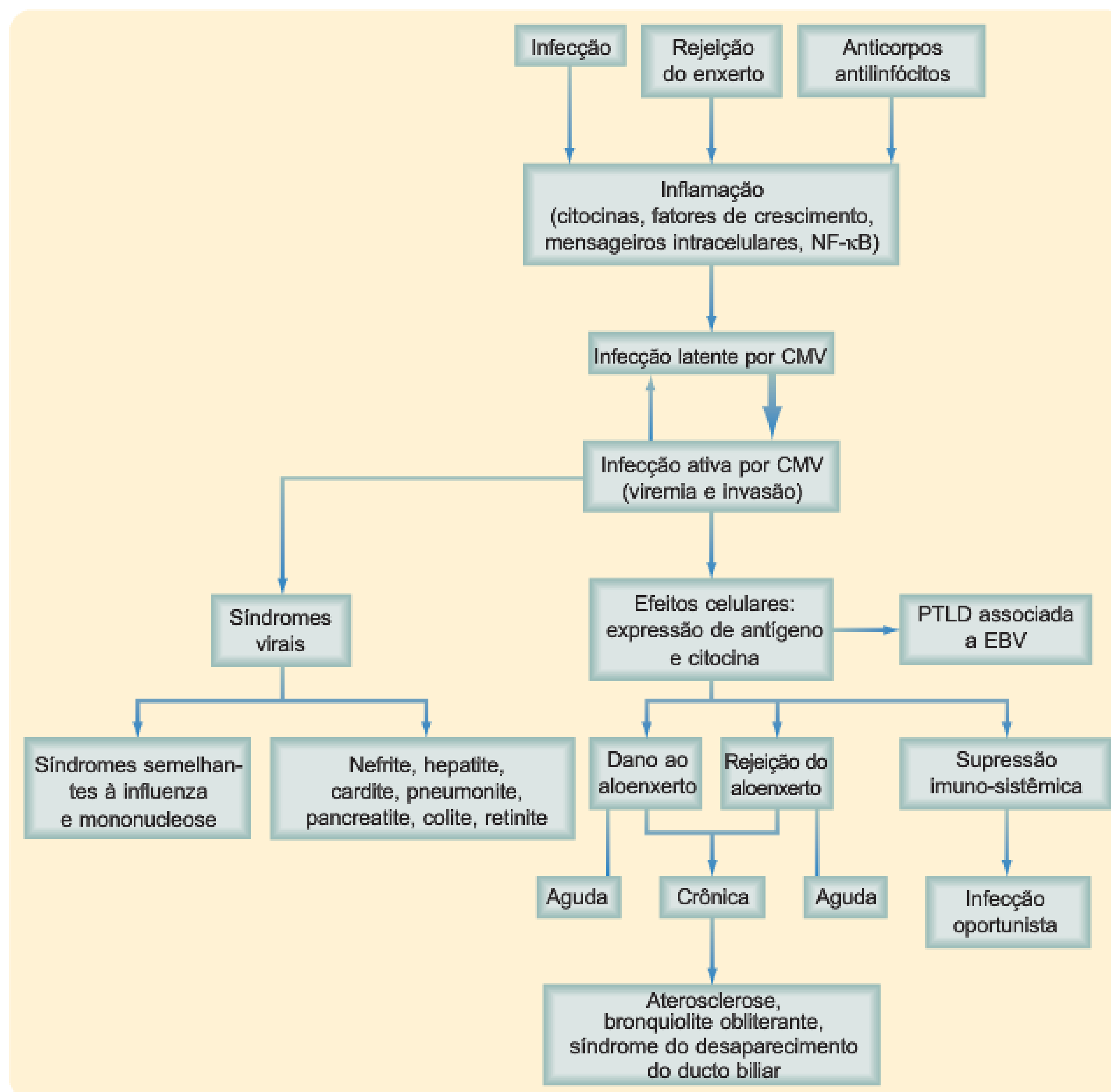


Figura 27-17 **Papel da infecção por citomegalovírus (CMV) em receptores de transplante. Os mediadores da inflamação sistêmica ligam a ativação da infecção por CMV à lesão e à rejeição do aloenxerto, à infecção com patógenos oportunistas e ao desenvolvimento de câncer em receptores de transplante de órgãos. EBV, vírus Epstein-Barr; PTLD, doença linfoproliferativa após transplante**. (De Fishman JA, Rubin RH: Infection in organ transplant recipients. N Engl J Med 338:1741-1751, 1998. Copyright © 1998 Massachusetts Medical Society. Todos os direitos reservados.)

A doença aterosclerótica em receptores de transplante é multifatorial. Pode estar relacionada com a rejeição crônica, infecção por CMV ou hiperlipidemia clássica. Os receptores de aloenxerto de pâncreas que sofrem os fatores de risco cardiovascular aumentado associado ao diabetes e os receptores de aloenxerto renal estão sob risco aumentado de eventos cardiovasculares, como um resultado de doenças de base, incluindo diabetes ou hipertensão com hipertrofia ventricular esquerda concomitante.

Esses fatores de risco pré-transplante são amplificados pela imunossupressão pós-transplante. A ciclosporina e os corticosteroides, em particular, estão associados à maior incidência de doença coronariana. Uma avaliação adequada da doença coronariana pré-transplante, incluindo o uso liberal de angiografia coronária, ajuda a identificar aqueles pacientes sob risco. Deve ser feita a manipulação da imunossupressão pós-transplante em receptores de alto risco. Por exemplo, a troca da ciclosporina por tacrolimus deve ser considerada, bem como evitar ou retirar os corticosteroides em pacientes selecionados. Inibidores de redutase da coenzima A 3-hidróxi-3-metilglutaril (HGM-CoA) podem baixar os níveis de lipídeos em receptores de transplantes, além de protegerem o enxerto. A prática de exercício e a interrupção do tabagismo também devem ser enfatizadas.[21]

Agentes de Indução

As drogas imunossupressoras são divididas naturalmente em dois grupos: aqueles agentes usados para *terapia de indução* imediatamente após o transplante e aquelas drogas usadas para a *terapia de manutenção*. Os principais avanços no ajuste da imunossupressão ocorreram na década passada, como resultado dos avanços na pesquisa sobre a imunologia dos transplantes. A terapia de indução inclui, primariamente, várias preparações de anticorpos direcionados às populações de linfócitos.

Existem, atualmente, cinco agentes comercialmente disponíveis usados principalmente para indução:

- Dois agentes antilinfocitários policlonais
- Dois anticorpos monoclonais contra IL-2R
- Um anticorpo monoclonal contra células CD3

Três outros agentes também estão sendo testados em caráter experimental no período perioperatório:

- Anticorpo monoclonal anti-CD20
- Anticorpo monoclonal anti-CD52
- IVIG

Os agentes de terapia de indução também são usados frequentemente para tratar episódios de rejeição aguda. Esses tipos de substância são discutidos, individualmente, no texto a seguir.

Medidas de Depleção Linfocítica

Muitos agentes imunossupressores clinicamente importantes são eficazes porque causam a depleção dos linfócitos do hospedeiro. Conforme o mecanismo de ação desses agentes se tornou mais bem compreendido, surgiu um sistema de classificação mais sofisticado; mas, atualmente, a terapia de globulina antilinfócito (ALG, do inglês, *antilymphocyte globulins*) e a terapia tradicional de anticorpos monoclonais parecem provocar uma depleção linfocítica não seletiva ou inativação.[5] A imunossupressão profunda que resulta do uso de AGL ou OKT3 aumenta o risco do receptor para infecções oportunistas ou linfoma. É por causa desses riscos que o uso de ALG ou OKT3 é usualmente limitado a menos de 3 semanas.

Globulina Antilinfócito

As ALGs constituem um soro policlonal produzido quando linfócitos humanos são injetados em animais de diferentes espécies. Antissoros de coelho, cabra e cavalo são comumente usados. A ação da ALG é direcionada, principalmente, contra a célula T; o uso de timócitos, em consequência, cria o soro mais potente. A supressão produzida pela ALG pode ser, pelo menos parcialmente, revertida pelas células T, mas não pelas células da medula óssea. Como poderia ser esperado, a administração de ALG interfere mais com as reações mediadas por células: rejeição a aloenxerto, sensibilidade à tuberculina e reação enxerto-*versus*-hospedeiro. A ALG pode abolir as reações de hipersensibilidade do tipo retardada preexistentes, e doses maiores prolongam a sobrevida de alguns xenoenxertos. A ALG apresenta efeito bem definido, mas menor, sobre a produção de anticorpos dependente das células T. Os linfócitos cobertos com ALG são lisados ou retirados do sangue pelas células do retículo endotelial no fígado e no baço.

A ALG pode ser administrada profilaticamente durante o período pós-transplante inicial ou usada, eficazmente, para reverter o progresso da rejeição. Resultados favoráveis dependem de ALG potente e administração prolongada mais do que de uma única dose. A ALG é usada com frequência nos transplantes de rins, pâncreas, cardíaco e de intestino delgado, e também foram relatados resultados benéficos em transplante de medula óssea. O pré-tratamento de receptores de medula óssea com ALG é valioso na supressão da resposta do hospedeiro às células doadoras infundidas. Além disso, a ALG pode ser útil em prevenir as reações enxerto-*versus*-hospedeiro que surgem nesses pacientes.

A toxicidade de qualquer soro heterólogo preparado contra tecido humano depende de dois fatores: (1) de sua reatividade cruzada com outros antígenos de tecidos e (2) da habilidade do paciente em produzir anticorpos contra a proteína estranha. Podem ocorrer anemia e trombocitopenia, que são, presumivelmente, causadas por uma reação entre a ALG e as plaquetas e os eritrócitos do hospedeiro. Embora a absorção anterior com plaquetas humanas e células vermelhas do estroma reduza sua gravidade, persiste alguma reatividade cruzada com essas células em todas as preparações de ALG.

As reações alérgicas ao próprio antissoro são os problemas clínicos mais comuns associados ao uso de ALG. Urticária, reações do tipo anafilático e doença do soro, incluindo dores nas articulações, febre e mal-estar, seguem o desenvolvimento de imunidade à globina heteróloga. Essas reações são reduzidas, entretanto, na presença de outras drogas imunossupressoras usadas nos transplantes.

Atualmente, existem duas globulinas ALGs disponíveis comercialmente. A primeira é uma globulina de cavalo antitimócito, e a segunda é uma globulina de coelho, que é usada com mais frequência. Experimentações clínicas demonstraram que a globulina de coelho antitimócito apresenta maior eficácia na prevenção dos episódios de rejeição aguda pós-transplante. Essa globulina tem anticorpos contra CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, HLA-DR e HLA classe I. Ambas as preparações são eficazes na prevenção e na reversão de episódios de rejeição aguda. Resultados de uma experimentação multicentro demonstraram que a globulina de coelho antitimócito apresenta uma taxa de reversão de rejeição mais alta que a preparação de cavalo (88% *versus* 76%) e uma incidência mais baixa de rejeição recorrente dentro de 90 dias após a terapia (17% de incidência com a de coelho *versus* 36% com a de cavalo).[22]

Obteve-se muita experiência com o uso de preparações de coelho desde sua aprovação, no final dos anos de 1990, pela Food and Drug Administration, particularmente como parte dos protocolos para evitar o uso de corticosteroide. Muitos centros têm encontrado excelentes resultados usando a indução com globulina de coelho antitimócito combinada a dois agentes de manutenção e corticosteroides por menos de 7 dias após o transplante, se tanto.[21]

Anticorpo Monoclonal

OKT3 Em 1975, Kohler e Milstein desenvolveram a tecnologia para a hibridização de células somáticas (*formação de hibridomas*), que pode estabelecer linhagens imortalizadas de células B, cada uma secretando um único, ou *monoclonal,* anticorpo em uma fonte sem limite.[1] O Prêmio Nobel foi rapidamente concedido a eles por essa descoberta. Subsequentemente, foram gerados anticorpos monoclonais contra células T em geral (OKT3, anti-CD3) e vários subconjuntos de células T (OKT4, anti-CD4; OKT8, anti-CD8) que fazem parte do armamentário do cirurgião de transplantes. O OKT3, usado clinicamente pela primeira vez em 1980, é utilizado para tratar episódios estabelecidos de rejeição aguda de rim, fígado, coração ou pulmão. O OKT3 liga-se a um sítio associado ao TCR (CD3) e funciona para modular o receptor e inativar a função da célula T.[7]

Pelo acoplamento com o complexo TCR, o OKT3 bloqueia não somente a função das células T nativas, mas também a função de CTLs estabelecidas, bloqueando, desse modo, a citotoxicidade mediada por células. O OKT3 bloqueia as funções efetoras das células T envolvidas na rejeição do aloenxerto. Após a administração IV, o OKT3 se liga às células T. Como resultado dessa ligação, o complexo TCR é internalizado e não mais expresso na superfície celular. Essas células T-chave são então removidas pelas células do retículo endotelial localizadas no fígado e no baço. As células T circulantes decrescem abruptamente (30 a 60 minutos) depois da primeira injeção de OKT3. Uma vez interrompida a administração de OKT3, as células $CD3^+$ retornam rapidamente a seus níveis normais, provavelmente pela reexpressão do complexo TCR na superfície celular.

A principal limitação de seu uso é o fato de este ser imunogênico e poder estimular respostas imunes.[7] Após uso prolongado, torna-se menos eficaz em razão da produção de anticorpos humanos anticamundongos que se ligam ao OKT3 circulante. Também pode ser vista uma síndrome aguda de liberação de citocina, usualmente com a primeira ou a segunda dose da droga. A administração concomitante de corticosteroides ou indometacina pode amenizar esse problema. Por causa desses problemas, o uso de globulina de coelho antitimócito substituiu, essencialmente, o uso de OKT3 em muitos centros.

Inibidores do Receptor de Interleucina-2 A IL-2 é um complexo de várias cadeias polipeptídicas transmembrana. Foram caracterizadas três cadeias de ligação de IL-2R, α (CD25, 55 kd), β (75 kd) e γ (64 kd). A associação não covalente dessas cadeias forma o sítio de ligação de alta afinidade para IL-2. A cadeia α (IL-2Ra) está presente somente nas células T ativadas e em um subconjunto de células B ativadas e nas APCs. Assim, o tratamento com anticorpo monoclonal anti-CD25 tem como alvo a população de células enriquecidas por células T ativadas por antígenos. Dois agentes que têm como mecanismo de ação a ligação na cadeia α do IL-2R tornaram-se disponíveis em 1998. Considera-se que esses anticorpos monoclonais, basiliximabo e daclizumabo, diminuem a rejeição por se ligarem à IL-2R sem ativá-la, deixando a célula sem nenhum receptor livre para se ligar à IL-2. Os dois agentes diferem no fato de que o daclizumabo é um anticorpo monoclonal humano anti-CD25, enquanto o basiliximabo é um anticorpo monoclonal quimérico anti-CD25.

A imunogenicidade dessas duas moléculas, medida como a meia-vida circulante *in vivo* e pelo aparecimento de anticorpos contra esses agentes, é significativamente reduzida quando comparada com a de anticorpos monoclonais anti-CD25 estritamente murinos. Estudos iniciais demonstraram decréscimo nos episódios de rejeição aguda sem aumento concomitante de infecções ou malignidade. Esses antígenos são bem tolerados e podem ser administrados através de uma linha intravenosa periférica. Nenhum dos agentes leva ao tipo de síndrome de liberação de toxina ocasionalmente vista com a administração de OKT3, nem à doença do soro vista com ALGs.[23,24] Nenhum agente, entretanto, fornece imunossupressão adequada por si mesmo para prevenir a rejeição, pois a proliferação de células T pode ocorrer por outras vias. Em consequência, ambos os agentes devem ser usados em conjunção com outras drogas imunossupressoras.

Anticorpo Monoclonal Anti-CD20 (Rituximabe) O rituximabe, como mencionado anteriormente, tem sido usado como um agente anti-PTLD por seu efeito de esgotamento sobre as células B. A CD20 é uma molécula de superfície expressa nas células B. O anticorpo vem sendo usado, também, em alguns centros para diminuir a produção de anticorpos em receptores com alto painel de anticorpos reativos (PRA, do inglês, *panel reactive antibody*) ou como parte de protocolos de combinação cruzada positiva. Além disso, o rituximabe tem sido usado para tratar a rejeição humoral em receptores cardíacos.

Anticorpo Monoclonal Anti-CD52 (Alentuzumabe ou Campath 1H) Alentuzumab é um anticorpo monoclonal humanizado contra CD52, que é expresso nas células B, nas células T, em monócitos e em macrófagos. A administração do agente resulta em depleção dramática e prolongada de linfócitos que dura de 2 a 6 meses. Alentuzumabe tem sido usado no tratamento de malignidades linfoides, artrite reumatoide e esclerose múltipla, e já demonstrou prevenir a rejeição em receptores de aloenxertos renais em conjunto com tacrolimus e MMF, assim como com vários outros agentes de monoterapia.[25] Alentuzumabe também tem sido aplicado para tratar rejeição de transplantes de pulmão e como agente de indução em transplantes do intestino delgado. Resultados a prazo mais longo já começam a aparecer e os benefícios desse tipo de protocolo são entusiasmantes em termos tanto de eficácia quanto de custo menor.[25] A vantagem da linfodepleção é a ausência de necessidade do uso de esteroides. As características da recuperação dos linfócitos T têm sido estudadas, e o mais interessante é que muitos pacientes de transplante tratados com Alentuzumabe permanecem não responsivos ao antígeno do doador, mesmo após o retorno de seus linfócitos T.[25]

Imunoglobulina Intravenosa

A IVIG é feita de plasma combinado de milhares de doadores selecionados e deve conter todos os anticorpos encontrados normalmente em seres humanos. A IVIG trabalha através de muitos mecanismos para modular o sistema imune, incluindo a neutralização de autoanticorpos circulantes pelos anti-idiótipos e a regulação seletiva da produção de anticorpos. A preparação também pode regular as citocinas das células T, inibir a proliferação dos linfócitos e regular a apoptose.

O uso de IVIG aumentou, significativamente, em procedimentos de transplante nos últimos anos para a dessensibilização de receptores sensibilizados com altos títulos de PRA, assim como para combinação cruzada positiva para protocolos ABO-incompatíveis. A IVIG é usada com frequência em combinação com plasmaférese. Além disso, tem tratado com sucesso a rejeição humoral em todos os tipos de órgãos transplantados, incluindo alguns episódios de rejeição resistentes aos corticosteroides e à globulina antitimócito.[26]

Agentes de Manutenção

Uma regra geral no procedimento de imunossupressão é que a maior quantidade de droga é necessária logo após o transplante. Usualmente, os agentes podem ser administrados lentamente, em doses, após o enxerto estar no local por um período de tempo. Entretanto, é extremamente raro que um receptor de transplante torne-se livre de drogas. O suporte do transplante de órgãos humanos é a imunossupressão diária com fármacos orais, embora a imunossupressão de manutenção com medicamentos parenterais mensais ou bimensais já esteja sendo estudada. A prednisona e a azatioprina têm sido usadas por muitos anos, embora fosse comum, no início dos transplantes, complicações graves com a terapia com corticosteroides quando eram utilizadas altas doses. A terapia multidroga usando agentes imunossupressores com um mecanismo de ação não sobreposto é usada na maioria dos receptores de órgãos para diminuir os efeitos colaterais associados à qualquer droga individual em doses grandes o bastante para evitar, adequadamente, a rejeição (Quadro 27-1). A nova abordagem à terapia de indução, seguida da imunossupressão de manutenção, permitiu que se evite, com frequência, o uso de esteroides.

Corticosteroides Adrenais

Corticosteroides adrenais são os agentes imunossupressores mais comumente usados na prática clínica.[27] Os glicocorticoides têm ações anti-inflamatórias diversas, que fazem deles imunossupressores potentes. Um efeito principal dos corticosteroides parece ser a inibição da transcrição do gene da citocina nos macrófagos e da secreção de citocina (IL-1, IL-6, TNF) por essas células. Os corticosteroides também suprimem a produção e o efeito das citocinas das células T, que amplificam as respostas de linfócitos e macrófagos. Assim, a produção e a ligação de IL-2 ao seu receptor são inibidas pelos glicocorticoides. Além disso, a habilidade dos macrófagos em responderem aos sinais derivados de linfócitos, como fator de inibição da migração e fator de ativação dos macrófagos, é bloqueada pelos corticos-

Quadro 27-1 Agentes de Manutenção

Corticosteroide Adrenal

Prednisona

Agentes Antiproliferativos

Azatioprina
Micofenolato de mofetil
Leflunomida

Imunossupressores Direcionados às Células T

Inibidores da calcineurina: ciclosporina, tacrolimus
Interrupção do ciclo celular: sirolimus

Sequestro de Linfócitos

FTY720

teroides. Isso pode explicar a marcada inibição das reações de hipersensibilidade tardias observadas com o uso desses agentes. Um efeito adicional é a supressão da síntese de prostaglandinas. Os corticosteroides têm pouco efeito na produção de anticorpos.

Alguns dos mecanismos moleculares pelos quais os glicocorticoides exercem seu efeito foram elucidados. Muita atividade é iniciada, a nível subcelular, por meio de receptores de hormônios. Diferentes dos mediadores polipeptídicos com receptores na superfície celular, os corticosteroides movem-se livremente através da membrana para se ligarem a receptores no citoplasma, produzindo um complexo esteroide-receptor. Esse complexo, então, move-se para o interior do núcleo, onde se liga ao DNA. Lá, ele atua nos promotores dos genes para deprimir ou ativar parte do genoma e causar transcrição de RNA mensageiro específico. Assim, a síntese de algumas proteínas é regulada e outras proteínas são sintetizadas. Essas alterações são os efetores presumíveis da ação do glicocorticoide.

Foram identificados receptores intracitoplasmáticos específicos para glicocorticoides em linfócitos humanos normais, monócitos, neutrófilos e eosinófilos. Além disso, têm sido demonstrados vários graus de densidade de receptores em diferentes subpopulações celulares linfoides. Presumivelmente, a sensibilidade de uma subpopulação particular de linfócitos relaciona-se com a densidade relativa de receptores intracitoplasmáticos para os corticosteroides. Esses mensageiros podem inibir a síntese de DNA, RNA e proteínas. O transporte de glicose e de aminoácidos pode ser afetado.

A efetividade da cortisona em suprimir a rejeição de aloenxerto foi reconhecida primeiramente na década de 1950, por sua habilidade de prolongar a sobrevida de enxerto de pele em coelhos. Em órgãos alográficos, os corticosteroides não são eficazes por si mesmos, mas valiosos em combinação com outros agentes. Os corticosteroides, em doses elevadas, são especialmente eficazes em interromper reações avançadas de rejeição na prática clínica, mas o uso prolongado leva a efeitos colaterais inaceitáveis, como hipertensão, ganho de peso, úlceras pépticas e sangramento gastrointestinal, alterações da personalidade para euforia, formação de catarata, hiperglicemia que pode progredir para diabetes, pancreatite, desgaste muscular e osteoporose com necrose avascular da cabeça femoral e de outros ossos. A suscetibilidade às infecções piogênicas e oportunistas é um resultado direto da supressão da morte microbiana fagocítica pelos macrófagos e neutrófilos. Características cushingoides são os sinais externos desses perigosos processos. Esses efeitos colaterais significativos levam muitos centros a desenvolverem protocolos que evitam esteroides. As tentativas iniciais de retirada dos esteroides resultaram em taxas de rejeição inaceitavelmente altas. Os protocolos atuais, muitos usando globulina de coelho antitimócito ou anti-CD52, ou ambos, para a indução e menos de 7 dias de esteroides, têm surtido melhores resultados. Uma possível explicação para o sucesso de se evitar o esteroide em vez de retirá-lo pode ser a prevenção da suprarregulação dos receptores de esteroides nos protocolos que evitam o uso; entretanto, isso é apenas conjectura.[21]

Agentes Antiproliferativos

Os agentes antiproliferativos inibem a completa expressão da resposta imune pela prevenção da diferenciação e divisão dos linfócitos imunocompetentes, após seu encontro com o antígeno. Esses agentes ou se assemelham, estruturalmente, a metabólitos essenciais, ou se combinam com certos componentes celulares, como DNA e, portanto, interferem com a função molecular.

Os antimetabólitos, o primeiro grupo, ou inibem as enzimas que regulam uma via metabólica em particular, ou são incorporados durante a síntese para produzir moléculas *defeituosas*. Estes incluem análogos de purinas, pirimidinas e ácido fólico, que são mais efetivos contra células proliferantes e em diferenciação. Essas drogas são administradas no momento do transplante, quando as células imunocompetentes são estimuladas primeiro, e para a vida do enxerto, a fim de inibir a resposta contínua do sistema imune.

Azatioprina

Até meados da década de 1990, o análogo da purina azatioprina foi a droga imunossupressora mais amplamente usada no transplante clínico de órgãos. Na verdade, o Prêmio Nobel foi concedido a Hitchings e Elion por uma modificação única que tornou a droga segura para o uso em transplante. A azatioprina é a 6-mercaptopurina (6-MP) acrescida de uma cadeia lateral para proteger o grupo sulfidril lábil. No fígado, a cadeia lateral é separada para formar o composto ativo 6-MP. O mecanismo de ação desses dois compostos é similar, embora a azatioprina pareça ter a vantagem de toxicidade ligeiramente mais baixa.

A completa atividade metabólica ocorre na célula com a adição de ribose-S6-fosfato, a partir do fosforribosil pirofosfato, para formar 6-MP ribonucleotídeo. A semelhança estrutural dessa molécula com o monofosfato de inosina é óbvia, e 6-MP ribonucleotídeo inibe as enzimas que começam a converter nucleotídeo inosina a monofosfato de adenosina e guanosina. Além disso, a presença de ribonucleotídeos 6-MP diminui a velocidade de toda a via biossintética da purina, por inibição do *feedback*, em uma etapa inicial. A similaridade estérica aos nucleotídeos adenosina ou guanina não é suficiente para permitir uma incorporação significativa no DNA ou RNA e sintetizar moléculas defeituosas. O resultado da inibição dessas várias enzimas, entretanto, é bloquear a síntese de DNA, RNA, certos cofatores e outros nucleotídeos celulares ativos.

A atividade biológica da azatioprina e 6-MP é maior quando a síntese de ácidos nucleicos é mais necessária. Esses agentes inibem fortemente o desenvolvimento tanto da imunidade humoral como celular, pela interferência com a diferenciação e proliferação de linfócitos respondedores. Quando a expansão das células plenamente imunocompetentes é completa, a síntese de ácidos nucleicos é menos importante e a droga é menos eficaz. Um benefício adicional da azatioprina é que ela pode reduzir os efeitos da produção de neutrófilos e da ativação dos macrófagos que suprimem os componentes inflamatórios não específicos da reação imune.

A toxicidade da azatioprina deriva da mesma ação antimetabólica. O efeito primário é a supressão da medula óssea, levando à leucopenia. A toxicidade para o fígado também pode ocorrer, possivelmente por causa da alta taxa de síntese de RNA pelos hepatócitos. O mecanismo da disfunção hepática não está esclarecido porque tal disfunção não está relacionada com a dose.

Micofenolato de Mofetil

O MMF é outro imunossupressor mais recente que funciona inibindo o metabolismo da purina. O MMF inibe a desidrogenase de monofosfato de inosina e serve para bloquear a proliferação de linfócitos em fase tardia do ciclo de vida celular. O MMF quase substituiu, totalmente, a azatioprina como parte da terapia tripla tradicional de imunossupressão. O U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study demonstrou que, em receptores primários de transplante renal de cadáver tratados ao acaso ou com azatioprina, MMF 2 g/dia ou MMF 3 g/dia, a incidência de rejeição decresceu de 38% no primeiro grupo, para 19,8% no grupo tratado com 2 g/dia, e para 17,5% no grupo, tratado com 3 g/dia. O grupo tratado com 3 g/dia, entretanto, apresentou efeitos gastrointestinais significativos. A maioria dos receptores, atualmente, recebe 2 g/dia. Os principais efeitos clínicos colaterais dessa medicação são a leucopenia e os distúrbios gastrointestinais, particularmente a diarreia.[4] Já está disponível uma fórmula com proteção entérica de ácido micofenólico.

Leflunomida

Aprovada nos Estados Unidos para uso no tratamento de artrite reumatoide, a leflunomida tem sido usada experimental e clinicamente em transplantes de órgãos sólidos. A droga bloqueia reversivelmente a di-hidro-orotato desidrogenase, uma enzima necessária à síntese *de novo* da pirimidina nos linfócitos. Experimentalmente, a droga demonstra sinergia com os inibidores calcineurina e inibe o herpesvírus (incluindo CMV resistente a ganciclovir). As toxicidades principais parecem variar de acordo com o tipo de órgão transplantado. Os receptores de transplante de fígado têm apresentado aumento significativo das transaminases; os receptores de transplante renal têm apresentado desarranjos gastrointestinais e anemia. Por causa das variações consideráveis nas taxas de metabolismo de paciente para paciente, os níveis das drogas necessitam ser monitorizados. Não se tem ainda experiência bastante com leflunomida para determinar se o sucesso relatado experimentalmente na prevenção da rejeição crônica irá se traduzir na arena clínica.[3] O FK-778, um análogo do metabólito ativo de leflunomida, está sendo investigado em estudos clínicos para receptores de transplante renal.[28]

Imunossupressores Direcionados às Células T

Ciclosporina

A descoberta de Borel, em 1972, das propriedades imunossupressoras da ciclosporina, um metabólito fúngico extraído do *Tolypocladium inflatum* Gams, contribuiu enormemente para o rápido e bem-sucedido crescimento do campo dos transplantes clínicos de órgão, especialmente de coração e de fígado.[29] Esta representou uma classe completamente nova de agentes imunossupressores clinicamente importantes. Muitos desses efeitos supressores seletivos sobre as células T parecem estar relacionados com a sua inibição seletiva dos eventos de ativação mediada por TCR (Fig. 27-18). A droga inibe a produção de citocina pelas células T_H *in vitro* e prejudica o desenvolvimento das células T $CD4^+$ e $CD8^+$ no timo. A ciclosporina é um peptídeo cíclico (11 aminoácidos; peso molecular: 1.202 dáltons).

A capacidade imunossupressora da ciclosporina foi descoberta pela sua habilidade de suprimir a produção de anticorpos em camundongos. Outras propriedades *in vivo* incluem inibição de anticorpos, produção de células formadoras de placa, doença GVH, rejeição de enxerto de pele, rejeição tardia de aloenxerto de órgão sólido e reações de hipersensibilidade do tipo retardado. A ausência de mielossupressão foi a principal vantagem sobre os outros agentes imunossupressores e indicou que o mecanismo de ação foi relativamente específico para linfócitos.[29] Outras células inflamatórias são muito menos sensíveis aos seus efeitos inibitórios. Clinicamente, a administração profilática de ciclosporina suprime a rejeição de aloenxerto e doença GVH.

A análise do efeito de ciclosporina sobre os linfócitos T tem mostrado o seguinte:

1. A inibição de linfócitos T produtores de IL-2 e CTLs
2. A inibição da expressão do gene IL-2 pelos linfócitos T ativados
3. Nenhuma ativação de linfócitos T ativados em resposta à IL-2 exógena
4. A inibição da ativação de linfócitos T em repouso, em resposta a aloenxerto e à linfocina exógena
5. Inibição da produção de IL-1
6. Inibição da ativação mitogênica (concanavalina A) de linfócitos T produtores de IL-2

Essas respostas de célula T envolvem as células $CD4^+$ (T_H) e $CD8^+$ (T citotóxico/supressor), e a inibição parece ocorrer ao nível de ativação e talvez, mesmo, maturação, das células em repouso. No camundongo, a maturação das células T que ocorre no timo é significativamente suprimida pela ciclosporina, enriquecendo, assim, a população de células T imaturas e menos responsivas.

A ciclosporina induz uma potente imunossupressão sem mielossupressão. A adição de corticosteroides à ciclosporina permite a diminuição da dosagem e nefrotoxicidade diminuída (o principal efeito colateral clínico da droga). A introdução da ciclosporina, em amplo uso clínico em 1983, levou à melhora substancial no resultado do transplante renal cadavérico e permitiu a ampla prática de enxerto de coração e fígado.

A ciclosporina é metabolizada no fígado pelas enzimas citocromo P-450. As medicações que aumentam ou diminuem a função de citocromo P-450 podem aumentar ou diminuir os níveis de ciclosporina ou tacrolimus. A estreita janela terapêutica desses imunossupressores requer cuidado nas práticas de prescrição. Antibióticos, medicação anticonvulsiva e alguns bloqueadores do canal de cálcio são os principais implicados, mas as interações devem ser verificadas antes de se prescrever qualquer medicação nova para um receptor de transplante.

Os efeitos adversos potenciais da ciclosporina incluem nefrotoxicidade, hipertensão, hipercalemia, hirsutismo, hiperplasia gengival, tremor e outras neurotoxicidades, diabetogenicidade e hepatotoxicidade. Como com outros agentes imunossupressores, a terapia com ciclosporina aumenta o risco de infecção e malignidade, mas, pela redução da necessidade de corticosteroides, é visto ao todo um decréscimo geral nas taxas de infecção, comparando-se com a imunoterapia histórica.

Tacrolimus

O tacrolimus (primeiramente conhecido como FK-506) é um agente imunossupressor potente isolado em 1984, no Japão, do *Streptomyces tsukubaensis*, um fungo do solo. É uma lactona macrocíclica, com peso molecular de 822 dáltons. Embora estruturalmente distinto da ciclosporina, exibe uma ação molecular muito semelhante. Ambas as drogas são consideradas como *pró-drogas*. Seus efeitos antilinfocíticos resultam da formação de complexos ativos entre a droga e suas respectivas proteínas intracelulares de ligação ou *imunofilina* (proteínas que se ligam à ciclofilina ou FK-506 [FKBP, do inglês, *cyclophilin ou* FK-506 *binding protein*]) (Fig. 27-18).[29] O complexo droga-imunofilina

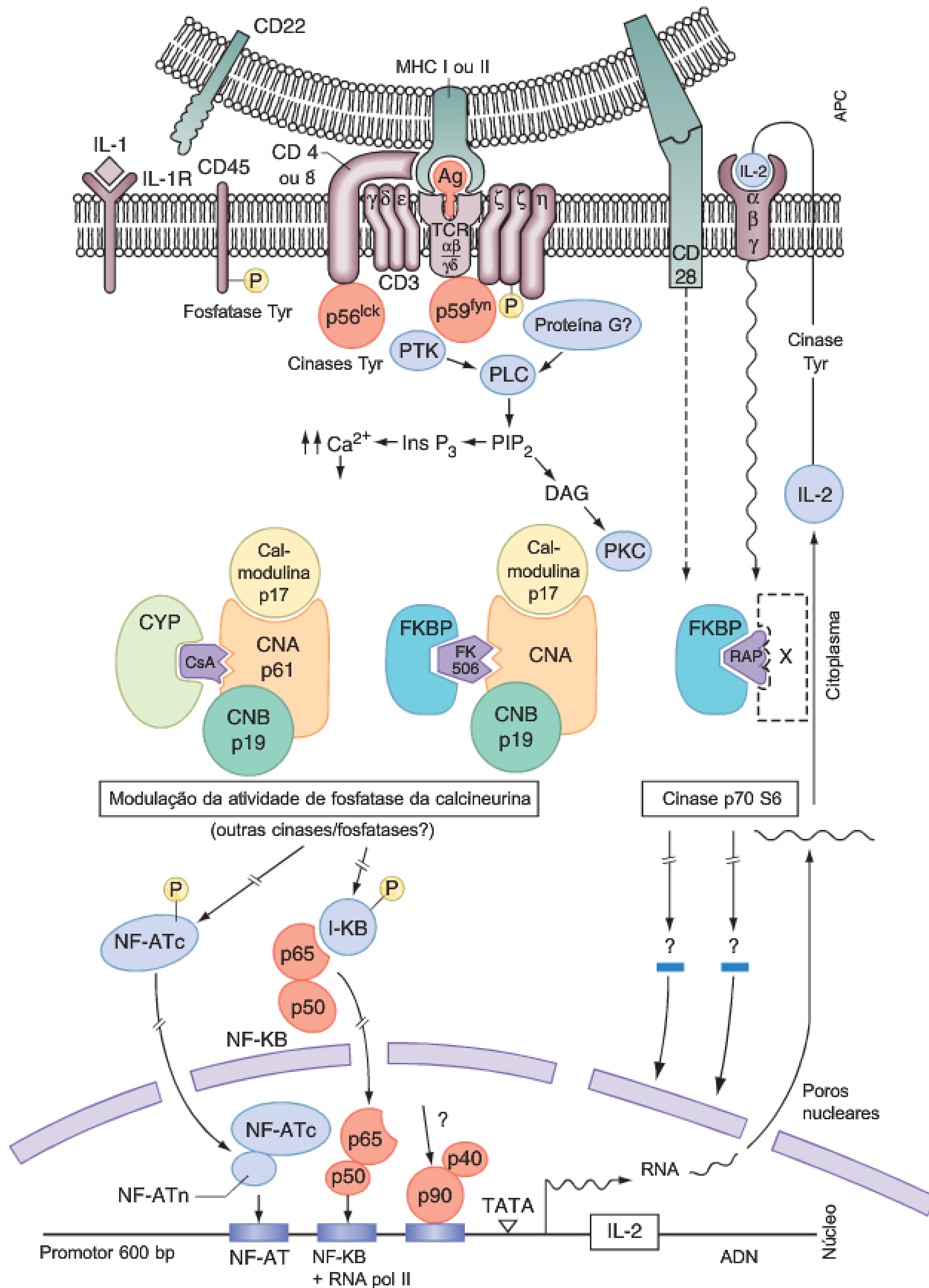


Figura 27-18 Transdução de sinal em células T ativadas e os sítios (*centro* da figura) nos quais se acredita que haja atuação da ciclosporina (CsA), do tacrolimus (FK-506) e do sirolimus (rapamicina [RAP]). A CsA ou o FK-506 se ligam a seus complexos pentaméricos respectivos de formas de imunofilinas (ciclofilina [CYP]) ou de proteína de ligação ao FK-506 (FKBP) com calmodulina e calcineurina A (CNA) e B. Acredita-se que a inibição da atividade de fosfatase da calcineurina iniba a translocação para o núcleo do componente citoplasmático do fator nuclear de células T ativadas (NF-ATc), exigido para a ativação do gene da interleucina-2 (IL-2). RAP, que também se liga ao FKBP, inibe a fosforilação e a ativação de uma proteína cinase S6 (p70S6) ribossômica de 70 kd, que normalmente ocorre dentro de alguns minutos após a ativação celular por receptores de citocina. A RAP também visa outras cinases (não mostradas) que são essenciais à progressão do ciclo celular. "*X*" refere-se ao alvo da rapamicina. (De Schreier M, Quesniaux VFJ, Baumann G et al.: Molecular basis of immunossupression. Transplant Sci 3:185, 1993.)

bloqueia a atividade da fosfatase da calcineurina, que é importante na regulação da transcrição do gene IL-2. A atividade do tacrolimus *in vitro*, entretanto, é aproximadamente 100 vezes maior do que aquela da ciclosporina.

Como a ciclosporina, a função do tacrolimus é inibir:

1. A expressão do gene IL-2 e a produção de IL-2
2. A proliferação celular de cultura mista de linfócitos, que é mediada pelas células T_H
3. A geração de CTLs
4. O aparecimento de IL-2R em linfócitos humanos

In vivo, o tacrolimus prolonga a sobrevida de enxertos de pele de MHC não semelhante, bem como aloenxertos cardíacos, renais, hepáticos e do intestino delgado. O tacrolimus foi aprovado para o tratamento de rejeição de aloenxerto de fígado. Também tem eficácia em terapia de recuperação para a rejeição aguda recorrente de aloenxerto em receptores de enxerto renal. Os efeitos colaterais da ciclosporina e do tacrolimus são semelhantes, mas o tacrolimus não causa hirsutismo nem hipertrofia da gengiva. Pode, entretanto, causar alopecia, e apresenta incidência aumentada de diabetes pós-transplante, quando comparado com a ciclosporina, particularmente em dosagens mais altas. Os níveis da droga devem ser monitorados.

Sirolimus

Semelhante ao tacrolimus, o imunossupressor sirolimo (também conhecido como rapamicina) é um antibiótico macrolídeo. É um análogo estrutural bem próximo do tacrolimus e liga-se ao mesmo receptor citoplasmático (FKBP). Diferentemente do tacrolimus ou da ciclosporina, entretanto, o sirolimus não bloqueia a expressão do gene da citocina da célula T, mas, em vez disso, inibe a transdução de sinal a partir de IL-2R para o núcleo.[29] A ligação do sirolimus à FKBP inibe a atividade da proteína cinase p70S6, que é essencial à fosforilação ribossômica e para a progressão do ciclo celular (Fig. 27-18). O sirolimus inibe fortemente a rejeição de aloenxerto. Essa droga atua de maneira sinérgica com a ciclosporina, tanto aumentando sua eficácia na prevenção da rejeição quanto aumentando a nefrotoxicidade do inibidor da calcineurina. O sirolimus tem sido combinado com ciclosporina, tacrolimus ou MMF, na tentativa de diminuir ou evitar inibidores de calcineurina com suas nefrotoxicidades associadas. Experimentações clínicas estão avançando para avaliar seu impacto sobre a rejeição crônica em receptores humanos de aloenxerto renal. O sirolimus também é usado como uma cobertura em próteses cardíacas, para evitar e reestenose. Experimentações clínicas têm demonstrado que o sirolimus não é significativamente nefrotóxico; entretanto, parece aumentar os triglicerídeos e diminuir as plaquetas e a hemoglobina, em alguns receptores. Com o uso de sirolimo têm sido relatados incidência aumentada de linfocele e retardo na cicatrização de feridas.[30] Mais recentemente, estudos informaram um aumento na proteinúria em receptores tratados com sirolimus. As recomendações atuais são as de se evitar a administração de sirolimus em receptores com nível de proteinúria superior a 2 g/dia.[31]

Bloqueio de Coestimulação

Na área da imunossupressão de manutenção, um novo e interessante paradigma está se desenvolvendo: estudos usando imunossupressão parenteral para terapia de manutenção. Compostos orais biodisponíveis são o esteio da imunossupressão a longo prazo, mas novos estudos estão se concentrando em formas injetáveis que poderiam ser administradas mensalmente ou a cada 2 meses. A conformidade com regimes de multidrogas sempre foi problemática, com episódios de rejeição tardia frequentemente sendo associados à não conformidade com a imunossupressão. A administração parenteral no centro de transplantes ofereceria aos médicos a garantia de que os medicamentos tinham sido recebidos.

Belatacept é um agente seletivo de bloqueio de coestimulação atualmente em estudos clínicos de fase III. Trata-se de uma proteína de fusão da porção extracelular de CTLA-4 e do fragmento de região constante da IgG1 humana.[32] Esse agente já demonstrou eficácia equivalente àquela da ciclosporina em receptores de transplante renal tratados com MMF e esteroides, quando administrado 1 vez por mês ou a cada 2 meses. Ainda também sob estudos mais preliminares está o uso de anticorpos monoclonais contra a IL-2R como terapia de manutenção.

Imunossupressão Local

Uma estratégia em direção à diminuição das consequências gerais e droga-específica da imunossupressão sistêmica é o uso de sistemas de administração local da droga, para estabelecer uma presença mais seletiva dos agentes imunossupressores no órgão transplantado. Estratégias experimentais droga-alvo incluem a infusão intra-arterial da droga, bombas de infusão implantáveis, matrizes de liberação controlada, dispositivos cirúrgicos impregnados com a droga, lipossomas, aplicação tópica (pele ou córnea) e inalação de aerossol (pulmão). Detalhes sobre este tópico serão revistos em outra seção.[33] Atualmente, essa estratégia é utilizada somente em receptores de alotransplante de tecidos, nos quais a imunossupressão tópica é adicionada à imunossupressão sistêmica, para elevar os níveis à pele.[33,34]

Receptores Sensibilizados

A transfusão prévia, a gravidez, os dispositivos de assistência ventricular e o transplante prévio podem sensibilizar os indivíduos.[25,26] Os resultados do transplante são significativamente inferiores em receptores sensibilizados.[35] Dispositivos de assistência ventricular esquerda também podem resultar em altos títulos do PRA em receptores potenciais de coração. Esses anticorpos pré-formados podem resultar em rejeição hiperaguda de órgãos transplantados. Receptores potenciais sensibilizados de rim podem permanecer nas listas por anos esperando por sua combinação perfeita.

Têm sido desenvolvidos novos protocolos que utilizam várias combinações de plasmaférese, IVIG, esplenectomia e anticorpos monoclonais anti-CD20, combinados com imunossupressão convencional, para permitir o sucesso de transplantes nesses indivíduos de outro modo intransplantáveis. Esses protocolos são bem-sucedidos, particularmente para receptores com doadores vivos, o que permite o tratamento antes de um transplante programado. Os níveis de anticorpos podem ser medidos e o transplante é realizado quando os níveis de anticorpos diminuem apropriadamente. Uns poucos receptores potenciais não terão seus anticorpos diminuídos e, no entanto, permanecerão intransplantáveis.[26]

Regimes Imunossupressores Individualizados

No passado, a imunossupressão era tida como "um tratamento para todos". A maioria dos receptores de aloenxerto recebeu um agente de indução de ALG ou OKT3, seguido de uma terapia de manutenção com ciclosporina, azatioprina e prednisona. Os novos agentes agora disponíveis permitem mais opções e, finalmente, alguma adequação da imunossupressão à situação do receptor.

Embora a tolerância ou um estado livre de drogas permaneça o objetivo a longo prazo nos casos de transplante, a adição de novos agentes ao armamentário farmacológico tem reduzido a incidência de rejeição aguda de aloenxerto, enquanto diminui os efeitos colaterais para os receptores. A diminuição dos efeitos colaterais aumenta a probabilidade de que o receptor real-

mente continue com a medicação imunossupressora. A não conformidade com a medicação permanece um fato significativo na sobrevida do enxerto a longo prazo. Uma mulher jovem com hirsutismo grave pode pensar duas vezes sobre a continuidade de sua terapia com ciclosporina; a mudança da medicação para o tacrolimus pode ser uma opção mais apropriada. Para um receptor com recursos financeiros inadequados, será mais apropriado continuar com prednisona e azatioprina do que alterar a terapia para o MMF, mais caro.

Receptores que demonstrem constituir problemas difíceis de conformidade podem se beneficiar dos regimes experimentais com drogas injetáveis. Nesse sentido, centros de transplante poderão saber definitivamente se um receptor recebeu ou não a droga. No campo dos transplantes, estamos chegando à era na qual poderemos "ajustar individualmente" a imunossupressão ao receptor, com base em fatores do doador e do receptor, assim como do órgão transplantado. Está sendo dada, também, maior ênfase à evitação dos corticosteroides em todos os órgãos.[21] Dos protocolos experimentais de "indução de tolerância" usando alentuzumabe ou globina de coelho antitimócito, seguidos de monoterapias de baixas doses com tracolimus, ciclosporina ou sirolimus, aos regimes mais tradicionais de terapia tripla com ou sem agentes indutores, para evitar o uso de corticosteroide — nenhum protocolo padrão existe atualmente.

Tratamento da Rejeição Aguda

Embora exista grande debate sobre o agente mais apropriado e a duração da terapia para o tratamento da rejeição aguda, existe pouco debate acerca da importância do diagnóstico rápido e preciso, o qual usualmente requer biopsia. Muito frequentemente, a terapia é adaptada ao grau de rejeição. Rejeições brandas são usualmente tratadas com altas doses de metilprednisolona, com ou sem subsequentes doses decrescentes de prednisona oral. A rejeição suave de aloenxerto de fígado frequentemente é tratada com doses crescentes de tracolimus. A rejeição moderada a grave é tratada com globulina de coelho antitimócito ou com anticorpo monoclonal OKT3; falhando esse regime, o alentuzumabe, o rituximabe e a imunoglobulina intravenosa têm sido usados com algum sucesso.[7,22,26] A profilaxia para CMV com ganciclovir ou valganciclovir é, usualmente, administrada de modo concorrente com a terapia para a rejeição aguda. Tratamentos repetidos para rejeição aguda aumentam o risco de infecções e complicações malignas, principalmente a doença linfoproliferativa pós-transplante.

A terapia antirrejeição é alcançada com alto custo financeiro e físico para o receptor. O tratamento completo da rejeição é criticamente importante, entretanto, porque uma rejeição aguda inadequadamente tratada é uma causa que conduz à rejeição crônica e à subsequente perda do enxerto.[16] A rejeição crônica permanece a causa primária de perdas tardias do enxerto.[36] Mesmo com uma perfeita adesão do paciente, existe uma taxa fixa de perda de enxerto para todos os órgãos transplantados. Por exemplo, visto que alguma perda é causada por problemas técnicos ou por morte do paciente, em 5 anos apenas 72% de corações transplantados, 67% de rins transplantados e 67% de fígados transplantados funcionam (OPTN/SRTR 2005 Annual Report, disponível em: http://www.ustransplant.org). Está claro que os agentes imunossupressores que são tão eficazes no controle da rejeição aguda não o são tanto no controle da rejeição crônica.

XENOTRANSPLANTE

Há uma falta crítica de órgãos disponíveis para transplante. Mais de 90.000 receptores potenciais estão, atualmente, listados e à espera para o transplante de órgãos. Muito mais pacientes poderiam se beneficiar de transplantes mas, pela falta de órgãos, não são nem mesmo considerados para isso. Muitos peritos no assunto concluíram que o suprimento de doadores nunca será suficiente para a demanda. Atualmente, cerca de 6.000 doadores mortos são recuperados a cada ano (dados do United Network for Organ Sharing [UNOS]). Esse número tem aumentado um tanto com o passar dos anos, à medida que doadores mais velhos foram incluídos, mas a doação de órgãos nos Estados Unidos atingiu um platô. Esta escassez força o continuado interesse em xenotransplante, que permanece muito debatido.

A possibilidade para a expansão do conjunto de doadores inclui o uso de fontes não humanas como doadores. Entretanto, o mecanismo de xenorreatividade difere do de alorreatividade, e a rejeição resultante é vigorosa. A principal barreira ao uso ampliado de xenotransplante é a presença de anticorpos naturais. Semelhantes à grupagem sanguínea ABO, os anticorpos IgM naturais se desenvolvem contra as porções carboidrato não próprias. Esses anticorpos naturais são reduzidos em número, à medida que as espécies são mais intimamente relacionadas, como os seres humanos e os chimpanzés. Esses anticorpos naturais medeiam a rejeição hiperaguda tipicamente encontrada em transplantes através de espécies. A maioria dos anticorpos que ocorrem naturalmente é direcionada contra a porção carboidrato α-galactose.[5,37] A espécie xenogênica preferida para o transplante clínico humano é o porco, por causa do tamanho e da disponibilidade.

A rejeição hiperaguda xenogênica apresenta muitas características semelhantes à da rejeição hiperaguda alogênica, vista imediatamente após o transplante com a incompatibilidade ABO. Essa reação é dependente de complemento, com a geração de pró-coagulantes e substâncias agregadoras de plaquetas. Diferente do que acontece com os transplantes alogênicos, nos xenotransplantes a habilidade para limitar a cascata do complemento é perdida. Nos seres humanos, está presente um fator de decaimento (CD55) que limita a lesão induzida pelo complemento. Nas células de porco, o CD55 não é expresso. Estão surgindo estratégias nas quais são administrados fatores solúveis, como CD55 humano e receptores de complemento, e que irão limitar a extensão da rejeição hiperaguda.[1] Foram desenvolvidos porcos transgênicos que expressam CD55 humano. Além disso, foram clonados porcos que não produzem a enzima galactosil transferase.[37]

Uma vez inibidos os agentes solúveis para eliminar a rejeição hiperaguda mediada pelo complemento, o próximo problema é a rejeição tardia do xenoenxerto. Modelos de pesquisa que inibem o sistema complemento disponibilizaram para estudos a rejeição tardia de xenoenxertos. Essa forma de rejeição envolve as células NK e os macrófagos como mediadores do processo inflamatório. As atividades das células NK são iniciadas e, pela falta de moléculas de MHC próprio que normalmente fornecem os sinais inibitórios para as células NK, a função NK permanece sem oposição. Essas células NK ativadas secretam citocinas, como TNF e INF-γ, que recrutam e ativam os macrófagos.[1,5,14]

TOLERÂNCIA

Antecedentes Históricos

O principal objetivo dos cientistas e clínicos de transplantes é induzir a tolerância doador-específica e eliminar a necessidade de imunossupressão exógena.[38] Embora a tolerância tenha sido alcançada em numerosas espécies, incluindo o homem, a ampla aplicação clínica depende de melhorias na segurança e na redução dos riscos de tal estratégia. Não obstante, existem raros

exemplos do estabelecimento de não responsividade mediada por ausência de drogas para os aloenxertos de órgãos em indivíduos que interromperam a terapia imunossupressora por várias razões. Além disso, alguns indivíduos humanos se mantêm sem drogas para a aceitação de aloenxerto de rim, após um transplante de medula óssea para leucemia originário do mesmo doador.[39] O estádio atual da compreensão da imunologia celular e molecular e da base da indução de tolerância experimental torna promissor o desenvolvimento de estratégias clinicamente eficazes. A tolerância autêntica a transplantes é antígeno-específica. É induzida como resultado de exposição anterior ao antígeno e não depende da administração continuada de agentes imunossupressores antígeno-não específicos.

Em 1953, em um estudo produtivo, Billingham, Brent e Medawar[40] foram os primeiros a demonstrar, ativamente, a tolerância doador-específica adquirida. Eles realizaram experimentos históricos, nos quais trocaram enxertos de pele recíprocos entre gêmeos de gado Freemartin. Esses gêmeos são geneticamente diferentes e compartilham uma mesma placenta. Billingham, Brent e Medawar predisseram que os gêmeos rejeitariam aqueles enxertos porque eram geneticamente diferentes. Entretanto, os enxertos foram aceitos. Esse resultado foi explicado pela observação de Owen de que as cepas de gado Freemartin compartilhavam uma placenta em comum; eram, na realidade, quimeras de células sanguíneas vermelhas.[41] Com essa observação, os pesquisadores retornaram ao laboratório, para demonstrar que, ao transplantarem células derivadas de medula óssea de um doador em um feto de camundongo, podiam transferir ativamente a tolerância adquirida para o receptor. Se um enxerto de pele do mesmo doador de medula óssea fosse transplantado, o enxerto seria permanentemente aceito. A tolerância era doador-específica porque, quando um enxerto de um terceiro era transplantado, o mesmo era rejeitado.[40] Uma lição importante aprendida com esse experimento foi que a tolerância adquirida era devida à incompetência imunológica do receptor do transplante e não a alguma alteração no tecido transplantado. O quimerismo misto semelhante e a tolerância foram estabelecidos no camundongo adulto com a adição de condicionamento.[42]

Mecanismos

São necessários métodos não tóxicos confiáveis de indução de tolerância em transplantes, para superar os problemas da rejeição crônica do enxerto de órgãos e a toxicidade relacionada à imunossupressão. As estratégias potenciais para indução de tolerância em *adultos* incluem:

1. Protocolos de depleção celular usando irradiação total do corpo ou irradiação total linfoide, ou anticorpos monoclonais de depleção
2. Protocolos de reconstituição usando medula óssea alogênica
3. Uma combinação dos métodos 1 e 2
4. Terapia de molécula-alvo da superfície celular (p. ex., uso de anticorpos monoclonais anti-CD4 ou antimoléculas de adesão intracelular)
5. Drogas imunossupressoras (p. ex., ciclosporina, sirolimus)
6. Transfusão de sangue doador-específica combinada com terapia de drogas ou de anticorpos monoclonais
7. Manipulação de populações celulares específicas (*i.e.*, células dendríticas tolerogênicas e células T reguladoras)

As principais hipóteses propostas para a base celular da tolerância do transplante são a *deleção clonal* (morte celular para as células T doador-reativas) e *anergia clonal* (inativação funcional sem morte celular). A deleção clonal dos linfócitos antígeno-reativos ocorre no timo ou perifericamente. A anergia clonal dos linfócitos é causada pela expedição do sinal antigênico sozinho (sinal 1), sem sinais coestimuladores (sinal 2) ou por mecanismos supressores. Os mecanismos supressores envolvem células reguladoras anti-idiótipo direcionadas contra o idiótipo TCR dos linfócitos T responsivos, células opositoras ou citocinas supressoras, como fator de crescimento tumoral β. Ainda está para ser definitivamente estabelecido se a deleção clonal e a anergia clonal são estádios ao longo de uma extensão nas interações das células T ou se são duas vias independentes produzidas pela exposição a diferentes agentes de tolerância, sob diferentes condições. O sistema imune de um indivíduo pode desenvolver não responsividade a um antígeno em particular, apesar da presença de linfócitos normalmente responsivos. As células normalmente responsivas podem ser inibidas por outros mecanismos, tais como as células supressoras. Assim, qualquer combinação, deleção ou inativação de células T ou B poderia resultar em falha do sistema imune para responder a um antígeno.

Anticorpos Monoclonais

Um dos principais objetivos da imunossupressão terapêutica é alcançar benefício a longo prazo a partir de uma terapia de curta duração. Uma variedade de anticorpos monoclonais para as moléculas de superfície, em particular anti-CD4, usados sozinhos ou em combinação com outras modalidades imunossupressoras, como ciclosporina ou irradiação linfoide total, induz tolerância em roedores.[2] O desenvolvimento de anticorpos monoclonais CD4 que induzem tolerância imunológica sem depleção de células T $CD4^{+}$ tem despertado interesse no uso de anticorpos monoclonais que não causam depleção para a reprogramação do sistema imune na autoimunidade e nos transplantes. Os mecanismos que estão envolvidos na indução da tolerância e em sua manutenção estão em debate.

Em alguns modelos de transplante alogênico (coração, pele, medula óssea), anticorpos anti-CD4 (+CD8) bloqueiam o processo de rejeição por promoverem seletivamente o desenvolvimento de células T reguladoras $CD4^{+}/CD25^{+}$. Como resultado, supressão associada ou tolerância infecciosa ocorrem através destas potentes células reguladoras. Essa promoção de células T $CD4^{+}$ fornece uma ligação entre supressão e tolerância. Nesses modelos, as células T que nunca foram expostas a anticorpos CD4 tornam-se tolerantes aos antígenos do enxerto quando expostas ao antígeno no microambiente das células T reguladoras.[2] Além dos anticorpos monoclonais anti-CD4, anticorpos que têm como alvo moléculas de adesão, outras moléculas nas células T ou outras moléculas nas APCs surgiram como importantes estratégias para promover a indução da tolerância. A terapia com combinações de anticorpos monoclonais anti-CD154, anti-CD80 e anti-CD86 todos os quais são moléculas coestimulatórias tem sido usada na tentativa de indução de tolerância em primatas.[43]

Medula Óssea Doadora

A medula óssea doadora tem mostrado um efeito regulador potente. A indução de não responsividade, com uma combinação de soro antilinfócito e medula óssea doadora, foi alcançada em camundongos, cachorros e macacos. Pensa-se que, sob essas circunstâncias, uma célula reguladora que ocorre naturalmente (célula supressora ou opositora) induz tolerância dentro do inóculo da medula óssea. O desenvolvimento dessas células pode ser facilitado por fatores de crescimento apropriados, tais como o fator estimulador de colônia de granulócito-macrófago e IL-3. A infusão de medula óssea demonstrou exercer efeito benéfico na sobrevida a longo prazo de aloenxertos de órgãos sólidos. Ciancio e colaboradores demonstraram decréscimo significativo na incidência de rejeição crônica em receptores renais de doadores humanos mortos que receberam medula óssea doadora no momento do transplante renal.[44] Episódios de rejei-

ção aguda foram semelhantes no grupo que recebeu infusão de medula óssea, quando comparado com controles. Contudo, em 6 anos de acompanhamento, somente dois de 63 receptores que receberam medula óssea desenvolveram rejeição crônica comprovada por biopsia, comparados com 41 de 219 receptores-controle. A terapia com drogas imunossupressoras foi idêntica em ambos os grupos. Resultados semelhantes e melhorados sobre enxertos foram observados em receptores de transplante de pulmão a longo prazo que receberam infusão de medula óssea e em receptores de aloenxertos renais com rejeição crônica menos intensa nessa coorte.

Starzl e colaboradores[45] relataram quimerismo de longa duração de células doadoras em receptores humanos de aloenxerto imunossuprimidos convencionalmente. O aumento desse *quimerismo natural* por infusão de medula óssea doadora, no momento do transplante de órgãos, está sendo realizado em pacientes que não receberam qualquer forma de terapia citorredutora. O processo é seguro e efetivo no aumento do quimerismo, mas este não é acompanhado, ainda, pela tolerância doador-específica.[44]

Células Supressoras e Indução de Tolerância

Células supressoras são implicadas em alguns modelos experimentais de indução de tolerância.[1] Assim, pode ser demonstrada a existência de células T supressoras, geradas na presença de ciclosporina, pela transferência adotiva de tolerância a partir de receptores de aloenxerto tratados com ciclosporina. Não foi possível mostrar, entretanto, que a ciclosporina possa induzir tolerância autêntica em transplantes de órgãos humanos. Em animais experimentais, a transfusão de sangue doador-específica, antes do transplante, induz não responsividade antígeno-específica associada à desregulação da produção de IL-2 e à geração de células supressoras. A transfusão de sangue doador-específica com ciclosporina clinicamente reduz a sensibilização e melhora o resultado do aloenxerto renal.

Quimerismo Hematopoiético de Célula-tronco e Tolerância

A forma mais forte de tolerância doador-específica é a associada ao quimerismo hematopoético de célula-tronco. Como mencionado anteriormente, a primeira associação entre quimerismo e tolerância foi observada na década de 1940, quando o Dr. Owen relatou que o gado Freemartin era quimera de células vermelhas.[41] A placenta em comum que compartilhavam permitia troca com células-tronco hematopoéticas. Embora geneticamente diferentes, esse aceitava enxertos de pele a partir do outro gêmeo. Billingham, Brent e Medawar[40] demonstraram que essa transferência ativa de tolerância para antígenos doadores era devida às células-tronco hematopoiéticas da medula óssea do doador. Subsequentemente, demonstrou-se que o quimerismo está associado à tolerância em camundongos, ratos, porcos, primatas não humanos e seres humanos.

Até recentemente, o risco associado com transplante convencional de medula óssea era muito grande para tolerar tentativas clínicas de induzir tolerância. Entretanto, alguns avanços fizeram da aplicação clínica do quimerismo hematopoiético de células-tronco para induzir tolerância uma realidade clínica. A reconstituição de camundongos com misturas de medula óssea alogênica e singênica esgotadas de células T (demonstrada primeiramente por Ildstad e Sachs) produz quimerismo hematopoiético misto de medula óssea e tolerância doador-específica a enxertos de pele. Mais importante, 1% de quimerismo doador é suficiente para fornecer forte tolerância por deleção, abrindo uma porta para estratégias não mielodestrutivas para estabelecer quimerismo misto. Essas estratégias, usando anticorpos monoclonais anticélulas T, ciclofosfamida, ALG e tacrolimus, além de irradiação subletal total do corpo mais medula óssea doadora, mostraram induzir tolerância em camundongos. Melhoramentos recentes no processamento da medula óssea e em engenharia do enxerto, para diminuir a toxicidade associada à doença GVH, podem aumentar o interesse nessa estratégia.

O quimerismo linfopoético misto tem induzido tolerância em seres humanos tratados por transplantes de medula óssea não mielodestrutiva para o mieloma que também receberam um aloenxerto renal. Ambos ficaram livres de mieloma e de rejeição, após receberem um regime não mielodestrutivo condicionante de ciclofosfamida, globulina de cavalo antitimócito, irradiação tímica com infusão de medula óssea doadora, transplante de rim e uma série de 12 dias de ciclosporina. O quimerismo foi mantido por aproximadamente 100 dias antes de tornar-se indetectável. A falta de durabilidade do quimerismo não teve impacto no resultado; ambos os receptores permaneceram livres de rejeição sem drogas imunossupressoras.[39] Na clínica, os protocolos estão ativos para estabelecer, intencionalmente, baixos níveis de quimerismo do doador em receptores de aloenxerto renal ou cardíaco.

Manipulação de Células Dendríticas

Trabalhos recentes se concentraram em populações de células específicas que podem ser usadas para indução de tolerância. Há evidências crescentes de que células imunes específicas podem ter um papel no desenvolvimento de tolerância doador-específica. Em uma revisão recente, Coates e Thomson enfatizaram o papel potencial de células dendríticas passageiras como mediadoras de alorreconhecimento e como um alvo potencial para induzir tolerância doador-específica.[46] Células dendríticas são uma excelente população para usar como terapia antirrejeição baseada em células nos transplantes, porque elas têm como alvo especificamente as regiões de drenagem linfática, ricas em células T. As células dendríticas imaturas, das quais as mais conhecidas são as precursoras das células dendríticas plasmacitoides, podem ser dirigidas para produzir propriedades imunorreguladoras pela apresentação do antígeno doador na ausência de um segundo sinal, induzindo anergia nas células T receptoras doador-específicas.[46] Na clínica, a mobilização de células-tronco hematopoéticas com o fator estimulador de colônias de granulócitos também mobiliza concentrações mais altas de células dendríticas tolerogênicas precursoras (plasmacitoides). Já existem estudos em desenvolvimento para analisar os efeitos dessas populações na indução de tolerância na clínica.[46]

Além disso, outra nova e potencialmente importante estratégia imunomodulante é a conversão de resposta antidoador de uma resposta T_H1 para T_H2. A maioria das respostas imunes de rejeição agressiva está associada a um fenótipo T_H1, enquanto animais com aceitação demonstrada de aloenxerto geralmente têm células T com um fenótipo T_H2 predominante. Pensa-se que as células dendríticas podem promover esse desvio imune do perfil de rejeição T_H1 pela ativação seletiva de células T_H2.

NOVAS ÁREAS DE TRANSPLANTE

Alotransplante de Tecido Composto

O transplante de tecido composto beneficiaria milhões de indivíduos em todo o mundo com perda de membros e defeitos extensos. Desde que o primeiro transplante de mão foi realizado em Lyon, França, em setembro de 1998, já foram realizados cerca de 24 transplantes de mão, em 8 anos; 12 pacientes receberam transplante de uma única mão e 4 receberam das duas mãos. Todos tiveram boa recuperação funcional, mas o primeiro receptor necessitou de amputação depois que decidiu parar com

a imunossupressão. O receptor de transplante de mãos que sobrevive há mais tempo recebeu seu transplante em Louisville, Kentucky, em janeiro de 1999. Suas habilidades atuais incluem amarrar seus sapatos, discar seu telefone, abrir portas, lançar uma bola e sensibilidade ao quente e ao frio.[33]

O transplante de mãos combina dois procedimentos bem estabelecidos — a reimplantação da mão e a terapia imunossupressora (Figs. 27-19 e 27-20). Esses receptores de transplante têm sido mantidos sob regime imunossupressor padrão de tacrolimus, MMF e prednisona. O tacrolimus acelera a regeneração de nervos em modelos animais, o que também parece ser o caso em receptores de transplante de mãos, nos quais a regeneração dos nervos se processa mais rapidamente do que o esperado pela experiência com reimplante.[33] Apesar da transplantação de medula óssea vascularizada com o transplante de mãos, nenhuma evidência de quimerismo doador ou doença GVH foi observada nesses receptores.[47] O sucesso dos transplantes de mãos tem estimulado pesquisas em outros aloenxertos de tecido composto. O transplante de laringe restaurou com sucesso a voz de um homem de 40 anos de idade após 20 anos de uma lesão por esmagamento.[48] Atualmente, transplantes vascularizados da parede do joelho, maxilofacial e abdominal estão sendo realizados em todo o mundo.

Em 2005, na França, cirurgiões plásticos e de transplante realizaram, com sucesso, o transplante de face parcial para reparar um defeito extenso deixado pelo ataque feroz de um cão. O aloenxerto forneceu cobertura excelente de tecido do defeito, como mostrado na Figura 27-21. Esse transplante representa uma mudança importante na filosofia: é a primeira vez que cirurgiões escolhem, de propósito, reparar uma lesão facial com aloenxerto. Nenhum reparo primário tinha sido tentado à época da lesão para assegurar o sucesso máximo com o transplante subsequente. A paciente usou uma máscara cirúrgica para cobrir o defeito até que o doador se tornasse disponível alguns meses depois (comunicação pessoal com o Professor Jean-Michel Dubernard). Se os protocolos de tolerância apresentarem sucesso, pode-se esperar o uso de alotransplantes de tecido composto em áreas de intervenção cirúrgica reconstrutora.

Transplante de Células de Ilhota Pancreática

Em nenhuma parte no campo dos transplantes os avanços da imunossupressão estão mais claros do que na área de transplante de células de ilhota do pâncreas. As tentativas de transplante de ilhota falharam uniformemente até o desenvolvimento do chamado protocolo de Edmonton. Um grupo em Edmonton, Alberta, relatou seu sucesso em manter receptores livres de insulina pelo uso do protocolo imunossupressor de daclizumabo, tacrolimus em baixas doses e sirolimus. Corticosteroides e altas doses de tacrolimus foram evitados por serem tóxicos para as ilhotas.[49]

Inicialmente, ilhotas de dois a quatro pâncreas eram necessárias para alcançar a insulino-independência nesses receptores. Aproximadamente 9.000 equivalentes de ilhotas por quilo de peso corporal do receptor são necessários para atingir a insulino-independência.[49] O sucesso com o protocolo de Edmonton focalizou o interesse em regimes que evitam corticosteroides em outros transplantes de órgãos.[21]

Engenharia de Tecido e Medicina Regenerativa

O objetivo máximo do transplante está na habilidade de se restaurar células vivas para manter, ou mesmo intensificar, a função existente no tecido. Esse objetivo está sendo enfatizado por

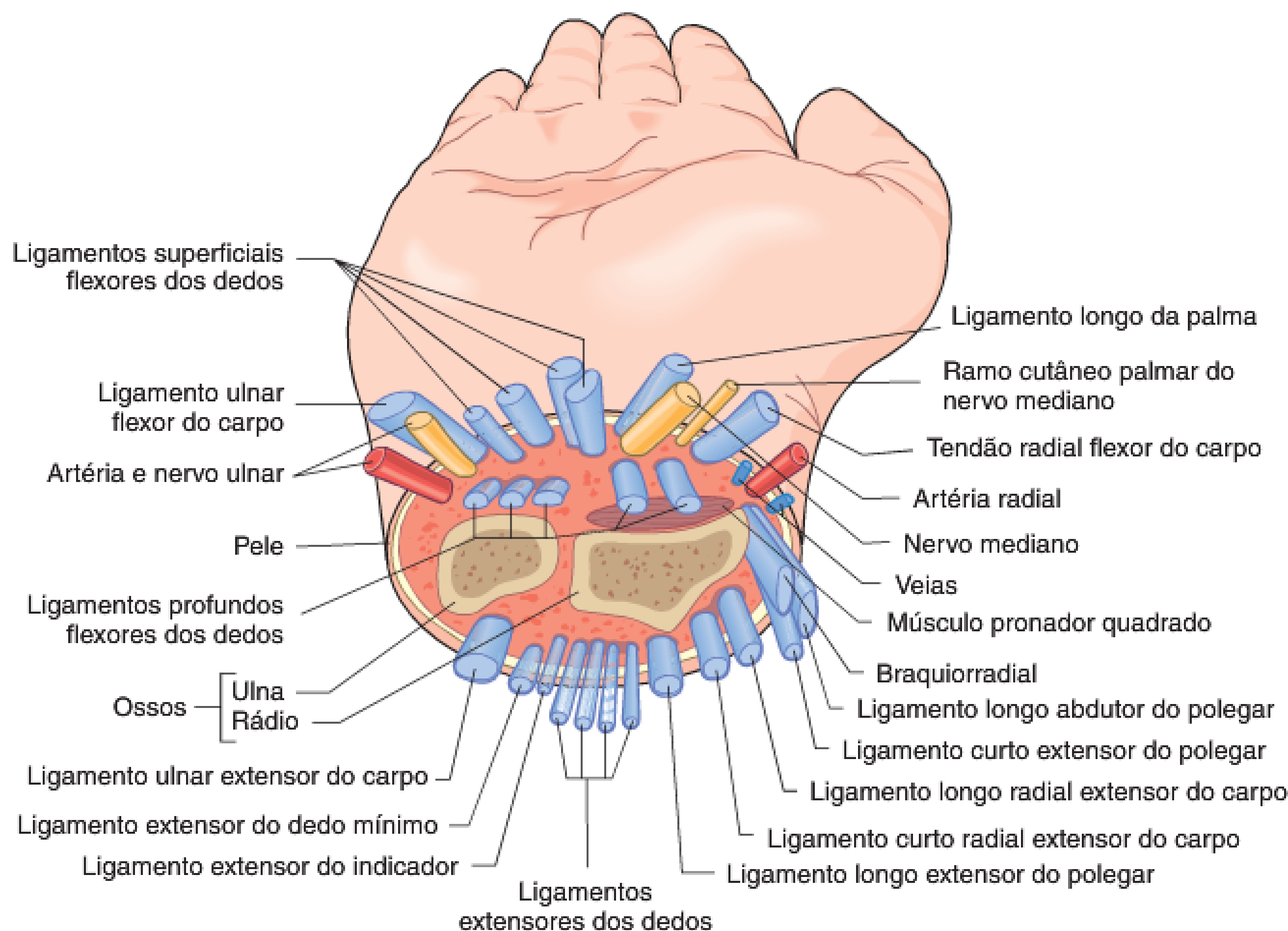


Figura 27-19 Esquema de um transplante de mão desenhado por Elaine Bammerlin.

Figura 27-20 Dr. Warren Breidenbach e colaboradores iniciam operação de ligação de transplante de mão. (Fotografia de Patrick Pfister, Jewish Hospital, Louisville, KY.)

Figura 27-21 Imagens pré e pós-transplante do primeiro transplante parcial de face do mundo. (Cortesia do Professor Jean Michel Dubernard.)

meio do processo de engenharia dos tecidos. Foram feitas descobertas iniciais em engenharia de tecidos no meio da década de 1980, com produtos baseados em pele. Pelo desenvolvimento da recolocação de tecidos que se mantêm intactos com suas propriedades bioativas após a implantação, retendo suas funções fisiológicas, bem como a estrutura para o tecido ou órgão danificado pela doença ou pelo trauma, a engenharia de tecido pode fornecer uma alternativa para o transplante e outras formas de reconstrução. Produtos para a recolocação da pele são os mais avançados, com vários materiais de tecido produzidos pela engenharia atualmente no mercado mundial. O impacto potencial desse campo é infinito e oferece soluções únicas ao campo médico para a recolocação de tecidos e órgãos. A engenharia de tecido pode, eventualmente, ser aplicada à regeneração de diversos tecidos, como fígado, intestino delgado, estruturas cardiovasculares, nervo e cartilagem. Há vários anos estão sendo realizados estudos para dispositivos bioartificiais de fígado. Tecido da bexiga já foi cultivado com sucesso a partir de uma amostra inicial de biopsia da bexiga e implantado.[50]

As fontes de células requeridas para a engenharia de tecidos são resumidas em três categorias: células autólogas (do paciente), células alogênicas (de um doador, mas não imunologicamente idêntico) e células xenogênicas (de um doador de espécie diferente). Cada categoria pode ser posteriormente delineada em termos de células-tronco (adulta ou embrionária) ou células diferenciadas obtidas de tecidos em que a população de células obtidas da dissociação do tecido compreende uma mistura de células em diferentes estádios de maturação e inclui raras células-tronco e progenitoras. Descobertas recentes têm indicado que células-tronco de um tipo podem se transdiferenciar para reparar tecidos danificados de outro tipo (p. ex., células-tronco hematopoiéticas migram para o miocárdio infartado e reparam o tecido). A engenharia de tecidos irá permanecer uma área de intensa pesquisa. Os avanços na área de fatores de crescimento, matrizes estromais, encapsulamento e expressão de genes terão papel importante.

CONCLUSÃO

O campo dos transplantes é um exemplo excelente do impacto que a pesquisa, tanto básica quanto a da observação clínica, pode exercer no progresso em uma área. O conceito de restaurar tecido danificado e em atividade tornou-se realidade, e por meio da pesquisa continuaremos a melhorar a qualidade de vida de receptores de transplante e as aflições que possam ser tratadas. O progresso nas áreas de terapia imunossupressora, xenotransplante, indução de tolerância, engenharia de tecido e de completa compreensão de como o sistema imune funciona nos níveis celular e subcelular, continua. Muito permanece por ser aprendido, entretanto, antes que pacientes com insuficiências de órgãos terminais possam viver livres de riscos e das despesas que atualmente estão associadas ao transplante de órgãos sólidos. Esta é uma boa época para se estar envolvido com transplantes — o Cálice Sagrado dos transplantes, conhecido como tolerância aos transplantes, parece mais próximo.[38]

Agradecimento

As autoras agradecem a assistência técnica de Carolyn DeLautre no preparo do manuscrito.

Referências Selecionadas

Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS: Cellular and Molecular Immunology, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2005.

Este é um livro-texto de imunologia conciso e bem ilustrado.

Kaufman DB, Leventhal JR, Gallon LG, Parker MA: Alemtuzumab induction and prednisone-free maintenance immunotherapy in simultaneous pancreas-kidney transplantation comparison with rabbit antithymocyte globulin induction—long-term results. Am J Transplant 6:331-339, 2006.

Experiência extensa em centro único com imunossupressão sem esteroides.

Newell KA, Larsen CP, Kirk AD: Transplant tolerance: Converging on a moving target. Transplantation 81:1-6, 2006.

Revisão excelente de fatores que previnem o desenvolvimento de tolerância em seres humanos, incluindo as questões envolvendo verificação de tolerância.

Wood KJ, Sakaguchi S: Regulatory T cells in transplantation tolerance. Nat Rev Immunol 3:199-210, 2003.

Revisão de células T reguladoras e seu mecanismo de ação.

Referências

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS: Cellular and Molecular Immunology, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2005.
2. Waldmann H, Cobbold S: How do monoclonal antibodies induce tolerance? A role for infectious tolerance? Annu Rev Immunol 16:619-644, 1998.
3. Kappler JW, Roehm N, Marrack P: T cell tolerance by clonal elimination in the thymus. Cell 49:273-280, 1987.
4. Sollinger HW: Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. Transplantation 60:225-232, 1995.
5. Brouha PC, Ildstad ST: Mixed allogeneic chimerism. Past, present, and prospects for the future. Transplantation 72:S36-S42, 2001.
6. Nagata S, Suda T: Fas and Fas ligand: lpr and gld mutations. Immunol Today 16:39-43, 1995.
7. de Mattos AM, Norman DJ: OKT3 for treatment of rejection in renal transplantation 72:S36-S42, 1993.
8. Greenfield EA, Nguyen KA, Kuchroo VK: CD28/B7 costimulation: A review. Crit Rev Immunol 18:389-418, 1998.
9. Romagnani S: The Th1/Th2 paradigm. Immunol Today 18:263-266, 1997.
10. Wood KJ, Sakaguchi S: Regulatory T cells in transplantation tolerance. Nat Rev Immunol 3:199-210, 2003.
11. Filippi C, Bresson D, von Herrath M: Antigen-specific induction of regulatory T cells for type 1 diabetes therapy. Int Rev Immunol 24:341-360, 2005.
12. van Furth R: Human monocytes and cytokines. Res Immunol 149:719-720, 1998.
13. Rissoan MC, Soumelis V, Kadowaki N, et al: Reciprocal control of T helper cell and dendritic cell differentiation. Science 283:1183-1186, 1999.
14. Manilay JO, Sykes M: Natural killer cells and their role in graft rejection. Curr Opin Immunol 10:532-538, 1998.
15. Rulifson IC, Szot GL, Palmer E, et al: Inability to induce tolerance through direct antigen presentation. Am J Transplant 2:510-519, 2002.
16. Halloran PF, Melk A, Barth C: Rethinking chronic allograft nephropathy: The concept of accelerated senescence. J Am Soc Nephrol 10:167-181, 1999.
17. Fishman JA, Rubin RH: Infection in organ-transplant recipients. N Engl J Med 338:1741-1751, 1998.
18. Sener A, House AA, Jevnikar AM, et al: Intravenous immunoglobulin as a treatment for BK virus associated nephropathy: One-year follow-up of renal allograft recipients. Transplantation 81:117-120, 2006.

19. Penn I: Posttransplant malignancies. Transplant Proc 31: 1260-1262, 1999.
20. Verschuuren EA, Stevens SJ, van Imhoff GW, et al: Treatment of posttransplant lymphoproliferative disease with rituximab: The remission, the relapse, and the complication. Transplantation 73:100-104, 2002.
21. Matas AJ, Kandaswamy R, Gillingham KJ, et al: Prednisone-free maintenance immunosuppression—a 5-year experience. Am J Transplant 5:2473-2478, 2005.
22. Gaber AO, First MR, Tesi RJ, et al: Results of the double-blind, randomized, multicenter, phase III clinical trial of Thymoglobulin versus Atgam in the treatment of acute graft rejection episodes after renal transplantation. Transplantation 66:29-37, 1998.
23. Kahan BD, Rajagopalan PR, Hall M: Reduction of the occurrence of acute cellular rejection among renal allograft recipients treated with basiliximab, a chimeric anti– interleukin-2-receptor monoclonal antibody. United States Simulect Renal Study Group. Transplantation 67:276-284, 1999.
24. Vincenti F, Kirkman R, Light S, et al: Interleukin-2-receptor blockade with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. Daclizumab Triple Therapy Study Group. N Engl J Med 338:161-165, 1998.
25. Bloom DD, Hu H, Fechner JH, et al: T-lymphocyte alloresponses of Campath-1H–treated kidney transplant patients. Transplantation 81:81-87, 2006.
26. Jordan SC, Vo AA, Peng A, et al: Intravenous gammaglobulin (IVIG): A novel approach to improve transplant rates and outcomes in highly HLA-sensitized patients. Am J Transplant 6:459-466, 2006.
27. Gruber SA, Chan GLC, Canafax DM, et al: Immunosuppression in renal transplantation: II. Corticosteroids, antilymphocyte globulin, and OKT3. Clin Transplant 5:219-232, 1991.
28. Vanrenterghem Y, van Hooff JP, Klinger M, et al: The effects of FK778 in combination with tacrolimus and steroids: A phase II multicenter study in renal transplant patients. Transplantation 78:9-14, 2004.
29. Sigal NH, Dumont FJ: Cyclosporin A, FK-506, and rapamycin: Pharmacologic probes of lymphocyte signal transduction. Annu Rev Immunol 10:519-560, 1992.
30. Langer RM, Kahan BD: Incidence, therapy, and consequences of lymphocele after sirolimus-cyclosporine- prednisone immunosuppression in renal transplant recipients. Transplantation 74:804-808, 2002.
31. Straathof-Galema L, Wetzels JF, Dijkman HB, et al: Sirolimus-associated heavy proteinuria in a renal transplant recipient: Evidence for a tubular mechanism. Am J Transplant 6:429-433, 2006.
32. Vincenti F, Larsen C, Durrbach A, et al: Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. N Engl J Med 353:770-781, 2005.
33. Jones JW, Gruber SA, Barker JH, et al: Successful hand transplantation. One-year follow-up. Louisville Hand Transplant Team. N Engl J Med 343:468-473, 2000.
34. Schneeberger S, Ninkovic M, Piza-Katzer H, et al: Status 5 years after bilateral hand transplantation. Am J Transplant 6:834-841, 2006.
35. Xu H, Chilton PM, Tanner MK, et al: Humoral immunity is the dominant barrier for allogeneic bone marrow engraftment in sensitized recipients. Blood 108:3611-3619, 2006.
36. Cecka JM, Terasaki PI: Clinical Transplants 2005, UCLA Immunogenetics Centers, Los Angeles, Regents of the University of California, 2006.
37. Dorling A: Clinical xenotransplantation: Pigs might fly? Am J Transplant 2:695-700, 2002.
38. Newell KA, Larsen CP, Kirk AD: Transplant tolerance: Converging on a moving target. Transplantation 81:1-6, 2006.
39. Buhler LH, Spitzer TR, Sykes M, et al: Induction of kidney allograft tolerance after transient lymphohematopoietic chimerism in patients with multiple myeloma and end-stage renal disease. Transplantation 74:1405-1409, 2002.
40. Billingham RE, Brent L, Medawar PB: Actively acquired tolerance of foreign cells. Nature 172:603-606, 1953.
41. Owen RD: Immunogenetic consequences of vascular anastomoses between bovine twins. Science 102:400-401, 1945.
42. Ildstad ST, Sachs DH: Reconstitution with syngeneic plus allogeneic or xenogeneic bone marrow leads to specific acceptance of allografts or xenografts. Nature 307:168-170, 1984.
43. Montgomery SP, Xu H, Tadaki DK, et al: Combination induction therapy with monoclonal antibodies specific for CD80, CD86, and CD154 in nonhuman primate renal transplantation. Transplantation 74:1365-1369, 2002.
44. Ciancio G, Miller J, Garcia-Morales RO, et al: Six-year clinical effect of donor bone marrow infusions in renal transplant patients. Transplantation 71:827-835, 2001.
45. Starzl TE, Demetris AJ, Murase N, et al: Cell migration, chimerism, and graft acceptance. Lancet 339:1579-1582, 1992.
46. Coates PT, Thomson AW: Dendritic cells, tolerance induction and transplant outcome. Am J Transplant 2:299-307, 2002.
47. Granger DK, Briedenbach WC, Pidwell DJ, et al: Lack of donor hyporesponsiveness and donor chimerism after clinical transplantation of the hand. Transplantation 74:1624-1630, 2002.
48. Birchall MA, Lorenz RR, Berke GS, et al: Laryngeal transplantation in 2005: A review. Am J Transplant 6:20-26, 2006.
49. Ryan EA, Lakey JR, Paty BW, et al: Successful islet transplantation: Continued insulin reserve provides long-term glycemic control. Diabetes 51:2148-2157, 2002.
50. Atala A, Bauer SB, Soker S, et al: Tissue-engineered autologous bladders for patients needing cystoplasty. Lancet 367:1241-1246, 2006.

28 CAPÍTULO

Transplante de Órgãos Abdominais

James F. Markmann, MD, PhD, Heidi Yeh, MD, Ali Naji, MD, PhD, Kim M. Olthoff, MD, Abraham Shaked, MD, PhD e Clyde F. Barker, MD

As primeiras tentativas de transplante de órgãos humanos foram feitas no início da década de 1960, a partir de doadores animais. Uma vez que os enxertos funcionavam brevemente ou simplesmente não funcionavam, esses esforços logo foram suspensos. Durante o mesmo período, Alexis Carrel transplantou, com sucesso, rins e outros órgãos em animais e desenvolveu técnicas de cirurgia vascular modernas que lhe renderam um Prêmio Nobel, em 1912. No início da década de 1950, Medawar e colaboradores descreveram a rejeição e sua prevenção em camundongos (Prêmio Nobel, 1960), o que incentivou os cirurgiões a retomarem o transplante renal em humanos. Em 1954, Murray executou o primeiro transplante bem-sucedido em Boston, usando gêmeos idênticos como o par doador/receptor e, mais tarde, a irradiação do corpo inteiro para prevenir a rejeição de aloenxertos em alguns casos (Prêmio Nobel, 1990). No início da década de 1960, finalmente as drogas imunossupressoras se tornaram disponíveis e permitiram a Starzl e a outros atingirem um sucesso mais consistente. O progresso na avaliação da histocompatibilidade, na terapia imunossupressora, na preservação do órgão, e o acúmulo de experiência clínica resultaram em gradual aperfeiçoamento no transplante, o que permitiu a substituição bem-sucedida não só de rins insuficientes, mas também de outros órgãos vitais.

Este capítulo descreve o transplante de rins, fígado, pâncreas, intestinos e de ilhotas pancreáticas. Como o rim foi o primeiro órgão a ser extensivamente transplantado, a experiência adquirida em programas de transplante renal tem sido também a base de muitas das atuais condutas no transplante de outros órgãos. É por esse motivo que o transplante renal é o primeiro tópico deste capítulo; nessa seção, estão contidas discussões sobre diversos tópicos, os quais são também relevantes a todos os transplantes de outros órgãos: histocompatibilidade, imunossupressão, manejo de doadores cadáveres e a possibilidade de xenotransplante.

TRANSPLANTE RENAL

Indicações

O transplante renal oferece melhor qualidade de vida que a diálise e permite um aumento na sobrevida em torno de 10 anos. A mortalidade (3-4 anos) é 68% menor em receptores do que naqueles que permanecem na lista de espera, e o maior benefício envolve pacientes na faixa etária de 20 a 39 anos, incluindo os diabéticos.[1] Em 1999, a mortalidade se mostrou mais alta em receptores nos primeiros 106 dias que nos pacientes em diálise, provavelmente por complicações operatórias, mas por volta dos 10 meses após o transplante, a taxa de mortalidade se mostrou mais baixa para receptores. Desde então, a taxa de mortalidade de 1 ano pós-transplante diminuiu em pelo menos 10% e, por isso, acredita-se que o benefício da sobrevida tenda a aumentar.

As três causas mais comuns de insuficiência renal, cujo tratamento é o transplante renal, são o diabetes melito (27%), doenças glomerulares (21%) e a hipertensão (20%), responsáveis por 68% do total de transplantes. Em afro-americanos, a nefroesclesose hipertensiva é a causa mais comum de insuficiência renal. Outras causas importantes incluem doença policística renal (7,6%), síndrome de Alport, nefropatia por imunoglobulina A, lúpus eritematoso sistêmico, nefrite intersticial (4,2%), pielonefrite e nefropatia obstrutiva. Mesmo pacientes que tiveram rins transplantados e que podem ter sido lesados por doença recorrente (p. ex., lúpus eritematoso, cistinose, amiloidose, diabetes e algumas formas de glomerulonefrite) têm, em geral, melhor resultado paliativo pelo transplante do que pela diálise. Infelizmente, o número insuficiente de doadores mantém muitos candidatos apropriados ao transplante sob diálise crônica. Em 2004 havia 57.910 pacientes na lista de espera, mas apenas 15.671 rins foram transplantados.[2] No final de 2005 havia 65.859 pacientes na lista de espera (Fig. 28-1). O tempo médio de espera para o transplante dos pacientes registrados em 2001 era de 39,2 meses; em 1995, esse tempo foi reduzido para, apenas, 30,6 meses.[3]

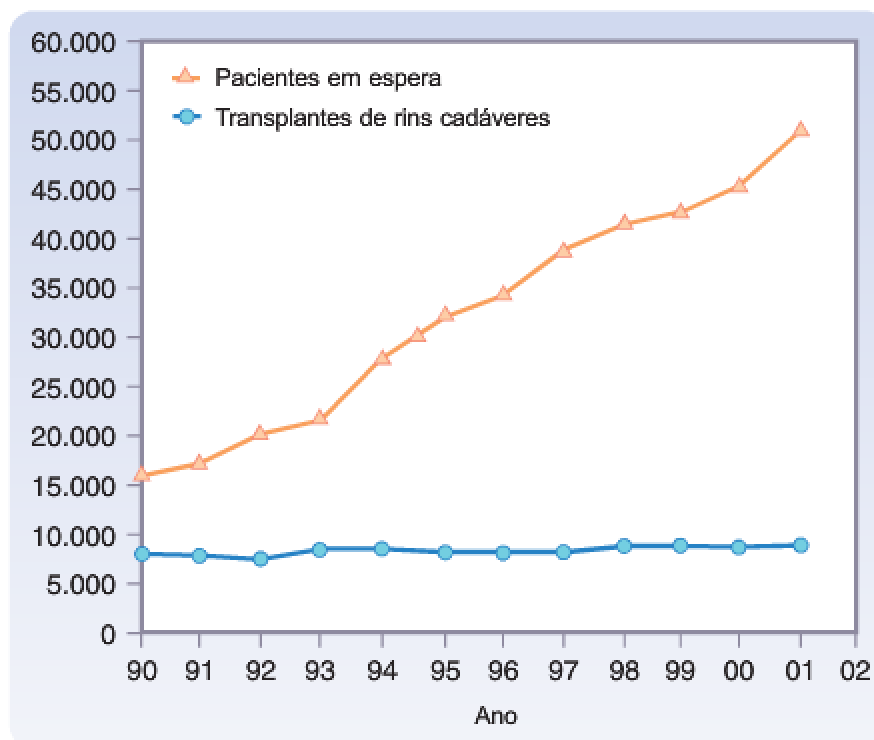


Figura 28-1 Administrando a lista de espera.

Avaliação e Preparo do Receptor

Os melhores receptores são indivíduos jovens que não têm uma doença sistêmica que danificará o rim transplantado ou resultará em morte devido a causas extrarrenais. A avaliação de todos os candidatos a transplantes, além dos exames médicos usuais, deve incluir sorologia para citomegalovírus (CMV); *clearance* de creatinina; sorologia para sífilis, vírus da imunodeficiência humana (HIV) e vírus da hepatite B (HBV) e C (HCV); avaliação do estado das paratireoides; coagulograma; exame de Papanicolaou; tipagem ABO e histocompatibilidade (HLA); avaliação urológica (incluindo uretrocistografia miccional em pacientes selecionados para avaliar obstrução e refluxo); avaliação gastrointestinal (incluindo colonoscopia de rotina) e avaliação psiquiátrica. A presença de infecções e malignidades que não podem ser erradicadas continua sendo uma contraindicação absoluta ao transplante.

Após o tratamento bem-sucedido de câncer, exige-se, normalmente, pelo menos 2 anos sem evidência da doença antes de se realizar um transplante. Entretanto, às vezes, o câncer recorre em receptores que estavam livres de tumor por mais de 5 anos antes do transplante. A não conformidade, predominante em receptores adolescentes, é outra contraindicação, pois uma rigorosa adesão à imunossupressão é necessária. Uma vez que as complicações cardiovasculares são tão comuns quanto a infecção como causa de mortalidade pós-transplante, o estado cardiovascular do paciente deve ser cuidadosamente avaliado e otimizado. Em pacientes idosos e diabéticos, a verificação por teste de esforço, a cateterização cardíaca ou mesmo a operação de revascularização arterial coronariana pré-transplante podem ser necessárias. A doença aortoilíaca sem possibilidade de reconstrução pode inviabilizar tecnicamente a vascularização adequada de um rim transplantado. A idade, isoladamente, não é mais um critério para determinar a candidatura ao transplante. Na verdade, o maior aumento percentual nos registros de listas de espera em 2004 (20%) ocorreu em pacientes com mais de 65 anos, seguido pela faixa etária de 50 a 64 anos (15%).[2]

Os pacientes se tornam elegíveis para participar da lista de espera por um rim de cadáver quando sua função renal diminuiu para uma taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a 20 mL/min. Esse declínio ocorre, com frequência, antes da introdução da diálise. O transplante antecipado para antes da diálise é, psicologicamente, preferível e resulta em efeitos superiores, mas, às vezes, é difícil determinar o momento apropriado para o transplante, pois a disfunção renal progride de maneira imprevisível. Por isso, o transplante realizado precocemente é acompanhado não só dos riscos associados à operação e à imunossupressão, mas também inicia a contagem regressiva para o fim da meia-vida do rim transplantado com sucesso. Por outro lado, os sintomas avançados de uremia como pericardite, insuficiência cardíaca, anemia grave, osteodistrofia e neuropatia podem ser potencialmente fatais e, obviamente, precisam ser evitados, quando possível, pelo transplante precoce. Mesmo na presença de um doador disponível, a diálise pré-transplante pode ser necessária para otimizar o quadro geral do paciente (nutrição, equilíbrio de eletrólitos e situação de coagulação).

Tipagem da Histocompatibilidade e Prova Cruzada

Uma vez que os antígenos dos principais grupos sanguíneos não são expressos por leucócitos humanos, assumiu-se, nos primórdios do transplante renal, que esses antígenos não tivessem importância na rejeição do transplante. Entretanto, logo se observou que a incompatibilidade ABO frequentemente levava à rejeição aguda ou hiperaguda. Mais recentemente, por causa da escassez de órgãos e relatórios sobre aloenxertos de fígado e de coração incompatíveis com ABO, tentativas têm sido feitas para romper a barreira ABO para os rins. O transplante bem-sucedido é possível em receptores dos grupos O ou B de rins provenientes de doadores A_2, que possuem menor quantidade de determinantes antigênicos A em suas células que os doadores A_1. O transplante com incompatibilidade ABO e bem-sucedido já foi informado em receptores cujos anticorpos foram removidos por plasmaférese ou imunoadsorção. Os anticorpos, eventualmente, voltarão a aparecer, de modo que a maioria dos

centros usa somente órgãos compatíveis com o grupo sanguíneo. Entretanto, considerar esses protocolos é teoricamente atraente porque eles podem permitir o uso de doadores familiares ABO incompatíveis. Um relatório de 67 transplantes de doadores de rim com incompatibilidade ABO indicou que 75% desses enxertos sobrevivem após 6 anos.[3]

Os antígenos HLA são codificados no braço curto do cromossomo 6 em humanos. Seis *loci* intimamente ligados foram definidos, e a existência de vários outros foi deduzida de estudos de famílias e achados imunoquímicos. O polimorfismo extremo dos alelos do HLA desempenha papel central na resposta imune. Os produtos genéticos dos *loci* A, B e C do HLA são conhecidos como antígenos do complexo maior de histocompatibilidade (MHC) classe I, e os produtos das regiões HLA-DP, HLA-DQ e HLA-DR são antígenos do MHC classe II. Os antígenos do MHC classe I são expressos em todas as células nucleadas. Os antígenos do MHC classe II são importantes na apresentação antigênica e expressos em linfócitos B, em células dendríticas, no endotélio e nas células T ativadas. Os antígenos HLA são herdados como alelos codominantes, e por causa de sua frequência de recombinação relativamente baixa, os genes do HLA geralmente são herdados em bloco de cada genitor. Quaisquer dois irmãos têm 25% de chance de se tornarem idênticos em termos de HLA, ou seja, de terem herdado o mesmo cromossomo 6 (haplótipo) de cada genitor, 50% de chance de compartilharem um haplótipo e 25% de chance de não compartilharem nenhum haplótipo. A doação de pai para filho sempre envolve a identificação de um haplótipo. Embora o significado de vários níveis de compatibilização de HLA entre doadores não relacionados seja questionável, um rim idêntico em termos de HLA de um irmão ou um rim zero em termos de compatibilização de antígenos de um cadáver está associado a um resultado superior.

A sensibilização ao HLA, indicada pela presença de anticorpos linfotóxicos no soro do receptor, pode ocorrer como resultado de gravidez, transfusões de sangue ou transplante anterior. A presença de anticorpos reativos ao doador, detectados por incubação do soro do receptor com células do doador na presença do complemento (prova cruzada positiva), é uma contraindicação ao transplante renal por causa de sua associação significativa com a rejeição hiperaguda. O soro dos pacientes na lista de espera por um transplante de rim de cadáver é periodicamente examinado contra um painel desses doadores aleatoriamente selecionados de linfócitos do tipo HLA (anticorpo painel-reativo [PRA, do inglês, *panel-reactive antibody*]) ou, mais recentemente, por citometria de fluxo usando um painel de contas revestidas com um painel de antígenos de HLA definidos. Quanto maior a percentagem do painel com a qual o soro do paciente reage (PRA alto), menor a probabilidade de ser compatível por prova cruzada com um doador. Em alguns pacientes, as titulagens de anticorpos linfocitotóxicos diminui ou desaparece com o tempo. Uma prova cruzada positiva com o uso de soro reativo de pico pode ser ignorada, desde que o soro corrente seja negativo.

Nem todas as provas cruzadas positivas pressagiam rejeição hiperaguda. Por exemplo, os autoanticorpos linfocitotóxicos não causam rejeição. Existe também controvérsia quanto aos métodos de prova cruzada sensitivos como a citometria de fluxo, pois eles podem excluir doadores que poderiam ser usados com sucesso. Além disso, a relevância clínica de provas cruzadas positivas aos linfócitos B (especialmente se conduzidas no frio) e aquelas causadas somente por anticorpos de IgM é questionável. Tentativas já foram feitas para definir o papel dos anticorpos contra antígenos menores (não HLA). Por exemplo, existe evidência de que os anticorpos contra determinantes nas células endoteliais vasculares podem danificar os aloenxertos renais.

Vários métodos foram usados para remover anticorpos citotóxicos, incluindo drenagem do ducto torácico, esplenectomia, irradiação linfoide total, imunoglobulina intravenosa (IVIG), agentes de depleção de células B e plasmaférese. Em um número limitado de pacientes, a compatibilização de IVIG e da plasmaférese reduziu os níveis de anticorpos em pacientes altamente sensibilizados, aumentando assim a probabilidade de se encontrar um doador negativo para prova cruzada e permitindo o transplante com sucesso. A terapia adjuvante com anti-CD20 para ajudar a prevenir a recorrência de anticorpos está sendo sistematicamente explorada. Uma vez que nenhuma dessas manobras ganhou aceitação generalizada, a sensibilização continua a representar um problema de porte para receptores em potencial. O tempo de espera com um PRA superior a 10% é 80% mais longo do que com um PRA inferior a 10%. Embora a percentagem de pacientes com PRA superior a 10% tenha caído de 51% em 1995 para 40% em 2004, isso representa um aumento significativo no número real de pacientes sensibilizados, pois a lista de espera dobrou de tamanho nesse período.[2]

Tentativas de Induzir Respostas não Específicas

Transfusões de Sangue

Nas primeiras duas décadas do transplante renal, as transfusões eram evitadas sempre que possível para minimizar a formação de anticorpos linfocitotóxicos. Entretanto, em 1973, Opelz e colaboradores realizaram uma observação surpreendente, em uma pesquisa multi-institucional, de que a sobrevida de aloenxertos renal era de fato 10% a 15% melhor em receptores transfundidos do que em não transfundidos. Esse fato resultou em uma política mundialmente difundida de transfusão de sangue deliberada pré-transplante, o que foi subsequentemente creditado com uma melhora substancial nos resultados de transplantes renais ocorridos durante a década seguinte. As razões para esse benéfico efeito de transfusão não eram claras. Alguns acreditavam que as transfusões simplesmente impediam pacientes altamente responsivos de serem transplantados, por sensibilizá-los de tal forma que eles eram positivos à prova cruzada à maioria dos doadores disponíveis, fazendo com que mais rins, ao contrário, fossem para os pacientes de baixa resposta, os quais permaneciam com a prova cruzada negativa apesar das transfusões e tinham mais probabilidade de ter um transplante bem-sucedido, mas devido a razões não relacionadas às transfusões. Uma outra explicação possível era a de que as transfusões possuíam um real efeito imunossupressivo, mediado pela indução de linfócitos T supressores ou aumentando aloanticorpos. Com o aumento da sobrevida dos transplantes ocorrida quando o agente imunossupressor ciclosporina tornou-se disponível em 1984, o benefício das transfusões de sangue não foi mais observado. Em razão dos riscos de transmissão de infecções (HIV e hepatite) ou sensibilização do paciente ao futuro doador, transfusões pré-transplante têm sido largamente abandonadas.

Condicionamento de Medula Óssea

Ainda existe o interesse no condicionamento de receptores com medula óssea de doadores, devido à capacidade de autoduplicação que a medula óssea possui e ao consequente aumento de potencial para o microquimerismo persistente. Experimentos em animais têm mostrado que a administração da medula óssea do doador é um método especialmente efetivo de condicionamento em receptores de transplantes. Em 1987, Barber e colaboradores iniciaram um estudo randomizado em que a medula óssea de doador criopreservada era administrada por 10 a 14 dias após o transplante de rim aos receptores que haviam sido tratados com soro antilinfocítico (ALS, do inglês, *antilimphocyte serum*) e outros agentes imunossupressores usuais. Como a incidência de rejeição aguda decresceu, os primeiros resultados

foram intrigantes. Entretanto, melhorias nos pacientes a longo prazo e na sobrevida do transplante não se mostraram relevantes, e, de forma desapontadora, as rejeições crônicas não foram evitadas. Mais recentemente, pacientes com insuficiência renal secundária a um mieloma múltiplo têm sido tratados com um transplante combinado de rim/medula óssea não mieloablativa (ciclofosfamida, irradiação do timo e globulina antitimócitos) de doadores HLA idênticos. Quatro de seis pacientes foram retirados completamente da imunossupressão com sucesso, embora um tenha sofrido um episódio de rejeição que exigiu tratamento e reinstituição temporária da imunossupressão. Os outros dois continuaram recebendo esteroides crônicos com ou sem micofenolato de mofetila (MMF) para a doença do enxerto-*versus*-hospedeiro (doença GVH, do inglês, *graft-versus-host disease*) e não apresentaram episódios de rejeição.[4] Três pacientes que não tinham mieloma múltiplo foram submetidos aos protocolos de transplante combinado de rim/medula óssea não mieloablativa com doadores correspondentes não HLA compatíveis; os resultados a longo prazo ainda não estão disponíveis.

Operações Pré-transplante

Qualquer reconstrução do trato urinário que se faça necessária deve ser realizada antes do transplante (p. ex., lise das válvulas uretrais posteriores, ressecção transuretral da hipertrofia prostática obstrutiva). A própria bexiga do paciente deve ser utilizada para a ureteroneocistostomia, mesmo se ele necessitar de uma reconstrução da bexiga ou do aumento de uma pequena bexiga por ileocecocistoplastia. Cateterizações cuidadosas e intermitentes de uma bexiga neurogênica três ou quatro vezes ao dia após o transplante são preferíveis ao uso de um conduto intestinal. Na falta de uma estratégia alternativa, condutos na região do íleo devem ser planejados pelo menos 6 semanas antes da cirurgia de transplante para evitar riscos de infecção. A nefrectomia bilateral dos receptores já foi rotina um dia, devido ao conceito de que, mesmo se a urina fosse estéril, rins pielonefríticos continuariam sendo um foco perigoso de infecções, e que rins glomerulonefríticos, mesmo se retidos, seriam um estímulo à destruição autoimune do aloenxerto. Como as evidências para sustentar essas hipóteses nunca se confirmaram, a nefrectomia bilateral só é realizada em indicações especiais, como infecção recalcitrante do trato urinário (especialmente na presença de cálculos, refluxos ou obstruções), hipertensão incontrolável, proteinúria maciça, tumores renais bilaterais ou grandes rins policísticos com sangramento recorrente, infecções, ou sintomas compressivos pelo aumento do tamanho renal.

Houve um tempo em que a esplenectomia era vastamente praticada com base em fundamentos empíricos, por seu efeito imunossupressor não específico, mas um grande estudo randomizado indicou que o procedimento melhorava modestamente a sobrevida precoce do enxerto, mas não a tardia.

Seleção e Manejo de Doadores Vivos

Para os receptores em espera, há grandes vantagens em se obter um doador vivo que reduza o desconforto, os custos e os riscos causados por prolongadas diálises enquanto se aguarda um rim cadáver, além de reduzir a chance de necrose tubular aguda (ATN, do inglês, *acute tubular necrosis*) pós-transplante. A sobrevida do enxerto é melhor com rins de doadores vivos (taxas de 95% e 80% para sobrevida de 1 e de 5 anos) do que com os rins de cadáver dos critérios padrão (91% e 69%). As taxas de sobrevida dos pacientes em 1 e 5 anos são de 96% e 84% pós-transplantes cadavéricos por critérios padronizados, e de 98% e 91% pós-transplantes de doadores vivos. Essa superioridade de resultados com rins de doadores vivos se baseia em vários fatores. Os rins de doadores vivos geralmente estão em melhores condições.

Ademais, o momento do transplante e a situação clínica do receptor podem ser otimizados, o tempo de isquemia fria pode ser mantido no mínimo e existe potencial para melhor compatibilização de HLA. Rins de doadores vivos respondem por cerca de 40% de todos os transplantes renais. Atualmente, há mais doadores de rins vivos que cadáveres, mas somente um transplante renal está disponível por doador vivo, enquanto geralmente há dois rins por cadáver. No passado, voluntários não parentes eram excluídos da doação por que se acreditava que o principal benefício do transplante com doador vivo resultava da correspondência mais próxima de HLA. Entretanto, transplantes de não parentes vivos já provaram demonstrar a sobrevida do enxerto como tão satisfatória aos 5 e aos 10 anos como aqueles de doadores vivos e parentes, exceto para transplantes entre irmãos de HLA idêntico, que apresentam efeitos significativamente melhores que aqueles de rins cadavéricos. Doadores geneticamente não relacionados, mas emocionalmente ligados (especialmente esposas), respondem hoje por cerca de 36% dos transplantes com doadores vivos.[2]

Apesar das grandes vantagens dos rins de doadores vivos, seu uso se justifica somente se os riscos ao doador forem mínimos, e é importante apresentar esses riscos francamente aos doadores em potencial. A mortalidade geral para a doação de rim vivo é de 0,03% e as complicações como sangramento, reinternação por náusea/vômitos, infecções da ferida, síndromes de dores crônicas, trombose venosa profunda/embolia pulmonar e rabdomiólise ocorrem em menos de 5% dos doadores.[5] Uma política tradicional tem sido a de se aceitar como doadores somente indivíduos em condições excelentes de saúde, entre 18 e 60 anos de idade. Embora os limites de idade aceitável do doador estejam sendo ampliados, permanece importante evitar risco em excesso. A ablação de tecido renal em um modelo experimental de rato leva à hiperfiltração pelo tecido do rim remanescente e, por fim, à esclerose. Por razões possivelmente similares, alguns doadores humanos desenvolvem proteinúria e hipertensão dentro de 10 anos após a nefrectomia, e um pequeno número até progride para a insuficiência renal, mas no maior estudo de centro único já realizado e com acompanhamento de mais de 20 anos, esse número não foi diferente daquele da população de controle.[6] Portanto, função renal quase normal e expectativa de vida são esperadas como resultado da hipertrofia de compensação do rim remanescente, após nefrectomia unilateral. É importante que candidatos em potencial sejam protegidos da pressão para doar contra sua vontade, especialmente se menores de idade. Entretanto, a maioria dos membros da família fará a doação espontaneamente e experimentará profundo benefício psicológico por esse ato.

Obviamente, o doador vivo deve ter dois rins normais, como confirmado por testes padronizados de função renal, pielografia IV e investigação por imagem dos vasos renais. A ressonância magnética ou a angiografia por tomografia computadorizada (TC) são hoje substituídas, em muitos centros, pela arteriografia de contraste. Isso minimiza o risco do procedimento ao doador, embora pequenas artérias renais acessórias possam não estar bem definidas. O rim esquerdo é preferido porque a veia renal mais longa facilita o implante. Se a investigação pré-operatória por imagens revelar artérias renais múltiplas de um lado, geralmente será selecionado o rim com artéria única, para facilitar a anastomose.

Técnicas de Nefrectomia de Doadores Vivos

A nefrectomia aberta de doador vivo é executada através de uma incisão oblíqua no flanco. Após incisar a fáscia renal (fáscia de Gerota), a borda lateral e o polo superior do rim são mobilizados expondo as estruturas hilares. No lado esquerdo, as veias adrenal e gonadal são seccionadas de modo que a exten-

são total da veia renal possa ser usada. A tração na artéria renal é cuidadosamente evitada porque causa espasmo e reduz a perfusão do rim, possivelmente comprometendo prematuramente a função do órgão. O ureter é mobilizado com seu suprimento sanguíneo e um volume generoso de tecido periuretérico. Ele é separado próximo à bexiga, após ligação da extremidade distal. Manitol e furosemida são úteis na promoção da diurese e podem ajudar a minimizar a lesão de isquemia-reperfusão por meio de efeitos antioxidantes, diminuindo assim a atividade metabólica do rim. Uma vez preparados os vasos ilíacos do receptor, a artéria e a veia renal do doador são clampeadas e divididas, nessa ordem. A artéria é, então, aspergida totalmente com solução de conservação heparinizada e resfriada a 4°C, enquanto o rim é imerso em uma bacia com solução gelada. Os vasos sanguíneos do doador são suturados e a incisão é fechada sem drenagem. Uma série recente incluindo mais de 5.000 nefrectomias abertas com doadores vivos não informou nenhum óbito e a taxa de complicações ficou em menos de 2%.[6]

Mais de 50% dos rins de doadores vivos são agora removidos por laparoscopia, um procedimento associado à permanência hospitalar mais curta, menos desconforto e retorno mais cedo ao trabalho. A taxa de mortalidade para nefrectomia laparoscópica do doador é de 0,06%, com taxa de complicação de aproximadamente 4%. A maioria dessas complicações envolve sangramento, exigindo transfusão ou reoperação, ou queixas gastrointestinais.[7] Os dispositivos de grampeamento para transectar vasos encurta-os em 1 a 1,5 cm e alguns centros informaram complicações ureterais mais cedo e disfunção precoce do enxerto em rins removidos por laparoscopia, mas isso não causou impacto adverso nos resultados a longo prazo. A nefrectomia laparoscópica com ajuda manual resulta em menos complicações que o procedimento sem essa ajuda.

Seleção e Manejo de Doadores Cadáveres

Na maioria dos países, a aceitação do conceito de morte cerebral permite a remoção de órgãos viáveis dos doadores cujo coração ainda bata. Considerações quanto ao transplante nunca devem influenciar o tratamento de pacientes que tenham alguma chance de sobreviver ou a definição ou declaração de óbito, que deve sempre ser de responsabilidade do médico principal do paciente, ou de um consultor neurologista, com o total entendimento e consentimento da família. Para que se evitem conflitos de interesse, a equipe de transplante nunca deve se envolver com o tratamento do doador ou com decisões relativas aos prognósticos e à terapia. Os critérios para a declaração de morte cerebral comumente aceitos envolvem dois exames clínicos, realizados no hospital por um neurologista ou neurocirurgião, com pelo menos 12 horas de intervalo entre os mesmos, que documentem a perda total das funções cerebrais.

A perda das funções cerebrais caracteriza-se pela falta de resposta a estímulos dolorosos ou de movimentos, exceto por reflexos espinhais. A perda das funções do tálamo cerebral se caracteriza por pupilas fixas, falta de reflexos corneanos, oculovestibulares e oculocefálicos, falta de reflexo faríngeo, falta de movimento ou de respiração espontânea sem o respirador por 3 minutos, um teste que se faz somente após os outros critérios indicarem a perda das funções cerebrais. A declaração de morte cerebral pode ser acelerada por 6 horas se um teste confirmatório for realizado, como o eletroencefalograma sem atividade. O diagnóstico de morte cerebral não deve ser realizado sob condições de hipotermia grave, hipovolemia marcante ou níveis tóxicos de drogas depressivas, como barbitúricos. É importante que os clínicos gerais, os neurocirurgiões e o corpo de enfermagem de cuidados intensicos identifiquem os doadores em potencial. O pessoal de aquisições (geralmente parte de uma equipe regional) fica, então, a postos para ajudar a obter permissão da família e coordenar a remoção e a distribuição de órgãos viáveis. Observa-se o uso cada vez maior de doadores após a morte cardíaca ou de pacientes cujas famílias decidiram suspender os cuidados porque esses pacientes são portadores de lesão cerebral irreversível mas que não cumpriram com os critérios para morte cerebral.

Apesar de nos Estados Unidos a Uniform Anatomical Gift Act (Lei de Doação Anatômica Unificada) ter sido adotada em todos os 50 estados, poucos rins cadavéricos são de fato removidos com base somente no cartão de doador sem a permissão dos familiares. Na verdade, os órgãos são recuperados de somente 40% dos 20 mil doadores potencialmente aceitáveis, devido à falta de consentimento dos parentes do falecido, por várias razões culturais e pessoais. Essa situação é terrivelmente infeliz porque, na média, um doador de órgão fornece 30,8 anos de vida a 2,9 receptores (geralmente alguma compatibilização de transplantes de fígado e de rim). Um doador que contribua com todos os sete órgãos (dois pulmões, dois rins, pâncreas, coração e fígado) propicia 55,8 anos de vida.[7] Os melhores doadores renais cadavéricos eram, anteriormente, sujeitos sadios, entre 3 e 60 anos de idade e que foram declarados com morte cerebral de qualquer uma de várias causas. Doadores com mais de 60 anos ou aqueles entre 50 e 60 anos e que foram a óbito por acidente vascular cerebral (AVC) ou que eram portadores de diabetes, hipertensão ou nível de creatinina elevado são designados como *doadores de critérios expandidos* (DCEs) e os transplantes desses doadores demonstraram efeitos inferiores, embora ainda aceitáveis.

A história cuidadosa, o exame físico e as pesquisas de laboratório são conduzidos para descobrir fatores que representem contraindicações à doação do órgão, como a presença de infecções generalizadas sem terapia eficaz (p. ex., HIV, encefalite pelo herpesvírus simples (HSV), vírus T linfotrópico humano tipo 1 [HTLV-1], HTLV-2), comportamento social de alto risco (p. ex., uso de drogas IV), doença renal conhecida, neoplasia maligna outras, além dos tumores cerebrais não metatastizantes. Rins de DCE geralmente vão para a biopsia, mesmo que os marcadores séricos da função renal sejam aceitáveis. Os doadores, mesmo aqueles com mais de 70 anos, podem, às vezes, ser adequados, mas exigem cuidados especiais durante a avaliação anatômica quanto à presença de doença aterosclerótica intensa. O transplante de ambos os rins de um doador cadáver mais velho, com massa de nefrons reduzida, para um único receptor já foi proposto para a salvação de órgãos que, de outra maneira, seriam descartados. O transplante de ambos os rins de um doador infantil também é executado, mas está associado a uma incidência mais alta de complicações técnicas.

Pré-tratamento do Doador

Tem havido tentativas de se pré-tratar doadores cadáveres com drogas imunossupressoras como metilprednisolona, ciclofosfamida e ciclosporina, visando erradicar células de origem hematopoética no órgão transplantado (células passageiras) que podem atuar como células apresentadoras de antígenos (APCs, do inglês, *antigen-presenting cells*). Os resultados têm sido conflitantes e desde que Starzl e Zinkernagel observaram que alguns receptores de transplantes muito antigos apresentam células linfoides persistentes do doador (especialmente células dendríticas) na pele, timo e cérebro, alguns estudiosos têm postulado que as células passageiras são realmente úteis.[8]

Considerações sobre HLA na Seleção de Doadores Cadáveres

O benefício dos transplantes de rim cadavérico com compatibilização zero de antígenos é incontestável e é mandatório que

esse procedimento seja compartilhado nacionalmente. A importância de níveis menores de compatibilização continua a gerar controvérsias, e o United Network of Organ Sharing (UNOS) tem considerado alterar o sistema de pontos para a alocação de rins de cadáver, que atualmente dá ênfase à compatibilização de HLA.

Técnicas Operatórias para Doadores Cadáveres

Após a declaração de morte cerebral, o doador é levado à sala de operação, e são mantidas respiração e circulação ideais durante o procedimento. Antes e durante a operação, é frequentemente necessário administrar grandes volumes de fluidos intravenosos (IV) devido ao diabetes insípido ou para se restabelecer o volume de sangue que pode ter sido reduzido durante as tentativas *premortem* para reduzir o edema cerebral e alcançar a recuperação neural. Para doadores cujo coração não esteja mais batendo, a equipe de recuperação deve estar preparada na sala de operação, pronta para começar o procedimento assim que a morte seja pronunciada com base no cessar da função cardíaca.

A técnica seguinte de perfusão *in situ* e dissecção em bloco evoluiu como o padrão (Fig. 28-2). A cavidade peritoneal é acessada por meio de uma incisão mediana, normalmente estendida à fúrcula supraesternal para facilitar a doação de coração, pulmão e fígado. Depois da busca por neoplasia ou infecção insuspeitada, o intestino delgado é afastado e o peritônio posterior é seccionado na região mediana até o ligamento de Treitz, para que se exponham a aorta e a veia cava inferior. A reflexão do peritônio ao redor do ceco é incisada e seccionada cefalicamente, permitindo a visualização do retroperitônio. Através da retração do duodeno e do pâncreas superiormente, a aorta proximal e a veia cava são expostas. Após a dissecção das estruturas vasculares dos órgãos extrarrenais (fígado, pâncreas, coração, pulmão) para que sejam, simultaneamente, recuperadas, a aorta e a veia cava são seccionadas logo acima de suas bifurcações após a inserção proximal de largas cânulas para perfusão retrógrada *in situ*. A anticoagulação é alcançada através de heparina intravenosa, e a aorta é clampeada proximalmente (no arco aórtico para recuperação cardíaca, sobre o tronco celíaco para fígado e pâncreas e logo acima das artérias renais caso só os rins sejam removidos), e a infusão de solução de preservação resfriada (4°C) através da cânula aórtica é iniciada, juntamente com a descompressão simultânea pela cânula caval. Os rins, que rapidamente ficam pálidos e frios, são então mobilizados, enquanto evita-se danos às estruturas hilares ou ureteres. A aorta e a veia cava clampeadas são cefalicamente mobilizadas segurando-se os vasos lombares entre clipes, e a aorta é seccionada acima das artérias renais. Todo o bloco dos rins, ureteres, aorta e veia cava é transferido para uma bacia de solução fria, onde é executada a dissecção cuidadosa dos vasos renais. Os rins são, então, separados pela secção das veias cava e aorta e embalados para o armazenamento resfriado, dando tempo para seleção do receptor, tipagem de tecido e transporte. Uma intervenção cirúrgica de banco adicional para uma dissecção acurada dos vasos renais e ureteres é em geral realizada posteriormente sob contínuas condições hipotérmicas, logo antes do transplante.

Preservação de Rins de Cadáveres

Os dois métodos de preservação de rins são o simples resfriamento e a perfusão pulsátil contínua. O resfriamento é obtido aspergindo-se o enxerto com solução de preservação fria, seguido do armazenamento a 4°C a 10°C. A solução mais usada é a da Universidade de Wisconsin (UW), introduzida por Belzer e Southand, em 1987. A composição catiônica da solução da UW (K^+ alto, Na^+ baixo) imita níveis intracelulares para minimizar a difusão para os gradientes eletroquímicos. Ela contém lactobionato, que elimina o inchaço celular induzido pela hipotermia por ser um agente osmótico, inibe as enzimas dependentes de cálcio, que podem autodigerir as células por quelação do cálcio, e minimiza o dano oxidativo durante a reperfusão por quelação do ferro. Tampões de fosfato são incluídos para atuar contra o acúmulo de ácidos. Na perfusão pulsátil, circulam no rim ou plasma homólogo crioprecipitado, ou uma solução de preservação. Para períodos de preservação inferiores a 24 horas, a perfusão pulsátil é pouco vantajosa. Para períodos mais longos, entretanto, os rins apresentam taxa significativamente mais baixa de função retardada do enxerto com a perfusão pulsátil, mas não se observou melhora na sobrevida do enxerto. Além disso, a diálise temporária após o transplante custa menos que a perfusão por máquina.

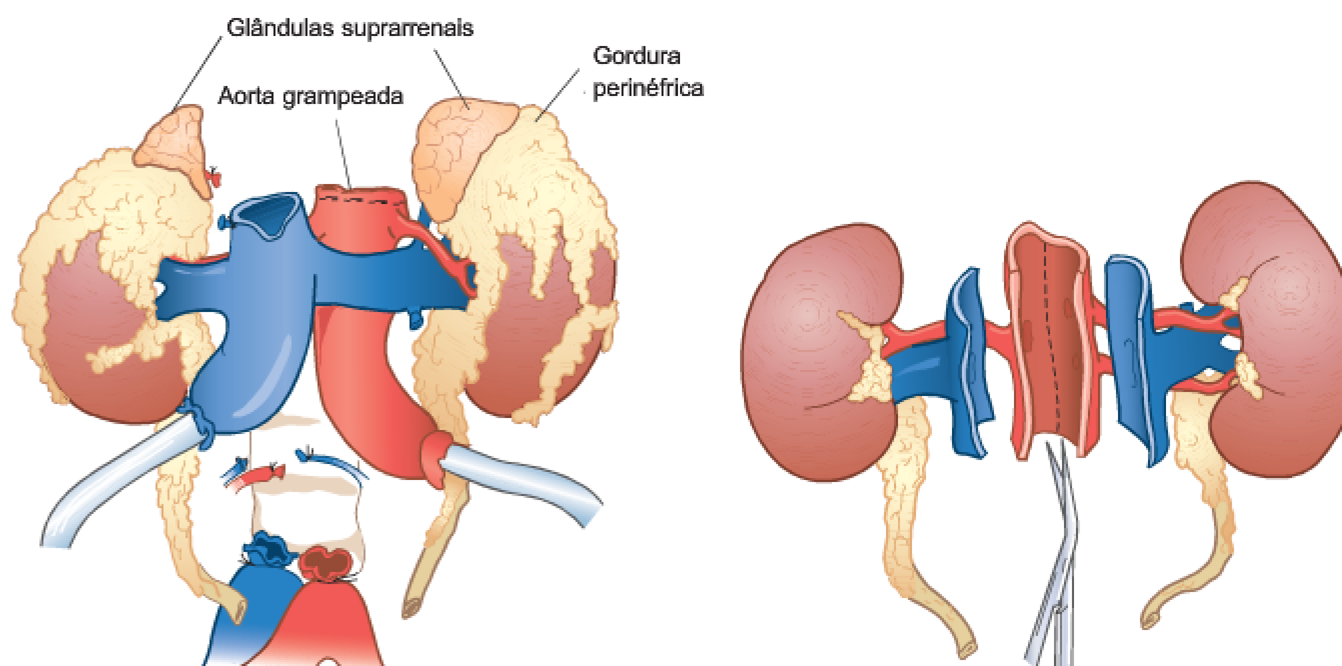


Figura 28-2 Recuperação de rim.

Enxertos Xenogênicos (Interespécies)

A escassez crescente de órgãos humanos para transplante rejuvenesceu o interesse na utilização de doadores de outras espécies, especialmente em doadores primatas e suínos. Foram executados aproximadamente 40 xenoenxertos de órgão inteiro em seres humanos durante o século XX. Starzl e colaboradores transplantaram fígados de babuíno a dois pacientes humanos, em 1992. Apesar do uso de uma espécie doadora concordante, com imunossupressão potente e resistência relativa do fígado a danos mediados por anticorpos, as sobrevidas do enxerto e do paciente foram de curta duração (25 dias e 70 dias, respectivamente). Além disso, o desenvolvimento de deficiência orgânica do enxerto na ausência de uma evidência histológica significativa da rejeição levanta preocupações de que houve alguma incompatibilidade fisiológica ainda não identificada entre o enxerto e o paciente. De qualquer modo, há escassez de primatas e dificuldade de criação, e a ética de sacrificar esses animais para doação de órgãos tem sido questionada.

O sucesso temporário de órgãos transplantados de suínos em primatas não humanos sugeriu que esses doadores discordantes poderiam ser usados com sucesso em seres humanos. Os epítopos α1,3-galactosiltransferase (Gal) na superfície das células são os principais xenoantígenos responsáveis pela rejeição hiperaguda em transplantes de porco para primata e podem estar envolvidos também na rejeição vascular aguda. Abordagens anteriores de terapia genética envolveram células porcinas de transdução com reguladores de ativação do complemento, de modo que elas pudessem evitar as consequências da ligação de anticorpos. Mais promissora é a geração de suínos *Galknockout* cujos corações foram transplantados em babuínos; a sobrevida variou de 2 a 6 meses.[9] Células endócricas das ilhotas suínas também receberam atenção especial, pois elas não expressam o epítopo Gal e suas células endoteliais associadas não sobrevivem à cultura pré-transplante.[10] Dois grupos informaram a sobrevida dessas células superior a 100 dias em símios do gênero *Macaca*, com vários regimes de imunossupressão.[10,11] As zoonoses representam uma preocupação, especialmente em relação ao retrovírus endógeno porcino (PERV, do inglês, *porcine endogenous retrovirus*), que está presente em todos os suínos e já demonstrou infectar células humanas *in vitro*. Os símios que receberam ilhotas suínas no fígado tinham reação em cadeia da polimerase (PCR) positiva para sequências de PERV, mas não apresentaram evidência de disseminação sistêmica, e em uma pesquisa com 160 pacientes tratados com tecido suíno vivo (pele, células, valvas cardíacas) não houve evidência de transmissão viral.[12]

Operação do Receptor

A anestesia geral normalmente é empregada. Um bom relaxamento é importante durante a anastomose vascular e ureteral, mas o uso excessivo de relaxantes musculares (especialmente succinilcolina) deve ser evitado, pois baixos níveis de colinesterase em pacientes de diálise podem conduzir à apneia prolongada. O relaxante muscular atracúrio pode ser usado seguramente, pois esse agente tem uma meia-vida curta e sua degradação é independente do metabolismo renal e hepático.

O retroperitônio é penetrado por uma incisão oblíqua anterior ao ligamento inguinal (Fig. 28-3). A dissecção à direita é ligeiramente mais fácil; no entanto, uma consideração mais importante ao se selecionar o lado apropriado é evitar locais de transplantes prévios, outras operações (p. ex., apendicectomia, herniorrafias ou operações vesicais ou ureterais), ou cateteres de diálise peritoneal. Linfáticos que precisam ser seccionados para expor os vasos ilíacos são ligados a fim de prevenir drenagem prolongada de linfa ou formação de linfocele. A exposição da bexiga é facilitada seccionando-se os vasos epigástricos inferiores e, em mulheres, o ligamento redondo. A secção do cordão espermático deverá ser evitada porque pode causar epididimite, isquemia e atrofia testicular.

Historicamente, a anastomose arterial era executada entre o coto da artéria renal do doador e o coto proximal da artéria ilíaca interna seccionada do receptor de forma término-terminal. Atualmente, é mais comumente utilizada uma anastomose término-lateral da artéria renal para a artéria ilíaca externa, porque a exposição da artéria ilíaca externa requer menos dissecção e a estenose da anastomose é menos provável, especialmente se for utilizado um segmento de Carrel da aorta do doador A anastomose término-lateral entre o coto da veia renal do doador e o lado da veia ilíaca externa é considerada padrão.

Se houver múltiplas artérias renais doadoras que não estejam na região aórtica, preferimos a anastomose do coto das artérias renais menores à lateral da artéria renal maior. Essas anastomoses podem ser executadas deliberadamente sob magnificação enquanto o rim *ex vivo* estiver protegido através de imersão em um recipiente com solução de preservação fria. A revascularização no receptor pode ser realizada então rapidamente por uma única anastomose. A perda de até mesmo pequenas artérias renais suplementares do doador deve ser evitada uma vez que a oclusão dessas artérias terminais causará infartos renais, e a preservação das artérias suplementares na porção inferior do rim é especialmente importante porque elas podem constituir a provisão de sangue de um segmento de sistema coletor ou ureter, e a ligadura destes pode conduzir à necrose e à fístula urinária. Em 470 doadores vivos familiares estudados na Universidade da Pensilvânia, múltiplas artérias renais foram encontradas em um rim em 30% e bilateralmente em 9%. Entre 42 pacientes nos quais o tipo de anastomose *ex vivo* previamente descrito foi executado para artérias múltiplas, somente um rim foi perdido, em razão de uma complicação técnica, e a sobrevida em 1 ano de 76% não foi diferente da de rins de artéria única no período pré-ciclosporina. A circulação colateral venosa quase sempre é adequada, de forma que, em exemplos de veias

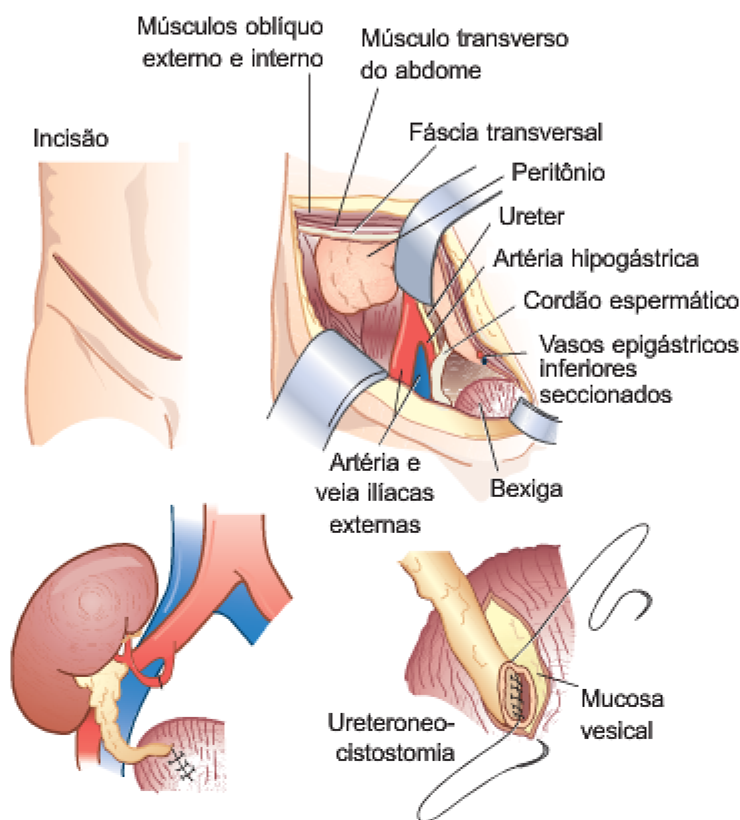


Figura 28-3 Operação de rim do receptor.

renais múltiplas (que são até mesmo mais comuns que artérias múltiplas), somente uma veia grande necessita ser preservada para a anastomose. Se um rim grande de um adulto for transplantado em uma criança pequena, uma abordagem transperitoneal é utilizada para prover espaço adequado para o rim, que é revascularizado pela aorta e pela veia cava.

A continuidade do trato urinário é normalmente estabelecida através de ureteroneocistostomia. O ureter deverá passar abaixo do cordão espermático para evitar obstrução. Ureteropielostomia (anastomose do ureter do receptor com a pelve do rim do doador) é um procedimento alternativo que deve ser usado em casos de desvascularização ureteral do doador ou lesão. Alguns cirurgiões preferem esse procedimento à ureteroneocistostomia, porém ele é associado a uma incidência mais alta de fístula urinária.

Técnicas meticulosas e hemostasia rigorosa são particularmente importantes por causa da coagulopatia urêmica e imunossupressão. Preferimos fechar a ferida sem drenos, mas, se a hemostasia não for satisfatória, podem ser usados drenos de sucção fechados.

Tratamento Pós-transplante

Se o rim transplantado não sofreu danos isquêmicos, é provável que uma diurese vigorosa comece minutos após a revascularização. A produção de urina pode alcançar 1.000 mL/h devido à uremia que age como um agente osmótico; sobrecarga total de fluidos corporais e de eletrólitos secundários à uremia crônica, além da sobrecarga de volume no ato intraoperatório; e moderado dano tubular proximal, que é resultado da isquemia do aloenxerto. Nas primeiras 12 a 24 horas no período pós-operatório, a presença de diurese deve ser encorajada por volumes de urina mililitro por mililitro e, se necessário, através de diuréticos. Hipovolemia não é tolerada e não pode tornar-se um empecilho para atrasar no diagnóstico de oclusão vascular, obstrução urinária ou rejeição prematura como causa de oligúria. Distúrbios eletrolíticos severos, especialmente hiponatremia, pode ser resultado da uma diurese volumosa, especialmente em crianças e seus níveis séricos devem ser checados mais de uma vez por dia. Uma solução salina a 0,45%, com 30 mEq/L de bicarbonato de sódio é recomendada como reposição de fluidos. Se o rim transplantado não está produzindo urina, pode ser necessário o uso de diálise para corrigir a hipervolemia e hipercalemia.

Por causa da abordagem retroperitoneal, medicamentos e fluidos podem ser dados normalmente por via oral dentro de 12 a 24 horas. Movimentar-se no primeiro dia pós-operatório é benéfico. O cateter de Foley pode ser removido dentro dos primeiros dias. Hipertensão, que é comum, deverá ser tratada convencionalmente com drogas como hidralazina, β-bloqueadores e bloqueadores de canal de cálcio. São dados antiácidos para prevenir úlceras, e nistatina (Micostatin®) é usada para profilaxia contra infecção oral por cândida. Antibióticos perioperatórios (que devem ser dados por menos de 48 horas) reduzem a incidência de infecções da ferida. Trimetoprim-sulfametoxazol é habitualmente usado pela maioria dos centros para profilaxia contra infecções do trato urinário e *Pneumocystis carinii*. Se não acontecerem rejeição e outras complicações pós-operatórias, o cuidado subsequente é relativamente simples, pois a restauração da função renal é associada a um retorno rápido à saúde normal em pacientes que sofriam previamente de insuficiência de um sistema de único órgão.

Imunossupressão

A prevenção de rejeição de aloenxertos renais humanos por irradiação de corpo total foi tentada pela primeira vez nos idos de 1950. Embora um paciente irradiado tenha retido seu aloenxerto por 25 anos sem nunca ter recebido drogas imunossupressoras, 11 outros pacientes foram a óbito por infecções secundárias à imunodepressão profunda causada por esse tratamento. O desenvolvimento de agentes farmacológicos permitiu a imunossupressão mais segura, reversível e mais previsível.

Esteroides

Historicamente, os esteroides foram administrados de forma crônica a todos os receptores de rim como parte de seu regime de manutenção, com pulsos de altas doses administrados para indução ou para o tratamento de rejeição aguda. Os corticosteroides intervêm em muitos pontos do sistema imune. Eles inibem a produção de DNA e de RNA, e após formarem complexos com receptores intracelulares, eles prejudicam a transcrição de citocinas como a interleucina-1 (IL-1), IL-2, IL-6, interferon-γ (IFN-γ) e com o fator de necrose tumoral-α (FNT-α). Além disso, esses agentes exercem função anti-inflamatória ao inibirem a marginação de linfócitos, diminuindo a quimiotaxia e prejudicando a função de macrófagos e de granulócitos. A administração a longo prazo de corticosteroides está associada a vários efeitos colaterais, incluindo hipertensão, hiperlipidemia, hiperglicemia, formação de catarata, osteoporose, psicose, pancreatite, sangramento do trato gastrointestinal, ulceração e perfuração, cicatrização insatisfatória do ferimento cirúrgico e retardo de crescimento. Em virtude de todas essas reações adversas, protocolos mais recentes para a seleção de pacientes podem incluir a retirada de esteroides dentro de 1 semana a meses a partir do transplante. A dosagem de esteroides é, em geral, padronizada para os adultos, sem qualquer ajuste para peso corporal ou taxa metabólica.

Inibidores da Calcineurina

A calcineurina é uma fosfatase serina/treonina dependente de Ca^{2+} que desfosforila vários fatores de transcrição do DNA, incluindo o fator nuclear das células T ativadas (NFAT, do inglês, *nuclear factor of activated T cells*). Após a desfosforilação, esse fator se localiza no núcleo e adere à região promotora do gene IL-2, resultando em suprarregulação da expressão de IL-2. A ciclosporina (Neoral®/Sandimmun®), um peptídeo cíclico derivado de um fungo, adere à ciclofilina-A, uma isomerase peptidil-prolil que normalmente facilita a duplicação das proteínas celulares. O complexo ciclosporina-ciclofilina inibe a atividade de fosfatase da calcineurina, que resulta em produção de IL-2 insuficiente. A introdução da ciclosporina no início dos anos de 1980 revolucionou o transplante ao facilitar transplantes extrarrenais bem-sucedidos e melhorar a sobrevida do enxerto de rim de cadáver. Esse agente também é útil como terapia de manutenção, mas não é eficaz no tratamento da rejeição aguda. Uma das suas complicações mais notáveis é a *nefrotoxicidade* resultante da combinação da vasoconstrição com a nefrite intersticial, que pode ocorrer mesmo em níveis muito baixos ou após dosagem estável prolongada. O uso prolongado da ciclosporina leva ao desenvolvimento de fibrose intersticial no rim.

Outros efeitos colaterais incluem a hiperplasia gengival, a hipertensão e a hipercalemia. A ciclosporina é metabolizada pelo sistema do citocromo P-450 no fígado e sua dosagem deve ser ajustada quando administrada com outras drogas, que ou competem com esse sistema, ou suprarregulam sua atividade (p. ex., eritromicina, cimetidina, fenitoína, fenobarbital, diltiazem, fluconazol e cetoconazol). A dosagem é determinada por níveis séricos que são mantidos entre 100 e 200 μg/L (conforme determinado pela cromatografia líquida de alta resolução), embora os níveis objetivos possam ser diminuídos conforme o receptor é removido do transplante. O tacrolimus (FK-506/Prograf) adere a uma proteína celular de adesão chamada FK-506 (FKBP). O

complexo FK-506-FKBP inibe a atividade da calcineurina e, por fim, a expressão de IL-2, muito mais que a ciclosporina. O FK-506 inibe a produção de IL-3, IL-4 e de IFN-γ e a expressão do receptor de IL-2. Como a ciclosporina, o FK-506 pode causar nefrotoxicidade significativa, hipertensão e hipercalemia em níveis séricos elevados.

Outras anormalidades de eletrólitos incluem a hipomagnesemia. A toxicidade do sistema nervoso central (SNC) induzida por FK-506 pode se manifestar por cefaleias, tremores, alterações no estado mental e até convulsões. Uma outra reação adversa grave do FK-506 é o diabetes, que parece estar relacionado com a inibição da transcrição do gene da insulina, assim como um certo grau de toxicidade às células beta, antes da resistência à insulina, embora essa resistência preexistente possa aumentar o risco do paciente nas exigências de insulina. O diabetes associado ao FK-506 é razoavelmente reversível após a suspensão da droga. O tacrolimus é cerca de 100 vezes mais potente que a ciclosporina como agente anticélulas T (na base por miligrama), e estudos prospectivos randomizados indicam que a sobrevida do paciente e do enxerto é a mesma ou melhor com tacrolimus do que com ciclosporina, mas a incidência de rejeição aguda é significativamente mais baixa com tacrolimus. Por isso, em muitos centros, essa droga substituiu a ciclosporina.

Inibidores do Ciclo Celular

O *sirolimus* (rapamicina/Rapamune®) é um antibiótico macrocíclico produzido pelo *Streptomyces hygroscopicus* que também adere a FKBP, mas não exerce sua atividade imunossupressora via calcinerina. Em vez disso, o complexo sirolimus-FKBP adere a, e inibe uma cinase chamada FRAP (proteína associada ao complexo FKBP-rapamicina/sirolimus), que é, variavelmente, conhecido como *meta de Rapamune* (TOR, do inglês, *target of Rapamune*). A atividade da cinase FRAP/TOR é exigida para ativar as cinases dependentes da ciclina e necessárias para o progresso das células T da fase G_1 para a fase S durante a resposta proliferativa à IL-2 e IL-6. Sirolimus tem muito menos nefrotoxicidade, mas está associado à hiperlipidemia, trombocitopenia, pneumonite, erupção cutânea e atrasos profundos na cicatrização da ferida, por interferir na atividade de fibroblastos. O interesse no sirolimus tem aumentado por causa da nefrotoxicidade e da neurotoxicidade dos inibidores da calcineurina. Infelizmente, sirolimus potencializa a nefrotoxicidade dos inibidores da calcineurina e pode retardar a recuperação de uma necrose tubular aguda (NTA).

Bloqueio de Coestimulação

Belatacept (LEA29Y) é uma proteína de fusão humana que combina a porção extracelular do antígeno 4 associado aos linfócitos T citotóxicos (CTLA-4) com duas substituições de aminoácidos para aumentar sua afinidade de aderência e a porção Fc da IgG. Ela bloqueia CD80 e CD86, ligandos existentes nas APCs que normalmente ligam CD28 nas células T para enviar o sinal de coestimulação necessário para a ativação total das células T. A falha na emissão desse segundo sinal resulta em anergia e apoptose das células T. Estudos usando belatacept para substituir os inibidores da calcineurina como terapia de manutenção mostraram taxas de rejeição aguda (diagnosticadas por biopsia) e infecção aos 6 meses semelhantes àquelas causadas pela ciclosporina, mas uma GFR mais alta e uma nefropatia de aloenxerto menos crônica aos 12 meses.[13] Entretanto, belatacept é administrado somente por infusão IV e não está disponível em preparação oral.

Antimetabólitos

O *micofenolato de mofetila* (CellCept®/Myfortic®) é uma pró-droga hidrolizada em ácido micofenólico (MPA), a forma ativa do MMF. O MPA inibe a atividade do monofosfato de inosina desidrogenase, enzima na via da síntese de guanina. As células B e T são dependentes da síntese de guanina para proliferação, pois não possuem a via de salvamento da qual dependem, frequentemente, outras células de divisão rápida. Como resultado, a MPA inibe a proliferação de leucócitos, sem os efeitos colaterais na pele, cabelos e trato gastrointestinal causados por outros antimetabólitos. A MPA também bloqueia a glicosilação das moléculas de adesão, inibindo, assim, o recrutamento de leucócitos e a adesão às células endoteliais. Embora o MMF não esteja associado à toxicidade renal, ele causa supressão da medula óssea e sintomas gastrointestinais como náusea, diarreia e dor abdominal vaga. Essa droga é contraindicada na gravidez. A absorção do MMF é reduzida com hidróxido de magnésio e de alumínio. Estudos clínicos combinando MMF com ciclosporina indicaram que o risco de rejeição caiu para menos de 20% e a frequência de rejeição resistente foi acentuadamente reduzida. Como resultado, o MMF substituiu virtualmente a azatioprina em muitos centros de transplante. Infelizmente, o MMF não alterou a taxa de rejeição crônica do enxerto.

Em 1988, Gertrude Elion e George Hitchings receberam o Prêmio Nobel pelo desenvolvimento da azatioprina (Imuran®), e junto com esteroides essa droga representou o pilar da imunossupressão antes da introdução da ciclosporina, em 1983. A azatioprina contém um imidazol ligado à 6-mercaptopurina, que é convertida, no fígado, para sua forma ativa 6-tioguanina pela fisforibosil transferase hipoxantina-guanina. A purina substituída lembra uma purina suficientemente real para se incorporar ao DNA, mas não o suficiente para permitir a replicação do DNA e a transcrição do RNA. Sua absorção preferencial em linfócitos B e T e sua inibição seletiva da síntese do DNA e do RNA em leucócitos não estão completamente esclarecidas. As reações adversas incluem risco aumentado para malignidade, hepatite, mielossupressão (especialmente leucopenia), colestase, alopecia e pancreatite. A dosagem de azatioprina deve ser, obrigatoriamente, reduzida se administrada com alopurinol, pois este último inibe uma das enzimas que degradam a azatioprina em seu metabólito inativo. A azatioprina também é contraindicada na gravidez. Ela não é usada com inibidores das enzimas de conversão da angiotensina porque a combinação pode resultar em anemia intensa e pancitopenia. Na maioria dos centros, a azatioprina hoje é usada somente em pacientes que não toleram o MMF.

Anticorpos Antilinfocitários

Os anticorpos policlonais e monoclonais direcionados às proteínas da superfície celular nos linfócitos T são usados como parte das terapias de indução ou para o tratamento de rejeição aguda resistente aos esteroides. A timoglobulina é uma preparação policlonal purificada do soro de coelhos que foram repetidamente inoculados com timócitos humanos. Atgam é similar à timoglobulina, exceto por ser isolada de cavalos. Uma vez que as células T sejam ligadas por anticorpos, elas são eliminadas da circulação por opsonização e por complemento assistido, citotoxidade mediada pelas células dependente de anticorpos (ADCC). As células T danificadas são liberadas pelo sistema linforreticular. *OKT3* (muromonab-CD3) é um anticorpo de IgG2a monoclonal murino contra o complexo CD3-receptor de células T. A administração desse anticorpo resulta primeiro em ativação transitória de células T e liberação maciça de citocinas. Esse processo é denominado *síndrome da liberação de citocinas* e se caracteriza por sintomas intensos semelhantes à gripe (febre, calafrios, dispneia, broncoespasmo), edema pulmonar reluzente e complicações do SNC. As células T ligadas a anticorpos são então removidas da circulação por opsonização no fígado e no baço e por citólise via ADCC. Embora essas

células devam reaparecer, elas serão negativas para CD3 como resultado da infrarregulação do receptor e não podem ser ativadas. Grandes doses ou terapia prolongada com anticorpos antilinfocíticos levam à leucopenia, trombocitopenia e infecções graves, especialmente de origem viral (p. ex., herpesvírus, CMV, varicela zoster). Além disso, os pacientes formam anticorpos à proteína heteróloga, limitando assim seu uso em outras aplicações. Consequentemente, esses agentes são usados para indução e rejeição resistente aos esteroides, e não mais para a terapia de manutenção. A administração concomitante de azatioprina e corticosteroides pode atrasar a produção de novos linfócitos e prolongar o efeito de imunossupressão de anticorpos antilinfocíticos. As populações de células T podem ser medidas para monitorizar a eficácia de anticorpos antilinfocíticos na falta de uma resposta clínica satisfatória.

Rituximabe é um anticorpo quimérico humano/murino com as regiões Fc da IgG1 humana fundidas com as regiões variáveis da cadeia leve e da cadeia pesada que reconhecem CD20, um marcador de superfície encontrado nas células B. Por meio da ligação do complemento à porção Fc, rituximabe elimina as células B via complemento e ADCC. Frequentemente usado para tratamento do linfoma de células B não Hodgkin, sua aplicação entrou recentemente no cenário dos transplantes, principalmente para o tratamento de rejeição resistente a esteroides mediada por anticorpos ou rejeição com evidência de vasculite, especialmente em pacientes com coloração imuno-histoquímica peritubilar C4d-positiva como marcador para rejeição humoral. Essa droga também é usada para o tratamento de doença linfoproliferativa pós-transplante (ver adiante). Assim como ocorre com os outros tratamentos de anticorpos, a produção de anticorpos antirrituximabe resulta em eficácia insatisfatória, pois o agente é liberado da circulação antes que possa aderir ao CD20 e ativar o complemento. Além disso, as células do plasma não expressam níveis elevados de CD20 e, portanto, não representam alvos satisfatórios.

Alentuzumabe (Campath 1H) é um anticorpo monoclonal de rato, humanizado e de depleção, direcionado contra CD52, uma proteína de membrana de função desconhecida e expressa nas células T, nas células B, nas células *natural killer*, nos monócitos, nos macrófagos e nas células dendríticas, mas não nas células do plasma ou nas células da memória. Após a administração, leva de 3 a 12 meses para a repopulação das células B e dos monócitos e mais de 3 anos para a reconstituição das células T. Essa droga foi usada em regimes de indução com monoterapia de manutenção de inibidores de calcineurina em dose baixa e produziu taxas melhores ou similares de sobrevida do enxerto a curto prazo e rejeição precoce e não aumentou em quadros de complicações infecciosas ou malignas (acompanhamento de 1-3 anos). Taxas mais altas de episódios de rejeição aguda foram notados e podem estar relacionados com níveis muito baixos de inibidores de calcineurina.[14] Quando usada com a monoterapia com rapamicina, os pacientes apresentaram quase 2 vezes a taxa média de rejeição humoral observada com regimes padronizados; um paciente perdeu o enxerto por causa de rejeição aguda e muitos pacientes com rejeição aguda precisaram retornar à terapia de manutenção com agentes triplos. A experiência existente com o uso de alentuzumabe para rejeição aguda é muito limitada.

Basiliximabe (Simulect®) é uma IgG1 quimérica humana/murina produzida por uma linha de células de mieloma de camundongo geneticamente fabricada. Ela expressa plasmídeos que codificam as regiões constantes das cadeias pesada e leve humanas fundidas às regiões variáveis das cadeias pesada e leve do camundongo que codificam um anticorpo que adere à cadeia do receptor α da IL-2. Conhecido também como CD25, esse componente do receptor de IL-2 de alta afinidade é expresso, de preferência, em linfócitos T ativados. Simulect® adere, mas não ativa o receptor de IL-2, e por isso funciona como inibidor competitivo para a IL-2 endógena. *Daclizumabe* (Zenapax®) é outra construção humanizada para grau mais alto (90% humano *versus* 70%) e que tem uma região murina variável que adere a epítopos diferentes do receptor de IL-2 de alta afinidade. Esses agentes são usados para indução, mas não para o tratamento da rejeição. Ambos são usados, principalmente, como agentes de indução. Daclizumabe satura o receptor de IL-2 por até 120 dias, enquanto basiliximabe funciona por apenas 59 dias.

Rejeição

Rejeição Hiperaguda

A rejeição hiperaguda resulta de anticorpos pré-formados contra o órgão do doador. Após alguns minutos da revascularização, o rim fica azul e sofre trombose vascular. Histologicamente, foram vistos depósitos intravasculares extensos de fibrina e plaquetas e acúmulo intraglomerular de leucócitos polimorfonucleares, fibrina, plaquetas e hemácias junto com o acúmulo de leucócitos nos capilares peritubulares e glomerulares. A forma clássica de rejeição hiperaguda tornou-se rara porque a prova cruzada é bastante confiável na identificação de receptores com tais anticorpos. A imunossupressão e a anticoagulação pós-transplante não são eficazes na reversão desse processo, porém, certos protocolos de dessensibilização pré-transplante provavelmente previnem a rejeição hiperaguda, convertendo um doador que é prova cruzada-positivo em compatível, como já discutido anteriormente.

Rejeição Celular Aguda

A rejeição celular aguda ocorre em 10% a 20% dos pacientes durante as primeiras semanas ou em até meses após o transplante, embora isso possa acontecer ocasionalmente anos depois. O diagnóstico de rejeição aguda está baseado em uma constelação de resultados que incluem sinais clínicos e sintomas, análise laboratorial de sangue e urina, estudos com radioisótopos e biopsias de aloenxerto. Os sinais e sintomas clássicos incluem mal-estar, febre, oligúria, hipertensão e hipersensibilidade e edema do aloenxerto, mas a creatinina elevada é geralmente o único sinal. Sob essas circunstâncias, obtemos normalmente uma varredura de radioisótopo de perfusão renal ou ultrassonografia renal, um teste que não pode fornecer evidências específicas de rejeição, mas que ajuda a excluir problemas mecânicos, como oclusão vascular, obstrução ureteral ou fístula urinária. A urinálise também é realizada para excluir infecção do trato urinário.

Em caso de suspeita de rejeição, sempre se realiza biopsia. Esse procedimento pode ser feito via percutânea, com pouco risco, avaliando-se o interstício, os túbulos e os vasos em busca de infiltração linfocítica, fibrose e trombose, além da categorização conforme os critérios de Banff. A rejeição celular aguda é classificada em cinco graus: IA, infiltração intersticial superior a 25% e 5 a 10 células mononucleares por corte transversal tubular; IB, infiltração intersticial superior a 25% e mais de 10 células mononucleares por corte transversal tubular; IIA, envolvimento de até 25% da área luminal com arterite da íntima; IIB, arterite da íntima envolvendo mais de 25% da área luminal; e III, arterite transmural, alteração fibrinoide ou necrose do músculo liso medial. O diagnóstico de rejeição mediada por anticorpos inclui: documentação de anticorpos específicos do doador no receptor e coloração imuno-histoquímica positiva para o produto C4d separado do complemento. A rejeição humoral é dividida em três graus: I, semelhante à ATN (inflamação mínima); II, capilar (leucócitos polimorfonucleares ou mononu-

cleares, ou ambos, em capilares peritubulares); e III, arterial (inflamação transmural/alteração fibrinoide).

Entretanto, as biopsias são passíveis de erro de amostragem e graus variáveis de infiltração linfocítica foram observados em pacientes com ATN e toxicidade pelo inibidor da calcineurina. Altos níveis do medicamento, reversão da disfunção dentro de alguns dias após a redução da dose e hialinose arteriolar sugerem toxicidade medicamentosa em vez de rejeição. Às vezes a terapia empírica antirrejeição é usada tanto para o diagnóstico quanto para o tratamento de rejeição suspeitada. Sessenta e cinco por cento das rejeições agudas respondem a três a cinco doses de corticosteroides IV de alta dosagem (0,5-1,0 g de metilprednisolona). Para a rejeição resistente a esteroides, usam-se cinco a sete doses de anticorpos antilinfocitários. A rejeição mediada por anticorpos exige a combinação de IVIG, plasmaférese e rituximabe e geralmente resiste ao tratamento.

Nefropatia Crônica de Aloenxerto

O termo *nefropatia crônica de aloenxerto* refere-se às alterações fibróticas que ocorrem em um rim transplantado e que resultam de várias causas mal definidas, incluindo a lesão imune (humoral e celular), o uso de inibidores da calcineurina e outros agentes e episódios nefrotóxicos. Clinicamente, essas entidades se manifestam por proteinúria, hematúria microscópica e deterioração lenta da função.

A nefropatia crônica de aloenxerto começa, geralmente, após anos de função estável, mas pode ser acelerada em aloenxertos que tenham sofrido vários episódios, ou episódios não tratados completamente, de rejeição aguda. O quadro é classificado, pelos critérios de Banff, em grau I (leve), fibrose intersticial leve e atrofia tubular sem (a) ou com (b) alterações específicas sugerindo rejeição crônica; grau II (moderada), fibrose intersticial moderada e atrofia tubular (a) ou (b); e grau III (intensa), fibrose intersticial intensa e perda tubular (a) ou (b). A terapia antirrejeição é ineficaz e leva somente a infecções oportunistas ou a outras sequelas graves. Não se recomenda a cessação abrupta da imunossupressão, pois a progressão para a insuficiência renal terminal pode ser lenta, dando margem a um período significativo de função do transplante. A imunossupressão é gradualmente reduzida porque os inibidores da calcineurina são nefrotóxicos e a uremia é um imunossupressor. É importante lembrar que a rejeição celular aguda também é, ocasionalmente, encontrada após anos de função estável do transplante, às vezes como resultado da interrupção da imunossupressão pela falta de cuidados ou desobediência às orientações médicas por parte do paciente. A rejeição celular tardia (diferente da nefropatia crônica do aloenxerto) pode, às vezes, ser revertida se tratada antes da ocorrência de um dano mais intenso.

Complicações dos Transplantes Renais

Complicações Vasculares

A obstrução arterial ou venosa no pós-operatório imediato, embora menos comum, é uma emergência cirúrgica e deve ser prontamente considerada se uma diurese estabelecida cessar de repente. Embora a varredura radioisotópica e a ultrassonografia confirmem a oclusão vascular suspeitada, a reoperação imediata é, geralmente, a única chance de recuperação de tal enxerto, pois somente alguns minutos de isquemia total são tolerados até que o dano seja irreversível. A oclusão arterial pode ser o resultado de lesão em uma artéria danificada, problemas na anastomose, hipercoagulabilidade ou torção ou dobra no posicionamento mal sucedido do aloenxerto. A oclusão da veia renal pode ser resultado de erros técnicos, torção, hipercoagulabilidade ou compressão. A trombose iliofemoral ocasionalmente se segue ao transplante renal, presumivelmente em razão do clampeamento da veia ou da compressão pelo transplante. O trombo raramente se estende à veia renal, e o tratamento anticoagulante padrão é geralmente eficaz, embora a terapia com urocinase ou trombectomia cirúrgica venha sendo usada em coágulos que ocluam a veia renal. Se ocorrer embolia pulmonar apesar da anticoagulação adequada, um filtro de veia cava deve ser colocado, uma vez que este raramente compromete a função do transplante.

A hemostasia operatória inadequada no tratamento da coagulopatia urêmica ou a anticoagulação durante a hemodiálise é a causa usual de sangramento precoce pós-operatório. A fratura e a ruptura evidente do rim transplantado são incomuns, mas podem ocorrer a partir do inchaço rápido do transplante durante a rejeição aguda. A ruptura é mais comum em rins de doadores bebês ou crianças, pois um órgão pequeno é, às vezes, incapaz de tolerar níveis adultos de pressão e fluxo arteriais. O sangramento de uma linha de sutura arterial, exceto nas primeiras horas após a intervenção cirúrgica, levanta suspeitas de infecção. A ressutura de uma linha de sutura infectada é inútil, por causa do rompimento recorrente. O rim precisa ser removido. Se a artéria hipogástrica foi usada para vascularização do transplante, ela deverá ser ligada firmemente. Se a anastomose ocorreu na artéria ilíaca comum ou externa, a linha de sutura que fecha a arteriotomia ilíaca se torna um sítio em potencial de ruptura arterial e a ligação da artéria ilíaca e da derivação extra-anatômica (fêmoro-femoral ou axilofemoral) pode ser necessária.

Entre 3 meses e 2 anos (pico aos 6 meses) após o transplante, pode ocorrer estenose da artéria do transplante renal (EATR) como resultado de uma hipertensão refratária e creatinina elevada. Depois que 100 pacientes consecutivos de transplante sofreram arteriografia pós-operatória de rotina pelo método de Lacombe,[15] quadros de EATR foram encontrados em 23%, mas somente 4% a 12% dos pacientes apresentaram ARTR sintomática. Cerca de 70% dessas lesões ocorrem no sítio anastomótico. Uma vez que 20% das estenoses são distais à anastomose na artéria renal do transplante, o uso apropriado de um *patch* de Carrel não evita essa complicação. Ela pode ocorrer como resultado de anastomose incorreta, lesão à íntima da artéria renal, enroscamento resultante de redundância ou torção das artérias ou lesões arterioscleróticas dos vasos do doador ou do receptor, especialmente em transplantes realizados em pacientes mais velhos e com órgãos de doadores idosos. Desde que a proliferação da íntima e as alterações fibróticas da subíntima observadas na EATR são semelhantes às alterações aos pequenos vasos causadas por rejeição, pode também haver um componente imune. Uma vez que o tratamento cirúrgico é difícil e não mais bem-sucedido que a angioplastia transluminal percutânea, a operação é, geralmente, reservada para estenoses persistentes ou recorrentes. A artéria ilíaca cadavérica preservada pode ser útil no reparo operatório.

Complicações do Trato Urinário

A causa mais comum da cessação súbita de produção urinária no período pós-operatório imediato é a presença de um coágulo sanguíneo na bexiga ou no cateter uretral, que pode ser eliminado por meio de irrigação. Uma ureteroneocistostomia pode ser ocluída por um hematoma no local do túnel submucososo na bexiga ou por uma anastomose tecnicamente insatisfatória. Um ureter adinâmico ou a presença de edema no orifício da bexiga também podem causar obstrução parcial temporária. A desvascularização do ureter durante a nefrectomia do doador é um problema mais sério que pode conduzir à necrose ureteral e fístula nos primeiros dias ou semanas. O fluido obtido de drenos da ferida ou a aspiração por agulha podem ser identificados como urina por seu conteúdo de ureia, que é muito mais alto que o do soro ou linfa.

Ultrassonografia, varreduras nucleares e cistografias podem ser úteis na identificação de urinomas, na obstrução urinária ou no extravazamento da urina. O tratamento pode ser feito com drenagem ou colocação de dilatadores (*stents*), ou ambas, mas envolve, com mais frequência, refazer a ureteroneocistostomia ou ureteropielostomia. Além do transplante, estruturas ureterais de isquemia leve, infecção com o vírus BK ou erros técnicos geralmente exigem nefrostomias percutâneas temporárias e ureterografia. Essas estruturas podem, com frequência, ser tratadas por dilatação digital ou colocação de *stents*, mas, às vezes, exigem reconstrução cirúrgica.

Necrose Tubular Aguda — Lesão de Reperfusão

A lesão durante a reperfusão-isquemia precipita a ATN ou o atraso do funcionamento do enxerto, requerendo diálise em menos de 5% em um doador familiar de transplante, mas em transplantes de cadáver a incidência é maior que 20%. Sendo assim, na ausência de problemas vasculares ou ureterais, inicialmente pode-se presumir que rins de cadáver não funcionais sofrem de ATN, especialmente se varreduras nucleares demonstrarem um bom fluxo sanguíneo e uma função tubular deficiente. A oligúria no período inicial do transplante deve ser tratada com alíquotas de fluido e coloide para excluir hipovolemia, enquanto toma-se cuidado para não sobrecarregar o paciente com fluido.

Manitol IV, 12,5 a 25 g, e furosemida, 100 a 200 mg, podem ser usados para aumentar o débito sem alterar o curso da ATN, mas uma boa resposta com a reposição de volume e diuréticos exclui catástrofes como a oclusão vascular. Alguns rins que nunca produzem urina (dito *não funcionantes primários*) estão, indubitavelmente, perdidos porque danos potencialmente reversíveis da ATN são compostos pela rejeição não diagnosticada somada à terapia antirrejeição retardada até que os danos imunológicos progridam para uma fase irreversível. Em uma tentativa para evitar essa sequência, muitos centros usam uma terapia com anticorpos anticélulas T policlonais para indução. Como não há nenhum tratamento específico para a ATN, o retorno das funções (normalmente dentro de 1 a 4 semanas) deve ser esperado pacientemente enquanto são mantidas uma imunossupressão adequada e segura e boas condições gerais. Se houver confiança clínica razoável no diagnóstico de ATN, é melhor minimizar o uso de estudos invasivos. Varreduras renais consecutivas para identificar diminuições do fluxo sanguíneo podem ser úteis para se fazer o difícil diagnóstico de rejeição durante a ATN, mas a biopsia é frequentemente necessária para a confirmação. Até mesmo na ausência de rejeição, o tratamento da imunossupressão é difícil durante a ATN, por causa do potencial nefrotóxico dos inibidores de calcineurina.

Linfoceles

A mobilização extensa dos vasos ilíacos durante a operação de transplante ou o insucesso na ligadura dos linfáticos que os cruzam pode predispor a linfoceles, que têm uma incidência reportada variável de 0,6% a 18%. As possíveis manifestações que podem ocorrer semanas após a intervenção cirúrgica são edemas da ferida, edema do escroto, dos grandes lábios e das extremidades inferiores; e obstrução urinária por pressão no sistema coletor ou ureter. A ultrassonografia é o estudo de diagnóstico mais útil para identificar coleções de líquidos perinéfricos. A aspiração do cisto será de benefício somente temporário, pois a linfa rapidamente se acumulará novamente. A drenagem externa com cateter pode ser bem-sucedida, porém, a cavidade pode requerer esclerose química para obliteração. A fenestração do cisto para a cavidade peritoneal é definitiva, mas requer outra operação, que frequentemente pode ser concluída por via laparoscópica.

Infecções

Entre 30% e 60% dos pacientes sofrem de algum tipo de infecção durante o primeiro ano do transplante, e na metade dos óbitos ocorridos nesse período a infecção é um fator importante de contribuição. Durante o primeiro mês após o transplante, as infecções bacterianas convencionais são as mais comuns, e o trato urinário, o sistema respiratório e a ferida são os sítios mais comuns. Em geral, essas infecções respondem à terapia antibiótica convencional se instituídas rapidamente. As infecções bacterianas agudas podem ter manifestações clínicas ou podem ser confundidas com rejeição: febre, mal-estar, edema, débito urinário reduzido ou até nível de creatinina em elevação. Obviamente, é importante excluir a possibilidade de infecção antes de se instituir a terapia antirrejeição. A incidência de 1% a 10% de infecções da ferida é reduzida por profilaxia antibiótica pré ou intraoperatória, mas o mais importante é a técnica cirúrgica meticulosa. Os receptores de transplante são passíveis das infecções respiratórias usuais que ocorrem em indivíduos normais ou hospitalizados, e a pneumonia bacteriana é potencialmente letal. As infecções do trato urinário, que são as infecções bacterianas mais comuns em receptores de transplante, podem ser reduzidas em 50% com o uso de trimetoprim-sulfametoxazol durante os 6 primeiros meses após o transplante. Essa combinação de medicamentos também é útil na redução da incidência da infecção por *P. carinii*.

Os primeiros 180 dias após o transplante representam o período de imunossupressão mais intensa e também o momento mais comum para infecções oportunistas que, raramente, causam doença significativa na população em geral. As infecções virais são especialmente importantes. O CMV, um membro onipresente da família do herpesvírus, já infectou a maioria das pessoas em algum momento da vida. Em indivíduos sadios, as infecções por CMV ou são clinicamente silenciosas ou leves, mas o vírus latente e a soropositividade permanecem pelo resto da vida. Com a imunossupressão, pacientes anteriormente infectados eliminam CMV e exibem títulos elevados de anticorpos e doença sintomática em 20%. Apesar disso, o curso é geralmente leve, presumivelmente por causa da proteção conferida pela exposição prévia e imunidade. Entretanto, 60% dos receptores soronegativos que recebem um rim de um doador soropositivo terão doença sintomática e 25% desses receptores apresentam doença intensa na forma de uma síndrome debilitante marcada por leucopenia, hepatite, pneumonia intersticial, artrite, alterações no SNC incluindo coma, ulceração gastrointestinal e sangramento, insuficiência renal e até óbito. O diagnóstico rápido pode ser feito verificando-se os níveis de antigenemia, executando-se estudos de PCR do sangue ou encontrando-se evidência histológica de vírus na biopsia. Embora o CMV possa causar dano direto (a chamada glomerulopatia), as infecções também estão associadas à rejeição, provavelmente por causa da imunossupressão em declínio e do estado inflamatório generalizado. A decisão de se tratar a rejeição deve ser pesada contra o potencial de superinfecção letal. Felizmente, tanto a incidência quanto a intensidade da doença por CMV podem ser reduzidas por antivirais profiláticos (aciclovir, ganciclovir ou valganciclovir). Na doença por CMV clinicamente estabelecida, o ganciclovir IV é exigido durante 2 a 4 semanas; a viremia precisa ser resolvida antes da interrupção da terapia. A imunização passiva com imunoglobulina também tem sido eficazmente usada por alguns centros.

As infecções primárias com poliomavírus (tipo BK) ocorrem em até 90% da população, tipicamente sem sinais e sintomas específicos. Esse vírus persiste no rim, onde a reativação e o abrigo na urina podem ser detectados em 0,5% a 20% de indivíduos sadios, dependendo da sensibilidade do ensaio (PCR *versus* detecção das chamadas *decoy cells* [ou células-isca] con-

tendo inclusões virais na citologia urinária). Antes de 1996, a nefropatia pelo vírus BK era quase desconhecida. Agora, parece que até 5% dos receptores de transplante renal são afetados. Ainda não está claro se a prevalência crescente é uma função de agentes imunossupressores mais potentes, de genótipos virais mais virulentos ou simplesmente de mais atenção ao problema. A citologia urinária é sugestiva, mas o diagnóstico definitivo exige biopsia do aloenxerto para demonstrar a presença de inclusões nucleares nas células epiteliais tubulares e a ausência de rejeição ou de toxicidade medicamentosa. A progressão da inflamação para a fibrose e para a esclerose e falha irreversível do aloenxerto ocorre em até 45% dos casos afetados. O tratamento atual se baseia em reduções criteriosas na imunossupressão para permitir a eliminação do vírus. Em alguns casos, o agente antiviral cidofovir tem sido usado com sucesso.

Outras infecções oportunistas como a aspergilose, a blastomicose, a nocardiose, a toxoplasmose e a criptococose são particularmente propensas a ocorrer em pacientes de transplante. O protozoário *P. carinii*, que já infectou a maioria dos indivíduos por volta dos 10 anos de idade, só é patogênico em pacientes com imunossupressão. Ele é o organismo mais comum que causa pneumonia fatal nesse grupo, mas é tratável e pode ser prevenido com trimetoprim-sulfametoxazol. Medidas agressivas como lavagem alveolar broncoscópica e escovados e biopsia do pulmão transbroncoscópica percutânea ou aberta são consideradas para o diagnóstico de infecções pulmonares atípicas, pois o tratamento efetivo exige a identificação do organismo. As infecções micobacterianas são incomuns, mesmo em pacientes de transplante, mas elas são sempre consideradas por causa de sua natureza potencialmente letal.

Complicações Gastrointestinais

A ulceração e a perfuração do estômago, duodeno e intestinos delgado e grosso podem ser acompanhadas de sinais e sintomas mínimos em pacientes imunossuprimidos. O menor sinal de irritação peritoneal, febre persistente e queixas vagas gastrointestinais merecem muita atenção e investigação de perto. A diverticulite colônica é a causa mais comum de perfuração (36%), seguida de colite isquêmica (24%). A pancreatite é outra complicação reconhecida tanto da terapia com azatioprina quanto da terapia com corticosteroides e é frequentemente fatal. As complicações gastrointestinais infecciosas como estomatite e esofagite por *Candida*, colite pseudomembranosa e ulcerações por CMV também são comuns.

Hiperparatireoidismo

O hiperparatireoidismo secundário à insuficiência renal crônica normalmente diminui após um transplante bem-sucedido. Porém, o hiperparatireoidismo terciário tem sido relatado em 2% a 3% dos pacientes. Em casos nos quais uma hipercalcemia significativa e níveis de hormônio paratireoideo elevados persistem por mais de 12 meses após o transplante, apesar de função renal normal, defendemos a paratireoidectomia total e o autotransplante de fragmentos de uma porção de uma glândula para o músculo do antebraço, onde eles são facilmente acessíveis para ressecção adicional sem a exploração do pescoço, caso a hipercalcemia persista ou recorra. Alguns autores observam que os adenomas paratireoideos simples ou duplos podem ser responsáveis por até 30% do hiperparatireoidismo terciário. Eles defendem a investigação pré-operatória por imagens e o monitorização intraoperatório do hormônio paratireóideo para poupar esses pacientes da paratireoidectomia total. A maioria das sequelas de hiperparatireoidismo, como cálculos renais, dor nos ossos e fraqueza muscular, normalmente é amenizada por esse procedimento. Em alguns pacientes infelizes, a calcificação vascular cutânea difusa (calcifilaxia) leva à ulceração extensa e à gangrena. A xerografia mostra extensa calcificação de vasos pequenos e médios. Com frequência, essas lesões apresentam falha de cicatrização mesmo após a paratireoidectomia e podem, por fim, levar à sepse e ao óbito.

Tumores

O aumento no risco de neoplasia em pacientes transplantados tem sido atribuído à supressão dos mecanismos de vigilância imunológica que normalmente destruiriam as células malignas expressando proteínas mutantes ou oncogenes virais e o efeito carcinogênico direto de drogas imunossupressoras. O risco de câncer em pacientes de transplante é de 3 a 14 vezes maior que aquele da população em geral. Neoplasias associados a vírus, como o câncer cervical (associado a vários subtipos de papilomavírus humano [HPV]), o carcinoma da vulva e do períneo (HSV), o carcinoma de células escamosas da pele e do lábio (HPV), o sarcoma de Kaposi (vírus Epstein-Barr [EBV]), o carcinoma hepatocelular (HBV, HCV) e os linfomas não Hodgkin (EBV e HTLV-1) são especialmente predominantes. A incidência dos cânceres mais comuns, como de pulmão, de mama, de próstata e de cólon, não aumenta nos receptores de transplante. Os tipos mais frequentes de tumor são os linfomas (doença linfoproliferativa pós-transplante [DLPT]) e carcinomas de células escamosas, e suas incidências estão relacionadas à intensidade e à duração da imunossupressão, especialmente a terapia de anticorpos antilinfocíticos. O câncer renal e vários sarcomas também são mais predominantes em pacientes de transplante.

Em 85% do tempo, a DLPT representa um espectro de proliferação relacionada com o EBV variando desde hiperplasia policlonal de células B até os linfonas monoclonais de células B, mais frequentemente dentro de 1 ano após o transplante e especialmente em crianças (15% dos linfomas de células T póstransplante estão normalmente relacionados com o HTLV-1 e tendem a se desenvolver por mais de 5 anos após o transplante). Todos os níveis de clonagem e de histologia podem ser encontrados em sítios diferentes no mesmo paciente. Embora as células epiteliais do trato respiratório superior sejam o sítio inicial da infecção por EBV, os linfócitos B se tornam secundariamente afetados à medida que viajam pelos tecidos linfoides da orofaringe; mais de 90% dos adultos são soropositivos para EBV e cultivam linfócitos B latentemente infectados. As proteínas expressas do genoma viral inativam os inibidores da transcrição celular que normalmente promovem a diferenciação terminal e a apoptose e evitam a proliferação. A atividade do fator nuclear NFκB é suprarregulada, o que leva à produção de citocinas inflamatórias, promovendo, ainda mais, a proliferação descontrolada. A ativação dos genes *RAG* promove rearranjos cromossômicos, levando à instabilidade cromossômica e, portanto, aumentando a probabilidade de transformação maligna. A DLPT pode se manifestar como febres não explicadas, uma síndrome semelhante à mononucleose, hepatite, massas mesentéricas hemorrágicas ou obstrução intestinal, ou ainda sintomas do SNC como convulsões, estado mental alterado ou disfunção neurológica focal como consequência da carga neurológica do tumor. A ausência de adenopatia na investigação radiológica não descarta a presença de DLPT, pois a doença pode ser totalmente extranodal. O diagnóstico é feito por biopsia do tecido.

A base do tratamento da DLPT é reduzir o nível de imunossupressão, que regride a doença em até 86% dos pacientes; entretanto, esse tratamento não será eficaz se a DLPT progrediu até um quadro de linfoma monoclonal real de células B. Aciclovir, ganciclovir e foscarnet têm sido usados como profilaxia ou em DLPT precoce, mas os relatórios de seu sucesso não têm fundamentação científica; as células do tumor se mostram com

infecção latente e expressam timidina cinase, de modo que não há razão para se esperar que a doença responda a agentes antivirais. A quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, hidroxidaunomicina, Oncovin [vincristina] e prednisona) tem sido usada e há resultados promissores com rituximabe, um anticorpo monoclonal anticélulas B. Ocasionalmente, os pacientes serão submetidos à redução cirúrgica ou à radioterapia para remoção da doença maciça local.

Nos primeiros dias do transplante, descobriu-se que o uso de doadores com câncer corria o risco de transmissão do tumor, com taxa geral de transmissão de câncer do doador para o receptor de até 50%, e que chegava a 80% nos casos de melanoma. Para a ocorrência da transmissão, o órgão transplantado não precisa ser sítio típico de metástase para o tumor do doador. A cessação da imunossupressão é, às vezes, seguida de rejeição não só do rim transplantado, mas também do tumor alogênico, mas uma vez que o tumor transplantado se torne bem estabelecido, ele pode continuar a crescer e causar a morte, mesmo na ausência de imunossupressão.

Doença Recorrente em Rins Transplantados

Como o transplante não modifica a etiologia subjacente da doença renal, não é surpreendente que o rim transplantado, às vezes, seja considerado pelo hospedeiro como um novo alvo apropriado para destruição pelo processo da doença original, especialmente em doenças autoimunes ou metabólicas.

Glomerulonefrite

De 30 transplantes de doadores gêmeos idênticos realizados nos anos de 1950, oito falharam devido a glomerulonefrites recorrentes, o que é uma alta indicação para o uso de imunossupressão moderada, até mesmo em receptores gêmeos de enxertos. Doenças recorrentes são menos comuns em aloenxertos, mas suas manifestações clínicas, e até mesmo as alterações histológicas, são semelhantes às da rejeição crônica. Taxas de perda de aloenxerto devido a glomerulonefrite recorrente variam entre 2% e 4% para os primeiros anos e em 10 anos as taxas não são mais elevadas do que em pacientes com outras causas de insuficiência renal. As doenças recorrentes são mais prováveis em pacientes cujo processo de doença original tenha ocorrido rapidamente, altos níveis de PRA, glomerulonefrite mesangiocapilar do tipo I, nefropatia membranosa segmentar focal, nefropatia por IgA e glomerulonefrite imune crescêntica. Parece ser mais provável em gêmeos e logo em seguida em receptores de aloenxertos de doadores familiares proximamente aparentados. Porém, as outras vantagens dos doadores vivos familiares parecem anular os riscos de glomerulonefrite recorrente, e a sobrevida de seus enxertos permaneceu superior àquela de enxertos de cadáveres não familiares.

Doenças do Colágeno

As doenças do colágeno, como o lúpus eritematoso sistêmico raramente causam danos recorrentes, e são frequentemente beneficiadas com o transplante.

Doenças Metabólicas

A *cistinose* causa depósito intracelular de cristais de cisteína em vários órgãos, normalmente levando à doença renal terminal até a idade de 10 anos. Embora o depósito renal recorrente possa acontecer após o transplante, seus efeitos parecem ser moderados.

É provável que a *oxalose* reapareça e destrua rins transplantados muito rapidamente. O transplante hepático concomitante reverte o defeito metabólico e é ideal em pacientes com danos sistêmicos por oxalato.

O *diabetes* tornou-se uma das indicações mais comuns para o transplante renal. Lesões de Kimmelstiel-Wilson podem ser encontradas em rim transplantado dentro de 2 anos. Contudo, como são necessários, provavelmente, de 10 a 20 anos para que essas alterações causem deterioração funcional, o transplante dá aos diabéticos uma chance de melhor sobrevida que a diálise crônica. O transplante pancreático concomitante ao transplante renal pode prevenir as alterações do diabetes no rim transplantado.

Resultados do Transplante Renal

De modo geral, rins transplantados de doadores mortos apresentam taxas de sobrevida de 89%, 67% e 40% em 1, 5 e 10 anos, respectivamente. Se consideradas em separado, as taxas de sobrevida de 1 e 5 anos do enxerto para rins de doadores não de critérios expandidos (ECD, do inglês, *expanded criteria donor*) (83% dos transplantes de doadores mortos) são de 90% e 70%, e para rins ECD (17% dos transplantes de doadores mortos) elas diminuem para 81% e 53% (Tabela 28-1). Em virtude do resultado inferior para rins ECD, uma análise recente sugere que somente pacientes acima de 40 anos de idade diabéticos ou listados em uma organização de aquisição de órgãos com lista de espera superior a 44 meses recebem algum benefício de prolongamento da vida ao aceitarem um rim ECD,[16] mas esse estudo não levou em consideração as questões associadas à qualidade de vida.

Entre os rins não ECD, os doadores com idades entre 11 e 34 anos (38% de todos os doadores mortos) apresentaram o melhor resultado, com taxas de sobrevida de enxerto em 1 e 5 anos de 93% e 75%, que caem para 88% e 62% para doadores com mais de 50 anos (28% de todos os doadores mortos). Ao

Tabela 28-1 Sobrevida do Enxerto após Transplante de Rim

TIPO DE TRANSPLANTE	SOBREVIDA 1 Ano	SOBREVIDA 5 Anos
Todos de doadores mortos	89%	67%
Não ECD	90%	70%
Não ECD, idade 11-34	93%	73%-75%
Não ECD, idade > 50	88%	62%
ECD	81%	53%
Todos de doadores vivos (LD)	95%	80%
LD com HLA idêntico	98%	87%
LD com incompatibilização total	95%	79%
Não ECD, incompatibilização 0-Ag	93%	74%
Não ECD, PRA < 10%	90%	70%
Não ECD, PRA 10%-79%	90%	65%
Não ECD, PRA > 80%	90%	63%
ECD, PRA < 10%	81%	54%
ECD, PRA 10%-79%	76%	43%
ECD, PRA > 80%	76%	43%
LD, PRA < 10%	95%	80%
LD, PRA 10%-79%	94%	77%
LD, PRA > 80%	90%	74%
Não ECD, sem DGF	94%	74%
Não ECD, com DGF	79%	54%
ECD, sem DGF	88%	59%
ECD, com DGF	69%	41%
LD, sem DGF	97%	82%
LD, com DGF	65%	50%

Ag, antígeno; DGF, função retardada do enxerto; ECD, doador de critérios expandidos; PRA, anticorpo painel-reativo.

contrário, rins de doadores vivos têm taxas de sobrevida em 1, 5 e 10 anos de 95%, 80% e 56%. As taxas de sobrevida em 1 e 5 anos para rins de doadores vivos com HLA idêntico são de 98% e 87%, mas mesmo os rins de doadores vivos totalmente descombinados (95% e 79%) apresentam melhor sobrevida de enxerto que os rins não ECD com compatibilização zero de antígenos (93% e 74%). A função retardada do enxerto ou a necessidade de diálise na primeira semana após o transplante estão associadas a um prognóstico ruim; as taxas de sobrevida do enxerto são 15% a 20% mais baixas pós-transplantes de doadores mortos e mais de 30% mais baixas pós-transplantes de doadores vivos.

Para transplantes ECD, o transplante prévio de rim e PRA elevado (> 10%) resultaram em taxas de sobrevida em 1 e 5 anos de 5% e 11% mais baixas, mas esses fatores tiveram menos efeito sobre a sobrevida do rim de doador vivo e não ECD. Esperava-se que o uso de rins de doadores nos quais já não houvessem batimentos cardíacos resultasse em efeitos inferiores; embora a incidência da função retardada do enxerto fosse quase o dobro daquela dos doadores considerados com morte cerebral, mas ainda com batimentos cardíacos (43% *versus* 22%), as taxas de sobrevida em 1 e 5 anos foram as mesmas, talvez porque esses doadores tenham sido selecionados mais cuidadosamente por outros critérios, como a idade. A perda tardia do enxerto foi duas vezes mais frequente nos afro-americanos que em outros receptores, independentemente de o doador estar vivo ou morto. A compatibilização no *locus* B para alocação de órgãos de doador cadáver foi recém-interrompida porque as diferenças de histocompatibilidade associadas à etnia colocaram os afro-americanos em desvantagem para a alocação de rins de cadáver, cuja maioria vem de doadores brancos.

Tabela 28-2 Indicações para Transplante Hepático

ADULTOS	%	CRIANÇAS	%
Cirrose não colestática	65	Atresia biliar	58
Hepatite por vírus B e C		Erros inatos do metabolismo	11
Alcoólica*		Colestática	9
Criptogênica		Colangite esclerosante primária	
Colestática	14	Síndrome de Alagille	
Cirrose biliar primária		Autoimune	4
Colangite esclerosante primária		Hepatite viral	2
		Outras	16
Autoimune			
Neoplasia maligna	5		
Outras	2		
	14		

*A maioria dos pacientes alcoólicos é coinfectada com o vírus da hepatite C.

Tabela 28-3 Escore de Gravidade de Child-Turcote-Pugh para Doença Hepática*

	PONTOS		
	1	2	3
Encefalopatia	Nenhum	1-2	3-4
Ascite	Ausente	Leve	Moderado
Bilirrubina (mg/dL)	< 2	2-3	> 3
Para CBP/CEP	< 4	4-10	> 10
Albumina (g/dL)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
TP (INR)	< 1,7	1,7-2,3	> 2,3

*Pacientes podem ser colocados na lista de espera dos transplantes quando o escore é maior que 7. Estados maiores são fixados quando o escore é maior que 10 ou quando o paciente desenvolve graves. complicações com risco de morte relacionadas com insuficiência hepática.

INR, razão normalizada internacional; CBP, cirrose biliar primária; CEP, colangite esclerosante primária; TP, tempo de protrombina.

TRANSPLANTE HEPÁTICO

Indicação para o Transplante Hepático

O transplante de fígado é o procedimento de escolha para uma extensa gama de doenças que resultam em doença hepática terminal (DHT) aguda ou crônica, como também para várias doenças nas quais um defeito genético afeta a produção de uma proteína essencial ao fígado. Isso também pode ser considerado como um tratamento para um número limitado de pacientes cuidadosamente selecionados que têm tumores de fígado ressecáveis apenas por hepatectomia total e que não possuam metástase para fora do fígado.

Estão resumidas na Tabela 28-2 as indicações para transplantes de fígado em adultos e crianças. Apesar das diferenças na etiologia dessas doenças, suas fisiopatologias compartilhadas levam a um conjunto comum de sintomas e sinais típicos de insuficiência hepática terminal. O escore de Child-Turcote-Pugh (CTP) foi estabelecido como uma tentativa de padronizar a gravidade da insuficiência hepática crônica usando um conjunto seguro de critérios que refletem a função residual do fígado (Tabela 28-3). É usada uma combinação de dados de sintomas clínicos e laboratoriais para prover uma avaliação da gravidade da doença e da função residual do fígado. Na ausência de métodos mais seguros, o sistema de escore de CTP foi adotado como o método-padrão para a colocação de pacientes que sofrem de DHT na lista de espera por transplantes. Como a categorização baseada no CTP não era uma escala contínua, o tempo de espera na lista foi usado para estratificar os pacientes dentro de um grupo de escore de CTP.

Em 2002, a UNOS pôs em prática um novo sistema para distribuição que não sofresse ênfase em tempo de espera e em parâmetros clínicos subjetivos (p. ex., grau de ascite ou encefalopatia) integrais ao sistema CTP. A meta global dessa revisão principal para a distribuição dos fígados era dar prioridade aos pacientes mais doentes usando um sistema baseado em variáveis objetivas. Para tal, foi empregado um modelo estatístico para doenças terminais do fígado (MDHT) em pacientes adultos, que mostrou ter alta capacidade de predição na identificação desses pacientes com DHT com maior risco de mortalidade dentro de 3 meses.[17] O escore MDHT era baseado em três valores laboratoriais — bilirrubina total, razão normatizada internacional (INR) e valor de creatinina — e demonstrou uma melhor correlação com a sobrevida em 3 meses que o escore CTP (Tabela 28-4). Uma abordagem semelhante foi desenvolvida para pacientes pediátricos, embora as variáveis pertinentes diferissem ligeiramente (escore PDHT).

Essa abordagem não é aplicada a pacientes de urgência com insuficiência fulminante do fígado (pacientes de estado 1), mas parece funcionar bem para aqueles com doença crônica do fígado. É modificada para certas condições que expressem variáveis únicas, como carcinomas hepatocelulares pequenos e potencialmente curáveis, mas não ressecáveis, e erros inatos do metabolismo. O sistema também é ajustado para satisfazer as necessidades especiais de crianças cujas doenças do fígado podem

Tabela 28-4 Concordância com Mortalidade em 3 Meses: MDHT e CTP

ESCORE	CONCORDÂNCIA (%)	INTERVALO DE CONFIANÇA DE 95% (%)
Modelo para Doença Hepática Terminal (MDHT)	0,88	0,85-0,90
Child-Turcote-Pugh (CTP)	0,79	0,75-0,83

ser caracterizadas por atrasos no desenvolvimento ou por colangites recorrentes. É reconhecido que nenhum sistema de escore é perfeito na identificação daqueles em maior risco; porém, testes laboratoriais múltiplos como níveis séricos de hialuronato, colágeno pró-peptídeo aminoterminal tipo III, depuração do verde de indocianina ou eliminação de galactose provaram não ser melhores na quantificação da função dos hepatócitos ou na correlação com a progressão das doenças do fígado.

Não estão formalmente estabelecidos os critérios de exclusão específicos para o transplante de fígado, embora haja geralmente concordância de que a presença de sepse ativas ou a descoberta de malignidades extra-hepáticas devam ser consideradas contraindicações absolutas. Ainda controversas são condições como infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV) na ausência da síndrome de imunodeficiência adquirida, câncer hepatocelular de grande tamanho (> 5 cm) ou colangiocarcinoma. Várias outras entidades, como trombose da veia porta, outrora consideradas contraindicações para o transplante, não são mais assim categorizadas.

É essencial que o cirurgião geral reconheça a dinâmica das doenças crônicas do fígado e possa avaliar a função residual do fígado na presença de doenças hepáticas crônicas. Não é incomum que em procedimentos cirúrgicos menores a reserva residual seja exaurida e precipite o desenvolvimento agudo de uma insuficiência crônica. O manejo dessas complicações é extremamente difícil. Se o transplante de fígado for executado durante tais circunstâncias, o mesmo estará associado a morbidade e mortalidade mais altas.

Doenças Tratadas por Transplantes de Fígado

As condições que resultam em uma insuficiência terminal aguda ou crônica do fígado são diferentes entre as populações pediátrica e adulta. Considerando que a incidência da maioria das doenças do fígado tem permanecido relativamente constante nos anos recentes, a prevalência da insuficiência hepática em razão da hepatite virótica está aumentando, refletindo a taxa aumentada de infecção nas últimas duas décadas. Espera-se que a relativamente recente disponibilidade da vacina contra hepatite B e a habilidade para descobrir HCV em sangue doado reduzam a taxa de novas infecções e o número de indivíduos que subsequentemente contraem doença crônica.

Hepatite B

O HBV pertence a uma família de vírus com o DNA intimamente relacionado, chamada de *hepadnavírus*. A infecção crônica por HBV atinge 1,25 milhão de pessoas nos Estados Unidos e é caracterizada sorologicamente pela presença constante do DNA HBV e normalmente do antígeno HBV no soro. O tratamento com o interferon recombinante alfa-2b conduz à remissão em 40% dos pacientes.[18] A infecção persistente está associada ao ataque imune contínuo do hospedeiro contra as proteínas do HBV expressas na superfície do hepatócito e leva ao desenvolvimento de cirrose. A infecção pelo HBV também é um fator de risco para o carcinoma hepatocelular. Como em outras formas de câncer de fígado, tumores associados à hepatite B são o resultado de inflamações crônicas e de regenerações celulares repetidas, acontecendo tipicamente apenas após 25 a 30 anos de infecção. Se não tratados, a maioria dos pacientes com hepatite B crônica submetidos ao transplante de fígado terá o enxerto hepático reinfectado, e alguns apresentarão insuficiência rapidamente progressiva do fígado. Felizmente, a profilaxia que consiste em altos títulos de imunoglobulinas contra hepatite B e/ou terapia antiviral é altamente eficaz no controle da replicação virótica e na doença recorrente pós-transplante.

Hepatite C

O vírus da hepatite C é um vírus de RNA da família flavivírus que leva à inflamação crônica do fígado em aproximadamente 85% dos indivíduos infectados. É detectado pela constante presença de anticorpos anti-HCV, proteínas de soro viral e RNA HCV. Praticamente todos os pacientes com infecção por HCV crônica desenvolvem características histológicas de hepatite crônica, e 20% dos pacientes desenvolvem cirrose dentro de 10 a 20 anos de infecção por HCV. Eles desenvolvem as complicações típicas de doenças crônicas do fígado, incluindo hipertensão da veia porta, insuficiência hepatocelular e encefalopatia hepática. O carcinoma hepatocelular pode incidir em 1% a 4% por ano dos pacientes com hepatite C ativa crônica com cirrose estabelecida.[19] Biopsias seriadas do fígado realizadas em curto espaços de tempo (poucos anos) podem ser uma ferramenta importante para acompanhar o curso da hepatite C crônica, porque elas determinam o grau de inflamação e a quantidade de fibrose presente.

Para pacientes com doenças do fígado avançadas, o transplante do fígado é, frequentemente, a única opção terapêutica. Os resultados iniciais dos transplantes são bons, com a sobrevida dos pacientes e do enxerto de 85% e 90%, respectivamente, em 1 ano. Entretanto, praticamente todos os pacientes se reinfectam com o HCV após o transplante, e em aproximadamente metade dos casos eles desenvolvem evidências histológicas de hepatite crônica em alguns meses. Há uma preocupação crescente quanto ao fígado voltar a falhar nesses pacientes em 5 a 10 anos após o transplante, e recentes evidências indicam que a sobrevida a longo prazo para pacientes transplantados por HCV pode ser significativamente inferior em comparação aos transplantes para outras causas de doenças do fígado.[20]

Doença Alcoólica do Fígado

As lesões alcoólicas no fígado são o resultado de efeitos tóxicos do etanol aos hepatócitos, do acúmulo de ácidos graxos dentro das células e da degeneração e necroses subsequentes. A intensidade do processo inflamatório está diretamente relacionada com a quantidade de álcool consumida e é associada à fibrose e a cirrose subsequentes. A coexistência de infecção por hepatite C apressa os danos causados ao fígado na maioria dos casos. A suspensão do consumo de álcool pode deter a destruição dos hepatócitos e permitir então a regeneração, compensando relativamente a cirrose. A piora contínua das funções do fígado na ausência de álcool e um escore de CTP apropriado são indicações para transplante, assim como em outras doenças do fígado. Os candidatos a transplante com cirrose alcoólica devem passar por avaliações psicossociais cuidadosas, em uma tentativa de se documentar a sobriedade dos mesmos por pelo menos 6 meses e a probabilidade de recidiva pós-transplante. Uma seleção cuidadosa resulta em uma baixa taxa de recidiva na maioria dos centros. Os resultados do procedimento de transplante são semelhantes aos de outros processos de doença.

Cirrose Biliar Primária e Colangite Esclerosante Primária

A cirrose biliar primária (CBP) e a colangite esclerosante primária (CEP) compartilham muitos aspectos clínicos, bioquímicos e patológicos. Clinicamente, ambas dão origem a sinais e sintomas característicos de doenças crônicas do trato biliar (p. ex., prurido e icterícia). Em ambas as condições, a anomalia bioquímica mais característica é um nível sérico elevado de fosfatase alcalina. Centrais às mudanças patológicas tanto na CBP quanto na CEP são os danos aos ductos biliares; no caso da CBP, isso envolve, principalmente, os ductos intra-hepáticos menores, enquanto na CEP os ductos grandes externos ao fígado também são afetados, como também a vesícula biliar e até mesmo os ductos pancreáticos. Aspecto único à CEP é a sua associação com doença intestinal inflamatória, que acontece em 70% dos pacientes. Há uma incidência aumentada de colangiocarcinoma em pacientes com CEP. A insuficiência do fígado em ambas as doenças é manifestada por meio de hiperbilirrubinemia. O transplante é altamente bem-sucedido em ambos os grupos, levando à sobrevida a longo prazo de mais de 90% e a uma incidência insignificante de recidivas.

Carcinoma Hepatocelular

A justificativa para o transplante de fígado em pacientes com carcinoma hepatocelular não ressecável está baseada no potencial lógico de remoção completa da doença que é limitada ao fígado. Infelizmente, tornou-se evidente que, na maioria dos casos, os tumores recorrem. Porém, o procedimento pode prover benefício significativo em uma subpopulação específica de pacientes identificados pelas seguintes características: classificação histológica de G1 a G2 e tamanho do tumor menor que 5 cm, limitado multifocalmente. A avaliação inicial em todos os candidatos a transplante deve excluir metástase extra-hepática e invasão macrovascular do fígado em avaliações imagenológicas. Os resultados do transplante para esse grupo selecionado são variáveis, mas foram relatadas sobrevidas sem a doença de 60% a 85% em 3 anos. Ainda está por ser determinada se a adição de medidas pré-transplantes para obter regressão local do tumor (p. ex., ablação por radiofrequência da quimioembolização arterial por cateter) ou se a adição de quimioterapia adjuvante após o transplante pode ser um fator importante no controle de recidivas.

Atresia Biliar

A atresia biliar extra-hepática é uma colangiopatia obliterativa que afeta toda ou parte da árvore biliar extra-hepática. A condição acontece em um de 10.000 neonatos. O diagnóstico é sugerido em neonatos que permanecem ictéricos durante 6 semanas ou mais após o nascimento e possuem fezes pálidas e urina escura. O fígado é aumentado e firme ou endurecido, um reflexo da presença de fibrose portal subjacente. O procedimento de Kasai (portoenterostomia hepática com ressecção dos ductos biliares obliterados e restabelecimento da drenagem biliar para o intestino) pode aumentar as taxas de sobrevida nos estádios iniciais. Contudo, geralmente ocorre destruição progressiva do ducto biliar intra-hepático por inflamação crônica, fibrose e cirrose. O insucesso do procedimento de Kasai é manifestado pelo atraso no desenvolvimento, colangite recorrente e sinais típicos de DHT, que são indicações para transplante.

Insucesso de Enxerto Prévio do Fígado

Uma indicação importante e crescente para o transplante é o insucesso de um enxerto prévio. Isso pode ocorrer em um contexto agudo, imediatamente no período pós-transplante, originado de falhas técnicas discutidas posteriormente, ou em um contexto crônico, devido às rejeição crônica ou à recidiva da doença. O retransplante pode ser particularmente complexo no contexto crônico, devido aos fatores habituais associados à intervenção reoperativa. Além de tudo, os resultados de retransplantes são inferiores aos alcançados com enxertos primários, e cada transplante subsequente é associado a um decréscimo adicional na sobrevida.

Seleção do Paciente e Considerações Pré-operatórias

Os pacientes que apresentam piora progressiva ou descompensação aguda de doenças crônicas do fígado preexistentes ou os pacientes previamente normais que subitamente desenvolvem insuficiência hepática fulminante são candidatos a transplante e devem ser prontamente encaminhados para uma avaliação em um centro de transplante. Uma extensa avaliação é feita para calcular o grau da doença do fígado e o potencial para a recuperação, como também para determinar a existência de outras condições extra-hepáticas que poderiam comprometer os resultados de um transplante.

Uma avaliação médica minuciosa é obrigatória para que se possa estabelecer a possibilidade de o candidato resistir à complexa operação principal e determinar seu potencial para sobrevida a longo prazo. Só algumas contradições totalmente específicas impedem o transplante em candidatos de alto risco (*i.e.*, malignidade extra-hepática, lesão cerebral irreversível, insuficiência cardiopulmonar grave ou sepse incontrolável). Em pacientes com insuficiência hepática, a deficiência dos rins (hepatorrenal) e a deterioração dos pulmões (hepatopulmonar), são síndromes bem definidas que podem ser reversíveis na presença de um fígado funcionante e não devem excluir os candidatos a transplante do fígado. Uma lesão renal irreversível pode ser bem tratada com transplante de fígado e rim associado.

Avaliação da Insuficiência Hepática Aguda

Os pontos principais da insuficiência hepática fulminante incluem o desenvolvimento de encefalopatia, coagulopatia e hipoglicemia. Uma avaliação neurológica cuidadosa precisa determinar o estádio do coma hepático. A progressão de um estado de confusão mental para um de não resposta é associada a uma probabilidade elevada de a lesão cerebral ser irreversível. Nessa fase, a avaliação deve incluir imagenologia do cérebro com TC ou ressonância magnética, e a monitoração da pressão intracraniana (PIC) deve ser considerada. Uma tentativa deve ser feita para ajudar a promover a perfusão cerebral (> 60 mmHg) reduzindo-se a PIC e mantendo-se uma pressão arterial média alta. Danos irreversíveis são associados à elevação persistente da PIC, que conduz ao desenvolvimento de edema cerebral grave e herniação. Outras variáveis que definem a extensão da lesão hepática e predizem possibilidades de recuperação relacionam-se com alterações no tempo de protrombina, nível de fatores V, níveis de fósforo e persistência de hipoglicemia. A coagulopatia pode ser resistente à correção, mas é mais bem tratada com transfusão de plasma fresco congelado. A plasmaférese pode ser benéfica em crianças pequenas nas quais a administração de grandes volumes de fluidos é problemática. A hipoglicemia grave é normalmente controlada por uma infusão de dextrose. De forma interessante, alterações nas transaminases hepáticas não são indicadores seguros do potencial para recuperação.

A insuficiência hepática aguda sobreposta em pacientes com doenças crônicas do fígado pode ter uma apresentação clínica semelhante à da insuficiência hepática fulminante em pacientes previamente normais. Na maioria dos casos, o fator precipitante está relacionado com a hemorragia aguda ou infecção. O tratamento deve ser dirigido para a reanimação e o controle da hemorragia ou da infecção. Idealmente, uma estabilização bem-

sucedida e melhorias clínicas devem ser seguidas por transplante urgente. Porém, esses candidatos têm alto risco de morbidade e mortalidade, principalmente em virtude do desenvolvimento de infecções bacterianas e fúngicas. O cirurgião deve usar julgamento clínico para determinar a presença de insuficiência irreversível de múltiplos órgãos e evitar um transplante desnecessário ou inútil.

Na ausência de uma terapia definitiva para a maioria dos tipos de doenças do fígado, deve ser esperado que o curso natural da doença hepática descompensada leve à piora das condições gerais do paciente e ao desenvolvimento de complicações que ameacem a vida, incluindo sangramento de varizes, encefalopatia hepática, peritonite bacteriana espontânea e síndrome hepatorrenal. Infelizmente, há poucas formas efetivas de se prevenir tais complicações. Assim, pacientes em que se julga haver risco de descompensação devem ter prioridade para o transplante urgente.

Avaliação do Doador

A limitação principal para o transplante clínico é a disponibilidade de doadores de órgãos. O manuseio apropriado dos doadores com morte cerebral e evitar danos potenciais durante o procedimento de aquisição são essenciais ao bom funcionamento do enxerto transplantado. É importante que sejam estabelecidos protocolos agressivos de manuseio de doadores para minimizar as consequências fisiológicas adversas da morte clínica. Esses protocolos devem incluir suportes respiratório e hemodinâmico, reanimação fluida adequada e o início de reposição hormonal. A morte cerebral é associada à instabilidade significativa, e é necessário o manejo minuto a minuto por pessoal experiente na unidade de terapia intensiva (UTI), para assegurar a perfusão adequada de todos os órgãos. Simultaneamente, a função do fígado do doador deve ser determinada. Uma triagem rápida e um acompanhamento contínuo das enzimas do fígado e funções sintéticas são indicadores do grau de lesão no fígado e predizem o potencial para recuperação. A avaliação rotineira de doenças que poderiam ser transmitidas pelo enxerto de fígado deve incluir hepatite, como também a história do uso de substâncias tóxicas, como o consumo prolongado de álcool.

A escassez de doadores conduziu ao uso mais frequente de fígados que seriam descartados no passado. As expressões *doador marginal* e *critérios expandidos de doadores* evoluíram à medida que os programas de transplantes foram forçados a utilizar doadores não ideais. Entre estes, temos doadores idosos, doadores HCV e HBV Ab-positivos e fígados com grau moderado de esteatose (até 30%). Embora a idade do doador tenha trazido impacto negativo aos resultados, a maioria dos programas considera agora a utilização de doadores até 75 ou 80 anos de idade. Essa conduta foi necessária devido à necessidade desesperada de órgãos para salvar vidas, e é apoiada por evidências científicas de um processo de envelhecimento relativamente lento do parênquima hepático. Parece que enxertos de doadores com sorologias positivas para um patógeno presente no receptor (*i.e.*, hepatite B ou C) podem ser utilizados com resultados iguais aos de transplante com enxertos não infectados, contanto que o fígado não tenha hepatite grave ou fibrose estabelecidas.[20] Esteatoses graves em enxertos de fígado são associadas a um alto grau de não funcionalidades primárias, mas podem ser obtidos resultados aceitáveis caso a esteatose seja de leve a moderada (10%-30%). Sempre que um enxerto marginal é utilizado, variáveis controláveis, como tempo isquêmico frio, devem ser mantidas em um mínimo.

O pareamento do doador com o receptor é fundamentado no tamanho e na compatibilidade de grupos sanguíneos ABO. Entretanto, essas barreiras podem ser cruzadas quando o transplante for urgente. A maioria dos cirurgiões tenta equiparar a idade do doador com o receptor para receptores pediátricos porque a variação pode ter um impacto na sobrevida do enxerto a longo prazo.

Operação do Doador

A aquisição do fígado quase sempre faz parte de uma abordagem multidisciplinar que visa maximizar o número de órgãos transplantáveis que podem ser recuperados de um único doador. Uma incisão mediana que se estende da fúrcula supraesternal à sínfise púbica permite o acesso aos órgãos torácicos e abdominais. O ligamento redondo é ligado e seccionado, o ligamento falciforme é incisado, e o segmento lateral esquerdo é liberado do diafragma. Uma inspeção no ligamento gastro-hepático pode revelar uma artéria hepática esquerda mal posicionada. Uma reflexão mediana do cólon direito e do intestino delgado permite a exposição da veia cava infra-hepática e das veias renais, o controle da aorta distal e a identificação da veia mesentérica inferior.

A atenção é voltada ao ligamento hepatoduodenal, onde é executada uma sequência variável na dissecção, com o objetivo de identificar uma ou mais estruturas, incluindo a artéria hepática comum, ducto biliar comum e veia porta. Deve ser dirigida atenção para a preservação de artérias anormais e/ou suplementares do fígado. A técnica varia entre cirurgiões de aquisição, com alguns preferindo executar a maioria das dissecções enquanto o coração ainda está batendo, enquanto outros primeiro identificam a anatomia básica e então completam a dissecção após a perfusão a frio. Depois que todas as equipes terminarem a dissecção de todos os órgãos, o doador é heparinizado, seguido por perfusão com solução de preservação a frio por cânulas inseridas na aorta distal e uma secção da veia porta e colocação de gelo tópico. O fígado é, então, removido com toda a artéria celíaca e/ou qualquer outra artéria acessória ou com posição anômala, uma porção significativa da veia porta, o ducto biliar comum, e toda a veia cava retro-hepática (Fig. 28-4). A preparação posterior do enxerto antes do transplante é feita na bancada, enquanto o fígado é mantido imerso em gelo. Isso normalmente incluirá a remoção do diafragma e do excesso de tecido ao redor dos vasos sanguíneos e, se necessária, a reconstrução das artérias hepáticas substituídas por um tronco comum.

A tolerância de enxertos de fígado a períodos estendidos de isquemia fria é diretamente dependente da composição da solução de preservação, da idade do doador, da presença de esteatoses e da estabilidade hemodinâmica antes da aquisição. Teoricamente, a preservação da solução na Universidade de Wisconsin pode estender o tempo de isquemia fria até 24 horas antes da revascularização. Porém, a maioria dos cirurgiões experientes prefere diminuir o período de isquemia fria para menos de 10 horas.

Operação do Receptor

A natureza imprevisível da disponibilidade de órgãos impõe que a maioria dos transplantes de fígado deve ser feita sem preparação pré-operatória extensa do receptor. A maioria dos pacientes não precisa de preparação intestinal completa, mas eles devem receber profilaxia pré-operatória com antibióticos para cobrir bactérias gram-positivas e gram-negativas. A administração de agentes imunossupressores pré-transplante é ditada pelo protocolo imunossupressor específico que é empregado.

A administração da anestesia na maioria dos casos deve começar pelo preparo para a monitoração contínua da pressão sanguínea arterial, pressão da artéria pulmonar e débito cardíaco. Cânulas intravenosas de grosso calibre e um infusor rápido

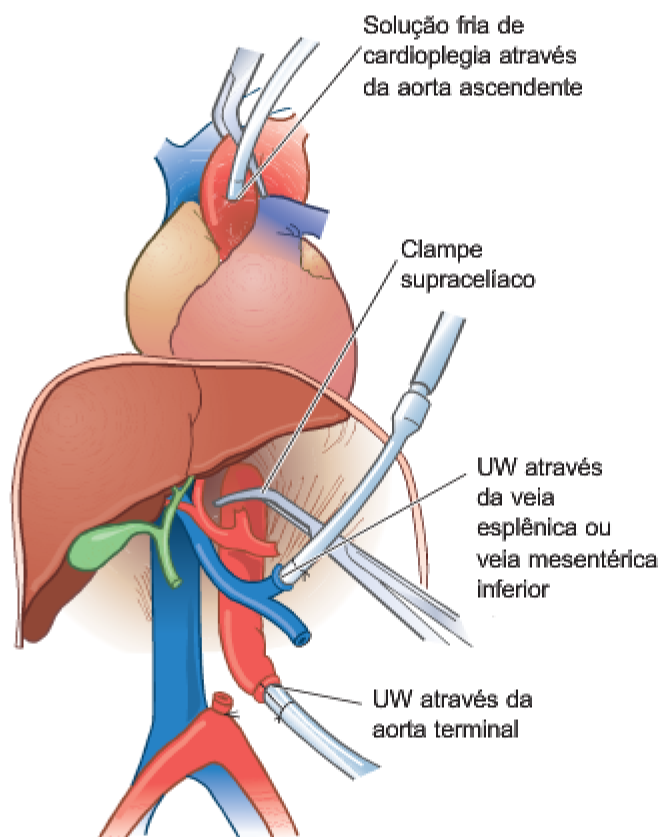


Figura 28-4 Operação no doador de fígado cadavérico. UW, solução da Universidade de Wisconsin.

podem ser inseridos em antecipação a uma possível grande perda de sangue. A correção da coagulopatia e a substituição da perda sanguínea devem ser iniciadas prematuramente na operação antes de qualquer possível hemorragia extensa ou desenvolvimento de algum comprometimento circulatório significativo.

O transplante de fígado ortotópico é um procedimento cirúrgico em três etapas, em que cada etapa apresenta diferentes desafios únicos para os cirurgiões e anestesiologistas.

Hepatectomia do Receptor

A cavidade abdominal é acessada por uma incisão subcostal bilateral com extensão mediana para o xifoide. O ligamento redondo é clampeado, seccionado e ligado. É feita a exploração da cavidade abdominal, e a ascite é removida. O ligamento falciforme é seccionado até a veia cava supra-hepática. A colocação de um afastador mecânico apropriado deve permitir a exposição adequada do fígado e seus anexos. Nessa fase, o segmento lateral esquerdo é separado do diafragma e o ligamento hepatogástrico é seccionado. O restante da dissecção é feito no ligamento hepatoduodenal. Os ramos direito e esquerdo da artéria hepática são, então, ligados e seccionados no hilo. Semelhantemente, os ductos biliar comum e cístico são ligados e seccionados. Nessa fase, a veia porta é esqueletizada. O restante da dissecção inclui a separação do fígado do retroperitônio (área desnuda) e a exposição da veia cava infra-hepática e supra-hepática. Nessa fase, são colocados clampes na veia porta e na veia cava supra-hepática e o fígado é removido. Para manter a perda de sangue em um mínimo, a maior parte da dissecção é feita usando-se o eletrocautério, e a hemostasia é alcançada com o uso do bisturi com feixe de argônio.

Essa técnica padrão é ligeiramente modificada em alguns centros, especificamente com respeito à preferência do cirurgião pelo uso de derivação venovenosa. A redução do retorno de sangue venoso do sistema portal e da veia cava infra-hepática inferior pode resultar em instabilidade hemodinâmica e congestão da veia porta. Isso pode ser evitado por canulação de influxo das veias porta e femoral/ilíaca (seja através de técnicas percutâneas ou por secção direta) e efluxo por uma cânula na veia jugular interna, permitindo o retorno de mais de 2,5 L/min. As vantagens importantes adicionais dessa técnica incluem o controle da temperatura corporal com a utilização de um circuito de aquecimento e o potencial para ultrafiltração utilizando filtros fixos. Muitos cirurgiões não defendem o uso rotineiro da derivação venovenosa porque a maioria dos pacientes pode tolerar o clampeamento da veia porta e porque toda a veia cava pode ser preservada sem interromper o fluxo sanguíneo.

Fase Anepática

Após a hemostasia, o retroperitônio pode ser reaproximado para cobrir a área exposta. O coto da veia cava supra-hepática é preparado abrindo-se os lúmens das veias hepáticas direita, central e esquerda e suturando-se as ramificações frênicas. O transplante é feito através de anastomose terminoterminal da veia cava supra-hepática do doador para a do receptor, seguida por anastomose terminoterminal semelhante da veia cava infra-hepática. Alternativamente, uma anastomose terminolateral da veia cava pode ser utilizada no estilo "montada", no qual toda a veia cava esquerda do receptor é mantida intacta. A solução de preservação é então substituída por solução de Ringer lactato, a cânula de derivação porta é removida, e é feita a anastomose da veia porta utilizando-se uma sutura contínua, lançando mão de um fator de crescimento para prevenir a estenose nessa anastomose. Os clampes são liberados e o fígado é reperfundido com sangue portal. Essa parte do procedimento é crítica e é caracterizada por variados graus da *síndrome de reperfusão*, que é manifestada por meio de hipotensão, bradicardia, arritmia e, raramente, parada cardíaca, devido a um influxo súbito de sangue frio, hipercalêmico e acidótico no coração.

Revascularização Arterial e Reconstrução Biliar

Depois da reperfusão e hemostasia, a artéria hepática do receptor é liberada dos tecidos circunvizinhos. O método preferido para a reconstrução é uma anastomose terminoterminal que usa um tampão aórtico de Carrel da artéria celíaca do doador e um ramo tampão da artéria do receptor ao nível da bifurcação gastroduodenal. Esse método permite a criação de uma anastomose relativamente mais larga e minimiza o potencial de trombose da artéria hepática. Na maioria dos casos, pode ser feita uma drenagem biliar usando-se uma anastomose ducto a ducto com ou sem colocação de um tubo em T. Alternativamente, doenças do ducto biliar, como a presença de CEP ou atresia biliar, requerem drenagem biliar por coledocojejunostomia. A conclusão dessa fase está demonstrada na Figura 28-5. Depois da hemostasia adequada, são colocados três drenos ao redor do fígado e a cavidade abdominal é fechada.

Transplante de Fígado Segmentar e Lobar

A necessidade de se maximizar o número de enxertos de fígado conduziu a várias inovações cirúrgicas, incluindo o transplante de "fígados repartidos" de doadores cadáveres e vivos. Esses procedimentos são possíveis devido à anatomia segmentar única do fígado e à sua capacidade regenerativa. Para receptores pediátricos, o transplante de segmentos laterais esquerdos divididos de doador cadáver ou de doador vivo se tornou uma prática padrão. Especialmente para crianças muito jovens, para as quais são raros os enxertos de cadáveres no tamanho apropriado, a disponibilidade dessas opções, além de enxertos de cadáveres inteiros, levou à redução significativa no tempo de espera para os pacientes pediátricos e a uma redução da mortalidade na lista de espera.

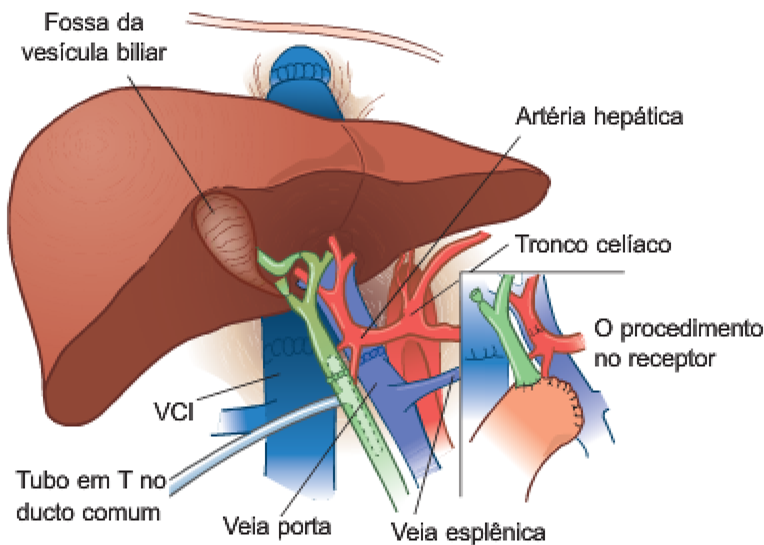


Figura 28-5 Operação no receptor de fígado. VCI, veia cava inferior.

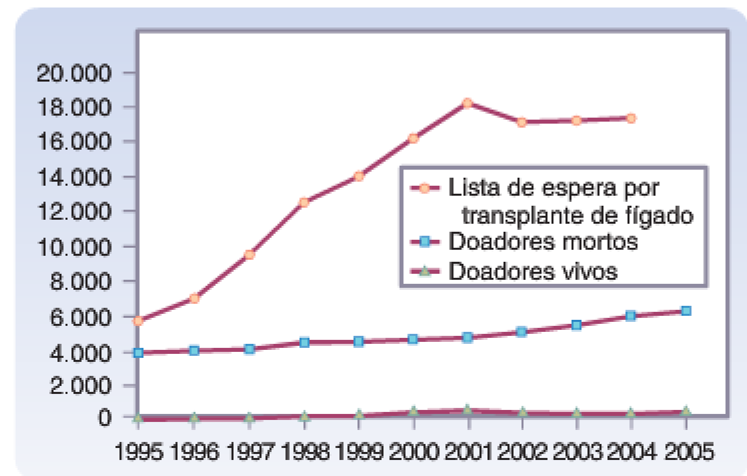


Figura 28-6 Crescimento em transplante de fígado.

Para fazer com que essa experiência beneficiasse adultos que esperam por transplante, foi necessário o desenvolvimento de novas abordagens. A limitação do transplante de enxerto de fígados segmentados para receptores adultos maiores é relacionada com uma massa mínima de fígado necessária para o apoio adequado do receptor no período do pós-transplante imediato. Geralmente aceita-se que a relação enxerto-peso corporal de mais de 1% permite a função fisiológica adequada. Por isso, enxertos de lobos direitos foram recentemente indicados para transplante com doador vivo em adultos.[21] A remoção de até 60% da massa do fígado do doador é naturalmente associada a maior potencial de morbidade e mortalidade do que a segmentectomia lateral esquerda utilizada em crianças pequenas. Isso levou à aplicação cautelosa do procedimento em centros experientes a fim de favorecer pacientes que estão em risco de mortalidade na lista de espera antes que esteja disponível um fígado de doador cadáver. Sendo assim, frequentes receptores desse grupo foram os pacientes com carcinoma hepatocelular e aqueles nos quais se acredita que o escore MDHT subestime o risco de óbito para o paciente. Essa abordagem se reflete no fato de que o escore MDHT médio de receptores de fígado de doador vivo é inferior a 20, enquanto naqueles recebendo enxertos de cadáver esse escore chega a quase 25. Por causa do número cada vez maior de pacientes aguardando transplante, ocorreu um aumento nos transplantes de fígado de doadores vivos que chegou ao pico de 519, em 2002, mas caiu para cerca de 300 a 350 por ano desde a introdução do sistema de alocação com base no escore MDHT, em 2002. Em 2005, 321 transplantes de fígado de doadores vivos foram executados (Fig. 28-6).

As recentes análises de receptores de enxertos de lobos direitos de doadores vivos documentam que um bom volume de regeneração acontece nas primeiras 2 semanas. Os receptores de enxertos parciais têm proliferação rápida da massa do fígado, com a maioria alcançando um volume de fígado padrão calculado antes de 1 mês. Porém, os doadores não alcançam seu volume inicial completo nem mesmo em 1 ano. Isso é contrário ao que se acreditava e diferente de modelos roedores, e continua a ser estudado em detalhes na aplicação humana. Também ficou aparente que a relação tamanho do enxerto-receptor era crítica naqueles enxertos que eram muito pequenos e tinham sua sobrevida diminuída. Esses resultados correlacionados com experiências clínicas nos enxertos de pequeno tamanho levaram a um tamanho apropriado para o receptor; porém, havia prejuízo funcional significativo dos enxertos que eram menores que 50% do peso esperado, como demonstrado por colestase prolongada e alterações histológicas compatíveis com danos isquêmicos. Os enxertos de fígado com um peso/volume-padrão de enxerto de fígado menor que 40% têm sobrevida de enxerto deficiente e hiperbilirrubinemia prolongada.

A remoção de um segmento de um doador vivo, ou a tentativa de se dividir um fígado de cadáver para uso em dois receptores, é um procedimento complexo que requer conhecimento preciso da anatomia hepática do doador. No caso do doador vivo, a responsabilidade primária do cirurgião é remover o segmento doado sem prejudicar o doador. Semelhantemente, a divisão de um fígado de cadáver deve ser feita sem comprometer nenhum dos segmentos. A avaliação pré-operatória do doador vivo ou cadáver é semelhante àquela descrita anteriormente. Além disso, é útil usar estudos de imagem no doador vivo antes da operação para determinar o volume do segmento doado e seu suprimento vascular.

A operação de doador vivo começa antes da hepatectomia do receptor e inclui isolamento dos ramos individuais da artéria hepática, veia porta e ducto biliar que conduzem ao segmento doado. O fígado é separado da veia cava, que é mantida intacta, e todos os ramos das veias hepáticas menores são ligados. Preparos adicionais incluem o isolamento da veia hepática principal que supre a área de efluxo. A conclusão da bipartição hepática é feita com a dissecção cuidadosa do parênquima ao longo dos planos anatômicos, usando-se técnicas de digitoclasia, bisturi harmônico ou o aspirador ultrassônico Cavitron (Fig. 28-7). É importante preservar um fluxo de sangue intacto ao segmento até depois da secção do parênquima hepático, quando os vasos são pinçados e seccionados e o segmento é irrigado com solução de preservação fria. Para minimizar a isquemia fria, a operação do receptor é iniciada tão logo a anatomia de doador seja identificada como claramente favorável e o parênquima seja dissecado. O fígado doente é então removido completamente do receptor quando o segmento doado estiver disponível para transplante.

O transplante do lobo doado é realizado por meio de técnicas semelhantes àquelas executadas para enxertos de fígado inteiros, com algumas modificações: toda a veia cava do receptor é preservada, e o lobo é transplantado em um estilo montada. O enxerto é colocado na posição anatômica habitual, para permitir a anastomose da veia porta e da artéria hepática sem necessidade de enxertos de interposição. Na maioria dos casos, a reconstrução do ducto biliar é feita usando-se hepatojejunostomia.

As questões de segurança são da mais alta prioridade para o doador vivo. A seleção cuidadosa do candidato, combinada com

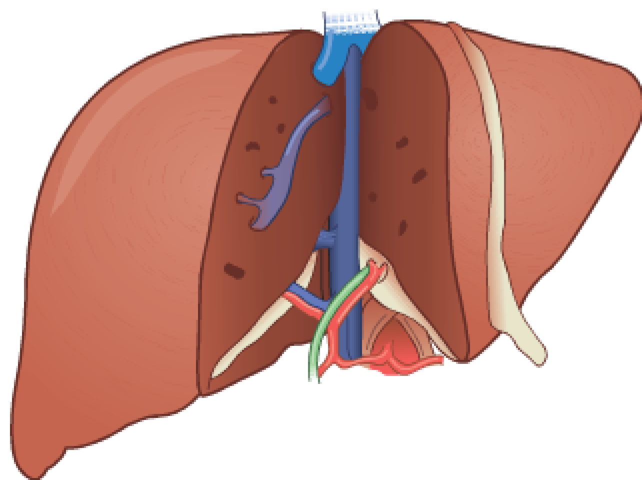


Figura 28-7 Procedimento do lobo direito de doador vivo.

técnica cirúrgica meticulosa, deve minimizar as complicações potenciais. Os últimos dados relativos à morbidade ou à mortalidade de doadores nos casos de adulto a adulto sugerem que o procedimento pode ser executado com um alto grau de segurança. Apesar disso, foram relatadas mortalidades de doadores devido ao procedimento. Em adição, o receptor desses enxertos pode ter um risco aumentado de complicações pós-operatórias, como sangramento ou fístula biliar da superfície seccionada, e problemas potenciais de curto e longo prazos com a anastomose bilioentérica. Isso reforça a noção de que o transplante de doador vivo para receptores adultos deve ser reservado para aqueles que são improváveis de receber a tempo o transplante com o método convencional de transplante de cadáver.

Complexidades Operatórias e Complicações

Hemorragia Operatória

Sangramento excessivo devido à hipertensão porta pode ocorrer durante a hepatectomia e é provável de ser acentuado por coagulopatia ou aderências oriundas de cirurgia prévia. A remoção do órgão cirrótico, o transplante de um enxerto com função normal e a correção da coagulopatia pelo uso apropriado de plaquetas e plasma fresco congelado controlam melhor a hemorragia durante a hepatectomia e depois da reperfusão.

Trombose da Veia Porta

A dissecção pode ser mais complexa na presença de trombose parcial ou total da veia porta. Na maioria dos casos, a porção afetada pela trombose se estende até a bifurcação da confluência da veia mesentérica superior/esplênica, e o trombo pode ser removido utilizando-se técnicas de endarterectomia enquanto se preserva uma veia porta principal intacta. Raramente pode ser necessário um enxerto na veia mesentérica superior. A oclusão completa do sistema venoso porta não é uma contraindicação absoluta para o transplante, pois a veia cava infra-hepática pode ser seccionada e anastomosada com a veia porta do doador, provendo fluxo venoso adequado. Às vezes, uma veia colateral grande, como a coronária, pode ser usada para influxo.

Reconstrução Arterial Hepática

O cirurgião se depara mais frequentemente com complexidades arteriais do que com anomalias venosas. A dissecção da íntima ou outra lesão da artéria hepática podem necessitar da colocação de um enxerto vascular alogênico para aorta supracelíaca ou infrarrenal do receptor. A necessidade potencial de enxertos venosos e arteriais para a revascularização impõe que a equipe de aquisição sempre obtenha vasos sanguíneos adequados de doadores para enxertos de extensão potenciais. Além disso, qualquer enxerto de vaso sanguíneo não usado deve ser mantido refrigerado sob condições estéreis durante alguns dias após o transplante, para atender à necessidade emergente de reconstrução vascular subsequente.

Tratamento Pós-transplante

Os receptores de transplante de fígado podem necessitar de uma curta permanência na UTI após a intervenção cirúrgica. Esse período deverá ser usado para observar a recuperação do enxerto e assegurar a estabilidade hemodinâmica e respiratória, como também a função adequada do rim. Os princípios do cuidado são semelhantes aos de outros pacientes extremamente doentes na UTI, mas se tornam mais complexos pela necessidade de terapia imunossupressora. Complicações comuns encontradas no período pós-operatório precoce são relacionadas às funções iniciais do enxerto, infortúnios técnicos, infecções e rejeição. O tratamento com drogas antirrejeição pode ser associado com a expressão de vários efeitos colaterais graves, como encefalopatia metabólica, hipertensão e diabetes.

Complicações Comuns

Não Funcionamento Primário

Os mecanismos de falência imediata do enxerto após uma revascularização bem-sucedida do fígado transplantado não são completamente entendidos, mas podem estar relacionados com variáveis do doador, preservação inadequada, isquemia fria prolongada ou resposta imune humoral. Esse problema é encontrado em 2% a 5% dos enxertos de fígado. É caracterizado por resultados clínicos e laboratoriais que indicam uma função sintética deficiente e lesão grave aos hepatócitos. O receptor pode apresentar, no pós-operatório, instabilidade hemodinâmica progressiva, insuficiência de múltiplos órgãos e encefalopatia. Os resultados laboratoriais demonstram piora da acidose, coagulopatia e enzimas hepáticas extremamente elevadas (desidrogenase lática, aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase). O desenvolvimento de não funcionamento primário é uma emergência cirúrgica e pode ser tratado de forma bem-sucedida com retransplante precoce. O insucesso em se achar um enxerto satisfatório dentro de 7 dias está associado a altas taxas de morbidade e mortalidade. O não funcionamento prolongado do enxerto é caracterizado por insuficiência de todas as funções do fígado, levando à coagulopatia constante e à hiperbilirrubinemia progressiva. Essas circunstâncias resultam na falência de órgãos vitais e/ou infecção e, na maioria dos casos, conduzem rapidamente à morte por sepse bacteriana ou fúngica.

Hemorragia Intra-abdominal

A persistência imediata da coagulopatia pós-transplante, fibrinólise e a presença de anastomoses vasculares múltiplas colocam esses pacientes em alto risco de hemorragias pós-operatórias. Entretanto, a coagulopatia corrige-se espontaneamente na presença de recuperação das funções do enxerto do fígado e com a infusão de plaquetas. Uma queda persistente da hemoglobina e a necessidade de transfusão de mais de seis concentrados de hemácias normalmente são indicações para reexploração e drenagem do hematoma. Na maioria dos casos, a remoção do coágulo será suficiente para parar a fibrinólise adicional e conterá o sangramento. Ocasionalmente, será necessário reparar os locais de sangramento.

Trombose Vascular

As complicações vasculares após o transplante do fígado são mais comuns na população pediátrica e são diretamente relacio-

nadas com o pequeno tamanho dos vasos que são usados para a reconstrução. A complicação mais frequente é a ocorrência de trombose da artéria hepática, que pode se apresentar com piora lenta ou rápida da função do enxerto ou como necrose do ducto biliar e deiscência da anastomose bilioentérica. Um reconhecimento antecipado e a trombectomia bem-sucedida podem salvar o enxerto. Porém, a piora da função do fígado e a necrose do ducto biliar indicam a necessidade imediata de retransplante.

Fístula Biliar

A reconstrução do sistema biliar, seja com anastomose ducto-ductal ou por coledocojejunostomia, pode ser complicada por uma fístula biliar, normalmente secundária a erro técnico ou à isquemia do ducto do doador. As fístulas precoces podem ser diagnosticadas pelo aparecimento de bile nos drenos e podem ser confirmadas por uma colangiografia pelo tubo em T, pela cintilografia com ácido hepatoiminodiacético (HIDA, do inglês, *hepato-iminodiacetic acid*) ou com a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE). A exploração cirúrgica e a revisão da anastomose ou a colocação de próteses endoscópicas por CPRE são obrigatórias e resolverão o problema na maioria dos casos. Entretanto, a lesão isquêmica ao ducto biliar, secundária à trombose precoce da artéria hepática, é uma indicação para retransplante.

Infecções

As infecções permanecem sendo as complicações mais significativas em transplante de fígado e são responsáveis pela maioria das mortalidades no início do período pós-operatório. Parece haver uma correlação direta entre o estado pré-operatório do receptor, o padrão de recuperação depois do transplante e a incidência de infecções bacterianas e fúngicas. A probabilidade do desenvolvimento de tais complicações é mais alta entre pacientes que esperam um transplante em uma UTI. Estes pacientes cronicamente doentes e subnutridos são extraordinariamente suscetíveis à flora hospitalar resistente antes da operação e, então, são colocados em risco adicional de infecção por imunossupressão de alta dosagem depois do procedimento. O desenvolvimento de insuficiência de órgãos sistêmicos ou o mau funcionamento do enxerto contribuem para um resultado mórbido futuramente. O espectro de infecção está evoluindo para ocorrências de infecções frequentes por bactérias gram-positivas resistentes (enterococos e estafilococos) em lugar das causadas por bactérias gram-negativas. O uso deliberado de antibióticos de amplo espectro em pacientes imunossuprimidos contribui em parte para o desenvolvimento de infecção fúngica sistêmica *(Candida, Aspergillus)*. É prudente iniciar a terapia antibiótica para bactérias comuns assim que o estado clínico de um paciente sugira a presença de infecção. O tratamento pode ser modificado quando e se os resultados de estudos de cultura e sensibilidade ditarem uma mudança.

Aspectos Imunológicos do Transplante de Fígado

A relativamente baixa imunogenicidade dos aloenxertos de fígado e a capacidade sem igual do fígado para se regenerar provavelmente são as razões principais para um resultado a longo prazo excelente. São alcançados bons resultados quando o enxerto e o receptor têm o grupo sanguíneo ABO compatível. A compatibilidade do HLA não parece ser necessária e não tem mostrado nenhum benefício. A maioria dos receptores é tratada com terapia de associação, que inclui um inibidor de calcineurina (ciclosporina ou tacrolimus), juntamente com prednisona, com ou sem azatioprina ou MMF. Os protocolos são ajustados para uma rápida diminuição dos corticosteroides nos primeiros 3 a 6 meses depois da operação e uma redução significativa do inibidor de calcineurina. A manutenção da imunossupressão a longo prazo parece ser necessária na maioria dos receptores, porque a cessação completa da imunossupressão leva a um risco significativo de desenvolvimento de rejeição aguda e crônica.

Rejeição Aguda

A rejeição aguda mediada por células T é observada em uma taxa de 30% a 50% dentro dos primeiros 6 meses depois do transplante, frequentemente nos primeiros 10 dias. Sua apresentação clínica é variável e pode incluir o desenvolvimento de febre, dor abdominal, enzimas hepáticas e bilirrubina elevadas. Os pacientes com tubo em T podem manifestar uma diminuição na quantidade e uma mudança no aspecto da bile. O diagnóstico é confirmado por uma biopsia do fígado, que demonstrará a presença de infiltrado linfocítico periportal que se estende ao parênquima do fígado, assim como a invasão de células inflamatórias no endotélio vascular. A maioria dos episódios de rejeição responde à administração de corticosteroides em altas doses. Os anticorpos anticélula T monoclonais ou policlonais mais potentes são efetivos contra a rejeição resistente a corticosteroides, levando à reversão do episódio agudo em mais de 90% dos receptores. A rejeição parece responder menos se um episódio agudo acontecer muito tempo depois do transplante e/ou no caso de rejeição crônica.

Rejeição Crônica

Esse tipo de rejeição é visto meses ou anos após o transplante. É manifestada por função sintética hepática ineficiente e hiperbilirrubinemia. A rejeição crônica geralmente é histologicamente caracterizada pela escassez dos ductos biliares e, por isso frequentemente é descrita como *síndrome dos ductos biliares desaparecidos*. A etiologia para esse fenômeno não é bem entendida e pode estar relacionada a uma reação humoral que envolve anticorpos e citocinas fibrogênicas. O tratamento da rejeição crônica é limitado, e alguns desses pacientes podem ser considerados candidatos ao retransplante.

Doença Recorrente

A substituição do fígado pode não curar permanentemente os receptores de suas doenças originais. A recorrência da hepatite viral é provável pouco tempo após o transplante em receptores infectados. O controle da infecção por HBV ativa é possível na maioria dos pacientes que usam lamivudina, que inibe a DNA polimerase do vírus, como também a imunoglobulina da hepatite B. Em contraste, o interferon alfa e/ou a ribavirina são menos eficazes em infecções por HCV. A reinfecção do enxerto hepático pode ser moderada, e em muitos casos não resultará em insuficiência hepática. O retransplante para hepatite B ou C recorrente permanece controverso. O retorno óbvio da hepatite viral contrasta com os relatos que descrevem o padrão de achados patológicos precoces vistos em pacientes transplantados para CBP e CEP. As consequências desses resultados não estão claras, porque raramente resultam em insuficiência hepática que necessite de retransplante.

A maioria dos receptores de transplante de fígado que sobrevive ao período pós-transplante imediato desfruta de plena recuperação funcional. Entretanto, a restauração de um estado completamente funcional depende da condição pré-operatória do paciente, de um sistema de apoio apropriado e de sua atitude perante a reabilitação.

Resultados a Longo Prazo

O número de transplantes de fígado de cadáver executados subiu uniformemente de aproximadamente 5.000, em 2002, para

mais de 6.000, em 2005. Ao final de 2005, mais de 17 mil pacientes estavam na lista de transplantes de fígado. Os dados de registro da UNOS de mais de 78 mil transplantes executados desde 1988 demonstram a sobrevida significativa a longo prazo. Após 5 anos, as taxas de sobrevida de pacientes adultos superou os 70%. Nas crianças os resultados são ainda melhores, com mais de 80% sobrevivendo aos 5 anos (Fig. 28-8).

A morbidade e a mortalidade após-transplante de fígado ortotópico estão diretamente correlacionadas com o estado pré-operatório do receptor e a função imediata do aloenxerto de fígado. Uma mortalidade mais alta foi relatada para receptores cujo estado da UNOS foi categorizado como urgente e nos que tiveram insuficiência de múltiplos órgãos. Outras variáveis associadas à sobrevida reduzida incluem faixa etária mais velha, dependência de ventilação, necessidade de diálise e retransplante. Existem controvérsias sobre se deveriam ser utilizados os fígados escassos sob essas circunstâncias, porque haveria maior chance de suas funções a longo prazo em pacientes menos gravemente doentes. De acordo com o escore MDHT, a estratificação de receptores também se correlaciona com a sobrevida pós-transplante observada. Se o escore MDHT for superior a 25, a taxa de sobrevida de 1 ano será inferior (85%) àquela nos grupos com escores mais baixos (escore MDHT de 19-24, 88% com 1 ano; escore MDHT inferior a 19, 90% com 1 ano). Entretanto, a base lógica para continuar a executar transplantes em pacientes muito doentes é o resultado indubitavelmente ruim desses pacientes sem o transplante. De fato, várias análises sugerem que o transplante em pacientes nos escores MDHT mais altos resulta no maior ganho, com base no número total de anos de vida salvos.

Apesar de tudo, a sobrevida a longo prazo após o transplante do fígado é excelente; porém, receptores podem sofrer efeitos colaterais significativos devido às drogas imunossupressoras. O crescimento físico e psicossocial pode ser inibido no grupo pediátrico. Em contraste, a maioria dos adultos experimentará um ganho médio de peso de 6,75 a 9 kg. Efeitos colaterais conhecidos dos corticosteroides e inibidores de calcineurina incluem insuficiência renal, osteoporose, hipertensão, hiperglicemia e hiperlipidemia. Os receptores têm uma incidência aumentada de malignidades, particularmente na forma de DLPT, uma entidade que se assemelha ao linfoma. Essa condição pode ser solucionada frequentemente pela redução ou remoção completa dos corticosteroides e redução significativa da ciclosporina ou do tacrolimus. Porém, as tentativas de se cancelar toda a imunossupressão normalmente resultam no desenvolvimento de rejeição aguda e/ou crônica.

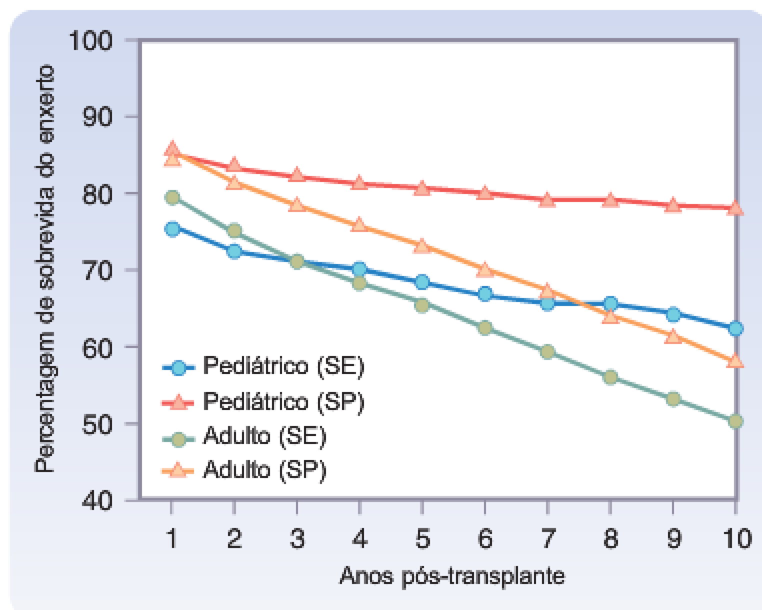


Figura 28-8 Sobrevida de transplante de fígado pediátrico (Peds) *versus* adulto. SE, sobrevida do enxerto; SP, sobrevida do paciente.

TRANSPLANTE PANCREÁTICO

O objetivo do transplante de pâncreas é a normalização da glicose no sangue do receptor diabético, prevenindo, assim, as complicações microvasculares eventuais, o que é improvável de se conseguir com a terapia de insulina exógena. O resultado dos transplantes de pâncreas nos anos de 1960 e 1970 era muito inferior ao de outros órgãos (fatalidades frequentes e menos de 20% de sobrevida do enxerto). Porém, em razão das melhorias em técnicas cirúrgicas e de imunossupressão, os resultados do procedimento melhoraram progressivamente ao nível de outros transplantes. Os candidatos habituais a transplantes de pâncreas são os pacientes com nefropatia diabética que estão sujeitos à imunossupressão crônica para evitar rejeição de um aloenxerto de rim existente ou simultaneamente transplantado. Ironicamente, esses diabéticos que não têm nenhuma complicação renal ou outras complicações de sua doença seriam provavelmente os maiores beneficiados com o procedimento, porque se este fosse realizado nesse estádio, poderia prevenir as complicações microvasculares, incluindo nefropatia. Porém, até o momento, a maioria dos diabetologistas é relutante em recomendar o transplante pancreático em diabéticos não urêmicos porque isto os sujeitaria aos riscos da imunossupressão crônica.

Indicações para Transplante de Pâncreas e Seleção do Paciente

Como a insulina é uma terapia eficaz para a maioria dos diabéticos (com exceção de seu insucesso em prevenir eventuais complicações microvasculares), o transplante de pâncreas não é considerado um procedimento imprescindível ao salvamento de vidas, a menos que o paciente esteja experimentando episódios graves de inconsciência hipoglicêmica. Assim, quando se considera um transplante de pâncreas, devem ser avaliados os perigos requeridos de uma operação de grande porte e a imunossupressão vitalícia e os possíveis benefícios.

É convincente a evidência de que minimizar a hiperglicemia por meio do aperfeiçoamento das terapias insulínicas exógenas pode influenciar favoravelmente as complicações microvasculares. Um transplante de pâncreas bem-sucedido também o faria, com base em evidências mais amenas, apesar de essa suposição parecer bem segura, pois o melhor controle da hiperglicemia, associado a esse método, proveria proteção ideal contra complicações. As sequelas microvasculares, como lesões oculares, neurais e renais, terminarão por acontecer em 50% dos diabéticos sob terapia de insulina. Assim, as possibilidades de alcançar homeostasia de glicose através do transplante de pâncreas e de evitar complicações microvasculares são muito atraentes para os pacientes, incluindo muitos com complicações avançadas nos quais a análise objetiva dos riscos e benefícios não apoia seu uso. É importante que os pacientes entendam que complicações avançadas (p. ex., cegueira, extremidades pré-gangrenosas, nefropatias terminais) não serão revertidas. Os cirurgiões de transplante estão em uma melhor posição para entender os riscos e benefícios e, juntamente com seus colegas diabetologistas, devem servir como aconselhadores e defensores dos pacientes ao se considerar um transplante. Devido aos insuficientes resultados dos transplantes no período pré-ciclosporina, a maioria dos clínicos considerava o risco inaceitável. Até mesmo agora,

que o sucesso é mais comum, só uma proporção relativamente pequena dos muitos diabéticos em todo o mundo é candidata apropriada ao transplante pancreático.

Devido à prevalência de doenças microvasculares em diabéticos, especialmente nas artérias coronárias, a avaliação dos riscos da operação de grande porte é especialmente importante. Realmente, uma das causas mais comuns de insucesso do transplante de pâncreas é a morte por infarto do miocárdio. Então, se for identificada doença significativa da artéria coronária, esta pode precisar ser corrigida antes que o transplante seja realizado.

Os diabéticos urêmicos tipo 1 que são candidatos a transplantes de rim de doadores cadáveres são os pacientes mais habituais a serem considerados para o transplante de pâncreas, que com frequência é realizado simultaneamente ao transplante de rim. Também apropriados para o transplante de pâncreas são os diabéticos que possuem um aloenxerto de rim funcionando, previamente transplantado, porque eles já estão submetidos à imunossupressão. Em diabéticos não urêmicos que não precisam de um transplante de rim ou que não foram previamente submetidos a um, as indicações para transplante de pâncreas são controversas. Porém, diabéticos extremamente instáveis, que estejam sob risco significativo de episódios repetidos de hipoglicemia perigosa, devem ser considerados para transplante até mesmo se não forem urêmicos.

Em pacientes com nefropatia diabética aparentemente precoce, a macroalbuminemia ou a microalbuminuria indicam que há uma doença renal significativa que progredirá em última análise para a fase terminal, caso eles permaneçam diabéticos. Nesses casos, parece provável que a progressão da nefropatia poderia ser impedida, ou pelo menos ter sua velocidade reduzida, com um transplante de pâncreas bem-sucedido, embora as evidências atuais para isso sejam escassas, porque esse procedimento é incomum nessa fase tão prematura. De acordo com o International Pancreas Transplant Registry, mais de 15 mil transplantes foram executados entre 1988 e 2004 nos Estados Unidos; cerca de 78% envolviam transplantes simultâneos de pâncreas-rim (SPK, do inglês, *simultaneous pancreas-kidney*), 16% foram transplantes de pâncreas após rim (PAK, do inglês, *pancreas-after-kidney*) e somente 7% eram transplantes só de pâncreas (PTA, do inglês, *pancreas transplant alone*). A proporção de enxertos PAK e PTA aumentou uniformemente; em 2003, essas categorias combinadas representaram 33% de todos os transplantes de pâncreas.

Seleção e Tratamento do Doador

A seleção dos doadores de aloenxertos aceitáveis de pâncreas cadáveres está baseada nos critérios padrão, evitando-se doadores que sejam idosos, infectados, hemodinamicamente instáveis ou acometidos por malignidades. A hiperglicemia que ocorre após a morte cerebral não é necessariamente um impedimento, porque essa situação pode ser o resultado de um estado de resistência à insulina que frequentemente se desenvolve após traumas encefálicos. Níveis séricos de amilase não são particularmente úteis na avaliação dos doadores potenciais. A inspeção do pâncreas por um observador experiente na hora da recuperação do órgão provavelmente é o melhor indicador da qualidade boa ou não do pâncreas para o transplante. O resultado do transplante também parece ser fortemente influenciado pelo cuidado e pela perícia com que a operação do doador é conduzida.

Operação do Doador

Sempre que possível, é executada uma excisão de múltiplos órgãos em bloco de forma que possam ser obtidos de um mesmo doador vários órgãos para transplante. Através de uma incisão abdominal mediana (estendendo-se da incisão torácica mediana normalmente realizada para a remoção do coração ou pulmões), as vísceras abdominais são inspecionadas. O suprimento sanguíneo para o fígado é avaliado, porque anomalias em sua circulação arterial às vezes impedem a utilização tanto do pâncreas quanto do fígado. Caso ambos os órgãos não possam ser usados com segurança, a prioridade deve ser concedida ao fígado, porque é um órgão salvador da vida.

Uma vez tomada a decisão de que tanto o pâncreas quanto o fígado podem ser recuperados, o ligamento gastrocólico é seccionado, expondo a superfície anterior do pâncreas. O cólon transverso é mobilizado, permitindo a liberação do pâncreas dos tecidos retroperitoneais circunvizinhos. Os vasos gástricos curtos são ligados e seccionados. Os vasos gástricos esquerdos são ligados e seccionados perto do estômago, para preservar o suprimento sanguíneo ao fígado pelo tronco celíaco. Depois que uma solução de povidona-iodo/anfotericina/antibiótico é instilada no segmento duodenal por um tubo nasogástrico, o duodeno é seccionado logo distal ao piloro.

A secção do ligamento lienofrênico permite a mobilização do aloenxerto pancreatoduodenal. O pâncreas é liberado de suas ligações posteriores ao rim esquerdo à glândula suprarrenal esquerda. O baço é mantido em continuidade com o pâncreas para servir como um apoio para minimizar a manipulação do pâncreas. O tronco celíaco e as artérias mesentéricas superiores e esplênicas são dissecados do tecido linfático circunvizinho e gânglio celíaco. A veia cava inferior infra-hepática é exposta acima das veias renais para facilitar a secção da veia cava inferior após a irrigação *in situ* dos órgãos do doador com uma solução de preservação fria. Se o fígado e o pâncreas forem usados, a artéria gastroduodenal é ligada e seccionada. Se só o pâncreas for transplantado, essa artéria é mantida intacta. O ducto biliar comum é ligado e seccionado perto do pâncreas. Através de uma abertura na vesícula biliar, os ductos biliares são irrigados com uma solução salina normal até o clareamento da bile. Uma manobra de Kocher é executada para mobilizar a cabeça do pâncreas. A artéria hepática é liberada dos linfáticos circunvizinhos, e 1 a 2 cm proximais da artéria esplênica são dissecados para completar a exposição das estruturas da tríade portal.

O doador é então heparinizado sistemicamente. O jejuno é seccionado com um grampeador GIA ao nível do ligamento de Treitz. A aorta abdominal é ligada, e a sua bifurcação é canulizada para perfusão. A aorta supracelíaca é então clampeada e a veia porta é seccionada aproximadamente 1 cm cefalicamente à margem superior do pâncreas. Uma irrigação arterial *in situ* é iniciada com uma solução da UW esfriada a 4°C, e a veia cava supra-hepática é seccionada. O fígado também pode ser irrigado através do coto da veia porta (Fig. 28-9). O esfriamento tópico do fígado e pâncreas também é empregado. Se o fígado e o pâncreas são obtidos em bloco, a veia porta não é seccionada *in situ* e a circulação porta pode ser irrigada pela veia mesentérica inferior.

O pâncreas e o fígado podem ser separados *in situ* ou *ex vivo*. Se o fígado for usado, o tronco celíaco normalmente é mantido em continuidade com a artéria hepática. A artéria esplênica é seccionada aproximadamente 0,5 cm além de sua origem no tronco celíaco. O mesentério do intestino delgado, que cursa através do parênquima do pâncreas, é seccionado inferiormente ao pâncreas ou por ligadura individual dos vasos mesentéricos ou por oclusão em massa por um grampeador TA90. Isso completa a dissecção do pâncreas. Longos segmentos das artérias e veias ilíacas comuns, internas e externas, também são removidos para serem usados como enxertos de extensão vascular se necessário.

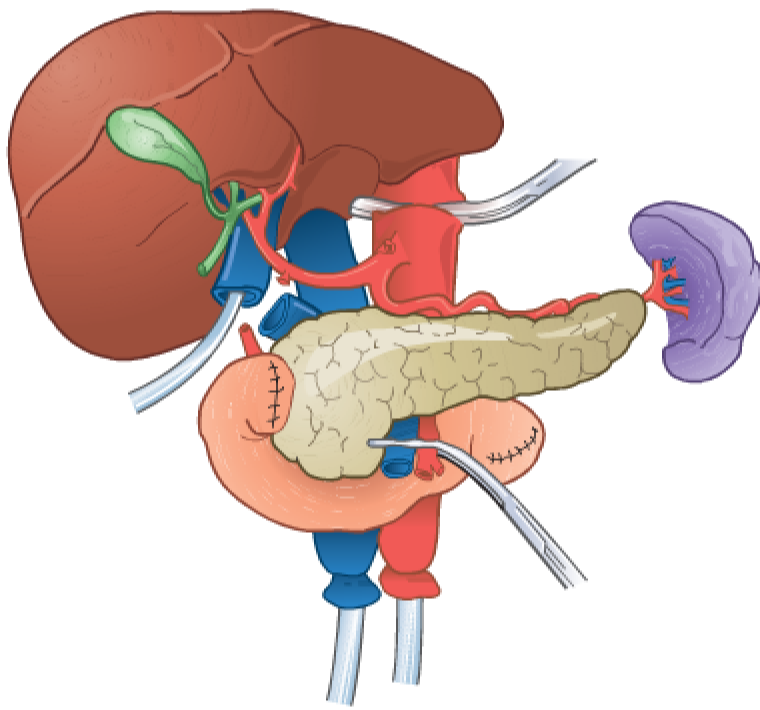


Figura 28-9 Recuperação de fígado-pâncreas em bloco.

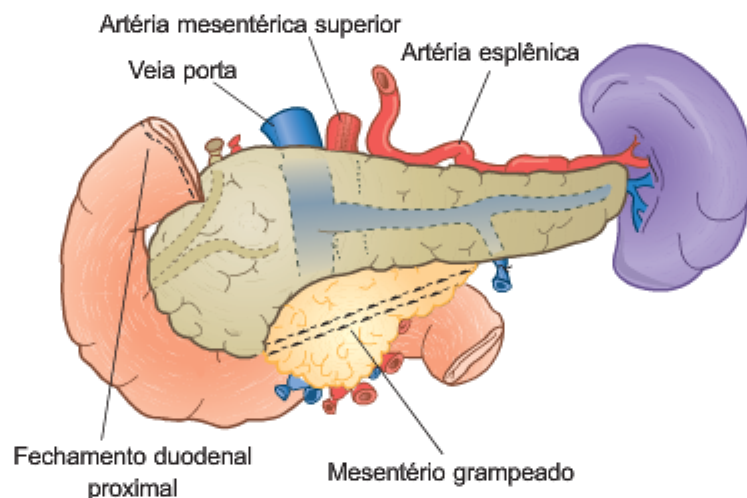


Figura 28-10 Aloenxerto pancreático.

Preparação Ex Vivo do Pâncreas do Doador para Transplante

O enxerto pancreatoduodenal é submerso em uma bacia com solução da UW fria para as preparações adicionais. Os vasos hilares do baço são ligados e o baço, removido, evitando-se danificar a cauda do pâncreas. Aproximadamente 5 cm de duodeno além da ampola de Vater deverão permanecer com o enxerto. É importante estar seguro de que o duodeno proximal foi seccionado distal ao piloro e que nenhuma mucosa gástrica será transplantada com o enxerto. Se o tronco mesentérico foi seccionado com grampos, a linha grampeada deve ser reforçada com uma sutura contínua.

Geralmente, é usada uma extensão de enxerto arterial em Y, para facilitar a operação de transplante, de forma que só será necessária uma anastomose arterial no receptor. A artéria ilíaca externa do enxerto de extensão é anastomosada à artéria mesentérica superior do enxerto do pâncreas, e a artéria ilíaca interna do enxerto de extensão é anastomosada ao coto da artéria esplênica do enxerto de pâncreas (Fig. 28-10). Se houver comprimento suficiente em ambas as artérias, a artéria esplênica do enxerto de pâncreas pode ser anastomosada de forma terminolateral com a artéria mesentérica superior. Se o fígado do doador não foi obtido ou se a equipe do fígado permitiu que o tronco celíaco permanecesse com o enxerto de pâncreas, um tampão de aorta, incluindo as origens do tronco celíaco e da artéria mesentérica superior, está disponível para uma anastomose diretamente nos vasos do receptor. Uma extensão da veia porta pode ser moldada utilizando-se a veia ilíaca externa do doador, mas isso raramente é necessário e pode estar associado a um risco aumentado de trombose da veia porta.

Operação do Receptor

Embora enxertos segmentares (consistindo, somente, em corpo pancreático e cauda) já tenham sido comuns, atualmente são transplantados quase sempre todo o pâncreas e seu segmento duodenal associado (a menos que seja usado um doador vivo). A ligadura ou obliteração do ducto pancreático também já foi praticada com frequência, mas essas técnicas também foram abandonadas. Em vez delas, as secreções exócrinas pancreáticas são drenadas interiormente para o intestino delgado ou para a bexiga. Até recentemente, a maioria dos centros empregava somente a técnica de drenagem para a bexiga, mas desde o final dos anos de 1990, a drenagem entérica tornou-se o método mais comum em enxertos SPK. Os enxertos de rim e pâncreas podem ambos ser colocados na cavidade peritoneal através de uma incisão mediana. Porém, às vezes utilizamos duas incisões laterais, pois elas provêm um acesso mais fácil aos vasos ilíacos e permitem transplantar o rim mais facilmente a seu local extraperitoneal habitual. Para evitar as consequências do acúmulo de fluidos ao redor do pâncreas, o enxerto de pâncreas é colocado intraperitonealmente.

Se for feito um transplante de rim-pâncreas associado, o pâncreas é normalmente transplantado primeiro, para minimizar o tempo de isquemia pancreática. Porém, se duas equipes estiverem operando, o rim pode ser transplantado enquanto o pâncreas estiver sendo preparado para transplante em uma outra mesa. Esse procedimento também possui como vantagem a boa funcionalidade do rim com uma diurese vigorosa, que irá ajudar a minimizar o edema do pâncreas após a reperfusão.

As artérias e veias ilíacas externas são mobilizadas, preferivelmente pelo lado direito. A relação anatômica dos vasos, como também a presença do cólon, faz com que a colocação do enxerto de pâncreas à esquerda seja mais difícil, resultando possivelmente em uma incidência mais alta de trombose vascular. Alguns cirurgiões defendem a heparinização sistêmica, embora outros acreditem que isso não seja necessário em receptores urêmicos cujos mecanismos de coagulação já estejam prejudicados. A anastomose arterial é executada término-lateralmente na artéria ilíaca externa, seja usando o tampão aórtico (contendo os óstios do tronco celíaco e da artéria mesentérica superior) ou usando a porção da artéria ilíaca comum da extensão do enxerto em Y ou a mesentérica superior, se a artéria esplênica for anastomosada a ele. A veia porta do enxerto é anastomosada ao lado da veia ilíaca externa do receptor. A anastomose venosa é facilitada pela completa mobilização das veias ilíacas comuns e externas com a ligadura de todas as ramificações venosas; alternativamente, o enxerto pode ser implantado à aorta e à veia cava e orientado com a sua cabeça voltada cefalicamente. Essa conduta pode facilitar a drenagem entérica. Alternativamente, a drenagem da veia porta é realizada através da anastomose da veia porta do aloenxerto de pâncreas às ramificações da veia mesentérica superior.

Para a drenagem das secreções pancreatoduodenais para a bexiga, é feita uma cistotomia horizontal na parede posterossuperior da bexiga e é realizada uma anastomose em dois planos entre a bexiga e o duodeno (Fig. 28-11A). Suturas absorvíveis são usadas para a camada interna a fim de evitar deixar um ninho para formação de cálculos. Caso a drenagem entérica seja escolhida, esta pode ser executada como uma simples anastomose látero-lateral do segmento duodenal do doador a uma alça conveniente do intestino delgado ou em Y de Roux (Fig. 28-11B). Como o procedimento envolve a abertura do intestino, a ferida é irrigada com agentes antibacterianos e antifúngicos. Drenos são geralmente desnecessários. Um cateter de Foley é mantido na bexiga por 5 a 7 dias, caso a opção da drenagem através da bexiga seja eleita.

Um fator técnico adicional de possível importância é se a drenagem venosa deve ser sistêmica (pela veia ilíaca) ou pelo sistema porta. A drenagem pela veia porta evita a hiperinsulinemia resultante da drenagem venosa sistêmica, mas é incerto se a insulina sérica normal e o perfil de lipoproteína um pouco mais fisiológico, vistos em pacientes com enxertos drenados pela veia porta, têm benefícios significativos. Devido às bem documentadas mas sutis vantagens imunológicas da drenagem pela veia porta em aloenxertos de modelos roedores, é intrigante que em um grande estudo retrospectivo na Universidade de Maryland, enxertos de pâncreas drenados para o sistema porta tenham tido menos episódios de rejeição aguda e sobrevida melhor do que os drenados sistemicamente.[23] Embora esses resultados permaneçam sem confirmação de outros centros, o interesse nessas descobertas resultou em 23% a 44% de todos os transplantes de pâncreas nos Estados Unidos entre 2000 e 2004 sendo executados com drenagem portal, dependendo do tipo de enxerto (23% SPK, 27% PAK, 44% PTA). Entretanto, a sobrevida de 1 ano desses enxertos foi similar àquela dos transplantes com drenagem venosa sistêmica, e não houve diferença nas taxas de insuficiência técnica.[22]

Fatores Biológicos que Influenciam o Resultado de Transplante de Pâncreas

Combinação de Histocompatibilidade

A vantagem da histocompatibilidade de doador-receptor para transplantes de pâncreas já foi mostrada pelo resultado um pouco superior dos 142 transplantes de pâncreas de doadores familiares vivos que foi relatado a partir de outubro de 2001, quando comparados a enxertos de pâncreas de cadáver. Apesar dessas vantagens imunológicas de doadores aparentados, eles foram usados em somente 0,8% dos transplantes de pâncreas devido aos riscos potenciais para o doador. Estes riscos não só incluem a morbidade da própria operação, mas também a possibilidade de prejudicar o metabolismo glicídico do doador.[24] Além disso, há uma preocupação teórica de que um pâncreas transplantado de um doador relacionado HLA-compatível pode estar sujeito à suscetibilidade aumentada pelo desenvolvimento de diabetes autoimune recorrente no enxerto, um risco análogo ao do desenvolvimento de glomerulonefrite autoimune periódica em rins transplantados de gêmeos idênticos ou de doadores irmãos de HLA idêntico.

A maioria das informações a respeito de transplantes de doadores vivos vem da Universidade de Minnesota, onde 120 desses transplantes foram realizados, constituindo 8,5% dos transplantes de pâncreas dessa instituição.[24] A taxa de sobrevida dos enxertos de transplantes de doadores vivos foi 6% a 11% melhor em 1 ano, em relação aos transplantes de cadáver feitos na mesma instituição.

Para transplantes de cadáver, a vantagem da compatibilização é sutil. A análise dos resultados do International Pancreas Transplant Registry de 2000 a 2004 indicou benefício significativo da compatibilização de HLA somente para enxertos PTA não compatibilizados para antígenos zero.[22]

Imunossupressão

A terapia de imunossupressão usada para receptores de transplante de pâncreas é bem parecida com a empregada em outros transplantes de órgãos sólidos. No final de 1980 e início de 1990, a ciclosporina, em associação com a azatioprina e a prednisona, foram empregadas na maioria dos centros. Entre 2000 e 2004 foram tratados mais de 80% dos receptores com tacrolimus e MMF com base de regime de manutenção.[22] Mais recentemente, o sirolimus foi usado em alguns pacientes. A maioria dos centros também continua a empregar os corticosteroides, embora, devido a seu efeito diabetogênico conhecido, alguns grupos tenham tentado se afastar deles parcial ou totalmente. Também são usados, geralmente, anticorpos anticélula T para a indução de imunossupressão por causa da prevalência da rejeição precoce e de dificuldade de diagnosticar esse fato.

Rejeição

Prevalência e Gravidade

Uma questão difícil é se os enxertos vascularizados de pâncreas humanos são mais ou menos vulneráveis à rejeição que outros enxertos vascularizados de outros órgãos, especialmente porque

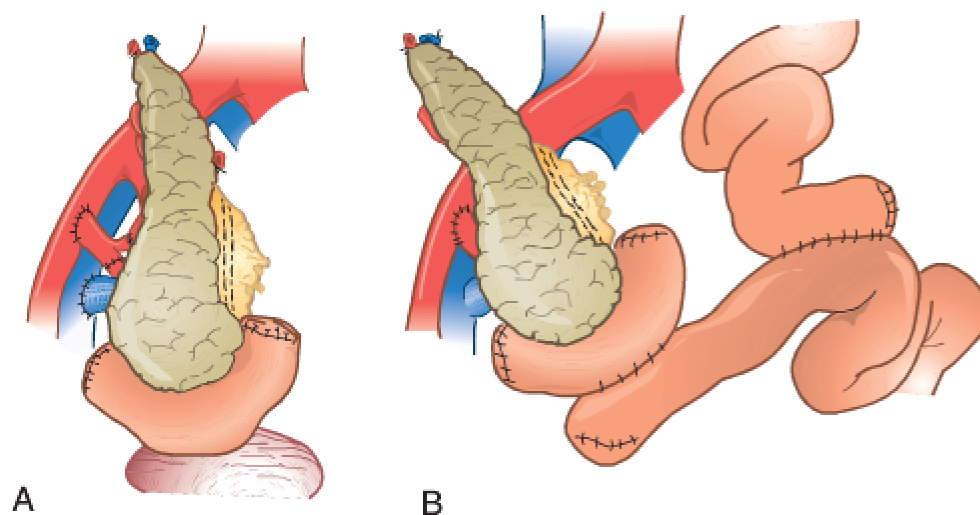


Figura 28-11 A e B, Procedimento no receptor do pâncreas.

o pâncreas é um órgão composto por componentes exócrinos e endócrinos distintos, que podem não ser igualmente suscetíveis à rejeição. A rejeição de um rim e um pâncreas transplantados simultaneamente do mesmo doador é frequentemente manifestada ao mesmo tempo. Contudo, cada órgão pode apresentar uma rejeição mais ou menos grave. Em pacientes que receberam transplante de rim e pâncreas, os episódios de rejeição tendem a ser mais frequentes do que naqueles que recebem apenas um rim. A perda do enxerto pancreático por rejeição é muito mais frequente se o pâncreas for transplantado sozinho do que se for realizado um transplante pâncreas-rim.

Diagnóstico da Rejeição

O diagnóstico precoce da rejeição ao aloenxerto pancreático é particularmente importante porque as evidências fisiológicas de lesão às ilhotas (hiperglicemia) são um indicador tardio de rejeição. Uma vez que o dano às ilhotas esteja avançado, é frequentemente difícil ou impossível revertê-lo pela intensificação da imunossupressão. A importância de se identificar a rejeição precocemente levou à exploração de numerosos métodos, como técnicas de imagem e testes de urina e sangue. Nenhum deles provou ser confiável. Assim, no esforço em se reconhecer precocemente a rejeição, é utilizada uma associação de indicadores não específicos, incluindo um aumento na amilase sérica, lipase e tripsinogênio anodal; queda na amilase urinária (no caso de aloenxertos drenados na bexiga); função comprometida de aloenxertos de rim transplantados concomitantemente; biopsia dos enxertos de rim ou pâncreas e, finalmente, hiperglicemia.

As evidências histológicas de rejeição são, obviamente, o indicador mais definitivo de rejeição. Uma biopsia do rim transplantado concomitantemente ou do duodeno associado com o pâncreas pode ser útil, mas o mais específico é uma biopsia do enxerto pancreático, que pode ser obtida por técnicas transcistoscópicas ou transcutâneas guiadas por ultrassonografia. Se necessário, biopsias abertas também podem ser seguramente realizadas.

Tratamento de Episódios de Rejeição

Embora o início precoce da terapia antirrejeição seja mais importante no pâncreas que em transplante de rim, o tratamento dos episódios de rejeição é semelhante ao utilizado para a rejeição de aloenxerto de rim; altas doses de corticosteroides e anticorpos anticélula T. Os episódios de rejeição precoce podem ser, usualmente, revertidos, mas se é permitido um dano extenso à ilhota, há uma chance muito menor de salvamento do que no caso de transplantes de rim ou de fígado. Como os corticosteroides, a ciclosporina, o tacrolimus e o OKT3 têm uma tendência a lesar a ilhota, uma antirrejeição crescente ou a manutenção de uma imunossupressão pesada deve ser evitada se possível.

Recidiva Autoimune

Além de rejeição, uma ameaça imunológica aos transplantes de pâncreas é a resposta autoimune às ilhotas, que é responsável pela eliminação das células beta pancreáticas nativas. No caso dos transplantes de rim, foi notada uma vulnerabilidade análoga dos rins transplantados no início dos anos de 1960, quando se descobriu que pacientes com glomerulonefrite seriam sujeitos a dano autoimune do rim transplantado se a rejeição fosse evitada mesmo usando-se um doador gêmeo idêntico.

Em 1979, examinamos primeiramente se somente a autoimunidade destruiria as ilhotas do pâncreas transplantado em ratos espontaneamente diabéticos (ratos BB – linhagem que desenvolve espontaneamente diabetes autoimune quando adulta). Para estudar essa questão, usamos um modelo experimental no qual a resposta autoimune às ilhotas transplantadas poderia ser examinada independentemente de rejeição do aloenxerto. Vários anos depois de demonstração de que em animais a autoimunidade recorrente poderia, rapidamente, destruir as ilhotas transplantadas na ausência de rejeição alogênica, Sutherland e colaboradores detectaram que um processo análogo em humanos poderia danificar as ilhotas de enxertos pancreáticos de órgãos inteiros transplantados de doadores gêmeos idênticos. Contudo, nesses pacientes a destruição de ilhotas só aconteceu após muitas semanas. Isso sugeriu que um enxerto de pâncreas vascularizado pode diferir em sua vulnerabilidade imunológica de ilhotas isoladas, uma questão que nós também estudamos em ratos espontaneamente diabéticos. Como os enxertos de ilhotas isoladas foram rotineiramente destruídos por autoimunidade dentro de alguns dias, somente uma minoria dos receptores de órgãos inteiros ficou diabética dentro de 100 dias, indicando que a autoimunidade recorrente, embora uma ameaça significativa para a ilhota transplantada isoladamente, pode ser fácil de superar com imunossupressão no caso de pâncreas vascularizado.

Uma experiência única na Universidade de Minnesota com transplantes de pâncreas de doadores gêmeos idênticos provê informações definitivas sobre esse assunto.[25] Foram realizados sete transplantes de pâncreas segmentares de gêmeos idênticos, tecnicamente com sucesso. Os primeiros três receptores foram transplantados antes de os riscos de doença recorrente terem sido reconhecidos. Eles não receberam nenhuma imunossupressão. Doença recorrente comprovada por biopsia ocorreu em 1 a 4 meses. O quarto paciente recebeu só azatioprina e sofreu recorrência 5 anos pós-transplante. Mais recentemente, gêmeos receberam imunossupressão padrão e não sofreram perda de enxerto como resultado da autoimunidade recidivante.

A recorrência do diabetes autoimune com destruição seletiva de células β também foi observada em transplantes de pâncreas de doadores vivos aparentados de HLA idêntico. Até recentemente, pensava-se que sua ocorrência seria improvável em transplantes de cadáver com HLA não pareado, ou porque a doença era restrita ao MHC, ou porque a imunossupressão mais intensa utilizada rotineiramente para evitar a rejeição de aloenxertos não pareados poderia facilmente evitar a lesão autoimune às ilhotas. Porém, em vários receptores de transplante de pâncreas de cadáver, foram relatados insucessos nos quais as evidências histológicas indicavam que a autoimunidade, em lugar de rejeição, foi a causa. O pâncreas transplantado nesses pacientes exibiu destruição seletiva de células beta com preservação das células alfa e delta, uma característica-padrão de pacientes com diabetes insulino-dependente.

Complicações dos Transplantes de Pâncreas

Os pacientes de transplante de pâncreas são suscetíveis às complicações comuns a todos os pacientes imunossuprimidos (p. ex., infecção, malignidade, osteonecrose induzida por corticosteroides). Além disso, eles estão sujeitos a várias complicações não imunológicas específicas a esse tipo de transplante.

Trombose Vascular

A causa não imunológica mais comum de insucesso do aloenxerto de pâncreas é a trombose vascular. Essa complicação é muito frequente durante os primeiros 7 dias. Quase sempre resulta em perda do enxerto e é responsável por aproximadamente 70% dos insucessos técnicos. A incidência informada dessa complicação em transplantes executados entre 2000 e 2004 é de aproximadamente 7%. Sua etiologia parece ser o fluxo de sangue relativamente lento ao pâncreas, calculado como somente 1% do débito cardíaco, em comparação com o fluxo de

sangue rápido para transplantes de rins, coração ou fígado. Em um grande estudo (438 pacientes) na Universidade de Minnesota, onde foram analisados os fatores de risco em vários períodos, a maioria das variações técnicas foi avaliada, como o tratamento do ducto, a reconstrução vascular e os transplantes segmentares *versus* de órgão inteiro. A taxa global de trombose foi de 12% (5% arterial, 7% venosa). Não houve nenhum exemplo de problema técnico óbvio como anastomose vascular defeituosa. As tromboses não pareceram ser causadas por obstrução mecânica dos vasos principais do aloenxerto, mas por anormalidades ou alterações na microcirculação do pâncreas. Desta forma, não é surpreendente que estratégias desenvolvidas para aumentar o fluxo de sangue nos vasos principais (p. ex., fístulas arteriovenosas) não tenham diminuído a incidência de trombose.

Outros achados do estudo de Minnesota foram que o risco de trombose era mais alto em pâncreas de pacientes de transplante de rim. Os enxertos segmentares também tiveram uma tendência a trombose. Outros fatores de risco identificados foram idade avançada do doador, causa de morte cardiocerebral do doador, tempo de preservação prolongado, enxertos de extensão da veia porta, pancreatites no aloenxerto e transplante do enxerto de pâncreas à esquerda em lugar de à direita dos vasos ilíacos. Embora alguns centros defendam o uso de anticoagulantes, isto permanece como benefício questionável e está associado a complicações hemorrágicas no período perioperatório.

Pancreatite do Aloenxerto

A pancreatite do aloenxerto no período pós-transplante precoce ocorre em 10% a 20% dos receptores. Os fatores predisponentes são anormalidades do doador (instabilidade hemodinâmica, administração de vasopressores), dano na aquisição, dano na perfusão (pressão ou volume excessivos), dano isquêmico durante a preservação e dano de reperfusão.

Nas pancreatites graves, a microcirculação pancreática comprometida causa necrose e, então, trombose arterial. Pancreatite edematosa leve pode ser óbvia na hora da revascularização do aloenxerto, mas são difíceis o diagnóstico de pancreatite significativa e a determinação de sua gravidade e progressão. Os níveis de amilase sérica podem não refletir com acurácia o grau de pancreatite. As pancreatites do aloenxerto podem ser difíceis de diferenciar de rejeição ou de outras complicações, como extravasamento de suco pancreático, urina ou conteúdo entérico. Todos esses podem se apresentar como dor e rigidez abdominal, leucocitose, hiperamilasemia e anormalidades à TC demonstrando edema do enxerto. Ao contrário dos grandes extravasamentos, a pancreatite do enxerto deve ser tratada de forma não cirúrgica, com cateteres de Foley nos enxertos drenados pela bexiga e, talvez, com octreotida.

Fístula e Abscesso

O extravasamento de suco pancreático da anastomose pancreática é uma complicação mais grave em aloenxertos drenados entericamente do que nos drenados pela bexiga. Durante uma era de imunossupressão mais agressiva, de 1987 a 1992, ele respondeu por uma diferença significativa na sobrevida entre os dois métodos (para transplantes de pâncreas drenados pela bexiga, a sobrevida foi de 75%, comparada com apenas 54% para os entericamente drenados).[26] Porém, como a imunossupressão e o tratamento dos pacientes melhoraram, esta diferença tornou-se mínima, e de 2000 a 2004 o sucesso com enxertos de drenagem entérica e pela bexiga foi similar, conforme julgamento das taxas de sobrevida do enxerto com 1 ano (85% *versus* 87%) e as taxas de sobrevida dos pacientes (96% *versus* 94%), respectivamente.[22]

Complicações Urológicas

As complicações urológicas, como as uretrites, ruptura uretral, hematúria e infecções recorrentes do trato urinário, são bastante comuns em receptores drenados para a bexiga. Esses problemas e as perdas de bicarbonato são as desvantagens principais dessa técnica. A uretrite frequentemente se resolve após um período de drenagem com cateter de Foley, mas, caso isso não aconteça, a conversão entérica será necessária para evitar a formação de cicatrizes ou ruptura da uretra. A hematúria pode, às vezes, responder à irrigação simples da bexiga. Se persistir, a fulguração do local de hemorragia pode ser eficaz; caso contrário, a conversão entérica é necessária.

Resultados do Transplante de Pâncreas

Impacto nos Defeitos Metabólicos do Diabetes

O transplante pancreático bem-sucedido restabelece a normoglicemia e os níveis normais de hemoglobina glicosilada. A resposta à sobrecarga de glicose e à arginina intravenosa e secretina também é normalizada. A contrarregulação da glicose, que ocorre em exemplos de hipoglicemia induzida por insulina, também é melhorada pelo transplante pancreático.

Os receptores bem-sucedidos exibem hiperinsulinemia em razão de drenagem venosa sistêmica do aloenxerto e à resistência à insulina causada pela terapia com corticosteroides. Essas anormalidades não causam nenhum sintoma. Seu significado a longo prazo é desconhecido, embora a hiperinsulinemia possa elevar os níveis de triglicerídeos, o que poderia acelerar a aterosclerose. Entretanto, o transplante de pâncreas geralmente tem um impacto benéfico no perfil lipídico anormal dos diabéticos. Embora a drenagem venosa sistêmica do enxerto pela veia ilíaca do doador tenha sido o método-padrão, vários grupos avaliaram a alternativa de dirigir o efluente venoso na veia porta do receptor. Como essa é a rota fisiológica, houve especulação sobre se haveria uma vantagem metabólica. Na realidade, ela evita hiperinsulinemia. Porém, o procedimento é mais complexo e há poucas evidências de que haveria uma vantagem significativa.

Sobrevida do Enxerto

Depois dos resultados desapontadores durante os primeiros anos de transplantes de pâncreas, as taxas de sobrevida dos pacientes e dos enxertos para o procedimento atualmente se aproximam daquelas dos transplantes de outros órgãos sólidos. Desde o final de 2004, 23.043 transplantes de pâncreas foram informados ao International Pancreas Transplant Registry, incluindo 17.127 procedimentos executados nos Estados Unidos.[22] Para casos executados entre 2000 e 2004, as taxas de sobrevida dos pacientes foram superiores a 95% com 1 ano e superiores a 88% aos 3 anos. As taxas de sobrevida do enxerto na mesma coorte com 1 ano foram de 85% para SPK, 78% para PAK e 76% para PTA (Fig. 28-12).[22]

Impacto da Técnica de Tratamento do Ducto

Nos Estados Unidos, a drenagem para a bexiga era, até recentemente, sem dúvida, a técnica mais comum para o tratamento do ducto, devido à sua segurança relativa e porque facilita o diagnóstico precoce de rejeição por medidas consecutivas da amilase urinária, que diminuem se o enxerto sofrer dano imunológico. De 1987 a 1996, mais de 90% dos transplantes foram realizados por esse método. Infelizmente, a técnica de drenagem para a bexiga carrega as suas próprias morbidades urológicas e metabólicas, incluindo cistite, uretrite e acidose crônica por perda de bicarbonato. Na realidade, em 15% dos transplantes drenados para a bexiga, esses problemas são graves o bastante para autorizar a conversão entérica dentro de 3 anos. Devido a esses problemas, o uso da drenagem entérica se tornou o

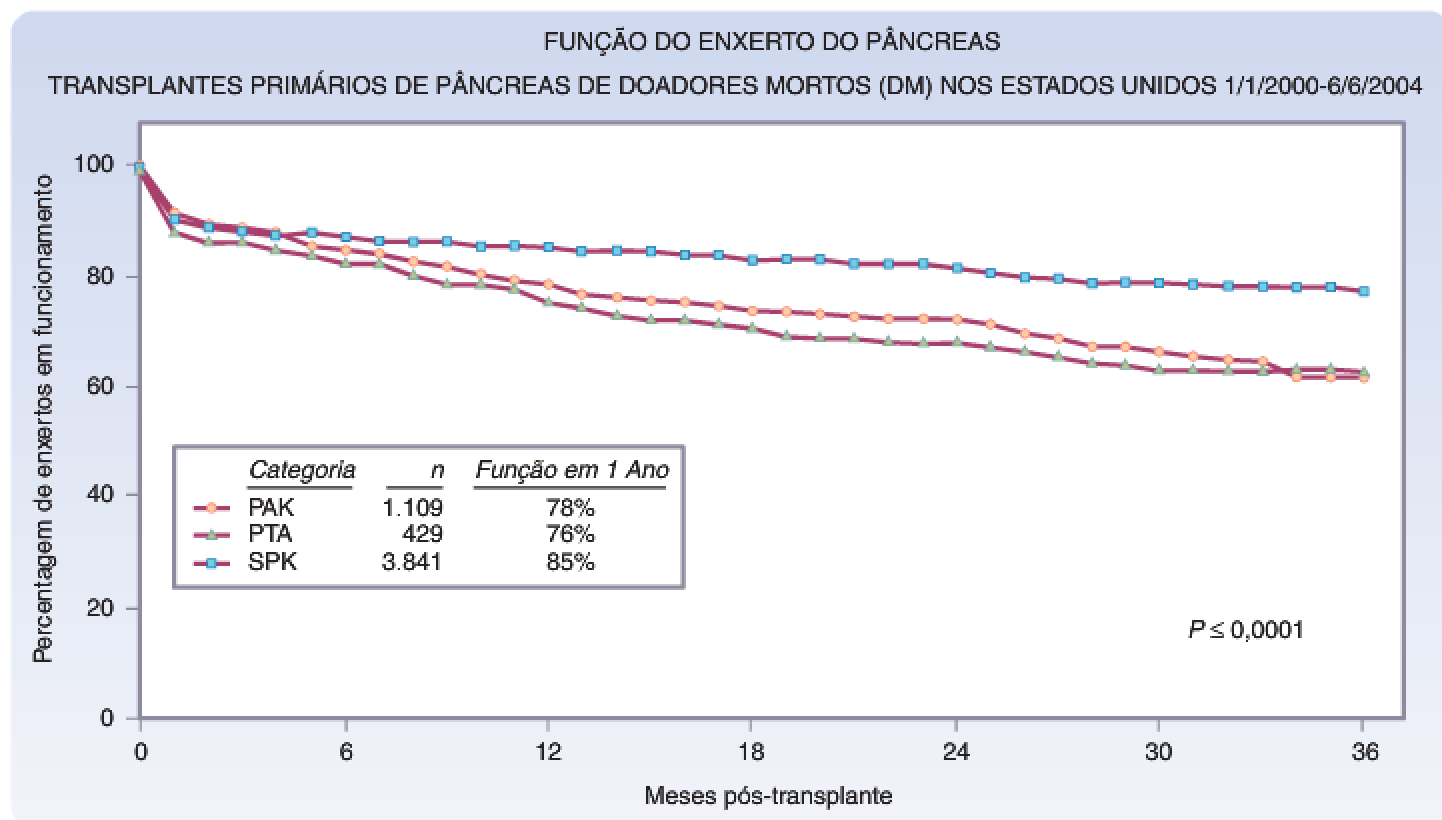


Figura 28-12 Sobrevida do enxerto do pâncreas. DM, doador morto; PAK, pâncreas depois do rim (transplante); PTA, transplante só de pâncreas; SPK, pâncreas-rim simultâneos (transplante).

método mais comum atualmente. Considerando que em 1988 somente 2% dos transplantes norte-americanos foram realizados com o método entérico, em 1997 48% dos transplantes SPK foram entericamente drenados e entre 2002 e 2003, 82% dos transplantes SPK foram efetuados por esse método.

Embora em anos anteriores os enxertos com drenagem pela bexiga tenham se saído muito melhor, de 2000 a 2004 a taxa de sobrevida dos enxertos de transplantes SPK de 1 ano foi quase a mesma que para os transplantes drenados pela bexiga (87%) e com drenagem entérica (85%). E o mais interessante, quando perdas precoces de enxerto por problemas técnicos foram evitadas, a perda subsequente dos transplantes de pâncreas se mostrou surpreendentemente baixa. Em 2.978 casos de SPK tecnicamente bem-sucedidos, a taxa de insuficiência do enxerto do pâncreas por causas imunológicas foi de apenas 2% em 1 ano. Em enxertos SPK, o risco imunológico de falha não foi diferente, de acordo com a técnica de tratamento do ducto. Entretanto, para casos tecnicamente bem-sucedidos de PAK e PTA, a perda do enxerto imunológico foi mais alta (5% e 7%, respectivamente).

Impacto dos Transplantes de Pâncreas nas Complicações de Microvasculatura

É difícil avaliar o impacto dos transplantes de pâncreas bem-sucedidos nas complicações secundárias do diabetes, porque faltam estudos randomizados e controlados. Definir grupos-controle apropriados também é complicado, porque, em receptores de SPK, são corrigidos a uremia e o diabetes ao mesmo tempo. Algumas complicações do diabetes, como neuropatia, serão provavelmente melhoradas pelo transplante isolado de rim. Assim, diabéticos urêmicos que recebem somente um transplante de rim são um grupo-controle necessário para avaliar os benefícios do transplante de pâncreas nas complicações da microvasculatura.

Neuropatia

Em receptores de PTA diabéticos não urêmicos do Hospital da Universidade de Minnesota, foram documentadas melhorias nas velocidades de condução de nervo após 1 ano.[27] Os potenciais de ação evocados de músculo e nervo e as amplitudes permaneceram estáveis ou melhoraram em pacientes com enxertos de pâncreas de longa data, considerando que as amplitudes continuaram diminuindo em receptores diabéticos cujos transplantes de pâncreas fracassaram precocemente.[28] Além disso, nos pacientes de Minnesota, a restauração da normoglicemia através do transplante de pâncreas bem-sucedido pareceu parar a progressão da neuropatia diabética de forma razoavelmente rápida. Contudo, outros investigadores acreditam que a melhora na neuropatia, incluindo as neuropatias autonômicas, é atrasada por até 2 anos.[29]

Retinopatia

Vários pesquisadores relataram melhorias em retinopatias em pacientes diabéticos urêmicos após um transplante de pâncreas bem-sucedido, mas a maioria desses estudos foi insuficientemente controlada. Em pacientes não urêmicos do Hospital da Universidade de Minnesota, foram comparadas as retinas de receptores bem-sucedidos de pâncreas por um período de 5 anos com aquelas de pacientes com insucesso precoce do enxerto.[30] Nos primeiros 3 anos pós-transplante, a probabilidade de progressão da retinopatia foi a mesma (30%) em ambos os grupos. Porém, após 3 anos, a retinopatia pareceu se estabilizar em pacientes com transplantes de pâncreas bem-sucedidos, enquanto continuou a piorar naqueles com insucesso dos enxertos. Depois de 5 anos, 55% dos pacientes com falência dos enxertos tinham progredido a um estado mais grave de retinopatia, considerando que em receptores bem-sucedidos a progressão semelhante da retinopatia ocorreu somente em 30%. Em contraste com esses pacientes com retinopatia moderada,

parece improvável que um transplante de pâncreas beneficie os pacientes com alterações retinianas avançadas.

Nefropatia

As lesões microscópicas da nefropatia diabética geralmente aparecem dentro de 1 a 2 anos em rins de doadores normais transplantados em pacientes diabéticos que são tratados somente com insulina. Entretanto, em receptores de transplantes de SPK bem-sucedidos no estudo de Minnesota, o desenvolvimento de nefropatia diabética no rim transplantado foi geralmente evitado, presumivelmente porque o nível de glicemia fora normalizado.[31] O grupo de Minnesota também sugeriu que um transplante de PAK pode deter a progressão de lesões que evoluíram no enxerto renal antes da realização do transplante de pâncreas.[31] Em pacientes cujos rins foram biopsiados 8 anos em média após o transplante, o volume mesangial glomerular médio foi significativamente menor nos pacientes que tiveram um transplante de pâncreas bem-sucedido, quando comparados àqueles não bem-sucedidos.

É controverso se a restauração da normoglicemia com um transplante de pâncreas pode influenciar o curso de lesões precoces de nefropatia diabética nos rins nativos de pacientes diabéticos não urêmicos. Em um relatório preliminar da Universidade de Minnesota, rins nativos foram biopsiados em sete receptores de pâncreas não urêmicos que tinham nefropatia diabética de inicial a moderadamente avançada (albuminúria estava presente em todos; a depuração média de creatinina era de 90 ± 20 mL/min) 2 anos após o transplante de pâncreas bem-sucedido. O volume mesangial glomerular médio foi significativamente reduzido no pós-transplante, comparado com biopsias pré-transplante. Contudo, apesar da melhora histológica, a depuração de creatinina piorou nesses pacientes de transplante de pâncreas de 90 ± 15 mL/min para 60 ± 14 mL/min no mesmo período de 2 anos. O efeito nefrotóxico da ciclosporina pode explicar esse aparente paradoxo. As lesões da nefropatia diabética nos rins nativos do paciente não foram melhoradas por meio do transplante de pâncreas, até mesmo depois de 5 anos de normoglicemia. Contudo, nenhum desses estudos provou que o restabelecimento da normoglicemia depois de um transplante de pâncreas não pode evitar ou retardar a progressão da nefropatia diabética.

Foram observados vários outros receptores de PTA que progrediram para um estado urêmico apesar de um enxerto de pâncreas bem-sucedido,[27,32] mas na maioria dos receptores de PTA diabéticos não urêmicos os valores de creatinina sérica e a depuração de creatinina 1 a 5 anos pós-transplante não pioraram em relação aos valores obtidos 6 meses pós-transplante. Em resumo, em todas as três categorias de receptores diabéticos de enxerto de pâncreas (SPK, PAK e PTA), há evidências histológicas encorajadoras de que o restabelecimento da euglicemia pode evitar ou parar a progressão da nefropatia diabética. Se esse benefício é suficiente para compensar o efeito nefrotóxico de agentes imunossupressores como ciclosporina ou tacrolimus, ainda é uma questão crítica.

Considerando que esses estudos sugerem fortemente que o transplante de pâncreas pode melhorar a retinopatia, a nefropatia e a neuropatia diabética, ainda nenhum estudo controlado ou randomizado confirmou essas hipóteses. Se o transplante também pode evitar complicações diabéticas em pacientes não afetados, assim como um controle rigoroso com insulina também mostrou poder fazê-lo, ainda não foi investigado porque o transplante de pâncreas, antes do início de qualquer complicação, raramente é realizado. Sendo assim, os benefícios potenciais do transplante de pâncreas sobre outras formas de tratamento intensivo para diabéticos não podem ser avaliados completamente neste momento, embora pareça provável que o controle ideal da glicemia possível por um transplante de pâncreas seja uma ótima profilaxia para complicações de microvasculatura.

Conclusão

Os resultados dos transplantes de pâncreas melhoraram notavelmente desde a metade dos anos de 1980, e a probabilidade de sucesso atualmente se aproxima daquela dos transplantes de outros órgãos sólidos.[27] Como os transplantes de pâncreas não são imediatamente salvadores de vida, exceto em pacientes com inconsciência hiperglicêmica profunda, os graves efeitos colaterais da imunossupressão vitalícia devem ser pesados contra as sequelas pouco previsíveis do diabetes controlado com insulina. Atualmente, o transplante é limitado, na maioria dos centros, a diabéticos que requerem um transplante de rim ou que já tiveram um. A prevenção das complicações da microvasculatura pelo diabetes através do transplante de pâncreas parece provável, mas não foi comprovada por estudos randomizados. As complicações avançadas são menos prováveis de serem estabilizadas ou revertidas.

Os relatos recentes indicam que um transplante de rim-pâncreas bem-sucedido é associado a melhor sobrevida dos pacientes a longo prazo em relação ao transplante renal isolado bem-sucedido.[33] Um acompanhamento de 10 anos de 13.467 diabéticos na lista de espera da UNOS indicou que, apesar das complicações mais precoces e morte nos receptores de pâncreas, a expectativa de vida calculada foi de 23,4 anos para receptores de rim–pâncreas contra 20,9 anos para receptores apenas de rim aparentados e de 12,6 anos para receptores isolados de rim de cadáver.

A morbidade e os custos monetários da terapia com insulina convencional, juntamente com seus fatores complicadores, também devem ser comparados com os de transplantes bem-sucedidos e imunossupressão, para determinar o eventual lugar do transplante pancreático e de ilhotas. Possivelmente tão importante como consideração quanto o impacto do transplante de pâncreas nas complicações da microvasculatura é seu potencial de melhorar a qualidade de vida. Os receptores de aloenxertos pancreáticos bem-sucedidos normalmente relatam um aumento na vitalidade, maior capacidade para autocuidado e uma melhora geral na qualidade de vida.

TRANSPLANTE DE ILHOTAS PANCREÁTICAS ISOLADAS

As vantagens de se transplantar ilhotas pancreáticas isoladas em lugar do pâncreas são evitar a reconstrução vascular complexa requerida com o transplante de pâncreas inteiro e a eliminação do transplante desnecessário do componente exócrino associado à glândula. No início dos anos de 1970, as descrições iniciais de reversão parcial e completa de diabetes experimental em animais por transplante de ilhotas de Langerhans isoladas incitaram interesse considerável devido aos riscos desse procedimento parecerem mínimos, considerando que os transplantes pancreáticos daquela era eram perigosos e raramente bem-sucedidos. Também foi teorizado que, como alguns tecidos endócrinos foram conhecidos por ter imunogenicidade mínima, aloenxertos de ilhotas poderiam ter sucesso sem imunossupressão. Porém, todos os transplantes iniciais de ilhotas em humanos durante os anos de 1970 falharam, provavelmente em razão das dificuldades técnicas em se produzir preparações com rendimento ou pureza adequada de ilhotas ou por causa da destruição imune. Embora, desde então, tenha sido acumulado um conhecimento considerável, tanto das técnicas de isolamento

de ilhotas como da prevenção do dano ao transplante por rejeição ou autoimunidade, muito do progresso foi em modelos experimentais. Até muito recentemente, o transplante bem-sucedido de ilhotas humanas era extremamente raro.

Com o relato no ano de 2000 de sete transplantes sucessivos bem-sucedidos de ilhotas humanas por pesquisadores em Edmonton, Alberta, uma nova era parece ter começado nesse campo.[34] Dentro de 5 anos após esse relato, foram realizados mundialmente quase 500 transplantes de ilhota. As taxas de sobrevida em 1 ano de enxerto de ilhotas em muitos dos aproximadamente 30 centros que os executam são comparáveis às dos transplantes de pâncreas. De maneira decepcionante, contudo, a maioria dos receptores de ilhotas subsequentemente precisou retomar a terapia com insulina no prazo de 5 anos. Brevemente resumida a seguir está a história dos transplantes de ilhotas, as barreiras que permanecem e os recentes resultados clínicos.

Lições Aprendidas dos Transplantes Experimentais de Ilhotas

Técnicas de Preparação de Ilhotas

A separação de ilhotas do pâncreas é iniciada pela distensão do pâncreas com a infusão de uma solução de enzima de colagenase no ducto pancreático. Após o rompimento mecânico, as ilhotas são separadas manualmente dos elementos acinares, ductais, linfonodais e vasculares com o auxílio de magnificação ou através de centrifugação por gradiente de densidade. Embora a maioria dos tecidos não ilhota seja eliminada dessa maneira, muitas ilhotas são destruídas ou descartadas no processo.

Locais de Transplante de Ilhotas

Uma vantagem potencialmente importante de um enxerto livre, como o enxerto de ilhotas isoladas, é a flexibilidade que existe em se selecionar um local para o transplante. Surpreendentemente, ao contrário da situação com outros enxertos livres de tecido endócrino, somente alguns locais de transplante serão adequados para a pega do enxerto e para a função adequada das ilhotas transplantadas. A cavidade peritoneal é vantajosa porque a permanência de tecido exócrino que não foi separado das ilhotas pode ser tolerada, mas esse local de transplante também é relativamente ineficiente, porque requer grandes números de ilhotas para a reversão do diabetes. Em virtude de razões não completamente compreendidas, locais facilmente acessíveis (subcutâneos ou intramusculares) não demonstraram sucesso, a menos que fossem transplantados números extremamente grandes de ilhotas de doadores múltiplos. O baço foi usado de forma bem-sucedida como um local de transplante, porém o risco de lesão esplênica e sangramento é um impedimento. Assim, um pouco surpreendentemente, o fígado, por embolização da veia porta, se tornou o local de transplante mais comumente empregado. O suprimento sanguíneo duplo do fígado permite que as ilhotas embolizadas ocluam completamente as vênulas portais sem infartar o local de transplante, que permanece nutrido pelo sangue arterial hepático (Fig. 28-13). O espaço subcapsular renal é outro local de transplante de ilhota excelente em roedores, mas raramente utilizado em humanos. Uma bolsa omental cirurgicamente construída é um outro sítio que está sendo testado e que tem conseguido algum sucesso em modelos animais.

Vários locais de transplante imunologicamente privilegiados foram avaliados, inclusive a câmara anterior do olho, o cérebro, o útero gravídico, a placenta, o testículo e o timo. Vários desses locais demonstraram prover um santuário ao menos parcial para ilhotas alogênicas, permitindo uma função fisiológica normal.

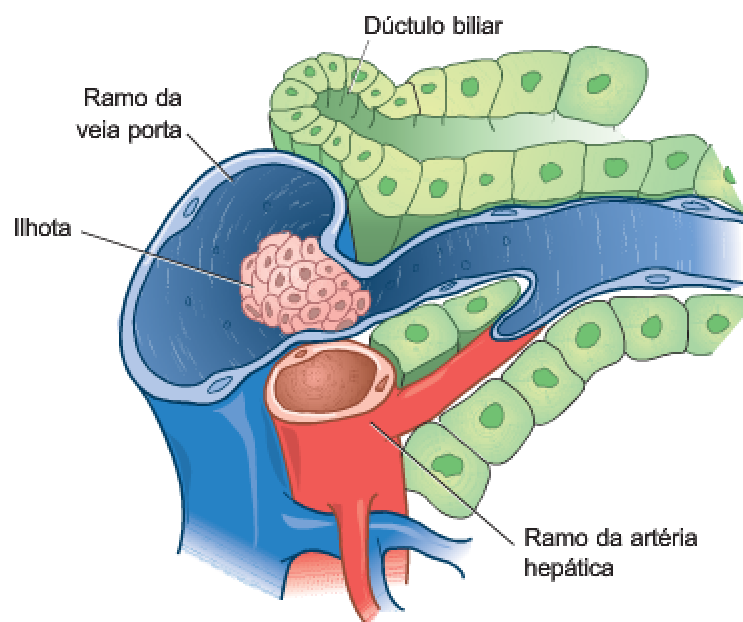


Figura 28-13 Transplante de ilhota no fígado.

Contudo, as considerações técnicas e a morbidade potencial da pega do enxerto nesses locais desencorajaram seu uso clínico.

Em modelos animais, a alteração genética de ilhotas para eliminar aloantígenos importantes permitiu o transplante bem-sucedido sem imunossupressão.[35] Modificações genéticas dos aloenxertos de ilhotas também foram tentadas para criar um ambiente protetor que seria semelhante a um local privilegiado. Um exemplo dessa estratégia seria induzir as ilhotas transplantadas a produzir citocinas imunossupressoras como IL-10 e fator de crescimento transformador. Para testar esse método, Min fez a transfecção de ilhotas murinas isoladas com os genes que codificam esses fatores.[36] Quando as ilhotas de transfecção foram transplantadas em hospedeiros alogênicos, sua sobrevida foi significativamente prolongada.

Imunogenicidade de Aloenxertos de Ilhotas

Ao contrário da esperança inicial de que o tecido das ilhotas seria imunologicamente privilegiado como certos outros tecidos endócrinos (p. ex., paratireoide), a reversão precoce do diabetes experimental por transplante de ilhotas indicou que, a menos que o doador fosse geneticamente idêntico ao receptor, a rejeição era imediata. Experiências subsequentes indicaram que a rejeição poderia ser superada por imunossupressão e também identificaram várias outras estratégias incomuns em que a rejeição poderia ser evitada. Por exemplo, o armazenamento de ilhotas pré-transplante em cultura de tecidos reduziu a sua imunogenicidade, enquanto permitiu, em alguns casos, o transplante bem-sucedido sem imunossupressão. Descobriu-se que esse resultado dependia da depleção das ilhotas de leucócitos passageiros, especialmente de APCs do MHC classe II, como macrófagos e células dendríticas.[37] A cultura prolongada de ilhotas em tecido (1 a 2 semanas) permitiu a sobrevida seletiva das células endócrinas, mas não de células linfoides apresentadoras de antígenos. Outros métodos que excluem ou tornam não funcionais as APCs de ilhotas incluem irradiação ultravioleta, irradiação gama, e tratamento com anticorpos dirigidos contra as APCs juntamente com complemento. Até então, esses métodos só se mostraram eficazes em modelos roedores.

Imunossupressão

Os agentes imunossupressores farmacológicos convencionais, como a ciclosporina ou o tacrolimus, são relativamente inefi-

cazes em prolongar a sobrevida do aloenxerto de ilhotas, exigindo doses perigosamente mais altas para fazê-lo além do que é necessário para aloenxertos de órgãos sólidos cirurgicamente vascularizados. Além disso, foram descritos efeitos tóxicos da ciclosporina, tacrolimus e corticosteroides para as ilhotas. Anticorpos antilinfocíticos e agentes anticélula T específicos como o anti-CD4 provaram ser mais bem-sucedidos em evitar a rejeição de aloenxertos de ilhotas.

O bloqueio coestimulatório também foi aplicado a transplantes de ilhotas com resultados encorajadores. Kenyon e colaboradores[38] relataram os resultados do tratamento anti-CD154 na sobrevida de aloenxertos de ilhotas isoladas em macacos *rhesus*. Cada um dos seis macacos tratados com monoterapia de anticorpo anti-CD154 demonstrou restauração prolongada da normoglicemia.

Tolerância

Uma clássica tolerância imunológica induzida pela administração IV neonatal de células linfoides alogênicas de uma linhagem prospectiva de um doador demonstrou muitos anos atrás evitar a rejeição de aloenxertos de pele. Somente células linfoides do doador, mas não outros tipos celulares como células renais, que não podem migrar para os órgãos linfoides do hospedeiro, provaram ser tolerógenos efetivos. O conhecimento de que o timo serve como o local primário para a indução de autotolerância levou Posselt e colaboradores a investigar se as células não linfoides de doadores, tais como ilhotas, também poderiam possuir propriedades tolerogênicas se introduzidas diretamente no timo.[39] Eles injetaram ilhotas alogênicas no timo de ratos adultos que eram brevemente imunossuprimidos com uma única dose de ALS para deletar suas células T maduras. Não somente as ilhotas sobreviveram no timo, mas também permitiram que uma segunda linhagem de aloenxerto de ilhotas do mesmo doador fosse transplantada de forma bem-sucedida abaixo da cápsula renal 100 a 200 dias após, sem nenhuma tentativa de imunossupressão adicional. Tentativas para se induzir tolerância por esse método em modelos animais maiores não foram encorajadoras.

Receptores Autoimunes

Transplantes de ilhotas bem-sucedidos em diabéticos humanos tipo I requerem que se evite não só a rejeição, mas também a lesão pelo processo autoimune, que nessa doença causa a falha das ilhotas nativas. A observação da possível importância do retorno da autoimunidade no insucesso dos transplantes de ilhota foi relatada por estudos em dois modelos roedores de diabetes autoimune espontâneo: o rato Bio-Breeding (BB) e o rato diabético não obeso (DNO). Esses animais são semelhantes aos diabéticos tipo I humanos em muitas formas, incluindo o início abrupto da doença na idade adulta precoce e a presença de respostas imunes celulares e humorais especificamente dirigidas contra as células beta das ilhotas. Sem terapia com insulina, cetoacidose e morte são inevitáveis. Assim, os ratos DNO e os ratos BB são modelos satisfatórios para determinar a vulnerabilidade das ilhotas transplantadas nos receptores autoimunes e possíveis métodos para evitar isso. Os estudos em ratos BB demonstraram que as ilhotas são mais vulneráveis à recidiva autoimune quando são transplantadas isoladas, do que quando transplantadas com todo o pâncreas.

Xenoenxertos

Até mesmo se fossem superadas as dificuldades técnicas e imunológicas do transplante de ilhotas, a escassez de doadores deixaria milhões de diabéticos esperando por um transplante. Uma solução frequentemente discutida para uma demanda dessa magnitude seria o uso de tecidos xenogênicos.

A insulina porcina é efetiva no tratamento de diabéticos humanos, sugerindo que o porco pode ser uma fonte promissora de tecido de ilhotas para xenotransplante. Anticorpos préformados estão presentes em humanos contra antígenos porcinos de histocompatibilidade, e foi demonstrado que esses anticorpos podem ligar ilhotas e ativar complemento. Porém, diferentemente da situação de xenoenxertos vascularizados, não há, aparentemente, nenhuma rejeição hiperaguda de ilhotas. Ao contrário, os problemas de imunidade celular parecem representar um papel mais proeminente na rejeição de xenoenxertos de ilhotas. Progresso incentivador em xenotransplante de ilhotas foi informado com doadores suínos, nos quais o alvo principal de imunidade humoral tenha sido geneticamente eliminado.[6-8]

Transplante Clínico de Ilhotas

Teoricamente, o transplante de ilhotas é o tratamento ideal para pacientes com diabetes insulino-dependente, porque tem o potencial para normalizar completamente a glicemia, sem os riscos significativos associados à operação de transplante de pâncreas inteiro. Em modelos roedores, foram superados os problemas técnicos e imunológicos do transplante de ilhotas, permitindo sucesso rotineiro consistente. A recente melhoria no sucesso do transplante clínico de ilhotas sugere que ele poderá vir a substituir a terapia de insulina e o transplante de pâncreas inteiro como o tratamento ideal para o diabetes tipo 1.[40]

Métodos de Isolamento

A digestão do pâncreas fibroso compacto e o isolamento de ilhotas viáveis são mais difíceis em humanos que em roedores. Além disso, a instabilidade hemodinâmica, a hiperglicemia de doadores humanos cadáveres e a isquemia pancreática prolongada antes do início do processo de separação comprometem os esforços para se obter preparações de ilhotas de alta qualidade. O fato de os pâncreas dos melhores doadores serem utilizados, provavelmente, como enxertos de órgão inteiro reduz ainda mais a probabilidade de ótima recuperação das ilhotas. A maioria dos centros utiliza atualmente um método automatizado de isolamento de ilhotas descrito por Ricordi e colaboradores.[41]

O pâncreas é digerido enzimaticamente através de colagenase em uma câmara. Durante o período de agitação, as ilhotas e pequenos fragmentos de tecido exócrino contaminante caem por uma tela e são coletados, permanecendo no fundo da câmara. Depois que a solução de colagenase é lavada das ilhotas, elas são separadas dos fragmentos acinares e elementos ductais através de centrifugação por gradientes de densidade. As ilhotas respondem por aproximadamente 2% da massa de um pâncreas intacto. Os atuais métodos de separação de ilhotas às vezes são capazes de produzir preparações compostas de 90% de ilhotas puras, enquanto em outros tempos o mesmo procedimento poderia produzir uma preparação com menos de 50% de pureza. Quanto maior a manipulação conduzida em um esforço para se reduzir a contaminação com tecido acinar, maior número de ilhotas é perdido. Mesmo com as melhores técnicas, muitas ilhotas são perdidas ou danificadas. Uma variável importante que contribui para a inconsistência no processo de isolamento é a enzima colagenase, que é utilizada para digerir o pâncreas. Recentes refinamentos na preparação da enzima conduziram a uma importante melhoria no rendimento do isolamento, na pureza e no número.

Outra realização técnica importante é a preservação de ilhotas. A preservação a curto prazo (dias a várias semanas) pode ser alcançada por cultura de tecido *in vitro*. Tem sido demonstrado que a cultura de ilhotas diminui a imunogenicidade de ilhotas em experiências animais, mas isso não foi avaliado em humanos. Embora até mesmo cultura a curto prazo (12-24 horas) também

ajude a diminuir o tecido acinar que contamina as preparações da ilhota, isso ocorre à custa de perda significativa de ilhotas viáveis. Provavelmente podem ser armazenadas permanentemente ilhotas congeladas e, depois de descongeladas por técnicas apropriadas, parecem ter função quase normal. A criopreservação permite a preparação de um agrupado de ilhotas de múltiplos doadores, de forma que um número suficiente de ilhotas necessário para a reversão do diabetes pode ser utilizado para cada transplante, reduzindo a possibilidade de se executar um transplante com um número inadequado de ilhotas de um único doador.[41]

Técnica Cirúrgica e Complicações

Em transplantes humanos, as ilhotas usualmente são transplantadas por meio de embolização ao fígado pela veia porta. Outros locais de transplante, provados efetivamente em animais, como a cavidade peritoneal e o espaço subcapsular renal, são raramente empregados em humanos. Ilhotas podem ser inoculadas no sistema venoso porta através de canulação da veia umbilical por minilaparotomia ou de forma transcutânea, ou por canulação transepática da veia porta. As ilhotas são suspensas em uma solução heparinizada para infusão na veia porta. A pressão venosa portal é monitorada durante a infusão de ilhotas porque o desenvolvimento de hipertensão porta pode ser uma indicação de coagulação intravascular. Embora a maioria dos pacientes tolere a inoculação de ilhotas intraportais, foram relatadas complicações graves em alguns casos, inclusive trombose de veia porta e coagulação intravascular disseminada.[42] Essas complicações são relacionadas, provavelmente, com a infusão rápida de preparações de ilhota insuficientemente puras que contêm grande quantidade de tecido acinar enzimaticamente rico. Com preparações de ilhota de alta pureza, essas sequelas foram raras. Porém, esse procedimento não é isento de outros riscos. Até mesmo com uma recente experiência, um óbito foi relatado como resultado de uma lesão arterial hepática durante a canulação transepática da veia porta.

Fatores Metabólicos que Influenciam o Sucesso

Durante a pega das ilhotas no período de pós-transplante imediato, acredita-se que é importante a manutenção de níveis de glicose sanguíneos normais para evitar lesão às ilhotas. Durante o período pós-transplante precoce, para evitar episódios breves de hiperglicemia, os pacientes são tratados com infusões IV contínuas de insulina. Na maioria dos casos, depois de vários dias, esse regime é convertido para a terapia de insulina subcutânea, que pode ser mantida por várias semanas na maioria dos casos, mesmo se as ilhotas transplantadas parecerem ser capazes de manter a normoglicemia. Acredita-se que essa terapia de insulina intensiva precoce é crítica porque as ilhotas traumatizadas pelo recente isolamento podem ser particularmente sensíveis a aumentos em demanda metabólica. A hiperglicemia pode danificar as células beta, estimulando-as a produzir insulina até a exaustão das mesmas. Porém, nenhum estudo randomizado foi feito para apoiar essa teoria, e também deve ser considerado que a pega bem-sucedida de ilhotas em roedores não requer terapia de insulina concomitante.

Autotransplante de Ilhotas

O transplante moderno de ilhotas humanas começou em 1977, na Universidade de Minnesota, quando Sutherland e colaboradores executaram um autotransplante intraportal de ilhotas em um paciente submetido a uma pancreatectomia quase total para dor persistente de pancreatite crônica.[43] Esse paciente permaneceu insulino-independente durante 6 anos após o transplante, provando que as ilhotas transplantadas poderiam funcionar em humanos. A maior experiência foi conduzida na Universidade de Minnesota, entre 1977 e 2006, quando mais de 150 pacientes com pancreatite crônica foram submetidos à pancreatectomia total ou quase total para alívio da dor.

As ilhotas isoladas do órgão excisado foram transplantadas para o fígado do paciente pancreatectomizado via veia porta, para prevenir o diabetes de outra maneira inevitável.[44] Uma vez que nesses pacientes o pâncreas exócrino é quase sempre atrófico, a purificação do pâncreas digerido não é necessária. Uma vez que as ilhotas eram autólogas, a rejeição não era uma possibilidade, e uma vez que esses pacientes não eram diabéticos tipo 1, não houve preocupação quanto ao dano autoimune recorrente. Em um relatório antigo dessa série de pacientes, a incidência de independência da insulina após 2 anos foi de 34%. Desde que adotou o método de Ricordi de isolamento automatizado de ilhotas para aumentar seu resultado, o grupo de Minnesota aumentou sua taxa de sucesso para 55%. Mais ainda, dos receptores de autoenxertos nos quais pelo menos 300 mil ilhotas foram transplantadas, 74% se tornaram independentes da insulina após 2 anos. E o mais importante, essa independência estável foi documentada com o acompanhamento dos pacientes por até 13 anos. Como discutido mais tarde, esse resultado difere, significativamente, da experiência com aloenxertos de ilhotas.

Aloenxertos de Ilhota após Pancreatectomia Total para Pacientes com Doença Maligna

Antes do relato de Edmonton, em 2000,[34] o sucesso mais consistente com aloenxertos de ilhotas pancreáticas pode ter sido em pacientes na Universidade de Pittsburgh, que tiveram seus pâncreas e fígados removidos como parte de uma exenteração abdominal superior para doença maligna.[45] Onze pacientes foram tratados com alotransplante associado de fígado e de ilhotas. Seis deles exibiram independência de insulina contínua depois do procedimento. Embora todos eles tenham morrido de recidiva da malignidade, um paciente permaneceu insulino-independente durante 58 meses e teve os níveis de peptídeo C-insulina normais aos 18, 30 e 57 meses pós-transplante, e, à autopsia, tinha ilhotas intra-hepáticas histologicamente normais. Nesses casos, as ilhotas transplantadas eram do mesmo doador cadáver do fígado (apesar de vários deles receberem ilhotas de outros doadores adicionalmente). O resultado substancialmente melhor do transplante de ilhotas nesses pacientes do que em outros transplantes de ilhotas dessa era tem duas possíveis explicações que não são mutuamente excludentes: (1) os receptores não eram diabéticos tipo 1 e, assim, a lesão autoimune das ilhotas transplantadas não era uma ameaça, e (2) é sabido que aloenxertos de fígado bem-sucedidos têm uma influência protetora que evita a rejeição de aloenxertos de outros tecidos transplantados do mesmo doador.

Aloenxertos de Ilhota para Diabetes Insulino-dependente

Sem dúvida, o maior número de candidatos a transplante alogênico é o de diabéticos tipo 1. Ironicamente, é nesses pacientes que um resultado bem-sucedido tem sido até recentemente muito difícil de alcançar. Entre 1990 e 2000, mais de 300 diabéticos tipo 1 foram transplantados mundialmente em 35 instituições, mas a independência de insulina em 1 ano foi alcançada em menos de 10%.[46] Uma análise multivariada de todos os transplantes de ilhota relatados ao International Transplant Registry identificou quatro características que eram associadas com o *sucesso* (definido como alcançar independência de insulina ou pelo menos alguma evidência de pega de ilhotas):

1. Preservação do pâncreas doador por menos de 8 horas antes de isolamento de ilhotas
2. Transplante de pelo menos 6.000 ilhotas por quilograma de peso corporal

3. Escolha da via hepática pela veia porta como o local de transplante
4. Uso de globulina antilinfócitos ou globulina antitimócitos para indução de imunossupressão

Em casos nos quais todos os quatro desses parâmetros preditivos positivos estavam presentes, 70% de pacientes tiveram alguma evidência de função de ilhota transplantada, 83% tiveram níveis normais de hemoglobina glicosilada, e 20% se tornaram insulino-independentes 1 ano após o transplante.[46] Embora essa análise esteja baseada em um número pequeno de casos bem-sucedidos, ela forneceu uma base para o desenho de novos estudos adicionais de transplante de ilhotas, inclusive o marco 2000 relatado pelos pesquisadores de Edmonton.[34]

Um problema em se criar protocolos imunossupressores ideais para transplante de ilhotas é a natureza diabetogênica conhecida das drogas imunossupressoras geralmente empregadas. A prednisona pode causar resistência à insulina e hiperglicemia, considerando que a ciclosporina e o tacrolimus suprimem a secreção de insulina. O efeito diabetogênico dessas drogas pode explicar em parte a exigência de um maior número previsto de ilhotas necessárias para um aloenxerto bem-sucedido e um tempo necessário maior para a pega do enxerto. A imunossupressão de indução com anticorpos anticélula T tem uma correlação positiva com o sucesso de aloenxerto de ilhotas e pode ser explicada pela falta de toxicidade às ilhotas desses agentes.

Até mesmo nos anos de 1990, na conjuntura do insucesso habitual dos transplantes de ilhota, o relato em 2000 do grupo de Edmonton de sete sucessos consecutivos ganhou muita atenção.[34] Os pesquisadores que tinham se tornando pessimistas quanto ao transplante de ilhotas manifestaram interesse renovado a respeito do procedimento. A abordagem empregada pelos investigadores de Edmonton se baseou em várias inovações. Na primeira, os corticosteroides, a base dos regimes de imunossupressão tradicionais, foram completamente evitados por causa de suas conhecidas propriedades diabetogênicas. Também novidade foi o regime imunossupressor selecionado, que incluiu terapia de indução com anticorpo antirreceptor de IL-2 e terapia de manutenção com uma associação de tacrolimus de baixa dose e sirolimus.

Embora essas inovações possam ter desempenhado um papel no seu sucesso, as experiências posteriores de outros pesquisadores utilizando diferentes regimes de imunossupressão, incluindo baixa dose de corticosteroides, fizeram com que parecesse mais provável que o fator decisivo no sucesso alcançado pelo o que agora é habitualmente chamado de *protocolo de Edmonton*, tenha sido o maior número de ilhotas transplantadas por infusões repetidas de ilhotas. Embora muitos pesquisadores anteriores tenham alcançado evidências de pega do transplante de ilhotas através de níveis detectáveis de peptídeo C após uma infusão de ilhotas de um único doador, a menos que seus pacientes se tornassem insulino-independentes, eles usualmente consideravam o transplante um insucesso e suspendiam a imunossupressão. Esses primeiros pacientes não foram mantidos em imunossupressão e reenxertados com mais ilhotas. Por outro lado, Shapiro e colaboradores mantiveram a imunossupressão e administraram mais uma segunda e até mesmo uma terceira dose de ilhotas de doadores até que foi alcançada independência de insulina.[34] Como nas experiências em roedores detalhadas anteriormente, a ineficiência dos processos de isolamento e da pega do enxerto nos receptores pode fazer o rendimento de ilhotas obtidas de um único doador insuficiente para reverter a hiperglicemia completamente.

Com base nos resultados encorajadores de Edmonton, numerosos centros nos Estados Unidos e no exterior iniciaram programas de transplante de ilhotas, usualmente copiando a abordagem de Edmonton quanto ao protocolo imunossupressor e retransplante. Muitos, porém não todos esses centros alcançaram sucesso comparável ao grupo de Edmonton, o qual já relatou mais de 70 transplantes de ilhotas com taxa de 90% de sucesso na relação de insulino-independência.[40] Infelizmente, mesmo na experiência de Edmonton, a função das ilhotas diminui gradualmente por razões desconhecidas, incluindo possivelmente a rejeição crônica, a recorrência de dano autoimune ou a exaustão das ilhotas. A independência de insulina após 5 anos só é observada em apenas 10% dos pacientes, embora a evidência de sobrevida das ilhotas seja observada em até 80% dos pacientes (Fig. 28-14).[40]

Apesar dos recentes e encorajadores sucessos no transplante de ilhotas, vários obstáculos devem ser superados antes que o procedimento possa ser usado amplamente, incluindo a necessidade de infusões múltiplas de vários doadores cadáveres, a duração limitada de independência da insulina, o custo do procedimento (US$ 80 mil por receptor) e a escassez de doadores. No momento, somente cerca de 6.000l doadores cadáveres estão disponíveis a cada ano nos Estados Unidos, dos quais cerca de 1.500 doadores são usados para transplante de pâncreas de órgão total. E mesmo que os demais fossem adequados para o isolamento das ilhotas, isso permitiria apenas que 2.000 diabéticos fossem tratados com sucesso se dois órgãos fossem necessários para cada receptor. Uma vez que há quase 1,5 milhão de diabéticos tipo 1 nos Estados Unidos, outras fontes de células beta transplantáveis seriam necessárias para transplante, a fim de obter seu impacto total no tratamento do diabetes tipo 1.

Foram sugeridas várias possíveis fontes alternativas de células beta, inclusive de doadores xenogênicos, tecidos geneticamente modificados, células-tronco e doadores vivos. Nenhuma dessas fontes é imediatamente factível, com exceção dos doadores vivos que se ofereçam para doar parte do seu pâncreas. Doadores vivos foram usados com sucesso para enxertos pancreáticos segmentares e, recentemente, um grupo do Japão informou o transplante bem-sucedido de uma criança diabética com ilhotas recuperadas do pâncreas distal da mãe da paciente.[47]

Aloenxertos de Ilhotas Fetais e Xenoenxertos

Acredita-se que foram realizados mais de 5.000 transplantes de ilhotas fetais, principalmente na Rússia e na China. Aparentemente, a maioria desses pacientes ou não recebeu imunossupressão ou foi tratada com agentes de atividade imunossupressora desconhecida (p. ex., medicina tradicional chinesa). Informações de qualquer tipo estão disponíveis em menos de 200 desses procedimentos. Até então, duvida-se que a independência de insulina tenha sido alcançada em quaisquer dos receptores que eram diabéticos tipo 1, embora tenham sido relatados aumentos nos níveis de peptídeo C.

Lafferty e colaboradores executaram 16 aloenxertos de pâncreas fetal humano em pacientes diabéticos tipo 1 que estavam recebendo transplantes renais simultâneos.[47] Eles cultivaram fragmentos pancreáticos fetais (1 mm^3) durante 5 a 10 dias antes do transplante sob a subcápsula renal do transplante de rim. Eles obtiveram evidências histológicas de que o pâncreas fetal enxertado se tornou revascularizado entre 14 dias e 3 meses depois que o implante se diferenciou em ilhotas. Oito pacientes receberam tecido de um único doador fetal, e oito outros receberam tecido de 2 a 4 doadores. O último grupo exibiu alguma redução nas exigências de insulina, comparados a um grupo-controle de diabéticos que recebeu somente o transplante de rim. Um paciente teve uma redução de 65% nas suas exigências de insulina, níveis mensuráveis de peptídeo C sérico e um nível de hemoglobina glicosilada normal 2 anos após o transplante.

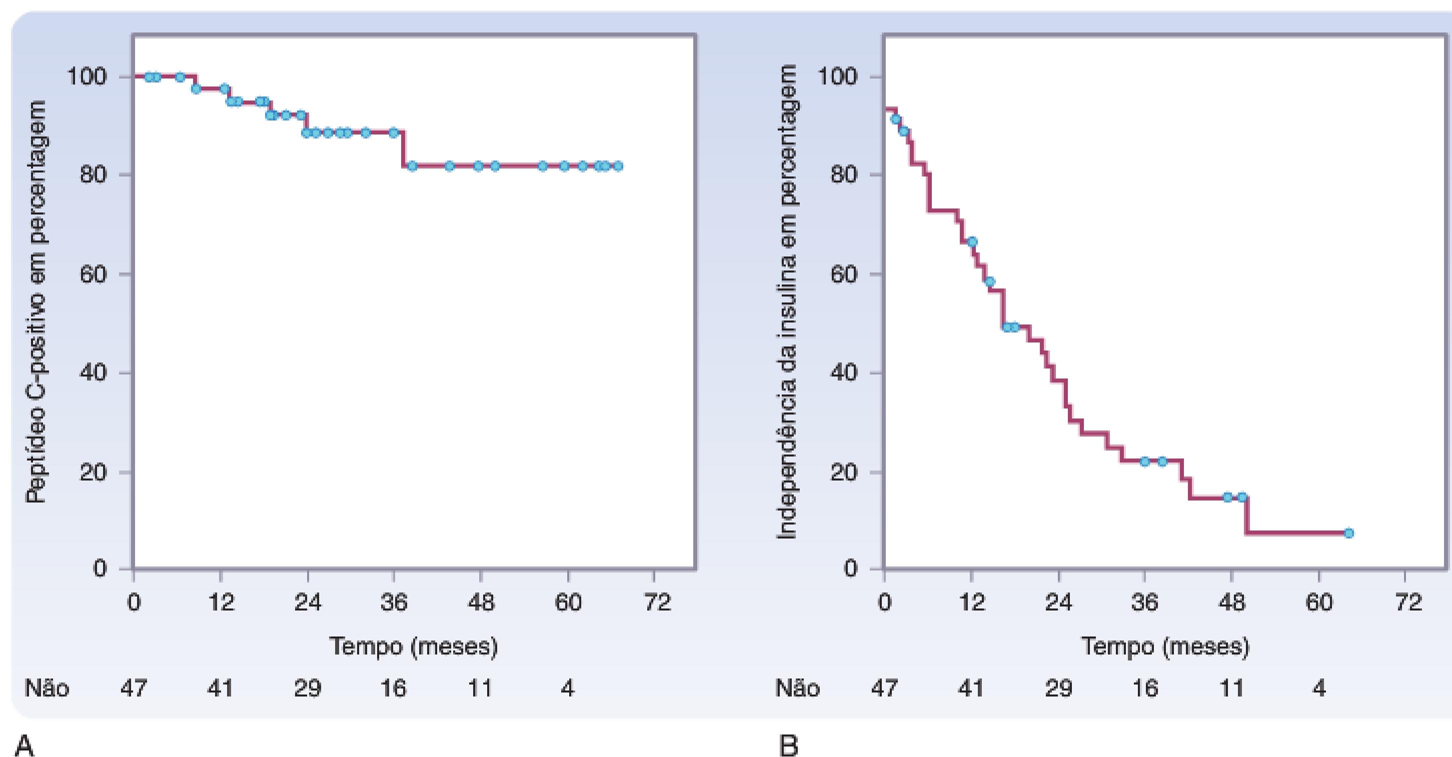


Figura 28-14 A e B, Sobrevida de aloenxerto de ilhotas *versus* independência de insulina. (De Ryan EA, Paty BQ, Senior PA, et al: Five year follow-up after clinical islet transplantation. Diabetes 54:2060-2069, 2005.)

Evidências de função significativa das ilhotas não foram aparentes antes de 3 a 6 meses após o transplante. Mesmo se a independência de insulina pudesse ser alcançada com aloenxertos de pâncreas fetal, as questões políticas e éticas que cercam o uso de tecidos fetais humanos continuariam sendo uma barreira significativa ao uso difundido deste método.

O uso de doadores animais para transplantes de ilhota fetais poderia evitar questões éticas, uma possibilidade interessante que foi explorada por Groth e colaboradores.[48] Eles transplantaram ilhotas porcinas fetais em 10 pacientes diabéticos tipo 1. Em oito pacientes com transplantes renais funcionais, os enxertos foram colocados no fígado, e dois pacientes tiveram as ilhotas fetais colocadas no espaço renal subcapsular de um rim transplantado concomitantemente. A presença de anticorpos pré-formados contra esse tecido xenogênico discordante, assim como também uma forte rejeição celular, poderia causar uma rápida destruição desses transplantes. Surpreendentemente, o peptídeo C porcino foi detectado na urina de quatro pacientes entre 200 a 400 dias pós-transplante, porém, nenhuma mudança foi observada na demanda de insulina desses pacientes.

Monitorização Pós-operatória para Rejeição

Um problema de manuseio quase único nos transplantes de ilhotas é a falta de um marcador seguro para a rejeição precoce do enxerto. É provável que a hiperglicemia seja uma indicação tardia de rejeição que se torna aparente quando o enxerto não é mais passível de ser salvo por meio de terapia antirrejeição. Medidas mais sensíveis de reserva de insulina, como os testes de estímulo de Sustacal ou os testes de liberação de insulina induzida por arginina, são incômodas e não são práticas para a monitorização seriada da função do enxerto.

Marcadores imunes de disfunção do enxerto têm sido procurados. Olack e colaboradores[49] relataram uma elevação de PRA em pacientes com disfunção dos enxertos de ilhotas. Os enxertos de ilhotas nessa série eram de múltiplos doadores, que podem ter sido responsáveis pelos aumentos marcados de PRA observados. Também foram relatadas elevações em autoanticorpos de ilhotas após o transplante, e a presença deles anteriormente ao transplante pode se correlacionar com pior sobrevida do enxerto.[50] É desconhecido se respostas humorais alorreativas ou autorreativas têm um papel importante na destruição dos enxertos de ilhotas, mas não seria surpreendente devido ao potencial do fígado para citotoxicidade anticorpo-dependente, com sua grande população de fagócitos residentes. Porém, é improvável que marcadores sorológicos sejam uma promessa para a monitorização de rotina do enxerto.

TRANSPLANTE INTESTINAL

A introdução da hiperalimentação IV por Dudrick e colaboradores em 1968 permitiu a sobrevida a longo prazo de pacientes com insuficiência intestinal completa que previamente teriam morrido rapidamente. Porém, a nutrição parenteral total (NPT) afeta gravemente a qualidade de vida e pode estar associada a várias complicações altamente mórbidas e às vezes fatais.

Uma alternativa para a nutrição IV vitalícia é a restauração da função absortiva enteral por meio de substituição intestinal. Os primeiros transplantes experimentais de intestino executados por Lillehei, nos anos de 1960, indicavam que o sucesso de enxertos seria mais difícil de alcançar do que aqueles relatados para outros enxertos de órgãos sólidos.[51] De fato, o sucesso, mesmo ocasional, não foi alcançado até a disponibilidade da ciclosporina. Porém, desde então, os resultados melhoraram bastante. Foram relatadas três variedades de transplante intestinal:

1. Intestino delgado com ou sem uma porção do cólon (ID)
2. Enxerto combinado de intestino delgado e fígado (FI)
3. Enxertos multiviscerais nos quais até cinco órgãos são transplantados simultaneamente (MV)

Números quase iguais de enxertos ID e FI foram relatados, considerando que somente alguns enxertos MV foram feitos (aproximadamente 10% do total). Especula-se que um enxerto

de fígado concomitantemente transplantado do mesmo doador proveria proteção imunológica ao enxerto intestinal, que é mais imunogênico, como mostrado em alguns modelos animais. Embora o assunto esteja longe de ser resolvido, resultados clínicos recentes indicam que, em humanos, esse efeito protetor é secundário. Isso e o fato de que o insucesso de um enxerto de intestino delgado pode ser tratado com sucesso com a remoção do enxerto e a reinstituição de NPT, e que o insucesso de um enxerto de fígado é fatal sem o retransplante urgente, fazem com que a maioria dos grupos execute transplantes combinados somente se ambos os órgãos estiverem insuficientes. A seleção de um enxerto de intestino delgado isolado permitiria a possibilidade de utilizar um doador vivo parente, um procedimento com vantagens técnicas e imunológicas consideráveis.[52]

A etiologia mais frequente de insuficiência intestinal é a síndrome do intestino curto, que se segue à ressecção extensa, na isquemia intestinal ou por alguma doença. No momento, a indicação mais comum para substituição intestinal é a incapacidade para sustentar uma NPT bem-sucedida devido à falta de locais de acessos intravenosos ou por causa de complicações graves da NPT crônica, como a insuficiência hepática. Com o sucesso do transplante intestinal, isso permitiria a reintrodução da alimentação oral normal e faria com que o transplante intestinal fosse o método preferido de terapia para a insuficiência intestinal, se os riscos desse procedimento relativamente novo puderem ser diminuídos com o passar do tempo.

A barreira principal para a aplicação difundida de substituição intestinal é, no momento, a resposta extraordinariamente vigorosa de rejeição incitada por enxertos intestinais. As razões para essa diferença não estão completamente claras, mas presume-se que a grande quantidade de tecido linfoide associada ao intestino seja a responsável. Ainda não foi elucidado qual das células linfoides transferidas poderia ser mais importante nessa consideração, ou qual a característica antigênica dessas células.

Uma consequência única e perigosa da rejeição dos transplantes intestinais é a perda da barreira mucosa protetora do intestino, com a consequente translocação bacteriana, e a sepse sistêmica em um receptor imunocomprometido. Assim, não é surpreendente que a causa mais comum de morte depois de transplante de intestino delgado seja a sepse e a insuficiência de múltiplos órgãos. O diagnóstico precoce de rejeição é então crucial. Infelizmente, a rejeição intestinal só é associada a sinais clínicos e sintomas inespecíficos, como febre, anorexia, dor abdominal e mudanças na produção e caráter do conteúdo intestinal (frequentemente observável na produção de um óstio). Mesmo as biopsias endoscópicas não são completamente seguras para diagnosticar a rejeição, porque as manifestações histológicas de rejeição podem ser desiguais, com algumas áreas do enxerto parecendo completamente normais.

Como o intestino é o maior órgão linfoide no corpo humano, um enxerto intestinal pode montar uma resposta imune formidável contra a doença GVH. Na manifestação mais simples da doença GVH, as células imunes e os anticorpos produzidos pelos enxertos com grupos sanguíneos compatíveis, mas não idênticos, medeiam uma reação hemolítica grave tendo como alvo antígenos de grupos sanguíneos estranhos nas hemácias do hospedeiro. Uma forma mais grave de doença GVH acontece quando as células T do enxerto respondem a antígenos de histocompatibilidade estranhos de diversos tecidos do hospedeiro, conduzindo a um espectro de doença, a forma mais fulminante incluindo destruição da hematopoese do hospedeiro. De forma interessante, apesar dos resultados preditos por experiências em animais, a doença GVH não é um problema grave na maioria dos casos. Talvez os potentes regimes imunossupressores administrados aos pacientes humanos sejam especialmente eficazes ao prevenir a doença GVH. Nesse caso, o desenvolvimento de protocolos tolerogênicos para abreviar a imunossupressão pesada seria ironicamente contraprodutivo para o enxerto intestinal, porque em modelos experimentais de transplantes de intestino a indução de tolerância leva a uma doença GVH dramaticamente mais grave.

Resultados

Os dados mais recentes do International Intestinal Transplant Registry acumulados de 61 programas indicam que de abril de 1985 a maio de 2003, 989 transplantes foram executados em 923 pacientes.[53] Cerca de 60% desses enxertos foram feitos em receptores com menos de 18 anos e cerca da metade envolvia intestino isolado (ID) e metade incluía enxerto simultâneo de fígado (FI). Somente 17% dos enxertos eram MV. Para enxertos transplantados desde 1999, as taxas de sobrevida em 1 ano do enxerto se mostraram quase equivalentes em todos os três grupos (ID, 65%; FI, 59%; MV, 61%), como a taxa de sobrevida dos pacientes.[54] De modo geral, na última década, tem-se observado melhora acentuada e uniforme em enxertos a curto prazo e na sobrevida do paciente. A taxa de sobrevida do enxerto em 1 ano em 1995 era de 56,8% *versus* 76,8% em 2003. Espera-se que isso se traduza em benefício em prazo intermediário e a longo prazo, pois a sobrevida em 5 anos do enxerto de pacientes que receberam transplantes em 1999 foi relativamente desapontadora (34%).

Os fatores associados à melhor sobrevida do enxerto incluíram pacientes transplantados do lar *versus* aqueles hospitalizados (68% *versus* 50% em 1 ano) e o uso do tratamento de indução de anticorpos (75% *versus* 46% com 1 ano). Com a indução da globulina antitimócitos e a imunossupressão de manutenção com tacrolimus, foram informadas taxas de sobrevida do paciente de 80% em 1 ano, um patamar quase equivalente àquele observado em receptores de transplante de fígado de alto risco. Esses resultados dramaticamente melhorados foram anunciados como uma nova era no transplante intestinal, mas, provavelmente, esperarão por acompanhamentos em prazos mais longos antes que o procedimento seja aceito como a terapia preferida para pacientes com insuficiência intestinal.

CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O interesse público em transplantes durante os anos de 1980 conduziu a um compromisso de uma força-tarefa nacional focalizada em assuntos como a escassez de doadores, o estabelecimento de padrões e a provisão de serviços de transplante para todos os cidadãos. Como resultado, a National Organ Transplant Act foi aprovada pelo Congresso, que designou um Organ Procurement and Transplantation Network. Em 1986, um contrato do governo para prover esses serviços foi outorgado à UNOS, uma organização privada sem fins lucrativos, formada por representantes da maioria dos centros de transplante, em antecipação a essas ações governamentais.

O conselho administrativo da UNOS inclui representantes de 11 regiões que foram estabelecidas nos Estados Unidos e é composto de cirurgiões de transplante e médicos, enfermeiros, representantes de organizações voluntárias de saúde, famílias de receptores de transplante, advogados, eticistas, teólogos e representantes de financiadores de programas de saúde. A UNOS estabeleceu critérios para credenciamento de centros de transplante, laboratórios de histocompatibilidade e organizações locais de aquisição de órgãos. Atualmente devem ser registrados na UNOS todos os pacientes que esperam por transplantes. Um computador central e um sistema de pontos baseado em

critérios médicos determinam a designação dos órgãos de doadores cadavéricos, os quais são distribuídos por organizações de aquisição de órgão primeiro localmente, depois regionalmente e, então, nacionalmente. Como os hospitais que fazem transplantes devem ser membros da UNOS para serem qualificados para o fundo do Medicare, a organização assumiu um papel poderoso. Cada centro tem que apresentar dados de seus resultados de cada transplante executado, e esses dados são publicados regularmente.

A grande escassez de doadores, que limita o uso do transplante como um tratamento para salvar vidas, causa um dilema ético. Critérios para distribuição de órgãos de cadáver são assuntos de frequentes debates. A lei, idade, raça e situação socioeconômica não podem ter nenhum papel na escolha. Órgãos escassos deveriam ir para pacientes de alto risco, como indivíduos mais velhos, altamente sensibilizados, cuja necessidade poderia ser mais urgente, mas que experimentam improvável benefício a longo prazo por causa de rejeição ou morte? Ou, pacientes mais jovens, de menor risco, cuja necessidade de transplante é menos aguda, deveriam ser transplantados porque teriam um benefício mais duradouro? Uma outra questão relacionada é se a distribuição dos órgãos deve estar pautada em listas nacionais ou se a inscrição dos pacientes deveria ser regional.

A venda de órgãos humanos é condenada pela International Transplantation Society e é proibida por lei na maioria dos países ocidentais. Permanece a questão de por que os indivíduos necessitados em muitas partes do mundo às vezes estão dispostos a vender um de seus rins pelo alto preço oferecido. Uma preocupação adicional são os relatórios de uso de órgãos de criminosos executados na China. Esses relatos denigrem a imagem dos transplantes.

O número de pacientes que morrem enquanto esperam um transplante de órgão cresce todos os anos. Esse aumento da mortalidade é o resultado de um número em expansão de candidatos listados para transplantes de órgão, associado à escassez contínua de doadores de órgãos. Nos Estados Unidos, obter um órgão de um doador cadáver depende do consentimento voluntário da família para doar os órgãos de um parente falecido ou, menos frequentemente, da intenção documentada da pessoa falecida. Nos últimos 10 anos, o número de órgãos de cadáveres recuperados aumentou somente 10%, um valor claramente inadequado para atender à demanda. A insuficiência do sistema atual está baseada na queda do número de indivíduos potenciais adequados para doação de órgãos e na baixa taxa de consentimento familiar para a doação de doadores adequados (40%-60%).

Um painel de eticistas, executivos de organizações de aquisição de órgãos, médicos e cirurgiões foi convocado recentemente pela American Society of Transplant Surgeons a fim de considerar a recomendação de um ensaio-piloto para prover um incentivo financeiro para uma família consentir a doação de órgãos de um parente falecido. Atualmente, a compensação financeira para doação de órgãos nos Estados Unidos é contra a lei. Outra preocupação é que uma oferta de pagamento para órgãos doados poderia ser ofensiva a algumas famílias e poderia diminuir a inclinação delas a fazer uma doação altruísta. O painel foi contra, por unanimidade, a troca de dinheiro por órgãos de doadores, porque violaria o padrão de altruísmo e comercializaria o valor da vida humana. Porém, uma maioria do painel apoiou o reembolso para despesas funerárias ou uma contribuição caridosa como uma abordagem eticamente permissível. O conceito de um projeto-piloto desse tipo foi testado pelo UNOS Board of Directors e a American Medical Association, mas isto permanece controverso, como mostrado pela oposição de outros, incluindo o American College of Surgeons.

A evolução dos transplantes de uma curiosidade experimental para uma terapia altamente próspera, representa uma das realizações notáveis da medicina do século XX. Doenças terminais do rim, fígado e outros órgãos eram uniformemente fatais até os anos de 1960, mas podem ser tratadas agora com maior sucesso que a maioria dos cânceres. Como muitas vítimas dessas doenças são relativamente jovens e produtivas, a realização de um transplante próspero é uma das mais gratificantes de todas as terapias cirúrgicas.

Referências Selecionadas

Bussutil RW, Klintman GB (eds): Transplantation of the Liver. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005.

Segunda edição do texto-padrão sobre esse tema.

Grant D, Abu-Elmagd KA, Reyes J, et al: 2003 report of the intestine transplant registry—a new era has dawned. Ann Surg 241:607-613, 2005.

Revisão e análise de transplante de intestinos.

http://www.optn.org/data.

Banco nacional de dados de transplantes de doadores cadáveres e vivos nos Estados Unidos.

Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, et al: A model to predict survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. Hepatology 31:864-871, 2000.

Estudo marcante que resultou na inspeção completa da política de alocação de fígado.

Morris PJ (ed): Kidney Transplantation: Principles and Practice. Philadelphia, WB Saunders, 2001.

A quinta edição é o trabalho mais abrangente sobre o assunto.

Ryan EA, Paty BQ, Senior PA, et al: Five year follow-up after clinical islet transplantation. Diabetes 54:2060-2069, 2005.

Atualização sobre a situação do transplante de ilhotas.

Schnitzler MA, Whiting JF, Brennan DC, et al: The life years saved by a deceased organ donor. Transplantation 5:2289-2296, 2005.

Análise importante do benefício da sobrevida fornecido por transplantes de órgãos de cadáveres.

Referências

1. Davis CL, Delmonico FL: Living donor kidney transplantation: A review of the current practices for the live donor. J Am Soc Nephrol 16:2098-2110, 2005.
2. Matas AJ, Bartlett ST, Leichtman AB, Delmonico FL: Morbidity and mortality after living kidney donation, 1999-2001: Survey of United States transplant centers. Am J Transplant 3:830-834, 2003.
3. Tanabe K, Takahashi K, Sonda K, et al: Long-term results of ABO-incompatible living kidney transplantation: A single-center experience. Transplantation 65:224-228, 1998.
4. Fudaba Y, Spitzer TR, Shaffer J, et al: Myeloma responses and tolerance following combined kidney and nonmyeloablative marrow transplantation: In vivo and in vitro analyses. Am J Transplant 6:2121-2133, 2006.
5. Matas AJ, Bartlett ST, Leichtman AB, Delmonico FL: Morbidity and mortality after living kidney donation, 1999-2000: Survey of United States transplant centers. Am J Transplant 3:830-834, 2003.
6. Davis CL, Delmonico FL: Living donor kidney transplantation: A review of the current practices for the live donor. J Am Soc Nephrol 16:2098-2110, 2005.
7. Schnitzler MA, Whiting JF, Brennan DC, et al: The life years saved by a deceased organ donor. Transplantation 5:2289-2296, 2005.

8. Starzl TE, Zinkernagel RM: Antigen localization and migration in immunity and tolerance. N Engl J Med 339:1905-1913, 1998.
9. Tseng Y, Kuwaki K, Dor FJMF, et al: Alpha 1, 3-galactosyltransferase gene–knockout pig heart transplantation in baboons with survival approaching 6 months. Transplantation 80:1493-1500, 2005.
10. Hering BJ, Wijkstrom M, Graham ML, et al: Prolonged diabetes reversal after intraportal xenotransplantation of wild-type porcine islets in immunosuppressed nonhuman primates. Nat Med 12:301-303, 2006.
11. Cardona K, Dorbutt GS, Milas Z, et al: Long-term survival of neonatal porcine islets in nonhuman primates by targeting costimulation pathways. Nat Med 12:304-306, 2006.
12. Paradis K, Langford G, Long Z, et al: Search for cross-species transmission of porcine endogenous retrovirus in patients treated with living pig tissue. The XEN 111 Study Group. Science 285:1236-1241, 1999.
13. Vincenti F, Larsen C, Durrbach A, et al: Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. N Engl J Med 35:770-781, 2005.
14. Knechtle SJ, Fernandez LA, Pirsch JD, et al: Campath-1H in renal transplantation: The University of Wisconsin experience. Surgery 136:754-760, 2004.
15. Lacombe M: Arterial stenosis complicating renal allotransplantation in man: A study of 38 cases. Ann Surg 181:283-288, 1975.
16. Knechtle SJ, Pirsch JD, Fechner JH Jr, et al: Campath-1H induction plus rapamycin monotherapy for renal transplantation: Results of a pilot study. Am J Transplant 3:722-730, 2003.
17. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, et al: A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. Hepatology 31:864-871, 2000.
18. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM: The treatment of chronic viral hepatitis. N Engl J Med 336:347-356, 1997.
19. Di Bisceglie AM: Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. Hepatology 26:34S-38S, 1997.
20. Velidedeoglu E, Desai NM, Campos L, et al: The outcome of liver grafts procured from hepatitis C–positive donors. Transplantation 73:582-587, 2002.
21. Wachs ME, Bak TE, Karrer FM, et al: Adult living donor liver transplantation using a right hepatic lobe. Transplantation 66: 1313-1316, 1998.
22. Sutherland DE, Gruessner A, Bland B, et al: International Pancreas Transplant Registry (IPTR) Annual Report for 2004. Available at http://www.med.umn.edu/IPTR/annual_reports/2004_annual_report.html.
23. Philosophe B, Farney AC, Schweitzer EJ, et al: Superiority of portal venous drainage over systemic venous drainage in pancreas transplantation: A retrospective study. Ann Surg 234:689-696, 2001.
24. Gruessner RW, Sutherland DE: Living donor pancreas transplantation. Transplant Rev 16:108-119, 2002.
25. Sutherland DE, Sibley R, Xu XZ, et al: Twin-to-twin pancreas transplantation: Reversal and reenactment of the pathogenesis of type I diabetes. Trans Assoc Am Physicians 97:80-87, 1984.
26. Sutherland DE, Gruessner RW, Gores PF, et al: Pancreas transplantation: An update. Diabetes Metab Rev 11:337-363, 1995.
27. Sutherland DE: Effect of pancreas transplants on secondary complications of diabetes: Review of observations at a single institution. Transplant Proc 24:859-860, 1992.
28. Kennedy WR, Navarro X, Goetz FC, et al: Effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. N Engl J Med 322:1031-1037, 1990.
29. Solders G, Tyden G, Tibell A, et al: Improvement in nerve conduction 8 years after combined pancreatic and renal transplantation. Transplant Proc 27:3091, 1995.
30. Ramsay RC, Goetz FC, Sutherland DE, et al: Progression of diabetic retinopathy after pancreas transplantation for insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 318:208-214, 1988.
31. Bilous RW, Mauer SM, Sutherland DE, et al: Glomerular structure and function following successful pancreas transplantation for insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes 36:43A, 1987.
32. Morel P, Sutherland DE, Almond PS, et al: Assessment of renal function in type I diabetic patients after kidney, pancreas, or combined kidney-pancreas transplantation. Transplantation 51:1184-1189, 1991.
33. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, et al: The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival. Transplantation 71:82-90, 2001.
34. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, et al: Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. N Engl J Med 343:230-238, 2000.
35. Markmann JF, Bassiri H, Desai NM, et al: Indefinite survival of MHC class 1–deficient murine pancreatic islet allografts. Transplantation 54:1085-1089, 1992.
36. Min JK: Adenoviral mediated gene transfer of TGF-beta 1 and vIL promotes long-term survival of islet allografts. Surg Forum 46:438-440, 1995.
37. Lafferty KJ, Prowse SJ, Simeonovic CJ, et al: Immunobiology of tissue transplantation: A return to the passenger leukocyte concept. Annu Rev Immunol 1:143-173, 1983.
38. Kenyon NS, Chatzipetrou M, Masetti M, et al: Long-term survival and function of intrahepatic islet allografts in rhesus monkeys treated with humanized anti-CD154. Proc Natl Acad Sci U S A 96:8132-8137, 1999.
39. Posselt AM, Barker CF, Tomaszewski JE, et al: Induction of donor-specific unresponsiveness by intrathymic islet transplantation. Science 249:1293-1295, 1990.
40. Ryan EA, Paty BW, Senior PA, et al: Five year follow-up after clinical islet transplantation. Diabetes 54:2060-2069, 2005.
41. Ricordi C, Lacy PE, Finke EH, et al: Automated method for isolation of human pancreatic islets. Diabetes 37:413-420, 1988.
42. Mehigan DG, Bell WR, Zuidema GD, et al: Disseminated intravascular coagulation and portal hypertension following pancreatic islet autotransplantation. Ann Surg 191:287-293, 1980.
43. Robertson RP, Lanz KJ, Sutherland ER, Kendall DM: Prevention of diabetes for up to 13 years by autoislet transplantation after pancreatectomy for chronic pancreatitis. Diabetes 50:47-50, 2001.
44. Wahoff DC, Papalois BE, Najarian JS, et al: Autologous islet transplantation to prevent diabetes after pancreatic resection. Ann Surg 222:562-579, 1995.
45. Rilo HL, Carroll PB, Tzakis A, et al: Insulin independence for 58 months following pancreatic islet cell transplantation in a patient undergoing upper abdominal exenteration. Transplant Proc 27:3164-3165, 1995.
46. Hering BJ, Ricordi C: Graft islet transplantation for patients with type I diabetes. Graft 2:12-27, 1999.
47. Lafferty KJ, Hao L, Babcock SK, et al: Is there a future for fetal pancreas transplantation? Transplant Proc 21:2611-2613, 1989.
48. Groth CG, Korsgren O, Tibell A, et al: Transplantation of porcine fetal pancreas to diabetic patients. Lancet 344:1402-1404, 1994.
49. Olack BJ, Swanson CJ, Flavin KS, et al: Sensitization to HLA antigens in islet recipients with failing transplants. Transplant Proc 29:2268-2269, 1997.
50. Jaeger C, Brendel MD, Hering BJ, et al: Progressive islet graft failure occurs significantly earlier in autoantibody-positive than in autoantibody-negative IDDM recipients of intrahepatic islet allografts. Diabetes 46:1907-1910, 1997.
51. Khan FA, Tzakis AG: Intestinal and multivisceral transplantation. In Ginns LC, Cosimi AB, Morris PJ (eds): Transplantation. Malden, MA, Blackwell, 1999, pp 422-437.
52. Gruessner RW, Sharp HL: Living-related intestinal transplantation: First report of a standardized surgical technique. Transplantation 64:1605-1607, 1997.
53. Grant D, Abu-Elmagd KA, Reyes J, et al: 2003 report of the intestine transplant registry—a new era has dawned. Ann Surg 241:607-613, 2005.
54. McDonald JC: The National Organ Procurement and Transplantation Network. JAMA 259:725-726, 1988.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

SEÇÃO V

ONCOLOGIA CIRÚRGICA

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

| CAPÍTULO 29

Biologia do Tumor e Marcadores Tumorais

Marcus C. B. Tan, MBBS (Hons), Peter S. Goedegebuure, PhD e Timothy J. Eberlein, MD

Neoplasia (literalmente significa "novo crescimento") é a proliferação descontrolada de células degeneradas. O termo *tumor*, que era originalmente usado para descrever a tumefação causada pela inflamação, é hoje utilizado de forma intercambiável com *neoplasia*. Transformação é o processo multietapa no qual as células normais adquirem características malignas. Cada etapa reflete uma alteração genética que confere uma vantagem de crescimento sobre as células normais. Existem várias alterações essenciais na fisiologia da célula que coletivamente capacitam o crescimento maligno:[1,2] autossuficiência nas etapas de crescimento celular, inibição de morte celular programada (apoptose), limitação de detecção imunológica e destruição, ilimitado potencial replicativo, angiogênese sustentada e invasão tecidual e metástases. Essas características são partilhadas pela maioria, se não por todos os tumores humanos.

EPIDEMIOLOGIA

Incidência é o número de novos casos em um espaço de tempo especificado e é em geral expressa como casos por 100.000 pessoas por ano. *Prevalência* é o número de pacientes com a doença na população. O risco de uma pessoa contrair ou morrer de câncer em geral é expresso em termos de *risco de tempo de vida* (risco sobre o curso de um tempo de vida) ou, quando descrevendo a relação de fatores de risco específicos com um câncer particular, como *risco relativo* (em comparação àqueles com ou sem uma determinada exposição ou traço).

Estima-se que cerca de 1,4 milhão de novos casos de câncer sejam diagnosticados em 2006, afora mais de um milhão de novos casos de carcinoma basocelular e de carcinoma de células escamosas (Fig. 29-1). Em homens, os cânceres mais comuns envolvem próstata, pulmão, colorretal e bexiga (Tabela 29-1). Em mulheres, os mais comuns são de mama, pulmão, colorretal e uterino (cervical e endometrial).

O câncer é a segunda causa mais comum de morte nos Estados Unidos e responde por uma em cada quatro mortes (Fig. 29-2). Em 2006, cerca de 564.800 americanos irão morrer de câncer.

Ônus Global do Câncer

No mundo todo, o câncer é responsável por 1 em cada 8 mortes. Por volta de 2020, 70% de todas as mortes relacionadas ao câncer ocorrerão nos países em desenvolvimento, onde as taxas de sobrevida (20%-30%) são claramente a metade daquelas nos países desenvolvidos[3]. Em 80% a 90% das pessoas nas quais o câncer é diagnosticado em países em desenvolvimento, são encontrados no estádio em fase avançada.[3] Pode-se, assim, observar que a vasta maioria das mortes por câncer ocorrerá nos países menos preparados para lidar com o ônus.

Envelhecimento e Câncer

O câncer afeta desproporcionalmente pessoas com mais de 65 anos. Nos Estados Unidos, esse grupo etário responde por 56% dos pacientes recentemente diagnosticados e por 71% de todas as mortes por câncer.[4] A idade mediana no momento da morte por cânceres comuns a homens e mulheres (inclusive pulmão, colorretal, pâncreas, estômago e bexiga) varia de 71 a 77 anos.[4] O número de pessoas nesse grupo etário dobrará para 70 milhões (ou 1 em cada 5 pessoas) nos próximos 25 anos, direcionado pela conhecida coorte de explosão de bebês nascidos entre 1946 e 1964.[4] Essa é uma tendência reconhecida em todo o mundo desenvolvido.

Com uma população que envelhece cada vez mais, a incidência de câncer se elevará, aumentando assim o ônus global da doença para a sociedade. Além disso, o tratamento do câncer será cada vez mais complexo. As razões para isso incluem pessoas idosas tendo mais comorbidades e maior grau de comprometimento da reserva fisiológica, dificuldade em ter acesso ao tratamento e ausência de apoio social.

O tratamento do câncer no idoso é menos estudado, e tem-se mostrado que a população idosa está sub-representada nos ensaios clínicos.[5-7] Tem sido relatado pouco uso da terapia adjuvante, tanto quimioterapia quanto radioterapia, na população idosa. O'Connell e colaboradores[8] estudaram o banco de

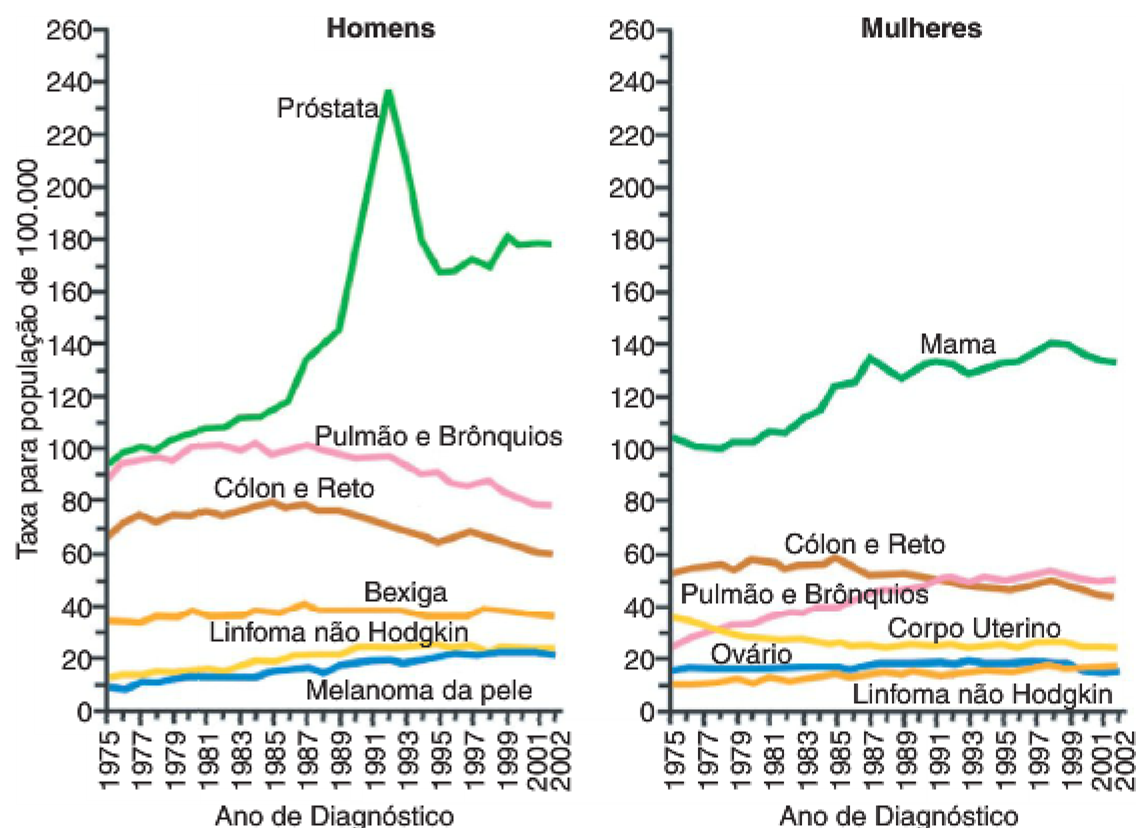


Figura 29-1 Taxas de incidência anual de câncer ajustadas por idade para homens e mulheres para cânceres selecionados nos Estados Unidos, 1975 a 2002. (De Jemal A, Siegel R. Ward E, et al: Cancer statistics, 2006, CA Cancer J Clin 56:106-130, 2006, com permissão.)

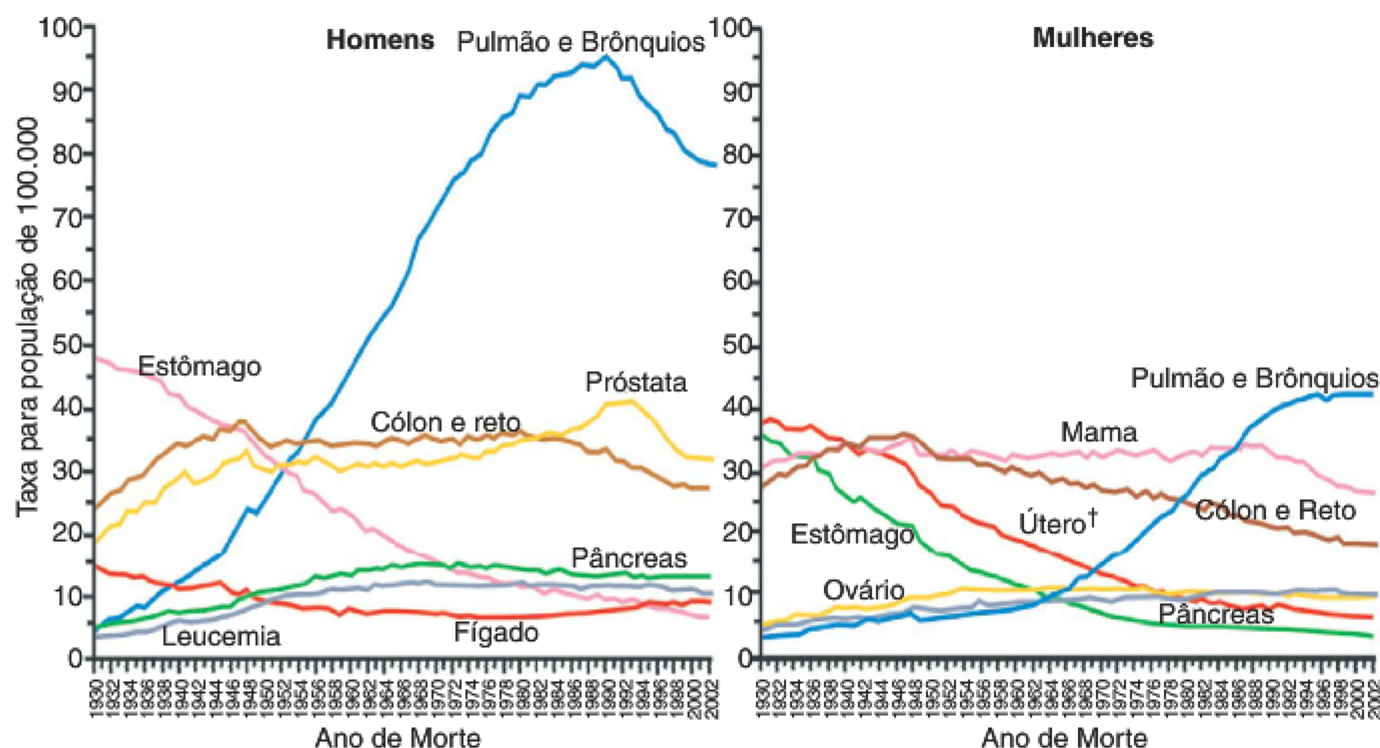


Figura 29-2 Taxas de mortalidade anuais de câncer ajustadas, por idade, para homens e mulheres com cânceres selecionados nos Estados Unidos, 1930 a 2002. As taxas são ajustadas por idade até a população-padrão dos Estados Unidos em 2000. (De Jemal A, Siegel R, Ward E, et al: Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin 56:106-130, 2006, com permissão.)

dados do Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) (1988-1997) e descobriram que embora os pacientes idosos com câncer colorretal e de mama tivessem taxas excelentes de tratamento cirúrgico específico, as taxas eram variáveis para muitas outras neoplasias, inclusive câncer de pulmão, esôfago, estômago, fígado e pâncreas. A razão mais comum era intervenção cirúrgica "não recomendada". Nitidamente, o cirurgião precisa pesar mais cuidadosamente o risco operatório do indivíduo no contexto da dificuldade, extensão e morbidade do procedimento e dar maior consideração à qualidade de vida e ao estado

Tabela 29-1 Os 10 Tipos Líderes de Câncer para Homens e Mulheres por Incidência e Mortalidade*

NOVOS CASOS ESTIMADOS			
Homem		**Mulher**	
Próstata	33%	Mama	31%
Pulmão e brônquios	13%	Pulmão e Brônquios	12%
Cólon e reto	10%	Cólon e reto	11%
Bexiga	6%	Corpo uterino	6%
Melanoma da pele	5%	Linfoma não Hodgkin	4%
Linfoma não Hodgkin	4%	Melanoma da pele	4%
Rim e pelve renal	3%	Tireoide	3%
Cavidade oral e faringe	3%	Ovário	3%
Leucemia	3%	Bexiga	2%
Pâncreas	2%	Pâncreas	2%
Todos os outros locais	18%	Todos os outros locais	22%
MORTES ESTIMADAS			
Homem		**Mulher**	
Pulmão e brônquios	31%	Pulmão e brônquios	26%
Cólon e reto	10%	Mama	15%
Próstata	9%	Cólon e reto	10%
Pâncreas	6%	Pâncreas	6%
Leucemia	4%	Ovário	6%
Fígado e ducto biliar intra-hepático	4%	Leucemia	4%
Esôfago	4%	Linfoma não Hodgkin	3%
Linfoma não Hodgkin	3%	Corpo uterino	3%
Bexiga	3%	Mieloma múltiplo	2%
Rim	3%	Cérebro e outro sistema nervoso	2%
Todos os outros locais	23%	Todos os outros locais	23%

* Excluindo cânceres basal e de célula escamosa e carcinomas *in situ*, exceto aqueles da bexiga.
Modificada com permissão de Jemal A, Siegel R, Ward E, et al: Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin 56:106-130, 2006.

funcional, além de apenas considerar a morbidade e mortalidade pós-operatória e a sobrevida a longo prazo.

Obesidade e Câncer

A prevalência de sobrepeso (índice de massa corpórea [IMC] de 25-30) e obesidade (IMC > 30) em muitos países desenvolvidos (e em áreas urbanas dos países menos desenvolvidos) aumentou acentuadamente nas duas últimas décadas. Nos Estados Unidos, aproximadamente um terço da população é agora classificada como obesa. Embora a obesidade tenha sido reconhecida há muito tempo como uma importante causa de diabetes e doença cardiovascular, a relação entre obesidade e câncer recebeu menos atenção. Estudos epidemiológicos indicam que a adiposidade contribui para a maior incidência ou morte (ou ambos) de cânceres do cólon, mama (em mulheres pós-menopausa), endométrio, rim (carcinoma de células renais), esôfago (adenocarcinoma), cárdia, pâncreas, vesícula e fígado (carcinoma hepatocelular [CHC]. Tem-se calculado que 15% a 20% de todas as mortes por câncer nos Estados Unidos podem ser atribuídas ao sobrepeso e à obesidade.[9]

Os mecanismos pelos quais a obesidade aumenta o risco de câncer parece envolver os efeitos metabólicos e endócrinos da obesidade via suas alterações nos níveis de peptídeos e hormônios esteroides. Por exemplo, maiores quantidades de tecido adiposo provocam maiores níveis circulantes de ácidos graxos livres, que por sua vez fazem com que outros tecidos, fígado e músculo aumentem seu uso de gorduras para produção de energia, reduzindo, assim, sua necessidade de captação e metabolismo de glicose. Isso resulta em hiperglicemia. Essa resistência funcional à insulina força um aumento na secreção pancreática de insulina. A evidência epidemiológica e experimental sugere que a hiperinsulinemia crônica aumenta o risco de câncer do cólon e do endométrio e, provavelmente, de outros tumores também (p. ex., aqueles do pâncreas e do rim).

Os níveis circulantes de estrogênios são fortemente relacionados com a obesidade. Para cânceres de mama (em mulheres pós-menopausa) e do endométrio, os efeitos do sobrepeso e da obesidade sobre o risco de câncer são amplamente mediados pelos níveis aumentados de estrogênio. Para pacientes com câncer de mama, a obesidade tem sido associada a sobrevida inferior e a maior probabilidade de recidiva, um efeito que persistiu após ajuste para estádio e grau do tumor, *status* do receptor de hormônio e terapia adjuvante.

BIOLOGIA DO TUMOR

Muito se aprendeu sobre o processo multietapa da tumorigênese. Um exemplo bem-documentado de desenvolvimento de tumor é apresentado na Tabela 29-2. A transformação de melanócitos em melanoma maligno pode ser dividida histopatológica e clinicamente em cinco etapas identificáveis principais. Cada uma das alterações genéticas sucessivas confere uma vantagem de crescimento que leva à conversão progressiva das células normais para células cancerosas. Esse processo associa-se a várias alterações distintas na fisiologia da célula, em particular, autossuficiência nos sinais de crescimento, inibição da morte celular programada, ilimitado potencial replicativo, angiogênese sustentada, invasão tecidual e metástase e imunoedição (Fig. 29-3).[1,2] Embora as alterações genéticas subjacentes possam diferir de tumor para tumor, essas alterações fisiológicas são comuns à vasta maioria dos cânceres. Cada uma dessas alterações é discutida nas seções seguintes.

Tabela 29-2 Etapa de Progressão de Melanócito para Melanoma Metastático

ETAPA*	CARACTERÍSTICA
1	Nevo melanocítico comum
2	Nevo displásico
3	Fase de crescimento radial do melanoma
4	Fase de crescimento vertical do melanoma
5	Melanoma metastático

* Nevos adquiridos e congênitos comuns sem atipia citológica (etapa 1) podem progredir para nevos displásicos com características histológicas e citológicas atípicas (etapa 2). A maioria dessas lesões é estável, mas algumas podem progredir para um melanoma maligno que tende a crescer para fora ao longo do rádio da placa (etapa 3). Dentro da placa, um nódulo de células de crescimento rápido se desenvolve e expande em uma direção vertical, onde invade a derme e eleva a epiderme (etapa 4). Por fim, o tumor metastatiza (etapa 5).

Adaptada de Clark WH: A study of tumor progression: The precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma. Hum Pathol 15: 1147, 1984.

Autossuficiência nos Sinais de Crescimento

As células nos tecidos normais são amplamente instruídas a crescer por células vizinhas (sinais parácrinos) ou via sinais sistêmicos (endócrino). Da mesma forma, a sinalização de crescimento de célula para célula ocorre na vasta maioria dos tumores também. O ambiente imediato do tumor (o estroma) contém células não malignas residentes como as células parenquimais, células epiteliais, fibroblastos, células endoteliais e mastócitos. Além disso, a maioria dos tumores caracteriza-se por células imunológicas infiltrantes como linfócitos, células polimorfonucleares e macrófagos.

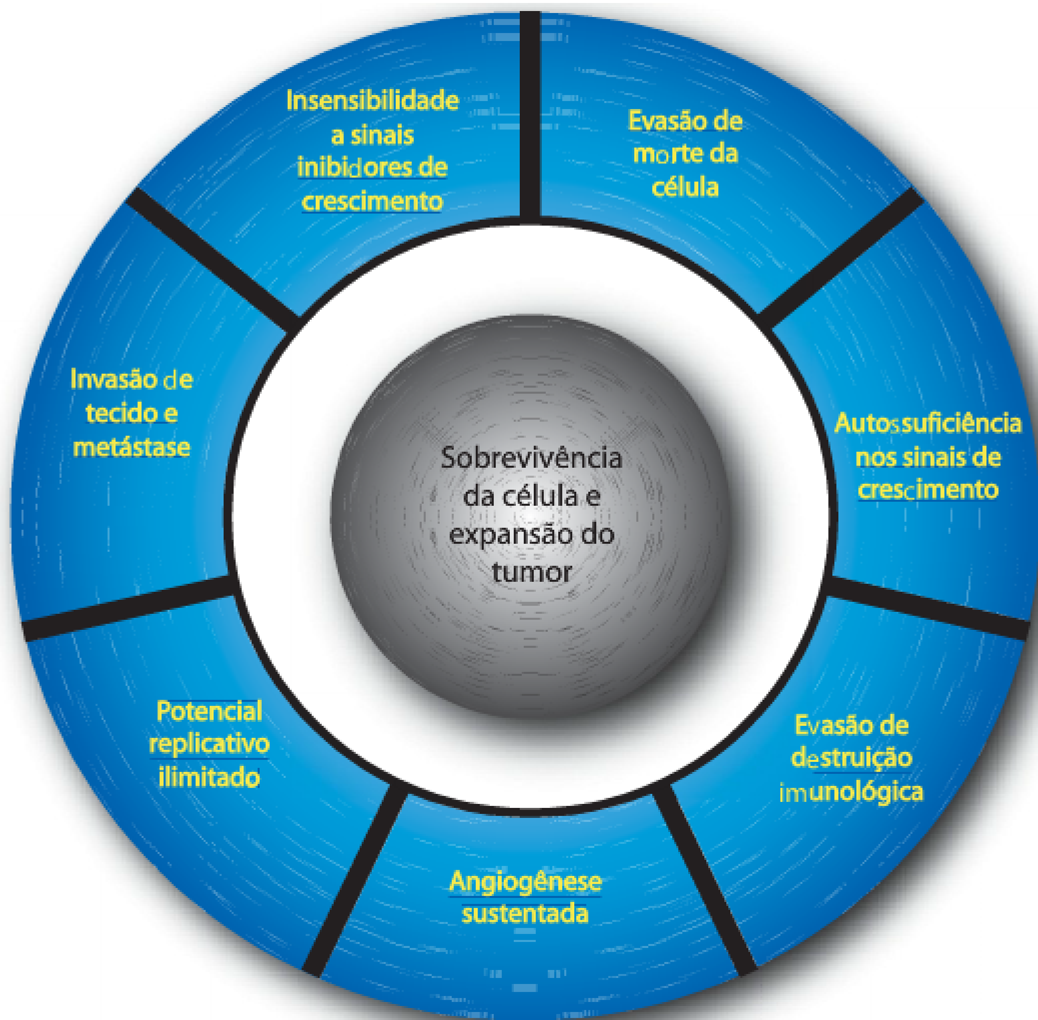


Figura 29-3 Alterações na fisiologia da célula associadas à conversão progressiva de células normais para células tumorais. Os traços indicados são comuns à vasta maioria dos cânceres humanos e, juntos, conferem sobrevivência da célula ou expansão do tumor, ou ambos. (Adaptada de Hanahan D, Weinberg RA: Hallmarks of cancer. Cell 100:57-70, 2000.)

Em alguns tumores essas células cooperativas podem acabar transformando-se e coevoluindo com as células tumorais para manter o crescimento das últimas. Por fim, membranas basais formam a matriz extracelular (MEC) que proporciona um arcabouço para a proliferação de fibroblastos e células endoteliais. Juntos, as células tumorais e o estroma produzem fatores (fatores autócrinos e parácrinos) que na célula circunscrita, na matriz circunscrita ou na forma solúvel, direta ou indiretamente influenciam o desenvolvimento do tumor. Os fatores autócrinos secretados pelas células tumorais promovem o crescimento das células tumorais, mas também podem estimular células vizinhas. Além disso, as células tumorais secretam fatores parácrinos que atuam sobre células hospedeiras ou na MEC para gerar um microambiente de apoio. Por exemplo, o fator β transformador do crescimento (TGF-β) pode induzir angiogênese, produção de moléculas de MEC e elaboração de outras citocinas pelos fibroblastos e células endoteliais. De maneira simplificada, o crescimento do tumor é dependente da resposta das células tumorais aos fatores parácrinos e autócrinos (Fig. 29-4). Tais fatores incluem fatores de angiogênese, fatores de crescimento, quimiocinas (polipeptídeo sinalizador de moléculas originalmente caracterizadas por sua capacidade de induzir quimiotaxia), citocinas, hormônios, enzimas, fatores citolíticos e assim por diante, que podem promover ou reduzir o crescimento do tumor (Tabela 29-3).

Durante a evolução de um tumor, sua sensibilidade aos sinais de crescimento se altera. Mecanismos parácrinos de crescimento são dominantes durante o desenvolvimento inicial de um tumor. Os tumores tornam-se resistentes aos inibidores parácrinos de crescimento e ganham sensibilidade aos promotores parácrinos de crescimento. Entretanto, os mecanismos autócrinos de crescimento tornam-se mais proeminentes conforme os tumores se desenvolvem mais. A observação de que em tumores em estádio tardio as células tumorais metastáticas tendem a disseminar-se mais aleatoriamente pelo corpo sugere que os mecanismos autócrinos de crescimento podem ser mais dominantes que os mecanismos parácrinos de crescimento. Cânceres de mama avançados, por exemplo, perdem a sensibilidade ao hormônio. Sempre é possível para um tumor crescer completamente de forma autônoma (estado ácrino) e ser independente de fatores de crescimento e inibidores (Fig. 29-5).

Para atingir autossuficiência de crescimento, as vias sinalizadoras de crescimento são alteradas. Esse processo envolve alteração dos sinais de crescimento extracelular, transdutores transmembrana desses sinais, ou vias sinalizadoras intracelulares que traduzem esses sinais em ação. Os receptores do fator de crescimento são superexpressos em muitos cânceres. A superexpressão do receptor pode capacitar a célula cancerosa a responder a baixos níveis do fator de crescimento que normalmente não deflagariam proliferação. Por exemplo, o receptor do fator de crescimento epidérmico (RFCE) e o receptor Her2/neu são superexpressos na mama e em outros cânceres epiteliais. Além disso, a superexpressão macroscópica dos receptores do fator de crescimento pode provocar sinalização independente do fator de crescimento. O último também pode ser atingido por alteração estrutural dos receptores, como versões truncadas do RFCE que têm grande escassez de seus domínios citoplásmicos e são constitutivamente ativados.

As células cancerosas também podem modular seu ambiente estromal, incluindo a MEC, por secreção de fatores como fator de crescimento de fibroblasto básico (bFGF), fator de crescimento derivado de plaqueta, TGF-β e outros. Os componentes da MEC, como colágeno, fibronectina, lamininas e vitronectinas, podem se ligar a dois ou mais receptores e podem, também, se ligar a outras moléculas da MEC. A interação matriz molécula-receptor induz sinais que influenciam o comportamento celular, inclusive entrada no ciclo celular ativo. As células cancerosas podem desviar os tipos de receptores da MEC (integrinas e proteoglicanos de sulfato de heparana) que expressam e favorecer alguns que transmitem sinais pró-crescimento.

Tabela 29-3 Células e Fatores Solúveis que Afetam o Desenvolvimento do Tumor*

CÉLULAS	FATORES SOLÚVEIS
Estroma	
Células parenquimatosas Células endoteliais Fibroblastos Mastócitos Matriz extracelular Ceratinócitos	Fatores de crescimento, inibidores de crescimento, fatores nutricionais, hormônios, enzimas degradadoras, citocinas, fatores de angiogênese
Infiltrado	
Linfócitos T Linfócitos B Células *natural killer* *Natural killer* T (NKT) Macrófagos/monócitos Células dendríticas Células polimorfonucleares Plaquetas	Citocinas, quimiocinas, fatores citolíticos, fatores de angiogênese, fatores de crescimento (inibidores), enzimas degradadoras, fatores citostáticos, anticorpos
Tumor	Quimiocinas, citocinas, fatores de angiogênese, enzimas degradadoras, fatores de crescimento (inibidor)

* A lista de células e fatores solúveis não é completa, mas ilustra a complexidade dos fatores que afetam o desenvolvimento do tumor.

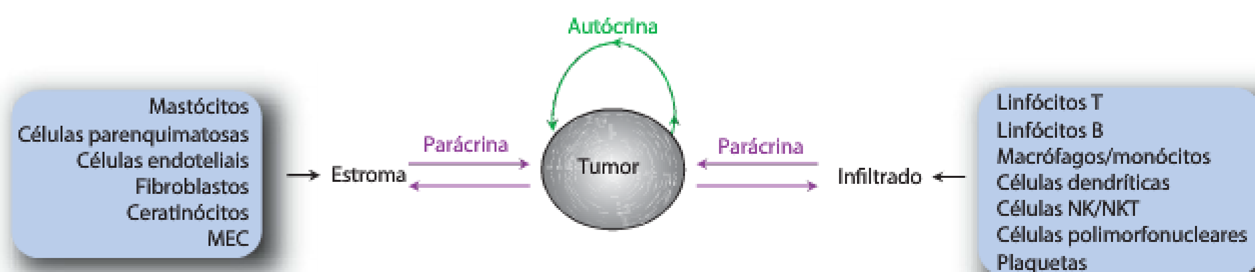


Figura 29-4 Mecanismos de crescimento parácrino e autócrino. Tanto células estromais quanto infiltrantes secretam fatores parácrinos que afetam o desenvolvimento do tumor. Além disso, as células tumorais secretam fatores autócrinos, bem como parácrinos, que, por sua vez, atuam nas células estromais e células infiltrantes. MEC, matriz extracelular; NK, *natural killer*.

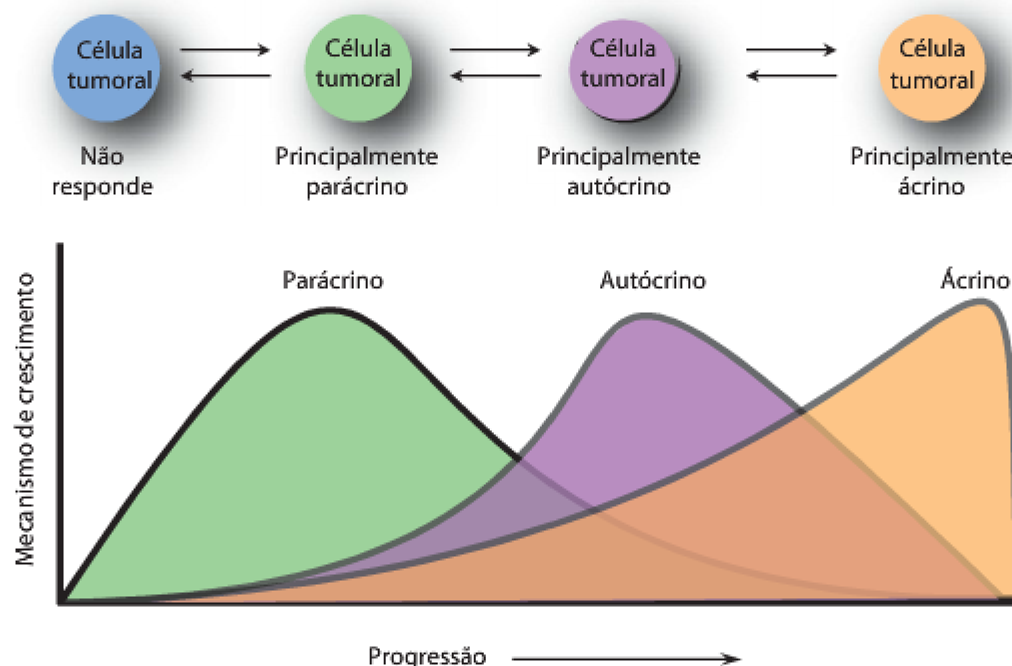


Figura 29-5 Alterações na contribuição dos mecanismos de crescimento para desenvolvimento de tumor. Durante a progressão do tumor, a contribuição dos mecanismos de crescimento parácrino diminui e o tumor torna-se dependente dos mecanismos de crescimento autócrino. Nos estádios tardios, o tumor pode, até mesmo, tornar-se independente dos mecanismos de crescimento (estado ácrino).

O terceiro mecanismo e o mais complexo para a aquisição de autossuficiência nos sinais de crescimento deriva de alterações nas vias sinalizadoras intracelulares. Muitos dos oncogenes, como o *ras*, simulam a sinalização de crescimento normal e induzem sinais mitogênicos sem estimulação proveniente de reguladores contra a corrente.

Insensibilidade para Sinais Anticrescimento

A divisão celular é um processo ordenado e fortemente regulado envolvendo sinais estimulantes e inibitórios. Assim, além de adquirir sinais estimulantes de crescimento, as células tumorais necessitam sobrepor/neutralizar os sinais inibitórios de crescimento. Tais sinais incluem inibidores solúveis de crescimento e inibidores imobilizados embebidos na MEC e nas superfícies das células vizinhas. Semelhante a muitos dos sinais estimulantes, os sinais inibitórios do crescimento são transduzidos por receptores transmembrana acopolados a vias sinalizadoras intracelulares que atingem genes que regulam o ciclo celular. O ciclo celular pode ser dividido em uma interfase e uma fase mitótica (M) (Fig. 29-6).[10] A interfase é subdividida adicionalmente em duas fases de intervalo (G_1 e G_2), separadas por uma fase de síntese de DNA (fase S). As duas fases de intervalo envolvem eventos reguladores essenciais que preparam a célula para replicação de DNA e mitose. Centrais à progressão do ciclo celular estão as quinases dependentes de ciclina (cdks) que se ligam às proteínas de ciclina. Essas proteínas são reguladas por numerosas outras proteínas, inclusive supressores tumorais e oncogenes que induzem sinais estimulantes ou inibitórios. Sinais anticrescimento podem bloquear a divisão celular por dois mecanismos distintos. As células podem ser forçadas a sair do ciclo celular para uma estado quiescente (G_0) (Fig. 29-6).

Alternativamente, as células podem ser induzidas a entrar em um estado pós-mitótico, em geral associado à diferenciação terminal. Muitas das vias sinalizadoras que permitem que a célula normal responda aos sinais de anticrescimento são associadas ao bloqueio do ciclo celular, especificamente a componentes que governam o ponto de restrição na fase G_1 do ciclo celular. O ponto de restrição marca a transição da fase G_1 inicial para a tardia e representa um compromisso irreversível para submeter uma divisão celular. As células monitorizam seu ambiente externo durante esse período e, com base nos sinais enviados, decidem se proliferam, são quiescentes, ou entram em um estado pós-mitótico. No nível molecular, muitos e talvez todos os sinais antiproliferativos envolvem a proteína retinoblastoma (pRb) e seus dois membros da família p 107 e p130.[10] pRb é um regulador chave negativo no ponto de restrição. Quando em um estado hipofosforilado, pRb bloqueia a divisão celular ligando-se a fatores de transcrição E2F que controlam a expressão de muitos genes essenciais à progressão de G_1 para a fase S (Fig. 29-6).

Em contrapartida, a pRb não fosforilada em G_0 não se liga a fatores E2F e é considerada inativa. Da mesma forma, o rompimento da via da pRb libera E2F e permite assim a proliferação celular; as células tornam-se insensíveis aos fatores de anticrescimento que normalmente operam ao longo dessa via para bloquear o avanço pela fase G_1 do ciclo celular. Por exemplo, TGF-β previne a fosforilação de pRb que inativa pRb e bloqueia portanto o avanço através de G_1. Em alguns tumores como o de mama, cólon, fígado e câncer de pâncreas, a reação do TGF-β é perdida por infrarregulação de receptores de TGF-β ou pela expressão de mutante, receptores disfuncionais. Em outros tumores como do cólon, pulmão e fígado, a proteína Smad4 citoplásmica, que transduz sinais provenientes de receptores TGF-β ativados por ligante-alvos a jusante, pode ser eliminada por mutação de seu gene de codificação. Por sua vez, nos carcinomas cervicais induzidos pelo papilomavírus humano (HPV), a oncoproteína viral E7 liga-se a pRb e induz, portanto, dissociação de E2F e subsequente transcrição dos genes necessários para a progressão do ciclo celular. Além disso, as células cancerosas também podem desligar a expressão de integrinas e outras moléculas de adesão celular (CAM) que enviam sinais anticrescimento. Em resumo, as vias sinalizadoras anticrescimento que convergem em Rb e o ciclo celular são rompidos na maioria dos cânceres humanos.

Complexos ciclina-cdk, essenciais para a progressão do ciclo celular, são regulados por duas famílias de inibidores de ciclina-

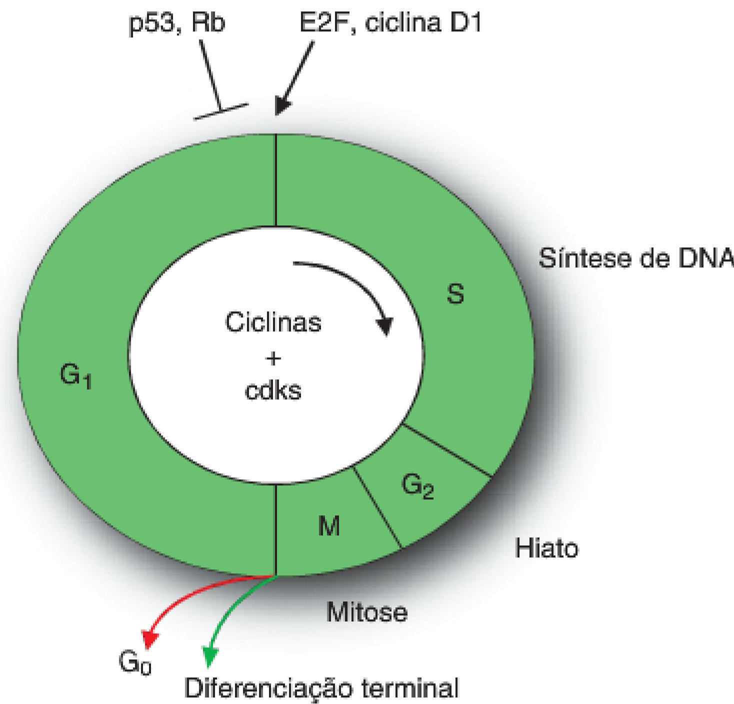


Figura 29-6 Visão geral esquemática do ciclo celular. A divisão da célula é governada por proteínas de ciclina e cinases dependentes de ciclina (cdks). Após mitose, uma célula pode se diferenciar terminalmente, entrar em um estado quiescente ou reentrar no ciclo celular. Um ponto crítico no controle do ciclo celular é a transição de G_1 para S. Após passar este ponto de checagem, a célula é incumbida de divisão. Os genes supressores de tumor, como o gene do retinoblastoma (*Rb*) e *p53*, bloqueia a transição de G_1 para S, enquanto oncogenes como *ciclina D1* e *E2F* promovem transição.

cdk nas células normais. Entretanto, nas células tumorais, proteínas reguladoras como o membro p16 da família INK4 são frequentemente deletadas, permitindo assim que as células tumorais desviem a suspensão do ciclo celular.

Além de evitar os sinais de anticrescimento, as células tumorais também podem evitar a diferenciação terminal, como pela superexpressão do oncogene c-*myc*, que codifica um fator de transcrição que regula a expressão de ciclinas e cdk, ou pela suprarregulação de membros da família Id (inibidor de diferenciação). Da mesma forma, durante carcinogênese do cólon humano, a inativação da via da polipose adenomatosa colônica (APC)/β-catenina serve para bloquear a saída de enterócitos nas criptas colônicas para um estado pós-mitótico diferenciado.

Inibição de Morte Celular

O crescimento dos tumores é determinado pela capacidade das células tumorais de proliferarem, ressaltada pela morte celular. A maioria, se não todos os tipos de tumores, caracteriza-se por defeitos na morte celular que sinalizam vias e são resistentes à morte celular. A morte celular nos tumores é causada principalmente por morte celular programada, ou apoptose, que é a forma mais comum e bem-definida de morte celular.[11] A apoptose é um programa de suicídio fisiológico da célula, essencial para o desenvolvimento embriônico, funcionamento do sistema imunológico e manutenção da homeostase do tecido. A apoptose se caracteriza por rompimento de membranas e degradação cromossômica em questão de horas. A apoptose geral que sinaliza as vias envolve a liberação de citocromo *c* da mitocôndria e subsequente ativação de várias caspases (uma família de pelo menos 10 proteases) em sequência (Fig. 29-7).

A ativação de cascatas de caspase leva à fragmentação do DNA e apoptose. A indução de apoptose é tanto dependente do receptor de morte (via extrínseca) quanto independente (via intrínseca). As duas vias mais bem compreendidas de receptor de morte incluem o receptor Fas e o receptor de morte (DR-5), que liga o ligante Fas extracelular e TRAIL (fator de necrose tumoral [TNF] – fator de indução de apoptose relacionado), respectivamente. A ligação dos ligantes deflagra a ativação da caspase 8 e promove a cascata de ativação procaspase, levando à liberação do citocromo *c* da mitocôndria e por fim apoptose. A via intrínseca é deflagrada por vários estresses extracelulares e intracelulares, como retirada do fator de crescimento, hipoxia, dano ao DNA e indução de oncogene. As vias independentes do receptor envolvem a translocação de moléculas pró-apoptóticas do citoplasma da mitocôndria, onde elas causam lesão mitocondrial e liberação do citocromo *c*. O citocromo *c* é diretamente envolvido na ativação da caspase 9, que ativa a caspase 3; a ativação da caspase 3 leva, então, à apoptose.

A ideia de que a apoptose representa um mecanismo de bloqueio para o desenvolvimento do câncer surgiu em 1972 quando se observou apoptose maciça nas células de crescimento rápido de tumores dependentes de hormônio após retirada do hormônio.[12] A descoberta do oncogene *bcl-2* com atividade antiapoptótica abriu a investigação de apoptose no câncer no nível molecular.[13,14] O *bcl-2* promove a formação de linfomas de célula B pela translocação cromossômica ligando o gene *bcl-2* a um lócus de imunoglobulina que resulta em ativação constitutiva de *bcl-2*, que induz a sobrevivência do linfócito. Pesquisa adicional demonstrou que a alteração de componentes do mecanismo apoptótico permite que a célula resista aos sinais de morte e, assim, lhe proporciona uma vantagem de crescimento seletivo. Por exemplo, a inativação funcional do gene supressor de tumor p53 é observada em mais de 50% dos cânceres humanos. p53 é um regulador-chave de apoptose por perceber a lesão do DNA que não pode ser reparada e, subsequentemente, ativando a via apoptótica.

Outras anormalidades como hipoxia e superexpressão de oncogene são também canalizadas em parte via p53 para o mecanismo apoptótico e falham em provocar apoptose quando a função de p53 é perdida. Além disso, alterações nas vias de sobrevivência da célula podem suprimir ou alterar a apoptose.

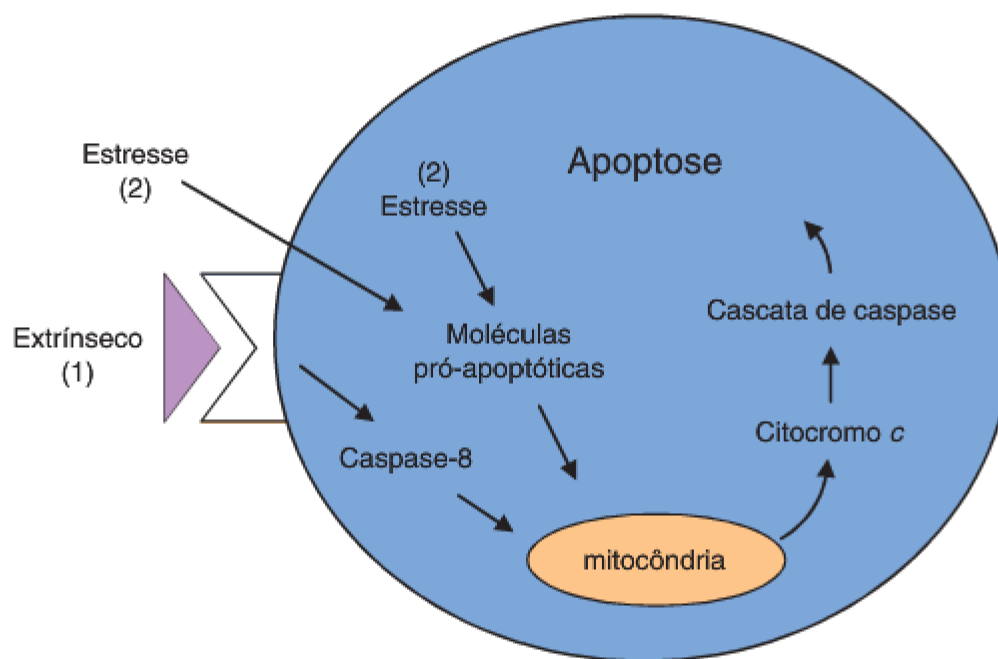


Figura 29-7 Vias apoptóticas. O estresse extracelular e intracelular pode induzir apoptose nas células tumorais. O deflagramento extracelular pode ocorrer por uma via dependente do receptor (1) ou independente do receptor (2). Ambas as vias induzem a liberação de citocromo *c* da mitocôndria, que deflagra a ativação de várias caspases na sequência e, por fim, leva a apoptose.

Por exemplo, a via AKT de fosfatidilinositol 3 quinase (PI3-cinase), que transmite sinais de sobrevivência apoptótica, é provavelmente envolvida na inibição da apoptose em muitos tumores humanos. Essa via sinalizadora pode ser ativada por fatores extracelulares como fator de crescimento semelhante à insulina I/II (IGF-I/II) ou interleucina 3 (IL-3), por sinais intracelulares do gene Ras, ou por perda do gene supressor de tumor pTEN que regula negativamente a via AKT-P13 quinase. Um exemplo final é a descoberta de um receptor isca não sinalizante para ligante Fas em uma alta fração de linhas celulares de carcinoma de pulmão e cólon. A expressão desse receptor isca enfraquece o sinal de morte mediado pela Fas.

Tipos não apoptóticos de morte celular incluem necrose, autofagia e catástrofe mitótica. A necrose é normalmente induzida por condições fisiopatológicas como infecção, inflamação ou isquemia. A necrose caracteriza-se por destruição celular desregulada. A autofagia, por sua vez, caracteriza-se por proteólise de proteínas de vida longa e componentes de organelas nos lisossomos.[15] As células que se submetem a autofagia excessiva se submetem à apoptose. A autofagia é deflagrada por retirada de fator de crescimento, diferenciação e deflagradores do desenvolvimento.[11,15] Por fim, a mitose aberrante causada por falha da barreira do G_2 para bloquear mitose quando o DNA é lesionado, pode levar à morte celular sendo conhecida como catástrofe mitótica. As vias sinalizadoras envolvidas nesses tipos de morte celular não apoptótica são bem menos definidas do que aquelas que regulam a apoptose, mas é claro que defeitos nas vias de morte celular não apoptótica têm sido vinculadas a câncer. Por exemplo, a amplificação do oncogene *MDM2*, que regula negativamente a expressão de p53, resulta em expressão inadequada de p53 e, portanto, perda da função de supressor de tumor. Outro exemplo é deleção do gene de regulação de autofagia *becklin-1* em uma alta percentagem de cânceres de ovário, mama e próstata. Além de morte celular, as células podem se submeter à interrupção permanente de crescimento, denominada *senescência*, quando o reparo do DNA lesionado falha. As células senescentes perdem sua clonogenicidade, mas defeitos no programa senescente contribuem para o desenvolvimento do tumor.

Potencial Ilimitado de Replicação

O rompimento adquirido de sinalização de célula para célula por si mesmo não assegura crescimento expansivo do tumor por si. Isso se deve ao declínio programado intrínseco no potencial de replicação que limita a multiplicação das células somáticas normais. Esse programa precisa ser rompido por um clone de células para se desenvolver em um tumor macroscópico. As células normais têm um potencial replicativo finito. Uma vez uma célula tenha progredido por certo número de duplicações, ela pára de crescer — um processo denominado *senescência*.

Com exceção das células-tronco, linfócitos ativados e células germinativas, as células normais têm limitado potencial replicativo. As células-tronco dão origem a células progenitoras, que podem evoluir por certo número de duplicações com um grau aumentado de diferenciação. Células totalmente diferenciadas não têm potencial replicativo. O número de duplicações é controlado pelos telômeros, as extremidades dos cromossomos que são compostas de vários milhares de repetições de um elemento de sequência curta do par de base-6 (bp).[16] Os telômeros previnem fusão cromossômica de extremidade para extremidade. Entretanto, cada replicação de DNA associa-se à perda de 50 a 100 bp do DNA telomérico das extremidades de cada cromossomo. Esse encurtamento progressivo dos telômeros por meio de ciclos sucessivos de replicação acaba causando a perda de sua capacidade de proteger as extremidades do DNA cromossômico. Quando o tamanho crítico é transposto, as extremidades cromossômicas desprotegidas participam na fusão cromossômica de extremidade para extremidade para produzir uma desordenação do cariótipo que, quase inevitavelmente, resulta em morte da célula afetada.[16] O desgaste telomérico é compensado pela telomerase da enzima, que alonga o DNA telomérico. A atividade da telomerase é alta durante o desenvolvimento embrionário e em certas populações de células como as células-tronco em adultos. Entretanto, muitos tumores são caracterizados por elevada atividade de telomerase. Por sua vez, os telômeros são mantidos pela troca intercromossômica baseada em recombinação da informação de sequência. Assim,

mantendo o comprimento do telômero acima de um limiar crítico, as células tumorais têm ilimitado potencial proliferativo e são consideradas imortais.

Recentemente, obteve-se evidência da existência de células-tronco de câncer que dão origem a células progenitoras específicas de tecido e fenotipicamente diversas células cancerosas com limitado potencial replicativo.[17] Por exemplo, nos tumores de mama e do cérebro, uma pequena população de células-tronco de câncer tem a capacidade de replicar, enquanto a maioria das células cancerosas não tem ou tem limitada capacidade de proliferar. A origem mais provável de células-tronco de câncer são as células-tronco do adulto normal que substituem células maduras de vida curta em tecidos como pele, intestino e sangue.[18] Quando as células-tronco normais se dividem, uma das células-filha herda capacidades de célula-tronco, enquanto a outra célula é lançada ao longo da via de diferenciação. Nas células-tronco do câncer, os genes que regulam a autorrenovação, como *Bmi-1*, são superexpressos, suprimindo, assim, a via de ausência de diferenciação.

Angiogênese Mantida

Com base na observação de que muitos indivíduos que morrem de causas não relacionadas com o câncer têm tumores *in situ* no momento da autópsia, os médicos e cientistas concluíram que esses tumores microscópicos estavam em estado latente. A razão para a latência do tumor é que o corpo bloqueia o tumor recrutando seu próprio suprimento sanguíneo para proporcionar às células tumorais o oxigênio e nutrientes necessários. O crescimento de novos vasos sanguíneos, ou angiogênese, é um processo altamente regulado para assegurar suprimento a todas as células no interior de um órgão. Curiosamente, os tumores microscópicos não têm a capacidade de induzir angiogênese, e apenas uma estimativa de 1 em 600 adquire atividade angiogênica. A pesquisa pioneira de Judah Folkman demonstrou que inibidores de angiogênese endógenos de ocorrência natural evitam que os tumores se expandam.[19] Os inibidores da angiogênese mantêm os tumores sob controle contrabalançando os sinais angiogênicos. Esses sinais são mediados por fatores solúveis e seus receptores nas células endoteliais, bem como por integrinas e moléculas de adesão mediando as interações matriz-célula e célula-célula. A atividade angiogênica é induzida por fatores de crescimento como fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), bFGF e FGF ácido (aFGF) e fator de crescimento derivado da plaqueta (PAGF). Cada um deles liga-se a receptores de tirosina cinase transmembrana nas células endoteliais que são conectadas a vias sinalizadoras intracelulares. Os inibidores da angiogênese estão associados a tecidos específicos ou circulam no sangue. O primeiro inibidor, interferon-α (IFN-α) foi relatado em 1980, cerca de 26 inibidores endógenos adicionais foram identificados desde então,[19] dentre eles: trombospondina, tumstatina, canstatina, endostatina e angiostatina. A evidência para a importância da indução e da manutenção da angiogênese em tumores é esmagadora. A maior parte das descrições diz respeito aos resultados de estudos clínicos com o anticorpo anti-VEGF bevacizumab (Avastin), o primeiro inibidor da angiogênese aprovado pela FDA para o tratamento do câncer de cólon. O Avastin prolonga, significativamente, a sobrevida dos pacientes com câncer metastático. Da mesma forma, uma versão de interferência dominante do receptor 2 do VEGF provou reduzir a neovascularização e o crescimento de tumores subcutâneos em ratos.

A capacidade de induzir e manter angiogênese parece ser adquirida em uma etapa distinta (ou etapas) durante o desenvolvimento do tumor via um desvio para o fenótipo angiogênico.[19,20] Os tumores parecem ativar o desvio angiogênico trocando o equilíbrio entre estímulo angiogênico total e inibição angiogênica total.[21] Isso ocorre na maioria dos casos quando os estimuladores da angiogênese dominam os inibidores da angiogênese. Em alguns tumores essas alterações podem ser vinculadas. É provável que tal rompimento no equilíbrio angiogênico esteja sob controle da constituição genética da célula tumoral individual e de seu microambiente. Os indutores e inibidores da angiogênese podem ser geneticamente controlados por genes supressores como *p53*, enquanto oncogenes como *ras* podem infrarregular a transcrição de inibidores endógenos ou ativar indutores. Por exemplo, a ativação de *bcl-2* leva a expressão significativamente maior de VEGF e angiogênese. Outra dimensão de regulação é através de proteases, que podem controlar a biodisponibilidade de ativadores e inibidores angiogênicos. Assim, uma variedade de proteases pode liberar bFGF armazenado na MEC, enquanto a plasmina, um componente proangiogênico do sistema de coagulação, pode dividir-se em uma forma de inibidor da angiogênese denominada *angiostatina*. Outro inibidor da angiogênese, endostatina, é um fragmento interno do colágeno XVIII da membrana basal. A expressão coordenada de moléculas sinalizadoras pró-angiogênica e antiangiogênica e sua modulação por proteólise parece refletir a complexa regulação homeostática da angiogênese do tecido normal e integridade vascular. Diferentes tipos de tumores usam estratégias moleculares distintas para ativar o desvio angiogênico.

Invasão Tecidual e Metástase

Tumores em progressão dão origem a metástases distantes, que são a causa de 90% das mortes humanas por câncer.[22] A formação de metástases do tumor é caracterizada por destacamento de algumas células tumorais do tumor primário e infiltração na corrente sanguínea ou linfáticos (intravasão). O processo recíproco ocorre em outros locais no corpo (extravasão). Tanto a intravasão quanto a extravasão são caracterizadas por alterações na MEC e suas interações com células tumorais. As interações célula-célula e célula-matriz são mediadas por CAM, primariamente por membros das famílias de imunoglobulina e caderina dependente de cálcio,[23] o receptor CD44 de hialuronan e integrinas,[24] que ligam células aos substratos da MEC. Estudos recentes têm mostrado que as moléculas que medeiam adesão também são capazes de transdução de sinal. Assim, alterações na expressão de moléculas de adesão irão alterar vias sinalizadoras e, por sua vez, moléculas sinalizadoras podem afetar, diretamente, a função das moléculas de adesão.

A caderina (E) epitelial é a caderina protótipo responsável pela polaridade celular e organização do epitélio. A função da E-caderina é perdida em muitos tumores epiteliais durante progressão para malignidade do tumor e pode de fato ser um pré-requisito para invasão celular do tumor e metástases. Nas células normais, os domínios extracelulares da E-caderina sobre células em oposição une e forma junções célula-célula (Fig. 29-8). O complexo de adesão de célula citoplásmica é ligado ao citoesqueleto de actina por meio de cateninas (α, β e γ). Determinados mecanismos, inclusive inativação mutacional dos genes da E-caderina ou β-catenina, repressão transcricional, ou proteases do domínio extracelular da caderina, induzem perda da função da E-caderina.[23] Isso impede que as cateninas se liguem e leva a seu acúmulo no citoplasma. A inativação de β e γ-catenina não sequestradas é dependente da presença do gene supressor de tumor APC e de uma via sinalizadora Wnt inativa (Fig. 29-8). Entretanto, quando a função APC é perdida, como é o caso em muitos cânceres de cólon ou no caso de ativação Wnt, a β-catenina não é degradada, mas transloca para o núcleo, onde a transcrição dos genes envolvidos na proliferação celular e na progressão do tumor, como *c-myc*, ciclina D1, CD44 e outros, é ativada.

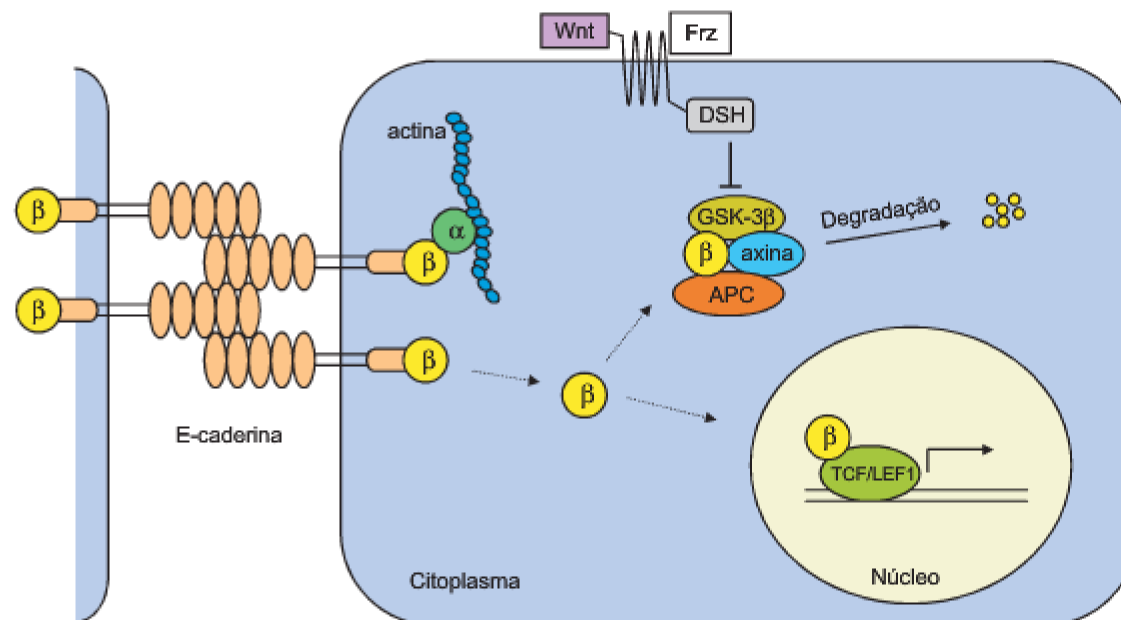


Figura 29-8 A perda de E-caderina permite a progressão do tumor. A perda funcional de E-caderina para sequestrar β-catenina leva ao acúmulo de β-catenina no citoplasma. A sinalização de Wnt inativa GSK-3β, que leva à estabilização de β-catenina em vez de sua degradação. Além disso, a perda da função APC pode resultar no acúmulo de β-catenina no citoplasma. Isso leva à translocação de β-catenina para o núcleo, onde se liga ao fator de transcrição específico da célula T/fator 1 ampliador de linfoide (TCF/LEF-1) e induz um programa genético que leva a progressão do tumor. α, α-catenina; APC, adenomatosa polipose coli; β, β-catenina; Frz, congelado (receptor transmembrana para fatores de crescimento de Wnt); DSH, desordenado, GSK-3β, sintase cinase 3β de glicogênio.

Alterações na expressão de CAM na superfamília da imunoglobulina também parecem ter papel crítico nos processos de invasão e metástase.[2,23] A CAM neuronal (N-CAM), por exemplo, submete um desvio na expressão de uma isoforma altamente adesiva a formas pouco adesivas (ou mesmo repulsivas) no tumor de Wilms, neuroblastoma e câncer pulmonar de pequenas células. No câncer pancreático invasivo e nos cânceres colorretais, a expressão geral de N-CAM é reduzida.

Alterações na expressão de integrina também são evidentes nas células invasivas e metastáticas. Para que as células invasoras e metastatizantes sejam bem-sucedidas, elas precisam adaptar-se aos microambientes teciduais em mudança, o que é obtido por mudanças no espectro das subunidades α e β da integrina exibidas pelas células migrantes que se ligam a moléculas da MEC como colágenos, laminina e fibronectina. Cada molécula de integrina consiste em uma subunidade α e uma subunidade β, mas uma subunidade β particular pode dimerizar com várias subunidades α diferentes. Essas novas permutações resultam em diferentes subtipos de integrinas (dos quais existem mais de 22) tendo preferências distintas de substrato. Assim, as células carcinomatosas facilitam a invasão mudando sua expressão de integrinas daquelas que favorecem a MEC presente no epitélio normal para outras integrinas que preferencialmente ligam os componentes estromais degradados produzidos por proteases extracelulares.[2] Por exemplo, a expressão de $\alpha_4\beta_1$, que liga a fibronectina, correlaciona-se com a progressão de melanoma. As alterações são incompletamente compreendidas em função do grande número de genes de integrina distintos, do grande número de receptores heterodiméricos resultantes da expressão combinatória de várias subunidades de receptor α e β e da maior evidência de sinais complexos emitidos pelos domínios citoplásmicos desses receptores. Alterações na expressão da integrina também podem ser essenciais para expansão do compartimento da célula-tronco tumoral por inibição da diferenciação ou apoptose.[25]

O segundo parâmetro geral de capacidade invasiva e metastática envolve proteases extracelulares que regulam a renovação da MEC. Tornou-se claro que a progressão do tumor pode envolver maior expressão de proteases, expressão reduzida de inibidores da protease e formas de zimogênio inativas de proteases convertidas em enzimas ativas. A expressão da tenascina protease, que neutraliza a adesão à fibronectina, está aumentada 10 vezes no carcinoma de mama invasivo, em comparação com o tecido da mama normal. Metaloproteinases da matriz são superexpressas no melanoma, carcinoma de mama invasivo e carcinoma de célula escamosa invasivo. As proteases que degradam a matriz são caracteristicamente associadas à superfície da célula por síntese com um domínio transmembrana, por ligação a receptores de protease específicos ou por associação de integrinas. Imagina-se que a diminuição de proteases ativas na superfície da célula pode facilitar a invasão pelas células cancerosas no estroma próximo, através das paredes dos vasos sanguíneos e pelas camadas celulares epiteliais normais. Essa noção, ainda assim, é difícil para atribuir, de forma não ambígua, as funções de proteases particulares somente a essa capacidade, em vista de seus papéis evidentes em outras capacidades, incluindo angiogênese e sinalizador de crescimento, que, por sua vez, contribuem direta ou indiretamente para a capacidade invasiva/metastática. Complexidade adicional deriva dos múltiplos tipos de células envolvidos na expressão e exibição da protease, incluindo células estromais e inflamatórias.

A ativação de proteases extracelulares e as especificidades de ligação alteradas das caderinas, CAM e integrinas são claramente centrais à aquisição de invasividade e potencial metastático. A diversidade clonal e genética dos tumores permite adesão e desligamento da mesma matriz. Algumas células tumorais em um tumor primário podem ter o genótipo e fenótipo corretos para permitir tanto o desligamento do tecido circundante quanto a entrada no sangue ou vasos linfáticos. Da mesma forma, o extravasamento pode ser mediado por poucas células tumorais que expressam os receptores exigidos por determinadas moléculas da MEC. Em geral, mutações que conferem escape dos mecanismos de controle homeostático no hospedeiro ou

que dão à célula tumoral uma vantagem de crescimento sobre outras são favoravelmente selecionadas. Assim, clones de tumor que melhor complementam o ambiente com expressão de receptores particulares da MEC podem se desenvolver porque isso proporciona uma vantagem sobre outros clones. Entretanto, as vias reguladoras e os mecanismos moleculares que governam essas alterações são incompletamente entendidos e parecem diferir de um ambiente tecidual para outro.

Crescimento em Locais Preferidos

A invasão e a disseminação metastática das células tumorais não parece ser um processo aleatório. Paget observou, em 1889, que o carcinoma de mama em geral dava metástases para o fígado, pulmões, osso, adrenais ou cérebro. Ele hipotetizou que as células tumorais (a "semente") cresceriam apenas em ambientes seletivos (o "solo") onde condições mantivessem o crescimento do tumor, a denominada hipótese da semente e solo. Desde então, estudos adicionais têm confirmado essa hipótese. Por exemplo, o melanoma maligno provoca metástases no cérebro, mas o melanoma maligno ocular frequentemente dá metástase no fígado. O câncer de próstata ocasiona metástase no osso e o carcinoma do cólon causa no fígado.

A análise molecular forneceu três teorias importantes para explicar o crescimento preferencial das células tumorais. A primeira teoria, a teoria do fator de crescimento, propõe que as células tumorais no sangue ou linfáticos invadem órgãos com uma frequência similar, mas apenas aquelas que encontram fatores de crescimento favoráveis se multiplicam. As transferrinas, por exemplo, são ferroproteínas transferidoras de ferro exigidas para o crescimento da célula, mas têm propriedades mitogênicas adicionais, além de sua função de transporte de ferro. Concentrações aumentadas de transferrina são encontradas no pulmão, osso e cérebro, e são associadas a níveis elevados de receptores de transferrina nas células tumorais que provocam metástase.

A segunda teoria, a teoria da adesão, propõe que as células endoteliais que revestem os vasos sanguíneos em certos órgãos expressam moléculas de adesão que ligam as células tumorais e permitem extravasamento. A terceira teoria é que as quimiocinas secretadas pelo órgão-alvo podem entrar na circulação e atrair, seletivamente, células tumorais que expressam receptores para as quimiocinas. Foi obtida recentemente evidência da importância das quimiocinas na progressão do tumor para células de câncer de mama dando metástase, preferencialmente, na medula óssea, fígado, linfonodos e pulmão.[26] Descobriu-se que esses órgãos secretam CXCL12, o ligante para o receptor de quimiocina CXCR4, que é enriquecido nas células do câncer de mama em oposição às células epiteliais da mama normal. Um fenômeno semelhante foi observado nas células do melanoma, que se descobriu expressam níveis elevados dos receptores CXCR4, CCR7 e CCR10 em comparação com melanócitos normais.[26] Linfonodos, pulmão, fígado, medula óssea e pele expressam os níveis mais altos de ligantes para esses receptores e são os locais preferidos para disseminação metastática de melanomas. Como as quimiocinas são conhecidas agora por afetar a angiogênese e a expressão de citocinas, moléculas de adesão e proteases, além de induzirem migração, parece que elas e seus receptores têm papel essencial no crescimento bem-sucedido dos tumores em locais preferenciais.

Central aos mecanismos que ditam predisposição metastática estão as células progenitoras derivadas da medula óssea expressando o receptor 1 de VEGF (VEGFR1) e VLA-4, que são estimulados pelo tumor primário para estabelecer nichos pré-metastáticos antes da chegada das células tumorais metastáticas.[27] Os fatores humorais secretados pelo tumor induzem a expressão de fibronectina (um ligante de VLA-4) nos fibroblastos e células do tipo fibroblasto em órgãos distantes específicos. Simultaneamente, as células VEGFR1$^+$, VLA-4$^+$ deixam a medula óssea e migram para o nicho pré-metastático, onde formam aglomerados celulares que permitem o desenvolvimento de metástases.

Imunovigilância e Imunoedição

No início dos anos de 1900, Paul Ehrlich propôs que a frequência de transformação cancerosa seria muito alta não fosse a vigilância do sistema de defesa do hospedeiro. Esse conceito foi mais tarde substanciado nas décadas de 1950 e 1960, e o termo *imunovigilância* foi introduzido por Burnet em 1970. Burnet hipotetizou que o desenvolvimento de imunidade mediada por linfócito T durante a evolução era específico para a eliminação das células transformadas. Propôs, também, que existe vigilância contínua do corpo para células transformadas, daí o termo *imunovigilância*. Nos anos subsequentes, experimentos em ratos imunossuprimidos e imunodeficientes demonstraram que a imunidade mediada pela célula T dá proteção contra tumores induzidos por vírus. Entretanto, nenhuma evidência conclusiva foi obtida para vigilância imunológica de câncer. Descobertas mais recentes tornaram claro que os estudos iniciais foram realizados em ratos considerados incorretamente como imunocompetente. Quando ratos verdadeiramente imunocompetentes foram testados, obteve-se evidência de vigilância imunológica no câncer: o rato imunodeficiente era significativamente mais suscetível à formação de tumores quimicamente induzidos e tumores espontâneos do que o rato imunocompetente.[1] Essa descoberta sugere que o sistema imunológico sem manipulação é capaz de reconhecer e eliminar tumores primários.

A vigilância imunológica de câncer existe em seres humanos? A avaliação de estudos a longo prazo em pacientes de transplante que eram imunossuprimidos e em indivíduos com imunodeficiências mostrou maior incidência de tumores induzidos por vírus como o linfoma não Hodgkin, sarcoma de Kaposi e carcinomas das regiões genitourinária e anogenital. Entretanto, eles também mostraram uma incidência mais alta de tumores sem etiologia viral aparente, como melanoma maligno, câncer de pulmão, câncer pancreático, câncer de cólon e câncer de rim. Mais conclusivas foram as observações provenientes de pacientes com degeneração neurológica paraneoplásica (DNP).[28] Os pacientes com DNP são suscetíveis a doença neurológica autoimune em regiões distintas do sistema nervoso, mediada por anticorpos e células T citotóxicas contra antígenos neuronais. O exame clínico revela malignidades sistêmicas, mais comumente câncer de mama ou adenocarcinoma ovariano ou câncer pulmonar de pequenas células, que são geralmente pequenos, mostram pequena disseminação e são sensíveis ao tratamento. De maneira importante, a presença de células T antineuronais e anticorpos em todos os pacientes com DNP estudados está associada à evidência clínica e patológica de supressão do crescimento do tumor. Alguns pacientes de câncer armam uma resposta imunológica, mas não contraem doença neurológica. Esses pacientes têm tumores menores e sobrevivem mais tempo do que aqueles sem tais respostas imunológicas. Os dados dos estudos com ratos e seres humanos combinados sugerem que a vigilância imunológica de câncer existe e é mediada por células imunes e fatores solúveis. Embora o sistema imunológico possa eliminar a maioria das células transformadas, algumas células controlam para escapar e podem se desenvolver em tumores.

A pressão contínua do sistema imunológico em um hospedeiro imunocompetente determina em maior grau se e como os tumores evoluem, um processo denominado *imunoedição* (Fig. 29-9).[1] Nesse processo o sistema imunológico desempenha um papel duplo nas interações entre tumor e o hospedeiro. O sistema imunológico elimina, de modo eficaz, células tumorais imunogênicas. Ao mesmo tempo, entretanto, o sistema imuno-

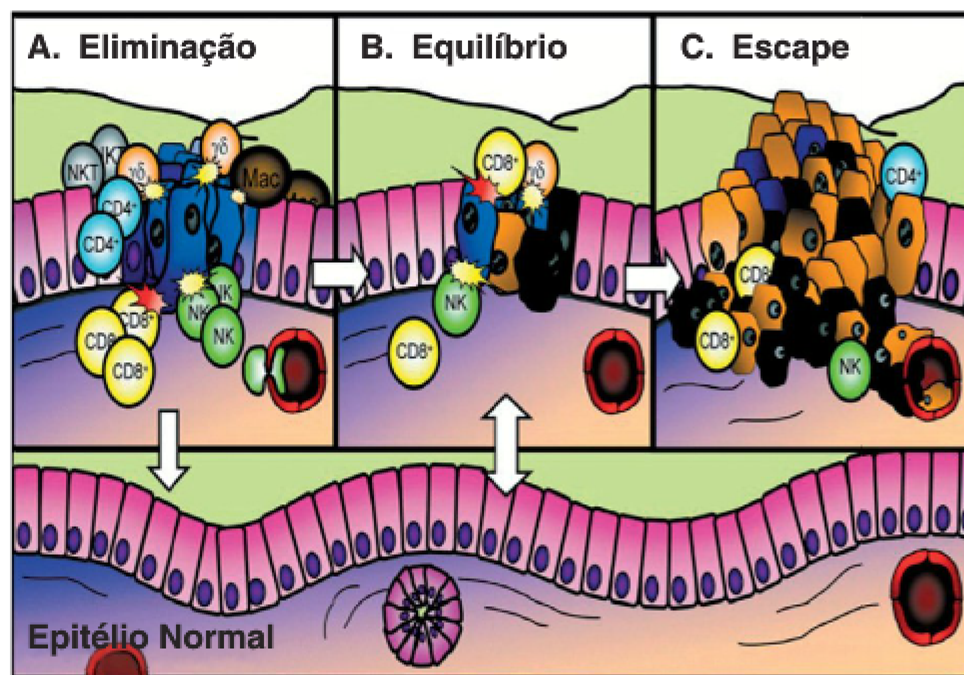


Figura 29-9 **Visão esquemática da imunoedição. Quando tumores em desenvolvimento rompem estruturas de tecido local, citocinas pró-inflamatórias são liberadas e, junto com quimiocinas secretadas, atraem células imunes inatas como macrófagos, células *natural killer* (NK) e células NKT. As células imunes inatas podem se reconhecer diretamente, lisando as células tumorais, mas elas também podem induzir uma resposta imunológica adaptativa mediada por linfócitos T e B. Enquanto a maioria das células tumorais é eliminada (fase de eliminação, *A*), as variantes de célula tumoral podem sobreviver e se expandir. Entretanto, o sistema imunológico ativado mantém o tumor sob controle, eliminando as células tumorais que são suficientemente imunogênicas (fase de equilíbrio, *B*). A pressão imunológica pode causar seleção em direção às variantes da célula tumoral com reduzida imunogenicidade, sendo capazes de escapar ao reconhecimento imunológico (fase de escape, *C*). Essas variantes podem se expandir em um ambiente imunologicamente intacto.** (Reimpressa com permissão da *Annual Review of Immunology*, Volume 22 © 2004 pela Annual Reviews www.annualreviews.org.)

lógico permite que células tumorais com imunogenicidade reduzida se desenvolvam, dessa forma selecionando variantes de tumor que são pouco reconhecidas pelo sistema imunológico ou que têm adquirido mecanismos de evasão imunológica. Ao longo do tempo, essa seleção leva ao crescimento de células tumorais que falham em induzir uma resposta imunológica efetiva. Dessa forma, as interações entre um sistema imunológico intacto e as células tumorais evolui em três fases, referidas como a fase de eliminação, a fase de equilíbrio e a fase de escape. O reconhecimento junto à eliminação das células transformadas é um esforço entre a imunidade inata e adaptativa, representando os dois braços do sistema imunológico. O rompimento local de tecido que ocorre como resultado da expansão das células transformadas associa-se à liberação de quimiocinas a citocinas pró-inflamatórias que desencadeiam imunidade inata, como IFN, IL-1, IL-6 e TNF-α.

O sistema imunológico inato representa a primeira linha de defesa contra as células transformadas (e microrganismos). O resultado mais importante desses eventos iniciais é a produção de IFN-γ pelas células imunes inatas ativadas. IFN-γ tem efeitos diretos antitumor e favorece adicionalmente a lise das células tumorais por células imunes inatas. A disponibilidade resultante de antígeno do tumor deflagra uma resposta imunológica adaptativa. Fundamental nesse processo é a captação de antígeno pelas células apresentadoras de antígeno, sobretudo células dendríticas. As células dendríticas migram para linfonodos que drenam o tumor e estimulam linfócitos T e B. O desenvolvimento de imunidade adaptativa representa a segunda linha de defesa contra tumores e, junto com a imunidade inata, poderia eliminar completamente o tumor. Entretanto, a eliminação nem sempre ocorre e pode levar ao que é denominado fase de equilíbrio. Esta fase caracteriza-se por um equilíbrio entre o crescimento do tumor e a eliminação do tumor, como o nome sugere. A imunidade antitumor leva à destruição das células tumorais imunogênicas, enquanto células tumorais com reduzida imunidade passam despercebidas.

Ao longo do tempo, a instabilidade genética e a heterogeneidade das células tumorais podem dar origem a variantes de tumor mais capazes de suportar a pressão imunológica. Uma vez atingido esse ponto, referido como fase de escape, o sistema imunológico não pode mais conter o tumor, e o tumor cresce progressivamente. Na última década, múltiplos mecanismos foram identificados pelos quais os tumores escapam de eliminação pelo sistema imunológico. Esses mecanismos incluem fatores relacionados com o hospedeiro, fatores relacionados com o tumor, ou uma combinação de ambos. Entre os fatores relacionados com o hospedeiro estão a imunossupressão relacionada com o tratamento, imunodeficiência adquirida ou herdada e envelhecimento. A lista de mecanismos de escape relacionados com o tumor inclui perda de alelos do complexo de histocompatibilidade maior (MHC), processamento ou apresentação de antígeno reduzido (ou ambos), expressão reduzida de moléculas coestimuladoras exigidas para reconhecimento de células T, secreção de fatores imunossupressivos (TGF-β, IL-10), estimulação de células supressoras e mecanismos que induzem ativamente tolerância ou apoptose.

CARCINOGÊNESE

Genética do Câncer

Como dito inicialmente, a transformação maligna é o processo pelo qual uma população clonal de células adquire alterações

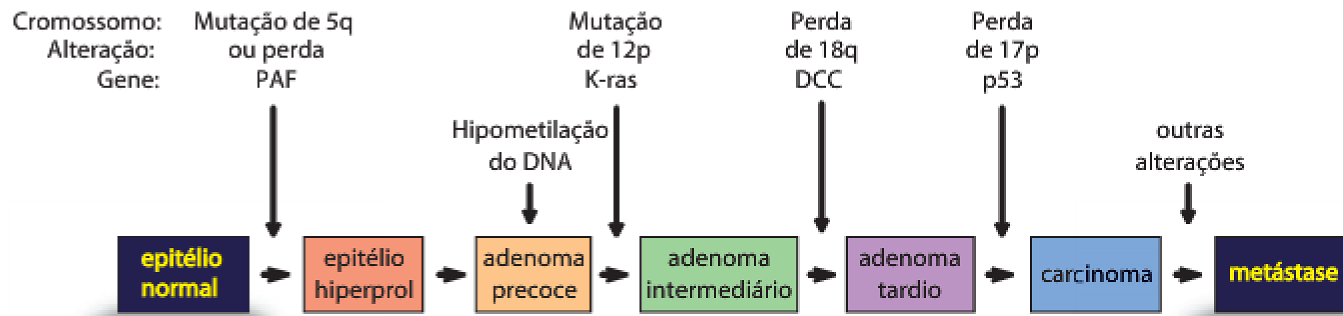


Figura 29-10 **Modelo genético de tumorigênese colorretal. A tumorigênese procede por uma série de alterações genéticas envolvendo oncogenes (*ras*) e genes supressores de tumor (particularmente aqueles nos cromossomos 5q, 12p, 17p e 18q). Os três estádios de adenomas, em geral, representam tumores de tamanho crescente, displasia e conteúdo viloso. Nos pacientes com polipose adenomatosa familiar (PAF), uma mutação no cromossomo 5q (gene *APC*) é herdada. Essa alteração pode ser responsável pelo epitélio hipoproliferativo presente nesses pacientes. A hipometilação está presente em muitos adenomas pequenos em pacientes com ou sem polipose, e essa alteração pode levar a aneuploidia e resulta na perda de alelos do gene supressor. A mutação do gene *ras* parece ocorrer em uma célula de um adenoma pequeno preexistente e, mediante expansão clonal, produz um tumor maior e mais displásico. As deleções alélicas dos cromossomos 17p e 18q em geral ocorrem em um estádio posterior de tumorigênese do que deleções do cromossomo 5q ou mutações do gene *ras*. A ordem dessas alterações não é invariável, entretanto, e o acúmulo dessas alterações, em vez de sua ordem com relação a uma outra, parece ser mais importante. Os tumores continuam a progredir uma vez que os carcinomas se tenham formado, e a perda acumulada de genes supressores em cromossomos adicionais se correlaciona com a capacidade dos carcinomas de metastatizar e causar morte.** (De Fearon ER: A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell 61:759, 1990.)

que conferem uma vantagem de crescimento sobre células normais. Muitas dessas alterações ocorrem no nível genético e envolvem ganho de função pelos oncogenes ou perda de função pelos genes supressores de tumor. Um modelo multietapa de tumorigênese colorretal foi descrito (Fig. 29-10). A designação como um oncogene ou gene supressor de tumor relaciona-se com a direcionalidade de efeito, sem implicações sobre detalhe molecular. Na verdade, o nome original para o que se torna conhecido como genes supresssores de tumor era, de fato, *antioncogenes*.

As mutações genéticas que são herdadas de um parente e são apresentadas em todas as células do corpo são denominadas mutações *da linhagem germinativa* (ou constitucional): em contrapartida, mutações *somáticas* são adquiridas durante o tempo de vida de um indivíduo e não podem ser passadas para as crianças de alguém. As mutações somáticas, que respondem pela maioria das mutações no câncer, podem ser causadas por exposição a carcinógenos na forma de radiação, produtos químicos ou inflamação crônica (ver adiante).

Um tumor que surge em um indivíduo pode ser classificado como hereditário ou esporádico. Nos casos hereditários, uma mutação da linhagem germinativa é responsável pela predisposição à neoplasia. O caso índice, ou *probando*, é o indivíduo no qual a síndrome é primeiro diagnosticada, mesmo se gerações mais novas forem reconhecidas mais tarde como também tendo a síndrome. Se o paciente com um tumor não tiver uma predisposição herdada e as mutações genéticas do tumor forem todas somáticas, o tumor é classificado como esporádico. Em algumas síndromes de câncer hereditárias, a mutação da linhagem germinativa causa uma tendência para que a célula acumule mutações somáticas.

Embora as síndromes de câncer hereditárias sejam raras, seu estudo proporcionou inferências poderosas nas formas mais comuns de câncer (Tabela 29-4). Mutações-chave da linhagem germinativa em cânceres hereditários em geral são as mesmas que mutações somáticas presentes em cânceres esporádicos. *p53* é o gene mais mutado no câncer humano e, se herdado em uma forma mutante, causa síndrome de Li-Fraumeni. A polipose adenomatosa familiar (PAF) é causada por uma mutação da linhagem germinativa no gene *APC*. Mais de 80% dos cânceres colorretais *esporádicos* também têm uma mutação somática desse mesmo gene. Da mesma forma, a mutação no protoncogene *ret* é responsável pela predisposição ao desenvolvimento da forma familiar de câncer da tireoide medular (CTM). As mutações somáticas de *ret* são encontradas em cerca de 50% dos CTM esporádicos.

A predisposição nas síndromes de câncer familial em geral é herdada de modo autossômico dominante. Exceções incluem ataxia-telangiectasia e xerodermia pigmentosa, que são transmitidos de modo autossômico recessivo. Nem todas as mutações genéticas herdadas têm penetrância completa. Existe penetrância quase completa de câncer colorretal na PAF e de CTM na neoplasia endócrina múltipla do tipo 2 (MEN 2). Em contrapartida, a penetrância é menos de 50% para feocromocitoma na neurofibromatose. A penetrância também pode variar consideravelmente para diferentes características da mesma síndrome. Entretanto, os fatores que determinam a penetrância ainda são amplamente desconhecidos.

Várias características de cânceres hereditários os distinguem fenotipicamente de suas contrapartes esporádicas. O primeiro tende a causar o desenvolvimento de câncer multifocal, bilateral em uma idade precoce, enquanto no último, o câncer ocorre depois e é unilateral. Cânceres hereditários exibirão grupos do mesmo tipo de câncer em parentes e podem ser associados a outras condições como retardo mental e lesões patognomônicas de pele.

Síndromes de Câncer Familiar Selecionadas

Retinoblastoma

O retinoblastoma é um tumor de retina pediátrico que mantém um lugar importante na história da genética do câncer porque o gene causador, *RB1*, foi o primeiro gene supressor de tumor a ser clonado. A maioria dos casos é detectada por volta dos 7 anos de idade, mas doença bilateral ocorre mais cedo, em geral no primeiro ano de vida. Associa-se a malignidades extraoculares, inclusive sarcomas, melanomas e tumores do sistema nervoso central. Formas esporádicas e hereditárias distintas de retinoblastoma há muito têm sido reconhecidas com predisposição conferida por uma mutação da linha germinativa em apro-

Tabela 29-4 Síndromes de Câncer Familiar

SÍNDROME	GENES	LOCALIZAÇÕES	LOCAIS DE CÂNCER E TRATOS ASSOCIADOS
Mama/síndrome ovariana	*BRCA1* *BRCA2*	17q21 13q12.3	Câncer de mama, ovário, cólon, próstata Câncer de mama, ovário, cólon, próstata, vesícula biliar e árvore biliar, pâncreas, estômago, melanoma
Doença de Cowden	*PTEN*	10q23.3	Câncer de mama, endométrio, tireoide
Polipose adenomatosa familiar (PAF)	*APC*	17q21	Carcinoma colorretal, neoplasias duodenais e gástricas, meduloblastomas, osteomas
Melanoma familiar	*p16* *CDK4*	9p21 12q14	Melanoma, câncer pancreático, nevo displásico, nevos atípicos
Câncer gástrico difuso hereditário	*CDH1*	16q22	Câncer gástrico
Câncer colorretal não polipose hereditário	*hMLH1* *hMSH2* *hMSH6* *hPMS1* *hPMS2*	3p21 2p22-21 2p16 2q31.1 7p22.2	Câncer colorretal, câncer endometrial, carcinoma de célula transicional do ureter e pelve renal, carcinomas do estômago, intestino delgado, pâncreas, ovário
Carcinoma de célula renal papilar hereditário	*MET*	7q31	Câncer de célula renal
Paraganglioma e feocromocitoma hereditário	*SDHB* *SDHC* SDH*D*	1p36.1-p35 1q21 11q23	Paraganglioma, feocromocitoma
Polipose juvenil *coli*	*BMPRIA* *SMAD4/DPC4*	10q21-q22 18q 21.1	Pólipos juvenis do trato gastrointestinal, malignidades gastrointestinais
Li-Fraumeni	*p53* *hCHK2*	17p13 22q12.1	Câncer de mama, sarcoma de tecido mole, osteossarcoma, tumores cerebrais, carcinoma adrenocortical, tumor de Wilms, tumor filodes (mama), câncer pancreático, leucemia, neuroblastoma
Neoplasia endócrina múltipla tipo I (MEN 1)	*MEN1*	11q13	Tumores da célula da ilhota pancreática, hiperplasia paratireoide, adenomas da hipófise
Neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (MEN 2)	*RET*	10q11.2	Câncer de tireoide medular, feocromocitoma, hiperplasia paratireoidea
Polipose adenomatosa associada a MYH	*MYH*	1p34.3-p32.1	Câncer de cólon, reto, mama, estômago
Neurofibromatose tipo I	*NF1*	17q11	Neurofibromas, neurofibrossarcoma, leucemia mielógena aguda, tumores cerebrais
Neurofibromatose tipo II	*NF2*	22q12	Neuromas acústicos, meningiomas, gliomas, ependimomas
Carcinoma de célula basal nevoide	*PTC*	9q22.3	Carcinoma de célula basal
Síndrome de Peutz-Jeghers	*STK11*	19p13.3	Carcinomas gastrointestinais, câncer de mama, câncer testicular, câncer pancreático, pigmentação benigna da pele e mucosa
Retinoblastoma	*RB*	13q14	Retinoblastoma, sarcomas, melanoma, neoplasias malignas do cérebro e meninges
Esclerose tuberosa	*TSC1* *TSC2*	9q34 16p13	Hamartomas múltiplos, carcinoma de célula renal, astrocitoma
Síndrome de von Hippel-Lindau	*VHL*	3p25	Carcinoma de célula renal, hemangioblastomas da retina e sistema nervoso central, feocromocitoma
Tumor de Wilms	*WT*	11p13	Tumor de Wilms, aniridia, anormalidades genitourinárias, retardo mental

De Marsh DJ, Zori RT: Genetic insights into familial cancers — update and recent discoveries. Cancer Lett 181: 125-164, 2002, com permissão.

ximadamente 40% dos casos. Knudson raciocinou que a mutação da linhagem germinativa é necessária, mas não por si mesma suficiente para tumorigênese porque cada criança com um parente afetado não desenvolve um tumor mas produz mais tarde uma criança afetada, indicando assim que eles são portadores da mutação da linhagem germinativa. Na maioria das crianças afetadas com um parente afetado, os tumores se desenvolvem bilateralmente, Knudson hipotetizou também que o retinoblastoma hereditário exige duas mutações, uma das quais é da linhagem germinativa e a outra somática. Em crianças com doença unilateral e nenhum histórico familiar, ambas as mutações são somáticas. As formas hereditária e não hereditária do tumor exigem o mesmo número de eventos — a denominada hipótese de dois golpes (*two hit*) (Fig. 29-11). O produto da proteína RB1 é um regulador-chave do ciclo celular, e sua perda resulta em falha dos retinoblastos para diferenciação adequada.

Síndrome de Li-Fraumeni

Em 1969, Li e Fraumeni relataram uma nova síndrome familiar envolvendo sarcomas (tecido mole ou osso), cânceres de mama (o processo maligno mais comum nessa síndrome), e neoplasias cerebrais, bem como uma variedade de outros cânceres. A síndrome que agora leva seus nomes foi definida de várias formas:

1. Como um probando no qual sarcoma é diagnosticado antes da idade de 45 anos.
2. Com um parente de primeiro grau com qualquer câncer diagnosticado antes de 45 anos de idade.
3. Como um parente de primeiro ou segundo grau adicional com um sarcoma em qualquer idade ou com qualquer câncer com menos de 45 anos de idade.

Cinquenta por cento dos parentes de Li-Fraumeni têm mutações no gene *TP53*, que produz a proteína p53. A síndrome é herdada de modo autossômico dominante. A penetrância é de 50% por volta de 30 anos de idade. Os pacientes exibem maior sensibilidade à radiação — o campo irradiado é suscetível ao desenvolvimento de novos processos malignos. Para parentes sem mutações da linhagem germinativa de *TP53*, um número de genes candidatos foi proposto, incluindo o gene *hChk2* de quinase do ponto de checagem do ciclo celular, que fosforila p53 diretamente. É provável que outros genes causadores desempenhem funções supressoras tumorais semelhantes a p53 ou sejam envolvidos na regulação de p53.

Polipose Adenomatosa Familiar

A PAF responde por 1% do total de casos de câncer colorretal. É uma condição autossômica dominante causada pela mutação no gene *APC* localizado no cromossomo 5q21. A penetrância é altíssima, com câncer colorretal desenvolvendo-se em mais de 90% dos indivíduos acometidos. Caracteriza-se clinicamente pelo desenvolvimento de várias centenas a mais de 1.000 pólipos adenomatosos que forram o cólon. Os primeiros parentes de PAF foram descritos em 1925 pelo cirurgião Lockhart-Mummery. O fenótipo em geral emerge durante a segunda e terceira décadas de vida. Os pólipos são indistinguíveis (macro e microscopicamente) dos pólipos adenomatosos esporádicos, e cada pólipo individual não tem maior propensão a submeter-se à degeneração maligna do que os pólipos esporádicos. Em vez disso, é o número simples de pólipos que faz com que o risco coletivo de malignidade seja alto. Os indivíduos sem tratamento tipicamente contraem câncer colorretal com 35 a 40 anos de idade, em torno de 30 anos mais cedo do que a média de idade para câncer colorretal esporádico. As manifestações extracolô-

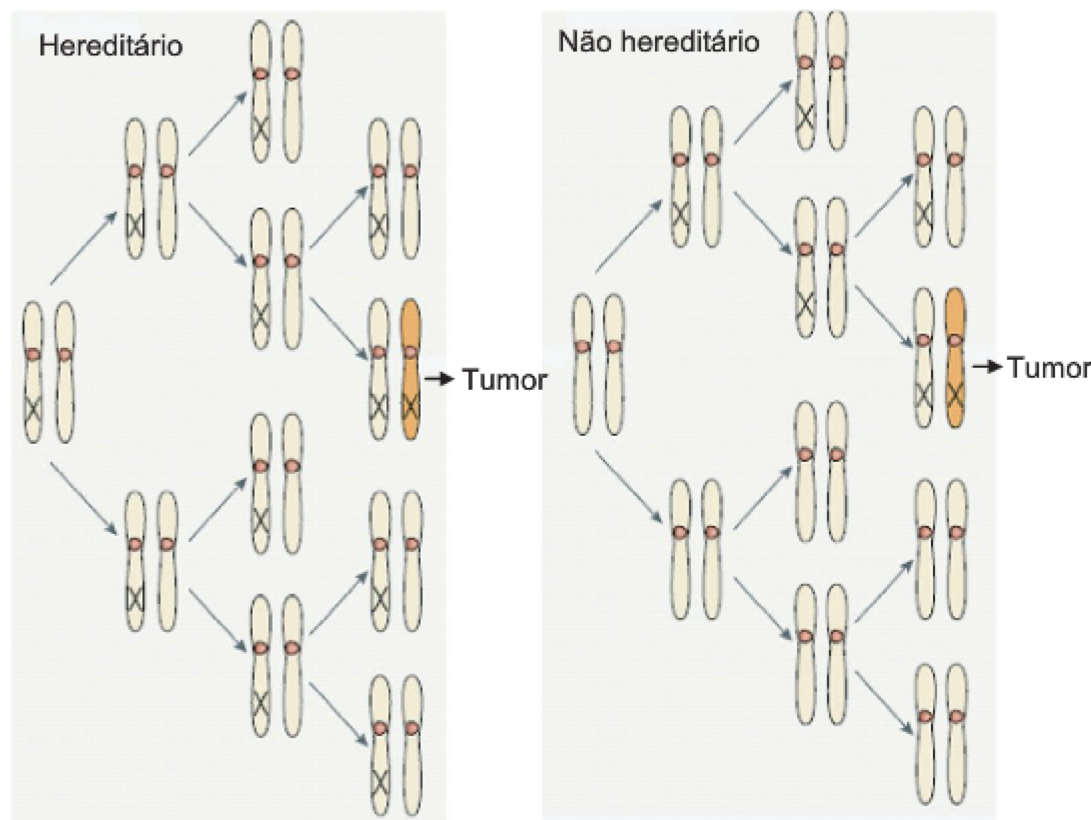


Figura 29-11 **Dois sucessos genéticos para câncer. No retinoblastoma hereditário, todos os retinoblastos são heterozigotos para o alelo mutante (indicado por X) — todos já têm mantido um sucesso. Em contrapartida, o clone pré-neoplásico no retinoblastoma não herdado precisa adquirir essa mutação antes de sustentar o denominado segundo golpe para completar a transformação maligna.** (Modificada de Knudson AG: Two genetic hits [more or less] to cancer. Nat Rev Cancer 1:57-62, 2001, com permissão.)

nicas de PAF incluem pólipos gastrointestinais superiores, tumores desmoides (15%) e câncer de tireóide (1%-2%; em geral papilar). Os pólipos do estômago e do duodeno estão presentes em mais de 90% dos pacientes por volta de 70 anos de idade, com dois terços dos pólipos duodenais localizados na região periampular. Também, o adenocarcinoma duodenal é a terceira causa principal de morte na PAF, após carcinoma colorretal metastático e tumores desmoides. Os tumores desmóides são fibromatoses localmente invasivas que ocorrem no abdome ou parede abdominal. Os pacientes com PAF têm um risco relativo de desenvolvimento de doença desmoide que é 850 vezes o da população geral.

O gene *APC* foi localizado primeiro em 1987 e, então, clonado em 1991, após análises de mutação de parentes com PAF. Ele codifica uma proteína de 300 kd, expressa em uma variedade de tipos de célula, cuja principal função é como uma proteína de arcabouço, e ela afeta a adesão e migração celular. É parte de um complexo de proteína, modulado pela via sinalizadora Wnt, que regula a fosforilação e degradação da catenina-β. Quando APC é mutado, a catenina-β não é fosforilada e se acumula no citoplasma, onde se liga à família Tcf de fatores de transcrição e altera a expressão de vários genes envolvidos na proliferação, migração, diferenciação e apoptose da célula. Mais de 700 doenças causando mutações no gene *APC* foram relatadas, a mais comum das quais envolve uma mutação da fase de leitura (68%), uma mutação sem sentido (30%) ou uma grande deleção (2%). A maioria dessas mutações localiza-se no que é referido como *região de grupo de mutação*, na extremidade 5' do éxon 15.

A localização da mutação tem um papel na determinação do fenótipo. Mutações entre 976 e 1067 são associadas a risco três a quatro vezes aumentado de desenvolvimento de adenomas duodenais. A hipertrofia congênita do epitélio de pigmento da retina (CHRPE) associa-se a mutações entre os codons 463 e 1387. A síndrome de Gardner associa-se a mutações entre os codons 1403 e 1578[29] e, além de câncer colorretal, caracteriza-se por osteomas da mandíbula ou crânio, cistos epidérmicos e múltiplos tumores de pele e tecido mole, em especial desmoides e tumores da tireóide. A PAF atenuada é uma variante distinta de PAF em que o seguinte é verdadeiro:

1. Os indivíduos acometidos têm menos de 10 adenomas.
2. Os pólipos são mais proximalmente distribuídos no cólon.
3. O início do câncer colorretal ocorre cerca de 15 anos mais tarde do que em pacientes com PAF.

As mutações responsáveis por essa variante ocorrem no extremo proximal ou porções distais do gene *APC*.

A polipose associada a *MYH* (MAP) é uma síndrome recentemente descrita causada por mutações no gene homólogo MutY humano (*MYH*). Ele é responsável pela mesma percentagem de casos de câncer colorretal como a PAF faz, mas, ao contrário da PAF, a MAP é herdada de modo autossômico *recessivo*. Fenotipicamente, o câncer colorretal associado à MAP é indistinguível da PAF clássica ou atenuada, embora ocorra mais tarde, por volta de 50 anos de idade. Os pólipos são distribuídos por todo o cólon, mas existem dados conflitantes sobre predominância do tumor à direita e à esquerda. As manifestações extracolônicas incluem câncer de mama (18%) e pólipos gastrointestinais superiores (um terço).[30] O gene *MYH* codifica uma glicosilase do DNA envolvida na via de reparo de excisão de base (REB), que é importante para prevenir mutações secundárias à lesão oxidativa. Mutações em *Y165C* e *G382D* são responsáveis por mais de 80% de todas as mutações descobertas daí em diante. A penetrância é calculada em 50%.[30] Homozigotos ou heterozigotos compostos para mutações da linhagem germinativa do gene *MYH* têm risco aumentado em 93 vezes de câncer colorretal.[31] A mutação leva a instabilidade cromossômica em que existe uma taxa acelerada de agregação incorreta cromossômica durante a divisão celular. Isso leva à aneuploidia, que tem sido reconhecida como uma alteração genética precoce na forma de carcinogênese, tanto de tumores PAF como MAP. Os pólipos carregando mutações *MYH* têm duas vezes a incidência global de aneuploidia como aqueles em pacientes com PAF. A evidência atual sugere que portadores de alelos mutados têm pouca probabilidade de ter mais de 50% de risco aumentado de câncer colorretal.

Câncer Colorretal não Polipose Hereditário

Também conhecido como síndrome de Lynch, o câncer colorretal não polipose hereditário (CCNPH) responde por 5% a 10% de todos os cânceres colorretais. É uma condição autossômica dominante causada por mutações em genes de reparo de incompatibilidade do DNA. Quando originalmente descritos por Lynch, os parentes foram subclassificados em tipos I e II com base em se apenas câncer colorretal se desenvolvia (tipo I) ou se cânceres extracolônicos estavam presentes (tipo II). A penetrância é alta. O amplo fenótipo do CCNPH tem predominância de localização à direita dos cânceres colônicos (70% proximal à flexura esplênica) que aparece em uma idade precoce (média de idade ao diagnóstico, 44 anos), com maior probabilidade de cânceres sincrônicos e metacrônicos. As malignidades extracolônicas ocorrem especialmente no endométrio e no ovário. Embora a incidência real de pólipos adenomatosos seja a mesma que para aqueles nos quais se desenvolve câncer colorretal esporádico, uma vez um tumor se desenvolva, há uma taxa aumentada de progressão do tumor porque a taxa de mutação genética nas células do CCNPH é duas a três vezes mais alta que nas células normais. Um adenoma colônico pode evoluir para carcinoma em 2 a 3 anos, ao contrário dos 8 a 10 anos típicos dos casos esporádicos.

As mutações nos genes de reparo de incompatibilidade do DNA causam instabilidade microssatélite. Microssatélites são regiões genômicas nas quais sequências curtas de DNA são repetidas. Durante replicação dessas sequências, o deslizamento do complexo de polimerase do DNA pode ocorrer e resultar na formação de filamentos de filhas que contêm muitas ou muito poucas cópias dessas sequências. As mutações podem ocorrer quando esses microssatélites são alinhados incorretamente. As mutações então persistem quando as proteínas de reparo da incompatibilidade do DNA falham em corrigir os erros. Mutações em um número de genes de reparo de incompatibilidade do DNA têm sido identificadas em pacientes com CCNPH. Mutações em *bMSH2* e *bMLH1* respondem por cerca de dois terços dos casos. Mutações *MSH6* são responsáveis por um adicional de 10% dos casos. Outros genes de reparo de incompatibilidade nos quais as mutações levam a CCNPH incluem *PMS1* e *PMS2*. Observe que 15% dos cânceres colorretais esporádicos têm instabilidade microssatélite, mas isso ocorre por meio de metilação silenciadora do gene *bMLH1*, em vez de por mutações como na CCNPH.

BRA1 e *BRCA2*

Cerca de 5% a 10% de todos os cânceres de mama são hereditários e atribuíveis a mutações em genes de suscetibilidade de penetrância alta. Entretanto, apenas dois desses genes foram identificados: *BRCA1* e *BRCA2*. Um quarto dos parentes de alto risco tem mutações em ambos esses genes. Embora o risco estimado para câncer de mama seja de 80% em uma mulher de 70 anos com uma mutação da linhagem germinativa em *BRCA1* ou *BRCA2*, mutações diferentes variam em seu risco de malignidade.

Os portadores estão sob risco de outros cânceres, especialmente os de ovário. O risco de câncer de ovário em uma

paciente portadora de *BRCA1* ou *BRCA2* é de 60% e de 27%, respectivamente. Cerca de 5% de todos os cânceres de ovário são atribuídos a mutações da linhagem germinativa de *BRCA1*. O risco de câncer ovariano em pacientes com mutações em *BRCA2* é mais baixo, em torno de 15% a 20%. Os portadores do sexo masculino estão sob grande risco de câncer de próstata.

O gene *BRCA1* está localizado no braço longo do cromossomo 17. É um grande gene de 100.000 ácidos nucleicos, e mais de 250 mutações diferentes foram relatadas. O número simples de mutações torna muito difícil a tarefa de identificar a mutação específica em um novo parente. O gene *BRCA2* é um gene ainda maior que o *BRCA1*, e cerca de 100 mutações foram relatadas. Como para *BRCA1*, a ampla maioria das alterações são mutações da fase de leitura ou sem sentido que produzem uma proteína truncada. Tanto *BRCA1* quanto *BRCA2* são genes de supressão de tumor — eles são não funcionais nas células malignas como resultado de uma mutação da linhagem germinativa combinada seguida por inativação do segundo alelo no tumor (a hipótese de dois golpes de Knudson). Esses genes têm papéis-chave no reparo da lesão do DNA, regulação da expressão do gene e controle do ciclo celular.

Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo I

A MEN I é uma condição autossômica dominante caracterizada fenotipicamente por tumores da glândula paratireoide, causando hiperparatireoidismo, tumores da célula das ilhotas pancreáticas e tumores da hipófise.

Lipomas, adenomas das glândulas adrenal e tireoide, angiofibromas cutâneos e tumores carcinoides também podem se desenvolver nos indivíduos acometidos.

Mutações no gene supressor de tumor denominado *MEN1*, localizado no cromossomo 11q13, são responsáveis por essa síndrome. Oitenta por cento das mutações identificadas resultam em perda de função do produto do gene, denominado *menin*. O menin é uma proteína de 67 kd encontrada predominantemente no núcleo. Ele se liga a uma variedade de proteínas que têm papéis na regulação da transcrição, reparo do DNA e organização do citoesqueleto. Nenhuma dessas vias de menin já foi considerada fundamental na tumorigênese de *MEN1*, embora um número de candidatos como JunD tenha sido proposto.

Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 2

CTM desenvolve-se em todos os indivíduos com MEN 2. Ela é subclassificada em tipo A e tipo B. A MEN 2A é manifestada como feocromocitoma (50%) e hiperparatireoidismo (25%). Além da CTM e feocromocitoma, a MEN 2B caracteriza-se por neuromas mucosos na língua, lábios e áreas subconjuntivais; ganglioneuromatose intestinal; e um formato corporal marfanoide. A maioria dos casos de MEN 2B é consequente a novas mutações *ret* espontâneas, não herdadas de ambos os pais.

Ambos os tipos são causados por mutações da linhagem germinativa no protoncogene *ret* (*r*earranjado durante *t*ransfecção) localizado no cromossomo 10q11. Ele codifica um receptor transmembrana de tirosina cinase que é expresso em uma ampla variedade de células neuroendócrinas e neurais, incluindo células C da tireoide, células medulares adrenais e células de gânglio autonômico. Uma vez mutado, o receptor ativa constitutivamente várias vias sinalizadoras, inclusive as vias p38/MAPK e JNK.

Síndrome de von Hippel-Lindau

A síndrome de von Hippel-Lindau é rara, uma condição autossômica dominante caracterizada pelo desenvolvimento de tumores altamente vascularizados em múltiplos órgãos. Esses tumores incluem hemangioblastomas da retina e sistema nervoso central, cistos renais que se desenvolvem em câncer renal de células claras e feocromocitomas. É causado por mutações no gene *VHL*. A penetrância é de 90% por volta dos 65 anos de idade, com a média de idade no diagnóstico sendo 26. Desde o descobrimento do papel do gene *VHL* nessa síndrome, mutações desse mesmo gene foram encontradas na maioria dos carcinomas renais de células claras esporádicos. Essa perda de função do *VHL* é um evento fundamental durante carcinogênese de célula renal e é apoiada por experimentos nos quais a introdução do *VHL* do tipo desordenado nas linhagens de célula de câncer renal deficientes em *VHL* resultam em supressão do crescimento do tumor.

O produto da proteína do gene *VHL*, pVHL, funciona como um supressor de tumor. É parte do mecanismo de resposta da célula à hipoxia. Sob condições de baixa tensão de oxigênio celular, o fator-1 induzível pela hipoxia (HIF-1) e HIF-2 regulam os genes envolvidos no metabolismo, angiogênese, eritropoiese e proliferação celular. pVHL atinge a subunidade α de HIF para proteólise dependente de oxigênio. Dessa forma, a ausência de pVHL resulta em persistência do complexo HIF, com atividade transcricional de HIF aumentada e infrarregulação de genes-alvo de HIF, incluindo *VEGF*, *GLUT-1* e *eritropoetina*, independentemente dos níveis de oxigênio celular. pVHL também tem papéis na renovação da MEC e na estabilidade do microtúbulo.

Epigenética do Câncer

A herança epigenética é definida como informação celular, outra que não a sequência de nucleotídeo, que é herdada durante a divisão celular. Existem três formas principais inter-relacionadas: metilação do DNA, impressão genômica e modificação da histona. Esses modelos epigenéticos controlam a expressão do gene e podem ser transmitidos para células-filhas independentemente da sequência do DNA.

Um dos tipos de alterações epigenéticas mais bem estudados é a metilação da citosina nos dinucleotídeos CpG. Ilhas de CpG (CGI) estão estiradas aproximadamente 1 kb do DNA contendo grupos de dinucleotídeos CpG que são geralmente não metilados nas células normais e são, com frequência, localizados próximo das terminações 5' dos genes. A metilação de promotores de ilhas de CpG está associada a uma estrutura fechada de cromatina e emudecimento transcricional do gene associado. Mostrou-se que isso é um evento comum na carcinogênese. Os genes supressores tumorais como *CDKN2A*, *RB*, *VHL* e *BRCA1* são inativados por hipermetilação de seus promotores CGI.

Por sua vez, genes que são hipometilados, levando a maior transcrição, têm sido identificados. Por exemplo, a desmetilação do promotor CpG tem resultado em superexpressão de ciclina D2 e maspin no câncer gástrico.[32] A hipometilação do DNA também tem sido associada a instabilidade genômica. A perda da metilação é particularmente grave nas sequências satélite pericentroméricas, e cânceres do ovário e mama com frequência contêm translocações cromossômicas desequilibradas com ponto de ruptura nas regiões pericentroméricas dos cromossomos 1 e 16. A desmetilação dessas sequências satélites pode predispor a sua ruptura e recombinação.

Impressão genômica refere-se ao condicionamento dos genomas maternos e paternos durante gametogênese de modo que um alelo parental específico é mais abundantemente (ou exclusivamente) expresso na prole. No tumor de Wilms, a perda de impressão leva à expressão bialélica patológica de *IGF2*. Isso parece ocorrer em combinação com hipermetilação de regiões do gene *H19* reciprocamente impresso. Esses dois fenômenos são as primeiras alterações genéticas detectáveis nesse câncer e sugerem, fortemente, um papel de guardião para alterações epignéticas no câncer.

A metilação de CGI está associada a uma estrutura de cromatina condensada que bloqueia o acesso dos fatores de transcrição para locais promotores de DNA e leva portanto a silêncio transcricional. A modificação de histonas, como por acetilação, metilação ou fosforilação, é importante na compactação da estrutura de cromatina. Trabalho recente sobre câncer colorretal sugere que a combinação de hipermetilação do DNA e modificação da histona desempenham um papel fundamental na manutenção do silêncio do gene.[33] Essa é uma área emergente de pesquisa.

Carcinógeno

Qualquer agente que pode contribuir para a formação do tumor é denominado carcinógeno, e ele pode ser químico, físico ou biológico. A International Agency for Research on Cancer (IARC) mantém um registro de carcinógenos humanos que está disponível na internet (www.iarc.fr). Os componentes são categorizados em cinco grupos com base em estudos epidemiológicos, modelos animais e testes de mutagênese a curto prazo. O grupo 1 contém o que são considerados carcinógenos humanos provados. No grupo 2A os agentes são provavelmente carcinógenos humanos; existe pouca evidência de carcinogenicidade em seres humanos, mas evidência suficiente para provar carcinogenicidade em animais de experimento. O grupo 2B inclui agentes que são, possivelmente, carcinogênicos para seres humanos, mas há limitada evidência de carcinogenicidade em seres humanos e menos do que evidência suficiente de carcinogenicidade em animais de experimento. Para os agentes incluídos no grupo 3, há evidência inadequada de carcinogenicidade em seres humanos ou em animais de experimento. Os agentes do grupo 4 são, provavelmente, não carcinogênicos para seres humanos.

Agentes Químicos

Os agentes químicos que iniciam carcinogênese são muito diversos em estrutura e função e incluem tanto produtos naturais como sintéticos (Tabelas 29-5 e 29-6). Eles estão em uma de duas categorias: (1) compostos de atuação direta, que não exigem transformação química para sua carcinogenicidade, e (2) compostos de atuação indireta, ou pró-carcinógenos, que exigem conversão metabólica *in vivo* para seus efeitos carcinogênicos. Todos esses compostos, ou seus metabólitos ativos na

Tabela 29-5 Grupo I de Carcinógenos Químicos Selecionados da IARC

CARCINÓGENO QUÍMICO	FORMAS DE EXPOSIÇÃO	TIPO DE TUMOR PREDOMINANTE
Aflatoxinas	Ingestão de milho e amendoim em climas úmidos e quentes	Carcinoma hepatocelular
Arsênico	Ingestão; também inalação por trabalhadores de minério	Câncer de pele
Asbesto (amianto)	Inalação	Mesotelioma, câncer de pulmão
Benzeno	Inalação, especialmente indústrias relacionadas com gasolina ou na produção de outros produtos químicos provenientes do benzeno	Leucemia
Benzidina	Inalação por trabalhadores na indústria de tinta	Câncer de bexiga
Berílio	Inalação por trabalhadores do refinamento de metal e da produção de produtos à base de berílio; também aqueles das indústria aérea, aeroespacial, eletrônica e nuclear	Câncer de pulmão
Cádmio	Inalação por trabalhadores na produção de cádmio e refinamento, manufatura de bateria de níquel-cádmio e outras indústrias relacionadas com cádmio	Câncer de pulmão
Compostos de cromo	Inalação durante chapeamento de cromo, produção de cromados, solda	Câncer de pulmão
Alcatrão de carvão	Inalação, absorção transcutânea em uma variedade de ambientes industriais	Câncer de pele, câncer escrotal
Óxido de etileno	Inalação durante a produção de vários produtos industriais, por exemplo, etileno glicol	Leucemia, linfoma
Níquel	Inalação, ingestão, ou contato da pele com níquel ou indústrias de produção de liga de níquel, soldagem e chapeamento	Câncer de pulmão, câncer nasal
Radônio	Inalação em minas subterrâneas	Câncer de pulmão
Tabagismo	Inalação	Câncer de pulmão, câncer oral, faríngeo, laríngeo, câncer de esôfago
Cloreto de vinil	Inalação durante a produção de cloreto polivinil	Angiossarcoma hepático, carcinoma hepatocelular, tumores do cérebro, câncer pulmonar, processos malignos hematopoiéticos

Com base na informação das Monografias da IARC sobre a Avaliação dos Riscos Carcinogênicos para Humanos. International Agency for Research on Cancer (IARC), 2004. Disponível em: http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/allmonos90.php.

Tabela 29-6 Grupo I de Carcinógenos Farmacêuticos Selecionados da IARC

CARCINÓGENOS FARMACÊUTICOS	TIPO DE TUMOR PREDOMINANTE
Azatioprina	Linfoma não Hodgkin, câncer de célula escamosa da pele, carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma
Ciclofosfamida	Câncer da bexiga, leucemia
Clorambucil	Leucemia
Tamoxifeno	Câncer endometrial
Estrogênios (CO, TRH)	Câncer da mama e endométrio

TRH, terapia de reposição hormonal; CO, contraceptivo oral.
Com base na informação das Monografias da IARC sobre a Avaliação dos Riscos Carcinogênicos para Humanos. International Agency for Research on Cancer (IARC), 2004. Disponível em: http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/allmonos90.php.

última categoria, partilham a propriedade essencial de ser eletrófilos altamente reativos (tendo átomos deficientes de elétron) que podem reagir com locais nucleofílicos (rico em elétron) na célula. Essas reações são não enzimáticas e resultam na formação de produtos covalentes entre os carcinógenos químicos e (quase sempre) DNA.

A grande maioria dos carcinógenos químicos exige ativação metabólica para seus efeitos carcinogênicos. A via metabólica que produz o metabólito ativo pode ser apenas uma de um número de vias metabólicas para degradação do composto fonte. Assim, a potência carcinogênica do carcinógeno é determinada não só pela reatividade do derivado eletrofílico ou derivados, mas também pelo equilíbrio entre a ativação metabólica e as reações de inativação. A maioria dos carcinógenos conhecidos é metabolizada pelo citocromo P-450 dependente de mono-oxigenase. Como essas enzimas são essenciais para a ativação de pró-carcinógenos, a suscetibilidade individual à carcinogênese é regulada, em parte, por polimorfismos nos genes que codificam essas enzimas. Por exemplo, um produto do gene P-450, CYP1A1, metaboliza hidrocarbonos aromáticos policíclicos como benzo(a)pirena. Cerca de 10% da população branca tem uma forma altamente induzível dessa enzima que é associada a maior risco de câncer de pulmão em tabagistas. Tabagistas leves com o genótipo suscetível de CYP1Q1 têm risco sete vezes mais alto de desenvolver câncer de pulmão do que tabagistas sem o genótipo permissivo. Idade, gênero e estado nutricional também têm um efeito no metabolismo dos carcinógenos e, assim, sua probabilidade de induzir malignidade.

O DNA é o primeiro alvo dos carcinógenos químicos. A capacidade desses compostos de induzir mutações é denominada *potencial mutagênico*. O teste de Ames é o método mais comum para avaliação do potencial mutagênico e mede a capacidade de um produto químico induzir mutações na bactéria *Salmonella typhimurium*. A grande maioria dos carcinógenos químicos marca escore positivo no teste de Ames, de modo que ele é útil para rastreamento. Entretanto, nem todos os compostos com potencial mutagênico *in vitro* também têm efeitos *in vivo*. Embora nenhuma mutação isolada seja única a todos os carcinógenos químicos, os compostos individuais têm revelado provocar alterações características no DNA. Por exemplo, a aflatoxina B1 induz uma transconversão G:C→T:A no códon 249 do gene *TP53* (mutação de *p53* 249^{ser}). Em indivíduos de áreas com um alto nível de exposição à aflatoxina B1, desenvolve-se carcinoma hepatocelular naqueles com essa mutação característica. Essa mutação é uma ocorrência incomum no carcinoma hepatocelular causado por outros agentes como hepatite por vírus B (HBV).

A carcinogenicidade de alguns produtos químicos aumenta pela administração subsequente de outros agentes denominados *promotores*, que são por si mesmos não tumorigênicos. Tais produtos químicos incluem ésteres de forbol, hormônios e fenóis. Sua característica fundamental é uma capacidade de induzir proliferação celular. A promoção pode envolver múltiplos compostos agindo como promotores sobre vias reguladoras diferentes. O resultado final é a expansão clonal das células iniciadas.

Carcinogênese por Radiação

As duas formas mais importantes de radiação causando alteração maligna em seres humanos são a radiação ultravioleta (UV) e a radiação ionizante. Enquanto a última causa uma variedade de cânceres, a primeira é principalmente implicada no câncer de pele. Existe tipicamente um período longo de latência entre a exposição radiante e o desenvolvimento clínico de câncer.

A radiação UV é um fator de risco conhecido para carcinoma de célula escamosa, carcinoma de células basais e possivelmente melanoma maligno. O grau de risco depende do tipo de raios UV, da intensidade da exposição e da quantidade de melanina presente na pele do indivíduo. A porção UV do espectro eletromagnético pode ser dividida em três variações de extensão de onda: UVA (320-400nm), UVB (280-320nm) e UVC (200-280 nm). Desses, UVB é o mais importante. UVC, também um potente mutagênico, é filtrado pela camada de ozônio do planeta. A carcinogenicidade do UVB deve-se a sua formação de dímeros de pirimidina no DNA. Essa lesão pode ser reparada pela via de reparo de excisão de nucleotídeo (NER). Esse é um processo multietapa envolvendo reconhecimento dos filamentos de DNA lesionados, incisão e remoção desses filamentos e síntese de uma mancha contendo a sequência correta de nucleotídeo, que é, então, fortalecida à estrutura do DNA. Com exposição excessiva ao sol, postula-se que a capacidade dessa via é dominada e alguma lesão do DNA permanece sem reparo. A xerodermia pigmentosa, uma família de distúrbios autossômicos recessivos caracterizada por extrema fotossensibilidade e um risco aumentado 2.000 vezes de câncer de pele, é causada por mutações nos genes envolvidos no NER. Mutações nos genes *ras* e *p53* ocorrem precocemente nos cânceres de pele, principalmente em sequências de dipirimidina.

A radiação ionizante inclui formas eletromagnéticas (raios X, raios gama) e particuladas (partículas alfa, partículas beta, prótons, nêutrons). A radiação ionizante é tanto um carcinógeno quanto um agente terapêutico — a exposição a baixa dose pode aumentar o risco de um indivíduo desenvolver câncer, mas quando dada em doses altas, pode alentecer ou cessar o crescimento do tumor. A radiação ionizante tem vários efeitos nos tecidos e afeta as células e seu microambiente. Ela leva a ativação rápida, global e persistente do microambiente. A inflamação resulta na produção de espécies reativas de oxigênio ou espécies reativas de nitrogênio (ou ambas) pelos macrófagos ou neutrófilos do tecido. A exposição subletal, a longo prazo, a esses produtos inflamatórios pode causar instabilidade genômica nas células parenquimatosas, acabando por levar a anormalidades cromossômicas, mutações de gene, ou ambos. Além disso, está ficando claro que o estroma irradiado tem um fenótipo "ativado" persistente. Mostrou-se que o estroma irradiado contribui para a seleção e proliferação de clones malignos em modelos animais.

Nos sobreviventes das bombas atômicas de Hiroshima e Nagasaki, leucemias desenvolveram-se após um período de latência médio de 7 anos, mas esses sobreviventes também

sofreram maior incidência de tumores de órgão sólido (p. ex., mama, cólon, tireoide, pulmão). A irradiação da cabeça e pescoço na infância tem sido associada a uma alta incidência de câncer de tireoide na vida adulta.

Existe uma vulnerabilidade definida de diferentes tecidos à carcinogênese induzida por radiação. Mais vulnerável é a linhagem de célula hematopoiética, onde a exposição à radiação causa leucemias (exceto leucemia linfocítica crônica), seguida pela glândula tireoide. Na categoria intermediária estão a mama, pulmão e glândulas salivares. Pele, osso e o trato gastrointestinal são relativamente radiorresistentes.

Carcinógenos Infecciosos

Uma das primeiras observações de que o câncer pode ser causado por agentes transmissíveis foi feita por Peyton Rous, em 1911, quando demonstrou que extratos livres de células provenientes de sarcomas em galinhas podiam transmitir sarcomas a outros animais injetados com esses extratos. Isso foi subsequentemente descoberto para representar transmissão viral de câncer pelo vírus do sarcoma de Rous.

Agentes infecciosos (Tabela 29-7) podem causar maior risco de malignidade por vários mecanismos, inclusive transformação direta, expressão de oncogenes que interferem nos pontos de checagem do ciclo celular ou reparo do DNA, expressão de citocinas ou outros fatores de crescimento e alteração do sistema imunológico.

Carcinogênese Viral

Cerca de 15% de todos os tumores humanos no mundo todo são causados por vírus. O número reflete predominantemente dois processos malignos: câncer cervical causado por HPV e CHC causado por HBV e vírus da hepatite C (HCV).

Princípios da Carcinogênese Viral Os tumores humanos por vírus exibem mecanismos diferentes de transformação celular e se enquadram em duas categorias de atuação direta e indireta (Quadro 29-1). Os vírus de atuação direta portam um ou mais oncogenes, enquanto agentes de atuação indireta não parecem possuir um oncogene. Ambos os tipos estabelecem infecções persistentes a longo prazo em seus tipos de células-alvo.

Vírus Pequenos de Tumor de DNA Como resultado de seu limitado conteúdo genético, vírus pequenos de tumor de DNA como HPV são dependentes do mecanismo da célula hospedeira para replicar seu genoma viral. Proteínas não estruturais codificadas por vírus estimulam células em repouso a entrarem na fase S para proporcionar às enzimas o ambiente condutor para replicação do DNA viral. Em função dessa capacidade de usurpar o controle do ciclo celular, tais proteínas são também responsáveis pela transformação da célula. A ligação de oncoproteínas virais às proteínas p53 e pRb celulares supressoras de tumor é fundamental para os efeitos dos pequenos vírus do tumor do DNA nas células hospedeiras. Por exemplo, a oncoproteína E6 do HPV forma um complexo com p53, após o que ela é marcada por degradação mediada por ubiquitina.

Hepatite por Vírus B (um vírus do DNA) O desenvolvimento de CHC após infecção por HBV provavelmente envolve uma combinação de mecanismos indiretos e diretos. A lesão crônica do fígado secundária a infecção viral persistente leva a necrose, inflamação e regeneração do hepatócito. A indução constitutiva da progressão da célula do fígado para o ciclo celular domina os mecanismos de reparo do DNA na presença de eventos mutacionais. Isso pode induzir mutações fixas do DNA e rearranjos cromossômicos, que são determinantes importantes de transformação celular; simultaneamente, a fibrose rompe a estrutura lobular normal e modifica as interações célula-célula e célula-MEC, com perda adicional do controle sobre o crescimento celular. A proteína X do HBV (HBx) também pode atuar como uma oncoproteína viral potencial. Como um fator de transcrição, ela atua em vários promotores virais e celulares. Ela influencia as vias de transdução de sinal tanto no citoplasma quanto na mitocôndria. HBx também se liga a p53 e inibe vários processos críticos mediados por p53, incluindo ligação específica da sequência de DNA, transativação transcricional e apoptose. A integração do DNA do HBV no genoma hospedeiro

Tabela 29-7 Grupo I de Carcinógenos Infecciosos Selecionados da IARC

CARCINÓGENOS INFECCIOSOS	TIPO DE TUMOR PREDOMINANTE
Vírus Epstein-Barr (EBV)	Linfoma de Burkitt, doença de Hodgkin, linfoma relacionado com imunossupressão, carcinoma nasofaríngeo
Hepatite B	Carcinoma hepatocelular
Hepatite C	Carcinoma hepatocelular
Vírus da imunodeficiência humana (HIV) tipo I	Sarcoma de Kaposi
Papilomavírus humano (HPV) tipos 16 e 18	Câncer cervical, câncer anal
Vírus linfotrópico de célula T humana tipo I (HTLV-1)	Leucemia de célula T adulta
Helicobacter pylori	Adenocarcinoma gástrico
Opisthorchis viverrini	Colangiocarcinoma, carcinoma hepatocelular
Schistosoma haematobium	Câncer da bexiga

Com base na informação das Monografias da IARC sobre a Avaliação dos Riscos Carcinogênicos para Humanos. International Agency for Research on Cancer (IARC), 2004. Disponível em:http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/allmonos90.php.

Quadro 29-1 Princípios da Carcinogênese Viral

Vírus podem causar neoplasia em animais e seres humanos.
Vírus tumorais com frequência estabelecem infecções persistentes nos hospedeiros naturais.
Infecções virais são mais comuns que a formação de tumor relacionado com vírus.
Períodos longos latentes em geral decorrem entre a infecção viral inicial e a aparência do tumor.
Fatores do hospedeiro são determinantes importantes de tumorigênese induzida por vírus.
Os vírus podem ser agentes carcinogênicos de atuação direta ou indireta.
Os vírus são raramente carcinógenos completos.
As classes virais podem diferir no potencial oncogênico.
Os vírus oncogênicos modulam as vias de controle do crescimento nas células.
Nos tumores afetados por carcinogênese viral, os marcadores virais estão geralmente presentes em células neoplásicas.
Um vírus pode ser associado a mais de um tipo de neoplasia.

Modificado de Butel JS: Viral carcinogenesis: Revelation of molecular mechanisms and etiology of human disease. Carcinogenesis 21:405-426, 2000.

ocorre em 90% dos CHC relacionados com o HBV e tem sido postulado como sendo um evento inicial na infecção viral crônica. Nem as sequências de DNA do HBV inseridas nem os locais cromossômicos de inserção são uniformes. Postula-se que as sequências integradas poderiam alterar os genes supressores de tumor ou ativar protoncogenes por alteração de seus elementos reguladores.

Vírus RNA (Vírus 1 Linfotrópico da Célula T Humana, Vírus da Hepatite C) Após infecção viral, o genoma viral RNA de filamento isolado é transcrito para uma cópia de DNA de filamento duplo, que é então integrado no DNA cromossômico da célula. A infecção retroviral é permanente. Retrovírus oncogênicos transportam oncogenes derivados de genes celulares que na maior parte das vezes estão envolvidos em sinalização mitogênica e controle de crescimento. Exemplos de tais protoncogenes são proteína quinases, proteínas G, fatores de crescimento e fatores de transcrição. Por outro lado, os retrovírus que não possuem oncogenes podem causar tumores durante a integração no genoma celular. Se isso ocorrer próximo a protoncogenes celulares normais, o promotor forte e sequências de ampliação do provírus (que permite replicação viral) também afetarão a expressão dos protoncogenes. Esse mecanismo é denominado *mutagênese insercional pró-viral*.

Vírus da Hepatite C (um Flavivírus RNA) O papel do HCV no desenvolvimento de carcinoma hepatocelular parece ser indireto, ou seja, por indução de lesão hepatocelular crônica, junto com inflamação e regeneração da célula hepática. Várias proteínas do HCV têm sido implicadas em sua atividade carcinogênica.[34] Tanto a proteína central do HCV quanto a proteína NS3 modulam a expressão do inibidor p21WAF1 dependente de ciclina e afetam a atividade de p53. A proteína NS5A atua como um fator de transcrição e interage com vias sinalizadoras celulares e várias cinases reguladoras do ciclo celular para bloquear a resposta celular apoptótica à infecção persistente por HCV. Ao contrário dos retrovírus, o HCV (um flavivírus) não parece causar integração de seus DNA no genoma celular.[35]

Helicobacter pylori

A infecção por *H. pylori* é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de câncer gástrico. Ela foi a primeira bactéria vinculada a câncer humano e foi classificada como um carcinógeno do grupo 1 pela IARC em 1996. Os mecanismos pelos quais *H. pylori* causa câncer ainda são desconhecidos, mas acredita-se que envolva características tanto do hospedeiro quanto bacterianas. Supõe-se que a resposta inflamatória crônica à infecção provocada pelo *H. pylori* seja um importante mecanismo pelo qual a infecção pode acabar levando à neoplasia. Entretanto, não se sabe por que e como a infecção e resultante inflamação selecionam determinados indivíduos e quais indivíduos não entram na cascata neoplásica. O microambiente gástrico, como secreção ácida, pode desempenhar um papel-chave. IL-1β é um inibidor muito potente de secreção ácida. Polimorfismos do gene que codifica essa citocina e também o gene que codifica o gene antagonista do receptor IL-1β, parte do mesmo grupo de gene, têm sido associados a maior risco de câncer gástrico.

A infecção com cepas de *H. pylori* que transportam o gene do antígeno A associado a citotoxina (*cagA*) associa-se a carcinoma gástrico. O produto do gene *cagA*, CagA, é liberado para as células epiteliais gástricas pelo sistema bacteriano de secreção tipo IV, em essência, uma seringa molecular. Uma vez intracelular, CagA é tirosina fosforilada pela família de quinases SRC e é então capaz de se ligar, especificamente, e ativar a oncoproteína celular SHP2. Assim, pode-se ver que a desregulação de CagA de SHP2 mimetiza uma situação onde SHP2 adquire uma mutação de ganho de função. Acredita-se que CagA seja importante durante as fases iniciais de carcinogênese gástrica, em particular, progressão de gastrite superficial para gastrite atrófica para metaplasia intestinal. Entretanto, a presença de CagA isoladamente não é suficiente para a transformação de células epiteliais gástricas para um fenótipo maligno.

Inflamação Crônica

A inflamação crônica na ausência de infecção tem sido há muito tempo relacionada com o desenvolvimento de câncer. Exemplos incluem o desenvolvimento de carcinoma de célula escamosa da pele em áreas de ulceração crônica (úlcera de Marjolin) e o alto risco de câncer colorretal em pacientes com colite ulcerativa. Entretanto, as alterações exatas que ocorrem durante inflamação crônica, que levam à transformação maligna, estão apenas começando a ser elucidadas. Por exemplo, no câncer colorretal associado à colite ulcerativa, um mecanismo duplo tem sido proposto. A ulceração do epitélio expõe camadas celulares subjacentes aos conteúdos do lúmen intestinal. A flora intestinal desencadeia a via do fator nuclear NF-B em macrófagos e faz com que eles liberem agentes pró-inflamatórios como prostaglandinas, quimiocinas e interleucinas que, indiretamente, promovem a sobrevivência das células epiteliais transformadas. Independentemente, a flora intestinal deflagra diretamente a sobrevivência da via de NF-κB por meio de receptores do tipo pedágio (TLR) na célula transformada.

MARCADORES TUMORAIS

Os marcadores tumorais são indicadores de alterações celulares, bioquímicas, moleculares ou genéticas pelos quais pode-se reconhecer neoplasia. Essas medidas substitutas da biologia do câncer provêm inferência para o comportamento clínico do tumor. Isso é particularmente útil quando o câncer não é detectável clinicamente. A informação fornecida pode:

- Ser diagnóstica e diferenciar doença benigna de maligna
- Correlacionar-se com a quantidade de tumor presente (denominado carga do tumor)
- Permitir classificação de subtipo para determinar o estádio mais acuradamente dos pacientes
- Ser prognóstica, tanto pela presença quanto pela ausência do marcador ou por sua concentração
- Orientar a escolha de terapia e predizer resposta à terapia

O marcador ideal tem três características definidoras:

1. O marcador é expresso exclusivamente pelo tumor particular.
2. A coleta da amostra para o ensaio do marcador tumoral é fácil.
3. O próprio ensaio é reproduzível, rápido e barato.

Atualmente, não existe nenhum marcador que preencha todos esses critérios para qualquer câncer, nem existe qualquer câncer no qual existam biomarcadores que descrevam completamente seu comportamento.

Os marcadores tumorais caem em três amplas categorias — proteínas, mutações genéticas e alterações epigenéticas (Quadro 29-2). Todas as três podem ser encontradas no próprio tecido do tumor. Os marcadores tumorais encontrados nos líquidos corporais, particularmente sangue e urina, têm maior potencial de aplicação clínica devido à facilidade de acesso a esses líquidos para análise e porque amostras repetidas permitem monitoramento *in vivo* do processo maligno para características como progressão da doença ou recidiva, metástase e resposta à terapia.

Em vez de fornecer uma revisão exaustiva de todos os marcadores tumorais, esta seção esboça as principais categorias de

Quadro 29-2 Marcadores Tumorais não Proteína Potenciais

Marcadores com Base no RNA

Transcritos superexpressos/subexpressos
RNA regulador (p. ex., micro-RNA)

Marcadores com Base no DNA

Polimorfismos de nucleotídeo único (SNP)
Translocações cromossômicas — *bcr-abl* (Filadélfia)
Alterações no número de cópia do DNA
Instabilidade microssatélite
Alterações epigenéticas (p. ex., metilação de região promotora diferencial)

De Ludwig JA, Weinstein JN: Biomarkers in cancer staging, prognosis and treatment selection. Nat Rev Cancer 5:845-856, 2005.

marcadores tumorais e focaliza a evidência dos marcadores tumorais atualmente em uso clínico.

Marcadores Tumorais de Proteína

As proteínas são o primeiro tipo de marcador tumoral identificado e são, portanto, consideradas marcador de tumor clássico. Entretanto, apesar de décadas de pesquisa, poucos estão em uso clínico. Os rotineiramente usados são, em geral, limitados por baixas sensibilidade e especificidade. Suas concentrações no soro ou plasma em geral se correlacionam com carga de tumor, visto que elas são vertidas das neoplasias em expansão.

Antígeno Carcinoembrionário

O antígeno carcinoembrionário (CEA) é provavelmente o marcador tumoral mais estudado e é, predominantemente, usado clinicamente em pacientes com câncer de cólon e reto. É uma proteína oncofetal que está normalmente presente durante a vida fetal, mas pode ser vista em baixa concentração em adultos saudáveis. Estruturalmente, é uma glicoproteína com peso molecular de 200 kd e é um componente do glicocálice, localizado no lado luminal da membrana da célula das células intestinais epiteliais normais. O CEA é um membro de uma grande família de proteínas que se relacionam com a superfamília do gene da imunoglobulina. A própria molécula é secretada na circulação e também é encontrada nas secreções mucosas do estômago, intestino delgado e árvore biliar. Embora sua função exata seja desconhecida, tem-se mostrado que o CEA está envolvido na adesão celular e é capaz de inibir a apoptose induzida por perda de ancoragem à MEC.

Exames

Kits de imunoensaio permitem que se determinem os níveis séricos de CEA acuradamente, com reprodutibilidade, e são relativamente baratos. Os níveis séricos normais são inferiores a 2,5 ng/mL, limítrofes se de 2,5 a 5,0 ng/mL, e elevados se acima de 5,0 ng/mL. Níveis limítrofes ocorrem com distúrbios benignos como doença inflamatória intestinal, pancreatite, cirrose e doença pulmonar obstrutiva crônica e o tabagismo também pode aumentar o CEA — o limite superior do normal em fumantes é considerado 5 ng/mL.

Rastreamento

O CEA não é útil como teste de rastreamento em função de sua baixa sensibilidade em doença em estádio inicial — níveis elevados de CEA ocorrem em apenas 5% a 40% dos pacientes com doença localizada.

Prognóstico

Níveis elevados de CEA refletem a carga do tumor presente. O grau de elevação do CEA se correlaciona com estádio aumentado da doença e, portanto, níveis de CEA têm valor prognóstico. O CEA sérico pré-operatório é um preditor independente de sobrevida — quanto mais alto o nível sérico pré-operatório, pior o prognóstico. Esse efeito persiste mesmo após os pacientes serem estratificados para ressecabilidade e extensão da invasão local do tumor. Uma sobrevida de 5 anos é significativamente pior em pacientes com níveis pré-operatórios elevados de CEA do que naqueles com um nível pré-operatório de CEA normal. Além disso, uma sobrevida de 5 anos é mais alta em pacientes cujo CEA pré-operatório elevado normalizou no período pós-operatório. Por fim, os pacientes com níveis de CEA pré-operatórios elevados têm maiores taxas de recidiva do que aqueles com níveis normais de CEA.

Monitorização

A aplicação mais comum do CEA é para monitorar pacientes para doença recidivante. O CEA é mais sensível para metástases hepáticas ou retroperitoneais e relativamente insensível para envolvimento local, pulmonar ou peritoneal. Cerca de 75% dos pacientes com câncer colorretal recidivante têm nível sérico de CEA elevado antes do desenvolvimento de sintomas. Entretanto, o padrão ou magnitude da elevação nos níveis de CEA não tem valor na diferenciação entre recidiva localizada e doença distante. Como as elevações de CEA podem ser transitórias, medidas repetidas são realizadas como confirmação da tendência. Uma tendência de elevação confirmada no CEA promove avaliação para doença recidivante.

Como o CEA reflete carga de tumor, ele é útil na monitorização da resposta à quimioterapia em pacientes com câncer colorretal metastático. Os pacientes com câncer avançado cujos níveis de CEA caem durante a quimioterapia sobrevivem significativamente por mais tempo do que pacientes cujos níveis de CEA não mudam ou aumentam.

α-Fetoproteína

A α-fetoproteína (AFP) é usada para detecção e tratamento de CHC. É um antígeno oncofetal que consiste em um polipeptídeo de cadeia única com peso molecular de 700 kd. Os níveis são elevados no feto, reduzem agudamente após o nascimento e são aumentados durante a gravidez. É sintetizada por hepatócitos e tecidos gastrointestinais endodermicamente derivados.

Exame

A AFP é medida com *kits* de imunoensaio, tanto imunoensaios ligados à enzima como radioimunoensaio. O limite superior ao normal para um adulto não grávido saudável é menos de 25 ng/mL. Dez por cento a 20% dos carcinomas hepatocelulares não têm níveis detectáveis de AFP. Os níveis também estão elevados no câncer testicular seminomatoso, para o qual é um valioso marcador tumoral (ver discussão posterior). Vinte por cento dos pacientes com câncer gástrico ou pancreático e 5% dos pacientes com câncer colorretal ou de pulmão têm elevações significativas (> 5 ng/mL) nos níveis séricos de AFP. Níveis elevados também são observados na hepatite, doença inflamatória intestinal e cirrose.

Rastreamento

A AFP tem uma sensibilidade estimada de 25% a 75%, uma especificidade de 76% a 94% e um valor preditivo positivo de 9% a 50%. Entretanto, observe que a sensibilidade e especificidade variam com o valor de corte escolhido. Se o corte for estabelecido em 20 ng/mL, a sensibilidade e a especificidade são de 30% e 87%, respectivamente, mas se subir para 100 e 400 ng/ml, a sensibilidade e a especificidade variam de 72% a 56% e 70% a 94%, respectivamente.

A combinação de AFP e ultrassom melhora a eficácia do rastreamento. Um estudo de vigilância de 1.125 pacientes com HCV relatou uma sensibilidade de 100% com uma combinação de AFP e ultrassom *versus* uma sensibilidade de 75% para AFP isolada e de 87% para ultrassom apenas.[36] A análise de custo-eficácia é usada para calcular o custo de cada ano de vida adicional ganho em termos de anos de vida ajustados por qualidade (QALY). Um QALY de menos de 50.000 dólares é considerado custo-eficaz. Nos Estados Unidos, estudos recentes sugerem que a vigilância dos pacientes com cirrose relacionada com HCV com uma combinação de AFP e uma modalidade de imagem (ou ultrassom ou tomografia computadorizada) poderia ganhar QALY a custo aceitável.[37-39]

Prognóstico

A concentração de AFP reflete o tamanho do tumor, com níveis mais altos do que 400 ng/mL sendo associados a tumores maiores. Como resultado, tem-se mostrado que a AFP se correlaciona com estádio e prognóstico. A taxa de aumento, expressa como tempo de duplicação da AFP, também tem sido associada a prognósticos piores.

Monitorização

Mostrou-se que a AFP declina após ressecção ou ablação. Após ressecção completa, os níveis de AFP devem cair e permanecer a menos de 10 ng/mL. Shirabe e colaboradores[40] descobriram que em pacientes com CHC cujos níveis pré-operatórios de AFP eram mais altos do que 100 ng/mL e a AFP pós-operatória não caía abaixo de 20 ng/mL, recidiva precoce no primeiro ano pós-operatório deveria ser fortemente suspeita. Em pacientes cujos níveis de AFP normalizam no período pós-operatório, uma elevação subsequente na AFP no curso de medidas séricas seriadas revelou-se o melhor indicador de doença recidivante. Foi a primeira anormalidade medida em 34% desses pacientes. Entretanto, em alguns pacientes que tinham níveis séricos elevados de AFP com sua CHC original, os níveis pós-operatórios de AFP foram duvidosos na detecção de recidiva. Cinco (12%) pacientes não tiveram níveis séricos elevados, apesar da presença de doença recidivante.

O novo crescimento do tumor após quimioembolização não se correlaciona com a taxa de aumento na AFP ou carga tumoral.

Os níveis de AFP em geral declinam em resposta à quimioterapia eficaz. O monitoramento da AFP evita, portanto, o uso prolongado de quimioterapia ineficaz e potencialmente tóxica.

Antígeno 19-9 do Carboidrato

O antígeno 19-9 (CA 19-9) do carboidrato é amplamente usado como marcador sérico de câncer do pâncreas, mas seu uso é limitado ao monitoramento da resposta à terapia, não como um marcador diagnóstico. É uma glicoproteína do tipo mucina expressa na superfície das células do câncer pancreático e foi inicialmente detectada por anticorpos monoclonais surgidos contra linhagens de células de câncer colônico em um modelo de rato. O epítopo do CA 19-9 normalmente está presente na árvore biliar. A doença do trato biliar, tanto aguda como crônica, pode elevar os níveis séricos de CA 19-9.

Exame

CA 19-9 é detectado com imunoensaio e o limite superior do normal para um adulto saudável é 37 U/mL. A sensibilidade do CA 19-9 no diagnóstico de câncer pancreático varia de 67% a 92%, com especificidade variando de 68% a 92%. A utilidade do CA 19-9 como marcador diagnóstico é limitada de várias formas. Primeiro, os pacientes com antígeno do grupo sanguíneo de Lewis não podem sintetizar CA 19-9, e portanto ele não é usado como um marcador sorológico nesses indivíduos, que compõem 10% da população. Segundo, os pacientes com doença do trato biliar benigna podem ter níveis de até 400 U/mL, com 87% tendo concentrações mais altas do que 70U/mL. Números significativos de pacientes com pancreatite, aguda ou crônica, também têm níveis elevados. Terceiro, além de no câncer pancreático, os níveis de CA 19-9 também estão elevados em pacientes com outros cânceres, incluindo aqueles da árvore biliar (95%), estômago (5%), cólon (15%), fígado (CHC, 7%) e pulmão (13%). Para o câncer colorretal, os níveis de CA 19-9 acrescentam pouca informação clínica útil para determinação dos níveis de CEA.

Rastreamento

O CA19-9 não é útil como uma modalidade de rastreamento por sua baixa sensibilidade em doença em estádio inicial. Com níveis aumentados de CA 19-9, o diagnóstico de câncer pancreático torna-se mais acurado. Quando um nível de corte de 100 U/ml é usado, vários estudos demonstraram que embora a sensibilidade varie de 60% a 84%, a especificidade para câncer de pâncreas é de 95% ou maior. Níveis acima de 1.000 U/mL são sempre diagnósticos de câncer pancreático. Em função de sua frequente elevação na doença do trato biliar benigna, o CA 19-9 não é útil para distinguir estenose benigna de maligna do duto biliar comum distal.

Prognóstico

Em pacientes com câncer pancreático que têm CA 19-9 detectável no soro, o nível tem-se correlacionado com carga tumoral. Por exemplo, níveis mais altos de CA 19-9 correlacionam-se tipicamente com estádio mais alto do tumor, e mais de 95% dos pacientes com doença irressecável têm níveis acima de 1.000 U/mL. Dos pacientes que se submetem a ressecção curativa, aqueles cujos níveis de CA 19-9 retornaram ao normal sobreviveram por mais tempo do que aqueles cujos níveis caíram mas nunca normalizaram.

Monitorização

A medida seriada do CA 19-9 é usada para monitorizar a resposta à terapia. Uma elevação no CA 19-9 após ressecção curativa tem mostrado preceder a evidência clínica ou da tomografia computadorizada de recidiva por volta de 2 a 9 meses. Em pacientes com doença metastática irressecável, a falha dos níveis de CA 19-9 de cair com quimioterapia reflete resposta deficiente do tumor. Entretanto, em ambos os quadros, a ausência de terapias eficazes alternativas limita a utilidade da monitorização seriada do CA 19-9.

Antígeno Prostático Específico

O antígeno prostático específico (PSA) é uma protease serina que é formada no epitélio prostático e secretada nos dutos prostáticos. Sua função é digerir o gel que é formado no líquido seminal após ejaculação. Sob circunstâncias normais, apenas pequenas quantidades de PSA extravasam para a circulação. Com aumento da glândula (p. ex., nos pacientes com hiperplasia prostática benigna [HPB]) ou distorção de sua arquitetura, os níveis séricos de PSA aumentam. Assim, o PSA é considerado um marcador específico de tecido, em vez de específico de cân-

cer de próstata — os pacientes que se submeteram à prostatectomia radical curativa, bem como mulheres, não têm PSA detectável.

Exame

O PSA é detectado com imunoensaio. Além de na HPB, outras circunstâncias em que os níveis séricos de PSA podem estar elevados incluem prostatite, massagem prostática, biópsia prostática e exame retal digital. Estudos iniciais estabelecem o limite superior do normal para o PSA em 4 ng/mL, com níveis maiores que 10 ng/mL sendo suspeitos de processo maligno e níveis de 4 a 10 ng/mL sendo indeterminados. Desde então, descobriu-se que o limite superior de variação do normal do PSA aumenta com a idade. O limite é de 2,5 ng/mL para homens com 40 a 49 anos de idade, de 3,5 ng/mL para aqueles com 50 a 59, de 4,5 ng/mL para os de 60 a 69 anos e de 6,5 ng/mL para homens com 70 anos ou mais. A taxa de aumento no PSA em um homem normal de 60 anos é de 0,04 ng/mL/ano.

A expressão do PSA relativa ao volume prostático e tempo também tem ajudado a descriminar câncer de condições benignas nas quais o nível de PSA é inferior a 10 ng/mL, porém maior que o limite superior do normal para a idade do paciente. A densidade do PSA é definida como a razão do PSA para o volume prostático, conforme medida por ultrassom transretal ou imagem de ressonância magnética. Densidades mais altas de PSA são mais sugestivas de processo maligno que HPB porque a quantidade de PSA liberada por grama do câncer de próstata é significativamente maior que a liberada do tecido prostático normal.

A razão de PSA total para livre também revelou melhorar a especificidade do diagnóstico do câncer de próstata na variação de PSA de 4 a 10 ng/mL. A inclinação do PSA (também conhecida como velocidade do PSA) é a taxa de alteração na concentração de PSA ao longo do tempo. Para indivíduos com níveis iniciais abaixo de 4,0 ng/mL, uma inclinação do PSA de mais de 0,75 ng/mL é considerada significativa; para pacientes cujo nível basal é maior que 4,0 ng/mL, uma inclinação acima de 0,4 ng/mL é considerada significativa.

Rastreamento

O PSA é amplamente usado como ferramenta de rastreamento para câncer de próstata porque ele permite a detecção precoce e o diagnóstico dessa doença. No momento, dois ensaios grandes randomizados para câncer prostático, um na Europa (The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) e o outro nos Estados Unidos (The Prostate, Lung, Colorectal and Ovary Cancer), estão tentando responder a questão de se o rastreamento reduz a mortalidade. Os resultados são esperados para 2008.

O rastreamento detecta câncer de próstata precocemente. Entretanto, grande preocupação surgiu sobre o risco de superdiagnosticar a doença. Estudos de necropsia têm descoberto que o câncer de próstata pode ser encontrado em 55% dos homens na quinta década de vida e em 64% na sétima década, indicando assim que uma proporção significativa desses cânceres não é letal. Apenas um em oito cânceres detectados por rastreamento tem probabilidade de matar seu hospedeiro se deixado sem tratamento.

Monitorização da Resposta à Terapia

Após ressecção cirúrgica, o nível do PSA deve normalizar após 2 a 3 semanas. Em pacientes cujo nível de PSA permaneceu elevado 6 meses após prostatectomia radical, acaba desenvolvendo-se doença recidivante. Em contrapartida, leva 3 a 5 meses para o PSA normalizar após radioterapia. Entretanto, a falha do nível de PSA em normalizar após radioterapia também prediz reincidência. Uma elevação no PSA sérico é, em geral, o primeiro sinal de recidiva local ou progressão metastática. Em pacientes com doença avançada, os níveis de PSA também são usados para monitorizar a resposta à terapia sistêmica.

Antígeno 125 do Carboidrato

O antígeno 125 do carboidrato (CA 125) é um epítopo de carboidrato em um antígeno de carcinoma de glicoproteína. Está presente no feto e é derivado do epitélio celômico, incluindo o peritônio, pleura, pericárdio e âmnion. Em adultos saudáveis, o CA 125 tem sido detectado por imunoistoquímica no epitélio da tuba de Falópio, endométrio e endocérvice. Entretanto, nem o epitélio adulto nem o fetal expressam CA 125.

Exame

Os níveis de CA 125 são medidos com imunoensaio, com o limite superior do normal estabelecido em 35 U/mL. Níveis elevados são detectados em 80% das pacientes com câncer ovariano. Nas pacientes com massas ovarianas, um nível elevado de CA 125 tem uma sensibilidade de 75% e uma especificidade de aproximadamente 90% para malignidade. Ele também é detectável em uma alta percentagem de pacientes com câncer da tuba de Falópio, endométrio e cérvice, bem como em processos malignos não ginecológicos do pâncreas, cólon, pulmão e fígado. Condições benignas em que CA 125 esteja elevado incluem endometriose, adenomiose, fibroides uterinos, doença inflamatória pélvica, cirrose e ascite. Como para CA 19-9 em pacientes com câncer pancreático, o CA 125 é um adjunto ao diagnóstico, em vez de ser diagnóstico por si mesmo.

Rastreamento

Isoladamente, CA 125 não é útil como ferramenta diagnóstica para câncer de ovário devido a sua baixa especificidade. Entretanto, o United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening está avaliando a efetividade do CA 125 em mulheres pós-menopáusicas. Nesse estudo, as mulheres classificadas como de alto risco de acordo com seus níveis de CA 125 são adicionalmente rastreadas com ultrassom transvaginal.

Prognóstico

Os pacientes com níveis elevados de CA 125 no momento do diagnóstico têm pior prognóstico que os pacientes com níveis normais. Níveis absolutos de CA 125 não se correlacionam claramente com o estádio do tumor, embora com estádio aumentado, maiores percentagens de pacientes tenham níveis elevados de CA 125 — 50% dos pacientes em estádio I, 70% dos pacientes em estádio II, 90% dos pacientes em estádio III e 98% dos pacientes em estádio IV.

Monitorização da Resposta à Terapia

O CA 125 tem valor na monitorização do curso da doença. A resposta parcial ou completa à terapia associa-se à redução nos níveis de CA 125 em mais de 95% dos pacientes. Níveis aumentados de CA 125 correlacionam-se com recidiva da doença e precedem a evidência clínica ou por imagem de recidiva por uma média de 3 meses. Quando níveis elevados de CA 125 são usados como uma indicação de laparotomia *second look*, descobre-se doença recidivante em aproximadamente 90% das vezes.

Os níveis de CA 125 no líquido peritoneal podem ser mais sensíveis que os níveis séricos. Assim, em pacientes cujo nível sérico de CA 125 normaliza durante a terapia, os níveis de CA 125 do líquido peritoneal podem ser mais capazes de distinguir pacientes com doença residual daqueles sem. O limite superior do normal para CA 125 do líquido peritoneal é 200 U/mL.

α-fetoproteína e Gonadotropina Coriônica Humana em Tumores de Células Germinativas Testiculares

Os cânceres testiculares não seminomatosos compreendem vários tipos histológicos diferentes, incluindo carcinoma embrionário, sinciciotrofoblastos (coriocarcinoma), tumores do saco vitelino e teratomas. A expressão do marcador pode ser predita com base no tipo histológico predominante — a gonadotropina coriônica humana (HCG) é detectada em mais de 90% dos coriocarcinomas, enquanto a AFP é expressa por 90% a 95% dos tumores do saco vitelino, 20% dos teratomas e 10% dos carcinomas embrionários.

Diagnóstico

Dos pacientes com tumores de célula germinativa testiculares não seminomatosos, cerca de 50% terão níveis séricos elevados de HCG e 60% terão AFP elevada, com ambos os marcadores sendo elevados em 90% dos casos. A determinação de ambos os níveis de marcador é muito importante porque quase metade desses tumores secreta apenas uma dessas substâncias. Além da alta taxa de positividade do marcador, houve poucos casos de níveis séricos falsamente elevados de HCG e AFP em pacientes sem câncer testicular. A presença de um tumor testicular em combinação com um nível elevado de AFP ou HCG é sugestiva de câncer testicular, sem ser diagnóstica. Níveis elevados desses marcadores em um homem com menos de 40 anos sem sinais de um tumor testicular podem indicar câncer de célula germinativa extratesticular.

Prognóstico

Uma concentração absoluta de AFP acima de 500 ng/mL ou um nível de HCG acima de 1.000 ng/mL é preditivo de um prognóstico ruim. Esses marcadores tumorais são úteis para identificar biologicamente categorias distintas de tumores morfologicamente semelhantes. Em um estudo considerando níveis pré-tratamento de AFP e HCG, 92% dos pacientes com níveis normais de ambos os marcadores atingiram remissão completa em comparação com apenas 26% daqueles com apenas AFP elevada, 46% daqueles com apenas HCG elevada e 35% daqueles com elevações em ambos. Da mesma forma, quando comparando grupos de pacientes com cargas de doença semelhantes, aqueles com níveis elevados de marcador têm pior prognóstico do que aqueles com níveis normais de marcador.[41]

Monitorização

Na maioria dos pacientes com tumores de célula germinativa não seminomatosos, os níveis do marcador tumoral correlacionam-se com a resposta à quimioterapia. A taxa de declínio do marcador (meia-vida), calculada por determinações semanais após o início da quimioterapia, pode ser usada para identificação precoce de pacientes que irão responder insuficientemente à quimioterapia. Meias-vidas mais longas do que 3,5 dias para HCG ou mais longas do que 7 dias para AFP sugerem que é necessário terapia muito agressiva, como quimioterapia em alta dose em combinação com transplante de células-tronco. Entretanto, existe uma percentagem significativa de pacientes cujos níveis dos marcadores tumorais caem apesar da falha de seus tumores em regredir com a terapia.

Após completar a terapia primária, concentrações aumentadas do marcador, mesmo na ausência de outras características de recidiva, podem levar a quimioterapia de salvamento. Portanto, é importante excluir resultados falso-positivos. O nível de HCG precisa ser medido na urina, onde a concentração geralmente é semelhante à do soro; entretanto, substâncias que interferem não são excretadas na urina. A quimioterapia intensiva pode induzir hipogonadismo com níveis associados de HCG de até 5 a 10 IU/L. Ela pode ser diferenciada de recidiva por medida do hormônio luteinizante e hormônio folículo estimulante — semelhante ao estado pós-menopausa em mulheres, níveis mais altos do que 30 a 50 IU/L indicam que o HCG é derivado da hipófise.

Marcadores com Base no DNA

Mutações específicas nos oncogenes, genes supressores de tumor e genes de reparo de incompatibilidade podem funcionar como biomarcadores. Essas mutações podem ser da linhagem germinativa, como o protoncogene *ret* da MEN 2 e o gene *APC* da PAF, ou mutações somáticas, como a ocorrência de mutações de *p53* em uma ampla variedade de tumores. As anormalidades cromossômicas como a translocação 9:22 que cria o oncogene *bcr-abl* também são biomarcadores úteis. Polimorfismos específicos de nucleotídeo único têm sido identificados em associação com maior risco de cânceres específicos, e tem-se mostrado que a avaliação do haplótipo prediz suscetibilidade a vários cânceres, inclusive câncer de próstata, mama, pulmão e cólon. Paik e colaboradores[42] descreveram um algoritmo para predizer a probabilidade de recidiva distante em pacientes com câncer de mama negativo para nódulo tratado com tamoxifeno, com base na expressão de 21 genes no tecido tumoral.

Alterações Epigenéticas

O exame para alterações epigenéticas ainda está em estádio de descoberta e ainda não atingiu a clínica. Entretanto, tem grande potencial por várias razões. Primeiro, ensaios com DNA para metilação aberrante são mais fáceis e mais sensíveis do que aqueles para mutações de ponto. Segundo, os padrões de metilação do DNA específicos para câncer podem ser detectados em DNA livre derivado de tumor na corrente sanguínea e em células de tumor epitelial espalhadas na luz. Essa facilidade de acesso ao meio de amostra pode facilitar os esforços na detecção e monitorização do câncer. Terceiro, os perfis de metilação do DNA são mais química e biologicamente estáveis que o RNA ou a maioria das proteínas. Como resultado, eles podem ser detectados, mais confiavelmente, em diversos líquidos biológicos.

Estudos de metilação de biomarcadores têm sido realizados em uma variedade de cânceres, inclusive de mama, esôfago, gástrico, colorretal e de próstata. As fontes do DNA têm incluído plasma/soro, urina, escarro e saliva. Várias observações gerais foram feitas. Fontes de líquido biológico marcadas de DNA, como urina para câncer de bexiga, tendem a dar sensibilidades clínicas mais altas que a análise do plasma ou do soro. Em contrapartida, a especificidade da detecção de plasma ou soro de marcadores específicos de tumor foi descoberta como altíssima — aproximadamente 100%. Ensaios de metilação do DNA combinados podem complementar os métodos de rastreamento existentes com alta sensibilidade, mas baixa especificidade, como o PSA no câncer de próstata. O uso de painéis de alvos de metilação nesses estudos melhorou a sensibilidade clínica do ensaio.

Aplicações Potenciais

1. Detecção precoce. Embora o silenciamento epigenético anormal de genes possa ocorrer em qualquer momento durante a carcinogênese, ele parece ocorrer com mais frequência cedo no processo de transformação. Focos de cripta que contêm células epiteliais colônicas hiperplásicas pré-neoplásicas têm demonstrado metilação anormal nas regiões promotoras de genes envolvidos em ativação anormal da via sinalizadora Wnt.[43] A detecção de padrões de metilação anormais nas células histologicamente normais pode emergir como um marcador útil para avaliação do risco de câncer.

2. Prediz a resposta à terapia. A metilação de genes específicos pode ser associada ao comportamento biológico do tumor. Vários estudos relataram associações entre marcadores de metilação do DNA e resposta à quimioterapia. O trabalho mais extenso foi feito na hipermetilação CpG do gene metiltransferase (*MGMT*) do DNA O^6-metilguanina, que parece conferir sensibilidade a vários agentes quimioterapêuticos alquilantes. A metilação de *MGMT* foi associada a sobrevida prolongada nos pacientes com glioma tratados com carmustina e em pacientes com linfoma de célula B difuso que foram tratados com ciclofosfamida como parte de esquemas multidrogas.[44] Widschwender e colaboradores[45] estudaram a correlação entre perfis de metilação e estado do receptor de hormônio no câncer de mama. Em particular, descobriram que a metilação do gene *ESR1* e do gene *PGR* era o melhor preditor de estado do receptor de progesterona e estrogênio, respectivamente. Além disso, a metilação de *ESR1* realizava o estado do receptor de hormônio como um preditor de resposta clínica nos pacientes tratados com tamoxifeno. Os marcadores de metilação individuais, como o promotor E-caderina, também têm sido ligados a metástases do câncer de mama.
3. Prognóstico. A metilação anormal de combinações de genes tem sido associada a resultado ruim.

Em uma observação oposta, a perda de metilação está sendo cada vez mais reconhecida como um evento importante na carcinogênese.[32] Ilhas de CpG hipometiladas têm sido associadas à ativação de genes próximos. Por exemplo, a hipometilação do promotor para o antígeno CAGE do câncer/testículo correlaciona-se com expressão aumentada do gene e é descoberta nas lesões pré-malignas do estômago.[46] Situações semelhantes de promotores desmetilados ativando seus genes a jusante têm sido encontradas em inúmeros outros cânceres, incluindo aqueles do cólon, pâncreas, fígado, útero, pulmão e cérvice.[32] Em um estudo recente sobre carcinogênese ovariana, descobriu-se que a hipometilação de DNA satélite centromérico e justacentromérico aumenta em tumores de estádio avançado e alto grau, e essa forte hipometilação era um marcador independente de prognóstico ruim.[47] Além disso, a hipometilação ampla do genoma também tem sido detectada em células cancerosas e pode contribuir para a instabilidade genômica.[43]

Os perfis de metilação-DNA nos quais a hipermetilação e a hipometilação são examinadas podem proporcionar maior inferência para o comportamento do tumor do que com o perfil isolado.

Marcadores com Base em RNA

Os marcadores baseados em RNA têm sido identificados no contexto de expressão global de mRNA por tecnologias de altos instrumentos analíticos. Esses microarranjos ("*chips* de gene") nos permitem medir a expressão de 30.000 a 40.000 genes humanos em um único experimento. A modelagem estatística permite então seleção de grupos de genes, ou as denominadas impressões digitais, que melhor distinguem os estados de doença. Por exemplo, uma variedade de estudos tem usado perfis de expressão genética em células de câncer de mama para identificar subtipos de moléculas previamente não reconhecidas associadas a diferenças na sobrevivência,[48] predizer mais acuradamente o resultado[49] e predizer a resposta à terapia neoadjuvante.[50] O nível de expressão dos genes responsáveis pelo metabolismo dos agentes quimioterapêuticos tem sido usado para predizer a resposta clínica a esses agentes no câncer de pulmão e cólon. Métodos semelhantes têm sido aplicados a muitos outros cânceres. Apesar de muito promissores, esses ensaios exigirão validação institucional extensa antes de poderem ser usados na prática rotineira.

Perfil Proteômico

A proteômica é o estudo de todas as proteínas expressas pelo genoma. Basicamente, as mutações genéticas são manifestadas no nível da proteína e envolvem desordem na função da proteína e comunicação nas células doentes e em seu microambiente. A execução do processo de doença ocorre pela função alterada da proteína. Acredita-se que os biomarcadores tumorais de proteína sejam proteínas de baixa abundância (concentrações na variação nanomolar) que são cultivadas das células tumorais ou a partir da interface tumor-hospedeiro na circulação. A detecção e medida dessas proteínas proporcionam informação sobre o comportamento clínico do câncer. O perfil proteômico usando tecnologias de espectometria de massa gera complexas impressões digitais dos picos de íon correspondentes a concentrações de proteína, que podem estar correlacionadas com estados de doença. Vários estudos usando amostras de sangue (plasma ou soro), urina e suco pancreático têm demonstrado a praticabilidade dessa tecnologia para descoberta de biomarcadores e detecção precoce de câncer ovariano, de mama, próstata e pancreático. A identificação de assinaturas reproduzíveis de proteína de doenças específicas tem o potencial de atingir sensibilidade e especificidade diagnósticas muito mais altas que possivelmente com os biomarcadores atualmente disponíveis. O perfil proteômico carece de uma metodologia padronizada e demanda tempo e trabalho intenso. No momento, essas tecnologias não estão prontas para uso clínico rotineiro. Seu papel principal é na descoberta de biomarcadores de proteína. Biomarcadores candidatos descobertos por esse processo podem ser validados com técnicas imunométricas padrão após o desenvolvimento de anticorpos específicos.

Nitidamente, o futuro é bastante promissor para o maior uso de biomarcadores no tratamento clínico dos pacientes com câncer (Tabela 29-8). Esperamos que combinações de marcadores tumorais, inclusive combinações de diferentes tipos de marcadores tumorais, venham a ser desenvolvidas e então incorporadas aos critérios formais de estadiamento. Também existirá

Tabela 29-8 Biomarcadores e Terapias Biologicamente Marcadas

CÂNCER	BIOMARCADOR	TERAPIA
Mama	Receptor de estrogênio, receptor de progesterona	Tamoxifeno/ inibidores da aromatase
Linfoma	CD20	Rituximabe
Leucemia mielógena gastrointestinal (LMG)	*bcr-abl*	Imatinibe
Tumor estromal gastrointestinal (TEGI)	*c-kit*	Imatinibe
Câncer pulmonar de célula não pequena	Mutação de RFCE	Gefitinibe
Mama	*HER2/neu*	Trastuzumabe

A expressão de biomarcadores está sendo cada vez mais usada, independentemente dos critérios formais, para decidir que pacientes recebem terapias biologicamente marcadas.

RFCE, receptor do fator de crescimento epidérmico.

De Ludwig JA, Weinstein JN: Biomarkers in cancer staging, prognosis and treatment selection. Nat Rev Cancer 5:845-856, 2005.

delineamento adicional do papel dos marcadores tumorais na predição da resposta à terapia biológica e de outros tipos.

Agradecimento

Os autores agradecem a Justin W. Larson por sua ajuda com as ilustrações.

Referências Selecionadas

Clark WH Jr, Elder DE, Guerry Dr, et al: A study of tumor progression: The precursor lesins of superfical spreading and nodular melanoma. Hum Pathol 15:1147-1165, 1984.

Este artigo resume as observações sobre progressão do tumor e define as séries de lesões proliferativas que constituem a progressão de neoplasia melanocítica para melanoma maligno. Com base em suas observações, os autores proporcionam um paradigma ao desenvolvimento de neoplasia em geral e fornecem uma lista de seis etapas lesionais.

Dunn GP, Old LJ, Shreiber RD: The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. Immunity 21:137-148, 2004.

Este artigo revê a evidência da vigilância imunológica do câncer.

Fearon ER, Vogelstein B: A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell 61:759-767, 1990.

O primeiro modelo genético de tumorigênese envolvendo uma série de mutações genéticas, inclusive ativação mutacional de oncogenes e inativação de genes supressores de tumor.

Feinberg AP, Tycko B: The history of cancer epigenetics. Nat Rev Cancer 4:143-153, 2004.

Visão geral excelente do desenvolvimento e evolução do campo emergente de epigenética do câncer com uma discussão de hipometilação, hipermetilação, perda de impressão e modificação na cromatina.

Hanahan D, Folkman J: Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. Cell 86:353-364, 1996.

Uma revisão da evidência científica de que os tumores adquirem a capacidade de induzir angiogênese.

Hanahan D, Weinberg RA: The hallmarks of cancer. Cell 100:57-70, 200.

Os autores fornecem uma visão geral abrangente das características fisiológicas e moleculares comuns do câncer.

Knudson AG: Two genetic hits (more or less) to cancer. Nat Rev Cancer 1:157-162, 2001.

Este artigo fornece uma perspectiva sobre o número de mutações genéticas que levam ao câncer usando o retinoblastoma como modelo.

Korsmeyer Sj: Chromosomal translocations in lymphoid malignancies reveal novel proto-oncogenes. Annu Rev Immunol 10:785-807, 1992.

Revisão das translocações cromossômicas nos tumores linfoides que levaram à descoberta de novos protoncogenes, inclusive a família de oncogenes regulando a morte celular programada e o primeiro membro da família descoberto, *bcl-2*.

Paik S, Shak S, Tang G, et al: A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. N Engl J Med 351:2817-2826, 2004.

A expressão de 21 genes no tecido tumoral da mama foi usada para definir um algoritmo permitindo a predição quantitativa do resultado clínico.

Referências

1. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD: The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. Immunity 21:137-148, 2004.
2. Hanahan D, Weinberg RA: The hallmarks of cancer. Cell 100:57-70, 2000.
3. Sener SF, Grey N: The global burden of cancer. J Surg Oncol 92:1-3, 2005.
4. Yancik R: Population aging and cancer: A cross-national concern. Cancer J 11:437-441, 2005.
5. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, et al: Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. N Engl J Med 341:2061-2067, 1999.
6. Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP, et al: Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. J Clin Oncol 21:1383-1389, 2003.
7. Trimble EL, Carter CL, Cain D, et al: Representation of older patients in cancer treatment trials. Cancer 74:2208-2214, 1994.
8. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY: Cancer-directed surgery for localized disease: Decreased use in the elderly. Ann Surg Oncol 11:962-969, 2004.
9. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al: Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. N Engl J Med 348:1625-1638, 2003.
10. Ho A, Dowdy SF: Regulation of G_1 cell-cycle progression by oncogenes and tumor suppressor genes. Curr Opin Genet Dev 12:47-52, 2002.
11. Okada H, Mak TW: Pathways of apoptotic and non-apoptotic death in tumour cells. Nat Rev Cancer 4:592-603, 2004.
12. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR: Apoptosis: A basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. Br J Cancer 26:239-257, 1972.
13. Korsmeyer SJ: Chromosomal translocations in lymphoid malignancies reveal novel proto-oncogenes. Annu Rev Immunol 10:785-807, 1992.
14. Vaux DL, Cory S, Adams JM: Bcl-2 gene promotes haemopoietic cell survival and cooperates with c-myc to immortalize pre-B cells. Nature 335:440-442, 1988.
15. Kelekar A: Autophagy. Ann N Y Acad Sci 1066:259-271, 2006.
16. Shin JS, Hong A, Solomon MJ, et al: The role of telomeres and telomerase in the pathology of human cancer and aging. Pathology 38:103-113, 2006.
17. Clarke MF, Fuller M: Stem cells and cancer: Two faces of Eve. Cell 124:1111-1115, 2006.
18. Bjerkvig R, Tysnes BB, Aboody KS, et al: Opinion: The origin of the cancer stem cell: Current controversies and new insights. Nat Rev Cancer 5:899-904, 2005.
19. Folkman J: Angiogenesis. Annu Rev Med 57:1-18, 2006.
20. Folkman J, Kalluri R: Cancer without disease. Nature 427:787, 2004.
21. Hanahan D, Folkman J: Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. Cell 86:353-364, 1996.
22. Sporn MB: The war on cancer. Lancet 347:1377-1381, 1996.
23. Cavallaro U, Christofori G: Cell adhesion and signaling by cadherins and Ig-CAMs in cancer. Nat Rev Cancer 4:118-132, 2004.
24. Schwartz MA: Integrin signaling revisited. Trends Cell Biol 11:466-470, 2001.
25. Janes SM, Watt FM: New roles for integrins in squamous-cell carcinoma. Nat Rev Cancer 6:175-183, 2006.
26. Zlotnik A: Chemokines and cancer. Int J Cancer 119:2026-2029, 2006.
27. Kaplan RN, Riba RD, Zacharoulis S, et al: VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. Nature 438:820-827, 2005.
28. Darnell RB, Posner JB: Observing the invisible: Successful tumor immunity in humans. Nat Immunol 4:201, 2003.
29. Fearon ER: Human cancer syndromes: Clues to the origin and nature of cancer. Science 278:1043-1050, 1997.

30. Nielsen M, Franken PF, Reinards TH, et al: Multiplicity in polyp count and extracolonic manifestations in 40 Dutch patients with MYH associated polyposis coli (MAP). J Med Genet 42:e54, 2005.
31. Galiatsatos P, Foulkes WD: Familial adenomatous polyposis. Am J Gastroenterol 101:385-398, 2006.
32. Feinberg AP, Tycko B: The history of cancer epigenetics. Nat Rev Cancer 4:143-153, 2004.
33. Kondo Y, Shen L, Issa JP: Critical role of histone methylation in tumor suppressor gene silencing in colorectal cancer. Mol Cell Biol 23:206-215, 2003.
34. Anzola M: Hepatocellular carcinoma: Role of hepatitis B and hepatitis C viruses proteins in hepatocarcinogenesis. J Viral Hepat 11:383-393, 2004.
35. Butel JS: Viral carcinogenesis: Revelation of molecular mechanisms and etiology of human disease. Carcinogenesis 21:405-426, 2000.
36. Izzo F, Cremona F, Ruffolo F, et al: Outcome of 67 patients with hepatocellular cancer detected during screening of 1125 patients with chronic hepatitis. Ann Surg 227:513-518, 1998.
37. Arguedas MR, Chen VK, Eloubeidi MA, et al: Screening for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C cirrhosis: A cost-utility analysis. Am J Gastroenterol 98:679-690, 2003.
38. Lin OS, Keeffe EB, Sanders GD, et al: Cost-effectiveness of screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis due to chronic hepatitis C. Aliment Pharmacol Ther 19:1159-1172, 2004.
39. Saab S, Ly D, Nieto J, et al: Hepatocellular carcinoma screening in patients waiting for liver transplantation: A decision analytic model. Liver Transpl 9:672-681, 2003.
40. Shirabe K, Takenaka K, Gion T, et al: Significance of alpha-fetoprotein levels for detection of early recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatic resection. J Surg Oncol 64:143-146, 1997.
41. Birch R, Williams S, Cone A, et al: Prognostic factors for favorable outcome in disseminated germ cell tumors. J Clin Oncol 4:400-407, 1986.
42. Paik S, Shak S, Tang G, et al: A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. N Engl J Med 351:2817-2826, 2004.
43. Baylin SB, Ohm JE: Epigenetic gene silencing in cancer—a mechanism for early oncogenic pathway addiction? Nat Rev Cancer 6:107-116, 2006.
44. Laird PW: The power and the promise of DNA methylation markers. Nat Rev Cancer 3:253-266, 2003.
45. Widschwendter M, Siegmund KD, Muller HM, et al: Association of breast cancer DNA methylation profiles with hormone receptor status and response to tamoxifen. Cancer Res 64:3807-3813, 2004.
46. Cho B, Lee H, Jeong S, et al: Promoter hypomethylation of a novel cancer/testis antigen gene CAGE is correlated with its aberrant expression and is seen in premalignant stage of gastric carcinoma. Biochem Biophys Res Commun 307:52-63, 2003.
47. Widschwendter M, Jiang G, Woods C, et al: DNA hypomethylation and ovarian cancer biology. Cancer Res 64:4472-4480, 2004.
48. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al: Molecular portraits of human breast tumours. Nature 406:747-752, 2000.
49. van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al: Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. Nature 415:530-536, 2002.
50. Chang JC, Wooten EC, Tsimelzon A, et al: Gene expression profiling for the prediction of therapeutic response to docetaxel in patients with breast cancer. Lancet 362:362-369, 2003.

CAPÍTULO 30

Melanoma e Câncer de Pele

Marshall M. Urist, MD e Seng-jaw Soong, PhD

Os cânceres de pele contribuem com mais de 40% de todas as neoplasias malignas nos Estados Unidos, e a incidência continua a elevar-se. O aumento é atribuído à exposição ambiental, principalmente à luz solar. A maioria dos cânceres de pele é de carcinomas basocelulares (BCC), carcinomas de células escamosas (SCC) e melanomas, que contribuem com mais de 95% do total. Este capítulo focaliza três tipos principais e debate resumidamente a identificação e o tratamento das neoplasias cutâneas malignas menos comuns.

MELANOMA

Os melanócitos são células originárias da crista neural que migram durante o desenvolvimento fetal para múltiplos sítios no corpo, principalmente para a pele. Posicionadas ao longo da membrana basal na junção dermoepidérmica, essas células ficam expostas a estímulos carcinogênicos que resultam na transformação maligna em melanoma. Esse evento é relativamente raro em comparação com a taxa de transformação para que os queratinócitos basais vizinhos se transformem em SCC e BCC. O melanoma contribui com apenas 4% a 5% de todos os cânceres de pele, porém, provoca a maioria das mortes por neoplasias cutâneas. É o oitavo câncer mais comum nos Estados Unidos e sua incidência está aumentando mais rápido que qualquer outro tipo de câncer. Estima-se que ocorrerão 62.190 novos casos diagnosticados e 7.910 mortes por melanoma em 2006.[1] A probabilidade para desenvolver melanoma durante a vida é de 1 em 57 para o sexo masculino e de 1 em 81 para o sexo feminino. Na raça branca, a taxa de sobrevida relativa em 5 anos subiu de 80%, em 1974 a 1976, para 89%, em 1992 a 1998.[2] Esse progresso impressionante foi resultado da consciência pública e de programas de educação.

Epidemiologia e Etiologia

A incidência e a evolução clínica do melanoma relacionam-se com múltiplos fatores. O melanoma é uma doença principalmente dos brancos, em particular daqueles de origem celta. A doença ocorre com frequência muito menor nas populações asiática e negra. Estima-se que o melanoma aconteça com frequência 20 vezes maior em brancos que em negros. O motivo para a diferença é desconhecido. A doença acontece com frequência discretamente maior nos homens que nas mulheres, sendo o prognóstico um pouco melhor para mulheres, quando outros fatores prognósticos são levados em consideração. A distribuição anatômica do melanoma varia entre os dois sexos. Os melanomas originam-se mais amiúde no membro inferior das mulheres, com maior frequência no tronco, na cabeça e no pescoço do homem. As diferenças na distribuição não se devem apenas à exposição ao sol. O melanoma pode acontecer em qualquer idade, do nascimento à velhice. A média de idade do diagnóstico situa-se na faixa de 45 a 55 anos. Mas os tumores raramente se desenvolvem antes da puberdade; entretanto, uma incidência significativa ocorre na terceira e quarta décadas de vida.

Está bem estabelecido que a exposição à luz solar, especificamente radiação ultravioleta (UV) aumenta o risco de desenvolvimento de melanoma nas populações suscetíveis. O UVA e o UVB provocam diferentes padrões de efeito na pele; entretanto, ambos são considerados carcinogênicos. O UVB induz a efeitos de queimadura solar e aumenta a produção de melanina, constituindo-se na parte mais carcinogênica do espectro do UV. O UVA possui um nível mais profundo de penetração, resultando em lesão do tecido conectivo dérmico, perda da elasticidade e enrugamento da pele. Não está claro se é a quantidade total da exposição ao UV, ou se o padrão em que os indivíduos recebem a irradiação UV que conduz ao desenvolvimento do melanoma. Relata-se que pessoas que sofreram queimaduras intensas na infância parecem estar em risco mais elevado para o desenvolvimento do melanoma, anos mais tarde. Em contrapartida, aqueles que recebem uma exposição regular podem não correr risco tão alto. Também existe uma função para o tipo de pele, pois os indivíduos que se bronzeiam com facilidade não estão em risco tão elevado para o desenvolvimento do melanoma, mesmo com a exposição prolongada. A população de risco mais elevado parece ser formada por indivíduos com uma compleição clara que recebem doses intermitentes de radiação, resultando em queimaduras solares graves.

Os fatores adicionais que aumentam o risco para o desenvolvimento de melanoma incluem a síndrome do nevo displásico (DN), xeroderma pigmentoso, um histórico de câncer de pele não melanoma (NMSC) e um histórico familiar de melanoma.

O risco de melanoma aumenta com a idade; contudo, o papel do envelhecimento não está esclarecido. Com o aumento da idade, há mais oportunidade para o início de novos tumores, quer pela exposição aos carcinógenos (radiação UV), quer por meio da capacidade decrescente individual das células para reparar o dano do DNA.

Lesões Precursoras e Fatores de Risco

Nevos congênitos, displásicos, de Spitz e histórico familiar aumentam, sem exceção, o risco para desenvolver melanoma. Indivíduos com nevos congênitos possuem risco aumentado, proporcional ao tamanho e ao número de nevos. Os pequenos nevos congênitos representam baixo risco e, por conseguinte, são observados, a menos que apareçam alterações locais. Os nevos congênitos gigantes são raros (1 em 20.000 recém-nascidos) e comportam risco aumentado para o desenvolvimento de melanoma dentro dos nevos (Fig. 30-1). Estima-se que esse risco durante a vida fique na faixa de 5% a 8%, o que levou alguns autores a recomendarem a excisão completa, quando possível. No mínimo, os pacientes devem ser examinados regularmente durante toda a vida.

Em geral, o nevo displásico é uma lesão cutânea plana, grande (6 a 15 mm) e pigmentada, com margens indistintas e cor variável. Essa definição simples não corresponde à dificuldade na obtenção do diagnóstico, porque os critérios exatos podem variar tanto sob o ponto de vista clínico, quanto sob o histológico. Os nevos displásicos podem ocorrer esporadicamente, ou em um padrão familial. Indivíduos com DNs e histórico familiar de melanoma apresentam um risco altíssimo de desenvolvê-lo. Pacientes com síndrome do nevo displásico (síndrome do nevo B-K, síndrome do nevo atípico familiar-melanoma maligno) possuem nevos múltiplos (> 100), o que representa um grande desafio para o paciente e o médico. Existe uma falta de consenso em relação ao tratamento dos DNs, pois pode ser difícil acompanhar as alterações em múltiplos nevos com o passar do tempo, e muitos DNs não se transformarão em melanoma. A excisão de todos os nevos poderia ser tranquilizadora para paciente e médico, porém, isso ainda exige a vigilância para o aparecimento de novas lesões. Na maioria dos casos, os exames médicos são agendados com intervalos de três a seis meses, além dos autoexames mensais do paciente. Quando múltiplos nevos estão presentes, as fotografias de referência propiciam uma excelente maneira para comparar o aparecimento de nevos com o passar do tempo.[3]

Os nevos de Spitz (melanoma juvenil, de células fusiformes e de células epitelioides) são lesões cutâneas benignas, róseas ou acastanhadas, de crescimento rápido, que se originam mais amiúde em crianças e adolescentes, embora lesões cutâneas em adultos também possam ter aspectos espitzoides. Eles podem ser de difícil diferenciação histológica do melanoma. A consulta a um patologista experiente frequentemente se faz necessária para diagnosticar as lesões com exatidão. A excisão local completa consiste no tratamento de escolha. Nos casos limítrofes, pode ser necessário excisar as áreas como um melanoma para garantir o tratamento adequado.[4] A biopsia de linfonodo sentinela (SLN) foi relatada como um mecanismo para esclarecer o potencial maligno, nos casos indeterminados.[5] Se for feito o diagnóstico de *melanoma originando-se dentro de um nevo de Spitz*, o tratamento deve ser fundamentado nos mesmos critérios utilizados para outros tipos de melanoma.

Figura 30-1 Nevo congênito gigante do tronco com um melanoma (*seta*) originando-se na parte inferior das costas.

Melanoma Familiar

Aproximadamente 5% a 10% dos pacientes com melanoma apresentam um histórico familiar da doença. Comparados aos pacientes com melanoma esporádico, a idade de início é mais precoce, a incidência de DNs é mais elevada e os melanomas primários múltiplos são mais comuns. Os estudos de mapeamento cromossomial demonstraram evidência de ligação e heterogenicidade para os cromossomos 1p e 9p. O cromossomo 1p contribui para o melanoma esporádico e familiar, enquanto o 9p contribui mais para o melanoma esporádico isolado. Todos os parentes relatados são brancos.

Aspectos Clínicos

Melanoma Cutâneo

Em geral, o melanoma apresenta-se como lesão cutânea pigmentada desafiadora. Tipicamente, os pacientes descrevem uma lesão plana que se espalha sobre a superfície da pele e, mais adiante, torna-se elevada. Quando se permite que a lesão evolua, ocorrem prurido, sangramento e ulceração. Em alguns casos, os melanomas originam-se nos nevos preexistentes; entretanto, a maioria surge novamente. O aspecto mais importante do histórico é a alteração. Mesmo médicos experientes podem não reconhecer um melanoma; por conseguinte, devem ter um baixo limiar para efetuar uma biopsia diagnóstica em qualquer lesão mutável. Existem várias outras lesões cutâneas benignas pigmentadas que podem simular a aparência do melanoma: nevos (congênitos e adquiridos), nevo azul, lentigo solar, queratose, hemangioma e granuloma piogênico. Os aspectos comuns do melanoma são resumidos no processo mnemônico ABCDE: contorno *a*ssimétrico, *b*ordas irregulares mutáveis, variação na *c*or, *d*iâmetro maior que 6 mm e *e*levação. No melanoma inicial, as alterações podem ser limitadas a duas ou três características.

Nem todos os melanomas são pigmentados. Essas lesões amelanóticas aparecem como pápulas elevadas que podem ser róseas, avermelhadas, purpúreas ou de coloração cutânea normal. Com frequência, sua aparência atípica leva ao retardo no diagnóstico e, por conseguinte, a um prognóstico pior. O melanoma desmoplástico é um tipo específico de melanoma amelanótico que comumente se origina na face e pode estar associado a um melanoma lentiginoso maligno (LMM). Os melanomas desmoplásicos apresentam neurotropismo, o que também é um fator de mau prognóstico. O prognóstico aparenta ser pior porque são lesões mais espessas do que os tumores não desmoplásicos; embora, o tipo histológico específico, "puro" *versus* "misturado", seja também importante para determinação.[6]

Em suma, qualquer lesão cutânea mutável deve ser cuidadosamente avaliada e os clínicos devem ter um baixo limiar para realizar uma biopsia diagnóstica, isso é particularmente verídico nos indivíduos que apresentam múltiplas lesões pigmentadas, um histórico das lesões atípicas ou displásicas, ou um histórico familiar de câncer de pele.

Melanoma Primário Desconhecido

O melanoma pode apresentar-se como uma metástase ganglionar, ou distante, como a primeira evidência da doença. Isso ocorre em menos de 2% de todos os casos de melanoma e menos de 5% de todos os pacientes que se apresentam com o melanoma metastático.[7] Nessas circunstâncias, o prognóstico pode ser bom ou melhor que se o primário estivesse presente. Uma pesquisa completa para lesão primária deve incluir revisão histológica de todas as lesões cutâneas previamente removidas; dúvidas sobre as lesões cutâneas que se resolveram sem tratamento; e inspeção das áreas que podem ter passado despercebidas no exame inicial, inclusive couro cabeludo, canal auditivo externo, mucosas oral e nasal, leitos ungueais, genitália, canal anal, pele perianal e olho. Em caso de metástase para linfonodo, realiza-se uma dissecção regional completa dos linfonodos regionais, na hipótese de um linfonodo regional e, portanto, representando a doença em estádio III em lugar do estádio IV. Estes pacientes podem ter um melhor prognóstico em relação àqueles com sítios primários conhecidos.[8] Em seguida, o paciente deve ser avaliado para a terapia adjuvante, principalmente para a participação nos protocolos de pesquisa. Para metástases em outros sítios, ver Considerações Cirúrgicas para Metástases, mais adiante, neste capítulo.

Melanoma Não Cutâneo

Na embriogênese, os melanócitos originam-se na área da crista neural e migram para muitos locais além da pele. Menos de 10% dos melanomas surgem nessas áreas, que incluem o olho, as mucosas e outros sítios primários desconhecidos. Uma revisão do National Cancer Database, de 1985 a 1994, relata sobre uma população de mais de 80.000 melanomas; 91% foram encontrados na pele, 5,2% surgiram no olho, 1,3% nas superfícies mucosas e 2,2% foram considerados de origem primária desconhecida.[7] Embora tenha sido relatado que o melanoma se origine de muitos tecidos e órgãos por todo o corpo, com frequência existe a possibilidade de que sejam, na realidade, metástases de um sítio primário cutâneo desconhecido. Uma exceção pode acontecer no esôfago, onde se demonstrou a ocorrência da atipia melanocítica e o melanoma *in situ*.

O melanoma ocular é a neoplasia maligna mais comum que se origina no olho. Dentro do olho, os melanócitos são encontrados na retina e no trato uveal (íris, corpo ciliar e coroide). As opções para o tratamento são fotocoagulação, ressecção parcial, radiação ou enucleação. Embora os melanomas oculares e cutâneos possuam diversos aspectos histológicos comuns, a evolução clínica é bastante distinta. O melanoma ocular raramente fornece metástase para linfonodos, pois o trato uveal não possui vasos linfáticos. O sítio mais comum para as metástases a distância é o fígado, podendo este ser o sítio apresentado da doença para pacientes com melanoma retiniano.

Os sítios de origem mais comuns para os melanomas originados nas mucosas são a cabeça e o pescoço (cavidade oral, orofaringe, nasofaringe e seios paranasais), o canal anal, o reto e a genitália feminina. Comparados aos melanomas que se originam na pele, os de mucosa são mais avançados e apresentam um prognóstico uniformemente pior. Esses tumores devem ser excisados até as margens negativas. As ressecções locais extensas não afetam a sobrevida, embora o controle local e regional possa ser melhorado.[9] Em geral, dissecções de linfonodo não são indicadas, a menos que haja linfadenopatia clinicamente evidente. A única exceção se faz para as pacientes com melanoma vulvar – a biopsia de linfonodo sentinela está sendo atualmente efetuada para esse grupo de pacientes.[10] O prognóstico global para pacientes com melanomas de mucosa é ruim, com menos de 10% dos pacientes sobrevivendo por 5 anos.

Tratamento Clínico

Escolha da Biopsia

O tratamento clínico do melanoma começa com um diagnóstico exato. Os sinais clássicos do melanoma incluem lesão cutânea com características mutáveis, como bordas irregulares e graus variados de pigmentação, superfície irregular, sangramento, prurido e ulceração. A decisão de realizar uma biopsia baseia-se, com frequência, na experiência clínica; entretanto, mesmo dermatologistas e cirurgiões experientes podem subdiagnosticar o melanoma. A preocupação por parte do médico, ou do paciente, é uma indicação válida para a biopsia. O método específico para a biopsia depende do tamanho da lesão e da localização anatômica. Independente do método, as biopsias devem ser de espessura plena para dentro dos tecidos subcutâneos. Para pequenas lesões, uma biopsia excisional é comumente efetuada, o que inclui uma estreita margem (1 a 2 mm) da pele circunvizinha. A área da biopsia não deve ser aumentada para permitir um melhor aspecto cosmético, pois pode levar a uma expansão desnecessária da ampla excisão final. Embora as biopsias por raspagem (*shaving*) sejam comumente realizadas para as lesões de aspecto benigno, essa técnica não deve ser utilizada quando se suspeita de melanoma. Uma biopsia por raspagem pode levar a um relato de patologia mostrando a extensão do tumor para as margens profundas da excisão. Nessas circunstâncias, o mais importante fator de prognóstico não será exato, a espessura do tumor, isso pode levar a decisões incorretas em relação à excisão local ampla (WLE), biopsia de linfonodo sentinela (SLN) e terapia auxiliar. A aparência clínica do melanoma pode ser enganosamente benigna, por isso o uso do cautério ou da crioablação pode levar a um retardo no diagnóstico do melanoma. Se uma lesão cutânea aparece no sítio de uma lesão cutânea previamente cauterizada, ou congelada, há obrigatoriedade da biopsia excisional e da análise histopatológica.

A técnica de uma biopsia cirúrgica é direta. Ela remove a espessura plena da pele, retirando uma camada do tecido adiposo subjacente e todo o tumor visível. Deve-se ter o cuidado para não esmagar ou traumatizar, de alguma forma, a amostra, pois isso pode prejudicar a interpretação histológica. As biopsias são efetuadas sob anestesia local, no consultório ou ambulatório. A ferida é fechada em uma ou duas camadas, em uma orientação que seja compatível com a possível excisão mais ampla. Podem existir circunstâncias em que a excisão cirúrgica completa não seja apropriada, isso pode ocorrer devido a uma grande lesão primária, ou à proximidade da lesão em relação a estruturas importantes, como olho, nariz ou ouvido. Nessas circunstâncias, é apropriada uma biopsia por punção (*punch*),

ou a excisão de um segmento da lesão. Mais uma vez, ela deve ser uma biopsia de espessura plena e incluir uma margem da pele normal adjacente, quando possível. Ao se realizar uma biopsia de uma lesão grande, pelo menos uma punção deve ser feita, através da porção mais elevada, para classificar com exatidão a espessura.

Quando se realizar uma biopsia diagnóstica, a orientação do fechamento da biopsia pode afetar as opções para o fechamento da excisão local ampla, WLE. Por esse motivo, as excisões por biopsia nos membros devem ser fechadas longitudinalmente, para maximizar a possibilidade de fechamento da ferida primária e diminuir o emprego de enxertos cutâneos. Os defeitos cutâneos maiores podem ser fechados com retalhos cutâneos rotacionais locais/de avanço, ou por um enxerto de pele.

Características Histológicas do Melanoma Cutâneo

Histologicamente, o melanoma é dividido em quatro tipos principais, com base no padrão de crescimento e localização: estas formas são o LMM, melanoma extensivo superficial (SSM), melanoma lentiginoso acral (ALM) e melanoma nodular (NM). Os melanomas originam-se como proliferações de melanócitos na camada basal da pele. À medida que se multiplicam, essas células expandem-se radialmente na epiderme e na camada dérmica superficial. Com o passar do tempo, o crescimento começa em uma direção vertical, quando a lesão cutânea pode tornar-se palpável. Os melanomas nodulares (NMs) constituem uma exceção a esse padrão, nos quais a fase de crescimento vertical está presente desde um momento precoce no desenvolvimento tumoral. É a fase de crescimento vertical que determina o prognóstico, mais que qualquer outro parâmetro histológico do tumor primário.

O melanoma lentiginoso maligno (LMM) (~10%) apresenta características clínicas e histológicas distintas. Ele ocorre mais em indivíduos idosos com a pele lesionada pelo sol e evidencia-se como uma lesão achatada e intensamente pigmentada, com bordas irregulares e um histórico de desenvolvimento lento. Não é raro observar LMMs que exibem vários centímetros de diâmetro pela incapacidade do paciente para detectar o progresso lento da lesão (Fig. 30-2). Em geral, o prognóstico do LMM é melhor que para outros tipos histopatológicos; no entanto, isso relaciona-se, principalmente, com a natureza superficial dessas lesões.

O tipo histológico mais comum é o SSM (~70%). Ele não está necessariamente associado à pele exposta ao sol. Como o nome melanoma extensivo superficial (SSM) sugere, essas lesões aparecem a princípio como uma lesão plana e pigmentada, que cresce no padrão radial (Fig. 30-3). Quando permanece na posição, a lesão começa a espessar-se, desenvolvendo uma fase de crescimento vertical.

O ALM (~5%) é classificado, principalmente, por seu sítio anatômico de origem, embora realmente possua um aspecto histológico característico. Esses tumores ficam confinados às áreas subungueais e à pele glabra das regiões palmares e plantares (Fig. 30-4). Esta é a variante histológica mais comum que se origina em negros, sendo o diagnóstico frequentemente retardado pela aparência comum da pigmentação benigna irregular nas superfícies. Por esse motivo, o prognóstico global é ruim. Os melanomas que se originam nas áreas subungueais também são frequentemente ignorados por causa de sua aparência similar aos hematomas subungueais secundários ao trauma. A aparência histológica dos ALMs é similar à dos melanomas originados nas mucosas.

Os NMs (~15%) desenvolvem um padrão de crescimento vertical precocemente em seu histórico e podem ser desprovidos de alterações juncionais (Fig. 30-5). Os melanomas nesse grupo apresentam o pior prognóstico, com base em uma espessura tumoral média maior.

Figura 30-2 Melanoma lentiginoso maligno cobrindo o lado esquerdo do pescoço. Apesar de um longo histórico de crescimento, a espessura do tumor permaneceu menor que 1 mm.

Historicamente a classificação do melanoma em vários tipos histológicos teve uma função no tratamento clínico. Com a compreensão melhorada dos fatores prognósticos, o tratamento baseia-se principalmente na espessura e ulceração.

Fatores Prognósticos

Até a década de 1960, o melanoma invasivo era considerado uma doença de alto risco que exigia uma excisão local extensa de *todos* os tumores. Em 1969, Clark e colaboradores[11] descreveram uma classificação do melanoma com base na extensão da invasão tumoral em relação às camadas anatômicas da pele e mostraram que o nível de invasão estava relacionado com a sobrevida (Fig. 30-6). Os tumores de nível 1 limitam-se à epiderme, são *in situ* e, teoricamente, não comportam risco de metástase. As lesões de nível 2 estendem-se para dentro da derme papilar e também apresentam um excelente prognóstico. Os tumores de nível 3 de Clark afetam a derme papilar e estão associados a um risco significativo de metástases tumorais. A extensão para dentro da derme reticular define uma lesão 4 de Clark, e o crescimento para dentro do tecido adiposo subcutâneo caracteriza uma lesão de nível 5, ambos significando um alto risco de mortalidade. Em alguns casos, descobriu-se que é difícil a determinação do nível de Clark, pois as leituras das mesmas lâminas poderiam diferir entre os patologistas (principalmente na faixa dos níveis 3 a 4). Em 1970, Breslow descreveu um sistema mais direto, com base na medição da espessura vertical do tumor em milímetros.[12] Demonstrou-se que isso é reprodutível com exatidão entre os patologistas, tendo havido uma excelente correlação com a sobrevida em 5 anos. O prognóstico piora com a espessura crescente como uma função loga-

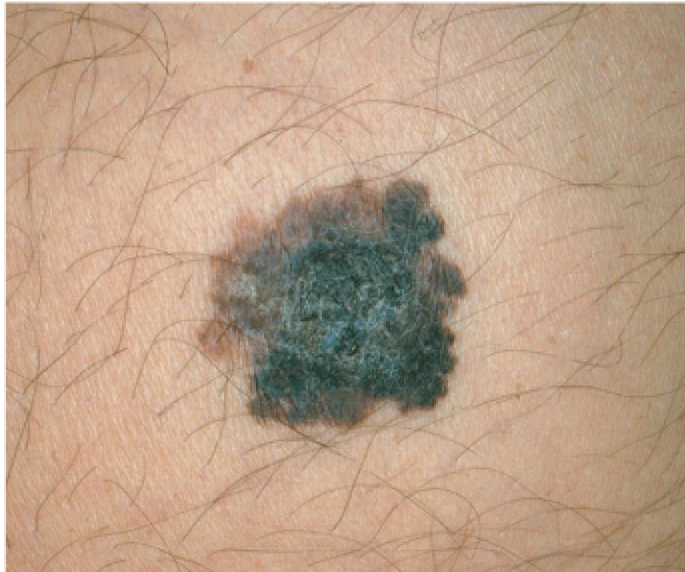


Figura 30-3 **Melanoma extensivo superficial. O melanoma de 2 cm de diâmetro desenvolveu-se durante um período de dois anos.**

Figura 30-4 **Melanoma lentiginoso acral. As áreas extensamente pigmentadas na região plantar eram, predominantemente, de melanoma *in situ*. A área invasiva isolada estava ulcerada.**

rítmica contínua, sem áreas de platô, ou de ruptura natural (Fig. 30-7). A taxa de mortalidade começa a formar um platô de aproximadamente 8 mm e nunca alcança 100%. A comparação dos dois sistemas mostrou que o nível de Clark acrescentou pouco ao prognóstico, conforme determinado pela espessura de Breslow.

No melanoma, a análise dos fatores que contribuem para o prognóstico levou a uma predição particularmente exata do resultado. Balch e colaboradores coletaram de 13 instituições[13] um conjunto completo de dados sobre 17.600 pacientes para formar o banco de dados de melanoma da American Joint Committee on Cancer (AJCC). Em uma análise de 13.581 pacientes com melanoma localizado, eles definiram a contribuição relativa de múltiplos fatores prognósticos conhecidos, inclusive idade, sexo, nível, sítio, espessura e ulceração. Os achados de sua análise multifatorial estão resumidos na Tabela 30-1. Como em todos os estudos prévios, demonstrou-se que a espessura do tumor é o preditor mais forte do resultado. A espessura do melanoma também está associada a um risco crescente de recorrência local, metástases regionais, metástases a distância e sobrevida. Os achados foram os mesmos nas instituições participantes na Austrália, Europa e América do Norte, e foram confirmados no estudo baseado na população utilizando dados (VERF) Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais (do inglês, SEER) sugerindo que as taxas de sobrevida da população-alvo podem ser maiores do que os resultados obtidos pela AJCC.[14]

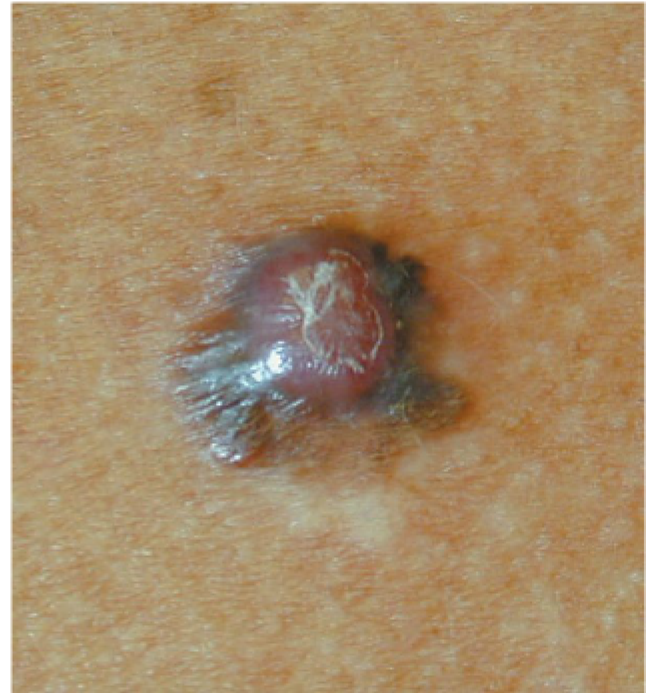


Figura 30-5 **Melanoma nodular. A lesão elevada não tinha fase de crescimento radial.**

Com base nos achados já discutidos, um relato patológico completo de um melanoma cutâneo deve incluir: a espessura de Breslow, a presença ou ausência de ulceração, o nível de Clark, o estado das margens cirúrgicas, o tipo histológico, a presença ou ausência de satelitose e a presença ou ausência de regressão. O relato também pode descrever linfócitos que se infiltram no tumor, invasão linfovascular, fase de crescimento vertical, neurotropismo e frequência mitótica.[15]

Estadiamento

O estadiamento para o melanoma utiliza o sistema de classificação tumor-linfonodo-metástase (TNM), conforme definido pelo sistema de estadiamento AJCC para o melanoma cutâneo (Tabelas 30-2 e 30-3). A 6ª edição (2002) do AJCC Cancer Staging Manual contém alterações importantes em relação à edição de 1977.[16] Elas baseiam-se na análise aprofundada dos fatores prognósticos anteriormente citados (Tabela 30-1).[14]

Assim como ocorre em outras doenças malignas, um paciente com melanoma é submetido a uma investigação sistemática para detectar doença metastática. Esta investigação começa com

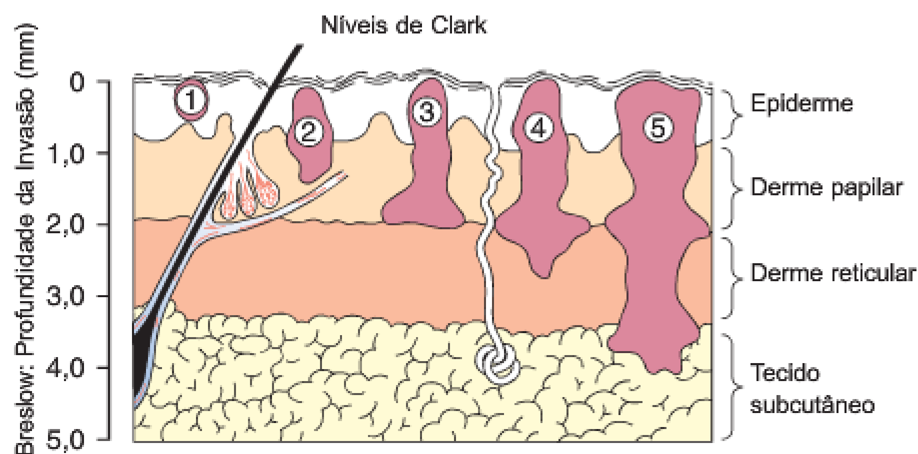


Figura 30-6 Representação esquemática dos níveis de penetração tumoral de Clark em relação às camadas normais da pele.

um histórico focado na constituição e sintomas do sistema nervoso central, pulmonar, gastrointestinal e partes moles. Um exame físico padrão inclui uma inspeção detalhada e palpação da pele e tecido subcutâneo para detectar lesões satélites, metástases em trânsito, outros tumores primários e linfonodomegalias. Quando presente, todos os sinais e sintomas de metástases requerem posteriormente uma avaliação radiológica. Pacientes com estádio clínico 0 e I não necessitam de exames posteriores. Pacientes com estádio II e III devem ter uma radiografia de controle do tórax e dosagem sérica da lactato desidrogenase; embora achados sejam raramente anormais em pacientes assintomáticos.

A versão 2002 do sistema de estadiamento da AJCC propicia excelente distinção dos grupos de prognóstico por estádio, como é exibido na Figura 30-8. A presença da ulceração indica um prognóstico muito pior e pode resultar em uma alteração no estádio (Tabela 30-4). O novo sistema também fornece o subestadiamento útil dentro das categorias N, com base no número de linfonodos positivos e na presença ou ausência de ulceração, conforme demonstrado na Tabela 30-5.

Tratamento Cirúrgico da Lesão Primária

O princípio fundamental no tratamento do melanoma primário consiste em ressecar o tumor e minimizar o risco de recidiva local. Historicamente, a ressecção do sítio primário e da pele circunvizinha baseava-se nas recomendações proferidas por William Sampson Handley, em 1907. Das observações feitas na autópsia de um único paciente com melanoma localmente avançado, ele recomendou a WLE e a dissecção dos linfonodos regionais. Isso se transformou no tratamento-padrão, exceto em localizações anatômicas onde eram poupadas as estruturas adjacentes importantes (principalmente cabeça e pescoço). Com as contribuições importantes de Wallace Clark[11] e Alexander Breslow,[12] no final dos anos de 1960, a história natural do melanoma foi mais bem compreendida. De muitos estudos retrospectivos, ficou claro que o risco da recidiva local e as taxas de sobrevida globais estavam correlacionados com a espessura do tumor. Foram feitos cinco estudos randomizados para testar se as margens estreitas de excisão poderiam alcançar os mesmos resultados que as margens amplas. As atuais orientações para a WLE (Tabela 30-6) baseiam-se nesses estudos. Esses estudos confirmam que melanomas medindo 1 mm ou menos de espessura podem ser ressecados com margem de 1 cm com subsequente baixo risco para recorrência local. Os melanomas entre 1 e 2 mm de espessura apresentam um risco igualmente baixo de recidiva local, quando se emprega uma margem de 2 cm. Tais margens podem ser diminuídas para 1 cm quando essa alteração facilita o fechamento primário da ferida. Uma margem mais estreita pode resultar em um pequeno aumento no número de pacientes que desenvolvem recidiva local, mas sem diferença nas taxas totais de sobrevida. O fator que estava mais intensamente correlacionado com a recorrência local era a presença de ulceração no tumor primário. Quando os melanomas são maiores que 4 mm de espessura, as recomendações para o tratamento baseiam-se em análises retrospectivas, nas quais não parece haver qualquer vantagem em estender a ressecção além de 2 cm.

Os membros do Melanoma Committee of the National Comprehensive Cancer Network, um consórcio de oncologistas de

Tabela 30-1 Análise de Regressão de Cox para 13.581 Pacientes com Melanoma sem Evidência de Metástases para Linfonodos ou a Distância

VARIÁVEL	DF	VALOR DO QUI-QUADRADO	*P*	PROPORÇÃO DO RISCO	LC DE 95%
Espessura	1	244,3	< 0,00001	1,558	1,473–1,647
Ulceração	1	189,5	< 0,00001	1,901	1,735–1,083
Idade	1	45,6	< 0,00001	1,101	1,071–1,132
Sítio	1	41,0	< 0,00001	1,338	1,224–1,463
Nível	1	32,7	< 0,00001	1,214	1,136–1,297
Gênero	1	15,1	0,001	0,836	0,764–0,915

DF, graus de liberdade; LC, limites de confiança.

Revisado de Balch CM, Soong S-j, Gerschenwald JE, et al: Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: Validation of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging System. J Clin Oncol 19:3622-3634, 2001.

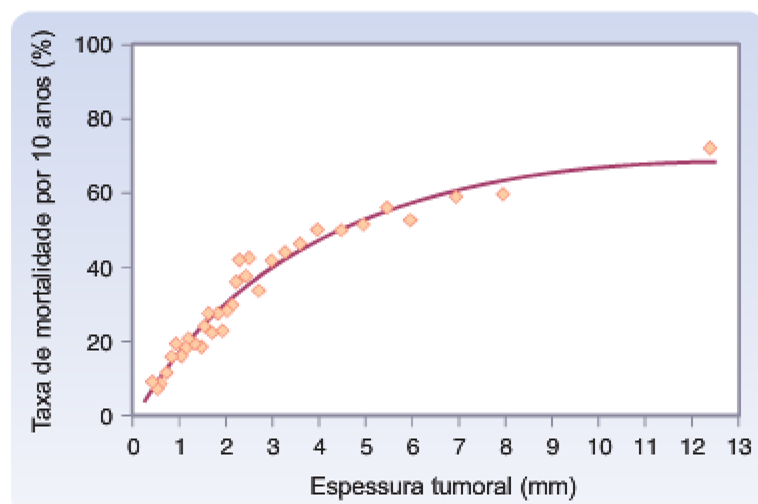


Figura 30-7 Taxa de mortalidade observada (*quadrados cheios*) e prevista (*linha cheia*) por 10 anos para pacientes com melanoma clinicamente localizados. Isso se baseia em um modelo matemático derivado da base de dados sobre melanoma do American Joint Committee on Cancer com 15.230 pacientes. (De Balch CM, Soong S-j, Gerschenwald JE, et al: Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: Validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. J Clin Oncol 19:3622-3634, 2001.)

centros de câncer designados pelo National Cancer Institute, atualizam anualmente suas orientações baseadas em consenso para o tratamento do câncer. As orientações para o tratamento do melanoma primário estão resumidas na Figura 30-9. (O algoritmo completo das orientações está disponível on-line.[17])

O procedimento operatório da WLE é frequentemente realizado sob anestesia local, usando sedação intravenosa, quando necessário. Em muitos casos, a margem para uma WLE é medida das bordas da cicatriz da biopsia. Isso enfatiza, mais uma vez, a importância de uma excisão mínima para a biopsia original, para limitar o tamanho da ressecção final. A incisão é feita através da pele e dos tecidos subcutâneos até o nível da fáscia superficial. A amostra é orientada pelo patologista e submetida ao corte permanente. Em muitos casos, a ferida resultante pode ser fechada por elevação e avanço das bordas cutâneas, ou pelo uso de retalhos cutâneos locais. Os enxertos cutâneos podem ser necessários em mãos, pés e partes distais dos membros. Tumores originados nas proximidades de estruturas como nariz, olho e ouvido podem precisar de um comprometimento das margens convencionais, para evitar as deformidades ou incapacitações. Os melanomas subungueais são tratados com a amputação da parte distal do dedo, para proporcionar uma margem de 1 cm do tumor. Para os dedos, geralmente se envolve apenas a falange distal; as amputações em raio são desnecessárias. Em todos os casos, a ressecção deve atingir as margens histologicamente normais.

Muitos melanomas de mucosa são localmente extensos, antes de se tornarem sintomáticos. Os melanomas da cavidade oral constituem uma exceção à regra, porque podem ser descobertos durante exames dentários rotineiros. O diagnóstico pode ser retardado nessa área por causa das semelhanças com as pigmentações por amálgama. Os tumores devem ser ressecados com margens histologicamente livres; no entanto, não há evidência de que a WLE aumente a possibilidade de cura. Os melanomas anorretais são excisados até margens limpas. Para tumores extensos, pode ser necessária a ressecção abdominoperineal. A ressecção abdominoperineal reduz a incidência de recidiva local e regional, mas não resulta em melhora na sobrevida total.

Tabela 30-2 Classificação TNM do Melanoma da American Joint Committee on Cancer — 2002

Tumor Primário (T)	
TX	O tumor primário não pode ser avaliado (p. ex., biopsia por raspagem ou avulsão do melanoma)
T0	Nenhuma evidência do tumor primário
Tis	Melanoma *in situ*
T1	Melanoma ≤ 1,0 mm na espessura, com ou sem ulceração
T1a	Melanoma ≤ 1,0 mm de espessura e nível II ou III, sem ulceração
T1b	Melanoma ≤ 1,0 mm de espessura e nível IV ou V ou com ulceração
T2	Melanoma de 1,01–2,0 mm de espessura, com ou sem ulceração
T2a	Melanoma de 1,01–2,0 mm de espessura, sem ulceração
T2b	Melanoma de 1,01–2,0 mm de espessura, com ulceração
T3	Melanoma de 2,01–4,0 mm de espessura, com ou sem ulceração
T3a	Melanoma de 2,01–4,0 mm de espessura, sem ulceração
T3b	Melanoma de 2,01–4,0 mm de espessura, com ulceração
T4	Melanoma de > 4,0 mm de espessura, com ou sem ulceração
T4a	Melanoma de > 4,0 mm de espessura, sem ulceração
T4b	Melanoma de > 4,0 mm de espessura, com ulceração
Linfonodos Regionais (N)	
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Nenhuma metástase para linfonodo regional
N1	Metástase em um linfonodo
N1a	Metástase clinicamente oculta (microscópica)
N1b	Metástase clinicamente aparente (macroscópica)
N2	Metástase em dois ou três linfonodos regionais ou metástase regional intralinfática, sem metástases para linfonodos
N2a	Metástase clinicamente oculta (microscópica)
N2b	Metástase clinicamente aparente (macroscópica)
N2c	Metástase satélite ou em trânsito, sem metástase para linfonodo
N3	Metástase em quatro ou mais linfonodos regionais, ou linfonodos metastáticos entrelaçados, ou metástase em trânsito ou satélite com metástase no linfonodo regional
Metástases a Distância (M)	
MX	Metástase a distância não pode ser avaliada
M0	Sem metástase a distância
M1	Metástase a distância
M1a	Metástase para pele, tecidos subcutâneos ou linfonodos a distância
M1b	Metástase para o pulmão
M1c	Metástase para todos os outros sítios viscerais, ou metástase a distância em qualquer sítio associado a uma desidrogenase lática sérica elevada

Tabela 30-3 Classificação do Melanoma por Estádio do American Joint Committee on Cancer

ESTÁDIO PATOLÓGICO	AGRUPAMENTO		
	Tumor	Linfonodo	Metástase
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b T2a	N0 N0	M0 M0
IIA	T2b T3a	N0 N0	M0 M0
IIB	T3b T4a	N0 N0	M0 M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-4a T1-4a	N1a N2a	M0 M0
IIIB	T1-4b T1-4b T1-4a T1-4a T1-4a/b	N1a N2a N1b N2b N2c	M0 M0 M0 M0 M0
IIIC	T1-4b T1-4b Qualquer T	N1b N2b N3	M0 M0 M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Tabela 30-4 Taxas de Sobrevida por 10 Anos para Melanomas nos Estádios I e II

ESTÁDIO	ULCERAÇÃO TUMORAL	ESTÁDIO T	SOBREVIDA APROXIMADA POR 10 ANOS (%)
IA	Não	T1a	90
IB	Sim Não	T1b T2a	80 80
IIA	Sim Não	T2b T3a	65 65
IIB	Sim Não	T3b T4a	50 55
IIC	Sim	T4b	35

Melanoma e Gravidez

Os relatos iniciais sugeriam uma relação adversa entre a gravidez e o resultado nas pacientes com melanoma. Isso foi reforçado pelo achado de receptores de estrogênio em alguns tumores do tipo melanoma. Análises abrangentes mais recentes não confirmaram qualquer diferença na evolução da doença em pacientes grávidas *versus* não grávidas quando são levados em consideração todos os fatores prognósticos relevantes. Infelizmente, as recomendações derivadas dos relatos iniciais incluíam o término precoce da gravidez quando era feito o diagnóstico, e o retardo da gravidez por dois anos depois do tratamento para o melanoma. A decisão em relação à gravidez não é diferente no melanoma perante outras malignidades. As decisões devem ser tomadas pela paciente e seus médicos depois de uma discussão aprofundada do prognóstico e das opções para o tratamento.

Tabela 30-5 Taxas de Sobrevida por 5 Anos para Pacientes com Melanoma em Estádio III

ESTÁDIO	ULCERAÇÃO TUMORAL	ESTÁDIO N	SOBREVIDA APROXIMADA POR 5 ANOS (%)
IIIA	Não Não	N1a N2a	70 60
IIIB	Sim Sim Não Não	N1a N2a N1b N2b	55 50 55 45
IIIC	Sim Sim Sim ou Não	N1b N2b N3	30 25 30

Tabela 30-6 Margens Recomendadas para a Ressecção Cirúrgica do Melanoma Primário

ESPESSURA TUMORAL (mm)	RAIO DA MARGEM (cm)*
In situ	0,5
< 1,0	1,0
1–2	1,0-2,0
> 2,0	≥ 2,0

*As margens recomendadas podem ser ajustadas para acomodar as circunstâncias anatômicas ou cosméticas.

Tratamento dos Linfonodos Regionais

Depois da WLE do tumor primário, os sítios mais comuns para a primeira recidiva são regionais (linfonodos, metástases em trânsito e recidivas locais). As metástases para linfonodos geralmente aparecem nos linfonodos regionais que drenam do sítio primário. Esse é um padrão previsível para os melanomas nos membros; entretanto, os melanomas do tronco e da cabeça e do pescoço podem drenar para mais de um sítio. As linhas de drenagem para os melanomas do tronco são divididas pela linha média e pela linha de Sappey, que se estende desde o umbigo, através da crista ilíaca, e ao redor da coluna vertebral no nível de L2. A sequência de recidiva levou os cirurgiões a concluírem que a ressecção de linfonodos regionais que contêm as metástases ocultas poderia fornecer aumento na sobrevida. Esse procedimento, denominado *dissecção eletiva de linfonodo* (ELND), foi comumente praticado, mas, com frequência acompanhado por morbidade significativa, incluindo linfedema, fraqueza muscular e arco de movimento restrito.

À medida que os fatores prognósticos foram mais compreendidos, postulou-se que os pacientes com tumores finos (espessura < 1 mm) teriam um baixo risco de metástases em qualquer sítio, e pacientes com tumores espessos (espessura > 4 mm) tinham alto risco de metástases a distância, bem como de regionais. Em contrapartida, pacientes com melanoma de espessura intermediária (1 a 4 mm) teriam um risco elevado de metástases para linfonodos sem um alto risco de doença a distância. O grupo de espessura intermediária formou a população dos pacientes que se beneficiariam, em teoria, com a ENLD. As análises retrospectivas iniciais suportaram essa hipótese e forneceram a justificativa para estudos prospectivos randomizados, comparando apenas a WLE *versus* a WLE com ENLD. As séries retrospectivas maiores subsequentes não reportaram benefício. Quatro estudos de fase III prospectivos e randomiza-

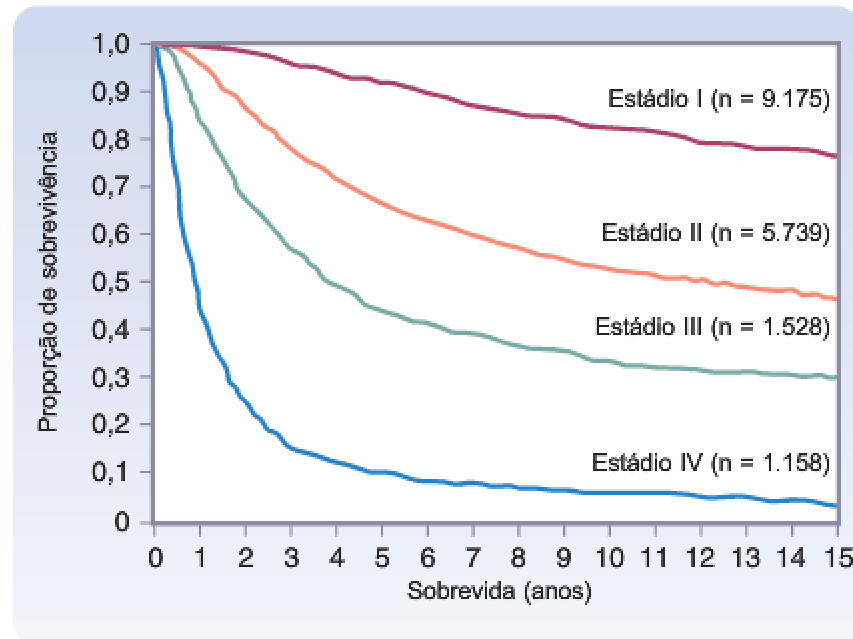


Figura 30-8 Curvas de sobrevida por 15 anos para o sistema de estadiamento do melanoma, comparando o melanoma localizado (estádios I e II), as metástases regionais (estádio III) e as metástases a distância (estádio IV). Os números entre parênteses são os números de pacientes da base de dados de estadiamento do melanoma do American Joint Committee on Cancer, usada para calcular as taxas de sobrevida. As diferenças entre as curvas são altamente significativas ($P < 0,0001$). (De Balch CM, Buzaid AC, Soong S-j, et al: Final version of the American Joint Committee on Cancer Staging System for cutaneous melanoma. J Clin Oncol 19:3635-3648, 2001.)

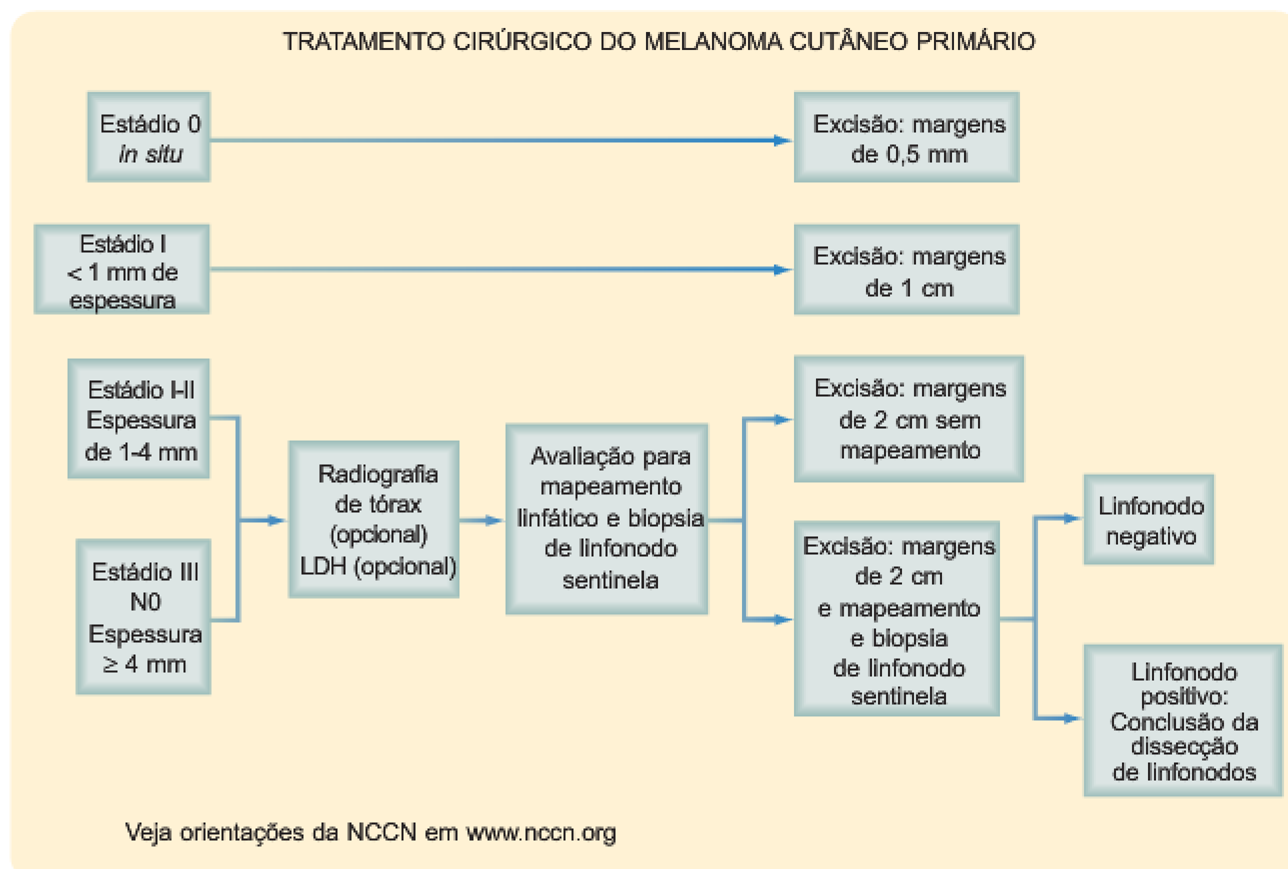


Figura 30-9 Algoritmo de tratamento para o melanoma cutâneo primário derivado das orientações da National Comprehensive Cancer Network (NCCN, www.nccn.org). LDH, lactato desidrogenase.

dos falharam em fornecer a evidência convincente para sustentar a ENLD. Dois estudos iniciais foram criticados por ser subdimensionados e descontrolados para importantes fatores prognósticos. Consequentemente, o The Intergroup Melanoma Trial e o Programa de Estudo para Melanoma da Organização Mundial de Saúde foram designados e estimulados a responder a questão, mas nenhum dos dois mostrou benefício na sobrevida para ENLD.

O desenvolvimento do conceito do SLN terminou um debate sobre a ELND, modificou o tratamento clínico e abriu uma nova série de perguntas sobre a biologia tumoral do melanoma. Na metade dos anos de 1970, o Dr. Donald Morton e colaboradores descreveram uma técnica de mapeamento por radionuclídeo, para definir a área da drenagem linfática do sítio primário na pele. Essa foi idealizada a fim de responder a um problema desconcertante para cirurgiões que planejam a linfadenectomia eletiva para ressecar metástases ocultas, isto é, a posição dos linfonodos em risco. Os sítios primários, principalmente no tronco, na cabeça e no pescoço, poderiam drenar potencialmente para múltiplos sistemas coletores linfáticos. Essa técnica utilizou o coloide marcado com tecnécio-99m, injetado por via intradérmica no sítio primário, para fluir através dos vasos linfáticos, e foi captado nos linfonodos regionais.

Esse procedimento ambulatorial simples identificou os sistemas coletores linfáticos a serem ressecados. Mais de 15 anos depois, o grupo do Dr. Morton utilizou o corante azul, injetado por via intradérmica no sítio primário, para mostrar que o primeiro linfonodo azul no sistema coletor linfático regional foi o que conteria uma metástase, caso houvesse qualquer tumor. Esse linfonodo foi denominado *SLN*. A teoria foi testada ao realizar a biopsia de linfonodo sentinela em conjunto com uma dissecção regional completa.[18] Após mais de 10 anos de experiência, uma vasta literatura confirmou que esta técnica pode ser extensamente aplicada com baixa morbidade e resultados exatos. Esse relato inclui as observações a seguir:

1. Usando uma combinação de mapeamento linfático com isótopo, uma sonda gama manual intraoperatória e corante azul intraoperatório, o SLN poderia ser identificado em mais de 95% dos casos na região inguinal e axila, com identificação sendo ligeiramente menor na região de cabeça e pescoço (85%).
2. Houve uma grande variação anatômica, resultando em drenagem para sítios múltiplos ou incomuns.[19-21]
3. Uma análise patológica detalhada dos linfonodos sentinelas, empregando cortes seriados possibilitou a detecção de micrometástases que poderiam passar despercebidas pelas técnicas padronizadas.[22]
4. A probabilidade de se achar o linfonodo sentinela positivo pode ser prevista usando um normograma derivado de análise multifatorial.[23]
5. Na maioria dos casos, um linfonodo sentinela foi o único linfonodo positivo.[24]
6. Nenhum fator prognóstico encontrado identificou, com exatidão, a subpopulação de pacientes com SLN positivo com risco zero de ter outros linfonodos positivos.[25,26]

Estudos adicionais confirmaram que o linfonodo mais quente (mais radioativo) nem sempre é o linfonodo sentinela positivo. Por esse motivo, recomenda-se que todos os linfonodos com contagem radioativa superior a 10% do linfonodo mais quente sejam ressecados para análise.[27,28] Os detalhes do processo da biopsia do SLN precisam da rigorosa comunicação entre todos os membros da equipe (radiologista, patologista e cirurgião). A linfocintilografia pode ser agendada para a tarde anterior, ou para o dia do procedimento operatório. São feitas múltiplas injeções intradérmicas de coloide de enxofre Tc-99m (dose total, ~1 mCi) no perímetro da cicatriz da biopsia. Todas as áreas de sustentação de linfonodos regionais são escaneadas sob a câmera gama, e os sítios de captação são marcados na linfocintilografia (e na pele do paciente, quando necessário) (Fig. 30-10). Na sala de operação, uma sonda gama manual é empregada para localizar com exatidão as áreas mais radioativas. Antes da preparação cutânea, o corante azul de isossulfano (linfazurin, também conhecido como azul patente) é injetado por via intradérmica nas margens da biopsia. Durante o procedimento é feita uma incisão de 2 a 4 cm sobre a área previamente identificada e a dissecção é realizada por dissecção cega, até que seja observado o vaso linfático corado com o corante (Fig. 30-11). Esse vaso é rastreado até o linfonodo azulado, que é removido. Usando uma combinação de inspeção e a sonda gama, a ferida é examinada para todos os linfonodos azulados e/ou quentes. Ela também é palpada porque os linfonodos obliterados pelo tumor podem não captar o corante azul ou o radioisótopo.

A biopsia do SLN tornou-se, rapidamente, o padrão de cuidado para pacientes com tumores maiores que 1 mm de espessura, a fim de estadiar com exatidão a doença e fornecer a orientação para planejar o tratamento (Fig. 30-9).[29] Em uma análise retros-

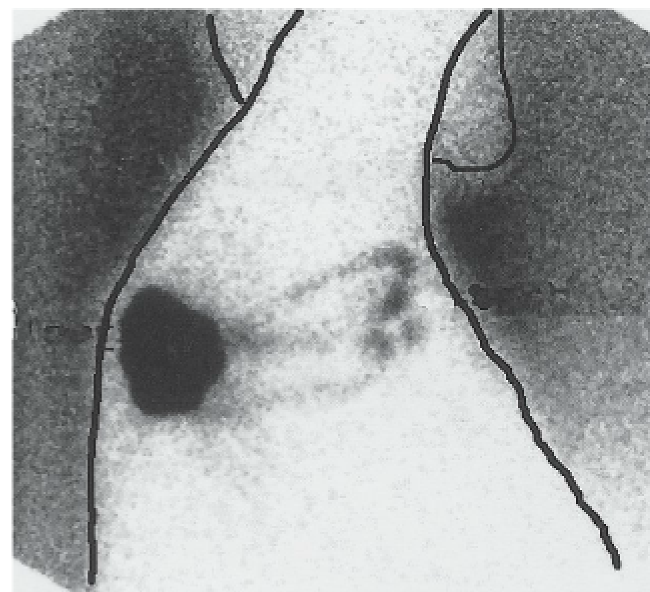


Figura 30-10 Linfocintilografia mostrando a incidência lateral de um paciente com um melanoma primário nas costas. Observe as três vias vasculares linfáticas em paralelo que levam aos linfonodos sentinelas axilares.

Figura 30-11 Aspecto cirúrgico de um linfonodo sentinela corado com o corante azul de isossulfano. Observe os dois vasos aferentes em paralelo que levam ao linfonodo sentinela.

pectiva, a biopsia do SLN pareceu fornecer um benefício para a sobrevida, comparada com a WLE isolada.[30] O benefício terapêutico está sendo atualmente avaliado no Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MLST-I), no qual os pacientes com melanomas maiores que 1 mm de espessura foram randomizados para se submeterem à WLE isolada ou à WLE mais biopsia do SLN. Pacientes com linfonodos positivos se submeteram, então, à dissecção completa de linfonodos. Esse estudo levou a uma das mais antigas questões na oncologia cirúrgica: existe um benefício terapêutico do diagnóstico e ressecção de metástases linfáticas precoces? O estudo foi encerrado no final de Março de 2002, depois que foram arrolados 2001 pacientes. O resultado primário é a morte relacionada com o melanoma, com os resultados secundários sendo a sobrevida livre de doença e as taxas de recidiva local, regional e à distância. O procedimento foi estabelecido para ser seguro, com baixa morbidade e melhorar o desempenho do cirurgião com a experiência.[31]

Em uma análise intermediária após um acompanhamento médio de 59,5 meses não houve diferença estatística significante na sobrevida entre os dois grupos. De forma interessante, 15,9% dos pacientes foram encontrados linfonodo sentinela positivo, e na mesma percentagem de pacientes um linfonodo positivo clinicamente desenvolveu-se no acompanhamento após WLE somente. A quantidade média de linfonodos positivos após a biopsia do SLN e completa dissecção linfonodal foi 1,4 *versus* uma média de 3,6 linfonodos positivos após a ressecção de linfonodos palpáveis. O grupo SLN positivo tem uma vantagem significante na sobrevida de 5 anos em relação ao grupo onde foi realizado dissecção curativa, 71,2% *versus* 53,4%, respectivamente.[32] A ausência de uma melhora na sobrevida global e a falta de terapia adjuvante e efetiva para pacientes com linfonodo positivo motivou alguns investigadores a questionar o valor de biopsia do SLN. Proponentes da técnica apontaram para o valor do estadiamento linfonodal acurado e a elegibilidade de pacientes para estudos prospectivos de terapia adjuvante. Os investigadores do MSLT iniciaram um segundo estudo para testar o valor da dissecção linfonodal completa de pacientes cujos SLN são positivos.

Um segundo grande estudo que atualmente examina o valor da biopsia do SLN é o Sunbelt Melanoma Trial. Nesse estudo em andamento, todos os pacientes com melanoma maior que 1 mm de espessura se submetem à biopsia do SLN. Pacientes cujo SLN é positivo para a metástase por hematoxilina/eosina, imuno-histoquímica (S-100 e HMB-45) ou por reação de cadeia de polimerase com transcriptase reversa (tirosinase, MAGE1, MART3, gp100) podem participar na randomização cirúrgica adicional (dissecção perfeita do linfonodo) e/ou terapia adjuvante com interferon. O papel do interferon nos pacientes em estádio III com melanoma permanece controverso. O Sunbelt Melanoma Trial determinará se o interferon apresenta um papel benéfico a desempenhar no tratamento dos pacientes com estádio III com uma carga mínima de doença metastática.

Monitorização dos Pacientes depois da Terapia Cirúrgica

Depois do tratamento primário do melanoma, o padrão das recidivas é previsível com base nos mesmos fatores utilizados para estimar a sobrevida (espessura tumoral, ulceração e estado do linfonodo). O risco de a primeira metástase ser em um sítio a distância aumenta com os tumores primários espessos e linfonodos regionais positivos ressecados. Os exames de acompanhamento devem-se focalizar na detecção de metástases tratáveis. Os sítios mais comuns da recidiva inicial são locais e regionais. Os pacientes devem ser informados sobre os sintomas e sinais comuns da recidiva, de modo que possam relatar as alterações importantes que se originam entre os exames agendados. Estas incluem edema local, prurido, novas lesões na pele e abaixo dela, aumento dos linfonodos, alterações no sistema nervoso central e sintomas pulmonares e gastrointestinais.

O exame físico é o aspecto mais importante da consulta de retorno. Um exame cutâneo completo é realizado com inspeção e palpação do sítio primário e das superfícies cutâneas que levam aos sistemas de linfonodos regionais. As metástases em trânsito podem ser palpáveis, mas não visíveis.

O agendamento dos exames de acompanhamento deve refletir o risco de desenvolver-se uma recidiva. A princípio, os pacientes são observados em intervalos de três a seis meses, até que tenham alcançado o 3º aniversário. Nesse momento, 75% dos pacientes que desenvolveriam uma metástase já teriam tido tal evento. Depois disso, são agendados exames anuais. Os pacientes com melanoma inicial, em estádio IA, são seguidos sem exames radiológicos ou laboratoriais. Para os pacientes assintomáticos, uma radiografia de tórax e os exames de desidrogenase lática sérica podem ser realizados em intervalos de 6 a 12 meses, embora não exista evidência de que o uso rotineiro de exames de acompanhamento resulte em um benefício para a sobrevida. O uso rotineiro da triagem com imagens por tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética ou tomografia com emissão de pósitron (PET) não demonstrou ter relação efetiva de custo-benefício e permanece como um tema para a pesquisa.[33] Nos pacientes em estádio III, os resultados do exame por PET modificam as decisões do tratamento em até 20% dos casos; embora, a taxa seja muito baixa em pacientes com uma única metástase linfonodal microscópica. Os exames por imagem e outros podem ser necessários para os pacientes que participam nos protocolos clínicos.

Considerações Cirúrgicas para Metástases

Aproximadamente 80% dos pacientes que desenvolvem melanoma são curados. A doença que recorrente aparece local, regional, ou sistemicamente, ou em uma combinação desses sítios.

Recidiva em Linfonodo Regional

As metástases para linfonodos regionais são o sítio mais comum da primeira recidiva nos pacientes que se submetem à WLE isolada. Quando eles desenvolvem linfonodos palpáveis, a forma mais rápida de diagnóstico se faz por meio do uso da aspiração por agulha fina (FNA), realizada durante a consulta no consultório. Quando positiva, a ressecção completa do sistema de drenagem para o linfonodo controlará a doença regional, em uma grande parcela dos pacientes. Se a FNA for negativa ou insuficiente, deve ser empreendida uma biopsia excisional, para verificar o diagnóstico. Quando os linfonodos são positivos, infelizmente a sobrevida a longo prazo é baixa. Mesmo com uma única metástase para linfonodo palpável, a taxa de sobrevida em 5 anos é de 40% a 50% (Tabela 30-5).

Antes da linfadenectomia regional completa, é efetuada uma pesquisa completa por metástases; o que inclui exames por TC da cabeça, do tórax, do abdome e da pelve, embora esses sejam normais na maioria dos pacientes que estão de outra forma assintomáticos. O risco de recidiva locorregional adicional, depois da dissecção completa do linfonodo de drenagem, está aumentado na presença de múltiplos linfonodos positivos, principalmente aqueles que contêm extensão extracapsular. A irradiação pós-operatória das áreas envolvidas foi defendida em alguns centros como uma maneira para reduzir ainda mais as recidivas; no entanto, ela não foi testada em um estudo prospectivo randomizado.[34]

Recidivas Locais e Regionais

A real recidiva local (N2c, estádio III) é definida como o tumor que aparece na pele ou nos tecidos subcutâneos dentro de um raio de 5 cm do sítio de excisão ampla primário (Fig. 30-12). Os fatores que predizem a recidiva local são os mesmos que predizem a sobrevida total. O risco de recidiva local foi relatado como sendo de 0,2% para os tumores primários com menos de 0,76 mm, 2% para aqueles com 0,76 a 1,49 mm, 6% para as lesões com 1,5 a 3,99 mm e 13% para os melanomas espessos maiores que 4 mm. A recidiva local é um mau sinal prognóstico: menos de 20% dos pacientes sobrevivem a longo prazo depois da recidiva local.

O tratamento da recidiva local é a ressecção cirúrgica. Esta deve ser realizada para alcançar margens histologicamente livres. As orientações da WLE para os tumores primários não se aplicam às recidivas locais.

A amputação para a recidiva regional local extensa raramente é indicada. Os pacientes exibem um alto risco de ter outras metástases a distância e, por conseguinte, a sobrevida a longo prazo sem doença não é conseguida com a ressecção. Ocasionalmente, os pacientes exibem a doença locorregional indolente para a qual a amputação é indicada apenas depois que outras tentativas no controle tumoral locorregional não forem bem-sucedidas.

Pacientes com múltiplas recidivas nos membros podem ser candidatos à perfusão hipertérmica isolada de membro (IHLP). Essa técnica, introduzida na década de 1950, utiliza a canulação da artéria e veia principais do membro, um torniquete e a perfusão hipertérmica (~40°C) com mostarda de L-fenilalanina. Também foram utilizados a interleucina-2, fator de necrose tumoral e vários outros agentes quimioterápicos. As taxas de resposta superam 80%, e as respostas completas são notadas em 10% a 15% dos pacientes. Infelizmente, muitas dessas respostas completas são de curta duração. A reperfusão dos membros pode ser realizada em pacientes que apresentam uma resposta inicial excelente. Com base nos resultados encorajadores, usando a IHLP terapêutica, foi idealizado um estudo randomizado para testar o valor da perfusão profilática em pacientes com melanomas de alto risco (espessura > 1,5 mm). Depois de mais de seis anos de acompanhamento médio, não houve melhora na sobrevida global.[35] Portanto, a IHLP é recomendada apenas a pacientes com múltiplas metástases em trânsito estabelecidas.

Figura 30-12 Múltiplas recidivas locais que crescem ao redor da cicatriz na perna de um paciente que se submeteu a uma ampla excisão local há 4 anos.

Metástases a Distância

Os sítios mais comuns das metástases a distância iniciais são cérebro, pulmão e fígado, e, menos comuns, pele, osso e outros sítios do trato gastrointestinal. O prognóstico varia muito com o sítio das primeiras metástases (Tabela 30-7). Na maioria dos casos, as metástases aparecem simultaneamente em múltiplos sítios. Em tais circunstâncias, a terapia sistêmica é indicada para o alívio. Ocasionalmente, os pacientes desenvolvem metástases que estão aparentemente isoladas em um único sítio. Esses pacientes devem ser avaliados para a ressecção cirúrgica, porque a taxa de sobrevida sem doença a longo prazo após metastasectomia é relatada como na faixa de 10% a 20%.[36] Os pacientes a serem considerados para a ressecção de metástases viscerais devem submeter-se ao estadiamento completo, inclusive exames com TC e PET. Em geral, o prognóstico para as metástases para sítios distantes está relacionado com o número das metástases e com o intervalo livre da doença entre a terapia primária e a doença recorrente. Pacientes altamente selecionados podem ser submetidos a excisão de múltiplas metástases intra-abdominais com um resultado favorável.

Para pacientes com metástases pulmonares isoladas, foi recomendado um período de observação (que pode incluir quimioterapia ou protocolos de pesquisa), para determinar se metástases adicionais devem aparecer em um curto período (quatro a seis semanas). Então, a ressecção pulmonar é indicada aos pacientes sem evidência de recidiva adicional. O melanoma é um dos tumores mais frequentes que geram metástases para o trato gastrointestinal. Essas metástases são, amiúde, lesões intramurais que podem crescer para formar uma invaginação que leve à obstrução. As metástases isoladas podem aparecer nas glândulas suprarrenais, que, quando estáveis, também são adequadamente tratadas por ressecção. Excisão cirúrgica completa de metástases distantes, quando possível, está associada à melhora de sobrevida em comparação com terapias sistêmicas.[37]

As metástases esqueléticas sintomáticas podem ser efetivamente aliviadas com radioterapia. As metástases que resultam em fraturas dos ossos de sustentação do peso exigem a fixação interna, antes da radioterapia.

Pacientes com melanoma também se apresentam com metástases para o sistema nervoso central que, em geral, são lesões múltiplas no momento do diagnóstico. Na autopsia, a maioria dos pacientes exibe metástases para o sistema nervoso central. Quando metástases cerebrais únicas geram sintomas, os resultados favoráveis a longo prazo são obtidos por meio da ressec-

Tabela 30-7 Taxas de Sobrevida em 1 Ano para Pacientes com Metástase a Distância

ESTÁDIO	SÍTIO(S) METASTÁTICO(S)	SOBREVIDA APROXIMADA PARA 1 ANO (%)
M1a	Pele, tecidos subcutâneos, linfonodos	60
M1b	Pulmão	55
M1c	Outros sítios viscerais	40

ção cirúrgica seguida por radioterapia. A forma mais bem-sucedida de radioterapia é um programa estereotático (bisturi gama).[38]

Tratamento Sistêmico para o Melanoma

Muito do aumento na incidência do melanoma compreende os melanomas finos com um prognóstico excelente. Infelizmente, o número de mortes do melanoma está aumentando. Embora tenha sido relatado que o melanoma gera metástase para quase todos os sítios teciduais, as áreas mais comuns são pulmão, fígado, osso e cérebro. O quimioterápico mais empregado para a terapia sistêmica é a dacarbazina (DTIC), que apresenta uma taxa de resposta de 15% a 30%; no entanto, as respostas completas são raras. Um grande número de estudos clínicos investigou combinações de quimioterapia, em uma tentativa para melhorar as taxas de resposta e prolongar a sobrevida. Foi observada uma duplicação da taxa de resposta com o CVD (cisplatina, vinblastina, dacarbazina) combinado ao interferon-alfa, ou à interleucina-2, ou com uma combinação desses dois produtos biológicos. Infelizmente, os aumentos na sobrevida foram insignificantes ou menores que seis meses. Um estudo randomizado comparando a CVD com a DTIC indicou uma duplicação da taxa de resposta e nenhum efeito sobre a sobrevida total. A combinação de CVD + interferon + interleucina-2 (frequentemente chamada de *bioquimioterapia*) apresenta uma taxa de resposta de 50% e uma taxa de resposta completa de 15%; no entanto, vários estudos dessa combinação não resultaram em um prolongamento significativo na sobrevida. Temozolomida vem também sendo usada em combinação com outras drogas. Recomendações atuais para quimioterapia estão resumidas no guia da National Comprehensive Cancer Network.

Pacientes em estádio IV também são candidatos a protocolos de pesquisa usando a imunoterapia. Apesar de um extenso hisórico de imunoterapia para melanoma, esta modalidade permanece em investigação.[39,40] Postulou-se que os pacientes em estádio IV que podem submeter-se à ressecção de toda a doença detectável constituirão o grupo de pacientes que apresenta a melhor possibilidade de responder à imunoterapia.

Terapia Sistêmica Adjuvante

A terapia sistêmica adjuvante mostrou ser um avanço distinto no tratamento de cânceres comuns, como aqueles que surgem na mama e no cólon. Pesquisadores clínicos vêm tentando identificar uma terapia adjuvante efetiva para o melanoma há mais de 40 anos, mas, até agora, não existe nenhum regime terapêutico que tenha evidenciado um benefício conclusivo. Na metade dos anos de 1990, a Food and Drug Administration aprovou o interferon-alfa-2b para a terapia adjuvante no tratamento de pacientes com metástases para linfonodos ou melanomas espessos nos quais a taxa de sobrevida esperada seja menor que 50%. Essa aprovação baseou-se nos resultados de um único estudo, mostrando um aumento significativo no intervalo livre de doença e na sobrevida global. Os estudos randomizados subsequentes sobre a terapia com interferon falharam em confirmar a observação inicial. Uma análise atualizada dos estudos randomizados[41,42] não demonstra um benefício consistente para a terapia adjuvante com interferon. No momento atual, os pacientes em estádios IIc e III devem ser avaliados e convidados a participar em estudos clínicos randomizados da terapia auxiliar, quando disponíveis.

NEOPLASIAS MALIGNAS CUTÂNEAS: CÂNCER DE PELE DO TIPO NÃO MELANOMA

O SCC e o BCC são os tipos mais comuns de neoplasias malignas no mundo. Como no melanoma, a incidência desses cânceres está aumentando a cada ano. As previsões atuais são de que um em cada cinco norte-americanos desenvolverá essa doença durante sua vida. Felizmente, as taxas de mortalidade para os cânceres de pele do tipo não melanoma (NMSCs) estão caindo, e isso é atribuído à detecção precoce e ao tratamento eficaz. Pacientes que desenvolvem qualquer tipo de câncer de pele devem passar por vigilância periódica a longo prazo. Depois do diagnóstico inicial de BCC ou SCC, o risco para desenvolver um câncer de pele adicional é estimado como sendo de 35%, em três anos, e 50%, em cinco anos. Além disso, existe risco de desenvolver outras neoplasias malignas comuns, como o câncer de pulmão.

Epidemiologia e Etiologia do Carcinoma de Células Escamosas

Por meio de algumas estimativas, mais de um milhão de pessoas desenvolve NMSC anualmente; contudo, as estatísticas exatas são problemáticas para uma doença que frequentemente é tratada sem um diagnóstico histológico. Embora o BCC seja o tipo mais comum do NMSC, o SCC apresenta uma taxa de mortalidade mais elevada. Como é verídico em outros tipos de câncer de pele, a incidência do SCC está aumentando. Há um risco desproporcionalmente crescente para as mulheres, em comparação com os homens.

As causas do SCC incluem: luz solar, fenótipo suscetível e comprometimento da imunidade, além das condições ambientais e doenças. Acredita-se que a luz solar seja o principal fator etiológico, porque muitos SCCs ocorrem nas superfícies da cabeça e do pescoço expostas ao sol. Em indivíduos suscetíveis (pele clara, cabelos louros, olhos azuis), a exposição crescente ao sol comporta um risco crescente para desenvolver o SCC. Os indivíduos com compleição escura exibem um risco menor, mesmo com exposição prolongada ao sol. De modo específico, acredita-se que o UVB seja a forma de radiação causadora dessa doença. Grande parte da evidência para a radiação UV advém de estudos populacionais na Austrália, onde os indivíduos de origem Céltica mudaram-se de área geográfica, resultando em maior exposição ao sol. O padrão do câncer de pele que aparece nessa população indicou que a exposição à radiação UV no início da vida foi um fator de risco importante, pois os indivíduos que se mudaram para a Austrália depois da adolescência exibiam menor incidência de câncer de pele que aqueles que se mudaram na infância. O risco do câncer de pele aumenta com a exposição ocupacional, ou recreacional, ao sol, a idade crescente e a proximidade com o equador. A quantidade de exposição ao sol também é proporcional à incidência de alterações cutâneas precursoras para um SCC, a saber nevos, atrofia e ceratose actínica.

Postulou-se que a radiação UV afeta a pele de duas maneiras que resultam em uma incidência aumentada de SCC. Há um efeito carcinogênico direto sobre os queratinócitos em divisão frequente na camada basilar da epiderme. As mutações não reparadas resultam em promoção e crescimento tumoral. O segundo mecanismo relaciona-se com a depressão da vigilância imune cutânea que, por sua vez, inibe a rejeição tumoral. O gene supressor tumoral *p53* é mutado em mais de 90% dos SCCs.

A exposição ocupacional e ambiental a arsênico, hidrocarbonetos orgânicos, radiação ionizante e fumo foram associados, sem exceção, ao risco aumentado para os SCCs. Os distúrbios genéticos, incluindo o xeroderma pigmentoso e o albinismo, estão associados também ao risco aumentado de muitos tipos de câncer de pele. As condições crônicas da pele, como cicatrizes de queimaduras (úlcera de Marjolin), sinus de drenagem, infecções e úlceras podem anteceder o desenvolvimento dos SCCs. As feridas previamente cicatrizadas que se abrem ou as

feridas crônicas, que não cicatrizam, devem ser biopsiadas para a presença de SCC.

A imunidade prejudicada, principalmente a imunidade celular, é uma causa bem estabelecida de SCCs da pele. A maior população de pacientes cronicamente imunossuprimidos é formada por aqueles que se submetem ao transplante de órgãos (Fig. 30-13). Os medicamentos imunossupressores, como azatioprina, ciclosporina e prednisona, foram ligados a um aumento maior que 50% no risco de SCC. A intensidade da imunossupressão e a duração da terapia estão associados ao risco de desenvolvimento de malignidades. Depois de 10 anos de imunossupressão, 10% dos pacientes desenvolvem tumores malignos, aumentando para 40% de risco depois de 20 anos.[43] As condições associadas à imunidade celular prejudicada adquirida, incluindo linfomas, leucemias e doenças autoimunes, aumentam, sem exceção, o risco de desenvolvimento dos SCCs. O papilomavírus humano, uma infecção associada à imunossupressão, é proposto como um fator etiológico dos SCCs.

Muitos SCCs começam com uma proliferação de células de queratina na camada basal da epiderme, a qual aparece como áreas avermelhadas, ou róseas, clinicamente denominadas *ceratoses actínicas* (ceratoses solares).[44] Os sintomas locais podem aumentar e diminuir durante um período de muitos meses. As lesões são descamativas, com superfície desigual e base eritematosa. Em geral, as lesões individuais tem menos de 1 cm de diâmetro e aparecem na pele cronicamente lesada pelo sol. O diagnóstico é clínico e histológico, pois as ceratoses actínicas apresentam muitos aspectos em comum com o SCC *in situ* sob o ponto de vista microscópico. O risco global da conversão maligna para um SCC invasivo é baixo e estima-se que esteja na faixa de 1 em 1.000 por lesões por ano. Quando a área avermelhada começa a desenvolver um espessamento semelhante à placa, ela é denominada *doença de Bowen*, que aparece histologicamente como SCC *in situ* e pode variar de pequenas lesões com menos de 1 cm até grandes áreas da região anoglútea.

Figura 30-13 Múltiplos carcinomas de células escamosas no membro superior de um paciente 11 anos após transplante de rim.

Os SCCs invasivos são lesões descamativas palpáveis que se tornam ulceradas centralmente e apresentam bordas elevadas (Fig. 30-14). Estas podem ser confundidas com o ceratoacantoma, uma lesão benigna que também pode se espessar e ulcerar. A biopsia pode ser necessária para diferenciar entre essas duas condições.

Muitos SCCs podem ser tratados localmente, com resultados excelentes (ver opções de tratamento). A recidiva está associada ao tamanho do tumor, ao grau de diferenciação, à profundidade da invasão, ao comprometimento perineural, ao estado imune do paciente e ao sítio anatômico. A recidiva local está associada ao risco aumentado para metástases regionais e a distância. O primeiro sítio para as metástases, geralmente, encontra-se nos linfonodos regionais.

Carcinoma Basocelular

Em contrapartida com os SCCs e as ceratoses actínicas, não existe lesão cutânea precursora para os BCCs. Essas lesões podem ter uma aparência que varia de nódulos na pele até uma grande úlcera que não cicatriza, com drenagem e formação de crosta. Na comparação com os SCCs, eles apresentam uma velocidade de crescimento baixa, que pode levar ao retardo no diagnóstico.[45]

Os BCCs crescem em padrões distintos descritos como nodulares, pigmentados, císticos e superficiais. O padrão de crescimento nodular caracteriza-se por uma lesão elevada e bem-definida, com um aspecto céreo (Fig. 30-15). À medida que a lesão cresce, desenvolve nódulos opalescentes peroláceos ao longo de suas bordas. Um sinal clássico é uma depressão central com umbilicação. Podem ser observados vasos sanguíneos distintos (telangiectasia), através da superfície da massa tumoral. Embora muitos BCCs tenham coloração rósea ou da pele, também podem exibir matizes com pigmentação marrom ou preta de um nevo benigno, ou melanoma. Os BCCs císticos são menos comuns, mas possuem uma aparência distinta. Sua superfície é transparente e pode parecer azulada ou acinzentada, sendo confundido com um nevo azul. Os BCCs superficiais (20%) são mais maculares que outros padrões de crescimento e podem estender-se sobre a superfície da pele em um padrão multicêntrico (Fig. 30-16). O centro pode ulcerar e as margens tornam-se maldefinidas. Essas lesões podem parecer muito similares à psoríase, estria ou eczema. Elas também podem ser pequenas

Figura 30-14 Carcinoma de células escamosas que se evidencia como área de pele espessada, avermelhada e descamativa.

lesões múltiplas, róseas ou avermelhadas e discretamente elevadas que salpicam a pele. Esse é um padrão de crescimento mais agressivo, associado à extensão bem além das lesões visíveis na superfície cutânea, e pode penetrar profundamente na subderme subjacente. As variedades de cicatrização esbranquiçadas desse padrão de crescimento são denominadas *morfeaforme*.

Em geral, os BCCs infiltram-se localmente, mas é raro fornecerem metástases. Estas são associadas à idade avançada do paciente e às grandes lesões negligenciadas. O sítio primário tem sido frequentemente ressecado em múltiplas ocasiões, antes que apareçam metástases. O tempo de sobrevida médio para os pacientes com doença metastática é menor que um ano.

Opções de Tratamento para o Carcinoma Basocelular e de Células Escamosas

O NMSC é estadiado por critérios diferentes do melanoma. O estágio T é determinado pelo maior diâmetro da lesão na superfície cutânea e pela invasão das estruturas extradérmicas (Tabela 30-8).[16] O prognóstico global favorável e o fato de que muitos pacientes desenvolvem múltiplos cânceres de pele primários tornam o sistema de estadiamento menos útil no planejamento do tratamento, em comparação com o sistema de estadiamento do melanoma.

As ceratoses actínicas e as lesões precursoras do SCC são tratadas mais amiúde com crioterapia; no entanto, os tratamentos alternativos incluem o 5-fluorouracil tópico, eletrodissecção e curetagem, *laser* de CO_2, dermoabrasão e descamação química. Uma biopsia tecidual é indicada quando a ceratose actínica está elevada ou é recorrente depois da terapia tópica.

Como estão disponíveis múltiplas técnicas, a estratégia para o tratamento cirúrgico dos SCCs e BCCs começa com uma avaliação para os fatores de alto risco (Tabela 30-9). As considerações incluem tamanho, localização, primário *versus* recorrente, histologia e fatores individuais do paciente. Todas as opções apropriadas devem ser revistas com o paciente, além de se fazer uma recomendação específica. As técnicas de ressecção cirúrgica incluem uma análise histopatológica para definir as margens da ressecção. Em contrapartida, as terapias de campo tratam uma área generalizada, mas não definem o estado das margens. Essas condutas incluem radioterapia, criocirurgia, curetagem e eletrodissecção.

A excisão cirúrgica habitual é o tratamento preferido para a maioria dos SCCs e BCCs. Esse procedimento é realizado geralmente com anestesia local. A margem para a ressecção não é tão bem-definida como no tratamento do melanoma. Uma margem aceitável mínima é aquela que se mostra histologicamente livre do carcinoma, o que comumente envolve uma área de 3 a 4 mm de pele com aspecto normal. O risco de recidiva local é menor quando são obtidas margens mais amplas, principalmente na presença dos padrões histológicos micronodulares, infiltrativos e morfeaformes. Usando esses métodos, uma taxa de cura local deve ser maior que 90%. Uma

Figura 30-15 Carcinoma de células basais nodular.

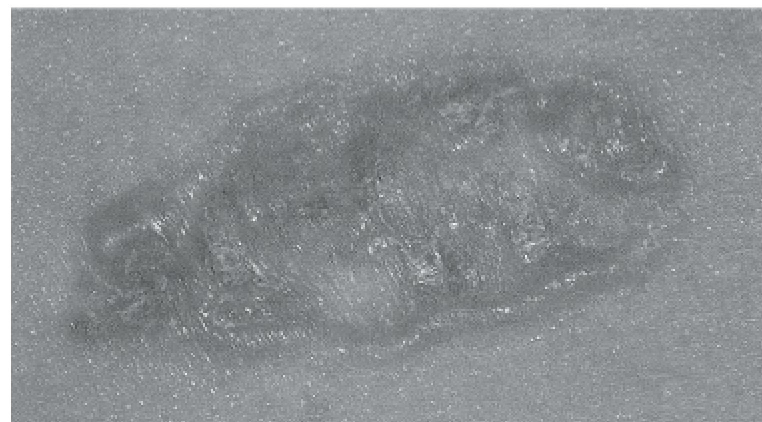


Figura 30-16 Carcinoma de células basais simulando o aspecto de psoríase.

Tabela 30-8 Sistema para Classificação e Estadiamento de Carcinomas de Pele do American Joint Committee on Cancer — 2002

Tumor Primário (T)			
TX	O tumor primário não pode ser avaliado		
T0	Sem evidência de tumor primário		
Tis	Carcinoma *in situ*		
T1	Tumor ≤ 2 cm na maior dimensão		
T2	Tumor > 2 cm, mas não > 5 cm, na dimensão máxima		
T3	Tumor > 5 cm na dimensão máxima		
T4	O tumor invade as estruturas extradérmicas profundas (*i.e.*, cartilagem, músculo esquelético ou osso)		
Linfonodos Regionais (N)			
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados		
N0	Nenhuma metástase para linfonodo regional		
N1	Metástase para linfonodo regional		
Metástases a Distância (M)			
MX	A metástase a distância não pode ser avaliada		
M0	Sem metástase a distância		
M1	Metástase a distância		
Agrupamento por Estádio			
Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Estádio III	T4	N0	M0
	Qualquer T	N1	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Tabela 30-9 Câncer de Pele Não Melanoma: Fatores de Risco para a Recidiva Local com Base nas Características do Tumor Primário

FATOR	BAIXO RISCO	ALTO RISCO
Localização		
Tronco e membros	< 20 mm	≥ 20 mm
Fronte e pescoço	< 10 mm	≥ 10 mm
Face central	< 6 mm	≥ 6 mm
Bordas	Bem-definidas	Maldefinidas
Incidência	Primária	Recorrente
Imunossupressão	Negativa	Positiva
Radioterapia prévia/ inflamação crônica	Negativa	Positiva
Velocidade de crescimento rápida	Negativa	Positiva
Sintomas neurais	Negativos	Positivos
Diferenciação	Boa	Moderada ou ruim
Invasão perineural/ vascular	Negativa	Positiva

Modificado do National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines in Oncology. Disponível em: www.nccn.org.

conduta cirúrgica alternativa é o uso da excisão micrográfica de Mohs (MME), na qual existe uma alta taxa de controle tumoral local com o emprego de cortes de congelação horizontais. A elevada taxa de sucesso da MME é atribuída ao exame de maior proporção da margem de excisão, além do mapeamento da localização exata de quaisquer margens encontradas como sendo positivas. As excisões nas áreas positivas continuam até que sejam obtidas margens livres. A MME é ideal sob condições de alto risco e para áreas anatômicas onde é importante preservar o máximo de tecido possível, como ao redor de olhos, nariz, boca e ouvidos.[46]

Embora as técnicas de terapia de campo (crioterapia, fluorouracil tópico, eletrodissecção) não definam histologicamente as margens de tratamento, elas ainda podem ser efetivas no controle tumoral local. A crioterapia adapta-se melhor em pequenas lesões superficiais e pode-se esperar que apresente taxas de controle locais superiores a 90%. As áreas tratadas podem cicatrizar lentamente, em segunda intenção e deixar cicatrizes pálidas.

A radioterapia é altamente eficaz no tratamento do BCC e do SCC, principalmente por preservar amplas áreas de pele na região da cabeça e do pescoço. A radiação também é útil no tratamento de áreas que estão em alto risco para recidiva, depois da excisão cirúrgica extensa.

Tumores Malignos Cutâneos Incomuns

Entre as centenas de tipos específicos de afecções cutâneas e tumores, existem quatro neoplasias malignas cutâneas incomuns de grande importância para que o cirurgião geral compreenda e esteja preparado para tratar.

O angiossarcoma cutâneo é um sarcoma de partes moles, raro e agressivo, derivado do endotélio sanguíneo ou linfático. Ele é observado com maior frequência na face e no couro cabeludo de homens brancos idosos. O angiossarcoma também foi observado como uma consequência do linfedema crônico, após a dissecção axilar para o câncer de mama (síndrome de Stewart-Treves). O angiossarcoma também pode se originar nos tecidos irradiados, depois de intervalos de 10 a 20 anos. A apresentação típica é uma mácula plana, indolor, frequentemente pruriginosa, ou pápula, com uma coloração avermelhada, azulada ou purpúrea, que se desenvolve em uma massa e ulcera quando permanece no local. Histologicamente, elas são de alto grau e, com frequência, multifocais, com áreas salpicadas de pele com aspecto normal. Comparados a outros sarcomas, existe uma alta incidência de metástases para linfonodos (~15%). O tratamento consiste na ressecção com margens histologicamente negativas e radioterapia no campo envolvido. A dissecção dos linfonodos é indicada quando a adenopatia aparece antes que as metástases a distância sejam identificadas. Não há consenso a respeito do papel da quimioterapia adjuvante. A taxa de sobrevida de 5 anos é menor que 40%.

O dermatofibrossarcoma protuberans é um sarcoma de baixo grau que se origina dos fibroblastos dérmicos. A lesão aparece como um nódulo liso na pele, ou imediatamente abaixo dela (40% no tronco e 40% na cabeça/pescoço), na meia-idade. Devido a seu crescimento lento, as lesões apresentam comumente 1 a 2 cm no diagnóstico. O aspecto externo não corresponde ao caráter real, porque as células tumorais, frequentemente, invadem os tecidos moles subjacentes, levando à excisão incompleta e à recidiva local. O tratamento consiste na WLE, com margens de 3 a 4 cm. São necessárias a orientação da amostra e a análise patológica das margens. As metástases a distância são incomuns e precedidas por duas ou mais recidivas locais. A radioterapia foi utilizada com eficácia depois da ressecção das recidivas.

A doença de Paget extramamária (EMPD) é uma forma rara de adenocarcinoma que se origina das glândulas apócrinas da pele, mais amiúde na área perianal, vulva e bolsa escrotal. O aspecto clínico é aquele de uma placa eritematosa, mas também pode ser esbranquiçado ou despigmentado com crostas e descamação. O tamanho é variável, desde menos de 1 cm até toda uma área na região anogenital. Como a EMPD pode compartilhar muitas características clínicas em comum com eczema, infecções bacterianas e fúngicas e dermatite inespecífica, o diagnóstico é frequentemente feito por biopsia de lesões que não respondem às terapias habituais. Na maioria dos casos, a EMPD fica confinada à epiderme e é bem controlada com a excisão. Quando aparece a invasão das estruturas mais profundas, a doença fica cada vez mais difícil de controlar e a taxa de mortalidade aumenta para aproximadamente 50%. Como a EMPD também está associada a risco aumentado de neoplasias malignas internas simultâneas dos tratos genitourinário e gastrointestinal (~40%), uma elaboração diagnóstica completa deve incluir a pesquisa dessas localizações. O tratamento habitual é a ressecção cirúrgica que se estende até margens histologicamente livres, isso pode requerer múltiplos procedimentos, porque as alterações histológicas são mais bem observadas no corte permanente. Os pacientes requerem rigoroso acompanhamento clínico, porque as recidivas locais são comuns.[47] Foi relatado que a radioterapia reduz as recidivas locais depois da excisão.

O sarcoma de Kaposi, uma neoplasia de partes moles de baixo grau, origina-se das células endoteliais vasculares linfáticas na pele. A incidência está aumentando porque, com maior frequência, ele é observado nos pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e outros estados imunossuprimidos, como o transplante de órgãos. Nos pacientes com vírus da imunodeficiência humana, o herpesvírus-8 humano (HHV-8) foi identificado como o agente etiológico. Também existe uma variante clássica, observada nos membros inferiores de homens idosos de descendência do leste europeu e do Mediterrâneo. O quadro clínico é variável, começando como equimoses purpúreas a acastanhadas, assintomáticas, progredindo para manchas, placas ou nódulos em ambos os membros inferiores. Os sinto-

mas locais aparecem tardiamente, à medida que os tumores se tornam avançados. Em pacientes com AIDS, as alterações cutâneas respondem melhor à terapia antirretroviral agressiva. As lesões cutâneas sintomáticas podem ser tratadas com radioterapia, injeção intralesional de agentes quimioterápicos, crioterapia ou excisão.

O carcinoma de células de Merkel, derivados das células neuroendócrinas, é histologicamente indistinguível do carcinoma de células pequenas que se origina no pulmão ou em qualquer outro sítio. A elaboração diagnóstica inicial deve incluir radiografia de tórax para excluir um tumor pulmonar primário. De qualquer sítio de origem, um carcinoma de pequenas células é um tumor altamente maligno, com propensão a se espalhar local e regionalmente para os linfonodos e sítios a distância. Na pele ele se apresenta como um nódulo vermelho-azulado rapidamente crescente, mais amiúde na área da cabeça e do pescoço de indivíduos idosos. O diagnóstico é confirmado pela biopsia, e o tratamento primário é a WLE (2 a 3 cm) com margens negativas histologicamente confirmadas. A biopsia de SLN tem sido utilizada com sucesso para identificar os pacientes com metástases linfáticas regionais ocultas (10% a 30%); entretanto, não há evidência de que os pacientes se beneficiem, exceto pelo controle tumoral regional melhorado. Pacientes com biopsia do SLN negativa tem sobrevida significativamente melhor do que pacientes com biopsia positiva.[48] Demonstrou-se que a radioterapia do campo comprometido reduz a taxa de recidiva local, e alguns relatos sugeriram um benefício para a sobrevida; no entanto, todos os estudos são muito pequenos e sem controle para gerar conclusões definitivas.[49] Embora as metástases possam ser responsivas à quimioterapia, há pouca evidência para suportar a terapia sistêmica adjuvante. No geral, o prognóstico é ruim, com taxas de mortalidade variáveis de 55% a 79%.[50]

Existem muitas outras formas de neoplasias malignas cutâneas e condições cutâneas associadas ao câncer, porém, elas estão além do âmbito deste capítulo; contudo, os princípios importantes no tratamento dessas entidades, como se segue, são idênticos aos revistos anteriormente:

1. Os médicos devem ter um baixo limiar para a biopsia de lesões cutâneas novas ou mutáveis.
2. O diagnóstico é feito por biopsia e análise histológica.
3. Quando apropriada, a excisão cirúrgica deve ser realizada com margens negativas histologicamente definidas.
4. O tratamento adicional e os esquemas de acompanhamento serão determinados pelo diagnóstico específico.

Referências Selecionadas

Allen PJ, Coit DG: The surgical management of metastatic melanoma. Ann Surg Oncol 9:762-770, 2002.

Em pacientes selecionados, a ressecção cirúrgica de metástases do melanoma a distância resultará em sobrevida a longo prazo sem doença. Esta é uma revisão abrangente das indicações e dos resultados.

Gimotty PA, Botbyl J, Soong S-j, et al: A population-based validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. J Clin Oncol 23:8065-8075, 2005.

Essa análise detalhada de uma base de dados de melanoma de uma extensa população-base se assemelha a base de dados da AJCC e sustenta as mudanças em 2002 do sistema de estadiamento para melanoma.

Grunhagen DJ, deWilt JH, ten Hagen TL, et al: Isolated limb perfusion for melanoma patients – a review of its indications and the role of tumour necrosis factor-alpha. Eur J Surg Oncol 32:371-380, 2006.

Com a padronização de técnicas, perfusão isolada do membro se tornou uma ferramenta efetiva no manuseio do melanoma metastático em um número pequeno de pacientes com doença limitada a uma extremidade.

Kirkwood JM: Building upon the standard of care in adjuvant terapy of high-risk melanoma. J Clin Oncol 23:8559-8563, 2005.

Dr. Kirkwood tem sido o investigador chefe em estudos adjuvantes, ele mostra uma perspectiva excelente para essa mudança de aspecto do tratamento do paciente com melanoma.

Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, et al: Sentinel node biopsy for early-stage melanoma. Accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. Ann Surg 242:302-313, 2005.

Esse artigo reporta os resultados iniciais do estudo MSLT-I que testa o valor terapêutico da biopsia do linfonodo sentinela.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Practice Guidelines in Oncology. Available at www.nccn.org.

O NCCN atualiza esses consensos na forma de guias *on-line* anualmente ou com maior frequência, sempre que informações clínicas importantes tornam-se viáveis para mudar as recomendações práticas. Os guias são descritos para todos os grandes tipos de malignidades. Um CD-ROM pode ser solicitado e carregado gratuitamente elo NCCN. Os guias para melanoma e câncer de pele não melanoma é aplicado neste capítulo.

Rubin AI, Chen EH, Ratner D: Current concepts: Basal cell carcinoma. N Engl J Med 353:2262-2269, 2005.

Esta é uma discussão bem balanceada da biologia e conduta deste problema comum.

Thompson JF, Shaw HM: The prognosis of patients with thick primary melanomas: Is regional lymph node status relevant and does removing positive regional nodes influence outcome [editorial]? Ann Surg Oncol 9:719-722, 2002.

Drs. Thompson e Shaw, da Unidade de Melanoma de Sidney apresentam uma discussão bem equilibrada sobre o papel das metástases linfáticas em pacientes com alto risco para doença.

Referências

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al: Cancer Statistics, 2003. CA Cancer J Clin 56:106-130, 2006.
2. Rigel DS, Carucci JA: Malignant melanoma: Prevention, early detection, and treatment in the 21st century. CA Cancer J Clin 50:215-236, 2000.
3. Tucker MA, Fraser MC, Goldstein AM, et al: A natural history of melanomas and dysplastic nevi: An atlas of lesions in melanoma-prone families. Cancer 94:3192-3209, 2002.
4. Murphy ME, Boyer JD, Stashower ME, et al: The surgical management of Spitz nevi. Dermatol Surg 28:1065-1069, 2002.
5. Su LD, Fullen DR, Sondak VK, et al: Sentinel lymph node biopsy for patients with problematic spitzoid melanocytic lesions. Cancer 97:499-507, 2003.
6. Hawkins WG, Busam KJ, Ben-Porat L, et al: Desmoplastic melanoma: A pathologically and clinically distinct form of cutaneous melanoma. Ann Surg Oncol 12:207-213, 2005.
7. Chang AE, Karnell LH, Menck HR: The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: A summary of 84,836 cases from the past decade. Cancer 83:1664-1678, 1998.
8. Cormier JN, Xing Y, Feng L, et al: Metastatic melanoma to lymph nodes in patients with unknown primary sites. Cancer 106:2012-2020 2006.
9. Droesch JT, Flum DR, Mann GN: Wide local excision or abdominoperineal resection as the initial treatment for anorectal melanoma? Am J Surg 189:446-449, 2005.

10. Wechter ME, Reynolds RK, Haefner HK, et al: Vulvar melanoma: Review of diagnosis, staging, and therapy. J Low Genit Tract Dis 8:58-69, 2004.
11. Clark WH Jr, From L, Bernadino EA, et al: The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. Cancer Res 29:705-727, 1969.
12. Breslow A: Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. Ann Surg 172:902-908, 1970.
13. Balch CM, Soong S-j, Gerschenwald JE, et al: Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: Validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. J Clin Oncol 19:3622-3634, 2001.
14. Gimotty PA, Botbyl J, Soong S-j, Guerry D: A population-based validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. J Clin Oncol 23:8065-8075, 2005.
15. Crowson AN, Magro CM, Mihm MC: Prognosticators of melanoma, the melanoma report, and the sentinel lymph node. Mod Pathol 19(Suppl) 2:S71-S87, 2006.
16. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al (eds): AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed. New York, Springer-Verlag, 2002.
17. National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines in Oncology. Available at www.nccn.org.
18. Kelley MC, Ollila DW, Morton DL: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for melanoma. Semin Surg Oncol 14:283-290, 1998.
19. Thompson JF, Uren RF, Shaw HM, et al: Location of sentinel lymph nodes in patients with cutaneous melanoma: New insights into lymphatic anatomy. J Am Coll Surg 189:195-206, 1999.
20. Schmalbach CE, Nussenbaum F, Rees RS, et al: Reliability of sentinel lymph node mapping with biopsy for head and neck cutaneous melanoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 129:61-65, 2003.
21. Chao C, Wong SL, Edwards MJ, et al: Sentinel lymph node biopsy for head and neck melanomas. Ann Surg Oncol 10:21-26, 2003.
22. Clary BM, Brady MS, Lewis JJ, et al: Sentinel lymph node biopsy in the management of patients with primary cutaneous melanoma: Review of a large single-institutional experience with an emphasis on recurrence. Ann Surg 233:250-258, 2001.
23. Wong SL, Kattan MW, McMasters KM, et al: A nomogram that predicts the presence of sentinel node metastasis in melanoma with better discrimination than the American Joint Committee on Cancer staging system. Ann Surg Oncol 12:282-288, 2005.
24. Chao C, Wong SL, Ross MI, et al: Patterns of early recurrence after sentinel lymph node biopsy for melanoma. Am J Surg 184:520-524, 2002.
25. McMasters KM, Wong SL, Edwards MJ, et al: Frequency of nonsentinel lymph node metastasis in melanoma. Ann Surg Oncol 9:137-141, 2002.
26. Reeves ME, Delgado R, Busam KJ, et al: Prediction of nonsentinel lymph node status in melanoma. Ann Surg Oncol 10:27-31, 2003.
27. McMasters KM, Reintgen DS, Ross MI, et al: Sentinel lymph node biopsy for melanoma: How many radioactive nodes should be removed? Ann Surg Oncol 8:192-197, 2001.
28. McMasters KM, Reintgen DS, Ross MI, et al: Sentinel lymph node biopsy for melanoma: Controversy despite widespread agreement. J Clin Oncol 19:2851-2855, 2001.
29. Thompson JF, Shaw HM: The prognosis of patients with thick primary melanomas: Is regional lymph node status relevant, and does removing positive regional nodes influence outcome [editorial]? Ann Surg Oncol 9:719-722, 2002.
30. Dessureault S, Soong SJ, Ross MI, et al: Improved staging of node-negative patients with intermediate to thick melanomas (>1 mm) with the use of lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy. Ann Surg Oncol 8:766-770, 2001.
31. Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, et al: Sentinel node biopsy for early-stage melanoma. Accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. Ann Surg 242:302-313, 2005.
32. Thompson JF, Shaw HM: Benefits of sentinel node biopsy for melanoma: A review based on interim results of the first multicenter selective lymphadenectomy trial. Aust N Z J Surg 76:100-103, 2006.
33. Juweid ME, Cheson BD: Positron-emission tomography and assessment of cancer therapy. N Engl J Med 354:496-507, 2006.
34. Ballo MT, Ross MI, Cormier JN, et al: Combined-modality therapy for patients with regional nodal metastases from melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1:106-113, 2006.
35. Grunhagen DJ, deWilt JH, ten Hagen TL, et al: Isolated limb perfusion for melanoma patients—a review of its indications and the role of tumour necrosis factor-alpha. Eur J Surg Oncol 32:371-380, 2006.
36. Allen PJ, Coit DG: The surgical management of metastatic melanoma. Ann Surg Oncol 9:762-770, 2002.
37. Essner R, Lee JH, Wanek LS: Contemporary surgical treatment of advanced-stage melanoma. Arch Surg 139:961-967, 2004.
38. Douglas JG, Margolin K: The treatment of brain metastases from malignant melanoma. Semin Oncol 29:518-524, 2002.
39. Dudley ME, Wunderlich JR, Robbins PF, et al: Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes. Science 298:850-854, 2002.
40. Sondak VK, Sabel MS, Mule JJ: Allogeneic and autologous melanoma vaccines: Where have we been and where are we going? Clin Cancer Res 12:2337-2341, 2006.
41. Verma S, Quirt I, McCready D, et al: Systematic review of systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma. Cancer 106:1431-1442, 2006.
42. Kirkwood JM: Building upon the standard of care in adjuvant therapy of high-risk melanoma. J Clin Oncol 23:8559-8563, 2005.
43. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A: Skin cancers after organ transplantation. N Engl J Med 348:1681-1691, 2003.
44. Fu W, Cockerell CJ: The actinic (solar) keratosis. Arch Dermatol 139:66-70, 2003.
45. Rubin AI, Chen EH, Ratner D: Current concepts: Basal cell carcinoma. N Engl J Med 353:2262-2269, 2005.
46. Kuijpers DI, Thissen MR, Neumann MH: Basal cell carcinoma: Treatment options and prognosis, a scientific approach to a common malignancy. Am J Clin Dermatol 3:247-259, 2002.
47. Pierie JP, Choudry U, Muzikansky A, et al: Prognosis and management of extramammary Paget's disease and the association with secondary malignancies. J Am Coll Surg 196:45-50, 2003.
48. Allen PH, Bowne WB, Brennen MF, et al: Merkel cell carcinoma: Prognosis and treatment of patients from a single institution. J Clin Oncol 23:2300-2309, 2005.
49. Medina-Franco H, Urist MM, Fiveash J, et al: Multimodality treatment of Merkel cell carcinoma: Case series and literature review of 1024 cases. Ann Surg Oncol 8:204-208, 2001.
50. Goessling W, McKee PH, Mayer RJ: Merkel cell carcinoma. J Clin Oncol 20:588-598, 2002.

CAPÍTULO 31

Sarcomas de Partes Moles

Samuel Singer, MD

Os sarcomas de partes moles são neoplasias raras e incomuns, respondendo por aproximadamente 1% dos tumores malignos humanos em adultos e 15% das malignidades pediátricas. Contudo, continuam a gerar interesse biológico e clínico, bem como uma enorme importância em sua frequência clínica, em razão da base genética molecular quase sempre claramente definida e dos desafios que apresentam para o diagnóstico e tratamento. Embora os tumores se desenvolvam em qualquer sítio anatômico, 43% deles estão situados nas extremidades, de modo que 2/3 das lesões ocorrem nos membros inferiores, seguidas, em ordem de frequência, por vísceras (19%), retroperitônio (15%), tronco/tórax (10%) e outras localizações (13%).[1] Este capítulo é dedicado à biologia e ao tratamento dos sarcomas de partes moles entre os adultos (>16 anos de idade).

FATORES PREDISPONENTES E GENÉTICA MOLECULAR

Em muitos pacientes, não é encontrado nenhum agente etiológico específico. No entanto, foram identificados múltiplos fatores predisponentes (Quadro 31-1). As síndromes genéticas, como a neurofibromatose, a polipose adenomatosa familiar e a síndrome de Li-Fraumeni, relacionam-se, sem exceção, com o desenvolvimento do sarcoma de partes moles.[2,3] A radiação ionizante e o linfedema são antecedentes bem estabelecidos, mas incomuns, para o desenvolvimento desse tipo de tumor.[1] A associação ao trauma é incerta no que concerne a um fator causal verdadeiro. Os carcinógenos químicos foram amplamente implicados, porém os dados que sustentam essa associação não se encontram bem fundamentados.[4]

As alterações genéticas fundamentais ao desenvolvimento do sarcoma de partes moles dividem-se em dois tipos principais. O primeiro tipo consiste em sarcomas com alterações genéticas específicas que envolvem cariótipos simples, inclusive genes de fusão decorrentes de translocações inversas e mutações puntiformes específicas, como as mutações *KIT* nos tumores estromais gastrointestinais (GISTs) e as mutações da *APC*/β-catenina nos tumores desmoides. O segundo tipo abrange sarcomas com alterações genéticas inespecíficas e cariótipos não equilibrados tipicamente complexos, representando as inúmeras perdas e ganhos genéticos. Um subgrupo significativo de sarcomas de partes moles, bem como muitos tipos de tumores adipocíticos caracterizam-se por aberrações cromossomiais específicas, em geral translocações inversas, que podem ser úteis ao diagnóstico[5] e, ocasionalmente, ao prognóstico (Tabela 31-1).[6,7]

As translocações de genes de fusão incluem 11 fusões de genes diferentes, incluindo o gene *EWS* ou membros da família *EWS* (*TLS, TAF2N*), encontrados, por sua vez, em cinco sarcomas diferentes e em dez outros tipos de fusões, em sete outros tipos de sarcoma.[8] Caso a citogenética convencional não esteja disponível, as técnicas de genética molecular (p. ex., reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa e fluorescência na hibridização *in situ*) são muito úteis como auxiliares diagnósticos. Além disso, a busca por alterações moleculares dos genes nos sítios das alterações cromossomiais levou à identificação de genes novos e à caracterização dos mecanismos de desregulação. Os genes supressores tumorais estudados nos sarcomas são *p53* e *RB1*. A inativação de ambos está envolvida na tumorigênese de diversos sarcomas. A relevância do gene *p53* para a tumorigênese é ressaltada pela frequente ocorrência de sarcomas de partes moles na síndrome de Li-Fraumeni, todas as famílias estudadas possuem mutações de linha germinativa do *p53*.

Os principais mecanismos de inativação da via do *p53* nos sarcomas incluem as mutações puntiformes do *p53*; a deleção homozigótica do *CDKN2A*, que codifica o *p14ARF* e o *p16*, e a amplificação do *MDM2*. Em sarcomas com translocações inversas específicas, a alteração da via do *p53* constitui evento

Quadro 31-1 Fatores Predisponentes a Sarcomas

Predisposição Genética

Neurofibromatose (doença de von Recklinghausen)
Síndrome de Li-Fraumeni
Retinoblastoma
Síndrome de Gardner (polipose adenomatosa familiar)

Exposição à Radiação

Radiação terapêutica com ortovoltagem e megavoltagem

Linfedema

Pós-cirúrgico
Pós-irradiação
Infecção parasitária (filaríase)

Trauma

Pós-parto
Membros

Substância Química

2,3,7,8-Tetraclorodibenzodioxina (TCDD)
Cloreto de polivinila
Hemocromatose
Arsênico

raro, porém, quando presente, é um fator prognóstico forte, associado à sobrevida muito reduzida no sarcoma sinovial,[9,10] no lipossarcoma mixoide[11] e no sarcoma de Ewing/tumor neuroectodérmico periférico (PNET).[12] A sobrevida reduzida no sarcoma de Ewing/PNET foi associada à deleção do *CDKN2A*, representando um tipo de alteração da via do *p53*, por meio da perda do produto alternativo de *CDKN2A*, o p14ARF.[13,14] Por outro lado, nos sarcomas com alterações genéticas inespecíficas e cariótipos complexos, a alteração da via do *p53* é mais comum e apresenta valor prognóstico mais fraco, exigindo, frequentemente, quantidade considerável de pacientes para alcançar significado estatístico, conforme demonstrado em diversos estudos de sarcoma de partes moles em adultos. Sua elevada prevalência nessa classe de sarcomas pode contribuir para a capacidade limitada em definir subgrupos de prognósticos clínicos distintos.

Além de serem úteis como marcadores diagnósticos muito específicos e poderosos, os genes de fusão decorrentes de translocações codificam proteínas quiméricas, que são determinantes significativos da biologia tumoral, atuando como fatores de transcrição anormais capazes de modificar a transcrição de múltiplos genes descendentes dessas vias.[15] A estrutura dessas proteínas desempenha papel proeminente na patogenia do sarcoma, conforme evidenciado pelo impacto da variabilidade citogenética relativamente menor, em consequência de pontos de clivagem molecular variantes, sobre o fenótipo e o comportamento clínico do tumor.[7,16] Uma análise recente do sarcoma sinovial identificou, com facilidade, um gene de fusão *SYT-SSX* característico, resultante da translocação cromossomial t(x;18)(p11;q11)

Tabela 31-1 Anormalidades Citogenéticas e Moleculares nos Sarcomas

TIPO HISTOLÓGICO	ALTERAÇÕES CITOGENÉTICAS	REARRANJO GENÉTICO/ANORMALIDADE MOLECULAR
Sarcoma sinovial	t(X;18)(p11.2;q11.2)	Fusão *SYT-SSX1* Fusão *SYT-SSX2*
Lipossarcoma mixoide/células redondas	t(12;16)(q13;q11) t(12;22)(q13;q11-12)	Fusão *CHOP-TLS* Fusão *CHOP-EWS*
Sarcoma de Ewing	t(11;22)(q24;q12) t(21;22)(q22;q12) t(7;22)(p22;q12) t(17;22)(q12;q12) t(2,22)(q33;q12)	Fusão *FLI1-EWS* Fusão *ERG-EWS* Fusão *ETV1-EWS* Fusão *EIAF-EWS* Fusão *FEV-EWS*
Rabdomiossarcoma alveolar	t(2;13)(q35;q14) t(1;13)(p36;q14)	Fusão *PAX3-FKHR* Fusão *PAX7-FKHR*
Condrossarcoma mixoide extraesquelético	t(9;22)(q22;q12)	Fusão *TEC-EWS*
Dermatofibrossarcoma protuberante	t(17;22)(q22;q13)	Fusão *PDGFB-COL1A1*
Tumor desmoplásico de células redondas pequenas	t(11;22)(p13;q12)	Fusão *WT1-EWS*
Sarcoma de células claras	t(12;22)(q13;q12)	Fusão *ATF1-EWS*
Fibrossarcoma infantil	t(12;15)(p13;q25)	Fusão *ETV6-NTRK3*
Sarcoma de partes moles alveolares	Rearranjo 17q25	Desconhecida
Tumor lipomatoso atípico/lipossarcoma bem diferenciado	Anéis 12q e marcadores gigantes	Amplificação de *HMGI-C, CDK4* e *MDM2*
Leiomiossarcoma	Complexo	Deleções ou mutações puntiformes *RB1*
Histiocitoma fibroso maligno	Complexo	Deleções ou mutações puntiformes *p53*
Tumor maligno da bainha do nervo periférico	Complexo	*NF1*

detectável em praticamente todos os sarcomas sinoviais. A translocação une o gene *SYT* do cromossoma 18 a um dos dois genes altamente homólogos em Xp11, SSX1 ou SSX2. Acredita-se que o *SYT-SSX1* e o *SYT-SSX2* sejam funcionais na regulação transcricional aberrante. A análise recente sugeriu que esses produtos de fusão podem influenciar o resultado. Aparentemente, todos os sarcomas sinoviais bifásicos possuem uma transcrição de fusão *SYT-SSX1*, de maneira que os tumores positivos para *SYT-SSX2* foram monofásicos. Por outro lado, os sarcomas monofásicos podem apresentar qualquer uma das transcrições.[6]

AVALIAÇÃO PATOLÓGICA

Existem mais de 50 subtipos histológicos, muitos deles associados a aspectos clínicos, terapêuticos ou prognósticos distintos. Foram publicadas descrições detalhadas da classificação histopatológica e orientações para o relato histológico dos sarcomas de partes moles.[17] Para resumir, os mais comumente encontrados incluem o lipossarcoma, o histiocitoma fibroso maligno (MFH) e o leiomiossarcoma (Fig. 31-1). A histopatologia depende do sítio anatômico: os subtipos comuns nos membros são o lipossarcoma e o MFH; na localização retroperitoneal intra-abdominal, o lipossarcoma e o leiomiossarcoma são os tipos histológicos mais usuais, ao passo que, na localização visceral, os GISTs são encontrados com maior frequência (Fig. 31-2). O lipossarcoma é classificado, em seguida, em cinco subtipos histológicos com base em características morfológicas estritas e aberrações citogenéticas: bem diferenciado, não-diferenciado, mixoide, de células redondas e pleomórfico.[17] Os subtipos bem-diferenciado e não diferenciado contabilizam 43% e 16% dos lipossarcomas, respectivamente, e localizam-se, em geral, na região retroperitoneal (Fig. 31-3). Já os subtipos mixoide/de células redondas e pleomórfico contabilizam 29% e 12% dos lipossarcomas, respectivamente, e situam-se, na maioria das vezes, nas extremidades (Fig. 31-3).

A idade também constitui fator importante na histopatologia. Na infância, o rabdomiossarcoma embrionário mostra-se mais comum. É mais provável que o sarcoma sinovial seja observado em adultos jovens (<35 anos de idade), e existe uma distribuição uniforme do lipossarcoma e do MFH como os tipos predominantes na população idosa (Fig. 31-4). A designação MFH encontra-se em processo de reavaliação, de modo que muitos desses tumores vêm sendo reclassificados como fibromiossarcoma, sarcoma pleomórfico ou sarcoma não diferenciado. O tipo histológico do sarcoma e o subtipo do lipossarcoma geralmente são determinantes significativos do prognóstico e preditores de padrões de comportamento distintos, levando-se em consideração que nenhum dos sistemas de graduação existentes é ideal e aplicável a todos os tipos de tumor. O comportamento biológico é mais bem previsto, atualmente, tendo em vista fatores como tipo e grau histológicos, tamanho do tumor e profundidade.

Ainda que muitas séries publicadas combinem todos os tipos histológicos de sarcoma, o significado dessa subtipagem é exemplificado pelo lipossarcoma, no qual os cinco subgrupos (bem diferenciado, não diferenciado, mixoide, de células redondas e pleomórfico) apresentam biologias e padrões de comportamento totalmente diferentes.[17-20] Uma clara demonstração adicional é a importância da diferenciação miogênica em sarcomas pleomórficos, associando-se a risco substancialmente elevado de metástase.[21] Em um normograma pós-operatório fundamentado em uma base de dados de 2.136 pacientes adultos do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), descobriu-se que o tipo histológico é um dos preditores mais importantes da morte relacionada com o sarcoma, de maneira que os tumores malignos das bainhas dos nervos periféricos apresentam índice mais elevado de mortalidade.[22] O mais recente normograma fundamentado em lipossarcomas atenta para a importância do subtipo histológico.[23]

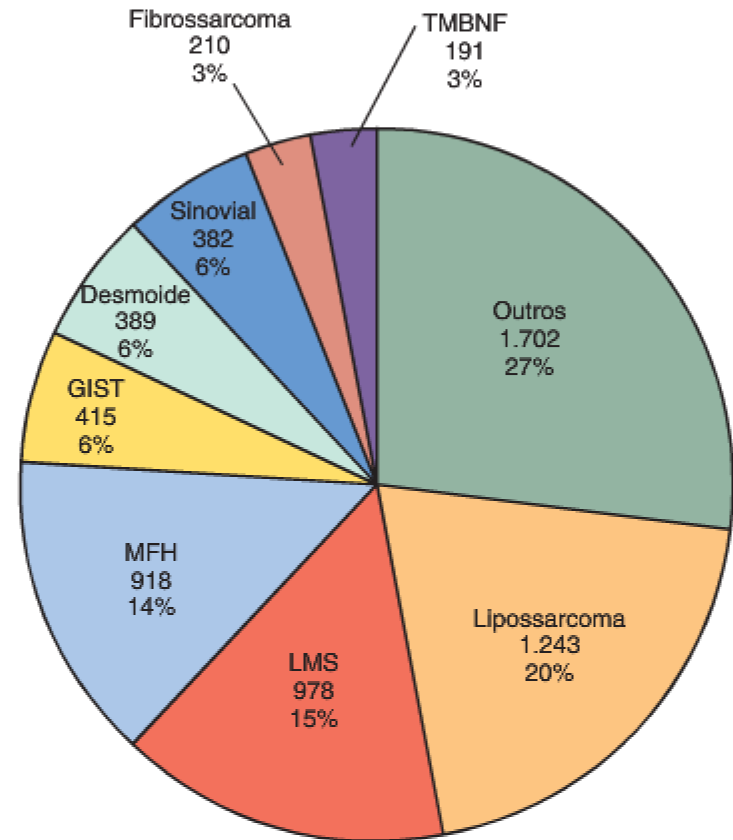


Figura 31-1 Distribuição por subtipos histológicos de 6.486 pacientes com sarcoma de partes moles tratados no Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de 1º de julho de 1982 a 30 junho de 2005. Esses dados incluem tumores nos membros, no tronco, viscerais e retroperitoneais. GIST, tumor gastrointestinal estromal; LMS, leiomiossarcoma; MFH, histiocitoma fibroso maligno; TMBNF, tumor maligno da bainha do nervo periférico.

AVALIAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO

Os pacientes com sarcoma nos membros apresentam, em geral, massa indolor, embora a dor seja percebida na apresentação em até 33% deles. O retardo no diagnóstico é comum, de modo que o diagnóstico diferencial mais usual para as lesões nos membros e no tronco corresponde a hematoma ou músculo tracionado. O exame físico deve incluir a avaliação do tamanho e da massa e sua relação com as estruturas neurovasculares e ósseas. Em geral, em um adulto, havendo massa de partes moles sintomática ou em aumento, massa com mais de 5 cm ou qualquer massa nova que persista além de 4 semanas, deve-se proceder à biopsia, cuja técnica de realização também se mostra importante. Para muitas massas de partes moles, prefere-se, na maioria das vezes, biopsia com agulha grossa ou incisional. É fundamental que o procedimento diagnóstico seja iniciado em um centro de tratamento especializado. Isso facilita o posicionamento apropriado do sítio de biopsia (ou incisão) e evita as complicações e dificuldades diagnósticas que podem surgir caso as amostras sejam manuseadas de modo inadequado.

O acesso ideal às massas nos membros é feito, em geral, por meio de uma incisão longitudinal, possibilitando que todo o trajeto da biopsia possa ser excisado no momento da ressec-

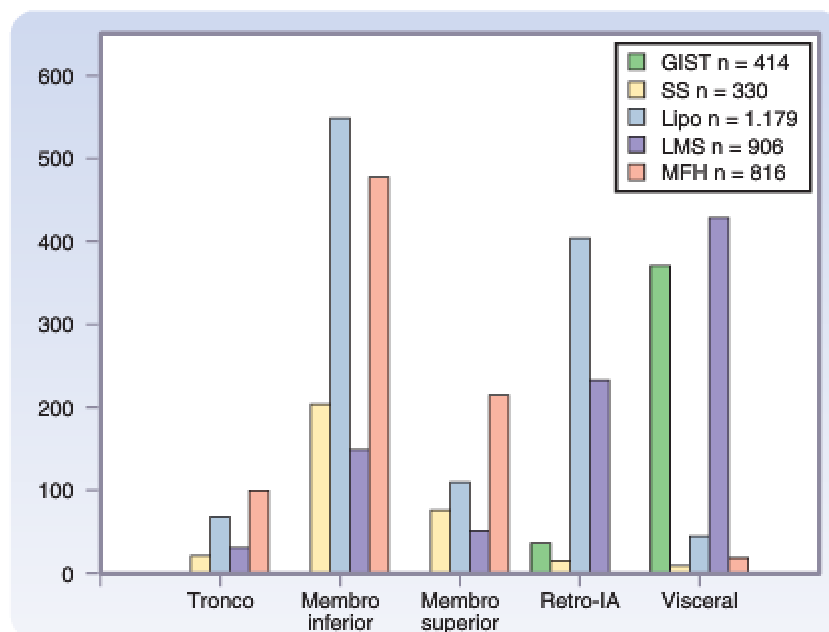
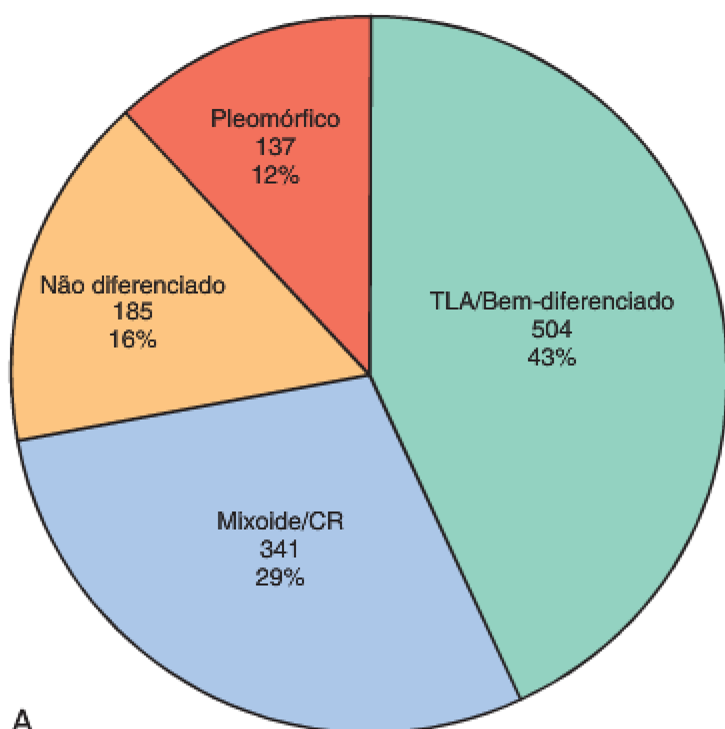


Figura 31-2 Distribuição por subtipo histológico sítio-específica de 3.706 pacientes com sarcoma de partes moles tratados no Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de 1º de julho de 1982 a 30 de junho de 2005. GIST, tumor gastrointestinal estromal; LMS, leiomiossarcoma; MFH, histiocitoma fibroso maligno; Retro-IA, retroperitoneal-intra-abdominal; SS, sarcoma sinovial.



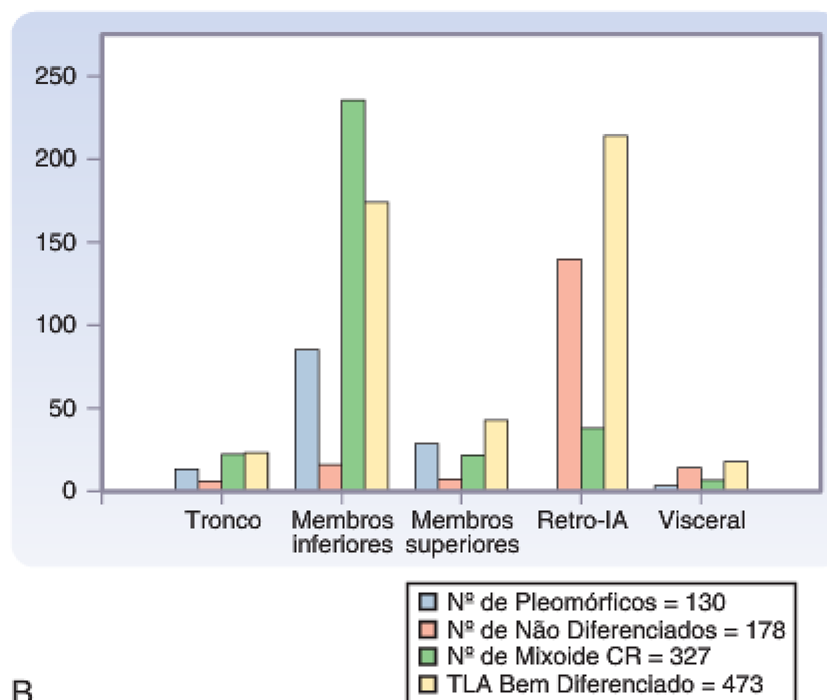


Figura 31-3 **A,** Distribuição por subtipo histológico em 1.125 pacientes com lipossarcoma tratados no Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de 1º de julho de 1982 a 30 de junho de 2005. Esses dados incluem tumores nas extremidades, no tronco, viscerais e retroperitoneais. **B,** Distribuição por subtipo histológico sítio-específica em 1.125 pacientes com lipossarcoma tratados no Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de 1º de julho de 1982 a 30 de junho de 2005. TLA, tumor lipomatoso atípico; CR, células redondas; Retro-IA, retroperitoneal-intra-abdominal.

ção definitiva. A incisão deve ser centralizada sobre a massa, em sua localização mais superficial. Nenhum retalho tissular deve ser elevado, e a hemostasia meticulosa precisa ser garantida, a fim de evitar a disseminação celular pelo hematoma. A biopsia excisional é recomendada apenas para pequenos tumores cutâneos ou subcutâneos, geralmente menores que 3 cm, nos quais a ampla reexcisão (quando necessária) é usualmente direta. A biopsia por aspiração com agulha fina desempenha papel limitado no diagnóstico de tumores de partes moles nos membros, porém pode ser valiosa na documentação da recidiva. Uma análise de 164 massas de partes moles usadas para determinar a relevância da biopsia com agulha grossa indica que 83% das amostras obtidas na biopsia inicial são adequadas para o diagnóstico. Dentre as amostras de biopsia adequadas, 95% correlacionaram-se com o diagnóstico da ressecção final para a malignidade; 88% para o grau histológico; e 75% para o subtipo

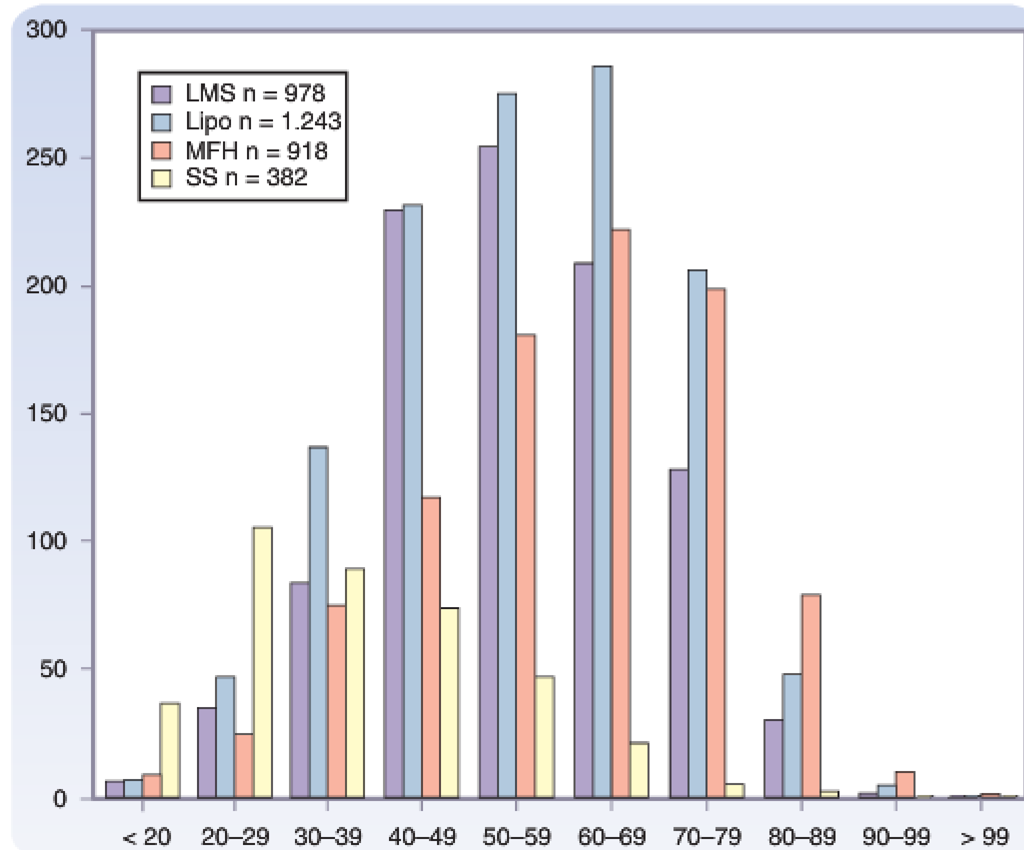


Figura 31-4 Distribuição por idade e diagnóstico para pacientes com fibrossarcoma (SS; *n* = 382), leiomiossarcoma (LMS; *n* = 978), lipossarcoma (Lipo; *n* = 1.262) e histiocitoma fibroso maligno (MFH; *n* = 960) observada no Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de 1º de julho de 1982 a 30 de junho de 2005.

histológico, respectivamente. A biopsia com agulha grossa pode ser, então, defendida como a primeira etapa no armamentário diagnóstico. A facilidade de realização, o custo reduzido e o menor índice de complicações a tornam essa técnica atraente. Se o tecido for inadequado, ou havendo qualquer dúvida, indica-se, então, a biopsia incisional feita linearmente. É necessário salientar que a biopsia deve ser indicada apenas nos casos em que o tratamento for alterado por um diagnóstico definitivo. O tipo e o grau do tumor são corretamente identificados na maioria dos pacientes.

Os pacientes com sarcomas intra-abdominais ou retroperitoneais frequentemente experimentam desconforto abdominal inespecífico e sintomas gastrointestinais antes do diagnóstico. Em geral, já há suspeita quando é encontrada massa de partes moles em um estudo por tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) do abdome. A biopsia por aspiração com agulha fina e a biopsia com agulha grossa orientada por TC possuem determinadas limitações na avaliação diagnóstica rotineira desses pacientes. A biopsia com agulha grossa está indicada quando há suspeita de que o linfoma abdominal esteja incluído no diagnóstico diferencial (Fig. 31-7). Na maioria dos casos, a laparotomia exploratória deve ser realizada, e o diagnóstico é feito na operação, a menos que o tumor seja nitidamente irressecável, ou que o paciente se submeta ao tratamento investigacional pré-operatório. Em uma análise recente de 500 pacientes com sarcoma retroperitoneal de partes moles,[24] a sobrevida média correspondeu a 72 meses para os pacientes com apresentação primária; 28 meses, para aqueles com recidiva local; e 10 meses, para os que apresentavam metástase. Em todos os pacientes com tumores localmente recorrentes ou primários, a ressecção completa de tumores de baixo grau constituiu o fator mais favorável.

AVALIAÇÃO DA EXTENSÃO DA DOENÇA

Todos os casos requerem história e exame físico completos. O exame por RM é, em geral, o procedimento escolhido para a investigação das massas de partes moles nos membros, pois aumenta o contraste entre o tumor e as estruturas adjacentes e proporciona excelente definição tridimensional dos planos fasciais. O valor relativo da RM com relação à TC foi tema de um estudo nacional nos Estados Unidos, os resultados mostraram não haver diferença estatisticamente significativa entre TC e RM quanto à determinação do envolvimento tumoral de músculos, ossos, articulações ou estruturas neurovasculares. A interpretação combinada das imagens de TC e RM não melhorou a exatidão.[25] Uma vez conhecidos diagnóstico e grau, pode-se realizar a avaliação para os sítios de metástase potencial. As metástases para linfonodos ocorrem em menos de 3% dos sarcomas de partes moles em adultos.[26] Nas lesões em membros, o pulmão é o sítio principal para a metástase de alto grau; nas lesões viscerais, o fígado é o sítio principal.[27] Dessa maneira, os pacientes com lesões de baixo grau nos membros requerem radiografia de tórax, e a maioria daqueles com lesões de alto grau exige TC de tórax. Os pacientes com lesões viscerais devem submeter-se à avaliação do fígado por TC ou RM de abdome inicial. Os autores geralmente não realizam a angiografia, porque ela acrescenta pouco a ponto de modificar a estratégia de tratamento.

ESTADIAMENTO

Os atuais sistemas de estadiamento evidenciam o grau histológico do tumor, o tamanho do tumor primário e a presença ou

ausência de metástase.[28] O presente sistema de estadiamento, de 2002, considera a relativa infrequência de sarcomas de alto grau, grandes e superficiais[28], simplificando a categoria de tumores estádio III, que incluem apenas sarcomas grandes, profundos e de alto grau. O grau histológico constitui importante auxílio histológico e baseia-se nos níveis de mitose, celularidade, presença de necrose, diferenciação e conteúdo estromal. Existem diversos sistemas de graduação, e todos devem ser considerados categorias em um espectro histológico. Para o planejamento terapêutico, são suficientes as amplas categorias de graus baixo (I ou II) e alto (III ou IV). Sem dúvida, decisões arbitrárias podem ser difíceis, mas facilitam o tratamento prático do paciente. Supõe-se que as lesões de grau baixo apresentam risco reduzido (< 15%) de metástase subsequente, e as de alto grau, risco elevado (> 50%).

O tamanho tem sido historicamente considerado como determinante menos significativo do comportamento biológico, porém as grandes lesões podem estar associadas à recidiva tardia. A caracterização inequívoca do grau é difícil em lesões grandes, em especial nos tumores que podem atingir 2 ou 3 kg. Por outro lado, lesões de alto grau, muito pequenas e com menos de 5cm de diâmetro máximo exibem risco limitado para doença metastática quando tratadas de modo adequado no primeiro momento. Os sistemas vigentes de estadiamento para o sarcoma de partes moles, atualizados em 1992 e 1997, foram reatualizados mais recentemente (Tabela 31-2). O novo sistema de estadiamento[29] aborda a questão da profundidade e do tamanho como variáveis independentes. Contudo, os sistemas de estadiamento continuam em evolução. A análise dos sarcomas primários de partes moles nos membros, observados no MSKCC desde 1º de julho de 1982 até 30 de junho de 2002, sugere que a probabilidade de metástase por estádio é mais bem diferenciada no novo sistema de estadiamento da American Joint Committee on Cancer 2002 (AJCC/ 2002) (Tabela 31-3). Os tumores grandes, de baixo grau e profundos no estádio 2A do sistema AJCC /1997 são considerados, agora, doença em estádio 1, no sistema de estadiamento AJCC/ 2002. A Figura 31-5 mostra a diferenciação ideal por estádio para a sobrevida a longo prazo livre de recidiva, empregando o sistema AJCC 2002. É importante enfatizar que os sistemas de estadiamento (1) aplicam-se aos riscos de metástase, sobrevida isenta de doença e sobrevida global e (2) estão quase exclusivamente restritos a lesões nos membros. Até o momento, não há nenhum sistema de estadiamento adequado para as lesões retroperitoneais e viscerais.

Tabela 31-2 Sistemas Atuais de Estadiamento para o Sarcoma de Partes Moles

G, Grau Histológico				
GX	O grau não pode ser avaliado			
G1	Bem diferenciado			
G2	Moderadamente diferenciado			
G3	Mal diferenciado			
G4	Não diferenciado			
T, Sítio do Tumor Primário				
TX	O tamanho primário não pode ser avaliado			
T0	Nenhuma evidência de tumor primário			
T1	Tumor menor que 5 cm			
T1a	Tumor superficial			
T1b	Tumor profundo			
T2	Tumor com 5 cm ou mais			
T2a	Tumor superficial			
T2b	Tumor profundo			
N, Linfonodos Regionais				
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados			
N0	Nenhuma metástase para linfonodo regional			
N1	Metástase para linfonodo regional			
M, Metástase a Distância				
MX	A presença de metástase a distância não pode ser avaliada			
M0	Nenhuma metástase a distância			
M1	Está presente metástase a distância			
Estádio	**Grupamento**			
Estádio I	G1-2	T1a, 1b, 2a, 2b	N0	M0
Estádio II	G3-4	T1a, 1b, 2a	N0	M0
Estádio III	G3-4	T2b	N0	M0
Estádio IV	Qualquer G	Qualquer T	N1	M0
	Qualquer G	Qualquer T	N0	M1

De Greene F, Page D, Fleming I, et al (eds): AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed. Heidelberg, Springer-Verlag, 2002.

TRATAMENTO

Sarcomas de Extremidades e Superficiais do Tronco

Embora a cirurgia permaneça como a principal modalidade terapêutica para o sarcoma de partes moles, a amplitude da intervenção, junto à combinação ideal de radio e quimioterapia, ainda é controversa. As variáveis de prognóstico das doenças e de importância clínica são usadas pelo cirurgião para elaborar o plano terapêutico mais eficaz para cada caso, individualmente, com base nos protocolos de disseminação de determinados subtipos histológicos de sarcoma, a intenção é minimizar a recorrência local, aumentando a preservação funcional e melhorando a sobrevida total. Os algoritmos para o tratamento dos sarcomas de partes moles são mostrados na Figura 31-6. A excisão cirúrgica permanece como a modalidade dominante da terapia curativa. Sempre que possível, devem-se

Tabela 31-3 Sarcoma Primário de Partes Moles nos Membros: Metástases a Distância por Estádio (N = 1.410)*

	TOTAL (N)	METÁSTASES A DISTÂNCIA (%)
Antigo Sistema de Estadiamento AJCC (1992)		
1A	136	2 (1%)
1B	252	31 (12%)
3A	362	72 (20%)
3B	660	274 (42%)
Sistema de Estadiamento AJCC (1997)		
1A	136	2 (1%)
1B	28	3 (11%)
2A	224	28 (13%)
2B	362	72 (20%)
2C	33	13 (40%)
3A	302	105 (35%)
3B	325	156 (48%)
Sistema de Estadiamento AJCC (2002)		
1	388	33 (9%)
2	395	85 (22%)
3	627	261 (42%)

*Do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, July 1, 1982, to June 30, 2002. Excludes desmoid and dermatofibrosarcoma protuberans.
AJCC, American Joint Committee on Cancer.

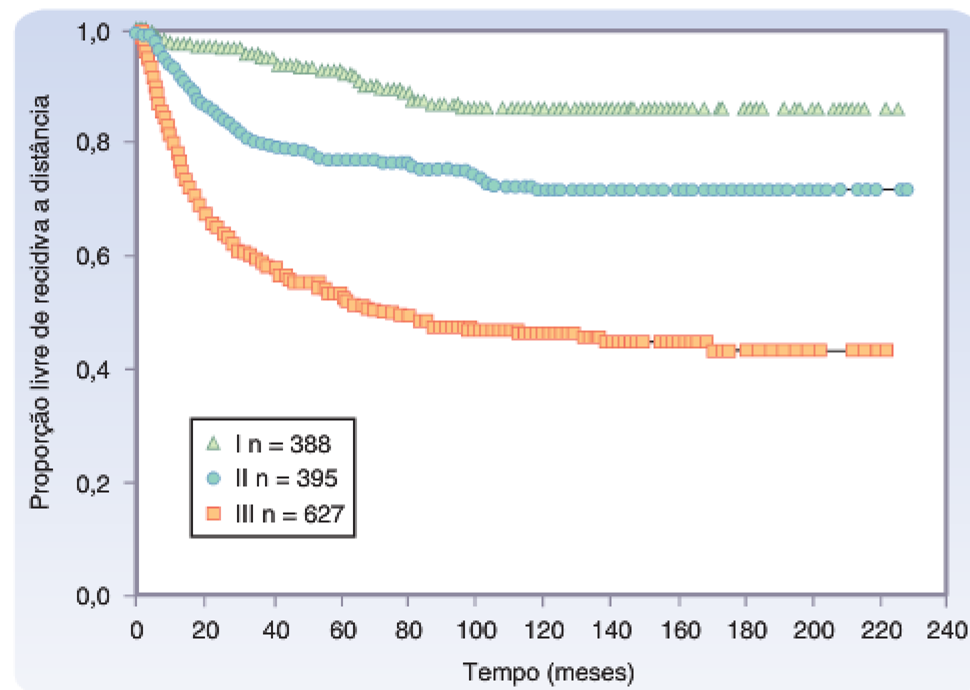


Figura 31-5 Sobrevida isenta de recidiva a distância para pacientes com sarcoma primário de partes moles nos membros (N = 1.410) por estádio do American Joint Committee on Cancer de 2002 observada no Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de 1º de julho de 1982 a 30 de junho de 2002 (exclui desmoide e dermatofibrossarcoma protuberantes).

realizar métodos que poupem a função do membro. Contanto que todo o tumor seja removido, procedimentos menos radicais não demonstraram afetar, de modo adverso, a recidiva local ou o resultado.[30]

O objetivo cirúrgico deve ser a remoção completa do tumor com margens negativas e preservação máxima da função. Quando possível, os tumores devem ser excisados com 1 a 2 cm de tecido normal, por causa da propensão para evitar a disseminação local despercebida. De modo contrário, pode-se, em geral, evitar o sacrifício deliberado das principais estruturas neurovasculares, desde que o cirurgião conceda atenção rigorosa à dissecção.[30] A ressecção óssea é raramente necessária, em virtude da incidência bastante reduzida de invasão óssea direta por sarcomas de partes moles. Para os sarcomas que se aproximam intimamente do osso, o periósteo, se removido intacto, serve como margem fascial suficiente. A ressecção mais extensa é, sem dúvida, a amputação. Atualmente, essa conduta é raramente indicada para sarcomas de partes moles, pois é possível poupar o membro em 95% dos casos. A experiência dos últimos 25 anos no MSKCC aponta que o índice de 50% de amputação no final da década de 1960 reduziu-se, hoje, para menos de 5%. As amputações são reservadas, em sua maioria, a pacientes cujo tumor não é passível de ressecção por outros meios, que não tenham evidência de doença metastática e com boas perspectivas para a reabilitação funcional a longo prazo. Frequentemente, esses pacientes apresentam tumores grandes e de baixo grau, que causam deformidade funcional e estética, e podem livrar-se dos sintomas por meio da amputação do membro.

A efetividade da terapia auxiliar com radioterapia na melhora do controle local foi mostrada facilmente não apenas com base em dados retrospectivos, mas também por intermédio de três estudos prospectivos e randomizados que compararam a operação isolada à operação associada à radioterapia,[30-32] incluindo tanto a braquiterapia para lesões de alto grau como a terapia por feixes de radioterapia externa para lesões grandes (> 5 cm) de alto ou baixo graus.[31,32] Para o sarcoma subcutâneo ou intramuscular de alto grau, menor que 5 cm, ou para o sarcoma de baixo grau de qualquer tamanho, deve-se considerar a operação isolada quando é possível obter excisão ampla ideal, com margem adequada de 1 a 2 cm de tecido adiposo e músculo circunvizinhos. Quando a margem da incisão está próxima, principalmente com o envolvimento extramuscular, ou quando uma recidiva local resultaria no sacrifício de um importante feixe neurovascular ou em amputação, deve-se acrescentar a radioterapia adjuvante à ressecção cirúrgica, a fim de reduzir a probabilidade de recidiva local.[31] Tipos histológicos particulares, como o mixofibrossarcoma (formalmente MFH), são, muitas vezes, multifocais e devem ser considerados para o tratamento com radioterapia. No entanto, independente do grau, acreditamos que a irradiação pós-operatória costuma ser usada mais que o estritamente necessário. Na realidade, diversos estudos mostraram que um subgrupo significativo de sarcomas subcutâneos e intramusculares pode ser tratado apenas pela excisão ampla, com índice de recidiva local variando de 5% a 10%.[33,34]

A relevância da quimioterapia dependerá do tipo histológico do sarcoma. A quimioterapia adjuvante comumente está indicada no tratamento do sarcoma de Ewing (PNET) e do rabdomiossarcoma, em razão do alto risco de metástase microscópica no momento do diagnóstico e do elevado índice de resposta observado com essa terapia.[35,36] O potencial para a cura é inversamente proporcional ao volume e à disseminação da doença. Para outros subtipos histológicos do sarcoma, o papel dessa modalidade de tratamento permanece controverso. A quimioterapia adjuvante não apresentou impacto mensurável na sobrevida global, com melhora pouco significativa, de 10% a 15%, na sobrevida livre da doença.[37] Dessa maneira, deve-se considerá-la como fator investigacional e raramente indicá-la, exceto em um ensaio clínico. A aplicação pré-operatória de quimioterapia neoadjuvante combinada (geralmente com doxorrobucina [Adriamicina] e ifosfamida) para sarcomas de partes moles em adultos apresenta muitas vantagens em potencial:

1. Pode ser realizada para facilitar a operação subsequente.
2. Permite tratar a doença micrometastática antes de se adquirir resistência.

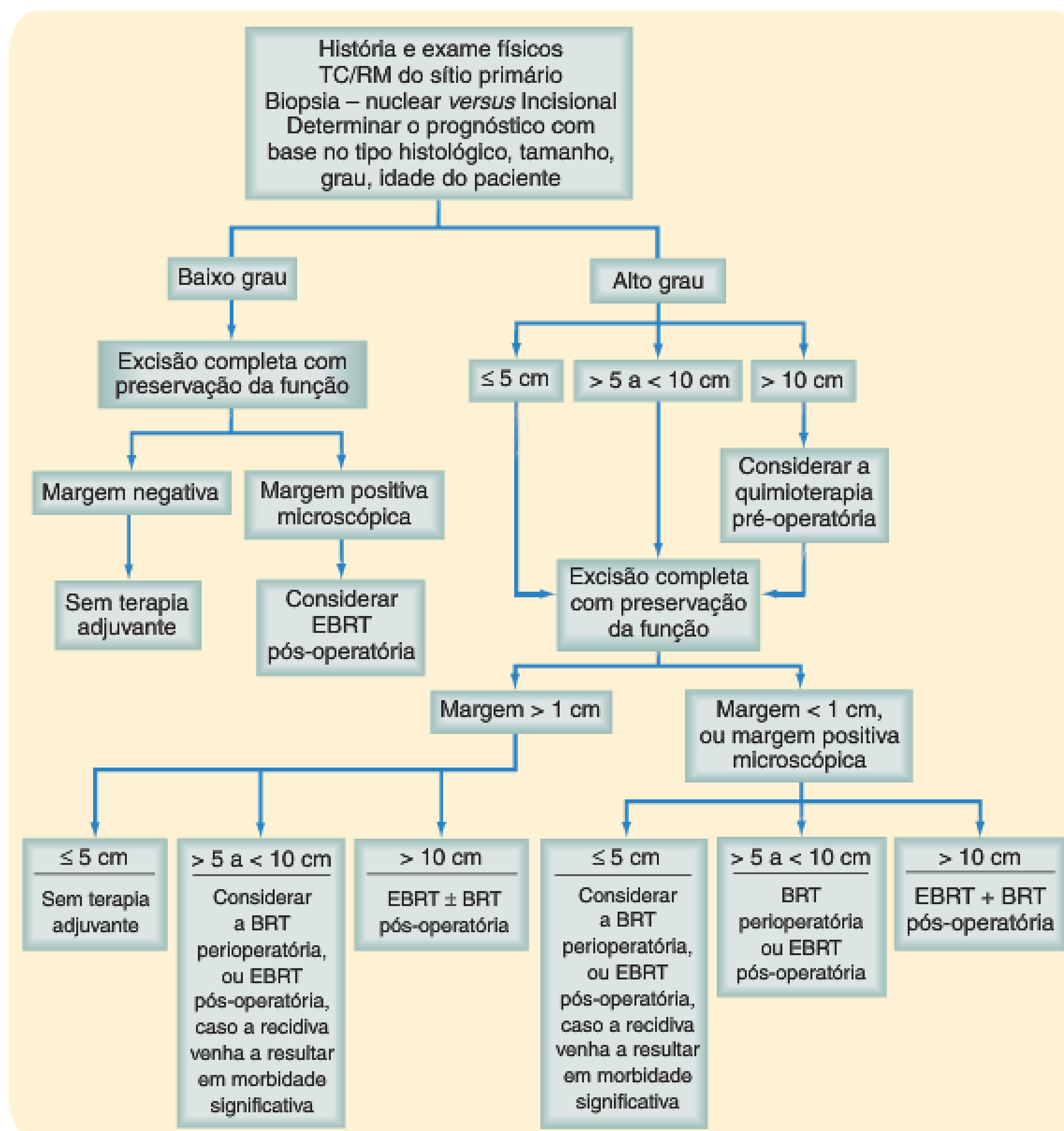


Figura 31-6 Algoritmo para o tratamento do sarcoma primário (sem metástases) de partes moles nos membros ou no tronco, usando uma justificativa biológica (*i.e.*, tamanho e grau do tumor). TC, tomografia computadorizada; RM, ressonância magnética; EBRT, radioterapia externa; BRT, braquiterapia.

3. Mantém a vascularização intacta para a aplicação mais bem-sucedida dos fármacos.
4. Possibilita a avaliação da resposta terapêutica ou a resistência ao tratamento empregado.

Foi realizada uma análise retrospectiva de pacientes com sarcomas nas extremidades de alto grau dos bancos de dados MSKCC e Dana Faber Cancer Institute, obtida prospectivamente, para determinar a relação entre a quimioterapia neoadjuvante e seus resultados.[38] O modelo de risco proporcional estratificado de Cox foi usado para comparar a sobrevida doença-específica em 74 pacientes tratados com quimioterapia neoadjuvante e operação *versus* 282 pacientes tratados apenas com operação e, ainda, para contabilizar as diferenças em fatores prognósticos conhecidos (tamanho, histologia, idade). A quimioterapia neoadjuvante mostrou-se associada à melhora na sobrevida total específica por doença para a coorte completa de pacientes, e esse progresso parece ter sido conduzido pelo benefício dessa modalidade em pacientes com sarcomas nas extremidades maiores que 10 cm. Nesse grupo de alto risco, houve melhora na sobrevida doença-específica equivalente a 21% em 3 anos.

Por outro lado, não foi verificada associação entre quimioterapia neoadjuvante e melhora na sobrevida doença-específica em pacientes com sarcomas nas extremidades medindo entre 5 e 10 cm. Houve, também, tendência à melhora na sobrevida livre de recorrência em pacientes com tumores maiores que 10 cm tratados com quimioterapia neoadjuvante. Recentemente, quimioterapia fundamentada em adriamicina e ifosfamida foi relacionada com a melhora na sobrevida doença-específica em pacientes com lipossarcoma[39] e sarcoma sinovial[40] nas extremidades, grande e de alto grau. Analisados em conjunto, esses resultados indicam que a quimioterapia neoadjuvante pode ser justificada na seleção cuidadosa de pacientes de alto risco com tumores grandes e de alto grau.

Sarcomas Retroperitoneal e Visceral

Muitos pacientes apresentam, inicialmente, massa abdominal assintomática, embora a dor esteja presente. Sintomas menos comuns incluem sangramento gastrointestinal, obstrução incompleta e sintomas neurológicos relacionados com invasão retroperitoneal ou pressão em estruturas neurovasculares. A perda

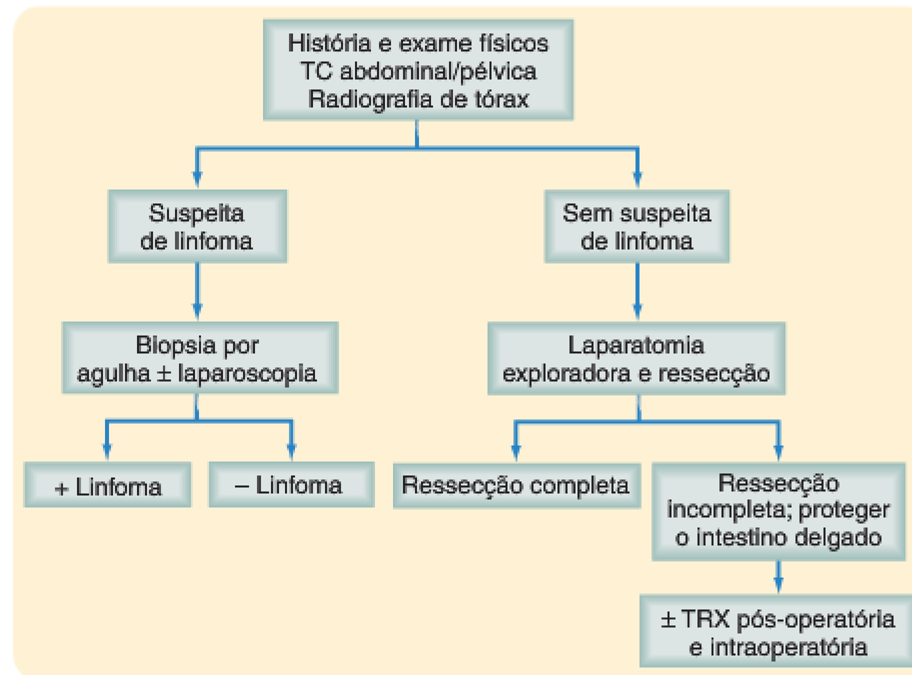


Figura 31-7 **Algoritmo para o tratamento do sarcoma retroperitoneal de partes moles ou visceral. A biopsia por aspiração com agulha fina não é utilizada rotineiramente.** TC, tomografia computadorizada; TRX, terapia com raios X.

de peso é incomum, de modo que costuma ser normal o diagnostico incidental. Importantes casos de diagnóstico diferencial, particularmente na juventude, abrangem a presença de tumor de células germinativas, linfoma ou tumor retroperitoneal primário oriundos na glândula adrenal. Muitas lesões irão evoluir, no entanto, para tumores de origem mesenquimal, tanto benignos como malignos. A TC continua a ser a modalidade primária para a avaliação dos sarcomas visceral e retroperitoneal (Fig. 31-7). Ambos contabilizam, juntos, 34% de todos os sarcomas. No retroperitônio, os tipos histológicos mais comuns incluem lipossarcoma (40%), leiomiossarcoma (25%), tumor maligno da bainha do nervo periférico e fibrossarcoma. Em localização visceral, abrangem GIST, leiomiossarcoma e desmoide (Fig. 31-2). Cerca de 55% dos lipossarcomas retroperitoneais mostram-se bem diferenciados e de baixo grau, com aproximadamente 40% dos casos evidenciando-se, na avaliação inicial, histologicamente não diferenciados e de alto grau.

Nas lesões retroperitoneais e viscerais, a operação permanece como o método dominante de terapia,[18,24] de modo que os fatores prognósticos mais importantes para a sobrevida consistem na totalidade da ressecção e no grau. A preparação intestinal pré-operatória é importante, pois a ressecção do intestino é frequententemente necessária por razões técnicas, com a finalidade de obter a remoção de todo o sarcoma. Embora a ressecção dos órgãos adjacentes seja comum,[18,24] ainda há limitações em provar que a execução mais extensa desse procedimento tenha impacto na sobrevida a longo prazo. Está claro que a ressecção cirúrgica completa é o fator primário no resultado (Fig. 31-8). Uma vez que a ressecção completa tenha sido estabelecida, o fator predominante no resultado passa a ser o grau da lesão. Apesar da conduta cirúrgica agressiva, o controle local ainda constitui um problema importante, e os tumores multifocais e irressecáveis recidivam em muitos pacientes, principalmente naqueles com lipossarcoma. A relevância da radioterapia para o sarcoma retroperitoneal não está bem definida e requer pesquisa adicional.[41] Na teoria, a irradiação pré- ou pós-operatória nesse local é desejável; porém, na realidade, frequentemente não é possível administrar a radioterapia em dose plena (60 a 66Gy) nas áreas em risco, porque a dose é limitada pelo grande volume de tratamento necessário e pela sensibilidade dos tecidos normais adjacentes, como intestino, rim, fígado e medula espinal. A braquiterapia e a radioterapia intraoperatória podem ser empregadas, no momento da ressecção cirúrgica, para tratar uma área com risco elevado de doença residual micro ou macroscópica, quando não for possível a excisão cirúrgica adicional. No entanto, deve-se ter o cuidado de evitar a morbidade excessiva e, até mesmo, o aumento na mortalidade decorrerente da braquiterapia agressiva, em particular quando combinada à radioterapia externa.[42] Estão em andamento estudos acerca da radioterapia pré-operatória, com ou sem irradiação intraoperatória.

Com a radiação convencional, é impossível escalonar a radioterapia pré-operatória além de 5.040 cGy sem adquirir toxicidade excessiva. No entanto, usando-se modalidades de radioterapia pré-operatória com intensidade de dose moderada (IMRT), obtém-se a dose escalonada nas áreas de maior risco. Todo o volume tumoral receberá 5.040cGy, respeitando-se a tolerância dos tecidos a serem irradiados, enquanto, ao mesmo tempo, estruturas no retroperitônio, posteriores aos intestinos, receberão 6.000 cGy. Um estudo recente da University of Alabama mostrou a factibilidade desta modalidade de radioterapia, oferecendo dose intensificada ao campo a ser irradiado. Neste estudo, 14 pacientes foram tratados com 4.500 cGy no pré-operatório em todo o volume a ser irradiado. A área considerada de maior risco para margem positiva no momento da ressecção recebeu dose adicional por IMRT para atingir a dose total de 5.750 cGy. Um paciente evoluiu com toxicidade grau 3, bem como náusea e vômitos. Onze pacientes evidenciaram ressecção completa com margens negativas. Em acompanhamento médio de 12 meses, não houve toxicidade tardia relacionada com a radioterapia. Estudos posteriores de dosimetria demonstraram a factibilidade de aplicar doses tão altas quanto 7.520 a 8.280 cGy.[43] Estudos clínicos com radioterapia pré-operatória, com ou sem radioterapia intraoperatória, estão em andamento. Ainda está sendo determinado se a radioterapia IMRT pré-operatória, em conjunto com a ressecção, melhora os índices de recidiva local e sobrevida comparando-se à ressecção isolada em pacientes com sarcomas primários do retroperitônio.

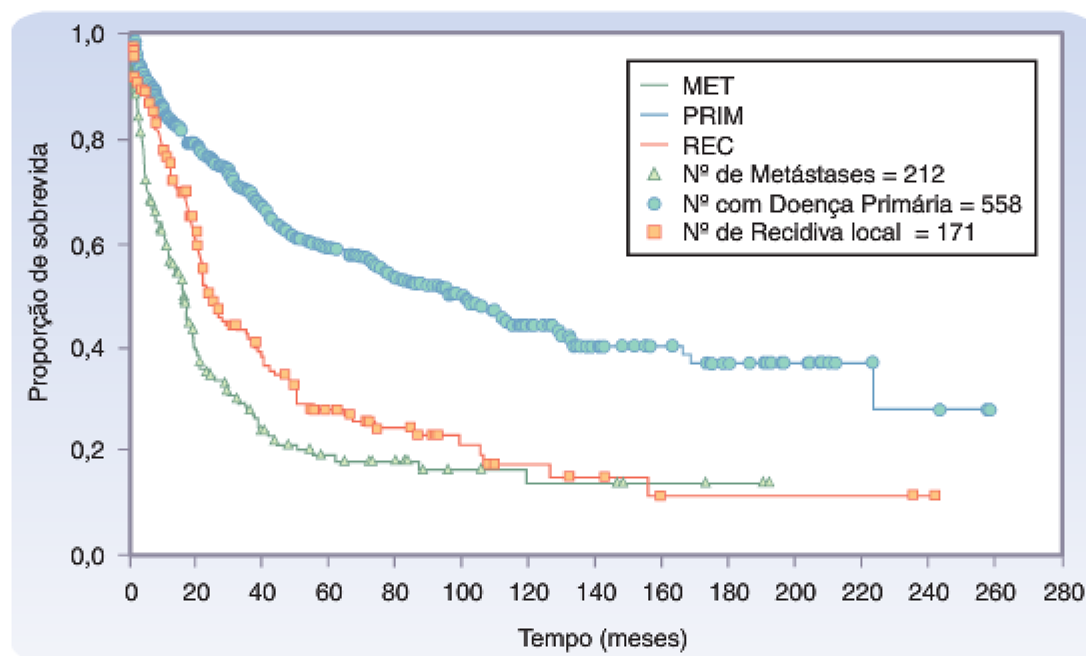


Figura 31-8 Sobrevida doença-específica para pacientes com sarcomas de partes moles retroperitoneal/intra-abdominal agrupados por estado de apresentação. Dos 1.002 pacientes, 590 (59%) apresentavam doença primária; 184 (18%), recidiva local; e 228 (23%), metástase. A sobrevida média correspondeu a 86 meses para os pacientes com doença primária (PRIM), 23 meses para aqueles com recidiva local (REC) e 12 meses para os com metástase (MET). Os pacientes foram observados no Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de 1º de julho de 1982 a 30 de junho de 2005.

TRATAMENTO DA DOENÇA RECORRENTE

Apesar do tratamento adequado de preservação do membro com múltiplas terapias nos casos de sarcoma de partes moles, um número significativo de pacientes continua a desenvolver metástase a distância. Em uma análise recente de 994 pacientes com sarcomas de partes moles primários nos membros e em um acompanhamento médio de 33 meses, a metástase a distância desenvolveu-se em 230 pacientes (23% dos casos). A sobrevida média após o desenvolvimento da metástase correspondeu a 11,6 meses e, em 73% dos pacientes, os pulmões manifestaram-se como o primeiro sítio metastático. A análise multivariada indica que a extensão da doença metastática e a duração do intervalo livre de doença, a presença de uma recidiva local precedente e a idade avançada representaram, sem exceção, preditores significativos da sobrevida pós-metástase. A recidiva local no membro apresenta-se como massa nodular ou uma série de nódulos que se originam na cicatriz cirúrgica. Os pacientes com recidiva retroperitoneal comumente apresentam sintomas inespecíficos, em geral apenas depois de a lesão atingir um tamanho substancial. Após elaboração diagnóstica para determinar a extensão da doença, os pacientes com recidiva local isolada devem submeter-se à nova ressecção. A decisão mais difícil com relação ao lipossarcoma retroperitoneal é o momento da reoperação; frequentemente, faz-se necessário um período de monitorização cuidadosa. Quando isso é possível, 2/3 desses pacientes experimentam o benefício da sobrevida a longo prazo. A radioterapia adjuvante deve ser administrada após a reoperação no membro, quando adequado, dependendo do método e da extensão da radiação prévia.

Para lesões nos membros, o sítio mais comum de metástase é o pulmão. É o único local de recidiva em aproximadamente metade dos pacientes. As metástases extrapulmonares são relativamente incomuns e, em geral, ocorrem como manifestação tardia da doença amplamente disseminada. Os pacientes cujos tumores primários são controlados, ou controláveis, que não exibem doença extratorácica, que são clinicamente adequados para a toracotomia e nos quais a ressecção completa de todas as doenças pulmonares parece possível, devem submeter-se à toracotomia, com a intenção de ressecar toda a doença. Os pacientes com metástases pulmonares irressecáveis ou sarcoma metastático extrapulmonar em mais de um único sítio exibem prognóstico uniformemente ruim e são mais bem tratados com quimioterapia sistêmica. O papel da quimioterapia no sarcoma avançado é controverso e, atualmente, o tratamento do sarcoma metastático é paliativo, não curativo. Os atuais medicamentos ativos que possuem índices de resposta significativos incluem doxorrubicina, ifosfamida e dacarbazina (DTIC), mas nenhum deles desempenhou impacto significativo na sobrevida a longo prazo.[44] A associação de mesna, adriamicina, ifosfamida, doxorrubicina e dacarbazina (MAID) evidenciou índice de resposta de 47% e taxa de resposta completa equivalente a 10%. Os estudos clínicos prospectivos randomizados a respeito dos regimes quimioterápicos associados, como MAID e outras associações de ifosfamida–doxorrubicina com suporte de citocina, mostraram índices estatisticamente mais bem-sucedidos de resposta antitumoral.[44] Contudo, estes não se traduzem em progresso na sobrevida e ocorrem à custa de toxicidade aumentada e redução na qualidade de vida.

Diante das limitações e toxicidades associadas à quimioterapia citotóxica, a ênfase tem recaído sobre o desenvolvimento de novos medicamentos contra alvos moleculares, como o receptor de tirosinocinase *KIT*, que é ativado essencialmente em muitos GISTs. Os GISTs são neoplasias mesenquimais que mostram a diferenciação no sentido das células intersticiais de Cajal e caracterizam-se, em geral, pela expressão do receptor de tirosinocinase *KIT* (CD117).[45] Estudos recentes estabeleceram que mutações ativadoras do *KIT* estão presentes em até 92% dos GISTs e, provavelmente, desempenham papel importante no desenvolvimento desses tumores.[46,47] Juntamente à atividade mitótica, o subtipo histológico e o tamanho, o tipo e a localização da mutação *KIT* são prognósticos para a sobrevida em pacientes com GIST.[48] O imatinib é um inibidor competitivo das

tirosinocinases *BCR-ABL, KIT* e *PDGFR*. Nos estudos pré-clínicos, mostou-se ativo contra isoformas mutantes do *KIT* comumente encontradas no GIST.[49] Um estudo de fase II recentemente completado mostrou índices de resposta substanciais, bem como benefícios clínicos do imatinib nos pacientes com GIST avançado e metastático,[50] um grupo tipicamente muito resistente à quimioterapia convencional fundamentada em doxorrubicina/ifosfamida. Um total de 147 pacientes foi aleatoriamente designado para receber 400 mg ou 600 mg de imatinib diariamente. No geral, 79 pacientes (53,7%) demonstraram resposta parcial, 41 (27,9%) exibiram doença estável e, por motivos técnicos, 7 pacientes (4,8%) não evidenciaram a resposta avaliada. Nenhum paciente apresentou resposta completa ao tratamento. A duração média da resposta não foi alcançada após acompanhamento médio de 24 semanas seguinte ao início da resposta. A resistência inicial ao imatinib foi observada em 20 pacientes (13,6%). A terapia foi bem tolerada, embora tenham-se tornado comuns edemas de intensidade leve a moderada, diarreia e fadiga. A hemorragia gastrointestinal ou intra-abdominal ocorreu em aproximadamente 5% dos pacientes. Não foram demonstradas diferenças significativas nos efeitos tóxicos ou nas respostas entre as duas doses. Desse modo, a inibição da via de transdução do sinal *KIT* revelou-se um tratamento promissor para os GISTs. Atualmente, estão em andamento estudos para avaliar a eficácia da terapia adjuvante com imatinib em pacientes com GISTs primários maiores que 2,5 cm.

FATORES PROGNÓSTICOS E RESULTADOS

Uma série prospectiva abrangendo mais de mil pacientes caracterizou os fatores de risco para o resultado nos casos de sarcoma de partes moles nos membros. A sobrevida global por 5 anos para esse grupo correspondeu a 76%, com intervalo de 4 anos para acompanhamento médio. Os fatores de prognóstico adversos independentes significativos estão delineados na Tabela 31-4. Os mais relevantes para a recidiva local incluem idade superior a 50 anos, doença recorrente no momento da apresentação, margens cirúrgicas microscopicamente positivas, subtipos histológicos de fibrossarcoma e tumor maligno de nervo periférico.

Para a recidiva a distância, o tamanho do tumor, a localização profunda, o alto grau histológico, a doença recorrente na apresentação e a histologia de leiomiossarcoma e não lipossarcoma representam, sem exceção, fatores prognóstico adversos independentes, do mesmo modo que a profundidade. Para a sobrevida doença-específica, os fatores prognósticos adversos consistem em tumor grande, alto grau, localização profunda, doença recorrente na apresentação, subtipos histológicos de leiomiossarcoma e tumor maligno de nervo periférico e margens microscopicamente positivas. Isso enfatiza que existem inúmeros fatores de prognóstico adversos independentes para a recidiva a distância e a sobrevida doença-específica e, também, que estes são claramente diferentes daqueles envolvidos na recidiva local.

Para o sarcoma retroperitoneal de partes moles, foi reportada uma análise de 500 pacientes tratados e acompanhados em uma única instituição.[24] Em 278 pacientes, localizou-se tumor primário, de modo que 222, ou 44%, apresentaram doença recorrente, com acompanhamento médio de 28 meses (1 a 172 meses, com acompanhamento de 40 meses para todos os sobreviventes); sugere-se, assim, sobrevida média de 72 meses para pacientes com doença primária, 28 meses para aqueles com recidiva local e 10 meses para os com metástase. Os pacientes com tumores localmente recorrentes, doença irressecável ou ressecção incompleta e tumores de alto grau apresentaram, sem exceção, período de sobrevida diminuído. Tanto para os tumores primários quanto para os localmente recorrentes, a capacidade de ressecá-los por completo representou fator predominante no resultado. Após a ressecção completa, a presença de um tumor de baixo grau constituiu fator favorável para o resultado. A sobrevida doença-específica é ilustrada na Figura 31-8. Foi proveitoso tornar a ressecar os pacientes que apresentaram recidiva, tendo em vista que o índice de ressecabilidade completa reduziu-se com a recidiva progressiva e poucos tumores mostraram-se capazes de ser completamente ressecados após a terceira recidiva ou depois disso.

Uma análise de 200 pacientes identificados como portadores de GISTs, do ponto de vista morfológico, mas não pela expressão do *KIT* por imuno-histoquímica, sugeriu que a ressecção cirúrgica completa é o único fator que leva a resultado benéfico significativo para o paciente.[27] O tamanho, e não a margem microscópica, parece ser determinante na predição da sobrevida. Uma análise mais recente de 49 pacientes com GIST,[48] todos confirmados por expressão imuno-histoquímica significativa do *KIT*, demonstrou a importância prognóstica da atividade

Tabela 31-4 Análise Multivariada de Fatores Prognósticos para Resultado em 1.041 Pacientes com Sarcoma de Partes Moles nos Membros Tratados em uma Instituição Única

	RECIDIVA LOCAL	RECIDIVA A DISTÂNCIA	SOBREVIDA DOENÇA-ESPECÍFICA
Idade > 50	0,001		
Apresentação recorrente	0,0001	0,015	0,003
Tamanho > 10 cm		0,03	0,0001
Tamanho > 5 cm		0,0001	
Localização profunda		0,0007	0,0002
Grau alto		0,0001	0,0001
Histologia			
Fibrossarcoma	0,006		
Não lipossarcoma		0,003	
Leiomiossarcoma		0,024	0,012
Tumor maligno de nervo periférico	0,001		0,008
Margem positiva	0,0001		0,011

Modificado de Pisters P, Leung D, Woodruff J, et al: Analysis of prognostic factors in 1041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremity. J Clin Oncol 14:1679, 1996.

mitótica e do tipo de mutação GIST na predição da sobrevida sarcoma-específica em um grupo de pacientes com GIST, antes da disponibilidade da terapia com imatinib. Em comparação aos sarcomas retroperitoneais, a recidiva acontece de maneira similar, tanto local por toda a cavidade peritoneal, quanto sistemicamente, no fígado. De modo lamentável, praticamente metade de todos os pacientes apresentará metástase, em geral no fígado. Caso possa ser efetuada a ressecção completa da doença macroscópica em pacientes com apresentação primária, estes terão, então, sobrevida equivalente a 54% por 5 anos.

ACOMPANHAMENTO A LONGO PRAZO

É essencial enfatizar a importância do acompanhamento a longo prazo em todos os pacientes com sarcoma de partes moles. Uma análise recente dos casos acompanhados a longo prazo por mais de 5 anos mostrou que cerca de 9% dos pacientes que não manifestaram doença no final de 5 anos continuariam a apresentar recidiva posterior do sarcoma primário de membros.

RESUMO

Os sarcomas de partes moles são relativamente raros, com incidência anual de 10.000 a 10.500 nos Estados Unidos. A terapia primária baseia-se na ressecção cirúrgica com margem adequada de tecido normal. Em pacientes de alto risco, o controle local progride com a radioterapia pós-operatória. Os índices de recidiva locais variam, dependendo do sítio anatômico. Nas lesões em membros, 1/3 dos pacientes desenvolve doença localmente recorrente, com intervalo médio de 18 meses sem doença. Os resultados do tratamento para a recidiva localizada nos membros podem aproximar-se daqueles para a doença primária. As metástases pulmonares isoladas podem ser ressecadas, com índices de sobrevida equivalentes a 20% a 30% por 3 anos, após a ressecção completa. Nos pacientes com sarcoma retroperitoneal e visceral, a ressecção completa mantém-se como o fator dominante no resultado. Oposta aos sítios nos membros, a recidiva nesse local constitui causa comum de morte. Os pacientes com metástases pulmonares irressecáveis ou sarcoma metastático extrapulmonar apresentam prognóstico uniformemente ruim e são mais bem tratados com quimioterapia sistêmica.

Referências Selecionadas

Baldini EH, Goldberg J, Jenner C, et al: Long-term outcomes after function-sparing surgery without radiotherapy for soft tissue sarcoma of the extremities and trunk. J Clin Oncol 17:3252-3259, 1999.

Este estudo indica que é possível existir um seleto subgrupo de pacientes com sarcoma de partes moles nos quais a operação com preservação da função minuciosamente realizada pode servir como terapia definitiva e a radioterapia adjuvante pode não ser necessária.

Brennan MF, Lewis JJ: Diagnosis and Management of Soft Tissue Sarcoma. London, Martin Dunitz, 2002.

Brennan MF, Singer S, Maki RG, O'Sullivan B: Sarcomas of the soft tissues and bone. In DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds): Cancer Principles and Practice of Oncology. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p 1584.

Singer S, Demetri GD, Baldini EH, Fletcher CDM: Management of soft-tissue sarcomas: An overview and update. Lancet Oncol 1:75-85, 2000.

Estas revisões sumarizam o tema em um único livro/monografia.

Antonescu CR, Besmer P, Guo T, et al: Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. Clin Cancer Res 11:4182-4190, 2005.

Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al: Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. N Engl J Med 347:472-480, 2002.

Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al: Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. J Clin Oncol 21:4342-4349, 2003.

Singer S, Rubin BP, Lux ML, et al: Prognostic value of *KIT* mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. J Clin Oncol 20:3898-3905, 2002.

Estes estudos demonstram a importância da ativação e mutação do KIT na patogenia do GIST, bem como a justificativa e aplicação dos inibidores da tirosinocinase do KIT para a terapia-alvo do GIST. A importância do tipo de mutação KIT para resposta preditiva ao imatinib e o desenvolvimento de mutações secundárias como mecanismo de resistência adquirida a esse fármaco são descritos nas referências de Antonescu e Heinrich.

Ladanyi M, Bridge JA: Contribution of molecular genetic data to the classification of sarcomas. Hum Pathol 31:532-538, 2000.

Esta revisão completa detalha o progresso significativo, feito nos últimos anos, na caracterização das alterações cromossomiais associadas aos sarcomas de partes moles. Além disso, são debatidas a recente análise molecular de diversas translocações associadas ao sarcoma e a identificação de novos genes e mecanismos de desregulação. Discute-se, também, o papel da citogenética e das alterações moleculares no contexto do diagnóstico e da futura investigação.

Lewis JJ, Leung D, Woodruff JM, Brennan MF: Retroperitoneal soft tissue sarcoma: Analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. Ann Surg 228:355-365, 1998.

Singer S, Antonescu CR, Riedel E, Brennan MF: Histologic subtype and margin of ressection predict pattern of recurrence and survival for retroperitoneal lipossarcoma. Ann Surg 238:358-370, 2003.

Este manuscrito fornece extensa descrição do resultado para pacientes com sarcoma e lipossarcoma retroperitoneal.

Pisters P, Leung D, Woodruff J, et al: Analysis of prognostic factors in 1041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremity. J Clin Oncol 14:1679-1689, 1996.

Este manuscrito fornece dados a respeito dos fatores prognósticos para o sarcoma de partes moles nos membros, a partir de uma grande série de uma única instituição.

Pisters PWT, Harrison LB, Leung DH, et al: Long-term results of a prospective randomized trial evaluating the role of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. J Clin Oncol 14:859-868, 1996.

Yang JC, Chang AE, Baker AR, et al: Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. J Clin Oncol 16:197-203, 1998.

Estes estudos confirmam o benefício da radioterapia adjuvante em pacientes com sarcoma nos membros totalmente ressecado.

Referências

1. Brennan MF, Singer S, Maki RG, et al: Sarcomas of the soft tissues and bone. In DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds): Cancer Principles and Practice of Oncology. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p 1584.
2. Li FP, Fraumeni JF Jr: Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? Ann Intern Med 71:747-752, 1969.
3. Sorensen SA, Mulvihill JJ, Nielsen A: Long-term follow-up of von Recklinghausen neurofibromatosis. Survival and malignant neoplasms. N Engl J Med 314:1010-1015, 1986.

4. Mundt KA, Dell LD, Austin RP, et al: Historical cohort study of 10 109 men in the North American vinyl chloride industry, 1942-72: Update of cancer mortality to 31 December 1995. Occup Environ Med 57:774-781, 2000.
5. Meis-Kindblom JM, Sjogren H, Kindblom LG, et al: Cytogenetic and molecular genetic analyses of liposarcoma and its soft tissue simulators: Recognition of new variants and differential diagnosis. Virchows Arch 439:141-151, 2001.
6. Kawai A, Woodruff J, Healey JH, et al: SYT-SSX gene fusion as a determinant of morphology and prognosis in synovial sarcoma. N Engl J Med 338:153-160, 1998.
7. Ladanyi M, Antonescu CR, Leung DH, et al: Impact of SYT-SSX fusion type on the clinical behavior of synovial sarcoma: A multi-institutional retrospective study of 243 patients. Cancer Res 62:135-140, 2002.
8. Bennicelli JL, Barr FG: Chromosomal translocations and sarcomas. Curr Opin Oncol 14:412-419, 2002.
9. Antonescu CR, Leung DH, Dudas M, et al: Alterations of cell cycle regulators in localized synovial sarcoma: A multifactorial study with prognostic implications. Am J Pathol 156:977-983, 2000.
10. Oda Y, Sakamoto A, Satio T, et al: Molecular abnormalities of p53, MDM2, and H-ras in synovial sarcoma. Mod Pathol 13:994-1004, 2000.
11. Antonescu CR, Tschernyavsky SJ, Decuseara R, et al: Prognostic impact of P53 status, TLS-CHOP fusion transcript structure, and histological grade in myxoid liposarcoma: A molecular and clinicopathologic study of 82 cases. Clin Cancer Res 7:3977-3987, 2001.
12. de Alava E, Antonescu CR, Panizo A, et al: Prognostic impact of P53 status in Ewing sarcoma. Cancer 89:783-792, 2000.
13. Wei G, Antonescu CR, de Alava E, et al: Prognostic impact of INK4A deletion in Ewing sarcoma. Cancer 89:793-799, 2000.
14. Lopez-Guerrero JA, Pellin A, Noguera R, et al: Molecular analysis of the 9p21 locus and p53 genes in Ewing family tumors. Lab Invest 81:803-814, 2001.
15. Ladanyi M, Bridge JA: Contribution of molecular genetic data to the classification of sarcomas. Hum Pathol 31:532-538, 2000.
16. Sorensen PH, Lynch JC, Qualman SJ, et al: PAX3-FKHR and PAX7-FKHR gene fusions are prognostic indicators in alveolar rhabdomyosarcoma: A report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 20:2672-2679, 2002.
17. Fletcher CD, Unni KK, Mertens F: Pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone. In Kleihues P, Sobin LH (eds): World Health Organization Classification of Tumors, vol 1. Lyon, France, IARC Press, 2002.
18. Singer S, Antonescu CR, Riedel E, et al: Histologic subtype and margin of resection predict pattern of recurrence and survival for retroperitoneal liposarcoma. Ann Surg 238:358-370, discussion 370-351, 2003.
19. Kooby DA, Antonescu CR, Brennan MF, et al: Atypical lipomatous tumor/well-differentiated liposarcoma of the extremity and trunk wall: Importance of histological subtype with treatment recommendations. Ann Surg Oncol 11:78-84, 2004.
20. Eilber FC, Eilber FR, Eckardt J, et al: The impact of chemotherapy on the survival of patients with high-grade primary extremity liposarcoma. Ann Surg 240:686-695, discussion 695-687, 2004.
21. Brown FM, Fletcher CD: Problems in grading soft tissue sarcomas. Am J Clin Pathol 114(Suppl):S82-S89, 2000.
22. Kattan MW, Leung DH, Brennan MF: Postoperative nomogram for 12-year sarcoma-specific death. J Clin Oncol 20:791-796, 2002.
23. Dalal KM, Kattan MW, Antonescu CR, et al: Subtype-specific prognostic nomogram for patients with primary liposarcoma of the retroperitoneum, extremity, or trunk. Ann Surg 244:381-391, 2006.
24. Lewis JJ, Leung D, Woodruff JM, et al: Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: Analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. Ann Surg 228:355-365, 1998.
25. Panicek DM, Gatsonis C, Rosenthal DI, et al: CT and MR imaging in the local staging of primary malignant musculoskeletal neoplasms: Report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. Radiology 202:237-246, 1997.
26. Fong Y, Coit DG, Woodruff JM, et al: Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults. Analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients. Ann Surg 217:72-77, 1993.
27. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al: Two hundred gastrointestinal stromal tumors: Recurrence patterns and prognostic factors for survival. Ann Surg 231:51-58, 2000.
28. Brennan MF: Staging of soft tissue sarcomas. Ann Surg Oncol 6:8-9, 1999.
29. Greene F, Page D, Fleming I, Fritz A, et al (eds): AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed. Heidelberg, Germany, Springer-Verlag, 2002.
30. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, et al: The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: Prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. Ann Surg 196:305-315, 1982.
31. Yang JC, Chang AE, Baker AR, et al: Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. J Clin Oncol 16:197-203, 1998.
32. Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, et al: Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. J Clin Oncol 14:859-868, 1996.
33. Baldini EH, Goldberg J, Jenner C, et al: Long-term outcomes after function-sparing surgery without radiotherapy for soft tissue sarcoma of the extremities and trunk. J Clin Oncol 17:3252-3259, 1999.
34. Alektiar KM, Leung D, Zelefsky MJ, et al: Adjuvant radiation for stage II-B soft tissue sarcoma of the extremity. J Clin Oncol 20:1643-1650, 2002.
35. Baldini EH, Demetri GD, Fletcher CD, et al: Adults with Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor: Adverse effect of older age and primary extraosseous disease on outcome. Ann Surg 230:79-86, 1999.
36. Esnaola NF, Rubin BP, Baldini EH, et al: Response to chemotherapy and predictors of survival in adult rhabdomyosarcoma. Ann Surg 234:215-223, 2001.
37. Tierney JF, Stewart LA, Parmar MKB, et al: Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: Meta-analysis of individual data. Sarcoma Meta- analysis Collaboration. Lancet 350:1647-1654, 1997.
38. Grobmyer SR, Maki RG, Demetri GD, et al: Neo-adjuvant chemotherapy for primary high-grade extremity soft tissue sarcoma. Ann Oncol 15:1667-1672, 2004.
39. Eilber FC, Eilber FR, Eckardt J, et al: The impact of chemotherapy on the survival of patients with high-grade primary extremity liposarcoma. Ann Surg 240:686-695, discussion 695-687, 2004.
40. Eilber FC, Brennan MF, Eilber FR, et al: Chemotherapy is associated with improved survival in adult patients with primary extremity synovial sarcoma. Ann Surg 246:105-113, 2007.
41. Brennan MF: Retroperitoneal sarcoma: Time for a national trial? Ann Surg Oncol 9:324-325, 2002.
42. Alektiar KM, Hu K, Anderson L, et al: High-dose-rate intraoperative radiation therapy (HDR-IORT) for retroperitoneal sarcomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 47:157-163, 2000.
43. Popple RA, Prellop PB, Spencer SA, et al: Simultaneous optimization of sequential IMRT plans. Med Phys 32:3257-3266, 2005.
44. Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, et al: An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. J Clin Oncol 11:1276-1285, 1993.
45. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al: Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. Hum Pathol 33:459-465, 2002.

46. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al: Gain-of-function mutations of c-*kit* in human gastrointestinal stromal tumors. Science 279:577-580, 1998.
47. Rubin BP, Singer S, Tsao C, et al: KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. Cancer Res 61:8118-8121, 2001.
48. Singer S, Rubin BP, Lux ML, et al: Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. J Clin Oncol 20:3898-3905, 2002.
49. Tuveson DA, Willis NA, Jacks T, et al: STI571 inactivation of the gastrointestinal stromal tumor c-KIT oncoprotein: Biological and clinical implications. Oncogene 20:5054-5058, 2001.
50. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al: Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. N Engl J Med 347:472-480, 2002.

CAPÍTULO 32

Tumores Ósseos

Ginger E. Holt, MD e Herbert S. Schwartz, MD

A oncologia ortopédica é uma disciplina cirúrgica complexa que envolve o cuidado e o acompanhamento de pacientes com neoplasias primárias e secundárias do sistema musculoesquelético. As neoplasias podem ser benignas ou malignas. O presente capítulo aborda apenas os tumores ósseos.

O tratamento dos tumores ósseos é mais difícil quando comparado ao das neoplasias em outros sítios orgânicos, em decorrência da necessidade de reconstrução esquelética. A ressecção oncológica adequada constitui apenas metade do desafio. A outra metade abrange reconstrução esquelética e restauração da função. O processo de reconstrução é facilitado pela própria natureza do sistema esquelético. O osso apresenta a propriedade única de regeneração, mesmo em adultos.

Não há nada mais importante do que estabelecer o diagnóstico tecidual quando se trata de câncer humano. Esse procedimento é de extrema importância, não só com relação ao diagnóstico inicial, mas também em métodos subsequentes de estadiamentos, à medida que a doença evolui. Na maioria dos casos, o diagnóstico radiográfico não é suficiente. Existem muitos simuladores tumorais no esqueleto. Primórdio cartilaginoso, hemangiomas e ilhas ósseas são apenas alguns dos simuladores que permanecem ativos na cintigrafia, de modo que estes podem se assemelhar à aparência radiográfica de um tumor ósseo na vida adulta avançada.

A biopsia constitui habilidade cognitiva bastante complexa no esqueleto. Trajetos da biopsia por agulha fina, por agulha grossa ou com bisturi abrigam as células malignas. Portanto, a ressecção cirúrgica definitiva do câncer requer a remoção do trajeto da biopsia, de toda a contaminação iatrogênica e do tumor ósseo em uma ressecção em bloco. Isso demanda extensa exposição com amplos retalhos e mobilização das estruturas neurovasculares. Se realizados de forma inadequada, a biopsia ou os sítios de punção por agulha podem dificultar a realização da incisão cirúrgica definitiva ou requerer múltiplas incisões, pondo em risco, assim, a preservação dos membros. As estruturas principais podem ser contaminadas pelo trajeto da biopsia. Vários estudos mostraram, de modo conclusivo, que cirurgiões oncológicos inexperientes no sistema musculoesquelético executam procedimentos com índices de complicação 3 a 4 vezes maiores em virtude de um sítio de biopsia mal definido.[1-3] Infelizmente, as consequências são operações dispensáveis, intervenções que se tornam desnecessariamente complexas e, em alguns casos, a amputação, em vez de preservar o membro.

O estadiamento de sarcomas esqueléticos é simples e fácil e permaneceu praticamente inalterado desde a descrição original elaborada por Enneking e colegas.[4] O número um em algarismos romanos (I) refere-se a um sarcoma esquelético de baixo grau, segundo a interpretação do patologista. O número dois (II) indica alto grau, e o número três (III) associa-se à metástase regional ou distante. A letra "A" diz respeito à localização tumoral intracompartimental, ao passo que a letra "B" refere-se ao crescimento extracompartimental do sarcoma esquelético primário. Um tumor ósseo que se inicia no fêmur e cresce dentro da musculatura do quadríceps é extracompartimental, porque seu crescimento ocorreu fora do compartimento original e dentro de outro. As fraturas patológicas podem ser consideradas tumores extracompartimentais. O sistema de Enneking é constituído por cinco estádios: IA, IB, IIA, IIB e III. Os tumores de estádio IIB evidenciam alto risco. O estádio III representa metástase de qualquer tipo. O sistema de estadiamento do American Joint Committee on Cancer não foi universalmente adotado no que concerne aos sarcomas esqueléticos.

A abordagem cirúrgica do tumor ósseo pode ser representada em um esquema pelos pontos de um triângulo. O ponto 1 corresponde à adequação da ressecção oncológica. O ponto 2 diz respeito ao tipo e à extensão da reconstrução esquelética. O ponto 3, ao resultado funcional antecipado pelo tipo específico de reconstrução esquelética. Todos os três fatores devem ser considerados e discutidos por paciente e médico, a fim de que se decida a estratégia mais apropriada. A adequação da margem cirúrgica oncológica nem sempre é a primeira consideração a ser feita, de modo que a ressecção cirúrgica paliativa é extremamente importante.

RESSECÇÃO ONCOLÓGICA

Existem quatro, e apenas quatro tipos de ressecção cirúrgica. As quais são definidas pela margem. A margem representa o plano de dissecção cirúrgica relativo à pseudocápsula e à própria neoplasia. As ressecções *intralesionais* são exemplificadas pela curetagem. O plano de dissecção cirúrgica passa pelo próprio tumor e rejeita, potencialmente, o tumor visível. As ressecções *marginais* geram um plano de dissecção na periferia do tumor através de sua pseudocápsula. A dissecção do osso longo subperióstico constitui exemplo importante. Teoricamente, pode-se não priorizar o tumor microscópico. As margens cirúrgicas *amplas* têm um plano de dissecção através do manguito de tecido normal. O manguito pode posicionar-se à distância de 1 cm ou 1 m do tumor. Também, na teoria, apenas as células malignas satélites podem ser desconsideradas. Com margens de ressecção *radicais*, todo o compartimento onde reside o tumor é ressecado. Por exemplo, um tumor originário na extremidade distal do fêmur passaria pela ressecção radical, caso o fêmur inteiro fosse removido da articulação do quadril até a articulação do joelho. Os índices de recorrência local são inversamente proporcionais à radicalidade do procedimento cirúrgico. Existem apenas duas maneiras de obter qualquer uma das quatro margens cirúrgicas: amputação e operação de preservação do membro. Em um procedimento de preservação do membro, é bastante comum chegar-se à margem mais radical em vez da amputação. Por exemplo, a ressecção de preservação do membro de um sarcoma femoral distal pode atingir margem cirúrgica capaz de poupar os vasos poplíteos e grande parte do mecanismo extensor e a musculatura da panturrilha. Ao contrário, a amputação que passa pelo tumor de um sarcoma femoral distal atinge apenas uma margem de ressecção intralesional.

RECONSTRUÇÃO ESQUELÉTICA

O esqueleto é um órgão dinâmico que recebe 20% do débito cardíaco e pode-se autocurar na maioria dos casos. O cuidado cirúrgico e a preparação do leito de ressecção otimizam as chances para a regeneração esquelética. A regeneração óssea em crianças atinge índices maiores comparando-se à dos adultos. Pequenos defeitos ósseos de cerca de 5 cm ou menos são enxertados, em grande parte das vezes, com ossos autógenos retirados da crista ilíaca, osso aloenxertado de bancos de ossos ou combinação de ambos os procedimentos. Atualmente, os fatores de crescimento como as proteínas morfogenéticas ósseas 2 [BMP2] e 7 [BMP7] vêm sendo utilizados para potencializar a osteoindução. A matriz óssea desmineralizada constitui um produto comercialmente derivado do aloenxerto que retém os constituintes da proteína não celular de osso normal e pode facilitar a osteogênese.

Defeitos esqueléticos significativos requerem estratégias de reconstrução mais complexas. Se uma articulação estiver próxima, a reconstrução implica, com frequência, artroplastia ou artrodese. Estas duas opções demandam, em geral, a aplicação de um expansor de aloenxerto ósseo estrutural ou metálico. Eventualmente, um autoenxerto vascularizado, como uma fíbula, pode ser usado por si mesmo ou em conjunto com outro expansor metálico ou biológico. Um defeito segmentar intercalado abrange o corpo de um osso longo e não requer a reconstrução da articulação. Nesses casos, os autoenxertos ósseos estruturais e espaçadores metálicos são utilizados junto à fixação interna, como bastões intramedulares ou placas e parafusos.

FUNÇÃO

O resultado funcional a longo prazo após a reconstrução esquelética relaciona-se diretamente com a durabilidade do implante. As próteses metálicas proporcionam função imediata ideal, mas sofrem desgaste de metal após milhões de ciclos repetitivos de carga e, eventualmente, ocorrem disfunções a longo prazo. Em contrapartida, os autoenxertos ou aloenxertos ósseos fornecem estabilidade parcial a curto prazo (protegem o suporte do peso), mas têm como vantagem, a longo prazo, o crescimento interno osteogênico permanente em concomitância com a revascularização que leva ao osso viável intacto. As necessidades de sustentação do peso das extremidades inferiores distinguem-se daquelas das funções de não sustentação do peso, com alta demanda, das extremidades superiores. O esqueleto axial apresenta variedade de funções de alta complexidade e de sustentação de carga. A reconstrução esquelética em crianças requer o cálculo de crescimento dos membros. As próteses de crescimento e alongamento dos membros precisam ser explicadas ao paciente e a seus familiares. Quanto mais complicada a reconstrução, mais elevado torna-se o índice de infecção. As infecções das endopróteses metálicas ou aloenxertos estruturais grandes geralmente podem ser devastadoras e resultar em amputação. Os pacientes com câncer em estádio terminal que requerem reconstrução esquelética têm necessidades funcionais diferentes: uso funcional imediato com demandas pouco significativas a longo prazo.

GENÉTICA

As alterações no DNA decorrentes de mutação germinativa, exposição carcinogênica, replicação esporádica ou falha de autorreparação, mutações somáticas, rearranjos cromossômicos, amplificação, deleção ou mudança na expressão podem ser oncogênicas. As células neoplásicas que adquirem tal mudança genética podem dar início a um processo de várias etapas que confere vantagem potencial de crescimento. Outra mudança genética leva a mais mutações e à criação de clones de células que, por sua vez, adquirem características malignas.

As neoplasias esqueléticas benignas e malignas possuem um conjunto de alterações de DNA que se caracterizam pela ausência ou presença de genes supressores, oncogenes, translocações e perdas ou ganhos de cromossomos. A Tabela 32-1 apresenta as alterações genéticas para deteminados tipos de tumores ósseos.[5] Essa tabela pretende ser um resumo, e não uma lista exaustiva.

Em contrapartida, as metástases esqueléticas (p. ex., carcinomas) manipulam o microambiente ósseo normal para criar a destruição óssea osteolítica, enquanto promovem o crescimento e espalham as células cancerígenas.[6,7] As moléculas de aderência celular são usadas para ligações célula–célula e célula–matriz. A falta de regulação das metaloproteinases rompe o frágil equilíbrio da homeostasia da matriz, aumentando a atividade proteolítica. A degradação da matriz extracelular leva à invasão de células cancerígenas. Os estimuladores da angiogênese, como o fator de crescimento endotelial vascular, o fator de crescimento de fibroblasto e o fator α de crescimento transformador, são rastreados pelas células cancerígenas para promover seu próprio crescimento. A proteína relacionada com o paratormônio é liberada por determinadas células tumorais que agem sobre os receptores para hormônios paratireoidianos, com o intuito de promover a reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos. A osteoclastogênese também é promovida pela interleucina-6, pela interleucina-8 e pelo RANKL (ativador receptor do ligando κB do fator nuclear). Há complexa interação entre muitos recep-

Tabela 32-1 Alterações Genéticas para Tumores Ósseos Selecionados

	NEOPLASIA			ALTERAÇÕES NO DNA		
TUMOR ESQUELÉTICO	**Gene Supressor**	**Oncogênese**	**Translocações**	**Perda de Cromossomos**	**Ganho de Cromossomos**	**Mudança de Proteína**
Osteossarcoma	*RB, p53, INK4A, INK2A*	*CDK4, FOS, cMYC, MDM2, MET*		6q, 13q, 15q, 17p, 18q	1q, 5p, 6p, 7q, 8q, 12q, 17p, 19q, 7p, 12q, 21q	
Sarcoma de Ewing	*KCMF1*	*CD99*	t(11;22)(q24;q12) *EWS-FLI1* t(21;22)(q22;q12) *EWS-ERG*			
Condrossarcoma				1p, 5q, 6p, 9p, 14q, 22q	7p, 12q, 21q	
Osteossarcoma	*EXT1, EXT2*					
Encondroma					12q	IHH-PTHrP (proteína hormônio-relacionada da paratireoide do porco-espinho indiano)
Cisto ósseo aneurismático			t(16;17)(q22;p13) *CDH11-USP6*			
Displasia fibrosa		*GNAS1*		20q		GS
Tumor de células gigantes		*TPX2*	Fusões teloméricas		20q	*RANKL*

tores celulares, citocinas, fatores de crescimento e proteases no microambiente ósseo metastático.

TUMORES ÓSSEOS BENIGNOS

Incidência

A incidência de tumores ósseos benignos excede em muito a de sarcomas esqueléticos. De acordo com a experiência clínica dos autores, existem pelo menos cinco tumores ósseos benignos para cada neoplasia óssea maligna primária. Conforme a edição mais recente de *Dahlin's Bone Tumors*, cerca de 54% dos tumores ósseos benignos são condrogênicos.[8] O osteocondroma e o encondroma são os tumores benignos mais comuns. Ambos podem ser poliostóticos. Os osteocondromas constituem neoplasias de superfície do osso, ao passo que os encondromas localizam-se no interior deste. Desconhece-se a prevalência correta desses tumores, uma vez que muitos deles não são detectados e reportados.

Visão Geral

Os tumores ósseos benignos são importantes, porque ocorrem mais frequentemente na população infantil do que em adultos. As fraturas representam, em geral, sua forma inicial de expressão. A fratura patológica pode ocorrer durante uma corrida ou outras atividades, de modo que a dor constitui sintoma inicial. Em geral, os tumores ósseos benignos são detectados na população infantil ou adulta por meio de radiografia incidental. Um paciente com tendinite no manguito rotador pode-se queixar de dor nas costas, e identifica-se, por meio de radiografia, a anormalidade na metáfise umeral proximal, que, por si só, é assintomática. Os tumores ósseos benignos evoluem à medida que a criança cresce e, geralmente, cessam quando ela atinge a maturidade esquelética. As indicações cirúrgicas incluem deformidade (angular ou desigualdade no comprimento dos membros), dor, fratura patológica ou transformação maligna.

Oncologia Cirúrgica

A maioria dos tumores ósseos benignos pode ser ressecada, de modo seguro, com margem de ressecção intralesional. O objetivo é atingir um índice de recorrência local menor que 10%. Esses procedimentos geralmente consistem em curetagem. Deve-se ter muita cautela para não lesionar a fise.

A reconstrução de tumores ósseos benignos após a curetagem geralmente é realizada com a combinação de enxerto ósseo e estabilização de fraturas iminentes. O enxerto ósseo pode ser executado com osso autógeno ou aloenxerto. Muitas preparações para aloenxertos são comercialmente viáveis, inclusive a matriz óssea desmineralizada oriunda de um banco de ossos aprovado pela American Association of Tissue Banks.[9] A curetagem adequada requer janela óssea grande para obter acesso à cavidade intraóssea, que, no entanto, compromete seriamente a integridade biomecânica do osso e requer estabilização cirúrgica. Esta última pode ser feita de maneira extracorpórea, como a feita com molde (gesso) ou tala. A estabilização óssea interna pode ser realizada por intermédio da combinação de bastão, placas, pinos ou parafusos. Os objetivos são realizar a osteo-

gênese, preservar o crescimento esquelético e ganhar força em poucos meses.

Função

O resultado funcional após o enxerto ósseo, principalmente em crianças, é excelente. As diferenças no comprimento dos membros, principalmente o excesso de crescimento, pode ocorrer quando o procedimento é realizado em uma criança pequena. Quanto mais nova a criança, mais conservadoras são as técnicas de fixação interna. O molde (gesso) é o método de escolha, levando-se em conta que a rigidez das articulações raramente constitui um problema na população infantil.

Exemplos

1. O encondroma (Fig. 32-1) é uma proliferação benigna da cartilagem hialina geralmente encontrada em ossos longos, podendo ocorrer, inclusive, no esqueleto axial. O depósito ou as ilhas de cartilagem retêm as características condroides e continuam a crescer até a maturidade esquelética, quando começam a sofrer calcificação. A longa atividade fisiológica é a razão pela qual permanecem cintigraficamente ativos décadas depois. O encondroma inicia-se, em geral, na metáfise e estende-se no interior da diáfise. Raramente ocorre dentro da epífise de ossos longos. As síndromes poliostóticas podem se manifestar, na maioria das vezes, com predominância unilateral. A doença de Ollier é o epônimo relacionado com múltiplos encondromas esqueléticos. A síndrome de Maffucci corresponde à doença de Ollier associada a hemangiomas subcutâneos múltiplos. Na população infantil, o objetivo do acompanhamento fixa-se em manter o osso simétrico, reto, forte e com comprimento adequado. Após a maturidade esquelética, a transformação maligna é rara. No entanto, quanto maior a carga do tumor, mais elevado o índice de transformação maligna tardia. Portanto, os pacientes com doença de Ollier geralmente apresentam incidência mais alta de formação de condrossarcoma do que os indivíduos com doença solitária. Quanto mais tumores axiais situados na pelve, piores são os prognósticos da coluna e escápula. Curiosamente, os indivíduos com síndrome de Maffucci apresentam a mesma incidência elevada de formação de condrossarcoma; no entanto, esse grupo específico de pacientes sucumbe, com frequência, diante do desenvolvimento de carcinomas ocultos.[10]

   O tratamento de encondromas ainda é conservador. A curetagem intralesional e o enxerto ósseo costumam atingir excelentes resultados. Os encondromas são particularmente comuns nos pequenos ossos das mãos e dos pés. A interpretação histopatológica dos tumores benignos cartilaginosos é difícil, levando-se em conta que depende dos achados clínicos e da aparência radiográfica total do tumor. Raramente as anormalidades citogenéticas são identificadas nos encondromas. Aparentemente, as anomalias em 12q13-15 mostram-se comuns nas neoplasias cartilaginosas malignas e benignas.[5]

Figura 32-1 Radiografia, projeção lateral, de um encondroma da extremidade distal do fêmur. Observe a grande calcificação da matriz condroide benigna.

2. A displasia fibrosa (Fig. 32-2) não é uma neoplasia verdadeira, mas representa a displasia na proliferação fibro-óssea do osso. Pode ser monostótica ou poliostótica. Decorre, aparentemente, da mutação pós-fertilização no gene, codificando a subunidade α ativadora da proteína G (ligação da guanina nucleotídeo), que participa da atividade da trifosfatase de guanosina. A mutação ocorre no cromossoma 20, na localização 20q13.2. Aparenta ser pontual de sentido errado no aminoácido 201 de arginina, que leva à ativação constitutiva da formação do monofosfato cíclico de adenosina.[11,12] A displasia fibrosa pode ser monostótica, poliostótica ou associada à síndrome de endocrinopatia *McCune-Albright*. Esta, por sua vez, ocorre com mais frequência em mulheres e caracteriza-se pela tríade de displasia fibrosa poliostótica predominante em um lado, puberdade precoce (pode se manifestar como sangramento vaginal nos primeiros meses de vida) e grandes manchas que geralmente recobrem o osso envolvido. O tratamento assemelha-se ao de outros tumores ósseos benignos; é importante notar, porém, que a extirpação completa do tumor não é necessária. O osso é biomecanicamente fraco e, portanto, o tratamento deve ter como finalidade estabilizar a transformação. Raramente, ocorre transformação sarcomatosa tardia. A incidência de displasia fibrosa é similar à de um tumor de células gigantes.
3. O tumor de células gigantes (Fig. 32-3) ocorre em cerca de 20% dos tumores ósseos benignos. Provavelmente, representa o tumor benigno mais agressivo e ameaça a verdadeira definição de neoplasia benigna, porque a metástase pulmonar benigna desenvolve-se em aproximadamente 1% a 2% dos tumores de células gigantes.[13] Nesses casos, o foco metastático no pulmão não atende aos critérios histopatológicos para doença maligna e sua aparência é idêntica ao tumor ósseo benigno no esqueleto. Os índices de sobrevida correspondem a aproximadamente 80% com tratamento agressivo. Os índices de recorrência local após o tratamento do tumor de células gigantes no osso podem equivaler a 40%, mas foram divididos por meio de tratamento cirúrgico agressivo, em geral com o uso de adjuvantes locais,[14] como broca de turbina de alta velocidade, cimento ósseo polimetilmetacrilato, nitrogênio líquido, fenol e *laser* de feixe de argônio. Esse tumor desenvolve-se, em grande parte das vezes, na epífise de ossos longos, embora possa ocorrer nos ossos largos da pelve, entre 20 e 40 anos de idade, manifestando-se como fratura patológica intra-articular. O acompanhamento inclui

exame pulmonar radiográfico, tratamento local agressivo com ampla abordagem cirúrgica e exposição da cavidade óssea, assim como ressecção agressiva intralesional local, com ou sem terapia adjuvante. A reconstrução requer estabilidade, e enxerto ósseo apenas não costuma ser suficiente. O cimento oferece estabilidade imediata, mas relaciona-se com risco potencial de posterior desenvolvimento de artrite na articulação adjacente. O tumor estende-se, comumente, para o osso subcondral, sob a cartilagem articular. O espectro do comportamento biológico desse tumor incomum não é bem claro. A citogenética do tumor de células gigantes é fascinante, mas não desmente seu verdadeiro potencial biológico. A presença de translocações cromossômicas telômero a telômero (associações teloméricas) em tumor de células gigantes constitui um fenômeno citogenético raramente registrado em neoplasias humanas.[15] O tumor de células gigantes apresenta, também, habilidade singular para crescer em vários microambientes e, portanto, consiste em grande desafio para o cirurgião, visto que a disseminação local iatrogênica e a metástase são ocorrências distintamente comuns. Os pacientes requerem acompanhamento a longo prazo, porque as recorrências podem ocorrer vários anos após a intervenção cirúrgica. Os tumores de células gigantes na coluna, no sacro e na pelve representam desafios cirúrgicos significativos. Em geral, a embolização pré-operativa é necessária porque a hemorragia tumoral intraoperatória mostra-se significativa. O tratamento por radioterapia pode desempenhar papel importante nos tumores primários de células gigantes do esqueleto axial ou em tumores de células gigantes refratárias em um osso longo. Existem fortes evidências de que a irradiação de tumores de células gigantes aumenta a chance de transformação maligna, décadas depois, para um puro sarcoma de células gigantes.[16]

Figura 32-2 Displasia fibrosa mostrada em radiografia anteroposterior do quadril direito. Observe a matriz parcialmente ossificada do tumor, com perda de trabécula óssea normal.

SARCOMAS ESQUELÉTICOS

Incidência

Cerca de 2.300 sarcomas esqueléticos ocorrem a cada ano nos Estados Unidos.[17] Essa incidência traduz-se em um caso novo por 100 mil habitantes por ano. O osteossarcoma é a neoplasia óssea maligna primária mais comum, e representa 1/3 dos casos que geralmente afetam os adolescentes. O condrossarcoma responde por 25% dos sarcomas esqueléticos, seguido pelo sarcoma de Ewing, com 16%. A incidência de sarcomas esqueléticos é praticamente similar em populações pediátricas e adultas.

Visão Geral

A necessidade de reconstrução esquelética complexa, utilizando-se, com frequência, grandes próteses metálicas ou aloenxertos estruturais (ou ambos), chegou à era da quimioterapia neoadjuvante e preservação de membros (Fig. 32-4). Muitos sarcomas esqueléticos são sensíveis à quimioterapia. Na década de 1970, administrava-se quimioterapia com dose intensa em muitos adolescentes com osteossarcoma não metastático das extremidades, após a realização de biopsia.[18] Enquanto as endopróteses customizadas eram fabricadas, o tratamento prosseguia com a quimioterapia citotóxica sistêmica. Após vários meses, removia-se o tumor cirurgicamente e executava-se o implante para preservar o membro. Examinava-se, em seguida, o tumor ósseo ressecado, em termos histopatológicos, para avaliar o efeito da resposta patológica da quimioterapia pré-cirúrgica ou neoadjuvante.

Oncologia Cirúrgica

Para o tratamento de sarcomas esqueléticos, dá-se preferência às amplas margens cirúrgicas. Para muitos desses sarcomas, a ressecção acompanha a quimioterapia neoadjuvante. A quimioterapia facilita a preservação do membro ao permitir dissecção mais fácil e mobilização das estruturas neurovasculares críticas. O objetivo cirúrgico é o índice de recorrência local abaixo de 10%. Estudos recentes de Simon,[19] Link[20] e seus colaboradores documentaram índices de recorrência local e sobrevida equivalentes com a preservação do membro e amputação para

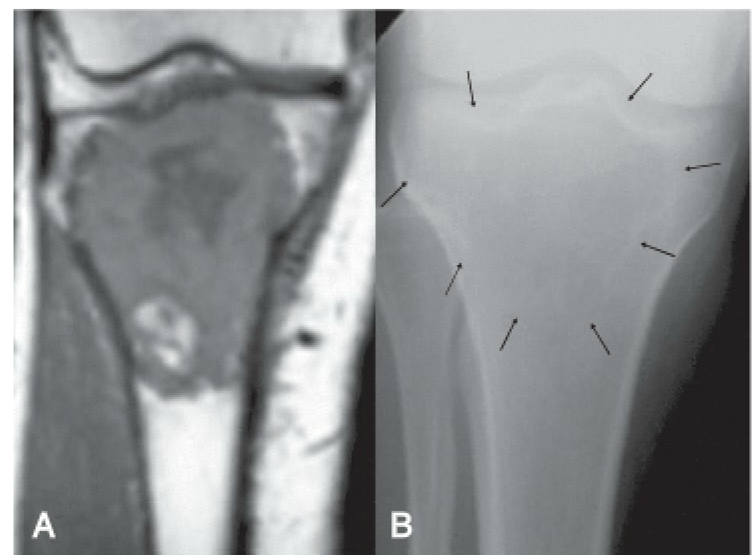


Figura 32-3 A e B, Tumor de células gigantes do osso, envolvendo a tíbia proximal, visualizado na RM (A) e indicado por setas na radiografia (B).

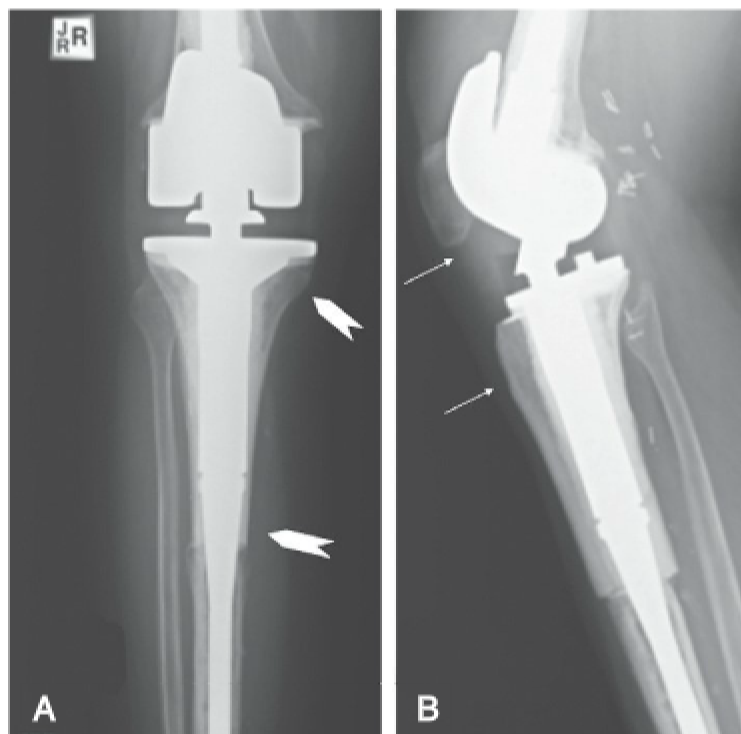


Figura 32-4 **A e B, Ressecção para preservação do membro e reconstrução com aloenxerto na tíbia e artroplastia de joelho protético.**

osteossarcoma femoral distal. Os índices de cura correspondem a aproximadamente 67% para sarcomas nas extremidades, ao passo que os tumores axiais na pelve ou coluna apresentam prognóstico pior (33%) para um tipo de tumor similar.[21,22]

A reconstrução de grandes defeitos esqueléticos, geralmente maiores que 15 cm, demanda o uso de endopróteses metálicas, aloenxertos estruturais ou combinações de compostos de aloenxerto–prótese. As estratégias de reconstrução são mais complicadas na população pediátrica, tendo em vista a dificuldade em fabricar uma prótese que cresce.

Função

Já foi demonstrado que a preservação do membro é mais viável por um período de décadas, comparando-se à amputação imediata na população adolescente.[23] A sobrevida do implante complica-se, a curto prazo, em virtude da infecção (aloenxerto) e, a longo prazo, como consequência do afrouxamento asséptico (metal).[24] Os índices de sobrevida com 10 anos de implante de próteses metálicas variam de 50% a 80% na tíbia proximal, no fêmur distal e no fêmur proximal, respectivamente.[25] A cura de feridas, principalmente durante a quimioterapia, aumenta com retalhos locais adequados. Isso constitui uma verdade, principalmente em volta do joelho, onde os retalhos gastrocnêmios são necessários para cobrir as próteses e restaurar a função para o mecanismo extensor.

Exemplos

1. O osteossarcoma, ou sarcoma osteogênico (Fig. 32-5), é definido como um tumor maligno que produz osteoide neoplásico. A cartilagem neoplásica ou tecido fibroso pode estar presente. Existem muitos tipos de osteossarcoma e estes variam de acordo com a localização (intraósseo, superficial ou diafisário), o grau ou a etiologia. Os osteossarcomas espontâneos são mais comuns, porém, muitos osteossarcomas ocorrem nas síndromes genéticas de Li-Fraumeni e retinoblastoma hereditário e em cenários de pós-radiação.[26-28]

   Existe uma idade bimodal de ocorrência de tumor. Os osteossarcomas convencionais ocorrem nas primeiras duas décadas de vida, enquanto o pós-tratamento ou sarcomas secundários (transformação maligna) surgem muito mais tarde. Os sarcomas esqueléticos pós-radiação da parede torácica vêm-se tornando cada vez mais frequentes, com a popularidade crescente da lumpectomia e o tratamento por radiação do carcinoma mamário.[29] A melhor previsão de sobrevida ocorre pelo grau de necrose induzida por quimioterapia.[30] O osteossarcoma de extremidade não metastático com necrose induzida por quimioterapia acima de 90% apresenta índice de sobrevida de 80% em 5 anos. O osteossarcoma pélvico com necrose induzida por quimioterapia abaixo de 90% tem índice de sobrevida de aproximadamente 30%.[21,22]
2. O sarcoma de Ewing (Fig. 32-6) e o tumor neuroectodérmico primitivo são neoplasias malignas ósseas de pequenas células azuis (aparência microscópica), que, em termos de citogenética, representam a mesma entidade. Elas compartilham uma translocação comum, t(11;22)(q24;q12), em 85% dos casos. A clonagem molecular da translocação revela a fusão entre a extremidade 5' do gene *EWS*, a partir do cromossomo 22q12, e a extremidade 3' do gene *FLI1* 11q24.[31-33] Esse tumor é extremamente sensível à quimio e à radioterapia. Porém, nenhuma modalidade isolada ou em combinação é suficiente para maximizar o índice de cura. A preferência de tratamento ocorre pela extirpação cirúrgica, em conjunto com a quimioterapia. As opções de reconstrução são semelhantes às aplicadas a outros sarcomas esqueléticos.
3. O condrossarcoma (Fig. 32-7) é uma neoplasia esquelética maligna que produz cartilagem hialina. Existem vários subtipos patológicos raros, nos quais as células neoplásticas produzem matrizes incomuns. A histopatologia isolada não prevê o comportamento biológico. No entanto, uma combinação de histopatologia, idade, localização e aparência radiográfica constitui a melhor previsão da agressividade tumoral. Um tumor de cartilagem de baixo grau da falange pode apresentar aparência microscópica similar à de um condrossarcoma pélvico. Na verdade, ninguém morre em razão de um tumor na cartilagem da falange; porém, é extremamente difícil controlar o local de um condrossarcoma pélvico, e os índices de cura a longo prazo requerem extensa ressecção. Os condrossarcomas secundários são frequentes e ocorrem após a transformação maligna de um tumor benigno de cartilagem, como encondroma ou osteocondroma.[34] Existem cada vez mais evidências de que as vias de sinalização condrócita da placa de crescimento são recapituladas na neoplasia da cartilagem (eixo de proteína hormônio-relacionada da paratireóide do porco-espinho indiano).

METÁSTASE ESQUELÉTICA

Incidência

As metástases esqueléticas são cerca de 500 vezes mais comuns do que os sarcomas esqueléticos.[17] Nos Estados Unidos, cerca de 1,2 milhão de novos casos de carcinoma são diagnosticados a cada ano. Os osteófilos incluem os cânceres de próstata, tireoide, mama, pulmão e rim.

Visão Geral

A metástase esquelética atinge mais os adultos do que as crianças. A prevalência de indivíduos com metástase esquelética continua a aumentar, à medida que as terapias de câncer evoluem. As fraturas patológicas e as fraturas patológicas iminentes cons-

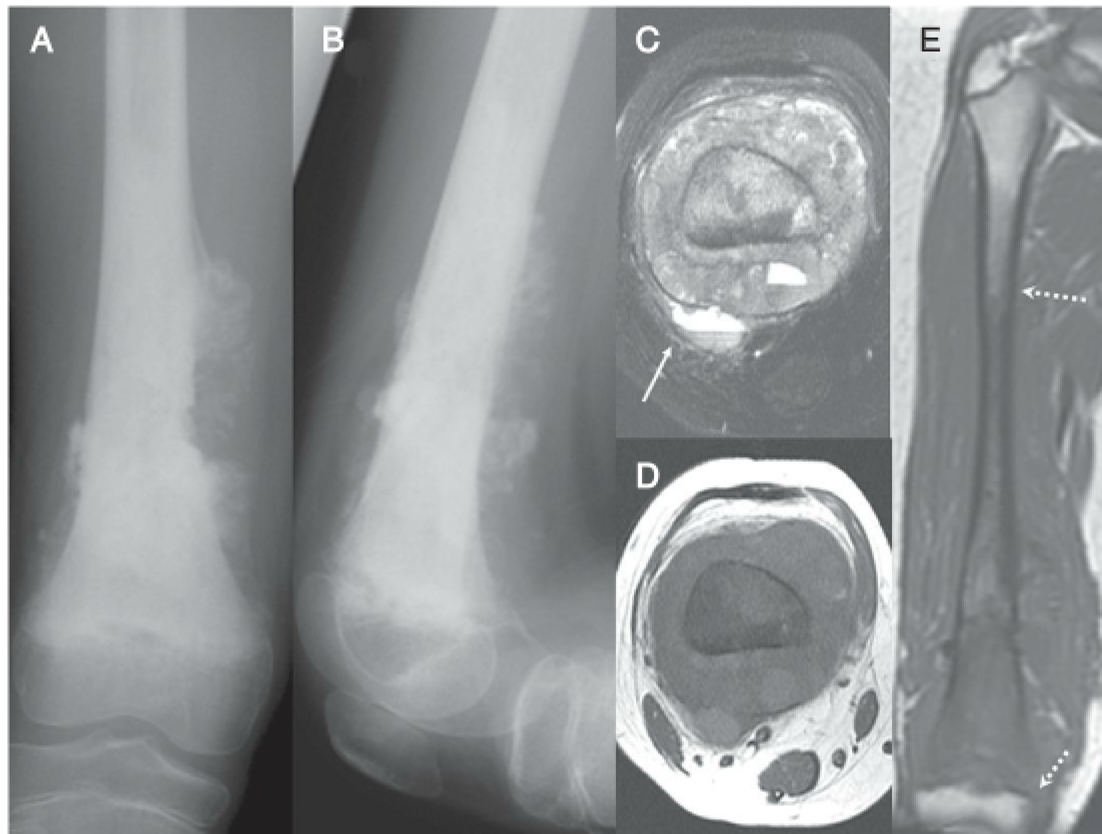
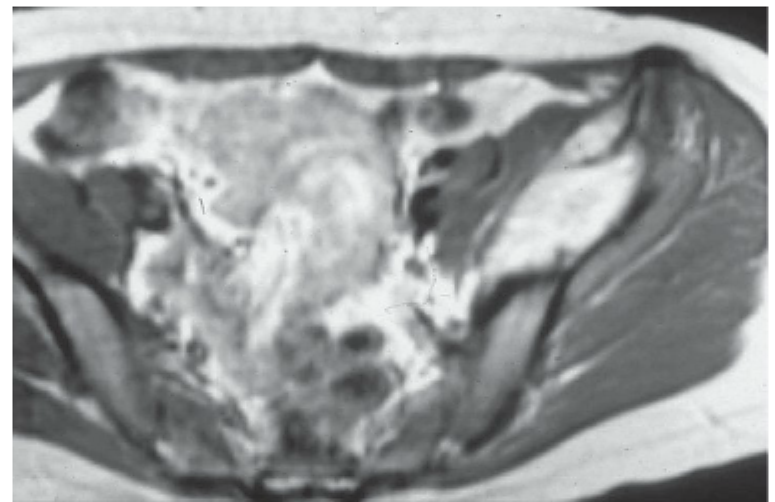


Figura 32-5 Osteossarcoma. Radiografias anteroposterior (A) e lateral (B) mostram formação óssea intramedular e extramedular maligna. T_2 (C) e T_1 (D) na RM evidenciam grande massa de tecido mole circunferencial, com extensão no compartimento posterior (*seta*). **E,** RM coronal revela tumor estendendo-se do fêmur diafisário à fise distal (*setas*).

A



B

Figura 32-6 Sarcoma de Ewing. **A,** Radiografia anteroposterior da pelve. Observe as mudanças destrutivas e permeativas na pelve esquerda (ílio). **B,** Imagem de RM axial em T2 demonstrando o tumor branco infiltrando-se no ílio esquerdo e penetrando a musculatura como uma massa de tecido mole extraóssea.

tituem problemas frequentes para o oncologista ortopédico. Os procedimentos para obter o diagnóstico de um carcinoma esquelético metastático de origem primária desconhecida consistem em varredura tomográfica axial computadorizada do tórax, do abdome e da pelve; cintigrafia óssea; eletroforese das proteínas séricas; e ensaio para antígeno específico para próstata.[35] É indispensável a realização de um exame físico da mama e da próstata. A terapia com bisfosfonato diminui a reabsorção de osteoclasto do osso e preserva a integridade biomecânica do esqueleto.

Oncologia Cirúrgica

A ressecção intralesional após a confirmação diagnóstica minimiza a chance de recorrência local. As metas do tratamento consistem em profilaxia pós-ressecção com o uso de hastes intramedulares longas. A terapia com radioterapia pós-cirúrgica deve incluir o campo para todo o osso, de articulação a articulação. É desejável índice de recorrência local abaixo de 10%. Pode-se indicar tratamento mais agressivo às metástases isola-

A

B

Figura 32-7 Condrossarcoma. **A,** Radiografia anteroposterior do fêmur proximal direito evidenciando a expansão do osso da matriz condroide maligna pouco mineralizada. **B,** Imagem de RM coronal demonstrando a extensão do tumor dentro do espaço intramedular.

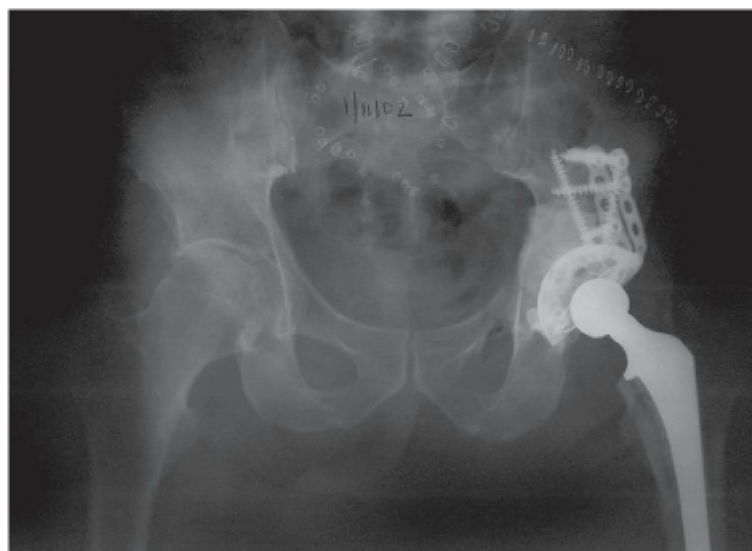


Figura 32-8 Carcinoma metastático para o acetábulo esquerdo. Após a ressecção, a reconstrução foi realizada com cimento, parafusos e artroplastia total do quadril.

das, por carcinoma de células renais ou melanoma, se forem claramente isoladas e ocorrerem após longo intervalo (vários anos) seguinte ao tumor primário. Nesse casos, as curas não são raras.

Os objetivos reconstrutivos consistem em escolher implante durável o suficiente para a sobrevida do paciente. Não se pode ter a expectativa da cicatrização do osso após ressecção tumoral e terapia com radio e quimioterapia. Portanto, o cimento e o metal devem ser utilizados para preservar a integridade biomecância, principalmente das articulações sustentadoras de peso (Fig. 32-8) e da coluna.

Várias técnicas cirúrgicas são utilizadas para reconstruir um segmento de esqueleto com carcinoma metastático. Alguns exemplos que requerem técnicas diferentes são um osso longo sustentador de peso — como o fêmur, um osso longo não-sustentador de peso — como o úmero — e um osso chato — como os da pelve (ver ilustrações). É preferível tratamento cirúrgico agressivo da metástase espinhal isolada pré-mielopática, em conjunto com radioterapia, a terapia apenas de radiação.[36]

Função

O alívio paliativo da dor e a maximização da função constituem as metas da intervenção cirúrgica. A ideia é manter o paciente sem dor, com mobilização, e independente. Os bisfosfonatos diminuem, de modo significativo, a função osteoclástica e, consequentemente, a reabsorção óssea. Tornaram-se, também, ferramenta importante na prevenção de fraturas patológicas em pacientes com doença metastática e função preservada.

PERSPECTIVAS

Os avanços no tratamento das neoplasias esqueléticas irão demandar conhecimento melhor das causas moleculares da doença. Os implantes irão evoluir, embora os materiais e os princípios biomecânicos já tenham atingido um platô em seu desenvolvimento. Em contrapartida, o conhecimento das causas genéticas dos sarcomas e do microambiente que os cerca está aumentando rapidamente. No futuro, a identificação de biomarcadores de sarcoma esquelético de comportamento biológico de alto

risco permitirá estratificar os pacientes pelo potencial metastático no início do tratamento do câncer. O exame do microambiente do osso auxiliará na identificação de gatilhos moleculares da matriz e da invasão endotelial. As terapias-alvo que diminuem o crescimento e o potencial invasivo dos cânceres constituem uma esperança para a sobrevida prolongada através dos novos paradigmas de tratamento.

Referências

1. Mankin HJ, Mankin CJ, Simon MA: The methods of biopsy revisited. J Bone Joint Surg Am 78:656-663, 1996.
2. Randall RL, Bruckner JD, Papenhausen MD, et al: Errors in diagnosis and margin determination of soft tissue sarcoma initially treated at non-tertiary centers. Orthopedics 27:209-212, 2004.
3. Trovik CK: Scandinavian Sarcoma Group Project. Acta Orthop Scand Suppl 300:1-31, 2001.
4. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA: A system for the staging of musculoskeletal sarcoma. Clin Orthop Relat Res 153:106-120, 1980.
5. Sandberg AA, Bridge JA: Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors: Osteosarcomas and related tumors. Cancer Genet Cytogenet 145:1-30, 2003.
6. Roodman GD: Mechanisms of bone metastasis. N Engl J Med 350:1655-1664, 2004.
7. Kang Y, Siegel PM, Shu W, et al: A multigenic program mediating breast cancer metastasis to bone. Cancer Cell 3:537-549, 2003.
8. Unni KK: Dahlin's Bone Tumors: General Aspects and Data on 11,087 Cases, 5th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996.
9. Joyce MJ: Safety and FDA regulations for musculoskeletal allografts. Clin Orthop Relat Res 435:22-30, 2005.
10. Schwartz HS, Zimmerman NB, Simon MA, et al: The malignant potential of enchondromatosis. J Bone Joint Surg Am 69:269-274, 1987.
11. Ding C, Deng Z, Levine MA: A highly sensitive PCR method detects activating mutations of the GNAS1 gene in peripheral blood cells of patients with McCune-Albright syndrome or isolated fibrous dysplasia. J Bone Miner Res 16(Suppl 1):S417-S422, 2001.
12. Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, et al: Activating mutations of the stimulating G protein in the McCune-Albright syndrome. N Engl J Med 325:1688-1695, 1991.
13. Siebenrock KA, Unni KK, Rock MG: Giant cell tumor of bone metastasizing to the lungs. J Bone Joint Surg Br 80:43-47, 1998.
14. Zhen W, Yaotian H, Songjian L, et al: Giant-cell tumor of bone. J Bone Joint Surg Br 86:212-216, 2004.
15. Schwartz HS, Jenkins RB, Dahl RJ, Dewald GW: Cytogenetic analyses on giant cell tumor of bone. Clin Orthop Relat Res 240:250-260, 1989.
16. Rock MG, Sim FH, Unni KK: Secondary malignant giant cell tumor of bone. J Bone Joint Surg Am 68:1073-1079, 1986.
17. Jemal A, Murray T, Ward E, et al: Cancer statistics, 2005. CA Cancer J Clin 55:10-30, 2005.
18. Rosen G, Marcove RC, Caparros B, et al: Primary osteogenic sarcoma: The rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery. Cancer 42:2163-2177, 1979.
19. Simon MA, Aschliman MA, Thomas N, Mankin HJ: Limb-salvage treatment versus amputation for osteosarcoma of the distal end of the femur. J Bone Joint Surg Am 68:1331-1337, 1986.
20. Link MP, Goorin AM, Miser AW, et al: The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. N Engl J Med 314:1600-1606, 1986.
21. Bacci G, Ferrari S, Bertoni F, et al: Long term outcome of patients with nonmetastatic osteosarcoma of extremity. J Clin Oncol 18:4016-4027, 2000.
22. Goorin AM, Schwartzentruber DJ, Devidas M, et al: Pediatric Oncology Group. Presurgical chemotherapy combined with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma. POG 8651. J Clin Oncol 21:1574-1580, 2003.
23. Grimer RJ, Carter SR, Pynsent PB: The cost-effectiveness of limb salvage for bone tumors. J Bone Joint Surg Br 79:558-561, 1997.
24. Mankin HJ, Hornicek FJ, Raskin KA: Infection in massive bone allografts. Clin Orthop Relat Res 432:210-216, 2005.
25. Unwin PS, Cannon SR, Grimer RJ, et al: Aseptic loosening in cemented custom-made prosthetic replacements for bone tumours of the lower limb. J Bone Joint Surg Br 78:5-13, 1996.
26. Li FP, Fraumeni JF, Mulvihill JJ, et al: A cancer family syndrome in 24 kindreds. Cancer Res 48:5358-5362, 1988.
27. Draper GJ, Sanders BM, Kingston JE: Second primary neoplasms in patients with retinoblastoma. Br J Cancer 53:661-671, 1986.
28. Yap J, Chuba PJ, Thomas R, et al: Sarcoma as a second malignancy after treatment for breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 52:1231-1237, 2002.
29. Holt, GE, Thomson AB, Griffin AM, et al: Multifocality and post-radiation sarcomas. Clin Orthop Relat Res 450:67-75, 2006.
30. Picci P, Bacci G, Campanacci M, et al: Histologic evaluation of necrosis in osteosarcoma induced by chemotherapy. Regional mapping of viable and nonviable tumor. Cancer 56:1515-1521, 1985.
31. Aurias A, Rimbaut C, Buffe D, et al: Chromosomal translocations in Ewing's sarcoma. N Engl J Med 309:496-497, 1983.
32. deAlava E, Gerald WL: Molecular biology of the Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor family. J Clin Oncol 18:204-213, 2000.
33. Hu-Lieskovan S, Zhang J, Wu L, et al: EWS-FLI1 fusion protein up-regulates critical genes in neural crest development and is responsible for the observed phenotype of Ewing's family of tumors. Cancer Res 65:4633-4644, 2005.
34. Bovee JVMG, Cleton-Jansen A, Taminiau AHM, Hogendoorn PCW: Emerging pathways in the development of chondrosarcoma of bone and implications for targeted treatment. Lancet 6:599-607, 2005.
35. Rougraff BT, Kneisl JS, Simon MA: Skeletal metastasis of unknown origin: A prospective study of a diagnosis strategy. J Bone Joint Surg Am 75:1276-1281, 1993 .
36. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al: Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: A randomized trial. Lancet 366:643-648, 2005.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

SEÇÃO VI

Cabeça e Pescoço

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO 33

Cabeça e Pescoço

Robert R. Lorenz, MD, James L. Netterville, MD e Brian B. Burkey, MD

HISTOLOGIA NORMAL

A histologia normal do trato aerodigestório superior varia com cada sítio.[1] A revisão das glândulas tireoide e paratireoide está além do âmbito deste capítulo. O vestíbulo nasal é considerado uma estrutura cutânea, sendo revestido por epitélio escamoso queratinizante. O límen nasal ou junção mucocutânea é onde o epitélio muda para um tipo colunar (respiratório) pseudoestratificado ciliado que reveste as cavidades nasais. A exceção é o epitélio olfatório no teto da cavidade nasal, composto por células neurais olfatórias em forma de fuso, com células de sustentação em torno. Os seios paranasais também são revestidos por epitélio respiratório, que tende a ser mais fino e menos vascular do que o da cavidade nasal. O revestimento da rinofaringe varia de epitélio escamoso a respiratório de maneira inconsistente. A adenoide é composta por tecido linfoide contendo centros germinativos sem cápsulas ou sinusoides. A cavidade oral é revestida por um epitélio escamoso estratificado não queratinizado com glândulas salivares menores em toda a submucosa e dentro do tecido muscular da língua. Embora a orofaringe seja revestida por epitélio escamoso, o anel de Waldeyer é formado pelos tecidos linfoides das tonsilas palatinas, adenoides, tonsilas linguais e os linfáticos adjacentes da submucosa. As tonsilas contêm centros germinativos sem cápsulas ou sinusoides, mas, diferentemente das adenoides, as tonsilas têm criptas revestidas por epitélio escamoso estratificado.

A hipofaringe é revestida por um epitélio escamoso estratificado não queratinizante. As glândulas seromucosas são encontradas em toda a submucosa da hipofaringe, nos dois terços inferiores da epiglote e no espaço em potencial entre as cordas vocais verdadeiras e falsas, conhecido como *ventrículo*. Um epitélio escamoso estratificado não queratinizante reveste a epiglote e a corda vocal verdadeira. Um epitélio respiratório ciliado pseudoestratificado reveste a prega vocal falsa, o ventrículo e a subglote. Embora as cartilagens tireoide, cricoide e aritenoide sejam compostas por cartilagem hialina, a epiglote e as cartilagens cuneiforme e corniculada são compostas por cartilagem do tipo elástico. O ouvido externo é uma estrutura cutânea revestida por epitélio escamoso queratinizante e associado aos anexos da pele. O terço externo do conduto auditivo externo é peculiar, pois contém glândulas apócrinas modificadas que produzem cerume. A orelha média é revestida por epitélio respiratório.

Numerosas alterações não cancerosas do epitélio escamoso podem ser vistas no trato aerodigestório alto. Leucoplasia, que descreve qualquer lesão mucosa branca, e eritroplasia, descrevendo qualquer lesão vermelha na mucosa, são, ambas, descrições clínicas e não devem ser usadas como termos para diagnóstico (Fig. 33-1). Eritroplasia indica, mais frequentemente, uma lesão maligna subjacente. *Hiperplasia* refere-se a um espessamento do epitélio, secundariamente a um aumento no número total de células. *Paraqueratose* é a presença anormal de núcleos nas camadas de queratina, enquanto *disqueratose* se refere a qualquer queratinização anormal das células epiteliais, sendo encontrada em lesões displásicas. *Coilocitose* é um termo descritivo para vacuolização de células escamosas, sendo sugestiva de infecção viral, especialmente pelo papilomavírus humano.

EPIDEMIOLOGIA

O sistema de estadiamento do American Joint Committee on Cancer (AJCC) divide os sítios primários de câncer originados na cabeça e no pescoço em seis grupos principais: lábio e cavidade oral, faringe, laringe, cavidade nasal e seios paranasais, glândulas salivares maiores e tireoide.[2] Dos locais originados do trato aerodigestório, o câncer laríngeo continua a ser a causa mais comum de óbito (Tabela 33-1). Embora claramente continue a haver uma predominância masculina nas doenças malignas do trato aerodigestório, a proporção masculino/femi-

nino tem diminuído continuamente devido a uma associação direta entre tabagismo como causador e aumento da incidência de tabagismo em mulheres. O abuso do tabaco aumenta a razão de chance do desenvolvimento de câncer laríngeo em 15,1, enquanto o abuso do álcool traz uma razão de chance de 2,11. O abuso combinado de álcool e tabaco não é aditivo em termos de relação de diferença, mas é multiplicativo. No mundo todo, eram esperados 400 mil novos casos de câncer de cabeça e pescoço em 2005, com dois terços ocorrendo nos países em desenvolvimento, geralmente em associação ao uso de álcool e tabaco.[3] As taxas de incidência mais altas entre os homens excedem 30 por 100 mil em áreas da França, Hong Kong, Índia, Espanha, Itália, Brasil, entre negros dos Estados Unidos, com recentes aumentos dramáticos de câncer oral sendo observados na Europa central e oriental.[4] As taxas femininas mais altas são superiores a 10 por 100 mil, notadamente na Índia, onde é comum mascar pedaços de betel e de tabaco. Embora as taxas agregadas estejam lentamente declinando em áreas selecionadas, como Índia, Hong Kong, Brasil e entre brancos dos Estados Unidos, as taxas estão aumentando na maioria das outras regiões do mundo. Além do consumo de álcool e tabaco como fatores causadores, outros fatores de risco incluem as infecções pelo papilomavírus humano e pelo vírus de Epstein-Barr, a síndrome de Plummer-Vinson, os polimorfismos metabólicos, a desnutrição e a exposição profissional a agentes mutagênicos. De acordo com o National Cancer Data Base, o carcinoma espinocelular (CEC) é o diagnóstico maligno mais comum na cabeça e no pescoço (55,8%), seguido pelo adenocarcinoma (19,4%) e pelo linfoma (15,1%).[5]

Figura 33-1 Lesão leucoplásica da língua móvel esquerda. Determinou-se, em biopsia, que esta lesão consistia em hiperceratose sem câncer invasivo.

CARCINOGÊNESE

A carcinogênese é um processo em múltiplas etapas, consistindo em um acúmulo sequencial de alterações genéticas. Essas alterações, ou mutações, expressam-se fenotipicamente nas células cancerosas como excrescência clonal, aumento da capacidade proliferativa, imortalidade, motilidade celular e invasão. Adicionalmente, as células tumorais induzem mudanças nas células não tumorais do hospedeiro, criando alças de retrorregulações de crescimento parácrinas, inibindo a imunidade do hospedeiro e causando neovascularização. A lesão direta do DNA pode ser causada por fatores exógenos, como radiação, carcinógenos químicos, estresse oxidativo ou inserções virais, ou por fatores intrínsecos, como deleções espontâneas, mutações, inserções e translocações cromossômicas. Estima-se que entre três (câncer nasal em fase precoce) e 11 (câncer laríngeo) mutações separadas sejam necessárias para permitir que se desenvolva um tumor na cabeça e no pescoço. As mutações, então, afetam os dois tipos de genes envolvidos na carcinogênese: proto-oncogenes e genes supressores tumorais.

Os proto-oncogenes normalmente codificam para proteínas envolvidas na função regulatória celular, mas, quando sofrem mutação, causam características malignas, como aumento da proliferação, diminuição da apoptose e aumento da angiogênese. Os proto-oncogenes estudados em associação com o CEC de cabeça e pescoço (CECCP) incluem ciclina D1 (PRAD1), o fator de crescimento celular endotelial vascular (VEGF), o fator de crescimento transformador (TGF-α), TGF-β e o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). O VEGF é um mitógeno de células endoteliais e também promove mobilidade celular e penetração do endotélio. Em um estudo de 77 pacientes com carcinoma oral ou orofaríngeo, encontrou-se VEGF presente em 41% dos tumores, e sua presença foi o preditor mais significativo de mau prognóstico para o paciente.[6] A família ciclina de proteínas é responsável pelo impulso da proliferação celular. A ciclina D1 é codificada no *locus* cromossômico 11q13, sendo hiperexpressa em aproximadamente 68% dos cânceres de língua. Embora alguns estudos sejam contraditórios, o aumento da expressão de ciclina D1 tem demonstrado ser um indicador de prognóstico independente de recorrência. A expressão excessiva do EGFR ou seu aumento de ativação, além de ser universal no CECCP, está correlacionado com uma sobrevida pequena e resistência à radioterapia.[7]

Os genes supressores tumorais normalmente codificam para proteínas que inibem o desenvolvimento tumoral. Tipicamente, a tumorigênese é permitida somente com a perda de ambos os alelos, mas p53 é a exceção a esta regra. Como o supressor tu-

Tabela 33-1 Estatísticas de 2002 para Câncer de Cabeça e Pescoço: Trato Aerodigestório Superior

	INCIDÊNCIA ESTIMADA			MORTES ESTIMADAS		
SÍTIO	Ambos os Sexos	Masculino	Feminino	Ambos os Sexos	Masculino	Feminino
Língua	7.100	4.700	2.400	1.700	1.100	600
Boca	9.800	5.200	4.600	2.000	1.100	900
Faringe	8.600	6.500	2.100	2.100	1.500	600
Outras cavidades orais	3.400	2.500	900	1.600	1.200	400
Laringe	8.900	6.900	2.000	3.700	2.900	800

De Jemal A, Thomas A, Murray T, et al: Cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 52:23-47, 2002.

moral mais comumente alterado nos tumores humanos, p53 também é o gene supressor tumoral mais estudado. Como o p53 que sofreu mutação não é degradado tão rapidamente quanto o p53 selvagem, a expressão excessiva realmente é um sinal de que o p53 tenha sido alterado e não esteja funcional. Um aumento constante no número de anormalidades do p53 ocorre durante a progressão do CECCP, sendo excessivamente expresso em 19% dos epitélios normais, em 29% das lesões hiperplásicas, em 45% das lesões displásicas e em 58% dos cânceres invasivos.[8] As mutações no p53 também se correlacionam com o abuso de tabaco e álcool. Em análises de diferentes CECCPs, 58% dos tumores em pacientes que abusavam de álcool e tabaco continham mutações no p53, em comparação com 33% das lesões em pacientes que abusavam apenas de tabaco e em 17% dos cânceres em pacientes que não abusavam de álcool nem de tabaco. O p53 demonstrou não ser apenas inativado por mutação e deleção, mas também por produtos proteicos do vírus de Epstein-Barr (associado à maioria dos carcinomas rinofaríngeos) e ao papilomavírus humano (associado a 50% dos CECs orofaríngeos). Além de ser inativado por proteínas virais, deleções e mutações, o p53 também está intimamente conectado ao gene supressor tumoral mais frequentemente alterado no CECCP, o gene *p16-ARF*. O *locus* do gene p16-ARF peculiarmente codifica duas proteínas traduzidas em diferentes estruturas de leitura, p16 e ARF. O p16 é um inibidor de cinases dependente da ciclina e, portanto, pode ser considerado um ativador do retinoblastoma, com o efeito biológico de interromper a proliferação celular. ARF, a outra proteína codificada por este *locus* genético, é um ativador do p53 e pode interromper o ciclo celular ou causar apoptose. O *locus* genético p16-ARF está alterado em mais de 50% dos CECCPs, sugerindo que a inativação do retinoblastoma e do p53 sejam importantes para a formação desses tumores.

O objetivo clínico em decifrar as anormalidades moleculares que resultam em câncer da cabeça e pescoço é auxiliar no desenvolvimento de terapia molecular direcionada. O recente sucesso do mesilato de imatinib (Gleevec®), um inibidor da abl tirosina cinase, no tratamento da leucemia mieloide crônica e de tumores estromais gastrointestinais tem como feito progredir a causa da terapia biológica. O conceito é que cânceres aparentemente homogêneos da cabeça e pescoço diferem em seus perfis de expressão de genes e proteínas e, portanto, diferirão em sua resposta à terapia biológica. Uma forma quimérica de anticorpo monoclonal contra EGFR (IMC-C225, cetuximab; Imclone Systems), quando combinada com cisplatina, promove maior regressão tumoral em um pequeno número de pacientes, e ensaios de fase II/III estão sendo realizados, nos quais a IMC-C255 está sendo combinada com cisplatina ou radioterapia.[7] A capacidade de identificar pacientes que venham a se beneficiar do anticorpo EGFR é um grande desafio, e, surpreendentemente não existe correlação significativa entre a expressão do EGFR e a eficácia dos seus inibidores.

A carcinogênese no CECCP também inclui o desenvolvimento de segundos tumores primários, tendo os pacientes uma incidência anual de 3% a 7% para lesões secundárias no trato aerodigestório superior, esôfago ou pulmão. Uma segunda lesão primária sincrônica é definida como tumor detectado em até 6 meses depois do tumor-índice. A ocorrência de uma segunda lesão primária mais de 6 meses depois da lesão inicial é denominada *metacrônica*. Há controvérsia com relação às segundas lesões representarem nova semeadura do tumor primário ou lesões geneticamente separadas causadas pelo efeito de cancerização de campo devido à exposição a carcinógenos. Ao analisar mutações no gene p53 em pacientes com segundos tumores primários, até 100% das alterações no p53 são diferentes entre a lesão primária e o câncer secundário, sugerindo fortemente que estas lesões se originem como eventos independentes. Inversamente, analisando-se carcinomas orais sincrônicos, foram identificadas alterações idênticas (60%) e alterações discordantes (40%), sugerindo que as lesões sincrônicas possam ter origem independente em alguns pacientes, podendo ser de origem clonal em outros.[9] Quatorze por cento dos pacientes com CECCP desenvolverão um segundo tumor primário no trato aerodigestório no decorrer de sua vida, com mais da metade destas lesões ocorrendo nos primeiros 2 anos depois do tumor-índice. Devido à incidência de segundos tumores primários pulmonares ou lesões pulmonares metastáticas, pede-se uma radiografia de tórax nas incidências anteroposterior e em perfil no momento do diagnóstico e, anualmente, para vigilância de câncer pós-tratamento do paciente.

ESTADIAMENTO

O estadiamento do câncer de cabeça e pescoço segue a classificação TNM estabelecida pelo AJCC.[2] A classificação T refere-se à extensão do tumor primário e é específica para cada um dos seis locais de origem, com subclassificações em cada local. A classificação N refere-se ao padrão de propagação linfática nos linfonodos do pescoço e é a mesma para a maioria dos sítios na cabeça e no pescoço, exceto na nasofaringe e na tireoide (Tabela 33-2). O estadiamento clínico do pescoço baseia-se primariamente em palpação, embora estudos radiográficos, incluindo tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM), tenham demonstrado ser precisos para detectar linfonodos positivos. Se os critérios da TC de linfonodos com necrose central ou tamanho acima de 1,0 cm forem usados para

Tabela 33-2 Estadiamento Metastático para Linfonodos Regionais

CLASSIFICAÇÃO	DESCRIÇÃO
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástases em linfonodos regionais
N1	Metástase em linfonodo ipsilateral único ≤ 3 cm na maior dimensão
N2	Metástase em linfonodo ipsilateral único > 3 cm, mas não > 6 cm na maior dimensão; ou em múltiplos linfonodos ipsilaterais, nenhum deles > 6 cm em sua maior dimensão; ou em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum deles > 6 cm em sua maior dimensão
N2a	Metástase em linfonodo ipsilateral único > 3 cm, porém não > 6 cm em sua maior dimensão
N2b	Metástase em múltiplos linfonodos ipsilaterais, nenhum deles > 6 cm em sua maior dimensão
N2c	Metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum deles > 6 cm em sua maior dimensão
N3	Metástase em linfonodo > 6 cm em sua maior dimensão

De Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al (eds): AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed. New York, Springer-Verlag, 2002.

determinar positividade, somente 7% dos linfonodos patologicamente positivos passariam despercebidos, e estes linfonodos menores estão mais frequentemente em pescoços com doença mais extensa.[9] Relata-se doença metastática simplesmente como Mx (não pode ser avaliada), M0 (ausência de metástases a distância) ou M1 (metástases presentes). Os locais mais comuns de propagação a distância são os pulmões e os ossos, enquanto ocorrem metástases hepáticas e cerebrais menos frequentemente. O risco de metástases a distância está mais relacionado com o estadiamento ganglionar do que com o tamanho do tumor primário.

Depois da ressecção completa da doença primária e ganglionar, pode ser relatado o estadiamento patológico. Isto é designado por um "p" precedente, como em pTNM. Ao ser medido o espécime de exame patológico da mucosa, deve ser lembrado que o tamanho do tumor pode diminuir até 30% depois da ressecção. Embora o estadiamento T clínico seja a preocupação primária, o estadiamento N patológico permite a detecção de doença microscópica oculta e é útil para determinar o prognóstico. Sistemas de estadiamento específicos são discutidos de acordo com o sítio primário. A principal alteração na edição de 2002 do sistema de estadiamento do AJCC para o CECCP é o estadiamento de doença T4, que foi dividida em T4a (ressecável) e T4b (não ressecável), resultando na divisão em estádio IVA (avançado ressecável), estádio IVB (avançado irressecável), estádio IVC (doença metastática a distância avançada).

PANORAMA CLÍNICO

Avaliação

O tratamento apropriado de CECCP exige cuidadosa avaliação e estadiamento preciso, clínica e radiograficamente. Pacientes com CECCP são inicialmente avaliados de maneira semelhante, independentemente do sítio do tumor. A história clínica deve enfocar sintomatologia do tumor, inclusive duração dos sintomas, detecção de massas, localização da dor e presença de dor referida. Presta-se atenção especial a hipoestesia, paresia de nervos cranianos, disfagia, odinofagia, disfonia, distúrbio de articulação, comprometimento das vias aéreas, trismo, obstrução nasal, epistaxe ou hemoptise. O uso de álcool e tabaco deve ser pesquisado. O exame clínico inclui visualização rinofaríngea e laríngea, seja com um espelho ou por endoscopia com fibra óptica. O examinador deve estar especialmente vigilante para segundos tumores primários e não se preocupar com a lesão primária óbvia. TC e RM da cabeça e do pescoço com contraste podem ser realizadas para avaliação tumoral e detecção de linfadenopatia oculta. As imagens por TC são melhores para avaliar destruição óssea, enquanto a RM pode determinar envolvimento de partes moles e é excelente para avaliar tumores na parótida e no espaço parafaríngeo. A radiografia do tórax ou a TC do tórax é feita para descartar lesões pulmonares sincrônicas. Marcadores tumorais sanguíneos, como a fosfatase alcalina e o cálcio, podem ser solicitados, mas este não é o padrão.

A laringoscopia direta e o exame sob anestesia são comumente realizados como parte da avaliação do CECCP. Estes procedimentos permitem que o médico avalie tumores sem desconforto para o paciente e com paralisia muscular, bem como avaliem a orofaringe, a hipofaringe e a laringe, além da obtenção de biopsias. A confirmação patológica de câncer é obrigatória antes do início do tratamento. Broncoscopia e esofagoscopia concomitantes têm sido historicamente recomendadas para detecção de segundos tumores primários sincrônicos do trato aerodigestório que ocorrem em 4% a 8% dos pacientes que têm uma doença maligna de cabeça e pescoço. Em face de uma radiografia de tórax ou TC normal, a broncoscopia apresenta baixo rendimento para descoberta de segundos primários da árvore brônquica. Um esofagograma com bário pode ser usado para substituir a esofagoscopia em pacientes com baixo risco de desenvolvimento de tumores esofágicos.

Tomografia por Emissão de Pósitrons

A fluorodesoxiglicose F18 é um análogo da glicose que é preferencialmente absorvido por células neoplásicas e pode ser detectada por tomografia por emissão de pósitrons (PET). Recentemente, o papel da PET tem sido investigado na avaliação inicial do paciente com CECCP.[10] A PET é mais sensível que a TC para identificar a lesão primária, mas não é capaz de detectar tumores primários desconhecidos com mais de 50% de sensibilidade. Mais de um terço dos pacientes tem mudança de seu escore TNM com base nos achados da PET, e 14% dos pacientes são classificados em um estádio diferente quando ela é acrescentada à pesquisa diagnóstica. A PET avalia metástases cervicais com sensibilidade igual à da TC, mas com menos resultados falsos positivos. A PET é capaz de detectar uma percentagem mais alta de metástases pulmonares do que a radiografia de tórax, a broncoscopia ou a TC, mas a especificidade varia de 50% a 80% e ainda há dúvida sobre como tratar um paciente com PET positiva e uma investigação pulmonar negativa de maneira geral. Em cerca de 10% dos pacientes, um câncer primário sincrônico é detectado em vários locais, inclusive o estômago, pâncreas, cólon e tireoide.[11] Os pacientes com tumores que demonstrem alta captação na PET têm pior prognóstico do que os pacientes com tumores menos ávidos e, também, apresentam menor resposta à radioterapia. O papel exato da PET na avaliação inicial do CECCP ainda está em investigação, e seu uso está se tornando mais rotineiro mas ainda não faz parte do padrão atual de tratamento.

Propagação Linfática

As bacias ganglionares linfáticas cervicais contêm entre 50 e 70 linfonodos por lado e dividem-se em sete níveis (Figs. 33-2 e 33-3).

1. O nível I está subdividido.
   - Nível IA, limitado pelo ventre anterior do músculo digástrico, o osso hioide e a linha média.
   - Nível IB, limitado pelos ventres anterior e posterior do músculo digástrico e a borda inferior da mandíbula. O nível IB contém a glândula submandibular.
2. O nível II é limitado superiormente pela base do crânio, anteriormente pelo músculo estilo-hioideo, inferiormente por um plano horizontal que se estende posteriormente a partir do osso hioide e, posteriormente, pela borda posterior do músculo esternocleidomastóideo. O nível II ainda se subdivide.
   - Nível IIA, que é anterior ao nervo acessório espinhal.
   - Nível IIB ou triângulo submuscular, que é posterior ao nervo.
3. O nível III começa na borda inferior do nível II e é limitado anteriormente pelos músculos pré-laríngeos, a borda posterior do músculo esternocleidomastóideo posteriormente e por um plano horizontal que se estende posteriormente a partir da borda inferior da cartilagem cricoide.
4. O nível IV começa na borda inferior do nível III e é limitado anteriormente por músculos pré-laríngeos, posteriormente pela borda posterior do músculo esternocleidomastóideo e inferiormente pela clavícula.
5. O nível V é posterior à borda posterior do músculo esternocleidomastóideo, anterior ao músculo trapézio, superior à clavícula e inferior à base do crânio (Fig. 33-4).

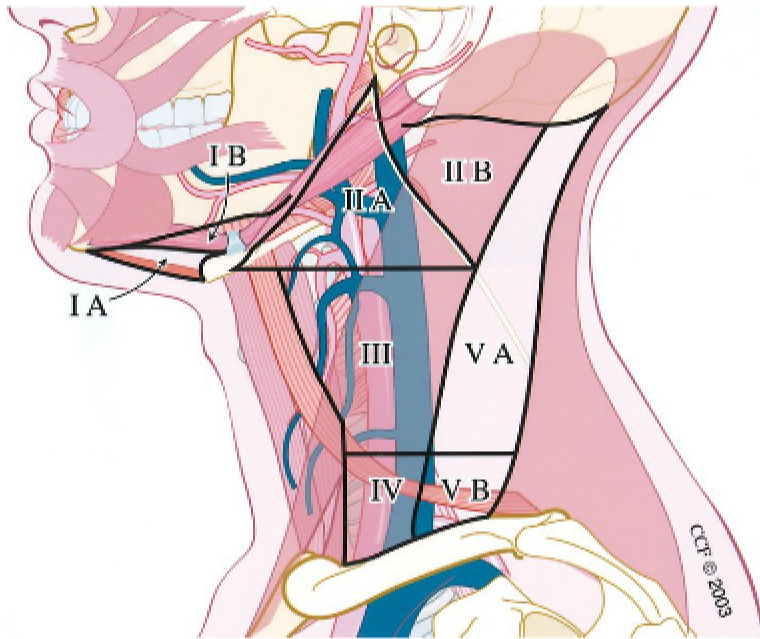


Figura 33-2 Diagrama dos níveis I a V dos linfonodos cervicais. O nível II divide-se em regiões A e B pelo nervo espinhal acessório. (© Cleveland Clinic Foundation, 2003.)

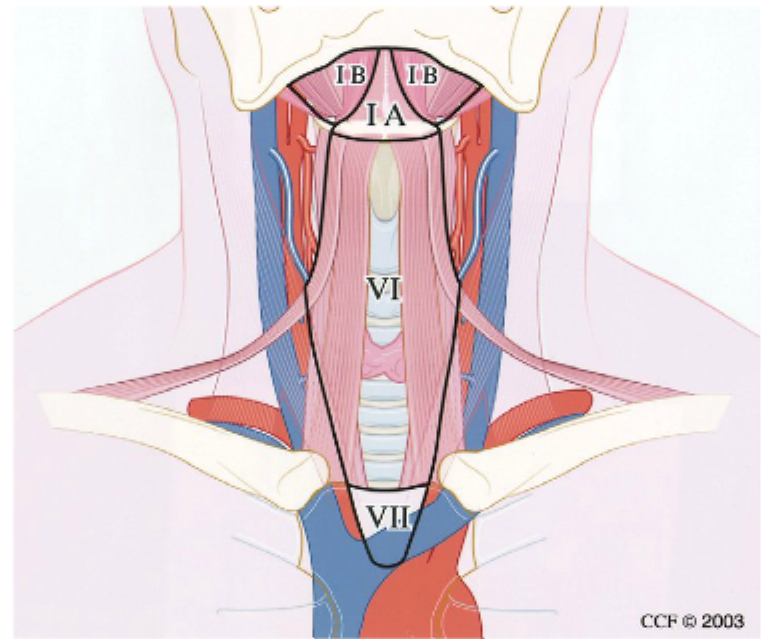


Figura 33-3 Diagrama dos níveis dos linfonodos anteriores I, VI e VII. Embora com área grande, a maioria dos linfonodos nível VI fica confinada à região paratraqueal. (© Cleveland Clinic Foundation, 2003.)

A

B

Figura 33-4 **A,** Melanoma cutâneo originado na área pré-auricular. **B,** Metástases cervicais múltiplas, visíveis nas cadeias ganglionares que drenam o local do tumor primário.

6. O nível VI é limitado pelo osso hioide superiormente, pelas artérias carótidas comuns lateralmente e pelo esterno inferiormente. Embora o nível VI tenha área grande, os poucos linfonodos que contém estão principalmente nas regiões paratraqueais, perto da glândula tireoide.
7. O nível VII (mediastino superior) situa-se entre as artérias carótidas comuns e é superior ao arco aórtico e inferior à borda superior do esterno.

Os padrões de drenagem linfática, em geral, ocorrem em direção superior para inferior e seguem padrões previsíveis, baseados no local primário. Os tumores primários do lábio e da cavidade oral, comumente, metastatizam para os linfonodos nos níveis I, II e III, embora possam ocorrer metástases de pele para níveis mais baixos. O lábio superior metastatiza primariamente para o mesmo lado, enquanto o lábio inferior tem drenagem ipsilateral e contralateral. Os tumores da orofaringe, da

hipofaringe e da laringe metastatizam mais comumente para os níveis II, III e IV. Os tumores da rinofaringe propagam-se para os linfonodos retro e parafaríngeos, bem como para os níveis II a V. Outros locais que metastatizam para os linfonodos da retrofaringe são o palato mole, a orofaringe posterior e lateral e a hipofaringe. Os tumores da subglote, da tireoide, da hipofaringe e do esôfago cervical propagam-se para os níveis VI e VII. Além do lábio inferior, a supraglote, o palato mole e a base da língua têm altas incidências de metástases bilaterais.

Opções Terapêuticas

As opções terapêuticas para pacientes com diagnóstico de CECCP incluem cirurgia, radioterapia, quimioterapia e regimes combinados. Em geral, a doença em início (estádio I ou II) é tratada com cirurgia ou radiação. A doença tardia (estádios III ou IV) é tratada melhor com uma combinação de cirurgia e radiação, ou de quimioterapia e radiação, ou com todas as três modalidades, dependendo do local do primário. Como a cirurgia foi a primeira opção terapêutica disponível para os médicos, tem o registro mais longo das três opções e estabeleceu o cirurgião de cabeça e pescoço como o líder da equipe de tratamento para CECCP. A radiação com fótons é superior à cirurgia na erradicação de doença microscópica, sendo considerada excelente alternativa à cirurgia para lesões de estádio inicial. Os tumores primários da tonsila, da base da língua e da rinofaringe são especialmente responsivos à radiação com fótons. A radiação com nêutrons e prótons é usada com menos frequência na cabeça e no pescoço, embora haja experiências cada vez mais frequentes em doenças malignas das glândulas salivares e em cânceres da base do crânio, respectivamente. Os elétrons não são comumente usados na cabeça e no pescoço para tumores não cutâneos. Com o advento da radioterapia com intensidade de feixes modulados, que é capaz de reduzir a dosagem de fótons aos tecidos normais circundantes através de planejamento tridimensional por computador, o dogma de que os pacientes não possam receber mais que 7.200 rads no tecido da cabeça e do pescoço está sendo questionado. O hiperfracionamento é a prática de administrar radiação mais de uma vez por dia, e resultados recentes da European Organization for Research and Treatment of Cancer (Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento de Câncer) determinaram que o hiperfracionamento para CECCP produz maior controle locorregional do que os esquemas convencionais com dose uma vez ao dia.[12] A radioterapia não é tão eficaz no tratamento de neoplasias com grande volume e baixo grau, ou em tumores muito próximos da mandíbula, devido ao risco de osteorradionecrose. A perda da função salivar com a radiação da cavidade oral e da orofaringe pode ser muito incapacitante para os pacientes, e seu impacto não deve ser minimizado no processo de tomada de decisão.

O ensaio com quimioterapia mais anunciado em CECCP foi o Veterans Affairs (VA) Larynx Trial, publicado em 1991.[13] Embora a quimioterapia exclusivamente jamais tenha demonstrado ser curativa para CECCP, seu papel como sensibilizador à radiação foi estabelecido neste estudo. Dois terços dos pacientes tratados com radioterapia e quimioterapia foram capazes de manter sua laringe, e a sobrevida foi igual à de pacientes tratados com laringectomia e radiação. As recorrências depois da radiação têm demonstrado ser multifocais no leito do tumor original, e o cirurgião deve estar familiarizado com a localização e os volumes do tumor original, para proceder o resgate cirúrgico. A quimioterapia comumente é usada no tratamento de CECCP incurável, como na doença irressecável e metastática, e pode ter excelente controle de sintomas nestes pacientes.

Dados recentes de dois ensaios independentes em larga escala examinaram o benefício do acréscimo de quimioterapia à irradiação pós-operatória do CECCP.[14,15] Tanto a European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial quanto o Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup trataram pacientes de alto risco em estádio avançado com cisplatina junto com radioterapia pós-operatória e compararam os resultados com os de pacientes que se submeteram à irradiação pós-operatória isoladamente. No Radiation Therapy Oncology Group, a taxa de controle locorregional em 2 anos foi de 82% para o grupo recebendo quimiorradiação *versus* 72% para o grupo de radioterapia isolada. A sobrevida livre de doença foi significativamente maior nos pacientes com quimiorradiação, embora a sobrevida global não fosse significativamente diferente entre os grupos. Não surpreendeu que toxicidade e morbidade mais significativas fossem observadas no grupo de tratamento combinado, e novos indicadores prognósticos adicionais são necessários com relação aos pacientes que têm alto risco de recidiva para prever em que grupos se justifica esta terapia adjuvante mais intensa.

O pescoço deve ser tratado quando houver gânglios clinicamente positivos ou se o risco de doença oculta for maior do que 20%, com base na localização e no estádio da lesão primária. A decisão de realizar um esvaziamento cervical ou de irradiar o pescoço está relacionada com o tratamento da lesão primária. Se o tumor-índice estiver sendo tratado com radiação e o pescoço for N0 (sem doença clinicamente detectável) ou N1, os linfonodos geralmente são tratados com radiação. Para lesões primárias cirurgicamente tratadas, doença N0 ou N1 no pescoço também pode ser tratada cirurgicamente. Fatores de prognóstico negativo, como extravazamento extracapsular do tumor, invasão perineural, invasão vascular, fixação a estruturas adjacentes e múltiplos linfonodos positivos são indicadores de radiação complementar pós-operatória. Para doença cervical N2 ou N3, realiza-se uma dissecção cervical com radioterapia pós-operatória planejada. Quando os protocolos do tratamento com quimiorradioterapia são usados na lesão primária e houver uma resposta completa no tumor primário e no pescoço N2 ou N3, uma dissecção cervical planejada 8 semanas depois da quimioterapia conterá o câncer em até um terço dos espécimes.[16] Se a massa cervical persistir, a percentagem de doença residual aumentará para dois terços. Quando os pacientes se apresentam com doença cervical avançada, envolvendo a artéria carótida ou a musculatura cervical profunda, dá-se radiação ou quimioterapia no pré-operatório, com expectativa de reduzir o tamanho do tumor e torná-lo ressecável. A TC notoriamente traz uma taxa alta de falsos-positivos para determinar encaixotamento da carótida. Quando é necessária a ressecção da carótida, a morbidade associada é alta (17% de lesão do sistema nervoso), com uma taxa de sobrevida em 2 anos de 22%, e a decisão de ressecar deve ser cuidadosamente pesada.

O esvaziamento cervical radical (ECR) foi descrito por Crile, em 1906, sendo considerado o padrão-ouro para a remoção de metástases ganglionares. Através da leitura minuciosa das anotações cirúrgicas posteriores de Crile, revelou-se que ele tinha começado a modificar sua técnica cirúrgica para remover somente regiões selecionadas do pescoço, de acordo com o local do tumor primário. Hoje, esta tornou-se a prática cirúrgica comum no CECCP. Todas as modificações da dissecção cervical estão descritas com relação ao ECR-padrão, que remove os níveis ganglionares I a V, o músculo esternocleidomastóideo, a veia jugular interna, o XI nervo craniano, o plexo cervical e a glândula submandibular. A preservação do músculo esternocleidomastóideo, da veia jugular interna ou do XI nervo craniano em qualquer combinação é denominada *esvaziamento cervical radical modificado* (ECRM), e as estruturas preservadas são especificadas para nomenclatura. Uma dissecção cervical modificada também pode ser denominada dissecção cervical Bocca, em homenagem ao cirurgião que demonstrou que não apenas

o ECRM é igualmente eficaz no controle de doença cervical com relação ao ECR quando são preservadas as estruturas não envolvidas diretamente com o tumor, mas que os resultados funcionais dos pacientes depois de ECRM são superiores aos do ECR.[17] Embora a ressecção do músculo esternocleidomastóideo, ou de uma veia jugular interna, seja relativamente sem morbidade, a perda do XI nervo craniano deixa o músculo trapézio desnervado, o que pode causar um ombro congelado crônico doloroso.

Tanto ECR quanto ECRM podem ser realizados para remoção de doença ganglionar detectável. A preservação de qualquer dos níveis I a V durante dissecção cervical é denominada *esvaziamento cervical seletivo* (ECS) e baseia-se no conhecimento dos padrões de propagação para regiões cervicais. O ECS é realizado em pescoço clinicamente negativo (N0), com preservação de grupos ganglionares que tragam uma chance inferior a 20% de estar envolvidos com doença metastática. O controle regional demonstrou ser tão eficaz depois de ECS quanto de ECRM no paciente com pescoço clinicamente negativo. Estudos recentes avaliando o tratamento do pescoço N0 têm investigado o uso de biopsia de linfonodo sentinela, que tenta predizer o estado da doença no pescoço com base no primeiro escalão de linfonodos que drenam o tumor. Embora a biopsia do linfonodo sentinela tenha sido usada extensamente com o melanoma, seu uso no CECCP ocorreu mais gradualmente. Os primeiros resultados, usando azul de isossulfano apenas, sugeriram que essa técnica não poderia identificar consistentemente o linfonodo sentinela no CECCP. Resultados mais recentes, usando teste gama, têm sido mais animadores, embora pareça haver uma curva de aprendizagem na capacidade de identificar o linfonodo identificado como via de drenagem primária, e o mapeamento de linfonodo sentinela não seja atualmente considerado o padrão de tratamento.[18]

LOCAIS ANATÔMICOS

Lábio

Anatomicamente, o lábio é considerado um sublocal da cavidade oral. O lábio começa na junção do vermelhão com a pele e é composto pela superfície do vermelhão, que se refere à mucosa que entra em contato com o lábio oposto. Divide-se em lábio superior, lábio inferior e comissuras orais. A maioria dos cânceres do lábio ocorre no lábio inferior (90%-95%) e, menos frequentemente, no lábio superior (2%-7%) e nas comissuras (1%). O grupo mais comum a desenvolver câncer do lábio são homens brancos com 50 a 80 anos de idade. A exposição ao sol e o fumo de cachimbo se associam ao câncer do lábio. Embora o CEC seja o câncer labial mais comum (90%), o câncer mais comum no lábio superior é o carcinoma basocelular. Outros cânceres do lábio incluem variantes do CEC, como o carcinoma de células fusiformes e o carcinoma adenoescamoso, bem como o melanoma maligno e os cânceres das glândulas salivares menores.

A apresentação clínica mais comum do câncer do lábio é uma lesão ulcerada no vermelhão ou na superfície da pele. É necessária palpação para determinar a extensão da lesão na submucosa e a possível fixação ao osso subjacente. A sensibilidade no mento deve ser testada para determinar o envolvimento do nervo mentoneiro. Os indicadores de mau prognóstico incluem envolvimento de nervo, fixação à maxila ou mandíbula, câncer originado no lábio superior ou na comissura, doença ganglionar positiva e idade abaixo de 40 anos quando estabelecido o diagnóstico. As cadeias ganglionares mais comumente envolvidas são as submentonianas e submandibulares. A profundidade de invasão do tumor de 4 a 5 mm tem demonstrado ser um ponto de corte, acima do qual a incidência de doença ganglionar cervical aumenta significativamente.[19]

Como o restante da cavidade oral, o estadiamento do câncer de lábio baseia-se no tamanho quando do diagnóstico inicial. Doença em estádio inicial pode ser tratada com cirurgia ou radiação com igual sucesso. A intervenção cirúrgica local (excisão local ampla) com controle de margens negativas de pelo menos 3 mm é o tratamento de escolha, com uma dissecção cervical supraomo-hioide para tumores com pescoço clinicamente negativo, porém invasão primária mais profunda ou com tamanho acima de 3 cm. O esvaziamento cervical com radioterapia pós-operatória para pacientes com doença cervical clinicamente evidente tem uma taxa aceitável de controle regional do pescoço de 91%.[20] A taxa total de cura em 5 anos de 90% cai para 50% na presença de metástases cervicais. A radiação pós-operatória também está indicada na doença primária em estádio avançado, nos tumores com invasão perineural, ou margens exíguas ou positivas no momento da ressecção.

Os objetivos da reconstrução labial incluem recriar a competência oral, razões estéticas e a manutenção da função *dinâmica*, enquanto se permite acesso adequado para higiene oral. Felizmente, o cirurgião é capaz de remover até metade do lábio e ainda fechar o defeito primariamente, em particular no lábio inferior, que contém mais excesso de tecido do que o superior. A incisão em cunha no lábio inferior não deve ser levada abaixo da prega mentoniana, a menos que o tumor obrigue à sua excisão. Tem-se cuidado na aproximação da linha branca a cada lado do defeito na borda do vermelhão, porque o olho é atraído para qualquer falta de correspondência que exista nesta localização estética crítica.

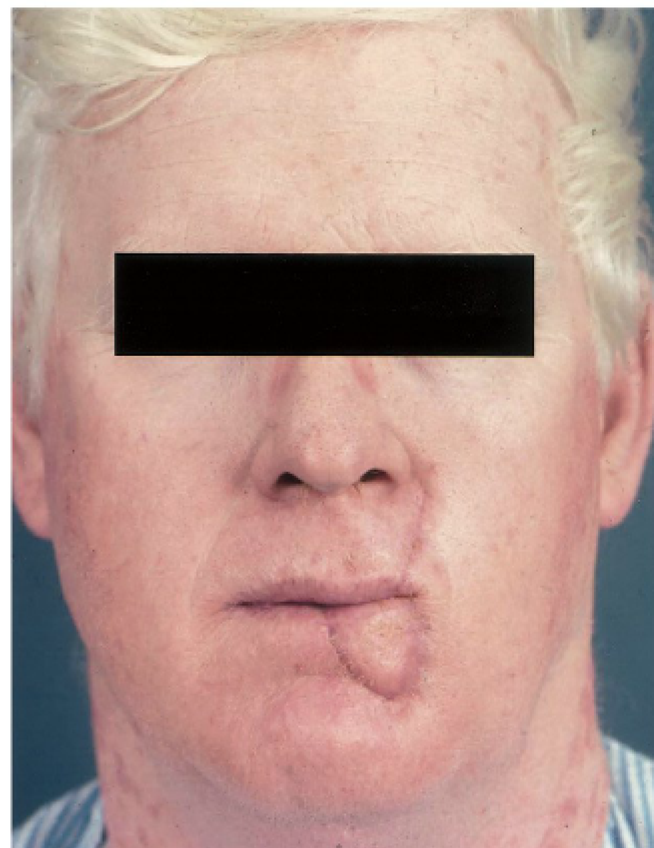
Os defeitos que comprometem metade a dois terços do lábio exigem ampliação. Os retalhos Estlander e Abbé são retalhos de lábio com base nas artérias sublabial ou labial superior. O Estlander é usado quando o defeito envolve a comissura, enquanto o retalho Abbé é usado para defeitos mais medianos e exige seção do pedículo num segundo tempo (Fig. 33-5). O retalho Karapandžić consiste em incisões periorais com rotação circular dos retalhos cutâneos, enquanto se mantém a inervação da musculatura orbicular oral. Este procedimento em um tempo é usado para defeitos envolvendo mais de dois terços do lábio. Microstomia é uma complicação em potencial destes tipos de reconstruções com retalhos, podendo não ser possível o uso de próteses dentárias. Para defeitos acima de dois terços, também podem ser usados os tipos de reparos Webster, Gilles ou Bernard.

Cavidade Oral

Como a cavidade oral começa na junção pele-vermelhão, os lábios são considerados parte da cavidade oral para finalidade de estadiamento. Os outros sublocais dentro da cavidade oral incluem a mucosa bucal, as cristas alveolares superior e inferior, o trígono retromolar, o assoalho da boca, o palato duro e a língua oral. A língua é dividida em língua oral (dois terços do volume da língua), anterior às papilas circunvaladas, e a base da língua, que não é considerada parte da cavidade oral mas, em vez disso, orofaringe. O estadiamento da cavidade oral baseia-se no tamanho T1, 0 a 2 cm; T2, 2 a 4 cm; T3, 4 a 6 cm; e tumores T4 são maiores que 6 cm ou invadem estruturas adjacentes que incluem osso (osso cortical da mandíbula ou maxila, erosão não superficial ou alvéolos dos dentes), musculatura profunda da língua ou pele da face. O CEC é responsável por 90% dos tumores localizados nesses sublocais, com predominância masculina na quinta e sexta décadas da vida. Há uma estreita associação a abuso de álcool e tabaco.

A

B



C

Figura 33-5 **A,** Carcinoma epidermoide abrangendo o lábio inferior e invadindo a comissura oral. **B,** Excisão na espessura total e retalho Estlander delineado para reconstrução com base na artéria labial superior contralateral. **C,** Resultado reconstrutivo com 3 meses de pós-operatório.

Língua Oral

A língua oral começa na junção entre a língua e o assoalho da boca e estende-se posteriormente às papilas circunvaladas. Os tumores apresentam-se como massas exofíticas, ulcerativas ou submucosas que podem associar-se a dor ou irritação com a mastigação. Os tumores benignos tendem a ser submucosos e incluem leiomiomas, neurofibromas e tumores de células granulares. Embora os tumores de células granulares possam originar-se na laringe, ocorrem mais frequentemente na língua e podem ser confundidos com CEC devido à hiperplasia pseudoepiteliomatosa sobrejacente. A excisão completa é curativa, mas as bordas histológicas são notórias por se estenderem além da doença macroscópica, tornando obrigatórias as margens intraoperatórias negativas.

O CEC é, de longe, o tipo mais comum de doença maligna, mas raramente são encontrados leiomiossarcomas e rabdomiossarcomas. Os tumores neurotrópicos podem envolver o nervo lingual ou o hipoglosso, portanto deve ser pesquisado desvio da língua ou perda de sensibilidade. O tratamento do câncer da língua oral é primariamente cirúrgico, com excisão local ampla e controle de margens negativas. O desenvolvimento de metástases cervicais está relacionado com a profundidade de invasão, a propagação perineural, o estádio T avançado e a diferenciação tumoral. Infiltração profunda de mais de 4 a 5 mm na musculatura da língua

aumenta a incidência de metástases cervicais ocultas. As metástases da língua anterior propagam-se, mais frequentemente, para as regiões submentual e submandibular. Os tumores mais posteriores costumam metastatizar para os níveis II e III. As indicações para radioterapia pós-operatória incluem evidências de propagação perineural ou angiolinfática, ou doença ganglionar positiva.

Os tumores pequenos podem ser removidos com ampla excisão local e fechamento primário, ou fechamento por segunda intenção. A excisão de tumores maiores exige glossectomias parciais ou hemiglossectomias. A extirpação pode resultar em disfunção significativa em termos de falta de articulação e disfagia por incapacidade de contato com o palato, de sensibilidade do conteúdo oral ou de manipulação da língua contra o alvéolo ou os lábios. Os esforços reconstrutivos devem enfocar a manutenção da mobilidade da língua sem excesso de volume. Enxertos cutâneos com espessura parcial, fechamento primário ou fechamento por segunda intenção em defeitos maiores da língua costumam resultar em língua presa. Retalhos fasciocutâneos finos e flexíveis (p. ex., o retalho livre radial no antebraço) constituem a técnica reconstrutiva preferida para tais defeitos. Uma prótese para aumento do palato pode auxiliar na manutenção do contato palatal, importante na fala e na propulsão posterior dos bolos alimentares.

Assoalho da Boca

O assoalho da boca estende-se da superfície interna da mandíbula medialmente até a língua ventral, e do frênulo mais anterior, posteriormente aos pilares tonsilares anteriores. A mucosa do assoalho da boca contém aberturas da glândula sublingual e da glândula submandibular (através dos ductos de Wharton). O assoalho muscular é composto pelos músculos genioglosso, miloióideo e hioglosso, estando o nervo lingual localizado imediatamente na submucosa.

A palpação bimanual pode, muitas vezes, determinar a fixação dos tumores do assoalho da boca à mandíbula. A TC demonstra a profundidade da invasão óssea mandibular, e o alargamento do forame neural craniano, como o forame oval, sugere propagação intracraniana neurotrópica nos tumores avançados. É de máxima importância determinar a invasão mandibular no planejamento pré-operatório (Fig. 33-6). A invasão da musculatura da língua necessita de glossectomia parcial concomitantemente com a remoção da lesão do assoalho da boca.

Figura 33-6 Homem de 62 anos de idade com carcinoma epidermoide do assoalho anterior da boca, invadindo a mandíbula.

O tratamento das lesões no assoalho da boca é primariamente cirúrgico, fazendo-se necessária a excisão da língua ou da mandíbula envolvida para obter margens negativas. A remoção do osso com partes moles na continuidade comumente é denominada *ressecção comando* ou *composta*. Pode ocorrer envolvimento do pescoço por extensão tumoral direta através da musculatura do assoalho da boca ou através de propagação linfática. A lesão primária e o espécime cervical devem ser retirados em continuidade tal que os canais linfáticos acompanhantes sejam ressecados. A radioterapia complementar tem indicações semelhantes às do câncer da língua oral. O objetivo primário da reconstrução é a separação da cavidade oral do pescoço, pela criação de um fechamento oral impermeável à água. Isso previne a formação de fístula salivar orocutânea. Os objetivos secundários são manter a mobilidade da língua, criar um sulco lingual-alveolar e manter a continuidade da mandíbula. Os retalhos locais para reconstrução das partes moles incluem retalhos pediculados miocutâneos do platisma e submentonianos. Defeitos maiores, incluindo ressecção mandibular, exigem reconstrução ampla, realizada mais frequentemente com retalhos livres.

Alvéolo

O alvéolo e a gengiva que o acompanha constituem as superfícies dentárias da maxila e da mandíbula, e estendem-se do sulco gengivobucal lateralmente ao assoalho da boca e o palato duro medialmente. Posteriormente, o alvéolo estende-se ao arco pterigopalatino e o ramo ascendente da mandíbula (também denominado *trígono retromolar*). Devido à fixação firme entre a mucosa e o osso subjacente, o tratamento do CEC alveolar costuma envolver o tratamento da maxila ou da mandíbula. Setenta por cento dos carcinomas gengivais ocorrem na gengiva inferior. O periósteo da mandíbula é uma forte barreira tumoral, e os tumores que se encostam ao osso podem, muitas vezes, ser ressecados apenas juntamente com o periósteo adjacente. Os tumores aderentes ao periósteo devem passar por excisão com mandibulectomia marginal, que envolve ressecção das partes superior ou cortical interna da mandíbula, preservando a continuidade do arco mandubular. Até os tumores superficiais que invadem a mandíbula mais externa podem ser ressecados com a mandibulectomia marginal, embora isso não seja oncologicamente saudável, se o tumor for recorrência após radiação. A mandibulectomia segmentar engloba excisão da espessura completa da mandíbula, interrompendo assim a continuidade mandibular, e está indicada quando houver invasão óssea macroscópica pelo tumor. A radioterapia primária para tumores mandibulares não é uma opção viável para tratamento, pela alta probabilidade de osteorradionecrose e resposta insatisfatória do osso envolvido no tratamento com radioterapia.

Gengiva

A gengiva estende-se da superfície interna das superfícies opostas dos lábios às cristas alveolares e à rafe pterigomandibular. O câncer de gengiva é incomum, representando 5% dos carcinomas da cavidade oral. Tabagismo, uso de álcool, líquen plano, trauma dentário, inalação de rapé e mastigação de tabaco são agentes etiológicos associados ao câncer de gengiva. Aproximadamente 65% dos pacientes com câncer bucal apresentam extensão além da mucosa da bochecha. A drenagem linfática destina-se aos linfonodos submandibulares; entretanto, os tumores da parte posterior da gengiva podem estender-se para nível II, inicialmente. Cânceres de estádio I, historicamente, eram tratados com cirurgia e não recebiam dissecção cervical eletiva, devido à taxa baixa de metástases ocultas. Estudos mais recentes têm sugerido taxas altas de recorrência local para lesões tratadas apenas com cirurgia, e a radiação complementar

tem sido sugerida até para lesões com estádio baixo.[21] A invasão profunda exige excisão de fora a fora da pele da face, necessitando de revestimento interno e externo, geralmente por um retalho livre fasciocutâneo.

Palato

O palato duro é definido como a área medial às cristas alveolares maxilares, que se estendem posteriormente à borda do osso palatino. Lesões inflamatórias crônicas, como lesões virais, zoster e penfigoide, podem simular neoplasias, estando indicada a biopsia para lesões persistentes. A sialometaplasia necrosante é um processo benigno autolimitado das glândulas salivares menores, que tem predileção pelo palato e pode mimetizar um câncer. O sítio intraoral mais comum para sarcoma de Kaposi é o palato em pacientes imunossuprimidos. Os toros palatinos são exostoses benignas do palato duro na linha média e podem exigir intervenção cirúrgica se interferirem com o uso de próteses dentárias.

Os tumores das glândulas salivares menores, juntamente com o carcinoma espinocelular, compõem a maioria dos tumores do palato duro. O carcinoma adenoide cístico, o carcinoma mucoepidermoide, o adenocarcinoma e o adenocarcinoma polimorfo de baixo grau são doenças malignas comuns com origem nas glândulas salivares, que tendem a surgir na junção dos palatos duro e mole. As doenças malignas do palato duro são tratadas com excisão local, se precoce, mas a maioria comumente requer ressecção de osso, devido à aderência da mucosa ao palato. As maxilectomias inferiores, os subtotais ou os totais estão indicados para tumores progressivamente destrutivos que se estendam ao antro maxilar. A radioterapia complementar é indicada para lesões avançadas. A reconstrução pode ser efetuada com retalho das partes moles para pequenos defeitos, obturação com prótese dentária para defeitos com palato duro restante ou transferência de tecido livre ósseo para ressecções palatais extensas.

Orofaringe

Os limites da orofaringe incluem as papilas circunvaladas anteriormente, o plano da superfície superior do palato mole superiormente, o plano do osso hioide inferiormente, os constritores faríngeos lateral e, posteriormente, e a face medial da mandíbula lateralmente. A orofaringe inclui a base da língua, a superfície inferior do palato mole e a úvula, os pilares tonsilares anterior e posterior, os sulcos glossotonsilares, as tonsilas faríngeas e as paredes faríngeas lateral e posterior. Semelhantemente à cavidade oral, o estadiamento T na orofaringe depende do tamanho. Os tumores T4 podem estender-se da orofaringe posteriormente para o espaço parafaríngeo, inferiormente à laringe, ou lateralmente para invadir a mandíbula.

Noventa por cento dos tumores da orofaringe são CEC. Outros tumores incluem linfoma das tonsilas ou da base da língua, ou neoplasias das glândulas salivares que se originam de glândulas salivares menores no palato mole ou na base da língua. Os sintomas de apresentação incluem irritação da garganta, sangramento, disfagia e odinofagia, otalgia referida e alterações da voz, incluindo uma qualidade abafada ou voz tipo "batata quente". Trismo sugere o envolvimento da musculatura pterigoide. Estudos por imagens devem enfocar a invasão através dos constritores faríngeos, envolvimento ósseo das placas pterigoides ou mandíbula, invasão do espaço parafaríngeo ou da artéria carótida, envolvimento da fáscia pré-vertebral e extensão à laringe. As metástases para linfonodos, em geral, ocorrem na cadeia jugular superior (níveis II-IV), embora possam ocorrer lesões saltadas para níveis inferiores e que se propagam ao nível V, mais comuns com tumores da orofaringe do que da cavidade oral. As metástases bilaterais são mais comuns com as lesões da base da língua e do palato mole, especialmente com lesões da linha média.

O tratamento do CEC orofaríngeo concentra-se, cada vez mais, na terapia da conservação com quimioterapia e radioterapia. Muitos tumores da orofaringe são pouco diferenciados e respondem bem à radiação. O uso da quimioterapia como sensibilizador para a radiação está demonstrado em estudos recentes, e a taxa de controle local chegou a 90%, até mesmo em doença estádio IV, embora a sobrevida global não tenha melhorado com relação à terapia mais tradicional com operação e radiação.[22] A intervenção cirúrgica faz-se necessária para doença primária que envolva a mandíbula e doença recorrente ressecável, desempenhando um papel importante nos tumores superficiais e muito precoces que não justifiquem um tratamento completo de radioterapia. A operação extensa da base da língua altera a capacidade de deglutição do paciente. A reconstrução da língua com preservação da laringe exige técnicas cirúrgicas que mantenham a mobilidade da língua e suspendam a laringe e a neolíngua para impedir aspiração.

A ressecção ou contratura depois da radioterapia do palato mole pode resultar em insuficiência velofaríngea, que se manifesta clinicamente como regurgitação nasal de líquidos e sólidos e fala hipernasal. O aumento do palato mole pode ser realizado cirurgicamente ou com obturação palatal. Embora um obturador palatal exija limpeza e não seja permanente, os pacientes conseguem removê-lo durante o sono. Com o aumento cirúrgico do palato, o equilíbrio entre reduzir a insuficiência velofaríngea e causar apneia obstrutiva do sono é difícil de atingir. Para pacientes com ressecção da base da língua, um obturador palatal direcionado inferiormente auxilia na obtenção do contato na base da língua, que é necessário para a projeção de alimento para trás durante as fases oral e faríngea da deglutição.

Hipofaringe

A hipofaringe é a parte da faringe que se estende inferiormente do plano horizontal do topo do osso hioide a um plano horizontal que estende-se posteriormente a partir da borda da cartilagem cricoide. A hipofaringe inclui ambos os seios piriformes, as paredes lateral e posterior da hipofaringe e a região pós-cricoide. A área pós-cricoide estende-se inferiormente a partir das duas cartilagens aritenoides à borda inferior da cartilagem cricoide, assim ligando os seios piriformes e formando a parede hipofaríngea anterior. Os seios piriformes são espaços em potencial e em forma de pirâmide invertida, mediais à lâmina da tireoide, que começam nas pregas faringoepiglóticas e estendem-se ao esôfago cervical na borda inferior da cartilagem cricoide.

O câncer hipofaríngeo é mais comum nos homens com 55 a 70 anos de idade e com história de abuso de álcool e tabagismo. A exceção está na área pós-cricoide, na qual os cânceres são mais comuns, no mundo todo, em mulheres. Isto se relaciona diretamente com a síndrome de Plummer-Vinson, uma combinação de disfagia, membranas hipofaríngea e esofágica, perda de peso e anemia ferropriva, geralmente em mulheres de meia-idade. Os pacientes que deixam de passar por tratamento que consiste em dilatação, reposição de ferro e terapia com vitaminas podem desenvolver carcinoma pós-cricoide imediatamente proximal à membrana.

Os tumores hipofaríngeos apresentam-se como irritação crônica da garganta, disfagia, otalgia referida e uma sensação de corpo estranho na orofaringe. Deve-se manter um alto índice de suspeita, pois sintomas semelhantes podem ser vistos na doença do refluxo gastroesofágico mais comum. Na doença avançada, os pacientes podem desenvolver disfonia por envolvimento direto da aritenoide, do nervo laríngeo recorrente ou do espaço paraglótico. A riqueza de linfáticos que drenam a

região hipofaríngea contribui para o fato de 70% dos pacientes com câncer hipofaríngeo apresentarem linfadenopatia palpável. Os pacientes com câncer hipofaríngeo têm a taxa mais alta de tumores sincrônicos e a taxa mais alta de desenvolvimento de segundos primários de CECCP entre todos os locais na cabeça e no pescoço. O estadiamento para câncer hipofaríngeo baseia-se no número de subsítios envolvidos ou no tamanho do tumor.

O exame físico para lesões hipofaríngeas inclui endoscopia com fibra óptica. Pedir ao paciente para assoprar contra os lábios fechados e pinçar o nariz fechado inflará os espaços em potencial dos seios piriformes e auxiliará na visualização do tumor. A palpação da laringe pode demonstrar perda da crepitação laríngea. Laringe fixa sugere extensão posterior para a fáscia pré-vertebral e irressecabilidade. Radiografia contrastada com bário pode demonstrar anormalidades da mucosa associadas a um tumor exofítico, sendo útil para determinar o envolvimento do esôfago cervical. Auxilia, também, em determinar a presença e a quantidade de aspiração presente. A TC determina a presença de invasão da cartilagem tireoide, extensão direta ao pescoço e linfadenopatia patológica. A biopsia da hipofaringe geralmente exige laringoscopia direta sob anestesia geral.

A área mais comum para propagação linfática é a dos linfonodos jugulares superiores, mesmo para tumores inferiores. Outras regiões incluem os linfonodos paratraqueais e retrofaríngeos. A presença de metástases cervicais contralaterais ou de envolvimento nível V é um indicador de prognóstico grave. O tratamento do câncer hipofaríngeo produz maus resultados, em comparação com outros locais da cabeça e pescoço, presumivelmente pela apresentação tardia da doença. Para lesões mais iniciais, confinadas à parede medial do piriforme ou parede faríngea posterior, a radiação ou a quimiorradioterapia é eficaz como modalidade primária de tratamento. Quase nunca é possível uma faringectomia parcial poupando a laringe. Pequenos tumores da parede piriforme medial ou da prega faringoepiglótica podem ser passíveis de operação conservadora, mas não devem envolver o ápice piriforme, e o paciente precisa ter pregas vocais móveis e reserva pulmonar adequada.

O tratamento mais comum para câncer hipofaríngeo é laringofaringectomia e dissecção cervical bilateral, incluindo os compartimentos paratraqueais, com radioterapia complementar. Ensaios com quimioterapia neoadjuvante, seguida por quimioterapia e radioterapia concomitantes, mostraram-se promissores na preservação de órgãos no câncer hipofaríngeo.[23] A taxa de preservação laríngea estimada de 5 anos é de 35%, e a quimioterapia de indução parece diminuir a taxa de mortes por metástases a distância.

Após laringectomia total e faringectomia parcial, pode ser possível o fechamento primário se permanecerem, pelo menos, 4 cm de mucosa faríngea viável. O fechamento primário utilizando menos de 4 cm, em geral, leva à estenose e à incapacidade de deglutir com eficácia. Retalho cutâneo pediculado, como um retalho miocutâneo do peitoral, pode ser usado para aumentar qualquer mucosa restante nesses casos. Quando tiver sido realizada laringofaringectomia total com esofagectomia, poderá ser usada uma reconstrução à custa do estômago (*gastric pull-up*). Mais recentemente, a reconstrução com retalho livre usando retalhos entéricos ou retalhos cutâneos em tubo, como os retalhos radiais do antebraço ou da parte ântero-lateral da coxa, tem sido usada para reconstruir o defeito da faringectomia total.

Laringe

Os limites tridimensionais da laringe são complexos, sendo necessárias definições exatas antes da compreensão das doenças que afetam este órgão. A borda anterior da laringe é composta pela superfície lingual da epiglote, a membrana tireóidea, a comissura anterior e a parede anterior da subglote, que é composta pela cartilagem tireoide, pela membrana cricotireóidea e pelo arco anterior da cartilagem cricoide. Os limites posterior e lateral da laringe são as aritenoides e a região interaritenoide, as pregas ariepiglótica e a parede posterior da subglote composta pela mucosa que cobre a cartilagem cricoide. Os limites superiores são a extremidade e as bordas laterais da epiglote. O limite inferior é composto pelo plano que passa através da borda inferior da cartilagem cricóidea.

Para fins de estadiamento, a laringe é dividida em três regiões: a supraglote, a glote e a subglote. A supraglote é composta pela epiglote, as superfícies laríngeas das pregas ariepiglóticas, as aritenoides e as pregas vocais falsas. Além destes subsítios supraglóticos, a epiglote divide-se em epiglote supra-hióidea e infra-hióidea para um total de cinco sublocais supraglóticos. O limite inferior da supraglote é um plano horizontal através dos ventrículos, que é o recesso lateral entre as pregas vocais verdadeiras e as falsas. Esse plano também constitui a borda superior da glote, composta pelas superfícies superior e inferior das pregas vocais verdadeiras, estendendo-se inferiormente a partir das pregas vocais verdadeiras com 1 cm de espessura. Estão incluídas também, na glote as comissuras anterior e posterior. A subglote estende-se da borda inferior da glote à margem inferior da cartilagem cricoide.

A inervação da laringe inclui o nervo laríngeo superior, que inerva os músculos cricotireóideo e constritor inferior, e contém fibras sensitivas aferentes da mucosa das pregas vocais falsas e dos seios piriformes. O nervo laríngeo recorrente faz a inervação motora de todos os músculos intrínsecos da laringe, bem como proporciona a sensibilidade da mucosa das pregas vocais verdadeiras, da região subglótica e da mucosa esofágica adjacente. As funções normais da laringe são proporcionar patência das vias respiratórias, proteger a árvore traqueobrônquica de aspiração, fornecer resistência para Valsalva e a tosse, e permitir a fonação. Os tumores que envolvem a laringe comprometem essas funções em grau variável, dependendo da localização, do tamanho e da profundidade da invasão.

Os tumores glóticos costumam apresentar-se com disfonia precoce, já que a borda vibratória da prega vocal verdadeira é responsável pela qualidade de voz e sensível até a pequenas lesões. Ocorrem sinais de comprometimento das vias aéreas mais tarde na progressão da doença, quando um volume maior do tumor obstrui a abertura glótica. O comprometimento do movimento da prega vocal pode causar disfonia, aspiração, comprometimento da tosse ou sintomas obstrutivos. O comprometimento do movimento é causado pelo volume do tumor, invasão direta do músculo tiroaritenoide, invasão da articulação cricoaritenoide ou invasão do nervo recorrente. Ocorre hemoptise com lesões hemorrágicas.

Em comparação com os tumores glóticos, as lesões supraglóticas são relativamente indolentes, apresentando-se em um estádio mais avançado da doença (Fig. 33-7). Os pacientes costumam queixar-se de irritação na garganta ou odinofagia. A otalgia referida é causada pelo nervo de Arnold, o ramo vagal que inerva parte da sensibilidade do ouvido. Tumores volumosos da epiglote costumam apresentar-se com uma qualidade de voz tipo batata quente ou abafada devido ao comprometimento das vias aéreas. A disfagia pode causar perda de peso e desnutrição. Os tumores subglóticos são raros e costumam associar-se a obstrução das vias respiratórias, imobilidade das pregas vocais ou dor.

O epitélio respiratório e escamoso da laringe é mais frequentemente a etiologia das neoplasias laríngeas, tanto as benignas quanto as malignas. A papilomatose laríngea é um crescimento exofítico benigno do epitélio escamoso, com tendência para recorrer apesar de excisão cirúrgica. Tem distribuição bimodal, denominada *tipo juvenil* e *tipo adulto*. Os tumores de células

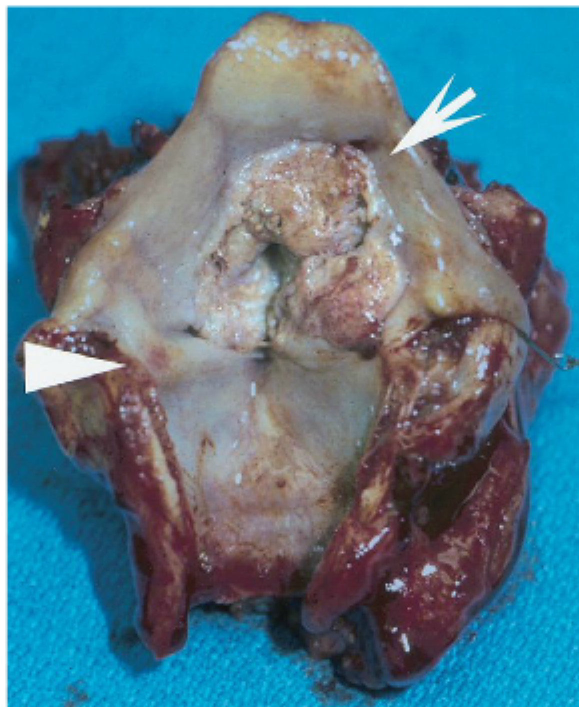


Figura 33-7 Espécime patológico de carcinoma epidermoide supraglótico. O epicentro do tumor localiza-se na região da epiglote infra-hióidea e pecíolo *(seta)* e é superior ao nível das pregas vocais verdadeiras *(ponta de seta)*.

granulares também são benignos, mas podem ser confundidos com CEC devido a uma hiperplasia pseudoepiteliomatosa característica que ocorre sobre esta lesão subepitelial. Lesões benignas menos frequentes incluem os condromas e os rabdomiomas. Lesões não neoplásicas da laringe incluem nódulos e pólipos das pregas vocais, úlceras de contato, estenose subglótica, amiloidose e sarcoidose. Finalmente, com a exposição a carcinógenos (tabaco), o epitélio da laringe pode sofrer uma série de alterações pré-cancerosas clinicamente denominadas *leucoplaquia* (qualquer lesão branca da mucosa) ou eritroplaquia (lesão vermelha) que consiste de hiperplasia, metaplasia ou graus variáveis de displasia.

A lesão maligna mais comum da laringe é o CEC, muitas vezes classificado como CEC *in situ*, CEC microinvasivo ou CEC invasivo. O carcinoma de células fusiformes e o carcinoma basaloide de células escamosas são raros e representam variantes mais agressivas de CEC. O carcinoma verrucoso é uma variante do CEC altamente diferenciada que é localmente destrutiva, mas não metastatiza e normalmente responde à excisão cirúrgica completa. Os componentes não epiteliais da laringe também podem sofrer transformação maligna, levando a tumores de origem salivar, como o adenocarcinoma, o carcinoma adenoide cístico e o carcinoma mucoepidermoide. Outros tumores incluem carcinoma neuroendócrino, carcinoma adenoescamoso, condrossarcoma, sarcoma sinovial e metástases a distância de outros órgãos.

O sistema de estadiamento para cânceres laríngeos baseia-se no envolvimento do subsítio e da mobilidade das pregas vocais. O exame clínico inclui laringoscopia flexível para avaliar a localização e o comprometimento funcional. A laringoscopia estroboscópica pode detectar comprometimento sutil das ondas de mucosa da corda vocal verdadeira sugerindo penetração significativa do tumor. A laringoscopia direta sob anestesia permite o exame de todos os subsítios da laringe, com a capacidade de fazer biopsia. Locais específicos que são importantes para examinar nos tumores supraglóticos incluem o ventrículo, a comissura anterior, a valécula, a base da língua, o seio piriforme e o espaço pré-epiglótico. Áreas-chave de envolvimento glótico incluem a prega vocal falsa, o ventrículo, a comissura anterior, as aritenoides, a subglote e o envolvimento da comissura posterior ou da mucosa pós-cricoide. Sob anestesia geral, a fixação da prega vocal é diferenciada da fixação da aritenoide por palpação da parte do processo vocal da aritenoide.

A TC é realizada de rotina para lesões laríngeas e proporciona imagens das regiões pré-epiglótica e paraglótica, a extensão de envolvimento da cartilagem, bem como determina a extensão direta a estruturas profundas do pescoço. Para as barreiras naturais e vias de propagação direta do tumor, recomenda-se ao leitor o trabalho histopatológico referencial de Kirchner.[24] O exame por TC deve ser realizado contrastado e com corte fino (1,5 mm) através da laringe. Comprometimento dos linfonodos também é identificado pela TC. A drenagem linfática da laringe difere entre as regiões supraglótica e glótica. Os cânceres epidermoides supraglóticos metastatizam cedo, apresentando-se em até 50% das lesões com linfonodos positivos. São comuns as metástases ganglionares contralaterais e bilaterais das lesões supraglóticas devido ao desenvolvimento embrionário da supraglote como estrutura da linha média. A drenagem linfática sai ao longo do trajeto do pedículo neurovascular laríngeo superior, que penetra na membrana tireoióidea para drenar para os linfonodos subdigástrico e jugular superior (níveis II e III). A drenagem linfática dos tumores nas áreas glótica e subglótica sai através do ligamento cricotireóideo e drenam para o linfonodo pré-laríngeo (delfiano), os linfonodos paratraqueais e os linfonodos cervicais profundos na região da artéria tireóidea inferior. Os tumores confinados à glote apenas raramente se apresentam com doença regional (4%), e os linfonodos positivos, quando presentes, geralmente são ipsilaterais.

A tomada de decisão sobre o tratamento de câncer laríngeo é governada pela localização do tumor e características da sua agressividade, bem como pela constituição global e estilo de vida do paciente. Fatores de mau prognóstico incluem tamanho, metástase ganglionar, invasão perineural e propagação extracapsular. As lesões epidermoides com baixo grau na laringe, como a displasia e o carcinoma *in situ*, podem ser tratadas com excisão local, como excisão microscópica da mucosa. O desnudamento concomitante da mucosa de ambas as pregas vocais perto da comissura anterior pode levar à formação de uma membrana anterior que reduz a qualidade de voz e é uma complicação difícil de corrigir. O tratamento bem-sucedido das lesões com baixo grau inclui acompanhamento de perto com laringoscopia de consultório ou cirúrgica para os controles, bem como rígido abandono do tabagismo. Para doença invasiva, existem múltiplas opções de tratamento, incluindo operação de conservação e operação agressiva, radioterapia e quimiorradioterapia. Em geral, a conservação da laringe na doença em estádio inicial é importante e pode ser efetuada com operação de preservação da laringe ou com radiação. A doença em estádio mais avançado e ainda confinada à laringe é tratada mais comumente com quimiorradioterapia com laringectomia total usada para salvamento.

A cirurgia com preservação laríngea inclui operação endoscópica com ressecção com bisturi frio ou a *laser* e operação aberta com preservação de certa porção da laringe para manter a capacidade de vocalizar. A microcirurgia transoral a *laser*, promovida por Steiner e colegas na Alemanha, tem sido usada para tratar não só todos os estádios do câncer laríngeo mas também tumores orofaríngeos e hipofaríngeos. Desafiando o dogma de que a ressecção não em bloco promove recidiva locorregional, esses autores demonstraram sobrevida comparável do câncer ao mesmo tempo que a morbidade perioperatória foi reduzida. Nos cânceres supraglóticos, esse grupo relatou taxas de controle em 5 anos de 100% para T1 e de 89% para

T2, com excelentes resultados funcionais, inclusive aspiração mínima e períodos curtos de recuperação.[25]

Nos tumores glóticos recidivantes após falha da radioterapia, a microcirurgia transoral a *laser* demonstrou uma taxa de sobrevida global em 3 anos de 74%, comparável à da laringectomia total.[26] Embora a microcirurgia a *laser* exija experiência técnica significativa, a aceitação desta técnica oncológica vem aumentando e mudando a abordagem dos processos malignos do trato aerodigestivo superior.

A operação laríngea aberta de conservação inclui a manutenção de um conduto para o fluxo do ar através do remanescente da laringe, permitindo a capacidade de vocalizar sem aspiração. Ao decidir se um paciente é candidato à operação de preservação da laringe, fatores como função pulmonar e condição cardiovascular devem ser examinados, já que esses pacientes muitas vezes terão de tolerar certo grau de aspiração ou de comprometimento das vias aéreas.

Os testes de função pulmonar, como a espirometria e a gasometria arterial, são feitos no pré-operatório. Um excelente teste funcional é pedir ao paciente para subir dois lances de escada sucessivamente sem ficar com dispneia. O menos invasivo dos procedimentos abertos é a cordectomia aberta, indicada para pequenas lesões na parte média da corda, com relatos de taxas de controle em 5 anos de 100% e 97% para lesões T1 e T2, respectivamente.[27] A reconstrução é realizada com um retalho de corda vocal falsa. Para lesões envolvendo a comissura anterior e com menos de 10 mm de extensão inferior, pode ser realizada uma laringectomia parcial frontal anterior.

As opções de operação conservadora para tumores mais extensos incluem laringectomia parcial vertical, laringectomia supracricoide e laringectomia supraglótica. Para lesões glóticas T1 ou T2, está indicada uma laringectomia parcial vertical com reconstrução com abaixamento da corda vocal falsa ou retalho muscular local, uma vez que a cartilagem não esteja envolvida. Para lesões T3 não envolvendo o espaço pré-epiglótico ou as cartilagens aritenoides, é possível uma laringectomia supracricoide com crico-hioidopexia ou crico-hioidoepiglotopexia (Fig. 33-8). O controle excelente da doença foi obtido com esta técnica, em grande parte, devido à remoção do espaço paraglótico e da cartilagem tireoide. Naudo e colaboradores mostraram que a remoção das sondas de alimentação e a respiração sem traqueotomia podem ser obtidas em 98% dos pacientes.[28] A laringectomia supraglótica padrão preserva as cordas vocais verdadeiras, ambas as aritenoides, a base da língua e o osso hioide (Fig. 33-9). Como há numerosas extensões desta operação que ressecam mais que as estruturas-padrão, as taxas de cura são difíceis de comparar, mas, em geral, as taxas de controle local de T1 e T2 estão na faixa de 85% a 100%, com diminuição do controle para lesões em estádio mais alto.

Se a decisão for por terapia não cirúrgica, o paciente precisa ser capaz de completar todo o período de radioterapia, que geralmente inclui 5 a 7 semanas de sessões diárias. A radiação prévia é uma contraindicação para mais radiação. Finalmente, o paciente precisa conseguir fazer seguimento clínico confiavelmente nos anos seguintes, pois as recorrências podem ser indolentes e difíceis de detectar.

Para quimioterapia neoadjuvante ou concomitante, o paciente deve ter saúde geral suficiente para suportar os agentes quimioterápicos. Para cânceres laríngeos em estádio inicial (T1 ou T2), a radiação possibilita excelente controle da doença, com qualidade de voz pós-terapia boa a excelente. Para usuários profissionais da voz com lesões iniciais, a radiação comumente é a terapia de escolha.

A combinação de quimioterapia e radioterapia para doença em estádio avançado (estádios III e IV) foi trazida, pela primeira vez, à corrente principal de tratamento com o ensaio de 1991 sobre laringe no VA.[13] A quimioterapia de indução seguida por radioterapia demonstrou ter igual sobrevida em 2 anos à laringectomia total com radioterapia pós-operatória, sendo possível preservar a laringe em 64% dos pacientes. Mais recentemente, ensaios com quimioterapia e radioterapia concomitantes demonstraram um controle local ainda melhor para cânceres laríngeos avançados.

Para pacientes cuja doença se estenda fora da laringe ou que tenham falhado na terapia conservadora (embora alguns insucessos ainda possam ser passíveis de operação conservadora) ou que, de outro modo, não sejam candidatos às estratégias de preservação de órgãos, a laringectomia total ainda é comumente realizada. Isso envolve um traqueostoma permanente e a perda da voz, com permanente separação entre os tratos respiratório superior e digestivo.

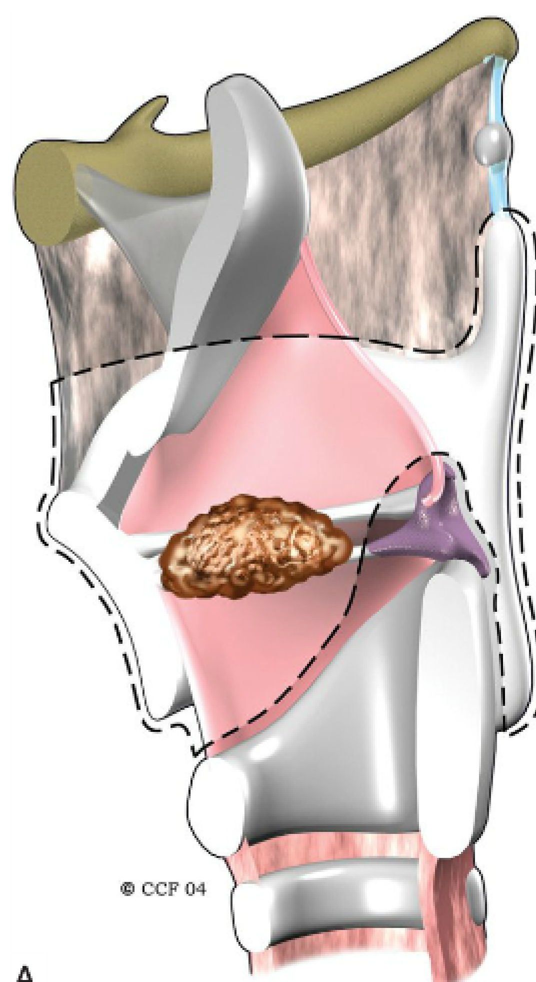
Os pacientes podem apresentar um período de depressão ou retraimento social depois de afônicos. A reabilitação da fala e da deglutição tornou-se parte integral do tratamento do câncer laríngeo e deve começar no pré-operatório. As opções de reabilitação da fala incluem fala com uma eletrolaringe, voz esofágica e punção traqueoesofágica. A eletrolaringe é considerada o mais fácil dos três métodos para uso e compreende um gerador de onda de som vibratória que geralmente é colocado diretamente na área submandibular ou na bochecha. O paciente articula silenciosamente as palavras para produzir uma fala monotônica e com som eletrônico. Para se tornar compreensível, pode ser necessário muito tempo e muita paciência.

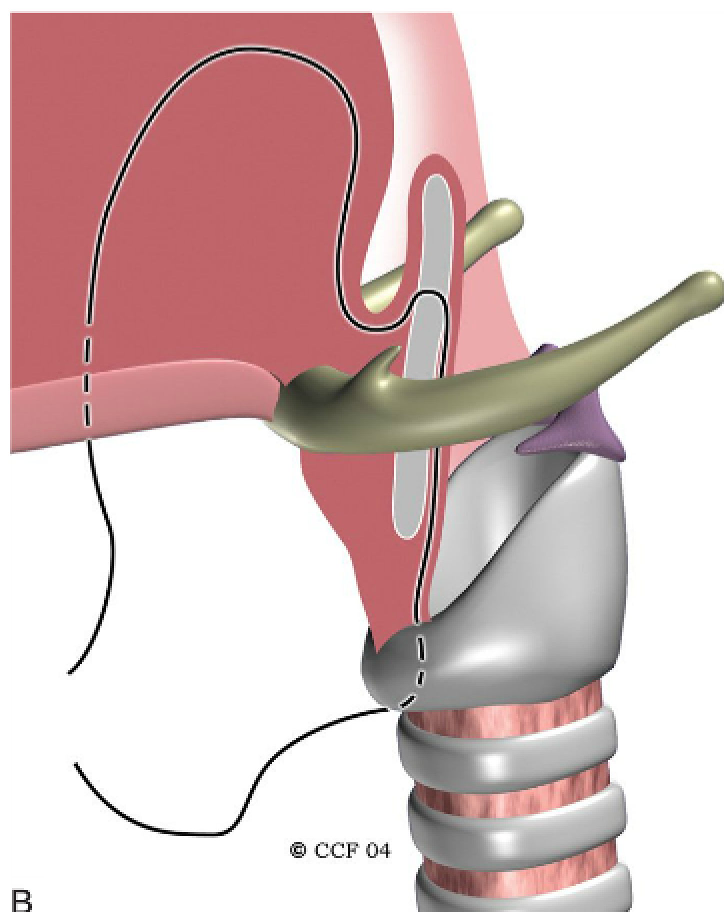
A voz esofágica é produzida pelo paciente deglutindo ar para o esôfago e expulsando o ar de volta através da faringe, que vibra quando o ar passa. A capacidade de dominar a voz esofágica precisa de um paciente motivado para ser capaz de controlar a liberação de ar através do esfíncter esofágico superior e ocorre em apenas 20% dos laringectomizados.

Finalmente, a punção traqueoesofágica é um conduto criado cirurgicamente entre o estoma traqueal e a faringe, sendo feita no momento da laringectomia ou secundariamente. Nesse conduto, coloca-se uma válvula unidirecional que permite a passagem de ar posteriormente da traqueia para a faringe, mas impede que alimento e líquido entrem anteriormente nas vias aéreas. Por oclusão da abertura estomal com o polegar durante a expiração, o paciente pode deixar sair ar para a faringe, que vibra e permite uma clareza de fala notável. Os pacientes que são bons candidatos para punção traqueoesofágica têm uma taxa de sucesso de 80% de atingir uma fala fluente.

A reabilitação da deglutição é o segundo papel do fonoaudiólogo em reabilitar o paciente com câncer de laringe, seja ele tratado cirurgicamente ou não. Os pacientes com laringectomia parcial podem ter comprometimento do movimento e da sensibilidade da faringe, movimentação comprometida da prega vocal, diminuição da elevação laríngea e diminuição da pressão subglótica com pouca tosse, todos contribuindo para possível aspiração.

Manobras de deglutição especialmente elaboradas e treinamento com referência à consistência dos alimentos são oferecidos pelo fonoaudiólogo para manter a dieta oral, embora alguns pacientes possam precisar de alimentação gástrica ou de conversão para laringectomia total se a aspiração persistir. Até mesmo os pacientes laringectomizados têm dificuldade em reaprender o ato da deglutição. Radioterapia e quimioterapia, embora preservadoras de órgãos, causam fibrose, diminuição da sensibilidade e do movimento e diminuição da lubrificação, o que tem impacto negativo sobre a deglutição. Além disso, devido à mucosa ulcerada circunferencial exposta na faringe que ocorre com a quimiorradioterapia, os pacientes podem desenvolver estenose faríngea durante a fase de recuperação, demandando dilatação e até de operação de aumento faríngeo





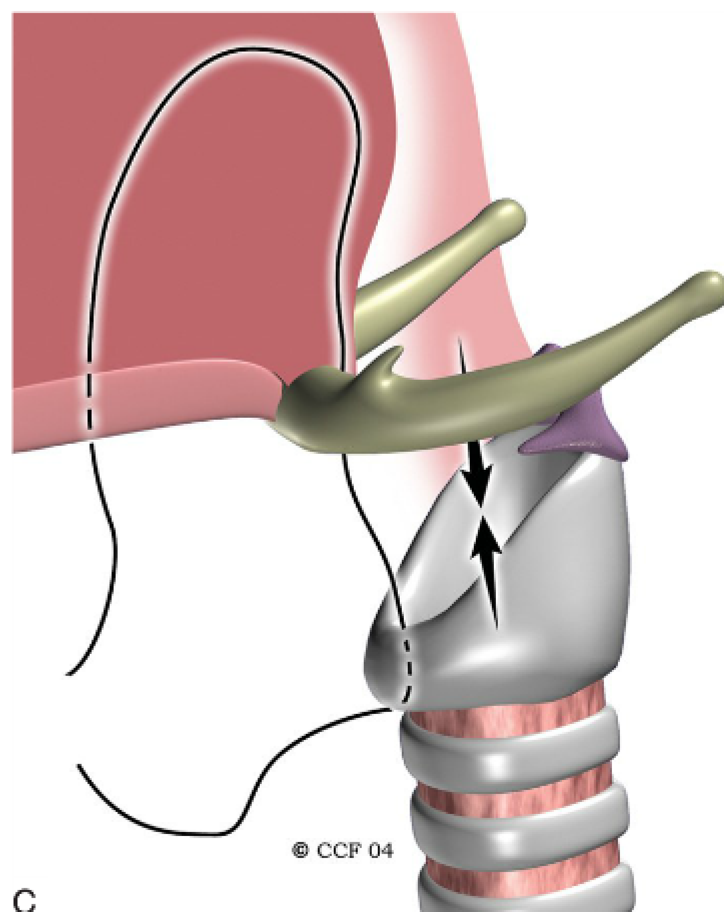
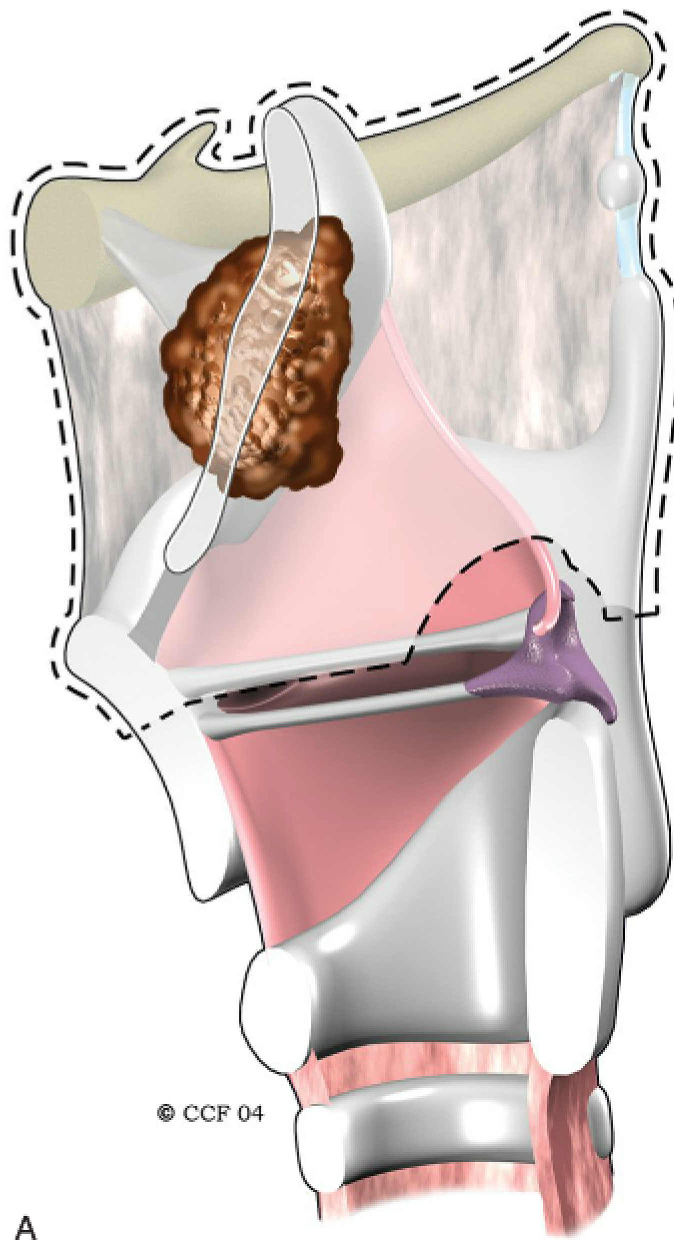


Figura 33-8 **A,** Lesão da glote considerada removível por laringectomia supracricoide. A *linha tracejada* demonstra resseção da prega vocal verdadeira até as cartilagens aritenoides, incluindo toda a cartilagem laríngea e os espaços paraglóticos lateralmente. **B,** Reconstrução por cricoioidepiglotopexia com a cartilagem cricoide suturada diretamente ao remanescente epiglótico e ao osso hioide ou **(C)** cricoioidopexia com o cricoide suturado ao osso hioide e à base da lingua diretamente. (© Cleveland Clinic Foundation, 2004.)



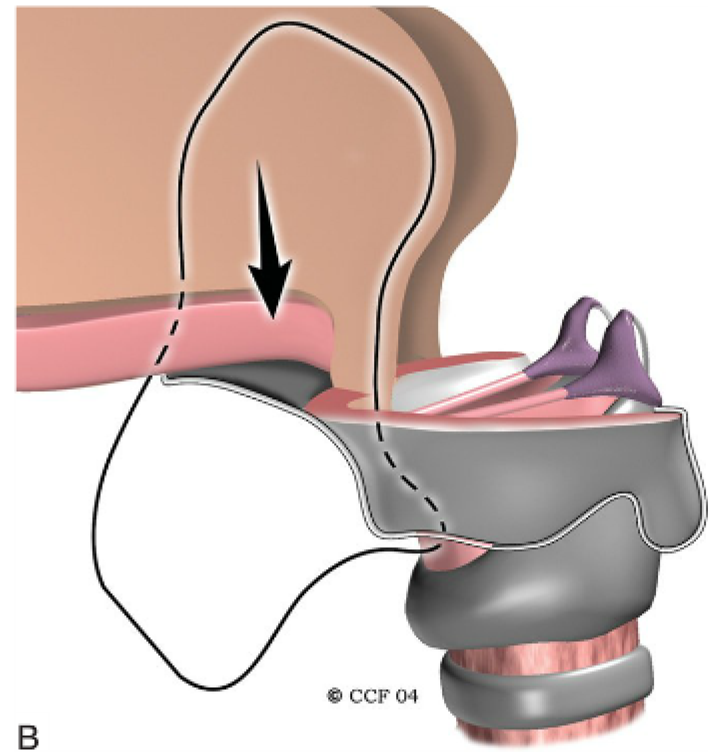


Figura 33-9 A, Lesão supraglótica, ressecável por laringectomia supraglótica, com a *linha tracejada* demonstrando limites de ressecção, incluindo as pregas vocais falsas, o osso hioide e o espaço pré-epiglótico. B, Reconstrução do segmento inferior remanescente da cartilagem tireóidea, suturado à base da língua. (© Cleveland Clinic Foundation, 2004.)

com tecido saudável não irradiado. Desse modo, o fonoaudiólogo e o cirurgião precisam trabalhar em equipe para reabilitar o paciente com câncer de laringe.

Cavidade Nasal e Seios Paranasais

A cavidade nasal consiste em narinas, vestíbulo, septo, parede nasal lateral e teto. Os seios paranasais incluem os seios frontais, maxilares, etmoidais e o seio esfenoide. A parede nasal lateral inclui os cornetos inferior, médio, superior e, ocasionalmente, o supremo, os quais são altamente vasculares, bem como o complexo osteomeatal e o ducto e orifícios nasolacrimais. Os seios frontais são duas cavidades aéreas assimétricas no osso frontal que drenam para a cavidade nasal através dos recessos frontais. Os seios etmoidais constituem um labirinto ósseo complexo diretamente abaixo da fossa craniana anterior. A lâmina papirácea é a parede lateral fina como um papel no seio etmoidal que constitui a parede medial da órbita. O etmoidal anterior drena para o meato médio (inferior ao corneto médio), enquanto o etmoidal posterior drena através do recesso esfenoetmoidal. O seio esfenoidal situa-se na parte média do osso esfenoide e também drena através do recesso esfenoetmoidal. As estruturas vitais de nervos ópticos, artérias carótidas e seios cavernosos estão contidas nas paredes laterais do seio esfenoidal, enquanto a sela túrcica e o quiasma óptico se situam superiormente, dentro do teto. Os seios maxilares drenam para o meato médio e são limitados, posteriormente, pela fossa pterigopalatina e fossa infratemporal.

Os tumores da cavidade nasal e dos seios paranasais tendem a ser diagnosticados em um estádio tardio, já que seus sintomas de apresentação costumam ser atribuídos a etiologias mais comuns. Os sintomas incluem epistaxe, congestão nasal, cefaleia e dor na face. O envolvimento orbitário produz proptose, dor orbitária, diplopia, epífora e até perda visual. O envolvimento nervoso é anunciado pela hipoestesia na distribuição do nervo infraorbitário. Vários tumores benignos ocorrem na região nasal. O papiloma sinonasal (ou papiloma de Schnider) é classificado em três grupos:

1. *Papiloma septal* (50%), que se origina no septo e é exofítico, não se associando à degeneração maligna.
2. *Papiloma invertido* (47%).
3. *Papiloma de células cilíndricas* (3%) originando-se na parede nasal lateral ou dos seios paranasais e associando-se à degeneração maligna (10%-15%), geralmente em CEC.

No passado, pensava-se que os papilomas sinonasais precisavam de extirpação radical, mas precisam apenas de excisão cirúrgica local com margens negativas.

Outras lesões nasais benignas incluem hemangioma, histiocitoma fibroso benigno, fibromatose, leiomioma, ameloblastoma, mixoma, hemangiopericitoma (lesão benigna agressiva com tendência para metastatizar), fibromixoma, e lesões fibro-ósseas e ósseas, como displasia fibrosa, fibroma ossificante e osteoma. Os tecidos intracranianos podem estender-se à área nasal e apresentam-se como encefaloceles, meningoceles e tumores hipofisários. TC e RM demonstram a ligação intracraniana, e biopsia sem imagens prévias não está justificada, devido ao risco de vazamento do líquido cefalorraquidiano (LCR) ou de sangramento incontrolável de tumores vasculares.

As doenças malignas do trato sinonasal representam apenas 1% de todos os cânceres ou 3% dos do trato respiratório superior, com uma relação masculino-feminina de 2:1. Como o epitélio respiratório pode, histologicamente, diferenciar-se em escamoso ou glandular, o CEC e o adenocarcinoma representam dois dos cânceres sinonasais mais comuns.[29] O carcinoma sinonasal está relacionado com exposição ao níquel, Thorotrast e pó de madeira macia. A exposição crônica à madeira-de-lei ou a artigos de couro associa-se a adenocarcinoma do trato sinonasal. Outras doenças malignas incluem neuroblastoma olfatório, histiocitoma fibroso maligno, reticulose maligna da linha média (também conhecida como granuloma letal da linha média ou reticulose polimórfica), osteossarcoma, condrossarcoma, melanoma da mucosa, linfoma, fibrossarcoma, leiomiossarcoma, angiossarcoma, teratocarcinoma e metástases de outros sistemas orgânicos, especialmente carcinoma de células renais.

O estadiamento dos tumores sinonasais foi recentemente alterado no manual de estadiamento de 2002 do AJCC. A cavidade nasal e os seios etmoidais são considerados agora sítios primários separados, além do seio maxilar. O sistema de estadiamento é apenas para malignidades carcinomatosas, não incluindo os seios frontal ou esfenoidal como sítios em separado, devido à raridade de tumores originados nesses locais. O estadiamento, em parte, depende da propagação local do tumor. A linha de Ohngren estende-se do canto medial ao ângulo mandibular. Os tumores maxilares superiores à linha de Ohngren têm pior prognóstico, em comparação com os inferiores à linha, devido à proximidade da órbita e da cavidade craniana. A propagação local dos tumores pode ocorrer ao longo de nervos, vasos ou diretamente através do osso. Tumores avançados dos seios maxilares comumente envolvem as fossas pterigopalatina e infratemporal. O alargamento do forame redondo (V2) ou do forame oval (V3) em imagens sugere propagação neural com envolvimento intracraniano (Fig. 33-10). Como acredita-se que os neuroblastomas olfatórios se originam do neuroepitélio olfatório, esses tumores comumente envolvem a placa cribiforme e propagam-se intracranialmente em direção aos lobos frontais. Os tumores esfenoidais podem incluir extensão a seios cavernosos, artérias carótidas, nervos ópticos ou o ramo oftálmico ou maxilar dos nervos trigêmeos. As metástases para linfonodos são, em geral, incomuns (15%), e a dissecção cervical eletiva ou a radiação de um pescoço clinicamente negativo não está justificada. Os grupos ganglionares envolvidos incluem os retrofaríngeos, parafaríngeos, submentonianos e jugulodigástricos superiores.

O tratamento-padrão para cânceres sinonasais consiste na ressecção cirúrgica, com radiação ou quimiorradioterapia pós-operatória para lesões de alto grau ou doença local avançada. Como estes cânceres podem envolver a dentição, a órbita ou o cérebro, o tratamento exige uma equipe multidisciplinar, incluindo cirurgião de cabeça e pescoço, neurocirurgião, oftalmologista, protético dentário, cirurgião oral e cirurgião reconstrutivo. Depois da investigação pré-operatória por imagens, endoscopia e biopsia, são formulados o mapa do tumor e o plano operatório. Tumores vasculares são embolizados por um radiologista intervencionista, preferivelmente a 24 horas da intervenção cirúrgica. Os pacientes com tumores que precisam de exploração da base do crânio podem necessitar de drenagem lombar para descomprimir a dura do crânio e reduzir o risco de vazamento pós-operatório do LCR. O uso profilático de rotina de traqueotomias para cirurgia craniofacial tendo em vista a redução do risco de pneumoencéfalo pós-operatório é controverso.

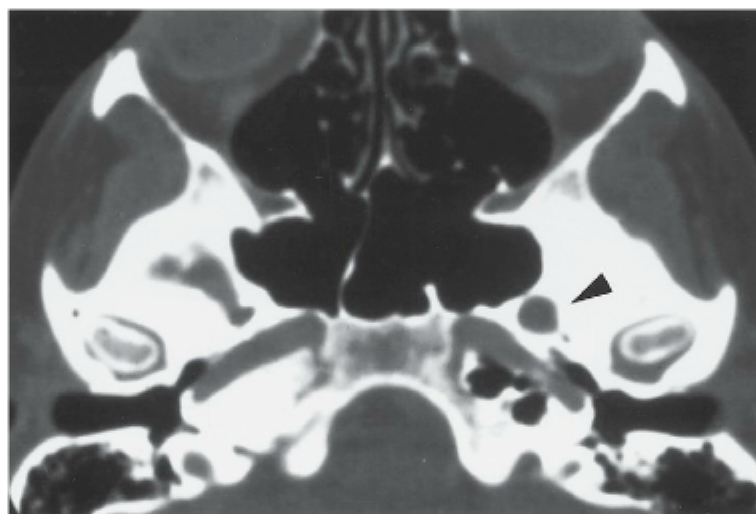


Figura 33-10 Uma mulher de 38 anos de idade com carcinoma adenoide cístico, demonstrando propagação perineural ao longo de V3 e alargamento do forame oval em TC *(ponta de seta)*.

Os tumores com baixo grau limitados à parede nasal lateral, aos seios etmoidais ou ao septo estão sendo, cada vez mais, removidos com técnicas endoscópicas. A incisão para rinotomia lateral é o acesso aberto clássico para maxilectomia medial, que engloba a remoção da parede nasal lateral. Se o tumor envolver a parte inferior da maxila, realiza-se maxilectomia inferior, incluindo o palato duro e as paredes medial, lateral e posterior do seio maxilar. Para tumores no seio maxilar mais superiores, realiza-se maxilectomia total, incluindo o teto. Se o osso do assoalho da órbita estiver envolvido, está indicada a remoção com reconstrução pós-operatória. Se o periósteo orbitário estiver envolvido por tumor, poderá ser ressecado com preservação orbitária, embora o envolvimento mais extenso de gordura ou músculo necessite de exenteração orbitária (Fig. 33-11).[30]

Se o assoalho craniano anterior estiver envolvido com o tumor, como frequentemente ocorre nos neuroblastomas olfatórios, está indicada uma ressecção craniofacial. Esta combina acesso de craniotomia com acesso transfacial. A ruptura cirúrgica da região cribiforme causa anosmia pós-operatória. A reconstrução da fossa craniana anterior requer separação da calota craniana da cavidade nasal com retalho pericraniano, retalho de fáscia temporoparietal, enxerto livre de fáscia lata ou, quando tiver sido realizada ressecção extensa, retalho livre microvascular.[31] As lesões não ressecáveis incluem aquelas com envolvimento do cérebro, encaixotamento da artéria carótida ou envolvimento bilateral do nervo óptico.

A radioterapia e a quimioterapia para doenças malignas sinonasais estão sendo usadas com frequência cada vez maior. O carcinoma sinonasal indiferenciado, o rabdomiossarcoma, e a reticulocitose da linha média constituem exemplos de cânceres agressivos nos quais a quimioterapia neoadjuvante e a radioterapia desempenham um papel integral. Combinar quimioterapia com radiação e cirurgia para o tratamento de CEC sinonasal avançado tem encontrado um sucesso variável.

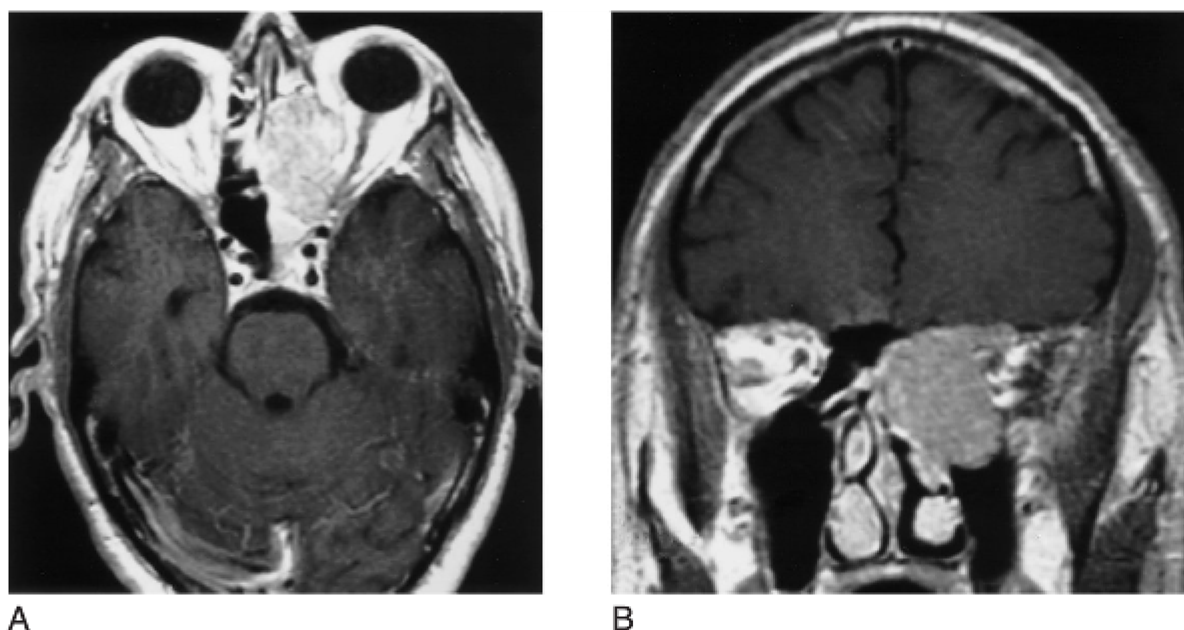


Figura 33-11 **A,** RM axial de um paciente com carcinoma epidermoide do etmoide, envolvendo a gordura orbitária. Foi necessária a exenteração orbitária. **B,** RM coronal do mesmo paciente, demonstrando extensão do tumor ao assoalho da fossa craniana anterior.

Rinofaringe

A rinofaringe começa na coana nasal posterior e termina no plano horizontal, entre a borda posterior do palato duro e a parede faríngea posterior. A rinofaringe inclui a abóbada, as paredes laterais que contêm os orifícios da tuba auditiva e as fossas de Rosenmüller, sendo o teto composto pelo rostro do esfenoide, e, a parede posterior, pelo basioccipital ou clivo. Tumores malignos e benignos da rinofaringe geralmente estão relacionados com a histologia normal, que inclui epitélio escamoso e respiratório,os tecidos linfoides das adenoides, e os tecidos mais profundos, incluindo fáscia, cartilagem, osso e músculo. Os tumores benignos da rinofaringe são raros e incluem pólipos fibromixomatosos, papilomas, teratomas e fibromas pediculados. O angiofibroma, um tumor benigno que afeta jovens do sexo masculino, é o tumor benigno mais comum da rinofaringe. Os cistos da bolsa de Rathke originam-se alto na rinofaringe na junção esfenovômer. O cisto origina-se de um remanescente do ectoderma que, normalmente, invagina para formar a hipófise anterior e pode infectar-se posteriormente. A bursa de Thornwaldt está localizada mais inferiormente e origina-se de um remanescente da notocorda caudal, que pode conter um material gelatinoso. Pode, ainda, infectar-se mais tarde, e a marsupialização geralmente é tudo de que se precisa para tratar a bursa de Thornwaldt e os cistos da bolsa de Rathke. Craniofaringiomas, meningiomas extracranianos, encefaloceles, hemangiomas, paragangliomas, cordomas (que podem causar extensa destruição) e pólipos antrocoanais também podem ser vistos na rinofaringe.

A apresentação clínica dos tumores rinofaríngeos inclui sintomas de obstrução nasal, otite serosa com derrame e perda auditiva de condução associada, epistaxe e drenagem nasal. Sintomas como massa cervical, cefaleia, otalgia, trismo e envolvimento de nervos cranianos sugerem malignidade. O exame da rinofaringe era historicamente realizado com o espelho e melhorou muito com o uso de rinofaringoscópios rígidos ou flexíveis no consultório. A TC é excelente para determinar destruição óssea e alargamento dos forames. A RM examina o envolvimento de partes moles e a extensão intracraniana, bem como o envolvimento de nervos, do seio cavernoso e da carótida.

Os angiofibromas são lesões vasculares encontradas exclusivamente no sexo masculino, geralmente apresentando-se durante a puberdade, sendo comumente denominados *angiofibromas rinofaríngeos juvenis*. Embora sejam tumores benignos, os angiofibromas costumam causar erosão do osso e disfunção estrutural e funcional significativa, bem como sangramento. Os achados de TC de massa rinofaríngea, abaulamento anterior da parede posterior do antro, erosão do osso esfenoide, erosão do palato duro, erosão da parede medial do seio maxilar e deslocamento do septo nasal num adolescente do sexo masculino são altamente sugestivos de angiofibromas (Fig. 33-12). A operação depois de embolização representa a modalidade primária de tratamento, e compreender a localização de origem é fundamental para a extirpação completa do tumor. Os tumores originam-se na parede posterolateral do teto da cavidade nasal, no forame esfenopalatino. Quer realizada endoscopicamente ou através de um acesso aberto, como a rinotomia lateral ou Caldwell-Luc, a remoção completa de todo o tumor e do osso na região esfenopalatina é crucial para diminuir a possibilidade de recorrência. A radiação é empregada com sucesso como tratamento desses tumores, mas, dada a baixa idade de apresentação e os riscos tardios associados à exposição à radiação, geralmente fica reservada para angiofibromas não ressecáveis e recorrências.

Possíveis cânceres incluem carcinoma rinofaríngeo, adenocarcinoma papilar rinofaríngeo de baixo grau, linfoma, rabdomiossarcoma, schwannoma maligno, lipossarcoma e cordomas agressivos. O sistema de estadiamento dos tumores malignos da rinofaringe destina-se somente para tumores epiteliais e baseia-se no confinamento à rinofaringe ou na propagação às estruturas ao redor. Embora o carcinoma rinofaríngeo seja responsável por apenas 0,25% de todos os cânceres na América do Norte, causa aproximadamente 18% de todas os cânceres na China. Há forte correlação com o vírus de Epstein-Barr, demonstrada em todos os subtipos histológicos de carcinomas da rinofaringe.[32] A World Health Organization dividiu os carcinomas rinofaríngeos em três variantes histológicas — queratinizantes (25%), não queratinizantes (15%) e indiferenciados (60%) — embora classificações mais recentes combinem tumores não queratinizantes e queratinizantes. O sintoma de apresentação mais comum é o de metástases nos linfonodos

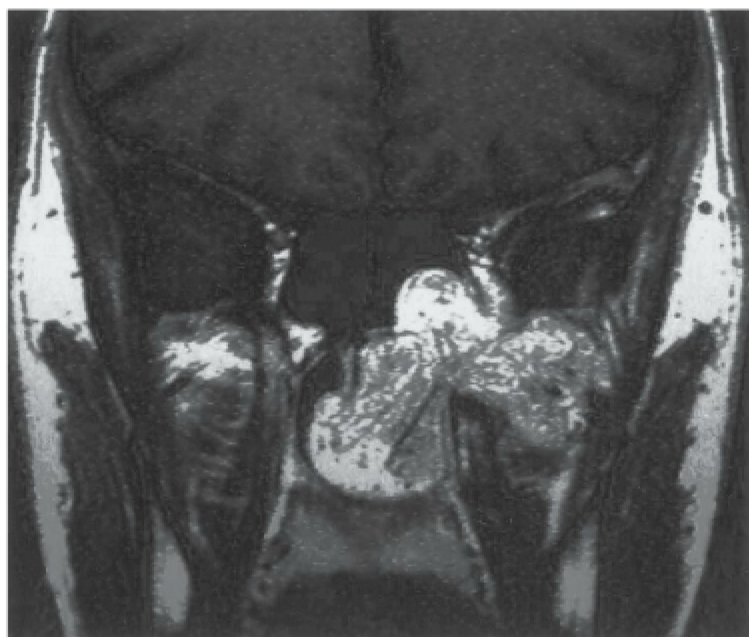


Figura 33-12 RM de um jovem com 16 anos de idade com angiofibroma juvenil no lado esquerdo. O tumor origina-se na região pterigomaxilar e estende-se à rinofaringe e à fossa infratemporal.

cervicais, especialmente para o triângulo cervical posterior, e linfonodos positivos baixos são indicativos de mau prognóstico. O tratamento baseia-se em radioterapia do local primário e do pescoço, bilateralmente. Com o acréscimo da cisplatina e do 5-fluorouracil, a taxa de metástases a distância diminui e a sobrevida livre de doença e total aumenta.[33] A radiação intracavitária é usada para dar um reforço ao local primário de tumores avançados e em casos de re-irradiação. A operação fica reservada para doença cervical persistente ou em casos selecionados de recorrências locais. É peculiar que o risco de recorrência do carcinoma não queratinizante e indiferenciado parece ser crônico e não se nivela em 5 anos, como ocorre com a maioria dos cânceres. O rabdomiossarcoma é o mais comum dos sarcomas de partes moles na população pediátrica, sendo o sarcoma de ocorrência mais comum na cabeça e no pescoço. Excluindo a órbita, o local mais comum na cabeça e no pescoço é a rinofaringe. O tratamento baseia-se em terapia com múltiplas modalidades incluindo operação não radical e radioterapia mais quimioterapia com múltiplas drogas.

Embora a operação da rinofaringe seja usada primariamente para lesões benignas, múltiplas abordagens têm sido descritas, podendo ser endoscópicas ou abertas, para a região em torno da base do crânio. Tem-se dados insuficientes quanto ao uso da remoção endoscópica de neoplasias da rinofaringe e da base do crânio.[34] As técnicas endoscópicas não somente evitam incisões faciais, mas permitem períodos de hospitalização mais curtos. O tumor mais comumente descrito removido através de técnicas transnasais é o papiloma invertido, retirado em pedaços. Há, também, relatos bem-sucedidos da remoção endoscópica de mucoceles. Várias abordagens cirúrgicas abertas têm sido descritas para obter acesso à parte central da base do crânio. Para tumores da rinofaringe, a abordagem transpalatina oferece excelente visualização. O acesso transfacial da rinotomia lateral com maxilectomias mediais unilaterais ou bilaterais, apesar da incisão facial, oferece maior exposição lateral. O procedimento de *degloving* facial médio permite excelente exposição da maxila, dos seios paranasais e da rinofaringe bilateralmente sem incisões faciais. A parede posterior do seio maxilar pode ser removida, permitindo o acesso à fossa pterigomaxilar e à fossa infratemporal mais profunda. Para doença localizada mais lateralmente, os acessos transmastóideo, transcoclear e translabiríntico descritos por Fisch são empregados isoladamente ou combinados com acessos mais anteriores. Acessos mais extensos incluem a separação facial lateral e a flutuação mandibular, as vias frontorbital ou frontorbital zigomática, a zona de flutuação maxilar, e, para a doença da rinofaringe alta, o acesso subfrontal propicia excelente exposição medial* (Fig. 33-13).

Operação da Hipófise

Embora a neurocirurgia compreenda a disciplina responsável pelo tratamento abrangente da doença da hipófise, uma colaboração recente entre otorrinolaringologistas com habilidades em cirurgia endoscópica dos seios e neurocirurgiões resultou no desenvolvimento da operação da hipófise minimamente invasiva. A abordagem endoscópica transnasal transesfenoidal proporciona excelente visualização do campo operatório e evita incisões intraorais e nasais anteriores, tamponamento nasal e complicações pós-operatórias como desvio septal e anestesia do lábio. A duração da estada hospitalar, o uso de drenos lombares e a necessidade de tamponamento nasal têm-se revelado significativamente reduzidos com a cirurgia da hipófise minimamente invasiva, em comparação com as abordagens abertas tradicionais.[34] A reconstrução da sela pelo reparo endoscópico minimamente invasivo tem revelado que a função esfenoidal normal pode ser mantida enquanto se obtêm excelentes resultados em termos de baixa incidência de fístula do LCR e morbidade (Fig. 33-14).[35]

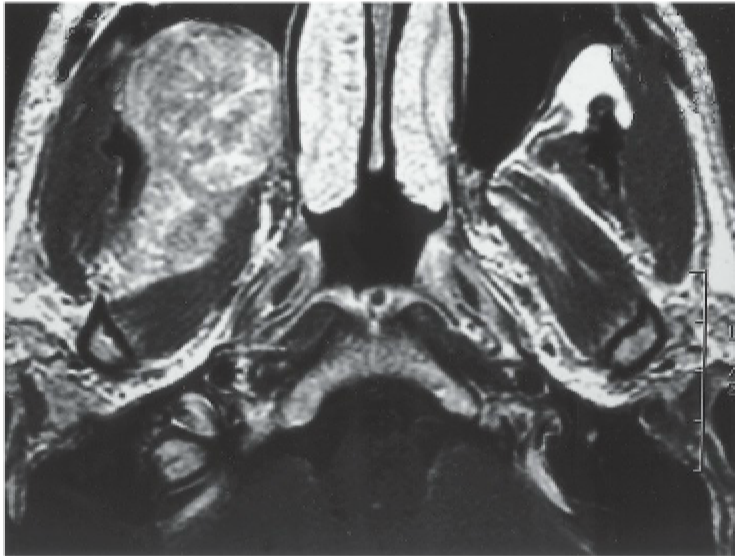
Ouvido e Osso Temporal

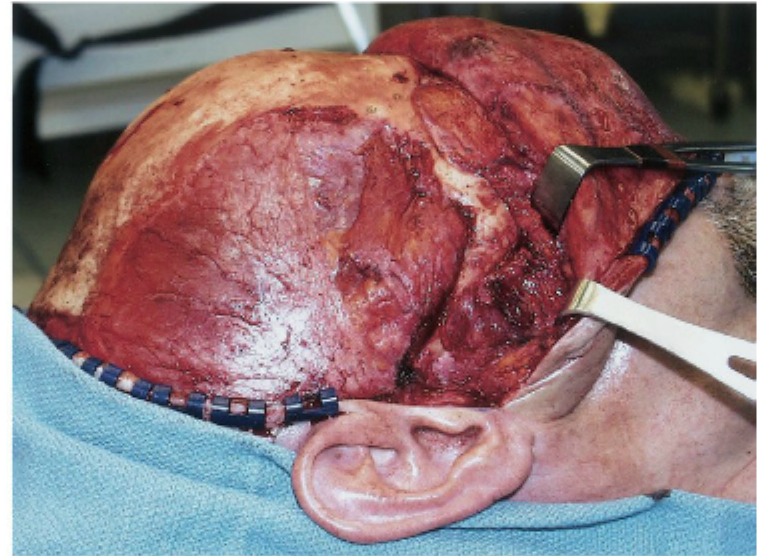
Com referência a tumores do ouvido, as estruturas comumente envolvidas incluem o ouvido externo, o ouvido médio e o ouvido interno. O ouvido externo consiste no pavilhão auricular ou pina e no canal auditivo externo para a membrana timpânica. O ouvido médio contém a cavidade timpânica propriamente dita, os ossículos, a tuba auditiva, o recesso epitimpânico e a cavidade mastoidea. Os limites do ouvido médio incluem a membrana timpânica e a parte escamosa do osso temporal lateralmente, o osso temporal petroso medialmente, o tegmento do tímpano ou teto superiormente, o canal carotídeo anteriormente, a mastoide posteriormente e o assoalho do osso timpânico inferiormente. O ouvido interno está contido na parte petrosa do osso temporal e consiste no labirinto membranoso e ósseo e no canal auditivo interno.

A avaliação de neoplasias do ouvido e do osso temporal exige exame físico apropriado e testes audiológicos e vestibulares, bem como avaliação radiológica. Achados de perda auditiva, vertigem, disfunção da tuba auditiva com otite média serosa, déficits de nervos cranianos, tinido pulsátil, drenagem e dor surda profunda costumam associar-se a tumores e devem ser minuciosamente avaliados. A TC desempenha um papel relevante na avaliação do osso temporal, devido à anatomia complexa contida dentro dos confins ósseos. A RM com gadolínio é complementar e usada para definir a anatomia das partes moles (Fig. 33-15).

Neoplasias do pavilhão auricular estão mais frequentemente relacionadas com a exposição ao sol e incluem CEC e carcinomas basocelulares. O ceratoacantoma é um tumor benigno caracterizado por crescimento rápido e involução espontânea que pode ser confundido com um CEC. No canal auditivo externo, podem surgir adenocarcinomas das glândulas ceruminais, carcinoma adenoide cístico e fibroxantomas atípicos. No interior do osso temporal, as neoplasias benignas incluem adenomas,

*N.T.: Exposição cirúrgica intraoral das estruturas mandibulares, rolando o lábio inferior e os tecidos moles vestibulares sobre o queixo para expor a sínfise.


A


B

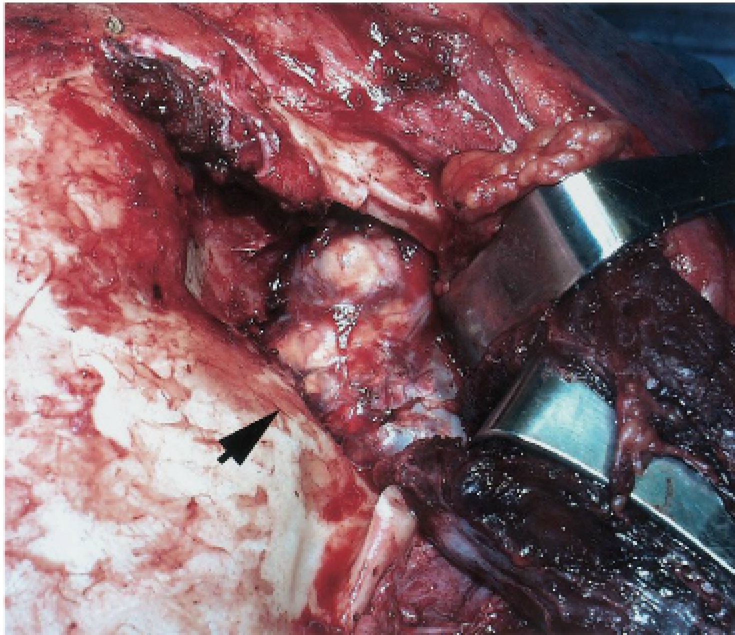

C

Figura 33-13 **A,** RM de um homem de 60 anos de idade com neuroma no lado direito de V3, estendendo-se à fossa infratemporal e ao espaço parafaríngeo. **B,** A incisão bicoronal com acesso transzigomático é usada para a abordagem do tumor **(C)**, que é visualizado (depois de rebatimento do músculo temporal) emanando da região do forame oval *(seta)*.

paragangliomas (na membrana timpânica e no bulbo jugular), neuroma do acústico e meningioma. O CEC é o câncer mais comum no osso temporal, havendo também adenocarcinoma com origem no ouvido médio ou no saco endolinfático. Na população pediátrica, predominam os sarcomas de partes moles, como os rabdomiossarcomas. As metástases são causa pouco reconhecida de tumores ósseos petrosos.

As doenças malignas do pavilhão auricular são tratadas semelhantemente aos cânceres de pele em outra parte da face. A microcirurgia de Mohs com um controle das margens por corte de congelação minimiza a quantidade de tecido normal ressecado com a malignidade cutânea. O envolvimento de cartilagem subjacente leva ao crescimento mais disseminado, requerendo auriculectomia parcial ou total. Se a extensão da doença for grande, poderá estar indicada uma ressecção do osso temporal lateral, na tentativa de preservação do nervo facial e da orelha interna. Quando o nervo facial ou a glândula parótida estiverem envolvidos, realiza-se uma ressecção lateral do osso temporal com parotidectomia. A radioterapia pode ser usada incomumente para tratamento primário ou, mais comumente, para o tratamento complementar, no caso de propagação perineural ou em tumores pouco diferenciados.

O tratamento de tumores envolvendo o ouvido médio e o canal ósseo consiste na ressecção em bloco daquelas estruturas com risco de envolvimento. Raramente, quando os tumores envolvem apenas o canal externo e sem destruição óssea, poderá, então, ser realizada uma ressecção em manga. Uma ressecção lateral do osso temporal remove o canal ósseo e o cartilaginoso, a membrana timpânica e os ossículos. Uma ressecção subtotal do osso temporal envolve remoção do canal auricular, da orelha média, do osso petroso, da articulação temporomandibular e do nervo facial. O envolvimento do ápice petroso precisa de ressecção total do osso temporal com remoção da artéria carótida. O CEC, no interior do ápice petroso, é considerado incurável, embora o carcinoma adenoide cístico e os sarcomas seletos com grau baixo possam ser removidos com uma ressecção total do osso temporal. Os objetivos da reconstrução das falhas do osso temporal são a proteção de vazamentos de LCR e a cobertura de estruturas vitais e do osso restante para preparar para radioterapia pós-operatória. A reabilitação do nervo facial será discutida com os tumores das glândulas salivares. Retalhos miocutâneos pediculados, como o retalho do trapézio inferior, têm sido usados para cumprir esses objetivos e proporcionar volume para restaurar a estética da área.[36] Uma

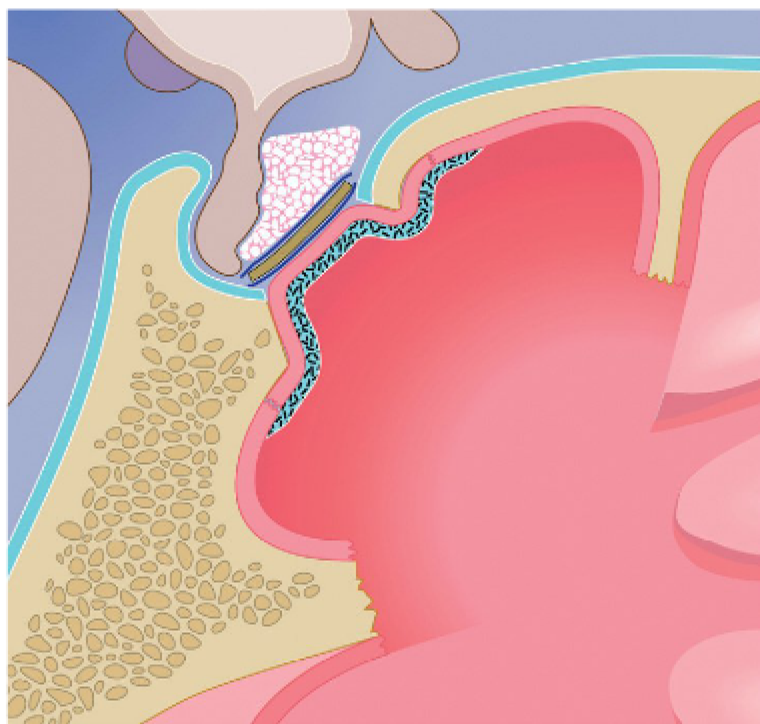


Figura 33-14 **Após abrir endoscopicamente o seio esfenoidal na técnica de hipofisectomia minimamente invasiva e ressecar o tumor hipofisário, a reconstrução selar é realizada em camadas. O defeito selar é parcialmente preenchido com Gelfoam® ou gordura, seguido por camadas de derme humana acelular, cartilagem, derme humana acelular, mucosa e cola de fibrina**. (Com permissão de Lorenz RR, Dean RL, Chuang J, Citardi MJ: Endoscopic reconstruction of anterior and middle cranial fossa defects using acellular dermal allograft. Laryngoscope 113:496-501, 2003.)

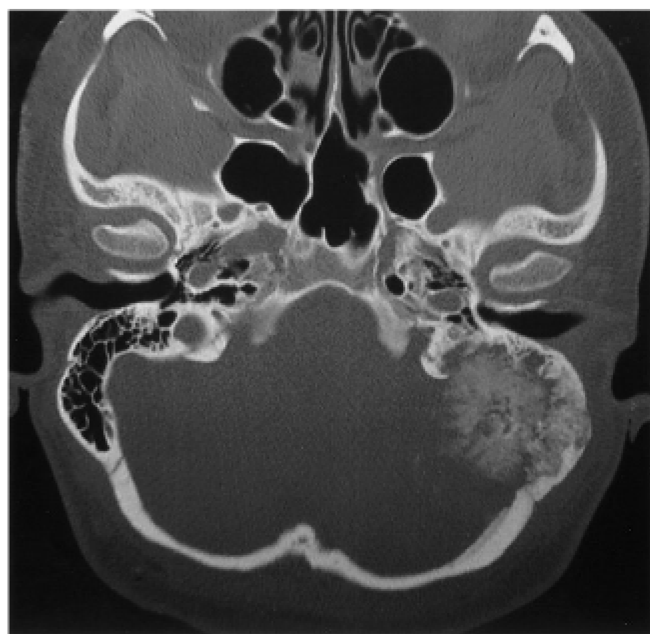
prótese de orelha permite uma reabilitação aceitável quando se realiza auriculectomia total.

Neoplasias das Glândulas Salivares

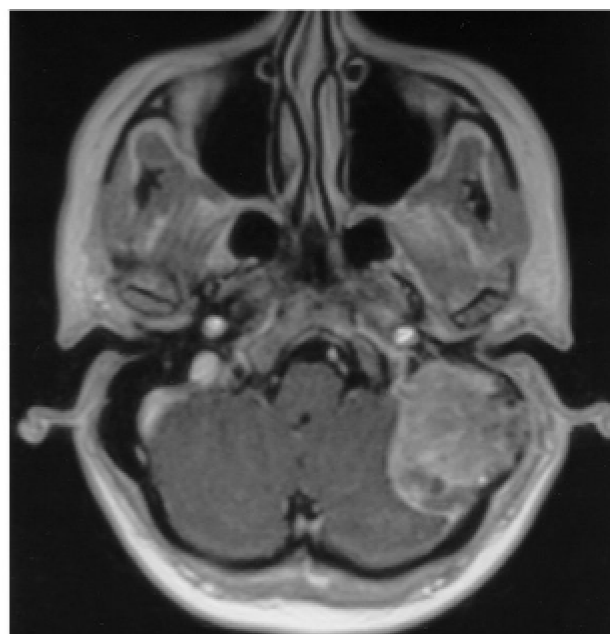
As glândulas salivares maiores incluem as parótidas, as glândulas submandibulares e as glândulas sublinguais. Há, também, aproximadamente 750 glândulas salivares menores espalhadas por toda a submucosa da cavidade oral, orofaringe, hipofaringe, laringe, espaço parafaríngeo e rinofaringe. As neoplasias das glândulas salivares são raras, constituindo 3% a 4% das neoplasias da cabeça e do pescoço. A maioria das neoplasias origina-se na parótida (70%), enquanto os tumores da glândula submandibular (22%) e da glândula sublingual e das glândulas salivares menores (8%) são menos comuns. A proporção de tumores malignos para benignos varia também por local: na glândula parótida, 80% são benignos e 20%, malignos; nas glândulas submandibular e sublingual, 50% são benignos e 50%, malignos; nas glândulas salivares menores, 25% são benignos e 75%, malignos.

A glândula parótida é a maior glândula salivar, dividindo-se em lobo superficial e lobo profundo pelo nervo facial. Nas imagens, os lobos podem ser diferenciados pela veia retromandibular, comumente encontrada na divisão dos lobos. Os tumores do lobo profundo situam-se no espaço parafaríngeo. O ducto de Stensen tem aproximadamente 5 cm de comprimento e penetra o coxim gorduroso bucal para abrir-se na cavidade oral oposta ao segundo molar superior. As glândulas submandibulares associam-se estreitamente ao nervo lingual no triângulo submandibular e desembocam, através do ducto de Wharton, na papila imediatamente lateral ao frênulo. A glândula sublingual situa-se na tábua interna da mandíbula e secreta através de minúsculas aberturas (ductos de Rivinus) diretamente no assoalho da boca ou através de vários ductos que se unem para formar o ducto sublingual comum (de Bartholin), que, então, funde-se com o ducto de Wharton.

Inúmeras doenças não neoplásicas comumente afetam as glândulas salivares. Sialadenite é uma inflamação aguda, subaguda ou crônica de uma glândula salivar. A sialadenite aguda comumente afeta as glândulas parótida e submandibular e pode



A



B

Figura 33-15 **A, TC de uma mulher de 19 anos de idade com osteossarcoma do osso temporal esquerdo com destruição óssea da mastoide. B, RM é útil para determinar a extensão do tumor e a falta de invasão cerebral.**

ser causada por infecção bacteriana (mais frequentemente *Staphylococcus aureus*) ou viral (caxumba). A sialadenite crônica decorre de inflamação granulomatosa das glândulas, comumente associada a sarcoidose, actinomicose, tuberculose ou doença da arranhadura de gato. A sialolitíase é o acúmulo de calcificações obstrutivas no sistema glandular ductal, mais comum na glândula submandibular (90%) que na parótida (10%). Quando os cálculos se tornam obstrutivos, a estase da saliva pode causar infecção, criando uma glândula dolorosa e agudamente edemaciada. As lesões linfoepiteliais benignas são aumentos de volume glandulares não neoplásicos associados a doenças autoimunes, como a síndrome de Sjögren.

As neoplasias das glândulas salivares apresentam-se mais frequentemente como massas de crescimento lento e circunscritas. Sintomas como dor, crescimento rápido, fraqueza nervosa e parestesias, além de sinais de linfadenopatia cervical e fixação à pele ou aos músculos subjacentes, sugerem doença maligna. Quando o sintoma de apresentação é a paralisia facial unilateral, esta pode ser erroneamente diagnosticada como paralisia de Bell, cabendo ressaltar que todos os pacientes com paralisia de Bell mostrarão certa melhora do movimento facial em 6 meses depois do início da fraqueza. O trismo associa-se ao envolvimento da musculatura pterigoide por câncer no lobo profundo da parótida. A palpação bimanual de massas submandibulares auxilia a determinar se há fixação às estruturas em volta. TC e RM das malignidades salivares tendem a mostrar bordas tumorais irregulares e obliteração dos planos gordurosos no espaço parafaríngeo em cânceres profundos nos lobos da parótida. A precisão da citologia por punção aspirativa nas glândulas salivares já foi bem estabelecida. Sensibilidade, especificidade e precisão de aspirados da glândula parótida em uma série foram de 92%, 100% e 98%, respectivamente.[37] A excisão da glândula é usada para confirmar o diagnóstico definitivo.

Tumores benignos das glândulas salivares incluem adenomas pleomórficos, vários adenomas monomórficos (inclusive tumores de Warthin, oncocitomas, adenomas de células basais, adenomas canaliculares e mioepiteliomas), vários papilomas ductais e hemangiomas capilares. Os adenomas pleomórficos são responsáveis por 40% a 70% de todos os tumores das glândulas salivares, mais comumente ocorrendo na cauda da parótida. Como todos os tumores benignos da parótida, o tratamento de escolha é a excisão cirúrgica com uma margem de tecido normal (p. ex., parotidectomia superficial). Na parótida, se isso for possível sem remoção completa do lobo afetado, o aspecto pós-operatório estético será superior ao de pacientes nos quais é removido um lobo completo. Deve-se evitar ressecção sem margens de adenomas pleomórficos porque esse procedimento está relacionado com aumento das taxas de recorrência.[38] O nervo facial não deve ser sacrificado na remoção de uma lesão benigna (Fig. 33-16). O tumor de Warthin, ou cistadenoma papilífero linfomatoso, é o segundo tumor benigno mais comum da parótida e ocorre mais frequentemente em homens brancos e mais idosos. Devido ao conteúdo mitocondrial alto nos oncócitos, o tumor de Warthin rico em oncócitos e os oncocitomas incorporarão tecnécio Tc 99m e terão aspecto de manchas quentes na cintilografia. Se a punção aspirativa sugerir um tumor de Warthin de crescimento lento com técnicas confirmatórias pelo tecnécio em um paciente com contraindicações para intervenção cirúrgica, o tumor poderá ser acompanhado de perto, porque não tem potencial maligno.

Os tumores salivares malignos são estadiados de acordo com o tamanho: T1 é inferior a 2 cm, T2 tem 2 a 4 cm, T3 é maior que 4 cm ou qualquer tumor com extensão extraparenquimatosa macroscópica e T4 envolve invasão de tecidos ao redor. Os tumores salivares malignos estão relacionados no Quadro 33-1. O carcinoma mucoepidermoide é o tumor maligno mais comum da glândula parótida e pode ser dividido em tumores com baixo e alto graus. As lesões com alto grau têm propensão para metástases regionais e a distância e taxas de sobrevida correspondentes menores que os carcinomas mucoepidermoides com baixo grau. O carcinoma adenoide cístico constitui 10% de todas as neoplasias salivares, dois terços ocorrendo nas glândulas salivares menores. Os tipos histológicos de carcinoma adenoide cístico são tubulares, cribiformes e sólidos, relacionados do melhor para o pior prognóstico. Um padrão de crescimento indolente e uma propensão inexorável para invasão perineural caracterizam o carcinoma adenoide cístico. A propagação linfática regional é incomum, embora ocorram metástases a distância nos primeiros 5 anos depois do diagnóstico, podendo permanecer assintomáticas por décadas. Os tumores mistos malignos incluem cânceres originados em adenomas pleomórficos, denominados *carcinoma ex adenoma pleomórfico*, e tumores mistos malignos novos. O risco de transformação maligna dos adenomas pleomórficos benignos é de 1,5% nos primeiros 5 anos, mas aumenta para 9,5% se o tumor benigno estiver presente há mais de 15 anos.[39] A maior parte dos linfomas de glândulas salivares é da variedade não Hodgkin (85%). O risco de linfoma maligno em pacientes com síndrome de Sjögren é 44 vezes mais alto do que na população normal. Tumores metastáticos são mais frequentemente de carcinomas cutâneos e melanomas do couro cabeludo, área temporal e orelha. Os tumores metastáticos a distância são raros, mas podem originar-se de pulmão, rins e mama.

Quadro 33-1 Tumores das Glândulas Salivares Maiores e Menores

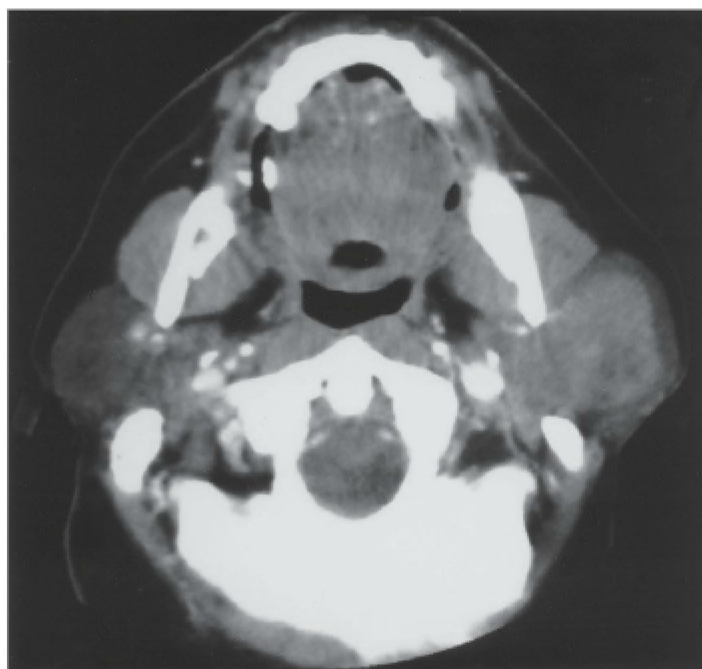
Benignos

Adenoma pleomórfico
Tumor de Warthin
Hemangioma capilar
Oncocitoma
Adenoma de células basais
Adenoma canalicular
Mioepitelioma
Sialadenoma papilífero
Papiloma intraductal
Papiloma ductal invertido

Malignos

Carcinoma de células acinares
Carcinoma mucoepidermoide
Carcinoma adenoide cístico
Adenocarcinoma polimorfo com baixo grau
Carcinoma epitelial-mioepitelial
Adenocarcinoma de células basais
Carcinoma sebáceo
Cistadenocarcinoma papilífero
Adenocarcinoma mucinoso
Carcinoma oncocítico
Carcinoma do ducto salivar
Adenocarcinoma
Carcinoma mioepitelial
Tumor misto maligno
Carcinoma epidermoide
Carcinoma de pequenas células
Linfoma
Carcinoma metastático
Carcinoma ex-adenoma pleomórfico

A


B

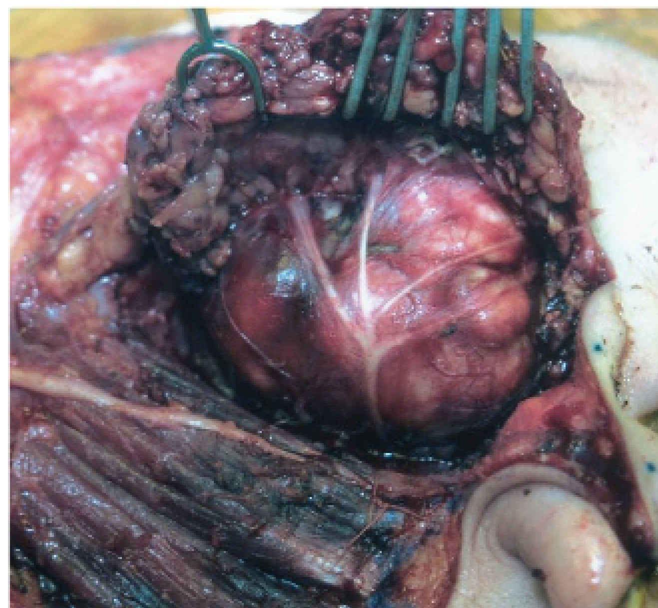

C

Figura 33-16 **A,** Mulher com 34 anos de idade e massa assintomática na parótida esquerda. **B,** TC demonstrando orla de tecido parotídeo normal superficial à massa heterogênea mais profunda. **C,** O nervo facial estirado sobre o adenoma pleomórfico no lobo profundo e com preservação do lobo superficial, que foi levantado juntamente com o retalho de pele para melhor estética pós-operatória e prevenção de síndrome de Frey ou sudorese gustatória no pós-operatório.

O tratamento dos tumores malignos das glândulas salivares é a excisão cirúrgica em bloco. A radioterapia é administrada no pós-operatório para tumores com alto grau, demonstrando doença extraglandular, invasão perineural, invasão direta dos tecidos em torno, ou metástases regionais. Para tumores confinados ao lobo superficial da glândula parótida, pode ser realizada uma lobectomia lateral com preservação do nervo facial. Tumor macroscópico não deve ser deixado *in situ*, mas, se o nervo facial puder ser preservado por descascamento do tumor com relação ao nervo, este deverá ser preservado, realizando-se radioterapia para doença residual microscópica. Para cânceres do lobo profundo, realiza-se uma parotidectomia total. São realizadas dissecções cervicais eletivas para tumores de alto grau, como o carcinoma mucoepidermoide de alto grau. Para o envolvimento macroscópico do nervo facial, realiza-se dissecção do osso temporal, e o nervo é sacrificado proximalmente para se obter margem negativa. Quando o nervo facial é removido, pode ser realizada a reabilitação com enxerto de nervo simultâneo, na esperança de produzir tono muscular facial. Embora o objetivo primário da reabilitação do nervo facial seja a proteção da córnea da exposição crônica, outras preocupações incluem competência oral, manutenção da válvula nasal e razões estéticas. Pesos de ouro para a pálpebra superior, tarsorrafias laterais, tipoias faciais estáticas e procedimentos de reinervação tardia também são usados para a reabilitação facial. Os cânceres da glândula submandibular e das glândulas salivares menores são tratados de maneira semelhante aos cânceres da parótida, através de ressecção em bloco. Doenças malignas das glândulas submandibulares são removidas com um conteúdo nível I e uma dissecção cervical radical modificada. O envolvimento macroscópico dos nervos hipoglosso ou lingual exige sacrifício e obtenção de margem negativa, seguindo os nervos em direção à base do crânio. O carcinoma adenoide cístico é altamente neurotrópico, e o tratamento compreende remoção do tumor macroscópico e radioterapia no caso de suspeita de doença microscópica na periferia do tumor.

Pescoço e Primário Desconhecido

A investigação de massa cervical é diferente em crianças e adultos, devido às diferentes etiologias. As massas cervicais são comuns em crianças e, mais frequentemente, representam processos inflamatórios ou anomalias congênitas. Das massas cervicais pediátricas persistentes, 2% a 15% das removidas são malignas. A avaliação pediátrica exige minucioso exame de cabeça e pescoço, incluindo endoscopia da rinofaringe e da laringe. A etiologia mais comum da adenopatia cervical são as infecções virais do trato respiratório superior. A linfadenopatia associada geralmente desaparece em 2 semanas, embora a linfadenopatia da mononucleose possa persistir por 4 a 6 semanas. A localização da massa, bem como seu caráter, são frequentemente diagnósticos. A linfadenopatia não causada por infecções virais pode representar um processo infeccioso menos comum. Uma linfonodopatia cervical bacteriana é causada, com mais frequência, pelo estreptococo β-hemolítico do grupo A ou pelo *S. aureus*. O escrófulo é a adenite cervical por tuberculose, sendo relativamente incomum em países industrializados, embora micobactérias atípicas também possam causar linfonodopatia cervical. Deve-se suspeitar da doença da arranhadura do gato, se houver uma história de contato com gatos, e realizar o teste por anticorpos por imunofluorescência indireta para *Bartonella henselae*. Massas na linha média incluem cistos do ducto tireoglosso, aumento de linfonodos, cistos dermoides, hemangiomas ou lobos piramidais da tireoide. Massas não linfoides anteriores ao músculo esternocleidomastóideo são, mais comumente, cistos branquiais. Massa de pequena consistência e compressível no triângulo posterior pode representar um linfangioma (ou higroma cístico), que geralmente se apresenta antes dos 2 anos de idade. Os teratomas cervicais estão presentes ao nascimento e podem envolver compressão das vias aéreas ou do esôfago. As doenças malignas mais comumente encontradas em massas cervicais pediátricas incluem sarcomas, linfomas e carcinoma metastático da tireoide.

No adulto, as massas cervicais estão mais frequentemente associadas a doenças malignas do que nas crianças. *Massas persistentes com mais de 2 cm representam câncer em 80% dos casos.* Além do exame de cabeça e pescoço, a TC auxilia na avaliação não apenas de massas, mas de primários em potencial. É realizada punção aspirativa com agulha fina (< calibre 22) como uma das etapas iniciais na investigação de massas cervicais, com uma precisão total de 95% para massas cervicais benignas e de 87% para massas malignas (Fig. 33-17).[40] Como nas crianças, a localização das massas sustenta a probabilidade do diagnóstico: massas na linha média podem representar cistos do ducto tireoglosso, tumores dermoides, gânglios delfianos, massas tireóideas, lipomas ou cistos sebáceos. Os cistos do ducto tireoglosso representam o trato vestigial de descida que a tireoide seguiu do forame cego à localização normal abaixo da cricoide. O cisto pode aumentar de volume mais tardiamente, concomitantemente com uma infecção do trato respiratório. A excisão cirúrgica deve incluir a parte central do osso hioide (procedimento de Sistrunk) ou a recorrência é mais provável.

Massas cervicais laterais persistentes em adultos podem representar aumento de volume benigno ou maligno de linfonodos, neuromas ou neurofibromas, tumores dos corpos carotídeos, cistos branquiais, lipomas, cistos sebáceos, cistos das paratireoides, ou tumor primário de partes moles. O aumento no volume de linfonodos pode ser secundário a uma infecção de etiologia semelhante à da população pediátrica, bem como

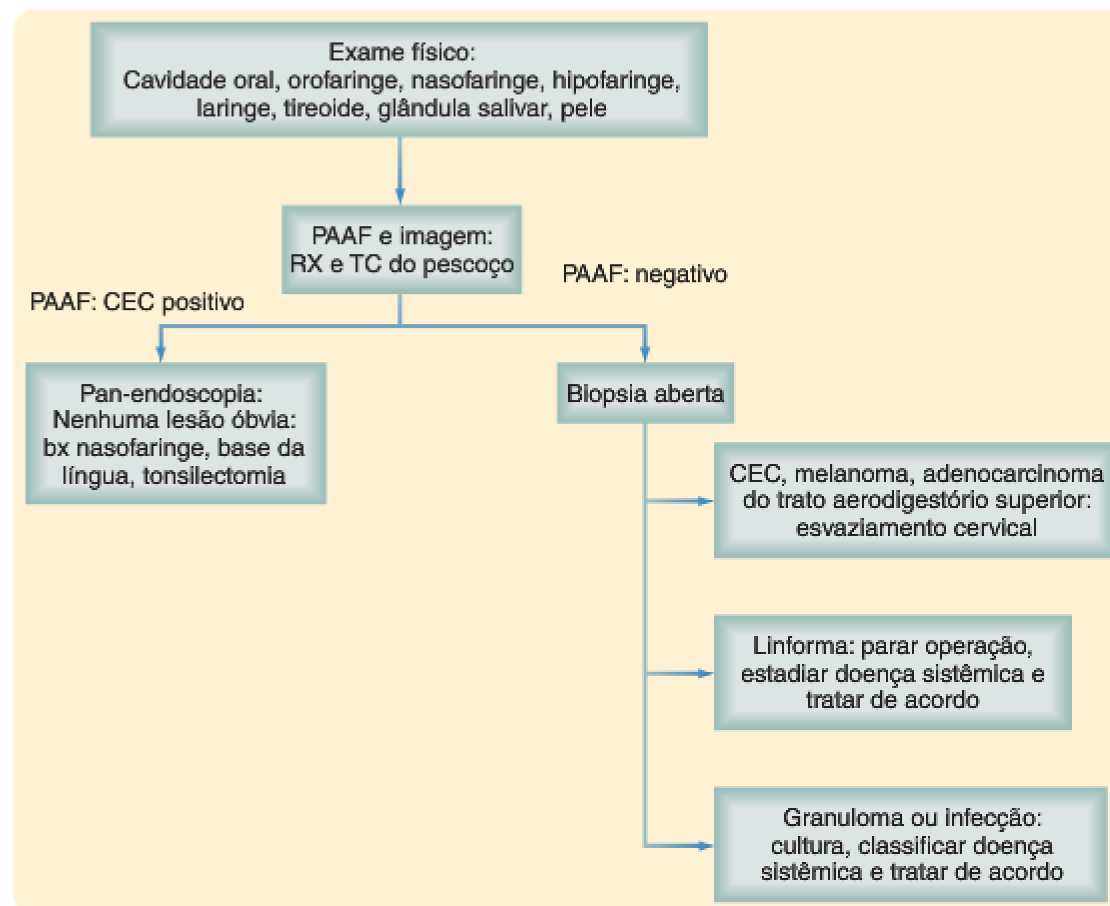


Figura 33-17 Organograma de avaliação de massa assintomática, unilateral do pescoço em adultos. TC, tomografia computadorizada; RX, radiografia do tórax; PAAF, punção aspirativa com agulha fina; CEC, carcinoma epidermoide; bx, biópsia.

linfoma, metástases regionais de CEC, de melanomas, de carcinomas da tireoide ou de tumores das glândulas salivares, ou metástases a distância. Mais comumente, a linfonodopatia em um adulto é indicativa de CECCP metastático, sendo o linfoma menos provável. O CEC metastático procede mais comumente da rinofaringe, orofaringe ou hipofaringe, e sua presença é indicativa de mal prognóstico. Em todos os casos de metástases para o pescoço, a linfonodectomia como tratamento é valiosa somente nos casos de CEC, de tumores das glândulas salivares, de melanoma e de carcinoma da tireoide. De outro modo, a remoção dos linfonodos metastáticos está indicada apenas para o diagnóstico, podendo ser iniciado o tratamento sistêmico. Nos casos de aumento no volume de múltiplos linfonodos, devem ser investigados os diagnósticos de vírus da imunodeficiência humana, toxoplasmose e infecção fúngica.

Menos frequentemente, ocorrem, de fato, massas cervicais benignas em adultos. O aparelho da fenda branquial que persiste depois do nascimento pode dar origem a muitas massas cervicais. Os cistos do primeiro arco branquial apresentam-se nas áreas pré-auricular ou submandibular e associam-se estreitamente ao canal auditivo externo e a parótida, podendo exigir dissecção do nervo facial durante a excisão. Os cistos e fístulas do segundo e terceiro arcos branquiais apresentam-se anteriormente ao músculo esternocleidomastóideo e costumam tornar-se sintomáticos após infecções do trato respiratório superior. Embora a segunda fenda branquial se comunique com a fossa tonsilar ipsilateral, a terceira se comunica com o seio piriforme. A remoção do cisto e do trajeto necessita de dissecção ao longo do trajeto embrionário de descida. Os remanescentes da segunda fenda branquial têm um trajeto entre as artérias carótidas interna e externa. Os tratos da terceira fenda branquial têm trajeto posterior a ambos os ramos da artéria carótida. Ocasionalmente, pode ser encontrado um carcinoma no interior do cisto. Continua a controvérsia sobre o carcinoma representar metástase cística da base da língua ou da tonsila, ou se pode ocorrer novo câncer num cisto branquial.[41]

Os tumores dos corpos carotídeos ou quimiodectomas são mais apropriadamente denominados *paragangliomas* e originam-se nos paragânglios branquioméricos no corpo carotídeo. Os tumores geralmente são benignos, unifocais e não hereditários, apresentando-se como massa indolor na bifurcação da carótida e com um sinal de lira característico na arteriografia da carótida (Fig. 33-18). Devido à sua natureza altamente vascular, a biopsia está contraindicada. A embolização pré-operatória é realizada nos tumores maiores que 3 cm. A sequela mais comum da ressecção é a lesão de nervos cranianos, mais comumente do nervo laríngeo superior, mas também do nervo vago ou do nervo hipoglosso nos grandes tumores. Os tumores com mais de 5 cm se associam a uma necessidade de substituição concomitante da artéria carótida.[42] A *síndrome da primeira mordida* foi cunhada para descrever o fenômeno de dor com o início da mastigação, supostamente causada por remoção dos nervos simpáticos em torno da bifurcação carotídea e reinervação das parótidas por fibras parassimpáticas. A excisão de tumores bilaterais nos corpos carotídeos pode levar à insuficiência dos barorreceptores, com amplas flutuações da pressão arterial.

Os tumores do espaço parafaríngeo são distinguidos por sua localização: pré-estiloide, geralmente de origem em glândula salivar, ou pós-estiloide, geralmente de origem vascular ou neurogênica. Os sintomas de apresentação podem ser massa na parte superior do pescoço, aumento da parótida ou na fossa tonsilar, trismo, disfagia, síndrome de Horner, ou comprometimento de nervos cranianos. Os tumores incluem paraganglioma, neoplasias de glândulas salivares, schwannoma ou neurilemoma, lipoma, sarcomas, ou linfonodopatia. O acesso a estes tumores é realizado mais comumente por via transcervical,

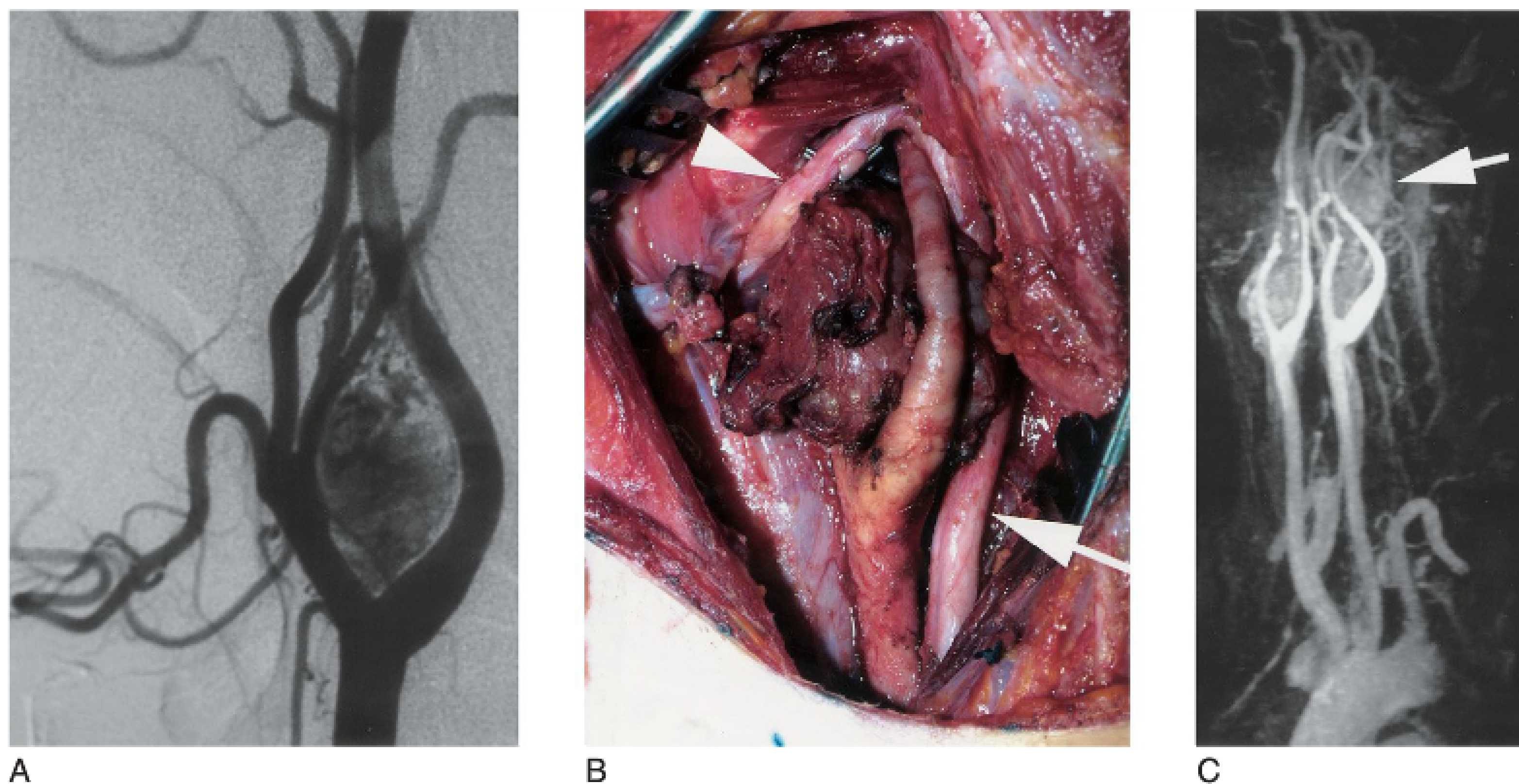


Figura 33-18 **A,** O característico sinal da lira na arteriografia de um paraganglioma do corpo carotídeo, afastando as artérias carótidas interna e externa. **B,** O tumor situa-se entre as artérias, superficialmente ao nervo vago *(seta)* e profundamente ao nervo hipoglosso *(ponta de seta)*. **C,** Angiorressonância magnética de outro paciente demonstrando tumores bilaterais nos corpos carotídeos, além de um paraganglioma vagal esquerdo mais superior *(seta)*.

tendo-se cuidado para preservar estruturas não envolvidas, como a artéria carótida e os grandes nervos cranianos (Fig. 33-19). Raramente, é preciso uma mandibulotomia.

TRAQUEOTOMIA

Hoje, a traqueotomia é usada mais comumente em pacientes que necessitam de ventilação mecânica prolongada para reduzir o risco de lesão da laringe, para auxiliar na ventilação e na higiene pulmonar e, ainda, para melhorar o conforto do paciente e os cuidados orais. Não há regra fixa quanto ao tempo pelo qual possa ser deixada uma cânula endotraqueal. Alguns laringologistas recomendam a conversão para traqueotomia depois de 3 dias de intubação, embora a maioria considere 2 a 3 semanas como limite. Outras razões comuns para realizar traqueotomia incluem aspiração crônica e obstrução aguda das vias aéreas secundárias a trauma facial ou laríngeo, ou infecções profundas dos espaços cervicais ou no perioperatório durante a ablação radical de câncer.

O termo *traqueotomia* implica formação de uma abertura que se fechará espontaneamente, uma vez retirado o tubo. Este fechamento por segunda intenção geralmente ocorre entre 5 e 7 dias, e o processo de cicatrização não deve ser acelerado por fechamento da pele com suturas devido ao risco de se formar um abscesso nesta ferida altamente contaminada. O termo *traqueostomia* implica formação de uma abertura permanente que fica aberta após a remoção do tubo. O cirurgião pode fazer uma traqueostomia por sutura de um retalho de anel traqueal à pele no momento da operação. Embora este retalho permita a substituição mais segura do tubo traqueal, caso seja acidentalmente decanulado, uma vez formada a junção mucocutânea, será necessário um procedimento cirúrgico usando retalhos de rotação de pele para fechar a traqueostomia. Deve-se pensar em uma traqueostomia permanente em casos de ventilação mecânica prolongada, de aspiração crônica, de apneia obstrutiva do sono e de obstrução incorrigível das vias aéreas superiores.

A avaliação pré-operatória deve incluir história de traqueotomia ou cirurgia cervical prévia, doença laríngea, problemas de sangramento, ou lesões da coluna cervical. As complicações perioperatórias da traqueotomia incluem sangramento, aspiração, pneumotórax e pneumomediastino, lesão do nervo laríngeo recorrente, e hipoxia. Os problemas a longo prazo incluem formação de tecido de granulação na pele e na traqueia, colapso da cartilagem traqueal e obstrução das vias aéreas, além de fístulas arteriais traqueoinominada e traqueoesofágica.

Embora a técnica tradicional aberta da traqueotomia ainda seja usada primariamente e preferida, recentemente, a traqueotomia percutânea ganhou espaço. Há relatos de aumento e diminuição das taxas de complicação com a técnica percutânea, em comparação com a técnica aberta.[43,44] Embora se possa suspeitar de que o trauma da dilatação dos anéis traqueais na técnica percutânea possa relacionar-se a um aumento substancial da estenose traqueal a longo prazo, nem sempre parece ser este o caso, e as traqueostomias percutâneas tornaram-se comuns em muitas unidades de terapia intensiva em pacientes com anatomia favorável e ambientes clínicos de suporte.

PARALISIA DAS CORDAS VOCAIS

Mais apropriadamente denominada *imobilidade das pregas vocais*, a perda de função das cordas vocais continua uma ocorrência comum. O nervo laríngeo recorrente inerva toda a musculatura laríngea, exceto o músculo cricotireóideo, que é inervado pelo nervo laríngeo superior. A paralisia dos músculos laríngeos pode ocorrer a partir de uma lesão do sistema nervoso central ou, mais comumente, por comprometimento de nervo periférico (90%). Uma vez que o nervo vago sai do forame jugular, o nervo laríngeo superior divide-se superiormente no espaço parafaríngeo e passa profundamente à artéria carótida. No lado esquerdo, o nervo laríngeo recorrente separa-se do nervo vago no tórax e passa em torno do arco aórtico ao nível do ducto arterioso, correndo superiormente ao sulco traqueoesofágico

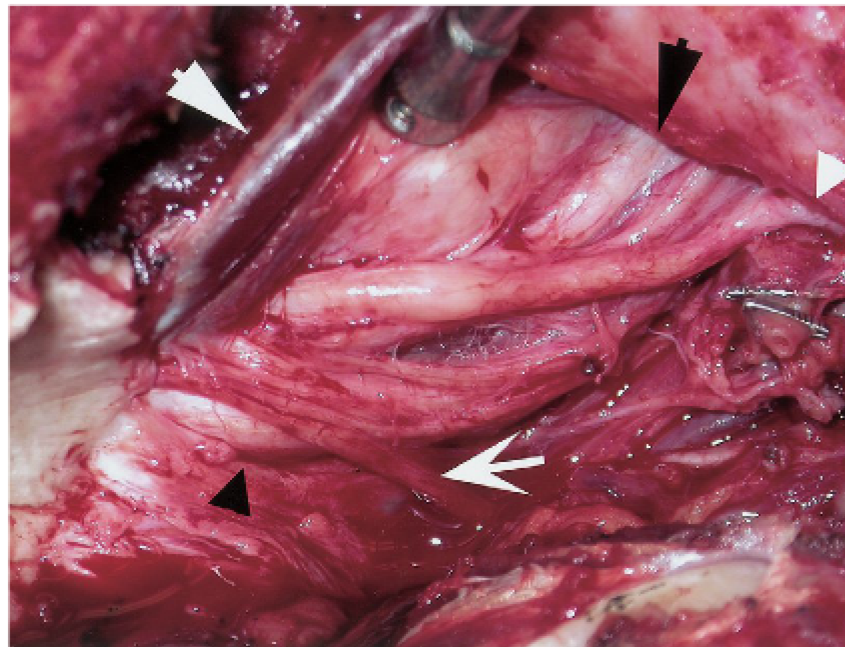


Figura 33-19 Espaço pós-estiloide esquerdo depois da remoção do tumor do espaço parafaríngeo e de ressecção lateral do osso temporal. A carótida é vista anteriormente *(ponta de seta negra)* onde entra na base do crânio, enquanto a veia jugular interna *(grande ponta de seta branca)* está rebatida posteriormente. O nervo vago *(grande ponta de seta negra)* associa-se estreitamente ao nervo hipoglosso *(pequena ponta de seta branca)*, e a separação dos dois nervos, neste nível, costuma levar a uma paralisia da corda vocal. O nervo glossofaríngeo é visto anteriormente *(grande seta branca)*.

até a articulação cricotireóidea. Provavelmente devido ao trajeto mais longo do nervo recorrente esquerdo, a paralisia da corda vocal esquerda é mais comum que a da direita. O nervo recorrente direito separa-se do vago, passando em torno da artéria subclávia direita e voltando à laringe (Fig. 33-20). Um nervo laríngeo recorrente não recorrente constitui um achado raro (0,5%-1,0%) no lado direito, caso em que o nervo se separa do vago antes de descer para o tórax e passa diretamente à laringe e se associa-se a uma artéria subclávia direita retroesofágica. Os acessos à coluna cervical, em geral, devem ser realizados a partir da esquerda para reduzir a lesão por tração do nervo recorrente, já que os acessos pelo lado direito se associam a uma taxa mais alta de lesões do nervo laríngeo.[45]

A disfunção do nervo laríngeo superior ocorre mais comumente depois da tireoidectomia, quando o nervo está mais próximo do pedículo vascular superior da tireoide, e pode deixar o paciente com dificuldade para obter precisão nos tons da voz, mais comumente notada nos que usam a voz de maneira profissional. A lesão do nervo laríngeo recorrente resulta em paresia ou paralisia da prega vocal. Os pacientes com imobilidade unilateral da corda vocal podem apresentar-se com disfonia, tosse ineficaz, disfagia, aspiração ou comprometimento das vias aéreas ou podem ser completamente assintomáticos devido a sua capacidade de compensar. O diagnóstico definitivo é feito através de laringoscopia, e a paresia sutil pode requerer exame estroboscópico. As etiologias da paralisia incluem trauma cirúrgico (mais comumente tireoidectomia), doenças malignas da tireoide, do mediastino, do esôfago ou da laringe, compressão do mediastino, neuropatia viral, doença vascular do colágeno, sarcoidose e neuropatia diabética, bem como muitas outras causas relatadas. A etiologia continua desconhecida em 20% dos pacientes. Como atualmente não é possível recriar a abdução e a adução da corda vocal, o objetivo do tratamento engloba criar medialização suficiente da corda vocal envolvida para permitir vocalização e tosse eficientes, bem como reduzir a disfonia e a aspiração. A medialização pode ser efetuada com infiltração intracordal de várias substâncias, inclusive gordura, Gelfoam e preparações cadavéricas de colágeno humano. Devido ao risco da formação de granuloma, raramente, hoje, aplica-se a injeção de Teflon. A tireoplastia com medialização, com ou sem adução concomitante da aritenoide, consiste numa janela criada cirurgicamente na cartilagem tireóidea, com inserção de Silastic®, hidroxiapatita, ou Gore-Tex®, revelando excelentes resultados. A reinervação laríngea através de uma anastomose da alça cervical-nervo laríngeo recorrente proporciona medialização com tono para a corda paralisada, mas leva muitos meses para se tornar eficaz. A paralisia bilateral das cordas vocais é um cenário incomum, manifesto por cordas vocais que continuam perto da posição média. Os pacientes mantêm uma voz forte, já que as cordas vocais continuam a vibrar, mas podem sofrer de obstrução e estridor das vias aéreas que coloquem a vida em risco, podendo demandar reintubação ou traqueotomia imediata.

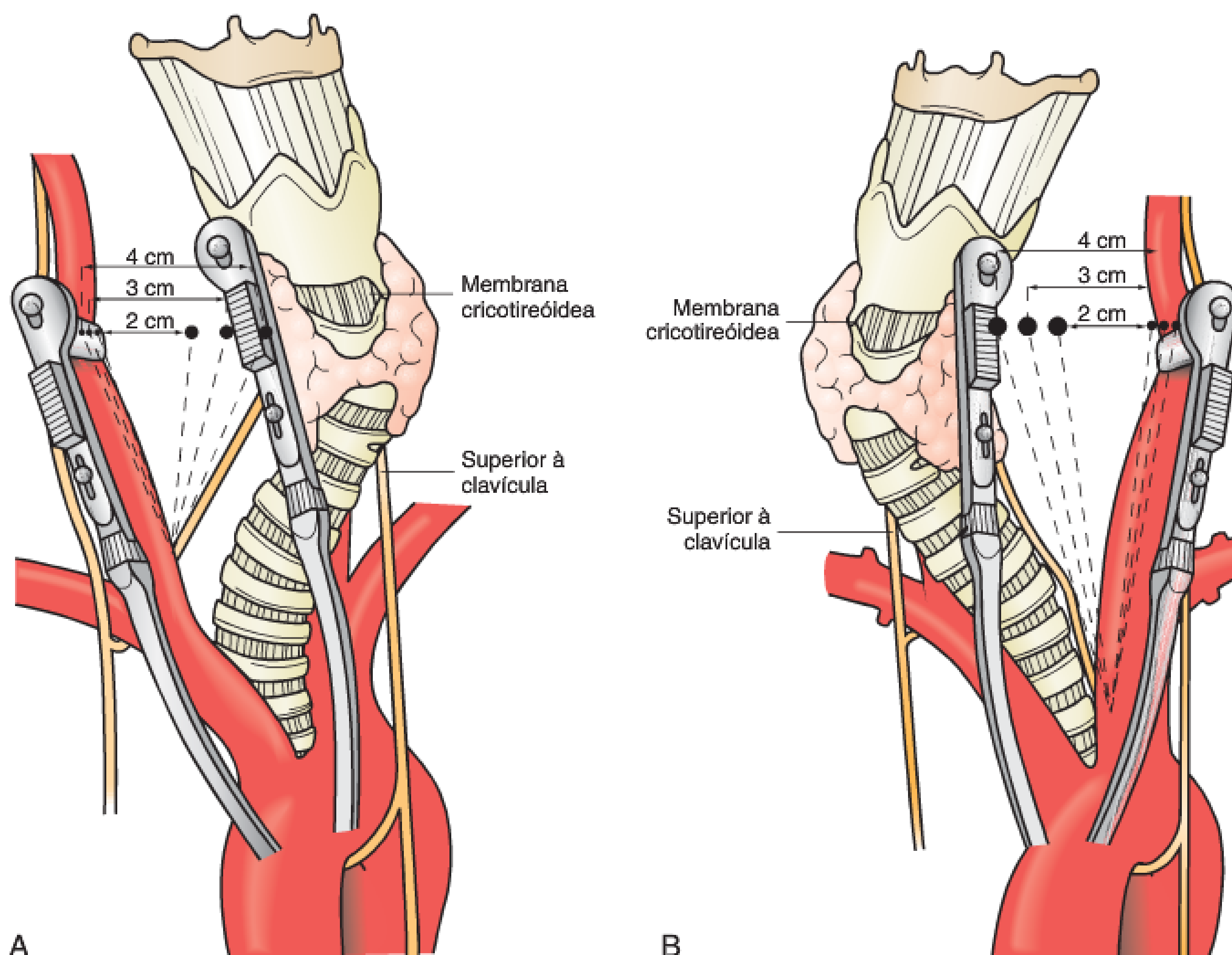


Figura 33-20 **Anatomia do nervo laríngeo recorrente direito (A) e esquerdo (B). O curso mais diagonal no lado direito predispõe os pacientes a lesão por tração durante operação do pescoço cervical anterior.** (Com permissão de Netterville JL, Koriwchak MJ, Winkle M, et al: Vocal fold paralysis following the anterior approach to the cervical spine. Ann Otol Rhinol Laryngol 105:85-91, 1996.)

RECONSTRUÇÃO

Talvez a área da cirurgia de cabeça e pescoço que tenha passado pelo maior avanço nos últimos 25 anos seja a reconstrução, abastecida, em grande parte, pelo advento dos retalhos livres microvasculares. Hoje, quase não há defeito que não possa ser reparado, e isto propicia ao cirurgião ablativo mais margem de segurança para obter margens livres de tumor. A cabeça e o pescoço são peculiares em sua forma e função intrincadas, sendo necessária uma reconstrução cuidadosa para levar o paciente de volta à sua condição pré-mórbida. A fala, a deglutição e a estética são mais comumente focalizadas quando se consideram os objetivos de reabilitação. A deglutição pode ser comprometida pela ressecção de tecidos locais da cavidade oral, orofaringe, hipofaringe, laringe e esôfago cervical. A perda de inervação, sensitiva ou motora, localmente ou na base do crânio, pode comprometer gravemente a deglutição. A radiação leva à fibrose de tecidos locais, bem como à perda da saliva e do paladar, e pode causar estenose anos após o término do tratamento. A reabilitação da fala é abordada no tópico sobre a laringe. Devido à proximidade e à complexidade das vias aéreas e do trato digestório, tais como cavidade oral, orofaringe, laringe e hipofaringe, a capacidade de manter as duas funções está estreitamente relacionada. Muitas vezes, ocorre aspiração quando o processo de deglutição é impedido. Embora um tubo de traqueotomia ajude a proteger um pouco as vias aéreas da aspiração e permita aumento da aspiração pulmonar, também prende a laringe à pele e costuma exacerbar a disfagia. Uma vez ocorrida a disfunção, o médico depara-se diante do desafio de manter o equilíbrio entre vias aéreas, fala e deglutição, ocasionalmente tendo que comprometer uma função para melhorar outra. Na via aérea superior intensamente disfuncional, às vezes faz-se necessário sacrificar uma função e realizar uma laringectomia ou inserir uma sonda gástrica permanente.

As deformidades estéticas são as mais óbvias na área da cabeça e do pescoço. Déficits funcionais não somente ocorrem na fala e na deglutição, mas também afetam a função palpebral, a competência oral e a manutenção de uma via aérea nasal e oral. Os princípios gerais incluem reconstruir a estrutura óssea subjacente, substituir a pele por pele de qualidade correspondente, minimizar a visibilidade das cicatrizes e as retrações, e reconstruir em zonas das unidades faciais. A pele deve ter cor, espessura e unidades portadoras de pêlos correspondentes, onde possível. As unidades faciais estéticas incluem a fronte, os olhos e a área periorbitária, a parte média da face, o nariz (que, em si, contém várias subunidades), e os lábios e mento. Existe um espectro de opções de reconstrução, com o fechamento por segunda intenção e o fechamento primário em uma extremidade e reconstrução extensa, como os retalhos livres microvasculares, na outra. A opção selecionada depende da localização e da gravidade do defeito, da saúde geral do paciente, dos locais doadores existentes para retalhos, das condições do tecido adjacente ao defeito (irradiado, infectado, previamente operado) e da funcionalidade da área a ser reconstruída. Não somente o cirurgião reconstrutivo deve escolher qual opção é melhor para um dado defeito, mas as opções secundárias e terciárias devem ser planejadas, em caso de fracasso do retalho ou de doença recorrente.

O fechamento por segunda intenção é opção excelente em vários cenários clínicos. As falhas de mucosa com camada subjacente de músculo ou osso vascularizado que não se contrairão até o ponto de impedir a função podem ser deixadas para cicatrizar por segunda intenção. Os exemplos incluem defeitos de tonsilectomia, ressecções da língua e alguns defeitos da mucosa da laringe. Provavelmente, o fechamento primário é a opção mais comumente usada para fechamento de defeito cutâneo. Devem ser feitas tentativas para manter as incisões dentro de linhas de tensão de pele relaxadas. Essas linhas são causadas por inserção muscular na pele e formam-se quando ocorre movimento mimético. As incisões paralelas às linhas de tensão da pele relaxada não somente respeitam as unidades estéticas da face, mas também têm a menor quantidade de tensão ao longo de si, o que diminui a cicatriz. Pode ser usada uma Z-plastia para reorientar uma linha de fechamento desfavorável para uma linha de tensão da pele relaxada.

Os enxertos de pele são mais comumente usados na cavidade oral, orelha ou em defeitos de maxilectomia, bem como para cobertura de locais doadores, como os retalhos livres radial do antebraço e fibular e o retalho deltopeitoral. Os enxertos cutâneos são completamente dependentes de nutrição do tecido sobre o qual são colocados e podem evoluir bem sobre músculo, pericôndrio e periósteo. Não ficam bem sobre osso ou cartilagem nem sobre tecido que tenha sido irradiado ou infectado, ou que seja hipovascular. Os enxertos de pele com espessura parcial contêm a epiderme e uma porção da derme, e são colhidos com um dermátomo com espessura aproximada de 12/1.000 a 18/1.000 polegadas. Enxertos mais finos exigem menos nutrientes para permanecer viáveis, mas também se contrairão mais quando integrados. Os enxertos podem ser enredados para permitir cobertura de uma superfície maior, mas estes, em geral, ficam restritos ao couro cabeludo ou à colocação sobre músculo devido a um resultado menos estético. Um suporte não aderente impregnado com antibiótico comumente é usado para manter a estabilidade entre o enxerto com espessura parcial e o leito receptor, por 5 dias, para permitir a transmissão de nutrientes e o crescimento de capilares no interior, enquanto ocorre a integração. Os locais doadores incluem as partes anterior e lateral das coxas e a região glútea.

Os enxertos de pele com espessura total se caracterizam por uma correspondência de cor, uma textura e um contorno melhores e menos contratura, porém com menores taxas de sucesso em comparação com os enxertos de espessura parcial. Os locais doadores comumente usados incluem a pele pós-auricular, da pálpebra superior e da fossa supraclavicular. Os enxertos compostos são ocasionalmente necessários para reconstrução de cartilagem e pele da asa nasal, podendo ser colhidos da concavidade da concha sem afetar significativamente o aspecto da pina. A derme acelular cadavérica humana preparada por remoção das células imunogênicas, deixando intacta a matriz de colágeno, tem recentemente adquirido mais popularidade como substituta para enxerto de pele e evita a necessidade de um local doador.

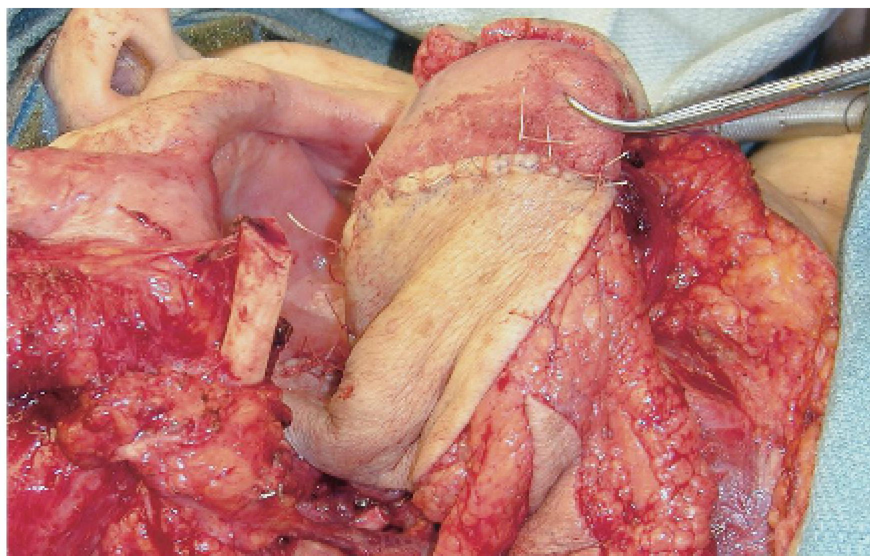
Retalhos locais da pele têm correspondência tecidual excelente devido à sua proximidade com o defeito. Desenhos comumente usados incluem retalhos de avanço, rotação, transposição, romboide e bilobado. Semelhantemente ao fechamento primário, os retalhos locais devem ter um desenho para ser incorporado nas linhas de tensão da pele. Embora os retalhos locais dependam do plexo capilar subdérmico, retalhos regionais têm uma irrigação axial. Este pedículo vascular é necessário para a viabilidade do retalho, porque abarca distâncias maiores e está contido na fáscia subcutânea ou num músculo subjacente, como num retalho miocutâneo. O retalho deltopeitoral ou retalho Bakamjian foi um dos primeiros retalhos regionais, tendo sido usado extensamente na reconstrução de cabeça e pescoço. Com base nos ramos perfurantes intercostais da artéria mamária interna, o retalho tem base medial e é desenhado sobre as regiões superiores do peitoral e do deltoide. Devido à flexibilidade da pele transferida, pode oscilar para cima para defeitos da pele ou reconstrução faríngea. Talvez o avanço mais significativo na reconstrução na cabeça e pescoço tenha sido a introdução do retalho miocutâneo peitoral, em 1978. Com base

no ramo peitoral da artéria toracoacromial, a artéria penetra o músculo peitoral a partir da superfície profunda. Um retalho de pele desenhado sobre o músculo, ou simplesmente o próprio músculo, pode ser transferido para reconstruir defeitos até a rinofaringe. Historicamente, o músculo peitoral faz um túnel sob a pele interposta para preservar o retalho deltopeitoral ipsilateral em caso de necessidade de futura cobertura. A ressecção de ramos do nervo peitoral assegura atrofia do músculo e reduz o volume sobre a clavícula. Além da reconstrução de defeitos da mucosa com pele vascularizada, a cobertura de uma artéria carótida exposta é uma conduta excelente para o retalho miógeno. O músculo trapézio oferece múltiplos retalhos de partes moles que podem ser rodados para defeitos na cabeça e no pescoço. O retalho miocutâneo da parte inferior do trapézio, com base na artéria escapular dorsal, já foi referido como escolha excelente para defeitos laterais do osso temporal.[36] Finalmente, os retalhos submentoniano e do platisma baseiam-se na artéria facial e oferecem excelente cobertura por retalho local para defeitos orais e orofaríngeos.

Um retalho livre engloba a remoção de tecido misto de um local distante, juntamente com a irrigação sanguínea e implantação da vasculatura no campo reconstrutivo. Embora a primeira transferência humana bem-sucedida de retalho livre fosse um retalho de interposição de jejuno, em 1959, a era moderna de reconstrução com anastomose vascular surgiu a partir da década de 1970, com progressos na instrumentação e na técnica. Hoje, a seleção de locais doadores permite o benefício de escolher entre locais com pedículos vasculares longos e de grande calibre que sejam anatomicamente consistentes. Além da vasculatura favorável, os locais doadores ótimos permitem um acesso simultâneo de duas equipes para ablação e confecção, a possibilidade de um retalho discreto, a transferência mista de estoque de osso capaz de aceitar implantes osteointegrados, a transferência de mucosa secretora ou a combinação dessas opções. A seleção dos pacientes para reconstrução com retalhos livres é de fundametal importância. Idade avançada não é contraindicação para reconstrução microvascular, embora radiação prévia do leito receptor, contração de tecidos em casos de reconstrução secundária ou falha prévia de retalhos livres devam levantar preocupações para o cirurgião reconstrutivo (geralmente cirurgião plástico especializado). A perda completa de uma transferência de tecido livre deve ocorrer em não mais que 5% dos casos.

O antebraço radial emergiu como cavalo de carga dos retalhos livres de partes moles para reconstrução na cabeça e no pescoço. Sendo um retalho fasciocutâneo com boas capacidades, o retalho do antebraço radial baseia-se na artéria radial e em suas veias comitantes e/ou na veia cefálica para drenagem. As variações do retalho incluem colheita parcial do osso rádio ou do tendão palmar longo para reconstrução óssea ou suspensória, respectivamente. A principal vantagem do retalho do antebraço radial é a espessura e a flexibilidade da pele colhida, que o torna ideal não somente para defeitos cutâneos externos, mas também para reconstrução do assoalho da boca ou língua (Fig. 33-21), palato mole e parede orofaríngea, e faringe, bem como reconstrução da base do crânio.[46] Embora o local doador

A



B

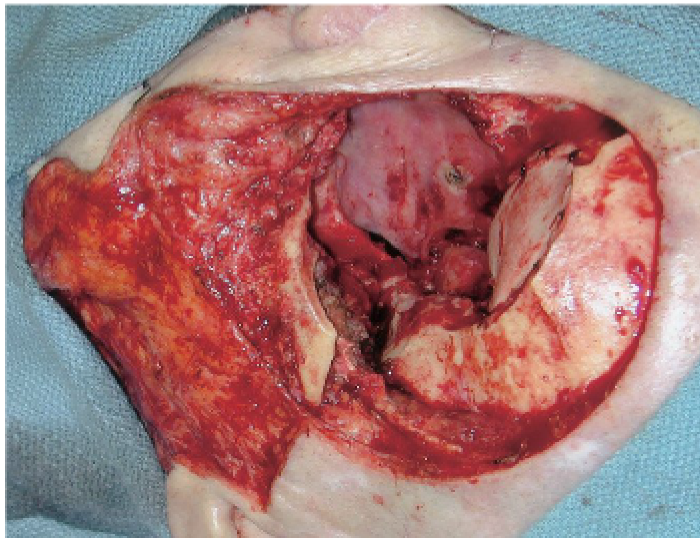
C

Figura 33-21 **A,** Confecção de um retalho livre fasciocutâneo do antebraço radial, com base na artéria radial. **B,** Hemiglossectomia direita para carcinoma epidermoide da língua móvel direita, reconstruída com retalho de antebraço radial. **C,** Resultado pós-operatório 1 ano depois, demonstrando excelente contorno e mobilidade da língua.

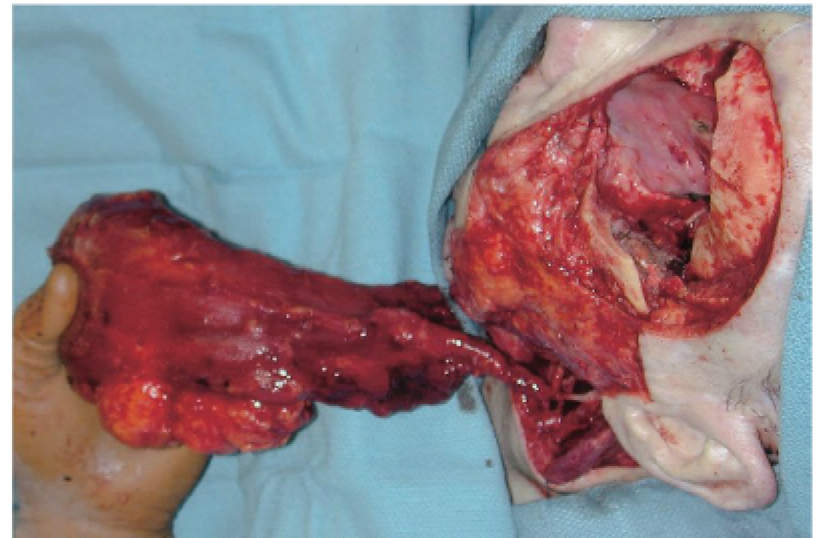
seja esteticamente mais óbvio do que outros locais doadores, é mínima a morbidade a longo prazo. Outros retalhos de partes moles incluem o retalho lateral do braço, anterolateral e lateral da coxa, retalho do grande dorsal e retalho do reto abdominal. O retalho lateral do braço é alternativa excelente para o antebraço radial quando o paciente exibe uma irrigação por artéria radial dominante para a mão, o que é contraindicação para o local do antebraço. O retalho do braço lateral baseia-se nos ramos posteriores dos vasos colaterais radiais. Oferece volume discretamente maior do que o retalho do antebraço radial, mas é, até certo ponto, comprometido por vasos de calibre menor. A experiência com os retalhos da coxa tem mostrado excelentes resultados com reconstrução em tubo da faringe. Os retalhos do grande dorsal e do reto abdominal podem ser transferidos como retalhos musculares ou miocutâneos. Embora a correspondência de pele não seja ideal, estes retalhos se adaptam melhor a grandes defeitos, inclusive para reparo na base do crânio ou defeitos de maxilectomia com exenteração orbitária (Fig. 33-22). O uso do reto abdominal pode levar à complicação de formação de hérnia no pós-operatório.

Os retalhos entéricos incluem o gastro-omental e o jejunal. As desvantagens destes locais doadores incluem a necessidade de laparotomia, que pode impossibilitar um acesso por duas equipes. Além disso, o tempo de isquemia permitido é o mais curto com os retalhos entéricos devido à oxigenação tecidual e à demanda de nutrientes. Diferentemente de outros locais doadores, o pedículo desses retalhos não pode ser seccionado até mesmo anos depois da intervenção cirúrgica, já que os tecidos do retalho não incorporam irrigação do leito tecidual em torno. As principais vantagens dos retalhos entéricos são sua flexibilidade e capacidade de continuar a secretar muco. No paciente irradiado e que sofre de xerostomia, a reconstrução entérica de tumores orais ou orofaríngeos recorrentes propicia a oportunidade de melhorar significativamente a qualidade de vida. O omento do retalho gastro-omental pode ser colocado em dobras no pescoço para proporcionar contorno e volume a um pescoço que tenha sido previamente dissecado.

Os retalhos livres ósseos mais comumente usados incluem a fíbula, a escápula e a crista ilíaca. O retalho livre fibular baseia-se na artéria e na veia fibulares, e a irrigação para o pé deve ser investigada antes de colher esse retalho.[47] Até 25 cm de fíbula podem ser colhidos para reconstrução mandibular ou maxilar com uma colheita óssea ou osteocutânea com morbidade mínima no local doador (Fig. 33-23). O estoque



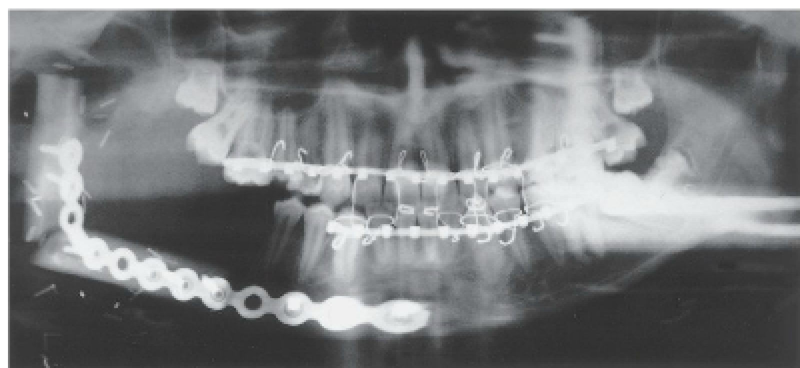
A



B

C

Figura 33-22 A, Ressecção de carcinoma epidermoide recorrente de pele, invadindo a órbita esquerda, os seios paranasais e a dura do lobo frontal. **B,** Retalho livre miocutâneo do reto abdominal foi revascularizado com técnicas microvasculares nos vasos receptores do pescoço, sendo o retalho inserido no lugar **(C)** para reconstrução cutânea e da base do crânio.


A

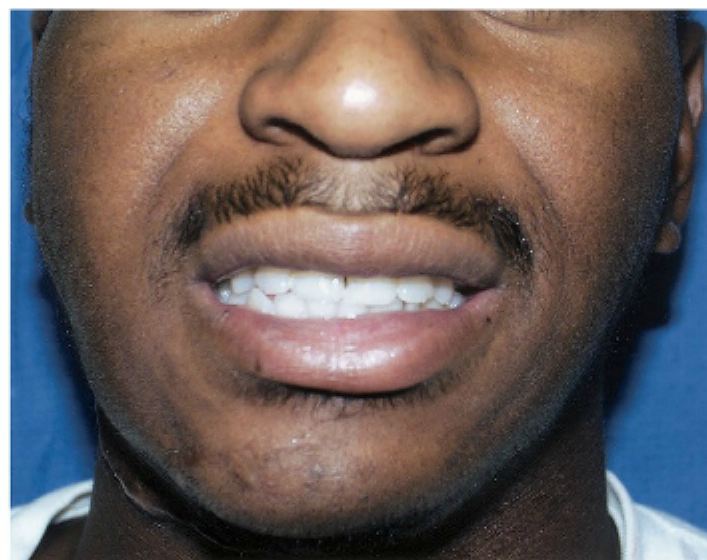

B

Figura 33-23 **A,** Radiografia pós-operatória imediata de um homem com 35 anos de idade depois de ressecção de um osteossarcoma do ramo mandibular e reconstrução com um retalho livre osteocutâneo fibular. **B,** Seis meses após a operação, a oclusão dentária do paciente estava preservada, juntamente com um excelente contorno facial.

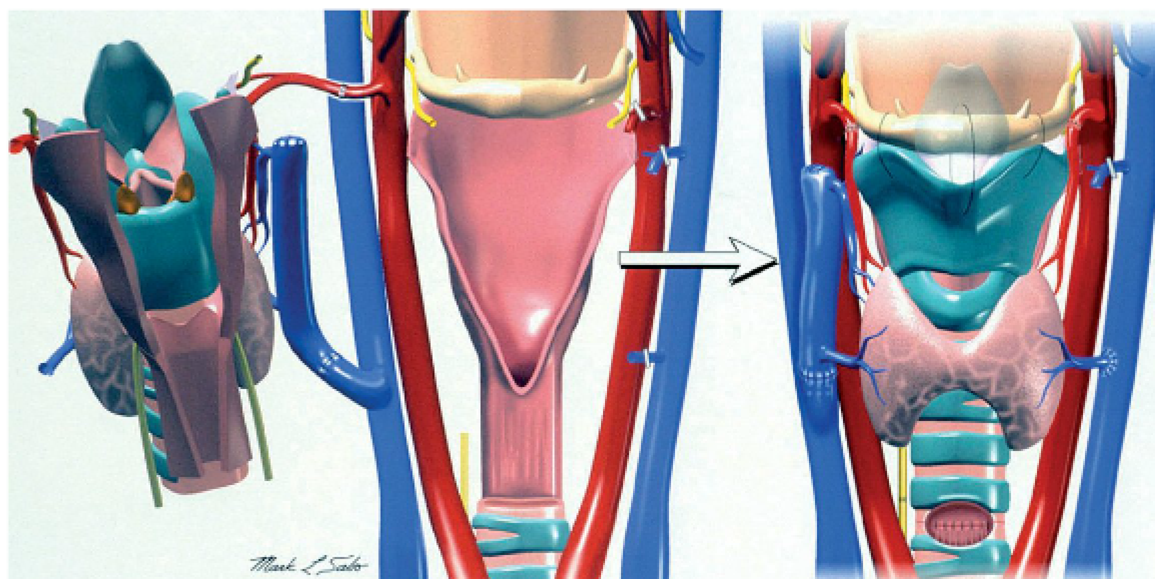


Figura 33-24 Esquema do primeiro transplante laríngeo bem-sucedido, realizado em 1998. Não só a laringe foi transplantada, como a tireoide, paratireoides, a faringe e cinco anéis da traqueia acompanharam o órgão vascularizado e inervado. (De Strome M, Stein J, Esclamado R, et al: Laryngeal transplantation and 48-month follow-up. N Engl J Med 344:1676-1679, 2001.)

de osso da fíbula é suficiente para permitir implantação osteointegrada para dentição ou âncoras de próteses. O retalho livre osteocutâneo da crista ilíaca permite um estoque ósseo ainda maior e tem naturalmente a forma aproximada do ângulo da mandíbula. Como o retalho do reto abdominal, a crista ilíaca tem desvantagens devido ao seu potencial para causar hérnias pós-operatórias e por possuir um pedículo vascular relativamente curto. Embora o retalho livre escapular tenha o menor estoque ósseo dos três retalhos ósseos, oferece a vantagem de reconstrução muscular, cutânea e óssea simultânea com base em pedículos separados, o que permite enorme versatilidade de orientação do retalho. O mega-retalho inclui a borda lateral da escápula, com base na artéria angular ou ramo periosteal da artéria escapular circunflexa, o retalho cutâneo escapular ou paraescapular, com base nos ramos cutâneos da artéria escapular circunflexa, e os músculos grande dorsal e serrátil anterior, irrigados pela artéria toracodorsal. Todos os ramos arteriais levam à artéria subescapular, onde se ramifica a partir da artéria axilar, e a revascularização de todos os segmentos pode ser efetuada com uma única anastomose arterial.

Talvez a reconstrução mais moderna de cabeça e pescoço resida na possibilidade de substituir tecido removido por tecido idêntico de doador cadavérico. Em 1998, foi realizado o primeiro transplante laríngeo humano bem-sucedido com reconstrução microvascular (Fig. 33-24).[48] Não foi transplantada apenas a laringe, mas também faringe, tireoide, paratireoides e traqueia. Conquanto continue o trabalho para criar esquemas de imunossupressão com comorbidades mínimas, o transplante de órgãos não vitais provavelmente não se tornará rotina até que tenham sido desenvolvidos agentes imunossupressores não tóxicos e proteção contra a recorrência de tumores.

Referências Selecionadas

Bocca E, Pignataro: A conservation technique in radical neck dissection. Ann Otol Rhinol Laryngol 76:975-987, 1967.

Trabalho referencial demonstrando igual controle de doença metastática cervical entre a dissecção cervical radical e a dissecção cervical radical modificada, enquanto se evita a morbidade da remoção desnecessária de estruturas cervicais.

Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al: Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 350:1937-1944, 2004.

Um ensaio prospectivo demonstrando uma vantagem na administração pós-operatória da quimiorradiação *versus* radiação isoladamente.

Naudo P, Laccourreye O, Weinstein G, et al: Complications and functional outcome after supracricoid partial laryngectomy with cricohyoidoepiglottopexy. Otolaryngol Head Neck Surg 118:124-129, 1998.

Este trabalho descreve os destacados resultados funcionais da laringectomia supracricóidea em termos de fala e deglutição, enquanto se obtém controle excelente da doença.

Netterville JL, Koriwchak MJ, Winkle M, et al: Vocal fold paralysis following the anterior approach to the cervical spine. Ann Otol Rhinol Laryngol 105:85-91, 1996.

Trabalho que levou à mudança da prática, relatando a incidência mais alta de paralisia das pregas vocais depois de acessos pelo lado direito da coluna cervical e descrevendo a lógica anatômica para acesso da coluna cervical pelo lado esquerdo.

The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group: Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 324:1685-1690, 1991.

Este ensaio randômico e multi-institucional demonstrou igual sucesso entre quimiorradioterapia e intervenção cirúrgica com radiação para carcinoma laríngeo, enquanto permitiu que os pacientes que responderam ao tratamento de conservação mantivessem sua laringe.

Referências

1. Wenig BM: Atlas of Head and Neck Pathology. Philadelphia, WB Saunders, 1993.
2. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al (eds): AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed. New York, Springer-Verlag, 2002.
3. Dobrossy L: Epidemiology of head and neck cancer: Magnitude of the problem. Cancer Metastasis Rev 24:9-17, 2005.
4. Sankaranarayanan R, Masuyer E, Swaminathan R, et al: Head and neck cancer: A global perspective on epidemiology and prognosis. Anticancer Res 18:4779-4786, 1998.
5. Hoffman HT, Karnell LH, Funk GF, et al: The National Cancer Data Base report on cancer of the head and neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 124:951-962, 1998.
6. Smith BD, Smith GL, Carter D, et al: Prognostic significance of vascular endothelial growth factor protein levels in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. J Clin Oncol 18:2046-2052, 2000.
7. Modjtahedi H: Molecular therapy of head and neck cancer. Cancer Metastasis Rev 24:129-146, 2005.
8. Shin DM, Charuruks N, Lippman SM, et al: p53 protein accumulation and genomic instability in head and neck multistep tumorigenesis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 10:603-609, 2001.
9. Scholes AGM, Woolgar JA, Boyle MA, et al: Synchronous oral carcinomas: Independent or common clonal origin? Cancer Res 58:2003-2006, 1998.
10. Kutler DI, Wong RJ, Kraus DH: Functional imaging in head and neck cancer. Curr Oncol Rep 7:137-144, 2005.
11. Nishiyama Y, Yamamoto Y, Yokoe K, et al: FDG PET as a procedure for detecting simultaneous tumours in head and neck cancer patients. Nucl Med Commun 26:239-244, 2005.
12. Bourhis J, Wibault P, Lusinchi A, et al: Status of accelerated fractionation radiotherapy in head and neck squamous cell carcinomas. Curr Opin Oncol 9:262-266, 1997.
13. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group: Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 324:1685-1690, 1991.
14. Bernier J, Domenge C, Ozashin M, et al: Postoperative irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 350:1945-1952, 2004.
15. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al: Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 350:1937-1944, 2004.
16. Roy S, Tibesar RJ, Daly K, et al: Role of planned neck dissection for advanced metastatic disease in tongue base or tonsil squamous cell carcinoma treated with radiotherapy. Head Neck 24:474-481, 2002.
17. Bocca E, Pignataro O: A conservation technique in radical neck dissection. Ann Otol Rhinol Laryngol 76:975-987, 1967.
18. Ross GL, Shoaib T, Soutar DS, et al: The First International Conference on Sentinel Node Biopsy in Mucosal Head and Neck Cancer and adoption of a multicenter trial protocol. Ann Surg Oncol 9:406-410, 2002.
19. Onercl M, Yilmaz T, Gedikolu G: Tumor thickness as a predictor of cervical lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the lower lip. Otolaryngol Head Neck Surg 122:139-142, 2000.
20. Gooris PJ, Vermey A, de Visscher JG, et al: Supraomohyoid neck dissection in the management of cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma of the lower lip. Head Neck 24:678-683, 2002.
21. Strome SE, To W, Strawderman M, et al: Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa. Otolaryngol Head Neck Surg 120:375-379, 1999.
22. Adelstein DJ, Saxton JP, Rybicki LA, et al: Multiagent concurrent chemoradiotherapy for locoregionally advanced squamous cell head and neck cancer: Mature results from a single institution. J Clin Oncol 24:1064-1071, 2006.
23. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, et al: Larynx preservation in piriform sinus cancer: Preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst 88:890-899, 1996.
24. Kirchner JA: Vocal Fold Histopathology: A Symposium. San Diego, CA, College-Hill Press, 1986.
25. Ambrosch P, Kron M, Steiner W: Carbon dioxide laser microsurgery for early supraglottic carcinoma. Ann Otol Rhinol Laryngol 107:680-688, 1998.
26. Steiner W, Vogt P, Ambrosch P, Kron M: Transoral carbon dioxide laser microsurgery for recurrent glottic carcinoma after radiotherapy. Head Neck 26:477-484, 2004.
27. Muscatello L, Laccourreye O, Biacabe B, et al: Laryngofissure and cordectomy for glottic carcinoma limited to the mid third of the mobile true vocal cord. Laryngoscope 107:1507-1510, 1997.
28. Naudo P, Laccourreye O, Weinstein G, et al: Complications and functional outcome after supracricoid partial laryngectomy with cricohyoidoepiglottopexy. Otolaryngol Head Neck Surg 118:124-129, 1998.
29. Myers LL, Nussenbaum B, Bradford CR, et al: Paranasal sinus malignancies: An 18-year single-institutional experience. Laryngoscope 112:1964-1969, 2002.
30. Imola MJ, Schramm VL: Orbital preservation in surgical management of sinonasal malignancy. Laryngoscope 112:1357-1365, 2002.

31. Teknos TN, Smith JC, Day TA, et al: Microvascular free tissue transfer in reconstructing skull base defects: Lessons learned. Laryngoscope 112:1871-1876, 2002.
32. Vasef MA, Ferlito A, Weiss LM: Clinicopathological consultation: Nasopharyngeal carcinoma, with emphasis on its relationship to Epstein-Barr virus. Ann Otol Rhinol Laryngol 106:348-356, 1997.
33. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PB, et al: Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: Phase III randomized Intergroup Study 0099. J Clin Oncol 16:1310-1317, 1998.
34. White DR, Sonnenburg RE, Ewend MG, Senior BA: Safety of minimally invasive pituitary surgery (MIPS) compared with a traditional approach. Laryngoscope 114:1945-1948, 2004.
35. Lorenz RR, Dean RL, Chuang J, Citardi MJ: Endoscopic reconstruction of anterior and middle cranial fossa defects using acellular dermal allograft. Laryngoscope 113:496-501, 2003.
36. Netterville JL, Wood DE: The lower trapezius flap: Vascular anatomy and surgical technique. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 117:73-76, 1991.
37. Stewart CJ, MacKenzie K, McGarry GW, et al: Fine-needle aspiration cytology of salivary gland: A review of 341 cases. Diagn Cytopathol 22:139-146, 2000.
38. Witt RL: The significance of the margin in parotid surgery for pleomorphic adenoma. Laryngoscope 112:2141-2154, 2002.
39. Seifert G: Histopathology of malignant salivary gland tumours. Eur J Cancer B Oral Oncol 28B:49-52, 1992.
40. Amedee RG, Dhurandhar NR: Fine-needle aspiration biopsy. Laryngoscope 111:1551-1557, 2001.
41. Zimmermann CE, von Domarus H, Moubayed P: Carcinoma in situ in a lateral cervical cyst. Head Neck 24:965-969, 2002.
42. Netterville JL, Reilly KM, Robertson D, et al: Carotid body tumors: A review of 30 patients with 46 tumors. Laryngoscope 105:115-126, 1995.
43. van Heurn LW, Goei R, de Ploeg I, et al: Late complications of percutaneous dilatational tracheotomy. Chest 110:1572-1576, 1996.
44. Kost KM: Endoscopic percutaneous dilatational tracheotomy: A prospective evaluation of 500 consecutive cases. Laryngoscope 115:1-30, 2005.
45. Netterville JL, Koriwchak MJ, Winkle M, et al: Vocal fold paralysis following the anterior approach to the cervical spine. Ann Otol Rhinol Laryngol 105:85-91, 1996.
46. Burkey BB, Gerek M, Day T: Repair of the persistent cerebrospinal fluid leak with the radial forearm free fascial flap. Laryngoscope 109:1003-1006, 1999.
47. Lorenz RR, Esclamado R: Preoperative magnetic resonance angiography in fibular free flap reconstruction of head and neck defects. Head Neck 23:844-850, 2001.
48. Strome M, Stein J, Esclamado R, et al: Laryngeal transplantation and 40-month follow-up. N Engl J Med 344:1676-1679, 2001.

SEÇÃO VII

MAMA

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO 34

Doenças da Mama

J. Dirk Iglehart, MD e Barbara L. Smith, MD, PhD

ANATOMIA

A mama adulta encontra-se entre o tecido adiposo da camada de gordura subcutânea da fáscia peitoral superficial (Fig. 34-1). Entre a mama e o músculo peitoral maior encontra-se o espaço retromamário, que é uma fina camada de tecido areolar frouxo que contém canais linfáticos e pequenos vasos. Durante a remoção cirúrgica da mama, esta é separada do músculo peitoral pelo plano do espaço retromamário que se encontra sobre o músculo.

Localizado profundamente ao músculo peitoral maior, o músculo peitoral menor está envelopado pela fáscia clavipeitoral, que o envolve e estende-se lateralmente para se fundir com a fáscia axilar. A dissecção ao longo da borda lateral do músculo peitoral menor divide a fáscia axilar e expõe os componentes da axila. No interior do tecido gorduroso areolar frouxo da axila, encontra-se um número variável de linfonodos agrupados, como mostra a Figura 34-2. O número de linfonodos encontrados na axila depende da extensão da dissecção; o limite superior, em torno de 50 linfonodos, foi determinado pelo exame de espécimes de mastectomia radical tipo Halsted.

No sentido de padronizar a extensão da dissecção axilar, os linfonodos axilares são arbitrariamente divididos em três níveis. Os linfonodos do nível I são aqueles posicionados lateralmente à borda lateral do músculo peitoral menor. Os do nível II são os linfonodos do grupo axilar central localizados sob o músculo peitoral menor. Linfonodos do nível III incluem os linfonodos localizados medialmente ao músculo peitoral menor e são de difícil visualização e remoção salvo quando o músculo peitoral menor é sacrificado ou seccionado. O ápice da axila é definido pelo ligamento costoclavicular (ligamento de Halsted), ponto onde a veia axilar penetra no tórax e se torna a veia subclávia. Os linfonodos localizados no espaço entre os músculos peitoral maior e menor são conhecidos como *grupo interpeitoral*, ou *linfonodos de Rotter*, como descrito por Grossman e Rotter. A menos que este grupo seja especificamente exposto, ele não é englobado nos procedimentos cirúrgicos em que se preservam os músculos peitorais.

A drenagem linfática é abundante no parênquima mamário e na derme sobrejacente. Canais linfáticos especializados acumulam-se sob o mamilo (também chamado de papila) e a aréola, formando o plexo de Sappey, anatomista que o descreveu em 1885. A linfa flui da pele para o plexo retroareolar e deste para linfáticos interlobulares do parênquima mamário. A avaliação do fluxo linfático é importante para a realização bem-sucedida da biopsia do linfonodo sentinela, descrito posteriormente. Setenta e cinco por cento do fluxo linfático da mama dirige-se para os linfonodos axilares, e uma fração menor passa através do músculo peitoral para grupamentos linfonodais mais mediais, mostrado na Figura 34-2. A principal rota das metástases do câncer de mama é através dos canais linfáticos e a anatomia do sistema linfático determina a localização preferida da disseminação regional.

Correndo junto à parede torácica no lado medial da axila está o nervo torácico longo, ou nervo respiratório externo de Bell, que inerva o músculo serrátil anterior. Este músculo é importante na fixação da escápula à parede torácica durante adução do ombro e extensão do braço e sua ressecção pode resultar na deformidade da escápula alada. Por esta razão, o nervo torácico longo é preservado durante a dissecção axilar padrão. O segundo maior tronco nervoso encontrado durante a linfadenectomia axilar é o nervo toracodorsal que inerva o músculo grande dorsal na borda lateral da axila. Este nervo emerge do ramo posterior do plexo braquial e penetra o espaço axilar abaixo da veia axilar, junto à entrada do nervo torácico longo. Ele, então, cruza a axila para a superfície medial do

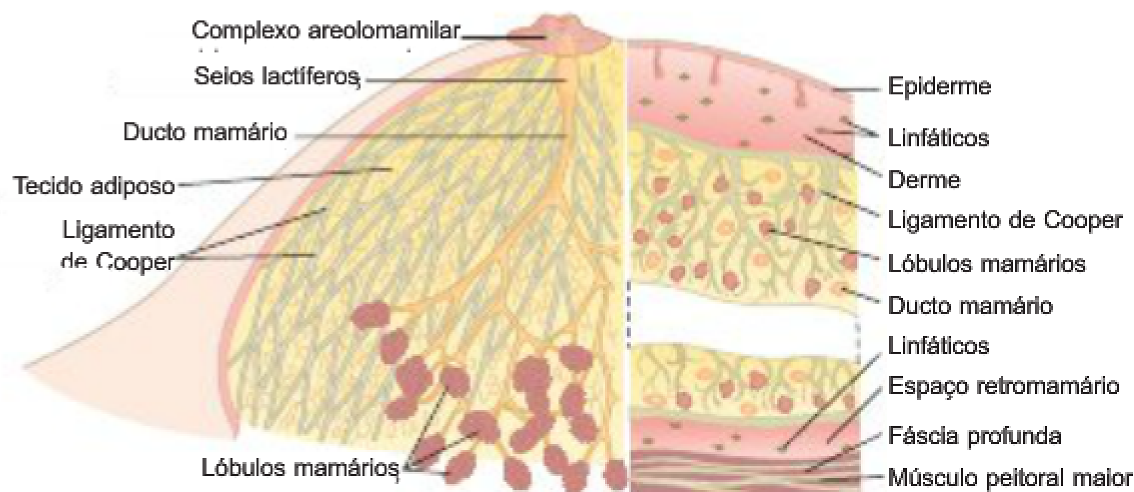


Figura 34-1 Corte diagramático da mama adulta em repouso. A mama encontra-se envelopada em tecido adiposo entre a pele sobrejacente e o músculo peitoral maior. Tanto a pele quanto o espaço retromamário sob a mama são ricos em vasos linfáticos. Os ligamentos de Cooper, ligamentos suspensores da mama, fundem-se à fáscia superficial sobrejacente logo abaixo da derme, coalescem com a fáscia interlobular no parênquima mamário e, então, unem-se à fáscia profunda da mama sobre o músculo peitoral. O sistema ductal na mama é configurado como uma árvore invertida, com ductos maiores sob o mamilo e ductos sucessivamente menores na periferia. Após inúmeras gerações de ramificações, pequenos ductos na periferia adentram o lóbulo mamário, que é a unidade glandular formadora de leite pela mama.

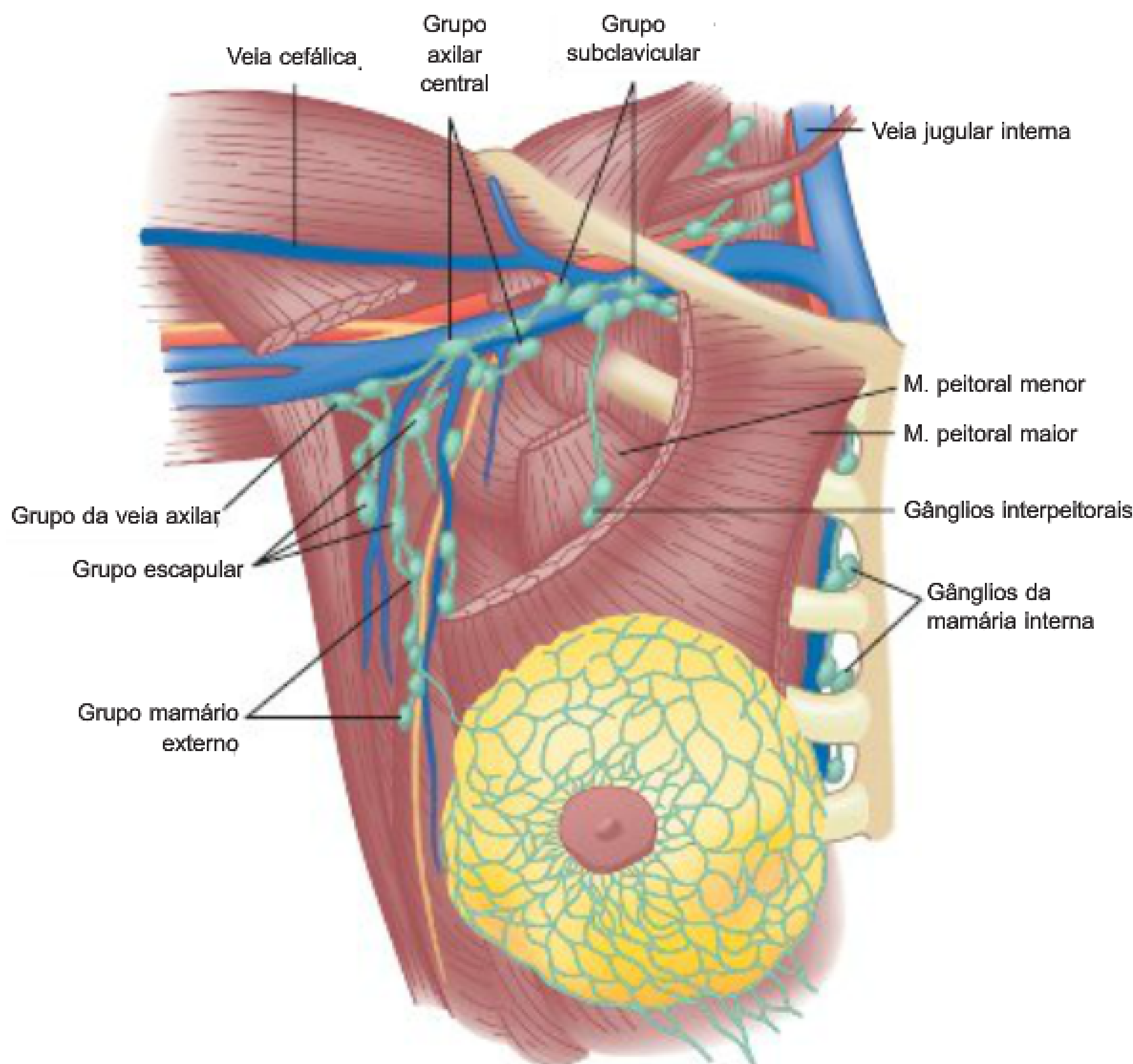


Figura 34-2 Conteúdo da axila. Este diagrama apresenta cinco grupos contíguos de linfonodos em toda a axila. A dissecção axilar completa feita na mastectomia radical histórica remove todos esses linfonodos. Entretanto, note que os linfonodos subclaviculares na axila estão em continuidade com os linfonodos supraclaviculares no pescoço e os linfonodos entre os músculos peitorais maior e menor, denominados *linfonodos interpeitorais,* neste diagrama, e também conhecidos como *linfonodos de Rotter*. Os linfonodos da cadeia torácica interna provavelmente drenam independentemente da mama. O linfonodo sentinela, localizado durante a biopsia sentinela moderna, é funcionalmente o primeiro linfonodo na cadeia axilar e normalmente encontrado no grupo mamário externo. (De Donegan WL, Spratt JS: Cancer of the Breast, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1988, p 19)

músculo grande dorsal. O nervo toracodorsal é geralmente preservado durante a dissecção axilar. Os nervos peitorais mediais inervam o músculo peitoral maior e estão localizados em um feixe neurovascular que se oculta na borda lateral do músculo peitoral menor. A exposição deste feixe neurovascular é um bom ponto de referência, indicando a posição da veia axilar imediatamente acima e profundamente (superior e posterior) ao feixe. Este envoltório neurovascular deve ser preservado durante a linfadenectomia axilar padrão.

Os grandes nervos intercostais braquiais sensitivos ou nervos braquiais cutâneos atravessam a axila e fornecem sensibilidade a face interna do braço e pele da parede torácica, ao longo da borda posterior da axila. A ressecção destes nervos causa anestesia cutânea nestas áreas, cabendo alertar aos pacientes antes do procedimento cirúrgico. A desnervação destas áreas supridas por estes nervos sensitivos pode causar síndromes dolorosas crônicas e desconfortáveis em uma pequena percentagem de pacientes. A preservação destes nervos localizados mais superiormente mantém a sensibilidade da face posterior do braço intacta, sem comprometer a dissecção axilar na maioria dos pacientes.

ANATOMIA MICROSCÓPICA

A mama adulta é composta, basicamente, por três tipos principais de tecidos: (1) epitélio glandular, (2) estroma fibroso e estruturas de sustentação, e (3) gordura. Céculas inflamatórias, incluindo linfócitos e macrófagos, também são encontradas permeando o tecido mamário. Em idade jovem, os tecidos proeminentes são o epitélio e o estroma, que passam a ser substituídos por gordura com a idade. Entretanto, existe grande variação individual entre mulheres em qualquer idade. A mamografia em mulheres com menos de 30 anos de idade, cujo tecido mamário é denso devido ao estroma e ao epitélio, pode produzir imagens sem muita definição. A gordura absorve relativamente pouca radiação e proporciona um fundo de contraste que favorece a detecção de lesões pequenas em pacientes de mais idade. Através do tecido adiposo da mama, estendendo-se da pele sobrejacente até a fáscia profunda subjacente, estrias de tecido conjuntivo denso, conhecidas como *ligamentos de Cooper*, proporcionam a forma e mantêm a mama firme. Como são firmemente ancorados na pele, o aprisionamento destes ligamentos por um pequeno carcinoma esclerosante comumente produz uma pequena retração ou deformidade sutil na superfície geralmente lisa da mama.

O componente glandular da mama é composto por um sistema ramificado de ductos, grosseiramente organizado em um padrão radial, que se espalha para fora e para baixo desde o complexo areolopapilar (Fig. 34-1). É possível canulizar ductos individuais e visualizar os ductos lactíferos com soluções de contraste. A Figura 34-3 retrata uma ductografia, eventualmente utilizada para avaliar descarga papilar. Este exame mostra a arborização dos ductos ramificados até os lóbulos terminais. Além disso, o contraste opacifica apenas um único sistema ductal, mostrando a independência funcional de cada árvore ductal. No cume do sistema ductal ramificado, os ductos retroareolares ampliam-se para formar seios lactíferos, que, então, exteriorizam-se através de 10 a 15 orifícios no mamilo. Estes grandes ductos próximos ao mamilo são revestidos por epitélio colunar baixo ou cuboide que abruptamente encontra o epitélio escamoso da superfície papilar, que invade o ducto por uma curta distância.

Na extremidade oposta do sistema ductal e após sucessivas gerações de ramificações, os ductos terminam cegamente em grupos de espaços denominados *dúctulos terminais* ou *ácinos*

Figura 34-3 Injeção de contraste dentro de um sistema ductal único (ductografia). Ocasionalmente usada para avaliar cirurgicamente descarga papilar significativa, a ductografia é realizada pela introdução de uma cânula no orifício de um ducto individual e injeção do material de contraste. Esta ductografia opacifica toda a árvore ductal desde os ductos retroareolares até os lóbulos no final da árvore. Esta figura também demonstra a independência funcional de cada sistema ductal; não existe comunicação cruzada entre os sistemas independentes.

(Fig. 34-4). Estes constituem as glândulas produtoras de leite da mama lactante, e, junto aos seus pequenos *ductos* ou *dúctulos eferentes*, são conhecidos como *unidades lobulares* ou *lóbulos*. Como ilustrado na Figura 34-4, os dúctulos terminais são envoltos por um tecido conjuntivo frouxo especializado que contém capilares, linfócitos e outras células inflamatórias mononucleares. Este estroma intralobular é claramente distinguido do estroma interlobular mais denso e menos celular e da gordura no interior da mama.

Abaixo do epitélio luminar, todo o sistema ductal é circundado por uma célula mioepitelial especializada, de origem epitelial ductal, que tem propriedades contráteis e serve para impelir a secreção láctea em direção ao mamilo. Externamente às camadas epiteliais e mioepiteliais, os ductos da mama são cercados por uma membrana basal contínua contendo laminina, colágeno do tipo IV e proteoglicanos. A membrana basal tem extrema importância na diferenciação do carcinoma *in situ* do câncer de mama invasivo. A continuidade desta camada ao redor de células ductais proliferadas é identificada como carcinoma ductal *in situ* (CDIS), ou câncer de mama não invasivo (discutido a seguir na seção Patologia do Câncer de Mama).

DESENVOLVIMENTO E FISIOLOGIA DA MAMA

Desenvolvimento Normal e Fisiologia

Durante a pré-puberdade, a mama é composta principalmente por um denso estroma fibroso e ductos esparsos revestidos por epitélio. Nos Estados Unidos, a puberdade, avaliada através da idade de desenvolvimento da mama e de surgimento de pêlos púbicos, inicia-se entre os 9 e os 12 anos de idade, enquanto a menarca ocorre entre os 12 e 13 anos. Estes eventos são iniciados por pulsos noturnos de baixa amplitude de gonadotropina, que levam ao aumento da concentração sérica de estradiol. Na mama, esta maturação hormônio-dependente (telarca) acarreta aumento da deposição de gordura, formação de novos ductos

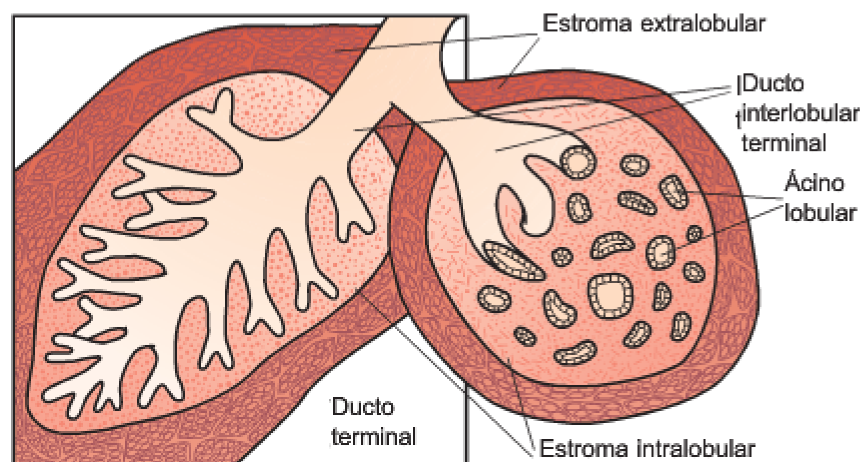


Figura 34-4 A unidade lobular madura em repouso. Na porção distal do sistema ductal está o lóbulo. Esta estrutura é formada por múltiplas ramificações no final dos ductos terminais, todos terminando em um saco com fundo cego ou ácino, e é envolvida por estroma especializado. O lóbulo é uma estrutura tridimensional, mas é visto em duas dimensões nos cortes histológicos, como mostrado na porção inferior direita. O dúctulo intralobular terminal e os ácinos estão envoltos em tecido conjuntivo frouxo contendo um modesto número de linfócitos e de células plasmáticas. O lóbulo é distinto do estroma interlobular denso que contém grandes ductos mamários, vasos sanguíneos e gordura.

através de ramificação e alongamento, e os primeiros sinais de surgimento de unidades lobulares. Este processo de crescimento leva à divisão celular e é controlado por estrógeno, progesterona, hormônios adrenais e hipofisários, e efeitos tróficos da insulina e do hormônio tireoidiano. Há evidências da importância de uma rede de fatores de crescimento locais. A regulagem exata destes eventos e o desenvolvimento coordenado de ambos botões mamários pode variar em cada indivíduo. O termo ginecomastia pré-puberal refere-se ao aumento de volume simétrico e projeção do botão mamário em uma menina antes da idade média de 12 anos e sem estar acompanhada de outras modificações próprias da puberdade. Este processo, que pode ser unilateral, não deve ser confundido com crescimento neoplásico nem deve ser submetido a biopsia.[1-4]

A mama madura pós-puberal ou *em repouso* contém gordura, estroma, ductos lactíferos e unidades lobulares. Durante as fases do ciclo menstrual ou em resposta a hormônios exógenos, o epitélio mamário e o estroma lobular são submetidos a estimulações cíclicas. Aparentemente, o processo proeminente é hipertrofia e alteração da morfologia mais do que hiperplasia. Na fase lútea tardia (pré-menstrual), há acúmulo de fluidos e edema intralobular. É provável que este edema seja responsável pela dor e ingurgitamento das mamas nesta fase.

Ao exame físico, ou mesmo por meio da mamografia, este acúmulo de líquido leva ao aumento da nodularidade e pode ser confundido com nódulos. Nódulos pouco definidos em mulheres na pré-menopausa são mais bem observados no curso de um ou dois ciclos menstruais. Durante a gravidez, há diminuição do estroma fibroso para acomodar a hiperplasia das unidades lobulares, denominada *adenose da gestação*. Após o parto, há uma perda súbita de hormônios placentários, que, combinado com o nível continuamente elevado de prolactina, é o principal gatilho para a lactação. A expulsão efetiva do leite encontra-se sob controle hormonal e é causada por contração das células mioepiteliais que envolvem os ductos e os dúctulos terminais. Não há evidências que estas células mioepiteliais sejam inervadas; sua contração parece ocorrer em resposta ao peptídeo hipofisário ocitocina. A estimulação do mamilo parece ser o sinal fisiológico não apenas para a secreção contínua de prolactina pela hipófise, como também para liberação aguda de ocitocina. Quando cessa a amamentação, há uma queda no nível de prolactina e nenhum estímulo para liberação de ocitocina. A mama retorna, então, a um estado de repouso e às mudanças cíclicas induzidas quando a menstruação recomeça.

A menopausa é definida pela cessação do fluxo menstrual por 1 ano. Nos Estados Unidos, ocorre geralmente entre as idades de 40 e 55 anos, com uma idade mediana de 51 anos. Pode ser acompanhada por sintomas constitucionais como diaforese, secura vaginal, infecção do trato urinário e dificuldade cognitiva (possivelmente, secundária à interrupção do sono por fogachos). Na mama, a menopausa resulta em involução e decréscimo generalizado dos elementos epiteliais da mama em repouso. Estas modificações incluem aumento da deposição de gordura, diminuição de tecido conjuntivo e desaparecimento das unidades lobulares. A persistência de lóbulos, hiperplasia do epitélio ductal e, até mesmo, formação de cistos podem ocorrer sob a influência de hormônios ovarianos exógenos, geralmente sob a forma de terapia de reposição hormonal pós-menopausa (TRH). Os médicos devem indagar sobre a história menstrual, estabelecer a cessação dos ciclos em mulheres menopausadas e registrar o uso de TRH. A história do uso de hormônio exógeno é importante para o radiologista que avalia mamografia e para o patologista que avalia espécime de biopsia.

Alterações Fibrocísticas e Dor Mamária

A alteração funcional benigna das mamas (AFBM), anteriormente conhecida como *doença fibrocística* (ou *displasia mamária*), representa um espectro de achados clínicos, mamográficos e histológicos e é comum durante a quarta e quinta décadas de vida, geralmente com a aproximação da idade da menopausa. A AFBM parece representar uma resposta exagerada do estroma e epitélio mamários a uma variedade de hormônios e fatores de crescimento circulantes e produzidos localmente e, frequentemente, apresenta-se com uma constelação de mastalgia, hiperestesia e nodularidade. Sintomaticamente, a condição apresenta-se como mastalgia cíclica pré-menstrual, com dor e hiperestesia à palpação. Dor na mama não é um sintoma de câncer de mama. Haagensen cuidadosamente registrou os sintomas de mulheres com carcinoma de mama e encontrou dor como sintoma espontâneo em 5,4% das pacientes. Em mulheres com mastalgia e nódulo palpável associado, a presença do nódulo é o foco de avaliação e tratamento. A influência hormonal ovariana normal nos elementos glandulares da mama frequentemente produz *mastalgia cíclica*, geralmente dor no período menstrual. *Mas-*

talgia não cíclica é normalmente idiopática e difícil de tratar. Mulheres com 30 anos ou mais com mastalgia não cíclica provavelmente necessitam realizar mamografia. A exceção a esta regra é quando o exame clínico da mama revela um nódulo, que se tornará o foco da avaliação subsequente. Ocasionalmente, um cisto simples pode causar dor mamária não cíclica e a aspiração do cisto termina a avaliação.[5]

Pacientes com alterações fibrocísticas têm exame clínico da mama variando desde alterações de textura moderadas até tecido mamário duro, denso, com nódulos palpáveis, ou o aparecimento frequente de cistos macroscópicos. Mamograficamente, a AFBM é, em geral vista como aumento de densidade bilateral, simétrica e difusa, ou focal. À ultrassonografia, existem cistos em até um terço das mulheres entre 35 e 50 anos de idade, sendo a maioria não palpável. Entretanto, cistos palpáveis ou múltiplos pequenos cistos são típicos de AFBM. Cistos, com ou sem AFMB, são incomuns em mulheres após 60 anos e antes dos 30 anos.

Histologicamente, além dos macro e microcistos, elementos sólidos identificados incluem adenose, esclerose, metaplasia apócrina, fibrose estromal e metaplasia, e hiperplasia epiteliais. Dependendo da presença de hiperplasia epitelial, esta é considerada como não proliferativa, proliferativa sem atipia ou proliferativa com atipia. Todas estas três modficações podem ocorrer isoladamente ou em combinação e em graus variáveis, e, na ausência de atipias epiteliais, elas representam um espetro histológico da mama feminina normal. Entretanto, a hiperplasia epitelial pode ser atípica (hiperplasia ductal atípica [HDA]) e exibir traços de neoplasia *in situ* mais avançada e é um risco para desenvolvimento de câncer de mama. Como discutido mais adiante, proliferações atípicas de células epiteliais ductais conferem risco aumentado de câncer de mama. Todavia, AFBM não é por si só um fator de risco para neoplasia maligna na mama.

DESENVOLVIMENTO E FISIOLOGIA ANORMAIS

Ausência de Tecido Mamário e Tecido Mamário Acessório

A ausência do tecido mamário (*amastia*) e ausência do mamilo (*atelia*) são anormalidades raras. O desenvolvimento rudimentar unilateral da mama é muito mais frequente, assim como a hipertrofia de uma das mamas na adolescência, com hipodesenvolvimento da outra. Em contraste, tecido mamário acessório (*polimastia*) e mamilos acessórios (politelia) são bastante comuns. Mamilos supranumerários normalmente são rudimentares e ocorrem ao longo da linha do leite desde a axila até o púbis, tanto em homens quanto em mulheres. Estes podem ser confundidos com um pequeno sinal na pele. Entretanto, mamilos acessórios só têm indicação de ressecção por razões estéticas. *Politelia verdadeira* refere-se a mais de um mamilo servindo a uma mama, o que é raro. A *mama acessória* é geralmente localizada acima da mama, na axila. Um mamilo rudimentar pode estar presente e a lactação é possível se completamente desenvolvido. O tecido mamário acessório pode se apresentar como uma tumoração que aumenta de volume na axila durante a gestação e persiste como excesso de tecido após a lactação completa. O tecido mamário acessório pode ser removido cirurgicamente se for muito volumoso, esteticamente desfigurante, ou para prevenir seu aumento durante a gravidez.[3]

Ginecomastia

A hipertrofia do tecido mamário no homem é uma entidade clínica comum para a qual frequentemente não se identifica uma causa. A *hipertrofia puberal* manifesta-se em meninos a partir dos 13 anos de idade e em jovens adultos, e a *hipertrofia senil* é diagnosticada em homens acima dos 50 anos de idade. A ginecomastia em meninos adolescentes é frequente e pode ser tanto bilateral quanto unilateral. Exceto se for unilateral ou dolorosa, pode passar despercebida e regredir na vida adulta. Hipertrofia puberal é geralmente tratada com tranquilização do paciente, sem intervenção cirúrgica. A excisão cirúrgica pode ser discutida se o aumento de volume é unilateral, se não regride ou é esteticamente inaceitável. A hipertrofia em homens de mais idade também é comum. Normalmente, é unilateral, ainda que a mama contralateral possa aumentar com o tempo. Algumas medicações comumente usadas, como digoxina, tiazidas, estrógenos, fenotiazinas e teofilina, podem exacerbar a ginecomastia senescente. Além disso, a ginecomastia pode ser uma manifestação sistêmica de cirrose hepática, falência renal ou desnutrição. Em ambas as idades, clinicamente se manisfesta como um nódulo liso, endurecido, e simetricamente distribuído sob a aréola. É frequentemente doloroso e este é o motivo da procura por avaliação médica. As ginecomastias da puberdade e da senescência podem não ser tratadas e não necessitam biopsia. Pode haver pouca confusão com câncer de mama masculino. O carcinoma geralmente não é sensível ou doloroso, é assimétrico, localizado sob ou lateralmente à aréola, e pode estar fixo à derme subjacente ou à fáscia profunda. Um nódulo suspeito para câncer deve ser biopsiado ou cuidadosamente observado.

Descarga Papilar

O aparecimento de descarga pelo mamilo em uma mulher não lactante frequentemente amedronta pacientes e médicos em geral. A descarga papilar é comum e raramente associada a carcinoma subjacente. Em uma revisão de 270 biopsias retroareolares por descarga proveniente de ducto único e sem nódulo associado, foi encontrado carcinoma em apenas 16 pacientes (5,9%). Em todos os casos, o líquido era hemorrágico macroscópico ou fortemente positivo para hemoglobina oculta. Em outra série com 249 pacientes, incluindo descargas provenientes de ducto único e múltiplos ductos, foi encontrada lesão maligna em 10 (4%). Em oito destas pacientes, havia nódulo associado à descarga. A descarga papilar proveniente de ducto único e com sangue, aquosa ou sérica deve ser totalmente investigada. Entretanto, na ausência de nódulo palpável ou mamografia suspeita, este sintoma geralmente não é associado a câncer.

É importante estabelecer se ocorre em uma ou nas duas mamas, se exterioriza-se através de um ou múltiplos orifícios ductais e se é macroscopicamente hemática ou se contém hemoglobina. A descarga leitosa em ambas as mamas é denominada *galactorreia*. Na ausência de lactação presente ou recente, a galactorreia pode estar associada à produção aumentada de prolactina. O teste por radioimunoensaio para dosar prolactina sérica é diagnóstico. Entretanto, a galactorreia verdadeira é rara e diagnosticada apenas quando a descarga é leitosa (contém lactose, gordura e proteínas específicas do leite). A descarga unilateral não leitosa proveniente de orifício ductal único é cirurgicamente significativa e merece atenção especial (Fig 34-5). Todavia, a causa subjacente é raramente uma lesão maligna da mama.

A causa mais comum de descarga papilar espontânea proveniente de ducto único é papiloma intraductal solitário em um dos grandes ductos retroareolares diretamente abaixo do mamilo. A ectasia ductal retroareolar, que produz inflamação e dilatação de grandes ductos coletores abaixo do mamilo, é um achado frequente que geralmente produz descarga de múltiplos ductos. Câncer é causa muito incomum de descarga na ausência de outros sintomas. Em suma, a descarga papilar bilateral proveniente de múltiplos ductos não representa normalmente um

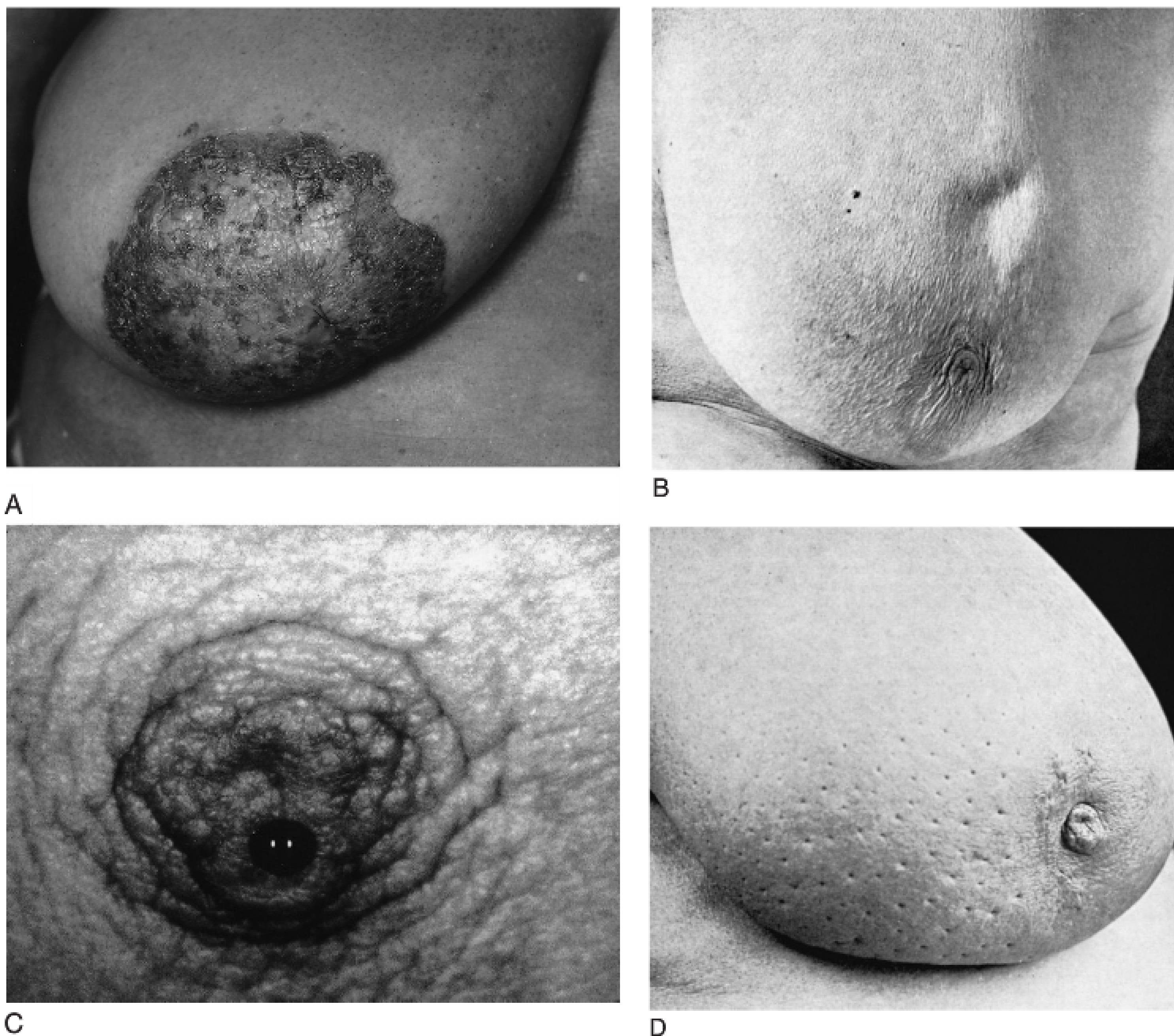


Figura 34-5 Achados de exame físico comuns durante o exame da mama. **A,** Doença de Paget do mamilo. As células malignas ductais invadem a epiderme sem atravessar a membrana basal do ducto retroareolar ou da epiderme. A doença aparece como um *rash* psoriático que começa no mamilo e espalha-se pela aréola e pela pele da mama. **B,** Retração da pele. A tração do ligamento de Cooper por um tumor distorce a superfície da mama produzindo uma retração mais bem observada com iluminação indireta durante a abdução dos braços para cima. **C,** Descarga papilar. A descarga de múltiplos ductos ou descarga bilateral é um achado comum em mamas sadias. Neste caso, a descarga origina-se de orifício de um único ducto e pode significar doença subjacente no ducto responsável pela descarga. Os sintomas desta paciente originaram-se de um papiloma. **D,** *Peau d'orange* (pele em casca de laranja) ou edema da pele da mama. Este achado pode ser devido à pendência da mama, ao bloqueio linfático (devido à intervenção cirúrgica ou radiação) ou mastite. O caso mais temido é o carcinoma inflamatório no qual células malignas obstruem os linfáticos da derme (a marca patológica da doença).

problema cirúrgico. A descarga sanguínea, aquosa ou sérica proveniente de ducto único, demonstrada na Figura 34-5, requer biopsia cirúrgica para estabelecer o diagnóstico. Na maioria dos casos, é diagnosticado papiloma intraductal.

Galactocele

Uma galactocele é um cisto repleto de leite, arredondado, de limites bem definidos e bastante móvel à palpação da mama. Geralmente, ocorre após cessar o aleitamento ou quando a frequência das mamadas diminui consideravelmente. Segundo Haagensen, galactoceles podem ocorrer até 6 a 10 meses após o fim da amamentação. A patogênese da galactocele não é conhecida, mas se imagina que o espessamento do leite nos ductos seja o responsável. O nódulo geralmente é localizado na porção central da mama ou abaixo do mamilo. A aspiração por agulha gera um material espesso e cremoso que pode ser verde-escuro ou marrom. Ainda que pareça purulento, o líquido é estéril. O tratamento consiste em aspiração através de agulha. A retirada de secreção leitosa espessa confirma o diagnóstico: a operação é reservada para cistos que não podem ser aspirados ou que apresentam infecção.

DIAGNÓSTICO DE DOENÇA MAMÁRIA

Histórico

O examinador deve determinar a idade da paciente e obter a história reprodutiva, incluindo a idade da menarca, irregularidades menstruais e idade da menopausa. Procedimentos cirúrgicos prévios devem ser questionados, incluindo biopsias prévias da mama e seus respectivos resultados, e se os ovários foram removidos no caso de ter sido realizada histerectomia. Como a histerectomia é um procedimento comum, a determinação acurada da idade da menopausa pode ser difícil. É útil inquirir sobre sintomas da menopausa nestas pacientes. Em mulheres jovens (pré-menopausa), uma história recente de gravidez e lactação deve ser registrada. A história medicamentosa deve dar atenção a terapia de reposição hormonal ou uso de hormônios contraceptivos. A história familiar deve ser dirigida a câncer, principalmente de mama e de ovário, em parentes de primeiro grau (pais, irmãos e filhos).[5]

Ao questionar a paciente sobre o problema específico da mama, vale a pena indagar sobre mastalgia, descarga papilar e novos nódulos na mama. Se um nódulo estiver presente, é útil saber como este foi encontrado, há quanto tempo está presente, o que aconteceu desde a sua descoberta e se há alteração com os ciclos menstruais. Se o câncer é provável, perguntar sobre sintomas constitucionais, dor óssea, perda de peso e alterações respiratórias, e indicações clínicas similares de doença metastática podem, ocasionalmente, revelar disseminação a distância não suspeita.

Exame Físico das Mamas

O exame começa com a paciente sentada com as costas eretas com cuidadosa inspeção visual à procura de nódulos, assimetrias e alterações da pele. Os mamilos são inspecionados e comparados quanto à presença de retração, inversão papilar ou escoriação da epiderme superficial da Doença de Paget (Fig. 34-5). O uso de iluminação indireta pode desmascarar retrações sutis da pele ou do mamilo, causadas pela reação a um carcinoma que mantém os ligamentos de Cooper sob tensão (Fig. 34-5). Manobras simples como estirar os braços acima da cabeça, tensionar os músculos peitorais ou, gentilmente, elevar a mama podem acentuar assimetrias e retrações. Quando investigada cuidadosamente, as retrações cutâneas e do mamilo são sinais bastante sensíveis e específicos de um carcinoma subjacente.

O edema da pele, frequentemente acompanhado de eritema, produz um sinal clínico conhecido como *peau d'orange* (ou *casca de laranja*) (Fig. 34-5). Quando associado a hiperestesia e calor, estes sinais e sintomas são característicos do *carcinoma inflamatório* e podem ser confundidos com mastite aguda. As alterações inflamatórias e o edema são causados por obstrução dos vasos linfáticos dérmicos por êmbolos de células carcinomatosas. Ocasionalmente, um tumor volumoso pode produzir obstrução de grandes vasos linfáticos, resultando em edema da pele sobrejacente. Isso não constitui, estritamente falando, um carcinoma inflamatório, no qual os sinais visíveis são desproporcionais à tumoração palpável. Em 40 pacientes com carcinoma inflamatório tratadas por Haagensen, todas apresentavam eritema e edema de pele; um nódulo palpável ou induração localizada estava presente em 19; e, em 21 pacientes, não havia tumor palpável.

O comprometimento do mamilo e aréola é um achado comum em carcinoma de mama. O comprometimento direto pode acompanhar tumores originários do tecido mamário retroareolar e resultar em retração de um mamilo habitualmente protruso. O achatamento ou inversão verdadeira do mamilo pode ser causado por fibrose em algumas condições benignas, especialmente ectasia ductal retroareolar. Nestes casos, o achado é frequentemente bilateral e a anamnese confirma a presença da condição há vários anos. A retração unilateral ou aquela que se desenvolve ao longo de semanas ou meses é mais sugestiva de carcinoma. Tumores localizados na porção central da mama podem invadir diretamente e ulcerar a pele da aréola ou mamilo. Tumores periféricos podem distorcer a simetria normal dos mamilos por tração dos ligamentos de Cooper.

A segunda característica do carcinoma que geralmente abrange o mamilo foi descrita por Sir James Paget, em 1874, e batizada como *doença de Paget*. Histologicamente, esta doença é produzida por carcinoma intraductal que ocorre nos grandes seios lactíferos, logo abaixo do mamilo (Fig. 34-5). As células carcinomatosas invadem a junção epidermoepitelial e penetram a camada epidérmica do mamilo. Clinicamente, esta variante histológica produz uma dermatite que pode parecer eczematoide e úmida ou seca e psoriática. Restringe-se, geralmente, ao mamilo, ainda que possa disseminar-se para a pele da aréola. Haagensen assinala que condições benignas como eczema frequentemente iniciam-se na aréola, enquanto a doença de Paget origina-se no mamilo e, secundariamente, abrange a aréola.

A palpação segue a inspeção visual. Enquanto a paciente está ainda na posição sentada, o examinador sustenta seu braço e palpa cada axila para detectar a presença de linfonodos axilares aumentados. As fossas supraclavicular e infraclavicular são igualmente palpadas à procura de linfonodos aumentados. A palpação da mama é sempre realizada com a paciente deitada em decúbito dorsal sobre uma superfície sólida, com os braços estendidos acima da cabeça. A palpação da mama com a paciente sentada é insensível e inexata. A mama deve ser comprimida contra a parede torácica, palpando-se cada quadrante e o tecido sob a aréola. Os nódulos encontrados durante este exame são caracterizados de acordo com seu tamanho, forma, consistência e localização. Tumores benignos, como fibroadenomas e cistos, são menos duros que o carcinoma; em geral, estas condições benignas são distintas, bem circunscritas e móveis. O carcinoma geralmente é duro e menos circunscrito, e sua movimentação gera o arrastamento de tecido adjacente. Normalmente, nem os tumores benignos nem os malignos são dolorosos; a hiperestesia raramente é um sinal diagnóstico útil. Em geral, 75% dos nódulos palpáveis são descobertos pela paciente durante autoexame casual ou intencional.

Aspiração por Agulha Fina

A aspiração por agulha fina tornou-se rotina no exame físico de nódulos da mama. Pode ser realizada com uma agulha número 22, uma seringa de tamanho apropriado e um pedaço de algodão embebido em álcool. Sua utilidade principal é a diferenciação de lesões sólidas e císticas, mas pode ser feita sempre que se encontrar na mama um novo nódulo proeminente inexplicado. Este procedimento simples é adiado apenas se for necessária a mamografia e houver a preocupação de que um pequeno hematoma, resultante da punção, possa confundir a avaliação radiológica. O líquido de um cisto é, geralmente, verde-escuro ou âmbar, e pode ser desprezado se o nódulo desaparecer por completo e o líquido não for hemático. Ao utilizar-se a aspiração por agulha fina na avaliação de rotina da mama, são evitadas biopsias abertas desnecessárias de um cisto. Em consequência da adição da aspiração por agulha fina ao exame rotineiro dos nódulos da mama, é útil a reafirmação dos critérios para biopsia. O carcinoma não será omitido se for realizada biopsia quando (1) a aspiração por agulha fina não retira líquido, estabelecendo-se o diagnóstico de lesão sólida, (2) o líquido retirado do cisto é espesso e tingido de sangue, e (3) é observada a presença de líquido mas o nódulo não desaparece totalmente. Outros cirurgiões adicionaram ainda o

reaparecimento frequente do cisto na mesma localização e o rápido reacúmulo de líquido após a aspiração inicial (dentro de poucos dias).

Se o nódulo é sólido e a situação clínica compatível com carcinoma, é realizada a citologia do material aspirado. A agulha é repetidamente inserida na lesão, mantendo-se pressão negativa constante na seringa. A sucção é liberada e a agulha retirada. O líquido escasso e o material celular dentro da agulha são colocados em solução fisiológica tamponada ou fixadas imediatamente em lâminas com álcool etílico a 95%. A maioria dos autores não recomenda tratamento definitivo baseado em citologia. Além disso, a presença de células carcinomatosas na aspiração por agulha fina não faz a diferenciação entre carcinoma invasivo e *in situ*. Todavia, um resultado positivo permite discussão franca com a paciente, quando se pode estabelecer planos para o tratamento e indicar consultas adequadas ou solicitar segunda opinião.

EXAMES DE IMAGEM DA MAMA

Os exames de imagem da mama são usados para detectar anormalidades pequenas e não palpáveis, para avaliar achados clínicos, e para guiar procedimentos diagnósticos. A *mamografia* é a primeira modalidade de imagem para o rastreamento da mulher assintomática. Durante a mamografia, a mama é comprimida entre as duas placas de plexigias para reduzir a espessura de tecido por onde passará a radiação, separando tecidos e aumentando a resolução. Duas séries de cada mama são obtidas: oblíqua mediolateral e craniocaudal. Magnificações e compressões para visões adicionais são usadas para obtenção de mais detalhe. A sensibilidade da mamografia é limitada pela densidade mamária, com 10% a 15% dos cânceres de mama clinicamente evidentes não apresentando anormalidades associadas na mamografia. *Mamografia digital* obtém imagens digitais e as armazena eletronicamente, permitindo, assim, manipulação e melhoramento das imagens para facilitar interpretação. A mamografia digital parece ser superior a mamografia com filme por detectar câncer em mulheres mais jovens e naquelas com mamas mais densas. *Ultrassonografia* é útil em determinar quando uma lesão detectada por outro método é sólida ou cística e em determinar contornos e propriedades internas da lesão, mas não é um bom método de rastreamento.[6-8]

A ressonância magnética (RM) está sendo usada com maior frequência para a avaliação de anormalidades mamárias. Ela é importante em encontrar a lesão primária da mama em pacientes com linfonodo axilar metastático, mas sem lesão palpável nem evidência do tumor primário na mamografia. RM pode ser mais precisa que a mamografia na avaliação da extensão do tumor primário, particularmente em mulher jovem com mama densa e em diagnosticar câncer lobular invasivo e ela pode ajudar a determinar a eleição de conservação da mama. A utilidade da RM como ferramenta de rastreamento está em investigação, embora ela pareça promissora em diagnosticar precocemente malignidade em pacientes com mutações nos genes *BRCA*. A sensibilidade da RM para câncer invasivo é maior que 90%, mas é de apenas 60% ou menos para CDIS. A especificidade da RM ainda é baixa, com semelhanças significativas na aparência de lesões benignas e malignas.

Mamografia de Rastreamento

A *mamografia de rastreamento* é realizada na tentativa de detectar o câncer de mama que não é clinicamente evidente. Essa abordagem assume que o câncer de mama diagnosticado através do rastreamento será menor, terá um melhor prognóstico e necessitará de um tratamento menos agressivo que os cânceres diagnosticados pela palpação. Esses potenciais benefícios do rastreamento foram pesados contra o custo do rastreamento e o número de estudos falso-positivos que acarretam mais trabalho, biopsia e ansiedade para as pacientes.[9,10]

Oito estudos randomizados prospectivos de mamografia de rastreamento, que juntos randomizaram aproximadamente 500.000 mulheres, estão resumidos na Tabela 34-1. Em resposta a controvérsias periódicas, os resultados dos estudos randomizados com a mortalidade pelo câncer de mama como objetivo primário foram revisados. Em 2002, a U.S. Preventive Task Force revisou os oito estudos e foi utilizada uma metanálise com um modelo de efeitos da randomização bayesiano para avaliar a eficácia da mamografia de rastreamento após 14 anos de observação. Na análise de todos os grupos etários, a mamografia de rastreamento reduziu o risco de câncer de mama em 16% (risco relativo [RR], 0,84; intervalo de confiança [CI] 0,77-0,91). Entre mulheres de 50 anos ou mais, esta redução do risco foi de 15% (RR, 0,85; CI, 0,73-0,99) com a inclusão do estudo canadense, e 22% (RR, 0,78; CI, 0,67-0,96) excluindo-se este estudo. Para mulheres entre os 40 e 49 anos de idade, a mamografia de rastreamento reduziu o risco de câncer de mama em 15% (RR, 0,85; CI, 0,73-0,99).

Atualmente, a mamografia de rastreamento deve ser oferecida anualmente a mulheres de 50 anos de idade ou mais, pelo menos a cada 2 anos para mulheres entre os 40 e 49 anos de idade, com o intervalo sugerido individualmente, considerando-se os fatores de risco para câncer de mama. Mulheres mais jovens com história familiar significativa, fatores de risco histológicos, ou história de câncer de mama prévio devem ser rastreadas anualmente. Embora nenhum dos trabalhos tenha estudado mulheres acima de 74 anos, o risco de câncer de mama aumenta com a idade avançada e a sensibilidade e especificidade da mamografia são maiores em mulheres mais velhas, nas quais o tecido mamário foi normalmente substituído por gordura. É razoável continuar o rastreamento com mamografia em mulheres idosas com bom estado geral que tolerem ressecção segmentar de qualquer câncer detectado na mamografia.

Alterações Mamográficas Não Palpáveis

As alterações mamográficas que não podem ser detectadas ao exame físico incluem microcalcificações agrupadas e áreas de densidade anormal (nódulos, distorções arquiteturais e assimetrias) que não são percebidas ao exame físico (Fig. 34-6). A classificação de BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) é usada para determinar o grau de suspeição de malignidade para alterações na mamografia (Tabela 34-2). Para evitar biopsias desnecessárias em achados mamográficos de baixa suspeição, lesão provavelmente benigna é classificada como BI-RADS 3 e será monitorada em curtos intervalos com mamografia por um período de 2 anos. A biopsia será feita apenas nos casos de progressão durante o acompanhamento.

A biopsia de lesões mamográficas não palpáveis pode ser realizada biopsia por agulha grossa (*core biopsy*) guiada por mamografia ou marcação com fio de arame guiada pela mamografia (para localização da lesão) e excisão cirúrgica. Como 75% a 80% das pacientes nas quais a biopsia é recomendada terão lesões benignas, o procedimento menos invasivo e de menor custo é preferível sempre que possível.

Excisão Cirúrgica Localizada por Fio

Lesões de mama não palpáveis podem necessitar excisão para diagnóstico ou como parte do tratamento conservador de mama em um câncer conhecido. Imediatamente antes da operação, um fio de metálico é posicionado junto à lesão guiado por mamografia ou ultrassonografia. O fio é colocado através de uma agulha

Tabela 34-1 Estudos Prospectivos e Randomizados de Mamografia de Rastreamento*

ESTUDO	ANOS DE CONDUÇÃO	IDADE (anos)	MEDIANA DE ACOMPANHAMENTO (anos)	INTERVALO DE RASTREAMENTO (meses)	INCIDÊNCIAS DE MAMOGRAFIA (N)	RR PARA MORTES POR CÂNCER DE MAMA (IC 95%)	RISCO ABSOLUTO REDUÇÃO POR 1.000 MULHERES	MULHERES CONVIDADAS (N)	CONTROLE (N)
Mamografia Isolada									
Stockholm	1981-1986	40-64	13,8	24-28	1	0,91 (0,65-1,27)	0,288	40.318	19.943
Gotemburg	1983-1988	39-59	12,8	18	1, 2	0,76 (0,56-1,04)	0,878	20.724	28.809
Malmö	1977-1990	45-70	17,1	18-24	1, 2	0,82 (0,67-1,00)	1,712	21.088	21.195
Swedish / Two-County Trial†	1977-1989	40-74	17	24-33	1	0,68 (0,59-0,80)	1,809	77.080	55.985
Mamografia Mais Exame Clínico da Mama									
CNBSS-1	1980-1985	40-49	13	12	2	0,97 (0,74-1,27)	0,12	25.214	25.216
CNBSS-2	1980-1985	50-59	13	12	2	1,02 (0,78-1,33)	0,097	19.711	19.694
HIP	1963-1966	40-64	16	12	2	0,79	1,438	30.239	30.256
Edinburgh	1978-1985	45-64	13	24	1, 2	0,79 (0,60-1,02)	1,020	28.628	26.015

*Resultados de oito estudos randomizados resumidos no National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Breast cancer screening for women ages 40-49, January 21-23, 1997. J Natl Cancer Inst Monogr 22:vii-xii, 1997, e atualizado em Humphrey LL, Helfand M, Chan BK, et al: Breast cancer screening: A summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 137:347, 2002.

†O Swedish Two-County Trial combina dados de Ostergotland e Kopparberg.

IC, intervalo de confiança; CNBSS, Canadian National Breast Screening Study; HIP, Health Insurance Plan de Nova Iorque; RR, risco relativo.

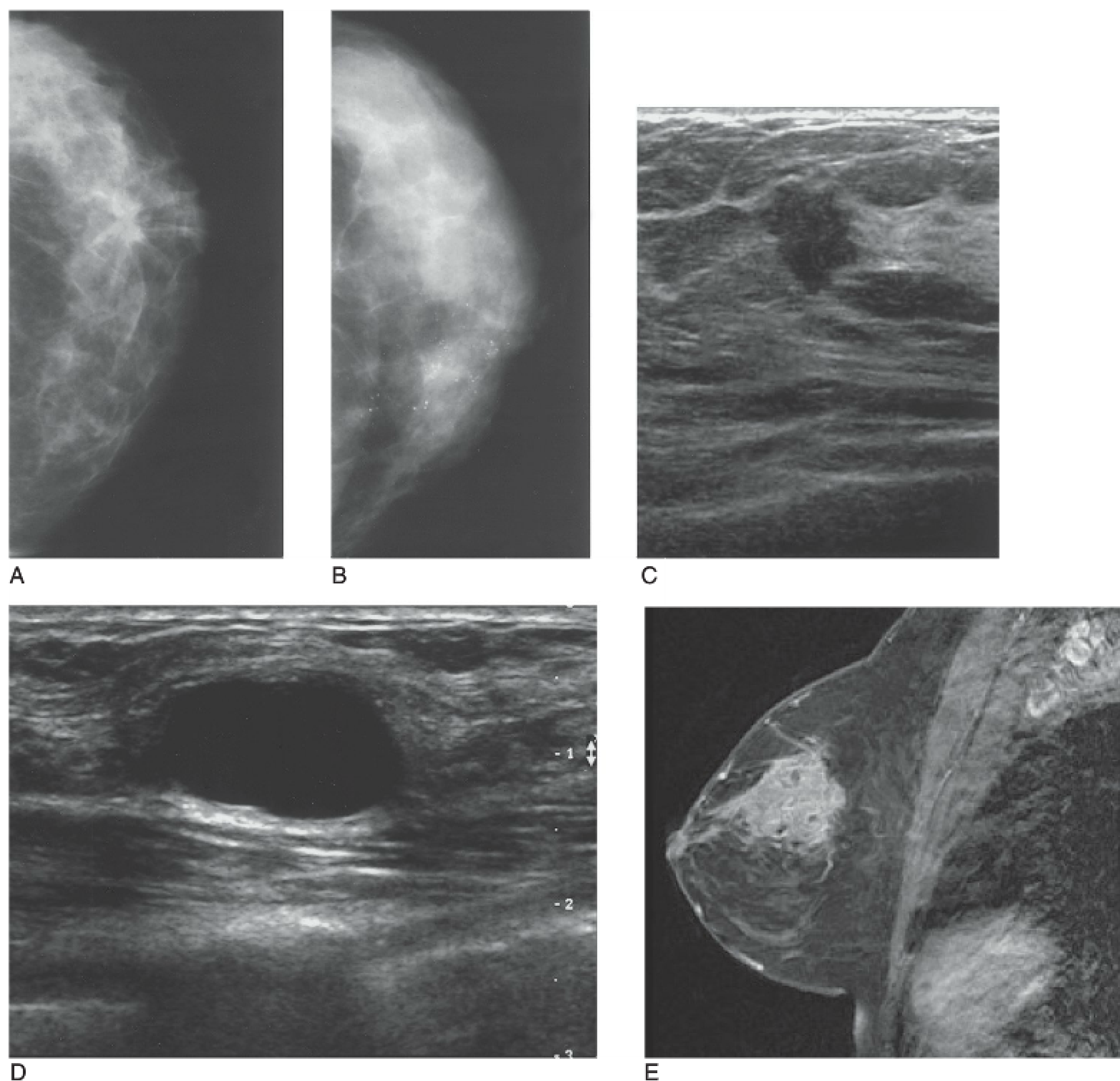


Figura 34-6 Achados mamográficos, ultrassonográficos e de RM no câncer de mama. **A,** Nódulo espiculado na mama. A combinação da densidade com bordas espiculadas e distorção da arquitetura da mama adjacente sugere malignidade. **B,** Calcificações agrupadas. Calcificações finas, pleomórficas e lineares agrupadas sugerem o diagnóstico de carcinoma ductal *in situ*. **C,** Imagem de câncer de mama no ultrassom. O nódulo é sólido contém ecos internos e apresenta bordas irregulares. A maioria das lesões malignas são mais altas do que largas. **D,** Imagem de um cisto simples no ultrassom. Pelo ultrassom, o cisto apresenta bordas lisas, existindo uma rarefação de ecos internos e um aumento na transmissão de ecos posteriores. **E,** RM de mama mostrando captação de gadolínio por um câncer de mama. A captação de gadolínio rápida e intensa reflete o aumento na vascularização do tumor. O contorno e o tamanho da lesão também podem ser observados pela RM.

introdutória e possui um gancho que assegura a sua permanência no local após o procedimento. Imagens com o fio no lugar certo são disponibilizadas na sala de operação para guiar o cirurgião. Realiza-se uma incisão diretamente sobre a lesão a ser removida e não necessariamente sobre o local de entrada do fio. Após a excisão, o espécime é imediatamente enviado para uma sala de imagem radiológica da mama e é obtida imagem da peça para confirmar a excisão completa da lesão.

Biopsia com Agulha Grossa Guiada por Imagem

Biopsia com agulha grossa é hoje o método de escolha para colher amostra de anormalidades mamográficas. Esta técnica é também utilizada para diagnóstico minimamente invasivo de lesões palpáveis que podem ser visualizadas na mamografia ou ultrassonografia.[11]

A biopsia com agulha grossa pode ser feita guiada por mamografia (estereotáxica), ultrassonografia ou RM. Lesões observa-

das ao ultrassom podem ser biopsiadas guiadas por ultrassom; calcificações e densidades, melhor vistas na mamografia, são biopsiadas por estereotaxia. Na biopsia estereotáxica com agulha grossa, a mama é comprimida, comumente com a paciente deitada na mesa de biopsia estereotáxica. Após anestesia local, uma incisão de 3 mm é realizada na pele e uma agulha de biopsia grossa 11 gauge com auxílio de vácuo é introduzida na lesão para obter tecido para análise. Um braço robótico e um aparelho de biopsia são posicionados por análise tomográfica por triangulação de imagens mamográficas. Múltiplas amostras são obtidas e um pequeno clipe é colocado para marcar o local da lesão, particularmente para lesões pequenas que podem ser difíceis de encontrar após múltiplas biopsias. Uma abordagem semelhante é usada na biopsia guiada por RM nas lesões visualizadas apenas na RM.

Radiografias dos espécimes das biopsias são realizadas para confirmar se a lesão alvo foi biopsiada e uma mamografia pós-biopsia confirma que foi criado um defeito no local da lesão original e que os clipes estão na posição correta. A localização com fio e excisão cirúrgica são necessárias se a lesão não pôde ser adequadamente biopsiada pela abordagem da agulha grossa.

Interpretação dos Resultados da Biopsia com Agulha Grossa: Cuidados

O tamanho limitado das amostras obtidas com a técnica de biopsia com agulha grossa necessita uma interpretação apropriada dos resultados patológicos obtidos. A maioria das pacientes submetidas à biopsia com agulha grossa terá achados definitivamente benigno e poderá retornar ao rastreamento de rotina sem outras intervenções necessárias. Se uma neoplasia maligna é diagnosticada, dados histológicos e de receptor devem ser determinados na amostra da biopsia com agulha grossa, e a paciente pode seguir para o tratamento definitivo do câncer. Os cirurgiões devem estar atentos pois aproximadamente 10% das pacientes com CDIS na biopsia com agulha grossa se mostrarão com alguma associação ao carcinoma invasivo durante a operação definitiva.[12]

Aproximadamente 10% das pacientes submetidas a biopsia com agulha grossa terão resultados inconclusivos e necessitarão de biopsia cirúrgica guiada por fio para o diagnóstico definitivo. Os resultados de biopsia que são discordantes da lesão-alvo (p. ex., uma nódulo espiculado na imagem e tecido mamário normal na biopsia) necessitam excisão cirúrgica. Quando HDA é encontrada na biopsia com agulha grossa, a excisão cirúrgica mortrará CDIS ou carcinoma invasivo em 20% ou mais dos casos devido à dificuldade em diferenciar HDA e CDIS em uma amostra pequena de tecido. Um achado de fibroadenoma celular na biopsia com agulha grossa necessita excisão para afastar tumor filoide.

Tabela 34-2 Categorias Finais de Avaliação: Breast Imaging Reporting and Date System (Bi-RADS)

CATEGORIA	DEFINIÇÃO
0	Avaliação incompleta; necessidade de avaliação de imagem adicional
1	Negativo; recomendada mamografia de rotina em 1 ano
2	Achado benigno; recomendada mamografia de rotina em 1 ano
3	Provável achado benigno; sugerido acompanhamento em curto período (6 meses)
4	Anormalidade suspeita; biopsia deve ser considerada
5	Altamente sugestivo de malignidade; ação apropriada deve ser feita

Adaptado de Liberman L, Abramson, AF, Squires FB, et al: The Breast Imaging Reporting and Data System: Positive predictive values of mammographic feature and final assessment categories. AJR Am J Roentgenol 171:35, 1998; e Liberman L, Menell JH: Breast imaging reporting and data systems (BI-RADS). Radiol Clin North Am 40:409, 2002.

IDENTIFICAÇÃO E ABORDAGEM DE PACIENTE DE ALTO RISCO

Fatores de Risco para Câncer de Mama

A identificação dos fatores responsáveis pelo aumento da possibilidade de desenvolver câncer de mama é importante na clínica diária para médicos que tratam mulheres. Os fatores de risco são amplamente divididos naqueles úteis na prática clínica, ou seja, aqueles que influenciam significativamente a chance de contrair câncer de mama em uma mulher individualmente e naqueles muito importantes epidemiologicamente na população. Uma lista parcial desses fatores é apresentada no Quadro 34-1.

Idade e Gênero

A idade é provavelmente o fator de risco mais importante utilizado por médicos na prática clínica diária. A incidência de câncer de mama ajustada por idade continua a aumentar com o avanço da idade da população feminina. O câncer de mama é raro em pessoas com menos de 20 anos de idade e abaixo de 30 anos constituem menos de 2% do total de casos. A partir daí, a incidência aumenta para uma em 93 aos 40 anos, uma em 50 aos 50 anos, uma em 24 aos 60 anos, uma em 14 aos 70 anos e uma em 10 aos 80 anos. Colocando-se de outra forma, a frequência anual de câncer de mama na oitava década de vida é maior que 300 casos por 100.000. O gênero também é

Quadro 34-1 Fatores de Risco para Câncer de Mama

Fatores Importantes na População

Idade da menarca e menopausa
Paridade
Idade a primeira gestação
Amamentação
Uso ou exposição a hormônio exógeno
Consumo de álcool

Fatores Importantes em Pacientes Individuais

Gênero (feminino >> masculino)
Idade (risco aumenta com a idade)
História familiar (mãe, irmãs, filhas)
História de câncer de mama prévio (não invasivo ou invasivo, ipsilateral ou contralateral)

Fatores de Risco Histológico

Doença proliferativa da mama
Hiperplasia ductal atípica (HDA)
Hiperplasia lobular atípica (HLA)
Carcinoma lobular in situ (CLIS)

um fator de risco importante. Embora os homens apresentem risco de câncer de mama, a incidência no sexo masculino é inferior a 1% da incidência em mulheres, e 1.720 foram estimados em 2006 (de um total de 215.000 casos estimados). Nódulos na mama masculina são muito mais provavelmente benignos e resultado de ginecomastia (discutida previamente) ou outros tumores benignos.[13]

Carcinoma Lobular *In Situ* e História Pessoal

Anormalidades histológicas diagnosticadas por biopsias de mama compreendem uma categoria de fatores de risco para câncer de mama. Uma história de câncer em uma das mamas aumenta a probabilidade de um segundo tumor primário na mama contralateral. Em vários estudos, o RR (relação de casos observados sobre casos esperados) gira em torno de 3 e 4. A magnitude dos RRs depende da idade quando do diagnóstico do primeiro câncer primário. Para pacientes com menos de 45 anos de idade, o risco de câncer na mama remanescente é cinco ou seis vezes àquele da população geral. Em pacientes mais idosos, este risco diminui para duas vezes ou menos. Em termos absolutos, o risco verdadeiro varia entre 1% por ano em pacientes jovens e 0,2% naquelas de mais idade.[3,14]

O carcinoma lobular *in situ* (CLIS) é uma condição relativamente incomum observada predominantemente em mulheres jovens, na pré-menopausa. É tipicamente um achado incidental em uma biopsia por outra condição e, em si, não desenvolve nódulo palpável e nem se manifesta como calcificações à mamografia. Haagensen reuniu a maior série de pacientes, todas identificadas através de revisão de material de biopsias. Nesta revisão, achou-se CLIS em 3,6% de mais de 5.000 biopsias realizadas por doença benigna. Na sua revisão de 297 pacientes com CLIS tratadas por biopsia e observação cuidadosa, Haagensen determinou que a probabilidade atuarial de desenvolver câncer ao final de 35 anos era de 21,4%. Comparado aos dados da Connecticut Tumor Registry, foi calculado um RR de 7:1. É importante notar que 40% dos carcinomas que subsequentemente desenvolveram-se foram lesões puramente *in situ*, os cânceres invasivos que surgiram foram predominantemente ductais e não lobulares na histologia, e metade dos tumores ocorreram na mama contralateral. Assim, o CLIS não é um câncer de mama, mas, mais precisamente, um marcador histológico para suscetibilidade aumentada para câncer de mama, estimada longitudinalmente em ligeiramente menos de 1% ao ano.

Ainda que não tenha sido realizada nenhuma pesquisa direta sobre a prática cirúrgica, a abordagem conservadora, e não mastectomia, é mais comumente realizada em pacientes portadoras de CLIS. Certamente, a observação cuidadosa com ou sem quimioprevenção com tamoxifeno é largamente reconhecida como padrão de tratamento. As pacientes devem ser informadas que o CLIS predispõe a um carcinoma subsequente e que seu risco é por tempo indefinido, aumentando com o passar dos anos. Como o risco é o mesmo para ambas as mamas, a biopsia da mama oposta adiciona poucas informações úteis. Como descrito mais adiante, o tratamernto com tamoxifeno por 5 anos proporciona uma redução de 56% no risco de câncer de mama (ver adiante). Para aquelas que optam por operação em detrimento à observação, a mastectomia total bilateral é o procedimento de escolha. A mastectomia subcutânea, com preservação do complexo areolopapilar, conserva células glandulares da mama no mamilo e sob a aréola, não constituindo o método apropriado para a prevenção do câncer.

Outros Fatores de Risco Histológico

Algumas doenças mamárias benignas são importantes fatores de risco para um eventual desenvolvimento de câncer de mama. As doenças benignas produzem um espectro de alterações histológicas divididas entre lesões histológicas que apresentam alterações epiteliais *proliferativas* e aquelas que apresentam alterações *não proliferativas*. Alterações não proliferativas incluem hiperplasia leve ou moderada das células luminais dentro dos ductos mamários e essas alterações não parecem aumentar significativamente os riscos das mulheres desenvolverem câncer de mama durante a vida. O risco elevado para câncer de mama é concentrado nas mulheres cuja amostra apresenta alterações proliferativas dentro dos ductos mamários. Dupont e Page dividiram as lesões proliferativas em hiperplasia epitelial atípica e naquelas sem atipia (algumas vezes, lesões proliferativas sem atipias são chamadas *hiperplasia severa*).

Estudos subsequentes aderiram a esta classificação, que, em resumo, consiste em lesões não proliferativas, proliferação do epitélio mamário sem atipia (hiperplasia severa) e proliferação com atipia. A última categoria inclui *HDA* e *hiperplasia lobular atípica (HLA)*. O RR para câncer em mulher tanto com HDA quanto HLA está entre quatro e cinco vezes o risco para desenvolvimento de câncer de mama numa população controle de mulheres. A coexistência de história familiar com hiperplasia atípica aumenta o risco para aproximadamente nove vezes com relação à população geral. Portanto, o risco anual de desenvolvimento de câncer de mama em uma mulher com CLIS é um pouco menor que 1% por ano e tanto com HDA quanto com HLA é entre 0,5% e 1% por ano. Estas estimativas são influenciadas por idade ao diagnóstico, situação de menopausa e história familiar. Uma visão dos fatores de risco histológico é apresentado na Tabela 34-3.[15]

História Familiar e Fatores de Risco Genéticos

Vários estudos examinaram a relação de história familiar e o risco de câncer de mama. Tais estudos podem ser resumidos como a seguir:

1. Aumento de duas a três vezes no risco da doença em mulheres com parentes de primeiro grau (mãe, irmãs e filhas) com câncer de mama.

Tabela 34-3 Fatores de Risco Histológicos para Câncer de Mama*

DIAGNÓSICO HISTOLÓGICO	ESTIMATIVAS DE RISCO RELATIVO†
Doença não proliferativa‡	1,0
Doença proliferativa sem atipia§	1,3-1,9
Doença proliferativa com atipia¶	3,7-4,2
e uma forte história familiar e	4-9
pré-menopausa ou idade ≥ 50	5-7
Carcinoma lobular *in situ* (CLIS)	> 7

*Estimativas foram compiladas de várias fontes, incluindo (1) Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, et al: Benign breast disease and the risk of breast cancer. N Engl J Med 353:229, 2005; (2) London SJ, Connoly JL, Schnitt SJ, Colditz GA: A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer. JAMA 267:1780, 1992; (3) Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, et al: Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. Cancer 71:1258, 1993.

†Taxa de incidência observada sobre a incidência em mulheres sem doença proliferativa.

‡Alteração fibrocística sem hiperplasia ou com hiperplasia usual ou leve.

§Alteração fibrocística com hiperplasia maior do que a usual ou leve, papiloma, papilomatose, adenose esclerosante, cicatriz radial e outros achados.

¶Qualquer diagnóstico de atipia ductal ou hiperplasia lobular, ou ambas.

2. O risco diminui rapidamente em mulheres com parentes distantes afetadas pelo câncer de mama (primas, tias, avós).
3. O risco é muito maior se a parente de primeiro grau afetada apresentou a doença na pré-menopausa ou de câncer de mama bilateral.

Em famílias com múltiplos membros afetados, especialmente com câncer bilateral ou precoce, o risco absoluto para parentes de primeiro grau aproxima-se de 50%, consistente com uma herança autossômica dominante nestas famílias.[16]

Estima-se que fatores genéticos sejam responsáveis por 5% a 10% dos casos de câncer de mama. Estes fatores podem responder por 25% dos casos em mulheres com menos de 30 anos de idade. Em 1990, um grupo liderado por Mary-Claire King identificou a região no braço longo do cromossomo 17 (17q21) que contém um gene suscetível a câncer de mama. Este gene, o *BRCA1*, foi, finalmente, descoberto em 1994 e é responsável por até 40% das síndromes de câncer de mama familiar. Um ano depois um segundo gene de suscetibilidade, o *BRCA2*, foi descoberto. Além do aumento do risco de câncer de mama, mulheres com mutação no *BRCA1* ou *BRCA2* têm um risco aumento do câncer de ovário (45% de risco durante a vida para portadora de *BRCA1*).

Mutações deletérias no *BRCA1* ou *BRCA2* são raras na população geral. A frequência das mutações é aproximadamente uma em 1.000 pessoas (0,1%) na população norte-americana. Certas populações de famílias próximas podem ter altas taxas de prevalência e mostram preferência por certas mutações, chamadas *mutações iniciais* (do inglês, *founder mutations*), incluindo as mutações 185delAG e 5382insC no *BRCA1*, que são encontradas em até 1,0% da população judaica Ashkenazi (descendentes judeus da Europa Oriental), e a mutação C4446T nas famílias franco-canadenses. *BRCA1* é um grande gene com 22 exons compilados e mais de 500 mutações, muitas únicas e limitadas a uma determinada família, o que torna o teste genético um procedimento difícil. *BRCA1* é um gene supressor tumoral autossômico dominante de suscetibilidade para câncer. As mutações germinativas inativam um único alelo intrínseco do *BRCA1* em todas as células e precede um evento somático nas células epiteliais mamárias que eliminam o alelo remanescente causando o câncer. O produto do gene pode gerar regulação negativa do crescimento celular ou talvez esteja envolvido no reconhecimento e reparo dos danos genéticos das mutações.

BRCA2 está localizado no cromossomo 13 e responde por mais de 30% dos cânceres de mama familiar; diferente do *BRCA1*, ele está associado a aumento de câncer de mama em homens. Mulheres com mutação no *BRCA2* também apresentam 20% a 30% de risco de apresentar câncer de ovário durante a vida. As mutações iniciais (*founder mutations*) do *BRCA2* incluem a mutação 617delT, presente em 1,4% da população Ashkenazi, a mutação 8765delAG na população franco-canadense e a mutação 999del15 na população da Islândia. Na Islândia, 7% das pacientes com câncer de mama não selecionadas e 0,6% da população geral possuem a mutação 999del15.

A penetrância do *BRCA1* e *BRCA2* refere-se à probabilidade que portadores de mutação nesses genes têm de realmente apresentar câncer de mama. As estimativas iniciais desta probabilidade eram altas, mas uma estimativa mais recente coloca a penetrância das mutações no *BRCA1* e *BRCA2* em 56%, com um intervalo de confidência de 95% entre 40% e 73%. É razoável mencionar taxas de risco de câncer de mama entre 50% e 70% ao longo da vida para portadores de mutações no *BRCA1* ou *BRCA2*.

A histopatologia dos cânceres associados às mutações de *BRCA1* é desfavorável quando comparada com aquelas associadas ao *BRCA2*, incluindo tumores de alto grau, receptores hormonais negativos, aneuploides, e com fração *S-phase* aumentada. Há uma grande associação entre o chamado câncer de mama basal-símile (do inlês, *basal-like*) e mutação no *BRCA1*. Mulheres que possuem a mutação no *BRCA1* e contraem câncer de mama têm uma grande chance de ter tumor basal-símile e mais de 10% dos tumores basal-símile aparecem em mulheres que têm a mutação. O mesmo não é verdade para cânceres associados a *BRCA2*. Tumor associado a *BRCA2* é normalmente receptor hormonal positivo. A mortalidade global para os grupos de *BRCA1* e *BRCA2* é provavelmente similar àquelas com câncer de mama esporádicos. Devido ao risco aumentado de câncer de mama em portadoras de mutação, a questão do rastreamento intensificado *versus* quimioprevenção e a questão destas estratégias *versus* mastectomia profilática são levantadas e discutidas em detalhe nas seções subsequentes.

Fatores de Risco Reprodutivos

Os marcos reprodutivos que aumentam a exposição ao estrógeno de uma mulher ao longo da vida são considerados como fatores que aumentam o risco para câncer de mama e incluem menarca antes dos 12 anos, primeiro filho após os 30 anos, nuliparidade e menopausa após os 55 anos de idade. Há uma diminuição de 10% no risco de câncer de mama para cada 2 anos de atraso na menarca. Este risco dobra se a menopausa for após os 55 anos. Aquelas que têm a primeira gestação a termo antes dos 18 anos apresentam metade do risco de desenvolver câncer de mama em comparação àquelas cuja primeira gestação ocorre depois dos 30 anos de idade. Não há, sabidamente, modificação do risco de câncer de mama relacionada com aborto induzido. Quando comparado com gênero, idade, fatores de risco histológicos e genéticos, os fatores de risco reprodutivos são relativamente leves (RR de 0,5 até 2,0). Entretanto, estes fatores (exceto história familiar ou fatores histológicos) afetam a todos e têm grande influência na prevalência de câncer de mama na população.[15]

Uso de Hormônio Exógeno

O uso terapêutico ou suplementar de estrógeno e progesterona é realizado para uma variedade de condições. Os dois cenários mais comuns são contraceptivos orais em mulheres na pré-menopausa e TRH na pósmenopausa; outras indicações são para irregularidades menstruais, ovários policísticos, tratamento para fertilidade ou estado de insuficiência hormonal. Não há aparente aumento do risco de câncer de mama em pessoas que usam ou usaram contraceptivos orais (RR próximo de 1,0 para as que usam e para as que usaram).[4,17]

O uso de TRH foi estudado pelo Women's Health Initiative, um estudo prospectivo, randomizado e controlado no qual mulheres saudáveis na pós menopausa entre 50 e 79 anos de idade receberam vários suplementos dietéticos e de vitamina e TRH. O estudo verificou os benefícios e riscos associados à TRH, com dieta com pouca gordura e com suplementação de cálcio e vitamina D e seus efeitos nos riscos de câncer, doença cardiovascular e fraturas relacionadas com a osteoporose. Um total de 16.608 mulheres foram randomizadas para receber uma combinação de estrógenos equinos conjugados (p. ex., Premarin®, 0,625 mg/dia) mais acetato de medroxiprogesterona (2,5 mg/dia) ou placebo de 1993 até 1998 em 40 centros dos Estados Unidos. Mamografia de rastreamento e exame clínico das mamas foram feitos no início e anualmente após a entrada da mulher no estudo. O estudo atingiu o ponto de corte em 5,2 anos de acompanhamento. Ocorreram 245 casos de câncer de mama (invasivo e não invasivo) no grupo de TRH combinada contra 185 casos no grupo placebo (RR = 1,24; $p < 0,001$). Houve uma sugestão de que os tumores nas mulheres que receberam TRH combinada eram maiores e mais comumente com linfonodos positivos. Mulheres histerectomizadas foram randomizadas

apenas para estrógeno contra placebo e esta parte do estudo foi publicada em 2006.

O achado para suplementação apenas de estrógeno foi bem diferente. Após 7 anos de seguimento, 10.739 mulheres recebendo estrógenos equinos conjugados (p. ex., Premarin®) em uma dose de 0,625 mg diariamente ou placebo tiveram taxas equivalentes de câncer de mama (RR = 0,88; IC 95%, 0,62-1,04). A única diferença que foi estatisticamente significante entre os grupos de tratamento e controle foi a necessidade de exames de seguimento com mamografia em intervalos curtos, que foi maior no grupo do hormônio (36,2% contra 28,1%) durante o estudo. Portanto, mulheres recebendo TRH combinada com estrógeno e progesterona por 5 anos têm aproximadamente 20% de aumento no risco para câncer de mama. Mulheres que podem tomar formulações apenas com estrógeno (devido à histerectomia prévia) não parecem sofrer um aumento na incidência de câncer de mama.

Ferramentas de Avaliação de Risco

Para colaborar no aconselhamento médico, foi desenvolvido um modelo para câncer de mama, através de dados de caso-controle do Breast Cancer Detection Demonstration Project por Gail e colaboradores. Estes investigadores determinaram que idade, raça, idade da menarca, idade ao nascimento do primeiro filho, número de biopsias prévias de mama, atipia na biopsia e o número de parentes de primeiro grau do sexo feminino com câncer de mama são fatores que influenciam no risco de câncer de mama. Esse modelo está disponível para uso clínico em http://cancer.gov/bcrisktool. O modelo não inclui informação detalhada sobre fatores genéticos e pode subestimar o risco em portadoras de mutação para *BRCA1* ou *BRCA2* e superestimar o risco em não portadoras. O modelo de Gail para risco de câncer de mama foi usado no desenvolvimento do Breast Cancer Prevention Trial, que randomizou mulheres de alto risco para receber tamoxifeno ou placebo, e no Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR), que randomizou mulheres de alto risco para receber tamoxifeno ou raloxifeno (ver na seção Quimioprevenção para Câncer de Mama).

Abordagem de Pacientes de Alto Risco

Na prática, os clínicos priorizam os fatores de risco e consideram aqueles que são importantes para pacientes individuais para fazer recomendações sobre rastreamento e intervenção. A propósito, como discutido anteriormente, fatores reprodutivos são importantes para quantificar o risco de câncer de mama em populações, mas geralmente insuficientes para recomendar intevenções clínica ou cirúrgica. O Quadro 34-1 lista vários fatores de risco para câncer de mama comumente perguntados na prática clínica e divide-os pela sua prioridade para populações ou mulheres individuais. Para mulheres com fatores de risco individual para câncer de mama, as opções incluem seguimento mais rigoroso com exame clínico da mama, mamografia e possivelmente RM da mama. Intervenções incluem quimioprevenção com tamoxifeno ou raloxifeno, ou mastectomia bilateral profilática.

Vigilância Intensiva

Foram estabelecidas as diretrizes para vigilância intensiva de indivíduos de alto risco para câncer de mama em 2002 pelo National Comprehensive Cancer Network e pelo Cancer Genetics Studies Consortium. Estas diretrizes são baseadas primariamente em opiniões de especialistas; porém, as diretrizes de rastreamento para pacientes de alto risco ainda não estão bem estabelecidas por estudos prospectivos.

As recomendações para mulheres de família portadora de síndrome de câncer de mama e ovário incluem autoexame mensal das mamas a partir dos 18 a 20 anos de idade, exame clínico semestral das mamas a partir dos 25, e mamografia anual também a partir dos 25 anos ou 10 anos antes da idade mais precoce de diagnóstico de câncer em um membro da família. Porém, estudos com mulheres com mutações em *BRCA1* e *BRCA2* conhecidas mostraram que metade dos cânceres de mama foram cânceres de intervalo (câncer diagnosticado entre exames de rotina). Esta observação levou a vários grupos a adicionar a RM à mamografia, alguns fazendo estes exames ao mesmo tempo e outros entercalando a mamografia e RM. Se não previamente realizado, o aconselhamento genético deve ser oferecido àquelas com história familiar fortemente positiva ou diagnóstico precoce de câncer de mama ou ovário, incluindo a discussão do teste genético para mutações em *BRCA1* e *BRCA2*.

Quimioprevenção para Câncer de Mama

O único medicamento aprovado atualmente para reduzir o risco de câncer de mama é o tamoxifeno. O tamoxifeno é um antagonista do estrógeno com benefícios comprovados no tratamento de câncer de mama positivo para receptores estrógeno (estrógeno e/ou progesterona). Além disso, o tamoxifeno reduz a incidência de segundo tumor primário na mama contralateral de mulheres que recebem a droga como tratamento adjuvante para um câncer de mama primário. No Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), o tamoxifeno adjuvante reduziu o risco de um segundo câncer na mama não afetada em 47%. Quatro estudos prospectivos, randomizados, de tamoxifeno preventivo foram iniciados em mulheres sadias e o Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos (National Cancer Intitute, NCI) e o National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) recentemente anunciaram achados do estudo STAR, de tamoxifeno contra raloxifeno (outro modulador do receptor de estrógeno seletivo [SERM], ver adiante).[18]

O estudo americano foi realizado pelo NSABP e randomizou 13.388 mulheres entre os 35 e 59 anos de idade com diagnóstico de CLIS ou cujo risco para câncer de mama era moderadamente aumentado (RR ≥ 1,66 em 5 anos) ou que tinham 60 anos ou mais. As estimativas de risco foram baseadas no modelo de Gail (http://cancer.gov/bcrisktool; ver anteriormente). Neste estudo, o tamoxifeno reduziu o risco de câncer de mama invasivo em 49% em 69 meses de acompanhamento, com uma redução do risco de 59% no subgrupo portador de CLIS e de 86% naquele portador de hiperplasia ductal ou lobular atípicas. A redução no risco ocorreu apenas para tumores positivos para receptores de estrógeno (RE). O tratamento com tamoxifeno por 5 anos não é isento de complicações. No braço tratado com tamoxifeno, houve um aumento de aproximadamente 2,5 vezes do câncer de endométrio resultante dos efeitos similares aos do estrógeno desta droga. Além disso, foram mais frequentes o tromboembolismo pulmonar (RR de 3) e a trombose venosa profunda (RR de 1,7). Os dados da eficácia do tamoxifeno na redução do risco de câncer de mama em portadores de mutação no *BRCA1* e *BRCA2* são ainda muito limitados para serem quantificados.

O segundo estudo de prevenção conduzido pelo NSABP foi o estudo STAR, no qual o tamoxifeno foi comparado com o raloxifeno. Essa comparação baseou na análise de mais de 10.000 mulheres que participaram de estudos com grupo-controle de placebo para verificar a eficácia do raloxifeno para prevenção e tratamento e tratamento da osteoporose. Em uma média de 3 anos de seguimento, houve redução de 54% na incidência de câncer de mama e nenhum aumento em câncer uterino. O estudo STAR captou 19.747 mulheres com aumento de risco para câncer de mama, que receberam tamoxifeno ou raloxifeno. Ambas as drogas diminuíram o risco de câncer de

mama invasivo em 50%. Em favor do raloxifeno, o número de cânceres uterinos foi reduzido em 36%; mulheres tomando raloxifeno tiveram 29% menos episódios de trombose venosa e embolia pulmonar ocorreu em menos mulheres (http://www.cancer.gov/star).

Mastectomia Profilática

Para resumir as evidências acumuladas, a mastectomia profilática provavelmente reduz em 90% a probabilidade de câncer de mama em mulheres de alto risco. Todavia, mulheres que são rastreadas anualmente têm uma probabilidade global de 80% de sobreviver a um câncer. Em conjunto com as estimativas de penetrância em torno de 50% a 60% para portadoras da mutação, a probabilidade de morrer por um câncer de mama para portadoras de mutações em *BRCA1* ou *BRCA2* é de aproximadamente 10%, sem submeter-se à mastectomia profilática.[19]

Em um estudo retrospectivo realizado por Hartman e colaboradores, 639 mulheres com história familiar de câncer de mama submeteram-se à mastectomia profilática. Com base em linhagens familiares, as mulheres foram divididas em grupos de alto risco (n = 214) e risco moderado (n = 425), sendo pacientes de alto risco definidas como aquelas cuja história familiar sugeria uma predisposição autossômica dominante para câncer de mama. Para mulheres com risco moderado, o número de casos esperados de câncer de mama foi calculado usando o modelo de Gail. Com base neste modelo, esperava-se a ocorrência de 37,4 cânceres de mama e apenas quatro realmente desenvolveram câncer, com uma redução de 89% no risco. Para mulheres de alto risco, o modelo de Gail subestimaria o risco de desenvolvimento de câncer de mama. Desta forma, o número esperado de cânceres de mama foi calculado usando três diferentes modelos estatísticos, tendo como controle as irmãs que não foram submetidas a mastectomia e que desenvoveram câncer. Três cânceres de mama ocorreram após mastectomia profilática, reduzindo o risco em 90%.

Dois grupos relataram resultados prospectivos em portadoras de mutação no *BRCA1* e *BRCA2*, submetidas àa mastectomia profilática *versus* observação. Meijers-Heijboer relatou que, após 2,9 anos de acompanhamento, nenhuma das 76 portadoras de mutação submetidas à mastectomia profilática apresentou câncer de mama, enquanto oito de 63 mulheres que optaram por observação o tiveram. Scheuer relatou que, em 24,2 meses de acompanhamento, nenhuma das 29 mulheres submetidas à mastectomia apresentou câncer de mama, enquanto este ocorreu em 12 das 165 mulheres de alto risco que não optaram por mastectomia profilática. Supõem-se que a redução do risco de câncer de mama implica em benefício na sobrevida, ainda que este fato não esteja comprovado.

Resumo: Definição do Risco e Abordagem

Os fatores de risco para doença apresentam chaves para a patogênese e identificam pacientes que se beneficiaram do acompanhamento e das intervenções para redução do risco. Apesar do câncer de mama poder se desenvolver em ambos os sexos, as mulheres estão em muito maior risco e o câncer de mama em homens é incomum. Idade é um fator de risco útil aplicado diariamente na prática clínica; câncer de mama é raro em mulheres antes dos 30 anos e muito comum em mulheres após 60 anos. A história familiar é mais significante quando o câncer de mama afeta parentes jovens de primeiro grau (mãe, irmãs e filhas) e quando casos de câncer de ovário são encontrados no mesmo lado da família. Os fatores de risco histológicos mais preocupantes são HDA, HLA e CLIS. Uma história pessoal de câncer de mama predispõe a câncer de mama contralateral às mulheres submetidas à mastectomia e a câncer de mama bilateral em mulheres submetidas a tratamento conservador de mama com ressecção segmentar e radioterapia. Estes fatores são resumidos na Tabela 34-4, que inclui sugestão de conduta. Estas sugestões são colocadas apenas para guiar discussões com as pacientes; as preferências das mulheres e a situação clínica específica são normalmente mais complicadas.

TUMORES BENIGNOS E OUTRAS DOENÇAS BENIGNAS DA MAMA

Cistos Mamários

Os cistos mamários são cavidades revestidas por epitélio, repletas de líquido, que podem variar de tamanho, desde microscópicos até volumosos nódulos palpáveis contendo até 20 a 30 mL de líquido. Um cisto palpável desenvolve-se em pelo menos uma em cada 14 mulheres, e 50% deles são múltiplos ou recorrentes. A patogênese da formação dos cistos não é bem compreendida; todavia, estes parecem originar-se da destruição e dilatação de lóbulos e dúctulos terminais. Estudos microscópicos mostraram que fibrose no lóbulo ou próximo a ele, combinada à secreção contínua, resulta no desdobramento do lóbulo e expansão da cavidade revestida por epitélio contendo líquido.[3,20,21]

Os cistos são influenciados por hormônios ovarianos, fato que explica seu surgimento durante o ciclo menstrual, seu rápido crescimento e sua regressão espontânea ao se completar o ciclo. A maioria dos cistos ocorrem em mulheres com mais de 35 anos de idade. A incidência de desenvolvimento de cistos aumenta gradualmente até a idade da menopausa e declina bruscamente após este período. Novas formações císticas em mulheres mais idosas são comumente explicadas pelo uso de reposição hormonal exógena.

O carcinoma intracístico é muito raro. Rosemond demonstrou apenas três cânceres em mais de 3.000 aspirações de cistos (0,1%). Outros investigadores confirmaram esta baixíssima incidência. Não há estudos convincentes mostrando um aumento do risco de câncer de mama com base na presença de cistos microscópicos.

Um nódulo palpável pode ser confirmado como um cisto pela aspiração ou ultrassom. O líquido do cisto pode ser acastanhado, opaco ou verde-escuro e pode conter partes de *debris*. Devido ao baixo risco de malignidade dentro do cisto, se o nódulo palpável desaparecer completamente após a aspiração e se o conteúdo do cisto não for grosseiramente hemorrágico, o líquido não precisa ser enviado para análise citológica. Se o cisto recorrer múltiplas vezes (mais de duas vezes é uma boa regra) a citologia é justificada. A remoção cirúrgica do cisto é usualmente indicada se o achado citológico é suspeito ou se o cisto recorrer múltiplas vezes.

Fibroadenoma e Tumores Correlatos

O fibroadenoma é um tumor benigno composto de elementos estromais e epiteliais. Depois do carcinoma, o fibroadenoma é o segundo tumor sólido mais frequente na mama e o mais comum na mulher com menos de 30 anos de idade. Em contraste com os cistos, o fibroadenoma aparece em adolescentes e mulheres nos primeiros anos reprodutivos; são raramente vistos como novos nódulos em mulheres após os 40 ou 45 anos de idade. Clinicamente, apresentam-se como nódulos solitários, endurecidos, que podem aumentar de volume em vários meses de observação. Podem ser lobulados, mas escorregam facilmente sob os dedos examinadores. Na operação, os fibroadenomas surgem como nódulos encapsulados que facilmente se destacam do tecido mamário circunjacente. A mamo-

Tabela 34-4 Fatores de Risco Significativos para Câncer de Mama em Mulheres: Avaliação e Recomendações

FATORES DE RISCO	RECOMENDAÇÕES PARA MAMOGRAFIA DE RASTREAMENTO	OPÇÕES DE PREVENÇÃO
Fatores que Conferem Risco Moderado a Alto		
Idade > 60 anos	Anual	Nenhuma recomendação usual
Hiperplasia atípica (ductal ou lobular)	Anual após o diagnóstico	Tamoxifeno, 20 mg/dia por 5 anos
CLIS	Anual após o diagnóstico	Tamoxifeno, 20 mg/dia por 5 anos
História pessoal tanto de CDIS quanto de câncer invasivo, idade > 40 anos	Anual após o diagnóstico	Nenhuma recomendação preventiva específica*
História familiar de câncer de mama (parente de 1º grau, idade < 50 anos; duas parentes no mesmo lado da família)	Anual após os 40 anos	Encaminhamento para aconselhamento genético
Fatores que Conferem Risco Muito Alto		
Radiação torácica terapêutica (idade < 30 anos)	Anual, 10 anos após radioterapia	Nenhuma recomendação preventiva específica*
História pessoal de CDIS ou câncer invasivo, idade < 40 anos	Anual após o diagnóstico	Nenhuma recomendação preventiva específica*
História familiar de câncer de mama (duas parentes de 1º grau, idade < 50 anos)	Anual após os 35-40 anos	Encaminhamento para aconselhamento genético
História familiar de câncer de mama ou ovário (parentes de 1º grau)	Anual após os 35-40 anos	Encaminhamento para aconselhamento genético
Portadora de mutação em *BRCA1* ou *BRCA2* ou uma parente de 1º grau com a mutação	Anual após 25 anos; considerar RM anual	Teste genético para os parentes; discutir mastectomia profilática ou ooforectomia para as carreadoras

*Nenhuma recomendação preventiva a fazer após terapia-padrão.
CDIS, carcinoma ductal *in situ*; CLIS, carcinoma lobular *in situ*; RM, ressonância magnética.

grafia é de pouca valia na distinção de cistos e fibroadenomas; todavia, a ultrassonografia, em geral, mostra claramente a cavidade de um cisto.

Ainda que os fibroadenomas não tenham potencial maligno, os elementos epiteliais parecem ter o mesmo risco de neoplasia (carcinoma) que o epitélio de qualquer outra área da mama. Carcinoma em um fibroadenoma recém-descoberto é extremamente raro. Metade das neoplasias que envolvem fibroadenoma são CLIS, 35% são carcinomas infiltrantes e 15% são carcinomas intraductais.

O tratamento do fibroadenoma é o mesmo de qualquer nódulo sólido inexplicado na mama. Uma amostra de tecido para diagnóstico é necessária para afastar malignidade e pode ser conseguida por biopsia com agulha grossa guiada por imagem ou por biopsia excisional.

Dois subtipos de fibroadenoma são conhecidos. *Fibroadenoma gigante* é um termo descritivo aplicado a um fibroadenoma que tem, em geral, um tamanho grande, normalmente maior que 5 cm. *Fibroadenoma juvenil* refere-se ao fibroadenoma grande ocasional que ocorre em adolescentes e adultos jovens, e histologicamente é mais celular que o fibroadenoma usual. Apesar de estas lesões poderem ter marcadamente crescimento rápido, a remoção cirúrgica é curativa.

Hamartoma e Adenoma

Estes tumores são proliferações benignas de quantidades variáveis de epitélio e tecido estromal de sustentação. O hamartoma é um nódulo individualizado que contém muitos lóbulos e ductos extralobulares proeminentes. Através do exame físico, mamografia e inspeção macroscópica, o hamartoma é indistinguível do fibroadenoma. A remoção é curativa. Page e Anderson descrevem este tumor como uma neoplasia celular benigna de inúmeros ductos compactados, formando uma lâmina de pequeninas glândulas sem estroma de suporte. Durante a gestação e a lactação, estes tumores podem aumentar de tamanho e o exame histopatológico mostrar diferenciação secretória. A biopsia é necessária para confirmar o diagnóstico.

Abscessos e Infecções da Mama

Infecções da mama acontecem em duas categorias gerais, infecção lactacional e infecção crônica retroareolar associada a ectasia ductal.

Infecções lactacionais são causadas pela entrada de bactérias através do mamilo dentro do sistema ductal e é caracterizada por febre, leucocitose, eritema e dor. A infecção é mais comumente causada por *Staphylococcus aureus* e pode ser manifestada por celulite, chamada *mastite*, ou como abscesso. O tratamento necessita antibiótico e o frequente esgotamento do leite da mama. Abscessos verdadeiros necessitam de drenagem cirúrgica, porque, em geral, são multiloculados.

Em mulheres que não estão amamentando, uma forma crônica de recaída de infecção pode ocorrer nos ductos retroareolares da mama que é largamente conhecida como mastite periductal ou ectasia ductal. Essa condição parece estar associada a tabagismo e diabetes. A infecção que aparece é normalmente infecção mista que inclui flora de pele tanto aeróbica quanto anaeróbica. Uma série de infecções com resultado de alterações inflamatórias e cicatrizes pode levar a retração ou inversão do mamilo, nódulos retroareolares e, ocasionalmente, uma fístula crônica dos ductos retroareolares para a pele periareolar. Isto pode resultar em nódulos palpáveis e alterações mamográficas que imitam carcinoma.

Infecções retroareolares podem, inicialmente, manifestar-se como dor retroareolar e eritema leve. Se tratadas neste estádio, compressas mornas e antibióticos podem ser eficazes. O tratamento com antibiótico é frequentemente ineficaz, exceto se cobertura para aeróbicos e anaeróbicos for incluída. Se houver formação de abscesso, o tratamento agudo necessita de incisão, drenagem e antibióticos. Infecções recorrentes são tratadas com a ressecção de todo complexo ductal acometido após resolução

da infecção aguda, junto à cobertura antibiótica intravenosa. Alguns raros pacientes ainda terão infecção recorrente que necessitará de excisão do mamilo e aréola.

Uma infecção presumida na mama, em geral, melhora rápida e completamente com terapia antimicrobiana. Se persistir edema e eritema após tratamento, deve-se pensar em carcinoma.

Papilomas e Papilomatoses

Os papilomas intraductais são verdadeiros pólipos dos ductos revestidos de epitélio. Papilomas solitários estão localizados sob a aréola na maioria dos casos, mas podem surgir em ductos periféricos e crescer, apresentando-se como nódulos mamários. A maioria dos papilomas são menores que 1 cm, mas podem crescer até 4 ou 5 cm. Papilomas maiores podem surgir dentre de uma estrutura cística, provavelmente representando um ducto distendido. Papilomas não estão associados a um aumento de risco para câncer de mama.

Papilomas comumente apresentam-se com descarga papilar sanguinolenta. Menos frequentemente, são descobertos como nódulo palpável sob a aréola ou como uma densidade assimétrica à mamografia. O tratamento é a excisão total através de incisão periareolar. Para papilomas periféricos, deve ser estabelecido o diagnóstico diferencial entre papiloma e carcinoma papilífero invasivo.

É importante distinguir *papilomatose* de papilomas múltiplos ou solitários. A papilomatose refere-se à hiperplasia epitelial que geralmente ocorre em mulheres jovens ou está associada a alterações fibrocísticas. Esta lesão não é composta de verdadeiros papilomas. O epitélio hiperplásico na papilomatose pode preencher os ductos individuais como um pólipo verdadeiro, mas não possui pedículo de tecido fibrovascular.

Adenose Esclerosante

Adenose refere-se ao número aumentado de pequenos dúctulos terminais ou ácinos. É frequentemente associada à proliferação de tecido estromal, produzindo uma lesão histológica, a adenose esclerosante, que pode simular o carcinoma tanto macro quanto microscopicamente. Pode haver deposição de cálcio, visualizada na mamografia em um padrão indistinguível das microcalcificações do carcinoma intraductal. A adenose esclerosante é o diagnóstico histopatológico mais comum em pacientes submetidas à biopsia guiada por agulha de microcalcificações em várias séries. A adenose esclerosante é frequentemente listada como uma das lesões componentes de alteração fibrocística; é bastante comum e não tem potencial maligno.

Cicatriz Radial

A cicatriz radial pertence a um grupo de alterações correlatas conhecidas como lesões esclerosantes complexas. São importantes para o cirurgião e para o patologista já que podem simular o carcinoma à mamografia e ao exame físico. Estas lesões contêm microcistos, hiperplasia epitelial, adenose e ostentam uma proeminente esclerose central. A alteração macroscópica raramente é maior que 1 cm de diâmetro. As lesões maiores formam tumores palpáveis e aparecem como nódulos espiculados com importante distorção arquitetural à mamografia. Estes tumores podem, até mesmo, produzir retrações cutâneas ao tracionar os tecidos circunjacentes. Cicatrizes radiais estão associadas a um discreto aumento de risco de câncer de mama.

Esteatonecrose (Necrose Gordurosa)

A esteatonecrose pode simular o câncer produzindo um nódulo palpável ou uma densidade assimétrica (assimetria focal) à mamografia que pode conter microcalcificações. A esteatonecrose pode aparecer após trauma na mama, mas frequentemente não há tal história. Histologicamente, a lesão é composta de macrófagos, tecido cicatricial e células inflamatórias crônicas. Esta lesão não tem potencial maligno.

PATOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA

A cada ano, mais de 211.000 casos de câncer de mama invasivo e mais de 58.000 casos de câncer de mama *in situ* são diagnosticados nos Estados Unidos, e aproximadamente 40.000 mulheres morrem de câncer de mama naquele país. Mais de um milhão de casos de câncer de mama são diagnosticados anualmente em todo o mundo. A incidência total de câncer de mama está crescendo devido ao aumento da espectativa de vida, a mudanças no estilo de vida que aumentam o risco de câncer de mama e à melhora da sobrevida de outras doenças. Apesar do aumento da incidência, a mortalidade por câncer de mama continua caindo em alguns países, parecendo ser resultado da detecção precoce por mamografia de rastreamento e melhorias na terapia. O tratamento atual do câncer de mama é guiado por critérios recentes de biologia do câncer de mama, um aumento na habilidade de definir a biologia da doença e o estado do paciente individual, e a disponibilidade da melhoria dos tratamentos.[20-22]

Câncer de Mama Não Invasivo

As neoplasias não invasivas são divididas em dois tipos principais: CLIS e CDIS (ou carcinoma intraductal) (Quadro 34-2). A histologia e a nomenclatura nem sempre refletem a biologia. O CLIS, que já foi visto como lesão maligna, hoje é considerado mais como um fator de risco para o desenvolvimento de câncer de mama. O CLIS é reconhecido por sua conformidade ao contorno do lóbulo normal, com ácinos expandidos e cheios (Fig. 34-7). Já o CDIS é uma lesão mais heterogênea morfologicamente e os patologistas reconhecem quatro categorias amplas: papilífero, cribriforme, sólido e comedão, estando os últimos três tipos ilustrados na Figura 34-7. O CDIS é reconhecido pelos espaços individualizados, cercados por uma membrana basal, preenchida por células malignas e, geralmente, com uma camada de células reconheciveis localizadas na base formada por células mioepiteliais presumivelmente normais. As quatro morfologias são protótipos de lesões puras, mas, na realidade, estes aspectos fundem-se mutuamente. Entretanto, os CDIS dos tipos papilífero e cribriforme provavelmente transformam-se em câncer invasivo após um período de tempo mais longo, e são de grau mais baixo. O CDIS dos tipos sólido e comedão são geralmente de alto grau e, provavelmente, tornam-se invasivos após um período de tempo menor.

Enquanto as células do interior do ducto crescem, estas têm a tendência de sofrer necrose central, talvez pelo fato de o suprimento sanguíneo para estas células estar localizado por fora da membrana basal. Os *debris* necróticos no centro do ducto sofrem coagulação e, finalmente, calcificação (microcalcificações), dando origem às formas ínfimas, pleomórficas e, frequentemente, lineares vistas em mamografias de alta resolução. Em alguns pacientes, uma árvore ductal completa parece estar envolta na neoplasia maligna e a mamografia mostra calcificações típicas desde o mamilo, estendendo-se posteriormente para o interior da mama (denominadas *calcificações segmentares*). Devido a razões ainda desconhecidas, o CDIS transforma-se em um câncer invasivo, geralmente recapitulando a morfologia das células de dentro do ducto. Em outras palavras, o CDIS cribriforme de baixo grau tende a invadir como uma

Quadro 34-2 Classificação do Câncer de Mama Primário

Câncer Epitelial Não Invasivo

Carcinoma lobular in situ (CLIS)
Carcinoma ductal in situ (CDIS) ou carcinoma intraductal
Tipo papilar, cribriforme, sólido e comedão

Câncer Epitelial Invasivo (Percentagem do Total)

Carcinoma lobular invasivo (10%-15%)
Carcinoma ductal invasivo
- Carcinoma ductal invasivo, SOE (50%-70%)
- Carcinoma tubular (2%-3%)
- Carcinoma mucinoso ou coloide (2%-3%)
- Carcinoma medular (5%)
- Carcinoma cribriforme invasivo (1%-3%)
- Carcinoma papilar invasivo (1%-2%)
- Carcinoma adenoide cístico (1%)
- Carcinoma metaplásico (1%)

Tumores Epiteliais e Conjuntivos Mistos

Tumor filoide, benigno e maligno
Carcinocarcinoma
Angiossarcoma

SOE, sem outra especificação

lesão de baixo grau retendo algumas características cribriformes. Não há, como se pode pensar, uma tendência de aumentar o grau da lesão com a invasão. Por fim, o CDIS frequentemente coexiste com tumores invasivos e, mais uma vez, as duas fases da neoplasia maligna são do mesmo tipo morfológico.

Câncer de Mama Invasivo

Os tumores invasivos são reconhecidos por sua falta de arquitetura global, pela infiltração desordenada de células em uma quantidade variável de estroma, ou pela formação de lâminas de células monótonas e contínuas sem respeito à forma e à função de um órgão glandular. Clínicos e patologistas dividem amplamente os cânceres de mama invasivos nas histologias *ductal* e *lobular*, o que, provavelmente, não reflete a histogênese e só imperfeitamente prediz o comportamento clínico. Entretanto, o câncer lobular invasivo tende a permear a mama em fila indiana, o que explica o porquê deste tipo de tumor permanecer clinicamente oculto, escapando à detecção através de mamografia ou exame físico até que a extensão total da lesão seja grande. Da mesma forma, carcinomas ductais tendem a crescer como um nódulo mais coeso, formando anormalidades distintas em mamografias, aparecendo mais cedo como um nódulo na mama. O padrão de crescimento destas lesões é mostrado na Figura 34-8; carcinoma ductal invasivo no painel A e carcinoma lobular invasivo no painel B.

O carcinoma ductal invasivo, ou carcinoma ductal infiltrante, é a apresentação mais comum do câncer de mama, sendo responsável por 50% a 70% dos carcinomas invasivos. Quando este tumor não possui características específicas, é denominado *carcinoma ductal infiltrante, SOE* (abreviação para *sem outra especificação*). O carcinoma lobular infiltrante é responsável por 10% a 15% dos cânceres de mama, e tumores mistos, ductais e lobulares são cada vez mais reconhecidos e descritos em laudos histopatológicos. Quando carcinomas ductais infiltrantes assumem características diferenciadas, são nomeados de acordo com elas. Se as células infiltrantes formam pequenas glândulas, revestidas por uma camada única de epitélio brando, ganham a denominação de *carcinoma tubular infiltrante* (Fig. 34-8D). As células infiltrantes podem secretar quantidades copiosas de material mucinoso e parecer flutuar neste material. Estas lesões são conhecidas como *tumores mucinosos* ou *coloides*. Tanto os tumores tubulares quanto os mucinosos são lesões de baixo grau (grau I), sendo responsáveis por 2% a 3% dos tumores invasivos.

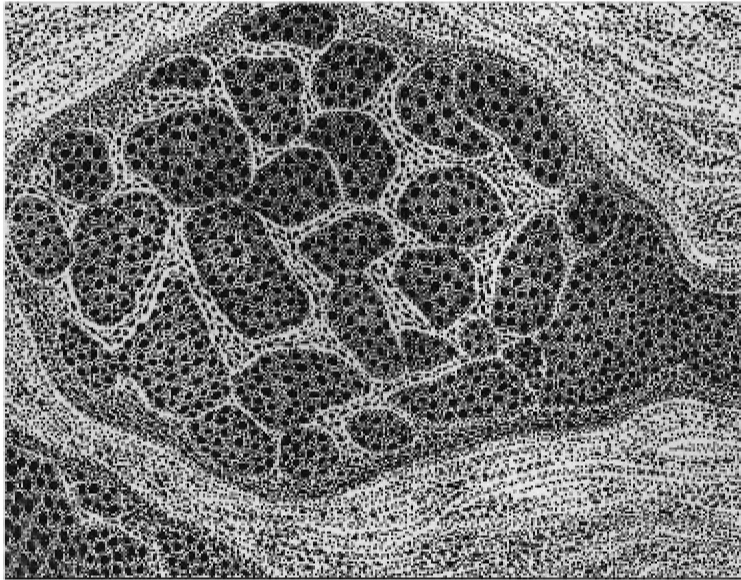
Em contraste, células invasivas bizarras com características nucleares de alto grau, várias mitoses e sem o componente *in situ* caracterizam *câncer medular*. Esta neoplasia maligna forma camadas de células de maneira quase sincicial, rodeadas por um infiltrado de pequenos linfócitos mononucleares. As bordas do tumor empurram o tecido mamário adjacente mais do que infiltram ou permeiam o estroma. Este tumor está ilustrado na Figura 34-8E, enfatizando as características bizarras e pleomórficas das células. Na sua forma pura, é responsável por apenas 5% dos cânceres de mama; todavia, vários patologistas descrevem uma variante medular (ou medular atípico) que tem somente algumas das características da forma pura desta modalidade de câncer. Esses tumores são uniformemente de alto grau, RE e receptores de progesterona (RP) negativos e negativos para o receptor de superfície celular HER-2, e, no reconhecimento da perda da expressão do receptor, eles são chamados câncer de mama *triplo-negativo*. Novas análises de microvarredura de câncer de mama encontraram que estes tumores são totalmente diferentes de outros carcinomas ductais de mama e expressam marcadores moleculares encontrados nas células basais ou mioepiteliais, por isso o termo câncer de mama basal-símile. Novos esquemas de classificação favorecem o termo basal-símile (do inglês *basal-like*) em relação à nomenclatura antiga.

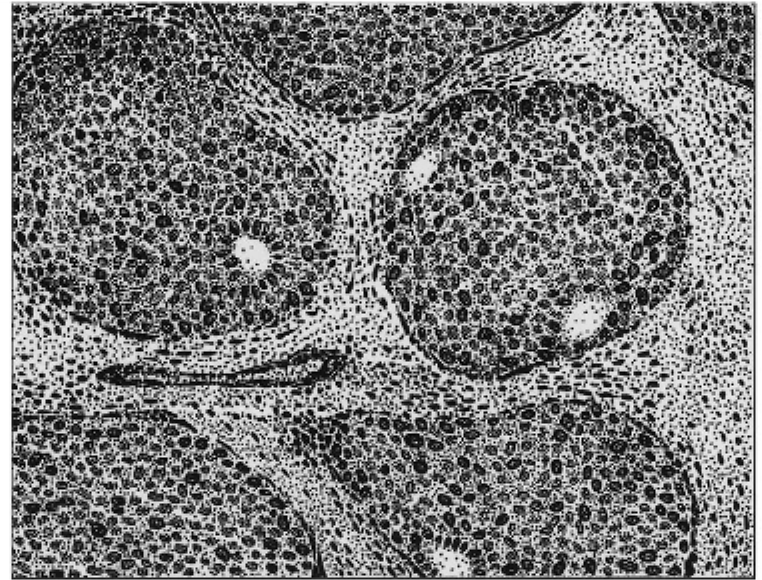
É comumente aceito que o carcinoma ductal infiltrante, SOE, é a forma mais comum de câncer de mama, e seu prognóstico é variável, modificado por grau histológico e expressão de marcadores moleculares (ver adiante). O câncer basal-símile, ou câncer medular em definições antigas, é também uma forma agressiva de câncer de mama. Devido ao seu triplo negativo, não há tratamento alvo para este tipo de câncer. Cânceres de mama lobular infiltrante têm um prognóstico intermediário, enquanto cânceres tubular e mucinoso são os cânceres menos agressivos. Entretanto, estas generalidades são úteis apenas no contexto de tamanho tumoral, grau e estado de receptor e são sujeitas a várias exceções a estas regras. Os esquemas de classificação moderna estão substituindo estas antigas descrições morfológicas com a determinação de marcadores moleculares (RE e HER-2, ver adiante).

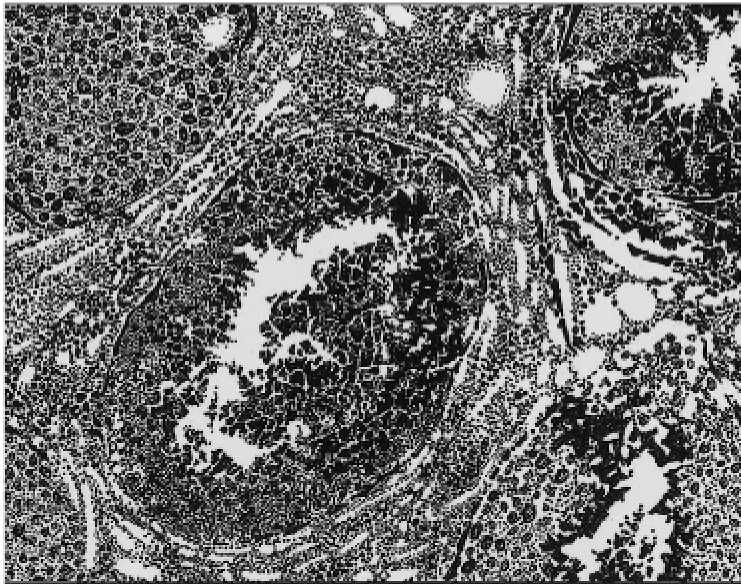
Outros Tumores Primários da Mama

Tumor Filoide

Os tumores de tecido conjuntivo e epitelial mistos são um grupo importante de neoplasias primárias incomuns da mama. Em um extremo, estes tumores são exemplificados pelo fibroadenoma benigno, caracterizado pela proliferação de tecido conjuntivo e um componente variável de elementos ductais, que podem parecer comprimidos pelos espirais de crescimento fibroblástico. Mais complexos são os crescimentos neoplásicos intermediários, que incluem os tumores filoides, que contêm uma proliferação bifásica de estroma e epitélio mamário. Inicialmente denominado *cistossarcoma filoide,* o nome foi alterado para *tumor filoide* em reconhecimento a seu curso benigno. Entretanto, com celularidade aumentada, margem invasiva, e aparência verdadeiramente sarcomatosa, estes tumores podem ser classificados como tumores filoides malignos. Os tumores







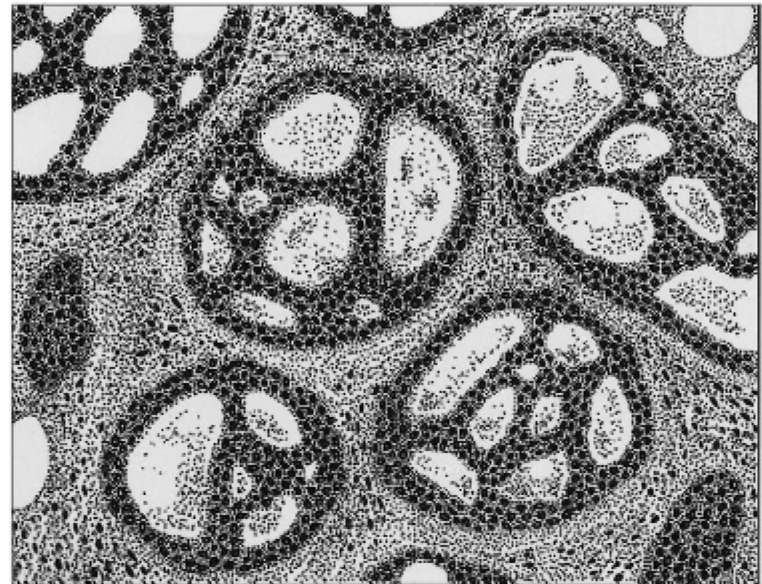
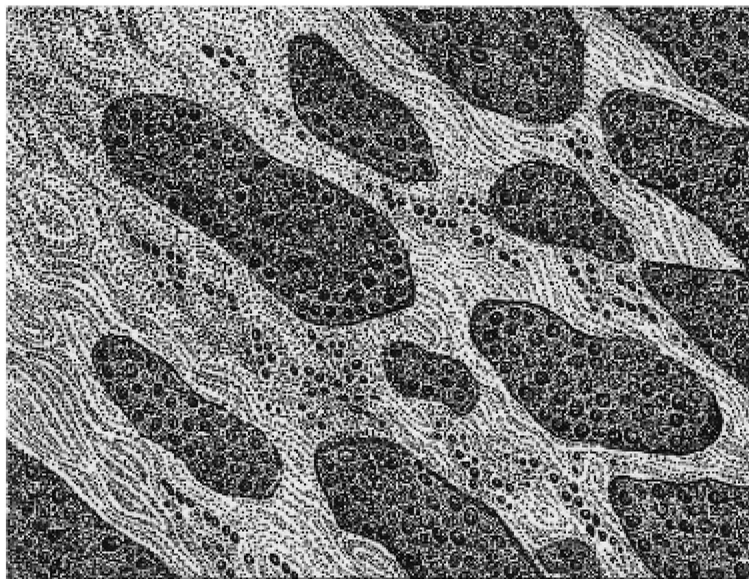


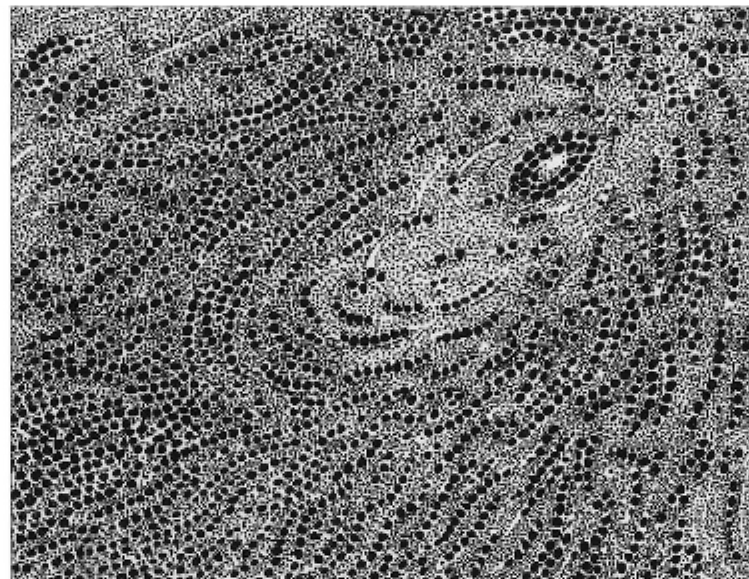
Figura 34-7 Carcinoma de mama não invasivo. **A,** Carcinoma lobular *in situ* (CLIS). As células neoplásicas são pequenas com núcleos compactos e uniformes e estão distendendo o ácino mas preservando a arquitetura seccional cruzada da unidade lobular. **B,** Carcinoma ductal *in situ* (CDIS), tipo sólido. As células são maiores que o CLIS e estão preenchendo os espaços ductais em vez dos espaços lobulares. Entretanto, as células estão dentro da membrana basal do ducto a não invadem o estroma mamário. **C,** CDIS, tipo comedão. No CDIS comedão, as células malignas no centro evoluem para necrose, coagulação e calcificação. **D,** CDIS, tipo cribriforme. Neste tipo, pontes de células tumorais se estendem para o espaço ductal e deixam espaços vazios, arredondados.

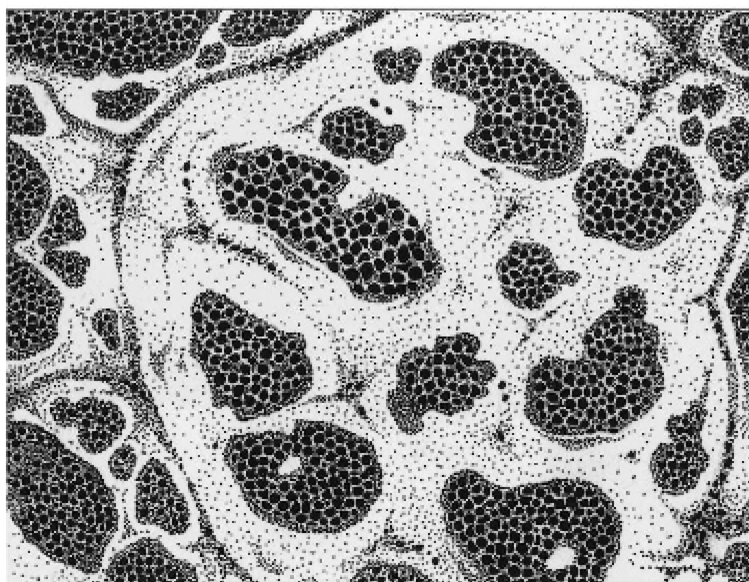
filoides benignos são nódulos endurecidos e lobulados entre 2 cm e até 40 cm de tamanho, com diâmetro médio de cerca de 5 cm (maior do que a média dos fibroadenomas). Histologicamente, estes tumores parecem com fibroadenomas, mas o estroma forma grandes fendas revestidas por epitélio, assemelhando-se a grupamentos de estruturas foliáceas. O estroma é mais celular do que no fibroadenoma, mas as células fibroblásticas são brandas e as mitoses infrequentes.

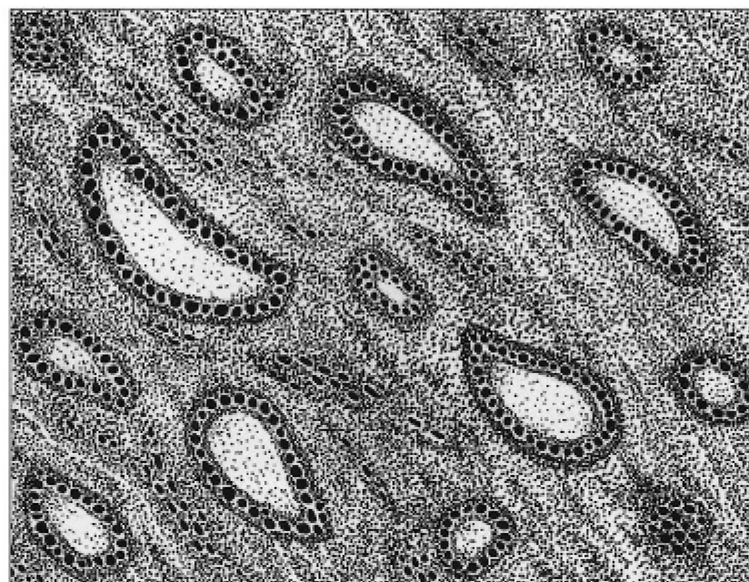
Mamograficamente, essas lesões são vistas como densidades agrupadas com bordas lisas e são indistinguíveis do fibroadenoma. O ultrassom pode revelar uma estrutura distinta com espaços císticos. O diagnóstico é sugerido pelo grande tamanho, história de crescimento rápido e ocorrência em pacientes mais velhas. A análise citológica não é útil em diferenciar um tumor filoide de baixo grau e um fibroadenoma. Em uma série de biopsia com agulha grossa, o diagnóstico correto foi conseguido em apenas 50% dos casos. Portanto, o diagnóstico é mais bem realizado por biopsia excisional com revisão patológica cuidadosa.

A excisão local de um tumor filoide benigno é curativa e tumores claramente benignos são tratados como o fibroadenoma. Há um grupo de tumores intermediários, denominados tumores filoides limítrofes (do inglês *borderline*), os quais são difíceis de rotular como benignos. Estes tumores devem ser tratados através de excisão com margens de até 1 cm. As pacientes afetadas têm algum risco de recorrência, mais frequentemente nos primeiros 2 anos após a excisão e um seguimento cuidadoso com exame e imagem leve a detecção precoce da recorrência. Finalmente, no outro extremo do espectro, estão os sarcomas estromais francamente malignos. Os tumores filoides malignos são tratados como sarcomas do tronco ou das extremidades. É recomendada a excisão cirúrgica em bloco de toda


A


B


C


D

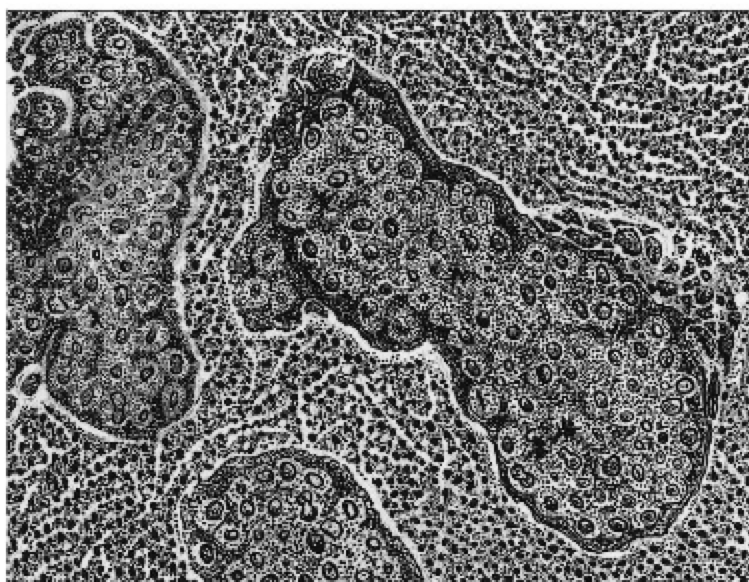

E

Figura 34-8 Carcinoma de mama invasivo. **A,** Carcinoma ductal invasivo, sem outra especificação (SOE). As células malignas invadem em grupos, ao acaso ou isoladamente, o estroma. **B,** Carcinoma lobular invasivo. As células malignas invadem o estroma numa característica fila única padrão e podem formar círculos concêntricos de uma camada de células ao redor de ductos normais (padrão em alvo). **C,** Carcinoma mucinoso ou coloide. As células tumorais suavemente parecem flutuar suavemente como ilhas em lagos de mucina. **D,** Carcinoma tubular invasivo. O câncer invade como pequenos túbulos, seguindo uma linha única de células bem diferenciadas. **E,** Carcinoma medular. A célula tumoral é grande, muito indiferenciada, com núcleo pleomórfico. O achado distinto deste tumor é a infiltração de linfócitos e a camada de células tumorais de aparência sincicial.

a área afetada, neste caso a mastectomia total. Como sarcomas em geral, a dissecção linfonodal não se faz necessária.

As metástases dos tumores filoides ocorrem por via hematogênica e os sítios comuns são pulmão, ossos, vísceras abdominais e mediastino. Não há relatos de sobreviventes de longo prazo. O melhor tratamento paliativo para os tumores filoides ainda não foi definido. A terapia sistêmica usada para sarcomas tem resultados desanimadores.

Angiossarcoma

Este tumor vascular pode ocorrer como lesão primária da mama, mas a apresentação clinicamente importante é aquela que surge na derme, após a radiação da mama, ou no membro superior com linfedema, após histórico de mastectomia radical. O angiossarcoma que surge na ausência de radioterapia ou operação prévias pode formar um nódulo no parênquima mamário, em contraste com o angiossarcoma induzido por radiação, que se origina na pele irradiada. As proliferações vasculares na pele são comuns após radioterapia de qualquer parte do corpo e o diagnóstico diferencial é frequentemente entre angiossarcoma maligno e proliferações vasculares atípicas na pele irradiada. Histologicamente, o tumor compreende uma rede de anastomoses de vasos sanguíneos da derme e do tecido celular subcutâneo. Os vasos atípicos e abundantes invadem através da derme para dentro do tecido celular subcutâneo. Estes cânceres são graduados pela aparência e pelo comportamento das células endoteliais que o compõem. Núcleos pleomórficos, mitoses frequentes e empilhamento das células endoteliais de revestimento dos vasos neoplásicos são características de lesões de alto grau. Raramente vista em hemangiomas, a necrose é comum em angiossarcomas de alto grau. Clinicamente, um angiossarcoma induzido por radiação apresenta-se como erupção cutânea vermelho-acastanhada, elevada dentro da área irradiada e na pele da mama. Com a progressão da lesão, ou com sarcomas de alto grau, podem predominar tumores protrusos na superfície da pele.

A mamografia é inconclusiva em um terço dos casos. Na ausência de doença metastática na evolução inicial, a intervenção cirúrgica é necessária para garantir margens de pele negativas e normalmente envolve mastectomia simples ou radical e frequentemente um enxerto de pele ou retalho miocutâneo. Metástases para linfonodos são extremamente raras e a dissecção axilar não é necessária.

As pacientes possuem um grande risco de recorrência local após a ressecção. Como a radioterapia tem benefício no tratamento de sarcomas em outras partes do corpo, alguns autores recomendam radioterapia da parede torácica no pós-operatório para tratamento do angiossarcoma primário. A disseminação metastática ocorre de forma hematogênica, mais comumente para pulmões e ossos e menos frequentemente para vísceras abdominais, cérebro e mesmo para a mama contralateral. A quimioterapia levou a um aumento mínimo na sobrevida do angiossarcoma. Para aquelas livres de doença metastática na evolução inicial, o tempo médio de recorrência após mastectomia é de 8 meses e a sobrevida mediana de 2 anos.

ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

O estadiamento do câncer de mama é determinado pelos resultados da ressecção cirúrgica e exames de imagem. O câncer de mama é classificado pelo sistema TNM, que agrupa diferentes classes de envolvimento mamário, linfonodal e de doença a distância, em estádios que refletem prognósticos semelhantes. O sistema mais utilizado é o do American Joint Comittee on Cancer (AJCC). Este sistema baseia-se na descrição do tumor primário (T), estado dos linfonodos regionais (N) e pela presença de metástases (M). Ele é regularmente atualizado para refletir o comportamento tumoral corrente. A atualização mais recente incorporou o uso do linfonodo sentinela e inclui a classificação do tamanho do depósito tumoral no linfonodo sentinela, assim como a localização e o número dos linfonodos regionais metastáticos. A Tabela 34-5 apresenta a descriminação TNM. O agrupamento por estádios e sua sobrevida em 5 anos são mostrados na Tabela 34-6.

Os dados de sobrevida antigos da era pré-quimioterapia foram usados para acessar a sobrevida após a intervenção cirúrgica apenas e serviu para identificar pacientes com alto risco de recorrência e justificar o uso de terapia sistêmica. A história natural do câncer de mama de diferentes tamanhos e estados linfonodais tratados por mastectomia radical é mostrada na Figura 34-9. As metástase para linfonodos axilares ipsilaterais é um preditor de sobrevida após a operação mais importante que o tamanho tumoral. Um estudo de 1980 do Colégio Americano de Cirurgiões de pacientes tratados apenas com intervenção cirúrgica revelou uma diminuição quase linear da taxa de sobrevida com o aumento do envolvimento linfonodal (Tabela 34-7).

TRATAMENTO CIRÚRGICO PARA O CÂNCER DE MAMA

Abordagem Cirúrgica Moderna: Perspectiva Histórica

Durante meados do século XX, acreditava-se que o câncer de mama começava na mama e tinha uma progressão centrífuga para outros órgãos. Neste modelo, procedimentos cirúrgicos mais extensos eram vistos como esperanças em reduzir a mortalidade. Este modelo foi suportado pelo sucesso da mastectomia radical de Halsted na melhora da sobrevida no câncer de mama comparada com a excisão local dos tumores que era feita anteriormente. Introduzida nos anos 1890, a mastectomia radical incluía a excisão da mama, pele sobre a mama e os músculos peitorais em continuidade com os linfonodos regionais ao longo da veia axilar até o ligamento costoclavicular. Este procedimento em geral necessita de um enxerto de pele para cobrir o grande defeito criado. Esta abordagem foi bem aceita para a biologia do câncer de mama da época, quando os tumores eram localmente avançados, frequentemente com envolvimento da parede torácica ou da pele e doença linfonodal axilar extensa. A mastectomia radical permitia ótimo controle local e levou a um aumento da população sobrevivente de longo prazo. A mastectomia radical permaneceu como a principal terapia cirúrgica até os anos 1970.

Apesar disso, um grande número de mulheres continuou morrendo de metástase de câncer de mama após a mastectomia radical. Mesmo procedimentos mais extensos, incluindo ressecção em bloco dos linfonodos da cadeia torácica interna e da fossa supraclavicular, falharam em aumentar a sobrevida. Isto levou ao reconhecimento que o câncer de mama se espalha centrifugamente para estruturas adjacentes *e* por embolia via vasos linfáticos e sanguíneos para sítios distantes.

A terapia moderna evoluiu para incluir tanto a ressecção cirúrgica para doença local quanto quimioterapia para doença sistêmica. Estudos randomizados demonstraram a equivalência da mastectomia radical modificada e da mastectomia radical, o que levou ao abandono da mastectomia mais radical e suas grandes morbidades. O uso da radioterapia em conjunto com a intervenção cirúrgica levou a reduções dramáticas na extensão cirúrgica necessária para o controle local do câncer de mama, levando hoje a maioria das pacientes a ser candidata a operação conservadora

Tabela 34-5 Sistema de Estadiamento para Câncer de Mama do American Joint Committee on Cancer (AJCC), 2002

(p)T (Tumor Primário)	
Tis	Carcinoma *in situ* (lobular ou ductal)
T1	Tumor ≤ 2 cm
T1a	Tumor ≥ 0,1cm, ≤ 0,5 cm
T1b	Tumor > 0,5 cm, ≤ 1 cm
T1c	Tumor > 1 cm, ≤ 2 cm
T2	Tumor > 2 cm, ≤ 5 cm
T3	Tumor > 5 cm
T4	Tumor de qualquer tamanho com extensão para a parede torácica ou pele
T4a	Tumor estendendo-se para a parede torácica (excluindo o músculo peitoral)
T4b	Tumor estendendo-se para a pele com ulceração, edema, nódulos satélites
T4c	Ambos T4a e T4b
T4d	Carcinoma inflamatório
(p)N (Linfonodos)	
N0	Ausência de envolvimento linfonodal regional, sem estudos especiais
N0 (i^-)	Ausência de envolvimento linfonodal regional, imunoistoquímica negativa
N0 (i^+)	Linfonodo(s) com células tumorais isoladas medindo < 0,2 mm
N0 (mol^-)	Linfonodo(s) histologicamente negativo(s), PCR negativo
N0 (mol^+)	Linfonodos(s) histologicamente negativo(s), PCR positivo
N1	Metástases para 1-3 dos linfonodos axilares e/ou torácica interna positiva pela biopsia
N1 (mic)	Micrometástases (> 0,2 mm, nenhuma > 2,0 mm)
N1a	Metástase para 1-3 linfonodos axilares
N1b	Metástase para torácica interna pela biopsia sentinela
N1c	Metástase para 1-3 linfonodos axilares e torácica interna pela biopsia
N2	Metástase para 4-9 linfonodos axilares ou torácica interna clinicamente positiva, sem metástase axilar
N2a	Metástase para 4-9 linfonodos axilares, pelo menos um > 2,0 mm
N2b	Torácica interna clinicamente aparente, linfonodos axilares negativos
N3	Metástase para ≥ 10 linfonodos axilares ou a combinação de metástase para a axila e torácica interna
N3a	≥ 10 linfonodos axilares (> 2,0 mm) ou linfonodos infraclaviculares
N3b	Torácica interna positiva clinicamente aparente com ≥ 1 linfonodo axilar ou > 3 linfonodos axilares positivos com torácica interna positiva pela biópsia
N3c	Metástase para linfonodos supraclaviculares ipsilaterais
M (Metástase)	
M0	Ausência de metástase a distância
M1	Metástase a distância

Torácica interna, linfonodos da cadeia torácica interna; (p), estadiamento patológico do tumor ou linfonodos axilares; PCR, reação em cadeia de polimerase.

Tabela 34-6 Estadiamento pelo American Joint Committe on Cancer (AJCC)

ESTÁDIO	TNM	TAXA DE SOBREVIDA RELATIVA EM 5 ANOS (%)
0	Tis, N0, M0	100
I	T1, N0, M0	100
IIA	T0, N1, M0 T1, N1, M0 T2, N0, M0	92
IIB	T2, N1, M0 T3, N0, M0	81
IIIA	T0, N2, M0 T1, N2, M0 T2, N2, M0 T3, N1, M0 T3, N2, M0	67
IIIB	T4, N0, M0 T4, N1, M0 T4, N2, M0	54
IIIC	Qualquer T, N3, M0	†
IV	Qualquer T, qualquer N, M1	20

*Sobrevida do câncer de mama por estádio. Banco de dados do American College of Surgeons.

†Esses números foram baseados em pacientes com diagnóstico de câncer entre 1995 e 1998. A sobrevida em 5 anos ainda não estava disponível para o estádio IIIC porque este estádio foi definido recentemente.

da mama. É reconhecido que o câncer de mama é uma doença heterogênea. Estratégias de tratamento atuais levam em consideração propriedades das células tumorais individuais, assim como o tamanho e a localização do tumor, para guiar o tratamento.

Interpretação dos Resultados de Estudos Cirúrgicos Antigos Para Terapia Local no Câncer de Mama Operável

Mastectomia Radical *Versus* Mastectomia Simples Com ou Sem Radioterapia Axilar

O estudo NSABP B-04 randomizou pacientes com doença linfonodal clinicamente negativas em um de três regimes de tratamento: mastectomia radical, mastectomia total com radioterapia dos linfonodos ipsilaterais ou apenas mastectomia total com dissecção axilar tardia caso os nódulos se tornassem clinicamente positivos. Em um seguimento de 25 anos, a sobrevida global e a sobrevida livre de doença foram semelhantes nos três braços de tratamento. A taxa de recorrência axilar aproximou-se de 18% nas pacientes que realizaram mastectomia sem dissecção ou radioterapia axilar, mas estas pacientes tiveram sobrevida semelhante com a dissecção tardia. O resultado deste estudo levou a conclusão que o modo e o tempo do tratamento axilar dos linfonodos não altera a sobrevida livre de doença ou a sobrevida global. A remoção imediata, a remoção tardia ou a radioterapia produzem resultados clínicos semelhantes.[23]

Estudos Clínicos Comparando Conservação de Mama com Mastectomia

Seis estudos prospectivos clínicos randomizaram mais de 4.500 pacientes para várias estratégias, todas incluindo um braço de

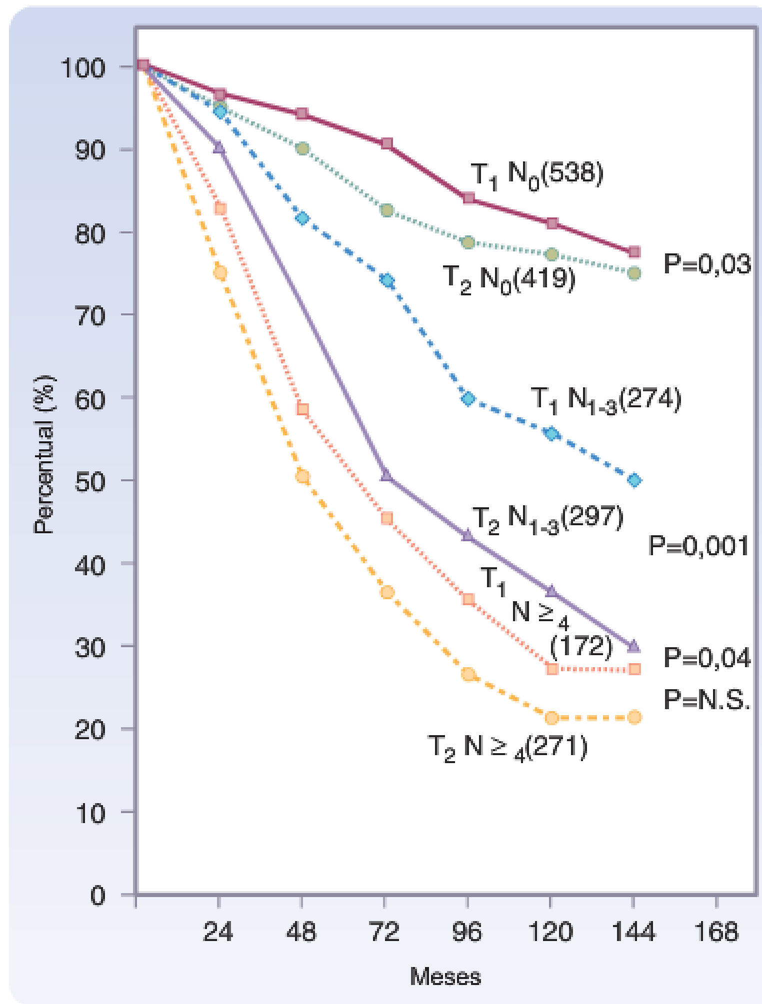


Figura 34-9 **Sobrevida por estado linfonodal e por tamanho tumoral. Estes dados são da história natural da base de dados de 1.971 pacientes tratadas em três grandes centros nos Estado Unidos e Europa. Nenhuma destas pacientes recebeu terapia sistêmica pós-operatória (hormônio ou quimioterapia), e estes resultados servem para referência para comparação com os trabalhos modernos, apresentados mais adiante neste capítulo.** (De Moon TE: Development of natural history data base of breast cancer studies. De Jones SE, Salmon SE [eds]: Adjuvant Therapy of Cancer IV. Orlando, FL, Grune & Stratton, 1984.)

mastectomia e um braço de preservação de mama (Tabela 34-8). Em todos estes estudos não houve vantagem de sobrevida para mastectomia em relação a preservação da mama. A recorrência local foi maior nas pacientes submetidas a conservação da mama mas o controle local pôde ser conseguido com mastectomia no momento da recorrência, sem prejuízo significativo na sobrevida. Dados destes estudos serviram para definir preditores de recorrência local após ressecção segmentar e levaram a modificações nas técnicas cirúrgicas e de radioterapia para reduzir a recorrência local. Os resultados destes estudos estão resumidos nos próximos parágrafos.

NSABP B-06: Mastectomia, Operação Conservadora e Operação Conservadora com Irradiação

Um total de 1.851 pacientes com tumores até 4 cm em diâmetro e linfonodos axilares clinicamente negativos foram randomizados para mastectomia radical modificada, operação conservadora apenas e operação conservadora com radioterapia pós-operatória da mama, mas sem radioterapia de reforço (do inglês, *boost*) no local da ressecção segmentar. Todas as pacientes com nódulos axilares histologicamente positivos receberam quimioterapia. Com 25 anos de seguimento, a sobrevida global e a sobrevida livre de doença eram as mesmas nos três braços de tratamento.

NSAPB B-06 mostrou informações importantes sobre taxas de recorrência ipsilateral de câncer de mama após ressecção segmentar, com ou sem radioterapia da mama. Com 20 anos de seguimento, a recorrência local era de 14,3% em mulheres tratadas com ressecção segmentar e radioterapia, e 39,2% em mulheres com ressecção segmentar apenas (P = 0,001, Fig. 34-11). Para pacientes com linfonodos positivos que receberam quimioterapia, a recorrência local foi de 44,2% para intervenção cirúrgica conservadora apenas em oposição a de 8,8% para ressecção segmentar mais radioterapia.

Estudo Milão I

O estudo Milão I captou pacientes com tumores menores e intervenção cirúrgica e radioterapia mais extensas que o estudo NSABP B-06. O estudo Milão I randomizou 701 mulheres com tumores até 2 cm em tamanho e linfonodos clinicamente negativos para receber mastectomia radical *versus* quadrantectomia, dissecção axilar e radioterapia pós-operatória. As pacientes com linfonodos patologicamente positivos receberam quimioterapia. A sobrevida global em 20 anos não foi diferente nos dois grupos.

Recorrência local na parede torácica após mastectomia radical ocorreu em 2,3% das mulheres. A taxa de recorrência local após quadrantectomia e radiação foi de 8,8% após um período de 20 anos. A taxa de câncer de mama contralateral foi idêntica a aproximadamente 0,66% por ano para todas as mulheres, contradizendo portanto a hipótese que a radioterapia aumenta a incidência de câncer contralateral. As taxas de recorrência local foram maiores em mulheres jovens após quadrantectomia, com taxas de 1% por ano em mulheres antes de 45 anos e apenas 0,5% por ano em mulheres mais velhas.

Outros Estudos

Três outros estudos randomizados não encontraram benefício na sobrevida da mastectomia sobre a operação de conservação da mama. O estudo 10.801 da European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomizou 868 mulheres para mastectomia radical modificada ou operação conservadora e radioterapia, e não encontrou diferença na sobrevida em 10 anos. Mais importante, este estudo incluiu tumores de até 5 cm e 80% das mulheres pesquisadas tinham tumores maiores de 2 cm. Margens positivas foram avaliadas e os resultados mostraram menor taxa de recorrência local com margens livres *versus* margens acometidas.

O estudo do Institut Gustave-Roussy randomizou 179 mulheres com tumores menores de 2 cm para mastectomia radical modificada ou operação conservadora com 2 cm de tecido livre de margem ao redor do tumor. Nenhuma diferença foi observada entre os dois grupos no risco de morte, metástase, câncer de mama contralateral ou recorrência locorregional num seguimento de 15 anos.

O estudo do National Cancer Institute (NCI) (Estados Unidos) randomizou 237 mulheres com tumores de 5 cm ou menores e comparou operação conservadora, dissecção axilar e radioterapia *versus* mastectomia radical modificada. Não houve diferenças observadas na sobrevida global ou sobrevida livre de doença em 10 anos.

Planejando os Tratamentos Cirúrgicos

O diagnóstico do câncer de mama é estabelecido pela biopsia de uma lesão palpável ou detectável por imagem. Biopsia guiada com agulha grossa é a abordagem de escolha para o diagnóstico, ficando a biopsia cirúrgica aberta reservada para lesões não

Tabela 34-7 Resultados Finais em 5 Anos (Sobrevida Absoluta, Cura e Taxa de Recorrência) em 20.547 Pacientes com Câncer de Mama de Acordo com o Número de Linfonodos Axilares Patologicamente Positivos*

LINFONODOS AXILARES POSITIVOS (N)	TOTAL OBSERVADO	SOBREVIDA (%)	CURA (%)	RECORRÊNCIA(%)
0	12.299	71,8	59,7	19,4
1	2.012	63,1	48,4	32,9
2	1.338	62,2	45,4	39,9
3	842	58,8	39,3	43,0
4	615	51,9	38,4	43,9
5	478	46,9	29,1	54,2
6-10	1.261	40,7	23,0	63,4
11-15	562	29,4	14,8	71,5
16-20	301	28,9	13,3	75,1
21+	225	22,2	9,8	82,2
Todos os linfonodos ou alguns linfonodos positivos	614	40,4	26,9	58,6
Total, linfonodos positivos	**8.248**	**50,9**	**35,0**	**49,2**

*Excluídos casos com metástases a distância.

Em Nemoto T, Viana J, Bedwani RN, et al: Management and survival of female breast cancer: Results of a national survey by the American College of Surgeons. Cancer 45:2917-2924, 1980.

Tabela 34-8 Estudos Prospectivos Comparando Mastectomia com Operação Conservadora com ou sem Radioterapia

ESTUDO CIRÚRGICO	Nº DE PACIENTES	TAMANHO MÁXIMO DO TUMOR (cm)	TERAPIA SISTÊMICA	SEGUIMENTO (anos)	SOBREVIDA (%)		RECORRÊNCIA LOCAL (RADIOTERAPIA) (%)
					Operação Conservadora e Radioterapia	Matectomia	
NSABP B-06[1]	1.851	4	Sim	20	47	46	14*
Milão I[2]	701	2	Sim	20	44	43	8,8*
Institute Gustave-Roussy[3]	179	2	Não		73	65	13
National Cancer Institute, Estados Unidos[4]	237	5	Sim	10	77	75	16
European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)[5]	868	5	Sim	10	65	66	17,6
Danish Breast Cancer Group [6]	905	Nenhum	Sim	6	79	82	3

[1]Dados de Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al: Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, llumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med 347:1233, 2002.

[2]Dados de Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al: Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med 347: 1227, 2002.

[3] Dados de Arriagada R, Le M, Rochard F, et al: Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: Patterns of failure with 15 year of follow-up data. J Clin Oncol 14:1558, 1996.

[4]Dados de Jacobson J, Danforth D, Cowan K, et al: Ten-year results of a comparison of conservative with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. N Engl J Med 332:907, 1995.

[5]Dados de van Dongen J, Voogd A, Fentiman I, et al: Long-term results of a comparison breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10.801 Trial. J Natl Cancer Inst 92:1143, 2000.

[6]Dados de Blichert-Toft M, Rose C, Andersen J, et al: Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: Six-years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst Monogr 11:19, 1992.

*Incluídas apenas mulheres cujas margens foram negativas na excisão.

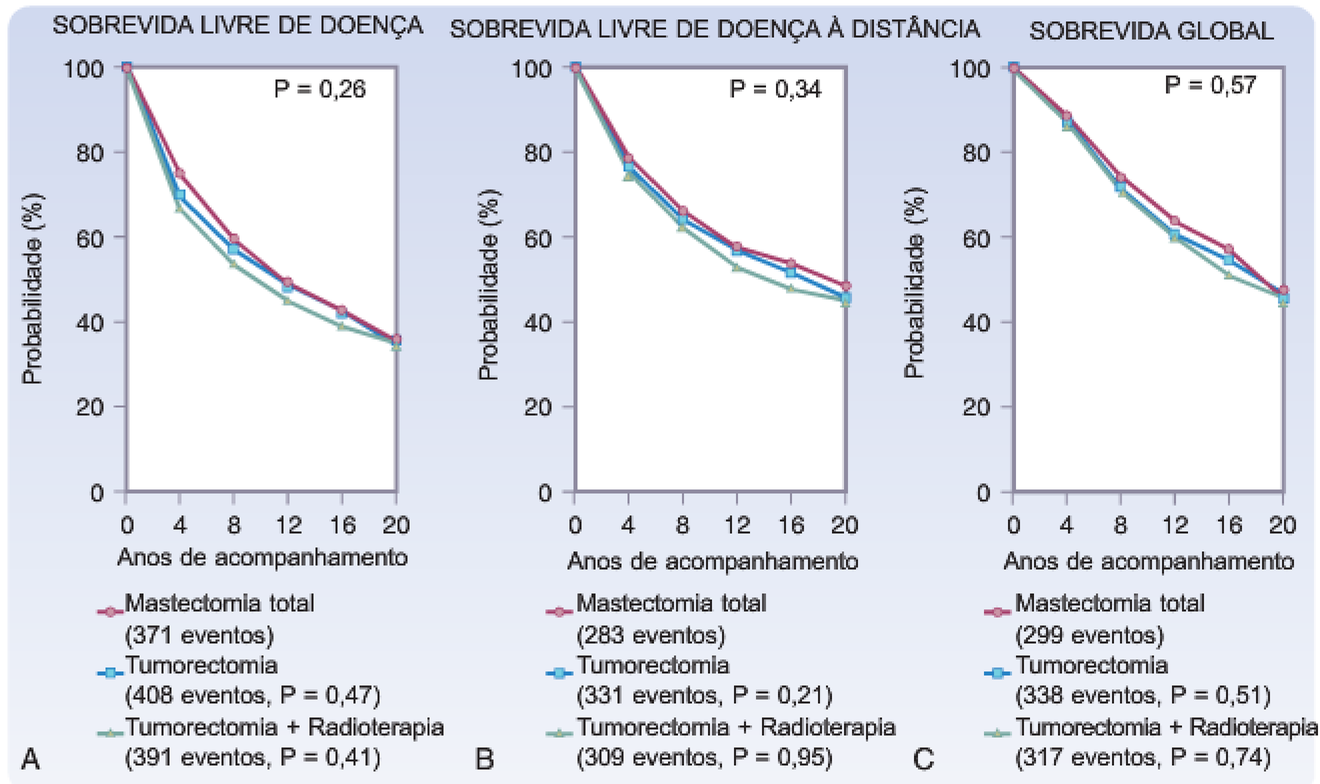


Figura 34-10 **Sobrevida livre de doença (A), sobrevida livre de doença a distância (B) e sobrevida global (C) após 20 anos de seguimento no Protocolo B-06 do NSABP. Não houve diferença significativa nos três braços randomizados deste trabalho.** (De Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al: Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med 347:1237, 2002. Copyright 2002 Massachusetts Medical Society.)

candidatas a biopsia com agulha grossa ou quando esta é inconclusiva. Biopsia com agulha fina também é útil no diagnóstico de lesões de mama, apesar de sua alta taxa de falso-negativo indicar que um resultado negativo necessita de abordagens diagnósticas adicionais. Biopsia com agulha fina também é incapaz de distinguir lesões invasivas de lesões *in situ*. As técnicas de biopsia de mama são descritas em outra parte do capítulo.

O exame do material de biopsia mostra informação inicial sobre as propriedades tumorais, incluindo tipo histológico e grau, estado dos RE e RP, estado do HER-2 e a presença da invasão de vasos linfáticos.

O paciente é submetido ao estadiamento pré-operatório para acessar a atual extensão de doença. Sítios comuns de metástases do câncer de mama — fígado, pulmão e ossos — são avaliados em todas as pacientes por radiografia de tórax e testes de função hepática. Tomografia computadorizada, rastreamento ósseo e outros estudos de imagem são reservados para pacientes com anormalidades nos exames de sangue ou radiografias e para pacientes com tumores grandes ou linfonodos clinicamente positivos. Imagem da mama contralateral é realizada para observar áreas adicionais e a RM da mama pode ser usada em casos selecionados para definir a extensão do tumor e para observar lesões adicionais na mama.

Na ausência de doença metastática, a primeira intervenção é a operação para retirar o tumor e estadiar cirurgicamente a axila quando indicado. Os resultados patológicos do tumor e da axila definem o *estadiamento patológico* e mostram uma estimativa do prognóstico para a decisão de terapia sistêmica. Pacientes com doença localmente avançada podem receber quimioterapia antes da operação para diminuir seu tumor e facilitar a cirurgia (ver a seção de quimioterapia neoadjuvante).

A seleção do procedimento cirúrgico leva em consideração as características da paciente, além das propriedades do tumor e seu estadiamento. As características das pacientes, incluindo idade, fatores de risco, história familiar, estado de menopausa e sua saúde geral são acessadas. Algumas pacientes podem ser submetidas a teste genético pelo risco de mutação de genes no momento do diagnóstico, se for considerada mastectomia bilateral para o tratamento e prevenção. A localização do tumor dentro da mama e o tamanho tumoral com relação à mama são considerados. As preferências individuais de preservação da mama *versus* mastectomia são determinadas. Para pacientes em que se considera mastectomia, a opção de reconstrução imediata é discutida.

Escolha para Conservação da Mama

Os estudos randomizados demonstraram a eficácia da cirurgia de preservação da mama para uma grande variedade de cânceres de mama e definiram os critérios de eligibilidade para a conservação da mama. Com estes critérios e as abordagens cirúrgica e radioterápica atuais, as taxas de recorrência após ressecção segmentar e radioterapia são atualmente menores que 5% em 10 anos em muitos grandes centros.

Tamanho Tumoral

Tumores de até 5 cm em tamanho, tumores com axila clinicamente positiva e tumores com componente histológico tanto ductal quanto lobular foram incluídos nos estudos randomizados. Na prática atual, a cirurgia conservadora é considerada em casos onde o tumor pode ser removido com margens livres e consiga-se um resultado cosmético aceitável.

Margens

As taxas de recorrência local são reduzidas quando são obtidas margens livres microscópicas de 2 a 3 mm ao redor de toda a peça de operação conservadora. As margens devem ser livres de câncer invasivo e de CDIS.

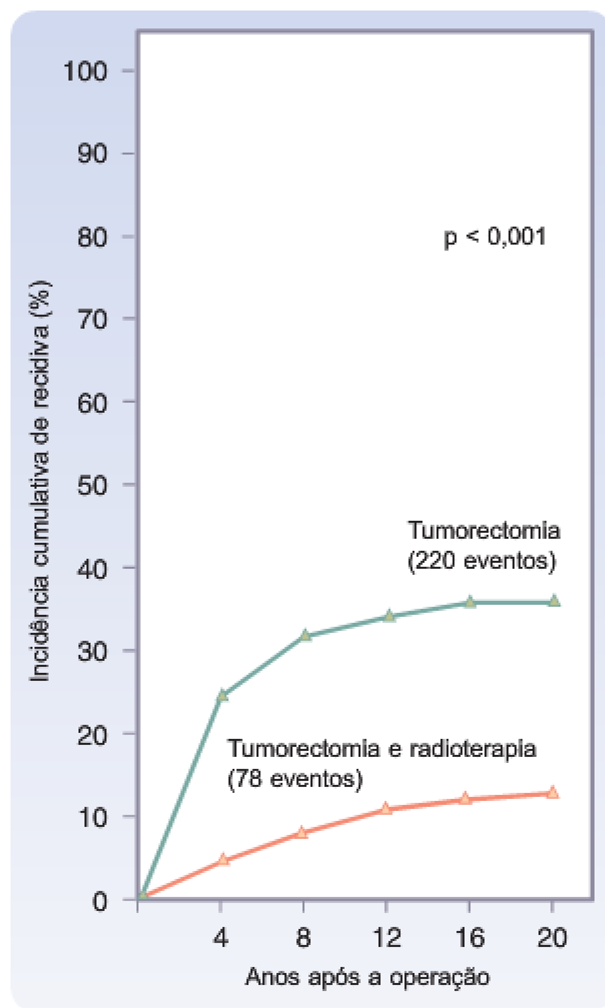


Figura 34-11 **Incidência cumulativa da primeira recorrência do câncer na mama tratado conservadoramente, durante 20 anos de acompanhamento no protocolo B-06 do NSABP. Esses dados apresentados aqui são de pacientes que obtiveram margens livres patologicamente após operação conservadora. Existiam 570 mulheres tratadas apenas por operação conservadora e 567 tratadas por operação conservadora e radioterapia ipsilateral da mama.** (De Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al: Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J, Med 347:1233, 2002. Copyright 2002 Massachusetts Medical Society.)

Histologia

Câncer lobular invasivo e câncer com um extenso componente intraductal são elegíveis para operação conservadora, se forem obtidas margens livres. Hiperplasia atípica e CLIS nas margens de ressecção não aumentam as taxas de recorrência local.

Idade da Paciente

As taxas de recorrência são um pouco maiores em pacientes jovens *versus* pacientes idosas. As taxas de recorrência são reduzidas em pacientes de todas as idades com o uso da radioterapia. Um reforço (*boost*) de radiação no leito tumoral mostrou reduzir recorrência local após operação conservadora, particularmente em pacientes jovens.

Indicações para Mastectomia

Certos tumores ainda necessitam de mastectomia, incluindo aqueles que são grandes com relação ao tamanho da mama, aqueles com calcificações extensas na mamografia, tumores onde não se é possível conseguir margens livres na operação conservadora e pacientes com contraindicação para radioterapia da mama. Contraindicações incluem radioterapia da mama ou do tórax previamente, lúpus ou esclerodermia ativos e gravidez (apesar de muitas pacientes grávidas ao diagnóstico poderem completar sua gestação e receber radioterapia após o parto). A preferência da paciente pela mastectomia ou um desejo de evitar radioterapia são também indicações válidas para mastectomia.

Reconstrução da Mama

A reconstrução da mama pode ser realizada como *reconstrução imediata*, isto é, no mesmo dia da mastectomia, ou como *reconstrução tardia*, meses ou anos após. A reconstrução imediata tem a vantagem de preservar o máximo de pele original da mama para a reconstrução, recuperação combinada de ambos os procedimentos, evitando um período de tempo sem a mama. A reconstrução imediata não tem um efeito deletério na sobrevida de longo prazo ou na recorrência local. A reconstrução pode ser postergada em pacientes que necessitem de radioterapia pós-operatória e é normalmente adiada em pacientes com câncer localmente avançado. As opções de reconstrução incluem um expansor tecidual, reconstrução com implante e reconstruções com tecido autólogo, mais comumente com o retalho de músculo reto abdominal transverso (TRAM), retalho de grande dorsal e, mais recentemente, retalho de perfurante abdominal (microcirúrgico) preservando a musculatura.

Procedimentos Cirúrgicos para Câncer de Mama

Mastectomia Radical Simples e Modificada

Mastectomia simples ou *total* refere-se a remoção completa da glândula mamária, incluindo o mamilo e a aréola. A biopsia de linfonodo sentinela pode ser usada para estadiamento axilar e pode ser realizada pela incisão da mastectomia ou por uma incisão axilar separada. *Mastectomia radical modificada* refere-se a remoção da glândula mamária, mamilo e aréola com adição da dissecção axilar (Fig. 34-12).[2,24]

Uma incisão elíptica é feita na pele como mostrado na Figura 34-12A. Os retalhos cutâneos são confeccionados a fim de separar a glândula da pele, como mostra a Figura 34-12B e C. Se a reconstrução imediata não for realizada, é mantida pele suficiente para a cobertura muscular sem dobras de pele redundante para facilitar o uso confortável de prótese de mama. Se a reconstrução imediata for almejada, uma mastectomia poupadora de pele pode ser feita, onde apenas o complexo areolopapilar é retirado e o máximo de pele é mantido para usar na reconstrução.

O tecido mamário é separado do músculo peitoral adjacente e a fáscia é levada com a peça da mama. Em uma mastectomia simples, Figura 34-12B, o tecido mamário é separado do conteúdo axilar e todo o tecido superficialmente à fáscia da axila é removido. Para uma mastectomia radical modificada, o tecido linfonodal axilar dos níveis I e II é levado junto com a peça da mama (Fig. 34-12C). Os linfonodos do nível I são aqueles inferiores a veia axilar e laterais ao músculo peitoral menor, e os linfonodos do nível II são aqueles embaixo do músculo peitoral menor.

Ressecção Segmentar e Radioterapia Primária

A excisão do tumor primário com preservação da mama foi denominada de várias formas, incluindo *mastectomia parcial*, *ressecção segmentar*, *segmentectomia* ou *tumorectomia*. *Ressecção segmentar* parece ser o termo mais descritivo para o procedimento, que remove a lesão com uma camada de tecido mamário macroscopicamente normal. Este procedi-

mento está ilustrado na Figura 34-13, que mostra a ressecção segmentar completa e a incisão na pele para o tempo axilar do procedimento. Um procedimento local mais agressivo, com intenção de remover 2 a 3 cm de mama adjacente e pele sobrejacente, é denominado *quadrantectomia*. Esta excisão mais extensa das margens e da pele não mostrou aumento na sobrevida e não é utilizada na operação de conservação de mama atualmente.

O espécime removido é orientado e suas bordas pintadas antes da secção. Se uma margem histologicamente positiva é encontrada, reexcisão para remover mais tecido normalmente é suficiente para encontrar margem livre e realizar a conservação da mama. A orientação do espécime cirúrgico permite a reexcisão focal da margem envolvida em vez de reexcisão total e leva a um melhor resultado cosmético.

O defeito cirúrgico criado após a operação conservadora é fechado de maneira a atingir o melhor resultado estético. Tem aumentado o interesse no uso de retalhos que avançam para fechar o defeito e outras técnicas oncoplásticas para maximizar os resultados estéticos.

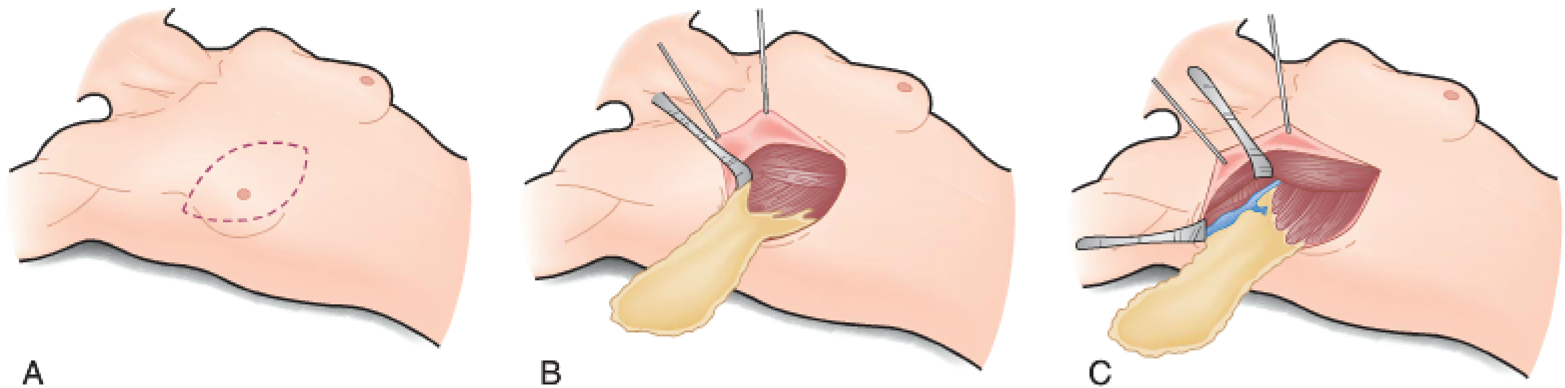


Figura 34-12 Mastectomia total com e sem dissecção axilar. **A,** As incisões na pele são geralmente transversas e ao redor da parte central da mama e do complexo areolopapilar. **B,** Os retalhos cutâneos são elevados com firmeza para separar a glândula da pele adjacente e depois a glândula do músculo abaixo. A mastectomia simples separa a mama do conteúdo axilar e termina na fáscia clavicopeitoral. **C,** Na mastectomia radical modificada, a dissecção continua na axila e geralmente se estende até a veia axilar, com a remoção dos linfonodos do nível I ou níveis I e II. A divisão de um ramo da veia axilar é mostrada neste desenho, com a separação do conteúdo axilar da veia axilar no segmento superior da dissecção.

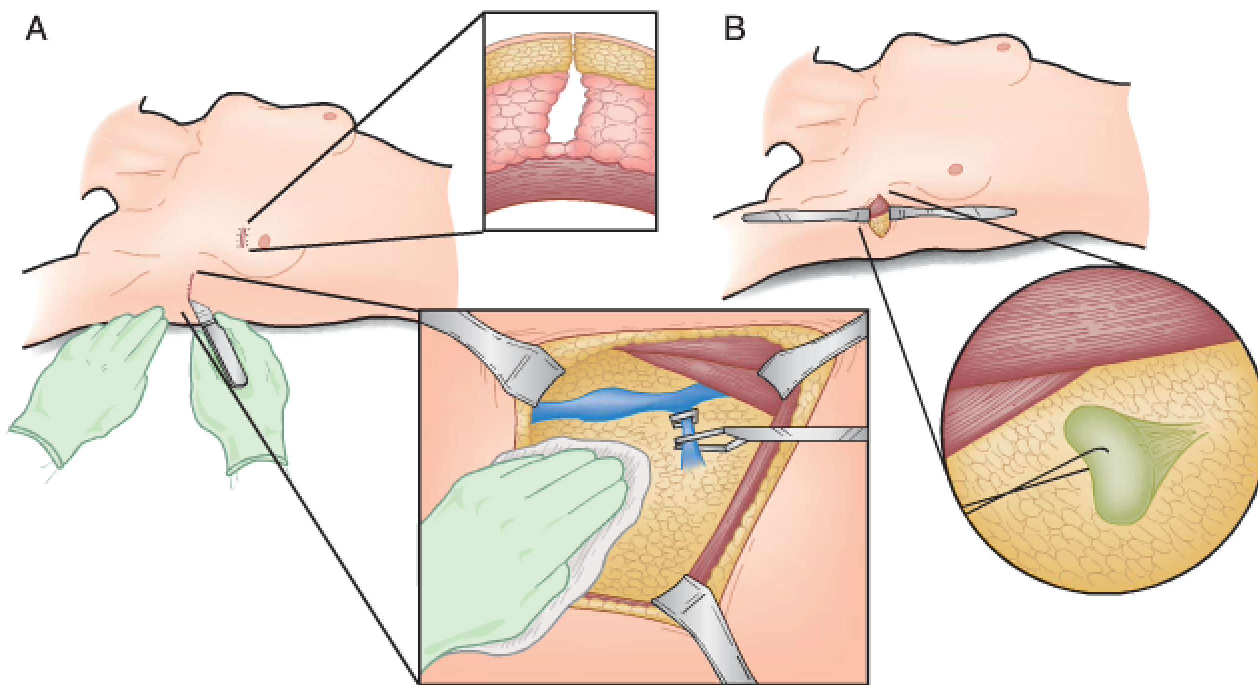


Figura 34-13 Operação conservadora de mama. **A,** As incisões para remover tumores malignos são feitas diretamente sobre o tumor, sem tunelização. Uma incisão transversa na região axilar inferior é usada tanto para a biopsia do linfonodo sentinela quanto para a dissecção axilar. A dissecção axilar é idêntica ao procedimento na mastectomia radical modificada. Os limites da dissecção são a veia axilar superiormente, o músculo grande dorsal lateralmente e a parede torácica medialmente. A dissecção inferior entra na cauda de Spence (a cauda axilar da mama). O *detalhe* mostra a cavidade residual após operação conservadora; nenhum esforço é feito para aproximar os lados da cavidade, que é preenchida com fluido seroso e gradualmente se retrai. **B,** Na biopsia do linfonodo sentinela, uma incisão transversa semelhante é feita (ela deve ser localizada pelo mapeamento percutâneo com *o probe* gama se o coloide radioativo for usado) e estendida para a fáscia clavicopeitoral, entrando, assim, na axila verdadeira. O linfonodo sentinela é localizado por suas características de coloração pelo contraste ou radioatividade, ou ambos, e dissecado livremente como uma peça isolada.

A dissecção axilar é realizada por meio de incisão separada na maioria das pacientes submetidas à operação conservadora da mama. A biopsia do linfonodo sentinela (Fig. 34-13B) tem substituído amplamente a dissecção axilar anatômica em pacientes com linfonodos axilares clinicamente negativos. Para pacientes que necessitam dissecção axilar, a extensão da dissecção é idêntica ao componente axilar na mastectomia radical modificada (Fig. 34-13A).

Estadiamento Cirúrgico da Axila

O estado patológico dos linfonodos axilares é um fator prognóstico chave em pacientes com câncer de mama. A identificação de foco tumoral metastático nos linfonodos axilares indicam um pior prognóstico e normalmente levam a um tratamento local e sistêmico mais agressivo.[24-26]

O estadiamento cirúrgico da axila há muito tempo tem sido um componente rotineiro do tratamento do câncer de mama. No passado, ele era acompanhado pela dissecção axilar e limpeza do tecido entre os músculos peitoral maior e grande dorsal desde o tecido mamário na região axilar inferior até a veia axilar e embaixo do músculo peitoral menor. A dissecção axilar fornece informação prognóstica sobre o estado linfonodal axilar e também desempenha um papel terapêutico ao remover foco tumoral axilar em pacientes com linfonodos positivos.

Entretanto, a dissecção axilar é normalmente o maior local de morbidade em pacientes com câncer de mama em estádios iniciais. Problemas imediatos incluem dor aguda, necessidade de internação hospitalar, redução da mobilidade e necessidade de colocação de dreno no leito cirúrgico por uma semana ou mais. Problemas tardios resultante da dissecção axilar incluem linfedema permanente do braço ipsilateral, dormência, dor crônica e diminuição da mobilidade.

A técnica da biopsia do linfonodo sentinela foi desenvolvida com o objetivo de diminuir a morbidade do estadiamento cirúrgico em pacientes sem linfonodos axilares clinicamente negativos não-palpáveis. A identificação do primeiro linfonodo de drenagem da mama acometida, ou linfonodo sentinela, por meio da marcação deste com tecnécio radioativo ligado a partículas de coloide sulfúrico (ou ligado a outro carregador) ou contraste azul permitiu a excisão minimamente traumática e seletiva apenas dos linfonodos mais informativos. No mapeamento do linfonodo sentinela, as partículas do traçador injetadas no tecido mamário, tanto no sítio tumoral quanto no tecido retroareolar, passam via vasos linfáticos mamários em direção a axila e concentram-se no primeiro linfonodo encontrado. O linfonodo sentinela é identificado como linfonodo azul ou radioativo (ou ambos). Se o estudo patológico não mostrar evidência de metástase, a chance de outros linfonodos estarem acometidos é suficientemente pequena para que a dissecção axilar terapêutica não seja necessária.

As taxas de morbidade são substancialmente menores na biopsia do linfonodo sentinela com relação a dissecção axilar. A biopsia do linfonodo sentinela é um procedimento ambulatorial que não precisa de drenos, leva ao rápido retorno dos movimentos e permite retorno ao trabalho semanas antes da dissecção axilar. As morbidades a longo prazo, incluindo linfedema, dormência e dor crônica são significamente reduzidas.

O linfonodo sentinela mostrou-se adequado para o estadiamento patológico da axila, com taxas de falsos negativos geralmente menores que 5% em mãos experientes. Taxas de recorrência axilar mostraram-se extremamente baixas após a biopsia de linfonodo sentinela negativo sem dissecção axilar. Um linfonodo sentinela negativo é hoje largamente aceito como suficiente para classificar uma paciente como linfonodo-negativa, sem necessidade de outro tratamento para a axila.

Quando o linfonodo sentinela contém doença metastática, a chance de nódulos adicionais envolvidos é diretamente proporcional ao tamanho do tumor primário, da presença de invasão vascular linfática e do tamanho da metástase no linfonodo metastático. Em aproximadamente metade dos pacientes com linfonodo sentinela positivo, o linfonodo sentinela é o único nódulo acometido (Tabela 34-9). Na presença do linfonodo sentinela positivo, a prática clínica atual recomenda tratamento adicional para a axila. Isto é normalmente feito com dissecção dos níveis I e II axilares, apesar dos estudos clínicos estarem investigando opções de quimioterapia ou radioterapia, ou ambas, em alternativa à dissecção axilar.

A dissecção axilar permanece o tratamento-padrão no tratamento de pacientes com linfonodos axilares palpáveis suspeitos e para aquelas com tumor localmente avançado ou câncer de mama inflamatório.

Carcinoma Ductal *In Situ* ou Carcinoma Intraductal

O CDIS, ou carcinoma intraductal, atualmente corresponde a 20% até 25% de todos os casos novos de câncer de mama, e mais de 55.000 novos casos foram estimados em 2006 (nos Estados Unidos). A maioria do CDIS é caracterizada por uma área de calcificações agrupadas na mamografia de rastreamento, sem uma anormalidade palpável. Raramente, o CDIS se manifestará como um nódulo palpável ou como descarga papilar unilateral uniductal.

Os achados mamográficos em CDIS incluem calcificações agrupadas sem densidade associada em 75% das pacientes, calcificações associadas à densidade em 15%, e densidade isolada em 10%. As calcificações vistas à mamografia são depositadas nos *debris* necróticos centrais do ducto envolvido. Tais calcificações tendem a se agrupar, são pleomórficas e podem ser lineares ou ramificadas, sugerindo sua origem ductal.

O CDIS é visto como um precursor do carcinoma invasivo e o tratamento visa remover o CDIS para prevenir a progressão para uma doença invasiva. Como o risco de doença metastática para CDIS sem invasão é de 1%, quimioterapia sistêmica não é necessária. Terapia hormonal pode ser usada para prevenção de novos tumores primários e para melhorar o controle local após a operação conservadora de mama (ver adiante).

As recomendações de tratamento para uma paciente individual com CDIS são baseadas na extensão da doença mamária, seu grau nuclear, estado do RE e a presença de microinvasão, assim como a idade da paciente e seu interesse na conservação da mama. As opções de tratamento para CDIS incluem mastectomia, ressecção segmentar com radioterapia e apenas ressecção segmentar. Com a escolha da conservação da mama existe também a opção do tratamento hormonal adjuvante com tamoxifeno ou outras drogas.[27-30]

Mastectomia em CDIS

A taxa de mortalidade por câncer de mama após mastectomia total é de 1% e representa o padrão com o qual técnicas de conservação da mama são comparadas (Tabela 34-10). Recorrências locais são raras e sugestivas de transformação maligna do tecido glandular residual. Recorrências metastáticas são sugestivas de carcinoma invasivo não identificado histologicamente no espécime de mastectomia ou do desenvolvimento de um primário contralateral.

Na prática atual, as razões para optar por mastectomia no tratamento do CDIS incluem:

1. Calcificações mamográficas suspeitas difusas sugestivas de doença extensa por toda a mama.
2. Incapacidade de obter margens livres na ressecção segmentar.

Tabela 34-9 Biopsia do Linfonodo Sentinela Positivo: Linfonodos Adicionais Afetados

ESTUDO	ANO	LOCAL DO ESTUDO	Nº DE PACIENTES COM LINFONODOS SENTINELA POSITIVO	Nº DE PACIENTES COM LINFONODOS NÃO SENTINELA POSITIVO
Sachev[1]	2002	Monte Sinai	55	21 (38%)
Weiser[2]	2001	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center	206	66 (32%)
Abdessabum[3]	2001	Estado de Ohio	100	40 (40%)
Tafra[4]	2001	Annapolis	326	204 (63%)
Wong[5]	2001	U. Lousville	389	144 (37%)
Chua[6]	2001	Austrália	51	24 (47%)
Cox[7]	2000	Moffitt	315	125 (40%)
Haigh[8]	2000	Jonh Wayne	90	38 (42%)
Hill[9]	1999	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center	114	45 (39%)
Kollias[10]	1999	Austrália	31	18 (58%)
Reynolds[11]	1999	Mayo	60	28 (47%)
Veronesi[12]	1999	Milão	168	95 (57%)
Borgstein[13]	1998	Amsterdã	44	18 (41%)
Krag[14]	1998	Multicêntrico	101	41 (41%)
Total				873/2046 (43%)

[1]Dados de Sachdev.U, Murphy K, Derzie A, et al: Predictors of nonsentinel lymph node metastasis in breast cancer pacients. Am J Surg 183:213, 2002.
[2]Dados de Weiser MR, Montgomery LL, Tan LK, et al: Lymphovascular invasion enhaces the prediction of non-sentinel node metastases in breast cancer pacients with positive sentinel nodes. Ann Surg Oncol 8:145, 2001.
[3]Dados de Abdessalam SF, Zervos EE, Prasad M, et al: Predictors of positive axilary lymph nodes after sentinel lymph node biopsy in breast cancer. Am J Surg 182:316, 2001.
[4]Dados de Tafra L, Lannin DR, Swanson MS, et al: Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technecium sulfur colloid and isosulfan blue dye. Ann Surg 233:51, 2001.
[5]Dados de Wong Sl, Edwards MJ, Chao C, et al: Predicting the status of the nonsentinel axilary nodes . Arch Surg 136:563,2001.
[6]Dados de Chua B, Ung O, Taylor R, et al: Treatment implications of a positive sentinel lymph node biopsy for pacients with early stage breast carcinoma. Cancer 92:1769, 2001.
[7]Dados de Cox CE, Bass SS, McCann CR, et al: Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in pacients with breast cancer. Annu Rev Med 51:525, 2000.
[8]Dados de Haigh PI, Hansen NM, Qi K, et al: Biopsy method and excision volume do not affect success rate of subsequent sentinel lymph node dissection in breast cancer. Ann Surg Oncol 7:21, 2000.
[9]Dados de Hill AD, Tran KN, Akhurst T, et al: Lessons learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer. Ann Surg 229:528, 1999.
[10]Dados de Kollias J, Gill PG, Chatterton BE, et al: Reliability of sentinel lymph node in predicting axilary lymph node involvement in breast cancer. Med J Aust 171:461, 1999.
[11]Dados de Reynolds C, Mick R, Donohue JH, et al: Sentinel lymph node biopsy with metastasis: Can axilary dissections be avoided in some patients with breast cancer? J Clin Oncol 17:1720, 1999.
[12]Dados de Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al: Sentinel lymph node biopsy and axilary dissection in breast cancer: Results in a large series. J Natl Cancer Inst 91:368, 1999.
[13]Dados de Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF, et al: Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: Guidelines and pitfalls of lymphocintigraphy and gamma probe detections. J Am Coll Surg 186:275, 1998.
[14]Dados de Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al: The sentinel node in breast cancer: A multicenter validation study. N Engl J Med 339:941, 1998.

3. Possibilidade de um resultado estético ruim após a ressecção segmentar.
4. Falta de motivação por parte da paciente para preservar a mama.
5. Contraindicações de radioterapia e lesão não elegível para resecção segmentar apenas.

As contraindicações para radioterapia da mama incluem:

1. Radiação prévia da mama ou da parede toráxica.
2. Presença de doença vascular do colágeno ativa (esclerodermia ou lúpus).
3. Gestação no primeiro ou segundo trimestre.

Operação Conservadora da Mama em CDIS

Assim como no caso do câncer de mama invasivo, a operação conservadora de mama para CDIS necessita de ressecção com margens microscopicamente livres. O uso de radioterapia diminui bastante o risco de recorrência local e reduz a proporção de recorrência na forma invasiva. O uso da terapia hormonal em CDIS RE-positivo pode vir a diminuir a recorrência local e também reduzir o risco de aparecimento de novos tumores de mama contralaterais e ipsilaterais.

Três estudos prospectivos e randomizados avaliaram a eficácia da operação conservadora da mama com e sem radioterapia para o tratamento de CDIS. O NSABP B-06 randomizou 1.855 pacientes com câncer de mama *invasivo* para receber mastectomia *versus* operação conservadora com radioterapia *versus* operação conservadora isolada. Durante revisão histopatológica subsequente, 76 espécimes foram identificados como tendo CDIS apenas, sem componente invasivo. Com 10 anos de acompanhamento relatado, a taxa de recorrência local foi de 0% (0 em 28) naquelas submetidas à mastectomia, 7%

Tabela 34-10 Taxa de Recorrência e Mortalidade Após Mastectomia para Carcinoma Ductal *In Situ*

ESTUDO	DATAS	Nº DE PACIENTES	SEGUIMENTO (ANOS)	NÃO CLÍNICO (%)	Nº DE RECORRÊNCIAS	Nº DE MORTES PELA DOENÇA
Farrow[1]	1949-1967	181	5-20	0	6	4
Brown[2]	1952-1975	39	1-15	10	0	0
Carter[3]	1960-1975	28	1-14 (6,2)	—	1	1
Sunshine[4]	1960-1980	73	10 anos no mínimo	0	4	3
Von Rueden[5]	1960-1981	45	Não informado	8	1	0
Ashikari[6]	1960-1969	92	11 anos no máximo	40	0	0
Schuh[7]	1965-1984	49	Média de 5,5	33	1	1
Kinne[8]	1970-1976	101	Mediana de 11,5	58	1	1
Lagios[9]	1975-1980	42	Não informado	—	0	0
Fisher[10]	1976-1984	27	5	—	1	1
Arnesson[11]	1978-1979	28	Mediana de 6,4	100	0	0
Ward[12]	1979-1983	123	10	11	1	?
Silverstein[13]	1979-1990	98	Mediana de 4,9	62	1	0
Total		**926**			**17 (2%)**	**11 (1%)**

[1]Dados de Farrow JH: Currents Concepts in the detection and treatment of the earliest of the early breast cancers. Cancer 25:468, 1970.
[2]Dados de Brown PW, Sliverma J, Owens E, et al: Inraductal "noninfiltanting" carcinoma of the breast. Arch Surg 111:1063, 1976.
[3]Dados de Carter D, Smith RL: Carcinma in situ of the breast. Cancer 40:1189, 1977.
[4]Dados de Sunshine JA, Moseley MS, Fletcher WS, et al: Breast carcinoma in situ: A retrospective review of 112 cases with a minimum 10-year follow-up. Am J Surg 150:44, 1985.
[5]Dados de Von Rueden DG, Wilson RE: Intraductal carcinoma of the breast. Surg Gynecol Obstet 158:105, 1984.
[6]Dados de Ashikari R, Hadju SI, Robbins GF: Intraductal carcinoma of the breast (1960-1969). Cancer 28:1182,1971.
[7]Dados de Schuh ME, Nemoto T, Penetrante R, et al: Intraductal carcinoma: Analysis of presentation, patologyc findings, and outcome of disease. Arch Surg 121:1303, 1986.
[8]Dados de Kinne DW, Petrek JA, Osborne MP, et al: Breast carcinoma in situ. Arch Surg 124: 33, 1989.
[9]Dados de Lagios MD, Wetdahl PR, Margolin FR, et al: Duct carcinoma in situ: Relationship of extent of noninvasive disease to frequency of occult invasion, multicentricity, lymph node metastases, and short-term treatment failures. Cancer 50: 1309, 1982.
[10]Dados de Fisher ER, Sass R, Fisher B, et al: Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol 6), I: Intraductal carcinoma (DCIS). Cancer 57: 197, 1986
[11]Dados de Arnesson LG, Smeds S, Fagerberg G, et al: Follow-up of two treatment modalities for ductal cancer in situ of the breast. Br J Surg 76: 672, 1989.
[12]Dados de Ward BA, McKhann CF, Ravikumar TS: Ten-year follow-up of breast carcinoma in situ in Connecticut. Arch Surg 127: 1392, 1992.
[13]Dados de Silverstein MJ (ed): Ductal Carcinoma In Situ of the Breast. Baltimore, Williams & Wilkins, 1977, p 443.

(2 em 27) naquelas submetidas à operação conservadora com radioterapia, e 43% (9 em 21) naquelas submetidas à operação conservadora isolada.

O protocolo NSABP B-17 randomizou 818 pacientes com CDIS para receber tumorectomia isolada *versus* tumorectomia associada a 50 Gy de radioterapia pós-operatória. As taxas atuariais de recorrência em 12 anos mostraram que a taxa de recorrência ipsilateral diminuiu de 30,8% nas mulheres submetidas somente à tumorectomia para 14,9% naquelas submetidas também à radioterapia ($P < 0{,}000005$). Esta diminuição foi observada na incidência de eventos de câncer de mama invasivo (16,4% *vs.* 7,1%, $P < 0{,}00001$), com um decréscimo menor na incidência de recorrência *in situ* (14,1% *vs.* 7,8%, $P < 0{,}001$) (Tabela 34-11).

O EORTC 10853 randomizou 1.010 mulheres com CDIS para receber tumorectomia isolada *versus* tumorectomia associada a 50 Gy de radioterapia pós-operatória. As análises das taxas atuariais de recorrência local em 4,25 anos do estudo mostraram que houve diminuição da taxa de recorrência ipsilateral de 16% nas pacientes submetidas à tumorectomia isolada para 9% naquelas tratadas ainda com radioterapia ($P < 0{,}005$). Este decréscimo foi estatisticamente significativo na redução da ocorrência de câncer de mama invasivo (8% *vs.* 4%, $P < 0{,}04$) e não foi estatisticamente significativo na redução de recorrência *in situ* (8% *vs.* 4%, $P < 0{,}06$) (Tabela 34-11).

Os achados patológicos do estudo NSABP B-17 verificaram que margens incertas ou envolvidas na peça e a presença de comedo necrose estavam associadas ao aumento do risco da recorrência do tumor de mama ipsilateral. O estudo EORTC 10853 verificou que margens cirúrgicas comprometidas e histologia cribriforme estavam associadas ao aumento do risco de recorrência local. Solin e colaboradores relataram os resultados em 15 anos do tratamento do CDIS com excisão cirúrgica e radioterapia. Em 5 anos de acompanhamento, apenas 2% das lesões não-comedo apresentaram recorrência na mama, em comparação a 11% ocorridas com as lesões comedo. Em 15 anos, a recorrência na mama para lesões não comedo foi de 15% e para comedo, 17%. Estes dados sugerem que o subtipo histológico tem impacto em recorrências a curto prazo, mas não no longo acompanhamento.

Todos estes estudos prospectivos confirmam que o uso de radioterapia após excisão reduz o risco de recorrência local do carcinoma intraductal em aproximadamente 50% quando comparado com excisão apenas. A radioterapia também reduz a proporção de recorrência local com histologia invasiva. A chance de aparecimento de doença metastática quando a cirur-

Tabela 34-11 Estudos Randomizados de Operação Conservadora para Carcinoma Ductal *In Situ*: Impacto da Radioterapia e Tamoxifeno

			TAXA DE RECORRÊNCIA LOCAL (%)			
	Nº DE PACIENTES	SEGUIMENTO (ANOS)	Operação Conservadora	Operação Conservadora + RXT	Operação Conservadora + RXT + Tamoxifeno	VALOR DO P
NSABP B-17[1]	818	12	30,8	14,9		< 0,000005
EORTC 10853[2]	1.010	4,25	16	9		< 0,005
NSABP B-24[3]	1.804	7		9	6	0,04

[1]Dados de Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al: Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. J Clin Oncol 16:441,1998.

[2]Dados de Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, et al: Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: First results of the EORTC randomized phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. Lancet 355:528, 2000.

[3]Fisher B, Land S, Mamounas E, et al: Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: An update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. Semin Oncol 28:400, 2001.

RXT, Radioterapia.

gia de conservação da mama é escolhida para o tratamento do CDIS é estimada entre 0% e 3%. Acredita-se que essas recorrências a distância pouco frequentes derivam de câncer invasivo que se desenvolve durante a recorrência do CDIS.

Tentou-se identificar grupos de CDIS para os quais ressecção segmentar sem radioterapia proporcionaria controle local suficiente. Silverstein e colaboradores utilizaram os critérios de Van Nuys em uma série de pacientes com CDIS tratados com ressecção segmentar com e sem radioterapia e propuseram um sistema para identificar pacientes que não precisem de radioterapia com base no grau nuclear do CDIS, tamanho da lesão e distância da margem cirúrgica. Em um estudo prospectivo testando essa abordagem, Wong e colaboradores incluíram 158 pacientes com os mais favoráveis critérios de Van Nuys (CDIS com grau baixo e intermediário medindo menos de 2,5 cm com mínimo de 1 cm de margem na excisão) para acompanhamento sem radioterapia. A taxa de recorrência local anual foi de 2,4% com risco atuarial de recorrência local de 12% em 5 anos, sugerindo que mesmo este grupo favorável de pacientes com CDIS tem uma taxa de recorrência local substancial quando não realizam radioterapia.

Papel do Tamoxifeno no CDIS

O uso do tamoxifeno tem mostrado uma redução no risco de novos casos de câncer de mama em mulheres de alto risco, incluindo aquelas com câncer de mama prévio (ver na seção anterior Quimioprevenção para Câncer de Mama). Para avaliar o benefício do tamoxifeno para o CDIS, o protocolo NSABP B-24 randomizou 1.804 mulheres que foram submetidas à operação conservadora e à radioterapia para CDIS em 5 anos e utilizaram tamoxifeno *versus* placebo. Os critérios do estudo levaram a inclusão de pacientes com margens positivas e sem avaliação de RE. No seguimento de 7 anos, a adição de tamoxifeno à operação conservadora e à radioterapia diminuiu a incidência de recorrência de câncer de mama ipsilateral de 9% para 6% e o risco de novo câncer de mama contralateral foi reduzido para 47% (uma redução absoluta de 2%) (Tabela 34-11).

Os resultados combinados de 7 anos de acompanhamento do NSABP B-17 e B-24 mostram que em 7 anos de acompanhamento, a recorrência do câncer na mama tratada ou na contralateral em pacientes submetidas à excisão isolada foi de 30%; para aquelas tratadas com excisão e radioterapia, 17%; e para pacientes tratadas com excisão, radioterapia e tamoxifeno, 10%. Análises subsequentes demonstraram que o benefício com tamoxifeno é observado apenas em mulheres com CDIS e RE positivo. As pacientes com maior risco de recorrência local, e, portanto, aquelas com maior benefício com o uso do tamoxifeno, são pacientes com margens positivas, comedo necrose, nódulo palpável no exame físico e idade menor que 50 anos. Individualmente, os benefícios do tamoxifeno são comparados com os seus efeitos colaterais, incluindo risco de carcinoma endometrial, eventos tromboembólicos, ondas de calor e cataratas.

Biopsia do Linfonodo Sentinela no CDIS

O CDIS, por definição, representa o câncer da mama contido em uma membrana basal intacta, sem acesso aos canais linfáticos ou vasculares. Todavia, quando a linfadenectomia axilar é realizada durante a mastectomia para doença intraductal, podem ser observados linfonodos positivos em até 3,6% dos casos, como identificado por uma revisão de mais de 10.000 pacientes no National Cancer Database. Estes provavelmente representam casos nos quais havia microinvasão que não foi detectada pela histopatologia.

Para acessar o risco de invasão no CDIS de diferentes tamanhos, Lagios e colaboradores utilizaram radiografias cuidadosas dos espécimes e solicitaram exame histopatológico de 111 espécimes de carcinoma intraductal. Para lesões de 45 mm ou menos ($n = 80$), não foram observados casos de microinvasão. Para os CDIS medindo entre 45 e 55 mm ($n = 6$), 17% abrigavam doença microscópica oculta. Em 25 pacientes cujo CDIS media 56 mm ou mais, 12 (48%) tinham evidências de invasão microscópica e duas destas apresentaram câncer nos linfonodos axilares. A extensão do tumor primário nestas duas pacientes era de 68 e 160 mm.

Isto sugere que pacientes com pequenas áreas de CDIS detectadas na mamografia têm taxas muito pequenas de invasão oculta e, portanto, o estadiamento cirúrgico da axila não é necessário. Entretanto, em mulheres submetidas à operação conservadora de mama com grandes áreas de CDIS, particularmente aquelas com alto grau na histologia ou quando a suspeição de microinvasão é alta, o mapeamento do linfonodo sentinela para avaliação dos linfonodos axilares deve ser considerado.

A biopsia do linfonodo sentinela é recomendada quando é realizada mastectomia para CDIS porque em até 10% das pacientes com CDIS ao diagnóstico de biopsia será encontrado carcinoma invasivo na peça cirúrgica. A adição do linfonodo sentinela à mastectomia adiciona mínima morbidade e, como o linfonodo sentinela não é possível após a mastectomia, evita uma dissecção axilar se um câncer invasivo é identificado.

Radioterapia Após Operação Conservadora de Mama

Na prática moderna, a ressecção segmentar é parte de uma abordagem multidisciplinar que quase sempre inclui radioterapia pós operatória. A radioterapia é normalmente feita em toda a mama (*radioterapia total da mama*). Neste tipo de radioterapia, doses de 4.500 até 5.000 cGy são administradas em toda a mama, normalmente com um reforço adicional (*boost*) de 1.000 a 1.200 cGy aplicado a região do leito tumoral.[31-33]

Mais recentemente, tem havido estudos com *radioterapia parcial de mama* para câncer de mama em estádios iniciais, uma técnica que aplica radiação apenas ao tecido mamário ao redor do leito tumoral, geralmente no período de 4 a 5 dias, em contraste com as 6 a 7 semanas necessárias para a radioterapia total da mama. A radioterapia parcial da mama pode ser realizada com cateteres de braquiterapia, cateteres de balão ou radiação externa. Estudos clínicos sobre esses métodos estão em curso.

Em casos selecionados, a radioterapia pode ser estendida para incluir os linfonodos axilares em mulheres que não realizaram dissecção axilar e radioterapia para todas as cadeias de drenagem linfonodais em mulheres com alto risco de metástase linfonodal.

Radioterapia Pós-Mastectomia

Na maioria das pacientes submetidas à mastectomia para câncer de mama em estádios iniciais, a mastectomia é suficiente para o controle local e radioterapia não é necessária. Entretanto, certos grupos permanecem com risco aumentado de recorrência locorregional e beneficiam-se da capacidade da radioterapia no controle de qualquer doença residual microscópica que pode ter ficado nos retalhos cutâneos, no tecido axilar que não tenha sido removido durante a dissecção axilar e em outras regiões não dissecadas durante a mastectomia (nível III axilar, linfonodos supraclaviculares e torácicos internos).

Três estudos prospectivos randomizados estudaram a utilização da radioterapia pós-operatória. Nos estudos dinamarqueses, mulheres na pré-menopausa com estádio II e III de câncer de mama foram randomizadas para quimioterapia apenas ou quimioterapia mais radioterapia da parede torácica e dos linfonodos (protocolo 82b), e as mulheres na pós menopausa foram randomizadas para tamoxifeno apenas ou tamoxifeno mais radioterapia (protocolo 82c). No estudo da Columbia Britânica, mulheres na pré-menopausa com câncer de mama e nódulos positivos foram randomizadas para quimioterapia apenas ou quimioterapia mais radioterapia da parede torácica e linfonodal. Em adição ao esperado benefício em reduzir as recorrências locorregionais, a radioterapia após mastectomia também resultou num aumento significativo de sobrevida nos três estudos (Tabela 34-12).

Apesar do esboço e da execução destes três estudos terem levantado algumas questões sobre a aplicação geral de seus resultados, uma metanálise do EBCTCG e da Universidade de McMaster encontrou que a radioterapia pós-operatória reduzira o risco de recorrência locorregional em aproximadamente dois terços e reduzira a mortalidade específica do câncer de mama. Apesar da análise da Universidade de McMaster ter mostrado uma vantagem na sobrevida em pacientes irradiadas após mastectomia (probabilidade de 0,83), na análise do EBCTCG, a diminuição da mortalidade por câncer de mama foi mascarada por mortes por outras causas, em particular eventos vasculares que se pensa serem relacionados com radioterapia.

A maioria dos centros recomenda atualmente radioterapia da parede torácica e de cadeia linfonodal após mastectomia para pacientes com risco aumentado de recorrência locorregional, incluindo aquelas com múltiplos linfonodos positivos (mais de quatro linfonodos positivos), para pacientes com grandes tumores e histologia muito agressiva (p. ex., invasão vascular difusa) e para extensão extralinfonodal do câncer de mama. Alguns centros recomendam radioterapia pós-operatória para pacientes com qualquer número de linfonodos axilares positivos.

Tratamento do Câncer de Mama Avançado e Inflamatório

Pacientes com câncer de mama localmente avançado incluem aquelas com grandes tumores primários (> 5 cm), tumores invadindo a parede torácica, com envolvimento de pele, presença de ulceração ou nódulos cutâneos satélites, carcinoma inflamatório, linfonodos axilares agrupados ou fixos, ou ainda envolvimento clinicamente aparente de linfonodos torácicos internos ou supraclaviculares. Tais tumores abrangem os estádios IIB, IIIA e IIIB. O conceito fundamental está no fato de a doença ser avançada na parede torácica e/ou nos linfonodos regionais, não incluindo metástases a distância. Essas pacientes são reconhecidas por ter um risco significante de apresentar metástase subsequente e o tratamento deve seguir o risco tanto de recorrência local quanto sistêmica.

Tabela 34-12 Estudos de Tratamento Sistêmico com ou sem Radioterapia após Mastectomia

	Nº DE PACIENTES			TAXA DE RECORRÊNCIA LOCAL (%)			SOBREVIDA TOTAL		
ESTUDOS DE RADIOTERAPIA	**Sistêmico + Radioterapia**	**Sistêmico Apenas**	**Total**	**Sistêmico + Radioterapia**	**Sistêmico Apenas**	**Valor do p**	**Sistêmico + Radioterapia**	**Sistêmico Apenas**	**Valor do P**
Estudo DBCG 82b (quimioterapia)[1]	852	856	1.708	9	32	< 0,001	54	45	< 0,001
Estudo DBCG 82c (tamoxifeno)[2]	686	689	1.375	8	35	< 0,001	45	38	0,03
Estudo da Columbia Britânica[3]	164	154	318	13	25	0,003*	64	54	0,003*

[1]Dados de Overgaard M, Hansen Per S, Overgaard J, et al: Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. N Engl J Med 337:949, 1997.

[2]Dados de Overgaard M, Jensen M-B, Overgaard J, et al: Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomized trial. Lancet 353:1641, 1999.

[3]Dados de Ragaz J, Jackson S, Le N, et al:Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. N Engl J Med 337:956, 1997.

*Agregam o valor de *P* para comparação de vários intervalos de seguimento; este é o resultado de 10 anos.

A experiência antes dos anos 1970 demonstrou que a intervenção cirúrgica isoladamente promovia pouco controle local, com recorrências locais em torno de 30% a 50% e taxa de mortalidade de 70%. Resultados semelhantes foram demonstrados quando a radioterapia era a única modalidade de tratamento. O tratamento atual inclui operação, radioterapia e terapia sistêmica, com a sequência e extensão do tratamento determinado por circunstâncias individuais de pacientes específicas.

Terapia Sistêmica Neoadjuvante para Câncer de Mama Operável

A administração de quimioterapia sistêmica ou terapia hormonal antes da operação pode significar em uma diminuição no tamanho tumoral em 50% a 80% nas pacientes com tumor localmente avançado. Este tratamento pré-operatório, ou neoadjuvante, pode transformar tumores inoperáveis em tumores operáveis, pode converter uma possível mastectomia em uma operação conservadora e pode diminuir tumores grandes, permitindo uma operação conservadora mais estética. Esta abordagem também levou ao estudo da biologia tumoral via análise seriada do tecido tumoral antes, durante e depois do tratamento e foi usada para estudar a eficácia e o mecanismo de ação das drogas sistêmicas.[34]

Vários trabalhos prospectivos, randomizados estudaram a eficácia da quimioterapia e da hormonioterapia administradas antes da operação (neoadjuvante) *versus* depois da operação definitiva (adjuvante). Todos estes estudos demonstraram aumento na taxa de preservação de mama com o uso de terapia antes da operação. O estudo NSAPB B-18 incluiu 1.523 pacientes e não encontrou vantagem (nem desvantagem) na sobrevida de pacientes que receberam quimioterapia com doxorrubicina e ciclofosfamida no pré-operatório e o mesmo regime no pós-operatório. A taxa de conservação da mama é maior em mulher que completa a quimioterapia pré-operatória e a recorrência na mama após quimioterapia pré-operatória não é significativamente diferente da paciente que realiza operação conservadora antes da quimioterapia adjuvante. A resposta à terapia pré-operatória teve relação com o prognóstico. Em um seguimento de 9 anos, a taxa de sobrevida livre de doença em pacientes que tiveram resposta completa patológica no braço pré-operatório (sem evidência de tumor na operação) foi de 75%, ao contrário de 58% nas pacientes que tiveram qualquer doença residual na peça após quimioterapia.

Na prática, a abordagem neoadjuvante é usada rotineiramente para pacientes com câncer de mama localmente avançado inoperável, incluindo câncer inflamatório, aquelas com tumor grande, fixo ou com lesão erosiva não candidatas à mastectomia, além daquelas com doença linfonodal avançada, ou seja, linfonodos fixos, agrupados ou causando edema no braço. Muitas destas pacientes farão mastectomia, radioterapia e terapia sistêmica adicional.

A abordagem neoadjuvante também é útil para pacientes candidatas à mastectomia, mas que podem ser candidatas à operação conservadora da mama se o tumor primário puder ter seu tamanho diminuído antes da operação. Ao final da quimioterapia, 10% a 15% dessas pacientes terão resposta completa de seus tumores ao exame clínico e de imagem, mas podem ter doença residual microscópica. Consequentemente, clipes metálicos são colocados no tumor guiados por imagem antes do início da quimioterapia para permitir a localização do sítio do tumor original para excisão.

A abordagem da axila em pacientes submetidas à terapia neoadjuvante está em transição. Alguns centros realizam a biopsia do linfonodo sentinela antes da terapia neoadjuvante nas pacientes com linfonodos clinicamente negativos para formar decisão sobre terapia sistêmica e radioterapia. Os defensores do linfonodo sentinela antes da terapia neoadjuvante citam consensos sobre baixa taxa de sucesso e maior taxa de falso-negativos após a neoadjuvância. Outros centros preferem a biopsia do linfonodo sentinela após a terapia neoadjuvante para todas as pacientes com axila clinicamente negativa após a neoadjuvância para obter mais informação sobre o estado linfonodal *após* terapia neoadjuvante porque eles verificaram que a resposta da doença na axila tem correlação com a sobrevida. Outros centros continuam a recomendar dissecção axilar completa para todas as pacientes que receberam terapia neoadjuvante.

Carcinoma Inflamatório da Mama

O carcinoma inflamatório da mama é uma categoria a parte do câncer de mama associado a envolvimento tumoral difuso dos vasos linfáticos dentro da mama e da pele subjacente. Apresenta-se clinicamente por eritema extenso, edema e calor na mama, como resultado da obstrução linfática. Tais achados podem manifestar-se sem a existência de massa palpável na mama ou de qualquer alteração mamográfica além de espessamento da pele. Pele do tipo *peau d'orange* é o termo usado para descrever a aparência da pele como resultado do edema e depressões nos locais dos folículos pilosos (Fig. 34-5).

O carcinoma inflamatório é um diagnóstico clínico e pode ocorrer com tumores de histologia tanto ductal como lobular. A marca patológica do carcinoma inflamatório é a presença de células tumorais dentro dos linfáticos da derme. Metástases linfonodais axilares são comuns e existe um risco significativo de metástases a distância.

Abordagens atuais enfatizam o uso agressivo de tratamento combinado, incluindo quimioterapia, mastectomia e radioterapia, com a terapia hormonal em tumores responsivos a estrógeno. Os resultados desse tratamento multimodal hoje mostram taxas de sobrevida livre de doença de 50% ou mais em 5 anos quando comparada com uma série histórica de uma única instituição, mostrando 7% de sobrevida em 5 anos em pacientes recebendo menor tratamento.

Tratamento de Condições Especiais

Câncer de Mama em Pacientes Idosas

Muitos estudos têm explorado a opção de reduzir a extensão da intervenção cirúrgica e radioterapia em mulheres idosas com câncer de mama. Dois trabalhos recentes randomizaram mulheres idosas para cirurgia conservadora com ou sem radioterapia. No estudo 9.343 do Cancer and Leukemia Group B (CALGB), 647 mulheres com 70 anos ou mais com tumor RE positivo e 2 cm ou menos em tamanho e com linfonodos clinicamente negativos receberam cirurgia conservadora e tamoxifeno e foram randomizadas para radioterapia ou não. No seguimento de 5 anos, a sobrevida era idêntica e a taxa de recorrência na mama era de apenas 4% no braço não irradiado contra 1% no braço irradiado. A taxa de morte por câncer de mama foi de 1% em 5 anos nessa população, com taxa de morte de 17% por outras causas.[35,36]

Fyles e colaboradores mostraram os resultados de um estudo canadense com mais critérios de elegibilidade no qual 769 mulheres com idade de 50 anos ou mais, com tumores de 5 cm ou maiores e estado do RE positivo ou negativo foram incluídas. Todas as pacientes foram submetidas à ressecção segmentar, receberam tamoxifeno e foram randomizadas para radioterapia ou não. A taxa de recorrência foi significativamente maior nas pacientes que não receberam radioterapia. Entretanto, em uma análise não planejada de um subgrupo de 193 mulheres mais velhas que 60 anos, a taxa de recorrência local foi de apenas 1,2% naquelas sem radioterapia *versus* nenhuma recorrência nas que fizeram radioterapia.

Essas baixas taxas de recorrências e a taxa significativa de mortes por outras comorbidades levaram à concordância da

ressecção segmentar e terapia hormonal sem radioterapia para pacientes idosas selecionadas com tumores pequenos, RE-positivos e axila clinicamente negativa. A dissecção axilar é rotineiramente omitida neste grupo de pacientes.

Doença de Paget

A doença de Paget representa 1% ou menos das neoplasias malignas mamárias. A doença de Paget da mama apresenta-se clinicamente como eritema e descamação eczematosa leve do mamilo, progredindo para formação de crostas, erosões de pele e ulceração. Esta condição dissemina-se para fora do mamilo até a aréola e pele circundante da mama (Fig. 34-5). O diagnóstico clínico diferencial de descamação de pele e eritema do complexo areolopapilar inclui eczema, dermatite de contato, dermatite pós-radioterapia e doença de Paget. Um espécime de pele contendo células de Paget e um ducto lactífero assegura o diagnóstico e pode ser obtido através de citologia por raspagem ou biopsia.[37]

À histopatologia, a célula de Paget é uma célula grande, fracamente corada com núcleos redondos ou ovais e nucléolos grandes. As células estão entre os queratinócitos normais da epiderme do mamilo. Elas disseminam-se para os seios lactíferos abaixo do mamilo e para cima, invadindo a epiderme sobrejacente do mamilo. As células de Paget não invadem a membrana basal da derme, sendo, assim, uma forma de carcinoma *in situ*.

Mais de 97% das pacientes com doença de Paget apresentam um carcinoma de mama subjacente. A doença de Paget pode apresentar-se com (54%) ou sem (46%) nódulo. O câncer de mama invasivo coexiste com a doença de Paget em 93% das pacientes com nódulo e em 38% daquelas sem nódulo.

O tratamento da doença de Paget inclui mastectomia com estadiamento axilar ou ressecção segmentar do mamilo e aréola para obter margens livres, estadiamento axilar e radioterapia. Para muitas pacientes, a operação conservadora e radioterapia trarão um resultado cosmético bastante aceitável e evitará uma operação mais extensa ou mastectomia e reconstrução. Para pacientes em que se considera a operação conservadora, a avaliação pré-operatória cuidadosa é importante para afastar doença oculta multicêntrica.

Câncer de Mama no Homem

O câncer de mama ocorrendo na glândula mamária masculina é pouco comum, sendo responsável por 0,8% de todos os cânceres de mama, por menos de 1% dos tumores diagnosticados e por 0,2% das mortes masculinas por câncer. Anualmente, nos Estados Unidos, há 1.500 novos casos e 400 óbitos. A idade média ao diagnóstico é de 68 anos, 5 anos a mais do que nas mulheres.[2,38]

Fatores de risco incluem a idade, exposição à radiação e aqueles que podem estar relacionados com o balanço do estrógeno e androgênio, incluindo doença testicular, infertilidade, obesidade e cirrose. Fatores de risco relacionados com a predisposição genética incluem síndrome de Klinefelter (cariótipo 47,XXY), história familiar e mutações no gene *BRCA*, particularmente no *BRCA2*. A ginecomastia não é um fator de risco.

À histopatologia, 90% dos tumores de mama masculinos são invasivos, a maioria carcinomas ductais. Cerca de 80% são positivos para RE, 75% positivos para RP e 35% têm expressão aumentada de HER2/neu. Os 10% restantes são CDIS. Dada a ausência de lóbulos terminais na mama masculina normal, o carcinoma lobular, tanto invasivo quanto *in situ*, raramente é visto em um homem.

A maioria dos homens com câncer de mama apresenta-se com nódulo palpável, com diagnóstico diferencial incluindo ginecomastia, carcinoma primário da mama, carcinoma metastático para a mama, sarcoma e abscesso mamário. Além de dor local e adenopatia axilar, outros sintomas comuns ao diagnóstico são aqueles do mamilo (retração, ulceração, sangramento e descarga). A avaliação inclui estudos de imagem da mama e, quando há dúvida quanto ao diagnóstico de ginecomastia, biopsia por agulha ou cirúrgica.

Os fatores prognósticos negativos para o câncer de mama masculino são os mesmos que para o feminino e incluem comprometimento linfonodal, tamanho do tumor, grau histológico e condição dos receptores hormonais. Quando combinados para idade e estádio, a sobrevida é semelhante à das mulheres.

O tratamento do carcinoma da mama masculina depende do estádio e extensão local do tumor. Com as escolhas de tratamento semelhantes àquelas para as mulheres. Tumores pequenos podem ser tratados por excisão local com margens e radioterapia ou por mastectomia. A biopsia do linfonodo sentinela mostrou-se efetiva para o estadiamento do câncer de mama masculino. Os tumores da mama no homem têm maior tendência a comprometer o músculo peitoral maior, provavelmente devido à escassez de tecido mamário. Se o músculo peitoral estiver comprometido, a mastectomia radical modificada com excisão da porção muscular envolvida é o tratamento adequado e pode ser combinada à radioterapia pós-operatória.

A terapia sistêmica adjuvante para o câncer de mama masculino é semelhante a utilizada para o câncer de mama feminino. Muitos cânceres de mama masculino são hormônio-sensíveis. Já que a maioria destes tumores é hormônio-sensível, parece lógico o emprego de tamoxifeno adjuvante para pacientes com linfonodos positivos e para aqueles com linfonodos negativos, porém de alto risco. Para homens com risco substancial de doença metastática, é utilizada quimioterapia adjuvante.

QUIMIOTERAPIA E HORMONIOTERAPIA PARA O CÂNCER DE MAMA

Enquanto a intervenção cirúrgica radical deu lugar a procedimentos menos invasivos, o conceito da disseminação do câncer desde o sítio primário até locais mais e mais distantes foi desafiado por novas teorias de metastatização do câncer. O pensamento atual coloca o evento metastático precocemente na progressão do câncer de mama, provavelmente antes da detecção de um nódulo, na maioria das pacientes. Este conceito também implica uma abordagem sistêmica para o câncer de mama ajustada ao tratamento local. Este elo ausente é a habilidade de detectar com precisão a doença metastática e selecionar os padrões apropriados para receber o tratamento.

A doença metastática é a principal causa de morte devido ao câncer de mama. As pacientes que se beneficiam da quimioterapia ou radioterapia o fazem pois a metástase é evitada, curada, ou postergada. Os primeiros estudos prospectivos de tratamento sistêmico associaram a ooforectomia, privando a paciente do estrógeno, com a mastectomia radical. Desde estes estudos iniciais, centenas de ensaios prospectivos envolveram milhares de mulheres. A literatura sobre tratamento sistêmico adjuvante do câncer de mama tem, hoje, mais de 25 anos de existência. Uma análise ampla da terapia sistêmica após operação para câncer de mama em estádios precoces é continuamente atualizada pelo EBCTCG. Centralizado no Reino Unido, o EBCTCG conduziu metanálises de estudos clínicos randomizados por cerca de 25 anos. A atualização de 2005 em quimioterapia e tamoxifeno incluiu 100.000 mulheres captadas em todo o mundo em estudos randomizados de intervenção cirúrgica com ou sem terapia sistêmica.

Interpretando os Resultados dos Estudos Clínicos

Curvas de sobrevida são a forma mais familiar de comparar grupos de pacientes em estudos randomizados de diferentes terapias. Para estimar a curva de sobrevida para qualquer grupo de pessoas, os cientistas empregam um método de tabela vitalícia (também conhecido como *método atuarial*). Kaplan e Meier propuseram uma modificação popular nesses métodos correntes apropriados aos estudos clínicos, e as curvas resultantes frequentemente são denominadas *curvas de Kaplan-Meier*. Este método classifica o número de pacientes que sobrevivem como uma proporção do número total de pacientes que alcançam o intervalo de tempo em questão após a inclusão no estudo. A plotagem dos dados de cada intervalo de tempo gera as curvas familiares. Sobrevida ou óbito são apenas um dos resultados que podem ser expressos em termos atuariais. Sobrevida livre de doença, sobrevida livre de eventos e a não ocorrência de falha local (apenas para listar alguns) podem ser expressas nesses termos.

Comparações entre os grupos (p. ex., tratados *vs.* controle) podem ser descritas de várias formas, cada uma com suas limitações e ambiguidades. Como se pode observar na Figura 34-14, o meio mais simples consiste em medir a diferença absoluta entre as curvas em qualquer intervalo de tempo especificado durante o acompanhamento, ilustrado pelas linhas tracejadas verticais entre as curvas de Kaplan-Meier. Como alternativa, para cada proporção específica de pacientes, há uma diferença de tempo até a recorrência ou óbito entre as duas curvas, retratada pela linha tracejada horizontal na Figura 34-14. Por exemplo, o tempo médio de sobrevida é a duração da sobrevida livre de doença ou óbito para 50% das pacientes. Diferenças no tempo médio de sobrevida entre pacientes tratadas e controles podem ser significativas, ainda que diferenças absolutas sejam pequenas. Para a maioria das comparações de tratamento existem três grupos a ser considerados. Existem pacientes que manter-se-ão livres de recidiva ou do óbito com o tratamento controle, ilustradas como a área abaixo da curva mais baixa (C). Existem pacientes destinadas a apresentar falha no tratamento experimental e no tratamento controle, retratadas como a área acima da experimental (curva mais alta [A]). Apenas as pacientes entre as duas curvas (B) irão beneficiar-se (ou serão prejudicadas) pelo tratamento experimental. O conceito de benefício proporcional é importante ao avaliar quimioterapia ou hormonioterapia adjuvantes para câncer de mama; apenas uma pequena percentagem de pacientes tratadas se beneficia de tratamentos adjuvantes pós-operatórios.

Um meio popular de expressar a diferença entre grupos-controle e experimentais é citar a redução proporcional nas falhas de tratamento. Por exemplo, a redução proporcional na mortalidade é a diferença de sobrevida entre os dois grupos em um intervalo dividido pela percentagem de pacientes que foram a óbito no grupo-controle no mesmo intervalo. Para a mesma redução proporcional na mortalidade, a diferença absoluta na sobrevida varia bastante e, em geral, é maior para grupos de pacientes com maior risco de óbito (p. ex., pacientes com linfonodos positivos *vs.* linfonodos negativos). O acréscimo proporcional na sobrevida divide a diferença absoluta entre as curvas controle e experimental em um intervalo específico pelo total que sobrevive no grupo experimental (considerando que este seja maior). Para grupos com sobrevida ruim, pequenas diferenças absolutas levam a maiores estimativas de aumento percentual na sobrevida.

Conceito Moderno de Classificação do Câncer de Mama: Marcadores Moleculares

Antes da descoberta do RE, todos os cânceres de mama eram considerados potencialmente sensíveis à terapia endócrina. Gradualmente, estudos clínicos e pesquisa de laboratório estabeleceram que apenas os tumores que continham RE (tumores RE-positivos) respondiam à terapia endócrina, tanto aditiva quanto ablativa. Em 1985, um segundo receptor do fator de crescimento importante foi descoberto, a proteína HER-2 ou erb-B2/neu. Essa proteína é o produto do gene *erb-B2* e é amplificada em aproximadamente 20% nos cânceres de mama humanos. O domínio extracelular do receptor está presente na superfície da célula do câncer de mama e uma enzima tirosina cinase intracelular conecta o receptor com o maquinário interno da célula. Existem três parceiros de ligação da proteína HER-2, incluindo HER-1 ou receptor de crescimento epidérmico (EGFR), HER-3 e HER-4. A tirosina cinase do HER-2 é ativada pelo fator

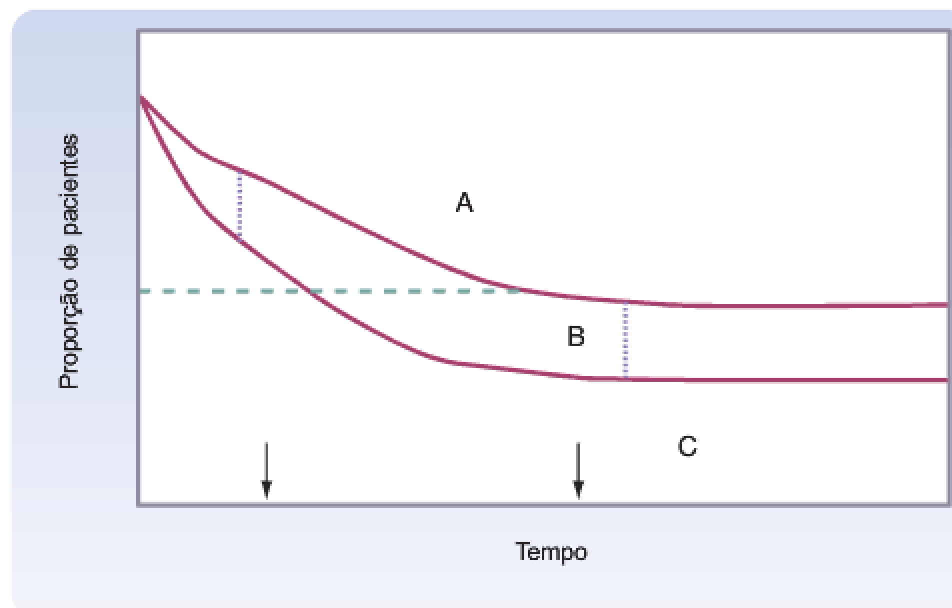


Figura 34-14 Interpretação de curvas atuariais usadas em estudos clínicos comparando dois grupos de pacientes. *Vide* texto para explicação das anotações.

de crescimento ligado a estes parceiros e ativando de forma cruzada a cinase do HER-2. A amplificação leva a hiperexpressão da proteína, geralmente medida clinicamente por imuno-histoquímica e pontuada em uma escala de 0 a 3+. Alternativamente, a hibridização *in situ* fluorescente (FISH) detecta diretamente a quantidade de cópias genéticas de HER-2, sendo normal a existência de duas cópias. Pesquisas demosntraram que a inibição da função da proteína de ligação do receptor HER-2 causa lentidão no crescimento dos tumores amplificados por HER-2 tanto em modelos de laboratório quanto na prática clínica. Trastuzumab é um anticorpo humano direto contra o domínio extracelular do receptor de superfície e é efetivo no tratamento do câncer de mama HER positivo (ver adiante).[39,40]

Um esquema de classificação lógico do câncer de mama invasivo baseia-se na expressão do estado do RE e proteína HER-2 e tem a vantagem de direcionar as escolhas de tratamento. Os tumores RE-positivos recebem terapia endócrina e os tumores HER-2 positivos são tratados com inibidores de HER-2. Entretanto, o câncer de mama é uma doença heterogênea e diferentes cânceres de mama aparecem em diferentes situações. Por exemplo, alguns tumores RE-positivos são indolentes e menos agressívos, enquanto outros tumores RE-positivos são tumores muito agressivos. Na tentativa de subclassificar a doença, os cientistas estão se voltando para a avaliação global de expressão genética com o uso de *microarrays* (microvarreduras) compostas de sondas de oligonucleotídeos direcionadas para virtualmente toda sequência de DNA no genoma humano. Tecnologia similar com base no polimorfismo de um nucleotídeo (SNPs) no DNA do câncer e perfil de proteínas expressas estão sendo desenvolvidos na tentativa de subclassificar os cânceres e direcionar seu tratamento.

Um experimento de *microarray* típico é mostrado na Figura 34-15, popularmente chamado *heat map* (*mapa quente*), onde as cores indicam níveis de expressão celular. Este retrato da doença mostra quanto o câncer RE-positivo é diferente do RE-negativo e diminui o conceito moderno em que a subclassificação deve não apenas definir os grupos de câncer de mama como também guiar o tratamento. Na Figura 34-15, os tumores HER-2 positivos formam dois grupos (em verde, no alto), apesar desses grupos estarem fundidas em várias análises. Os tumores HER-2 positivos agrupam-se similarmente e são responsivos ao inibidor do receptor de tirosina cinase de superfície do HER-2 (p. ex., trastuzumab). Um achado inesperado, reforçado recentemente, é a exceção dos tumores que são RE-negativo e HER-2-negativo. Esses cânceres, também negativos para RP, são chamados câncer *triplo negativo*. Eles expressam proteínas em comum com células mioepiteliais da base dos ductos mamários e também são chamados câncer *basal-símile* (do inglês, *basal-like*). Como eles não expressam nem RE nem HER-2, novos tratamentos são necessários. Vários trabalhos em fase inicial já começaram para enquadrar o câncer basal-símile com novas abordagens e tratamento. É interessante ressaltar que mulheres que possuem doença associada à mutação no *BRCA1* (mas não no *BRCA2*) são muito mais suscetíveis em desenvolver câncer basal-símile que outros subgrupos. Em resumo, classificar o câncer de mama de acordo com a expressão do alvo molecular de tratamento é prático e parece concordar com a classificação sem viés em base na expressão genética. Os esquemas de classificação refletem a biologia tumoral e podem predizer a eficácia de tratamento. O esquema de classificação proposto na Tabela 34-13 lista as estratégias de tratamento usadas atualmente para estas doenças biologicamente diferentes.

Em adição à classificação, marcadores moleculares são usados para selecionar pacientes para o tratamento sistêmico (quimioterapia ou terapia endócrina) e para predizer a resposta das pacientes a estas drogas. O exemplo mais simples é usar o

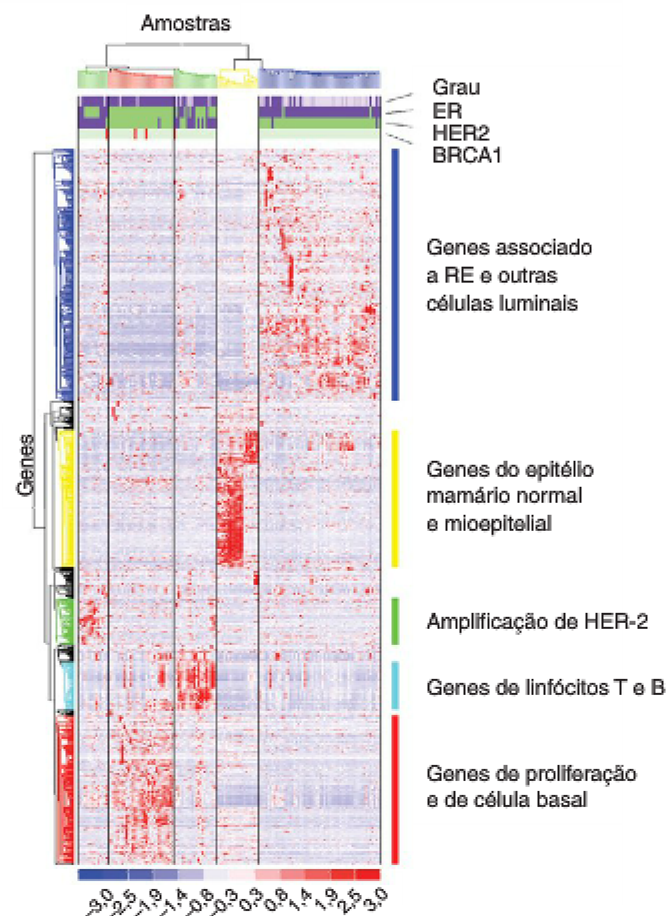


Figura 34-15 Representação de *microarray* (microvarredura) de câncer de mama humano. Este retrato da expressão gênica total é chamado *mapa quente* (do inglês, *heat map*), onde o reforço em vermelho indica alta expressão gênica e as marcas em azul indicam baixa expressão gênica relativa à média cruzada de amostras de tecido. As amostras de tecido são apresentadas sobre o topo, em colunas e genes individuais em linhas ao lado; a interseção é um gene individual em uma amostra particular. Um algoritmo computadorizado de agrupamento alinha amostras de gene com expressão similar e amostras de genes com padrão de expressão similar (agrupamento em duas vias). Esta ilustração demonstra uma visão sem viés do câncer de mama de acordo com a expressão gênica. O dendrograma no topo representa o grau de similaridade das amostras teciduais: amarelo, tecido mamário normal; azul, câncer predominantemente receptor de estrogênio (RE)-positivo; vermelho, câncer basal-símile ou triplo negativo; verde, câncer com HER-2 positivo (em dois grupos definidos pelo grau de infiltração linfocitário). As *bastes* no topo indicam graus (tonalidades roxa escuras são graus maiores), expressão de RE (roxo é positivo, verde é negativo) e HER-2 (roxo é positivo, verde é negativo). Mutações no *BRCA1* foram determinadas por outras razões neste experimento. (Produzido por Andrea Richardson, MD, PhD, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital.)

estado do RE e HER-2 para predizer a resposta ao tratamento endócrino ou trastuzumab. Múltiplos produtos genéticos podem ser usados em combinação destas determinações. Os experimentos de *microarray* usam milhares de transcrições genéticas (mRNAs) para proporcionar uma imagem de um fenótipo molecular de câncer individual. Para adaptar esta tecnologia na aplicação clínica, investigadores selecionaram agrupamentos críticos de produtos genéticos que proporcionaram a mesma habilidade conhecida, uma grande análise genômica. O mais avançado é o teste do gene 21 que pode ser usado para material

Tabela 34-13 Classificação do Câncer de Mama Com Base em Marcadores Moleculares

CATEGORIA DE MARCADOR	DESIGNAÇÃO	TRATAMENTO (TRATAMENTO PADRÃO MAIS...)
RE-positivo/HER-2 negativo	RE-positivo*	Terapia endócrina
RE-positivo/HER-2 positivo	HER-2 positivo	Tratamento direcionado para HER-2 (p. ex., trastuzumab); terapia endócrina para câncer RE-positivo
RE-negativo/HER-2 positivo		
RE-negativo/HER-2 negativo	Basal-símile	Desconhecido

*O grau histológico subdivide o tumor com receptor de estrógeno (RE)-positivo em tumores RE-positivo de alto grau e RE-positivo de baixo grau.

tumoral de peça de câncer de mama conservado em parafina. Originalmente designado para prever a recorrência do RE-positivo, o câncer de mama com linfonodo negativo tratado com terapia endócrina, o teste do gene 21 proporciona a taxa de recorrência do câncer de mama RE-positivo que é usado clinicamente para informar quando uma mulher que tem câncer de mama RE-positivo de alto risco deve receber quimioterapia adjuvante em adição ao tamoxifeno (uma terapia endócrina, ver adiante). É provável que testes com base na combinação crítica de genes irão, cada vez mais, ser usados na assistência das decisões clínicas feitas no tratamento do câncer de mama.

Quimioterapia Adjuvante para Câncer de Mama Operável

Os primeiros estudos sobre quimioterapia pós-operatória prolongada em câncer de mama operável foram iniciados pelo NSABP em 1972 e pelo NCI italiano (NCI-Milão) em 1973. Apenas pacientes com linfonodos positivos foram escolhidas para estudo. O NSABP B-05 comparou mostarda de l-fenilalanina (L-PAM, melfalan) com placebo em pacientes submetidas à mastectomia radical. O trabalho do NCI-Milão estudou uma combinação de ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluorouracil (CMF) *versus* nenhum tratamento após mastectomia radical ou mastectomia radical alargada. Os resultados destes estudos foram similares e convincentemente positivos para mulheres submetidas à quimioterapia com menos de 50 anos de idade. Em ambos os trabalhos, a magnitude da diferença neste subgrupo foi relativamente grande e estatisticamente significativa. O seguimento de 20 anos do NCI-Milão usando combinação de CMF mostrou muito poucas complicações. Desde estes dois trabalhos, já existiram mais de 200 estudos prospectivos randomizados de quimioterapia oferecida antes ou depois da operação curativa para câncer de mama em pacientes com menos ou com mais de 50 anos e em mulheres com linfonodos positivos e linfonodos negativos.[41]

Metanálise de Quimioterapia Adjuvante para Câncer de Mama

O tratamento cirúrgico do câncer de mama pode erradicar a doença encontrada na mama ou nos linfonodos. Entretanto, depósitos de câncer de mama indetectáveis podem estar presentes tanto no tórax próximo da mama como em qualquer outro sítio em qualquer parte o corpo. A quimioterapia adjuvante implica na administração geralmente de drogas citotóxicas para mulheres após o tratamento cirúrgico do câncer de mama na tentativa de eliminar depósitos a distância de doença que não podem ser detectados clinicamente em pacientes aparentemente sem sinais de doença. Melhora substancial na recorrência e sobrevida tem sido atribuída à quimioterapia adjuvante em virtualmente todas as categorias de mulheres com câncer de mama invasivo. Esta breve revisão deixa clara a colaboração internacional na coleta de dados de alta qualidade em ensaios clínicos randomizados com início antes de 1995 e a inclusão de mulheres randomizadas antes de 2000. Existem mais de 33.000 mulheres que participaram em mais de 100 estudos clínicos em todo o mundo. Os resultados são publicados em ciclos de 5 anos e foram resumidos pela última vez em 2005. Como este trabalho de revisão teve início em 1985, está disponível o resultado do seguimento de 15 anos de vários ensaios clínicos completados no início dos anos 1990.[42]

As estratégias testadas nesta revisão incluem ausência de quimioterapia (o grupo-controle), quimioterapia com agente único, poliquimioterapia e poliquimioterapia contendo um antracíclico (doxorrubicina ou epirrubicina). A análise da revisão também observou períodos curtos (< 6 meses) ou longos (> 6 meses) de quimioterapia. A combinação mais popular foi CMF e FAC (5-fluoracil, adriamicina [doxorrubicina] e ciclofosfamida). Nos Estados Unidos, a combinação de adriamicina (doxorrubicina) e ciclofosfamida (AC) ou AC mais um taxano (docetaxel, paclitaxel) são mais comumente usadas como poliquimioterapia; agentes isolados raramente são usados na quimioterapia adjuvante. Esses estudos foram conduzidos antes do uso disseminado de taxanos e assim não comparam os resultados com a adição dos taxanos no regime de poliquimioterapia. Em adição, estudos utilizando trastuzumab para pacientes com câncer de mama HER-2 positivo também não são relatados. Para as pacientes com câncer de mama HER-2-positivos, a adição do trastuzumab à poliquimioterapia está aprovada para uso como tratamento adjuvante.

Portanto, o tratamento da mulher com quimioterapia com base em antracíclicos reduz a taxa estimada de morte para o câncer de mama em aproximadamente 38% (± 5%) quando usado em mulher mais jovem que 50 anos e em aproximadamente 31% (± 3%) quando usado após a operação em mulher entre 50 e 69 anos de idade. Essa redução proporcional é vista em praticamente todos os subtipos de câncer de mama com base no estado linfonodal, estado do RE e características do tumor. As combinações contendo antracíclicos foram significativamente melhores que a ausência de tratamento, tratamento com agente isolado ou CMF. A Figura 34-16 mostra a probabilidade de recorrência das pacientes que receberam quimioterapia combinada que inclua a utilização de quaisquer dois agentes combinados; os resultados usando combinações baseadas em antracíclico podem produzir uma pequena melhora na sobrevida. A figura inclui mulheres antes de 50 anos e entre 50 e 69 anos de idade, ambos os grupos com linfonodos axilares negativos ou positivos. A Tabela 34-14 mostra a taxa de recorrência observada *versus* a esperada e a redução proporcional na recorrência devida ao tratamento em vários subgrupos de pacientes (estratificados por idade) e características tumorais.

O princípio da redução constante nas taxas de recorrência com tratamento é útil e isso ajuda as pacientes e os médicos a tomarem uma decisão sobre o tratamento adjuvante. Se a taxa de recorrência for alta, uma redução proporcional de 30% a

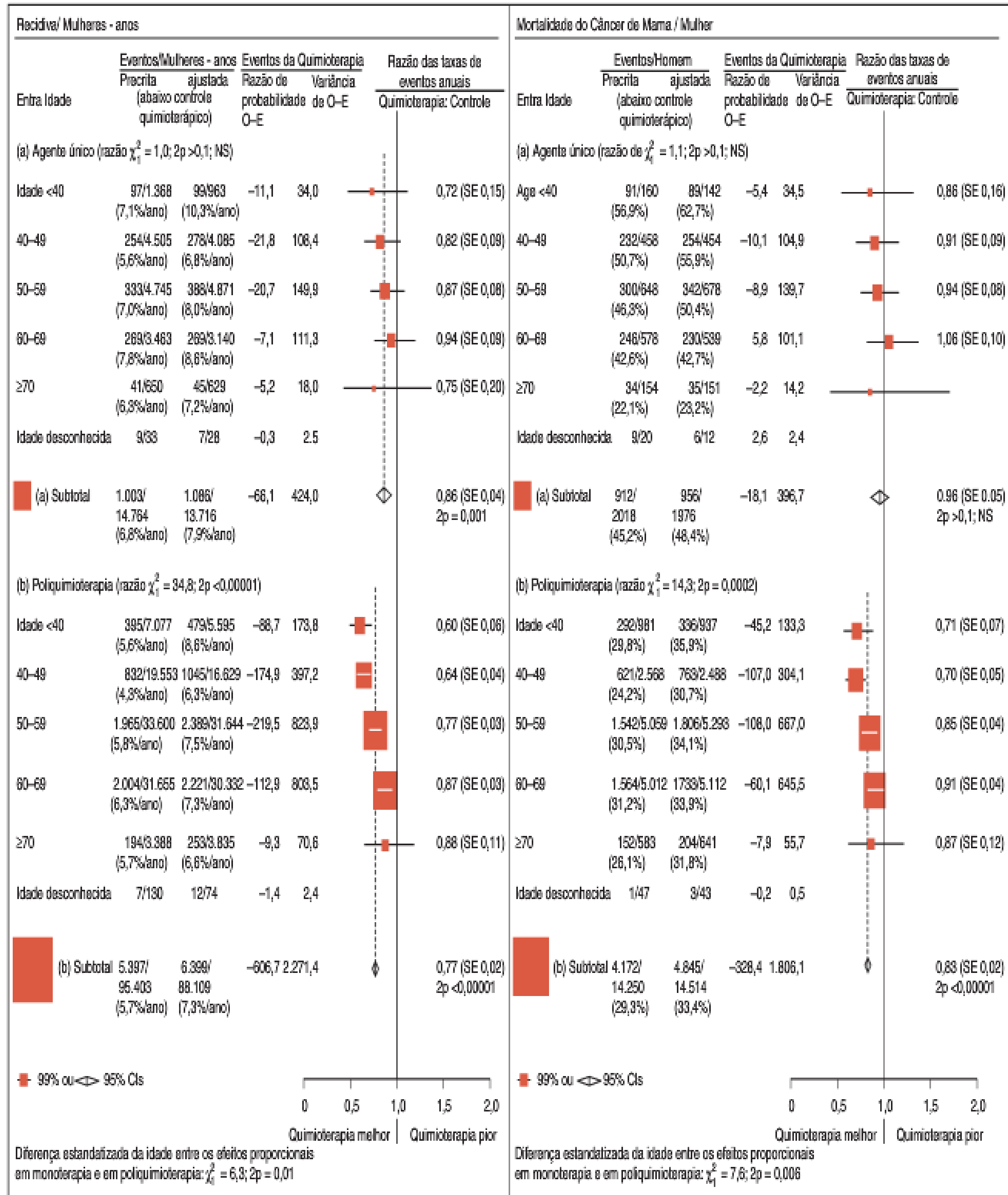


Figura 34-16 Redução de risco na revisão internacional de quimioterapia adjuvante após operação para câncer de mama operável. Nesta figura, os resultados da poliquimioterapia adjuvante são apresentados em 5 anos, mas persistem aos 15 anos de seguimento. A poliquimioterapia geralmente consiste em ciclofosfamida, metrotrexato e 5-fluoracil (CMF) ou combinações baseadas em antracíclico (p. ex., doxorrubicina). Todas as pacientes receberam por tratamento local adequado (operação, radioterapia ou ambas) e foram randomizadas para receber quimioterapia adjuvante pós-operatória ou nenhum tratamento pós-operatório (controle na figura). Os quatro painéis mostram os resultados em mulheres jovens (os dois painéis do alto) e são divididos em mulheres com linfonodo positivo e linfonodo negativo. Os dois painéis de baixo mostram os resultados em mulheres entre 50 e 69 anos de idade, da mesma forma divididas pelo estado linfonodal. A maior redução na taxa de recorrência foi observada em mulheres jovens tratadas com quimioterapia; mulheres com linfonodos negativos e 50 anos de idade ou mais tiveram o menor benefício proporcional. O-E representa o número de eventos observados e de eventos esperados. (De Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of randomized trials. Lancet 365:1687-1717, 2005.)

Tabela 34-14 Recorrência do Câncer de Mama Após Nenhum Tratamento ou Tratamento com Poliquimioterapia Adjuvante*

PACIENTES OU CARACTERÍSTICAS DO TUMOR	TAXA DE RECORRÊNCIA (%)		REDUÇÃO PROPORCIONAL NA RECORRÊNCIA (%)
	Nenhum Tratamento	Poliquimioterapia	
Estado Linfonodal e Idade			
Linfonodo positivo, idade < 50	55,2	40,6	26,4
Linfonodo positivo, idade 50-69	42,6	36,7	13,5
Linfonodo negativo, idade < 50	27,4	17,5	36
Linfonodo negativo, idade 50-69	19,6	14,3	27
Estado do RE e Idade			
RE fraco, idade < 50	38,8	25,5	34,2
RE fraco, idade 50-69	42,9	33,3	22,3
RE positivo, idade < 50†	21,6	14,0	35,2
RE positivo, idade 50-69†	28,9	24,0	17

*Os dados em 5 anos do Early Breast Cancer Tralists' Collaborative Group (EBCTCG): Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomized trials. Lancet 365:1687-1717, 2005.

†Pacientes com receptor de estrógeno (RE)-positivo receberam tamoxifeno e a comparação foi entre tamoxifeno isolado *versus* poliquimioterapia mais tamoxifeno.

40% é muito significante (p. ex., reduzindo a taxa de recorrência de 50%-30%, ou 35%). Esses ganhos absolutos excedem em muito os riscos assumidos pelo tratamento, que podem incluir aplasia medular, infecção, toxicidade cardíaca e neurotoxicidade. Complicações sérias e com risco de vida com a quimioterapia adjuvante moderna são muito raros. Em contraste, se o risco de recorrência é de 10%, o benefício absoluto é de apenas 3% ou 4%. Neste caso, o risco e os possíveis efeitos colaterais da quimioterapia podem exceder os seus benefícios e a paciente e seu médico podem decidir contra o tratamento. Isso é particularmente interessante em uma paciente cujo câncer de mama é linfonodo-negativo. Em pacientes com câncer linfonodo-negativo, certos grupos podem apresentar grandes taxas de recorrências e o benefício absoluto da quimioterapia é maior. Sinais prognósticos ruins incluem:

1. Tamanho tumoral > 2 cm
2. Grau histológico e nuclear alto
3. Ausência de receptores hormonais
4. Alta fração de proliferação (*S phase*)
5. Hiperexpressão de certos oncogenes como *erbB-2 (HER2/neu)*

Novas Abordagens em Quimioterapia para Câncer de Mama

Intensidade de Dose

A intensidade de dose é definida como a quantidade de medicamento administrado em um intervalo de tempo (miligramas de dose administrada por metro quadrado por unidade de tempo); esquemas mais intensivos incluem uma dose maior em um intervalo de tempo menor que regimes menos intensivos. A hipótese da importância da intensidade da dose como determinante de resposta importante foi testada em estudos cooperativos americanos. O primeiro foi um estudo randomizado de diferentes níveis de dose de quimioterapia administrada a mulheres com câncer de mama com doença linfonodal positiva (estádio II) após operação curativa (mastectomia ou operação conservadora com radioterapia). Os três braços do estudo receberam intensidade de doses progressivamente maiores de FAC (variando tanto em duração quanto em dose total). Mulheres que receberam FAC em intensidade alta ou moderada apresentaram uma sobrevida livre de doença significativamente maior e melhor sobrevida global comparadas àquelas do braço de baixas doses (e baixa intensidade). Estudos subsequentes de doses progressivamente crescentes de ciclofosfamida (NSABP B-22 e B-25) ou doxorrubicina (CALGB 9344) não demonstraram benefício adicional para pacientes com câncer de mama com axila positiva. Deve haver uma intensidade de dose ótima, que deve ser alcançada para cada droga, mas exceder este nível não adiciona benefícios.[43]

O benefício de quimioterapia em altíssimas doses foi avaliado no estudo CALGB 9082. Neste trabalho, mulheres com 10 ou mais linfonodos positivos receberam quimioterapia-padrão com base em doxorrubicina seguida de randomização para quimioterapia em altíssima dose com transplante de medula óssea *versus* quimioterapia em dose moderada. No que concerne à quimioterapia em altíssima dose, até esta data, este estudo mostrou uma vantagem modesta na sobrevida livre de doença, mas não acréscimo na sobrevida global. Embora estes resultados possam melhorar com o tempo, dados de outros estudos randomizados atualmente ainda não corroboram o uso deste tipo de tratamento, que geralmente é administrado com infusão de células hematopoéticas.

O conceito de intensidade de dose foi testado em estudos clínicos recentes. O U.S. Intergroup testou doses densas *versus* combinações convencionais de quimioterapia em mulheres com linfonodos axilares positivos como um adjuvante à operação. Neste estudo, pacientes foram randomizadas para múltiplos esquemas com três agentes quimioterápicos (doxorrubicina, ciclofosfamida e paclitaxel). Embora tenha sido um estudo complicado, as mulheres que receberam esquemas dose-densa das três drogas nas doses mais altas saíram-se melhor durante o acompanhamento do que as outras, que receberam tratamentos menos densos (a sobrevida livre de doença em 4 anos foi 82% para as primeiras e 75% para os outros grupos). Na prática, a duração do tratamento adjuvante para o câncer de mama pode ser diminuída para menos do que os 4 a 6 meses habituais.

Novos Agentes

O trastuzumab (Herceptin®) é um anticorpo monoclonal murino humanizado antirreceptor de superfície erbB-2 ou HER2. Carcinomas com alto nível de expressão (3+ pela imuno-histoquímica)

ou amplificação pelo FISH podem responder a trastuzumab. Três estudos recentes avaliaram a adição de trastazumab à quimioterapia convencional em mulheres com câncer de mama operável (como tratamento adjuvante) e em mulheres com doença metastástica e HER-2-positivo. Os resultados dos estudos foi extraordinariamente similar e mostrou uma redução de aproximadamente 50% tanto na recorrência (para tratamento adjuvante) quanto no tempo para progressão (nos casos de doença metastática). Um número de pequenas moléculas de inibidores de ativação da enzima tirosina cinase ligados tanto no erb-B1 (EGFR) quanto no erb-B2 (HER-2) foram estudados. Agentes que especificamente se conectam ao EGFR incluem erlotinib e gefitinib e o anticorpo monoclonal cetuximab. Essas drogas se mostraram muito ativas no tumor de pulmão não pequenas células, pancreático e colorretal. Como o câncer de mama não apresenta amplificação ou mutação do EGFR, este tipo de tumor é geralmente menos responsivo ao tratamento EGFR-dirigido. Entretanto, a inibição dupla de ambos EGFR e HER-2 foi desenvolvida e está encontrando um espaço no tratamento da câncer de mama (p. ex., lapatinib, um inibidor duplo de ambas as enzimas).[44,45]

Terapia Hormonal para Câncer de Mama

O efeito dos hormônios esteroides em tecidos sensíveis é a base de tratamentes efetivos no câncer de mama. Beatson, cirurgião do Glasgow Cancer Hospital, foi o primeiro a demonstrar que a ooforectomia bilateral pode levar à regressão do câncer de mama metastático. A menopausa induzida cirurgicamente tornou-se a primeira forma eficaz de controlar o câncer de mama avançado, produzindo uma regressão benéfica em 25% a 40% das pacientes na pré-menopausa. Huggins reenfatizou a ooforectomia e demonstrou a eficácia da adrenalectomia no tratamento das pacientes com câncer de mama metastático. A ablação endócrina foi substituída pela terapia antiestrogênica na maioria das pacientes. A droga tamoxifeno é um agonista-antagonista do estrógeno e, atualmente, a primeira linha de tratamento para tumores sensíveis ao estrógeno. Entretanto, houve um renascimento no desenvolvimento e emprego de drogas hormônio-ativas; vários novos agentes e abordagens de tratamento serão testados nos próximos anos.[42]

Receptores de Hormônios Esteroidais

Os tecidos reprodutivos e outros tecidos sensíveis possuem receptores proteicos de alta afinidade para estrógeno e progesterona (RE e RP). Receptores específicos para ambos hormônios podem se apresentar no tecido tumoral de origem mamária. Estes receptores são proteínas ativadas quando ocupadas por seu ligante hormonal específico. A ativação do RE leva à indução de vários genes celulares, incluindo aqueles que codificam enzimas críticas e secretam fatores de crescimento peptídicos (Fig. 34-17). Clinicamente, a proteína mais importante induzida pelo RE é o receptor de progesterona. Desta forma, o RP serve como indicação da presença de um RE funcional, o que pode explicar o porquê de alguns tumores positivos para RP apresentarem resposta intermediária aos tratamentos hormonais, mesmo quando o valor do RE é muito baixo ou ausente. Novos testes para RE e RP são baseados em imunoistoquímica e detecção dos receptores pelos anticorpos. Estes testes podem ser realizados em tecido utilizado em exame de congelação ou em blocos de parafina. Em geral, se mais de 10% das células se coram positivamente para o receptor nuclear, o teste é considerado positivo, sendo provável uma resposta ao tratamento hormonal. A maioria dos tumores de mama humanos contém quantidades detectáveis de RE ou de RP, ou ambos, e a probabilidade de um tumor ser hormônio-sensível aumenta com o acréscimo da idade, como mostrado na Tabela 34-15. O câncer de mama no homem é quase sempre positivo para receptores de estrógeno.[2,41]

A presença do RE prediz a resposta clínica para todos os tipos de terapias endócrinas, tanto aditivas quanto ablativas. Além disso, como a expressão da progesterona é induzida pela ligação do estrógeno ao seu receptor, a presença de progesterona correlaciona-se com a resposta à terapia endócrina. A presença

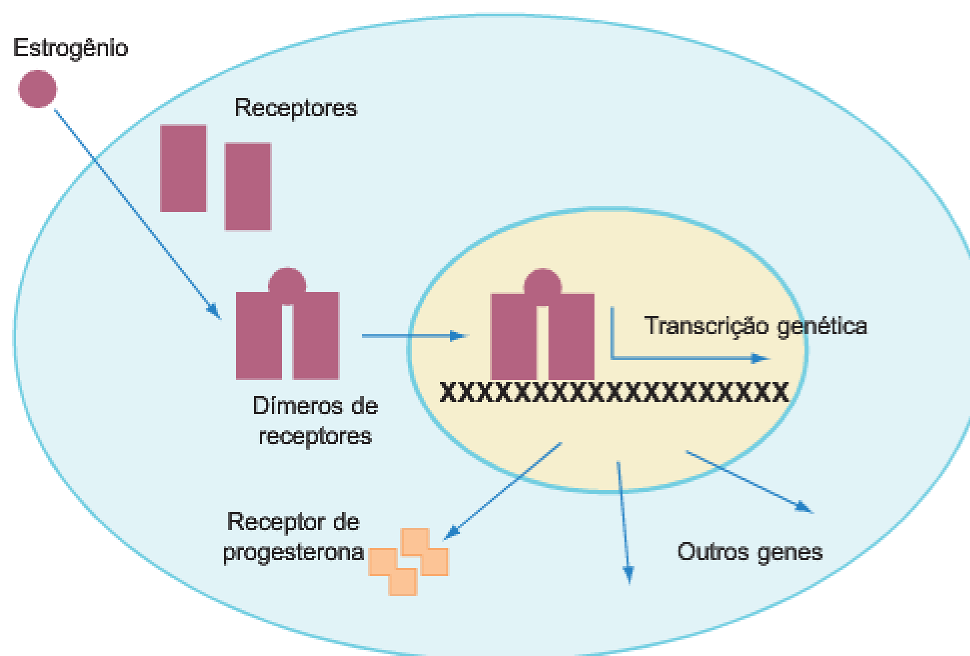


Figura 34-17 A fisiologia do estrógeno e do receptor do estrógeno, mostrados esquematicamente. O estrógeno liga-se ao receptor de estrógeno, tanto no citoplasma quanto no núcleo e o receptor ativado interage com o promotor de elementos em genes-alvos. Esta interação resulta na trascrição genética dos genes de resposta ao estrógeno, como o receptor de progesterona. Outros genes induzidos direta ou indiretamente pelo receptor de estrógeno influenciam o crescimento celular e sua diferenciação.

de ambos os receptores em um tumor está associada a quase 80% de chance de resposta favorável à adição ou bloqueio hormonal (Tabela 34-16).

Novos Agentes Hormonais para Câncer de Mama

Atacar a via estrógeno/RE é tão seletivo para células do câncer de mama que superexpressam receptores de estrógeno quanto relativamente menos tóxico (comparando-se a vários agentes citotóxicos). Novas drogas desenvolvidas nas últimas três décadas visam à produção de estrógeno, sua interação com o RE e o próprio receptor. Estas drogas pertencem a várias novas classes, e cada classe de componentes ou de mecanismos de ação possui vários novos agentes competidores que já estão disponíveis para o emprego clínico. Alguns desses agentes e seu uso clínico são resumidos na Tabela 34-17.[46,47]

Os SERMs estão exemplificados pelo tamoxifeno. Estes agentes são agonistas-antagonistas com diferentes espectros de atividade em diferentes tecidos. O tamoxifeno é um agonista de estrógeno fraco. Em excesso molar, o tamoxifeno age como antagonista competitivo da atividade estrogênica no câncer de mama mas não em outros tecidos estrógeno-sensíveis. O benefício e a ação desfavorável do tamoxifeno nos outros tecidos diferentes da mama são causados por sua ação semelhante ao estrógeno. O tamoxifeno pode substituir a oforectomia em mulheres na pré-menopausa com câncer metastático RE-positivo e ele é considerado a droga de primeira escolha nos casos de câncer de mama RE-positivo tanto de pré-menopausa quanto de pós-menopausa. Como observado na Tabela 34-16, a taxa de resposta em doença metastática é alta em tumores RE ou RP-positivo e cai para 10% ou menos em tumores receptor-negativos. Novos SERMs são listados na Tabela 34-17. O SERM ideal bloqueia o RE no tecido com câncer de mama, é neutro ou inibitório no endométrio, perde a função pró-coagulante do estrógeno e do tamoxifeno e atua como o estrógeno no esqueleto, no sistema cardiovascular e no sistema nervoso central.

Os inibidores da aromatase são agentes que bloqueiam a conversão da androstenediona em estrona, a última etapa da conversão de esteroides em hormônios ativos. O primeiro inibidor e protótipo desta classe é a aminoglutetimida. Todavia, este composto inibe várias enzimas de etapas anteriores da via e interfere com a síntese de cortisona. Desta forma, foram desenvolvidos inibidores seletivos da aromatase (do inglês *selective aromatase inhibitors* — [SAIs]), que só inibem a última etapa enzimática na formação de estrona. Estes incluem os componentes não esteroides que são inibidores reversíveis (letrozol e anastrozol) e os compostos baseados em esteroides que são inibidores irreversíveis (suicidas) da aromatase (exemestano e formestano). A classe de drogas dos SAIs é empregada em mulheres na pós-menopausa e suprime completamente a produção de estrógeno de sítios periféricos extragonadais, não ovarianos (principalmente do tecido adiposo). Em pacientes na pré-menopausa, os SAIs causam liberação reflexa de gonadotropinas pela hipófise, desenvolvimento de ovários policísticos e produção excessiva de androgênios. Entretanto, estas drogas poderiam ser utilizadas em mulheres na pré-menopausa quando combinadas com os agonistas do hormônio de liberação do hormônio luteinizante (LHRH-As) (ver a seguir).

Como observado anteriormente, os SERMs são agentes com atividade tanto agonista quanto antagonista. Antiestrógenos puros foram desenvolvidos. O primeiro destes agentes em uso clínico é o fulvestranto (Faslodex®). O fulvestranto é um esteroide que se liga com alta afinidade ao RE e bloqueia a dimerização e ligação ao DNA do RE; ele ainda leva à rápida degradação da proteína do receptor. Este composto já foi testado em estudos fase III em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama metastático com receptor de estrógeno positivo que progrediram após o tratamento com tamoxifeno. O fulvestranto é provavelmente tão eficaz quanto o grupo de SAI nestas mulheres. Esta droga é administrada mensalmente como uma injeção intramuscular, forma de uso bastante conveniente.

Ainda que não sejam novos, os níveis de estrógeno podem ser diminuídos em mulheres na pré-menopausa com ovários funcionais através do emprego dos LHRH-As. Estes são superagonistas que causam uma liberação precoce e maciça de gonadotropinas hipofisárias, seguida de paralisia desta glândula e resistência ao LHRH normal. Os níveis de gonadotropinas caem e resultam no decréscimo rápido dos níveis de estrógeno e na supressão da função hormonal ovariana. Os LHRH-As são análogos peptídicos do hormônio de liberação normal e são 50 a 100 vezes mais potentes. Dois deles estão em uso clínico para o tratamento do câncer de mama (goserelina e leuprolide). Estão incluídos na Tabela 34-17 os agentes progestacionais (agonistas do RP), androgênios e estrógenos de alta dose, todos usados clinicamente e, portanto, reforçando a complexidade da terapia endócrina.

Terapia Hormonal Adjuvante para Câncer de Mama Operável

Estudos mais antigos de manipulação endócrina após operação para câncer de mama empregavam radioterapia ou remoção cirúrgica dos ovários. O primeiro estudo moderno sobre tamo-

Tabela 34-15 Distribuição dos Receptores Esteroides em Peças de Tumor Biopsiadas de Acordo com o Estado Endócrino da Paciente*

ESTADO DO RECEPTOR NA PEÇA DE TUMOR BIOPSIADA	ESTADO ENDÓCRINO DA PACIENTE	
	Pré-menopausa (%)	Pós-menopausa (%)
RE⁺, RP⁺	222 (45)	520 (63)
RE⁺, RP⁻	58 (12)	128 (15)
RE⁻, RP⁻	136 (28)	137 (17)
RE⁻, RP⁺	72 (15)	41 (5)
Total	488 (44)	826 (44)

*Cinquenta e cinco anos foi a idade escolhida como uma idade na qual virtualmente toda mulher pode ser considerada na pós-menopausa.

RE, receptor de estrógeno; RP, receptor de progesterona.

De Wittlift JL: Steroid hormone receptors in breast cancer. Cancer 53 (Suppl):630-643, 1984.

Tabela 34-16 Relação entre o Estado do Receptor de Esteroide do Tumor de Mama e a Resposta Objetiva das Pacientes a Terapia Endócrina

ESTADO DO RECEPTOR DE ESTEROIDE*			
RE+, RP+	RE+, RP–	RE–, RP–	RE–, RP+
137/174	55/164	17/165	5/11
(79%)	(34%)	(10%)	(45%)

*Número de pacientes respondendo ao tratamento/número de mulheres com estado de receptor designado.

Com base em um artigo coletivo apresentado no National Institutes of Health (NIH) Consensus Development Conference on Steroid Receptors in Breast Cancer (Proceedings of the NIH Consensus Development Conference, 1980).

RE, receptor de estrógeno; RP, receptor de progesterona.

De Donegan WL, Spratt JS (eds): Cancer of the Breast, Philadelphia, WB Saunders, 1988.

Tabela 34-17 Agentes Endócrinos Ativos Utilizados no Tratamento do Câncer de Mama

CLASSE	EXEMPLOS COMUNS	USO CLINICO
Moduladores seletivos dos receptores de estrógeno (SERMS, Selective estrogen receptor modulators)	Tamoxifeno, raloxifeno, toremifeno	Terapia adjuvante para doença metastática
Inibidores da aromatase (IAs)	Anastrozol, letrozol, exemestane	Terapia adjuvante para doença metastática
Antiestrógenos puros	Fulvestrante	Terapia de segunda linha para doença metastática
Agonistas da Liberação Hormonal do Hormônio Luteinizante (LHRH)	Goserelina, leuprolide	Terapia adjuvante* para doença metastática
Agentes progestacionais	Megesterol	Agente de segunda linha para doença metastática
Andrógenos	Fluoximesterona	Agente de terceira linha para doença metastática
Altas doses de estrógeno	Dietilestilbesterol	Agente de terceira linha para doença metastática

*Seletivamente utilizados como adjuvantes em mulheres na pré-menopausa com doença positiva para receptor de estrógeno.

xifeno adjuvante foi iniciado em Copenhagen em 1975 e foi seguido por dois outros, em 1977 (o estudo NATO) e em 1978 (o estudo escocês). Esses experimentos iniciais randomizaram mulheres após operação de câncer de mama e incluíram todas as pacientes independente do seu estado do RE. De fato, apenas metade dos tumores das pacientes desses estudos foram analisadas para estado de RE.

Entretanto, ambos os estudos foram positivos e demonstraram uma redução tanto na taxa de recorrência quanto na de mortalidade por câncer nas pacientes tratadas com tamoxifeno. Além disso, o estudo escocês mostrou uma redução da taxa de recorrência de 38% para 24% (redução proporcional de 37%, similar a magnitude da redução após a quimioterapia) e taxa de sobrevida de 23% no braço-controle para 18% no braço tratado com tamoxifeno. Esses achados foram confirmados em mais de 20 trabalhos nos quais o braço de pacientes tratadas com tamoxifeno foi comparado com o de pacientes sem tratamento e eles foram agrupados em uma grande metanálise pelo EBCTCG. Nos anos 1980, a determinação do estado do RE era comum e estudos seguintes mostraram que todos os benefícios da terapia endócrina ocorriam em mulheres com RE-positivo; em doença com RE-negativo, não há benefício em receber tamoxifeno ou outra terapia hormonal (com a possível exceção de tumor RP-positivo e RE-fraco).

Metanálise de Tamoxifeno Adjuvante para Câncer de Mama

Mais de 60 estudos randomizados compararam 1 a 2 anos de tamoxifeno com ausência de tratamento, 5 anos de tamoxifeno com ausência de tratamento e tratamento curto *versus* longo. Todos os estudos recentes foram feitos com mulheres com câncer de mama RE-positivo. Os resultados foram francamente positivos e todos os grupos de mulheres tratadas com tamoxifeno e com RE-positivo foram beneficiados. O tratamento de 5 anos foi melhor que o tratamento de 1 a 2 anos. Marcadamente, essa redução proporcional não foi afetada de forma importante pela idade, estado de menopausa, estado linfonodal ou tratamento concomitante. O único preditor significante foi o estado do RE, que claramente demonstra que o benefício com tamoxifeno só ocorreu no grupo RE-positivo. Em mulheres com câncer de mama e RE-positivo, o tratamento de 5 anos com tamoxifeno após a operação praticamente diminui para a metade a taxa de recorrência e em um terço a mortalidade (Fig. 34-18). Para mulheres na pré-menopausa e doença

Tabela 34-18 Recomendações para Tratamento Adjuvante do Câncer de Mama Operável, Estratificado por Categorias de Paciente e pelo Risco para Recorrência

	TRATAMENTO ESTRATIFICADO POR PERFIL DE RISCO		
CATEGORIA DE PACIENTE	Baixo	Intermediário	Alto
Pré-menopausa, positiva para receptor*	± Hormônio†	Hormônio ± quimioterapia	Quimioterapia + hormônio
Pré-menopausa, negativa para receptor	Sem recomendações	Quimioterapia	Quimioterapia
Pós-menopausa, positiva para receptor	± Hormônio	Hormônio	Quimioterapia + hormônio
Pós-menopausa, negativa para receptor	± Quimioterapia	± Quimioterapia	Quimioterapia
Idosas com comorbidades	± Hormônio	± Hormônio	± Hormônio

Definições de risco — Baixo risco: T ≤ 1 cm, RE ou RP positivos, idade ≥ 35 anos (apresenta todos os fatores); risco intermediário: T = 1 a 2 cm, RE ou RP positivos, grau 1 a 2 (apresenta todos os fatores); risco alto: T ≥ 2 cm, RE ou RP negativos, grau 2 a 3, idade ≤ 35 anos (pelo menos um fator).

*Tanto receptor de estrógeno (RE) quanto receptor de progesterona (RP) positivos.

†Hormônio geralmente refere-se ao tamoxifeno por 5 anos. Em mulheres na pós-menopausa, utilizar um inibidor da aromatase em vez do tamoxifeno, ou sequencialmente, é sugerido por alguns.

Adaptado de múltiplas fontes.

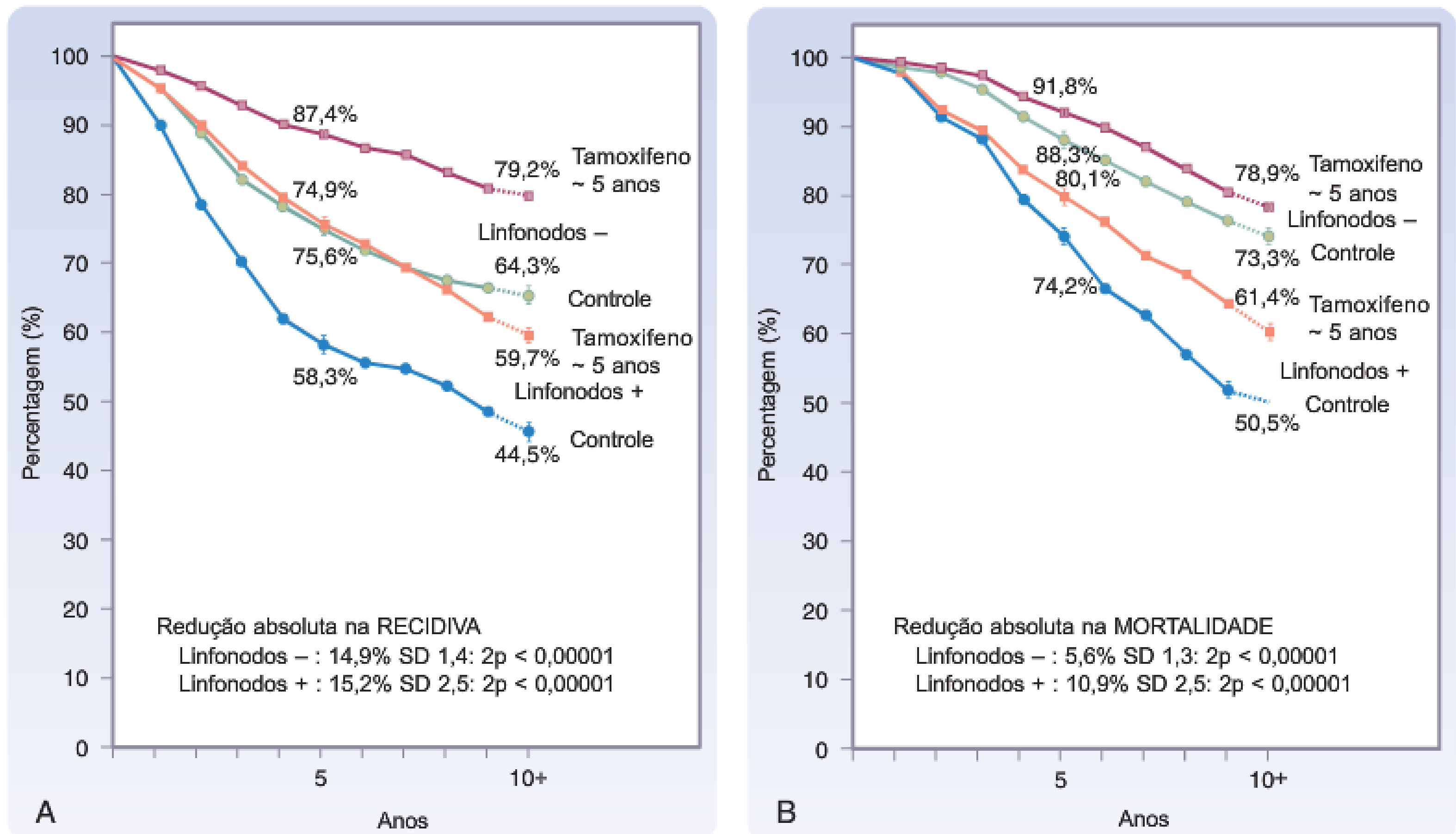


Figura 34-18 **Resultados da revisão internacional de estudos randomizados comparando pacientes tratadas com tamoxifeno *versus* controle após mastectomia ou operação conservadora da mama para câncer de mama operável. A figura divide as pacientes randomizadas de acordo com o estado de receptor de estrógeno (RE) do câncer de mama, tanto RE-positivo quanto RE fraco, e mostra o resultado em 1 a 2 anos de tratamento (*topo*) e em 5 anos de tratamento (*em baixo*). Em A, os resultados são para a recorrência e em B, os resultados são para a mortalidade no câncer de mama. A posição das *áreas* relativas à linha central representa a razão dos eventos (recorrência e mortalidade) para pacientes tratadas com tamoxifeno *versus* grupo-controle. As linhas dentro dos *quadros* representam um intervalo de confiança de 95% e a área de cada linha representa a quantidade de informação disponível em cada comparação. Em pacientes com câncer RE-positivo, mas não RE-negativo, o tamoxifeno diminui tanto a recorrência quanto a mortalidade (taxa de evento anual na figura). O tratamento com tamoxifeno em 5 anos foi superior ao tratamento em períodos menores.** (De Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group [EBCTCG]. Lancet 365:1687-1717, 2005.)

com RE-positivo, a combinação da administração de quimioterapia sequencial com antracíclicos e tamoxifeno estimou em reduzir a mortalidade total perto de 50% nos estudos neste grupo.[42,47]

Ablação Ovariana Adjuvante

A ablação ovariana refere-se a remoção de ambos os ovários por operação ou pelo bloqueio da função endócrina por radioterapia externa. A supressão ovariana é conseguida com os LHRH-As. Assim como o tamoxifeno, tanto a ablação como a supressão são efetivas apenas em mulheres com câncer de mama RE-positivas. Os ovários produzem estrógenos apenas entre a puberdade e a menopausa e a ablação ou supressão ovariana é efetiva apenas em mulheres na pré-menopausa. A observação pelo EBCTCG observou significantes efeitos da supressão e da ablação na recorrência e mortalidade em mulheres na pré-menopausa. Entretanto, no cuidado moderno dos tratamentos sistêmicos efetivos, a magnitude do efeito não foi maior que o tratamento com tamoxifeno. Muitos oncologistas clínicos reservam a supressão ovariana e ocasionalmente a oofoerectomia para mulheres jovens com câncer RE-positivo, linfonodos axilares positivos ou tumor primário grande.[42]

Inibidores da Aromatase como Terapia Adjuvante

Vários estudos clínicos estão introduzindo os SAIs no tratamento adjuvante e comparando estes agentes ao tamoxifeno, o padrão-ouro atual para terapia adjuvante do câncer de mama positivo para receptores de estrógeno após o tratamento local. Um dos mais antigos e maiores estudos compara diretamente 5 anos de tamoxifeno com 5 anos do SAI anastrozol e adiciona um terceiro braço que combina o tamoxifeno ao anastrozol. O conhecido estudo ATAC é um estudo grande, multinacional, prospectivo e duplo-cego que incluiu 9.366 mulheres de 381 centros em 21 países. Mulheres na pós-menopausa com câncer de mama invasivo eram elegíveis após tratamento cirúrgico ou após conclusão da quimioterapia. Eram elegíveis mulheres com RE-positivos, RE-negativos ou desconhecidos e estes subgrupos foram investigados individualmente após revelada a randomização e análise dos resultados.[46,48,49]

Os resultados de 4 anos de seguimento no estudo ATAC favorecem o uso de anastrazol sobre o tamoxifeno e sobre a associação de anastrazol e tamoxifeno. A sobrevida livre de doença e o tempo de recorrência foram prolongados com o uso de anastrazol como agente único, com uma redução de 14% no risco de recorrência e um pequeno benefício absoluto

de 2,4%. Entretanto, os benefícios são maiores em mulheres com câncer de mama RE-positivo e não houve diferença no braço de tratamento de mulheres com câncer de mama RE-negativo, como esperado. Pelo menos seis outros estudos foram iniciados com várias estratégias; todos estão comparando inibidores de aromatase com tamoxifeno ou adicionando inibidores de aromatase sequencialmente após o tamoxifeno. É provável que o inibidor de aromatase encontrará um lugar de primeira linha no tratamento adjuvante de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama RE-positivo. Como visto anteriormente, as drogas do grupo de SAI não são apropriadas como agentes isolados em mulheres na pré-menopausa.

Resumo da Terapia Adjuvante para Câncer de Mama Operável

Diretrizes para terapia adjuvante após tratamento primário do câncer de mama evoluíram na direção de estender as recomendações de tratamento a maior número de pacientes. De fato, é difícil identificar um grupo de mulheres que não se beneficie de alguma forma da terapia sistêmica adjuvante. Assim, a quimioterapia adjuvante, a terapia endócrina ou ambas provavelmente beneficiam quase todas as pacientes com tumores de mama invasivos, embora as terapias hormonais ajuvantes beneficiem somente pacientes com receptores de estrógeno ou de progesterona positivos. Uma relação risco-benefício deve ser estimada para cada paciente, na qual a redução do risco de recorrência é pesado com relação à morbidade do tratamento. Exceção deve ser feita a pacientes com tumores muito favoráveis (≤ 1 cm de tamanho ou histologia favorável de até 2 ou 3 cm, p. ex., tumores mucinosos ou tubulares), nas quais os efeitos colaterais do tratamento citotóxico podem ultrapassar os benefícios. Para pacientes mais idosas, os benefícios da quimioterapia são geralmente menores e a habilidade de administrar a terapia ideal é mais difícil devido a outras comorbidades. Para pacientes idosas, a decisão de administrar quimioterapia deve ser avaliada individualmente.[50]

O tamoxifeno adjuvante é recomendado para carcinomas com RE-positivo e/ou RP-positivo e o tratamento deve ser continuado por 5 anos. Embora praticamente livre de toxicidade, um ligeiro aumento na incidência de câncer endometrial e trombose venosa são as maiores complicações do tamoxifeno. O tratamento por mais de 5 anos ou doses maiores que 20 mg ao dia não são recomendados fora do contexto de estudos clínicos. O tamoxifeno não deve ser recomendado de rotina para tumores receptores hormonais negativos. Os inibidores da aromatase podem desempenhar um papel no tratamento adjuvante do câncer de mama, mas o padrão-ouro atual permanece sendo o tamoxifeno. Estas recomendações estão resumidas na Tabela 34-18, adaptada de painéis de consenso internacional sobre o tratamento de câncer primário. Estas recomendações mudam constantemente enquanto as pesquisas em andamento amadurecem, as toxicidades diminuem e as novas terapias alcançam aplicação clínica.

Referências Selecionadas

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. Lancet 365:1687-1717, 2005.

Resume os resultados de 194 trabalhos randomizados de quimioterapia adjuvante ou hormonioterapia que foram iniciados antes de 1995 e incluem mais de 110.000 pacientes participantes com câncer de mama em fase inicial. A revisão foca a quimioterapia adjuvante e compara os regimes contendo antraciclinas com o regimes mais padronizados de CMF. A análise também reporta os resultados da terapia endócrina adjuvante com foco nos trabalhos comparando tamoxifeno e placebo e métodos de supressão ovariana. Esses resultados formam a base para a recomendação em terapia adjuvante em câncer de mama. Como a revisão mostra um seguimento de 15 anos, ele não contém informações sobre trastuzumab e inibidores de aromatase.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. Lancet 366:2087-2106, 2005.

Resume os resultados de estudos clínicos comparando a variação de tratamento local em câncer de mama operável que inciaram antes de 1995 e nos quais os resultados de 15 anos estão disponíveis. A revisão contém informação de 42.000 mulheres randomizadas para radioterapia ou nenhum tratamento após operação conservadora, 23.500 mulheres recebendo variados tratamentos cirúrgicos e 9.300 mulheres recebendo mais operação e radioterapia. Os resultados expõem o efeito adverso de taxas de de recorrência local mais elevadas na sobrevida global e a necessidade de operação e radioterapia adequadas.

Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al: Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med 347:1233-1241, 2002.

Um estudo prospectivo de três braços com mais de 1.800 mulheres com câncer de mama e linfonodos axilares clinicamente livres, randomizadas para receber mastectomia total *versus* tumorectomia com ou sem radioterapia. Em 20 anos de acompanhamento, a sobrevida livre de doença e a sobrevida global foram equivalentes entre os três grupos. Todavia, a recorrência local na mama conservada foi inaceitavelmente alta no grupo que recebeu apenas tumorectomia, sem radioterapia pós-operatória. Esta experiência de 20 anos é válida por sua síntese ampla da moderna cirurgia para o câncer de mama.

Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al: Tamoxifen for the prevention of breast cancer: Current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. J Natl Cancer Inst 97:1652-1662, 2005.

Esse trabalho resume os resultados do estudo randomizado de tamoxifeno *versus* placebo em 13.388 mulheres de alto risco de câncer de mama. O uso do tamoxifeno reduziu a incidência de câncer de mama em aproximadamente 50%, mas, em mulheres idosas, ele também aumentou o risco de câncer de endométrio e eventos tromboembólicos. Essa foi a primeira demonstração da prevenção do câncer de mama através do uso de terapia hormonal.

Fisher B, Jeong J-H, Anderson S, et al: Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. N Engl J Med 347:567-575, 2002.

Esta é a síntese de 25 anos de acompanhamento de um estudo prospectivo de mais de 1.079 mulheres com câncer de mama e linfonodos axilares positivos e negativos. As pacientes com linfonodos negativos foram randomizadas para mastectomia radical, mastectomia simples ou mastectomia simples com radioterapia da axila. As pacientes com linfonodos positivos foram randomizadas para mastectomia radical ou mastectomia simples, deixando linfonodos acometidos e irradiando-os. Em 25 anos de acompanhamento, a sobrevida livre de doença e a sobrevida global foram equivalentes entre as pacientes com linfonodos negativos, randomizadas para os três tipos de tratamento, e entre aquelas com linfonodos positivos, randomizadas para os dois braços de tratamento. Os resultados publicados do NSABP B-04 fornecem uma sólida base para compreender os princípios da abordagem cirúrgica aos linfonodos axilares em pacientes com câncer de mama. O B-04 também pode ser estudado pela sua introvisão do mecanismo e tempo das metástases do câncer de mama.

Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al: Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. J Natl Cancer Inst 81:1879-1886, 1989.

O modelo de Gail calcula estimativas atuariais de risco futuro de câncer de mama, com base na etnia, idade, fatores de risco reprodutivos e história prévia de biopsias da mama. Todavia, o modelo de Gail pode subestimar o risco para aquelas com forte história familiar na linhagem paterna, história de câncer de mama e ovário e aquelas portadoras de mutação no *BRCA1* e *BRCA2*.

Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, et al: Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. N Engl J Med 340:77-84, 1999.

Neste estudo retrospectivo, 639 mulheres com história familiar de câncer de mama foram submetidas à mastectomia profilática. Com base em linhagens familiares, estas mulheres foram divididas em grupos de alto risco (n = 214) e risco moderado (n = 425), sendo as pacientes de alto risco definidas como aquelas cuja história familiar sugeria uma predisposição genética autossômica dominante para câncer de mama. Para mulheres de risco moderado, o número de cânceres de mama esperado foi calculado empregando-se o modelo de Gail e rendeu uma redução no risco de 89%. Para mulheres na coorte de alto risco, o número esperado de cânceres de mama foi calculado empregando-se três modelos estatísticos diferentes, levando a uma redução no risco de, no mínimo, 90%.

Narod SA, Offit K: Prevention and management of hereditary breast cancer. J Clin Oncol 23:1656-1663, 2005.

As mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 conferem um aumento importante no risco para câncer de mama e ovário. Pacientes que possuem esse risco de mutação genética necessitam de estratégias diferentes de rastreamento para o câncer de mama, devendo-se considerar também o uso de agentes preventivos e intervenção cirúrgica profilática para diminuir este risco. Esta revisão engloba testes genéticos, rastreamento e prevenção de pacientes com alto risco e aborda o manejo no diagnóstico de novos cânceres de mama na situação de risco de mutação genética.

Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al: Molecular portraits of human breast tumors. Nature 406:747-752, 2000.

Esse artigo tornou-se um trabalho clássico recente sobre a heterogeneidade do câncer de mama e o uso da tecnologia de *microarray* para solucionar a diversidade genética do câncer de mama humano. Esta pesquisa enfatiza o grupo de cânceres de mama que são tanto HER-2 negativo quanto receptor de hormônio negativo e foram considerados basal-símile com base na sua similaridade com as células mioepiteliais (células basais) que estão presentes nas paredes dos ductos e ácinos da mama.

Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 288:321-333, 2002.
Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al: Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. JAMA 295:1647-1657, 2006.

Estes estudos prospectivos, randomizados controlados do Women's Health Initiative (WHI) incluiu 16.608 mulheres saudáveis na pós-menopausa com idade entre os 50 e 79 anos. O estudo avaliou os benefícios e riscos da terapia de reposição hormonal, dieta de baixa caloria e suplementação de cálcio e vitamina D nas taxas de câncer, doença cardiovascular e fraturas relacionadas com a osteoporose. Os resultados do WHI influenciaram o pensamento com relação à terapia de reposição hormonal, dieta e suplementos vitamínicos.

Referências

1. Bennett S, Kaelin CM: Benign breast disease. In Branch WT (ed): Office Practice of Medicine, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2003.
2. Donegan WL, Spratt JS: Cancer of the Breast, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2002.
3. Haagensen CD: Diseases of the Breast, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1986.
4. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 288:321-333, 2002.
5. Lind DS, Smith BL, Souba WW: 5 Breast Complaints. 2 Breast, Skin, Soft Tissue, and Neck. ACS Surgery Online. In Souba WW, Fink MP, Jurkovich GJ et al (eds): WebMD. New York, 2004.
6. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, et al: Digital Mammographic Imaging Screening Trial (DMIST) Investigators Group. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. N Engl J Med 353:1773-1783, 2005.
7. Silverstein MJ, Lagios MD, Recht A, et al: Image-detected breast cancer: State of the art diagnosis and treatment. J Am Coll Surg 201:586-597, 2005.
8. Hylton N: Magnetic resonance imaging of the breast: Opportunities to improve breast cancer management. J Clin Oncol 23:1678-1684, 2005.
9. Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW: Screening for breast cancer. JAMA 293:1245-1256, 2005.
10. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al: Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. N Engl J Med 353:1784-1792, 2005.
11. Meyer JE, Smith DN, Lester SC, et al: Large-core needle biopsy of nonpalpable breast lesions. JAMA 281:1638-1641, 1999.
12. Darling ML, Smith DN, Lester SC, et al: Atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ as revealed by large-core needle breast biopsy: Results of surgical excision. AJR Am J Roentgenol 175:1341-1346, 2000.
13. Willett WC, Rockhill B, Hankinson SE, et al: Nongenetic factors in the causation of breast cancer. In Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (eds): Diseases of the Breast, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004, pp 223-276.
14. Rosen PR: Rosen's Breast Pathology, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
15. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, et al: Benign breast disease and the risk of breast cancer. N Engl J Med 353:229-237, 2005.
16. Domchek S, Weber BL: Inherited genetic factors and breast cancer. In Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (eds): Diseases of the Breast, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004, pp 276-313.
17. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al: Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. JAMA 295:1647-1657, 2006.
18. Powels TJ: Anti-oestrogenic prevention of breast cancer—the make or break point. Nat Rev Cancer 2:787-794, 2002.
19. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, et al: Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. N Engl J Med 340:77-84, 1999.
20. Elston CW, Ellis IO: Systemic Pathology: The Breast, 3rd ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1998.
21. Rosen PR: Rosen's Breast Pathology, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
22. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al: Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin 56:106-130, 2006.
23. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, et al: Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. N Engl J Med 347:567-575, 2002.
24. Smith BL, Souba WW: Breast Procedures, American College of Surgeons Surgery: Principles and Practice. In Wilmore DW, Cheung LY (eds): WebMD. New York, 2002, pp 606-619.
25. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al: American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. J Clin Oncol 23:7703-7720, 2005.

26. Naik AM, Fey J, Gemignani M, et al: The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: A follow-up study of 4008 procedures. Ann Surg 240:462-468, 2004.
27. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al: Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. Lancet 353:1993-2000, 1999.
28. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al: Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. J Clin Oncol 16:441-452, 1998.
29. Wong JS, Kaelin CM, Troyan SL, et al: A prospective study of wide excision alone for ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast. J Clin Oncol 24:1031-1036, 2006.
30. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, et al: A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. Cancer 77:2267-2274, 1996.
31. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: An overview of the randomised trials. Lancet 355:1757-1770, 2000.
32. Arthur DW, Vicini FA: Accelerated partial breast irradiation as a part of breast conservation therapy. J Clin Oncol 23:1726-1735, 2005.
33. Taghian A, Jeong JH, Mamounas E, et al: Patterns of locoregional failure in patients with operable breast cancer treated by mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen and without radiotherapy: Results from five NSABP randomized clinical trials. J Clin Oncol 22:4247-4254, 2004.
34. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al: Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: Nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Natl Cancer Inst Monogr 30:96-102, 2001.
35. Hughes KS, Schnaper L, Berry D, et al: Comparison of lumpectomy plus tamoxifen with and without radiotherapy (rt) in women 70 years of age or older who have clinical stage I, estrogen receptor–positive breast carcinoma. N Engl J Med 351:971-977, 2004.
36. Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, et al: Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. N Engl J Med 351:963-970, 2004.
37. Smith BL: Advanced Therapy of Breast Disease, Paget's Disease. Hamilton, Ontario, BC Decker, 2000.
38. Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN: Breast cancer in men. Ann Intern Med 137:678-687, 2002.
39. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al: Molecular portraits of human breast tumors. Nature 406:747-752, 2000.
40. Paik S, Tang G, Shak S, et al: Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor–positive breast cancer. J Clin Oncol 24:3726-3734, 2006.
41. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (eds): Diseases of the Breast, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
42. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. Lancet 365:1687-1717, 2005.
43. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, et al: Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: First report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. J Clin Oncol 21:1431-1439, 2003.
44. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 353:1673-1684, 2005.
45. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Bono P, et al: Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. N Engl J Med 354:809-820, 2006.
46. Goss PE, Strasser K: Aromatase inhibitors in the treatment and prevention of breast cancer. J Clin Oncol 19:881-894, 2001.
47. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Tamoxifen for early breast cancer: An overview of the randomised trials. Lancet 351:1451-1467, 1998.
48. Mouridsen HT, Robert NJ: The role of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for early breast cancer in postmenopausal women. Eur J Cancer 41:1678-1689, 2005.
49. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, et al: American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for women with hormone receptor–positive breast cancer: Status report 2002. J Clin Oncol 20:3317-3327, 2002.
50. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al: Meeting highlights: International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. Ann Oncol 16:1569-1583, 2005.

CAPÍTULO 35

Reconstrução da Mama

Bradon J. Wilhelmi, MD e Linda G. Phillips, MD

O PAPEL DO CIRURGIÃO GERAL NA RECONSTRUÇÃO DA MAMA

O câncer de mama envolve aspectos emocionais em virtude da sua localização anatômica e da importância da mama feminina na sociedade atual. Dessa forma, é imperativo que os cirurgiões que tratam de doenças mamárias tenham noções básicas de quais pacientes têm indicação de submeter-se à reconstrução e quais são as opções cirúrgicas. A maioria das pacientes inicia o questionamento com relação à reconstrução com o cirurgião que realizará a mastectomia. As pacientes podem perguntar "Como ficará quando terminar?" ou "Eu terei que viver sem a mama?". É nesse momento que o cirurgião geral tem grande influência sobre a decisão da mulher de recorrer à reconstrução mamária.

Apesar dos detalhes quanto às opções cirúrgicas, aos riscos e aos resultados esperados serem fornecidos pelo cirurgião responsável pela reconstrução, o cirurgião oncológico que deverá estar preparado, ao menos, para uma discussão básica com a paciente. Opção pelo uso de implante mamário *versus* tecido autólogo, onde estarão as cicatrizes e quanto tempo levará a recuperação são perguntas para as quais a maioria das pacientes deseja ter resposta. A decisão de submeter-se ou não a uma reconstrução de mama será muito influenciada pela tendência do cirurgião oncológico. Cirurgiões oncológicos são treinados para priorizar a ressecção do tumor; todavia, o padrão de tratamento atual impõe a necessidade de se ter sensibilidade quanto à deformidade resultante. Somente mediante uma forte interação do cirurgião oncológico com o cirurgião plástico serão supridas as necessidades emocionais, físicas e oncológicas da paciente.

HISTÓRIA

No final do século XIX, o prognóstico do câncer de mama era muito ruim. Cirurgiões notáveis como Volkmann, Czerny e Billroth relataram taxas de recorrência local variando entre 52% e 85%. Em duas décadas após esses relatos, William Halsted publicou seu bem-sucedido tratamento do câncer de mama, com taxa de recorrência local de apenas 6%. A teoria halstediana do câncer de mama foi, a partir de então, o pilar da cirurgia mamária por mais de 60 anos. Ele afirmava que "qualquer desatenção a minúcias e/ou tentativas de precipitar a convalescença por tais operações plásticas que só são factíveis quando se remove uma quantidade restrita de pele, pode levar ao sacrifício da paciente pela doença". Assim, preocupado com a possibilidade de excisão inadequada de pele, Halsted afirmou ainda: "A tentativa de fechar a ferida da mama mais ou menos regularmente por qualquer método de operação plástica é perigosa e, na minha opinião, deve ser vigorosamente descartada". Dessa forma, tentativas genuínas de reconstrução da mama tiveram de esperar quase 50 anos para serem levadas a cabo.

Apesar da condenação de Halsted aos procedimentos reconstrutores, reconheceu-se que defeitos consideráveis consequentes a uma intervenção cirúrgica radical deveriam ser efetivamente fechados. Embora o fechamento primário fosse realizado com frequência, o enxerto de pele em feridas maiores era aceitável. Ainda que procedimentos plásticos tenham sido relatados por Legueu e Graeve, da França, e por J. Collins Warren, dos Estados Unidos, nada mais eram do que técnicas de síntese da parede torácica e não verdadeiras reconstruções do bojo mamário.

A primeira tentativa de reconstrução efetiva da mama ocorreu em 1895, quando Vincent Czerny transplantou um volumoso lipoma do flanco de sua paciente para o sítio da mastectomia. Em um relato desse caso pelo Dr. Robert Goldwyn, notou-se que, 1 ano após a operação, a paciente estava em ótimo estado geral e apresentava boa simetria mamária. Nesse caso, em particular, a mastectomia deveu-se à doença fibrocística e não

a câncer. Tansini descreveu o uso inicial do retalho miocutâneo de grande dorsal, em 1906. Infelizmente, esse notável procedimento não teve boa aceitação durante 70 anos.

Em 1942, *Sir* Harold Gillies, da Inglaterra, começou a utilizar uma técnica de reconstrução de retalhos tubulares pediculados. Nessa intervenção cirúrgica, ele "transpunha" um retalho do abdome para a parede torácica, para montar a mama. Ainda que tenha sido muito bem-sucedido, a necessidade de múltiplos procedimentos e de longo curso de tratamento impediu sua aplicação em larga escala.

Desde a década de 1970, surgiram inúmeros avanços na cirurgia reconstrutora e foram aplicados à reconstrução da mama. O desenvolvimento dos implantes mamários foi a primeira dessas revoluções. Em 1963, o implante mamário de silicone foi introduzido para aumento do volume mamário e rapidamente foi adotado na reconstrução. Naquele mesmo ano, Cronin e Gerow relataram uma série de pacientes que usaram implantes para reconstruir defeitos pós-mastectomia.[1] Pela primeira vez, o cirurgião plástico dispunha de um procedimento que poderia simular a mama ausente sem a necessidade de múltiplos procedimentos, ou de um curso de tratamento prolongado. De certa forma, foram a simplicidade e a segurança dos implantes mamários que acenderam o interesse na reconstrução da mama. No final dos anos 1970, a reconstrução já era realizada imediatamente após a mastectomia.[2-4]

O desenvolvimento de retalhos musculares, musculocutâneos e fasciocutâneos, além de transplante microcirúrgico, teve um impacto formidável na reconstrução da mama. O material ideal para reconstruir qualquer defeito é o próprio tecido da paciente. Até o início da década de 1970, isso só estava disponível em quantidades limitadas para a reconstrução mamária. Foi redescoberto o estudo clássico de Manchot[5], sobre territórios vasculares do corpo, e cirurgiões tornaram-se capazes de explorar esse conhecimento básico para idealizar retalhos baseados nos padrões axiais dos vasos sanguíneos conhecidos. Esse desenvolvimento técnico permitiu aos cirurgiões reorganizarem tecidos e reconstruírem mais precisamente todos os tipos de defeito, inclusive aqueles da mama.[6]

SELEÇÃO DE PACIENTES

Opiniões sobre quais pacientes devem ser submetidas à reconstrução são tão numerosas quanto cirurgiões para realizar o procedimento. Geralmente, pacientes jovens e saudáveis com doença inicial são as melhores candidatas à reconstrução e, consequentemente, pacientes idosas com doença avançada são as piores. Todavia, em virtude do grande número de métodos de reconstrução disponíveis, deveriam ser oferecidas as opções a todas as mulheres, antes de serem excluídas.[7]

Com o aumento da popularidade da reconstrução autógena da mama, diretrizes mais rígidas podem ser necessárias na seleção de potenciais candidatas à reconstrução. Comparada com a mastectomia isolada, há maior trauma cirúrgico, aumento do tempo operatório, maior perda sanguínea e tempo de recuperação prolongado, o que torna mandatório que todas as pacientes, independentemente do seu desejo de reconstrução, sejam cuidadosamente avaliadas física e psicologicamente.

Apesar de ter sido idealizada para ajudar candidatas à reconstrução com retalho miocutâneo transverso do reto abdominal (TRAM), a escala de gravidade de fatores de risco, proposta por Carl Hartrampf, pode ser aplicada à maioria das pacientes, independentemente da técnica utilizada. A cada risco é dado um peso numérico. O total é somado e recebe uma pontuação numérica. Qualquer paciente com um total maior que cinco ou com três ou mais fatores de risco não é boa candidata para reconstrução com TRAM, mas pode, também, não ser adequada para outros procedimentos. Aquelas com dois fatores de risco são consideradas candidatas potenciais (Tabela 35-1). Dos fatores de risco listados, idade avançada, obesidade, tabagismo, doenças concomitantes e estado psicológico/emocional da paciente são os mais importantes a serem considerados (Quadro 35-1).

MOMENTO DA RECONSTRUÇÃO

O momento ideal da reconstrução mamária após mastectomia evoluiu de tardio para imediato, em razão dos avanços e refinamentos nas técnicas reconstrutoras e do reconhecimento dos efeitos psicológicos benéficos.[8-10] Como estudos mostraram que a reconstrução imediata tem benefício psicológico, é custo-efetivo, tem vantagem estética e não apresenta aumento do risco de complicações, ou do risco oncológico, esse tipo de reconstrução passou a ser preferido. Em 1990, a American Society of Plastic and Reconstructive Surgeons relatou que seus membros realizam 38% reconstruções imediatas *versus* 62% tardias.[11] Em um estudo mais recente, 75% das reconstruções foram realizadas imediatamente após a mastectomia.[12]

Tabela 35-1 Fatores de Risco Cirúrgico para Reconstrução com Retalho de TRAM

Obesidade	
Moderada: < 25% acima do peso ideal	1
Grave: > 25% acima do peso ideal	5
Doença Microvascular	
Tabagismo leve a moderado (um + maços/dia por 2-10 anos)	1
Tabagismo crônico pesado (10-20 maços/ano)	2
Tabagismo crônico pesado (20-30 maços/ano)	5
Doença autoimune (p. ex., esclerodermia, Raynaud)	8
Diabetes melito: não insulino-dependente	5
Diabetes melito: insulino-dependente	10
Problemas Psicossociais	
Estado emocional lábil (épocas de crise de vida)	2
Distúrbio de personalidade	3
Dependência de drogas	5
Cicatrizes Abdominais	
Se "fora" da área do retalho	0,5
Ruptura de vasos perfurantes: secção dos vasos epigástricos superiores (p. ex., incisão de Chevron, abdominoplastia)	10
Postura da Paciente	
Paciente relutante ou incapaz de investir o tempo necessário para a recuperação ou que desaprova a cicatriz abdominal	10
Inexperiência do Cirurgião	
< 10 retalhos de TRAM	1
Doença Crônica de Órgão Principal	
Doença pulmonar crônica	10
Doença cardiovascular grave	10

TRAM, retalho miocutâneo transverso do reto abdominal (do inglês, *transverse rectus abdominis myocutaneous*).

Adaptado de Hartrampf CR Jr: The transverse abdominal island flap for breast reconstruction: A 7-year experience. Clin Plast Surg 15:703-716, 1988.

Quadro 35-1 Fatores que Afetam a Escolha da Técnica de Reconstrução

Fatores Relacionados com a Paciente

Idade
Condições médicas
- Cirurgias abdominais ou torácicas prévias
- Doença arterial coronariana
- Doença pulmonar obstrutiva crônica
- Medicamentos
- Uso crônico de corticosteroides
- Obesidade

Morfologia corporal
Profissão
Atividades sociais
Recursos financeiros
Sistemas de suporte
Expectativas/desejos

Fatores Relacionados com a Doença

Estádio da doença
Tipo de tumor
Necessidade de tratamento adjuvante

Fatores Diversos

Experiência do cirurgião
Disponibilidade de equipamento (p. ex., microscópio)
Crenças religiosas com relação a transfusões sanguíneas
Agilidade do banco de sangue

O apoio dos médicos à reconstrução imediata é fundamentado na ausência de contraindicações clínicas e na antecipação de benefícios significativos à mulher. Esta técnica reduz o impacto emocional da mastectomia. Pacientes submetidas à reconstrução imediata não experimentaram a perda de feminilidade, autoestima, imagem corporal e sexualidade, como aquelas que tiveram reconstrução tardia.[13] Outro estudo confirma que pacientes submetidas à reconstrução imediata apresentaram menos depressão do que aquelas submetidas ao procedimento tardiamente.[14]

A reconstrução imediata é mais custo-efetiva, requerendo apenas uma operação de grande porte, procedimento anestésico e internação. A reconstrução tardia é 62% mais cara.[15] Não obstante, a reconstrução resulta imediata menos frequentemente na necessidade de procedimento secundário para dar simetria às mamas.[16] A interrupção do estilo de vida ocorre apenas uma e não duas vezes.

Com a reconstrução imediata, consegue-se melhor simetria mamária, já que os retalhos são maleáveis e não estão fixos à parede torácica. Essa melhor simetria foi confirmada em um estudo recente, no qual 67% (462 de 689) das reconstruções tardias exigiram um procedimento de equilíbrio *versus* apenas 22% (155 de 705) exigidos nas reconstruções imediatas.[17] Com a reconstrução imediata usando tecido autólogo, uma fração maior da pele da mama pode ser preservada e, assim, a sensibilidade, enquanto, na reconstrução tardia, uma parte maior da pele da mama reconstruída não terá sensibilidade. A mastectomia poupadora de pele pode ser utilizada em conjunto com a reconstrução imediata, o que maximiza a quantidade de pele com sensibilidade e confina a cicatriz ao redor da aréola (Fig. 35-1). Com a reconstrução imediata, é mais fácil preservar o sulco inframamário do que recriá-lo depois, na reconstrução tardia.[18]

Estudos não demonstraram diferença estatística na taxa de complicações após reconstrução imediata *versus* tardia.[19,20] Além disso, não há aumento no risco oncológico na reconstrução imediata.[20] Estudos clínicos mostraram que não há risco aumentado de recorrência tumoral nem acréscimo na dificuldade de vigilância clínica para recorrência com a reconstrução imediata.[19] Como a recorrência do câncer na mama reconstruída é comumente na pele, ou no tecido subcutâneo, o diagnóstico normalmente não é postergado em virtude da reconstrução imediata. Quando há recorrência do câncer de mama na parede torácica, há alta incidência de metástase a distância e a taxa de sobrevida provavelmente não é influenciada por detecção precoce.[21] Estudos mostraram que a reconstrução imediata não posterga o tratamento adjuvante com quimioterapia ou radioterapia.[22]

PLANEJAMENTO CIRÚRGICO

Na reconstrução de mama ideal, a pele original da parede torácica é preservada, restando ao cirurgião plástico apenas preencher o corpete de pele. Infelizmente, nem sempre isso é possível, ainda que o planejamento da cirurgia oncológica, logo que se define o diagnóstico, possa melhorar o resultado da reconstrução. Na maioria das pacientes, a abordagem cirúrgica para a biopsia, ou para o sítio de inserção da agulha para biopsia por agulha grossa pode ser realizada no complexo mamiloareolar, ou muito perto dele. Se as cicatrizes localizarem-se próximas da junção cutaneoareolar, consegue-se a melhor cicatriz. Se o resultado da biopsia for positivo para câncer, a reexcisão da primeira cicatriz com uma quantidade limitada de pele prepara a paciente para a reconstrução mais favorável.

Contrariamente aos ensinamentos antigos, não é necessária a remoção de grande quantidade de pele para o tratamento eficaz do câncer de mama. Sendo assim, a mastectomia poupadora de pele pode ser realizada sempre que for factível. Esse procedimento poupa a pele da mama ao realizar-se a remoção do tecido mamário através de uma pequena abertura somente ao redor da aréola. Dependendo do tamanho e da localização da lesão, pode ser necessário remover apenas o complexo mamiloareolar.[23] Incisões adicionais podem ser acrescentadas para auxiliar na dissecção, como a extensão lateral da incisão periareolar para o acesso a uma glândula mamária volumosa, ou a incisão separada na fossa axilar, para a linfadenectomia (Fig. 35-2).

O mamilo e a aréola são removidos pelo risco oncológico de envolvimento, o que ocorre em torno de 10,4% a 10,6%.[24,25] Além disso, há uma mínima vantagem estética em preservar a aréola pelo risco não somente de sofrimento e necrose da pele da aréola como também por perda de sensibilidade (57%), cicatrização de ferida prolongada (29%), assimetria (50%), recorrência (27%) e ainda a frequente necessidade de um segundo procedimento (36%).[26] Um estudo recente não demonstrou superioridade na mastectomia poupadora do mamilo se comparada à mastectomia poupadora de pele.[27]

A mastectomia poupadora de pele pode fornecer resultados estéticos superiores ao confinar a cicatriz à área ao redor da ilha de pele do retalho, que será eventualmente camuflada como a borda ao redor do complexo areolopapilar reconstruído. A mastectomia poupadora de pele é oncologicamente segura. Estudos demonstraram que não há risco aumentado para recorrência local, para metástases a distância, ou para a disseminação do câncer, sendo a taxa de sobrevida livre de doença após sua realização a mesma após mastectomia tradicional, desde que os

retalhos da mastectomia não sejam muito espessos.[28,29] Entretanto, é essencial que a pele da mastectomia não seja muito fina a fim de não comprometer a vascularização sanguínea para esta pele. Um estudo recente demonstrou que doença residual foi encontrada em 9,5% das mulheres e foi associada a retalhos cutâneos maiores que 5 mm de espessura.[30]

A mastectomia poupadora de pele com os retalhos cutâneos muito finos pode levar à necrose tecidual do retalho de pele da mastectomia sobre o retalho viável. A perfusão da pele pode ser avaliada com um teste de fluoresceína. Se a pele da mastectomia tem viabilidade questionável, esta pode ser descartada e a pele do retalho ser maior, ou, alternativamente, a recons-

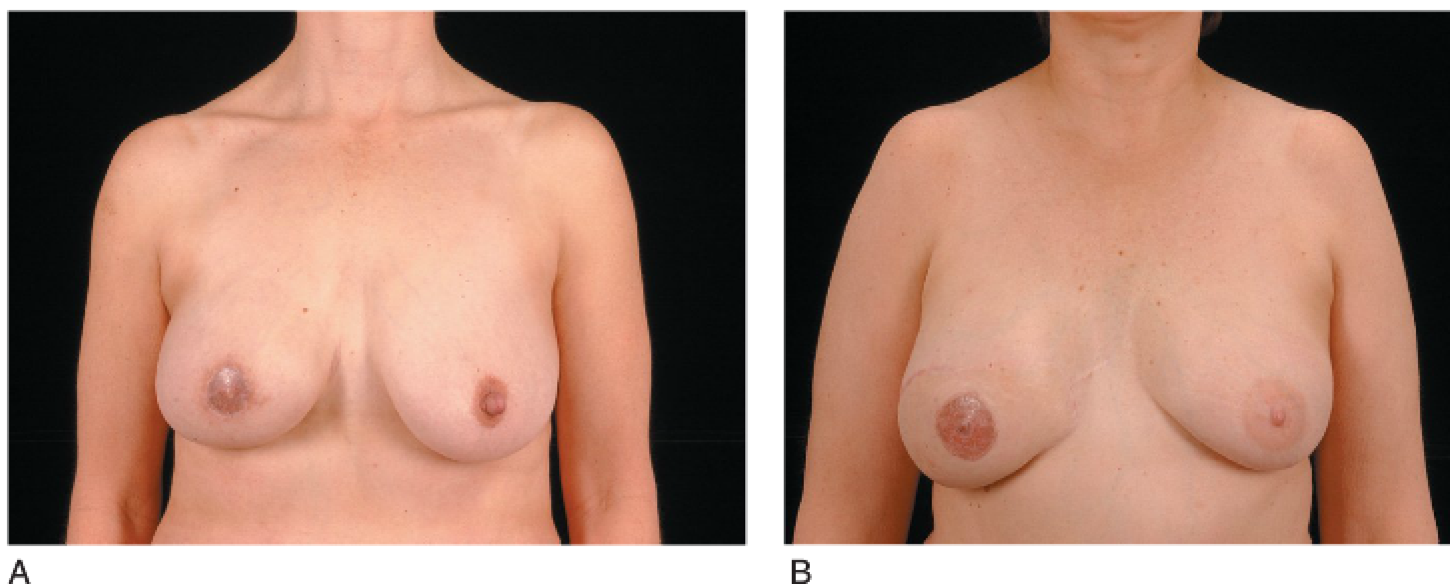


Figura 35-1 **A,** Paciente submetida à reconstrução imediata de mama após mastectomia poupadora de pele com retalho pediculado de TRAM e reconstrução tardia do complexo mamiloareolar. **B,** Paciente submetida à reconstrução tardia da mama 5 anos após mastectomia radical modificada. Foi usado um retalho de TRAM pediculado nessa reconstrução. Note a ilha de pele muito maior na reconstrução tardia *versus* a ilha de pele confinada à aréola na reconstrução imediata.

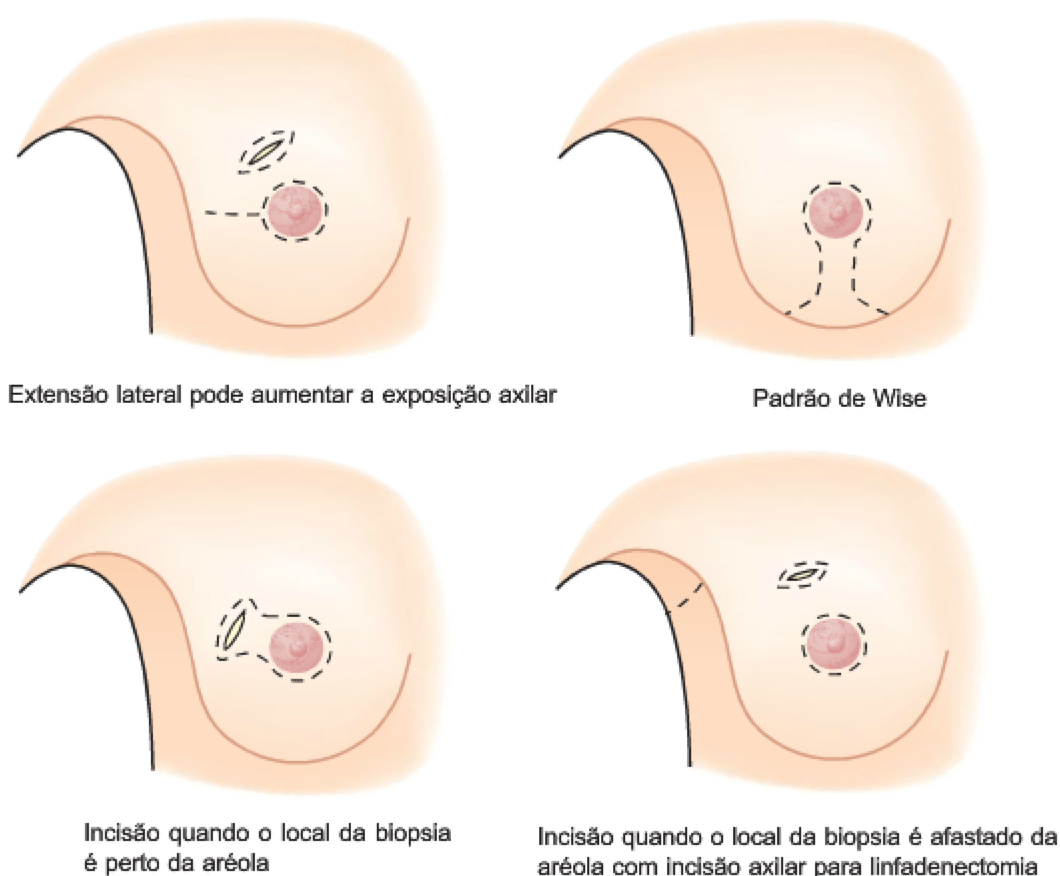


Figura 35-2 Diagramas das opções de localização das incisões em pacientes submetidas à mastectomia poupadora de pele. Quanto maior a quantidade de pele nativa do tórax preservada, mais natural a reconstrução tende a ser. Se possível, a incisão da biopsia deve ser periareolar, a fim de evitar a necessidade de várias incisões ou de ressecar maior quantidade de tecido mamário.

trução ser adiada. Deve-se ter em mente o cuidado de não destruir o sulco inframamário. Ainda que uma pequena quantidade de tecido mamário esteja presente abaixo do nível desse sulco, geralmente não se faz necessária sua remoção durante a mastectomia-padrão. A marcação pré-operatória do sulco ajuda o cirurgião a lembrar de evitar a ruptura desse importante ponto de referência.[31] Com a paciente em posição supina, a mama pode ser levantada. O sulco natural é evidente através de uma indentação feita por conexões dérmicas fasciais. O sulco pode ser marcado com azul de metileno, com caneta permanente ou grampos. Outros cirurgiões advogaram a colocação de suturas no sulco inframamário, que são palpáveis durante a dissecção do tecido mamário inferior.

Em mamas volumosas ou com ptose acentuada com lesões no terço médio ou inferior da mama, incisões de pele alternativas podem ser planejadas pelo cirurgião plástico. Uma incisão para redução da mama, utilizando um desenho tipo de buraco de fechadura, fornece excelente exposição para o cirurgião oncológico, tanto do tecido mamário quanto para a dissecção axilar (Fig. 35-3). Se a paciente estiver sendo submetida à redução da mama contralateral, ou mastopexia, a incisão elíptica da mastectomia-padrão fornece pior simetria. A incisão em buraco de fechadura (padrão de Wise) permite excisão de pele nos planos horizontal e vertical, resultando em um bojo mamário menos ptosado, mais cônico, mais fácil de dar forma.

OPÇÕES CIRÚRGICAS

A reconstrução da mama é um processo que envolve mais do que a criação de um bojo em um tórax de uma mulher. Mesmo a mama mais perfeitamente montada deixará a paciente insatisfeita, se não combinar (simetrizar) com o outro lado. Diz-se frequentemente que a assimetria é o pior resultado estético e que a simetria é, por fim, mais importante para um resultado bem-sucedido do que qualquer outro fator. Sendo assim, o plano reconstrutivo deve adaptar-se não apenas ao tamanho e à forma da mama contralateral, mas também à posição na parede torácica; à localização do sulco inframamário; à altura, ao tamanho e à cor do complexo areolopapilar e à ptose.

Opções de reconstrução podem ser divididas em dois tipos principais: aquelas que utilizam tecido autógeno e aquelas que requerem material aloplástico. Em geral, tecido autógeno irá fornecer melhor simetria do que um implante. Em um estudo, apenas 35% das reconstruções com TRAM necessitaram de um procedimento para simetria *versus* 55% das reconstruções com implante.[32] A escolha de um procedimento para determinada paciente é afetada por sua idade, sua saúde, sua mama contralateral, em termos de tamanho e forma, sua preferência pessoal e a destreza do cirurgião plástico (Quadro 35-2).

Podem ocorrer complicações com qualquer tipo de reconstrução. O pior efeito dessas complicações é o retardo no início

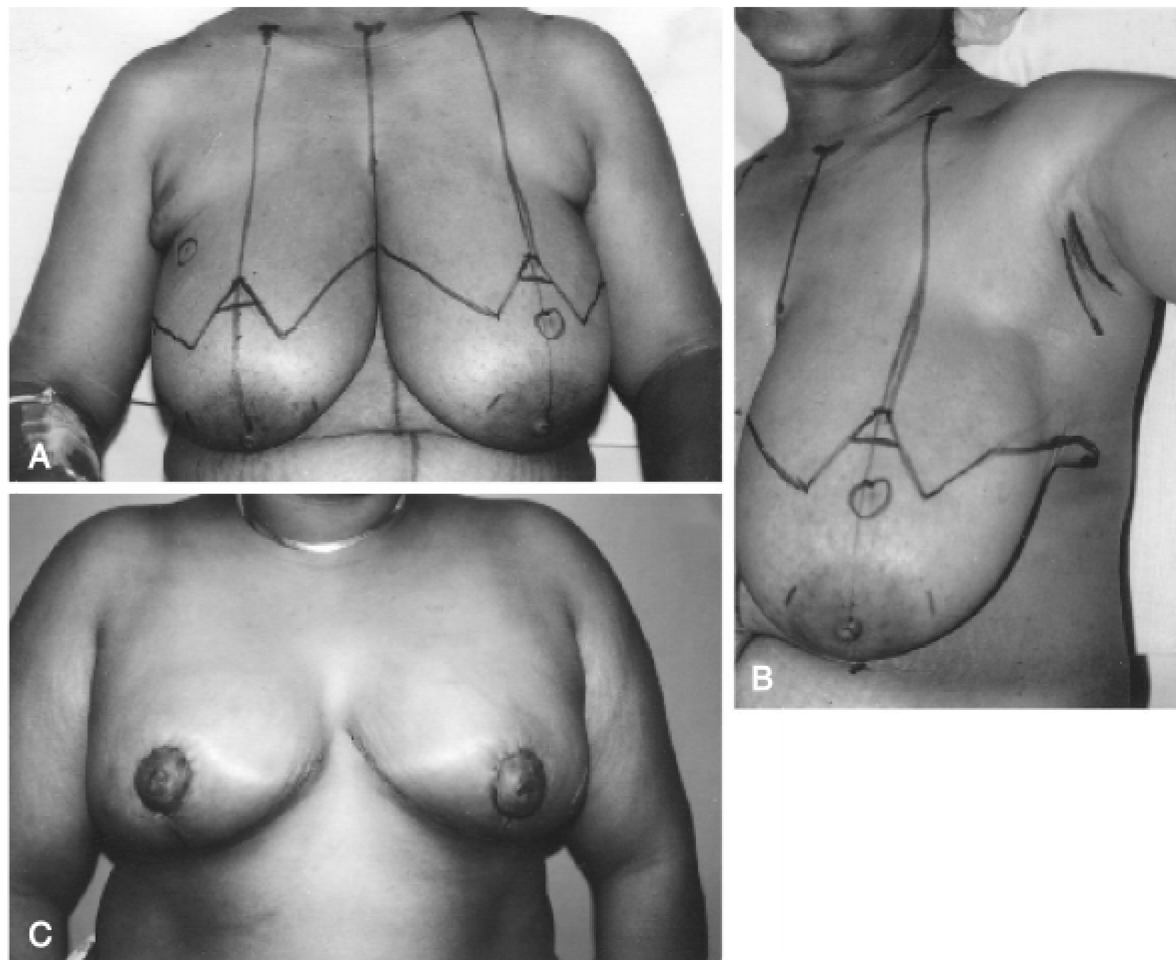


Figura 35-3 **A,** Paciente marcada para uma incisão padrão de Wise, para redução da mama. Os *círculos* mostram locais de biopsias prévias. A biopsia da mama esquerda foi positiva para carcinoma. Esta paciente seria, de outra forma, candidata à ressecção segmentar, mas solicitou redução mamária em conjunto com a operação oncológica. A biopsia da mama direita e o resto do exame histopatológico não demonstraram a presença de carcinoma. **B,** Marcação para redução da mama, assim como para incisão axilar separada, para amostragem linfonodal da axila. **C,** A fotografia mostra o resultado pós-operatório, após a redução da mama. A paciente iniciou terapia adjuvante 5 semanas após a operação.

do tratamento adjuvante. A perda total ou parcial do retalho, a deiscência da ferida e a infecção são razões do adiamento da quimioterapia ou radioterapia. As taxas de complicações são maiores em pacientes que requerem radioterapia no pós-operatório. Em pacientes com indicação de radioterapia adjuvante, a reconstrução com TRAM pode fornecer resultado estético melhor, com menores taxas de complicação do que as reconstruções com implantes.[33] Como a radioterapia já foi identificada como fator que piora o resultado da reconstrução imediata com TRAM, houve tendência a recomendar reconstrução tardia para a paciente que, possivelmente, terá indicação de radioterapia adjuvante.[34] Todavia, as vantagens já citadas da reconstrução imediata superam o risco de complicações tardias vistas em reconstruções com TRAM irradiadas. Em geral, a radioterapia após mastectomia e reconstrução imediata com retalho TRAM é bem tolerada e não está associada a aumento da taxa de complicações agudas ou interrupção da radioterapia. Apesar de a sobrevida de pacientes submetidas à reconstrução não ser diferente daquela de pacientes submetidas à mastectomia apenas, a ansiedade relacionada com atrasos no tratamento pode ser significativa para as pacientes e os oncologistas.[33]

Outra preocupação das pacientes é relativa à perda sanguínea. A perda média em procedimentos reconstrutivos varia de 300 a 575 mL, dependendo da técnica usada. Pode ser recomendável que a paciente forneça de duas unidades de sangue autólogo antes da operação, para minimizar o risco de alotransfusão. Outros cirurgiões, a fim de prevenir o atraso dos procedimentos oncológicos, irão prosseguir sem autodoação, no conhecimento de que uma paciente relativamente saudável pode sofrer perda sanguínea de 600 mL sem se tornar sintomática.

Reconstrução de Mama com Implantes

Dentre os vários métodos de reconstrução disponíveis, os implantes mamários fornecem uma forma tecnicamente simples de conseguir simetria mamária, impondo risco mínimo em pacientes devidamente selecionadas. Essa abordagem da reconstrução da mama é apropriada para pacientes com indicação de reconstrução bilateral. Com o uso de implantes idênticos bilaterais, pode-se alcançar excelente simetria (Fig. 35-4).

Quadro 35-2 Opções para Reconstrução da Mama

- Autógeno
  - Retalhos abdominais
    - TRAM
    - Pedículo simples
    - Pedículo duplo
    - Retalho livre*
    - Retalho de perfurante da epigástrica profunda inferior*
  - Retalho abdominal superior horizontal
  - Retalho abdominal vertical
  - Retalho abdominal tubular
- Retalho musculocutâneo do grande dorsal
- Retalho do glúteo*
  - Com base superior
  - Com base inferior
- Retalho de Rubens*
- Retalho toracoepigástrico
- Retalho lateral da coxa*
- Procedimento de seção da mama†
- Aloplástico
  - Implante de gel de silicone
  - Implante de silicone com solução salina
    - Parede lisa
    - Parede texturizada
    - Redonda
    - Formato anatômico
  - Injeção de silicone†
- Combinação de procedimentos
  - Retalho de grande dorsal com implante
  - Retalho de TRAM com implante

TRAM, retalho miocutâneo transverso do reto abdominal.

*Requer procedimento microcirúrgico.

†Valor histórico apenas.

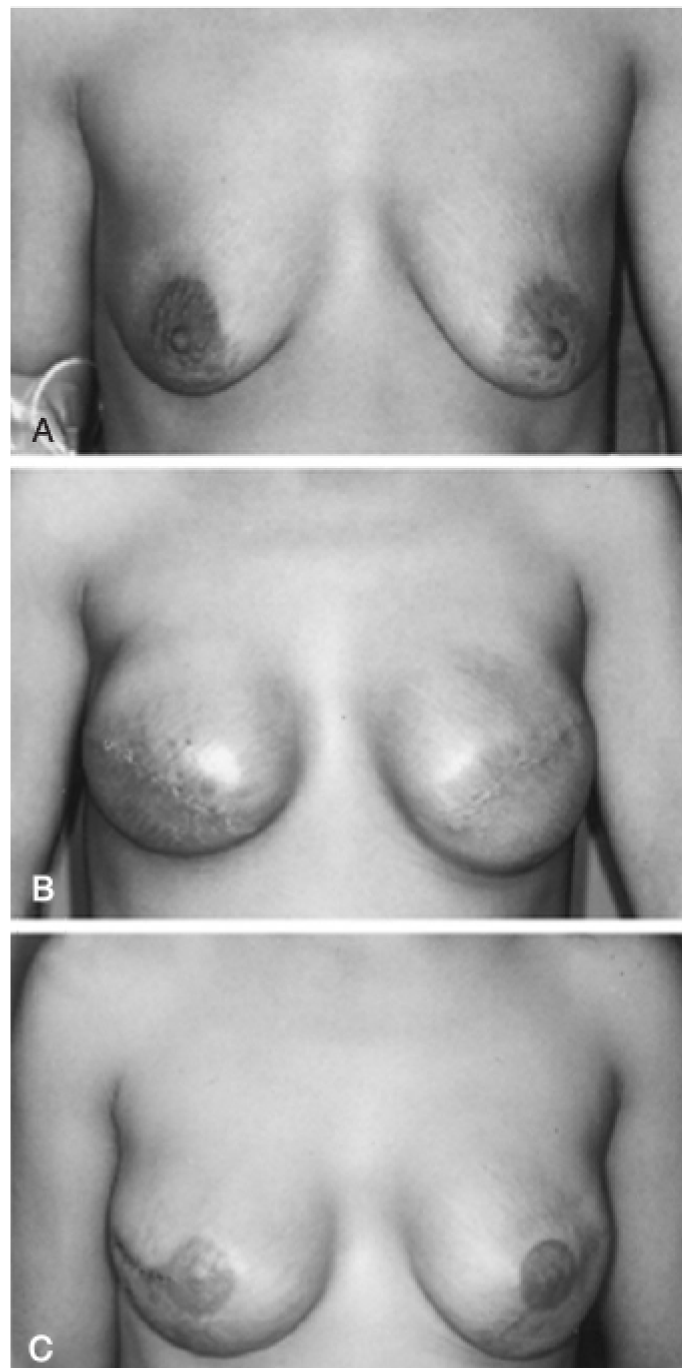


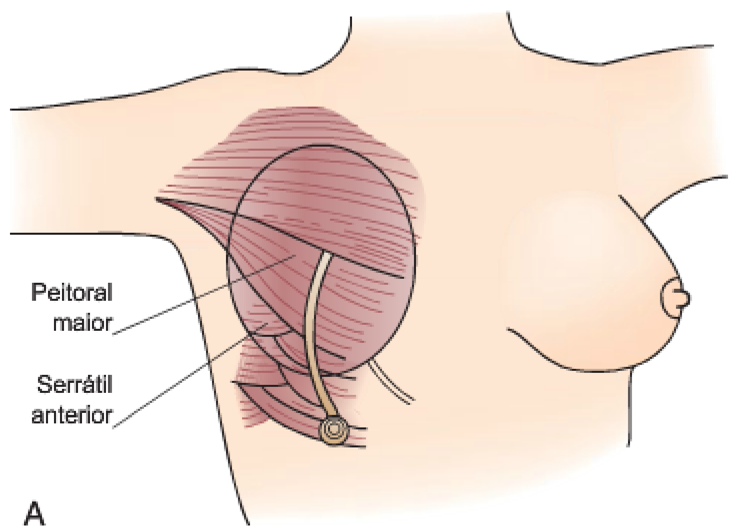
Figura 35-4 **A,** Mulher de 37 anos de idade com carcinoma da mama direita e história familiar importante para câncer de mama optou por realizar mastectomia bilateral e reconstrução com implantes. **B,** Primeiro estádio da reconstrução com os implantes posicionados após as mastectomias. **C,** Reconstrução completa, incluindo reconstrução secundária do mamilo com retalhos locais e reconstrução da aréola com pigmento tatuado.

Pacientes submetidas à mastectomia unilateral com mamas pequenas e ptose mínima também podem beneficiar-se desta técnica. Ainda que popularizado para a operação de aumento da mama, o uso do implante de silicone foi estendido à reconstrução pós-mastectomia.[1,35] Na descrição original, o implante foi inserido na ferida subcutânea. O uso de implantes de solução salina impede essa localização, já que estes visivelmente causam ondulação na pele. A colocação do implante em plano submuscular, abaixo do peitoral maior, porção superior do reto abdominal e serrátil fornece melhor proteção contra extrusão do implante, assim como menor risco de contratura capsular e seu deslocamento (Fig. 35-5). Atualmente, muitos cirurgiões evitam a colocação sob o reto abdominal porque a ligação fascial justa pode aplainar o implante inferiormente e deslocá-lo superiormente. Alguns cirurgiões instalam expansores ou implantes no plano subpeitoral, sem elevação do músculo serrátil, adicionando uma lâmina de derme acelular que é suturada no lugar entre o sulco inframamário e a borda do peitoral maior.[36,37] Ao aproximar os músculos peitoral maior e serrátil, a preservação da fáscia clavipeitoral, quando possível, facilita o posicionamento das suturas sem tracionar diretamente o músculo, evitando o laceramento das fibras.[38]

Em mulheres com a mama contralateral volumosa, para que a reconstrução seja simétrica, pode ser necessário um implante maior do que aquele passível de ser colocado no plano submuscular durante a reconstrução imediata. Para tais pacientes, podem ser usados expansores de pele permanentes ou temporários (Fig. 35-6). Esses expansores são envelopes de silicone com uma válvula (*port*) integrada ou em separado para injeção de solução salina em caráter ambulatorial.[39,40] A maioria dos cirurgiões expande além do necessário, o que permite um envelope cutâneo maior, levando à ptose no resultado final. Acredita-se que o intervalo de, pelo menos, 6 semanas desde a última expansão para a troca do implante impeça o rápido encolhimento da pele expandida. Em um procedimento secundário, o expansor é trocado por implante permanente. Em mulheres com mamas muito volumosas, pode ser usada uma incisão tipo Wise para a mastectomia. A extrusão do implante através da cicatriz em T invertido é uma complicação que pode ser evitada, preservando-se e desepitelizando-se a pele inferior da mama e reparando o ângulo cefálico dessa pele desepitelizada ao ângulo caudal do músculo peitoral maior, para proteger o implante (Fig. 35-7).[41]

Uma técnica alternativa envolve o uso de um expansor de silicone/salina permanente de Becker com uma válvula para punção separada. Esse expansor é preenchido no tamanho desejado da mama ao longo de várias semanas, no pós-operatório. Mais tarde, a válvula pode ser retirada ambulatorialmente.

Complicações associadas ao uso de implantes mamários podem ocorrer no pós-operatório imediato, ou após anos.[42] Essas complicações incluem exposição, extrusão ou infecção desses implantes.[20] Atenção cuidadosa ao fechar o plano submuscular e a pele ajuda a evitá-las. Problemas a longo prazo incluem, ainda, assimetria, contratura capsular, mau posicionamento do implante, ruptura e dor.[33,43,44]



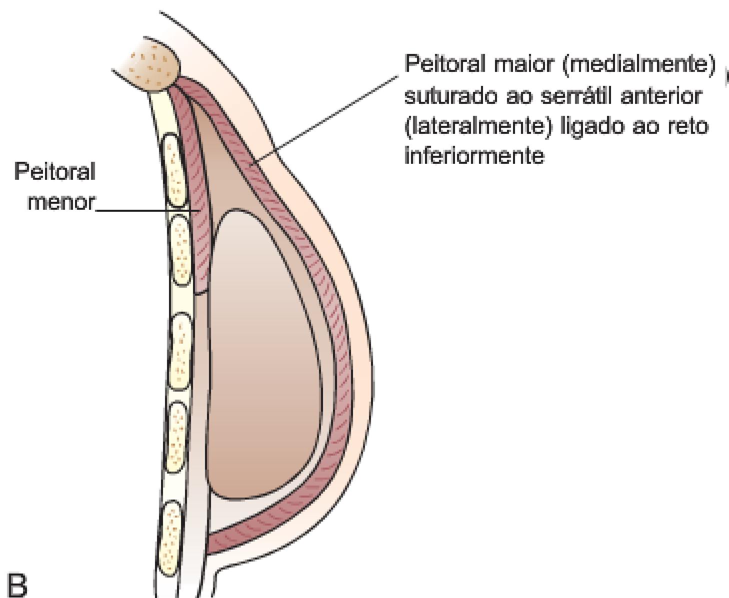


Figura 35-5 **A,** Colocação adequada do expansor tecidual sob a musculatura peitoral maior/serrátil anterior. **B,** Corte sagital demonstrando os músculos peitoral maior/serrátil anterior anteriormente, criando uma bolsa muscular completa para proteger o implante da extrusão através dos finos retalhos resultantes da mastectomia; isso também é usado para recriar o sulco inframamário.

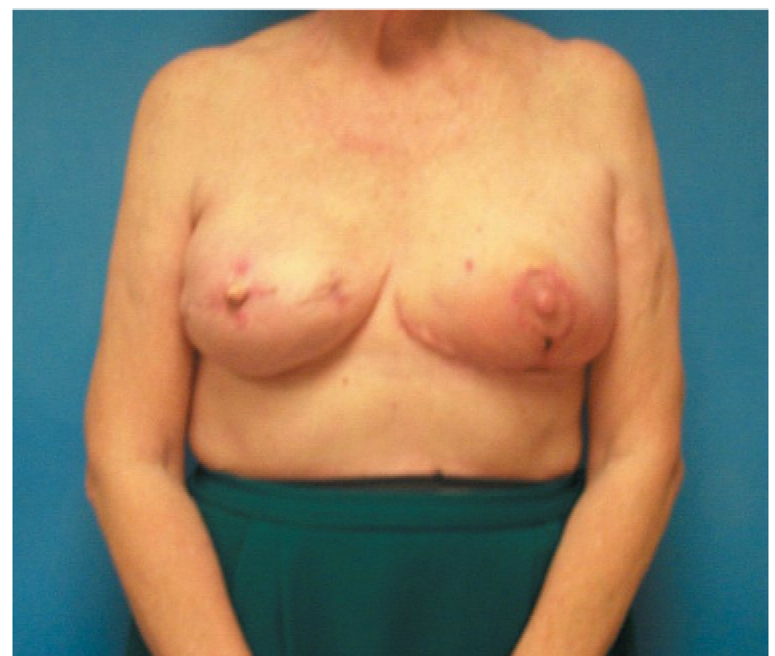
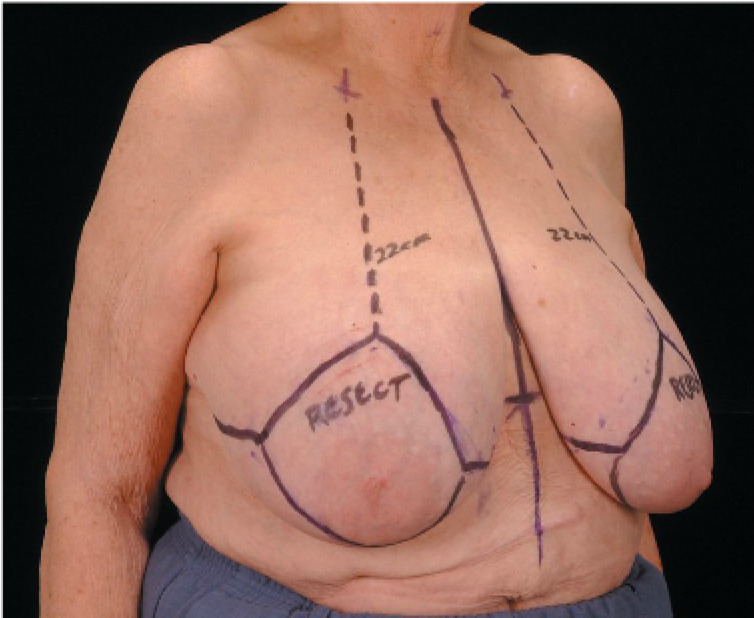
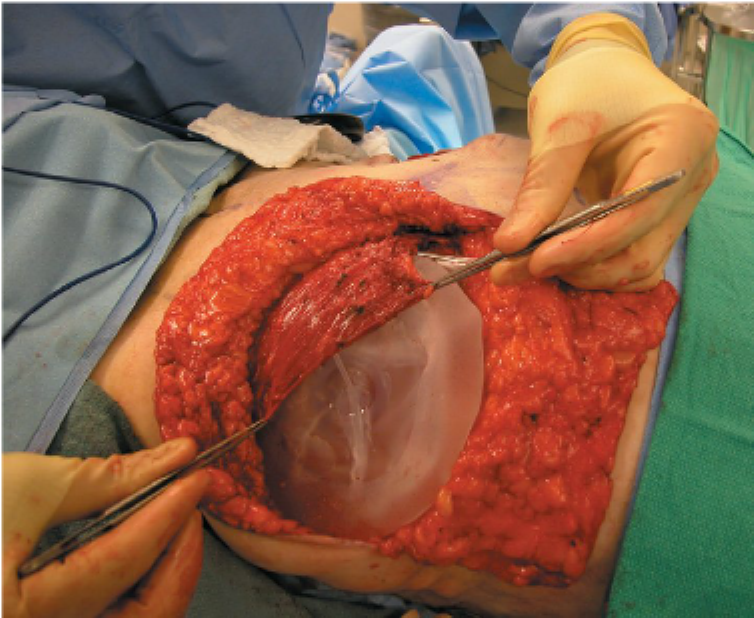


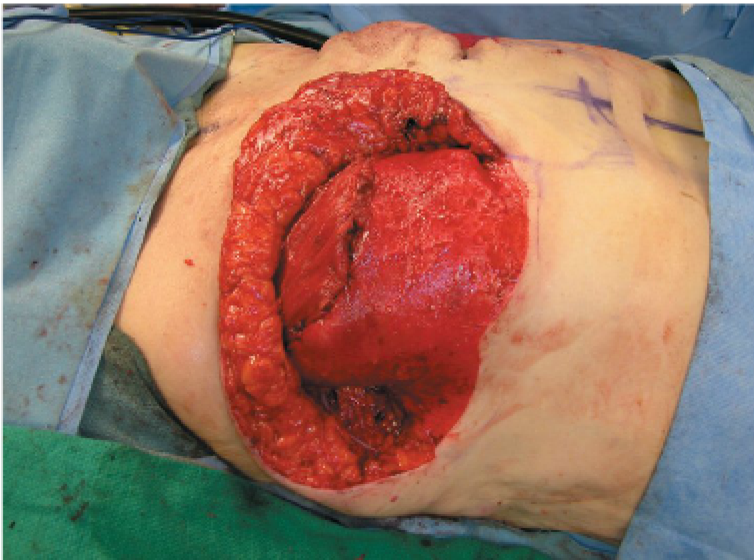
Figura 35-6 Paciente submetida à reconstrução imediata de mama com expansor que foi, mais tarde, substituído por implante mamário permanente.



A

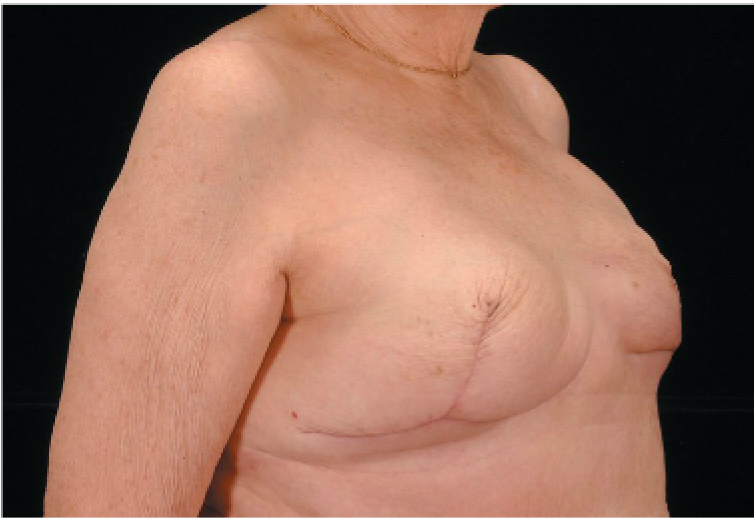


B



C

D



E

Figura 35-7 **A a E,** Paciente foi submetida à reconstrução da mama com implantes, mediante redução de mama com incisão padrão de Wise, protegidos por retalho de pele inferior desepitelizado. Esse retalho com base inferior é reparado à margem inferior do músculo peitoral maior para cobrir totalmente o implante, se a incisão de Wise sofrer deiscência.

Vários estudos têm demonstrado que o risco de contratura capsular é significativamente elevado em pacientes que se submetem à radioterapia: 15% de risco sem radiação e 42% com radiação.[43,44] Além disso, a simetria após a reconstrução com implante mamário é melhor se a radioterapia puder ser evitada.[44] O implante mamário pode ser usado em pacientes magras que têm pouco tecido disponível na região abdominal ou nas costas, para o uso com retalhos miocutâneos tipo TRAM, ou grande dorsal. O implante pode ser empregado em conjunto com um retalho miocutâneo, para fornecer cobertura e proteção. O risco de complicação de contratura capsular em mulheres com implante que se submetem à radioterapia pode ser reduzido com a cobertura do implante com retalhos musculares.[44] Algumas cicatrizes no abdome (subcostal e transversa) ou no tórax (toracotomia lateral) representam transecção prévia do retalho muscular e de seu aporte sanguíneo e servem como contraindicações absolutas ao uso de métodos de reconstrução autógena, fazendo-se necessário, então, o uso do implante para a reconstrução da mama. Mulheres que provavelmente receberão radioterapia têm contraindicação relativa à reconstrução com implantes pelo risco aumentado de contratura capsular e pela inelasticidade da pele, o que impede a expansão da pele (Quadro 35-3). Nas pacientes que inesperadamente têm indicação de radioterapia pós-operatória, pode ser necessária a reconstrução com uma técnica que utiliza retalho miocutâneo, para resgate de uma reconstrução com implante com contratura.[45]

Retalho Miocutâneo de Grande Dorsal

No início da década de 1970, a reconstrução da mama com implantes já era amplamente aceita como método simples e seguro de reconstrução, mas havia algumas limitações significativas. Um dos maiores problemas que prejudicavam a reconstrução com implante era — e ainda é — a falta de tecido na parede torácica após a mastectomia. Se a mama for de volume moderado, ou grande, ou se houver qualquer grau de ptose mamária, nunca haverá pele suficiente para cobrir o implante necessário. Em um esforço para melhorar o resultado, cirurgiões plásticos trabalharam no sentido de desenvolver procedimentos de reconstrução em estádio único, que poderiam suprir a pele adicional necessária para a parede torácica e fornecer bojo suficiente para criar uma mama maior. O retalho miocutâneo de grande dorsal foi o primeiro a ser amplamente aplicado na reconstrução da mama.

Apesar de a primeira descrição, pelo Professor Iginio Tansini, para cobertura da parede torácica datar de 1906, o retalho miocutâneo de grande dorsal não foi comumente usado até a década de 1970.[46,47] O grande dorsal é um músculo fino, triangular que se origina dos processos espinhosos das vértebras lombares e sacrais e se insere no sulco intertubercular do úmero. O suprimento sanguíneo vem da artéria toracodorsal e de vários ramos perfurantes segmentares das artérias intercostais lombares.[48,49] Essas artérias fornecem vasos perfurantes musculocutâneos que penetram o tecido subcutâneo para suprir um território de pele diretamente sobrejacente ao músculo (Fig. 35-8). Esse retalho é tão robusto que pode ser elevado com segurança, mesmo se a artéria toracodorsal for seccionada, recebendo fluxo retrógrado de um ramo do serrátil anterior. Ainda assim, se este for o retalho de escolha para a reconstrução, deve-se ter atenção para não lesar os vasos toracodorsais durante a dissecção axilar. O sítio doador de pele no dorso, na maioria dos casos, pode ser fechado primariamente e, se devidamente planejado, ficar escondido na linha do sutiã.

Esse retalho é bastante adequado para reconstrução em estádio único em mulheres com mamas pequenas e grau moderado de ptose mamária. Em algumas mulheres que não requerem mastectomia radical modificada e naquelas em que a ressecção segmentar tenha sido suficiente para causar grande deformidade na mama, o retalho de grande dorsal pode ser

Quadro 35-3 Reconstrução com Implante

Indicações

- Reconstrução bilateral
- Paciente solicitando aumentar o volume em adição à reconstrução
- Paciente não candidata a operação longa
- Falta de tecido abdominal adequado
- Paciente não deseja ter cicatrizes adicionais no abdome ou no dorso
- Mama pequena com ptose mínima

Contraindicações Relativas

- Paciente jovem (pode necessitar de muitas trocas de implante)
- Paciente relutante ao seguimento
- Mamas muito volumosas
- Ptose muito acentuada

Contraindicações

- Alergia a silicone
- Medo do implante
- História prévia de falha de implante
- Necessidade de tratamento radioterápico adjuvante

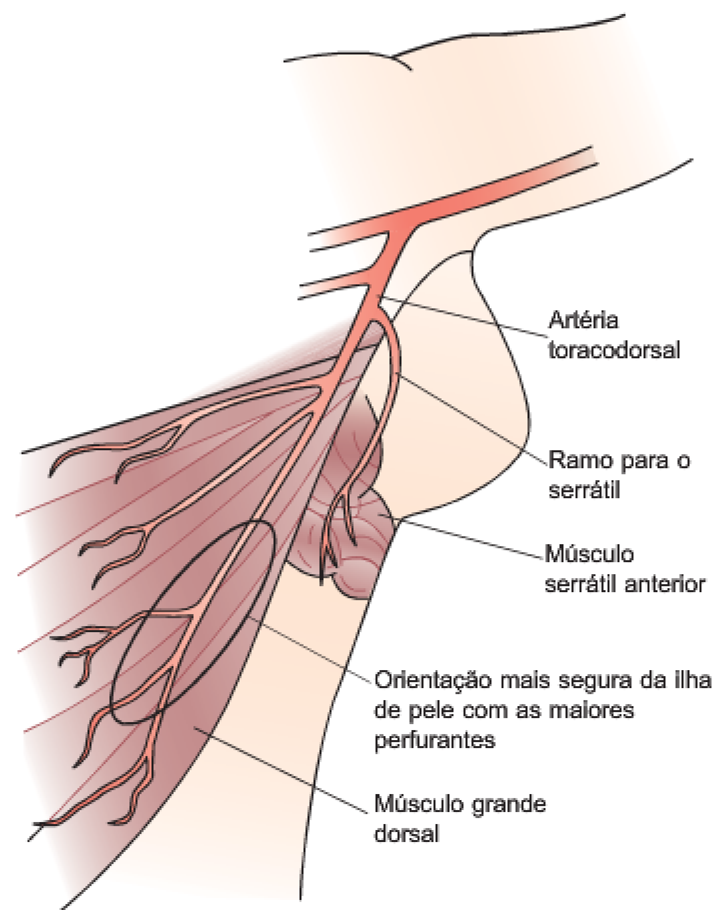


Figura 35-8 Anatomia pertinente na reconstrução com músculo grande dorsal, incluindo o eixo subescapular do grande dorsal com os vasos toracodorsais, assim como a comunicação com músculo serrátil anterior via ramo comunicante do serrátil anterior.

extremamente útil para restabelecer o contorno da mama. Se a necessidade de volume exceder a quantidade de tecido disponível nessa região, pode-se lançar mão de um implante mamário para aumentar a reconstrução (Fig. 35-9). Entretanto, se for necessário reconstruir uma mama muito volumosa, ou ptótica, essa técnica é desencorajada em favor de um retalho de TRAM, que pode fornecer quantidade maior de pele.

Apesar da popularidade do retalho do grande dorsal na reconstrução da mama, nem todas as pacientes são boas candidatas (Quadro 35-4). Mulheres com necessidade de grande volume mamário não são candidatas ideais. Pacientes com operação prévia no dorso ou na axila (toracotomias laterais), geralmente, tiveram seu grande dorsal seccionado e devem ser desencorajadas a submeterem-se a essa técnica de reconstrução. Em mulheres com história de radioterapia axilar, a fibrose e a arterite resultantes podem prejudicar o suprimento sanguíneo para esse retalho, sendo, então, proibitivo o uso do grande dorsal.

Figura 35-9 Mulher submetida à mastectomia simples à direita por mastite crônica que optou por reconstrução com grande dorsal, com implante à direita, com reconstrução imediata do complexo mamiloareolar e mastopexia e aumento da mama esquerda. Foto após 3 semanas da operação realizada em tempo único.

Uma das desvantagens dessa técnica é a impossibilidade de preparar o retalho simultaneamente à realização da mastectomia. Apesar de ser possível realizar a mastectomia com a paciente em decúbito lateral, a rotação do retalho demanda o reposicionamento da paciente, antes de se dar forma à mama e fechar a ferida. Isto pode ser discretamente inconveniente para a equipe cirúrgica, alonga o tempo do procedimento e levanta a consideração teórica de contaminação e maior taxa de infecção.

Retalho Miocutâneo Transverso do Reto Abdominal

O retalho de TRAM é o procedimento reconstrutivo autógeno mais comumente realizado. O abdome sempre foi visto como uma fonte potencial de tecido doador, especialmente para reconstruções da mama. A pele e a composição adiposa da mama e do abdome são bastante similares. *Sir* Harold Gillies[50] fez o primeiro relato de retalhos tubulares pediculados de tecido abdominal há mais de 70 anos. Infelizmente, sua operação permitia que apenas pequena quantidade de tecido fosse transposta, necessitava de vários procedimentos e deixava cicatrizes significantes durante o processo. A cada etapa da transferência, mais tecido adiposo necrosava, o que deixava uma cicatriz endurecida e menor volume no retalho. O uso dessa técnica foi abandonado com a crescente aplicação de retalhos axiais.

Apesar de inicialmente sugerido, em 1979, por Robbins, o retalho de TRAM popularizou-se em 1982, por Hartrampf e colaboradores.[28] Em sua descrição original, era usada uma elipse de pele do abdome superior. Essa orientação da ilha de pele foi mais tarde modificada para o abdome inferior, aproveitando-se da maior quantidade de tecido adiposo, melhor localização da cicatriz e pedículo mais longo para transposição (Quadro 35-5). Estudos anatômicos de Moon e Taylor[51] confirmaram o rico suprimento de vasos perfurantes da parede abdominal. O retalho é dividido em quatro regiões baseadas na entrada dos vasos perfurantes (Fig. 35-10). As zonas mais confiáveis são diretamente sobre o músculo (zona I) ou diretamente adjacente a essa zona (zonas II, III). A zona IV é o tecido contralateral mais distante dos perfurantes musculocutâneos e, na maioria dos casos, deve ser descartada, especialmente em pacientes obesas ou tabagistas. Estudos perfusionais têm também descrito que a zona III, que tem um suprimento

Quadro 35-4 Reconstrução com Grande Dorsal

Indicações

Mamas pequenas
Ptose mínima
Sítio doador abdominal não disponível (p. ex., cicatrizes, falta de tecido)
Resgate de reconstrução prévia

Contraindicações Relativas

Indicação de radioterapia pós-operatória
Reconstrução bilateral
Ptose mamária significativa

Contraindicações

Toracotomia lateral prévia
Mama muito volumosa em paciente que não deseja redução

Quadro 35-5 Reconstrução com Retalho Miocutâneo Transverso do Reto Abdominal

Indicações

Mamas de qualquer tamanho
Ptose mamária

Contraindicações Relativas

Tabagismo
Lipoaspiração abdominal
Cirurgia abdominal prévia
Doença pulmonar
Obesidade

Contraindicações

Abdominoplastia prévia
Paciente sem condições de tolerar 4 a 6 semanas de recuperação
Paciente sem condições de tolerar procedimento longo

sanguíneo axial, apresenta perfusão mais confiável que a zona II, suprida pela linha média e então aleatoriamente.[52]

Uma das vantagens dessa técnica sobre as outras formas de reconstrução da mama é a diversidade de configurações disponíveis para o cirurgião. Esse retalho pode ser elevado como retalho de um ou dois pedículos, utilizando o suprimento sanguíneo dos vasos epigátricos profundos superiores. Pode, ainda, ser usado como retalho livre baseado na anastomose dos vasos epigástricos profundos inferiores aos vasos toracodorsais ou mamários internos. A artéria epigástrica inferior fornece a maior parte do suprimento sanguíneo da pele abdominal. Em pacientes obesas, com necessidade de maior volume tecidual, ou com história de cicatrizes abdominais, o uso do retalho de TRAM livre, com base nos vasos inferiores, é considerado mais confiável. O TRAM livre é também advogado para pacientes tabagistas, já que o suprimento sanguíneo relativamente aumentado, pela artéria epigástrica profunda inferior, age como protetor do vasoespasmo induzido pela nicotina presente nessas pacientes. A preparação da artéria para a microanastomose resulta em ressecção dos nervos simpáticos da adventícia, o que protege contra o vasoespasmo. Recentemente, o retalho livre foi elevado com base apenas nas perfurantes da artéria epigástrica profunda inferior, com a preservação de todo o músculo reto abdominal; é chamado de *retalho perfurante da artéria epigástrica inferior profunda* (DIEP). A desvantagem do retalho de TRAM com base em perfurantes é o maior risco relatado de esteatonecrose em decorrência do suprimento sanguíneo menos confiável.[53,54]

Uma outra modificação do retalho de perfurante profunda inclui apoiar o retalho nos vasos epigástricos inferiores superficiais. Entretanto, um estudo mencionou que o retalho TRAM não pode ser rotineiramente baseado no pedículo das epigástricas inferiores superficiais porque estas não estão disponíveis (48%) ou são muito pequenas, menores que 1 mm de diâmetro (20%). Recentemente, o tecnicamente mais fácil e eficiente retalho TRAM livre poupador de músculo tem ganho popularidade sobre o retalho DIEP por causa de um artigo que demonstra não haver diferenças significativas em termos de complicações relacionadas com retalho, morbidade da área doadora e percepção da paciente quanto à função abdominal após retalho TRAM livre poupador de músculo *versus* retalho livre DIEP.[55] Complicações podem ocorrer na mama ou no sítio doador no abdome. Complicações no sítio doador podem incluir flacidez da parede abdominal (em oposição às verdadeiras hérnias anatômicas), diástase, necrose da pele abdominal, mau posicionamento da cicatriz umbilical, seroma e dor intensa.[56] A incidência de flacidez da parede abdominal foi relatada em até 20% dos casos. Ainda que a função abdominal pós-operatória seja considerada melhor nas pacientes submetidas à reconstrução com retalho TRAM livre, a maioria das pacientes tem recuperação da função pré-operatória da parede abdominal superior a 95% após 1 ano da operação.[57-59]

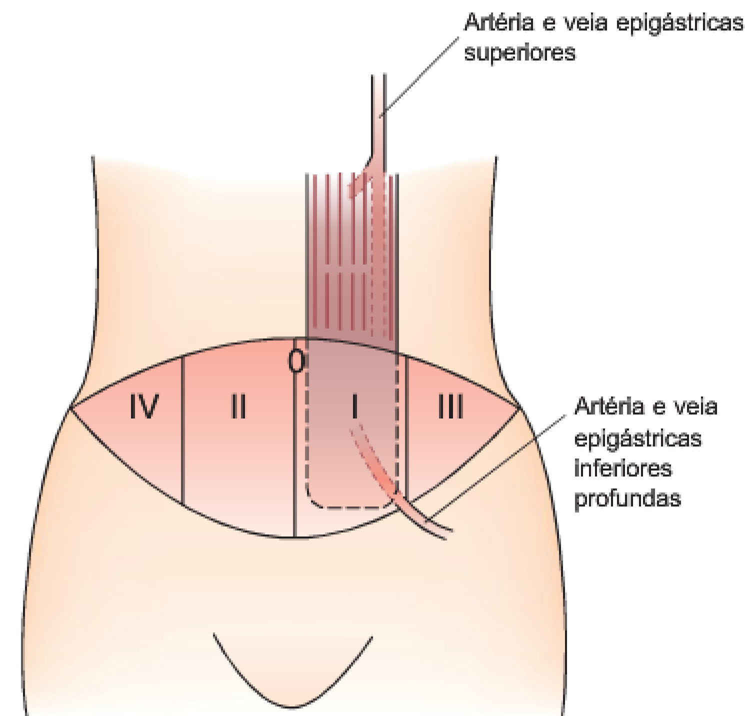


Figura 35-10 Territórios vasculares da parede abdominal fornecidos pelo retalho miocutâneo transverso do reto abdominal (TRAM). Estudos de Moon e Taylor[51] mostraram a porção cutânea mais confiável diretamente sobre o músculo (zona I), seguida das zonas III, II e IV, respectivamente.

Muitos cirurgiões utilizam-se de telas para fechar o defeito da parede abdominal causado pela elevação do retalho muscular. Outros fecham o defeito aproximando a fáscia. Estudos têm demonstrado que o fechamento primário da fáscia e o uso de tela resultam em taxas menores de hérnias e abaulamentos.[60,61] Preservar a fáscia anterior e posterior abaixo da linha semilunar de Douglas permite um fechamento primário da fáscia. Em procedimentos abdominais subsequentes, é útil obter uma consulta com cirurgião plástico, até mesmo para que ele abra e feche a operação abdominal.

Complicações na mama incluem perda parcial ou completa do retalho. A maioria das grandes séries relata menos que 4% de perda do retalho e até 20% de perda parcial do retalho. Ainda que a taxa de perda completa do retalho seja maior com TRAM livre (8%), a perda parcial é maior nos retalhos pediculados (13%-20%). Há indícios de que o retalho ipsilateral pediculado de TRAM tenha uma taxa de necrose parcial menor que o contralateral.[38] Esteatonecrose é uma complicação tardia que afeta cerca de 7% dos TRAMs pediculados e 1% a 2% dos TRAMs livres.[44] Frequentemente, pacientes e oncologistas preocupam-se com um nódulo firme na mama reconstruída. Pode ser necessária biopsia para se chegar ao diagnóstico final e satisfazer tanto a paciente quanto o oncologista.

Complicações da reconstrução mamária com TRAM, tais como infecção de ferida, necrose do retalho da mastectomia, necrose do retalho abdominal e necrose gordurosa, são bem documentadas e estão aumentadas com o tabagismo.[53,62] O risco tem sido diminuído com a interrupção do tabagismo 4 semanas antes da operação.[63]

Outras Opções de Reconstruções Autólogas de Mama

Quando se deseja reconstrução autóloga, mas os retalhos de TRAM e grande dorsal não estão disponíveis, outros retalhos foram descritos para reconstrução pós-mastectomia. O retalho livre de glúteo foi usado para reconstrução de mama como um retalho miocutâneo baseado tanto nos vasos inferiores quanto nos superiores (Fig. 35-11).[64] Em virtude da complexidade técnica do procedimento e das suas complicações, incluindo dor ciática, seroma, cicatriz em localização desfavorável e contorno assimétrico da nádega, esta é uma opção secundária para reconstrução da mama. O pedículo vascular é bastante curto, havendo necessidade de interposição venosa ou remoção de cartilagem costocondral para permitir a anastomose aos vasos torácicos internos.

O retalho de Rubens baseia-se nos vasos circunflexos ilíacos.[65] Essa opção é mais aplicável às mulheres que têm excesso de tecido no quadril tão acentuado quanto às mulheres pintadas por Rubens durante a Renascença. O retalho é rodado em espessura total do tecido sobre o quadril e musculatura subja-

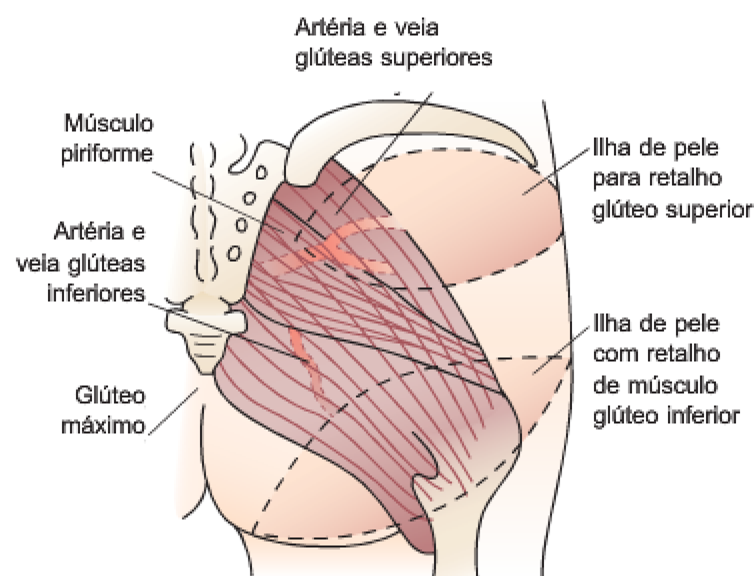


Figura 35-11 Anatomia e esboço para retalho livre de glúteo. Podem ser planejadas ilhas de pele com base superior ou inferior nas respectivas artéria e veia superior/inferior. É considerado cosmeticamente bom e é mais indicado para pacientes com ptose leve das nádegas.

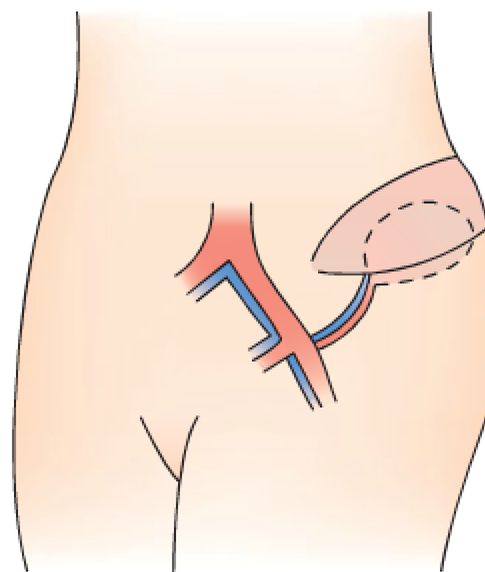


Figura 35-12 Diagrama do retalho de Rubens como descrito por Hartrampf e colaboradores,[65] em 1994. Este retalho baseia-se na artéria ilíaca circunflexa e é mais indicado para mulheres que não são candidatas a retalhos de TRAM e têm tecido adiposo adequado na região da nádega. Procedimentos de simetria, em geral, devem ser realizados com excisão de quantidade semelhante de tecido da nádega contralateral.

cente, incluindo os músculos oblíquo e transverso (Fig. 35-12). Como o procedimento de reconstrução é limitado em bojo e envelope de pele e, geralmente, necessita de balanceamento no quadril contralateral, não é frequentemente considerado como primeira escolha.

Reconstrução da Mastectomia Parcial

A literatura recente encoraja a reconstrução imediata pós-mastectomia parcial a fim de reduzir o número total de operações que a paciente possa precisar. Embora todas as opções previamente discutidas para reconstrução mamária total possam ser utilizadas para reconstruir a ferida da mastectomia parcial, as opções mais comuns incluem retalho de músculo grande dorsal ou a reorganização local do tecido mamário. O objetivo primordial da ressecção oncológica é obter a remoção tumoral. A ressecção não deve ser comprometida por um cirurgião empenhado em resultado estético. A desvantagem da reconstrução imediata após mastectomia parcial é o risco de margens positivas dias mais tarde na avaliação do histopatológico de rotina, que pode exigir o sacrifício de toda mama e do retalho. Riscos adicionais associados à reconstrução mamária parcial imediata incluem necrose gordurosa e necrose de mamilo. A taxa de necrose gordurosa pode ser agravada pela radioterapia.

Reconstrução do Mamilo e da Aréola

O primeiro estádio da reconstrução da mama é centrado unicamente no bojo mamário. Para algumas pacientes, ter esse bojo apenas é toda a reconstrução desejada. Elas parecem simétricas quando vestidas, inclusive em trajes de banho. Se a paciente deseja a reconstrução do complexo areolopapilar, este é realizado em um segundo tempo. Se a paciente precisar receber tratamento adjuvante com quimioterapia ou radioterapia, a maioria dos cirurgiões prefere esperar até que estas se completem. São esperadas mudanças na forma do bojo mamário e em sua posição na parede torácica após a intervenção cirúrgica e em resposta à radioterapia. Sendo assim, o posicionamento apropriado do mamilo pode ser difícil de ser determinado até 2 ou 3 meses após a operação inicial.

O mamilo é criado por intermédio de retalhos locais no bojo mamário. Inúmeras técnicas diferentes foram descritas, porém todas têm limitações similares. Em 12 meses, a maioria apresenta redução na projeção de, pelo menos, 50%. Sendo assim, na operação inicial, o mamilo deve ser maior que o desejado (Fig. 35-13). A aréola pigmentada foi originalmente reconstruída com enxertos de pele de espessura parcial de áreas hiperpigmentadas, como parte superior da coxa, grandes lábios, ou regiões retroauriculares. Estes foram substituídos por tatuagem médica. O pigmento é combinado à coloração nativa do complexo contralateral. A tatuagem é feita 3 a 6 semanas após a criação do mamilo. Na maioria dos casos, o pigmento perde a cor gradativamente e deve ser tatuado em tom mais escuro do que o desejado. Pela diminuição da cor e pelo achatamento do retalho do mamilo, outros tentaram criopreservação do mamilo, que produziu resultados apenas medíocres, em razão da lesão tecidual com o processo de congelamento. Ainda, conforme mencionado, a preservação do complexo mamiloareolar impõe um risco oncológico.

RESULTADOS

No passado, as preocupações da reconstrução imediata da mama eram o possível comprometimento da cirurgia oncológica, o aumento do risco cirúrgico, a mudança na sobrevida e a dificuldade de detecção de recorrência local. Dessa forma, os cirurgiões relutavam em indicar tal procedimento para suas pacientes. Uma das maiores inquietações expressadas pelos cirurgiões que realizam a mastectomia é quanto à monitoração adequada da recorrência. Essas preocupações só aumentam enquanto mais e mais cirurgiões vêm realizando mastectomias poupadoras de pele, em conjunto com reconstruções imediatas. Até a presente data, nenhum estudo foi capaz de demonstrar qualquer diferença na sobrevida entre pacientes submetidas à reconstrução e aquelas submetidas à mastectomia apenas. Mesmo em casos de doença avançada, a reconstrução não afetou

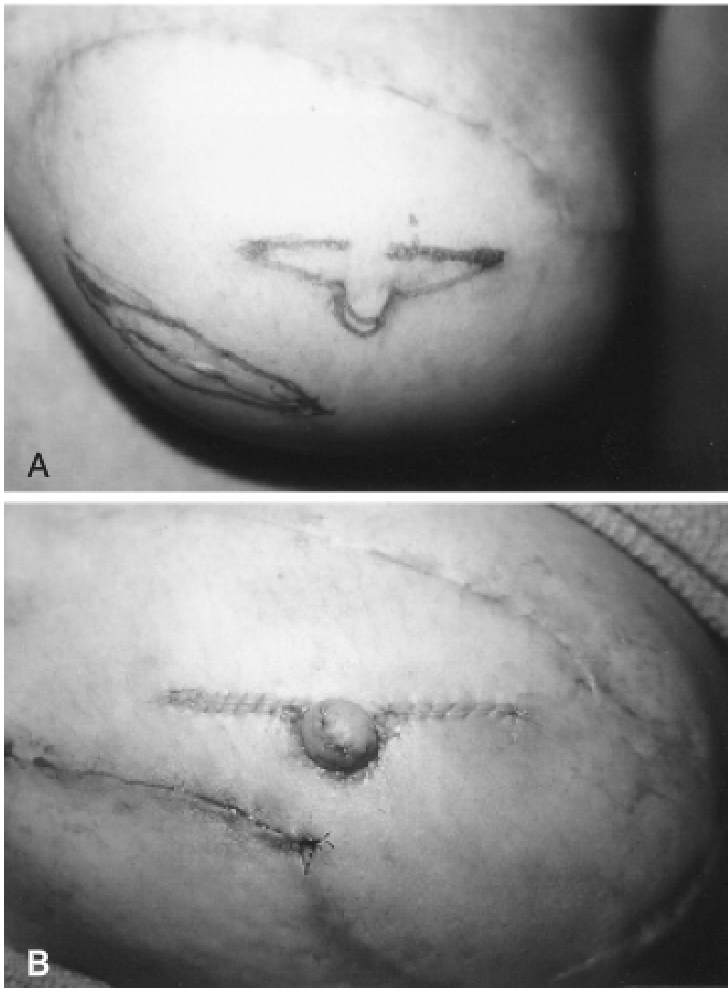


Figura 35-13 **A,** Planejamento básico de um retalho estrelado modificado na mama esquerda, antes da rotação. Marcações adicionais mostram a área de revisões menores. Esse procedimento foi realizado com a paciente sob anestesia local, no consultório. **B,** Reconstrução do mamilo completa e fechada.

negativamente os resultados. Alguns estudos até mesmo afirmaram que complicações como seroma e necrose do retalho da pele da mastectomia são significativamente diminuídos. Sendo assim, com base em implicações oncológicas apenas, a reconstrução de mama não deve ser excluída do tratamento do câncer de mama.

CONDUTA NA MAMA CONTRALATERAL

O desafio da reconstrução mamária requer não apenas a criação de uma mama de aparência natural, mas também obtenção da simetria mamária. Consequentemente, em algumas ocasiões, a reconstrução da mama requer um procedimento adicional na mama contralateral. Ocasionalmente, a mastectomia dá à paciente a oportunidade de obter longamente desejada a modificação de tamanho ou forma da mama. Ao realizar reconstruções pós-mastectomia, igualar a ptose preexistente ou a mama contralateral mais volumosa são tarefas difíceis. Na ausência de contraindicações médicas, mamoplastia redutora, mastopexia, ou inserção de implante, podem ser mandatórias para otimizar a reconstrução da mama e obter simetria ideal (Fig. 35-14). Ainda que o risco de desenvolvimento de câncer na mama contralateral seja baixo (cerca de 4%), ao se reconstruir a mama contralateral, os resultados serão melhores se utilizada a mesma técnica. As pacientes *BRCA*-positivas necessitam de orientação psicológica adicional a fim de discutir seus atuais riscos de câncer metacrônico na mama contralateral, e tais mulheres podem optar por mastectomia bilateral com reconstrução simultânea.

Figura 35-14 Esta paciente foi submetida à reconstrução tardia com retalho de TRAM pediculado na mama esquerda e redução da mama direita para obter simetria.

VIGILÂNCIA

Mamas reconstruídas podem ser clinicamente acompanhadas para evidências de recorrência. Se a paciente apresenta massa subcutânea endurecida, ou abaulamento da pele, deve ser realizada uma citologia por punção por agulha fina ou mesmo a biopsia por agulha grossa.[66] Essa massa endurecida normalmente corresponde à esteatonecrose, bastante frequente após radioterapia. O rastreamento, por mamografia, da reconstrução com retalho de TRAM não é recomendado de rotina para vigilância. Inúmeras outras ferramentas foram utilizadas para avaliar a recorrência do câncer de mama, incluindo ultrassonografia, ressonância magnética, tomografia computadorizada e cintimamografia. De todos esses métodos, o mais confiável meio diagnóstico da recorrência do câncer após reconstrução com TRAM é a biopsia, seja por agulha fina, agulha grossa ou biopsia aberta, quando indicado.[66] A recorrência do câncer pode ser efetivamente controlada com excisão cirúrgica dos tecidos comprometidos, quimioterapia ou radioterapia, ou qualquer combinação desses tratamentos. A retirada do retalho pode ser necessária somente nos casos de recorrência multifocal ou comprometimento pela doença do pedículo do retalho.

CONCLUSÃO

A reconstrução de mama pode ser uma das cirurgias mais significativas desta era e pode reverter a apreensão geralmente associada à perda de uma mama. A reconstrução mamária pode, ainda, diminuir o medo que contribui para a abstenção de algumas mulheres no sentido de procurar avaliação médica para problemas relacionados com a mama. A reconstrução imediata é preferida, já que estudos demonstraram que não há aumento no risco oncológico, não há atraso no tratamento adjuvante, os resultados estéticos são melhores, há menos depressão e é mais custo-efetiva. A mastectomia poupadora de pele pode fornecer resultado melhor sem aumento no risco de recorrência, disse-

minação a distância, ou sobrevida livre de doença. O planejamento e as opções para a reconstrução devem ser individualizados para cada paciente, a fim de minimizar o risco de complicações. O uso de tecido autógeno pode proporcionar melhores resultados, mas à custa de um sítio doador. Com o advento da engenharia de tecidos, poderá ser possível, talvez um dia, reconstruir a mama com os adipócitos da própria paciente em cultura após lipoaspiração, com risco mínimo de complicações no sítio doador.

Referências Selecionadas

Grotting JC, Urist MM, Maddox WA, Vasconez LO: Conventional TRAM flap versus free microsurgical TRAM flap for immediate breast reconstruction. Plast Reconstr Surg 83:828-844, 1989.

Os autores descreveram o uso de uma ilha de pele e do músculo reto abdominal do abdome inferior como um retalho livre para transferência de tecido microvascular na reconstrução da mama, com várias vantagens sobre o TRAM pediculado.

Hartrampf CR, Scheflan M, Black PW: Breast reconstruction with a transverse abdominal island flap. Plast Reconstr Surg 69:216-225, 1982.

Os autores redescreveram a reconstrução de defeitos pós-mastectomia com uma ilha de pele orientada transversalmente, com base nas perfurantes do músculo reto abdominal.

Khoo A, Kross SS, Reece GP, et al: A comparison of resource costs of immediate and delayed breast reconstruction. Plast Reconstr Surg 101:964-970, 1998.

Este relato avaliou o custo de reconstrução tardia *versus* imediata em 276 pacientes, concluindo que a mastectomia seguida de reconstrução imediata é significativamente menos dispendiosa do que a mastectomia seguida de reconstrução tardia.

Shaw WW: Breast reconstruction by superior gluteal microvascular free flaps without silicone implants. Plast Reconstr Surg 72:490-501, 1983.

O autor descreveu sua bem-sucedida experiência em reconstruir defeitos pós-mastectomia com retalho livre de glúteo superior em 10 pacientes.

Singletary SE: Skin-sparing mastectomy with immediate breast reconstruction: The M. D. Anderson Cancer Center experience. Ann Surg Oncol 3:411-416, 1996.

Este relato de 545 pacientes submetidas à mastectomia poupadora de pele e à reconstrução imediata demonstrou taxa de recorrência local baixa, de 2,6%. Provou-se que essa recorrência ocorreu em função da biologia tumoral e do estádio da doença, e não pela realização de reconstrução imediata ou de mastectomia poupadora de pele.

Stevens LA, McGrath MH, Druss GD, et al: The psychological impact of immediate breast reconstruction for women with early breast cancer. Plast Reconstr Surg 73:619-628, 1984.

Este estudo prospectivo avaliou os efeitos psicológicos da reconstrução imediata *versus* tardia. Humor, imagem corporal, sexualidade, feminilidade e funcionamentos social e ocupacional foram superiores no grupo submetido à reconstrução imediata.

Referências

1. Cronin TD, Gerow FJ: Augmentation mammaplasty: A new natural feel prosthesis. In Transactions of the Third International Congress of Plastic Surgery. Amsterdam, Excerpta Medica, 1963.
2. Mandel MA: Subcutaneous mastectomy with immediate reconstruction of the large breast. Surg Gynecol Obstet 146:90-92, 1978.
3. Pontes R: Single stage reconstruction of the missing breast. Br J Plast Surg 26:377-380, 1973.
4. Snyderman RK, Guthrie RH: Reconstruction of the female breast following radical mastectomy. Plast Reconstr Surg 47:565-567, 1971.
5. Manchot C: Die Hautarterien des Menschlichen Korpers. Leipzig, Vogel, 1889.
6. Ryan JJ: A lower thoracic advancement flap in breast reconstruction after mastectomy. Plast Reconstr Surg 70:153-160, 1982.
7. Dowden RV: Selection criteria for successful immediate breast reconstruction. Plast Reconstr Surg 88:628-634, 1991.
8. Brandberg Y, Malm M, Blomqvist L: A prospective and randomized study, "SVEA," comparing effects of three methods for delayed breast reconstruction on quality of life, patient-defined problem areas of life, and cosmetic result. Plast Reconstr Surg 105:66-76, 2000.
9. Schain WS, Wellisch DK, Pasnau RO, et al: The sooner the better: A study of psychological factors in women undergoing immediate versus delayed breast reconstruction. Am J Psychiatry 142:40-46, 1985.
10. Schain WS, Jacobs E, Wellisch DK: Psychosocial issues in breast reconstruction: Intrapsychic, interpersonal, and practical concerns. Clin Plast Surg 11:237-251, 1984.
11. Rowland JH: Psychological impact of treatments for breast cancer. In Spear SL (ed): Surgery of the Breast: Principles and Art. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998, pp 295-313.
12. Rowland J, Meyerowitz B, Ganz PA, et al: Body image and sexual functioning following reconstructive surgery in breast cancer survivors. Proc Am Soc Clin Oncol 15:124, 1996.
13. Stevens LA, McGrath MH, Druss RG, et al: The psychological impact of immediate breast reconstruction for women with early breast cancer. Plast Reconstr Surg 73:619-628, 1984.
14. Wellisch DK, Schain WS, Noone RB, et al: Psychosocial correlates of immediate versus delayed reconstruction of the breast. Plast Reconstr Surg 76:713-718, 1985.
15. Khoo A, Kroll SS, Reece GP, et al: A comparison of resource costs of immediate and delayed breast reconstruction. Plast Reconstr Surg 101:964-970, 1998.
16. Losken A, Carlson GW, Bostwick J III, et al: Trends in unilateral breast reconstruction and management of the contralateral breast: The Emory experience. Plast Reconstr Surg 110:89-97, 2002.
17. Losken A, Elwood ET, Styblo TM, et al: The role of reduction mammaplasty in reconstructing partial mastectomy defects. Plast Reconstr Surg 109:968-977, 2002.
18. English JM, Tittle BJ, Barton FE: Breast cancer, cancer prophylaxis and breast reconstruction: Selected readings. Plast Surg 7:11, 1994.
19. Trabulsy PP, Anthony JP, Mathes SJ: Changing trends in postmastectomy breast reconstruction: A 13-year experience. Plast Reconstr Surg 93:1418-1427, 1994.
20. Salhab M, Al Sarakbi W, Joseph A, et al: Skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction: Patient satisfaction and clinical outcome. Int J Clin Oncol 11:51-54, 2006.
21. Langstein HN, Cheng MH, Singletary SE, et al: Breast cancer recurrence after immediate reconstruction: Patterns and significance. Plast Reconstr Surg 111:712-722, 2003.
22. Allweis TM, Boisvert ME, Otero SE, et al: Immediate reconstruction after mastectomy for breast cancer does not prolong the time to starting adjuvant chemotherapy. Am J Surg 183:218-221, 2002.
23. Singletary SE: Skin-sparing mastectomy with immediate breast reconstruction: The M. D. Anderson Cancer Center experience. Ann Surg Oncol 3:411-416, 1996.
24. Simmons RM, Brennan M, Christos P, et al: Analysis of nipple/areolar involvement with mastectomy: Can the areola be preserved? Ann Surg Oncol 9:165-168, 2002.
25. Petit JY, Veronesi U, Orecchia R, et al: Nipple-sparing mastectomy in association with intra operative radiotherapy: A new type of mastectomy for breast cancer treatment. Breast Cancer Res Treat 96:47-51, 2006.

26. Nahabedian MY, Tsangaris TN: Breast reconstruction following subcutaneous mastectomy for cancer: A critical appraisal of the nipple-areola complex. Plast Reconstr Surg 117:1083-1090, 2006.
27. Mori H, Umeda T, Osanai T, Hata Y: Esthetic evaluation of immediate breast reconstruction after nipple-sparing or skin-sparing mastectomy. Breast Cancer 12:299-303, 2005.
28. Hartrampf CR, Scheflan M, Black PW: Breast reconstruction with a transverse abdominal island flap. Plast Reconstr Surg 69:216-225, 1982.
29. Kroll SS, Schusterman MA, Tadjalli HE, et al: Risk of recurrence after treatment of early breast cancer with skin-sparing mastectomy. Ann Surg Oncol 4:193-197, 1997.
30. Torresan RZ, dos Santos CC, Okamura H, Alvarenga M: Evaluation of residual glandular tissue after skin-sparing mastectomies. Ann Surg Oncol 12:1037-1044, 2005.
31. Pennisi VR: Making a definite inframammary fold under a reconstructed breast. Plast Reconstr Surg 60:523-525, 1977.
32. Giacalone PL, Bricout N, Dantas MJ, et al: Achieving symmetry in unilateral breast reconstruction: 17 years experience with 683 patients. Aesthetic Plast Surg 26:299-302, 2002.
33. Chawla AK, Kachnic LA, Taghian AG, et al: Radiotherapy and breast reconstruction: Complications and cosmesis with TRAM versus tissue expander/implant. Int J Radiat Oncol Biol Phys 54:520-526, 2002.
34. Javaid M, Song F, Leinster S, et al: Radiation effects on the cosmetic outcomes of immediate and delayed autologous breast reconstruction: An argument about timing. J Plast Reconstr Aesthet Surg 59:16-26, 2006.
35. Gruber RP: Nipple-areola reconstruction: A review of techniques. Clin Plast Surg 6:71-83, 1979.
36. Gamboa-Bobadilla GM: Implant breast reconstruction using acellular dermal matrix. Ann Plast Surg 56:22-25, 2006.
37. Breuing KH, Warren SM: Immediate bilateral breast reconstruction with implants and inferolateral AlloDerm slings. Ann Plast Surg 55:232-239, 2005.
38. Clugston PA, Gingrass MK, Azurin D, et al: Ipsilateral pedicled TRAM flaps: The safer alternative? Plast Reconstr Surg 105:77-82, 2000.
39. Gibney J: Use of a permanent tissue expander for breast reconstruction. Plast Reconstr Surg 84:607-620, 1989.
40. Radovan C: Breast reconstruction after mastectomy using the temporary expander. Plast Reconstr Surg 69:195-208, 1982.
41. Hammond DC, Capraro PA, Ozolins EB, et al: Use of a skin-sparing reduction pattern to create a combination skin-muscle flap pocket in immediate breast reconstruction. Plast Reconstr Surg 110:206-211, 2002.
42. Shaikh N, LaTrenta G, Swistel A, et al: Detection of recurrent breast cancer after TRAM flap reconstruction. Ann Plast Surg 47:602-607, 2001.
43. Benediktsson K, Perbeck L: Capsular contracture around saline-filled and textured subcutaneously-placed implants in irradiated and non-irradiated breast cancer patients: Five years of monitoring of a prospective trial. J Plast Reconstr Aesthet Surg 59:27-34, 2006.
44. Ascherman JA, Hanasono MM, Newman MI, Hughes DB: Immediate breast reconstruction in breast cancer patients treated with radiation therapy. Plast Reconstr Surg 117:359-365, 2006.
45. Spear SL, Onyewu C: Staged breast reconstruction with saline-filled implants in the irradiated breast: Recent trends and therapeutic implications. Plast Reconstr Surg 105:930-942, 2000.
46. Bostwick J III, Scheflan M: The latissimus dorsi musculocutaneous flap: A one-stage breast reconstruction. Clin Plast Surg 7:71-78, 1980.
47. Biggs TM, Cronin ED: Technical aspects of the latissimus dorsi myocutaneous flap in breast reconstruction. Ann Plast Surg 6:381-388, 1981.
48. Cohen BE, Cronin ED: Breast reconstruction with the latissimus dorsi musculocutaneous flap. Clin Plast Surg 11:287-302, 1984.
49. Maxwell GP, McGibbon BM, Hoopes JE: Vascular considerations in the use of a latissimus dorsi myocutaneous flap after a mastectomy with an axillary dissection. Plast Reconstr Surg 64:771-780, 1979.
50. Gillies HD: Design of direct pedicle flaps. BMJ 2:1008, 1932.
51. Moon HK, Taylor GI: The vascular anatomy of rectus abdominis musculocutaneous flaps based on the deep superior epigastric system. Plast Reconstr Surg 82:815-832, 1988.
52. Holm C, Mayr M, Hofter E, Ninkovic M: Perfusion zones of the DIEP flap revisited: A clinical study. Plast Recontr Surg 117:37-43, 2006.
53. Kroll SS: Fat necrosis in free transverse rectus abdominis myocutaneous and deep inferior epigastric perforator flaps. Plast Reconstr Surg 106:576-583, 2000.
54. Scheer AS, Novak CB, Neligan PC, Lipa JE: Complications associated with breast reconstruction using a perforator flap compared with a free TRAM flap. Ann Plast Surg 56:355-358, 2006.
55. Bajaj AK, Chevray PM, Chang DW: Comparison of donor-site complications and functional outcomes in free muscle-sparing TRAM flap and free DIEP flap breast reconstruction. Plast Reconstr Surg 117:737-746, 2006.
56. Kroll SS, Netscher DT: Complications of TRAM flap breast reconstruction in obese patients. Plast Reconstr Surg 84:886-892, 1989.
57. Lejour M, Dome M: Abdominal wall function after rectus abdominis transfer. Plast Reconstr Surg 87:1054-1068, 1991.
58. Grotting JC, Urist MM, Maddox WA, et al: Conventional TRAM flap versus free microsurgical TRAM flap for immediate breast reconstruction. Plast Reconstr Surg 83:828-844, 1989.
59. Hartrampf CR Jr: Abdominal wall competence in transverse abdominal island flap operations. Ann Plast Surg 12:139-146, 1984.
60. Paterson P, Sterne GD, Fatah F: Mesh assisted direct closure of bilateral TRAM flap donor sites. Br J Plast Surg 2005, Dec 11 [Epub ahead of print].
61. Zienowicz RJ, May JW Jr: Hernia prevention and aesthetic contouring of the abdomen following TRAM flap breast reconstruction by the use of poly polypropylene mesh. Plast Reconstr Surg 96:1346-1350, 1995.
62. Selber JC, Kurichi JE, Vega SJ, et al: Risk factors and complications in free TRAM flap breast reconstruction. Ann Plast Surg 56:492-497, 2006.
63. Spear SL, Ducic I, Cuoco F, Hannan C: The effect of smoking on flap and donor-site complications in pedicled TRAM breast reconstruction. Plast Reconstr Surg 116:1873-1880, 2005.
64. Shaw WW: Breast reconstruction by superior gluteal microvascular free flaps without silicone implants. Plast Reconstr Surg 72:490-501, 1983.
65. Hartrampf CR Jr, Noel RT, Drazan L, et al: Rubens' fat pad for breast reconstruction: A peri-iliac soft-tissue free flap. Plast Reconstr Surg 93:402-407, 1994.
66. Ulasal BG, Cheng MH, Wei FC, et al: Breast reconstruction using the entire transverse abdominal adipocutaneous flap based on unilateral superficial or deep inferior epigastric vessls. Plast Reconstr Surg 117:1395-1403, 2006.
67. Howard MA, Polo K, Pusic AL, et al: Breast cancer local recurrence after mastectomy and TRAM flap reconstruction: Incidence and treatment options. Plast Reconstr Surg 15:1381-1386, 2006.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

SEÇÃO VIII

ENDÓCRINA

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

| CAPÍTULO 36

Tireoide

John B. Hanks, MD e Leslie J. Salomone, MD

PERSPECTIVA HISTÓRICA

O termo *tireoide* é derivado da descrição grega de uma glândula em forma de escudo situada na parte anterior do pescoço *(thyreoides)*. As descrições anatômicas clássicas da tireoide tornaram-se disponíveis nos séculos XVI e XVII, porém a função da glândula passou a ser bem conhecida somente no século XIX, quando foi descrito o seu aumento patológico, o bócio. O iodo enriquecido extraído de algas marinhas era usado para tratar essa condição. As abordagens cirúrgicas diretas às doenças da tireoide resultavam em taxas espantosamente elevadas de complicações e de mortalidade.

No final do século XIX, dois cirurgiões-fisiologistas revolucionaram o tratamento das doenças da tireoide. Theodor Billroth e Emil Theodor Kocher instalaram grandes clínicas na Europa e, mediante do desenvolvimento de hábeis técnicas cirúrgicas combinadas com os mais recentes princípios anestésicos e antissépticos, proporcionaram resultados cirúrgicos que comprovaram a segurança e a eficácia da operação da tireoide para problemas benignos e malignos. Como resultado desses desenvolvimentos pioneiros sobre o conhecimento da fisiologia da tireoide, Kocher obteve o Prêmio Nobel em 1909.

O século XX começou com as contribuições de Kocher e Billroth. Rapidamente, sucedeu-se, o conhecimento das alterações da fisiologia, incluindo hipotireoidismo e hipertireoidismo, câncer da tireoide, avanços nos exames de imagem, epidemiologia e, mais recentemente, as técnicas diagnósticas e cirúrgicas minimamente invasivas tiveram lugar. Esses avanços permitiram que o diagnóstico e o tratamento das doenças da tireoide se tornassem procedimentos rápidos, custo-eficazes e de baixa morbidade.

ANATOMIA

Embriologia

O botão tecidual que, no final, forma a glândula tireoide origina-se inicialmente como um divertículo na linha média no assoalho da faringe. Esse tecido se origina no trato alimentar primitivo e consiste em células de origem endodérmica. A porção principal dessa estrutura celular desce para dentro do pescoço e se desenvolve em um sólido órgão bilobar. A inserção original na faringe é na cavidade bucal no forame cego, e este se torna o ducto tireoglosso, que, depois das 6 semanas de vida, é, em geral, reabsorvido. A extremidade muito distal deste remanescente pode, ocasionalmente, ser retida e amadurecer como um lobo piramidal na tireoide adulta.

Os folículos tireóideos microscópicos são primeiro aparentes à medida que os lobos laterais se desenvolvem. Quando o embrião tem cerca de 6 cm de comprimento, esses folículos podem começar a produzir coloide. No 3º mês, as células foliculares demonstram primeiramente a captação do iodo, e se inicia a secreção do hormônio tireóideo. As células-C produtoras de calcitonina derivam da quarta bolsa faríngea e migram da crista neural para os lobos laterais da tireoide. Essas células migram para dentro dos lobos laterais e dos dois terços posterossuperiores dos lobos da tireoide e são distribuídas entre os folículos. Nos adultos, permanecem limitados às áreas superior e média da glândula, geralmente nas partes posterior e medial. Essas células-C são o único componente da glândula adulta que não tem origem endodérmica.

O estudo da embriologia básica é essencial para o conhecimento de certas malformações congênitas. Estas incluem os cistos e as fístulas do ducto tireoglosso, que resultam da retenção de tecido ao longo do ducto tireoglosso. A maioria dos cistos do ducto tireoglosso é encontrada imediatamente abaixo do osso hioide e observada na primeira infância ou na juventude. Esses cistos estão quase sempre na linha média e podem ser observados desde a base da língua até a fúrcula supraesternal.

Geralmente, revelam-se como massas ao exame físico ou quando ocorre uma infecção localizada dentro daquela massa. Um cisto do ducto tireoglosso, quando cronicamente infectado, poderá induzir a uma fístula drenante crônica. Por essa razão, todos os cistos do ducto tireoglosso encontrados na ocasião do diagnóstico deverão ser tratados cirurgicamente e excisados, em virtude do seu potencial para infecção. A exposição deverá ser feita desde o forame cego através do osso hioide e estendida o mais distante que for apropriado. O ducto tireoglosso comumente passa através do centro do osso hioide, exigindo a remoção da porção central da estrutura. Ocasionalmente, poderá ocorrer câncer papilífero no tecido tireóideo dentro do cisto do ducto tireoglosso, que requer a completa remoção do trato.

Quando o primórdio tireóideo médio não desce de modo normal, poderá resultar em uma tireoide lingual. Na maioria desses casos, esse tecido tireóideo poderá ser o único que persiste. O crescimento de uma tireoide lingual poderá causar obstrução das vias aéreas, disfagia ou sangramento. A maioria das glândulas tireoides linguais pode ser suprida pela administração do hormônio tireóideo. Nas tireoides particularmente resistentes, o tratamento com iodo radioativo poderá representar outra alternativa.

Tecido tireóideo ectópico poderá ser encontrado em circunstâncias incomuns no compartimento central do pescoço. Pequenas quantidades de tecido ectópico poderão ser encontradas sob os pólos inferiores da tireoide normal e, ocasionalmente, no mediastino anterior. Historicamente, o tecido tireóideo nos compartimentos laterais do pescoço era conhecido como tireoide lateral aberrante e descrito como uma variação embrionária. Esse conceito foi revisto, e, hoje, admite-se que qualquer tecido tireóideo encontrado na região cervical lateral, inclusive ao redor das estruturas vasculares laterais do pescoço, deve representar depósitos metastáticos de carcinomas tireóideos bem diferenciados.

Anatomia Cirúrgica do Adulto

A tireoide normalmente desenvolvida é uma estrutura bilobar que se localiza nas imediações da cartilagem tireóidea em uma posição anterolateral à junção da laringe com a traqueia. Nesta posição, a tireoide envolve cerca de 75% do diâmetro da junção da laringe com a parte superior da traqueia. Os dois lobos laterais são unidos na linha média por um istmo, que está situado em uma posição diretamente anterior ou logo abaixo da cartilagem cricoide. O lobo piramidal representa a porção mais distal do ducto tireoglosso e, no adulto, pode ser uma estrutura proeminente que se estende o mais cefalicamente da linha média do istmo até o osso hioide.

Uma fina camada de tecido conjuntivo circunda a tireoide quando na sua posição anatômica normal. Esse tecido faz parte da camada fascial que envolve a traqueia. Essa fáscia é diferente da cápsula da tireoide, podendo ser facilmente separada desta durante a operação, enquanto a verdadeira cápsula não pode. Essa fáscia coalesce com a cápsula da tireoide posterior e lateralmente para formar um ligamento suspensor, conhecido como ligamento de Berry. Este ligamento é firmemente inserido à cartilagem cricoide e tem importantes implicações cirúrgicas pelas suas relações com o nervo laríngeo recorrente.

Nervo Laríngeo Recorrente

Os nervos laríngeos recorrentes ascendem de cada lado da traqueia, e cada um se localiza lateralmente ao ligamento de Berry quando entra na traqueia. Existe um certo número de importantes variações. Em cerca de 25% dos pacientes, o nervo laríngeo recorrente está contido no ligamento quando entra na laringe. No lado direito, o nervo laríngeo recorrente separa-se do vago quando cruza com a artéria subclávia, passando posteriormente e ascendendo na posição lateral à traqueia ao longo do sulco traqueoesofágico. O nervo laríngeo recorrente direito pode quase sempre ser encontrado a não mais de 1 cm lateralmente, ou dentro do sulco traqueoesofágico, no nível da borda inferior da tireoide. Entretanto, à medida que o nervo ascende para a porção média da tireoide, assume sua posição dentro do sulco traqueoesofágico. Nessa localização, o nervo poderá dividir-se em um, dois ou mais ramos quando entra no primeiro ou no segundo anel da traqueia, o ramo mais importante desaparecendo por baixo da borda inferior do músculo cricotireóideo. O nervo pode ser encontrado, normalmente nesse nível, em posição imediatamente anterior ou posterior a um tronco arterial principal da artéria tireóidea inferior. Raramente, o nervo laríngeo direito não recorrente poderá originar-se diretamente no vago e seguir medialmente para dentro da laringe. Essa anatomia não recorrente é encontrada em 0,5% a 1,5% dos pacientes. Ainda mais infrequentemente, pacientes poderão ter à direita um nervo laríngeo recorrente e um não recorrente. Esses dois nervos em geral se unem em uma posição abaixo da borda inferior da tireoide.[1]

Do lado esquerdo, o nervo laríngeo recorrente separa-se do vago quando aquele nervo atravessa o arco da aorta. O nervo laríngeo recorrente esquerdo passa, então, inferior e medialmente à aorta e começa a ascender para a laringe, encontrando seu caminho para o sulco traqueoesofágico à medida que ascende até o nível do lobo inferior da tireoide. Ambos os nervos laríngeos recorrentes são encontrados consistentemente dentro do sulco traqueoesofágico quando estão dentro de 2,5 cm da sua entrada na laringe. Esses nervos passam inferior ou posteriormente a um ramo da artéria tireoide inferior e, finalmente, entram na laringe ao nível da articulação cricotireóidea sobre a borda caudal do músculo cricotireóideo. Neste ponto, o nervo está imediatamente adjacente à glândula paratireoide superior, à artéria tireóidea inferior e à parte mais posterior da glândula tireóidea. Na dissecção cirúrgica dessa área, é necessário um grande cuidado porque o nervo está essencialmente ligado à medida que mergulha no músculo cricotireóideo e pode ser colocado em distensão por uma dissecção declaradamente vigorosa (Fig. 36-1).

O nervo laríngeo tem função mista motora, sensitiva e autonômica. A lesão do nervo laríngeo recorrente resulta em enfermidades associadas, sendo a paralisia da corda vocal do lado afetado a mais importante. Essa lesão pode resultar em permanência da corda em uma posição medial ou logo lateralmente à linha média. Se as cordas contralaterais funcionantes forem capazes de aproximar-se da corda paralisada, poderá ser mantida uma voz normal, apesar de enfraquecida. Se a corda lesada permanecer paralisada em uma posição de abdução e for inviável o fechamento, poderá ocorrer uma grave perturbação da voz e uma tosse ineficiente. Se os nervos laríngeos recorrentes forem danificados bilateralmente, poderá ocorrer a perda completa da voz ou obstrução das vias aéreas, requerendo intubação e traqueostomia de emergência. Ocasionalmente, o dano bilateral poderá fazer com que as cordas tomem uma posição de abdução que, embora permita o movimento das vias aéreas, poderá resultar em infecção respiratória superior em virtude da ineficiência da tosse.[1]

Nervo Laríngeo Superior

O nervo laríngeo superior separa-se do nervo vago na base do crânio e desce para o pólo superior da tireoide ao longo da artéria carótida interna. No corno hioide, divide-se em dois ramos. O ramo interno, maior, tem função sensitiva e entra na membrana tíreo-hióidea, onde inerva a laringe. O ramo externo, menor, continua a percorrer a superfície lateral do músculo faríngeo inferior e, em geral, desce anterior e medialmente em

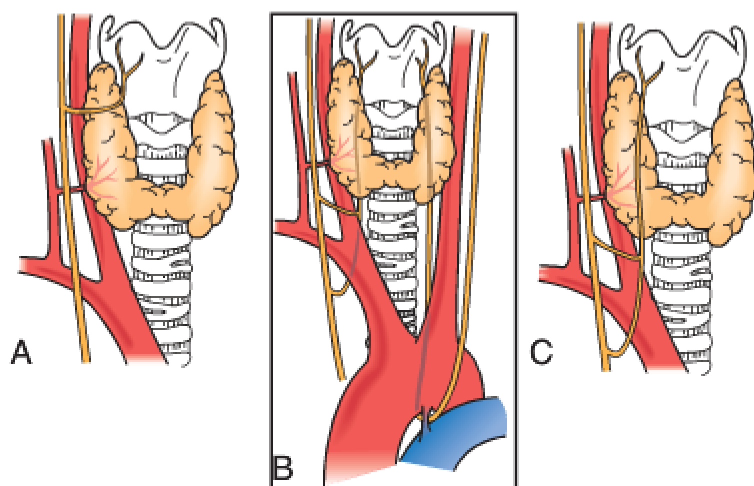


Figura 36-1 Variações anômalas no trajeto do nervo laríngeo recorrente direito. **A,** Um nervo laríngeo não recorrente origina-se do vago. **B,** O trajeto normal do nervo laríngeo recorrente começa no vago depois que ele passa por baixo da artéria subclávia. **C,** O nervo não recorrente incomum e o nervo laríngeo recorrente juntam-se para formar um nervo distal comum. (De Greenfield LJ [ed]: Surgery: Scientific Principles and Practice, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, p. 1165.)

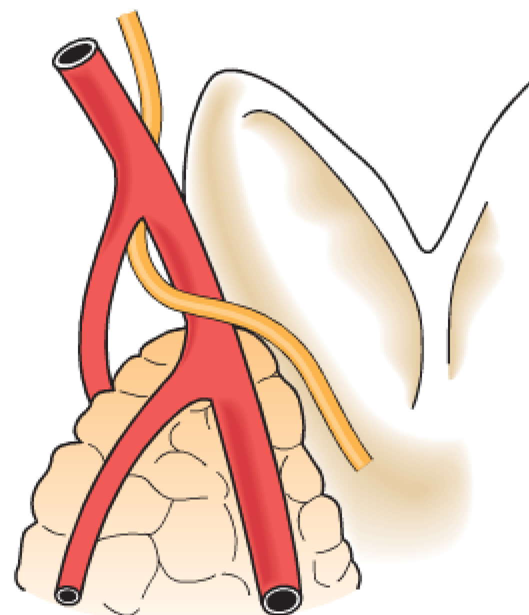


Figura 36-2 Relação entre o ramo externo do nervo laríngeo superior *(em amarelo)* e a artéria tireoideana superior. O nervo pode seguir inferior e medialmente e continuar parcialmente em conjunto ou em volta das artérias ou dos ramos da artéria, à medida que penetram o lobo superior da tireoide. (De Duh QY: Surgical anatomy and embriology of the thyroid and parathyroid glands and recurrent and external laryngeal nerves. In Clark OH, Duh QY [eds]: Textbook of Endocrine Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1997, p. 11.)

conjunto com a artéria tireóidea superior. Dentro de 1 cm da entrada da artéria tireóidea superior na cápsula da tireoide, o nervo geralmente segue um trajeto medial e entra no músculo cricotireóideo (Fig. 36-2). Essa é uma relação extremamente importante porque, durante a execução de uma lobectomia tireóidea, o ramo externo não é, em geral, visualizado, uma vez que já entrou na fáscia do músculo faríngeo inferior. Entretanto, se os vasos do pólo superior forem ligados a uma grande distância acima do pólo superior da tiroide, este nervo corre o risco de ser seccionado ou ligado. Um dano ao ramo externo poderá resultar em grave perda da qualidade ou da potência da voz. Embora isto não seja tão clinicamente devastador quanto um dano do nervo laríngeo recorrente, é extremamente incômodo para o paciente cuja ocupação demanda boa qualidade de voz.[1]

Suprimento Sanguíneo

O suprimento arterial para a glândula tireoide é efetuado por quatro artérias principais, duas superiores e duas inferiores. A artéria tireóidea superior é o primeiro ramo da artéria carótida externa e separa-se daquela estrutura imediatamente acima da bifurcação da artéria carótida comum. A artéria tireóidea superior desce, então, medialmente na superfície do músculo constritor faríngeo inferior e penetra a substância do pólo superior da tireoide no seu ápice. Assim como a artéria tireóidea superior segue medialmente, ela está adjacente ao ramo externo no nervo laríngeo superior; logo, cuidados devem ser tomados para não lesá-lo durante o controle arterial.

A artéria tireóidea inferior tem sua origem no tronco tirocervical. Esta artéria ascende para o interior do pescoço de cada lado por trás da bainha da carótida e depois arqueia medialmente e penetra a parte posterior da glândula, habitualmente perto do ligamento de Berry. Geralmente, não existe um suprimento arterial para a porção inferior da tireoide. Embora, as artérias tireóideas ima ocorrem em menos de 5% dos pacientes e, em geral, derivam da artéria inominada ou da aorta.

A artéria tireóidea inferior mantém importantes relações anatômicas. O nervo laríngeo recorrente está, em geral, diretamente adjacente (em posição anterior ou posterior) à arteria tireóidea inferior dentro de 1 cm da sua entrada na laringe. Nesse caso, é imperativa uma cuidadosa dissecção da artéria, que não pode ser completada senão quando se conhece a posição do nervo laríngeo recorrente. Adicionalmente, a artéria tireóidea inferior quase sempre supre as glândulas paratireoides, tanto as superiores quanto as inferiores, e por isso deve ser tomado cuidado ao se examinarem as paratireoides depois da secção da artéria tireóidea inferior.

A tireoide é drenada por três pares de sistemas venosos. A drenagem venosa superior é imediatamente adjacente às artérias superiores e junta-se à veia jugular interna ao nível da bifurcação da carótida. Em mais da metade das pessoas existem veias tireóideas médias que cursam lateralmente e desembocam na veia jugular interna. As veias tireóideas inferiores são em geral duas a três e descem diretamente do pólo inferior da glândula para as veias inominada e braquiocefálica. Essas veias frequentemente descem para a cauda da glândula tímica.

Sistema Linfático

O relacionamento da glândula tireoide com sua drenagem linfática é mais importante quando se considera o tratamento cirúrgico do carcinoma da tireoide. A glândula tireoide e suas estruturas adjacentes possuem uma rica suplência linfática que drena a tireoide em quase todas as direções. Dentro da glândula, os canais linfáticos passam imediatamente abaixo da cápsula e se comunicam entre os lobos através do istmo. Essa drenagem conecta-se às estruturas imediatamente adjacentes à tireoide com inúmeros canais linfáticos para os linfonodos regionais. Esses linfonodos regionais situam-se em posição pré-traqueal, imediatamente superior ao istmo; em posição paratraqueal; linfonodos do sulco traqueoesofágico; gânglios mediastinais na posição anterior e superior; linfodos jugulares, com distribuição superior, média e inferior; e linfonodos retrofaríngeos e esofágicos. Lateralmente, os linfonodos dentro do triângulo posterior podem estar comprometidos em pacientes

com câncer tireóideo disseminado. Adicionalmente, os linfonodos situados dentro do triângulo submaxilar podem ser envolvidos em atividade metastática.

O carcinoma papilífero da tireoide está comumente associado às metástases ganglionares adjacentes. O carcinoma medular tem uma forte predileção para comprometimento metastático linfático, geralmente dentro do compartimento central (espaço entre as veias jugulares internas). Por essa razão, é indicada a dissecção dos linfonodos do compartimento central por ocasião da tireoidectomia total para o carcinoma medular.

Glândulas Paratireoides

A bainha da tireoide encerra a parte lateral e posterior de cada lobo da tireoide e, como tal, frequentemente proporciona uma substância de cobertura para a glândula paratireoide superior. Quando a porção superior do lobo da tireoide é dissecada e rodada medialmente, abaixo dessa fáscia fica aparente uma área que contém gordura. A glândula paratireoide superior quase sempre se localiza na área adiposa abaixo da bainha da tireoide, em posição posterior com relação à parte superior do lobo da tireoide. A glândula paratireoide inferior pode, também, estar dentro da bainha da tireoide, na parte posterior da porção mais inferior do lobo e, tal como a glândula superior, está geralmente imersa em uma pequena quantidade de gordura. Entretanto, a posição da paratireoide inferior é mais variável e pode encontrar-se ao longo dos ramos da veia tireóidea inferior, lateral ou inferiormente à porção mais baixa do lobo da tireoide. Em razão das semelhantes consistência e cor das paratireoides e da gordura que as circundam, as paratireoides em ambas as posições são mais eficientemente pesquisadas acompanhando-se os pequenos ramos da artéria tireóidea inferior para dentro da paratireoide.

As glândulas paratireoides superior e inferior têm uma única artéria terminal, que as supre medialmente a partir da arteria tireóidea inferior. Se o tronco principal da artéria tireóidea for sacrificado pela dissecção, ambas as paratireoides daquele lado poderão ser desvascularizadas, porque não existe suprimento sanguíneo colateral para manter a viabilidade. Uma dissecção cuidadosa deverá tentar, durante a excisão, separar apenas os ramos da tireoide inferior que entram na cápsula da tireoide. Usando uma técnica cuidadosa, é possível manter um bom suprimento vascular para as paratireoides superior e inferior, mesmo depois de executada uma tireoidectomia total.

FISIOLOGIA DA GLÂNDULA TIREOIDE

A glândula tireoide pesa 10 a 20 gramas em adultos normais e é responsável pela produção de duas famílias de hormônios metabólicos: os hormônios tireóideos tiroxina (T_4) e tri-iodotironina (T_3) e o hormônio calcitonina. O sítio importante de produção do hormônio tireóideo é a unidade folicular tireóidea. O folículo tireóideo é constituído de uma camada única de células foliculares cuboides que circunda um depósito central repleto de substância coloide proteica constituída em sua maior parte de tireoglobulina (Tg), proteína com que T_4 e T_3 são sintetizados e armazenados.[2] Cada folículo é cercado por uma rica rede de capilares, que interdigitam entre as múltiplas unidades foliculares contidas na matriz tireóidea normal.

As células derivadas da crista neural são designadas células-C e migram para dentro da tireoide durante o desenvolvimento embrionário. Essas células ficam em uma posição parafolicular, predominantemente no lobo superior de cada lado da tireoide. As células-C são responsáveis pela produção do hormônio calcitonina, que exerce importantes propriedades reguladoras no metabolismo do cálcio.

Metabolismo do Iodo

O iodo é essencial para o funcionamento normal da tireoide. Pode ser absorvido eficientemente pelo trato gastrointestinal sob a forma de iodeto inorgânico e entrar rapidamente na massa do iodeto extracelular. A glândula tireoide é a responsavel pela reserva de 90% do iodeto corporal total em qualquer momento, deixando menos de 10% existente na massa extracelular. A massa extracelular consiste em iodeto absorvido, bem como no total derivado da degradação do hormônio tireóideo formado anteriormente. Dentro da tireoide, o iodo é armazenado sob a forma de hormônio tireóideo pré-formado ou sob a forma de aminoácidos iodados.

O iodeto é captado pelas células foliculares por um processo de transporte ativo a partir do espaço extracelular, contra gradiente químico e elétrico. O transportador é uma proteína transmembrana intrínseca localizada na membrana basolateral das células foliculares tireóideas.[3] Uma vez dentro das células, o iodeto se difunde rapidamente para a superfície apical, onde é imediatamente levado para vesículas exocíticas. Neste local é rapidamente oxidado, e ligado à Tg. O transporte do iodeto para dentro das células foliculares é regulado pelo hormônio estimulante da tireoide (TSH), bem como pelo conteúdo folicular em iodeto.

A relação entre a ingestão de iodo e a doença da tireoide é conhecida há mais de 100 anos. A partir do século XX, a prática da suplementação de iodo no alimento e na água resultou de cuidadoso estudo nas áreas em que foi demonstrado que a insuficiência de iodo na água estava ligada ao bócio endêmico. Uma significante deficiência de iodo ainda ocorre em várias partes subdesenvolvidas do mundo. De forma surpreendente, recentes avaliações da excreção de iodo urinário na população dos Estados Unidos indicam que um número substancial de pessoas está atualmente deficiente de iodo.[4] A deficiência de iodo pode resultar em bócio nodular, em hipotireoidismo e cretinismo e, possivelmente, no desenvolvimento do carcinoma folicular da tireoide. A Organização Mundial de Saúde tem se empenhado no uso da suplementação do iodo dietético para tratar todas as populações nas áreas subdesenvolvidas do mundo. Nas situações em que ocorre um excesso de iodo, poderão ocorrer processos mórbidos, tais como a doença de Graves e a tireoidite de Hashimoto.

Síntese do Hormônio Tireóideo

O iodo orgânico, ao entrar na célula folicular, é eficientemente oxidado e conjugado com partes de tirosina para formar iodotirosina em conformação única (monoiodotirosina [MIT]) ou em uma conformação conjugada (di-iodotirosina [DIT]) (Fig. 36-3). A formação de MIT e de DIT é dependente de um importante agente catalítico intracelular, a tireoperoxidase, que é bem caracterizada e parte do processo inicial de organificação e armazenamento do iodo inorgânico. Esta enzima está localizada na parte apical da célula folicular, onde reage na interface célula–coloide.

MIT e DIT são biologicamente inertes. A conjugação desses dois resíduos dá origem a dois hormônios tireóideos biologicamente ativos: T_4, formado pela conjugação de duas moléculas de DIT, e T_3, formado pela conjugação de uma molécula de MIT com uma molécula de DIT. Em circunstâncias normais, a principal via é a formação de T_4. Tanto T_3 quanto T_4 são ligados à tireoglobulina e acumulados dentro do coloide no centro da unidade folicular, o que permite uma secreção mais rápida de hormônios que se fossem sintetizados. Em circunstâncias normais, esse processo rápido e metabolicamente ativo resulta no armazenamento dentro do organismo de hormônio tireóideo para cerca de 2 semanas.[5] A maior parte

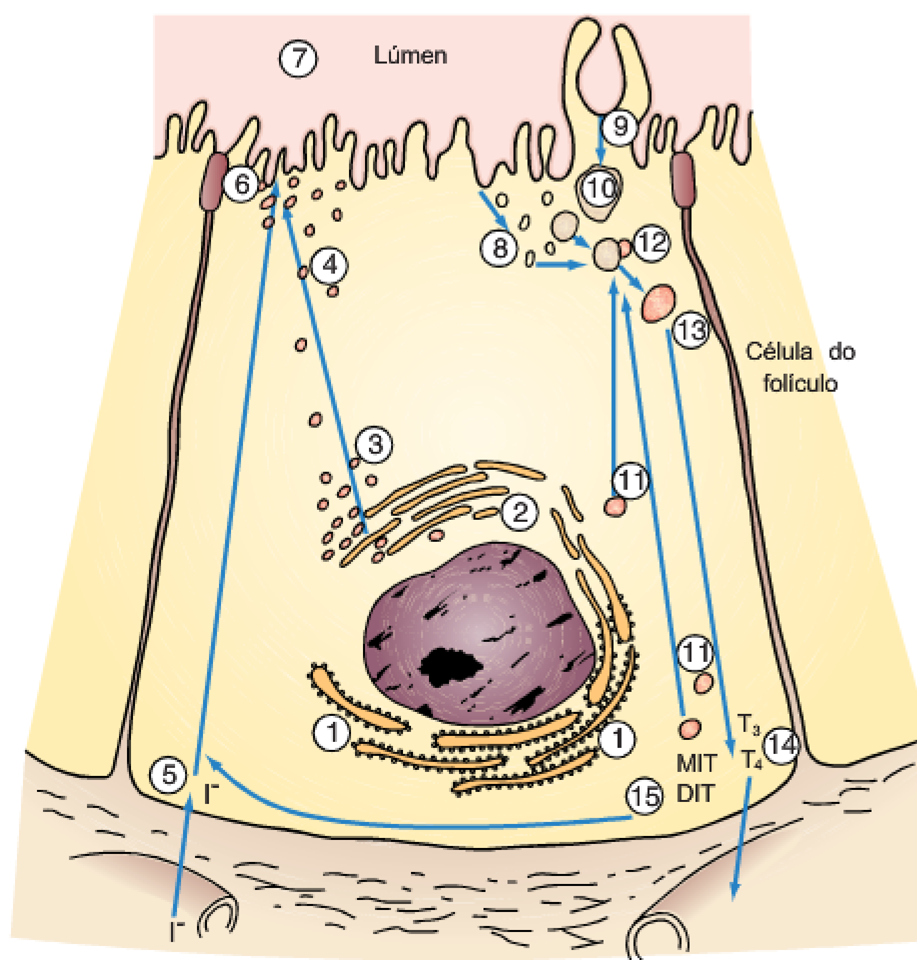


Figura 36-3 Esquema diagramático da formação e secreção do hormônio tireóideo. 1, Síntese da tireoglobulina e da proteína no retículo endoplasmático rugoso. 2, Conjugação das unidades de carboidrato da tireoglobulina no retículo endoplasmático liso e no aparelho de Golgi. 3, Formação das vesículas exocitóticas. 4, Transporte das vesículas exocitóticas com tireoglobulina não iodada para o folículo apical da célula folicular e para dentro do lúmen folicular. 5, Transporte do iodeto na membrana da célula basal. 6, Oxidação do iodeto, iodinização da tireoglobulina e conjugação do iodotirosil aos resíduos de iodotironil. 7, Armazenamento da tireoglobulina iodinizada no lúmen folicular. 8, Endocitose por micropinocitose. 9, Endocitose por macropinocitose (pseudópodos). 10, Gotículas de coloide. 11, Lisosoma migrando para o pólo apical. 12, Fusão dos lisossomas com as gotículas de coloide. 13, Fagolisossomas com hidrólise da tireoglobulina. 14, Secreção de tri-iodotironina (T_3) e de tiroxina (T_4). 15, Desiodinização da monoiodotirosina (MIT) e da di-iodotirosina (DIT).

do hormônio tireóideo liberado pela glândula tireoide é o T_4, que é desionizado em tecidos extratireóideos e convertido em T_3.

A liberação de T_4 e de T_3 é regulada pela membrana apical da célula folicular, que resulta em hidrólise lisossômica do coloide que contém os hormônios ligados à tireoglobulina. A membrana apical da célula tireóidea forma múltiplos pseudópodos e incorpora tireoglobulina em pequenas vesículas conduzidas posteriormente dentro do aparelho celular. Dentro das vesículas, a hidrólise lisossômica resulta em redução das pontes de dissulfito, e tanto T_3 quanto T_4 ficam livres para passar através da membrana basal e ser absorvidos pela circulação, onde mais de 99% de cada hormônio é ligado a proteínas séricas.[6] Esse processo metabólico é eficiente na liberação de T_3 e de T_4 e, ao mesmo tempo, na manutenção dos componentes de reserva de tireoglobulina e de coloide dentro do aparelho folicular. Ainda que métodos de ensaio sensíveis possam dosar a tireoglobulina no sangue periférico, esta representa uma fração extremamente pequena das reservas totais de tireoglobulina corporal. As iodotirosinas residuais sofrem perifericamente degradação, desiodinização e reciclagem e, a seguir, podem ser adicionadas às reservas de iodo recentemente absorvidas e ficar disponíveis para nova síntese de hormônio tireóideo (Fig. 36-4).[5]

Regulação da Secreção do Hormônio Tireóideo

Tri-iodotironina e Tiroxina

O eixo hipotálamo-hipófise-tireoide regula a produção e a liberação do hormônio tireóideo pelo sistema de retrorregulação endócrina clássica. O principal regulador da atividade da glândula tireoide é a glicoproteína TSH. Esta constitui o principal fator de crescimento da tireoide. TSH estimula o crescimento e a diferenciação da célula tireóidea, a captação do iodo, assim como a organificação e liberação de T_3 e de T_4 a partir da tireoglobulina. Adicionalmente, tem sido demonstrado *in vitro* que o TSH estimula o crescimento e as características invasivas de algumas linhas celulares de cânceres bem diferenciados da tireoide.

O TSH é uma glicoproteína que pesa 28.000 dáltons, secretada de forma pulsátil pela hipófise anterior. É formada por dois componentes. A subunidade α, comum para outros hormônios hipofisários anteriores. E a subunidade β a única para o TSH e que serve para determinar a especificidade biológica do hormônio. O TSH exerce atividade específica através de um receptor na superfíce da célula da tireoide. Este receptor, depois de ativado, interage com uma proteína de ligação nucleotídeo-guanina (proteína G). Essa interação estimula a produção do monofosfato de adenosina cíclico (AMP cíclico). Pela via deste

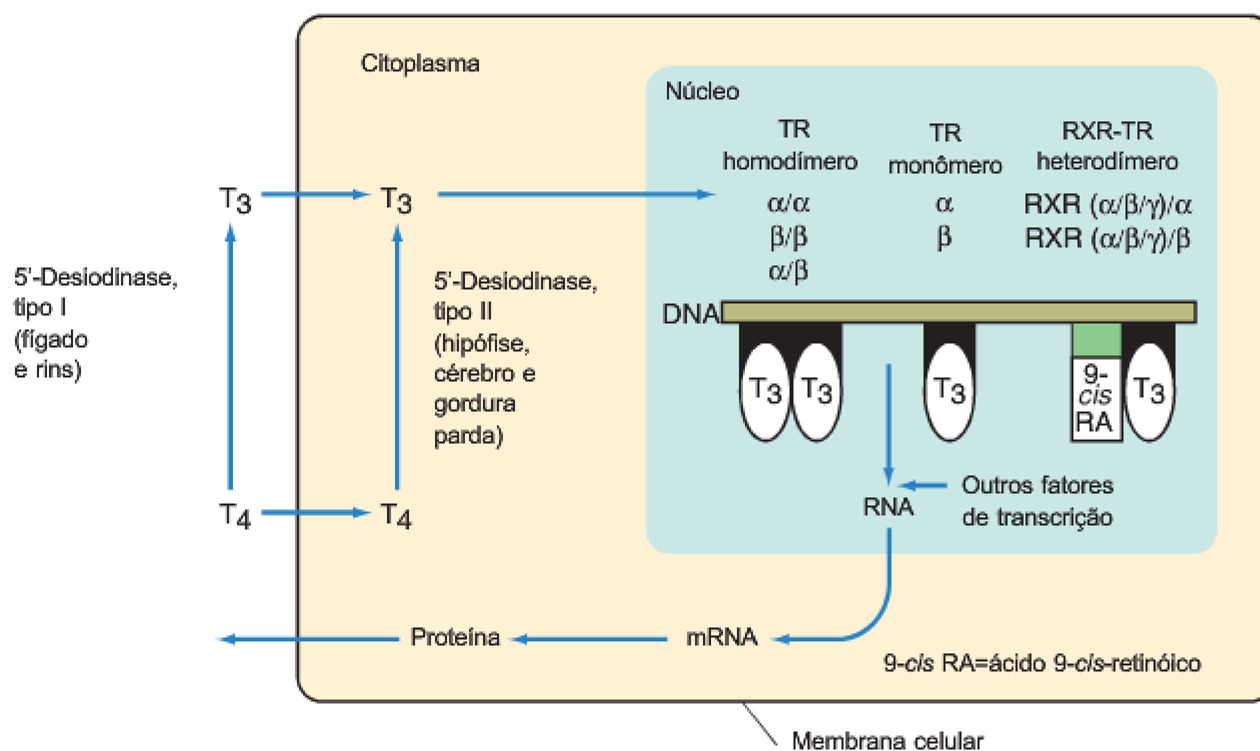


Figura 36-4 Eventos celulares e moleculares envolvidos na função do hormônio tireóideo. A tiroxina (T_4) é convertida em tri-iodotironina (T_3) na periferia e no citoplasma da célula. O T_3 migra para o núcleo, onde se liga ao receptor do hormônio tireóideo, homodímero, monômero, ou heterodímero. A ligação ao hormônio tireóideo induz transcrição do RNA em associação a outros fatores de transcrição, com expressão do RNA mensageiro, que posteriormente é traduzido em proteína.

AMP cíclico é mediada a síntese dos hormônios da tireoide. A proteína G, via transdução de sinal do AMP cíclico, é um importante evento na síntese dos hormônios. Os receptores que estão conjugados com a proteína G têm sete domínios transmembranares com alças citoplasmáticas e extracelulares. As primeiras três alças citoplasmáticas mantêm importantes relacionamentos na mediação do aumento da produção do AMP cíclico dependente do TSH e, portanto, na estimulação da produção do hormônio tireóideo. Os receptores que respondem ao TSH foram identificados e clonados. Foram identificadas mutações específicas na genética deste sistema, que se mostraram associadas a neoplasias foliculares da tireoide.[7]

Um importante regulador da secreção do TSH é a alça de retrorregulação. O TSH é liberado da hipófise anterior em resposta a dois eventos: aumento dos níveis do hormônio de liberação da tireotropina (TRH) e redução dos níveis de T_3. O TRH atua diretamente sobre as células da hipófise anterior, induzindo-as a produzir e liberar TSH. O TRH é produzido no núcleo paraventricular do hipotálamo, sob a forma de um peptídeo de três aminoácidos, e passa através do sistema portal hipotalâmico para dentro da eminência mediana e através do pedículo hipofisário para a hipófise anterior. Os níveis periféricos do hormônio tireóideo, além de estimularem a liberação do TSH pela hipófise anterior, podem aumentar a secreção do TRH.

A retroregulação negativa gerada pelo aumento dos níveis periféricos de T_3 e de T_4 pode afetar a secreção de TSH. O T_4 periférico é desiodinado localmente na hipófise e convertido em T_3, que, então, inibe diretamente a síntese e liberação do TSH. Pode ser que nesse processo T_3 resulte do decréscimo do número de receptores de TRH na superfície das células da hipófise anterior, assim reduzindo a resposta local ao TRH. Há probabilidade de que outros eventos metabólicos afetem a síntese de hormônios da tireoide. As catecolaminas, em especial a adrenalina, podem exercer um efeito estimulador direto sobre a produção e liberação do hormônio tireóideo. A gonadotropina coriônica humana estimula a produção de hormônio tireóideo e determina aumento da síntese durante a gravidez. Doenças malignas ginecológicas ocasionais, incluindo molas hidatiformes com elevação dos níveis de gonadotropina coriônica humana, podem causar aumento dos níveis de hormônio da tireoide. Os glicocorticoides suprimem a produção do hormônio tireóideo por supressão do TSH hipofisário. Uma ampla variedade de distúrbios, incluindo uma doença bastante grave e ainda inespecífica (síndrome eutireoide grave) induz a uma redução dos níveis do hormônio tireóideo periférico, sem resultante aumento do TSH. A hipertermia crônica e a inanição crônica podem ser acompanhadas de acentuada redução dos níveis tanto de T_4 quanto de T_3 com ou sem elevações compensadoras do TSH.

Outras formas pelas quais a tireoide pode controlar as reservas intraglandulares de hormônios são os mecanismos autorreguladores intrínsecos. Nas áreas em que o iodo proveniente da dieta é excessivo, a tireoide desenvolve um processo autorregulador específico que inibe a captação do iodo pelas células foliculares. O inverso é verdadeiro nas áreas carentes em iodo. Doses excessivamente grandes de iodo exercem efeitos interessantes e complexos, incluindo um aumento inicial da organificação seguida de efeitos supressivos, uma síndrome conhecida como efeito Wolff-Chaikoff.

Tireoglobulina

A tireoglobulina é uma glicoproteína que pesa 660.000 dáltons e constitui o principal componente da matriz coloide contida no folículo. A tireoglobulina facilita a conversão da MIT e da DIT em T_3 e T_4. Esse processo é acompanhado pela entrada de tireoglobulina para a corrente sanguínea periférica, de onde pode ser dosada. O TSH facilita todo o processo de endocitose, de proteólise e de liberação pelo sistema adenilatociclase. Um excesso dos níveis periféricos de iodo inibe a maior liberação por aumentar a resistência da tireoglobulina à proteólise.

A tireoglobulina periférica pode ser dosada para avaliar a natureza benigna ou maligna das neoplasias da tireoide. A dosagem da tireoglobulina periférica tem valor preditivo quanto à recorrência do carcinoma bem diferenciado da tireoide seja localmente ou nos depósitos metastáticos após a tireoidectomia total inicial.[8]

Calcitonina

Calcitonina, um polipeptídeo de 32 aminoácidos, é secretada pelas células-C, que são células parafoliculares localizadas superolateralmente em cada lobo da tireoide. A calcitonina atua principalmente por inibir a absorção do cálcio pelos osteoclastos e, desse modo, por diminuir os níveis do cálcio sérico periférico. Um aumento dos níveis do cálcio sérico periférico estimula a secreção de calcitonina. Esta secreção pode ser estimulada clinicamente por infusão de cálcio, pentagastrina e álcool.

A ação específica da calcitonina é exercida sobre os receptores na superfície dos osteoclastos. No entanto, o seu efeito não resulta em acentuado decréscimo dos níveis do cálcio. Com efeito, os pacientes com síndrome clínica de excesso de calcitonina, como o carcinoma medular da tireoide (CMT), apresentam pouca alteracão no metabolismo do cálcio periférico. Níveis basais ou estimulados de calcitonina representam marcadores sensíveis da presença de CMT primário ou recorrente. Não existe um consenso quanto a dosar rotineiramente a calcitonina para todas as massas de tireoide na tentativa de descobrir carcinomas medulares esporádicos incomuns.

Ação Periférica dos Hormônios Tireóideos

Na periferia, T_3 é muito mais potente que T_4. Em comparação com o T_3, T_4 tem baixa afinidade pelos receptores do hormônio tireóideo (TR) nuclear periférico, mais provavelmente porque T_4 é convertido na forma ativa de T_3 para alcançar a utilização mais eficiente da liberação do hormônio tireóideo. Como resultado, a ação dos hormônios tireóideos na periferia é essencialmente a interação do T_3 com o TR nuclear, que depois se liga às regiões liberadoras nos vários processos regulados por genes. TR pertence à familia de receptores de hormônios esteroidais. Dois genes regulam a produção e a atividade do TR: as formas alfa e beta, localizadas nos cromossomos 17 e 3 (Fig. 36-4). Os receptores modulam os tipos específicos de expressão em relação aos tecidos que os encerram. A forma beta do TR é encontrada no fígado; o sistema nervoso central contém predominantemente a forma alfa do TR. A expressão do TR pode ser regulada pela concentração do hormônio tireóideo periférico; baixas concentrações deste hormônio no soro parecem resultar em um aumento no número de TRs como uma resposta compensadora. O TR é diretamente responsável pelas manifestações clínicas da ação do hormônio. O resultado clínico da ação do hormônio tireóideo é regulada pelo TR e pelos seus efeitos sobre vários genes, cujas expressões são depois reguladas no núcleo, resultando na produção de polipeptídeos. Por exemplo, o T_3 atua sobre a hipófise regulando a transcrição de genes tanto para as subunidades alfa quanto para as beta do TSH, que resulta em secreção do TSH. T_3 afeta a contratilidade cardíaca regulando a transcrição da produção de miosina de cadeia pesada no músculo cardíaco.[2]

Oito por cento da circulação de T_3 e T_4 periférica está principalmente ligada à globulina de ligação da tiroxina (TBG). Adicionalmente, o T_4 está combinado a uma pré-albumina, TBG, e à albumina. Na gravidez e em outras situações clínicas com elevados níveis de estrogênio (uso de pílula contraceptiva oral), os níveis de TBG estão significantemente aumentados, resultando em mais altos níveis de ligação de T_4 na periferia. Entretanto, esses estados são clinicamente eutireóideos, porque os níveis de T_4 livre não estão alterados.

A maioria do T_3 e do T_4 está ligada em uma extensão tal que a tiroxina livre constitui menos de 1% do hormônio periférico. A forma combinada dos hormônios de tireoide é incapaz de passar do espaço extracelular e deve estar na forma livre para se difundir para dentro dos tecidos extracelulares e influir nas grandes atividades metabólicas. Nesse ponto, o T_3 é especialmente importante. O processo no qual o T_3 e o T_4 se dissociam da proteína de ligação e se difundem para os tecidos extracelulares é eficiente, permitindo um rígido controle das atividades metabólicas periféricas. A maior parte do T_3 é derivada perifericamente da conversão do T_4. Esta conversão ocorre por uma desiodinização, que tem lugar em grande parte no plasma e no fígado. Outros processos de desiodinização são encontrados no sistema nervoso central, especialmente na hipófise e nos tecidos cerebrais, bem como no tecido adiposo pardo. A conversão periférica de T_4 em T_3 poderá ficar alterada em muitas situações clínicas, tais como na sepse grave e na desnutrição, e uma terapia esteroide maciça poderá resultar em hipotireoidismo funcional.

A meia-vida de T_3 é de cerca de 8 a 12 horas, e os níveis livres desaparecem rapidamente da circulação periférica. A meia-vida de T_4 em adultos é de cerca de 7 dias, em virtude do eficiente e significante grau de aderência às proteínas carreadoras. Por esse motivo, os hormônios tireóideos geralmente têm um tempo de recuperação lento na circulação periférica, porém o organismo tem assegurado por, pelo menos, 7 a 10 dias o suprimento da disponibilidade de T_4 para o metabolismo periférico.

Inibição da Síntese pela Tireoide

Drogas

A terapia medicamentosa para os estados de excesso de funcionamento da tireoide é, com frequência, a primeira escolha dentre uma variedade de opções. A classe tioamida de drogas antitireóideas inclui o propiltiouracil (PTU) e o metimazol (Tapazol). Essa classe de drogas atua inibindo a organificação e a oxidação do iodo inorgânico, bem como a ligação das moléculas iniciais de iodotirosina MIT e DIT. Além desses efeitos, o PTU inibe a conversão periférica do T_4 em T_3. Por causa dessa capacidade adicional, o PTU representa uma escolha popular para o tratamento rápido dos estados de hipertireoidismo. O metimazol exerce uma atividade mais prolongada e requer apenas uma dose diária; entretanto, tem a capacidade de cruzar a placenta e pode afetar o desenvolvimento fetal. Ambas as drogas podem provocar agranulocitose, o que isto ocorre em menos de 1% dos casos. Outros efeitos colaterais incluem erupções cutâneas, artralgias, neurite e disfunção hepática.

Iodo

O iodo administrado em grandes doses pode inibir a liberação do hormônio tireóideo por uma alteração no processo de ligação orgânica (efeito Wolff-Chaikoff). Esse efeito é transitório; entretanto, poderá ser feito o uso da suplementação do iodo como um tratamento contra a hiperatividade da glândula em preparação para a intervenção cirúrgica.

Esteroides

Os glicocorticoides exógenos podem suprimir eficazmente o eixo hipófise-tireoide. Podem também atuar na periferia para inibir a conversão de T_4 em T_3. Esta intervenção reduz eficazmente os níveis de T_3 do soro, permitindo que os esteroides sejam usados como agentes inibidores rápidos em estados de hipertireoidismo. Os esteroides podem também reduzir o TSH do soro. A ação rápida dos esteroides torna-os um tratamento

primário potencialmente importante para um hipertireoidismo grave não tratado anteriormente ou resistente, muito embora, eles tenham efeitos colaterais importantes.

β-Bloqueadores

Os pacientes com tireotoxicose têm maior sensibilidade à secreção de catecolaminas. Os antagonistas adrenérgicos, embora por si mesmos não inibam a síntese dos hormônios tireóideos, são valiosos para controlar a sensibilidade periférica às catecolaminas à medida que bloqueiam seus efeitos. Por esse motivo, podem ser melhorados os sintomas cardiovasculares, tais como taquicardia, tremores e ansiedade, porém o estado hipermetabólico pode persistir ou progredir apenas com esse tratamento.

Testes de Função Tireóidea

Avaliação da Alça de Retrorregulação Hipófise-Tireoide

A avaliação do TSH do soro representa um importante teste seletivo quanto ao estado da tireoide. O TSH é dosado por um ensaio radioimunométrico ultrassensível que melhorou em muito o diagnóstico clínico. Esse ensaio é especialmente importante no delineamento entre os estados hipotireóideo e eutireóideo. Adicionalmente, pacientes eutireóideos podem apresentar supressão dos teores de TSH (hipertireoidismo subclínico), demonstrando hipertireoidismo antes que este se torne clinicamente manifesto. A sensibilidade do ensaio do TSH é também menos afetada por processos mórbidos não tireóideos e pode persistir não afetada por alterações nas proteínas de ligação do hormônio tireóideo.

Testes mais elaborados do estado funcional do eixo hipotálamo-hipofisário podem exigir a estimulação pelo TRH. É administrada uma dose endovenosa de TRH, cuja resposta normal deverá ser uma elevação do TSH, que alcança o pico dentro de 15 a 35 minutos. Nesses casos, uma insuficiência hipofisária demonstra uma resposta subnormal ao TRH, enquanto os pacientes com hipotireoidismo primário demonstram uma liberação maior pela hipófise anterior.

Níveis Séricos de Tri-iodotironina e de Tiroxina

A produção da tireoide é inicialmente avaliada dosando-se o T_4 total do soro e o índice de T_4 livre. O T_4 total poderá ser afetado por alterações na produção do hormônio ou pela ligação do hormônio às proteínas do soro; portanto, uma avaliação cuidadosa da função da tireoide requer a dosagem dos níveis de T_4 livre. O ensaio do T_4 total mede não só o hormônio livre, mas também ligado à proteína. Entretanto, a medida do T_4 livre no soro é difícil e, em geral, os métodos indiretos são suficientes. A este respeito, o teste de captação de resina de T_3 representa uma das medidas indiretas mais comuns da proporção de T_4 que não está ligada à proteína. Este consiste em T_3 radiomarcado adicionado ao soro do paciente. A mistura é incubada com uma resina de troca de íons que permite a competição com as proteínas de ligação do soro pelo hormônio tireóideo. Nos níveis mais elevados de T_4, a disponibilidade dos sítios de ligação diminui, e uma grande percentagem do T_3 radiomarcado é inserida à resina. Se a concentração absoluta do T_4 for baixa, mais T_3 radiomarcado está ligado e, por isso, a captação da resina é alta. A percentagem do traçador ligado varia inversamente à concentração e à afinidade dos sítios de ligação T_4 não ocupados no soro. O produto da percentagem da captação e da concentração total do T_4 no soro é usado para calcular o índice de T_4 livre. Esse valor reflete a concentração absoluta de T_4 no soro. Essas medidas geralmente não são envolvidas na triagem de rotina, porém são úteis no diagnóstico da tirotoxicose T_3.

Calcitonina

Nos pacientes com massas tireóideas e nos quais haja suspeita da síndrome de neoplasia endócrina múltipla (NEM) do tipo 2, ou de carcinoma medular esporádico, deve ser obtido o nível de base da calcitonina. Se houver dúvida sobre o diagnóstico, deve ser feita a avaliação da calcitonina estimulada pela pentagastrina ou pelo cálcio, empregando-se o teste de 4 a 5 horas. Além disso, a calcitonina pode ser usada como um teste de triagem em famílias com a síndrome NEM tipo 2 para documentar a doença clinicamente inaparente. Entretanto, o uso da triagem pela calcitonina em todos os pacientes com uma massa na tireoide não é custo-eficaz nem necessária.

Captação do Iodo Radioativo

O teste de captação do iodo radioativo está se tornando menos amplamente usado em razão das dosagens bioquímicas mais exatas do T_3, do T_4 e do TSH. Esse teste era realizado com a administração do iodo 123 (^{123}I), calculando-se a captação pela radiocintigrafia. Os valores normais devem ficar na faixa de 15% a 30% da captação do radionuclídeo depois de cerca de 24 horas. O uso do ^{123}I é preferível por sua meia-vida mais curta e menor exposição à radiação em comparação com o ^{131}I, usado para radioablação de neoplasias da tireoide.

Níveis de Autoanticorpos da Tireoide

Nos distúrbios tireóideos autoimune, incluindo a doença de Graves e a tireoidite de Hashimoto, são produzidos antígenos antitireóideos (imunoglobina estimuladora da tireoide, anticorpos antimicrossomiais). A detecção de autoanticorpos é extremamente útil para o diagnóstico dos distúrbios autoimunes. Cerca de 95% dos pacientes com tireoidite de Hashimoto e 80% com a doença de Graves têm anticorpos antimicrossomais detectáveis. Na doença de Graves, os anticorpos circulantes têm uma alta afinidade para o receptor de TSH nas células foliculares da tireoide. Os ensaios mais recentes têm maior sensibilidade e podem permitir a detecção mais precoce da doença de Graves e, ao mesmo tempo, monitorar o sucesso do medicamento no tratamento da tireoide.

DISTÚRBIOS DO METABOLISMO DA TIREOIDE — DOENÇA BENIGNA DA TIREOIDE

Hipotireoidismo

Para um estado eutireóideo na periferia, é necessário um delicado equilíbrio entre a produção central e a ação periférica de T_3 e de T_4. O hipotireoidismo clínico é, em geral, associado a um decréscimo da produção na glândula tireoide, embora possam também ocorrer estados de limitada atividade na periferia. Em muitos países subdesenvolvidos, a ingestão insuficiente de iodo explica a grande quantidade de estados hipotireóideos. Nos países mais desenvolvidos, a maioria dos casos de hipotireoidismo em adultos é causada pela tireoidite de Hashimoto, pela terapia com iodo radioativo ou por ablação cirúrgica. Outras causas de hipotireoidismo estão se tornando clinicamente relevantes, incluindo a alteração da função da tireoide determinada por medicamentos, particularmente no caso da droga antiarrítmica amiodarona. Outras causas mais raras de hipotireoidismo dizem respeito aos defeitos hereditários na síntese dos hormônios tireóideos, que incluem defeitos na peroxidase tireóidea e na produção de tireoglobulina. Além disso, em crianças, poderá ocorrer desenvolvimento tireóideo anormal, abrangendo agenesia ou hipoplasia da tireoide. Anormalidades do sistema nervoso central resultantes de distúrbios da hipófise anterior ou do hipotálamo podem produzir um hipotireoidismo

com base, centralmente, por falta de secreção de TSH ou de TRH. Finalmente, tem sido descrito um tecido periférico resistente à ação do hormônio tireóideo, possivelmente por uma alteração do mecanismo receptor.[7]

Bócio Endêmico

A deficiência de iodo pode resultar em uma doença completamente evitável designada bócio endêmico, que, nas suas formas mais graves, resulta em cretinismo endêmico. Estima-se que em cerca de um terço da população mundial, especificamente nos países subdesenvolvidos, poderá ocorrer deficiência de iodo, fazendo com que cerca de 12 milhões de pessoas possam sofrer de cretinismo endêmico. Embora alguns países no sudeste da Ásia, incluindo Índia, Indonésia e China, respondam pela maioria da população do mundo em risco de deficiência de iodo, uma carência entre leve e moderada pode ainda ser observada em alguns países da Europa, incluindo Itália, Espanha, Hungria, Polônia e Iugoslávia. Nas áreas com deficiência mais grave de iodo, os sinais e sintomas do bócio manifestam-se em idade mais precoce. A prevalência aumenta acentuadamente na segunda infância, atingindo o pico na puberdade. O surgimento do bócio decresce na idade adulta, mas se mantém levemente mais frequente nas mulheres.[9]

Consequências Metabólicas da Deficiência de Iodo

As alterações fisiológicas crônicas que resultam de uma deficiência de iodo durante toda a vida determinam alterações anatômicas e metabólicas de variável significado. Como resultado da deficiência crônica de iodo, ocorre decréscimo da produção de T_4 e de T_3, levando a uma depuração gradualmente crescente das reservas de iodo da tireoide e a uma diminuição da excreção renal do iodo. Ocorre também uma crônica produção preferencial de T_3 em vez de T_4, bem como maior facilidade de conversão periférica do T_4 em T_3. Ao tornar a produção do T_3 e a depuração do hormônio metabolicamente ativo o mais eficiente possível, o hipotireoidismo clínico é, em grande parte, evitado por um padrão bioquímico de baixa do T_4 sérico, com elevação do TSH e manutenção dos níveis de T_3 normais ou acima dos normais. Nos casos mais graves, as concentrações de T_3 e de T_4 são baixas, e ocorrem elevações séricas do TSH. Nessas situações, é frequentemente encontrado o cretinismo. Acompanhando as alterações fisiológicas em resposta à deficiência de iodo, ocorre um aumento difuso da glândula tireoide. Os folículos tireóideos apresentam resposta hipertrófica com redução dos espaços foliculares. À medida que a deficiência de iodo torna-se mais grave, os folículos podem tornar-se inativos e depois ficar distendidos pelo coloide. Áreas de hiperplasia nodular focal podem se desenvolver e formar nódulos, alguns dos quais podendo evoluir para nódulos quentes e assumir funções autônomas. Outros tornam-se inativos e inertes. Podem ocorrer necrose, retração e hemorragia, resultando em regressão fibrosa; todos esses distúrbios englobam um acentuado aumento da glândula, muitas vezes com aspecto assimétrico.[9]

Hipotireoidismo Pós-radiação

Hipotireoidismo clínico planejado poderá ser o resultado do tratamento de certos distúrbios com o ^{131}I. Este tratamento tornou-se crescentemente popular para pacientes com estados hipertireóideos, incluindo a doença de Graves. Estima-se que entre 50% e 70% dos pacientes que recebem mais de 10 mCi tornem-se clinicamente hipotireóideos. Para os pacientes que estão empreendendo esse tipo de tratamento, faz-se necessária uma continuada monitoração anual da tireoide.

A radiação por feixe externo em pacientes portadores de doença linfomatosa do mediastino ou de câncer de cabeça e pescoço é associada a hipotireoidismo subclínico. Este fato é particularmente importante em pacientes que já tiveram ressecção da tireoide decorrente de doenças benignas ou malignas.

Hipotireoidismo Pós-cirúrgico

No caso em que não há disponibilidade de terapia com ^{131}I para os pacientes com hipertireoidismo ou com a doença de Graves, a ablação cirúrgica constitui um modo eficaz para induzir hipotireoidismo permanente. A incidência de hipotireoidismo pós-operatório permanente está relacionada com a capacidade do cirurgião e à quantidade de glândula excisada. Entretanto, a taxa de complicações como lesão do nervo laríngeo recorrente e hipocalcemia é maior quanto mais agressiva for a ablação cirúrgica. Outros fatores que afetam a ocorrência pós-operatória de hipotireoidismo incluem a administração de drogas antitireóideas, a disponibilidade de iodo dietético e a infiltração linfocítica do tecido remanescente.

Hipotireoidismo Farmacológico

Drogas Antitireóideas

As drogas antitireóideas comuns (metimazol e PTU) podem, quando administradas em quantidade suficiente, acarretar hipotireoidismo. No acompanhamento de pacientes que estão fazendo uso dessas drogas, é imperativo monitorá-los cuidadosamente e conhecer o processo mórbido ao qual estão predispostos.

Amiodarona

A amiodarona é uma droga antiarrítmica eficaz no tratamento de arritmias ventriculares. Essa droga contém uma quantidade significante de iodo, razão pela qual a dosagem comum pode agravar a disfunção da tireoide. A administração prolongada pode determinar tireoidite e o resultante hipertireoidismo, seguido de hipotireoidismo transitório. Esta tireoidite é, com frequência, associada a um aumento dos níveis de interleucina-6 no soro, sugerindo uma resposta inflamatória mediada pela citocina. Nos pacientes que estão usando amiodarona, especialmente nos que têm doença de Hashimoto documentada anteriormente, poderá ocorrer disfunção tireóidea grave.

Lítio

Certos distúrbios psiquiátricos, incluindo psicose maníaco-depressiva, apoiam-se no lítio para o tratamento. O lítio tem a capacidade de inibir a formação de hormônios dependentes da via do AMP cíclico e pode, por esse mecanismo, inibir a formação do hormônio tireóideo. O hipotireoidismo em pacientes que estão fazendo uso de lítio é, em geral, mais frequentemente observado nos que têm doença de Hashimoto, embora possa ocorrer em pacientes com função normal da tireoide.

Citocinas

Os efeitos das citocinas na tireoidite podem gerar e agravar a doença. A natureza exata deles no desenvolvimento da tireoidite de Hashimoto ainda é obscura. Sabe-se que pacientes submetidos a tratamento pelo interferon-alfa ou pela interleucina-2 para certas doenças malignas podem desenvolver hipotireoidismo, que é reversível com a interrupção da terapia. Esse ponto é particularmente importante em pacientes com tireoidite de Hashimoto subjacente, cabendo levantar cuidadosamente a história deles.

Quadro Clínico e Diagnóstico do Hipotireoidismo

O feto em desenvolvimento e o recém-nascido estão, em geral, protegidos contra o hipotireoidismo pela passagem transplacentária do T_4. Ao nascer, uma insuficiência da função tireóidea, quando prolongada, poderá resultar em significativas e, às

vezes, irreversíveis alterações no desenvolvimento que resultam em deficiência de crescimento, retardamento mental e nanismo. Essa síndrome é designada cretinismo. Quando se instala durante os últimos anos da infância, o hipotireoidismo poderá resultar em decréscimo da capacidade intelectual, mas não necessariamente em retardamento mental. Poderão estar presentes sinais físicos tais como prolapso retal, distensão abdominal e hérnia umbilical. Durante a adolescência, essa situação é conhecida como hipotireoidismo juvenil.

Em adultos, o hipotireoidismo espontâneo é, em geral, manifestado em mulheres (80%) e é um processo mais insidioso, associado a uma lenta e progressiva insuficiência de função. Na maioria dos casos, esse processo se deve a uma tireoidite linfocitária. Os sintomas clássicos compreendem fadiga, cefaleia, perda de peso, secura da pele, cabelos quebradiços e câimbras musculares. Uma progressão grave da doença poderá resultar em sintomas cardiovasculares, incluindo hipertensão, bradicardia, derrames pericárdicos e pleurais. Distensão abdominal e constipação são sinais de hipotireoidismo grave. Em 12% dos casos poderá ocorrer anemia.

Diagnóstico

Na investigação do paciente com sintomas subjetivos de fadiga ou de constipação, ou na investigação de anormalidades cardíacas, não pode ser negligenciada a avaliação da função da tireoide. No hipotireoidismo clássico, a avaliação laboratorial revela decréscimo dos valores de T_4 e de T_3, com aumento dos níveis de TSH e colesterol.

Tratamento

Uma vez estabelecido o diagnóstico, a L-tiroxina representa um tratamento seguro e eficaz. Está disponível em preparações oral, intramuscular e intravenosa. A maioria dos pacientes pode ser tratada com medicação oral. A dose é calculada de acordo com o peso do paciente. Os pacientes com hipotireoidismo clínico grave devem ser monitorados estritamente e iniciados gradualmente em doses crescentes, devido à sensibilidade ao hormônio como resultado da depleção crônica das catecolaminas sobre o miocárdio.

Tireoidite

Tireoidite Supurada Aguda

A infecção supurada aguda da tireoide é extremamente rara e, em geral, resultado de uma infecção piogênica aguda das vias aéreas superiores. O processo resulta em dor localizada e normalmente unilateral. A drenagem do abscesso, acompanhada de antibióticos, é eficaz e raramente acontecem efeitos a longo prazo sobre a função tireóidea.

Tireoidite de Hashimoto

Uma das principais causas de hipotireoidismo na população adulta é a tireoidite de Hashimoto. Um complexo fenômeno imunológico resulta na formação de complexo imune e de complemento na membrana basal das células foliculares. Isso resulta em alterações da função da célula tireóidea que impedem a formação de T_3 e de T_4. Essas reações celulares resultam, finalmente, em uma infiltração de linfócitos e consequente fibrose, que decresce o número e a eficiência dos folículos. À medida que esse fenômeno imune continua, é detectada a presença de anticorpos bloqueadores de TSH. São produzidos anticorpos microssomais tireóideos que mais provavelmente são os mediadores-chave no processo inicial de fixação do complemento. À medida que o processo imune continua, podem ocorrer alterações nas funções da tireoide pelos níveis desses anticorpos. Finalmente, nos pacientes com presença persistente de anticorpos bloqueadores de TSH, poderá instalar-se um estado clínico de hipotireoidismo.

Tireoidite Subaguda

Nos Estados Unidos, na Inglaterra e no Japão, a tireoidite subaguda ocorre mais em mulheres (2:1). Na maioria das séries, a média de idade é de 40 anos. A causa exata não é conhecida, embora seja admitida como de origem viral, ou autoimune. Na maioria dos pacientes, a história de infecção respiratória alta antes do início da tireoidite pode ser identificada. Os pacientes apresentam tumefação difusa na área cervical e dor súbita. Aproximadamente dois terços dos pacientes queixam-se de febre, perda de peso e fadiga intensa. Biopsia por agulha fina (BAF, do inglês *fine-needle aspiration*) poderá ser diagnóstica se demonstrada a presença de células gigantes de tipo corpo estranho epitelioide, que caracteriza a lesão. A patologia microscópica mostra grandes folículos infiltrados por células mononucleares neutrófilos e linfócitos.

O tratamento com esteroides e anti-inflamatórios não esteroides é eficaz para aliviar os sintomas. Entretanto, o processo mórbido geralmente continua, não afetado por essas medicações.

Estruma de Riedel

A tireoidite de Riedel (estruma) é uma rara doença que se manifesta como um processo inflamatório duro e crônico envolvendo toda a tireoide. Podem ocorrer sintomas de grande desconforto por causa da extensão para a traqueia, o esôfago e o nervo laríngeo. Consequentemente, os pacientes podem apresentar-se com iminente obstrução das vias aéreas ou com disfagia. O envolvimento unilateral dos sintomas poderá sugerir malignidade, induzindo intervenção cirúrgica. Os achados na operação podem, também, ser impressionantes, porque o processo pode estender-se para dentro da traqueia ou do esôfago, com obliteração dos planos e dos reparos anatômicos. A patologia cirúrgica revela tecido fibroso denso e obliteração quase total da arquitetura normal do folículo. Macroscopicamente, o processo poderá resultar em grave obstrução traqueal e esofágica.

O tratamento com reposição do hormônio tireóideo é eficaz. A obstrução traqueal ou esofágica poderá requerer abordagem cirúrgica imediata para aliviar os sintomas. Esta operação deve ser executada por um cirurgião experiente em tireoide que deverá remover somente a parte da glândula responsável pela compressão.

Hipertireoidismo

O processo mórbido associado a um aumento de secreção da tireoide resulta em um previsível estado hipermetabólico. O aumento de secreção da tireoide pode ser causado por alterações primárias dentro da glândula (doença de Graves, bócio nodular tóxico, adenoma tireóideo tóxico), ou por distúrbio do sistema nervoso central com estimulação da tireoide pelo aumento do TSH produzido. A maioria dos estados hipertireóideos ocorre em razão de uma disfunção primária. Estados hipertireóideos mais incomuns podem resultar de ingestão descontrolada de extratos tireóideos exógenos, de gravidez molar com maior liberação de gonadotropina coriônica humana e, incomumente, de malignidade tireóidea com superprodução do hormônio tireóideo.

Doença de Graves

A maioria dos estados de hipertireoidismo é causada pela doença de Graves (bócio tóxico difuso). Essa condição foi inicialmente descrita por um médico irlandês, Dr. Robert Graves, em 1835. A maioria dos pacientes é de mulheres entre 20 e 40 anos de idade. O hipertireoidismo na doença de Graves é

causado por anticorpos estimuladores do TSH-R. Embora existam várias teorias sobre o estímulo que inicia a produção desses anticorpos, não há consenso sobre a etiologia do processo. É possível a suscetibilidade genética a essa doença. Têm sido feitas descrições de aumento de probabilidade de doença de Graves em gêmeos idênticos.[10]

Patologia

Ao exame microscópico, os folículos são pequenos, com epitélio colunar hiperplásico. A hiperplasia dessas células é exibida por um núcleo que se divide rapidamente e projeções papilares do epitélio folicular dentro dos folículos centrais. Em muitos pacientes com a doença de Graves é também demonstrável um aumento de deposição de tecido linfoide.

Quadro Clínico

O paciente com a clássica doença de Graves apresenta, quase sempre, massa cervical visivelmente aumentada, consistente com um bócio que pode produzir ruído audível secundário ao aumento do fluxo vascular. A tiretoxicose acompanhante e a exoftalmia completam a tríade clássica da doença. Esse quadro clínico pode ser acompanhado por queda de cabelos, mixedema, ginecomastia e esplenomegalia. A compressão traqueal poderá resultar em sintomas obstrutivos das vias aéreas, embora a compressão aguda com angústia respiratória seja muito rara.

As consequências oculares da tiretoxicose prolongada e não tratada, tais como proptoses, edemas supraorbital e infraorbital, e edema conjutival, podem ser graves. Acredita-se que a oftalmopatia seja causada pela estimulação de TSH-R nos tecidos retroorbitários em pacientes com doença de Graves.[11] Na sua forma mais grave, o espasmo das pálpebras superiores, o que resulta em retração e visualização de uma quantidade maior de esclera do que no estado normal, pode induzir a uma pálpebra preguiçosa e à exacerbação de uma conjuntiva já congestionada. Todos esses fenômenos relacionados com a pressão poderão progredir para um decréscimo dos movimentos oculomusculares, oftalmoplegia e diplopia. A lesão do nervo óptico e a cegueira poderão ser o resultado a longo prazo, se a doença subjacente não for corrigida. Entretanto, isso raramente é visto de forma corrente com testes diagnósticos aperfeiçoados que detectam a doença de Graves em estádios iniciais. O hipertireoidismo persistente deve ser tratado agressivamente a fim de remover o estímulo aos tecidos retroorbitários.

A apresentação clássica dos pacientes com tireotoxicose consiste em sudorese, perda de peso, intolerância ao calor e sede. O estresse cardiovascular pode ser demonstrado por insuficiência cardíaca de alto débido e insuficiência cardíaca congestiva com edema periférico. As arritmias incluem taquicardia ventricular ou fibrilação atrial. Os sinais gastrointestinais poderão incluir aumento da frequência intestinal até diarreia e depleção eletrolítica. O ciclo menstrual poderá estar alterado até amenorreia. Os sinais psiquiátricos poderão consistir em alteração no tipo de sono, oscilações do humor emocional, fadiga, excitabilidade e agitação.

Diagnóstico

Massa aumentada e lisa na tireoide, bem como sinais e sintomas de tireotoxicose, sugere o diagnóstico. Uma investigação custo-eficaz poderá incluir história cuidadosa, exame físico e testes de função tireóidea. Deverá ser demonstrado, além dos elevados níveis de T_3 e T_4, um decréscimo ou um nível indetectável de TSH. É, em geral, detectada a presença de anticorpos tireóideos em elevadas quantidades. Uma cintigrafia com radionuclídeos^{123}I deverá demonstrar captação difusa por toda a glândula aumentada. Para avaliar os pontos de referência clínica, poderá ser realizada ultrassonografia ou tomografia computadorizada (Fig. 36-5). Todavia, a necessidade absoluta dessas duas imagens para a avaliação pré-operatória não universalmente aceita.[12]

Tratamento

Uma vez estabelecido o diagnóstico da doença de Graves, o tratamento deve ser rapidamente iniciado para melhorar os sintomas e diminuir a produção de hormônio. Isto é particularmente essencial para os pacientes com exoftalmia que ameaça a visão. A primeira é controlada com terapia β-bloqueadora, que deve ser iniciada imediatamente, e a última, com tionamida, ablação com iodo radioativo, ou operação, cada qual igualmente efetivo na normalização dos níveis séricos de hormônios tireóideos em 6 semanas.[13] Evidentemente que os pacientes com a doença de Graves precisam ser instruídos sobre as escolhas apropriadas, os riscos de cada tratamento e a expectativa do sucesso completo.

Terapia com Radionuclídeo Nos Estados Unidos, a terapia com o iodo radioativo é o tratamento de escolha para a maioria dos pacientes com a doença de Graves. O radionuclídeo mais comumente empregado é o ^{131}I. Este causa ablação da tireoide em 6 a 18 semanas.[14] Pacientes com hipertireoidismo moderado, bem tolerado podem ser submetidos à ablação por iodo radioativo imediatamente. Entretanto, os idosos ou com tireotoxicose grave podem requerer pré-tratamento com tionamida. A taxa global de cura é de 90%. O hipotireoidismo irá desenvolver-se em pacientes curados, por esse motivo é necessário medir cuidadosamente os níveis de hormônios tireóideos e TSH em intervalos regulares após a terapia. Muitos pacientes são candidatos ao iodo radioativo; exceções incluem mulheres grávidas ou lactantes ou aquelas com nódulo supeito.

As vantagens da terapia com o ^{131}I incluem evitar a operação e os riscos associados ao dano ao nervo laríngeo recorrente, hipotireoidismo ou recidiva pós-cirúrgica. Poderá ocorrer que, a longo prazo, a terapia com ^{131}I seja mais custo-eficaz; entretanto, a vantagem financeira não é tão clara se for necessário repeti-la ^{131}. As desvantagens incluem a exacerbação das arritmias cardíacas, particularmente em pacientes idosos, o uso em mulheres grávidas com o possível dano fetal, bem como o agravamento dos problemas oftálmicos e as raras, porém possíveis, crises tireotóxicas, que colocam a vida dos pacientes em risco.

Medicação Antitireóidea PTU e metimazol inibem a organificação do iodo na tireoide, mas também da conjugação das moléculas de iodotirosina para formar T_3 e T_4. O PTU tem o efeito adicional de bloquear a conversão periférica do T_4 em T_3. Isso é importante porque o excesso periférico de T_3 e de T_4 desempenha múltiplos efeitos hiperdinâmicos e hipermetabólicos. Além disso, os efeitos adrenérgicos periféricos da tireotoxicose podem, também, ser modulados pelo uso de agentes β-bloqueadores como o propranolol. Em circunstâncias mais graves, os esteroides e os β-bloqueadores combinam seus efeitos para obter um rápido controle sobre os efeitos hipermetabólicos do aumento periférico de T_4 e de T_3. Os pacientes podem escolher entre um teste de medicação antitireóidea em vez de terapia com iodo radioativo. O objetivo dessa terapia é atingir o eutireoidismo; no entanto, hipotireoidismo pode resultar e necessitar de reposição de hormônio tireóideo. A medicação antitireóidea é eficaz para obter um rápido controle da tireotoxicose; entretanto, a taxa de recaídas depois da interrupção da medicação poderá se aproximar de 50% dentro de 12 a 18 meses. Adicionalmente, os pacientes devem ser monitorados quanto aos efeitos colaterais das drogas. Essas drogas podem produzir agranulocitopenia e, em raros casos, anemia aplásica. Outros efeitos colaterais são febre, poliarterite e eczemas cutâneos.[13]

A

B

Figura 36-5 **A,** Imagem por tomografia computadorizada ao nível da laringe mostrando grande massa heterogênea na tireoide, que comprometeu ambos os lobos e deslocou a laringe. Essa massa se estendeu para dentro do mediastino anterior. Este paciente, no final, demonstrou ter um grande bócio multinodular. **B,** Foto da macroscopia de bócio multinodular ressecado.

Ressecção da Tireoide A operação é preconizada pela minoria dos especialistas em tireoide nos Estados Unidos. Está indicada principalmente para pacientes com tireoide obstrutiva, receio da radioatividade, que não aderem ao tratamento medicamentoso ou que tiveram efeitos colaterias com as tionamidas. Outros candidatos são as grávidas e aqueles com nódulos suspeitos. As vantagens da ablação cirúrgica da tireoide incluem o tratamento rápido e eficaz da tireotoxicose sem necessidade de introduzir medicamentos e seus efeitos colaterais. A quantidade de tecido residual é um assunto de debate. A ablação completa do tecido tireóideo requer a tireoidectomia total, que é seguida das mais elevadas taxas de hipoparatireoidismo e de dano ao nervo laríngeo recorrente. Alguns grupos relataram que a tireoidectomia total representa o modo mais eficaz de tratar os pacientes com a doença de Graves grave, porque apresenta a mais baixa taxa de recaídas. Poderá acontecer que alguns pacientes, particularmente os portadores de oftalmopatia, sejam estabilizados com maior sucesso pela tireoidectomia total. A remoção de todo o foco antigênico pode ser a explicação mais provável para essa observação. Outros tipos de ressecção incluem a tireoidectomia subtotal ou quase total.

Para todo paciente hipertireóideo, é impositiva uma cuidadosa documentação do estado eutireóideo antes da operação. Se o paciente não for tratado de modo apropriado no pré-operatório, uma tempestade tireóidea poderá ameaçar sua vida. Felizmente, essa circunstância raramente é encontrada desde que devidamente evitada. A tempestade tireóidea é manifestada por taquicardia intensa, febre, confusão, vômitos até desidratação, superestimulação adrenérgica até mania e coma depois da ressecção da tireoide em um paciente hipertireóideo não controlado. O melhor modo de tratar a tempestade tireóidea consiste em previsão e preparação pré-operatória. Além disso, todos os pacientes que vão receber anestesia geral devem ser testados à procura de hipertireoidismo não diagnosticado, desde que clinicamente suspeitado. O tratamento do paciente com a crise tireotóxica declarada deverá incluir a rápida reposição do volume líquido e a rápida instituição de drogas antitireóideas, β-bloqueadores, soluções de iodo e esteroides. Em circunstâncias que ameaçam a vida, a diálise peritoneal ou a hemodiálise podem ser eficazes para baixar os níveis de T_4 e de T_3.

Bócio Nodular Tóxico/Adenoma Tóxico

O bócio nodular tóxico, também conhecido como doença de Plummer, refere-se a um nódulo com função autônoma dentro de uma glândula tireoide bociógena. Em geral, isso ocorre em pacientes com bócio endêmico. Existe maior produção de hormônio tireóideo independente do controle do TSH. Esses pacientes em geral têm uma evolução mais leve, sendo mais idosos do que os pacientes com a doença de Graves. Nesses pacientes, a tireoide poderá estar difusamente aumentada ou associada a bócios retroesternais. Os sintomas de apresentação são leves, os níveis do hormônio tireóideo periférico, elevados e os níveis do TSH, supressos. Os níveis de anticorpos tireóideos estão diminuídos. O diagnóstico é geralmente confirmado após

suspeita clínica, por meio cintigrafia com radionuclídeos ^{131}I que localiza uma ou duas áreas autônomas de função, enquanto o restante da glândula mostra decréscimo de atividade (Fig. 36-6).[12] O bócio nodular tóxico pode ser tratado com tionamidas, radioiodoterapia ou operação, muito embora os dois últimos sejam preferidos pois esses nódulos raramente se resolvem com terapia prolongada de tionamida. O iodo radiotaivo é mundialmente usado para pacientes com adenomas tóxicos, mesmo não sendo tão efetivo como na doença de Graves.[14] Muitos pacientes são eutireóideos após radioiodoterapia, pois o iodo radioativo se acumula preferencialmente em nódulos hiperfuncionantes. A abordagem cirúrgica deve ser por lobectomia ou por tireoidectomia quase total, particularmente quando os sintomas clínicos são acentuados. No caso de um adenoma único hiperfuncionante, a lobectomia frequentemente é curativa.

Bócio Não tóxico

Bócio Multinodular

Bócio multinodular descreve uma glândula aumentada, difusamente heterogênea. A apresentação inicial poderá incluir aumento difuso, porém a massa muitas vezes desenvolve nodularidade assimétrica. A causa dessa massa geralmente está na deficiência de iodo. Inicialmente, a massa é eutireóidea; entretanto, com o crescente tamanho, podem ocorrer elevações de T_3 e de T_4 e progredir gradualmente para o hipertireoidismo clínico. A investigação e o diagnóstico consistem na avaliação dos testes de função da tireoide. A ultrassonografia e a cintilografia radioisotópica demonstram substrato tireóideo heterogêneo. Os nódulos com deficiente captação podem apresentar-se como lesões suspeitas de malignidade. A incidência de carcinoma no bócio multinodular tem sido descrita como sendo de 5% a 10%. Por esse motivo, deve ser considerada a BAF para diagnóstico e ressecção das lesões suspeitas.[15]

Bócio Subesternal

O bócio subesternal é uma apresentação incomum da extensão intratorácica de uma tireoide aumentada, geralmente como resultado de bócio multinodular. A maioria dos bócios intratorácicos ou subesternais é designada como *secundária*, porque são aumentos ou extensões de bócios multinodulares baseados na vasculatura inferior da tireoide. Essas formações expandem-se para baixo e para dentro do mediastino anterior. O extremamente raro (~1%) bócio subesternal *primário* origina-se como um tecido tireóideo anormal dentro do mediastino anterior ou posterior, é baseado na vasculatura intratorácica e não é nutrido pela artéria tireóidea inferior.

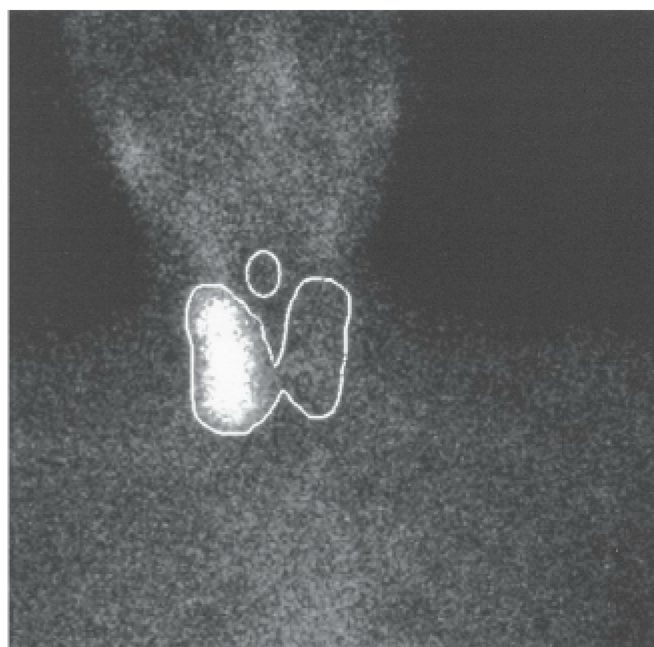


Figura 36-6 Cintigrafia com ^{131}I demonstrando uma área de aumento de captação no lobo direito em uma mulher de 32 anos que apresentava nódulo palpável e testes de função da tireoide normais. Esta imagem é consistente com nódulo tóxico ou hiperfuncionante.

Considerações Especiais para o Paciente com Bócio

Um paciente com uma grande massa na tireoide (> 5 cm) pode apresentar-se com um espectro de sintomas que variam desde nenhum até disfagia acentuada, sufocação e dor. Ocasionalmente, o diagnóstico é sugerido pelo achado de massa no mediastino anterior na radiografia do tórax. Em 10% a 20% dos casos, um paciente assintomático poderá não apresentar anormalidade palpável na área cervical e uma lesão completamente intratorácica.

O estudo de imagem preferido é a TC, que deverá incluir todas as regiões desde a mandíbula até o abdome superior (Fig. 36-5). A própria lesão deverá ser classificada. Os bócios benignos têm margens arredondadas e lisas. As doenças malignas tireóideas quase sempre têm margens mal definidas. A TC permite também avaliação de linfonodos e metástases regionais. Se o paciente apresentar história de dor e de suores noturnos, deve ser considerado o diagnóstico de linfoma. O uso da BAF guiada por TC é importante para assegurar o diagnóstico tecidual. A imagem por ressonância magnética (RM) em geral não acrescenta informação significativa a uma bem executada TC. Para o paciente com lesão intratorácica e história de tosse, a broncoscopia pré-operatória poderá fornecer importantes informações sobre o estado das cordas vocais e a possível invasão luminar por câncer.

A abordagem cirúrgica inicial para quase todos os bócios e outras massas da tireoide se dá por incisão cervical. Os bócios são, em geral, facilmente mobilizados, mesmo quando subesternais. O suprimento de sangue é normalmente baseado na artéria tireoide inferior que está na sua posição normal, permitindo que massas subesternais, ainda que grandes, sejam facilmente mobilizadas para o pescoço. Atenção especial deve ser dada à localização do esôfago, da traqueia e do nervo laríngeo recorrente. O esôfago poderá ser lesado por manipulação superagressiva da massa da tireoide. O nervo laríngeo recorrente é, em geral, deslocado para a parte posteroinferior; entretanto, poderá ser puxado para diante, sobre a massa, e lesado nessa posição. Deve-se ter cuidado na mobilização da massa até que o nervo seja identificado. Se houver um significativo sangramento do mediastino anterior ou se a anatomia e a localização do nervo laríngeo recorrente estiverem em dúvida ou, ainda, se a massa não puder ser mobilizada através do campo cirúrgico, deverá ser feita uma extensão da incisão cervical até uma esternotomia mediana.

INVESTIGAÇÃO E DIAGNÓSTICO DO NÓDULO SOLITÁRIO DA TIREOIDE

Depois do achado de um nódulo solitário, o tratamento e a decisão final quanto à intervenção cirúrgica dependem do conhecimento de uma investigação custo-eficaz e do prognóstico (Fig. 36-7). A maioria dos pacientes que apresenta um nódulo solitário da tireoide provavelmente tem lesão benigna; entretanto, em todos esses pacientes, o câncer da tireoide é uma possibilidade real. A decisão entre o manuseio conservador ou a terapia cirúrgica apoia-se na cuidadosa análise do

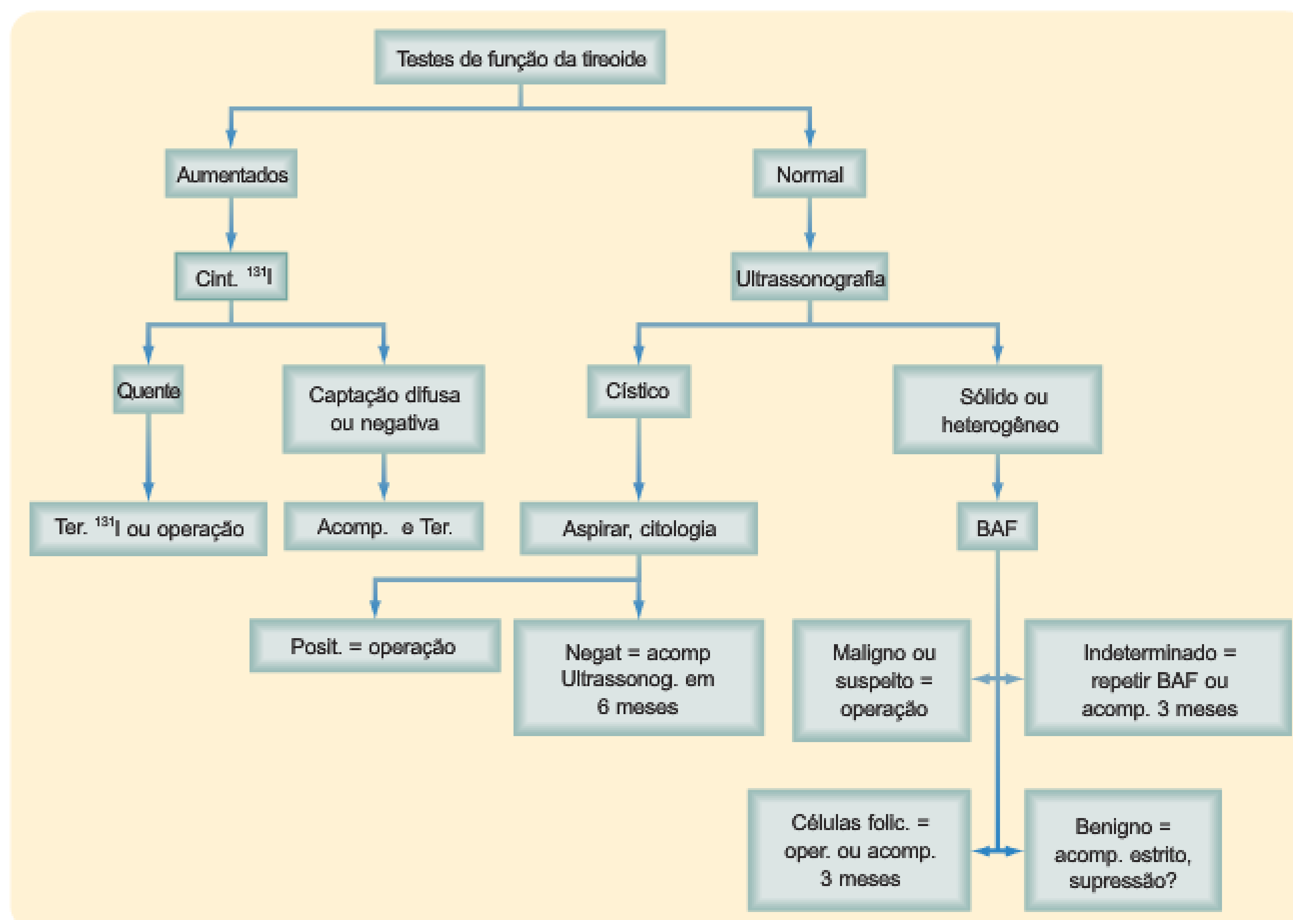


Figura 36-7 **Investigação de um nódulo solitário da tireoide. Acomp., acompanhamento; BAF, biopsia por agulha fina; Cint., cintigrafia; Oper., operação; Folic., foliculares; Negat., negativo; Posit., positivo; Ter., terapia; Ultrassonog., ultrassonográfico.**

modo de apresentação, da avaliação das imagens e dos métodos de intervenção diagnóstica.[12,16,17]

Apresentação

Um número crescente de nódulos tireóideos vem sendo encontrado incidentalmente, possivelmente pelo aumento de avaliações e pela sofisticação dos métodos de imagem. A frequência do aparecimento de um nódulo na tireoide aumenta com a idade. Nódulos solitários palpáveis são cerca de quatro vezes mais prevalentes em mulheres do que em homens. Muitos e diferentes distúrbios podem originar um nódulo tireóideo. É muito importante excluir o câncer tireóideo em qualquer circunstância clínica. O rápido crescimento da massa e os sinais de possível invasão, tais como dor ou rouquidão, são mais sugestivos, porém inconclusivos, de malignidade (Fig. 36-8).[12]

Avaliação Diagnóstica

A investigação de um paciente com um nódulo solitário tem início com a cuidadosa história e o exame físico. Grupos clínicos com maior risco para câncer em um nódulo tireóideo são crianças, homens, adultos jovens com menos de 30 anos e idosos com mais de 60 anos e aqueles expostos à terapia de radiação, especialmente durante a infância. Para obter a história do paciente, deve, também, ser investigada a exposição à radiação em fontes ocupacionais, ou por irradiação de cabeça e pescoço, particularmente no início da vida. Adicionalmente, justifica-se uma história minuciosa à procura de distúrbios endócrinos específicos, incluindo carcinoma medular, MEN tipo 2, ou câncer papilífero da tireoide, ou polipose familiar, incluindo a síndrome de Gardner.

No exame físico, é importante incluir uma cuidadosa palpação da tireoide, bem como dos triângulos cervicais anterior e posterior. É também importante a determinação do tamanho e da consistência do nódulo. Múltiplos nódulos ou uma nodularidade difusa sugerem diagnóstico benigno. Um nódulo solitário duro, particularmente em homens mais idosos, é suspeito de diagnóstico maligno.

Avaliação Laboratorial

As provas de função da tireoide, incluindo a medida de T_4 livre T_3 livre e de TSH, poderão identificar pacientes com estados hipertireóideos não suspeitados e ditar a investigação apropriada (Fig. 36-7). Tem sido descrito que a verificação da tireoglobulina do soro é útil na previsão do carcinoma bem diferenciado; entretanto, seu uso rotineiro não é universalmente aceito. Quando houver suspeita clínica de carcinoma medular, seja pela história familiar ou pela biopsia por agulha fina, deverá ser dosado o nível de calcitonina do soro. No entanto, o uso rotineiro dessa abordagem para as massas da tireoide não parece ser útil.[16]

Imagem da Tireoide

Ultrassonografia

A ultrassonografia é útil para avaliação do nódulo tireóideo. Entre as suas vantagens incluem-se portabilidade, baixo custo e ausência de radiação ionizante. Além disso, é extremamente útil em pacientes que estão sendo tratados de modo conservador, para acompanhamento de possível aumento de volume de uma lesão suspeita. O uso da ultrassonografia se expandiu para o campo dos consultórios, estando também disponível para a avaliação intraoperatória. A ultrassonografia demonstrou ser

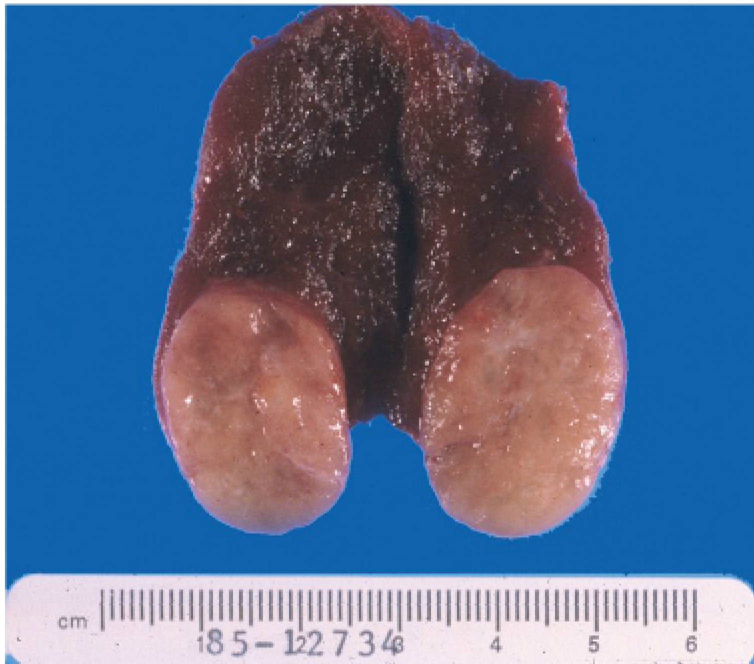


Figura 36-8 Esse nódulo sólido de 2 × 2,5 cm foi confirmado como adenoma folicular benigno em um estudo histopatológico definitivo.

Figura 36-9 Ultrassonografia pré-operatória demonstrando um nódulo tireóideo grande à esquerda com componentes sólidos e císticos. Essa lesão era um nódulo coloide e foi tratada com lobectomia.

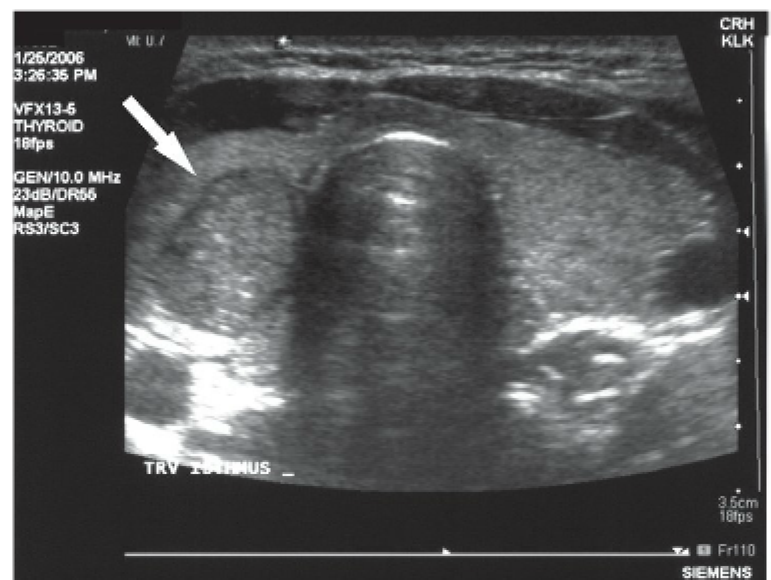


Figura 36-10 Ultrassonografia pré-operatória de nódulo único, sólido, homogêneo, dominante no lobo direito da tireoide (*seta*). Esses achados são suspeitos para malignidade, que foi confirmada pela operação.

extremamente eficaz na determinação da localização e das características (císticas *vs.* sólidas) dos nódulos, porém não em predizer acuradamente o diagnóstico dos nódulos sólidos (Figs. 36-9 e 36-10). O achado de uma lesão cística pode ser tranquilizante, mas esta representa uma pequena minoria entre os nódulos tireóideos (1% a 5%). Adicionalmente, cânceres tireóideos bem diferenciados podem ter componentes císticos, embora não seja tão comum.

A ultrassonografia é feita com uma sonda de alta frequência na faixa de 7,5 a 12 MHz. Os dispositivos de ultrassom tornaram-se portáteis o suficiente para permitir seu uso na clínica e na sala de operação. A ultrassonografia modo B pode ser usada no pré-operatório ou no intraoperatório e está sendo cada vez mais utilizada para auxiliar na biopsia por agulha fina (BAF).

Estudo com Radioisótopo

Enquanto a ultrassonografia permite uma avaliação anatômica, os estudos com radionuclídeos permitem avaliar a função tireóidea. O pertecnetato de tecnécio (^{99m}Tc) é captado rapidamente pela ativação das células foliculares. É capturado pelas células foliculares, porém não é organificado. O ^{99m}Tc tem meia-vida curta e baixa dose de radiação. Sua rápida absorção permite imediata avaliação de áreas da tireoide com aumento de captação (também chamadas de quentes) ou com hipofunção (também chamadas de frias). Como o estudo com ^{99m}Tc também mostra captação pelas glândulas salivares e pelas estruturas vasculares, é necessário ter muita experiência para a interpretação de doenças tireóideas.

A cintigrafia com ^{123}I e ^{131}I é também usada para avaliar o estado funcional na glândula (Fig. 36-6). Ambos são captados por células foliculares ativadas e organificadas. O ^{123}I tem meia-vida mais curta (12-13 horas) e produz imediatamente uma imagem. As vantagens da cintigrafia com o ^{123}I incluem baixa dose de radiação (30 mrad) e meia-vida curta. O ^{123}I é uma boa escolha para avaliação quando se suspeita de tireoides linguais ou bócios subesternais.

O ^{131}I tem meia-vida longa (8 dias) e emite altos níveis de radiação β. O ^{131}I é ótimo para o estudo de imagem do carcinoma de tireoide.[19] É a modalidade de exame de escolha para avaliação de metástases a distância.

A cintigrafia com radionucleotídeos demonstra a função dos nódulos tireóideos como *quente* (excesso de captação) ou *frio* (nenhuma captação) em comparação com o tecido circunjacente. Foi mostrada a ocorrência de câncer em 15% a 20% dos nódulos frios e, ainda, em 5% a 9% dos nódulos com captação dita morna ou quente, sendo então mandatória a continuação de investigação agressiva para nódulos clinicamente suspeitos, mesmo se eles não forem frios.

A tomografia com emissão de pósitrons (PET) com ^{18}F-fluordesoxiglicose pode ser usada para mostrar reconstrução de imagens em três dimensões. Existe um entusiasmo crescente para o seu uso na detecção do câncer primário ou metastático

da tireoide. Cabe salientar que o estudo com PET tem identificado ocasionalmente os incidentalomas na tireoide durante a investigação de outros tumores sólidos. A maioria desses achados, todavia, não é maligna. O uso apropriado da PET no estudo ou no acompanhamento dos nódulos tireóideos deve ainda ser mais bem estabelecido e confirmado.[20]

TC e RM

Já está bem estabelecido que a TC e a RM não acrescentam muito no estudo de nódulos tireóideos não complicados. Ambas as modalidades, contudo, podem ajudar na avaliação da extensão local da doença em estádios mais avançados do câncer tireóideo. A TC ou a RM é particularmente apropriada para avaliação de uma massa suspeita (ou câncer comprovado por biopsia) com linfonodos cervicais palpáveis. Além disso, ambas podem ser usadas para acompanhamento pós-operatório, sobretudo na suspeita de doença recorrente. É aconselhável a solicitação de RM ou TC na avaliação pré-operatória na presença de grandes massas tireóideas, com significante desvio da traqueia sugestivo de bócio subesternal na radiografia de tórax.

Tanto a TC quanto a RM são igualmente sensíveis e epecíficas para avaliação das massas tireóideas. Uma consideração deve ser feita quanto ao uso de contraste intravenoso para avaliação por TC de um possível câncer. A carga de iodo pode interferir nos planos pós-operatórios para cintigrafia com ^{131}I.[17]

Biopsia por Agulha Fina (BAF)

O uso de uma agulha de pequeno calibre para a BAF da tireoide tornou-se popular e, atualmente, representa uma das modalidades diagnósticas iniciais em pacientes com nódulos tireóideos. O uso de agulhas de menor calibre permitiu acentuada queda na taxa de complicações decorrentes do uso de agulhas de grosso calibre ou centrais e, ao mesmo tempo, manter a acurácia diagnóstica. Uma série de 561 resultados de BAF relatou taxa de sensibilidade de 86% e de 91% de especificidade. O diagnóstico exato de uma lesão benigna diminuiu significativamente as intervenções cirúrgicas nos pacientes com nódulos tireóideos. Ademais, a BAF pré-operatória está substituindo o uso da análise intraoperatória do corte de congelação.[21] Apesar do uso generalizado da BAF guiada por ultrassonografia, essa modalidade também está associada a uma taxa significativa de 20% a 25% de abordagem citológica inicial não diagnóstica.[18] O diagnóstico de malignidade pela BAF é associado a uma elevada taxa de acurácia, aproximando-se de 100%. Certas características citológicas isoladas do carcinoma papilífero permitem que o uso da BAF seja extremamente preciso em seu diagnóstico (Fig. 36-11).

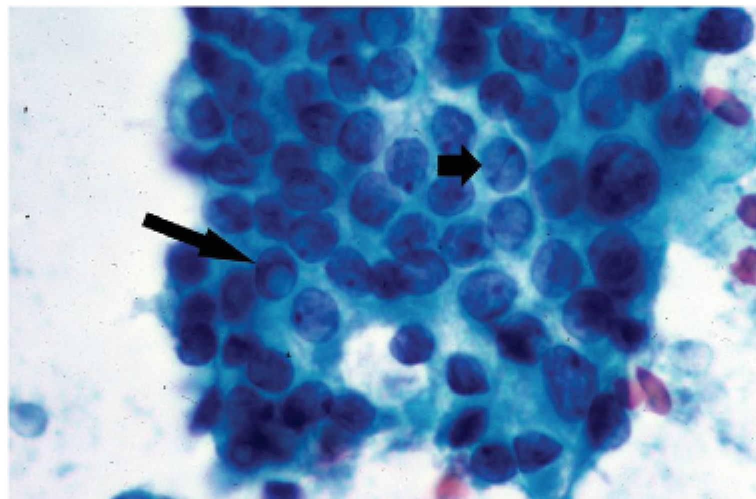


Figura 36-11 A aspiração por agulha fina de massa da tireoide permite a determinação da morfologia celular. Neste aspirado, as células revelam um sulco intranuclear (*seta grossa*), bem como citoplasma em "vidro-fosco" (*seta fina*) ("olhos da órfã Annie"). Essas características celulares são compatíveis com carcinoma papilífero da tireoide.

O diagnóstico do carcinoma folicular não pode ser estabelecido pela BAF. O diagnóstico do carcinoma medular ou anaplásico pela BAF é mais difícil, porém pode ser confirmado por citopatologistas experientes. Quando a BAF revela "células foliculares", deve ser tomada uma importante decisão. Embora a maioria desses casos seja de natureza benigna (adenoma folicular), esse diagnóstico não é de certeza e, no final, depende de um completo exame microscópico do espécime ressecado. Grandes séries mostram malignidade entre 6% e 20% das lesões da tireoide nas células foliculares demonstradas pela BAF.[22]

O diagnóstico de uma lesão benigna é fortemente sugerido pela presença de coloide e de macrófagos dentro do aspirado citológico. Nessa circunstância, pode ser feito o diagnóstico seguro de nódulo coloide ou de processo benigno. Entretanto, o paciente deve saber que esse diagnóstico está relacionado somente com o material aspirado. O tecido imediatamente adjacente ou contido em outra parte do nódulo poderá abrigar células malignas. Tem sido relatado que a faixa de resultados falso-negativos da BAF varia entre 1% e 6%.[16] Portanto, os nódulos benignos diagnosticados pela BAF devem ser acompanhados sequencialmente pela ultrassonografia para conferir se as características não se alteram. Se a BAF induzir a um diagnóstico "suspeito, porém não confirmador", caberá uma investigação mais agressiva quanto à possibilidade de malignidade. Algumas séries afirmam que mais da metade desses resultados da BAF vêm acompanhadas de células malignas. No caso de uma BAF indeterminada, deve-se repetir a aspiração ou empreender um estrito acompanhamento conservador do nódulo.[12]

BAF pode ser usada também para lesões que foram determinadas como císticas pela ultrassonografia. Para aspirar um líquido cístico, deve ser usada uma agulha de grosso calibre. O exame da maioria dos fluidos císticos resulta em achados citológicos benignos; entretanto, um carcinoma papilífero ocasional poderá se apresentar como um cisto e ser diagnosticado pelo exame citológico do fluido cístico.

Tomada de Decisão e Tratamento

A tomada de decisão sobre os nódulos da tireoide depende da interpretação e do uso judicioso das provas de função tireóidea, das imagens e da BAF (Tabela 36-1; Fig. 36-7). Todos os pacientes com um nódulo na tireoide devem ser submetidos aos testes de função tireóidea (incluindo T_4, TSH e captação de resina de T_3). Se o paciente tiver hipertireoidismo, deve se submeter a uma cintigrafia com tecnécio para confirmar se o nódulo é "quente". Se confirmado, o paciente deve ser submetido a uma cuidadosa monitoração com supressão da tireoide e novamente observado após 6 meses para confirmar se a supressão está sendo bem-sucedida e passar por uma reavaliação. Se a terapia supressiva falhou, a operação (geralmente lobectomia) é extremamente eficaz, mas, em geral, não é necessária (ver Bócio Nodular Tóxico/Adenoma Tóxico).

Para o paciente com um nódulo na tireoide e testes de função normais, deve ser feita ultrassonografia. As lesões císticas na ultrassonografia geralmente são benignas; entretanto, podem ocorrer carcinomas papilíferos císticos, embora raros. As lesões císticas devem ser aspiradas (aspirados sanguinolentos ou suspeitos devem ser enviados para citologia). Depois da aspiração, esses pacientes devem ser novamente avaliados dentro de 6 meses. Os pacientes com cistos recorrentes devem ser considerados candidatos cirúrgicos.

Tabela 36-1 Nódulos da Tireoide

DIAGNÓSTICO	FATORES RELACIONADOS COM O DIAGNÓSTICO	FATORES QUE CONFIRMAM O DIAGNÓSTICO	FATORES RELACIONADOS COM PIOR PROGNÓSTICO
Benignos			
Coloides	Bócio multinodular BAF mostra coloide e macrófagos	Operação	—
Nódulo hiperfuncionante	Hipertireoidismo	Cintigrafia com ^{131}I	—
Malignos			
Carcinoma papilífero	Exposição à radiação Operação anterior para carcinoma papilífero	BAF ou operação	Sexo masculino, idade > 40, tamanho > 3 cm, variante células altas
Carcinoma folicular	"Células foliculares" pela BAF	Patologia de corte permanente	Sexo masculino, idade > 40 anos, tamanho > 3 cm, tipo celular pouco diferenciado
Carcinoma medular	NEM tipos 2A e 2B Elevação no nível da calcitonina	Operação, BAF Níveis de calcitonina oncogene *ret*	NEM tipo 2B e esporádico
Carcinoma anaplásico	Rápida progressão da massa tumoral Dor, rouquidão	BAF Operações	Diagnóstico

BAF, biopsia por agulha fina; NEM, neoplasia endócrina múltipla.

Para os pacientes cujos nódulos são sólidos ou têm componentes mistos sólidos-císticos, a tomada de decisão depende de informação adicional. Os pacientes do sexo masculino com mais de 40 anos de idade, ou que têm uma história de exposição a radiações, têm maior probabilidade de apresentar câncer em um nódulo tireóideo. Esses pacientes devem ser informados sobre esses fatores e aconselhados a considerar a opção cirúrgica. No restante dos pacientes, existe a opção da BAF, que pode diagnosticar o câncer papilífero e sugerir fortemente o câncer medular ou o câncer anaplásico. Não poderá confirmar o câncer folicular nem estabelecer um diagnóstico completamente benigno. Os pacientes com células foliculares observadas na BAF, têm, em média, 6% a 20% de câncer. Por esse motivo, ao aconselhar os pacientes portadores de um nódulo sólido para o qual o diagnóstico pela BAF não foi de certeza, devem ser considerados os fatores já discutidos (idade, sexo, história de radiação). A natureza coloide do nódulo é, em geral, sugerida por aparência mista sólida-cística na ultrassonografia, enquanto a BAF mostra coloide e macrófagos. Se de outro modo não for suspeita, essas lesões podem ser acompanhadas de perto por ultrassonografias seriadas a cada 6 meses até chegarem à estabilidade. Alterações na aparência de lesões suspeitas deverão ser interpretadas como uma indicação cirúrgica (Figs. 36-12 e 36-13).[12,16]

O crescente aumento de avaliações por ultrassonografia alterou a incidência de pequenos cânceres nos Estados Unidos. A maioria mostra-se assintomática quando tem carcinomas papilíferos menores que 1 cm de tamanho. O fato é que essas lesões são altamente curáveis e estão associadas a uma mortalidade virtual inexistente, que necessitam ser bem avaliadas para se decidir quando realizar uma BAF e quando realizar uma operação.[23]

CÂNCER DA TIREOIDE

Nos Estados Unidos, o câncer da tireoide representa menos de 1% entre todas os tumores malignos, manifestando-se em cerca de 40 por 1 milhão de pessoas por ano. Anualmente, ocorrem 6 mortes por 1 milhão de pessoas. Entre 90% e 95% dos casos de câncer da tireoide são classificados como tumores bem diferenciados originados nas células foliculares. Estes incluem carcinomas papilíferos, foliculares e de células de Hurthle. O carcinoma medular da tireoide (CMT) responde por cerca de 6% dos cânceres da tireoide (dos quais ~20% a 30% são da base familiar NEM dos tipos 2A e 2B). O carcinoma anaplásico é um tumor agressivo, mas responde por menos de 1% dos carcinomas da tireoide nos Estados Unidos. Esses casos ocorrem principalmente em áreas deficitárias de iodo.

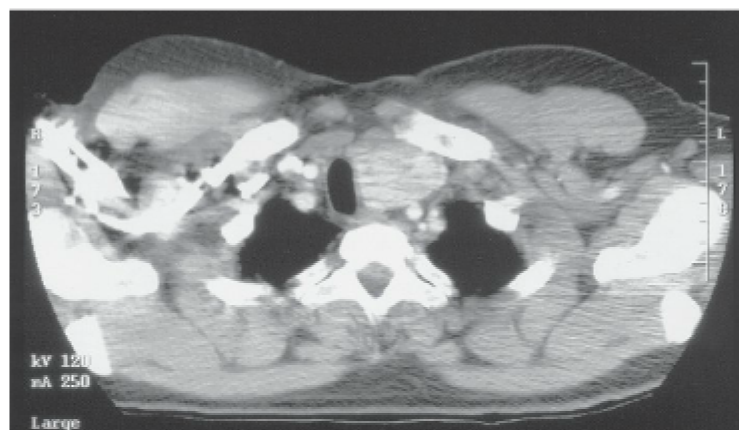


Figura 36-12 Na TC, achados de massa de 4 cm no lobo esquerdo de um homem de 40 anos sugerem localização infraclavicular ou subesternal. Por fim, a massa demonstrou ser um carcinoma papilífero.

Oncogênese Tireóidea

Processos genéticos que levam à neoplasia tireóidea incluem duas importantes possibilidades: proto-oncogenes mutados, que resultam em produção alterada de proteína e, portanto, em crescimento acelarado, e alterações em genes que suprimem crescimento, o que permite um crescimento desregulado de células. Muitos oncogenes conhecidos foram associados a tumores tireóideos, mas poucos estão limitados especificamente a doneças malignas tireóideas. Exemplos incluem *ras*, *c-myc* e *c-fos*. O *PTC/RET* proto-oncogene tem recebido talvez a maior atenção nos estudos na gênese tumoral da tireoide.[24]

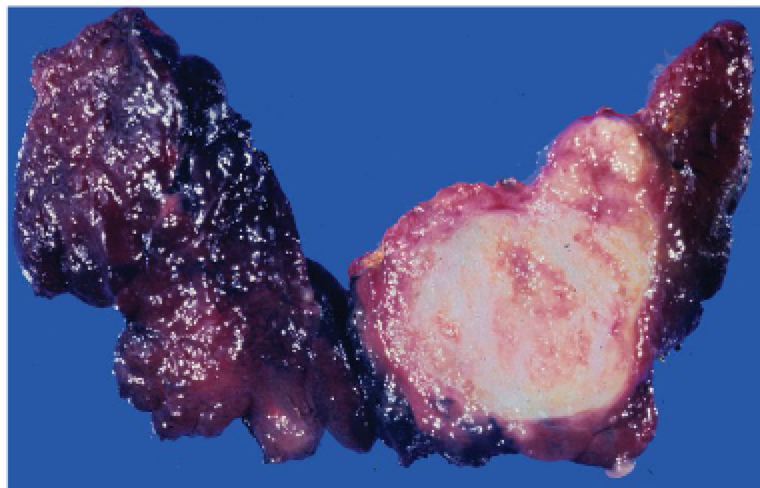


Figura 36-13 Esta massa de 4 × 5 cm no lobo direito foi removida como parte da tireoidectomia total. A patologia de corte permanente revelou carcinoma papilífero.

Oncogênese no Câncer Bem-diferenciado

A associação do proto-oncogene *RET* e CMT foi bem caracterizada. O modelo para oncogenes que causam câncer folicular e papilífero ainda não está bem compreendido. Parece haver pelo menos três categorias de genes quanto a localização e ação que são importantes (Fig. 36-14; Tabela 36-2).

Proteínas Receptoras

Esse grupo inclui TSH-R, um membro da família de receptores acoplados à proteína G. As mutações ativadoras de TSH parecem estar associadas ao crescimento de adenoma, mas não ao de câncer. Um grande grupo de receptores de proteína inclui os receptores da tirosinoquinase. A ativação desses receptores resulta em uma cascata de eventos que mediante fosforilação, ativa um fluxo de sinalizadores por caminhos com múltiplos resultados metabólicos. Muitos grupos diferentes de receptores tirosino-quinase (RET, trk e met) foram implicados no desenvolvimento do câncer tireóideo.[25]

Proto-oncogene *RET*

O proto-oncogene *RET* codifica um receptor da tirosinoquinase na membrana celular. Este proto-oncogene pode estar envolvido na diferenciação das células neuronais. As células originárias da crista neural parecem apresentar maior expressão desse oncogene, visto que têm sido encontradas em neuroblastomas, em feocromocitomas e em tecido do câncer medular da tireoide. As alterações nesse sistema ocasionalmente resultam em anormalidades de desenvolvimento em alguns outros tecidos neuronais, incluindo paciente com doença de Hirschsprung. A expressão do oncogene *RET* é predominantemente encontrada no tecido maligno, sem relatos em qualquer grau substancial no que concerne a doenças não malignas da tireoide. Tem sido demonstrada ativação do oncogene *RET* no desenvolvimento do carcinoma papilífero da tireoide. Pacientes portadores do oncogene parecem ter tendência para desenvolver metástases a distância. O proto-oncogene *RET* também está associado a uma alta frequência de mutações ausentes em pacientes com NEM tipo 2A. A análise genética desse tipo de mutação permite diagnóstico seguro da criança antes do aparecimento clínico do CMT.

Sinais de Transdução de Proteínas

Família do Gene *ras*

A família do gene *ras* codifica a transdução de sinais das proteínas G. A ativação mutacional deste oncogene resulta na

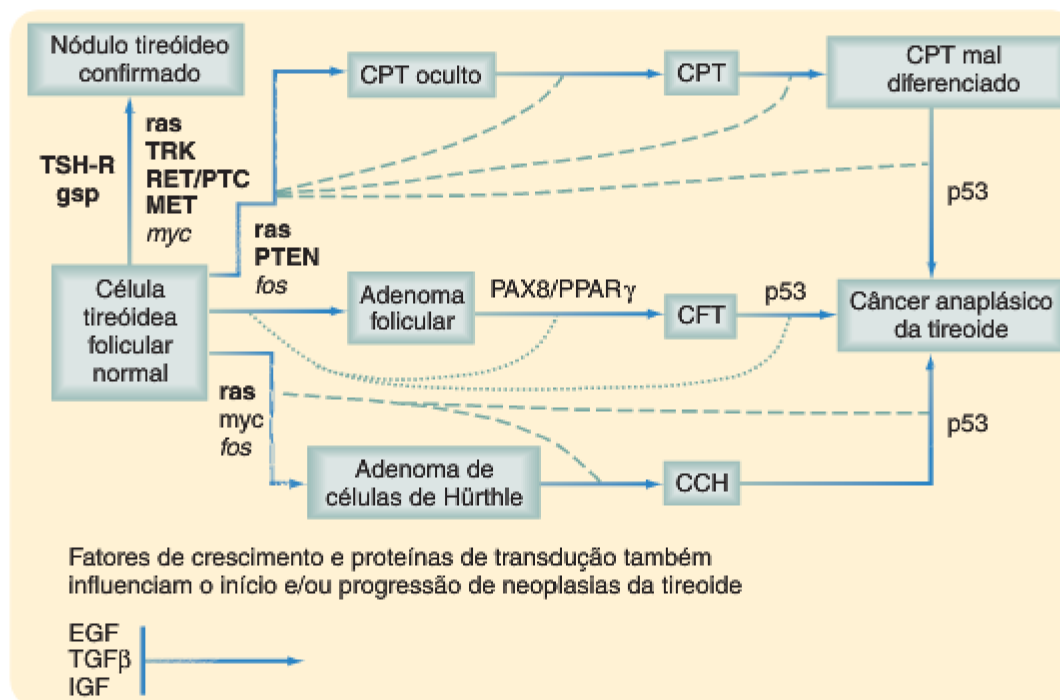


Figura 36-14 Eventos genéticos que ocorrem na oncogênese tireóidea (os eventos principais estão realçados em negrito). As *linhas tracejadas e pontilhadas* definidas para tipo histológico de câncer tireóideo indicam que uma progressão adenoma-carcinoma não é necessariamente a sequência de progressão na carcinogênese. EGF, fator de crescimento epidérmico; CFT, carcinoma folicular da tireoide; CCH, carcinoma de células de Hurthle; IGF, fator de crescimento insulina-*like*; PPARγ, receptor γ ativado por proliferador peroxissoma; CPT, carcinoma papilífero da tireoide; TGFβ, fator β de transformação do crescimento; TSH-R, recepor de hormônio estimulador da tireoide. (De Kebebew E: Thyroid oncogenesis. In Clark OH [ed]: Textbook of Endocrine Surgery, 2nd ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005, pp 289.)

produção de uma forma inativa de uma enzima (guanosina trifosfatase), que é ineficaz para a inativação da degradação proteica. Assim, é facilitada uma ativação continuada do acúmulo proteico pela falta do processo enzimático. É provável de que aproximadamente 40% dos tumores da tireoide possam ter uma entre três mutações em ponto do gene *ras* (H-*ras*, K-*ras* ou N-*ras*). Além disso, podem ocorrer mutações *ras* em neoplasias benignas e malignas. Os pacientes que vivem em áreas deficientes em iodo podem ter incidência um pouco menor de mutaçãoes *ras* em comparação com os pacientes oriundos de áreas suficientes em iodo. As mutações K-*ras* aparecem com maior frequência nos cânceres papilíferos induzidos pela radiação. À medida que aumenta o conhecimento sobre essa família de oncogenes em particular, torna-se aparente que a oncogênese tumoral poderá estar relacionada não só com a prevalência de certas mutações, mas também com outros fatores genéticos e ambientais como, por exemplo, a disponibilidade de iodo. [25]

Tabela 36-2 Principais Gentes Envolvidos na Oncogênese Tireóidea: Classificação, Tipos de Tumores e Prevalência

GENES	TIPO HISTOLÓGICO	PREVALÊNCIA	COMENTÁRIO
Receptor			
TSH	Adenoma folicular autônomo	3%-82%	Mutações da ativação de TSH não são oncogênicas
TRK	CPT	6%-20%	Receptor de tirosina cinase, mutação somática ausente em neoplasias tireóideas benignas
RET/CPT	CPT	2,5%-85%, maior com exposição a radiação	Receptor de tirosina cinase, mutação somática Maior prevalência com exposição a radiação Possivelmente associado a tumores mais agressivos Cinco subtipos quiméricos identificados
Met	CPT/CFT	~75% CPT ~25% CFT	Receptor de tirosina cinase Possivelmente associado a tumores agressivos Superexpressão, principalmente no CPT e no CTD mal-diferenciado
c-erb-2	CPT	~50% CPT	Atividade de tirosina cinase, semelhante ao receptor do fator de crescimento epidérmico Apesar da superexpressão em CPT, o oncogene não é superampliado
Proteínas de Transdução de Sinal			
ras	CPT, CFT, CCH, adenoma folicular autônomo	7%-92% (~30% no total)	Evento inicial na carcinogênese Pode estar associado a CPT agressivo
gsp	Adenoma folicular autônomo	7%-28%	Evento inicial na carcinogênese Frequência semelhante em neoplasias benignas e malignas da tireoide Mutações *ras* e *gsp* coexistentes no mesmo tumor pode estar associadas a CTD agressivo
Genes de Supressão Tumoral e Onogenes Nucleares			
PAX8/PPARg	CFT	75%	A presença dessa oncoproteína de fusão pode ser usada para diferenciar adenoma folicular de carcinoma
p53	CTD mal-diferenciado, CAT	~75%	Imuno-histoquímica de p53 pode ser preditora da agressividade do tumor Pode ocorrer como um evento genético tardio na carcinogênese tireóidea
PTEN	Adenoma folicular benigno, frequentemente no CTD	26% dos benigns, 6% dos malignos	Maior incidência em tumores benignos do que nos malignos questiona a presença de uma sequência adenoma a carcinoma estrita

CAT, câncer anaplásico da tireoide; CTD, carcinoma bem-diferenciado da tireoide; CFT, carcinoma folicular da tireoide; CCH, carcinoma de células de Hurtle; CPT, carcinoma papilífero da tireoide; TSH, hormônio estimulador da tireoide.

De Kebebew E: Thyroid oncogenesis. In Clark OH [ed]: Textbook of Endocrine Surgery, 2ª ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005, pag. 289.

Oncogene *gsp*

A estimulação da proteína de ligação guanosina trifosfato ativa, via adenil ciclase, o canal do sinal de transdução de TSH. O oncogene *gsp* foi detectado na maior parte em nódulos quentes e pouco frequentemente em cânceres tireóideos. Mutações do *gsp* em combinação com mutações do *ras* foram encontradas em carcinoma papilífero e folicular mais agressivos.

Genes de Supressores de Tumor e Oncogenes Nucleares

Essa família de genes permite crescimento celular desregulado como resultado de mutações específicas. O gene de supressão tumoral *p53* é uma das alterações genéticas mais comumente observadas no câncer humano. Este pode ser sensível à exposição de radiação. A atividade aumentada do p53 parece estar associada a carcinomas papilífero e folicular mais agressivos.

A PTEN é uma proteína tirosina fosfatase que inibe a atividade da fosfatidilinositol-3 quinase. Está associada à síndrome de Cowden, que, por sua vez, está associado ao câncer tireóideo. No entanto, a PTEN foi amplamente demonstrada em nódulos tireóideos benignos e muito menos em tecidos malignos, logo causando dúvida quanto ao possível papel primário na degeneração maligna.[26]

Os proto-oncogenes nucleares *c-myc* e *c-fos* parecem estar hiperexpressos em certos cânceres tireóideos. O *c-myc* pode correlacionar-se com agressividade. Quase todas as neoplasias de células de Hurtle são positivas para proteína *N-myc* na imuno-histoquímica. O papel exato de *c-myc* e o *c-fos* na gênese tumoral da tireoide é incerto.[26]

Carcinoma Papilífero

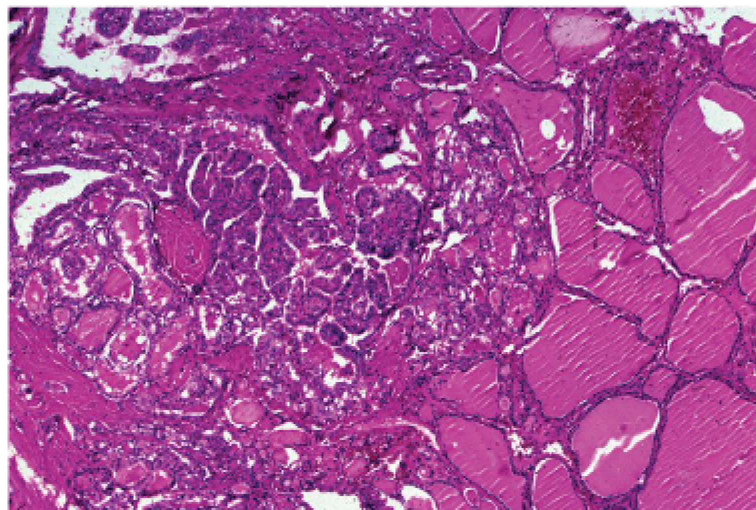
O carcinoma papilífero é a mais comum das neoplasias da tireoide e, em geral, apresenta excelente prognóstico. Isto é particularmente verdadeiro em pacientes femininos com menos de 40 anos de idade. Nos Estados Unidos, em cerca de 70% a 80% dos pacientes recém-diagnosticados com carcinoma da tireoide, a forma clínica é do tipo papilífero. Diversos estudos demonstraram que a incidência do carcinoma bem diferenciado da tireoide aumentou possivelmente em 50% desde 1990. Não está claro se este fato se deve a uma maior sofisticação na triagem e nas técnicas de diagnóstico ou à possível exposição a fatores ambientais como radiação ou a substâncias químicas mutagênicas ambientais.

A associação entre radiação e câncer da tireoide é conhecida há vários anos. O uso da radiação por feixe externo em crianças e em jovens adultos nas décadas de 1950 e 1960 para o tratamento da acne e da tonsilite demonstrou resultar em um aumento da incidência de carcinoma bem diferenciado (geralmente papilífero) em qualquer época, geralmente 5 anos depois da exposição. Adicionalmente, os pacientes que receberam radiação externa por câncer de tecido mole, tal como linfoma de Hodgkin, apresentam maior incidência de nódulos da tireoide e de câncer (aproximadamente 30% a 35% dos expostos). Áreas próximas a partículas radioativas liberadas em acidentes nucleares, tal como em Chernobil na antiga União Soviética e no sudoeste dos Estados Unidos, tiveram aumento das taxas de incidência do carcinoma bem diferenciado da tireoide.[27]

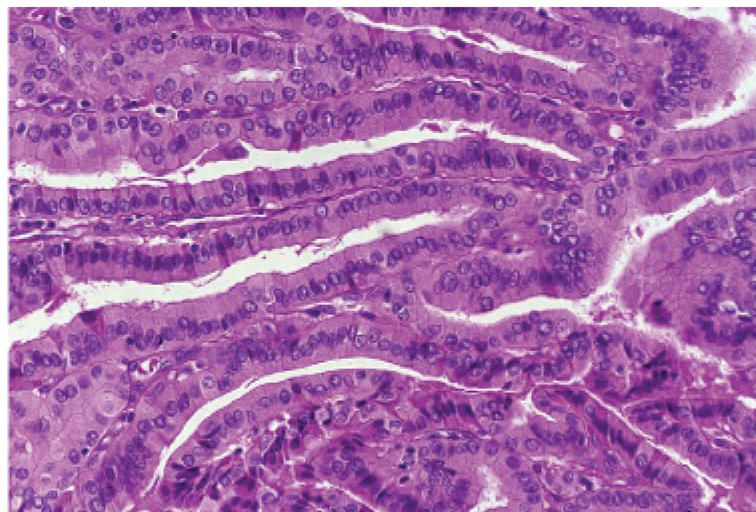
Classificação Patológica

O diagnóstico patológico do carcinoma papilífero depende dos achados citológicos da citomorfologia papilar bem reconhecida. A neoplasia pode formar folículos bem definidos com apenas mínima arquitetura papilar. Este último grupo pode ser classificado como variante folicular do carcinoma papilífero. O carcinoma papilífero clássico e a variante folicular do carcinoma papilífero têm muitas das mesmas implicações prognósticas. Para fazer o diagnóstico do carcinoma papilífero, poderá ser usada a morfologia celular individual. Corpos de inclusão intranuclear e "ranhuras" celulares permitem o diagnóstico de carcinoma papilífero pela inspeção dos componentes celulares individuais da BAF. Isto possibililita importante capacidade diagnóstica com uma técnica minimamente invasiva (Fig. 36-11). Além disso, o achado de grumos de células calcificadas, mais provavelmente provenientes de projeções celulares descamadas, conhecidas como corpos psamoma, é diagnóstico para carcinoma papilífero.

Outros subtipos de carcinoma papilífero são mais imprevisivelmente agressivos no seu comportamento biológico. Carcinomas insulares, colunares e carcinomas de células altas representam essas formas do carcinoma papilífero. Embora esses subtipos sejam raros, tendem a ocorrer em pacientes idosos, e o prognóstico é previsivelmente pior para esses grupos. Esses últimos grupos representam talvez menos de 1% dentre todos os carcinomas papilíferos (Fig. 36-15).[28]



A



B

Figura 36-15 **A,** Coloração em hematoxilina e eosina (H&E) de massa tireóidea revelando projeções papilares consistente com carcinoma papilífero. **B,** Coloração em hematoxilina e eosina (H&E) de carcinoma papilífero mostrando células com relação altura/largura aumentada em fileira única de células. Isso também é chamado de variante de células altas de carcinoma papilífero, que está associado a um pior prognóstico do que câncer papilífero bem diferenciado.

Quadro Clínico

As massas da tireoide podem incidir em homens ou em mulheres de qualquer idade. Massas solitárias indolentes e duras devem ser vistas com particular suspeita. Ocasionalmente, uma massa lateral no pescoço apresenta-se como entidade indolente, e uma biopsia por agulha fina confirma um câncer tireóideo metastático, mesmo no caso de o exame da tireoide resultar normal. Um criterioso exame da cabeça e do pescoço, muitas vezes auxiliado pela ultrassonografia de consultório, permite a caracterização da massa.

A maioria dos pacientes com carcinoma papilífero pode esperar um excelente prognóstico, aproximando-se de 95% a taxa de sobrevida aos 10 anos para os mais favoráveis estádios. Entretanto, vários fatores incluídos na apresentação clínica e no estadiamento patológico podem alterar o prognóstico (Tabela 36-3). Cady e colaboradores,[29] em 1979, foram pioneiros em avaliar um sistema de escores clínicos e descreveram um estudo de 30 anos sobre um grupo de pacientes, na tentativa de classificá-los em grupos de estratificação de riscos. Esses estudos descreveram o AMES Clinical Scoring System e tomam como base idade, metástases a distância, extensão do tumor primário e tamanho do tumor primário. Hay[30] relatou a experiência da Mayo Clinic e desenvolveu sua própria escala de escores, a AGES Clinical Scoring System. Esta toma como base idade, grau patológico do tumor, extensão e tamanho do tumor primário. Tanto a AMES quanto a AGES mostraram-se úteis em predizer o prognóstico do câncer folicular e papilífero. A idade no diagnóstico volta a ser o prognóstico clínico mais importante; o diagnóstico antes de 40 anos de idade é um importante fator prognóstico de longa sobrevida. As mulheres podem estender esse limite para 50 anos de idade. A ausência de metástases a distância no momento do início do tratamento e o tamanho inferior a 4 cm são fatores de bom prognóstico. O tamanho do tumor superior a 4 cm e a extensão do tumor primário através da cápsula da lesão provavelmente aumentam o risco de mortalidade. O sistema AGES descreve um sistema de escores quanto à presença ou ausência desses fatores. Um escore inferior a 4 tem taxa de mortalidade inferior a 1% aos 20 anos. Os estádios mais avançados têm taxas de sobrevida que se aproximam de 50%.

Para avaliar o prognóstico clínico tem sido usado o estudo da ploidia do DNA. Admite-se que o aumento nuclear do DNA (aneuplodia) aumenta o risco de mortalidade, embora não haja consenso acerca desse conceito. O valor global da obtenção da informação da ploidia do DNA poderá ter alguma implicação quanto ao prognóstico, porém não tem exercido um definido impacto sobre as abordagens terapêuticas.

Tabela 36-3 Classificação do Risco Prognóstico em Pacientes com Cânceres Bem Diferenciados da Tireoide (AMES ou AGES)

	BAIXO RISCO	ALTO RISCO
Idade	< 40 anos	> 40 anos
Sexo	Feminino	Masculino
Extensão	Sem extensão local, intratireoide, sem invasão capsular	Invasão capsular, extensão extratireoide
Metástase	Nenhuma	Local ou distante
Tamanho	< 2 cm	> 4 cm
Grau	Bem diferenciado	Pouco diferenciado

AGES, idade, grau de diferenciação patológica do tumor, extensão e tamanho do tumor primário; AMES, idade, metástases a distância, extensão do tumor primário e tamanho do tumor primário.

O carcinoma papilífero poderá ser encontrado acidentalmente em uma amostra de tireoide que foi ressecada como processo benigno. Esses carcinomas têm, em geral, menos de 5 mm de tamanho e não estão associados à atividade metastática cervical clinicamente aparente nem metastática a distância.

A apresentação de uma massa solitária palpável (1 a 2 cm) sugere fortemente um diagnóstico maligno. A confirmação do diagnóstico poderá ser iniciada pela ultrassonografia, que poderá avaliar a multinodularidade e se o nódulo é sólido ou cístico. O próximo passo diante de uma lesão sólida palpável é a realização de uma BAF. O carcinoma papilífero da tireoide pode ser diagnosticado por essa técnica, capaz de avaliar a arquitetura celular individual e estabelecer um diagnóstico seguro. Em aproximadamente 70% dos pacientes com o diagnóstico de câncer papilífero pode ser prevista multicentricidade. Adicionalmente, pode, também, ser prevista metástase para os linfonodos cervicais. Linfonodopatia palpável deverá induzir à BAF das lesões suspeitas. Tem sido demonstrado que os pacientes mais jovens apresentam um número mais elevado de metástases para linfonodos; entretanto, esta circunstância não influi consideravelmente na mortalidade. A presença de metástases para linfonodos com carcinoma papilífero primário intratireoide completamente contido também não afeta a sobrevida a longo prazo. Se o exame histopatológico final revelar a extensão de um carcinoma papilífero primário através da cápsula da tireoide, são previstos um mau prognóstico e taxa mais elevada de metástases para os linfonodos.[31,32]

Tratamento

O principal tratamento do carcinoma papilífero da tireoide é a ablação cirúrgica. Para as lesões com menos de 1 cm, há consenso na literatura de que o tratamento apropriado é a lobectomia com istmectomia. Isto é particularmente verdadeiro para os carcinomas papilíferos encontrados acidentalmente.

Na tomada de decisão cirúrgica, entram diversos fatores. Os pacientes mais jovens, particularmente os que têm 15 anos de idade ou menos, apresentam taxa mais elevada de metástases cervicais, e talvez até 90% das crianças com carcinoma papilífero podem ter atividade metastática documentada nos linfonodos. Por esse motivo, nos pacientes desse grupo etário devem ser feitas tireoidectomia total e dissecção dos linfonodos, desde que existam linfonodos cervicais palpáveis.[17] Por outro lado, nos pacientes mais idosos com história de radiação do pescoço, deve ser adotada uma abordagem mais agressiva, incluindo a tireoidectomia total e a dissecção modificada do pescoço na presença de linfonodos cervicais palpáveis. Naqueles com linfonodos cervicais não palpáveis não parecem haver benefícios na sobrevida com a dissecção linfonodal profilática.[33]

Em adultos com carcinoma papilífero da tireoide com 1 a 2 cm de diâmetro, há controvérsia sobre o uso da tireoidectomia total *versus* a lobectomia com istmectomia. As vantagens da tireoidectomia total incluem o uso eficiente do tratamento pós-operatório pelo radioiodo. Evidentemente, se existir tireoide residual, a radioablação é muito menos eficaz e requer uma dosagem maior. As vantagens do menor procedimento são o decréscimo da taxas de dano ao nervo laríngeo recorrente e o hipoparatireoidismo. Um estudo recente avaliou microcarcinomas papilíferos de 5 mm a 1,5 cm de tamanho. Suas conclusões dão conta de que a tireoidectomia total deve ser considerada para essas lesões pela agressividade local de depósitos tumorais multicêntricos residuais.[17,34] No entanto, outros estudos não mostraram nenhum aumento nas taxas de mortalidade para pequenos achados acidentais de carcinoma papilífero.[23]

Se o carcinoma papilífero se apresentar como uma lesão palpável com mais de 2 cm, deve ser considerada ressecção

cirúrgica mais agressiva, incluindo tireoidectomia total. Uma pesquisa diligente quanto à multicentricidade dentro da tireoide, bem como a de metástase para os linfonodos regionais, deve ser empreendida pelo uso da ultrassonografia ou pela TC do pescoço. A atividade metastática a distância pode ser avaliada mediante radiografias torácicas, cintigrafia com radionuclídeos, TC ou outras técnicas, conforme a suspeita clínica. Em pacientes com tireoidectomia total, os níveis pós-operatórios da tireoglobulina devem ser acompanhados para monitorar a recorrência.[8,27]

Para os pacientes com a doença em baixo estádio (pelo critério da AMES ou da AGES), a ressecção cirúrgica deverá resultar em excelente taxa de sobrevida, acima de 90% aos 5 a 10 anos. No caso de lesões maiores, a taxa de sobrevida poderá decrescer, especialmente em homens mais idosos. Para as lesões maiores, defende-se o uso pós-operatório do ^{131}I. [27] A recorrência em linfonodos locais ou regionais depois da operação inicial deverá ser tratada completando-se a tireoidectomia, se existir tecido residual, e realizando-se a dissecção dos linfonofodos regionais. Poderá ser usado o radioiodo como terapia complementar. As metástases a distância são raras, porém ditam mau prognóstico (Fig. 36-16). A Mayo Clinic publicou séries de acompanhamento de pacientes com carcinoma papilífero desde 1940.[35] Nos primeiros 10 anos do estudo (1940-1949), a lobectomia era o procedimento primário e era realizado em cerca de 70% dos casos. Desde 1950, tireoidectomias total ou "*near-total*" tornaram essencialmente os procedimentos padrões e levaram a uma sobrevida maior que o grupo anterior. As taxas de mortalidade específica e de recorrência local permaneceram estáveis desde então e pelos últimos 50 anos do estudo, apesar do uso cada vez mais frequente da irradiação pós-operatória.

Carcinoma Folicular

O carcinoma folicular da tireoide (CFT) representa a segunda categoria de cânceres bem diferenciados desta glândula. Todos os tipos de cânceres papilíferos, foliculares e mistos papilífero-foliculares respondem por 90% dos cânceres da tireoide. Dentre esses, o CFT isolado representa a minoria, constituindo cerca de 10% de todas as doenças malignas da tireoide. O CFT é uma doença que acomete a população mais idosa, frequentemente com 50 anos ou mais. Tem predileção por mulheres, com uma relação de cerca de 3:1. O subtipo do CFT, que consiste em células oxifílicas, conhecidas como células de Hurthle, tende a incidir em pacientes ainda mais idosos, geralmente com 60 a 75 anos de idade.[27,32] Parece haver um aumento de incidência de CFT nas distribuições geográficas associadas à deficiência de iodo.

Classificação Patológica

O CFT é uma neoplasia maligna do epitélio da tireoide, que pode apresentar-se como um amplo espectro de alterações microscópicas em qualquer parte, desde arquitetura folicular e função virtualmente normais até arquitetura celular bastante alterada. Nas grandes séries, o CFT representa 10% a 15% dos pacientes com câncer da tireoide.[27] O diagnóstico histológico do CFT depende da demonstração do que pareceriam ser células foliculares normais ocupando posições anormais, incluindo invasão capsular, linfática ou vascular (Fig. 36-17). Se não forem demonstradas células foliculares bem diferenciadas envolvendo essas estruturas, é estabelecido o diagnóstico de adenoma folicular benigno. Usando esses critérios, em geral são descritos dois tipos de carcinoma folicular: minimamente invasivo e extensamente invasivo. Há evidências crescentes de que a invasão microscópica, angiolinfática é importante fator prognóstico.[36] É incomum o comprometimento do linfonodo, o que ocorre em 10% dos pacientes. Este fato está em contraste com o carcinoma papilífero, que se caracteriza por uma taxa mais elevada de comprometimento dos linfonodos no momento da apresentação. No CFT amplamente invasivo, a propagação a distância é mais comum, eventualmente envolvendo pulmão, ossos e outros órgãos sólidos.[36]

Quadro Clínico

O CFT, tal como o câncer papilífero, apresenta-se clinicamente como uma massa indolor na tireoide. Embora a maioria dos

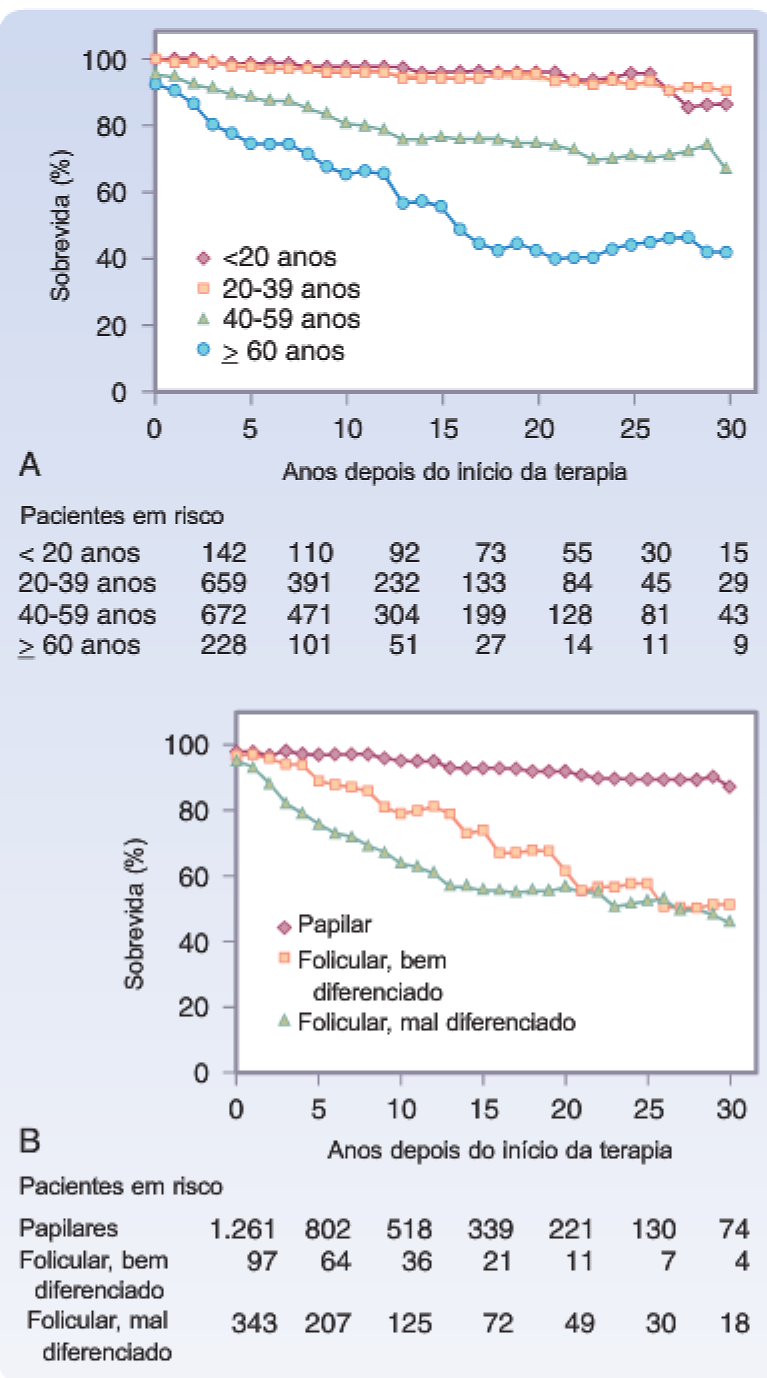


Figura 36-16 Taxas de sobrevida de 1.701 pacientes com carcinoma papilífero ou folicular (sem metástases a distância no momento do diagnóstico). As taxas globais de sobrevida foram de 82% aos 10 anos, de 72% aos 20 anos e de 60% aos 30 anos. Os pacientes foram acompanhados no Institut Gustav-Roussy, na França. **A,** Efeito da idade no momento do diagnóstico sobre a mortalidade para os grupos combinados. **B,** Taxa de sobrevida de acordo com o subtipo histológico. (De Schlumberger ML: Medical progress: Papillary and follicular thyroid carcinoma. N Engl J Med 338:300, 1998. Copyright © 1998 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.)

pacientes apresente uma massa benigna, a existência do CFT em um paciente com bócio multinodular poderá ocorrer em cerca de 10% dos casos. Embora os sinais de rouquidão e de fixação firme da massa na apresentação clínica sugiram doença avançada e mau prognóstico, essas circunstâncias são também minoria. Nesses casos, uma pesquisa quanto a extensão agressiva para a traqueia e metástases a distância, particularmente nos pacientes mais idosos, deverá ser executada por TC ou RM do pescoço e do tórax (Fig. 36-18).[31]

A investigação laboratorial geralmente revela um estado eutireóideo. As doenças malignas tireóideas quase nunca estão associadas a um tecido hiperfuncionante ou hipofuncionante. A incidência de tireotoxicose em associação com câncer tireóideo, incluindo CFT, foi descrita como se aproximando de 2%. As imagens pré-operatórias podem auxiliar na avaliação da extensão de massa palpável. A ultrassonografia pode determinar o tamanho e a multicentricidade; entretanto, o CFT quase sempre se apresenta como uma massa solitária. A cintigrafia com radionuclídeos pode determinar se uma massa tem função ou é fria, embora uma minoria de nódulos frios na realidade se revele maligna.

O uso da BAF tem sido de imensa ajuda para se chegar a um diagnóstico citológico antes da operação. Entretanto, no caso do CFT, tem valor limitado. O diagnóstico de CFT requer a demonstração da invasão celular da cápsula ou dos vasos sanguíneos ou linfáticos. Isto não pode ser determinado pela BAF pré-operatória. Adicionalmente, o corte de congelação intra-operatório tem sido notavelmente ineficaz para estabelecer o diagnóstico definitivo do CFT.[21,22]

Tratamento

O tratamento do carcinoma folicular é principalmente cirúrgico. O diagnóstico de carcinoma não pode ser firmado pela BAF ou pelo exame intraoperatório de congelação. O cirurgião é induzido a escolher o tratamento mais eficaz de uma lesão folicular que, carecendo de óbvias características macroscópicas de malignidade e de CFT amplamente invasivo, tem mais probabilidade de ser uma lesão benigna. Se a lesão tem 2 cm ou menos e está bem contida em um lobo da tireoide, isto pode constituir um argumento para lobectomia da tireoide e istmectomia. Se a lesão tem mais de 3 cm, o cirurgião pode realizar a tireoidectomia total. Se a lesão folicular tiver mais de 4 cm, o risco de câncer é superior a 50%; portanto, a tireoidectomia total é uma óbvia escolha. Na ausência de linfonodos palpáveis, não é necessário dissecá-los o que nada acrescenta aos dados de sobrevivência.[27]

O prognóstico depois do tratamento do CFT depende da idade. Os pacientes com menos de 40 anos têm o melhor prognóstico, aproximando-se de 95% aos 5 e 10 anos. Séries comparando o carcinoma folicular com o papilífero mostraram pior prognóstico para o CFT, embora essa disparidade seja mais proeminente depois dos 10 a 15 anos. CFT mal diferenciados e bem diferenciados têm, respectivamente, 60% e 80% de taxa de sobrevida (Fig. 36-16).[31]

Ocorre um problema particularmente vexatório quando se executa uma lobectomia da tireoide por um presumido adenoma, mas o diagnóstico patológico final confirma um carcinoma folicular. Neste caso, devem ter lugar duas considerações. Após a determinação do escore pela AMES ou pela AGES, precisa ser tomada uma decisão sobre se a lesão é de baixo risco (lesão pequena em paciente jovem), em cujo caso o paciente deverá ser observado estritamente com avaliações ultrassonográficas a cada 6 meses. Alternativamente, a lesão poderá ser de alto risco (> 2 cm em paciente com mais de 60 anos de idade) e exigir radioablação. Reoperação com complementação da tireoidectomia tem maiores dificuldades técnicas e possibilidade de complicações.

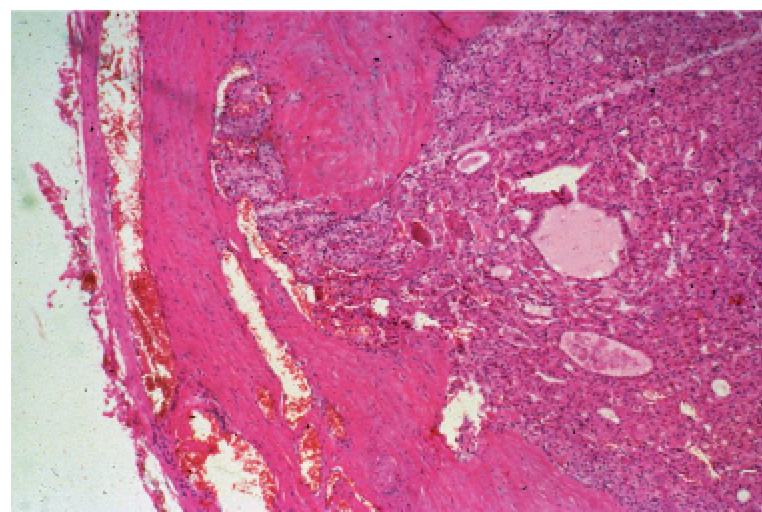
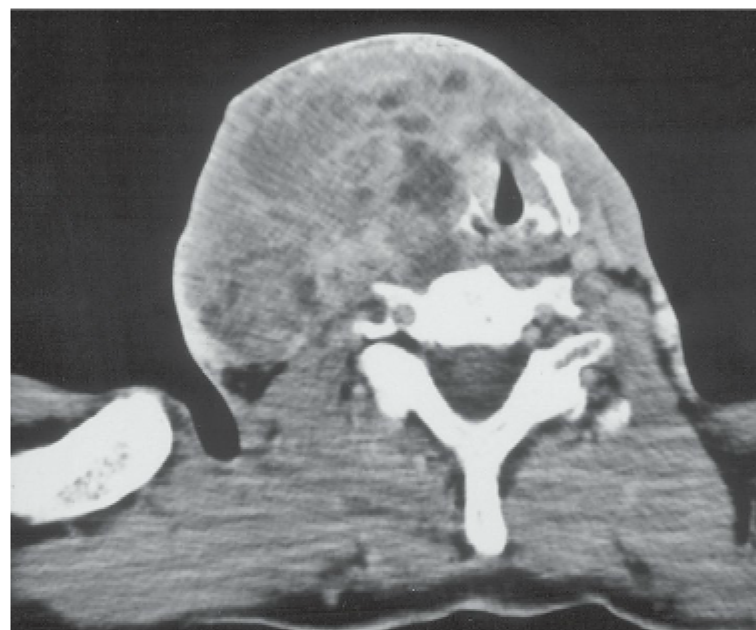
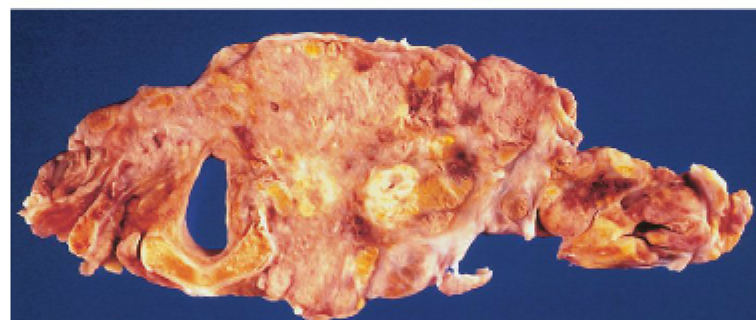


Figura 36-17 Coloração H&E de uma lesão folicular. Exame de grande aumento revela invasão capsular das células foliculares, permitindo o diagnóstico de câncer folicular.



A



B

Figura 36-18 **A** e **B,** Rápido crescimento de massa tireóidea em homem de 70 anos de idade. Tomografia computadorizada demonstrando desvio da laringe e envolvimento lateral de ambas as veias jugulares. Esse paciente morreu em 6 meses em decorrência de carcinoma folicular de progressão rápida.

Tratamento Pós-operatório

A conduta pós-operatória reconhecida do CPT e do CFT envolve o uso da ablação por radioiodo e monitoração da Tg a longo prazo. O ^{131}I contém tanto alta energia (raios gama) como energia média (partículas beta), o que aumenta o efeito terapêutico. Em geral, os pacientes não fazem terapia de reposição hormonal tireóidea, pois os níveis de TSH devem tornar-se elevados para maximizar o efeito do ^{131}I. Muitos estudos sugerem que a ablação pelo ^{131}I reduz a mortalidade específica da doença em pacientes com tumores primários que medem mais de 1 cm.[27]

Se um paciente foi submetido à completa ablação da tireoide, os níveis pós-operatórios de Tg devem ser indetectáveis. O recente desenvolvimento do TSH recombinante humano redefiniu a eficácia da monitoração dos níveis de Tg estimulados como evidência de recorrência. É provável que o uso do TSH recombinante humano possa detectar recorrência tumoral mais precocemente, permitindo, então, tratamento precoce. Apesar desses avanços, o uso da Tg como marcador de recorrência tumoral permanece imperfeito.[8] Cerca de 15% a 30% de pacientes com carcinoma de tireoide têm anticorpos anti-Tg, o que compromete seriamente o uso da Tg como marcador tumoral.[37]

Carcinoma de Células de Hurthle

O carcinoma de células de Hurthle é um subtipo de carcinoma folicular que simula rigorosamente o CFT, tanto ao exame macroscópico quanto ao microscópico. O tumor encerra uma abundância de células oxifílicas, ou oncócitos. Essas células são derivadas de células foliculares e têm abundante citoplasma acidófilo granuloso. Alguns estudos sugeriram que o carcinoma de células de Hurthle pode ter um prognóstico clínico pior do que o do CFT comum; entretanto, não existe acordo uniforme sobre esses achados. Ele aparece em uma faixa etária mais avançada e é muito incomum em crianças. Diferentemente dos carcinomas papilífero e folicular, a disseminação para linfonos locais tem um prognóstico ruim, com consequente associação da mortalidade perto de 70%.[38]

Prognóstico e Tratamento

O carcinoma de células de Hurthle apresenta-se da mesma forma que as neoplasias de células foliculares. O uso da BAF pré-operatória suscita muitos dos mesmos problemas, e o achado de células de Hurthle deixa em aberto a questão da invasão e do diagnóstico de malignidade. O tratamento é cirúrgico, seguindo os mesmos princípios que os da investigação da neoplasia folicular.[38]

Carcinoma Medular

O CMT responde por 5% a 10% dos cânceres da tireoide. O tumor envolve as células parafoliculares, ou células-C, derivadas da crista neural. O CMT está associado à secreção de um marcador biológico, a calcitonina. Tem sido demonstrado que o excesso de secreção de calcitonina é um marcador eficiente da existência de CMT. Tal excesso não está relacionado à hipocalcemia.

O carcinoma medular pode ocorrer sob forma esporádica ou como parte da NEM tipo 2A ou 2B. As síndromes NEM são abordadas em mais detalhes no Capítulo 40. NEM tipo 2A tem quase sempre um prognóstico a longo prazo mais favorável do que NEM tipo 2B ou do que o CMT esporádico.[27]

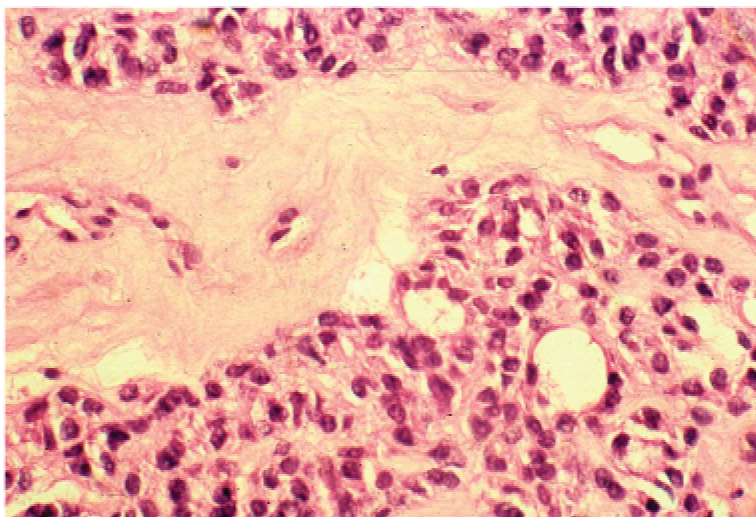
Quadro Clínico

O paciente com um carcinoma medular esporádico pode apresentar-se com uma massa palpável para a qual pode ser feito o diagnóstico pela BAF ou pelo achado de um nível elevado de calcitonina. No CMT esporádico, o tumor é, em geral, único, não existindo predisposição familiar. A presença tanto de uma massa como de um nível alto de calcitonina é certamente diagnóstico de CMT, enquanto o achado de um alto nível de calcitonina basal na ausência de massa na tireoide requer maior investigação, incluindo repetição da dosagem da calcitonina basal e teste estimulado pelo cálcio ou
liares de pacientes com NEM 2 são inve
com o proto-oncogene *RET*. A investi
deverá abranger história detalhada e e
às características da NEM tipo 2 no p
da família (Fig. 36-19). Se há suspeita
e as cateolaminas urinárias devem se
hiperparatireoidismo e possível feocror

Tratamento

A abordagem cirúrgica do carcinoma medular compreende, no mínimo, a tireoidectomia total, com ou sem dissecção dos lin-

A



B

Figura 36-19 **A,** Esta massa solitária de 4 cm em um lobo da tireoide foi removida por tireoidectomia total. **B,** A coloração H&E revelou células consistentes com carcinoma medular, com infiltrado amiloide.

fonodos centrais. A tireoidectomia permite a completa remoção da glândula e a pesquisa quanto à multicentricidade. No CMT esporádico, a lesão está normalmente localizada dentro de um lobo, enquanto na NEM 2 envolve a metade superior de ambos os lobos. O esvaziamento do compartimento central permite o estadiamento apropriado desse processo. Quaisquer linfonodos palpáveis nas áreas laterais requerem esvaziamento cervical modificado do pescoço. Para os pacientes com massas menores e nos quais, depois da operação, os níveis de calcitonina sejam indetectáveis, é previsto o sucesso da operação, com bom prognóstico. Para a ablação de qualquer tecido residual da tireoide, pode ser usado o iodo radioativo. A literatura tem descrito alguns empregos dos testes de calcitonina basal e estimulados para acompanhar a recorrência, porque os valores da calcitonina estimulada devem subir antes dos níveis da calcitonina basal. Entretanto, a documentação da recorrência do CMT pelos meios bioquímicos é, muitas vezes, associada à recorrência não ressecável em localizações metastáticas a distância, incluindo pulmão e fígado.[27]

Câncer Anaplásico da Tireoide

O carcinoma anaplásico da tireoide representa menos de 1% das doenças malignas dessa glândula. É a forma mais agressiva do câncer tireóideo. A apresentação característica ocorre em um paciente mais idoso que se queixa de disfagia, sensibilidade cervical e uma massa dolorosa de crescimento rápido no pescoço. A síndrome da veia cava superior pode também fazer parte dessa apresentação. A situação clínica se agrava rapidamente, surgindo obstrução traqueal e rápida invasão local das estruturas circundantes.

Patologia

O tumor é macroscopicamente invasivo, duro e com aparência esbranquiçada. Na avaliação microscópica, podem ser observadas células gigantes com invaginações citoplasmáticas intranucleares. Há grande variedade de tipos celulares, desde moderados até extremamente mal diferenciados (Fig. 36-20). Ocasionalmente, podem ser identificados dentro do *locus* do tumor a presença de elementos de células escamosas ou ilhas mais reconhecíveis de carcinoma diferenciado da tireoide, como do carcinoma papilífero. Esses fatos induziram à especulação de que o carcinoma anaplásico poderia derivar de um carcinoma mais bem diferenciado; entretanto, ainda não foram encontradas sólidas provas dessa teoria.[27]

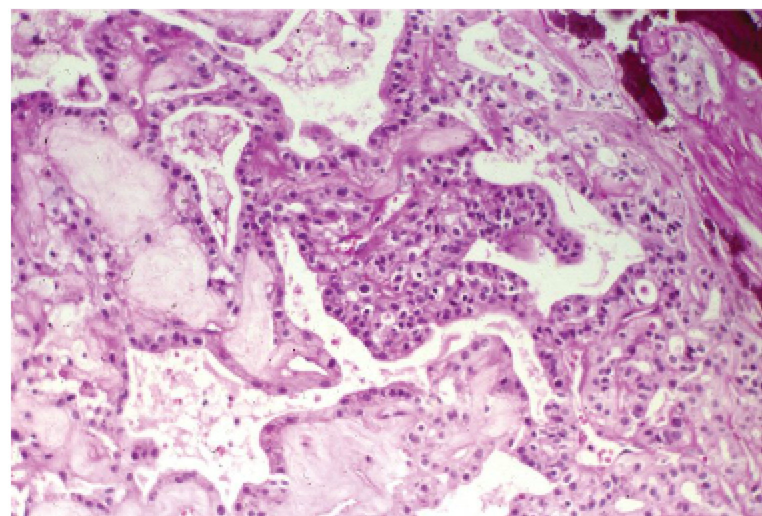


Figura 36-20 **Coloração H&E de massa da tireoide revelando infiltrado linfocítico em massa de células mal diferenciadas, muitas das quais multinucleadas. Isto é consistente com carcinoma anaplásico da tireoide.**

Tratamento

Os resultados de qualquer tratamento cirúrgico do carcinoma anaplásico da tireoide são moderados pela evolução clinicamente progressiva. A maioria dos relatos com ressecção não é otimista. A BAF é precisa em 90% dos casos, tornando, portanto, a biopsia aberta uma opção cada vez menos necessária. Três tipos de população celular foram classificadas: célula fusiforme pequena, célula gigante e escamosa. Todas tem um prognóstico ruim. Mutações no *p53* são encontradas em 15% dos tumores, uma taxa bem maior do que ocorre em cânceres bem diferenciados. A radiação pós-operatória por feixe-externo ou a quimioterapia acrescentam pouco ao prognóstico global.[39]

Parece que, quando o carcinoma anaplásico se apresenta inicialmente com massa ressecável, pode ser obtida alguma melhora discreta na sobrevida. O achado de metástase a distância ou de invasão para estruturas não localmente ressecáveis, tais como a traqueia ou a vasculatura do mediastino anterior, deverá induzir a uma abordagem cirúrgica mais conservadora, como a traqueostomia.

Linfoma

O linfoma primário da tireoide, embora raro, vem sendo relatado com maior frequência. Esse diagnóstico deve ser considerado em pacientes que se apresentam com bócio que aparentemente cresceu em período muito curto. Outros sintomas de apresentação consistem em rouquidão, disfagia e febre. Observa-se também associação maior entre linfoma e tireoidite de Hashimoto.

Investigação e Diagnóstico

Como esses pacientes se apresentam raramente, a investigação comum para a massa da tireoide ou do bócio deve ser realizada. Sinais suspeitos são aumento rápido e dor difusa. Há evidências de que a ultrassonografia pode ter um clássico "padrão pseudocístico". Nessa situação, o uso da BAF pode ser diagnóstico. Citometria de fluxo à procura de monoclonalidade poderá confirmar o diagnóstico. Se a BAF não for diagnóstica, deve ser considerada a biopsia de agulha central ou biopsia aberta. Se o diagnóstico for confirmado ou altamente suspeito, a avaliação pré-operatória adicional deverá incluir TC ou RM de pescoço, tórax e abdome para avaliar a extensão extratireóidea. A maioria dos linfomas tireóideos tem origem na célula B. Um subgrupo de linfoma com mucosa associada a tecido linfoide (MALT) ocorre em 6% a 27% dos pacientes em algumas séries.[40]

Tratamento

As filosofias quanto ao tratamento diferem com relação à quimioterapia pré-operatória ou à ablação cirúrgica. O uso do esquema CHOP (ciclofosfomida, doxorrubicina [driamicina], vincristina e prednisolona) tem levado a uma excelente taxa de sobrevida. O uso da ressecção cirúrgica, incluindo a tireoidectomia quase total ou total, parece facilitar esses resultados, principalmente para linfomas MALT. Poderão ocorrer significativos edema e inchaço pericapsular, com perda dos planos de tecido normal. Os linfomas MALT são geralmente diagnosticados em um estádio precoce e têm curso indolente. Linfomas de células largas difusas e mistas têm comportamento mais agressivo e frequentemente são tem envolvimento disseminação. A taxa de sobrevida em cinco anos do linfoma MALT aproxima-se dos 100%, enquanto as taxas para linfomas de células largas e de células mistas são de 71% e 78%, respectivamente.[39]

Marcadores Moleculares do Câncer Tireóideo

Apesar dos avanços na tecnologia de imagem e no tratamento do câncer da tireoide, metástases a distância ou recorrênica locorregional (ou ambas) podem ocorrer, em 20% dos casos. Estão disponíveis meios específicos para detecção de malignidade tecidual de forma não muito fidedigna, tanto para tumor primário quanto para doença recorrente. A detecção molecular do tecido, ou do DNA ou RNA, específico do tumor no sangue peiférico ou em amostras de BAF, é uma grande promessa, mas está atualmente sob investigação. Essas técnicas guardam uma promessa particular para duas situações difíceis no câncer da tireoide – citologia da BAF do nódulo folicular tireóideo e vigilância pós-operatória.[41]

Análise da Biopsia por Agulha Fina

Atualmente, um marcador molecular específico para o câncer tireóideo ainda não foi encontrado que permita um diagnóstico preciso de amostras obtidas pela BAF. Avaliação de alterações genéticas no DNA ou RNA parecem ser promissoras, especialmente mutações pontuais do *ras* ou um rearranjo do *PAX8-PPARγ* para carcinoma folicular e metilação do TSH-R para câncer tireóideo bem diferenciado.[42] No entanto, esses estudos estão evoluindo e estão sem nenhum resultado estabelecido.

Galectina-3

A galectina-3 (GAL-3) é uma proteína de ligação β-galactosil de interação célula–célula e célula–matriz. Pensava-se que as galectinas estavam associadas com a iniciação do crescimento celular e transformação maligna.[43] Houve um entusiamo com o uso da GAL-3 como marcador de malignidade na BAF e amostras cirúrgicas; no entanto, pode aparecer, também, na tireoidite de Hashimoto.[44] Se a tireoidite de Hashimoto for excluída, a GAL-3 pode ser um marcador importante de malignidade.

Rearrajo RET/PTC

O cromosomo 10q11-2 é o locus do proto-oncogene *RET*. A ativação do *RET* foi documentada em células do CPT, logo ficou conhecida como RET/CPT. Cinco variantes de RET/CPT foram descritas. Um estudo recente relatou que três das mais comuns dessas variantes (RET/CPT 1, 2, e 3) foram encontradas em amostras de BAF de CPT sem resultados falso-positivos.[45] A despeito do entusiamo dessa possibilidade de diagnóstico, outros relatos mostraram rearranjos de RET/CPT também em tecidos benignos.

CD44

A família CD44 de glicoproteínas de membrana está associada a adesão, ativação de linfócitos e crescimento tumoral e metástases. Foi mostrado o aumento da expressão de isoformas variantes (CD44v), especialmente v6 até v10, no CPT.[46] Foi relatada a presença de CD44 em amostras aspiradas pela BAF. No entanto, outros acharam CD44 em tecidos benignos.[47] A detecção por BAF da combinação de GAL-3 e variantes de CD44 no RNA é uma grande promessa para um diagnóstico pré-operatório mais acurado. Em função da já estabelecida excelente especificidade de amostras convencionais de BAF no CPT, o valor adicional do CD44v6 ou outras isoformas em tecidos oriundos da BAF necessita ser estabelecidos futuramente.

Mutação *BRAF*

A passagem de sinalização da proteína quinase de ativação mitogênica (MAPK) Ras/Raf é um constituinte importante do crescimento celular, proliferação, e divisão. De todas as isoformas dessa quinase RAF, o tipo B (BRAF) é aparentemente o mais importante estimulador de sinalização de MAPK. Parece que ativando mutações da *BRAF* ativa a passagem de MPAK e inicia uma transformação maligna. Muitos grupos relataram que mutações da BRAF são encontradas em 70% de amostras cirúrgicas. Cohen e colegas[48] apontaram concordância em 98% na avaliação de amostras pré-operatórias de BAF com resultados pós-operatórios em casos documentados de CPT. Xing e colaboradores[49] descobriram que o gene *BRAF* estava associado a aumento da probabilidade de recorrência tumoral pós-operatória.

Análise do Sangue Periférico

Uma segunda área de potencial utilidade dos marcadores tumorais seria o achado de um preditor diagnóstico de recorrência seguro obtido por amostra de sangue periférico. A detecção de RNAm específico da tireoide circulante de câncer recorrente da tireoide foi relatada há quase 10 anos.[50] Todavia, estudos subsequentes que avaliaram RNAm de Tg resultaram achados mistos, com resultados positivos encontrados também em situações benignas.[51] Desenvolvimentos mais sofisticados da análise do RNAm da Tg pode levar à descoberta de um marcador de recorrência que poderá ser detectado pela análise do sangue periférico. Contudo, a sua confiabilidade não está bem elucidada.

Perfil Molecular

Como não há um único gene ou um marcador tumoral definitivo para o diagnóstico inicial de malignidade, o fascinante conceito sobre a análise molecular avançou. Análises genéticas por *microarray* podem avaliar a expressão de um grande grupo de genes e determinar qual dos grupos de genes são preferencialmente expressos em certos tipos de neoplasias tireóideas. Finley e associados[52] analisaram 62 amostras de ressecções tireóideas (incluindo 26 nódulos benignos). A sensibilidade e a especificidade para diagnosticar malignidade foram de 92% e 96%, respectivamente. O The Cancer Gene Group incluiu genes associados ao câncer como o GAL-3, assim como vários genes previamente desconhecidos. Este grupo oferece uma interessante possibilidade para que, futuramente, haja eficiência em técnicas diagnósticas que possam realizar uma análise conjunta de grupos de genes do que se achar um único marcador.

ABORDAGENS CIRÚRGICAS DA GLÂNDULA TIREOIDE E DE ESTRUTURAS ADJACENTES (Tabela 36-4)

Abordagem Cervical

Antes de qualquer exploração cervical, o paciente deve ser apropriadamente posicionado com o pescoço estentido. Devemos promover relaxamento muscular total, o que permite um posicionamento muito bom. Após o posicionamento, e antes da preparação da pele, há uma excelente oportunidade de se realizar uma ultrassonografia cervical. É feita uma incisão transversa a cerca de dois dedos transversos acima das cabeças claviculares. A incisão deve ser feita de modo que permita uma abordagem direta à glândula tireoide e às suas estruturas adjacentes e, ao mesmo tempo, assegure ótimos resultados estéticos pós-operatórios. Quando possível, a incisão deve incorporar linha de pele normal, porque isso ajuda na ótima cicatrização. As bordas laterais da incisão devem aproximar-se das bordas anteriores do músculo esternocleidomastóideo, porém podem ser alongadas se houver necessidade de investigar a parte lateral do pescoço. A incisão da pele deve ser aprofundada

Tabela 36-4 Indicações para Procedimentos Cirúrgicos

PROCEDIMENTO	VANTAGENS	DESVANTAGENS OU COMPLICAÇÕES	INDICAÇÕES
Biopsia por agulha fina (BAF)	Diagnóstico exato da doença maligna	Não pode confirmar o diagnóstico de benignidade Hemorragia capsular	Diagnóstico tecidual do nódulo sólido determinado por ultrassonografia Resultado anterior "não diagnóstico"
Biopsia aberta	Visualização direta	Exige sala de operação, possivelmente anestesia geral	Caso complexo no qual a BAF deixou de estabelecer o diagnóstico
"Nodulectomia" (menor que lobectomia)	Nenhuma	Dificulta a segunda operação para lobectomia completa, se diagnosticado câncer	Nenhuma
Lobectomia (com istmectomia)	Taxas mais baixas de hipocalcemia e de lesão do nervo	Pode precisar de tireoidectomia, se diagnosticado câncer	Forte suspeita de doença benigna Câncer bem diferenciado < 1 cm
Tireoidectomia quase total	Taxas mais baixas de hipocalcemia e de lesão do nervo	Possível recorrência no tecido da tireoide residual	Doença multinodular benigna, nódulo < 2 cm do lado da lobectomia completa Hipertireoidismo
Tireoidectomia total	O uso pós-operatório do ^{131}I é mais eficaz Usar os níveis da tireoglobulina no pós-operatório para avaliar recorrência	Taxa mais alta de hipocalcemia e de lesão do nervo	Extensa doença multinodular Hipertireoidismo Câncer da tireoide > 2 cm (linfonodos não palpáveis)
Dissecção radical modificada dos linfonodos	Menor taxa de recorrência	Dano do XII nervo craniano Perda de sensação na orelha e na área cervical lateral Fístula linfática (ducto torácico à esquerda), linfocele Síndrome de Horner	Adenopatia palpável com o diagnóstico de câncer papilífero, folicular ou medular
Esternotomia mediana	Exposição do conteúdo do mediastino	Sangramento Não união do esterno (na esternotomia completa) Maior estada hospitalar	Extensão do tumor para o mediastino anterior Incapacidade de mobilizar grande bócio subesternal
Esvaziamento cervical de compartimento central	Menor risco de recorrrência	Maior risco de hipocalcemia e de lesão do nervo	O carcinoma medular requer remoção dos linfonodos do compartimento cervical central (medial às veias jugulares)

através da gordura subcutânea e do platisma, retalhos superior e inferior são elevados abaixo do músculo platisma. Nessa camada, são identificadas as veias jugulares anteriores, e quaisquer das que cruzem ou corram ao longo da linha média podem ser seccionadas (Fig. 36-21).

A rafe mediana deve, então, ser identificada entre os músculos esterno-hióideos e deve ser seccionada em um plano sem sangue, desde a cartilagem tireoide, acima, até a fúrcula esternal, inferiormente. Quando se penetra no plano imediatamente abaixo dos músculos esterno-hióideos, encontra-se o istmo da tireoide na linha média e, lateralmente, cada um dos lobos. Acima e abaixo do istmo estão os anéis cartilaginosos da traqueia. A dissecção romba com o dedo poderá separar o músculo esterno-hióideo da cápsula da tireoide medialmente e identificar os músculos esternotireóideo em uma posição profunda e lateral. Os músculos esternotireóideos não se unem na linha média e devem ser separados da cápsula tireóidea para alcançar a exposição lateral da tireoide. Nos pacientes sumetidos à BAF, poderá ocorrer que os planos sob o músculo esternotireóideo estejam obliterados por hemorragia ou fibrose recentes. Se o paciente já tiver sido anteriormente submetido à operação da tireoide, esses grupos musculares poderão estar densamente aderentes à traqueia e, talvez, ao sulco traqueoesofágico. Nessa circunstância, deve-se tomar muito cuidado na identificação das paratireoides e do nervo laríngeo recorrente.

Quando o nervo laríngeo recorrente já foi identificado de cada lado, é imperativo acompanhar seu trajeto através de qualquer tecido cicatricial ou de carcinoma tireóideo. Deve ser feito todo o esforço para evitar o sacrifício do nervo. Em raras situações, tais como carcinoma anaplásico da tireoide, carcinoma bem diferenciado agressivo, ou no óbvio envolvimento por outros tumores de cabeça ou pescoço, o nervo deverá ser sacrificado. Se o nervo laríngeo recorrente for lesado no decorrer de uma operação não complicada sob outros aspectos, devem ser realizados todos os esforços para repará-lo inicialmente com visualização auxiliada por microscópio e por técnica microvascular (sutura monofilamentar de 8-0 ou 9-0).

A dissecção entre os músculos esterno-hióideo e esternotireóideo fornece exposição às estruturas laterais e mais profundas. A exposição dessas estruturas laterais é facilitada pela

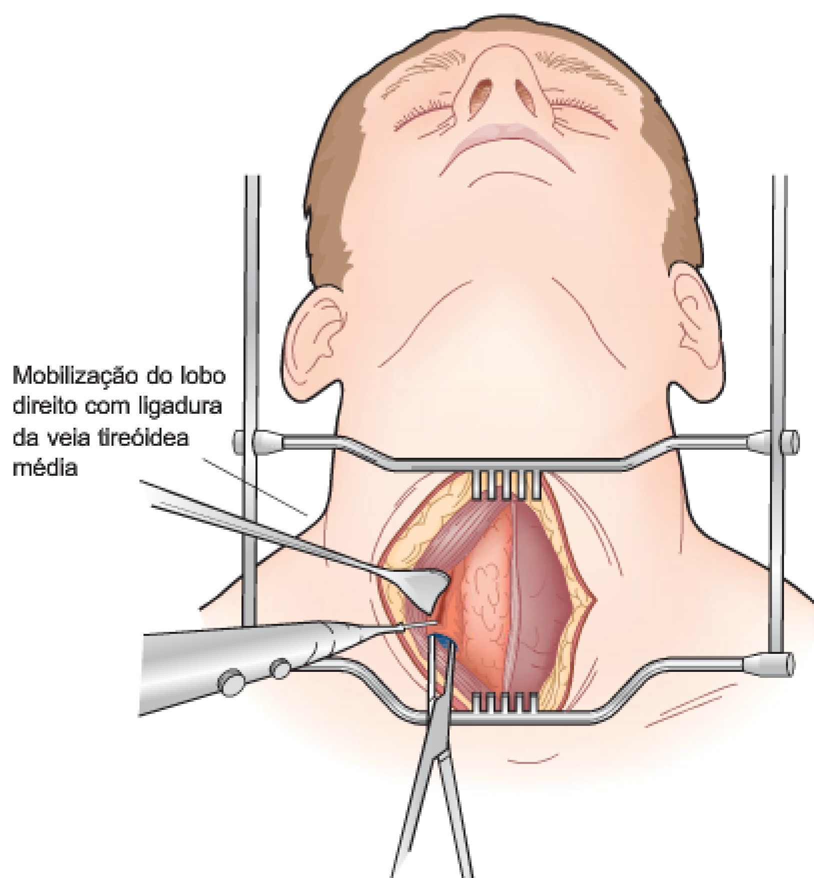


Figura 36-21 **É inserido um afastador Mahorner, e são colocadas compressas (não mostradas) de modo que apenas a incisão fique exposta. Os músculos pré-tireóideos (esterno-hióideos e esternotireóideo) são, então, separados por secção de tecido no plano da linha média avascular, desde a cartilagem tireoide até a fúrcula supraesternal. O lobo da tireoide é exposto por mobilização dos músculos infra-hióideos para diante do lobo por meio de retração lateral sobre os músculos. A veia da linha média é exposta, seccionada e ligada.** (De Sabiston DC Jr [ed]: Atlas of General Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1995.)

colocação de tração medial sobre os lobos tireóideos do lado que está sendo dissecado. Nessa manobra, antes de ser feita tração excessiva, deve-se tomar cuidado para seccionar a veia tireóidea média. Com a retração lateral dos músculos e a medial do lobo da tireoide, a carótida comum é rapidamente definida. Do lado esquerdo, o esôfago é mais proeminente em razão da sua posição mais lateral nesse nível do pescoço. O sulco traqueoesofágico é particularmente proeminente à esquerda em virtude dessa posição do esôfago. A definição dessa área pode ser facilitada pela colocação de um estetoscópio esofágico, que permite a palpação mais fácil do esôfago.

No caso de grandes massas tireóideas laterais, de linfadenopatia ou de operação anterior, poderá ser necessário obter exposição lateralmente por secção dos músculos esterno-hióideo e esternotireóideo. Raramente, cumpre seccionar esses dois músculos, porque a tração lateral geralmente proporciona boa exposição. Se for necessária a secção do músculo esterno-hióideo ou esternotireóideo, esta deverá ser feita superiormente para minimizar a desnervação, porque ambos grupos musculares são inervados a partir do ramo caudal da alça do hipoglosso.

Ao obter acesso ao plano imediatamente acima da bainha da tireoide e à tração lateral dos retalhos musculares infra-hióideos do pescoço, o cirurgião poderá ser capaz de visualizar toda a superfície anterior da tireoide. A tração dos lobos da tireoide na direção medial deverá ajudar a identificar um plano de dissecção para obter acesso aos vasos do polo superior (Figs. 36-22 e 36-23). Para dissecar os vasos do polo superior, deve-se ter boa exposição lateralmente entre a artéria carótida comum e a parte superior do lobo ipsilateral da tireoide. Pode-se, então, entrar por trás ou posteriormente ao polo superior da tireoide adjacente ao músculo cricotireóideo. A dissecção cuidadosa dessa área evita lesar o ramo externo do nervo laringeo superior. Na maioria dos pacientes (75% a 80%), os nervos laríngeos externos cursam sobre o músculo cricotireóideo e são separados dos vasos superiores; entretanto, isso não acontece em um número significativo de pacientes nos quais o nervo corre em íntima proximidade aos vasos do pólo superior, podendo ser seccionado se não houver cautela. Depois que os vasos do polo superior são identificados e cuidadosamente dissecados, podem ser duplamente ligados na adjacência da sua entrada no lobo da tireoide. Depois que os vasos tireóideos e as veias tireóideas médias são seccionados, a contínua retração medial do lobo tireoide permite a visualização da parte posterior do lobo da tireoide. É nessa área que geralmente as paratireoides superiores são encontradas dentro de pequenos depósitos de gordura no interior da bainha da tireoide (Figs. 36-24 e 36-25).

A mobilização maior do lobo da tireoide expõe o sulco traqueoesofágico e o nervo laríngeo recorrente (Figs. 36-26 e 36-30). Deverá ser executada uma dissecção mínima dos vasos inferiores que entram na tireoide, não cabendo realizar nenhuma secção até que o nervo laríngeo recorrente seja identificado e positivamente observado. Do lado direito, deve-se ter cautela em dissecar nas partes posterolaterais da traqueia, porque o esôfago não é bem palpado nessa área. Nos pacientes em reoperações da tireoide, essa área é extremamente traiçoeira devido ao tecido cicatricial. Se o nervo laríngeo recorrente não for imediatamente visível ao nível do lobo da tireoide, é aconselhável dissecar mais abaixo no tecido do pescoço em áreas não dissecadas anteriormente a fim de obter acesso ao nervo laríngeo recorrente.

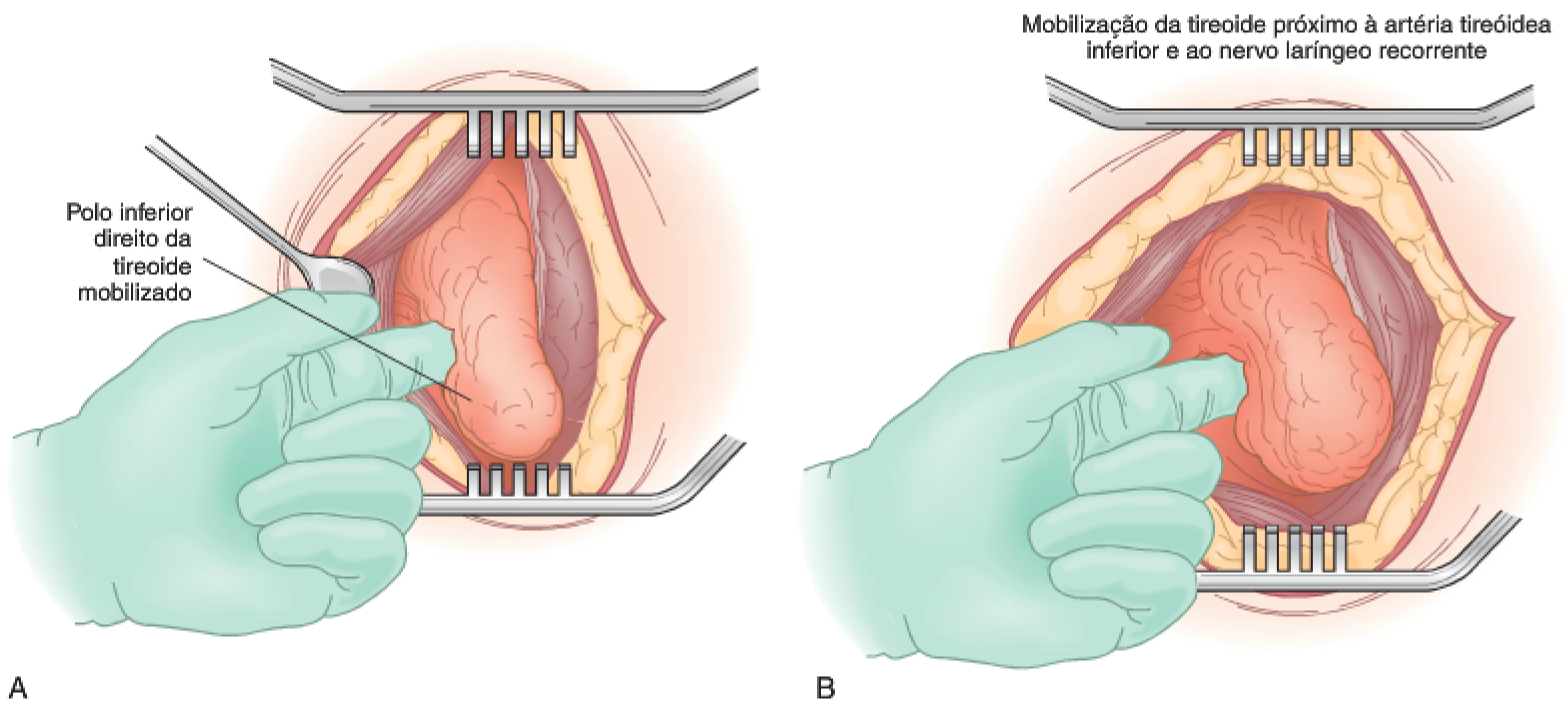


Figura 36-22 **A e B, O lobo tireóideo é tracionado medialmente para expor a área em que as glândulas paratireoides e o nervo laríngeo recorrente se encontram.** (De Sabiston DC Jr [ed]: Atlas of General Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1995.)

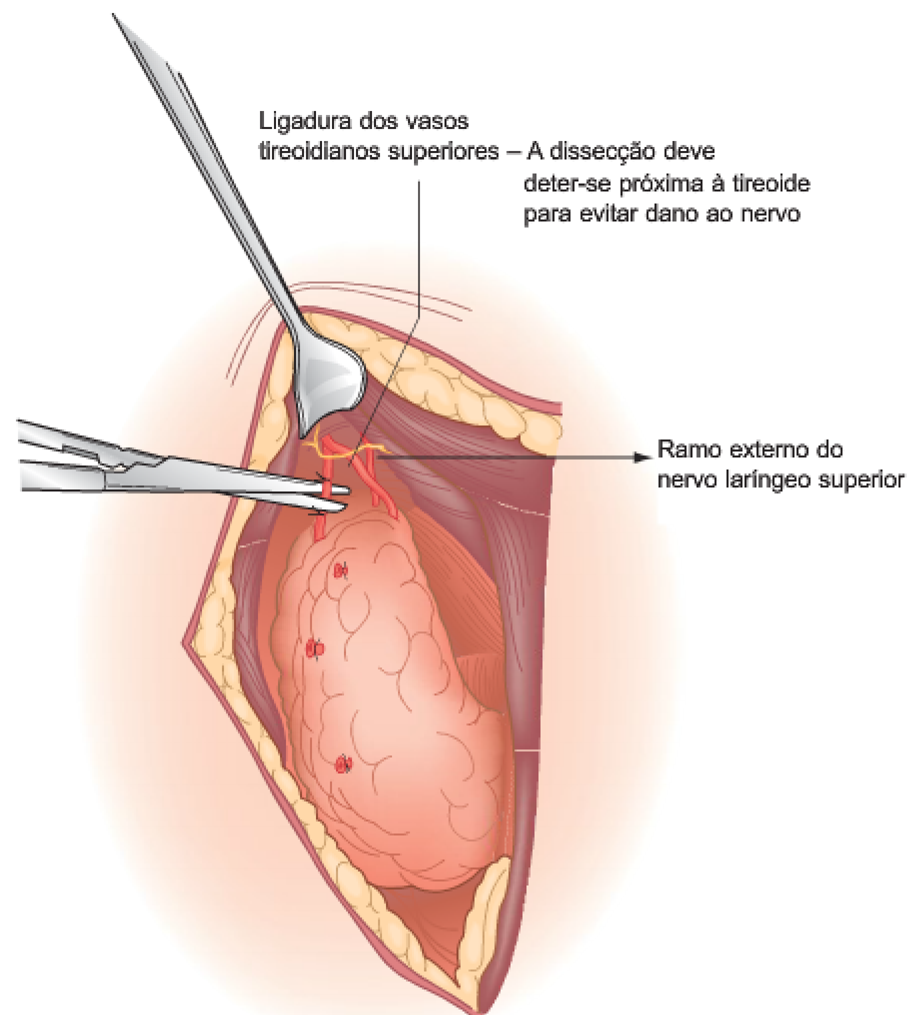


Figura 36-23 **A tração para baixo e para dentro expõe os vasos do polo superior, incluindo ramos da artéria tireóidea superior. O nervo laríngeo externo corre ao longo do músculo cricotireoide logo medialmente aos vasos do polo superior. Para evitar lesão deste nervo, que controla a tensão das cordas vocais, os vasos do polo superior são separados individualmente o mais próximo possível do ponto onde eles entram na glândula tireóidea.** (De Sabiston DC Jr [ed]: Atlas of General Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1995.)

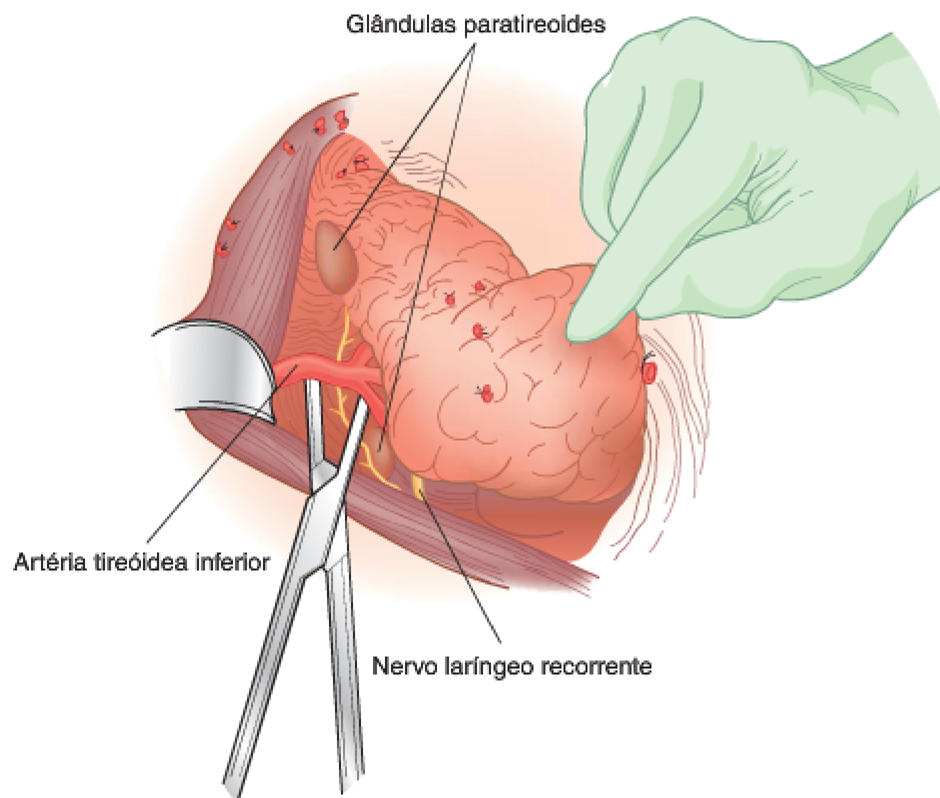


Figura 36-24 **À medida que a tireoide é retraída medialmente, deve-se realizar uma dissecção delicada para expor as glândulas paratireoides, a artéria tireóidea inferior e o nervo laríngeo recorrente. O nervo recorrente geralmente passa por trás da tireóidea inferior, mas, eventualmente, localiza-se anteriormente a ela. É mais bem localizado por cuidadosa dissecção logo inferior à artéria. O nervo pode, então, ser levado para cima e determinada sua posição com relação à tireoide. As glândulas paratireoides que ficam na superfície da tireoide podem ser mobilizadas com seu suprimento vascular e, desse modo, preservadas.** (De Sabiston DC Jr [ed]: Atlas of General Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1995.)

Após observar o nervo laríngeo recorrente de cada lado, o andamento da operação deve prosseguir; os vasos inferiores podem ser seccionados enquanto o trajeto do nervo laríngeo recorrente está sendo visualizado diretamente. A tração contínua do lobo identifica o trajeto cefálico do nervo até onde ele desaparece sob o ligamento de Berry ou para dentro do seu destino final, a borda caudal do músculo cricotireóideo. O ligamento de Berry está em uma posição logo anterior e levemente medial à entrada do nervo abaixo do músculo cricotireóideo, e esta estrutura, com uma pequena margem de tecido tireoide, pode ser ligada usando-se um fio de sutura 3.0 ou um bisturi harmônico. Depois da secção do ligamento de Berry, as conexões da tireoide com a traqueia, medialmente, podem ser seccionadas, usando eletrocautério de baixa energia ou um bisturi harmônico (Fig. 36-26).

A terminologia para a operação da tireoide é inconsistente na literatura. A tireoidectomia total consiste na retirada de todo o tecido tireóideo entre a entrada dos nervos recorrentes bilateralmente pelo ligamento de Berry, resultando em remoção completa de virtualmente todo tecido tireóideo visível. Uma tireoidectomia quase total deverá compreender a dissecção completa de um lado, deixando um remanescente de tecido lateralmente no lado contralateral, que deverá incorporar as paratireoides. Uma tireoidectomia subtotal deixa uma margem de tecido tireóideo bilateralmente, assegurando viabilidade da paratireoide e evitando a entrada dos nervos laríngeos recorrentes na laringe (Figs. 36-25 a 36-29).

A dissecção dos linfonodos centrais deve ser executada sob visão direta, removendo todos os linfonodos imediatamente adjacentes à tireoide, em especial no sulco traqueoesofágico de pacientes com carcinoma bem diferenciado. Essa dissecção deverá continuar lateralmente incluindo os linfonodos da bainha da carótida. Se o paciente tiver linfonodos palpáveis na parte lateral do pescoço, deverá ser feita dissecção radical do pescoço modificada mais completa.

A monitoração pós-operatória da função da tireoide e das paratireoides é extremamente importante. O cirurgião deve avaliar ambas as glândulas e informar os detalhes da ressecção e seu esperado impacto sobre a função pós-operatória ao paciente e ao médico que o enviou. A determinação do cálcio deverá ser feita dentro de 24 horas da operação. Se não existirem sinais de hipocalcemia, particularmente se o cirurgião visualizou as paratireoides durante a operação, não será necessária a suplementação de cálcio. Se ocorrerem sintomas, ou se o cirurgião estiver preocupado com o estado das paratireoides, o paciente pode ser iniciado com 1.500 a 3.000 mg de suplemento de cálcio diariamente.

Se o paciente estava eutireóideo antes da operação, é razoável esperar até 10 dias antes de iniciar a reposição, mesmo no caso de tireoidectomia total. Esta precaução concede o tempo necessário para a avaliação completa do espécime pelo patologista. A reposição de hormônio tireoideano para uma pessoa de peso médiano geralmente requer uma dose diária de 100 µg de levotiroxina (Synthroid). A maioria dos endocrinologistas acredita que a dose de levotiroxina deve ser ajustada para manter os níveis do TSH em valores baixos-normais depois da ressecção do câncer ou de uma terapia supressiva.

Esvaziamento Cervical Radical Modificado do Pescoço

Embora exista alguma controvérsia sobre quando executar um esvaziamento radical modificado do pescoço para o carcinoma da tireoide, cumpre registrar que essa operação é mais ampla-

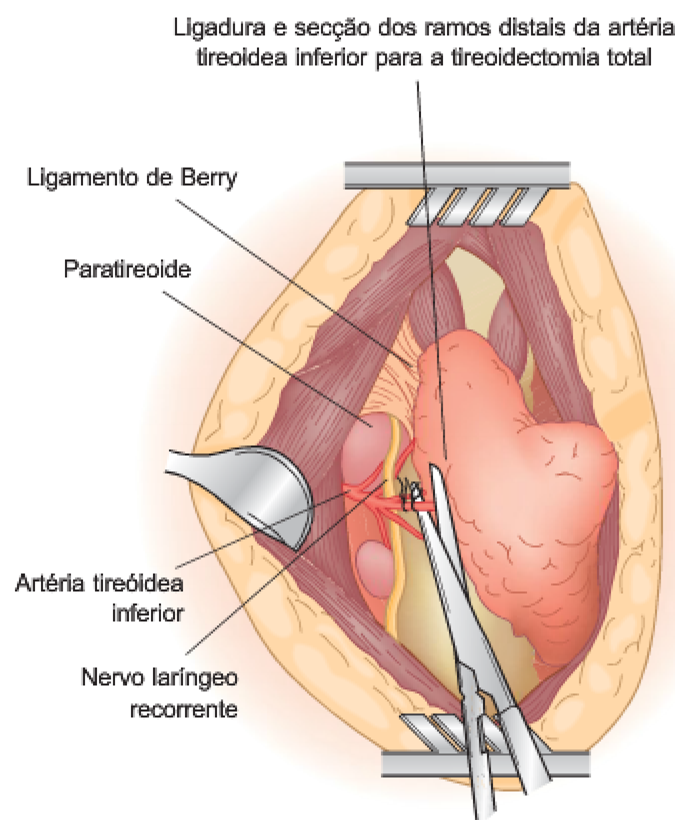


Figura 36-25 **Para executar a tireoidectomia total, os ramos da artéria tireóidea inferior são seccionados na superfície da glândula tireóidea. As veias tireóideas inferiores são, então, ligadas e seccionadas. Superiormente, o tecido conjuntivo (ligamento de Berry), que liga a tireoide aos anéis traqueais, é cuidadosamente seccionado. Geralmente, existem diversos pequenos vasos acompanhantes, e o nervo recorrente é mais íntimo à tireoide e mais vulnerável nesse ponto. A secção do ligamento permite que a tireoide seja mobilizada medialmente.** (De Sabiston DC Jr [ed]: Atlas of General Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1995.)

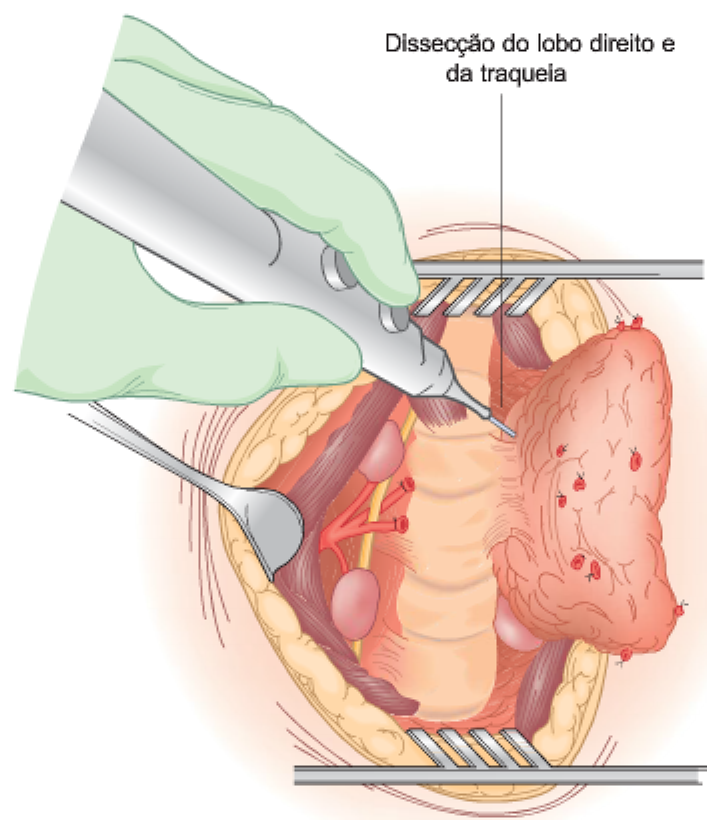


Figura 36-26 **A separação da tireoide da traqueia pode ser executada com o cautério por secção do tecido conjuntivo frouxo entre essas estruturas. A dissecção é estendida até abaixo do istmo, e o espécime é seccionado de modo que o istmo seja incluído no lobo ressecado. O lobo piramidal, se presente, deve ser também incluído.** (De Sabiston DC Jr [ed]: Atlas of General Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1995.)

mente empregada em pacientes com a doença documentada e naqueles nos quais existe uma linfadenopatia óbvia e palpável lateral à bainha da carótida no momento do diagnóstico inicial ou manifestada depois da operação da tireoide. Existem dados limitados sobre o uso do esvaziamento profilática do pescoço em pacientes com carcinoma bem diferenciado da tireoide que não apresentam linfonodos palpáveis.

No caso do carcinoma papilífero, a preocupação sobre a multicentricidade e o comprometimento microscópico dos linfonodos parece incentivar esta controvérsia. Para os grandes tumores e os linfonodos palpáveis nessa área, a maioria dos autores defende a tireoidectomia total e, pelo menos, esvaziamento do compartimento central. No caso de comprometimento microscópico do linfonodo na ausência de linfonodos laterais palpáveis, tem sido postulado o uso do iodo radioativo antes do procedimento da dissecção profilática do linfonodo lateral tem sido recomendado, porém isso não é universalmente aceito. O iodo radioativo parece ser benéfico nesta circunstância, porém é muito menos eficaz na ablação de linfonodo metastático palpável. O uso da remoção de gânglios palpáveis no compartimento lateral ("colheita de cerejas") foi, em grande parte, abandonado. Assim, o esvaziamento cervical radical modificado do pescoço é principalmente reservado a pacientes com carcinoma da tireoide e metástases para gânglios cervicais clinicamente palpáveis. Isso pode ser alcançado com o uso de um esvaziamento em bloco que remova não só todo o tecido linfático e adiposo do compartimento lateral do pescoço, mas também evita a anormalidade estética ou funcional da remoção dos grupos musculares conforme é empregado no esvaziamento radical do pescoço. O músculo esternocleidomastóideo e os nervos espinhais acessórios são poupados.[53]

A operação emprega a incisão cutânea cervical, que é a mais comum para a maioria das operações da tireoide. Essa incisão se estende lateral e superiormente ao longo da borda do músculo esternocleidomastóideo. Ocasionalmente, se forem palpáveis linfonodos mais elevados, faz-se necessário realizar uma incisão paralela mais alta do que a incisão cirúrgica inicial. Ao iniciar a dissecção do pescoço, o cirurgião deve obter acesso profundo ao músculo esternocleidomastóideo e permanecer anteriormente à bainha da carótida acima da clavícula. Lateralmente, é identificado o nervo frênico e preservado na fáscia no músculo escaleno anterior. No lado esquerdo, o nervo frênico está imediatamente adjacente ao ducto torácico ao nível da junção da veia jugular interna com a veia subclávia. Nessa área, a dissecção deve começar logo acima da clavícula. O objetivo da dissecção deverá ser o da remoção de todos os tecidos entre a fáscia superficial e a pré-vertebral, exceto a artéria carótida, a veia jugular, o vago e os nervos frênico e espinhal acessório. Adicionalmente, devem ser preservados a cadeia simpática e o músculo esternocleidomastóideo. A dissecção deverá continuar em direção cefálica quando o nervo espinhal acessório é identificado na superfície profunda e lateral do músculo esternocleidomastóideo. O nervo corre inferiormente na parte lateral do triângulo posterior do pescoço. O trajeto do nervo pode ser acompanhado porque ele fornece um ramo para o músculo esternocleidomastóideo neste nível e depois passa adjacente e posteriormente ao músculo

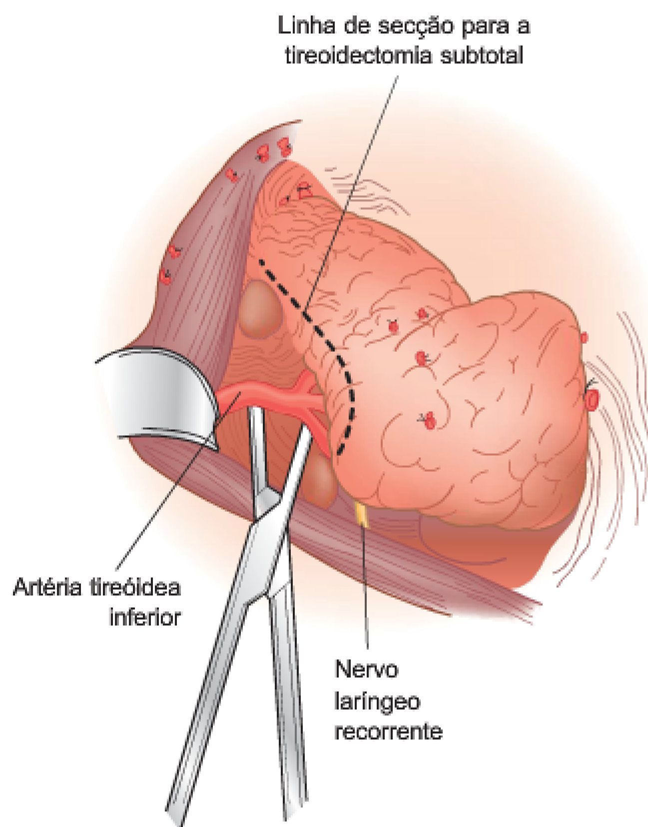


Figura 36-27 **A lobectomia subtotal exige a identificação das glândulas paratireoides, da artéria tireóidea inferior e do nervo laríngeo recorrente, conforme mencionado. A linha de ressecção é selecionada para preservar as glândulas paratireoides e seus suprimentos sanguíneos e para proteger o nervo laríngeo recorrente. Deverá basear-se na artéria tireóidea inferior ou nos seus ramos principais.** (De Sabiston DC Jr [ed]: Atlas of General Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1995.)

digástrico.

À medida que a dissecção prossegue em direção mais cefálica, é encontrado o nervo hipoglosso, que cruza anteriormente a artéria carótida interna e a veia jugular, ainda profundamente à veia facial anterior. Segue o músculo estilo-hioide para dentro do triângulo submandibular, que fornece inervação para os músculos da língua. Quando se prefere ligar a veia jugular interna, deve-se ter cuidado para não lesar o nervo hipoglosso que cruza nesta área.

O cirurgião deve ter cuidado para não lesar medialmente a cadeia simpática cervical que se encontra profundamente à bainha da carótida e logo anteriormente à fáscia pré-vertebral. Os linfáticos retrofaríngeos conectam-se com os linfáticos cervicais e jugulares através da cadeia desta área e podem ter depósitos metastáticos do câncer da tireoide. Uma lesão à cadeia simpática nessa área resulta na síndrome de Horner, que consiste em ptose, miose, anidrose e aumento da temperatura da pele no lado envolvido.

Ao completar a esvaziamento radical modificado, é dissecado um triângulo de tecido fibroadiposo, que poderá ou não incluir a veia jugular interna, a ser enviado à patologia. Geralmente, não é necessário estender a dissecção para dentro da área supra-hióidea, a menos que exista um extenso comprometimento dos linfonodos, que ocorre somente em alguns pacientes (~1%) com carcinoma bem diferenciado da tireoide. Deve-se tomar muito cuidado na dissecção das estruturas da parte lateral do pescoço, incluindo a cadeia simpática e os nervos laríngeo recorrente e os espinhais acessórios, exceto quando estejam óbvia e visualmente envolvidos com o tumor.

Esternotomia Mediana

A exploração do mediastino anterior deverá estar incluída no armamentário de um experiente cirurgião da tireoide. Quase todo tumor benigno ou maligno da tireoide pode ser removido por exploração cervical. Ocasionalmente, poderá ser necessária

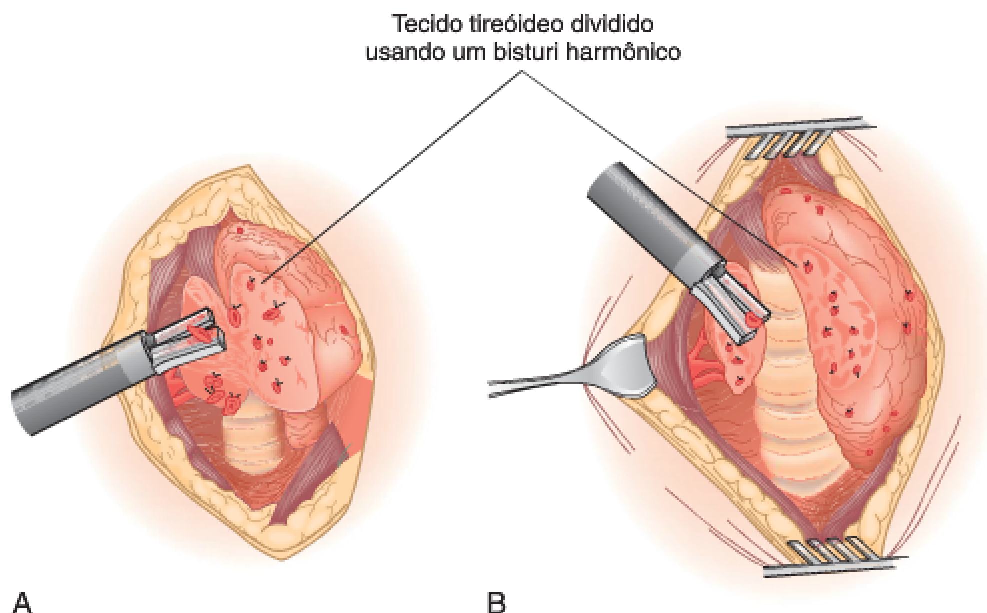


Figura 36-28 **A e B, A glândula tireoide é dividida com um bisturi harmônico.** (De Sabiston DC Jr [ed]: Atlas of General Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1995.)

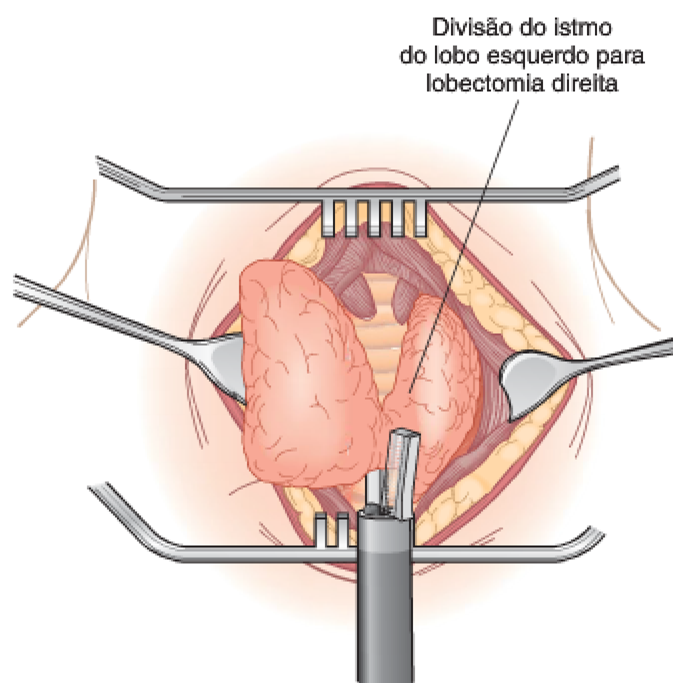


Figura 36-29 **A tireoide pode, então, ser seccionada com bisturi harmônico de modo que o istmo seja incluído no espécime.** (De Sabiston DC Jr [ed]: Atlas of General Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1995.)

uma esternotomia mediana em pacientes que precisem de reoperação, que tenham grandes tumores invasivos, ou que tenham tireoide em situação baixa e grande tumor, ou que tenham recebido prévia ablação com radioiodo ou radiação por feixe-externo.

A exploração inicial consiste geralmente em uma incisão cervical. Se depois for necessária esternotomia mediana, é feita uma incisão na linha média a partir do meio da incisão cervical, estendendo-se para baixo até o manúbrio. Antes de seccionar o esterno, deve-se acessar a borda superior do manúbrio e todos os tecidos profundos ao esterno afastados cuidadosamente com dissecção romba com esponjas de algodão ou por dissecção digital. A incisão esternal inferior na linha média é feita com uma serra ou com um instrumento de secção, executando-a até o nível do segundo, terceiro ou quarto espaço intercostal, quando necessário. Preferimos seccionar a metade cefálica do esterno, que geralmente proporciona excelente exposição e evita possível instabilidade associada à esternotomia total. Massas tireóideas substernais, incluindo bócios ou extensão de doença maligna, tal como tecido paratireóideo adenomatoso ectópico, pode ser acessado por essa incisão. A camada de gordura anteromedial e o timo podem ser dissecados para melhorar a visualização do pericáridio superiormente. Assim que se avança lateralmente nessa dissecção, deve-se tomar cuidado para evitar lesão da pleura e dos nervos frênicos. A veia inominada encontra-se mais profunda que o timo. Virtualmente, toda massa tireóidea pode ser abordada por essa incisão. Mediante essa incisão, podem ser abordadas massas tireóideas subesternais, incluindo bócios, ou a extensão de malignidades, bem como tecido adenomatoso paratireoide ectópico.

Complicações da Operação

A vantagem da remoção completa de um tecido patológico e a subsequente aplicação da ablação com radioiodo pós-procedimento da tireoidectomia total deve ser ponderada, em termos de complicações cirúrgicas, contra a de procedimentos menores como a lobectomia. As complicações mais importantes são a hipocalcemia pós-procedimento em decorrência de desvascularização das paratireoides e a significativa rouquidão resultante da lesão do nervo laríngeo recorrente, induzida por tração ou por secção (Fig. 36-30).

Hipocalcemia

As taxas de hipocalcemia pós-procedimento devem oscilar por volta de 5% que, em 80% desses casos, cessa em cerca de 12 meses.[54] Por esse motivo, deve ser feito o todo esforço para, no intraoperatório, avaliar o tecido paratireóideo. No caso de as glândulas parecerem desvascularizadas, e para evitar a hipocalcemia, é extremamente eficaz o uso do imediato autotransplante da paratireoide em fragmentos de 1 mm em tecido resfriado em solução salina em bolsas feitas no tecido do músculo esternocleidomastóideo, ou no músculo braquiradial.

Lesão dos Nervos

Nervo Laríngeo Superior

O nervo laríngeo superior tem dois ramos – um interno, que fornece fibras sensórias para a laringe, e um externo, que fornece fibras motoras para os músculos cricotireóideos e tensiona as cordas vocais. O ramo externo pode passar bem aderido à artéria tireóidea superior, devendo-se ter cuidado durante a dissecção dessa região. A lesão desse ramo pode causar alterações na voz, rouquidão, fadiga da voz com volume baixo, incapacidade para cantar em altos tons.[1,55]

Nervo Laríngeo Recorrente

Conforme mencionado, o nervo laríngeo recorrente se origina do vago e é um nervo misto motor, sensitivo e autônomo que inerva os músculos adutores e abdutores (Fig. 36-30). A lesão unilateral classicamente é descrita como paralisia da corda vocal com perda do movimento desde a linha mediana. Um amplo espectro de danos à voz ou de mecanismos de deglutição, ou ambos, pode ocorrer em decorrência da presença de fibras mistas no nervo.[1] Pode ocorrer alteração da voz de forma temporária ou permanente, o que é muito estressante para o paciente.

Sangramento

Outras complicações como sangramento e hematomas no leito cirúrgico poderão requerer imediata reexploração, que deverá ser realizada na sala de operação, salvo se o comprometimento das vias respiratórias ditar outro modo. Essas circunstâncias podem ser evitadas por uma meticulosa hemostasia no fechamento, que poderá resultar em ocorrência inferior a 1%.[55]

As taxas de complicações parecem ser influenciadas pela experiência do cirurgião. Um estudo realizado em Maryland que incluiu 5.860 pacientes observou as mais baixas taxas de complicações em pacientes de cirurgiões que executaram mais de 100 explorações do pescoço anualmente.[56]

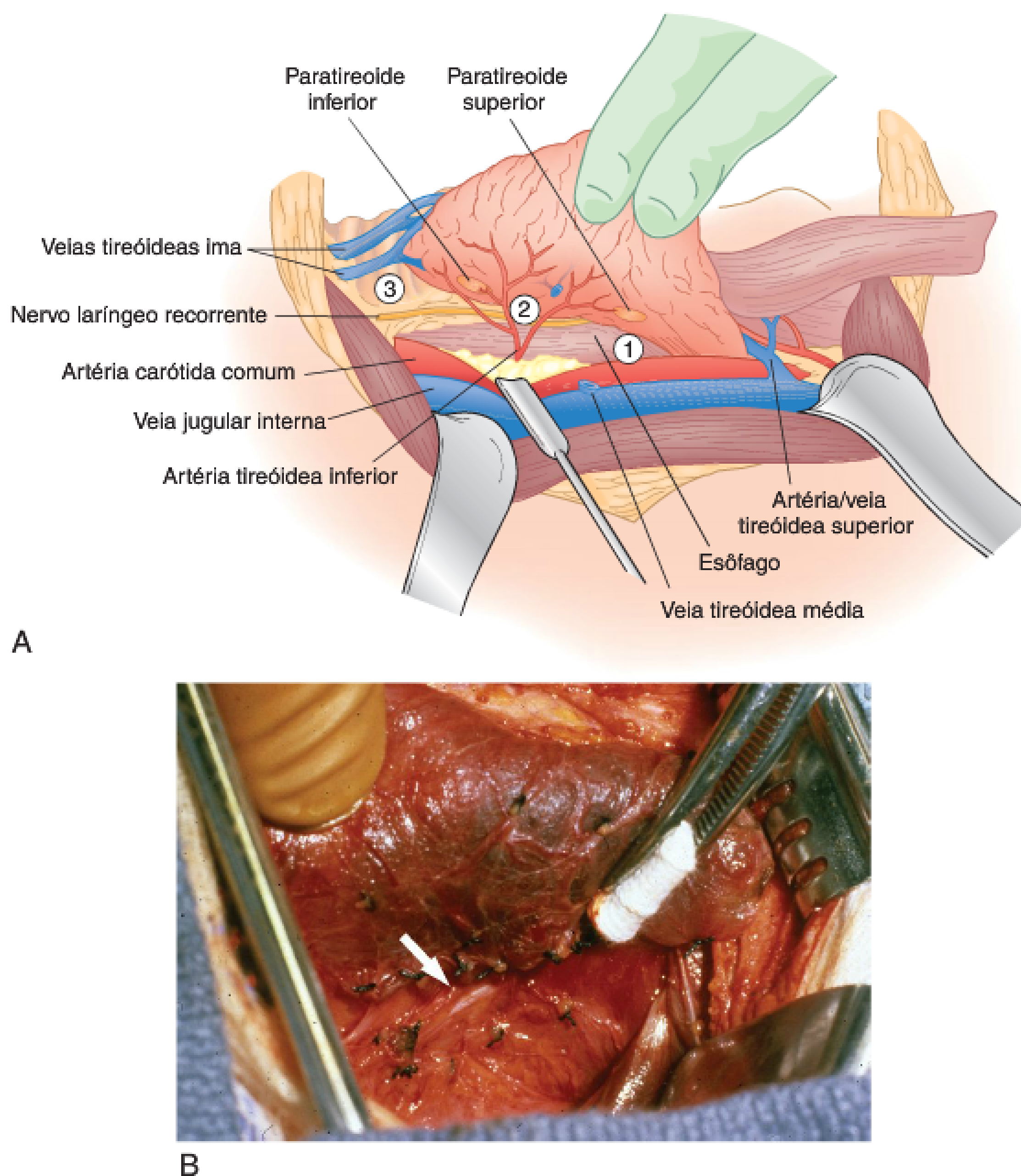


Figura 36-30 A, Durante a tireoidectomia, o nervo laríngeo recorrente está sob maior risco de lesão (*1*) no ligamento de Berry, (*2*) durante a ligadura dos ramos da artéria tireóidea inferior e (*3*) no desfiladeiro torácico. **B,** Foto intraoperatória do nervo laríngeo recorrente no sulco traqueoesofágico (*seta vazada*). (A, De Kahky MP, Weber RS: Intraoperative problems: Complications of the surgery of the thyroid and parathyroid glands. Surg Clin North Am 73:307, 1993.)

Referências Selecionadas

Bojaunga J, Zeuzem S: Molecular detection of thyreoid cancer: An update. Clin Endocrinol 61:523-530, 2004.

Excelente atualização de nova técnicas de biologia molecular para detecção do câncer de tireoide por BAF ou marcadores de sangue periférico. Boa discussão sobre pesquisas promissoras e desafios atuais.

Castro MR, Ghrarib H: Continuing controversies in tne management of thyreoid nodules. Ann Intern Med 142:926-931, 2005.

Boa atualização que inclui uma discussão sobre micronódulos e marcadores para malignidade.

Hartl DM, Travagli JP, Leboulleux S, et al: Clinical review: Current concepts in the management of unilateral recurrent laryngeal nerve paralysis after thyroid surgery. J Clin Endocrinol Metab 90:3084-3088, 2005.

Excelente discussão sobre a fisiopatologia do dano induzido cirurgicamente ao ramo externo dos nervo laríngeo superior e ao nervo recorrente. Leitura recomendada para todo o cirurgião que opera tireoide.

Hay ID, Thompson GB, Grant CS et al: Papillary thyreoid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): Temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. World J Surg 26:879-885, 2002.

Outra excelente contribuição da Mayo Clinic na área do câncer tireóideo que, possivelmente, representa o maior estudo sobre esse câncer. O estudo confirma o uso de ressecções mais extensas e radioablação pós-operatória e ratifica seus dados com 50 anos de acompanhamento.

Hermus AR, Huysmans DA: Treatment of benign nodular thyroid disease. N Engl J Med 338:1438-1447,1998.

Excelente atualização sobre o diagnóstico e o tratamento de nódulos solitários, bócio multinodular e nódulos não tóxicos e tóxicos. Este artigo tem 77 referências e é fundamentado na ampla experiência do autor neste campo.

Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, et al: Initial results from a prospective cohort study of 5.883 cases of thyroid carcinoma treated in United States during 1996. Cancer 89:202-217, 2000.

Excelente atualização da experiência dos EUA compilada pela Comissão sobre Câncer do American College of Surgeons.

Sabel MS, Staren ED, Gianakakis LM, et al: Use of fine-needle aspiration biopsy and frozen section in the management of the solitary thyroid nodule. Surgery 122:1021-1027,1997.

Este estudo foi apresentado à American Association of Endocrine Surgeons em 1997. Revisa a biopsia por agulha fina e o corte de congelação em 561 pacientes e aborda a acurácia, a sensibilidade e a especificidade de ambos os procedimentos, documentando a utilidade clínica da biopsia por agulha fina.

Schlumberger MJ: Papillary and follicular thyroid cancer. N Engl J Med 338:297-306, 1998.

Excelente atualização sobre o tópico, com 93 referências. As modernas controvérsias e as observações clássicas são bem discutidas e apresentadas. Na discussão, é incluída a experiência do autor com 1.700 pacientes.

Sherma SI: Thyreoid carcinoma. Lancet 361:501-511, 2003.

Excelente seminário sobre diagnóstico, tratamento e monitoramento de todos os quatro grupos de câncer. Essa revisão inclui 168 referências e uma excelente discussão.

Wong CKM, Wheeler MH: Thyroid nodules.: Rational management. World J Surg 24:934-941,2000.

Boa revisão e discussão sobre as estratégias de investigação e tratamento por um grupo cirúrgico de Gales, Reino Unido.

Zarnegar R, Brunaud L, Clark OH: Prevention, evaluation and management of complication following thyreoidectomy for thyreoid carcinoma. Endocrinol Metab Clin North Am 32:483-502,2003.

Excelente revisão sobre a incidência e o manuseio de complicações da operação da tireoide.

Referências

1. Hartl DM, Travagli JP, Leboulleux S, et al: Clinical review: Current concepts in the management of unilateral recurrent laryngeal nerve paralysis after thyroid surgery. J Clin Endocrinol Metab 90:3084-3088, 2005.
2. Brent GA: The molecular basis of thyroid hormone action. N Engl J Med 331:847-853, 1994.
3. Spitzweg C, Heufelder AE, Morris JC: Thyroid iodine transport. Thyroid 10:321-330, 2000.
4. Hollowell JG, Staehling NW, Hannon WH, et al: Iodine nutrition in the United States. Trends and public health implications: Iodine excretion data from National Health and Nutrition Examination Surveys I and III (1971-1974 and 1988-1994). J Clin Endocrinol Metab 83:3401-3408, 1998.
5. Chopra IJ: Nature, source, and relative significance of circulating thyroid hormones. In Braverman LE, Utiger RE (eds): Werner and Ingbar's The Thyroid, 7th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996, pp 111-124.
6. Robins J: Thyroid hormone transplant proteins and the physiology of hormone binding in the thyroid. In Braverman LE, Utiger RD (eds): The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text, 8th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, p 105.
7. Duh QY, Grossman RF: Thyroid growth factors, signal transduction pathways, and oncogenes. Surg Clin North Am 75:421-437, 1995.
8. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, et al: A consensus report of the role of serum Tg as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 88:1433-1441, 2003.
9. Cheung P: Medical and surgical treatment of endemic goiter. In Clark OH, Duh QY (eds): Textbook of Endocrine Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1997, pp 15-21.
10. Tomer Y, Barbesino G, Greenberg DA, et al: Mapping the major susceptibility loci for familial Graves' and Hashimoto's diseases: Evidence for genetic heterogeneity and gene interactions. J Clin Endocrinol Metab 84:4656-4664, 1999.
11. Bahn RS, Dutton CM, Joba W, et al: Thyrotropin receptor expression in cultured Graves' orbital preadipocyte fibroblasts is stimulated by thyrotropin. Thyroid 8:193-196, 1998.
12. Wong CK, Wheeler MH: Thyroid nodules: Rational management. World J Surg 24:934-941, 2000.
13. Torring O, Tallstedt L, Wallin G, et al: Graves' hyperthyroidism: Treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine—a prospective, randomized study. Thyroid Study Group. J Clin Endocrinol Metab 81:2986-2993, 1996.
14. Franklyn JA: The management of hyperthyroidism. N Engl J Med 330:1731-1738, 1994.
15. Hermus AR, Huysmans DA: Treatment of benign nodular thyroid disease. N Engl J Med 338:1438-1447, 1998.
16. Castro MR, Gharib H: Continuing controversies in the management of thyroid nodules. Ann Intern Med 142:926-931, 2005.
17. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al: Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 16:109-142, 2006.
18. Alexander EK, Heering JP, Benson CB, et al: Assessment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspirations of thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 87:4924-4927, 2002.
19. Noguchi S: Localization tests in patients with thyroid cancer. In Clark OH (ed): Textbook of Endocrine Surgery, 2nd ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005, pp 142-150.
20. Crippa F, Alessi A, Gerali A, et al: FDG-PET in thyroid cancer. Tumori 89:540-543, 2003.
21. Sabel MS, Staren ED, Gianakakis LM, et al: User of fine-needle aspiration biopsy and frozen section in the management of the solitary thyroid nodule. Surgery 122:1021-1026, discussion 1026-1027, 1997.
22. Boyd LA, Earnhardt RC, Dunn JT, et al: Preoperative evaluation and predictive value of fine-needle aspiration and frozen section of thyroid nodules. J Am Coll Surg 187:494-502, 1998.
23. Davies L, Welch HG: Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. JAMA 295:2164-2167, 2006.
24. Kim DS, McCabe CJ, Buchanan MA, et al: Oncogenes in thyroid cancer. Clin Otolaryngol Allied Sci 28:386-395, 2003.
25. Goretzki PE, Gorelev V, Simon D, Rocher H: Oncogenes in thyroid tumors. In Clark OH (ed): Textbook of Endocrine Surgery, 2nd ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005, pp 280-287.
26. Kebebew E: Thyroid oncogenesis. In Clark OH (ed): Textbook of Endocrine Surgery, 2nd ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005, pp 288-294.
27. Sherman SI: Thyroid carcinoma. Lancet 361:501-511, 2003.
28. Cornetta AJ, Burchard AE, Pribitkin EA, et al: Insular carcinoma of the thyroid. Ear Nose Throat J 82:384-386, 388-389, 2003.
29. Cady B, Sedgwick CE, Meissner WA, et al: Risk factor analysis in differentiated thyroid cancer. Cancer 43:810-820, 1979.
30. Hay ID: Prognostic factors in thyroid carcinoma. Thyroid Today 12:1-9, 1989.
31. Schlumberger MJ: Papillary and follicular thyroid carcinoma. N Engl J Med 338:297-306, 1998.
32. Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, et al: Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the United States during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons

Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. Cancer 89:202-217, 2000.
33. Wada N, Duh QY, Sugino K, et al: Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: Frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection. Ann Surg 237:399-407, 2003.
34. Pellegriti G, Scollo C, Lumera G, et al: Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5 cm in diameter: Study of 299 cases. J Clin Endocrinol Metab 89:3713-3720, 2004.
35. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, et al: Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): Temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. World J Surg 26:879-885, 2002.
36. D'Avanzo A, Treseler P, Ituarte PH, et al: Follicular thyroid carcinoma: Histology and prognosis. Cancer 100:1123-1129, 2004.
37. Kinder BK: Well differentiated thyroid cancer. Curr Opin Oncol 15:71-77, 2003.
38. Kushchayeva Y, Duh QY, Kebebew E, et al: Prognostic indications for Hurthle cell cancer. World J Surg 28:1266-1270, 2004.
39. Pasieka JL: Anaplastic thyroid cancer. Curr Opin Oncol 15:78-83, 2003.
40. Widder S, Pasieka JL: Primary thyroid lymphomas. Curr Treat Options Oncol 5:307-313, 2004.
41. Bojunga J, Zeuzem S: Molecular detection of thyroid cancer: An update. Clin Endocrinol (Oxf) 61:523-530, 2004.
42. Nikiforova MN, Lynch RA, Biddinger PW, et al: RAS point mutations and PAX8-PPAR gamma rearrangement in thyroid tumors: Evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 88:2318-2326, 2003.
43. Fernandez PL, Merino MJ, Gomez M, et al: Galectin-3 and laminin expression in neoplastic and non-neoplastic thyroid tissue. J Pathol 181:80-86, 1997.
44. Niedziela M, Maceluch J, Korman E: Galectin-3 is not an universal marker of malignancy in thyroid nodular disease in children and adolescents. J Clin Endocrinol Metab 87:4411-4415, 2002.
45. Cheung CC, Carydis B, Ezzat S, et al: Analysis of ret/PTC gene rearrangements refines the fine needle aspiration diagnosis of thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 86:2187-2190, 2001.
46. Chhieng DC, Ross JS, McKenna BJ: CD44 immunostaining of thyroid fine-needle aspirates differentiates thyroid papillary carcinoma from other lesions with nuclear grooves and inclusions. Cancer 81:157-162, 1997.
47. Aogi K, Kitahara K, Urquidi V, et al: Comparison of telomerase and CD44 expression as diagnostic tumor markers in lesions of the thyroid. Clin Cancer Res 5:2790-2797, 1999.
48. Cohen Y, Rosenbaum E, Clark DP, et al: Mutational analysis of BRAF in fine needle aspiration biopsies of the thyroid: A potential application for the preoperative assessment of thyroid nodules. Clin Cancer Res 10:2761-2765, 2004.
49. Xing M, Westra WH, Tufano RP, et al: BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 90:6373-6379, 2005.
50. Ditkoff BA, Marvin MR, Yemul S, et al: Detection of circulating thyroid cells in peripheral blood. Surgery 120:959-964, discussion 964-955, 1996.
51. Elisei R, Vivaldi A, Agate L, et al: Low specificity of blood Tg messenger ribonucleic acid assay prevents its use in the follow-up of differentiated thyroid cancer patients. J Clin Endocrinol Metab 89:33-39, 2004.
52. Finley DJ, Zhu B, Barden CB, et al: Discrimination of benign and malignant thyroid nodules by molecular profiling. Ann Surg 240:425-436, discussion 436-427, 2004.
53. Attie JN: Modified neck dissection in treatment of thyroid cancer: A safe procedure. Eur J Cancer Clin Oncol 24:315-324, 1988.
54. Mazzaferri EL, Kloos RT: Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 86:1447-1463, 2001.
55. Zarnegar R, Brunaud L, Clark OH: Prevention, evaluation, and management of complications following thyroidectomy for thyroid carcinoma. Endocrinol Metab Clin North Am 32:483-502, 2003.
56. Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, et al: The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. Ann Surg 228:320-330, 1998.

CAPÍTULO 37

As Glândulas Paratireoides

Julie Ann Sosa, MA, MD e Robert Udelsman, MD, MBA

As características clínicas, o diagnóstico e o tratamento das doenças das paratireoides sofreram uma mudança radical nos últimos 25 anos, como resultado dos avanços tecnológicos nos campos de medicina laboratorial, radiologia, clínica médica e cirurgia. Em particular, tem havido muitos avanços técnicos no manejo cirúrgico do hiperparatireoidismo (HPT) primário.

HISTÓRIA

Os avanços na cirurgia das paratireoides têm sido muito diversificados e de âmbito mundial. Embora Ivar Sandstrom, um estudante sueco de medicina, seja considerado o primeiro a descrever as *glandularae parathyrtreoidae*, em 1880,[1] Sir Richard Owen havia feito a descrição original em 1850.[2] A compreensão da função das paratireoides é anterior à observação das glândulas propriamente ditas: a tetania foi descrita em 1879, em um paciente submetido à tireoidectomia (e paratireoidectomia incidental),[3] e a relação entre as glândulas paratireoides e a tetania foi identificada em 1891.[4] Dentre os pacientes famosos com HPT, podem ser citados: Albert Gahne, um condutor de bonde vienense que foi submetido a dois procedimentos em tempos diferentes, para a ressecção das paratireoides, nos anos 1920, realizados por Felix Mandl, mais provavelmente devido a um carcinoma de paratireoide,[5] e o Capitão Charles Martell, um capitão da marinha mercante que foi submetido a sete operações, sendo, finalmente, diagnosticado como portador de um adenoma de paratireoide no mediastino.[6] Ambos os homens acabaram indo a óbito em decorrência da doença e das consequências de seu tratamento.

O relacionamento entre a doença renal crônica e o HPT foi sugerido, primeiro, por Albright e colegas em 1934.[7] Castleman e Mallory descreveram os achados patológicos da hiperplasia das células principais da paratireoide, com um aumento acentuado da glândula.[8] Stanbury e associados descreveram um caso de raquitismo renal, osteomalacia e HPT com azotemia, além de terem, também, realizado a primeira paratireoidectomia subtotal como terapia definitiva para a osteíte fibrosa renal.[9] Rasmussen & Craig e, independentemente, Aurbach extraíram um polipeptídeo paratireóideo homogêneo estável e demonstraram que tanto a hipercalcemia quanto as propriedades fosfatúricas são derivadas do paratormônio (PTH).[10] Berson e Yalow ganharam o prêmio Nobel em 1977 pelo desenvolvimento de um imunoensaio para a mensuração dos níveis de PTH,[11] e Reiss e Canterbury desenvolveram um ensaio para mensurar a porção C terminal e, mais tarde, a porção média da molécula de PTH.[12]

A introdução do autoanalisador de canais para soro em meados dos anos de 1960 promoveu uma nova era da cirurgia das paratireoides, uma vez que esse dispositivo facilitou o diagnóstico mais precoce do HPT primário. Houve um aumento na incidência da doença, e a detecção de pacientes assintomáticos tornou-se comum. Outros avanços na técnica incluíram: a melhora na localização pré-operatória, com exames de imagem com sestamibi, frequentemente usando tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT); o ensaio rápido para dosagem de PTH intraoperatório e o uso de paratireoidectomia minimamente invasiva (MIP) com exploração cervical unilateral por meio de uma pequena incisão e anestesia regional em ambiente ambulatorial.

FISIOLOGIA DO CÁLCIO

O cálcio é encontrado no plasma extracelular na forma ionizada livre e também ligado a outras moléculas. Os assim chamados níveis plasmáticos normais de cálcio total variam de um labo-

ratório para outro, mas a faixa de variação do cálcio (ligado e livre) fica geralmente situada entre 8,5 e 10,2 mg/dL (2,2 e 2,5 mmol/L). A fração ligada biologicamente inerte (55% do total) encontra-se ligada a proteínas. Variações nos níveis de albumina alteram significativamente os níveis de cálcio total, pois a maior parte do cálcio ligado à proteína está associada à albumina (80%). Uma pequena percentagem do cálcio está associada a outras proteínas, tais como β-globulinas, e a moléculas não proteicas, como fosfato e citrato. Fórmulas matemáticas ajustadas pelos diferentes níveis de albumina (p. ex., cálcio ajustado = 0,8 mg/dL de redução para cada 1,0 mg/dL de diminuição do nível de albumina; [cálcio total + 0,025] × [40 – albumina]) são notoriamente imprecisas.[13] Consequentemente, os níveis de cálcio ionizados são medidos quando necessário. Quarenta e cinco por cento do cálcio total são encontrados na forma biologicamente ativa, e este elemento existe na forma ionizada, com um nível normal de 4,5 a 5,0 mg/dL. Os níveis de cálcio ionizado são inversamente afetados pelo pH sanguíneo: a elevação de uma unidade no pH irá reduzir o nível de cálcio ionizado em até 0,36 mmol/L.[14] Assim, os pacientes que apresentam hipocalcemia e hiperventilam podem ter um aumento de seus sintomas hipocalcêmicos, incluindo a parestesia perioral, o formigamento nos dedos dos pés e das mãos, as câimbras musculares e as convulsões.

Os níveis de cálcio são altamente modulados por uma interação delicada entre o PTH, a calcitonina e a vitamina D, atuando sobre órgãos-alvo, tais como os ossos, os rins e o trato gastrointestinal[15] (Tabela 37-1 e Fig. 37-1). Sempre que os níveis séricos de cálcio sofrem uma queda, as células principais das glândulas paratireoides secretam PTH, uma proteína com 84 aminoácidos. O PTH se liga a seus receptores periféricos e estimula os osteoclastos a intensificarem a reabsorção óssea, os rins a aumentarem a reabsorção de cálcio e a produção renal de 1,25-diidroxivitamina D_3 (1,25[OH]$_2D_3$) e os intestinos a intensificarem a absorção de cálcio e de fosfato. Em conjunto, esses processos elevam o nível sérico de cálcio. Os receptores sensíveis ao cálcio (CaR) encontrados nas glândulas paratireoides, recentemente clonados, detectam alterações nos níveis de cálcio, resultando em uma alça de *feedback* negativo, que reduz a produção de PTH.

A calcitonina é uma proteína com 32 aminoácidos, secretada pelas células parafoliculares da glândula tireoide em resposta aos altos níveis de cálcio. Suas ações são opostas às do PTH. A calcitonina inibe rapidamente a reabsorção de osso, levando, assim, a uma redução transitória nos níveis séricos de cálcio. Embora a calcitonina desempenhe uma função homeostática significativa em outras espécies, seus efeitos sobre o metabolismo do cálcio em seres humanos não são significativos quando o indivíduo é exposto a níveis de calcitonina cronicamente elevados. Do mesmo modo, os pacientes com carcinoma medular de tireoide extenso que apresentam níveis séricos de calcitonina extraordinariamente elevados são geralmente eucalcêmicos.

A vitamina D é ingerida ou sintetizada na forma do precursor, que, então, é submetido a dois passos de hidroxilação, antes de se tornar biologicamente ativo. A primeira hidroxilação, no carbono 25, ocorre no fígado, e a segunda, no carbono 1, ocorre nos rins, em resposta ao aumento dos níveis de PTH. Além de aumentar a reabsorção de cálcio e fosfato no trato gastrointestinal, 1,25(OH)$_2D_3$ estimula a reabsorção de osso, elevando os níveis de cálcio. Como resultado desse processo, os pacientes com deficiência de 1,25(OH)$_2D_3$ apresentam um comprometimento da capacidade de absorção de cálcio pelo trato gastrointestinal.

ANATOMIA

Geralmente, existem quatro glândulas paratireoides situadas na face posterior da tireoide. As glândulas superiores normalmente são localizadas na face posteromedial da tireoide, próximas ao sulco traqueoesofágico, enquanto as paratireoides inferiores são distribuídas mais amplamente pela região situada abaixo da artéria tireóidea inferior (Fig. 37-2). Os sítios comuns de ocorrência de paratireoides ectópicas são: o ligamento tireotímico; os pólos superiores da tireoide; o sulco traqueoesofágico; o espaço retroesofágico e a bainha carotídea (Fig. 37-3).[16] Nos

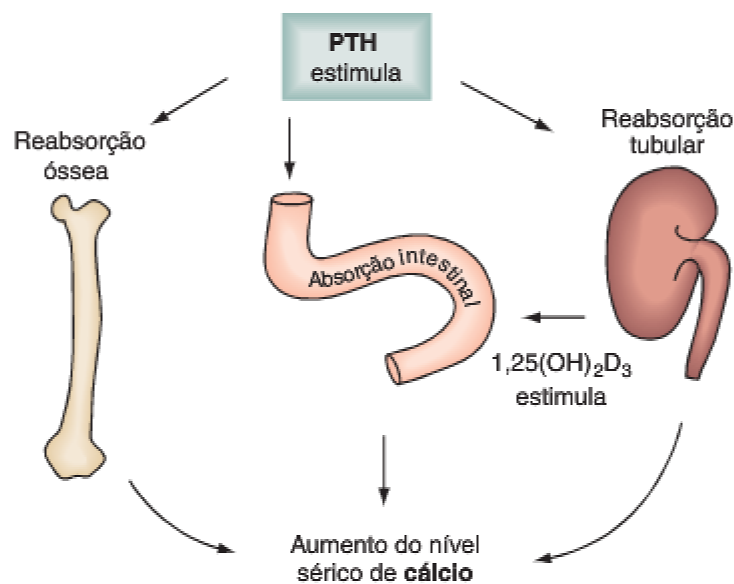


Figura 37-1 Homeostasia do cálcio e paratormônio (PTH). 1,25(OH)$_2D_3$, 1,25-diidroxicolecalciferol.

Tabela 37-1 Ações dos Principais Hormônios Reguladores do Cálcio

	OSSO	RINS	INTESTINO
Paratormônio	Estimular a reabsorção de cálcio e fosfato	Estimular a reabsorção de cálcio e a conversão de 25(OH)D_3; inibir a reabsorção de fosfato e bicarbonato	Sem efeitos diretos
Vitamina D	Estimular o transporte de cálcio	Inibir a reabsorção de cálcio	Estimular a absorção de cálcio e fosfato
Calcitonina	Inibir a reabsorção de cálcio e fosfato	Inibir a reabsorção de cálcio e fosfato	Sem efeitos diretos

De Gauger PG, Doherty GM: Parathyroid gland. In Townsend CM, Beauchamp RD, Mattox KL (eds): Sabiston Textbook of Surgery.

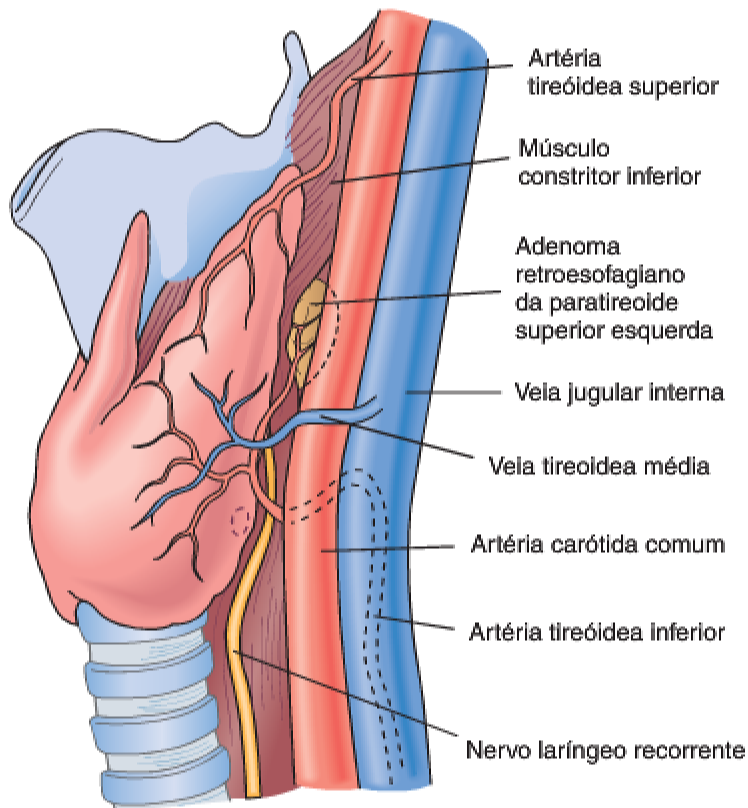


Figura 37-2 Relação anatômica do adenoma da paratireoide superior esquerda com as estruturas próximas, incluindo o nervo laríngeo recorrente, a bainha carótica e sua irrigação sanguínea a partir da artéria tireóidea inferior. As glândulas paratireoides com localização aberrante podem ser encontradas posteriormente ao esôfago e também no interior da bainha carótica, no timo e no mediastino.

casos publicados, a percentagem de indivíduos com glândulas supranumerárias varia de 2,5% a 22%.[17] O peso médio de uma glândula paratireoide normal é de 35 a 40 mg, e, em adultos, sua cor torna-se amarelada à medida que há um aumento no conteúdo de gordura. As paratireoides inferiores são originadas da terceira bolsa branquial e as paratireoides superiores, da quarta. Em 80% dos casos, tanto as glândulas paratireoides superiores quanto as inferiores recebem sua irrigação sanguínea da artéria tireóidea inferior. Cada glândula paratireoide geralmente recebe a irrigação sanguínea de apenas uma artéria terminal, sendo vulnerável à lesão durante a manipulação cirúrgica. As glândulas são compostas de células principais e de células oxífilas, bem como de um estroma fibrovascular e de tecido adiposo.

O HPT primário pode ser produzido por três lesões patológicas diferentes. O adenoma de paratireoide é uma neoplasia benigna encapsulada, que é responsável por 80% a 90% dos casos de HPT. Geralmente, afeta apenas uma glândula, mas 2% a 5% dos pacientes com HPT primário têm adenomas em duas glândulas (duplos adenomas). A hiperplasia é uma proliferação das células parenquimatosas que afeta todas as glândulas paratireoides, sendo responsável por 10% a 15% dos casos de HPT primário e por todos os casos de HPT secundário. A maioria dos pacientes com HPT primário causado por hiperplasia multiglandular apresenta doença esporádica. Ele também é associado a síndromes de neoplasia endócrina múltipla (NEM) tipo 1 (HPT primário combinado com lesões do pâncreas e hipófise) e tipo 2A (HPT primário, câncer medular de tireoide e feocromocitoma). O carcinoma das paratireoides é uma neoplasia invasiva, de crescimento lento, das células do parênquima, que é responsável por menos de 1% dos casos de HPT primário. Embora a fibrose e a atividade mitótica sejam achados comuns, não são específicas da condição maligna. O diagnóstico de car-

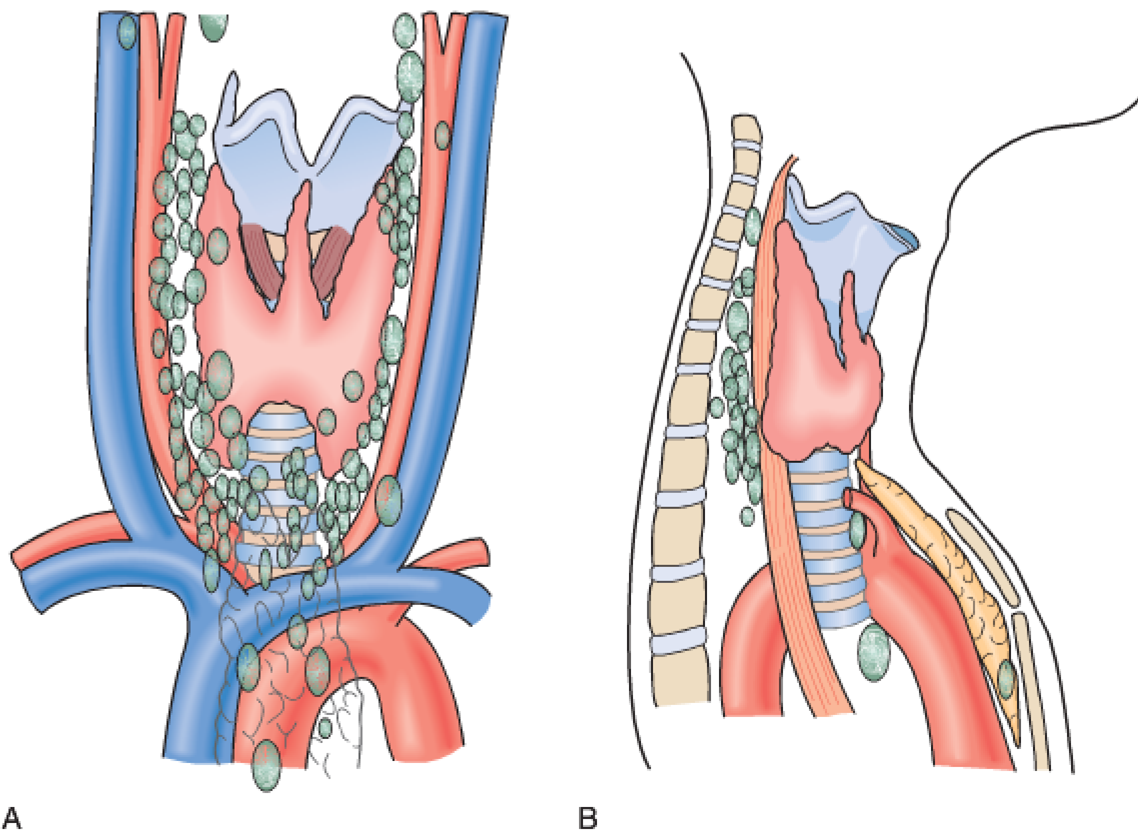


Figura 37-3 Possíveis localizações das glândulas paratireoides de tamanho aumentado, no pescoço e no mediastino superior, observadas em projeção anteroposterior (A) e em projeção lateral (B). (De Udelsman R, Donovan PI: Remedial parathyroid surgery: Changing trends in 130 consecutive cases. Ann Surg 244:471-479, 2006.)

cinoma é restrito a tumores que apresentam invasão em vasos sanguíneos, espaços perineurais, tecidos moles, glândula tireoide e em outras estruturas adjacentes, ou a tumores com metástases documentadas. Frequentemente, é difícil para o patologista fazer esse diagnóstico, especialmente se for feita a análise somente de um corte por biopsia de congelação de uma glândula paratireoide ressecada.

DIAGNÓSTICO E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

O HPT é a terceira alteração endócrina mais comum, após o diabetes e a doença tireóidea. Mulheres de meia-idade e idosas são mais comumente afetadas pela doença, que é caracterizada por hipersecreção de PTH, levando à hipercalcemia. O Quadro 37-1 enumera o diagnóstico diferencial para hipercalcemia. O diagnóstico é feito pela demonstração de níveis séricos elevados de cálcio e de PTH intacto (PTHi), e por níveis normais ou aumentados de cálcio urinário em indivíduos com função renal normal. Em até 15% dos pacientes, os níveis séricos de PTH sofrem uma queda, mantendo-se dentro da faixa superior de normalidade, mas esses valores são inadequados com relação aos níveis séricos de cálcio que se encontram elevados. Uma amostra de urina de 24 horas pode ajudar a excluir o diagnóstico de hipercalcemia hipocalciúrica familiar benigna (HHFB), que resulta em aumento dos níveis sanguíneos de cálcio e de PTHi, mas com baixo conteúdo de cálcio urinário. Embora a relação da *clearance* de cálcio-creatinina (Ca/Cr) seja tipicamente menor do que 0,01 em pacientes com HHFB, a relação é geralmente superior a 0,02 em indivíduos com HPT primário. HHFB é uma condição geralmente benigna, transmitida de modo autossômico dominante, que não pode ser corrigida pela paratireoidectomia.

Quando o HPT é observado em casos de insuficiência renal crônica, é denominado *HPT secundário*. É uma entidade clínica diferenciada do HPT primário. Outras causas menos comuns de HPT secundário incluem a má absorção e outras alterações metabólicas. A insuficiência renal leva à hiperfosfatemia e à redução da conversão renal de 25-hidroxicolecalciferol para 1,25-di-hidroxicolecalciferol, resultando, assim, em uma diminuição da absorção intestinal de cálcio. Ambos os efeitos levam à hipocalcemia crônica, que estimula a secreção de PTH e a hiperplasia das paratireoides. Até 90% dos pacientes com insuficiência renal crônica têm evidências de HPT secundário. Havendo uma estimulação prolongada das paratireoides, o *HPT terciário* pode ser desenvolvido em pacientes com insuficiência renal crônica ou naqueles com HPT secundário de duração prolongada, que são submetidos a transplante renal. Desenvolve-se uma hiperfunção autônoma e as paratireoides não respondem mais à inibição do *feedback* de cálcio, provocando o desenvolvimento de hipercalcemia.

Antes do advento do autoanalisador de canais do soro, os pacientes com HPT primário tipicamente eram caracterizados por manifestações clínicas de hipercalcemia, incluindo ossos dolorosos, cálculos renais, desconfortos abdominais, queixas psíquicas e sinais evidentes de fadiga. Até os anos 1970, 75% dos pacientes se apresentavam inicialmente com nefrolitíase. Hoje em dia, entretanto, o diagnóstico bioquímico geralmente é feito antes do surgimento dos sintomas, e muitos pacientes encontram-se assintomáticos ou minimamente sintomáticos.[18] Menos de 20% dos pacientes com HPT primário manifestam sintomas renais e menos de 5% têm evidências de osteíte fibrosa cística. O *turnover* ósseo encontra-se aumentado em até 80% dos pacientes com HPT primário e as mensurações seriadas demonstram uma queda rápida na reabsorção óssea nas primeiras 2 semanas após a paratireoidectomia.

Quadro 37-1 Diagnósticos Diferenciais da Hipercalcemia

Paratireoide

Hiperparatireoidismo primário
- Esporádico
- Familiar

Endócrino não Paratireóideo

Tireotoxicose
Feocromocitoma
Insuficiência suprarrenal aguda
Tumor produtor de hormônio polipeptídeo vasointestinal (VIPoma)

Doenças Malignas

Tumores sólidos
Metástases ósseas líticas
Linfoma e leucemia
Peptídeo relacionado com o paratormônio (PrPTH)
Excesso de produção de 1,25$(OH)_2D_3$
Outros fatores (citocinas, fatores de crescimento)

Doenças Granulomatosas

Sarcoidose
Tuberculose
Histoplasmose
Coccidiodomicose
Hanseníase

Medicações

Suplementos de cálcio
Diuréticos tiazídicos
Lítio
Estrógenos/antiestrógenos, testosterona no câncer de mama
Intoxicação por vitamina A ou D

Outros

Hipercalcemia hipocalciúrica familiar benigna (HHFB)
Síndrome leite-álcali
Imobilização
Doença de Paget
Insuficiência renal aguda e crônica
Excesso de alumínio
Nutrição parenteral

As doenças malignas são a causa mais comum de hipercalcemia em casos de paciente internado; o hiperparatireoidismo primário é a causa mais comum em pacientes ambulatoriais.

Adaptado de Mulder JE, Bilezikian JP: Acute management of hypercalcemia. In Bilezikian JP, Marcus R, Levine MA (eds): The Parathyroids, 2nd ed. San Diego, CA, Academic Press, 2001, p 730.

Contudo, em sua maioria, as séries contemporâneas demonstram que pelo menos metade dos pacientes, atualmente, tem manifestação não óssea, não-renal, e várias séries têm demonstrado que 30% a 40% dos pacientes são assintomáticos. Queixas inespecíficas, tais como fadiga, letargia e depressão, são citadas mais comumente. Nesses casos, observa-se hipertensão em aproximadamente um terço dos indivíduos com HPT, assim como uma relação significativa inversamente proporcional entre a pressão arterial média e a taxa de filtração glomerular.

CRISE HIPERCALCÊMICA

Ocasionalmente, os pacientes com HPT primário são observados, a princípio, após os sintomas e os níveis séricos extremamente elevados de cálcio terem se desenvolvido. O manejo da assim chamada crise hipercalcêmica envolve estratégias clínicas e cirúrgicas em caráter de urgência. Os agentes farmacológicos associados à hipercalcemia ou afetados adversamente por ela precisam ser suspensos. Especificamente, a digoxina potencializa as arritmias em casos de hipercalcemia. Esses pacientes quase sempre se encontram com desidratação grave e seu manejo inicial requer a hidratação com solução salina normal. A terapia clínica visa à promoção da excreção renal de cálcio. Uma vez que o paciente com HPT primário esteja estabilizado e os níveis séricos de cálcio tenham sido reduzidos para valores aceitáveis para a indução de anestesia (seja geral ou locorregional, se houver a previsão da realização de uma técnica cirúrgica minimamente invasiva), esforços práticos são feitos a fim de localizar a doença das paratireoides, em antecipação à realização de uma paratireoidectomia de urgência.

A infusão de fluidos intravenosos (IV), de preferência de solução salina normal, é feita em uma velocidade rápida (200-300 mL/h), para reverter a diminuição do volume intravascular e promover a excreção renal de cálcio. A observação rigorosa do paciente internado é essencial para prevenir a sobrecarga de fluidos. Os diuréticos de alça são associados ao esquema terapêutico, a fim de reduzir o risco de sobrecarga de volume e inibir a reabsorção de cálcio na alça de Henle. Os pacientes com insuficiência renal frequentemente não toleram esse procedimento de ressuscitação com grande volume; em vez disso, devem ser submetidos à diálise com um dialisado com baixo teor de cálcio.

Os glicocorticoides reduzem o conteúdo de cálcio por inibição dos efeitos da vitamina D. Também foi demonstrado que esses fármacos reduzem a absorção intestinal de cálcio, aumentam a excreção de cálcio pelos rins e inibem o fator ativador de osteoclastos. Os glicocorticoides são especialmente efetivos em casos de hipercalcemia secundária à doença granulomatosa, na qual a hipercalcemia é originada pela toxicidade da vitamina D. A dose inicial de hidrocortisona é de 200 a 400 mg/dia IV, por 3 a 5 dias. Na maior parte dos casos de hipercalcemia associada à doença maligna, o uso de esteroides não é eficaz.

A hipercalcemia relacionada com a doença maligna ocorre por dois mecanismos: (1) como um resultado direto de metástases ósseas extensas e (2) indiretamente, por liberação de peptídeo relacionado com o paratormônio (PTHrP) pelo tumor. O tratamento da hipercalcemia com lesão maligna inclui a terapia cirúrgica, a quimioterapia e a radioterapia (ou qualquer combinação dessas estratégias), para tratar a neoplasia subjacente, e também a administração de agentes farmacológicos. O nitrato de gálio, um composto que inibe a reabsorção osteoclástica e reduz os níveis de cálcio, pode ser usado em uma dose diária de 200 mg/m^2 IV, por 5 dias. Nesses casos, pelos resultados de pequenos estudos, considera-se o nitrato de gálio e o pamidronato, um bifosfonato (ver adiante), como agentes equivalentes para o controle da hipercalcemia.

A calcitonina apresenta uma ação rápida (de 24 a 48 horas) para reduzir os níveis séricos de cálcio, sendo mais efetiva quando usada em combinação com os glicocorticoides. Entretanto, em um pequeno ensaio randômico e duplo cego que incluiu 50 pacientes com câncer, a calcitonina (até 8 UI/kg, por via subcutânea [SC]/intramuscular por 5 dias) mostrou ser menos efetiva do que o nitrato de gálio. Como os preparados de calcitonina são fabricados a partir de salmão, os pacientes com anticorpos pré-formados ou aqueles com exposição prévia à calcitonina podem demonstrar uma reação alérgica consistindo em angústia respiratória, efusões, náuseas, vômitos e tremores nas extremidades.

Os bifosfonatos são análogos ao pirofosfato que apresentam alta afinidade pela hidroxiapatita do osso. Esses compostos inibem, de maneira potente, a atividade dos osteoclastos por até 1 mês. Na hipercalcemia por lesões malignas, o pamidronato (90 mg IV) ou o ácido zoledrônico (4 mg IV, como tratamento inicial, 8 mg no tratamento recidivo) normaliza o nível de cálcio na maioria dos pacientes. Embora a dose única de pamidronato seja capaz de reduzir os níveis de cálcio, evidências recentes sugerem que o ácido zoledrônico possa tornar-se o bifosfonato de escolha, devido ao seu início rápido de ação e à capacidade de duplicar o tempo até a recidiva. Entretanto, o ácido zoledrônico também tem sido associado a um comprometimento da função renal.

HIPOPARATIREOIDISMO

O hipoparatireoidismo é um distúrbio endócrino no qual a hipocalcemia e a hiperfosfatemia resultam de uma deficiência na secreção ou na ação de PTH. A causa mais comum de hipoparatireoidismo é a lesão das glândulas paratireoides durante a tireoidectomia, mas essa alteração também pode ocorrer após a exploração das paratireoides (ver adiante, Complicações Pós-operatórias). Os sinais e sintomas de hipocalcemia são causados por excitabilidade neuromuscular decorrente da redução dos níveis plasmáticos de cálcio ionizado. As manifestações precoces incluem o adormecimento perioral e tremores nos dedos. A ansiedade e a confusão mental podem surgir a seguir, sendo importante que a equipe cirúrgica informe precocemente os pacientes sobre essa possibilidade, para reduzir os sintomas psiquiátricos e neurocognitivos. A ansiedade frequentemente resulta em hiperventilação, que pode levar à alcalose respiratória e a uma redução adicional nos níveis séricos de cálcio. A tetania, caracterizada por espasmo carpopedal, convulsões ou laringoespasmo (ou qualquer combinação desses três sinais), pode desenvolver-se a seguir, e há a possibilidade de ser fatal. O exame físico inclui os testes para pesquisa do *sinal de Chvostek*, que é uma contração dos músculos faciais após percussão no nervo facial, anteriormente ao pavilhão auricular. Entretanto, aproximadamente 15% dos indivíduos normais apresentam um sinal de Chvostek positivo.

Também existem formas hereditárias de hipoparatireoidismo.[19] Essas condições podem ocorrer como parte de uma síndrome de deficiência multiglandular endócrina (tipo 1), caracterizada mais comumente por hipoparatireoidismo, insuficiência suprarrenal e candidíase mucocutânea. Essa síndrome geralmente se desenvolve na infância, e nem todos os pacientes expressam a tríade clássica. O hipoparatireoidismo idiopático também ocorre esporadicamente em adultos, sendo associado à presença de anticorpos antiparatireoide. Alguns casos podem estar relacionados com a penetrância incompleta da síndrome multiglandular familiar tipo 1.

Disfunções nas quais existe a formação anormal das glândulas paratireoides ou não há formação delas estão associadas à hipocalcemia. Por exemplo, a síndrome de DiGeorge ocorre quando a terceira e a quarta bolsas branquiais se desenvolvem de maneira anormal. A hipocalcemia neonatal transitória, uma disfunção autolimitada, é mais comum do que as alterações genéticas que levam ao hipoparatireoidismo permanente. A função da glândula paratireoide pode ser comprometida por envolvimento infiltrativo das glândulas, em doenças como: hemocromatose, doença de Wilson, sarcoidose, tuberculose ou amiloidose. A exposição à radiação externa e a administração de doses muito altas de I^{131} para o tratamento da doença de

Graves ou o câncer de tireoide bem diferenciado são condições raramente associadas à hipocalcemia. Por fim, as anormalidades nos níveis de magnésio são associadas a uma anormalidade reversível na secreção de PTH.

O pseudo-hipoparatireoidismo é uma disfunção metabólica incomum, caracterizada por hipoparatireoidismo bioquímico, aumento da secreção de PTH e ausência de resposta do tecido-alvo à ação biológica desse hormônio. Além do hipoparatireoidismo funcional, muitos desses pacientes exibem um grande conjunto distintivo de defeitos esqueléticos e de desenvolvimento, que são denominados coletivamente de *osteodistrofia hereditária de Albright*, incluindo face arredondada, baixa estatura, obesidade, braquidactilia, ossificação heterotópica e retardo mental. Várias formas de pseudo-hipoparatireoidismo já foram descritas e um sistema de classificação diagnóstica foi desenvolvido (tipos 1a a 1c e 2).

HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO

Efeitos da Operação

Muito embora uma conferência de consenso do National Institutes of Health (NIH) tenha sido realizada em 1990 e uma oficina sobre o manejo do HPT primário assintomático tenha ocorrido em 2002, ainda não existe um consenso entre os endocrinologistas e os cirurgiões endócrinos sobre a administração ou não de tratamento clínico não cirúrgico e a monitorização dos pacientes ou o encaminhamento para a paratireoidectomia precoce. Os critérios para a indicação da operação foram estabelecidos de acordo com as melhores evidências disponíveis até o momento (Quadro 37-2).[20] Até certo ponto, o papel da paratireoidectomia em pacientes assintomáticos com hipercalcemia leve a moderada é controvertido, pois a história natural da doença ainda não foi bem compreendida. Geralmente, os aumentos rápidos no nível sérico de cálcio ou a progressão dos sintomas de complicações, ou ambos os casos, são ocorrências incomuns em pacientes com hipercalcemia limítrofe.

Os sintomas neuromusculares de HPT primário variam nas diferentes séries de pacientes no que se refere à expressão e resposta à paratireoidectomia. Contudo, a fraqueza muscular proximal, detectada pela avaliação da força isocinética de extensão e de flexão do joelho, parece ter uma prevalência mais alta e uma boa resposta à paratireoidectomia, assim como a capacidade dos músculos respiratórios. Os sintomas psiquiátricos, tais como embotamento, confusão mental e depressão, vêm sendo enfocados em pesquisas em desenvolvimento. Em um estudo recente, desenvolvido por Roman e colaboradores, 55 pacientes eutireóideos com HPT primário e doença tireoidea benigna, encaminhados para operação, foram avaliados no pré e no pós-operatório com instrumentos neurocognitivos e psicométricos validados.[21] Pacientes com HPT primário relataram, no pré-operatório, mais sintomas de depressão, os quais melhoraram no período pós-operatório. Os pacientes com HPT primário também demonstraram, no pré-operatório, maior atraso no aprendizado espacial: todos os indivíduos aprenderam com os ensaios neurocognitivos, mas os pacientes com HPT primário foram os que mais demoraram. Após a operação, os pacientes com HPT primário apresentaram melhora e a função deles passou a ter um nível equivalente à dos pacientes com doença da tireoide. Os autores concluíram que o HPT primário pode estar associado a uma deficiência tanto no aprendizado espacial quanto no processamento, a qual melhora após a paratireoidectomia.

Um aumento significativo na densidade mineral óssea da coluna lombar e do quadril é observado após a paratireoidectomia, e essa melhora mostra-se duradoura. Modificações no remodelamento ósseo e na densidade óssea tornam-se perceptíveis em 6 meses após a intervenção cirúrgica. Não têm sido observados efeitos da operação bem-sucedida sobre a hipertensão ou o comprometimento renal. A excreção urinária de cálcio e a incidência de nefrolitíase foram reduzidas pela operação. Em última análise, ainda não há dados convincentes que comprovem que a cura cirúrgica possa aumentar a expectativa de vida. Um estudo sueco, caso-controle, conduzido retrospectivamente, demonstrou que 23 pacientes submetidos à paratireoidectomia tiveram uma razão de risco para óbito de 0,89 em comparação com os controles pareados de uma população normal, mas os números foram muito pequenos para alcançar um significado estatístico.[22]

Quadro 37-2 Critérios para o Encaminhamento Cirúrgico Segundo a Oficina do National Institutes of Health de 2002 sobre Hiperparatireoidismo Primário Assintomático

- Concentração sérica de cálcio > 1 mg/dL, acima dos limites superiores de normalidade
- Nível urinário de cálcio > 400 mg
- *Clearance* de creatinina reduzido em até > 30% em comparação aos indivíduos pareados por idade
- Densidade óssea na coluna lombar, quadril ou extremidade distal do rádio que seja maior do que dois desvios padrão abaixo do pico de massa óssea (escore-T < –2,5)
- Todos os indivíduos com hiperparatireoidismo primário e < 50 anos são encaminhados para intervenção cirúrgica
- Os pacientes para os quais a vigilância clínica não é desejada ou é impossível

Localização Pré-operatória não Invasiva

Um dos maiores avanços nos últimos anos foi a melhora nas técnicas de imagem. Essa melhora levou ao desenvolvimento de uma intervenção cirúrgica mais localizada, com possibilidade de redução do tempo das operações, com uso de anestesia local ou regional, tornando a permanência hospitalar limitada ou desnecessária. Agora, é consenso — conforme enfatizado pela recomendação da reunião de consenso do NIH de 2002 — que a localização pré-operatória é indicada antes da exploração primária se o cirurgião pretender fazer uma exploração unilateral. Essa postura revela uma mudança com relação à conferência de consenso do NIH de 1990.[20] A localização continua a ser essencial antes da realização de qualquer reoperação de paratireoidectomia (Tabela 37-2).

Várias modalidades de localização pré-operatória não invasiva estão disponíveis, incluindo a cintilografia com tecnécio Tc^{99m} sestamibi, a ultrassonografia, a tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética (RM) e a cintilografia por subtração digital com cloreto de tálio Tl 201 — tecnécio Tc^{99m} pertecnetato. Mais recentemente, os estudos de fusão, como a TC tetradimensional e a tomografia por emissão de pósitrons (PET)-TC, também têm sido utilizados com sucesso para a localização das paratireoides. Existe um consenso geral de que o melhor método único para exame é a cintilografia com sestamibi, principalmente quando combinada com SPECT, e, atualmente, o exame de medicina nuclear é realizado com mais frequência. Em 1989, Coakley e colaboradores relataram que o agente Tc^{99m}, usado para a obtenção de imagens cardíacas, também era captado avidamente pelo tecido paratireóideo.[23] O método de estudo trabalha com a captação mitocondrial de

Tabela 37-2 Imagenologia Pré-operatória em Pacientes com Hiperparatireoidismo Primário

	SENSIBILIDADE	ESPECIFICIDADE	CUSTO	SEGURANÇA
Não Invasivo				
Sestamibi	Moderada	Moderada	Moderado	Segura
SPECT Sestamibi	Alta	Alta	Moderado	Segura
Ultrassonografia	Moderada	Moderada	Baixo	Segura
TC	Baixa	Moderada	Moderado	Radiação
RM	Baixa	Moderada	Moderado	Segura
PET-TC	?	?	Alto	Radiação
Invasivo				
Angiografia	Moderada	Moderada	Muito alto	Hematoma, AVC, nefropatia*
Localização venosa	Alta	Alta	Muito alto	Hematoma, nefropatia*
Biopsia por ultrassonografia	Alta	Alta	Moderado	Hematoma, infecção

*Nefropatia por contraste intravenoso.

TC, tomografia computadorizada; AVC, acidente vascular cerebral; RM, ressonância magnética; PET, tomografia por emissão de pósitrons; SPECT, tomografia computadorizada por emissão de fóton único.

Tc^{99m}-sestamibi e as células paratireoides tipicamente têm maior número de mitocôndrias. O sestamibi, um cátion lipófilo monovalente, difunde-se passivamente através das membranas celulares e se concentra nas mitocôndrias. Assim, ele fica concentrado preferencialmente nos tecidos paratireóideos adenomatosos e hiperplásicos, devido ao aumento da irrigação sanguínea, pela maior atividade metabólica e por ausência de glicoproteína P nas membranas celulares (Fig. 37-4). O exame com sestamibi pode ser realizado no pré-operatório, para o planejamento da MIP, ou na manhã da intervenção cirúrgica, na sala de operação, concomitante ao uso de uma sonda gama, para guiar o cirurgião durante o procedimento cirúrgico.

Uma meta-análise sobre a sensibilidade e a especificidade do exame com sestamibi em 6.331 casos demonstrou valores de 91% e 99%, respectivamente, sugerindo que 87% dos pacientes com HPT primário esporádico sejam candidatos a exploração unilateral.[24] O exame pré-operatório de rotina torna-se custo-efetivo quando mais de 51% dos pacientes são adequados à operação unilateral. A sensibilidade do sestamibi é limitada na doença multiglandular. Em um estudo grande, a cintilografia localizou pelo menos uma glândula em todos os pacientes, mas somente 62% do número total de glândulas hiperplásicas.[25] O SPECT, que permite a localização de estruturas no plano ântero-posterior, é especialmente útil na detecção de lesões menores e de adenomas localizados posteriormente à tireoide. A sensibilidade global para os adenomas localizados com menos de 500 mg varia consideravelmente entre 53% e 92%.

Uma limitação significativa dos exames com sestamibi está relacionada com a coexistência de doença da tireoide ou de outros tecidos metabolicamente ativos (p. ex., linfonodos, hiperplasia difusa e câncer metastático de tireoide), pela possibilidade de mimetizar os adenomas das paratireoides, causando resultados falso-positivos a esse exame. Essa limitação pode ser superada, em parte, pelo uso de técnica de subtração de sestamibi com duplo traçador, na qual tanto as anormalidades nodulares da tireoide quanto às das paratireoides podem ser diagnosticadas, simultaneamente ou em combinação com a ultrassonografia cervical, para distinguir, no pré-operatório, as lesões da tireoide e os adenomas das paratireoides. Os exames com sestamibi atualmente são realizados simultaneamente à TC, para permitir uma localização anatômica e funcional correlacionada.

A ultrassonografia é um exame não invasivo efetivo e de baixo custo, mas suas limitações incluem a dependência do operador e a restrição à aplicação na região do pescoço, pois não é capaz de produzir imagens das lesões paratireóideas situadas no mediastino (Fig. 37-5). O exame tem uma taxa de

Figura 37-4 Exame com sestamibi, demonstrando um adenoma de paratireoide inferior esquerda (*seta*). Áreas fisiológicas de aumento da captação de traçador incluem a tireoide, as glândulas salivares, o coração e o fígado.

resultados verdadeiro-positivos de 48% a 74%. A ultrassonografia frequentemente é usada em combinação com a cintilografia com sestamibi, e, nesse caso, a taxa de resultados verdadeiro-positivos combinados aumenta para 90%. A TC e a RM fornecem imagens transversais e são úteis para a visualização de tumores no mediastino e em glândulas no interior do sulco traqueoesofágico. A RM não envolve o uso de radiação e os adenomas das paratireoides parecem intensos nas imagens ponderadas em T2 (Fig. 37-6). A TC tem custo menor, com sensibilidade de 70% e especificidade próxima a 100%. Em um estudo realizado com 42 pacientes cirúrgicos com HPT primário, nos quais diferentes estratégias de localização pré-operatórias alternativas foram comparadas, a sensibilidade foi maior para a cintilografia com sestamibi usando a técnica de subtração com Tc^{99m} (95%), seguida por subtração com Tl^{201}/Tc^{99m} (86%), TC (83%) e ultrassonografia (81%).[26]

Localização Pré-operatória Invasiva

Um subconjunto de pacientes com necessidade de reexploração terá resultados negativos, discordantes ou não-convincentes aos

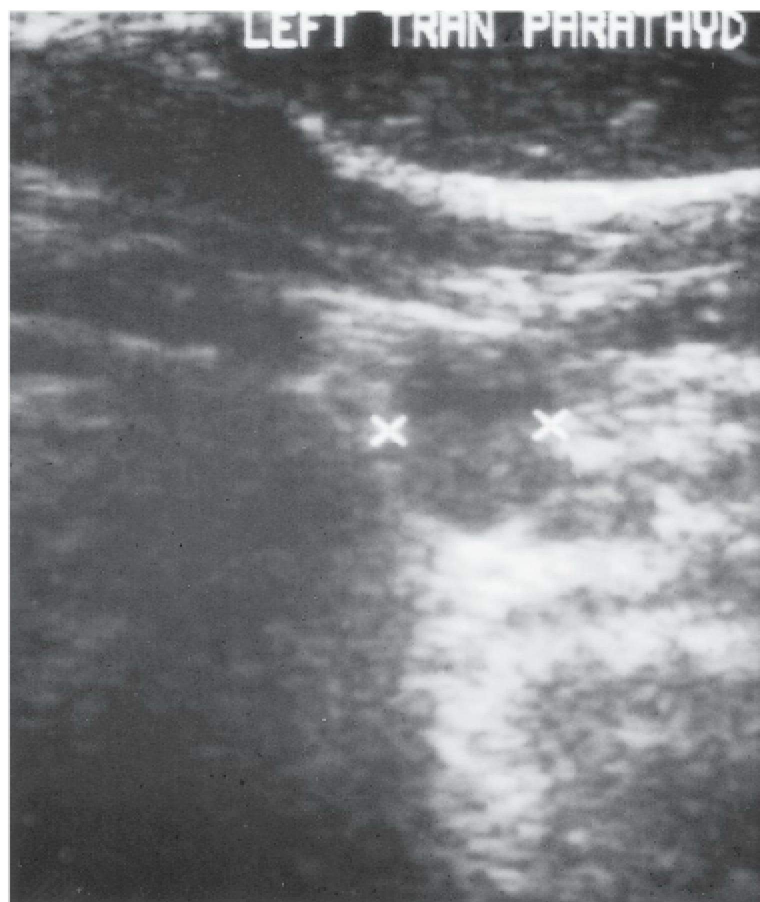


Figura 37-5 Imagem ultrassonográfica de um adenoma de paratireoide hipoecoico (com definição do contorno do tumor).

estudos de localização não invasivos. As diretrizes atuais recomendam que esses pacientes sejam submetidos à localização invasiva, na forma de arteriografia seletiva, juntamente com a coleta de uma amostra venosa para a dosagem de PTH (Fig. 37-7). Essa técnica requer a cateterização de múltiplas veias no pescoço e no mediastino, das quais são coletadas amostras de sangue. No passado, as amostras eram coletadas, armazenadas em gelo e enviadas para o laboratório, e, posteriormente, o soro era analisado por ensaio imunorradiométrico (IRMA) para a detecção de PTHi. Atualmente, realiza-se um ensaio rápido para dosagem de PTH na sala de angiografia.[27] Os resultados são obtidos rapidamente, de modo que os radiologistas intervencionistas podem obter amostras adicionais de uma região na qual é detectado um gradiente de PTH sutil, mas potencialmente significativo. Como os adenomas de paratireoide apresentam aumento da vascularização, eles exibem uma imagem escura característica à angiografia. Embora esses estudos tenham uma sensibilidade de somente 60%, fornecem poucos resultados falso-positivos. O uso de radiologia intervencionista raramente causa complicações graves, como defeitos do campo visual ou outros eventos vasculares cerebrais, mas tais exames consomem muito tempo e têm custo elevado, devendo ser realizados somente em centros que disponham de operadores experientes.

Em casos de recorrência, a localização ultrassonográfica pode ser indicada para guiar a aspiração, com agulha fina, de uma lesão com suspeita de adenoma das paratireoides. Essa técnica pode ser usada com ensaio rápido para dosagem de PTH do aspirado paratireóideo no laboratório de ultrassonografia, para fornecer aos ultrassonografistas um *feedback* imediato, de modo que possam continuar a pesquisa de uma glândula paratireoide anormal, caso o aspirado das lesões suspeitas seja negativo.

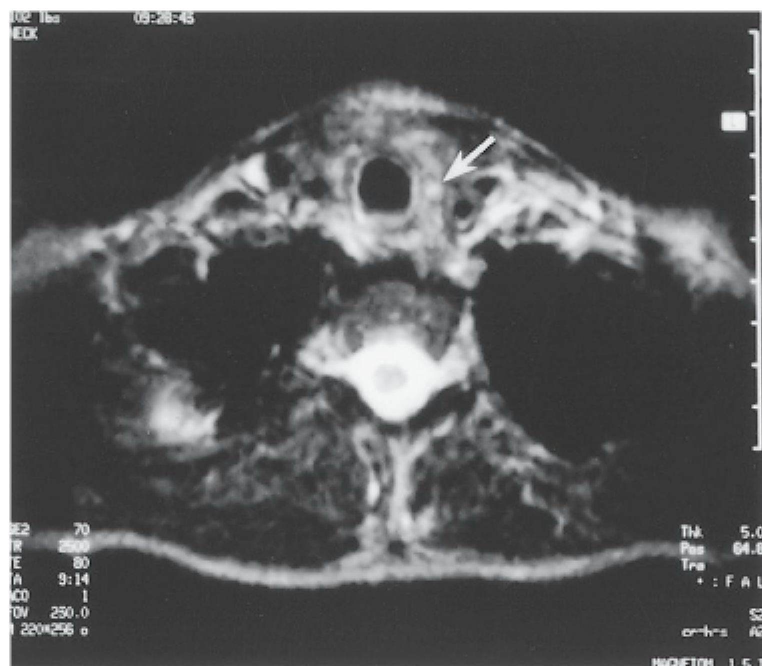


Figura 37-6 RM revelando um sinal brilhante no lado esquerdo do pescoço, compatível com adenoma de paratireoide (*seta*).

Localização Intraoperatória

O ensaio imunométrico rápido para dosagem de PTH intraoperatório pode ser usado para confirmar a remoção adequada de paratireoides hipersecretantes e para predizer o sucesso da operação. Seu uso está associado à redução no tempo de operação. A primeira aplicação relatada do ensaio foi em 1988, mas, desde então, ele tem sido refinado, principalmente devido ao trabalho de George Irvin, em Miami, Estados Unidos.[28] O ensaio rápido para dosagem de PTH é um ensaio imunométrico que utiliza ésteres de acridina quimioluminescente como marcador. Na presença de peróxido de hidrogênio e hidróxido de sódio como desencadeadores, os ésteres de acridina são oxidados para um estado excitado, e o retorno subsequente ao estado fundamental causa a emissão de luz, a qual pode ser quantificada. A quantidade de anticorpo ligado ao marcador é diretamente proporcional à concentração de PTH na amostra. De maneira ideal, um técnico de laboratório clínico certificado realiza o ensaio na sala de operação ou em local próximo a ela. Os resultados do exame tornam-se disponíveis em até 9 minutos.

Uma amostra do sangue periférico é obtida imediatamente antes da operação. Amostras de sangue repetidas são, então, coletadas intraoperatoriamente, após a ressecção da(s) glândula(s) aumentada(s) de volume (para capturar um pico hormonal potencial causado pela manipulação da glândula durante a operação), e, então, 5 e 10 minutos após a excisão (Fig. 37-8). Esses protocolos foram idealizados levando-se em consideração a meia-vida de PTH, que é aproximadamente de 3,5 a 4 minutos. Uma redução de 50% nos níveis de PTH com relação ao valor basal é tida como indicação de que a exploração foi bem-sucedida e esse valor foi comprovado como sendo preditivo de cura em 96% dos casos.[29]

O ensaio rápido para dosagem de PTH é especialmente útil quando o cirurgião encontra dificuldade para distinguir entre o tecido tireóideo, os linfonodos e um adenoma das paratireoides. A aspiração do tecido paratireóideo leva a níveis hormonais substancialmente mais elevados do que os limites superiores da curva-padrão. Valores superiores a 1.500 pg/mL asseguram o diagnóstico tecidual. A aspiração de PTH intraoperatória *ex vivo* tornou-se uma alternativa útil à secção por congelação,

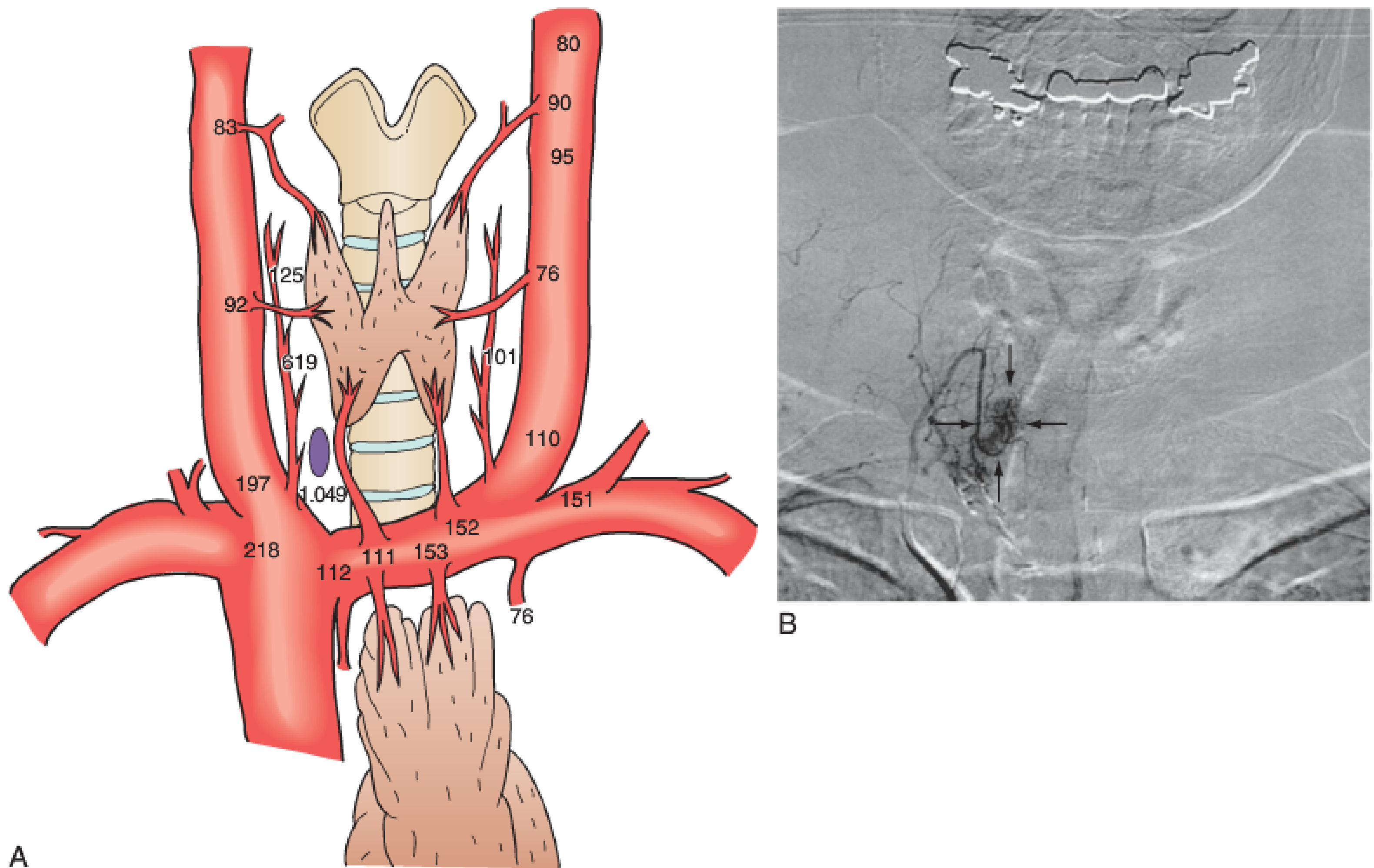


Figura 37-7 A, **Mapeamento da localização venosa dos níveis de paratormônio em diferentes sítios de amostra cervical. O nível 1049 é compatível com um adenoma de paratireoide posterior direita. B, Um angiograma correspondente, demonstrando a presença do adenoma como um eritema clássico em posição posterior direita (*setas*).** (De Udelsman R, Aruny JE, Donovan PI, et al: Rapid parathyroid hormone analysis during venous localization. Ann Surg 237:714-719, 2003.)

para a identificação das glândulas paratireoides; ela é, também, um método muito mais rápido e de menor custo.

As taxas de insucesso cirúrgico para a paratireoidectomia inicial e para a reoperação parecem ter diminuído significativamente nos centros que utilizam esse adjuvante intraoperatório. Irvin demonstrou que, com o uso do ensaio rápido para dosagem de PTH, houve uma redução significativa das taxas de insucesso cirúrgico, de 6% para 1,5%, desde a paratireoidectomia inicial.[30] Embora a experiência pareça variar, mesmo nos sítios mais difíceis para a reoperação, relatou-se que o uso do ensaio para mensuração de PTH intraoperatório aumenta a taxa de sucesso de 76% para 94%.[31] Os críticos enfatizam que as predições falso-negativas do ensaio levam à exploração desnecessária e que os cirurgiões que dependem da mensuração do hormônio para a tomada de decisões intraoperatórias fazem com que esse exame deixe de ser custo-efetivo.[32] Embora continue havendo certa controvérsia, os maiores centros que realizam operações endocrinológicas, de um modo geral, utilizam o ensaio como um adjuvante importante para MIP. Principalmente em pacientes com doença multiglandular, já foi demonstrado que o ensaio para mensuração de PTH intraoperatório é essencial. Em uma revisão recente de 519 pacientes, o ensaio alterou a conduta cirúrgica em 17% de todos os pacientes e em 82% dos pacientes que apresentavam exames de imagem pré-operatórios incorretos ou negativos.[33]

Na paratireoidectomia radioguiada, desenvolvida em 1996, 20 mCi de Tc^{99m}-sestamibi são injetados IV, de 2 a 4 horas antes da operação, e o adenoma é localizado, intraoperatoriamente, a partir de um contador gama manual quantitativo com uma sonda de 9 a 14 mm.[34] A análise com o contador gama é feita no início do procedimento cirúrgico, nos quatro quadrantes do pescoço, através da pele, e após a infusão sob os músculos constritores. É importante tomar cuidado para diferenciar a radioatividade emitida pelo coração. Explorações nas quais as contagens são mais altas direcionam a operação e reduzem o tempo cirúrgico. A atividade da paratireoide removida é checada com a sonda gama, para confirmar a cura. O adenoma excisado emite radioatividade pelo menos 20%, e frequentemente 50%, a mais do que a radiação de fundo, pós-excisão. Por fim, a radioatividade pós-excisão em todos os quatro quadrantes do pescoço deve ser igualada.

Em teoria, o uso das sondas gama pode tornar mais rápido parte do processo de tomada de decisão intraoperatória associada à paratireoidectomia de rotina, fornecendo um *feedback* funcional para o cirurgião. Foi demonstrado que esse procedimento é especialmente útil em casos de exames com sestamibi falso-positivos, adenomas das paratireoides ectópicos e de reoperação de paratireoidectomia nos quais as tentativas de localização tenham apresentado resultados abaixo do ideal. Além disso, o uso intraoperatório da sonda gama não é aceito pela maioria dos cirurgiões endocrinológicos experientes, pois fornece poucas informações adicionais, além daquelas obtidas pela localização pré-operatória adequada e pelo ensaio para dosagem de PTH intraoperatório.

Exploração Cervical Bilateral

A abordagem clássica para o manejo cirúrgico do HPT primário, tradicionalmente, tem sido a exploração cervical bilateral sob anestesia geral, com exame de cortes histopatológicos intraoperatórios de tecido paratireóideo excisado congelado. De maneira ideal, as glândulas paratireoides são identificadas e o cirurgião remove a(s) glândula(s) com aumento patológico do volume. Historicamente, os pacientes eram internados no hospital por 1 ou 2 dias e as taxas de insucesso nas melhores séries eram constantemente inferiores à média de 3% a 5%. A exploração cervical bilateral convencional ainda é considerada uma operação excelente, com uma taxa de complicação na faixa de 1% a 2% e uma *taxa de cura* (definida como normocalcemia no pós-operatório de 6 meses) superior a 95%.

Paratireoidectomia Minimamente Invasiva

Como 85% dos HPT primários resultam de um adenoma único e são curados por excisão da glândula responsável, usa-se, com frequência crescente, a operação guiada após a localização pré-operatória. A MIP envolve o uso de exploração cervical unilateral sob anestesia regional ou local, em ambiente ambulatorial.

Roth e colegas defenderam, em 1975, a abordagem unilateral inicial para a operação em casos de HPT primário, com a seleção do lado a ser explorado baseada na palpação ou em métodos de imagem, incluindo a esofagografia, a venografia ou a angiografia.[35] Diante de uma glândula normal ou aumentada de volume no lado inicial, a exploração contralateral era adiada. A coloração intraoperatória com preto de Sudão era realizada. Wang defendia uma abordagem similar e afirmava que a exploração bilateral aumentava o risco, o custo e a morbidade associada à paratireoidectomia para o tratamento do HPT primário.[36] Tibblin e associados, em 1982, defenderam o uso da *paratireoidectomia unilateral*, que definiram como a remoção tanto do adenoma quanto da glândula normal de apenas um lado.[37] O tecido excisado corado com *oil red O*, que cora as gotículas de gordura, era estudado sob microscopia durante a operação e a decisão de interromper o procedimento cirúrgico era baseada na demonstração de uma redução nas gotículas de gordura intracitoplasmática no tecido paratireóideo adenomatoso excisado. Entretanto, ambas as técnicas poderiam ser mal-sucedidas, no caso de adenomas duplos no lado contralateral, se a escolha aleatória do lado a ser explorado fosse errada.

Recentemente, Tibblin relatou os resultados de um ensaio randômico prospectivo e controlado que comparou a exploração cervical unilateral com a bilateral.[38] Nesse estudo, realizado com 91 pacientes, fez-se uma comparação entre os pacientes designados para a localização pré-operatória com sestamibi, a exploração cervical unilateral e o uso do ensaio rápido para mensuração de PTH (casos) e os pacientes designados para a exploração cervical bilateral (controles). Aqueles que foram submetidos à exploração cervical unilateral tiveram uma incidência mais baixa de hipocalcemia pós-operatória precoce, requerendo administração de suplementos de cálcio. Não foram observadas diferenças de significado estatístico entre as taxas de complicação, o custo e o tempo de operação entre os dois grupos de tratamento. O estudo não foi cego e foi prejudicado por uma alta taxa de cruzamento. Somente 62% dos pacientes designados para exploração cervical unilateral de fato foram

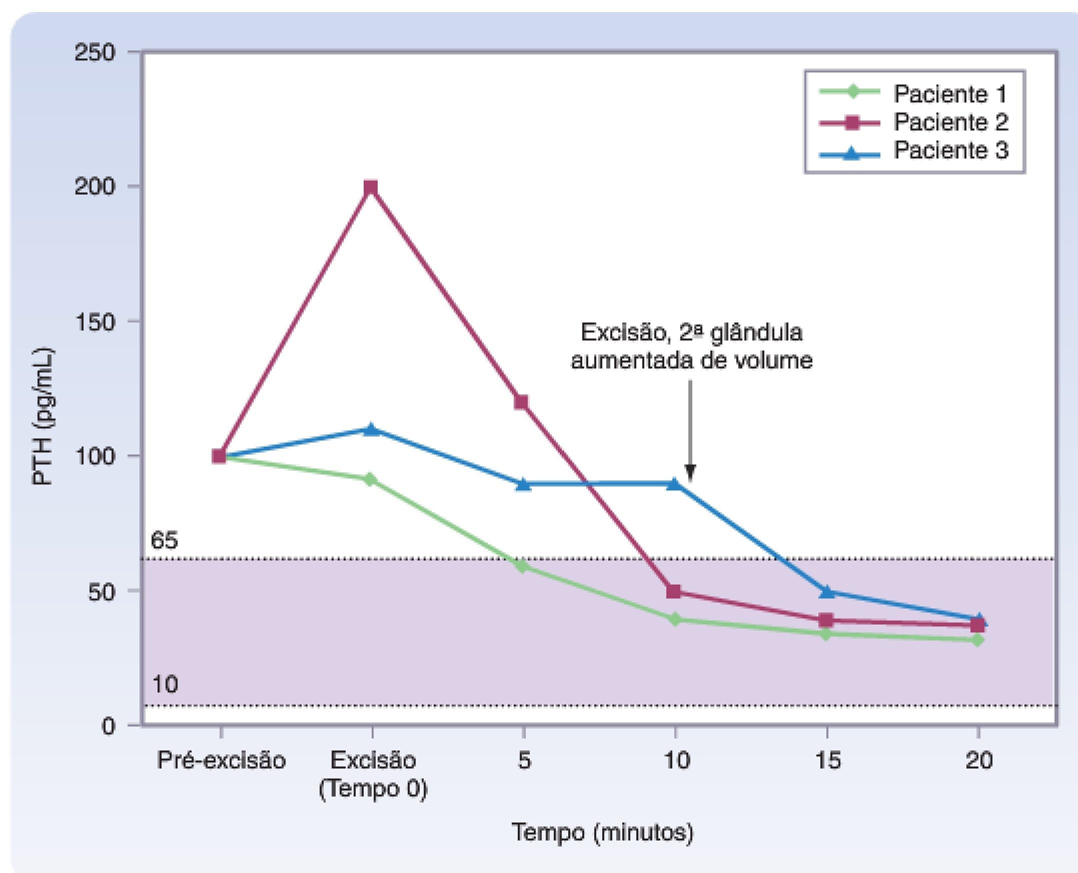


Figura 37-8 Níveis intraoperatórios de paratormônio (PTH) em pacientes com hiperparatireoidismo primário submetidos à paratireoidectomia minimamente invasiva. O paciente 1 demonstra uma degradação clássica do PTH; o paciente 2 revela uma elevação brusca e fugaz no PTH, no momento da excisão, como resultado de manipulação cirúrgica do adenoma, e o paciente 3 mostra falha na redução do PTH após a excisão da primeira glândula e um declínio adequado após a excisão do segundo adenoma (duplo adenoma). A região *arroxeada* representa a faixa normal do ensaio rápido para dosagem de PTH intraoperatório (10-65 pg/mL).

submetidos ao procedimento cirúrgico designado. Os remanescentes foram submetidos à exploração cervical bilateral, provavelmente porque o sestamibi teve uma sensibilidade de somente 71% no estudo.

Hoje em dia, a MIP requer localização pré-operatória (tipicamente com sestamibi associado à SPECT), seguida por uma exploração limitada, frequentemente usando anestesia com bloqueio cervical e o ensaio para dosagem de PTH intraoperatório a fim de confirmar a adequação da ressecção (Fig. 37-9). Os pacientes com hiperplasia multiglandular conhecida, geralmente, não recebem indicação de MIP. Entretanto, se esse tipo de paciente for detectado durante a MIP, a exploração cervical bilateral, frequentemente, pode ser realizada com essa técnica, ou o procedimento pode ser convertido para anestesia geral, se necessário. A maioria dos pacientes submetidos à MIP recebe alta no próprio dia da operação. Eles são monitorados cuidadosamente como pacientes externos, e os níveis séricos de cálcio e de PTHi são mensurados na primeira semana seguinte.

A incisão cutânea é pequena, tipicamente de 2 a 4 cm. Um bloqueio cervical superficial é realizado posterior e profundamente ao músculo esternocleidomastóideo, no lado ipsilateral ao adenoma localizado por cintilografia com sestamibi (Fig. 37-10A e B). Na maioria dos pacientes, utiliza-se lidocaína 1% com epinefrina 1:100.000. Pode-se suplementar a dose, se necessário, durante o procedimento cirúrgico. Sempre é preciso tomar cuidado para realizar a aspiração antes de aplicar o anestésico, evitando a administração intravascular. Detectamos que, ao realizar também uma infiltração ao longo da margem anterior do músculo esternocleidomastóideo, além de realizar um bloqueio local, obtivemos uma analgesia excelente praticamente em todos os casos. O volume total de lidocaína necessária é tipicamente de 18 a 25 mL.

O bloqueio regional é realizado na sala cirúrgica e a suplementação IV é administrada pela equipe de anestesiologia. O propofol é suspenso pelo menos 5 minutos antes da coleta da amostra para dosagem de PTH, pois pode interferir no resultado do ensaio. Utiliza-se a sedação com fentanil ou midazolam, ou ambos, para minimizar a ansiedade do paciente e mantê-lo consciente, desperto e com capacidade de fonação. Lo Gerfo demonstrou que a exploração cervical bilateral sob anestesia regional pode ser realizada com segurança e efetivamente em pacientes com doença tireóidea coexistente e com um adenoma não localizado.[39] Em um grupo de 236 pacientes tratados com a MIP, 62% haviam sido submetidos a um exame com sestamibi que não foi capaz de localizar a lesão pré-operatoriamente ou não haviam sido submetidos a nenhum tipo de exame, mas, somente em quatro pacientes, houve necessidade de conversão para anestesia geral. Um procedimento simultâneo foi realizado em 23% dos pacientes, e 85% foram submetidos à exploração cervical bilateral. O tempo médio de operação no grupo foi de 43 minutos para os procedimentos nas paratireoides e de 66 minutos para os procedimentos combinados nas paratireoides/tireoide.

Uma exploração dirigida é realizada de acordo com os resultados do exame de imagem pré-operatório e o ensaio para dosagem de PTH intraoperatório é utilizado para confirmar a adequação da ressecção na sala cirúrgica (Fig. 37-11). Confirma-se o sucesso da MIP por evidências de cura e por taxas de complicação que sejam pelo menos tão boas como aquelas obtidas a partir da exploração cervical bilateral convencional. Especificamente, em uma série de 656 paratireoidectomias consecutivas (das quais 401 foram realizadas do modo convencional e 255 a partir de MIP) documentadas entre 1990 e 2001, não foram observadas diferenças significativas nas taxas de complicação (3% e 1,2%, respectivamente) nem nas taxas de

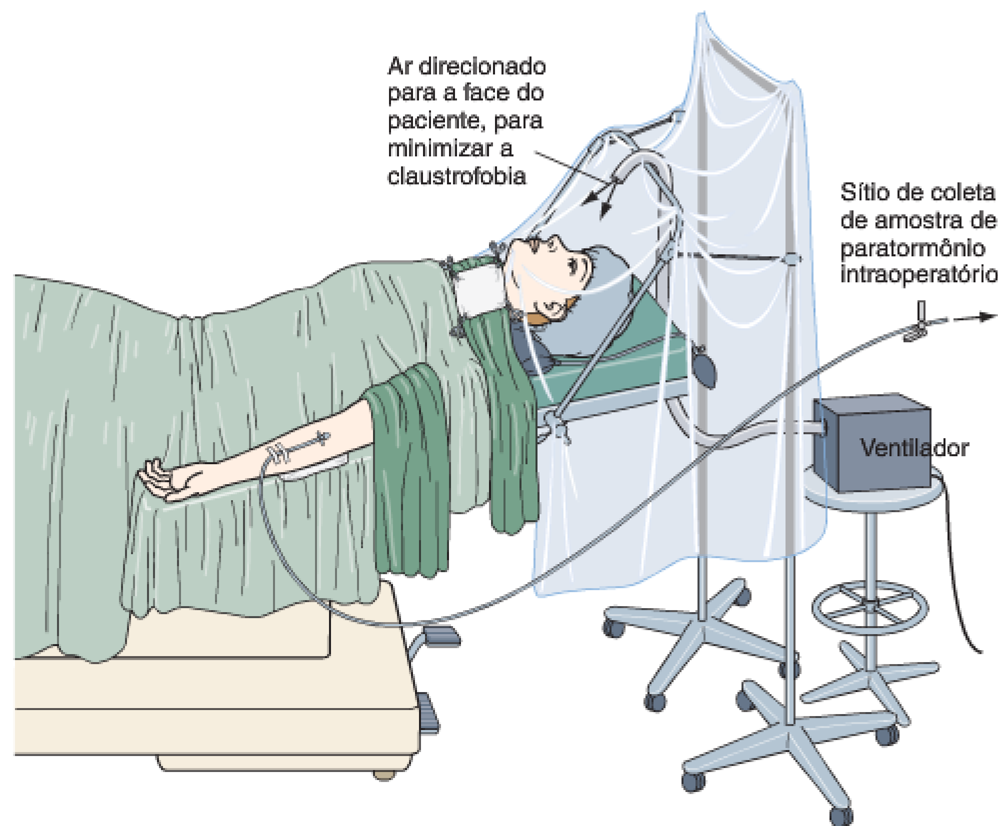


Figura 37-9 **Organização de uma sala cirúrgica ambulatorial, utilizada para paratireoidectomia minimamente invasiva. Um acesso IV calibroso facilita a sedação e a realização de um ensaio rápido para dosagem de paratormônio. Na cabeceira da cama, jatos de ar fresco são soprados sobre o paciente, para minimizar a claustrofobia.** (Reproduzido de Udelsman R: Unilateral neck exploration under local or regional anesthesia. In Gagner M, Inabnet W [eds]: Textbook of Minimally Invasive Endocrine Surgery. Philadelphia, JB Lippincott, 2002.)

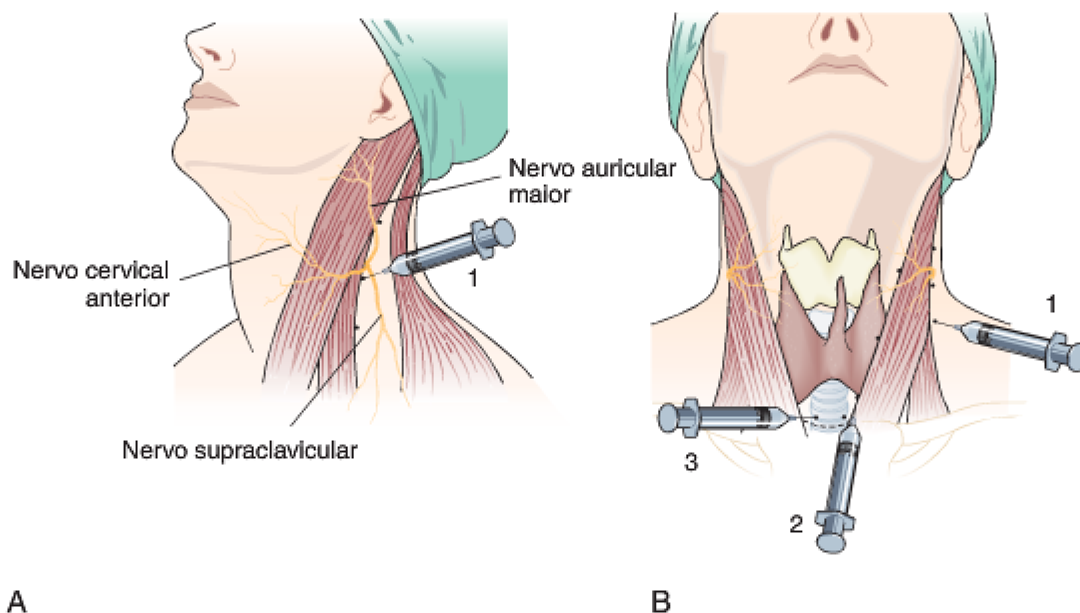


Figura 37-10 **Bloqueio cervical realizado por um cirurgião durante a paratireoidectomia minimamente invasiva. A, Um bloqueio cervical superficial é realizado posterior e profundamente ao músculo esternocleidomastóideo do lado ipsilateral do adenoma paratireoideo. B, Anestésico local é infiltrado ao longo da margem anterior do músculo esternocleidomastóideo ipsilateral, juntamente com um bloqueio de campo no sítio de incisão.** (Reproduzido de Udelsman R: Unilateral neck exploration under local or regional anesthesia. In Gagner M, Inabnet W [eds]: Textbook of Minimally Invasive Endocrine Surgery. Philadelphia, JB Lippincott, 2002, p 97.)

cura (97% e 99%, respectivamente).[40] Essa técnica foi associada à redução de 50% no tempo de operação (1,3 hora para MIP *versus* 2,4 horas para a operação convencional), à redução de sete vezes no tempo de permanência hospitalar (0,24 *versus* 1,64 dia, respectivamente) e à economia média de 2.693 dólares por procedimento, o que representa uma redução de quase 50% nos custos hospitalares totais.

Paratireoidectomia Assistida por Vídeo

A técnica de paratireoidectomia assistida por vídeo foi introduzida e teve como pioneiro Paolo Miccoli.[41] Esse procedimento não requer um fluxo de gás constante, mas, sim, uma insuflação rápida de dióxido de carbono, para estabelecer o espaço operatório, que é, então, mantido por tração externa. A localização pré-operatória é essencial e a anestesia geral é tipicamente usada, embora a realização de anestesia local seja exequível.

Uma incisão cutânea de 15 mm é realizada 1 cm acima da incisura esternal, para possibilitar a avaliação táctil, a sucção e a irrigação, e acomodar o equipamento de dissecção e retração. Dependendo da localização do adenoma, a posição pode ser modificada. Outro sítio para a introdução de trocarte de 10 mm é preparado verticalmente, na linha mediana abaixo dos músculos constritores e acima da glândula tireoide, no lado ipsilateral ao adenoma suspeito, para acomodar o insuflador no início do procedimento. Então, um endoscópio com 30 graus de direção visual e 5 mm de diâmetro é inserido, com dois afastadores, para movimentar a tireoide medialmente e os músculos pré-tireoideanos lateralmente. A irrigação sucção é um procedimento exequível, pois não é necessário manter uma insuflação contínua.

Um estudo seriado multicêntrico, que envolveu instituições da Itália, da Alemanha, dos Estados Unidos e da Turquia, reuniu 123 pacientes, incluídos entre 1997 e 1999, que foram avaliados, com sucesso, com exames de localização pré-operatória e que não apresentavam evidências de doença multiglandular, doença maligna na tireoide, uma grande massa tireoide nem operação ou irradiação cervical prévia.[42] O ensaio imunométrico rápido para dosagem de PTH foi usado como um método coadjuvante. Todos os pacientes foram curados por técnicas assistidas por vídeo. A conversão para paratireoidectomia a céu aberto ocorreu em 11% dos pacientes, e dois tiveram paralisia do nervo laríngeo recorrente. O tempo de operação foi de 55 minutos em média, com uma permanência hospitalar média de 1,5 dia.

Paratireoidectomia Endoscópica

Os avanços na laparoscopia e na endoscopia têm sido aplicados à paratireoidectomia. Prinz e associados, em 1994, produziram o primeiro relato de remoção endoscópica de um tumor das paratireoides. Descreveram quatro pacientes com HPT primário persistente, nos quais foi comprovada a existência de adenomas das paratireoides mediastinais.[43] Após os exames de imagem pré-operatórios localizarem a doença com relação ao mediastino, os pacientes foram posicionados em decúbito lateral direito e as paratireoidectomias foram realizadas por meio de três portas toracoscópicas, em menos de 3,5 horas, sem registro de morbidade. Contudo, o tumor de um paciente sofreu recorrência.

A primeira remoção endoscópica de uma paratireoide na região cervical foi relatada por Gagner, em 1996.[44] Em um paciente com hipercalcemia familiar, a exploração cervical foi feita com o uso de quatro portas de 5 mm cada e insuflação de dióxido de carbono. Três glândulas e meia foram excisadas, levando à cura do paciente. Contudo, o procedimento cirúrgico levou 5 horas e foi complicado por hipercapnia intraoperatória e enfisema subcutâneo pós-operatório.

A paratireoidectomia endoscópica, desde então, teve sua técnica modificada. O procedimento geralmente é reservado para pacientes com doença em uma única glândula e requer exames de imagem pré-operatórios para localizar o adenoma da paratireoide responsável pela doença e orientar o procedimento cirúrgico. Em geral, o acesso para o endoscópio é obtido no manúbrio, e duas portas adicionais são situadas lateralmente ao pescoço, anteriores ao músculo esternocleidomastóideo e ipsilaterais ao tumor da paratireoide. Desse modo, a técnica é similar à abordagem lateral, usada para a reexploração cervical pela técnica convencional. O espaço operatório é criado entre o platisma e os músculos pré-tireoideanos, usan-

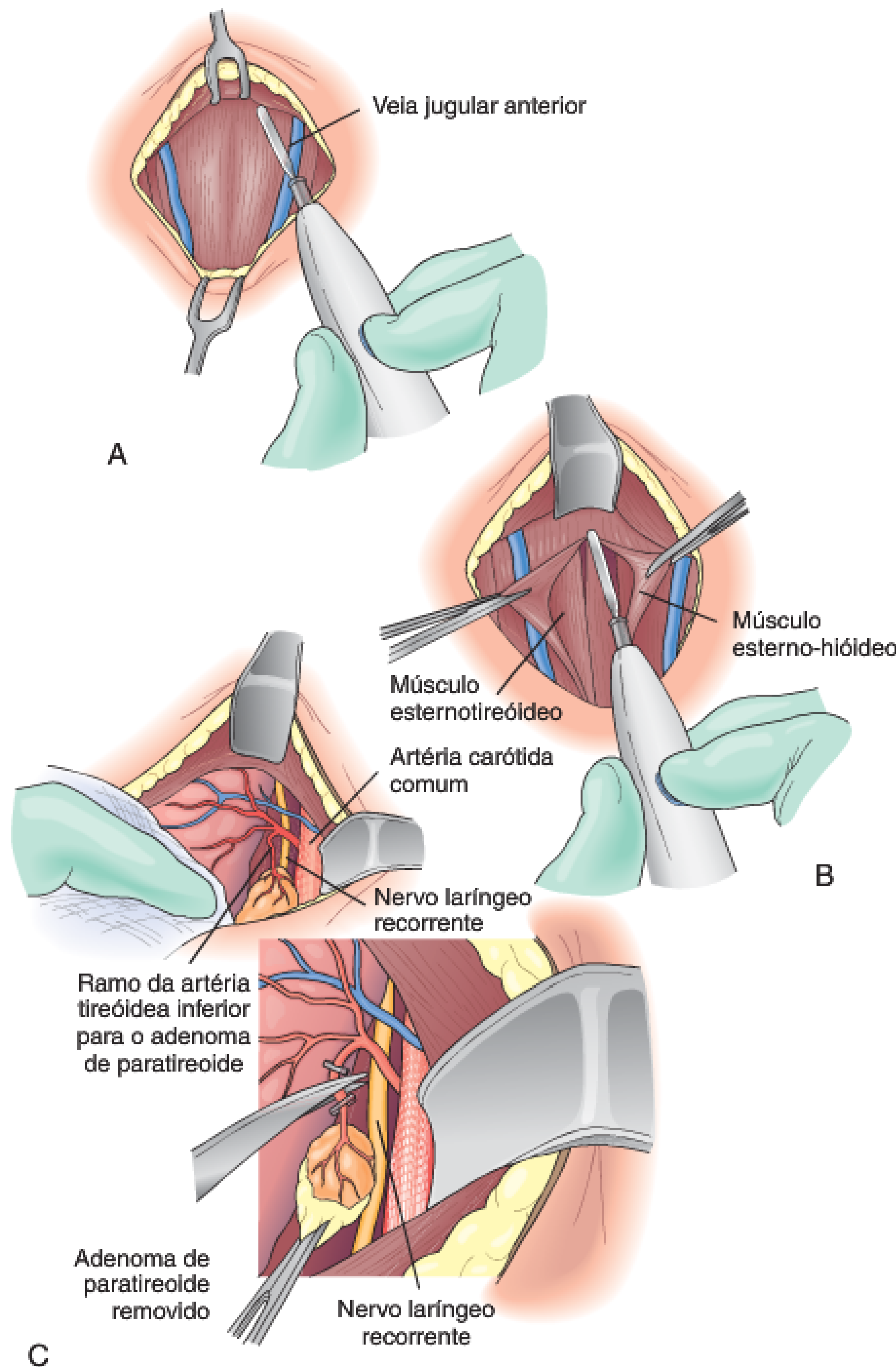


Figura 37-11 **Técnica de paratireoidectomia minimamente invasiva. A, Faz-se uma pequena incisão cutânea cervical transversa, o músculo platisma é seccionado e as veias jugulares anteriores são preservadas. B, A rafe entre os músculos constritores é dividida na linha mediana. C, Excisa-se o adenoma de paratireoide, com cuidado para preservar o nervo laríngeo recorrente e minimizar a manipulação do tumor durante a ligadura da artéria terminal.** (Reproduzido de Udelsman R: Unilateral neck exploration under local or regional anesthesia. In Gagner M, Inabnet W [eds]: Textbook of Minimally Invasive Endocrine Surgery. Philadelphia, JB Lippincott, 2002.)

do-se insuflação em baixa pressão (5 a 8 mmHg), e os músculos pré-tireoideanos e a tireoide são mobilizados, para que a paratireoide seja exposta.

Existem variações nessa técnica. Henry sugeriu que todos os três trocartes fossem inseridos ao longo da margem anterior do músculo esternocleidomastóideo, em posição ipsilateral ao adenoma, reduzindo, assim, a necessidade de insuflação constante. Dulucq descreveu resultados excelentes com a inserção do endoscópio no manúbrio e com outros dois trocartes em ambos os lados do pescoço. Independentemente da técnica utilizada, existe uma curva de aprendizado significativa associada à paratireoidectomia endoscópica. Mesmo com baixa pressão de insuflação, ainda pode haver problemas, com pequenas quantidades de sangue obscurecendo o campo de visão, distúrbios metabólicos ocasionados por absorção de dióxido de carbono e enfisema subcutâneo. Além disso, o espaço operatório pode ser perdido durante a sucção, e não existe a possibilidade de avaliação táctil.

Reoperação de Paratireoidectomia

A reoperação de paratireoidectomia é indicada para o HPT persistente e recorrente. O HPT persistente é definido como uma incapacidade de alcançar a normalização dos níveis séricos de cálcio após a exploração inicial e representa a ocorrência de uma falha técnica imediata. A doença recorrente é definida pela

normalização inicial dos níveis séricos de cálcio, mas seguida por hipercalcemia tardia, após 6 meses de eucalcemia.

A localização pré-operatória e o uso de ensaio imunométrico rápido para dosagem de PTH intraoperatório são procedimentos coadjuvantes importantes para melhorar as taxas de sucesso durante a reintervenção cirúrgica das paratireoides. Uma nova exploração cervical sempre será um procedimento mais complexo, devido ao tecido cicatricial e à alteração na conformação dos planos teciduais normais. O procedimento envolve um risco maior devido a uma probabilidade maior de lesão nos nervos laríngeos superior e recorrente. Portanto, a revisão dos dados da exploração inicial (levando-se em conta a observação das paratireoides encontradas, biopsiadas ou excisadas, de relatórios cirúrgicos e do exame histopatológico) e a obtenção de imagens pré-operatórias adequadas são procedimentos essenciais para a exploração cirúrgica guiada. Nos casos de reexploração, pode ser útil ter um sistema de criopreservação disponível, pois o único tecido de paratireoide remanescente pode ser, de fato, o sítio da doença persistente ou recorrente.

A experiência com a operação das paratireoides ainda é o fator preditivo mais importante de sucesso na reoperação de paratireoidectomia.[15] A abordagem lateral para a paratireoidectomia, descrita primeiro por Feind — especificamente, dissecção entre a margem anterior do músculo esternocleidomastóideo e a margem posterior dos músculos pré-tireoideanos — pode ser de grande valor. Essa abordagem fornece um plano de dissecção que tem maior probabilidade de estar livre de tecido cicatricial da exploração prévia, com relação ao que ocorre com as abordagens tradicionais por via anterior. Algumas vezes, é necessário realizar uma esternotomia mediana parcial ou (raramente) total, no momento da reexploração, para paratireoides localizadas no mediastino. A taxa de sucesso de 85% a 95% pode ser alcançada por cirurgiões com experiência em cirurgia endocrinológica, em casos de reoperação.

Figura 37-12 Adenoma de paratireoide com a glândula tireoide acima e o nervo laríngeo recorrente situado ao seu redor (extremidade da pinça).

Complicações Pós-operatórias

Existem boas evidências de que os desfechos clínicos estejam relacionados com a experiência do cirurgião que realiza a paratireoidectomia, de modo que cirurgiões que tenham realizado grande volume de operações endócrinas apresentam taxas de cura mais altas e taxas de complicação mais baixas. Em mãos menos experientes, a taxa de HPT persistente pode ser de até 30%. As complicações operatórias incluem a lesão do nervo ou dos nervos laríngeos recorrentes, levando à rouquidão ou ao comprometimento amplo da via aérea, caso ambos os nervos sejam lesados (Fig. 37-12). As taxas de lesão nervosa relatadas variam de 1% a 10%. A lesão do nervo laríngeo superior resulta em alterações locais sutis, mas que podem ter profundos efeitos prejudiciais em cantores profissionais ou em outros profissionais da voz. O hematoma e a infecção da ferida cirúrgica não são eventos comuns. Em teoria, os riscos dessas complicações são menores quando a exploração é restrita a um dos lados do pescoço.

Pode ocorrer um hipoparatireoidismo por lesão ou por remoção/devascularização da paratireoide remanescente, resultando em hipocalcemia (ver Hipoparatireoidismo). A hipocalcemia pós-operatória transitória não é um evento raro. Os fatores de risco para o desenvolvimento de hipocalcemia após a paratireoidectomia incluem a paratireoidectomia subtotal ou de três glândulas e meia, a exploração cervical bilateral, a remoção das paratireoides juntamente com a glândula tireoide, ou uma história de dissecção cervical prévia. Para tais pacientes, uma solução de gluconato de cálcio precisa estar disponível, para facilitar a administração rápida. A solução é preparada por diluição de 10 ampolas de gluconato de cálcio em 1 L de solução salina normal. A taxa de infusão inicial é de 30 mL/h, que precisa ser titulada de acordo com os sintomas e com os níveis séricos de cálcio mensurados repetidas vezes. Anormalidades eletrolíticas concomitantes, tais como a hipomagnesemia, precisam ser corrigidas, para facilitar o manejo da hipocalcemia. Os análogos da vitamina D e o cálcio de administração oral são usados para o tratamento em longo prazo.

Controvérsias do Tratamento

O tratamento clínico ideal dos pacientes com HPT primário assintomático ainda não foi estabelecido. O principal debate é se os pacientes devem ser tratados precocemente com operação ou se a terapia clínica ou a monitorização regular e rigorosa podem ser usadas com segurança até o desenvolvimento de sintomas. Embora existam recomendações baseadas em consenso com relação ao manejo ideal da doença há mais de uma década, continua havendo variação substancial nos padrões de prática dos endocrinologistas e cirurgiões endócrinos. Um levantamento transversal de membros norte-americanos da American Association of Endocrine Surgeons demonstrou que, mesmo entre um grupo de cirurgiões altamente experientes, os critérios para a indicação de paratireoidectomia variam muito e parecem estar associados à experiência do cirurgião.[45] Cirurgiões com grande volume de casos (> 50 casos por ano) tiveram limiares

significativamente menores para a indicação de operação, com relação às anormalidades na *clearance* de creatinina pré-operatório, às alterações na densitometria óssea e aos níveis de PTHi e de cálcio urinário, do que seus colegas com pequeno número de casos (1-15 casos por ano). Além disso, seus critérios para a indicação de operação diferiram das diretrizes do NIH. É interessante notar que houve uma associação estatisticamente significativa entre os vários desfechos cirúrgicos autorrelatados e o volume de operações, um achado que já foi demonstrado com dados documentados para vários procedimentos complexos.

Para analisar o tratamento de pacientes com HPT primário e a conscientização sobre as recomendações do NIH, em 1998 foi conduzido um levantamento nacional com os endocrinologistas nos Estados Unidos.[46] Foram coletadas, também, informações relacionadas com os dados demográficos práticos e ao volume anual de casos de HPT primário. Os médicos com grande número de casos estavam mais conscientes das diretrizes dos NIH do que os médicos com pequeno volume. Observou-se uma variação acentuada no que se refere ao tratamento indicado, e 7% de todos os médicos encaminharam mais de 90% de seus pacientes assintomáticos para intervenção cirúrgica e 31% encaminharam menos de 10%. A adesão às recomendações de monitorização para pacientes tratados de modo não cirúrgico variou muito, dependendo da indicação. A prática de encaminhamento para operação também oscilou: 25% dos endocrinologistas encaminharam os pacientes devido a anormalidades caracterizadas por hipercalcemia leve; 39%, devido à hipercalcemia moderada; 31%, devido à hipercalcemia grave e 4% relataram que a hipercalcemia por si não era um motivo suficiente para o encaminhamento do paciente à paratireoidectomia. Esses resultados desafiaram a comunidade endocrinológica a examinar as bases de evidências para a tomada de decisão sobre o manejo do HPT primário.

Alternativas não Cirúrgicas

Não existem terapias clínicas em longo prazo para as quais os dados sejam convincentes com relação à sua eficácia e à sua segurança no tratamento do HPT primário. Três classes relativamente novas de agentes — bifosfonatos, moduladores seletivos do receptor de estrógeno e calcimiméticos — têm demonstrado eficácia preliminar sobre os marcadores apontados como responsáveis pela gravidade da doença, incluindo a densidade óssea e os níveis séricos de cálcio, mas esses efeitos não foram verificados com base nos desfechos clínicos.

Os bifosfonatos, tais como o etidronato, o alendronato e o pamidronato, têm sido usados no tratamento da doença de Paget, da osteoporose e da hipercalcemia por doenças malignas (ver anteriormente). O pamidronato IV parece ser o agente mais efetivo no tratamento agudo da hipercalcemia associada ao HPT primário. As limitações do tratamento em longo prazo incluem a baixa absorção da droga por via gastrointestinal, uma elevação nos níveis de PTH, com o aumento da reabsorção tubular renal, e a absorção gastrointestinal de cálcio e suas consequências.

A densidade mineral óssea é um *end point* primário nos estudos de terapia hormonal em pacientes com HPT primário. Entretanto, a relação risco-benefício para a determinação da utilidade da terapia de reposição hormonal é complexa, pois a terapia de reposição de estrógenos não reduz as concentrações de PTH em pacientes com HPT primário. Além disso, o uso de estrógeno isolado aumenta o risco de hiperplasia e de carcinoma de endométrio, bem como o de tromboembolismo venoso, podendo causar sangramento vaginal ou o aumento no risco de câncer de mama. Como resultado disso, os inibidores seletivos dos receptores de estrógeno, tais como o raloxifeno e o tamoxifeno, têm sido usados de forma preliminar. Em um relato de 11 mulheres na fase da pós-menopausa com HPT primário leve, o nível sérico médio de cálcio caiu 0,7 mg/dL em um acompanhamento de 7 meses.

A descoberta de CaR e de sua função molecular no metabolismo mineral representa um avanço científico importante ocorrido durante a última década. O CaR é um receptor ligado à proteína G, de baixa afinidade, encontrado em altas concentrações na superfície das células das paratireoides, bem como nas células C da tireoide, que secretam calcitonina, e nos néfrons, no cérebro, nos ossos e em outros tecidos. A ativação de CaR por pequenas alterações no conteúdo extracelular de cálcio ionizado é responsável pela relação inversamente proporcional entre o PTH e pequenas alterações nos níveis sanguíneos de cálcio, bem como pela elevação abrupta no cálcio urinário. As alterações do receptor são responsáveis pelo desenvolvimento de HHFB, HPT infantil grave e de formas hereditárias de hipoparatireoidismo. As alterações adquiridas em CaR podem desempenhar um papel nas características fisiopatológicas do HPT primário e do HPT secundário. Foi demonstrado que as paratireoides obtidas de pacientes urêmicos com HPT secundário exibem redução da expressão de CaR na superfície das células paratireoides. Os dados de pacientes com adenomas ou carcinomas das paratireoides são menos consistentes.

CaR tornou-se o alvo para o desenvolvimento de compostos que aumentam a afinidade de CaR por cálcio e reduzem a secreção de PTH. A experiência com o composto R-568 em pacientes com HPT primário e secundário demonstrou uma redução dependente da dose nos níveis de PTH e nos níveis de cálcio sanguíneo, com as doses maiores causando efeitos mais sustentados. Ainda é preciso determinar o papel dos agentes calcimiméticos, tais como cinacalcet, no tratamento do HPT primário em longo prazo, mas rapidamente essa droga vem se estabelecendo como a chave mestra no manejo do HPT secundário (ver adiante).

HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO NA INSUFICIÊNCIA RENAL

Patogênese

Embora a osteodistrofia renal já tenha sido reconhecida há muitos anos, Slatopolsky e Brickers postularam, primeiro, em 1973, que a hiperfosfatemia urêmica leva à hipocalcemia, a qual, por sua vez, leva ao HPT. Essa condição, então, torna-se um mecanismo compensatório, servindo para manter o equilíbrio do fosfato na uremia. O dilema consiste na normalização dos níveis de cálcio e de fosfato, mas com a consequente manutenção de altos níveis de PTH. Acredita-se, atualmente, que a patogênese do HPT secundário tenha múltiplos fatores contribuintes, incluindo possíveis mutações genéticas, alteração do metabolismo e da resistência à vitamina D, comprometimento da resposta calcêmica ao PTH, retenção de fósforo e alteração no metabolismo do PTH. Em todos os casos de HPT secundário, a insuficiência renal torna o órgão incapaz de hidroxilar a vitamina D_2 para a vitamina D_3 ativa (calcitriol).

As vias que levam ao HPT secundário parecem ter diferentes fatores predominantes, dependendo da gravidade da insuficiência renal. Na insuficiência renal precoce, possíveis mutações em CaR e um defeito generalizado nos receptores de calcitriol podem levar ao HPT secundário incipiente. Alterações sutis nos níveis de calcitriol e nos níveis séricos de fosfato e a ação direta do fosfato sobre as paratireoides podem potencializar ainda mais o HPT. A alteração nos níveis de calcitriol e a ligação aos receptores parecem dar início a uma alteração da secreção de PTH. Na insuficiência renal progressiva, a deficiência de calcitriol torna-se mais relevante e a retenção de fosfato desempe-

nha um papel importante no agravamento do HPT secundário. Alterações nos *set points* de cálcio, o aumento na resistência esquelética ao PTH e uma redução na *clearance* metabólico de PTH contribuem para a síndrome clínica de HPT secundário.

Indicações para Operação

Embora o tratamento inicial do HPT secundário seja tipicamente fundamentado em estratégias não cirúrgicas, existem sequelas fisiopatológicas da insuficiência renal crônica que servem como indicações para a paratireoidectomia. *Osteodistrofia renal* é um termo usado para descrever as múltiplas complicações esqueléticas da doença renal em estádio terminal (DRET), que incluem a osteíte fibrosa cística, a osteomalacia e a doença óssea adinâmica. Essa condição consiste em um distúrbio do remodelamento ósseo, que é afetado pelo HPT. A osteíte fibrosa cística caracteriza-se por fibrose da medula óssea, com aumento no remodelamento ósseo, como um resultado do maior número e da intensificação da atividade dos osteoclastos, bem como taxas mais elevadas de formação óssea. Essa condição é associada à osteopenia, a cistos ósseos, tumores marrons e à redução da resistência do osso, resultando em fraturas de ossos longos devido à formação de osso distrófico. Os altos níveis de PTH, juntamente com o aumento da produção de citocinas e os baixos níveis de calcitriol, são a causa dessa condição. A osteomalacia é caracterizada por menor *turnover* ósseo, deficiência de mineralização e acúmulo de osteoide não mineralizado. A deposição de alumínio e de outros metais pesados, associada à DRET, leva à deficiência de mineralização. A incidência dessa condição vem sofrendo um declínio, embora a doença não tenha desaparecido completamente. A osteomalacia é caracterizada por deformidades esqueléticas, fraturas e dor. É refratária à administração de vitamina D. A doença óssea adinâmica é caracterizada por superfícies ósseas hipocelulares, com pouca ou nenhuma evidência de remodelamento, sendo comum em pacientes com PTH normal ou baixo, ou com diabetes grave e intoxicação por alumínio. Essa condição tem sido associada à diálise peritoneal prolongada, podendo causar fraturas e microfraturas que levam à dor óssea.

O diagnóstico de complicações ósseas por HPT secundário pode ser estabelecido por biopsia óssea, associada à determinação dos níveis séricos de fosfatase alcalina e de PTH e às concentrações séricas de alumínio, bem como por cintilografia óssea. O exame radiográfico das mãos, do crânio e dos ossos longos irá revelar a presença de osteopenia, reabsorção óssea periosteal e, ocasionalmente, de cistos. O controle clínico da osteodistrofia inclui uma dieta com baixo teor de fosfato, a adição de quelantes de fosfato à base de cálcio e a limitação da ingestão de magnésio, pois esse elemento inibe a mineralização. Manter o equilíbrio positivo de cálcio e ter como meta uma concentração sérica na extremidade superior da curva de normalidade para suprimir a hiperatividade das paratireoides também são estratégias benéficas.

A administração de análogos da vitamina D tem sido usada para tratar o HPT secundário e para corrigir a deficiência endógena da insuficiência renal crônica. Os agentes calcimiméticos (p. ex., cinacalcet) vêm revolucionando o manejo clínico do HPT secundário em pacientes com insuficiência renal crônica submetidos à diálise. Essas drogas reduzem de maneira direta os níveis de PTH por aumento da sensibilidade do CaR ao cálcio extracelular. A dose inicial é de 30 mg/dia, sendo titulada a cada 2 a 4 semanas, até um máximo de 180 mg/dia em doses divididas, até alcançar um nível meta de PTH.

Postula-se que o prurido urêmico, ou seja, a coceira intensa associada à insuficiência renal em estádio terminal, ocorre como resultado do aumento da deposição de sais de cálcio na derme, sem lesões cutâneas visíveis. Aparentemente, a paratireoidectomia alivia esses sintomas em alguns dias. Uma fraqueza geral é comum em pacientes urêmicos, principalmente naqueles com HPT secundário. Chou e colaboradores descreveram uma série de 56 pacientes com DRET e HPT secundário que foram submetidos à avaliação da força de flexão/extensão muscular, bem como da atividade muscular geral.[47] Os pacientes, então, foram submetidos à paratireoidectomia, com a resolução do HPT secundário. Em 3 meses, todos os pacientes demonstraram aumento da força muscular e melhora na atividade física. Por fim, a anemia é comum em pacientes urêmicos. Acredita-se que o PTH possa inibir diretamente a produção renal e extrarrenal de eritropoietina. O excesso de secreção de PTH no HPT secundário pode levar à fibrose da medula óssea, potencializando, assim, a anemia. Existem efeitos mais complexos mediados pelo PTH, os quais afetam os níveis de hemoglobina, incluindo os níveis de cálcio e fosfato intracelular e extracelular, a reabsorção de osteoclastos e a resposta das células progenitoras eritropoiéticas à eritropoietina exógena. Relatou-se melhora nas condições de anemia após a paratireoidectomia.

A calcifilaxia é uma complicação rara e grave do HPT secundário, caracterizada por calcificação da túnica média de artérias de pequeno a médio calibre. Essa condição resulta em lesão isquêmica das estruturas dérmicas e epidérmicas. A calcificação pode levar a úlceras que não cicatrizam, à gangrena, à sepse e ao óbito. As mulheres mantidas sob hemodiálise apresentam uma probabilidade quase três vezes maior de desenvolver a doença do que os homens. O diagnóstico de calcifilaxia geralmente é fundamentado em achados clínicos de lesões cutâneas características e pode ser apoiado pelo exame microscópico de amostras de biopsia de pele. As lesões são mosqueadas e dolorosas, evoluindo para placas duras e sensíveis, que desenvolvem ulceração central e produzem escaras. Os níveis séricos de cálcio e de PTH podem estar normais ou levemente elevados. A paratireoidectomia é efetiva em alguns pacientes, pois possibilita uma progressão mais lenta da doença e a eventual reparação das feridas pela terapia local intensiva. Em geral, a calcifilaxia que envolve tronco, ombros, nádegas ou coxas apresenta um prognóstico pior do que nos pacientes cuja doença se manifesta nas extremidades distais.

Estratégias Cirúrgicas

Geralmente, não é indicada a realização de imagenologia pré-operatória antes da paratireoidectomia inicial para HPT secundário, pois a exploração cervical bilateral é necessária para a identificação de todas as glândulas, levando-se em consideração que a condição patológica subjacente seja uma hiperplasia das paratireoides. As técnicas de imagem são indicadas para a reoperação de paratireoidectomia quando glândulas heterotópicas ou supranumerárias não podem ser identificadas, apesar de uma exploração cirúrgica adequada no primeiro tempo. A sensibilidade e a especificidade das imagens são limitadas em pacientes com DRET, talvez por causa das variações no tamanho e na função entre as diferentes glândulas, apesar do aumento geral da sua atividade metabólica.

Após a primeira intervenção cirúrgica bem-sucedida, realizada por Stanbury em 1960, a paratireoidectomia subtotal tornou-se a estratégia cirúrgica padrão. Em 1975, com o uso de ensaio imunométrico para dosagem de PTH para a demonstração da função do autoenxerto de paratireoide após autotransplante para o antebraço, houve uma popularização da técnica de paratireoidectomia total com autotransplante heterotópico.[48] Alguns autores descreveram a paratireoidectomia total sem autotransplante, mas essa técnica não é amplamente utilizada, pois parece produzir efeitos prejudiciais ao osso, em longo prazo. O debate sobre qual procedimento seria melhor vem prolongando-se por muito tempo. Ambas as abordagens requerem

uma exploração cervical ampla, através de uma incisão cervical. Quando se realiza a paratireoidectomia subtotal, é recomendado escolher a glândula mais facilmente acessível para o remanescente revascularizado. Mais frequentemente, será uma glândula inferior, devido à sua localização mais anterior. Caso o remanescente pareça isquêmico, uma segunda glândula deve ser escolhida. A operação consiste na remoção de três paratireoides (ou mais, caso glândulas supranumerárias sejam identificadas) *in toto* e 50% a 75% de remoção da glândula restante, com a preservação de um remanescente viável confirmado histologicamente. A marcação do remanescente com um clipe de titânio viabiliza sua identificação posterior, caso haja o desenvolvimento de recorrência no remanescente. O uso de mensurações intraoperatórias do PTH pode ajudar a assegurar que uma quantidade adequada de tecido tenha sido ressecada. Considera-se a realização de uma timectomia cervical em todos os pacientes submetidos à operação para HPT secundário, pois as glândulas paratireoides supranumerárias intratímicas são uma causa comum de doença persistente ou recorrente.

A paratireoidectomia subtotal apresenta várias vantagens. Uma glândula eutópica bem vascularizada irá manter a função em contraste com uma glândula autotransplantada, que precisaria apresentar neovascularização. Esse aspecto pode ser especialmente importante em um paciente não colaborativo, com menor probabilidade de aderir ao uso de cálcio e suplemento de vitamina D no período pós-operatório. A escolha de uma glândula acessível e sua marcação com um clipe para potencial identificação são estratégias que tornam mais simples o procedimento de reoperação. Por fim, ao evitar realizar uma incisão no braço, o cirurgião propicia um acesso mais simples para a hemodiálise. Suas desvantagens são que será necessário realizar uma segunda operação no pescoço, caso haja recorrência do HPT, e o fato de que pode haver o desenvolvimento de hipoparatireoidismo com hipocalcemia significativa, caso o remanescente não esteja bem vascularizado. Entretanto, como é vantajoso evitar a reexploração cervical, o procedimento de transplante de paratireoides heterotópicas é uma abordagem bastante interessante.

A paratireoidectomia total com autotransplante remove todas as glândulas identificadas e utiliza como o sítio de implantação uma área de fácil acesso, mais comumente o antebraço ou o músculo esternocleidomastóideo. A glândula a ser transplantada é cortada em pequenos fragmentos de 1 mm, e 12 a 18 desses fragmentos são introduzidos em um músculo bem vascularizado, sendo marcados com um ponto de sutura ou um clipe metálico. Alguns profissionais utilizam uma técnica de injeção no tecido subcutâneo. A neovascularização leva um período de várias semanas para se estabelecer. A principal vantagem dessa técnica é que a função da paratireoide residual é facilmente monitorizada e as recorrências podem ser tratadas por ressecção parcial, sob anestesia local, sem a necessidade de nova exploração cervical. Existem várias desvantagens. É necessário realizar um tratamento clínico mais agressivo no período pós-operatório, para manter adequados os níveis séricos de cálcio e evitar complicações hipocalcêmicas graves. O insucesso do autoenxerto pode levar ao hipoparatireoidismo, que pode ser profundo. A recuperação de todos os pequenos enxertos pode ser difícil no momento da reoperação. A implantação no músculo pode interferir com o acesso para a hemodiálise, no futuro, e já foi descrito o crescimento invasivo de autoenxertos no músculo e nos tecidos adjacentes, com necessidade de ressecção radical. Por fim, as glândulas supranumerárias ainda podem ser encontradas no pescoço, resultando, assim, em dois sítios potenciais de recorrência.

A paratireoidectomia subtotal parece ser a abordagem cirúrgica preferida para a maioria dos pacientes, mas não para todos. A taxa de recorrência de HPT secundário varia de 5% a 17% e sua incidência está diretamente relacionada com o tempo de sobrevida do paciente. O tecido paratireóideo residual, no pescoço ou no antebraço, irá crescer e causar a recorrência da doença, caso a sobrevida seja prolongada e os pacientes não recebam o transplante renal. A proliferação nodular nas glândulas parece predispor à recorrência com maior frequência do que ocorre com a hiperplasia glandular homogênea. Na eventualidade de um autoenxerto não ser funcional, a criopreservação de tecido excisado (se estiver disponível) é uma boa estratégia quando a paratireoidectomia total com autotransplante é planejada.

HIPERPARATIREOIDISMO TERCIÁRIO

O HPT terciário ocorre em duas condições. A primeira é em um subgrupo de pacientes com HPT secundário nos quais as glândulas paratireoides tornam-se autônomas e ocorre o desenvolvimento de hipercalcemia. A segunda condição foi reconhecida primeiro por St. Goar, que descreveu como pode haver a persistência do HPT secundário, mesmo após o paciente ser submetido a um transplante renal. O autor concluiu que as paratireoides tornam-se autônomas. Em teoria, a reversão da hiperplasia das paratireoides deveria ser esperada após um transplante renal bem-sucedido. Contudo, os estudos demonstram que pode haver persistência de hipercalcemia em 8,5% a 53% nos receptores de transplantes. Desses, menos de 1% tem necessidade de paratireoidectomia por HPT terciário. Os pacientes submetidos a transplantes podem apresentar fatores adicionais que contribuam para o HPT terciário persistente. Os glicocorticoides, a ciclosporina, os diuréticos tiazídicos e as alterações na taxa de filtração glomerular, como um resultado da lesão tubular ou por episódios de rejeição, são aspectos que podem influenciar na função das paratireoides e na resposta óssea. Assim, os pacientes com HPT secundário grave não deveriam ser submetidos a transplante renal até que seu HPT secundário tivesse sido tratado.

Sabe-se que a hipercalcemia grave pode afetar adversamente a função do enxerto renal. Portanto, níveis de cálcio superiores a 11 mg/dL podem precisar ser abordados de maneira mais agressiva. Os pacientes com doença óssea sintomática ou com outras sequelas graves de HPT urêmico podem beneficiar-se da operação. Por outro lado, como a maioria dos casos de HPT irá resolver-se após o transplante, o tratamento clínico pode ser indicado. O tratamento cirúrgico do HPT terciário após o transplante renal não é comum e deve ser reservado para pacientes sem resolução dos sintomas, pacientes com anormalidades hormonais ou bioquímicas, tais como aqueles que apresentam níveis elevados ou crescentes de PTHi e um aumento nos níveis séricos de cálcio para mais de 12,0 mg/dL, que persistam por mais de 1 ano após o transplante, e para pacientes com hipercalcemia aguda (níveis de cálcio > 12,5 mg/dL) em períodos de pós-transplante imediato.

DOENÇA HEREDITÁRIA DAS PARATIREOIDES

O manejo cirúrgico do HPT, em casos de doença hereditária das paratireoides, varia dependendo das síndromes específicas, e a complexidade é ampliada pela predisposição do paciente para desenvolver HPT persistente ou recorrente. Os princípios básicos da intervenção cirúrgica são a obtenção e a manutenção de normocalcemia pelo período de tempo mais prolongado possível, evitar a hipocalcemia iatrogênica e outras complicações perioperatórias, além de facilitar a realização de uma futura operação, caso ela seja indicada.[49]

Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 1

A síndrome NEM 1 consiste em HPT primário resultante de hiperplasia das paratireoides, associado a lesões do pâncreas e da hipófise. O HPT é a ocorrência mais comum, sendo geralmente a primeira manifestação glandular, e ocorre tipicamente entre a terceira e a quinta década de vida. As glândulas paratireoides encontram-se aumentadas de volume assimetricamente, e existe uma alta incidência de glândulas supranumerárias (até 20%). A operação das paratireoides em pacientes com NEM 1 é considerada um procedimento citorredutor ou paliativo, pois a recorrência é inevitável se a sobrevida for ilimitada. O procedimento é indicado para tratar e prevenir as complicações do HPT. Existem controvérsias com relação ao momento adequado para o procedimento. Embora a paratireoidectomia precoce possa reduzir a exposição ao HPT em longo prazo e a osteopenia associada, também pode predispor a uma recorrência mais precoce do HPT e à possibilidade de reoperações difíceis.

O procedimento cirúrgico inicial de escolha em um paciente com NEM 1 e HPT é a paratireoidectomia subtotal ou a paratireoidectomia total com autotransplante heterotópico de tecido paratireóideo ressecado. A timectomia transcervical é realizada também no procedimento cirúrgico inicial. A paratireoidectomia subtotal requer a identificação de todas as paratireoides e um remanescente de tamanho de uma paratireoide normal é deixado *in situ* e marcado com um clipe cirúrgico, para facilitar a realização de uma nova intervenção cirúrgica futura. A paratireoidectomia total é acompanhada por transplante heterotópico de 12 a 18 fragmentos com 1 mm de paratireoide fresca, implantados em bolsas individuais, criadas tipicamente no músculo braquiorradial do antebraço não dominante. Uma nova operação citorredutora do enxerto do antebraço poderá, então, ser realizada quando for necessário, sob anestesia local. Como os remanescentes de paratireoide podem tornar-se isquêmicos ou necróticos e resultarem em hipoparatireoidismo permanente, a criopreservação do tecido paratireóideo é realizada no momento da paratireoidectomia total, sempre que for possível.

Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 2

A NEM 2A é caracterizada por achados de câncer medular de tireoide, feocromocitoma e HPT primário. O HPT na NEM 2A é a manifestação menos comum e ocorre em 20% a 30% dos pacientes. O HPT da NEM 2A difere daquele da NEM 1 por várias características importantes, e as indicações para a paratireoidectomia e os critérios diagnósticos são mais similares aos do HPT primário esporádico. Quando comparado ao HPT em casos de NEM 1, o HPT na NEM 2A tende a ser mais leve e mais frequentemente assintomático, devido a um adenoma único, embora possa ocorrer uma hiperplasia multiglandular. Portanto, a ressecção curativa pode ser menos agressiva. As paratireoides com volume aumentado, encontradas durante a tireoidectomia para o câncer medular de tireoide em um paciente normocalcêmico, devem ser ressecadas. A maioria, mas não todos os cirurgiões endocrinologistas, mantém as paratireoides de aparência normal *in situ*, embora a paratireoidectomia total com autotransplante para o antebraço seja defendida por alguns especialistas.

Hiperparatireoidismo Familiar

Outras formas menos comuns de HPT familiar incluem a síndrome HPT-tumor de mandíbula (HPT-TM); o hiperparatireoidismo familiar isolado (HPTFI) e um grande número de síndromes caracterizadas por mutações em CaR, incluindo o HPT autossômico dominante leve (HADL), ou hipercalcemia hipercalciúrica familiar, e o HPT neonatal severo (HPTNS). As recomendações para a operação das paratireoides, nesses casos, ainda precisam ser estabelecidas totalmente, embora existam alguns princípios gerais. O HPT é a característica mais comum da HPT-TM e está associado a uma alta incidência de hipercalcemia grave e ao risco de carcinoma de paratireoide. Em geral, o HPT pode ser tratado de maneira similar à NEM 2A, com ressecção das paratireoides que apresentem grande aumento de volume, a menos que haja suspeita de câncer das paratireoides. Uma estratégia alternativa é a paratireoidectomia total, para alcançar um risco teoricamente menor de carcinoma.

Em casos de HPTFI, se for detectada a presença de doença uniglandular, a ressecção do adenoma pode ser realizada, enquanto a hiperplasia multiglandular é tratada por paratireoidectomia subtotal. Nesse caso, o ensaio imunométrico rápido para dosagem de PTH intraoperatório pode ser útil para assegurar que uma ressecção adequada seja realizada. A operação das paratireoides para síndromes associadas a anormalidades do CaR é variável. O HPTNS se manifesta em neonatos como hipercalcemia grave, sendo tipicamente letal, a menos que se realize a paratireoidectomia total nos primeiros meses de vida. Para pacientes com HADL, pode ser realizada a ressecção radical subtotal das paratireoides ou a paratireoidectomia total com autotransplante. Ao exame patológico, encontrou-se uma neoplasia de padrão difuso a nodular e a hipercalcemia persistente foi observada em 60% dos pacientes submetidos a procedimentos menos radicais, participantes de um estudo.

CARCINOMA DE PARATIREOIDE

O carcinoma de paratireoide é raro. Ele tende a ocorrer uma década antes dos adenomas, e a proporção entre os gêneros se aproxima da igualdade, em contraste com a preponderância feminina dos adenomas.[50] Uma história de irradiação prévia do pescoço é um fator de risco para o desenvolvimento de adenomas das paratireoides, mas o papel da radiação no desenvolvimento do carcinoma paratireóideo é menos claro. Além disso, o carcinoma das paratireoides tem sido relatado raramente em pacientes com HPT secundário. Na maioria desses casos, os pacientes haviam sido tratados com hemodiálise.

A maioria dos pacientes com carcinomas apresenta uma hipercalcemia acentuada (> 14 mg/dL) e tem maior probabilidade de desenvolver doença óssea ou renal associada do que os com adenomas. A hipercalcemia geralmente se manifesta como fraqueza muscular, fadiga, depressão, náuseas e poliúria. Deve-se suspeitar, também, desse diagnóstico se o PTHi for extremamente alto, na presença de massa cervical palpável ao exame físico, se houver captação significativa à cintilografia com sestamibi ou na presença de evidências ultrassonográficas de invasão, com perda dos planos entre as paratireoides e a tireoide, ocasionalmente com linfadenopatia.

Se à exploração houver a suspeita de um carcinoma de paratireoide localmente invasivo, volumoso e cinza-esbranquiçado, deve ser realizada uma abordagem cirúrgica agressiva inicial, envolvendo a ressecção do tumor em bloco, a lobectomia da tireoide ipsilateral e a ressecção dos tecidos moles adjacentes, pois este é o único tratamento potencialmente curativo. Se o procedimento estiver sendo realizado por uma técnica minimamente invasiva, a operação deve ser convertida para anestesia geral, se necessário, para propiciar a realização de uma operação oncológica abrangente. Uma biopsia de congelação não deve ser realizada antes da ressecção, pois levaria à ruptura da cápsula e, potencialmente, à difusão das células tumorais para o pescoço.

A ressecção em bloco é associada a uma taxa de recorrência local de 8% e a uma taxa de sobrevida global de 89% (seguimento médio de 69 meses).[51] A paratireoidectomia simples, por sua vez, é associada a uma taxa de recorrência local de 51% e a uma taxa de sobrevida global de 53% (seguimento médio de 62 meses). Os fatores prognósticos adversos globais para a sobrevida são a paratireoidectomia simples realizada como procedimento único, a presença de metástases na avaliação inicial em linfonodos ou à distância e condições não funcionais do tumor. Os carcinomas das paratireoides tendem a recorrer localmente após sua excisão incompleta. As metástases a distância geralmente se desenvolvem nos pulmões, fígado e ossos. Ocasionalmente, podem ser tratadas por ressecção de depósitos tumorais individuais. Em geral, o controle da hipercalcemia por ressecção cirúrgica de metástases é mais efetivo do que o tratamento clínico. Não existem agentes quimioterápicos efetivos, embora o cinacalcet (o agente calcimimético descrito anteriormente) seja aprovado pela Food and Drug Administration para o controle sintomático da hipercalcemia. Em pacientes selecionados, a radioterapia de feixe externo como terapia adjuvante parece reduzir a taxa de recorrência local e pode melhorar a sobrevida livre da doença, principalmente em pacientes de alto risco. A maioria dos pacientes com doença metastática ou localmente não ressecável vai a óbito por efeitos metabólicos da hipercalcemia não controlada. Atualmente, não existem sistemas de estadiamento aceitos universalmente para o carcinoma das paratireoides.

Referências Selecionadas

Akerström G, Malmaeus J, Bergström R: Surgical anatomy of human parathyroid glands. Surgery 95:14-21, 1984.

Este grande estudo de autopsias ampliou a compreensão da maioria das localizações ectópicas e eutópicas mais comuns das glândulas paratireoides.

Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fuleihan EH, et al: Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: A perspective for the 21st century. J Clin Endocrinol Metab 87:5353-5361, 2002.

Esta revisão recente dos princípios de manejo para pacientes com hiperparatireoidismo primário assintomático representa as opiniões combinadas de muitos especialistas no manejo clínico e cirúrgico para o tratamento de hiperparatireoidismo primário, bem como apresenta uma síntese das evidências clínicas publicadas.

Boggs JE, Irvin GL, Molinari AS, et al: Intraoperative parathyroid hormone monitoring as an adjunct to parathyroidectomy. Surgery 120:954-958, 1996.

Neste artigo marcante, foram coletadas amostras de plasma de 89 pacientes com hiperparatireoidismo para a mensuração dos níveis de PTHi durante a paratireoidectomia. A predição dos níveis pós-operatórios de cálcio através do ensaio imunométrico rápido para dosagem de PTH teve sensibilidade de 97%, especificidade de 100% e acurácia global de 97%, levando os autores a concluírem que esse ensaio deveria ser considerado como um coadjuvante intraoperatório de rotina.

Roman SA, Sosa JA, Mayes L, et al: Parathyroidectomy improves neurocognitive deficits in patients with primary hyperparathyroidism, Surgery 138:1121-1129, 2005.

Este estudo prospectivo compara os pacientes com hiperparatireoidismo primário submetidos à paratireoidectomia e aqueles com doença eutireóidea benigna submetidos à tireoidectomia. O estudo demonstra que o hiperparatireoidismo parece estar associado a uma deficiência de aprendizado espacial e de processamento, que melhora após a intervenção cirúrgica, suscitando um questionamento sobre os sistemas neuro-cognitivos passarem a ser considerados como critérios para a para-tireoidectomia.

Udelsman R, Donovan P: Remedial parathyroid surgery: Changing trends in 130 consecutive cases. Ann Surg 244:471-479, 2006.

Esta série grande de casos clínicos recentes demonstra que a reoperação de paratireoidectomia pode ser realizada com segurança, com uma taxa de cura de mais de 94%, quando feita por um cirurgião endocrinologista experiente. As técnicas de imagem pré-operatória inovadoras são úteis e a paratireoidectomia minimamente invasiva pode ser indicada para um subgrupo desses pacientes.

Referências

1. Sandstrom IV: On a new gland in man and several mammals. Bull Inst Hist Med 6:192-222, 1938.
2. Owen R: On the anatomy of the Indian rhinoceros (Rh. Unicornis, L). Tran Zool Soc Lond 4:31-58, 1862.
3. Organ CH Jr: The history of parathyroid surgery, 1850-1996: The Excelsior Surgical Society 1998 Edward D. Churchill lecture. J Am Coll Surg 191:284-299, 2000.
4. Gley ME: Sur les functions du corps thyroide. CR Soc Biol 43:841-843, 1891.
5. Mandl F: Attempt to treat generalized fibrous osteitis by extirpation of parathyroid tumor. Zentralbl Chir 53:260-264, 1926.
6. Bauer W, Albright F, Aub JC: A case of osteitis fibrosa cystica (osteomalacia?) with evidence of hyperactivity of the parathyroid bodies: A metabolic study. J Clin Invest 8:228-248, 1930.
7. Albright F, Baird PC, Cope O, et al: Studies on the physiology of parathyroid glands—renal complications of hyperparathyroidism. Am J Med Sci 187:49-65, 1934.
8. Castleman B, Mallory TB: Parathyroid hyperplasia in chronic renal insufficiency. Am J Pathol 13:553-558, 1937.
9. Stanbury WS, Lumb GA, Nicholson WF: Elective subtotal parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism. Lancet 1:793, 1960.
10. Rasmussen H, Craig LC: Purification of parathyroid hormone by use of countercurrent distribution. J Am Chem Soc 81:5003, 1959.
11. Berson SA, Yalow RS, Aurbach GD, et al: Immunoassay of bovine and human parathyroid hormone. Proc Natl Acad Sci USA 49:613-617, 1963.
12. Reiss E, Canterbury JA: A radioimmunoassay for parathyroid hormone in man. Proc Soc Exp Biol Med 128:501-504, 1968.
13. Slomp J, van der Voort PH, Gerritsen RT, et al: Albumin-adjusted calcium is not suitable for diagnosis of hyper- and hypocalcemia in the critically ill. Crit Care Med 31:1389-1393, 2003.
14. Wang S: pH effects on measurements of ionized calcium and ionized magnesium in blood. Arch Pathol Lab Med 126:947-950, 2002.
15. Edis AJ, Grant CS, Egdahl RH (eds): Manual of Endocrine Surgery, 2nd ed. New York, Springer-Verlag, 1984.
16. Udelsman R, Donovan PI: Remedial parathyroid surgery: Changing trends in 130 consecutive cases. Ann Surg 244:471-479, 2006.
17. Akerström G, Malmaeus J, Bergström R: Surgical anatomy of human parathyroid glands. Surgery 95:14-21, 1984.
18. Silverberg SJ, Bilezikian JP, Bone HG, et al: To treat or not to treat: Conclusions from the NIH consensus conference. J Clin Endocrinol Metab 84:2275-2278, 1999.
19. Downs RW: Hypoparathyroidism in the differential diagnosis of hypocalcemia. In Bilezikian JP, Marcus R, Levine MA (eds): The Parathyroids: Basic and Clinical Concepts, 2nd ed. San Diego, CA, Academic Press, 2001.
20. Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fuleihan EH, et al: Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: A perspective for the 21st century. J Clin Endocrinol Metab 87:5353-5361, 2002.
21. Roman SA, Sosa JA, Mayes L, et al: Parathyroidectomy improves neurocognitive deficits in patients with primary hyperparathyroidism, Surgery 138:1121-1129, 2005.

22. Lundgren E, Lind L, Palmer Jakobsson S, et al: Increased cardiovascular mortality and normalized serum calcium in patients with mild hypercalcemia followed up for 25 years. Surgery 130:978-985, 2001.
23. Coakley AJ, Kettle AG, Wells CP: ^{99m}Tc sestamibi: A new agent for parathyroid imaging. Nucl Med Commun 10:791-794, 1989.
24. Denham DW, Norman J: Cost effectiveness of preoperative sestamibi scan for primary hyperparathyroidism is dependent solely upon the surgeon's choice of operative procedure. J Am Coll Surg 186:293-305, 1998.
25. Blanco I, Carril JM, Banzo I, et al: Double-phase Tc-99m sestamibi scintigraphy in the preoperative localization of lesions causing hyperparathyroidism. Clin Nucl Med 23:291-297, 1998.
26. Geatti O, Shapiro B, Orsolon PG, et al: Localization of parathyroid enlargement: Experience with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile and thallium-201 scintigraphy, ultrasonography and computed tomography. Eur J Nucl Med 21:17-22, 1994.
27. Udelsman R, Aruny JE, Donovan P, et al: Rapid parathyroid hormone analysis during venous localization. Ann Surg 237:714-719, discussion 719-721, 2003.
28. Boggs JE, Irvin GL, Molinari AS, et al: Intraoperative parathyroid hormone monitoring as an adjunct to parathyroidectomy. Surgery 120:954-958, 1996.
29. Garner SC, Leight GS Jr: Initial experience with intraoperative PTH determinations in the surgical management of 130 cases of primary hyperparathyroidism. Surgery 126:1132-1137, 1999.
30. Boggs JE, Carneiro DM, Irvin GL: The evolution of parathyroidectomy failures. Surgery 126:998-1003, 1999.
31. Irvin GL, Molinari AS, Fegueroa C, et al: Improved success rate in reoperative parathyroidectomy with intraoperative PTH assay. Ann Surg 229:874-878, 1999.
32. Mozzon M, Mortier PE, Jacob PM, et al: Surgical management of primary hyperparathyroidism: The case for giving up quick intraoperative PTH assay in favor of routine PTH measurement the morning after. Ann Surg 240:949-953, 2004.
33. Carneiro-Pla DM, Solorzano CC, Irvin GL: Consequences of targeted parathyroidectomy guided by localization studies without intraoperative parathyroid hormone monitoring. J Am Coll Surg 202:715-722, 2006.
34. Goldstein RE, Blevins L, Delbeke D, et al: Effect of minimally invasive radioguided parathyroidectomy on efficacy, length of stay, and costs in the management of primary hyperparathyroidism. Ann Surg 231:732-742, 2000.
35. Roth SI, Wang CA, Potts JT Jr: The team approach to primary hyperparathyroidism. Hum Pathol 6:645-658, 1975.
36. Wang CA: Surgical management of primary hyperparathyroidism. Curr Probl Surg 22:1-50, 1985.
37. Tibblin S, Bondeson AG, Ljungber O: Unilateral parathyroidectomy in hyperparathyroidism due to single adenoma. Ann Surg 195:245-252, 1982.
38. Bergenfelz A, Lindblom P, Tibblin S, et al: Unilateral vs. bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: A prospective randomized controlled trial. Ann Surg 236:543-551, 2002.
39. Lo Gerfo P: Bilateral neck exploration for parathyroidectomy under local anesthesia: A viable technique for patients with coexisting thyroid disease with or without sestamibi scanning. Surgery 126:1011-1014, discussion 1014-1015, 1999.
40. Udelsman R: Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism. Ann Surg 235:665-672, 2002.
41. Miccoli P, Bendinelli C, Conte M, et al: Endoscopic parathyroidectomy by a gasless approach. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 8:189-194, 1998.
42. Lorenz K, Miccoli P, Monchik JM, et al: Minimally invasive video-assisted parathyroidectomy: A multi-institutional study. World J Surg 25:704-707, 2001.
43. Prinz RA, Lonchyna V, Carnaille B, et al: Thoracoscopic excision of enlarged mediastinal parathyroid glands. Surgery 116:999-1004, 1994.
44. Gagner M: Endoscopic parathyroidectomy [letter]. Br J Surg 83:875, 1996.
45. Sosa JA, Powe NR, Levine MA, et al: Cost implications of different surgical management strategies for primary hyperparathyroidism. Surgery 124:1028-1036, 1998.
46. Mahadevia PJ, Sosa JA, Levine MA, et al: Clinical management of primary hyperparathyroidism and thresholds for surgical referral: A national study examining concordance between practice patterns and consensus panel recommendations. Endocr Pract 9:494-501, 2003.
47. Chou FF, Chiang HL, Chen JB: General weakness as an indication for parathyroid surgery in patients with secondary hyperparathyroidism. Arch Surg 134:1108-1111, 1999.
48. Wells SA, Gunnells JC, Shelburne JD: Transplantation of the parathyroid glands in man: Clinical indications and results. Surgery 78:34-44, 1975.
49. Carling T, Udelsman R: Parathyroid surgery in familial hyperparathyroid disorders. J Intern Med 257:27-37, 2005.
50. DeLellis RA: Parathyroid carcinoma: An overview. Adv Anat Pathol 12:53-61, 2005.
51. Koea JB, Shaw JH: Parathyroid cancer: Biology and management. Surg Oncol 8:155-165, 1999.

| CAPÍTULO 38

Pâncreas Endócrino

James C. Thompson, MD e Courtney M. Townsend, Jr., MD

HISTÓRIA

Por todo o pâncreas estão difusamente dispersas células endócrinas em pequenos agregados. Em 1869, um estudante de medicina, Paul Langherans, descreveu, dentro do pâncreas, coleções de células de coloração pálida, as ilhotas que atualmente portam seu nome. Em 1889, Minkowski, depois de perceber que a urina de um cão pancreatectomizado atraía moscas, analisou a urina e encontrou glicosúria. Eugene Opie, em 1901, encontrou alterações hialinas na urina de pacientes diabéticos, cabendo-lhe o crédito de ter estabelecido a associação entre diabetes e lesão das ilhotas. Em 1908, A. G. Nichols descreveu um paciente com um adenoma simples do tecido da ilhota. Frederick Banting, um ortopedista, e Charles Best, um estudante de medicina em Toronto, descobriram a insulina em 1922, e logo depois a insulina tornou-se disponível para o tratamento do diabetes. A relação entre hiperinsulinismo e um carcinoma não ressecável das ilhotas pancreáticas foi estabelecida por W. J. Mayo, e a primeira cura cirúrgica da síndrome de insulinoma foi obtida por Roscoe Graham, em Toronto, em 1929. Em 1935, Whipple e Frantz[1] descreveram uma tríade diagnóstica do insulinoma: sintomas de hipoglicemia, baixas concentrações de glicose no sangue e alívio dos sintomas pela administração de glicose.

As células endócrinas do pâncreas localizam-se nas ilhotas, e a ilhota pancreática humana do adulto encerra múltiplos tipos (Tabela 38-1): as células A (alfa) secretam glucagon, as células B (beta) secretam insulina, as células D (delta) secretam somatostatina, as células D_2 (delta-2) secretam o peptídeo intestinal vasoativo (VIP), e as células PP (ou F) secretam o polipeptídeo pancreático (PP). As células enterocromafínicas são muito raras. A gastrina, o peptídeo que estimula o apetite e provém, em sua maior parte, do estômago, também está presente no pâncreas; a célula de origem não é conhecida. As células produtoras de gastrina estão normalmente presentes apenas no pâncreas fetal. As células gastrina ectópicas podem dar origem a gastrinomas no pâncreas, no duodeno ou nas estruturas adjacentes. Os tumores de qualquer dessas células podem, de fato, secretar múltiplos peptídeos, seriada ou simultaneamente. As síndromes produzidas são designadas de acordo com o peptídeo cujos sintomas predominam. Assim, o pâncreas endócrino pode produzir insulinomas, glucagonomas, somatostinomas, VIPomas, PPomas ou gastrinomas. As características de cada síndrome de tumor de célula da ilhota estão resumidas na Tabela 38-1.

Em 1955, Robert M. Zollinger e Edwin H. Ellison, no Ohio State University Hospital, descreveram dois pacientes por eles operados, ambos com úlcera péptica perfurada fulminante, por hipersecreção ácida maciça e um tumor de células não beta da ilhota do pâncreas. Mort Grossman e Rod Gregory determinaram que o secretagogo era a gastrina, e sabemos que os gastrinomas causam a síndrome Zollinger-Ellison (SZE) (Referências Selecionadas).

Em 1958, J. V. Verner e A. B. Morrison[2] descreveram dois pacientes que morreram de diarreia aquosa e hipocalemia, tendo sido encontrados tumores benignos das células das ilhotas na autópsia de ambos. Bloom e colaboradores[3] encontraram níveis elevados de VIP circulantes em pacientes com esse tipo de diarreia aquosa, além de hipocalemia e síndrome de acloridria, e propuseram o VIP como agente responsável. Em 1942, Becker e colaboradores[4] publicaram o caso de um paciente com dermatite grave (depois determinada como eritema migratório necrolítico), anemia e diabetes. Foi encontrado um carcinoma das células das ilhotas do pâncreas, mas somente em 1966 que McGavran e associados[5] identificaram a presença do glucagon em um carcinoma das células alfa do pâncreas como o agente responsável. A síndrome produzida não é específica, porém é, em geral, caracterizada por diabetes, cálculos biliares, esteatorreia e hipercloridria. O tumor é com frequência descoberto na colecistectomia, e o diagnóstico pré-operatório extraordinariamente raro. Muitos tumores endócrinos produzem PP, e a principal utilidade do seu encontro é a de ser um marcador de tumores endócrinos do pâncreas; as elevações coincidentes de PP e de Ca^{2+} sinalizam a síndrome de neoplasia endócrina

Tabela 38-1 Células Endócrinas do Pâncreas e Síndromes Tumorais

CÉLULAS	CONTEÚDO	CÉLULAS DA ILHOTA %	TAMANHO DO GRÂNULO SECRETÓRIO (nm)	SÍNDROMES TUMORAIS	ASPECTOS TUMORAIS	NÍVEIS DIAGNÓSTICOS DO HORMÔNIO	MALIGNIDADE (%)	MÚLTIPLOS (%)	MEN 1	NA OPERAÇÃO % IDENTIFICADO /% RESSECÁVEL
A	Glucagon, glicentina (TRH, CCK, endorfina, PYY, pancreastatina)	15	225	Glucagonoma	Eritema migratório necrolítico, diabetes, anemia	Normal = < 150 pg/mL Tumor = 200-2.000 pg/mL	Quase todos	Raros	Poucos	98/35
B	Insulina (TRH, CGRP, amilina, pancreastatina, prolactina)	65	300	Insulinoma	Sintomas hipoglicêmicos (liberação de catecolaminas) e confusão mental	> 5 µU/mL em face de hipoglicemia	10	10	10%	80–100/> 90
D	Somatostatina (mesencéfalo)	5	200–235	Somatostati-noma	Diabetes, cálculos biliares, esteatorreia	Normal = 10–25 pg/mL Tumor = 100–400 pg/mL	Quase todos	0	—	100/60
D_2	VIP	< 1	120	VIPoma (diarreia aquosa, hipocalemia, acloridria [WDHA] [Verner Morrison])	Diarreia secretória de grande volume, hipocalemia, acidose metabólica, hipocloridria	Normal < 200 pg/mL Tumor = 225–2.000-pg/mL	50	Raros	Poucos	100/70
EC	Substância P e serotonina	< 1	325	?	—	—	—	—	—	—
G[*]	Gastrina (peptídeos relacionados ao ACTH)	—	300	Gastrinoma (síndrome de Zollinger-Ellison)	Dor abdominal com doença ulcerosa, hipersecreção ácida maciça, diarreia secretória que pode ser detida por aspiração nasogástrica	Normal = < 100 pg/mL Suspeito = > 1.000 pg/mL Pelo teste da secretina, ↑ > 200 pg/mL é diagnóstico	70	—	25%	50–85/79 Dentre os 70% pancreático, < 20 duodenais, todos ectópicos, 80
PP (F)	Polipeptídeo pancreático (mesencéfalo PHI)	15	140	Tumores (PPomas) não têm sintomas endócrinos	—	—	—	—	Frequente	—
Prob B	Grelina[†]	?	?	Nenhum conhecido	N/A					

[*]A gastrina está presente nas ilhotas pancreáticas fetais, porém não nas dos adultos.

[†]Broglio F, Gottero C, Benso A, et al: Ghrelin and the Endocrine Pancreas. Endocrine 22:19-24:2003.

ACTH, hormônio adrenocorticotrópico; CCK, colecistocinina; CGRP, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina; MEN 1, neoplasia endócrina múltipla tipo 1; PHI, peptídeo histidina isoleucina; PYY, peptídeo YY; TRH, hormônio de liberação da tireotropina; VIP, peptídeo intestinal vasoativo.

Modificado de Bonner-Weir S: Anatomy of the islet of Langerhans. In Samols E (ed): The Endocrine Pancreas. New York, Raven Press, 1991 p. 16; e Marx M, Newman JB, Guice KS, et al: Clinical significance of gastrointestinal hormones. In Thompson JC, Greeley GH Jr, Rayford PL, Townsend CM Jr (eds): Gastrointestinal Endocrinology. New York, McGraw-Hill, 1987, p. 416.

múltipla (MEN) tipo 1. Os tumores das ilhotas pancreáticas, em raras ocasiões, têm mostrado produzir fator de liberação do hormônio do crescimento (GRF), hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) e um peptídeo relacionado com o hormônio paratireoide. O desenvolvimento do radioimunoensaio por Berson e associados em 1956[6] permitiu as dosagens das concentrações dos peptídeos em picogramas por mililitro e facilitou muito o diagnóstico das síndromes dos tumores das células das ilhotas. A eficácia das várias técnicas de imagem e da amostragem para a localização dos tumores das células das ilhotas do pâncreas e dos tumores do duodeno é mostrada na Tabela 38-2.

O tratamento cirúrgico desses tumores sofreu uma evolução seriada. Todos os tumores endócrinos pancreáticos são raros (estimados em cerca de 5 casos por milhão da população por ano), de modo que é necessário tempo para a evolução de estratégias lógicas de tratamentos. Tentaremos cobrir resumidamente os pontos principais que o leitor apreciará em conhecer sobre o pâncreas endócrino, focalizando a identificação clínica dos tumores, sua localização pré-operatória, seu tratamento cirúrgico, a utilidade do tratamento paliativo e os prognósticos que podem ser previstos.

EMBRIOLOGIA

O pâncreas origina-se de dois botões diverticulares do intestino anterior que dão origem ao pâncreas ventral e dorsal. Com a rotação do intestino durante a 5ª e a 6ª semana do desenvolvimento fetal do embrião humano, as duas massas se fundem. Na espécie humana, as primeiras ilhotas do tecido endócrino aparecem no início do período fetal (quase 10 semanas); as ilhotas aparecem inicialmente e em maior número na cauda do pâncreas. A *origem* das células endócrinas do pâncreas tem sido objeto de ardente debate. Gittes e Rutter[7] estudaram os tipos de expressão genética do RNA mensageiro hormonal e concluíram que tanto as células endócrinas quanto as exócrinas do pâncreas derivam do endoderma do intestino anterior (e não da crista neural), um ponto de vista, hoje, em geral aceito. As células das ilhotas de Langerhans cresceram das células-tronco pancreáticas adultas, que podem proporcionar ilhotas autógenas no futuro para implantes clínicos[8].

O desenvolvimento das ilhotas fetais humanas é dividido em três estádios: na primeira fase (14 a 16 semanas), as células da ilhota germinam dos microductos; na segunda fase (17 a 20 semanas), as células beta aparecem no centro das ilhotas e as células não beta na periferia; na fase 3 (21 a 26 semanas), células beta e não beta posicionam-se por toda a ilhota. Existem algumas exceções a esse arranjo ordenado: 10% das células totais das ilhotas consistem em células beta fora das ilhotas pancreáticas. Nos embriões de rato, podem ser identificadas células específicas de insulina, de glucagon e de colecistocinina (CCK) desde o começo da segunda metade da gestação (12 dias), e as células de somatostatina aparecem de 3 a 4 dias depois. Foram encontradas células de glucagon em embriões humanos de 3 semanas. Um exemplo dos mecanismos genéticos que controlam o aparecimento de hormônios peptídicos é o de que o elemento promotor da carga do gene do glucagon, o *G1*, demonstrou restringir a expressão do gene do glucagon às células alfa; a expressão do gene da insulina, embora largamente expresso em vários estádios embrionários, em adultos restringe-se às células beta das ilhotas.

Tabela 38-2 Eficácia da Localização dos Tumores Endócrinos do Pâncreas e do Duodeno

MODALIDADE	VERDADEIROS POSITIVOS (%)
Não Invasivos	
Ultrassonografia	23
Radioimagem com octreotide (SRS)*	86
TC	43
RM	26
Invasivos	
Ultrassonografia endoscópica	82
Angiografia seletiva	56
Amostragem portovenosa	76
Angiografia provocativa†	65

*Raramente para melanoma.

†Cálcio para o insulinoma; secretina para o gastrinoma.

SRS, cintigrafia do receptor da somatostatina.

Modificado de Norton JA: Neuroendocrine tumors of the pancreas and duodenum. Curr Probl Surg 31:97,1994.

HISTOMORFOLOGIA DAS ILHOTAS

As ilhotas respondem por menos de 2% da massa pancreática do adulto e, por isso, no homem pesam cerca de 1 g. No feto, as ilhotas representam quase um terço da massa pancreática, mas depois do nascimento essa percentagem é grandemente diluída pelo crescimento acelerado do tecido exócrino. O pâncreas humano adulto contém cerca de 10^6 ilhotas dispersas por todo o parênquima. As ilhotas humanas adultas contêm em média 3.000 células, porém as ilhotas variam bastante de tamanho (40 a 400 μm de diâmetro). Na Figura 38-1, é mostrada uma imagem eletromicrográfica de uma ilhota isolada. Dentre as ilhotas, a maioria é pequena, mas as que são 15% maiores representam 60% do volume total das ilhotas. As ilhotas adultas são compostas de quatro tipos de células maiores (A, B, D e PP) e de dois ou mais tipos menores (Tabela 38-1). A localização das

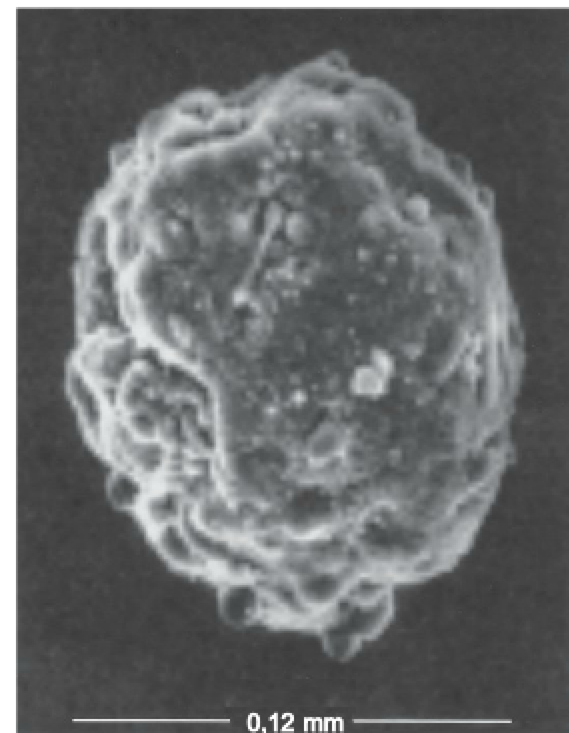


Figura 38-1 **Micrografia eletrônica de uma ilhota de Langerhans isolada.** (De Orci L: Macro- and micro-domains in the endocrine pancreas. Diabetes 31:563, 1982.)

células dentro das próprias ilhotas é rigidamente regulada: as células beta ocupam o centro, e o manto periférico é composto de células A, D e PP[9]. As células A são colunares e bem supridas de grânulos medindo de 200 a 250 nm de diâmetro. As células B são pirâmides truncadas poliédricas, com grânulos secretórios de 250 a 300 nm. As células D são menores do que as células A e B e, frequentemente, são dendríticas. As células PP são as mais variáveis: em humanos, os grânulos são alongados, eletrodensos, com 120 a 160 nm, enquanto em outras espécies são esféricos e muito maiores. Qualquer célula isolada pode secretar mais de um peptídeo; por exemplo, a célula A pode secretar CCK, e a célula B pode secretar hormônio de liberação da tireotropina e amilina (Tabela 38-1). As células A produtoras de glucagon e as células PP produtoras de PP têm domínios mutuamente exclusivos que seguem uma distribuição regional: as ilhotas da cabeça e do processo uncinado são ricas em células PP e pobres em células A, enquanto as ilhotas do corpo e da cauda mostram predominância oposta; as células B e D são igualmente distribuídas. O significado fisiológico desses recursos de distribuição é desconhecido, mas, algumas vezes, importante; por exemplo, uma ressecção Whipple remove quase todas as células PP, mas poupa a maioria das células A produtoras de glucagon.

Tem havido grande interesse na microcirculação das ilhotas e no seu suposto significado na sinalização de uma célula endócrina para outra. Um conceito popular sustenta que as arteríolas furam a ilhota através de curtas interrupções do manto das células não beta, entrando diretamente no centro da célula B[10]. Os capilares eferentes coalescem nas margens das ilhotas e passam através do manto das células não beta. Isso deu origem ao conceito de que existe uma simples ordem de perfusão celular da célula B para A para D, com o resultante controle da secreção do glucagon, por exemplo, na dependência da excreção da insulina. Esse conceito foi desafiado num estudo sobre a microcirculação nas ilhotas do rato, quando se observou que a arteríola de suprimento libera sangue primeiro aos capilares no manto da ilhota e depois ao centro, sugerindo um modelo mais complexo e levantando dúvidas sobre a progressão circulante das célula B para A para D. Essa não é somente uma questão de interesse acadêmico, porque a microcirculação portal interilhas do centro para o manto tem sido a responsável pelas principais anormalidades da secreção do glucagon no diabetes.[10]

Os estudos sobre uma possível conexão portovenosa entre as ilhotas endócrinas e os ácinos exócrinos foram revisados[11]; a insulina estimula a secreção pancreática exócrina, o transporte dos aminoácidos e a síntese de proteínas e enzimas. O glucagon inibe a secreção pancreática e a síntese de enzimas. A insulina e o glucagon atuam de maneira antagonista no pâncreas exócrino, porém o papel da somatostatina é controvertido; poderá agir por meio de seus efeitos inibitórios sobre as células B das ilhotas, embora as próprias células acinares possuam receptores para a somatostatina.

FISIOLOGIA ENDÓCRINA

A principal função do pâncreas endócrino pode ser resumida como a regulação da energia corporal (um papel em grande parte alcançado pelo controle hormonal do metabolismo dos carboidratos). Definindo de forma simples, a insulina é o hormônio do acúmulo de energia e o glucagon, o hormônio da liberação da energia. A insulina reserva energia diminuindo o nível da glicose do sangue, aumentando a síntese das proteínas, reduzindo a glicogenólise e a lipólise e aumentando o transporte da glicose para dentro das células (exceto das células beta, dos hepatócitos e das células do sistema nervoso central). O glucagon libera energia aumentando o nível da glicose sanguínea via estimulação da glicogenólise, da gluconeogênese e da lipólise. A principal atenção neste capítulo é dirigida para a fisiologia da insulina e do glucagon e suas interações com a somatostatina.

Insulina

A molécula da insulina contém 56 aminoácidos e é arrumada em cadeias A e B conectadas por duas pontes dissulfídicas. Na insulina recém-sintetizada, essas cadeias são unidas por meio de um peptídeo conectante (C) (Fig. 38-2). Essa pró-insulina, sintetizada no retículo endoplasmático, migra por estimulação para o complexo de Golgi da célula beta, onde o peptídeo C é clivado e a insulina mobilizada via microtúbulos para dentro dos grânulos secretórios para ser liberada na corrente sanguínea por extrusão do polipeptídeo de 6 kD através da membrana celular (exocitose). Os pacientes com diabetes tipo 1 (insulino-dependente) perderam células beta e têm uma deficiência absoluta de insulina. Em comum com as estruturas realmente vitais, há um grande decréscimo no suprimento de células beta: o desenvolvimento do diabetes requer a destruição de mais de 80% das células beta. A secreção de insulina é regulada pelos níveis da glicose circulante e por fatores humorais e neurais. O mecanismo sensor de glicose das células beta é altamente alerta, reage com uma imediata excreção da insulina acumulada que persiste por cerca de 5 minutos, seguida por uma secreção de forma mais prolongada, que aparenta ser insulina recém-sintetizada.

A ingestão oral de glicose, tanto em humanos quanto em outras espécies, tem repetidamente demonstrado que provoca uma liberação de insulina pancreática maior do que a resposta de insulina a uma dose idêntica de glicose administrada por via endovenosa, embora os níveis sanguíneos da glicose possam ser os mesmos. Os diversos peptídeos liberados pelo intestino proximal depois de uma refeição normal têm a capacidade de aumentar a liberação de insulina induzida pelo nutriente. É provável que esses fatores insulinotrópicos atuem diretamente sobre as células beta, sendo chamados de *incretinas*. O peptídeo inibitório gástrico é, sem dúvida, o melhor candidato para a ação fisiológica da incretina, com a CCK ocupando um distante segundo lugar. Os inibidores humorais da liberação da insulina compreendem somatostatina, pancreastatina, amilina e o hormônio do tecido adiposo – a leptina.

O controle neural da liberação da insulina pode ser assim resumido simplistamente: o vago estimula a liberação da insulina e o sistema nervoso simpático a inibe. Entretanto, estudos mais recentes mostraram um quadro mais complexo: as fibras α simpáticas inibem fortemente a secreção de insulina, porém as fibras β estimulam-na. As fibras nervosas liberam peptídeos, e essas influências peptidérgicas reagem com os peptídeos regulatórios circulantes para modular a secreção tanto pelas células alfa quanto pelas beta. A liberação de insulina é estimulada pela liberação do nervo peptidérgico do peptídeo de liberação da gastrina (GRP), CCK, gastrina, encefalina e VIP, enquanto a liberação de insulina é inibida pela neurotensina, pela substância P e pela somatostatina.

A insulina secretada é transportada rapidamente para o sistema portovenoso, e um pouco mais da metade é depurada pelos hepatócitos na primeira passagem pelo fígado; a insulina tem uma meia-vida de 7 a 10 minutos. Todas as células, exceto os cerebrócitos e os eritrócitos, captam a insulina. A excreção renal é escassa. O principal papel da insulina é o de promover o transporte da glicose para as células, e esse transporte pode ser facilitado pela regulação dos peptídeos transportadores ligados à membrana da glicose. A insulina liga-se a um receptor

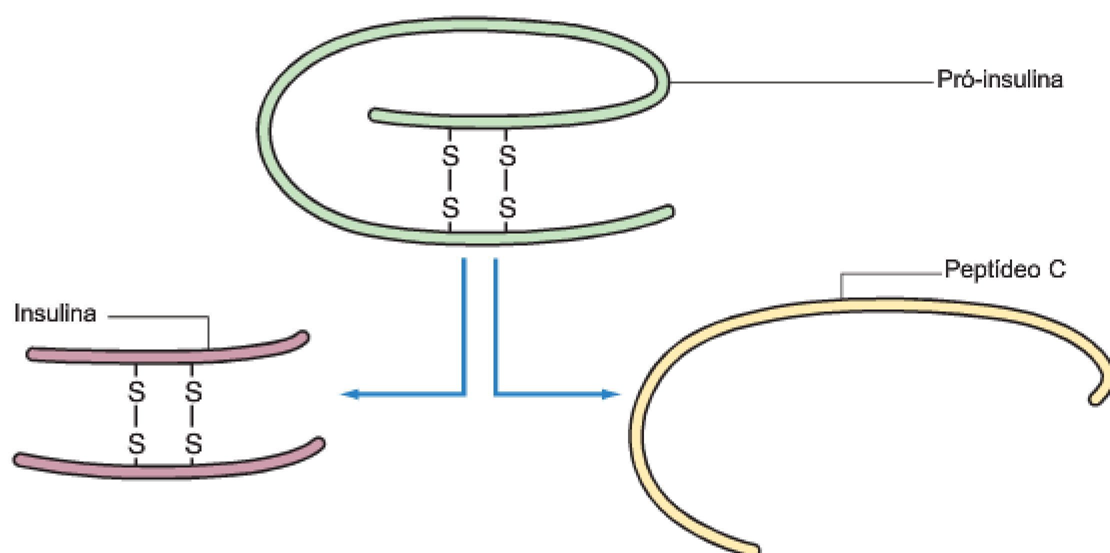


Figura 38-2 Diagrama da síntese da insulina. A pró-insulina, sintetizada pelo retículo endoplasmático, é embutida nos grânulos secretórios das células B, onde é clivada com insulina e peptídeo C. Quantidades equimolares de insulina e de peptídeo C são secretadas para a corrente sangüínea. (De Andersen DK, Brunicardi FC: Pancreatic anatomy and physiology. In Greenfield LJ, Mulholland MW, Oldham KT, et al [eds]: Surgery: Scientific Principles and Practice. 2nd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997 p. 869.)

específico da membrana, uma glicoproteína com peso molecular de 300 kD. A resistência periférica à insulina poderá resultar de uma diminuição no número de receptores ou de um decréscimo na afinidade do receptor para a insulina. O diabetes tipo 2 é causado, pelo menos em parte, por defeitos do receptor que induzem resistência à insulina. A complexidade do controle do metabolismo da insulina foi repetidamente demonstrada em indivíduos normais e em pacientes diabéticos. Em um paciente com resistência hepática à insulina depois de ressecção da cabeça do pâncreas devido a trauma, a infusão de PP corrigiu a resistência hepática à insulina, evidência esta que proporciona apoio a um papel do PP como um hormônio regulador da glicose.

Glucagon

O glucagon, secretado pelas células A das ilhotas, é um polipeptídeo de cadeia reta com 29 aminoácidos, peso molecular de 3,5 kD, cuja função principal é a de promover a conversão do glicogênio hepático em glicose. Tal como ocorre com a insulina, a secreção do glucagon é controlada por uma complexa interação de fatores neurais, hormonais e nutrientes. Do mesmo modo que a insulina, o regulador principal da liberação do glucagon é a glicose circulante, que, em altos níveis, inibe sua secreção. Glucagon e insulina exercem um controle yin-yang* recíproco no metabolismo dos carboidratos. Uma insuficiência do glucagon pode causar hipoglicemia, e um excesso pode induzir hiperglicemia. A insulina e a somatostatina suprimem a liberação do glucagon, provavelmente via sistema portovenoso da ilhota. O controle neural de excreção do glucagon é semelhante ao do insulina, porém os transmissores neurais simpáticos e o hormônio neural adrenalina estimulam as células A, enquanto inibem as células B. A suposta relação hormônio-hormônio (B com A com D) entre as células das ilhotas mediada pelo fluxo venoso das ilhotas foi estudado na seção sobre insulina. Outro item de incerteza relaciona-se às inter-relações hormônio-hormônio, se todas são executadas via circulação interilhotas ou se algumas podem ser simplesmente efeitos parácrinos célula a célula.

*N.T.: Dois princípios complementares da filosofia chinesa. *Yin* é negativo, escuro, feminino. *Yang* é positivo, claro, masculino. Nesse contexto, a sua interação mantém a harmonia do Universo e influencia tudo o que nele existe.

Somatostatina

A somatostatina, que seu codescobridor Roger Guillemin postulou ser um hormônio universal "apagado", é um pequeno polipeptídeo de cadeia reta com 14 aminoácidos (1,6 kD) secretado pelas células D acinares. Embora seja atraente e lógico considerar que a somatostatina exerce uma influência moduladora de outros hormônios das ilhotas, sua função real dentro do pâncreas é desconhecida. Além disso, considerando que ela influencie outras células, ainda não estão disponíveis as técnicas para revelar se isso ocorre pelo transporte via sistema portovenoso das ilhotas ou por simples exsudação parácrina. A molécula íntegra tem meia-vida curta, porém seu análogo octapeptídeo, o octreotide, tem vida mais longa na circulação e vem sendo usado para tratar diarreias secretórias, fístulas intestinais e síndromes hipersecretórias endócrinas.

Polipeptídeo Pancreático

PP é uma molécula de cadeia reta com 36 aminoácidos, 4,2 kD, secretada pelas células PP (ou F) localizadas principalmente no processo uncinado e na cabeça do pâncreas. As ações fisiológicas de PP são desconhecidas, e sua utilidade clínica é limitada ao seu papel como um marcador para outros tumores endócrinos do pâncreas. A ausência de PP pode desempenhar algum papel no diabetes observado após ressecção pancreática ou depois de uma pancreatite atrófica crônica.

Outros Peptídeos

VIP é um polipeptídeo de 28 aminoácidos, 3,3 kD, secretado pelas células D_2 do pâncreas. Estimula a insulina e inibe a secreção gástrica. É encontrado por todo o trato gastrointestinal, e sua principal função parece ser a de vasodilatação e broncodilatação. Amilina é um polipeptídeo de 36 aminoácidos secretado pelas células B, que inibe a secreção e captação da insulina. Pancreastatina faz parte de uma molécula ubíqua maior, a cromogranina

A, encontrada no envoltório dos grânulos secretórios; inibe a secreção de insulina. As células gastrina estão presentes nas ilhotas fetais, porém não nas do adulto normal. Outros peptídeos (glicentina, hormônio liberador de tireotropina, CCK, endorfina, peptídeo YY [PYY], GRF, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina [CGRP], prolactina, metencefalina, ACTH, peptídeo histidina-isoleucina [PHI] e peptídeo relacionado ao hormônio paratireóideo, foram encontrados nas ilhotas normais e nos tumores das células das ilhotas. A grelina é um peptídeo de 28 aminoácidos produzido principalmente pelo estômago, mas também, em pequenas quantidades, por outros tecidos, inclusive o pâncreas. A secreção de grelina aumenta na anorexia e reduz-se na obesidade. As células beta podem conter grelina e fator de crescimento de nervo.

TUMORES DAS CÉLULAS DAS ILHOTAS

Em 1935, Whipple e Frantz descreveram a associação de hiperinsulinismo e adenomas das ilhotas pancreáticas, estabelecendo uma conexão funcional entre os tumores das células das ilhotas e síndromes endócrinas. Mais tarde foram descritas síndromes de tumores das ilhotas que produziam gastrina, glucagon, somatostatina, VIP e outros peptídeos, ainda que sejam raros. A incidência anual nos Estados Unidos tem sido estimada entre 5 e 10 casos por 1 milhão da população por ano. O encontro em autópsias tem sido de 1% ou, expresso de outro modo, esses tumores são 1.000 ou 2.000 vezes mais comuns nas estatísticas de autópsias do que na incidência clínica anual; a minoria é não funcional e benigna.

A incidência de malignidade nesses tumores é muito variável, desde cerca de 10% nos insulinomas até quase todos os glucagonomas e somatostinomas (Tabela 38-1). De um modo reminiscente de progressão de estádio para estádio do epitélio intestinal normal até a malignidade final, a tumorigênese das células neuroendócrinas parece envolver múltiplos eventos genéticos (ativação mutacional ou inativação de oncógenos ou de genes supressores de tumores) (Fig. 38-3)[12]. Para esses tumores, o critério de malignidade é simples: se metastizam-se, são malignos. Todos os tumores endócrinos pancreáticos (incluindo os tumores carcinoides do intestino) quando corados com hematoxilina e eosina parecem semelhantes. A imunocoloração usando-se anticorpos para hormônios específicos permite a identificação do conteúdo endócrino das células. Pela microscopia de luz, não existem características que separem os tumores benignos dos malignos. Os anticorpos específicos para região de cromogranina A por ser úteis na diferenciação entre tumores malignos e benignos. Alguns grandes tumores agressivos podem invadir estruturas adjacentes e, por esta ação, proclamam sua malignidade, porém a maioria dos tumores com mais de 2 cm é sempre maligna. Os tumores mistos endócrinos-exócrinos são raros; quando presentes, as células endócrinas são inativas, exceto nos pancreaticoblastomas.

Os tumores endócrinos do pâncreas variam grandemente quanto à apresentação e à gravidade dos sintomas, localização e potencial de malignidade[13]. Com o decorrer do tempo, podem também variar na secreção e na agressividade biológica. A variação é tão grande, mesmo dentro de síndromes tumorais específicas, que qualquer generalização poderá não se aplicar a um paciente em particular. Uma generalização acurada é a que, embora possam ser produzidos múltiplos hormônios por um único tumor (ou mesmo por uma única célula dentro daquele tumor), a síndrome é reconhecida e designada pelos sinais clínicos do agente endócrino predominante. Como cerca de 40% dos pacientes com neoplasias das células das ilhotas têm níveis elevados de múltiplos hormônios, nem todos eles produzem sintomas. Há vários anos tratamos uma mulher jovem

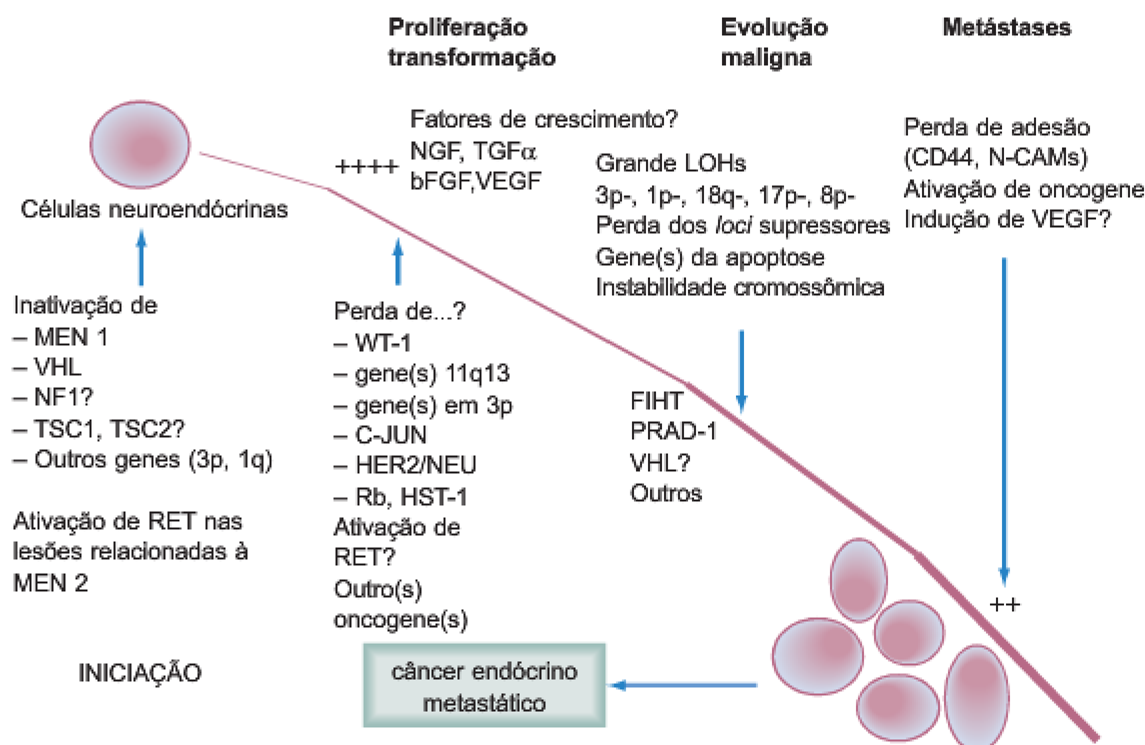


Figura 38-3 **Diagrama resumindo os principais eventos envolvidos na iniciação do tumor e nos mecanismos patogênicos das metástases. bFGF, fator básico do crescimento fibroblástico; FIHT, tríade frágil da histidina; MEN 1, neoplasia endócrina múltipla tipo 1; NF1, neurofibromatose tipo 1 (neurofibromina); NGF, fator de crescimento de nervos; PRAD-1, proteínas relacionadas ao adenoma paratireóideo; TGF, fator de transformação do crescimento; TSC1 e TSC2, genes da esclerose tuberosa; VEGF, fator de crescimento vasculoendotelial; VHL, genes von Hippel-Lindau.** (De Calender A: Molecular genetics of neuroendocrine tumors. Digestion 62 (Suppl 1):3-18, 2000.)

com SZE que passou bem depois da gastrectomia total até manifestar uma síndrome virulenta de hipertensão, debilidade muscular e anorexia. Foram observados elevados níveis de ACTH, tendo morrido em crise esteroidal enquanto estávamos preparando-na para a adrenalectomia. Seus níveis de ACTH mostravam-se mais de 200 vezes acima do normal, embora assintomática pelo tecido de gastrinoma restante (a linha da célula tumoral foi estabelecida no camundongo nu)[14]. Moertel[15] levanta dúvidas sobre se esse fenômeno representa clones de células tumorais ou um tronco celular comum com potenciais para a produção de múltiplos hormônios.

Embora as síndromes tumorais sejam classicamente atribuídas a tumores das ilhotas *pancreáticas*, os tumores com frequência estão em áreas extrapancreáticas, especialmente no duodeno e nas áreas peripancreáticas acima, abaixo e à direita do duodeno. Quase todos os insulinomas, glucagonomas e VIPomas ocorrem dentro do próprio pâncreas, enquanto a maioria dos gastrinomas ocorre dentro do duodeno, com o pâncreas em segundo lugar. Os somatostinomas são repartidos igualmente entre o pâncreas e o intestino delgado proximal. Os pacientes com a doença de von Recklinghausen podem ter somatostinomas ou gastrinomas no duodeno.

Os tumores podem mostrar preferência por uma distribuição anatômica bimodal. Uma análise das diversas séries relatadas sugere que gastrinomas, PPomas e somatostinomas mostram uma preferência de 75% por uma localização anatômica à direita da artéria mesentérica superior no tecido peripancreático, no duodeno e na cabeça do pâncreas. Em contraste, cerca de 75% dos insulinomas e glucagonomas estavam localizados no corpo e na cauda do pâncreas à esquerda da artéria mesentérica superior. Uma revisão posterior desses achados sugeriu que a distribuição dos glucagonomas, insulinomas e PPomas correspondia à distribuição normal do tipo das células endócrinas dentro do pâncreas.

Os tumores endócrinos pancreáticos podem ocorrer esporadicamente ou em conjunto com a síndrome MEN 1. Essa sídrome é caracterizada por tumores da paratireoide, hipófise, pâncreas e, ocasionalmente, da adrenal. MEN 1 é associada geneticamente a um defeito no cromosomo 11 e é herdada de um modo autossômico dominante. Como os tumores das ilhotas em pacientes de MEN 1 são sempre múltiplos, é importante o reconhecimento pré-operatório do estado MEN 1. Cerca de 25% dos pacientes com gastrinomas, 10% dos portadores de insulinomas e menores porcentagens para os que têm glucagonomas e VIPomas possuem a síndrome MEN. Dentre todos os pacientes de MEN 1, mais da metade tem gastrinoma, e um em cada cinco casos tem um insulinoma. A maioria dos pacientes de MEN 1 (70% a 90%) manifesta hiperparatireoidismo, em geral causado por hiperplasia de todas as quatro glândulas. Uma série de 107 pacientes com MEN 1 e SZE monitorados prospectivamente nos National Institutes of Health (NIH) foi comparada com mais de 1.000 casos provenientes da literatura. Os pacientes dos NIH tiveram mais tumores hipofisários (60%), adrenais (45%) e carcinoides (30%), mas como em outras séries, o hiperparatireoidismo foi muito mais frequente (94%). Vinte e cinco por cento dos pacientes não tinham histórico familiar de MEN[16]. Em qualquer paciente com a síndrome de tumor endócrino pancreático, deve ser feita a dosagem do nível do cálcio e, se estiver elevado, devem ser estudadas as paratireoides e a hipófise. Um princípio geral é o de que em pacientes com MEN 1 que apresentam tumores das ilhotas, o hiperparatireoidismo deve ser tratado primeiro cirurgicamente, preferivelmente pela remoção de todas as quatro glândulas com imediato autoenxerto.

Do ponto de vista clínico, os aspectos mais importantes ao lidar com pacientes portadores de tumores endócrinos do pâncreas são os modos de localização e o tratamento cirúrgico apropriado. Em uma metanálise de uma dúzia de relatos individuais, foi resumida a eficácia da verdadeira localização positiva do tumor (Tabela 38-2). As técnicas, tanto da localização quanto da excisão cirúrgica, emprenderam alterações radicais na última década e ainda estão em processo de evolução. As seções seguintes oferecem uma breve revisão dos atuais métodos de diagnóstico, de localização e das técnicas cirúrgicas. Cada tópico é discutido em detalhe sob o título do tumor apropriado.

Insulinoma

Insulinoma é o tumor funcionante mais comum do pâncreas, e os pacientes afetados apresentam um quadro de sintomas atribuíveis à hipoglicemia (liberação de catecolaminas), confusão mental e obnubilação, ou ambos. Muitos pacientes apresentam sintomas durante anos. Alguns se mostram bastante perturbados pela instabilidade emocional e acessos de raiva, muitas vezes seguidos de sonolência. Uma revisão da literatura mundial de 1914 a 1957 relatou 356 casos de hiperinsulinismo devido a adenomas benignos das células das ilhotas[17].

Quadros Clínicos e Diagnóstico

O marco diagnóstico da síndrome é a chamada tríade de Whipple, ou seja, sintomas de hipoglicemia (liberação de catecolaminas), baixo nível de glicose no sangue (40 a 50 mg/dL) e alívio dos sintomas depois da administração endovenosa de glicose. A tríade não é por si mesma diagnóstica, porque pode ser simulada pela administração fictícia de agentes hipoglicêmicos, por tumores raros de tecidos moles ou, ocasionalmente, por uma hipoglicemia reativa. A síndrome clínica de hiperinsulinismo pode seguir um entre dois tipos ou, às vezes, uma combinação de ambos. O complexo sintomático pode ser devido à superatividade nervosa autonômica expressa por fadiga, debilidade, temor, fome, tremor, sudorese e taquicardia, ou alternativamente, a um distúrbio do sistema nervoso central com apatia (ou irritabilidade ou ansiedade), confusão, excitação, perda de orientação, visão turva, delírio, estupor, coma ou convulsões.

O sinal patognomônico é um nível inadequadamente elevado (> 5μU/mL) de insulina sérica durante a hipoglicemia sintomática. Um possível mecanismo para esse alto nível de insulina ante hipoglicemia pode ser a superexpressão da variante de junção da insulina. Uma relação diagnóstica entre a insulina do sangue (em microunidades por mililitro) e a glicose (em miligramas por decilitro) maior que 0,4 ou níveis de peptídeo C acima de 2 nmol/L tem comprovado ser valiosa no diagnóstico. O melhor modo de se induzir hipoglicemia é pelo jejum: dois terços dos pacientes poderão sentir sintomas de hipoglicemia em 24 horas, e quase todos os outros manifestam sintomas com 72 horas de jejum. Foram usados testes provocativos, em geral envolvendo a tolbutamida ou o glucagon, que podem causar hipoglicemia perigosamente profunda e geralmente não são necessários. Como os cerebrócitos metabolizam apenas glicose, uma hipoglicemia prolongada profunda poderá causar dano cerebral permanente. Os clínicos devem estar alerta para esse fato quando tentam induzir hipoglicemia pelo jejum. Ainda mais importante é que o jejum pré-operatório *deve* ser acompanhado por administração endovenosa de glicose.

Uma causa particularmente perturbadora do quadro clínico de hiperinsulinemia é suscitado pela administração fictícia de insulina ou de um agente hipoglicêmico como a sulfonilureia. Os indivíduos envolvidos desse modo são, em geral, trabalhadores em serviços de saúde que têm acesso à insulina ou a outros agentes hipoglicêmicos. Seus motivos são obscuros, porém claramente destinados a chamar a atenção. A autoadministração de insulina pode ser detectada porque esses pacientes não têm as usuais concentrações consonantes do peptídeo C

ou pró-insulina (Fig. 38-2); a sulfonilureia pode ser detectada, com dificuldade, no sangue (e, ainda mais importante, os níveis de insulina não estão apropriadamente elevados).

Logo que é identificado um paciente com insulinoma, deve ser tomado cuidado para evitar hipoglicemia grave, com possível perda de cerebrócitos. A dieta deve ser modificada para incluir frequentes refeições, mesmo à custa de acordar durante a noite para comer. A droga-padrão é o diazóxido, útil em cerca de dois entre três pacientes, porém deve ser interrompida pelo menos uma semana antes da operação, porque pode causar hipotensão intraoperatória. O análogo da somatostatina de ação prolongada, o octreotídeo, embora efetivo em crianças com nesidioblastose, raramente tem se mostrado eficaz em adultos.

Localização

Os insulinomas são pequenos (em geral < 1,5 cm), quase sempre únicos (somente 10% são múltiplos e comumente associados à síndrome MEN 1), na maioria benignos (apenas 5% a 10% são malignos), e são difíceis de localizar. O sucesso na localização é, muitas vezes, paralelo ao grau de invasão do exame (Tabela 38-2). As radiografias do abdome e os exames ultrassonográficos raramente são informativos, porém a tomografia computadorizada (TC) contrastada e com aumento e a ressonância magnética (RM) identificam de 50% a 60% dos tumores. Como alguns insulinomas têm muitos receptores da somatostatina, a cintigrafia do receptor de somatostatina (SRS) não é altamente bem-sucedida. O sucesso na localização por arteriografia seletiva está vinculado ao tamanho do tumor; nos insulinomas foram relatadas taxas de precisão de 90%. A demonstração dos tumores das ilhotas por meio da TC contrastada (Fig. 38-4), da RM contrastada ou da arteriografia depende, sem dúvida, do suprimento sangüíneo relativamente rico para os tumores das ilhotas em comparação com o restante do parênquima pancreático. Também tem-se mostrado útil a amostragem portovenosa seletiva para a medida dos níveis de insulina nos tributários venosos pancreáticos (Fig. 38-5), um método que não localiza de modo absoluto o tumor, porém, em cerca de 75% dos casos, proporciona uma informação segura sobre a região do pâncreas que libera os altos níveis de insulina. Esse método apresenta uma incidência relativamente alta de problemas com sangramento para dentro da cavidade peritoneal ou da via biliar. É dispendioso e requer perícia técnica.

O cálcio é um conhecido liberador de insulina e, tomando uma página do teste de secretina intra-arterial para o gastrinoma, foi desenvolvido um teste altamente promissor para a localização de insulinomas por meio de injeção intra-arterial seletiva de cálcio (nas artérias gastroduodenal, mesentérica superior, hepática direita ou esplênica), obtendo amostras para radioimunoensaio da veia hepática direita. Um estudo do National Institutes of Health (NIH) comparou a precisão das várias técnicas na localização do insulinoma em 36 pacientes: a precisão da TC foi de 24%; da RM 45%; do SRS, 17%; da ultrassonografia abdominal, 13%; a angiografia seletiva, 43%; e estimulação cálcica intra-arterial, 94%. Pela combinação desses exames, foram identificados todos os tumores antes da operação; um cirurgião que desconhecia o estudo de localização pré-operatória foi bem-sucedido na localização do tumor só pela ultrassonografia intraoperatória em 12 de 14 pacientes (86%).

Intervenção Cirúrgica

O tratamento do insulinoma é cirúrgico e realizado com as abordagens aberta ou laparoscópica. Nos procedimentos abertos, a incisão é ditada pela preferência do cirurgião, na linha média do xifoide até abaixo da cicatriz umbilical, ou uma incisão subcostal bilateral. A exposição precisa ser generosa, e os retratores em anel mecânicos são um trunfo. Deve ser explo-

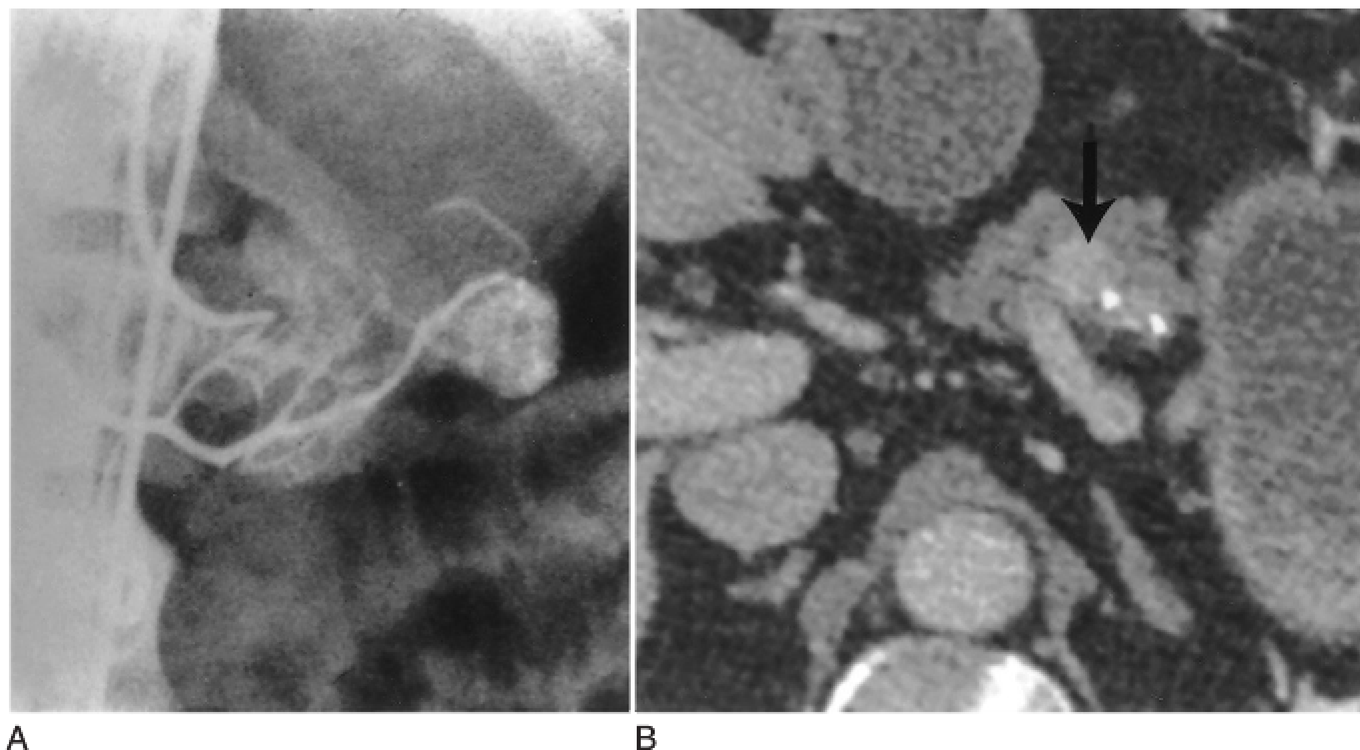


Figura 38-4 Demonstração arteriográfica de um insulinoma. **A,** Injeção seletiva na artéria pancreática dorsal específica demonstra precisamente o tumor. **B,** Insulinoma com contraste trifásico na TC. A massa no corpo pancreático (*seta*) demonstra o contraste precoce e prolongado com a lavagem durante a fase portovenosa; notar a diferença máxima do contraste que ocorre entre o tumor e o pâncreas normal durante a fase pancreática (mostrado). (A, De Edis AJ, McIlrath DC, Van Heerden JA, et al: Insulinoma: Current diagnosis and surgical management. Curr Probl Surg 13:1-45,1976; B, De Ros PR, Mortele KJ: Imaging features of pancreatic neoplasms. JBR-BTR 84:239-249, 2001.)

rado todo o abdome, sendo prestada atenção particular a possíveis metástases hepáticas. Em seguida, deve ser mobilizado o pâncreas, seccionando-se o ligamento gastrocólico da esquerda para a direita, incisando o revestimento posterior do pequeno saco ao longo das margens inferior e superior do pâncreas, e executando uma generosa mobilização medial do C-duodenal, incisando o peritônio ao longo da margem direita (manobra de Kocher). Deve ser cuidadosamente palpada a cabeça do pâncreas, examinando a parte anterior e posterior; o corpo e a cauda do pâncreas devem ser palpados, seccionando-se qualquer inserção ligamentar ao baço, liberando o baço, e girando a cauda pancreática para diante a fim de permitir a palpação e a visualização.

Vários artigos[18,19] mostraram a aplicabilidade da laparoscopia aos tumores pancreáticos endócrinos, em especial insulinomas e adenomas não funcionantes. A técnica é padronizada (Fig. 38-6)[18] e é particularmente aplicável a tumores de ilhotas benignos solitários no corpo e na cauda. Como com a ressecção aberta, a principal complicação parece ser fístula pancreática, com mais frequência observada após enucleação. O uso do ultrassom laparoscópico é vital e permite a seleção da ressecção mais eficiente (Fig. 38-7).

Qualquer cirurgião que opere pacientes com adenomas da ilhota deve estar familiarizado com as técnicas, com suas limitações e com a ultrassonografia intraoperatória. No pâncreas, são usados transdutores de mais alta resolução (7,5 a 10 MHz) devido à sua maior profundidade de penetração, e para o fígado é preferível o transdutor de 5 MHz. Os tumores da ilhota são detectados sob a forma de massas sonoluzentes, geralmente de consistência uniforme. Diversos relatos atestam o alto grau de precisão da ultrassonografia intraoperatória. A inserção color-Doppler permite a detecção dos vasos adjacentes e ajuda na identificação do sistema ductal pancreático, que se mostra como um tubo luzente sem fluxo. Uma conclusão razoável é a de que a infusão de cálcio intra-arterial representa o estudo mais sensível para a localização dos insulinomas e que a ultrassonografia intraoperatória é essencial para sua detecção intraoperatória.[20]

Na edição anterior concluímos que a revisão cuidadosa da literatura sugere que quase todas as síndromes de hiperinsulinismo devem-se a insulinoma e que a ressecção cega não era indicada.[21] A recente renovação do interesse em nesidioblastose[22] em adultos sugeriu uma denominada síndrome de hipoglicemia pancreática não insulinoma. Esses raros casos parecem assemelhar-se à nesidioblastose em neonatos. O número de casos confirmados é pequeno, mas em raras ocasiões, os cirurgiões podem precisar considerar pancreatectomia distal empírica.

A maioria dos insulinomas é de natureza benigna e pode ser enucleado. Os vasos nutrientes no leito do adenoma devem ser cauterizados. Na enucleação, deve-se tomar cuidado para evitar lesão das estruturas ductais e, se for lesado um ducto,

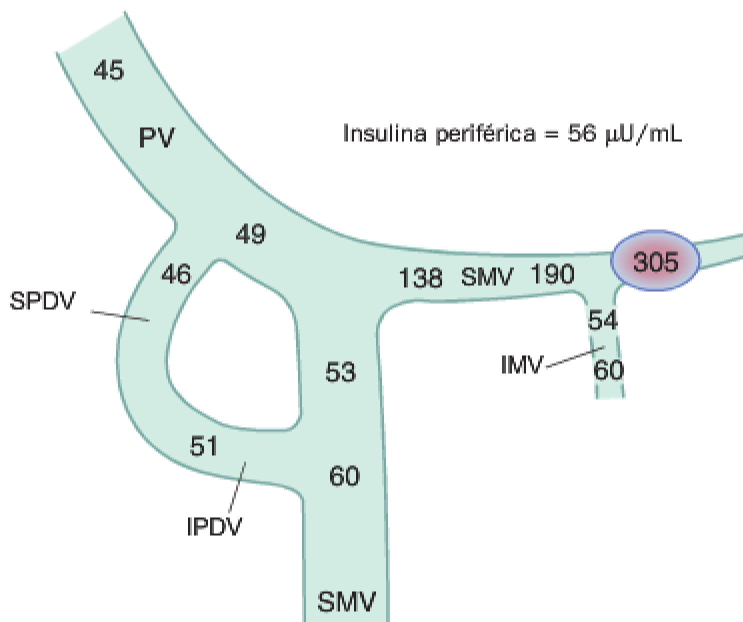


Figura 38-5 **Amostragem venosa seletiva trans-hepática da veia portal e de seus tributários para a dosagem da insulina. Os níveis venosos da insulina estão grandemente elevados na veia esplênica distal (*círculo sombreado*). A ultrassonografia intraoperatória e a palpação do pâncreas revelaram o insulinoma. Na base do gradiente da amostragem portovenosa aqui mostrada, foi feita uma pancreatectomia distal, e os patologistas confirmaram a presença de um insulinoma de 1 cm. IMV, veia mesentérica inferior; IPDV, veia duodenal pancreática inferior; PV, veia portal; SMV, veia mesentérica superior; SPDV, veia duodenal pancreática superior; SV, veia esplênica. As concentrações da insulina são dadas em microunidades por mililitro.** (De Norton JA, Shawker TH, Doppman JL, et al: Localization and surgical treatment of occult insulinomas. Ann Surg 212:615-620, 1990.)

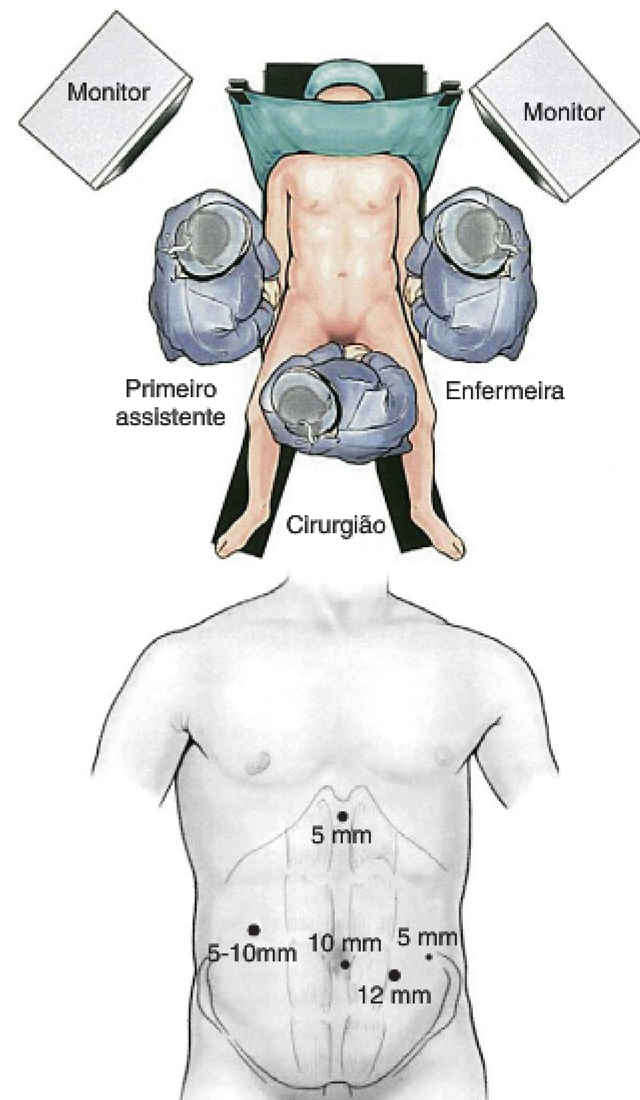


Figura 38-6 ***Layout* da sala e colocação de porta para tratamento cirúrgico laparoscópico de tumores pancreáticos endócrinos.** (Com permissão de Springer Science and Business Media. De Figura 1 e 2 de: Assalia A, Gagner M: Laparoscopic Pancreatic Surgery for Islet Cell Tumors of the Pancreas. World J Surg 28:1239-1247, 2004.)

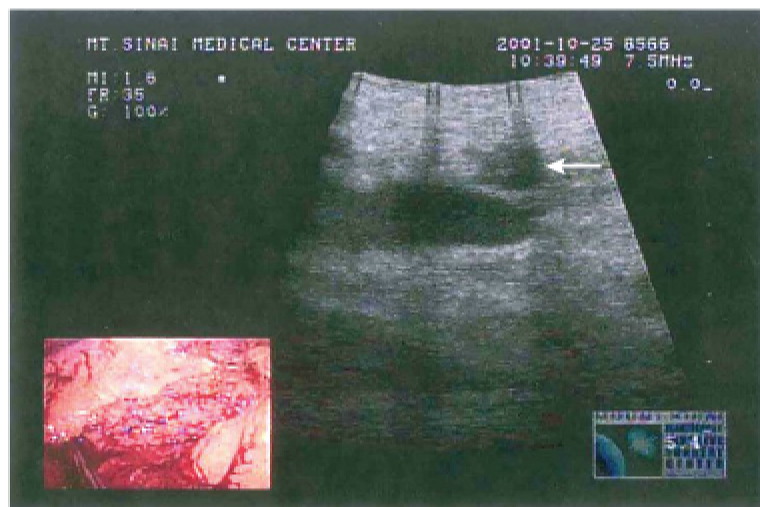


Figura 38-7 Ultrassonografia laparoscópica mostrando um tumor de ilhota pancreático. (Com permissão de Springer Science and Business Media. De Figura 4 de: Assalia A, Gagner M: Laparoscopic Pancreatic Surgery for Islet Cell Tumors of the Pancreas. World J Surg 28: 1239-1247, 2004.)

caberá suturá-lo e drená-lo. O tumor, quando maligno, deve ser ressecado por uma operação oncológica e, se existir metástase, cumpre remover todo o tecido tumoral e metastático na tentativa de minimizar um hiperinsulinismo persistente.

Os 10% dos pacientes com hiperinsulinismo associado à síndrome MEN 1 apresentam muitos tumores das ilhotas, um dos quais é, em geral, o dominante e o responsável pela excessiva secreção de insulina. Esses, provavelmente, são mais bem tratados pela ressecção da área do pâncreas que mostra a produção mais alta de insulina, na amostragem portovenosa seletiva, ou no desafio de cálcio intra-arterial seletivo.

Uma hiperinsulinemia persistente depois da operação de células tumorais metastáticas das ilhotas pode ser tratada pelo diazóxido ou por estreptozotocina e fluorouracil. A dose usual do diazóxido é de 100 mg três vezes por dia; os efeitos colaterais são raros, incluindo principalmente retenção fluida e hirsutismo. A dose usual da estreptozotocina é de 500 mg/m^2 da superfície corporal diariamente durante 5 dias consecutivos mais o fluorouracil 400 mg/m^2 diariamente durante 5 dias. Deve ser monitorada cuidadosamente a contagem de leucócitos e de plaquetas. Dez pacientes no NIH com insulinoma metastático tinham uma variedade de achados clínicos provenientes de metástases hepáticas para linfonodo. Nove dos 10 tinham sobrevida prolongada[23].

Os insulinomas são raros em lactentes; uma revisão de 160 pacientes com hiperinsulinismo neonatal e infantil só encontrou adenomas em 4[24]. A causa comumente atribuída a hiperinsulinismo no lactente é a nesidioblastose, literalmente um aumento no número das ilhotas em forma de ninho. O problema com esse conceito é que a nesidioblastose parece ser uma fase normal do desenvolvimento das ilhotas fetais e não uma entidade patológica. A melhor explicação para o hiperinsulinismo parece ser um defeito no sistema regulador da síntese, reserva, ou liberação da insulina. O problema é sério, porque a hipoglicemia prolongada induz retardamento mental em muitas dessas crianças, provavelmente na maioria. Nesses casos, a pancreatectomia quase total (95% a 98%) parece oferecer os melhores resultados, ficando a terapia com octreotídeo reservada para preparação pré-operatória e poucas crianças que não ficaram euglicêmicas depois da intervenção cirúrgica.

Síndrome de Zollinger-Ellison (Gastrinoma)

O relato inicial de Zollinger e Ellison, em 1955, sobre dois pacientes com uma úlcera perfurada, hipersecreção gástrica ácida maciça e um tumor da ilhota do pâncreas, caracterizou uma nova doença[25]. Prescientemente, eles atribuíram os sintomas secretórios ácidos a um hormônio elaborado pelo tumor. Mais tarde foi mostrado que esse hormônio era a gastrina e atualmente sabemos que o marco da SZE é um gastrinoma. Foram necessários menos do que 50 anos desde a descrição original da SZE para que o acúmulo gradual de experiência alterasse e melhorasse grandemente as abordagens diagnósticas e terapêuticas[26]. Todas as partes interessadas observaram a doença em evolução e aqui a descrevemos segundo o conhecimento amplamente difundido no início deste século. O gastrinoma é o segundo tumor mais comum da ilhota, sendo o tumor endócrino maligno sintomático mais comum do pâncreas. Dito isto, a informação atual é que os gastrinomas no duodeno são 3 a 10 vezes mais comuns que no pâncreas, e embora até 70% dos gastrinomas duodenais tenham metástases para linfonodo, apenas 5% têm metástases hepáticas[26]. Raros tumores pulmonares, como o neuroma acústico, e os tumores do cólon podem produzir gastrina sem causar hipergastrinemia, porém, fora da área do pâncreas e do duodeno, somente os cânceres ovarianos podem processar a pró-gastrina em gastrina para chegar a SZE.

Quadros Clínicos e Diagnóstico

O gastrinoma é esporádico em 75% dos pacientes, enquanto 25% estão associados à síndrome MEN 1. Na forma esporádica, existe uma leve predominância masculina (60%); a idade média do início é aos 50 anos. Na MEN 1, comumente o início é 5 a 10 anos mais cedo. Os principais sintomas são os causados pela hipersecreção péptica ácida, tendo a dor abdominal como o principal sintoma em cerca de 75% dos pacientes. Quase dois terços dos pacientes têm diarreia, e entre 10% e 20% dos casos apresentam diarreia isoladamente. Uma característica peculiar dessa diarreia é que cessa pela aspiração nasogástrica da secreção gástrica, um aspecto que a distingue *de todas as outras* diarreias secretórias. A maioria dos pacientes tem úlcera péptica; as mais comuns são as duodenais, porém pode ser encontrada a ulceração jejunal (ambos os pacientes da descrição original de Zollinger e Ellison tinham úlceras jejunais). As complicações mais comuns da úlcera péptica são as náuseas e os vômitos em 30%, sangramento em 10% e perfuração em 7%. Cerca de um terço dos pacientes apresenta sinais e sintomas da doença do refluxo gastroesofágico, e esse número parece estar aumentando.

Entre todos os pacientes com MEN 1, o órgão mais envolvido é a paratireoide, e de 70% a 95% dos pacientes mostram hipercalcemia (albumina corrigida). A próxima síndrome mais comum é a SZE (54%), seguida pelo insulinoma (21%), glucagonoma (3%) e VIPoma (1%). PPomas não funcionantes ocorrem em mais de 80%[27]. Adenomas hipofisários são comuns, a maioria dos quais do tipo não funcionante, sendo os prolactinomas o comum mais próximo.

Como acontece com qualquer nova doença, os exemplos mais flagrados são os primeiros vistos e, com o tempo, casos mais iniciais e menos graves tornam-se evidentes. Foi formulada a hipótese de que o gastrinoma possa tomar um curso agressivo ou relativamente benigno. A forma agressiva, observada em cerca de um quarto de todos os pacientes, é mais frequente em mulheres e naqueles com MEN 1. Ela se associa a grandes tumores pancreáticos, metástases hepáticas e taxa de sobrevida a longo prazo de 30%, em comparação com 96% para a forma não agressiva[24]. Noventa por cento dos tumores agressivos localizam-se no pâncreas, e sua taxa de sobrevida

em 10 anos de 30% contrasta com uma taxa de sobrevida de 96% com a forma não agressiva. Os fatores mais importantes que influenciam o prognóstico nesses tumores agressivos são metástases para o fígado, ressecção incompleta e citometria de fluxo de DNA mostrando um alto índice de aneuploidia, entre outros fatores[26].

Em todo paciente que apresenta úlcera péptica refratária, esofagite grave, ou diarreia secretória persistente, deve ser cogitada a presença da SZE. O diagnóstico depende do encontro de hipergastrinemia em face do aumento da secreção do ácido gástrico. A maioria dos laboratórios admite um limite superior ao normal de 100 pg/mL para os níveis de gastrina em jejum. Em pacientes não SZE, podem ser ocasionalmente observados níveis de 100 a 1.000 pg/mL, porém níveis superiores a 1.000 são quase diagnósticos de SZE, desde que o paciente elabore ácido gástrico (alguns pacientes com anemia perniciosa têm níveis muito elevados de gastrina, porém não elaboram ácido gástrico; o mesmo é verdadeiro, embora em menor grau, para pacientes que estão usando inibidores da bomba de prótons [p. ex., omeprazol]). Um nível sérico elevado de gastrina associado a um pH de menos de 2 no aspirado gástrico é praticamente diagnóstico de SEZ. Outras causas de hipergastrinemia devem ser excluídas (Quadro 38-1). Se o diagnóstico for duvidoso, será muito útil o teste provocativo da secretina. Nesse teste, é medido o nível da gastrina antes de administrar a secretina endovenosa (2 CU/kg) e são coletadas amostras para a determinação da gastrina em 2, 5, 10 e 20 minutos depois da administração da secretina. Um aumento no valor da gastrina superior a 200 pg/mL depois da administração da secretina é encontrado em 87% dos pacientes, sem nenhum resultado falso-positivo. Os resultados falsos-negativos podem ser devidos ao *Helicobacter pylori*.

Quadro 38-1 Causas de Hipergastrinemia

↑ Estimulação da Liberação da Gastrina

Síndrome de Zollinger-Ellison (gastrinoma)
Hiperplasia das células G antrais ± feocromocitoma
Obstrução do piloro

↓ Inibição da Liberação da Gastrina

Hipocloridria ou acloridria
- Gastrite atrófica
- Anemia perniciosa
- Carcinoma gástrico
- Vitiligo
- Mais importante: drogas antissecretórias (antagonistas do receptor H_2 e especialmente inibidores da bomba de prótons)

Operação de exclusão antral
Vagotomia

↓ Catabolismo

Insuficiência renal crônica

Desconhecido

Artrite reumatoide
Ressecção do intestino delgado (temporária)

Adaptado de Townsend CM Jr, Thompson JC: Up-to-date treatment of the patient with hypergastrinemia. Adv Surg 20:161, 1987.

Os atuais indícios clínicos para pacientes com SZE são os seguintes:

- Úlcera péptica virulenta ou uma diátese de doença do refluxo gastroesofágico.
- Ausência de *H. pylori* ou falência do tratamento da úlcera péptica depois da terapia anti-*H. pylori* ou do bloqueio H_2.
- Diarreia secretória que persiste (especialmente se a diarreia for atenuada pela sucção nasogástrica).
- Sinais e sintomas da síndrome MEN 1 (elevação nos níveis do cálcio sérico e do hormônio paratireoide, tumor hipofisário).

Uma vez estabelecido o diagnóstico, deverá ser controlada a secreção ácida para evitar complicações e para propiciar alívio sintomático. Os melhores resultados são obtidos com as drogas inibidoras da bomba de prótons, que devem ser administradas em uma dose apropriada (60 a 120 mg/dia; dose usual 80 mg/dia). Essas drogas têm mostrado-se seguras e eficazes, e devem ser dadas em dose suficiente para diminuir a secreção do ácido gástrico para menos de 5 mEq/hora.

Patologia

Os gastrinomas foram inicialmente considerados como originados do pâncreas, porém a maioria das séries subsequentes mostrou que, pelo menos, a metade se origina do duodeno. Entre 60% e 90% dos casos são encontrados no triângulo do gastrinoma[28], uma área no abdome superior com seu ponto mais alto na junção dos ductos biliares cístico e comum, seu ponto inferior na junção ou na margem inferior da segunda com a terceira porção do duodeno, e seu ponto lateral na junção da cabeça com o colo do pâncreas (Fig. 38-8). O sítio dos gastrinomas em mais de 60% dos pacientes é o duodeno, e existe um acentuado gradiente proximal-a-distal dentro do duodeno (*i.e.*, a maioria está na primeira porção, nenhuma na quarta). Foram relatados gastrinomas na cápsula renal e em cânceres ovarianos. Não existem critérios histológicos quanto à malignidade, ou são inconfiáveis. Também nesse caso, se os tumores se metastatizam, são malignos. Nas séries iniciais, 60%

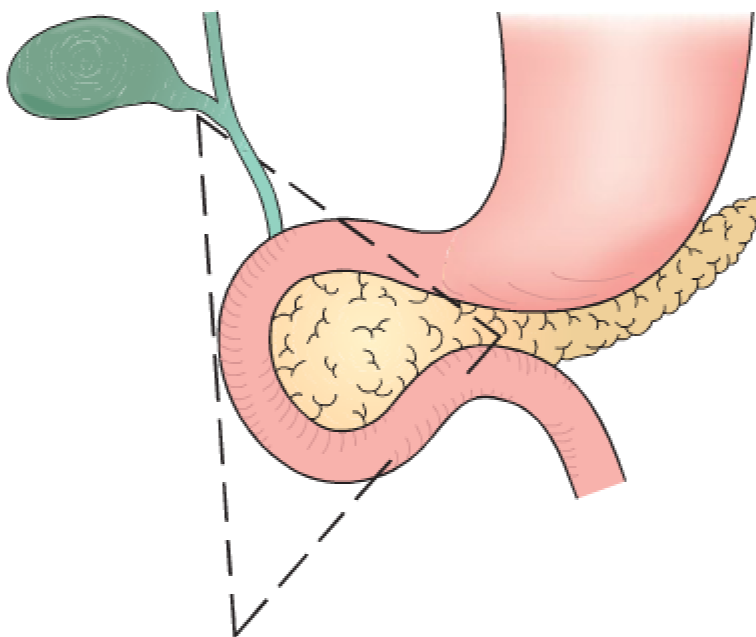


Figura 38-8 **O triângulo anatômico no qual são encontrados aproximadamente 90% dos gastrinomas.** (De Stabile BE, Morrow DJ, Passaro E Jr: The gastrinoma triangle: Operative implications. Am J Surg 147:25-31, 1984.)

a 90% eram malignos, enquanto estudos subsequentes reportam que apenas um terço é maligno, fato sugestivo de que, com o decorrer do tempo, todos os tumores podem se tornar malignos. A célula de origem certamente não está esclarecida, porque o pâncreas e o duodeno normais pós-embrionários não têm células de gastrina. As células candidatas poderão ser um ninho de células embrionárias ou uma linha indiferenciada de células-tronco pancreáticas. Os gastrinomas situados no duodeno e no pâncreas podem ter uma origem embrionária diferente, isto é, os gastrinomas no duodeno e na cabeça pancreática podem derivar do primórdio pancreático ventral, e os tumores do corpo e da cauda podem derivar do primórdio dorsal. Os pacientes portadores de SZE com a síndrome MEN 1 têm múltiplos tumores, muitas vezes microadenomas dispersos através do pâncreas e do duodeno. Entre 60% e 80% desses pacientes com MEN 1 têm gastrinomas duodenais, que, em geral, se metastatizam para os linfonodos locais (85% apresentam metástases nos linfonodos). Em geral, ocorrem metástases para o fígado de grandes tumores (> 3 cm) pancreáticos esporádicos, embora as metástases nos linfonodos não pareçam estar relacionadas com o tamanho nem com a localização do tumor primário (os gastrinomas duodenais e pancreáticos parecem ser igualmente malignos, com cerca de 50% das metástases localizando-se nos linfonodos). Há dúvidas se todos esses linfonodos contendo tecido de gastrinomas são verdadeiras metástases porque, em ocasiões, a sua excisão tem resultado em curas[26,29]. Maior número de casos esporádicos de SZE apresentam-se inicialmente com metástases no fígado do que a SZE aliada à síndrome MEN 1, porém a sobrevida sem metástases (95% × 96% aos 5 anos) não é diferente. Em razão dessas metástases hepáticas precoces, a forma esporádica da SZE é mais virulenta do que quando associada à MEN 1. Um estudo do NIH, com um acompanhamento médio de 12,5 anos em casos de SZE esporádico, mostrou que o fator dominante referia-se às metástases hepáticas; por exemplo, a sobrevida dos pacientes com metástases hepáticas foi de 30% aos 10 anos, e a de pacientes sem metástases hepáticas foi de 90%. Surpreendentemente, a presença ou ausência de metástases para linfonodos não influi na sobrevivência[30,31]. Todos esses fatos sugerem que existe uma divisão biológica inicial da síndrome clínica em benigna e maligna (Tabela 38-3).

Os gastrinomas têm, com frequência, crescimento lento, e alguns pacientes podem viver durante anos com a doença metastática. Foi observado que o segundo paciente de Zollinger e Ellison (JM), quando de sua gastrectomia total, em 1954, já apresentava metástase para linfonodos. Quarenta anos mais tarde, essa paciente recebeu uma paratireoidectomia e encontrava-se bem (C. Ellison, comunicação pessoal, 1999). Dentre os pacientes com metástases hepáticas não ressecáveis, a sobrevida tem sido de 20% a 40% aos 5 anos e entre 0% e 30% aos 10 anos. Um estudo prospectivo de 10 anos em 73 pacientes com SZE sem evidência radiográfica de metástase hepática mostrou que a sobrevivência a longo termo era excelente em comparação com a de pacientes que tinham propagação distal, mesmo quando não encontrado nenhum tumor e mesmo quando a ressecção não tinha sido curativa (Fig. 38-9).

A gastrina é um potente fator de crescimento para as células parietais, e os pacientes com SZE têm um número muito maior de células parietais (de uma população celular normal de 1×10^9 para aproximadamente 5×10^9 células parietais em pacientes com SZE). Além disso, nas formas fisiologicamente ativas G17 e G34, os gastrinomas liberam formas menores e

Tabela 38-3 Comparação entre as Características Clínicas e Laboratoriais de Pacientes com Evoluções Benignas ou Malignas do Gastrinoma

	EVOLUÇÃO CLÍNICA (% DOS PACIENTES)	
CARACTERÍSTICAS*	**Benignas† (n =140)**	**Malignas† (n = 45)**
Percentagem de pacientes	76	24
Apresenta-se com metástases hepáticas	0	19
Desenvolve metástases hepáticas	0	5
Sexo	Predominantemente masculino (68)	Predominantemente feminino (67)
MEN 1 na avaliação inicial	21	Incomum (6)
Tempo do início do diagnóstico	Longo (média 5,9 anos)	Curto (média 2,7 anos)
Nível da gastrina sérica‡	Moderadamente alto (média 1.711 pg/mL)	Muito elevado (média 5.157 pg/mL)
Tamanho do tumor primário	Pequeno (≤ 1 cm)	Grande (> 3 cm)
Localização do tumor primário	Principalmente no duodeno (66)	Principalmente pancreático (92)
Sobrevida até 10 anos	Excelente (96)	Mau (30)
Citometria de fluxo do tumor	Fase S baixa (média 3,3) Alta percentagem de aneuploidia não tetraploide (32) Rara aneuploidia de linha-tronco múltipla	Fase S alta (média 5,1) Baixa percentagem de aneuploidia não tetraploide Frequente aneuploidia de linha-tronco múltipla (25)

*Todas as características foram significativamente diferentes ($P < 0,0001$) entre os dois grupos.

†A evolução benigna ou não agressiva não estava associada ao desenvolvimento de metástases do fígado ($n = 140$), enquanto pacientes nos quais o gastrinoma prosseguiu um curso maligno ou agressivo tinham metástases hepáticas na avaliação inicial ($n = 36$) ou tiveram metástases ($n = 9$) durante o acompamhamento.

‡Nível de gastrina sérica normal < 100 pg/mL.

MEN 1, neoplasia endócrina múltipla tipo 1.

De Jensen RT: Gastrin-producing tumors. Cancer Treat Res 89:304, 1997.

maiores de gastrinas, de fragmentos de gastrina, e formas extensas de glicina. Todos os pacientes com SZE apresentam um número elevado de cromogranina A (presente na parede do grânulo secretório).

Localização

As tentativas para localizar os gastrinomas por meio da ultrassonografia, da arteriografia, da TC e da RM contrastadas foram só parcialmente bem-sucedidas. As técnicas altamente invasivas da amostragem portovenosa seletiva mostraram-se menos úteis nos gastrinomas do que nos insulinomas. Foi obtido melhor êxito com a injeção seletiva intra-arterial de secretina com amostragem da veia hepática direita. Se, por exemplo, os níveis venosos de gastrina atingirem o pico depois da injeção de secretina, digamos, na artéria pancreática dorsal, o gastrinoma deverá provavelmente estar localizado na distribuição daquela artéria.

O método atual mais promissor é o SRS, que inclui imagem com radionuclídeos depois da injeção de octreotídeo radiomarcado[32]. Pelo fato de mais de 90% dos gastrinomas possuírem receptores para a somatostatina, o SRS é particularmente sensível para executar a imagem do tecido do gastrinoma, tanto primário quanto secundário. Nessa técnica, são administrados por via endovenosa 6mCi de octreotídeo marcado pelo 111 para obter imagens corporais com a câmara gama depois de 4 e 24 horas (Fig. 38-10). Um estudo do NIH comparou a localização do tumor em 80 pacientes com SZE de uma parte, pelo uso de ultrassonografia, TC, RM, angiografia seletiva, escaneamento ósseo com SRS, tendo sido observado que esse último método é o mais sensível para os gastrinomas primários ou os metastáticos do fígado[33]. As recomendações mais recentes são para que os estudos iniciais sejam SRS e TC com contraste. Esses estudos em geral identificam as doenças mais primárias e a distância.

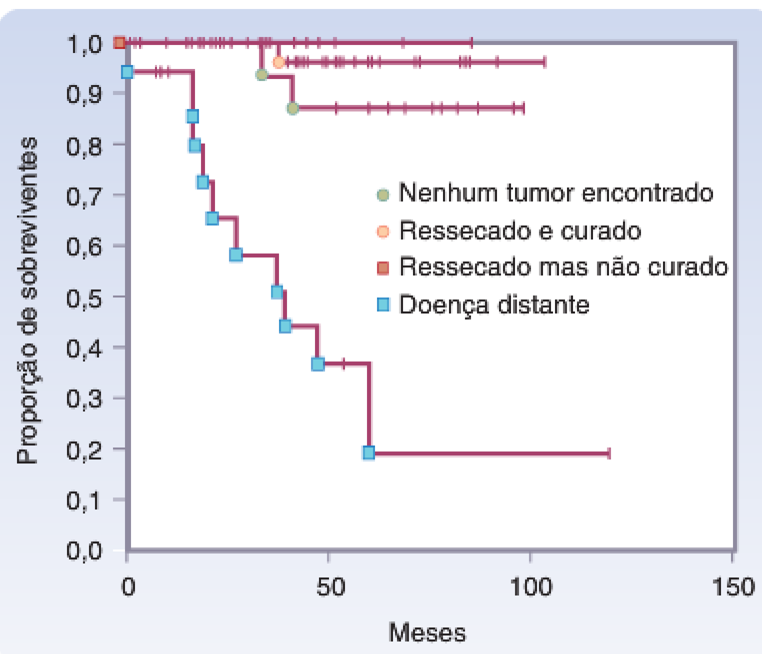


Figura 38-9 Proporção de pacientes que sobrevivem com a síndrome de Zollinger-Ellison a partir do dia do diagnóstico. Os pacientes foram divididos em quatro grupos com base na avaliação pré-operatória, nos achados operatórios e na avaliação pós-operatória inicial: 18 pacientes que tinham doença metastática a distância no momento do diagnóstico (incluídos como controles), 16 pacientes nos quais não foi encontrado tumor na operação, 42 pacientes cujo tumor foi ressecado e ficaram livres de doença (curados), e 15 pacientes nos quais foi ressecado todo o tumor, porém não ficaram livres de doença. Não foram observadas diferenças entre os três grupos com gastrinoma localizado, porém o grupo com doença a distância teve um tempo de sobrevida significativamente mais curto ($P < 0{,}001$). (De Norton JA, Doppman JL, Jensen RT: Curative resection in Zollinger-Ellison syndrome: Results of a 10-year prospective study. Ann Surg 215:8-18,1992.)

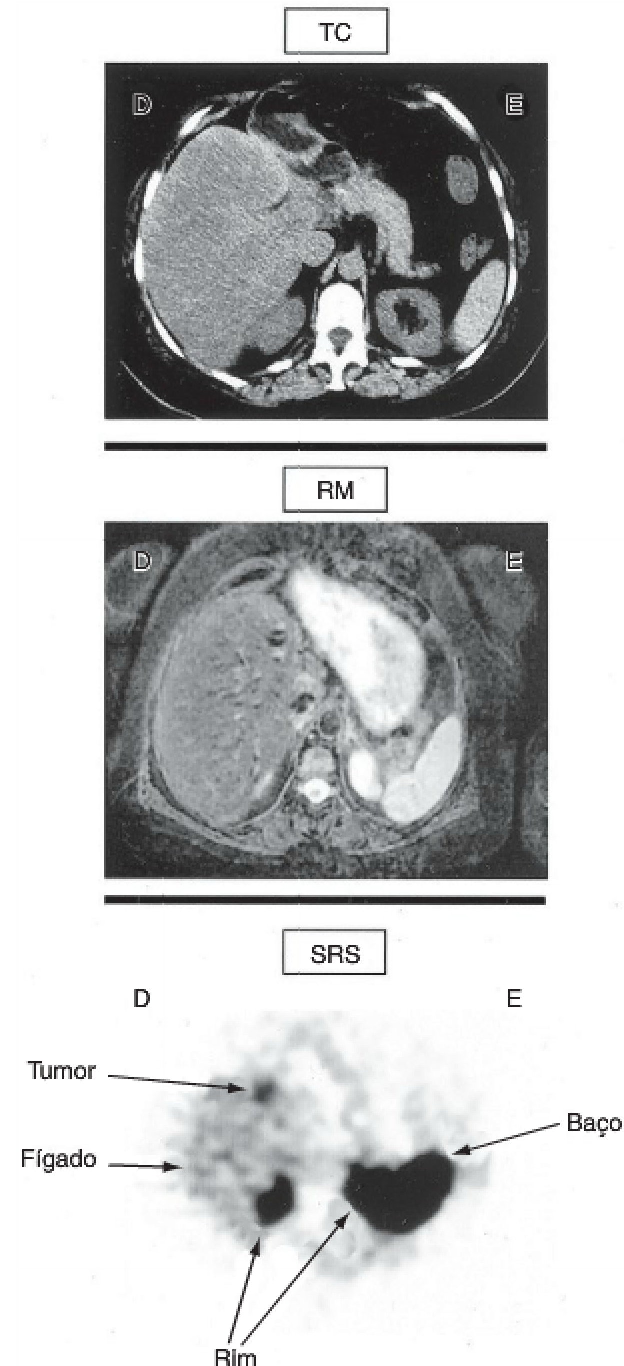


Figura 38-10 Comparação da TC, RM e SRS em paciente com síndrome de Zollinger-Ellison. Nem a TC (*alto*) nem a RM (*meio*) localizaram um gastrinoma. A SRS, entretanto, mostrou um foco no lobo esquerdo do fígado. Na operação o paciente tinha duas metástases do lobo esquerdo do fígado de 1 cm e um pequeno tumor duodenal (gastrinoma de 0,3 cm mais um linfonodo adjacente). Este resultado demonstra a maior sensibilidade da SRS e também que ela frequentemente não detecta pequenos tumores. (Com permissão de Norton JA, Jensen RT: Resolved and unresolved controversies in the surgical management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. Ann Surg 240:757-773, 2004.)

Se esses estudos forem negativos, a investigação adicional inclui injeção intra-arterial seletiva de secretina com amostra proveniente da veia hepática direita. Os estudos pré-operatórios mais eficientes para a detecção dos gastrinomas duodenais são a endoscopia direta e a ultrassonografia endoscópica[26]. Todos os estudos de localização têm sensibilidades superpostas, e a maioria dos pacientes com gastrinomas, primários ou metastáticos, deverá passar por duas, três ou mais das técnicas de localização disponíveis (ultrassonografia, TC e RM contrastadas, arteriografia, amostragem portovenosa seletiva, secretina intra-arterial seletiva com amostragem da veia hepática, ultrassonografia endoscópica e SRS) (Tabela 38-2). A porcentagem de pacientes com diagnóstico positivo, porém com um tumor não localizado, tem diminuído constantemente, ainda que não seja sempre possível localizar o tumor antes da operação. A amostragem portovenosa para a gastrina, em razão das complicações associadas ao procedimento e pelos seus resultados muitas vezes equivocados, levou um estudo a concluir por sua não indicação; estamos de acordo.

Grandes progressos foram conquistados na localização dos tumores, porém o número das verdadeiras curas ainda é desapontador. As melhoras devem aguardar o desenvolvimento das técnicas quanto à detecção mais precoce ou ao aperfeiçoamento dos procedimentos cirúrgicos.

Intervenção Cirúrgica

O controle farmacológico da secreção ácida tornou desnecessária a gastrectomia total. O papel dos procedimentos cirúrgicos na redução ácida (p. ex., vagotomia proximal seletiva) em pacientes com gastrinomas não ressecáveis é obscuro e duvidoso. A terapia com omeprazol é tão eficaz que, atualmente, reserva-se operação apenas para a remoção de tumor, e todo paciente com SZE é candidato à remoção tumoral até prova em contrário, como doença sistêmica ou metástases disseminadas. Embora os gastrinomas apresentem uma alta taxa de malignidade, têm maior probabilidade de cura do que os cânceres de qualquer outra víscera abdominal. Os esforços para a cura cirúrgica são claramente justificados.

Deve ser feita toda tentativa para localizar o tumor antes da operação, sendo a TC e a RM eficazes nos grandes tumores e, especialmente, nas metástases hepáticas. Durante o período perioperatório, deve ser controlada a secreção gástrica inibidores da bomba de próton orais ou parenterais.

A incisão abdominal deverá ser vertical na linha média ou bilateral subcostal, com generosa exposição. A exploração deverá abranger todo o abdome, desde a superfície inferior do diafragma até o assoalho pélvico, sendo prestada atenção particular ao fígado até a área sub-hepática direita e a paraduodenal, e ao fundo-de-saco pélvico e os ovários. Deve ser examinado com cuidado todo o intestino delgado e o cólon, com o cirurgião pesquisando os linfonodos do mesentério ou localizados na parede do intestino.

Temos encontrado pequenos gastrinomas livres no mesentério do intestino delgado, adjacentes ao duodeno, na parede do estômago, acima da confluência dos ductos hepáticos direito e esquerdo, e sob a forma de um tumor cístico inserido na pequena curvatura do estômago[29]. Foram descritos gastrinomas no ovário e no cólon. Quaisquer nódulos suspeitos devem ser excisados e enviados a biopsia de corte de congelação. O fígado deve ser mobilizado livremente, visualizado e palpado cuidadosamente. Qualquer massa superficial deve ser excisada e submetida a biópsia; os espécimes de massas profundas devem ser obtidos por agulha fina. Willie Sutton, quando interrogado porque roubava bancos, respondeu: "porque é onde está o dinheiro", a mais rica fonte na pesquisa dos gastrinomas é no triângulo do gastrinoma, especialmente no pâncreas e no duodeno (Fig. 38-8). O pâncreas deverá ser mobilizado por incisão de suas inserções retroperitoneais superior e inferiormente, mobilizando o baço para permitir a palpação do dorso e da cauda do pâncreas, mobilizando a cabeça por uma larga manobra de Kocher e tomando cuidado para manter a hemostasia em todos os esforços de mobilização. Os gastrinomas são, muitas vezes, massas duras, vermelho-amarronzadas (outros consideram-nas vermelho-azuladas).

Palpamos o pâncreas cuidadosamente repetidas vezes, de cima a baixo, o melhor possível, e depois inundamos o abdome com solução salina para facilitar a ultrassonografia intraoperatória. Para o pâncreas, devem ser usados transdutores de alta resolução (7,5 até 10 MHz) e um transdutor de 5 MHz para o fígado. A ultrassonografia intraoperatória em conjunto com palpação é eficaz na localização de 90% a 98% dos gastrinomas pancreáticos.

O encontro de tumores no pâncreas poderá ser difícil, e a localização de tumores duodenais é ainda mais difícil. A endoscopia intraoperatória com transiluminação da parede duodenal facilita a visualização de muitos tumores duodenais (Fig. 38-11). Alguns são bastante grandes para ser observados diretamente através do próprio endoscópio. A palpação eventualmente localiza os tumores maiores, mas a duodenotomia é essencial para identificar gastrinomas duodenais, bem mais comuns proximalmente do que distalmente (70% estão na primeira porção, 20% na segunda, 10% na terceira, e nenhum na quarta). A transiluminação permite a colocação da incisão da duodenotomia para evitar o tecido tumoral; a duodenotomia deverá também evitar lesão da ampola. Os tumores devem ser excisados com uma incisão elíptica de espessura total e, também aqui, a ampola

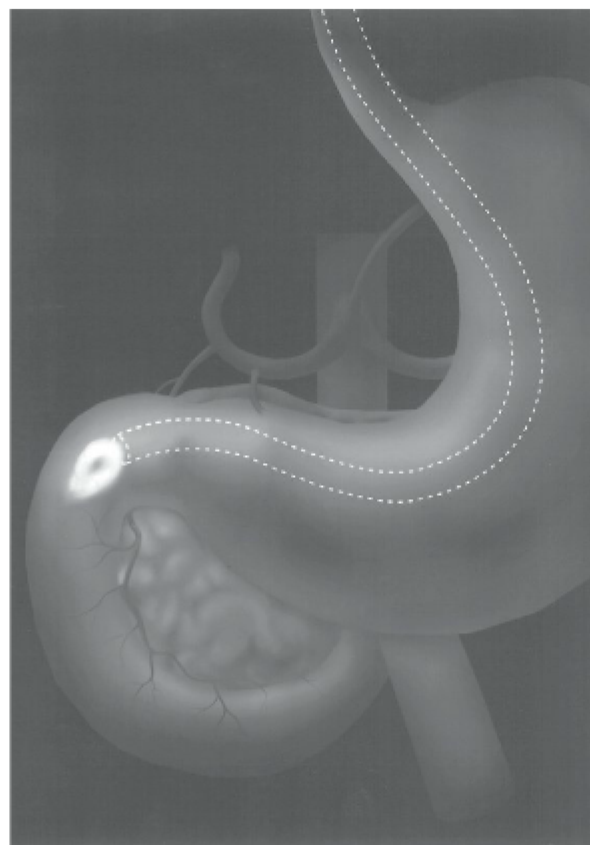


Figura 38-11 É demonstrado um gastrinoma duodenal por iluminação endoscópica transmural. Para observar esses pequenos tumores, que são os mais comuns na primeira porção do duodeno, as luzes da sala de operação devem ser desligadas. (Modificado de Thompson JC: Atlas of Surgery of the Stomach, Duodenum, and Small Bowel. St. Louis, Mosby-Year Book, 1992, p. 301.)

deve ser protegida. Se o corte de congelação de um linfonodo paraduodenal mostrar células tumorais, a lesão primária está quase sempre no duodeno.

Os tumores dentro do pâncreas devem ser enucleados, se possível. Se estiverem adjacentes a um ducto, deve-se ter cautela para não lesar o ducto; porém, se este for lesado, deve receber uma sutura fina e a colocação de um dreno. Os grandes tumores localizados distalmente devem ser excisados por pancreatectomia distal. Os tumores dentro da cabeça devem ser enucleados, se possível. Como a mortalidade pela ressecção de Whipple diminuiu muito na última década, existem vários relatos dessa remoção bem-sucedida de gastrinomas da cabeça do pâncreas que, de outra forma, não seriam passíveis de enucleação. Os prós e contras da ressecção de Whipple para a SZE foram recentemente avaliados com a dificuldade de comparar a sobrevida a longo prazo porque a taxa de sobrevida em 10 anos da SZE esporádica é de 95% e a da SZE/MEN é de 86%.[26]

Os tumores à esquerda da artéria mesentérica superior apresentam uma incidência mais elevada de metástases hepáticas e mostram um comportamento tumoral mais agressivo. Se for removido todo o tumor aparente, as atuais taxas de cura aproximam-se de 90%. Infelizmente, com um longo acompanhamento, quase a metade dos pacientes inicialmente livres da doença mostra recorrência sintomática ou bioquímica (*i.e.*, um resultado positivo no teste da secretina) em 5 anos. A anormalidade do teste de secretina antecede os sintomas de recorrência. Os relatos iniciais mostram que, com uma cuidadosa exploração do duodeno, a mortalidade diminui significativamente. A adição rotineira da duodenotomia possibilita melhor detecção dos tumores.

O tratamento da doença metastática sofreu modificações seriadas, porém ainda é insatisfatório. A radioterapia e a quimioterapia não se mostram eficazes. A combinação da doxorrubicina, estreptozotocina e 5-fluorouracil apresenta uma baixa taxa de resposta temporária, além de ser altamente tóxica e não exercer qualquer impacto sobre a sobrevida. De modo semelhante, o octreotide e o interferon alfa oferecem poucas respostas temporárias e parciais. O tratamento cirúrgico das metástases a distância pelos procedimentos de citorredução (diminuição no volume) parecem úteis, e alguns pacientes com doença metastática solitária localizada têm prolongada a sobrevida pós-operatória livre de doença. Em pacientes com metástases não ressecáveis, pairam dúvidas quanto a ressecar ou não o tumor primário.

O tratamento de pacientes com SZE e MEN 1, que frequentemente desenvolveram múltiplos tumores duodenais e das células das ilhotas pancreáticas, ainda não alcançou um consenso[34]. Um estudo da Mayo Clinic sugere que, como não há relatos de cura e pelo fato de alguns tumores serem malignos, a operação não é indicada. Alguns relatos cirúrgicos de cura a curto prazo contradizem essa atitude de esperar para ver,[35] mas, em uma pequena série rigidamente controlada, a cura bioquímica (*i.e.*, um teste negativo da secretina) não foi obtida em nenhum dos 10 pacientes observados.[36] Uma revisão concluiu que, como o intervalo exigido para proclamar a cura de um paciente é longo e variável, este argumento não poderá ser mantido durante anos. A taxa de cura sem a ressecção de Whipple é muito baixa (0%-10%). A aparência infrequente dos tumores carcinoides gástricos agressivos em pacientes com SZE/MEN 1 pode exigir gastrectomia total.[26] Certamente, todos os pacientes com SZE/MEN 1 portadores de hiperparatireoidismo devem ser operados (paratireoidectomia). Uma vez que um gastrinoma despercebido da parede duodenal poderá responder pela incapacidade de curar os pacientes com a combinação MEN 1 e SZE, admitimos que, na ausência de uma doença disseminada, a laparotomia é indicada para retardar o progresso desses tumores produtores de gastrina.

Em um relato de 151 pacientes operados entre 1981 e 1998, 123 dos quais com gastrinomas esporádicos e 28 com SZE/MEN 1, foram encontrados gastrinomas em 93% dos pacientes e em 100% dos últimos 81 pacientes operados.[37] Os gastrinomas estavam localizados no duodeno em 49% dos pacientes, no pâncreas em 24%, nos linfonodos em 11%, e em outras localizações em 9% dos pacientes, com 16% tendo os primários desconhecidos. A taxa de sobrevida global foi de 94% aos 10 anos, e 34% dos pacientes com gastrinomas esporádicos estavam livres de doença com 10 anos, enquanto nenhum dos pacientes com SZE/MEN 1 estava livre de doença. Os autores dessa série do NIH concluíram que a todos os pacientes com a forma esporádica de SZE sem doença metastática deve ser oferecida a exploração cirúrgica. O papel da intervenção cirúrgica nos pacientes com SZE/síndrome MEN 1 permanece obscuro.

Síndrome Verner-Morrison (VIPoma)

VIPomas são tumores endócrinos em geral derivados das ilhotas pancreáticas que secretam VIP e causam uma síndrome de profunda diarreia aquosa, hipocalemia e acloridria. A diarreia persiste apesar do jejum (que a qualifica como uma diarreia secretória) e a despeito da aspiração nasogástrica (que a distingue da diarreia da SZE). Essa condição primeiro foi descrita em 1958 em um relato de dois casos fatais, tendo ambos revelado na autópsia um adenoma das células das ilhotas pancreáticas.[2] O agente etiológico encontrado em 1973 como um tumor produtor de VIP[3] e um relato posterior indicaram que alguns VIPomas podem ser ectópicos.[38] Existe, atualmente, alguma argumentação sobre se VIP é um hormônio normal da ilhota: alguns atribuem-no às células D_2 e outros afirmam que, tal como ocorre com a gastrina, ele se eleva somente nos tumores das ilhotas. A síndrome Verner-Morrison é altamente variável. As características constantes são diarreia, hipovolemia, hipocalemia e acidose; os aspectos variáveis são acloridria ou hipocloridria, hipercalcemia, hiperglicemia e rubor com exantema.[39] O tumor é raro, mas um estudo recente revisou 31 casos na China.[40] Outro estudo recente relatou 11 pacientes com idade de 2 a 83 anos.[41]

A tríade diagnóstica da síndrome Verner-Morrison é uma diarreia secretória, altos níveis de VIP circulantes e um tumor pancreático. Os volumes das diarreias são muitas vezes maciços, 3 a 5 L/dia, e se o volume fecal for menor que 700 mL/dia, o diagnóstico de VIPoma é improvável. Devem ser considerados no diagnóstico diferencial o abuso de laxativos, diarreia bacteriana ou parasitária, síndrome carcinoide (que apresenta um nível elevado do ácido 5-hidroxindol acético na urina) e SZE (que demonstra um nível elevado de gastrina sérica). Dentre esses, só o VIPoma exibe elevados níveis de VIP; os níveis normais são de até 200 pg/mL, e os pacientes com VIPoma têm níveis que variam de 225 a 2.000 pg/mL.

A melhor localização é feita pelo SRS ou por ultrassom endoscópico. A SRS detectou 91% dos tumores primários e 75% de metástases[41]. A maioria dos tumores encontra-se aumentado na ocasião em que a síndrome se manifesta, e a localização é, muitas vezes, obtida pela TC contrastada, RM ou pela arteriografia. Cerca de 50% dos pacientes já têm popagação metastática no momento em que é estabelecido o diagnóstico. Se os estudos abdominais não localizarem o tumor, deve ser feita uma TC torácica, porque aproximadamente 10% dos tumores são intratorácicos. Logo que o diagnóstico seja estabelecido, deve ser instituído o tratamento com o análogo de ação prolongada da somatostatina, o octreotide, para controlar a perda de líquidos.

Em todos os pacientes deve ser tentada a remoção cirúrgica. A maioria dos VIPomas pode ser excisada por pancreatectomia distal. Se não detectado nenhum tumor pancreático, devem ser

cuidadosamente examinadas as adrenais e os tecidos retroperitoneais. Em 50% dos pacientes com doença metastática, é indicada a excisão da maior parte do tumor que possa ser seguramente removida (citorredução). Tem sido relatado que a pancreatectomia parcial e a remoção das metástases hepáticas induziram à resolução de recorrência da síndrome Verner-Morrison. Em pacientes com tumores não ressecáveis, a quimioterapia raramente é eficaz, porém o octreotide é útil no controle da diarreia.

Glucagonoma

Um tumor nas células alfa das ilhotas, o glucagonoma, causa uma síndrome de erupção cutânea característica, diabetes melito, anemia, perda de peso e elevação dos níveis circulantes de glucagon. A síndrome primeiro foi descrita em 1942 por dermatologistas que notaram uma relação entre um tumor pancreático e uma inexorável dermatite grave.[4] Observou-se que a lesão cutânea característica, um eritema migratório necrolítico (Fig. 38-12) estava relacionada com um carcinoma de células alfa do pâncreas que secretava glucagon.[5] A síndrome é rara (a maior série relatada até 1995 foi de 18 pacientes), e a maioria dos pacientes é reconhecida inicialmente por suas lesões cutâneas e encaminhada a cirurgiões pelos dermatologistas. O glucagonoma foi encontrado associado a anemia, glossite e, mais importante, um baixo nível de aminoácidos, e a administração parenteral de aminoácidos foi considerada capaz de promover o desaparecimento das lesões cutâneas.[42] O diabetes é geralmente leve.

Uma síndrome de pseudoglucagonoma foi descrita em pacientes portadores de eritema migratório necrolítico sem tumor pancreático, cuja causa é desconhecida, porém está associada a várias doenças crônicas, e somente alguns pacientes exibem níveis elevados de glucagon.[43]

O diagnóstico é confirmado pela lesão característica da pele, elevação dos níveis de glucagon (cuja liberação pode ser provocada pela secretina, se necessário) e um tumor pancreático. O limite superior do nível do glucagon é de 150 a 190 pg/mL; os pacientes com glucagonoma têm níveis de 200 a 2.000 pg/mL. O tumor da ilhota pode ser demonstrado pela TC ou RM contrastadas, ou pela angiografia seletiva.

Uma vez diagnosticado, o paciente deve ser preparado por administração de nutrição parenteral total contendo aminoácidos, com uso simultâneo do octreotide para alívio sintomático. Os tumores são mais bem localizados por TC, RM e ultrassonografia intraoperatória.[44] Como vem sendo relatado que um terço desses pacientes tem complicações trombóticas depois da operação, é indicada a heparina perioperatória.

O tratamento é a excisão cirúrgica do tumor, que, em geral, se aloja no corpo ou na cauda do pâncreas. Quase todos os glucagonomas são malignos, porém é justificada uma abordagem agressiva para a remoção do tumor primário e dos metastáticos. Mesmo assim, a taxa de curas parece ser de apenas 30%, e a quimioterapia a longo termo tem comprovado ser desapontadora para a doença metastática. O alívio sintomático pode ser obtido com o octreotide.

Somatostatinoma

Todos os tumores endócrinos do pâncreas são raros; os somatostinomas são raríssimos, tendo sido relatados menos de 60 casos. A síndrome tumoral foi descrita primeiramente em 1977 em relatos separados sobre dois pacientes, e a síndrome completa (esteatorreia, diabetes melito, hipocloridria e cálculos biliares) foi caracterizada 2 anos mais tarde.[45] As características da síndrome são variáveis e nem sempre coincidem com os efeitos previsíveis dos altos níveis circulantes de somatostatina. A maioria dos pacientes apresenta diabetes leve, porém 10% com sintomas de hipoglicemia. Esse fato ilustra a imprevisibilidade das interações hormônio-hormônio: no caso do diabetes, predomina o efeito supressivo da somatostatina sobre a liberação da insulina; nos pacientes hipoglicêmicos, a inibição predominante afeta o glucagon.

O quadro clínico é imprevisível; alguns pacientes manifestaram icterícia causada por compressão do tumor sobre o ducto biliar comum, enquanto a queixa de apresentação de outros pacientes tem sido diarreia e cálculos biliares. Alguns somatostinomas duodenais têm-se mostrado associados à neurofibromatose de von Recklinghausen. Os tumores podem ser localizados por TC, RM, arteriografia, e mesmo por SRS, porque os somatostinomas possuem receptores funcionantes para a somatostatina.

O tratamento é cirúrgico. Entre 70% e 90% dos tumores descritos apresentavam malignidade. A maioria dos tumores localiza-se na cauda do pâncreas, sendo indicada a pancreatectomia caudal. A localização raramente representa um problema,

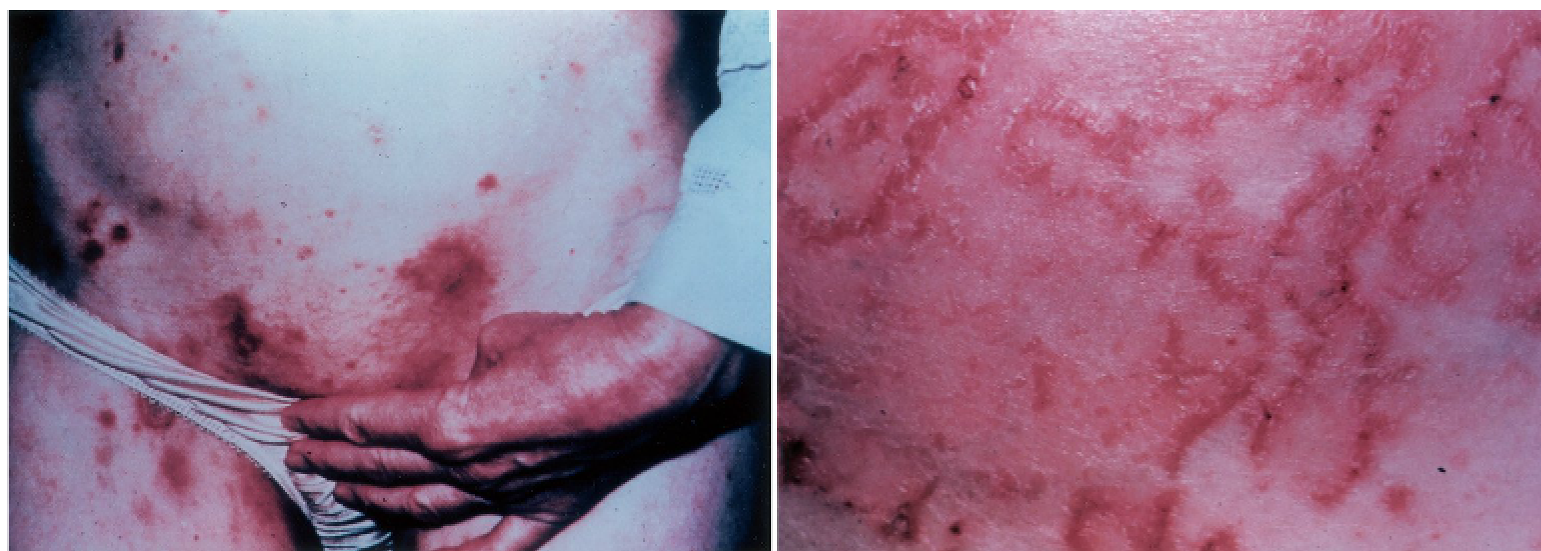


Figura 38-12 **Dermatite eritematosa migratória necrolítica, característica da síndrome do glucagonoma. A, Placas confluentes com necrose superficial. B, Aproximação mostrando margens serpiginosas.** (Cortesia de Hugo V. Villar, MD.)

porque os tumores são, em geral, grandes. As metástases hepáticas são comuns, e, neste caso, é indicada a redução no volume do tumor. A grande extensão do tumor pancreático e a frequência de malignidade ditam a ressecção em vez da enucleação. Antes de ser considerada a ressecção de Whipple da cabeça do pâncreas, não deve haver dúvida quanto à inexistência de metástases. Os pequenos tumores duodenais podem ser tratados por excisão local. Na operação, deve ser executada a colecistectomia, o paciente tendo ou não cálculos biliares, porque, se não estão presentes, provavelmente deverão ocorrer.

Tumores Ainda Mais Raros

Foram relatados vários tumores funcionais do pâncreas endócrino, alguns secretando GRF, outros secretando neurotensina, secretando peptídeo relacionado com o hormônio paratireóideo, secretando PP, e alguns produzindo ACTH, com as apropriadas síndromes endócrinas resultantes. GRFomas estão invariavelmente associados à síndrome MEN 1: 30% dos tumores GRF originam-se no pâncreas, 50% no pulmão, e 10% no intestino delgado. Quarenta por cento dos pacientes de GRFoma têm SZE e 40%, a síndrome de Cushing. Os pacientes com tumores secretantes de ACTH normalmente desenvolvem outras síndromes endócrinas, mais frequentemente SZE. Esses pacientes apresentam sintomas clássicos da síndrome de Cushing (que ocorre em 5% dentre todos os pacientes com SZE e em 20% dos pacientes com SZE e MEN 1). Os neurotensinomas causam hipocalemia, perda de peso, hipotensão, cianose, rubor e diabetes. Esses tumores geralmente são malignos. Os PPomas são acompanhados de elevados níveis de PP circulantes e não apresentam sintomas característicos, embora tenham sido relatados alguns casos de diarreia aquosa e exantema cutâneo. PPomas quase sempre apresentam-se grandes e, exceto quando associados à síndrome MEN 1, comumente são solitários e localizados na cabeça do pâncreas. Níveis elevados de PP são, com frequência, observados em outras síndromes de tumores de células das ilhotas.

Tumores Endócrinos Não Funcionantes

Os pacientes com tumores não funcionantes das ilhotas em geral procuram auxílio tardiamente e, finalmente, fazem-no devido aos sintomas de progressão do tumor. A incidência de tumores não funcionantes varia entre 15% e 50% nas séries clínicas. A maioria é de natureza maligna e, na ocasião em que são diagnosticados, já metastatizaram. Uma série recente de 18 pacientes com tumores não funcionantes (10 dos quais eram malignos) forneceu opções para o tratamento cirúrgico (p. ex., enucleação de tumores benignos solitários, bem como o papel da operação radical em pacientes com tumores malignos, com ou sem metástases).[46] As queixas iniciais comuns são dor abdominal e a icterícia, que resultam dos efeitos mecânicos ou da massa do tumor. A ressecção cirúrgica deve ser tentada para a cura, quando possível. Mais de 60% dos tumores são metastáticos na ocasião do diagnóstico, mas a maioria aparenta crescer lentamente, sendo possível uma sobrevida prolongada, mesmo na doença incurável (44% aos 5 anos).

TERAPIA PARA OS TUMORES DAS CÉLULAS DAS ILHOTAS

O melhor agente para o controle farmacológico da hiperinsulinemia é o diazóxido, largamente usado na preparação dos pacientes para a operação e como terapia de manutenção para pacientes com insulinoma metastático não ressecável. A terapia com octreotide tem mostrado-se eficaz, embora sua taxa de resposta em comparação com o diazóxido ainda não esteja esclarecida. A estreptozocina combinada com o fluorouracil mostrou-se eficaz no tratamento do carcinoma avançado das células da ilhota, tanto no tipo funcionante como no não funcionante, com alguns intervalos livres de sintomas a longo termo.

Em pacientes com SZE, o controle farmacológico da secreção ácida gástrica com os inibidores da bomba de prótons revolucionou a terapia. Afastando o risco das catástrofes hipersecretórias, essas drogas eliminaram quase a maioria dos problemas de urgência (hemorragia, perfuração, diarreia, desequilíbrio hídrico).

Os inibidores da bomba de prótons têm sido particularmente eficazes e se mostrado seguros, apesar das preocupações iniciais sobre o risco potencial de causar carcinoides gástricos ou outros tumores de células enterocromafínicas. Existe uma dúvida sobre se a hipergastrinemia persistente em pacientes com MEN 1 poderá induzir ao desenvolvimento de carcinoides gástricos que possam se tornar malignos, um potencial que parece menos provável. A dosagem deve ser ajustada para manter uma secreção ácida gástrica abaixo de 10 mEq/h para a hora antes da próxima dose da droga (nos pacientes com a doença grave do refluxo gastroesofágico, poderá ser necessária a redução da secreção ácida para < 1 mEq/h).[34] Nos pacientes com doença metastática não ressecável, a terapia antissecretória a longo termo com drogas inibidoras da bomba de prótons comprovou ser mais eficaz e mais confiável do que o tratamento com os antagonistas dos receptores H_2 ou com o octreotide, que é o análogo da somatostatina e dotado de ação prolongada.

O uso do octreotide a longo termo tem seu maior sucesso no tratamento prolongado dos sintomas do VIPoma, especialmente a diarreia. Foram realizadas várias tentativas para demonstrar seus efeitos antitumorais, mas só foram observados efeitos significativos em raros pacientes com VIPoma ou com GRFoma.

Quando a doença metastática está contida dentro de linfonodos e do fígado, são úteis vários regimes quimioterápicos, citologia de citorredução, embolização da artéria hepática, ou combinações desses esquemas. Entretanto, quando ocorrem metástases para os ossos, somente a quimioterapia, a terapia com interferon, ou o uso do octreotide poderão ter utilidade. Uma vez que esses tumores são raros e o sucesso quimioterapêutico incomum, a avaliação acurada do papel da quimioterapia deverá aguardar experiências multi-institucionais.

Todos os tumores das ilhotas, exceto os insulinomas (10%) e os GRFomas (30%), têm uma taxa de malignidade de 60%.[47] A resposta à quimioterapia tem sido variável: em uma revisão de mais de 700 pacientes com tumores metastáticos nas ilhotas, as respostas aos vários agentes (estreptozocina, clorozotocina, 5-fluorouracil, interferon alfa, doxorrubicina e octreotídeo, isolados ou em combinação) apresentaram respostas objetivas de 0% a 26% dos pacientes. Nos estudos de controle, as operações citorredutoras parecem ser eficazes. Para os pacientes com metástases hepáticas sem doença extra-hepática, é recomendada a embolização da artéria hepática, que poderá representar um valioso procedimento paliativo, porém não parece prolongar a sobrevida.

QUAL É A PRÓXIMA?

Imagem

Grandes melhorias na TC, na imagem nuclear com anticorpos rotulados e especialmente na RM melhorarão a localização do tumor.

Imunoterapia e Transplante

Os futuros avanços na imunoterapia, na biologia molecular e na genética oferecem grande esperança quanto ao tratamento das endocrinopatias pancreáticas.

O tratamento imune do diabetes está em andamento, e os pacientes com diabetes do tipo 1 de início precoce parecem responder à ciclosporina. A imunização por meio de selecionados peptídeos receptores de células T pode induzir geração de anticorpos contra clones de células T que reagem às células beta.[48] Hoje, a melhor esperança para o tratamento cirúrgico do diabetes é, sem dúvida, o transplante de tecidos das ilhotas por meio de transplante de órgãos pancreáticos ou pela embolização de ilhotas isoladas (geralmente no interior da veia porta). O primeiro transplante de pâncreas foi executado em 1966 por Kelly e colaboradores.[49] No fim de 1989 quase 2.300 transplantes tinham sido feitos em todo o mundo e a sobrevida atuarial entre 1985 e 1989 foi de 87% para os pacientes e de 56% para os enxertos. Existem vários problemas: onde deve ser drenado o ducto pancreático, que tipo de anastomose venosa deverá ser usado (portal ou sistêmica), como poderá ser detectada a rejeição e, mais importante, quais são os riscos de morte provenientes de falhas ou rejeições?

O transplante isolado das ilhotas vem sendo executado em animais desde 1972 e, em humanos, desde 1980. Na maioria desses, as ilhotas são isoladas por digestão colagenase de pâncreas cadavéricos. As ilhotas são selecionadas quanto à viabilidade por meio de coloração vital, e aquelas viáveis são injetadas na circulação portal (foram também usados outros sítios, p. ex., o baço e os rins). Para alcançar a euglicemia, são usadas entre 200.000 e 500.000 ilhotas, que, na maioria dos casos, tem sido transitória. Alguns sucessos moderadamente a longo termo são atraentes.[50] O transplante de ilhotas isoladas, embora promissor, tem as seguintes limitações:

1. Escassez de ilhotas do doador.
2. Ausência de renovação demonstrada ou persistência dessas células de ilhota com a consequente exigência de transplantes múltiplos.
3. Necessidade de terapia imunossupressiva por toda a vida.[51]

Uma possibilidade promissora é que as células-tronco multipotentes sejam induzidas a diferenciar-se em ilhotas de Langerhans funcionantes. Outras possibilidades são a expansão da massa de célula beta por regulação genética de crescimento e diferenciação da célula beta.[51,52] O uso de tecido fetal para transplante de ilhotas parece ser promissor. O transplante total do órgão é incômodo e complicado, além de um risco relevante, mas apresenta uma taxa de sucesso consideravelmente mais elevada do que a do enxerto de ilhotas isoladas. Estão em andamento estudos experimentais no sentido de modificar ilhotas xenogênicas (de suínos e bovinos) pela engenharia genética na produção de celulas humanas/não humanas produtoras de insulina que possam ser apropriadas para enxerto dentro das barreiras das membranas especiais de imunoisolamento.

Oncologia Experimental e Genética Molecular

A oncologia experimental é um dos mais ricos campos de toda a pesquisa biomédica. Aqui abordaremos apenas alguns exemplos que podem ser comprovados clinicamente úteis em pacientes com tumores endócrinos do pâncreas. Recentes estudos genômicos aceleraram o conhecimento na genética molecular desses tumores. Os estudos genéticos sobre os tumores endócrinos do pâncreas sugeriram novos loci para os genes supressores de tumores, o *3p25, 3p27, 11p13,* entre outros. A perda de alelos nessas regiões pode servir como marcador para tumores endócrinos malignos no pâncreas. O inibidor dependente da ciclina cinase, $p27^{kip1}$, foi encontrado em abundância em tumores bem-diferenciados e como sendo baixo ou ausente nos tumores agressivos.

Mais de 90% desses tumores mostram um silenciamento do gene supressor de tumor *p16/MTSI*. A proteína p53 é proeminente nos tumores exócrinos do pâncreas, porém parece ser surpreendentemente ausente nos tumores endócrinos. Nos tumores endócrinos malignos isolados do pâncreas, o cromossomo 3 está frequentemente deletado, e os estudos sugerem que o cromossomo 3q27-qter pode conter um gene supressor de tumor. Evers e colaboradores[53] mostraram que os gastrinomas amplificam o proto-oncogene HER-2/*neu*, mas não o p53 nem o *ras*. Outros relatam um aumento no HER-2/*neu* somente nos tumores agressivos.[54] Estudos sobre o insulinoma mostraram que uma proteína G, a $G_{\alpha\alpha}$ tem uma expressão três vezes maior no insulinoma do que nas células normais das ilhotas, sugerindo seu envolvimento na secreção não regulada da insulina ou na gênese tumoral. Foi demonstrado que a progressão dos insulinomas malignos é acompanhada por um progressivo acúmulo de múltiplas lesões genéticas; a ativação do *myc*, a transformação do fator α do crescimento, e os genes *ras* podem ser os eventos iniciais no desenvolvimento dos insulinomas. A perda de cromossomas sexuais (X nas mulheres e Y nos homens) é frequente nos tumores endócrinos do pâncreas e parece estar associada a metástases e à invasão local. A citometria dos tumores endócrinos benignos e malignos do pâncreas demonstrou que os tumores hipertriploides têm um prognóstico estatisticamente pior do que os tumores diploides, triploides e hipotriploides.

Referências Selecionadas

Doherty GM, Doppman JL, Shawker TH, et al: Results of a prospective strategy to diagnose, localize, and resect insulinomas. Surgery 110:989-997,1991.

Esse relato do National Institute of Health proporciona uma clara evidência de que a amostragem seletiva portovenosa trans-hepática para a insulina é o melhor método isolado para a localização dos insulinomas, e os autores observaram que a ultrassonografia intraoperatória localizou tumores em sete pacientes que não tinham uma lesão palpável.

Ellison EC, Sparks J, Verducci JS, et al: 50-year appraisal of gastrinoma: Recommendations for staging and treatment. J Am Coll Surg 202:897-905, 2006.

Essa revisão de 106 pacientes com gastrinoma observados em um período de 50 anos no Ohio State University Hospital (onde a SZE foi descrita pela primeira vez) reitera a conclusão que a sobrevida é influenciada pelo tamanho do tumor e metástases distantes (em especial hepáticas), mas não pela disseminação de linfonodo.

Hirshberg B, Cochran C, Skarulis MC, et al: Malignant insulinoma: Spectrum of unusual clinical features. Cancer 104:264-272, 2005.

Os autores relatam 10 pacientes com insulinoma maligno observados no NIH. Quatro tinham metástases para linfonodos, e após excisão todos tiveram sobrevida livre de tumor prolongada. Em outros quatro pacientes, desenvolveu-se disseminação hepática anos após a cura cirúrgica presumida. Nove dos 10 pacientes tiveram sobrevida prolongada, com benefícios a curto prazo promovidos pela embolização do tumor e pelo diazóxido.

Jensen RT: Gastrin-producing tumors. Cancer Treat Res 89:293-334, 1997.

Em 41 páginas, Jensen fornece um resumo de tudo quanto era conhecido sobre gastrinoma até 1997. Discute os fatores de crescimento, os oncogenes os genes supressores de tumor e o modo como afetam o crescimento do gastrinoma. Particularmente úteis são as discussões

sobre patologia (especialmente do gastrinoma duodenal), biologia tumoral e técnicas de localização, bem como um plano para os pacientes com a síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) e neoplasia endócrina múltipla tipo 1. O conceito de duas formas clínicas separadas de SZE, uma benigna e uma maligna, é fortemente consubstanciado.

Norton JA: Neuroendocrine tumors of the pancreas and duodenum. Curr Problem Surg 31:77-156,1994.

Essa revisão da imensa experiência do National Institutes of Health no tratamento cirúrgico dos tumores endócrinos do pâncreas e do duodeno fornece um vade-mécum para o estudante dessas síndromes. São especialmente úteis as discussões sobre os métodos de localização dos insulinomas e dos gastrinomas e as variabilidades apresentadas pela síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo 1. Norton conclui que quase todos esses tumores podem ser localizados e que o tratamento cirúrgico agressivo é altamente benéfico. Localizar e remover os gastrinomas duodenais é de importância primordial para alcançar melhores taxas de cura da síndrome de Zollinger-Ellison.

Norton JA, Jensen RT: Resolved and unresolved controversies in the surgical management of patients with the Zollinger-Ellison syndrome. Ann Surg 240:757-773, 2004.

Nessa revisão extensa, duas das maiores autoridades em SZE avaliam as controvérsias no tratamento cirúrgico. Eles relatam que a taxa de cura em pacientes com SZE e MEN 1 é baixa sem recurso para duodenopancreatectomia, mas que o papel final dessa ressecção ainda não está claro. Em pacientes com a forma esporádica de SZE, as taxas de cura de 34% em 10 anos para ressecção local favorecem uma abordagem agressiva. Eles confirmam a divisão da SZE em formas benigna e maligna (24%), com taxas de sobrevida a longo prazo de 30% na forma maligna (em geral associada a disseminação hepática) a 96% para o grupo não agressivo. Eles observam que a gastrectomia total deveria ser reservada apenas para alguns pacientes com tumores carcinoides gástricos agressivos.

Orci L: Macro- and micro-domains in the endocrine pancreas. Diabetes 31:538-565, 1982.

Nessa conferência Banting em 1981, Orci resume duas décadas de seus trabalhos sobre a histomorfologia e a citomorfologia das ilhotas, nos quais detalha a organização subcelular das células beta na biossíntese e na liberação da insulina, o ambiente celular das células beta, e a palavra-cruzada entre as células beta e as células próximas às ilhotas. As ilustrações isoladamente convidam o leitor para um novo mundo, com micrografias mostrando réplicas de fraturas congeladas através do aparelho de Golgi de uma célula B, e outras ofertas.

Stabile BE, Morrow DJ, Passaro E Jr: The gastrinoma triangle: Operative implications. Am J Surg 147:25-31,1984.

Os esforços iniciais na localização operatória dos gastrinomas envolviam pesquisas randomizadas do pâncreas, do espaço sub-hepático, da área retrogástrica e do fígado. Stabile e colaboradores fornecem o "mapa do tesouro" mostrando onde os gastrinomas têm maior probabilidade de ser encontrados. O duodeno, que é uma parede desse triângulo, tem demonstrado conter quase a metade desses gastrinomas.

Zollinger RM, Ellison EH: Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. Ann Surg 142:709-723,1955

Na reunião da American Surgical Association, em 1955, na Filadélfia, Zollinger e Ellison discutiram sua experiência com dois pacientes, e essa discussão induziu à introdução de todo o campo clínico das endocrinopatias gastrointestinais. Já haviam sido feitas observações isoladas de tumores endócrinos em pacientes com disfunção do intestino, porém Zollinger e Ellison fizeram a presciente observação de que o tumor pancreático elaborava um secretagogo que causava a úlcera perfurada. Os índices de citações indicam que centenas de artigos recontavam a experiência de outras conferências com a síndrome de Zollinger-Ellison. Esse artigo foi o "abridor de garrafa" para aquele vasto piquenique.

Referências

1. Whipple AO, Frantz VK: Adenoma of islet cells with hyperinsulinism: A review. Ann Surg 101:1299-1335, 1935.
2. Verner JV, Morrison AB: Islet cell tumor and a syndrome of refractory watery diarrhea and hypokalemia. Am J Med 25:374-380, 1958.
3. Bloom SR, Polak JM, Pearse AG: Vasoactive intestinal peptide and watery-diarrhea syndrome. Lancet 2:14-16, 1973.
4. Becker SW, Kahn D, Rothman S: Cutaneous manifestations of internal malignant tumors. Arch Dermatol Syphilol 45:1069-1080, 1942.
5. McGavran MH, Unger RH, Recant L, et al: A glucagon-secreting alpha-cell carcinoma of the pancreas. N Engl J Med 274:1408-1413, 1966.
6. Berson SA, Yalow RS, Bauman A, et al: Insulin-I^{131} metabolism in human subjects: Demonstration of insulin binding globulin in the circulation of insulin treated subjects. J Clin Invest 35:170-190, 1956.
7. Gittes GK, Rutter WJ: Onset of cell-specific gene expression in the developing mouse pancreas. Proc Natl Acad Sci U S A 89:1128-1132, 1992.
8. Peck AB, Cornelius JG, Schatz D, et al: Generation of islet of Langerhans from adult pancreatic stem cells. J Hepatobiliary Pancreat Surg 9:704-709, 2002.
9. Orci L: Macro- and micro-domains in the endocrine pancreas. Diabetes 31:538-565, 1982.
10. Samols E, Stagner JI: Intraislet and islet-acinar portal systems and their significance. In Samols E (ed): The Endocrine Pancreas. New York, Raven, 1991, pp 93-124.
11. vön Schonfeld J, Goebell H, Müller MK: The islet-acinar axis of the pancreas. Int J Pancreatol 16:131-140, 1994.
12. Calender A: Molecular genetics of neuroendocrine tumors. Digestion 62(Suppl 1):3-18, 2000.
13. Norton JA: Neuroendocrine tumors of the pancreas and duodenum. Curr Probl Surg 31:77-156, 1994.
14. Evers BM, Townsend CM Jr, Thompson JC: Zollinger-Ellison syndrome. Probl Gen Surg 14:119-131, 1997.
15. Moertel CG: Karnofsky Memorial Lecture. An odyssey in the land of small tumors. J Clin Oncol 5:1502-1522, 1987.
16. Gibril F, Schumann M, Pace A, et al: Multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: A prospective study of 107 cases and comparison with 1009 cases from the literature. Medicine (Baltimore) 83:43-83, 2004.
17. Moss NH, Rhoads JE: Hyperinsulinism and islet cell tumors of the pancreas. In Howard JM, Jordon GL Jr (eds): Surgical Diseases of the Pancreas. Philadelphia, JB Lippincott, 1960, pp 321-370.
18. Assalia A, Gagner M: Laparoscopic pancreatic surgery for islet cell tumors of the pancreas. World J Surg 28:1239-1247, 2004.
19. Jaroszewski DE, Schlinkert RT, Thompson GB, et al: Laparoscopic localization and resection of insulinomas. Arch Surg 139:270-274, 2004.
20. Doherty GM, Doppman JL, Shawker TH, et al: Results of a prospective strategy to diagnose, localize, and resect insulinomas. Surgery 110:989-997, 1991.
21. Hirshberg B, Libutti SK, Alexander HR, et al: Blind distal pancreatectomy for occult insulinoma, an inadvisable procedure. J Am Coll Surg 194:761-764, 2002.
22. Anlauf M, Wieben D, Perren A, et al: Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia in 15 adults with diffuse nesidioblastosis: Diagnostic criteria, incidence, and characterization of beta-cell changes. Am J Surg Pathol 29:524-533, 2005.
23. Hirshberg B, Cochran C, Skarulis MC, et al: Malignant insulinoma: Spectrum of unusual clinical features. Cancer 104:264-272, 2005.
24. Thomas CG Jr, Cuenca RE, Azizkhan RG, et al: Changing concepts of islet cell dysplasia in neonatal and infantile hyperinsulinism. World J Surg 12:598-609, 1988.

25. Zollinger RM, Ellison EH: Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. Ann Surg 142:709-723, 1955.
26. Norton JA, Jensen RT: Resolved and unresolved controversies in the surgical management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. Ann Surg 240:757-773, 2004.
27. Farrow B, Thompson JC, Townsend CM Jr, et al: Endocrine tumors of the pancreas. In Zinner MJ, Ashley SW (eds): Maingot's Abdominal Operations, 11th ed. New York, McGraw-Hill, 2007, pp 1055-1071.
28. Stabile BE, Morrow DJ, Passaro E Jr: The gastrinoma triangle: Operative implications. Am J Surg 147:25-31, 1984.
29. Thompson JC, Lewis BG, Wiener I, et al: The role of surgery in the Zollinger-Ellison syndrome. Ann Surg 197:594-607, 1983.
30. Weber HC, Venzon DJ, Lin JT, et al: Determinants of metastatic rate and survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome: A prospective long-term study. Gastroenterology 108:1637-1649, 1995.
31. Ellison EC, Sparks J, Verducci JS, et al: 50-year appraisal of gastrinoma: Recommendations for staging and treatment. J Am Coll Surg 202:897-905, 2006.
32. Alexander HR, Fraker DL, Norton JA, et al: Prospective study of somatostatin receptor scintigraphy and its effect on operative outcome in patients with Zollinger-Ellison syndrome. Ann Surg 228:228-238, 1998.
33. Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL, et al: Somatostatin receptor scintigraphy: Its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas: A prospective study. Ann Intern Med 125:26-34, 1996.
34. Jensen RT: Gastrin-producing tumors. Cancer Treat Res 89:293-334, 1997.
35. Thompson NW, Pasieka J, Fukuuchi A: Duodenal gastrinomas, duodenotomy, and duodenal exploration in the surgical management of Zollinger-Ellison syndrome. World J Surg 17:455-462, 1993.
36. MacFarlane MP, Fraker DL, Alexander HR, et al: Prospective study of surgical resection of duodenal and pancreatic gastrinomas in multiple endocrine neoplasia type 1. Surgery 118:973-980, 1995.
37. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, et al: Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. N Engl J Med 341:635-644, 1999.
38. Said SI, Faloona GR: Elevated plasma and tissue levels of vasoactive intestinal polypeptide in the watery-diarrhea syndrome due to pancreatic, bronchogenic, and other tumors. N Engl J Med 293:155-160, 1975.
39. Krejs GJ: VIPoma syndrome. Am J Med 82:37-48, 1987.
40. Peng SY, Li JR, Liu YB, et al: Diagnosis and treatment of VIPoma in China: (case report and 31 cases review) Diagnosis and treatment of VIPoma. Pancreas 28:93-97, 2004.
41. Nikou GC, Toubanakis C, Nikolaou P, et al: VIPomas: An update in diagnosis and management in a series of 11 patients. Hepatogastroenterology 52:1259-1265, 2005.
42. Norton JA, Kahn CR, Schiebinger R, et al: Amino acid deficiency and the skin rash associated with glucagonoma. Ann Intern Med 91:213-215, 1979.
43. Schwartz RA: Glucagonoma and pseudoglucagonoma syndromes. Int J Dermatol 36:81-89, 1997.
44. Zhang M, Xu X, Shen Y, et al: Clinical experience in diagnosis and treatment of glucagonoma syndrome. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 3:473-475, 2004.
45. Krejs GJ, Orci L, Conlon JM, et al: Somatostatinoma syndrome. Biochemical, morphologic, and clinical features. N Engl J Med 301:285-292, 1979.
46. Dralle H, Krohn SL, Karges W, et al: Surgery of resectable nonfunctioning neuroendocrine pancreatic tumors. World J Surg 28:1248-1260, 2004.
47. Gibril F, Doppman JL, Jensen RT: Recent advances in the treatment of metastatic pancreatic endocrine tumors. Semin Gastrointest Dis 6:114-121, 1995.
48. Eisenbarth GS: Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. N Engl J Med 314:1360-1368, 1986.
49. Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, et al: Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. Surgery 61:827-837, 1967.
50. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, et al: Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. N Engl J Med 343:230-238, 2000.
51. Kim SK: Pancreatic islet cell replacement: Successes and opportunities. Ann N Y Acad Sci 961:41-43, 2002.
52. Yamaoka T: Regeneration therapy of pancreatic beta cells: Towards a cure for diabetes? Biochem Biophys Res Commun 296:1039-1043, 2002.
53. Evers BM, Rady PL, Sandoval K, et al: Gastrinomas demonstrate amplification of the HER-2/*neu* proto-oncogene. Ann Surg 219:596-604, 1994.
54. Goebel SU, Iwamoto M, Raffeld M, et al: HER-2/*neu* expression and gene amplification in gastrinomas: Correlations with tumor biology, growth, and aggressiveness. Cancer Res 62:3702-3710, 2002.

CAPÍTULO 39

As Glândulas Suprarrenais

Quan-Yang Duh, MD e Michael W. Yeh, MD

HISTÓRIA

As glândulas suprarrenais foram primeiramente descritas pelo anatomista italiano Bartolomeo Eustachi em 1563. O alemão especialista em anatomia comparada Albert von Kölliker (1817-1905), que notou a presença das suprarrenais em diversas espécies de vertebrados, foi quem primeiro identificou duas porções distintas da glândula suprarrenal, a saber, córtex e medula. Embora Thomas Addison tenha descrito as características clínicas da insuficiência suprarrenal primária em 1855, somente quase um século mais tarde os hormônios suprarrenais foram totalmente isolados e caracterizados. A adrenalina (ou epinefrina) foi primeiramente isolada de extratos suprarrenais no final do século XIX.

Nos anos 1930, pesquisadores suíços e norte-americanos cristalizaram os hormônios esteroidais a partir de extrato de córtex suprarrenal (denominado cortina), mas suas estruturas químicas altamente similares tornaram um desafio o isolamento dos compostos individualmente. Edward Kendall, Tadeus Reichstein e Philip Hench receberam em conjunto o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina em 1950, por seu trabalho inovador sobre os hormônios adrenocorticais. Hans Selye, um endocrinologista nascido na Áustria, foi o primeiro a descrever a resposta ao estresse em mamíferos, em 1936, e trouxe contribuições importantes para a compreensão do eixo hipotalâmico-hipófisário-suprarrenal (HPA, da sigla em inglês). Roger Guillemin, Andrew Schally e Rosalyn Yalow receberam o Prêmio Nobel em 1977 por descreverem os hormônios peptídicos do cérebro, que são subjacentes ao eixo HPA como agora o conhecemos.[1,2]

ANATOMIA E EMBRIOLOGIA

Aspectos Gerais e de Desenvolvimento

As glândulas suprarrenais são estruturas pares, de coloração mostarda, posicionadas superior e levemente mediais aos rins, no espaço retroperitoneal (Fig. 39-1). São achatadas e de formato piramidal (direita) ou em forma de meia-lua (esquerda) e pesam aproximadamente 4 g cada. As suprarrenais estão entre os órgãos do corpo humano com os mais altos índices de perfusão, com um fluxo sanguíneo de 2.000 mL/kg/min, sendo superados apenas pelos rins e pela tireoide. Na maioria dos aspectos, o córtex e a medula podem ser considerados dois órgãos completamente distintos, que acabam ficando situados lado a lado durante o desenvolvimento. As duas porções apresentam origens embriológicas diversas. O córtex primordial surge do tecido mesodérmico celômico próximo da extremidade cefálica e do mesonefro, durante a quarta à quinta semana de gestação. A atividade de biossíntese pode ser detectada já a partir da sétima semana. A massa de células corticais domina a suprarrenal fetal ao quarto mês de desenvolvimento e a gênese de esteroides alcança seu máximo durante o terceiro trimestre. A medula suprarrenal é originada dos tecidos ectodérmicos da crista neural embrionária. Desenvolve-se paralelamente ao sistema nervoso simpático, a partir da quinta à sexta semana de gestação. A partir de sua posição original adjacente ao tubo neural, células da crista neural migram ventralmente, para assumir uma posição para-aórtica, próxima ao córtex suprarrenal em desenvolvimento. Nesse local, elas se diferenciam em células cromafins que compõem a medula suprarrenal.[3]

Essa trajetória do desenvolvimento embrionário produz certas sequelas que são cirurgicamente importantes. Tanto tecidos corticais quanto medulares podem ser encontrados em sítios

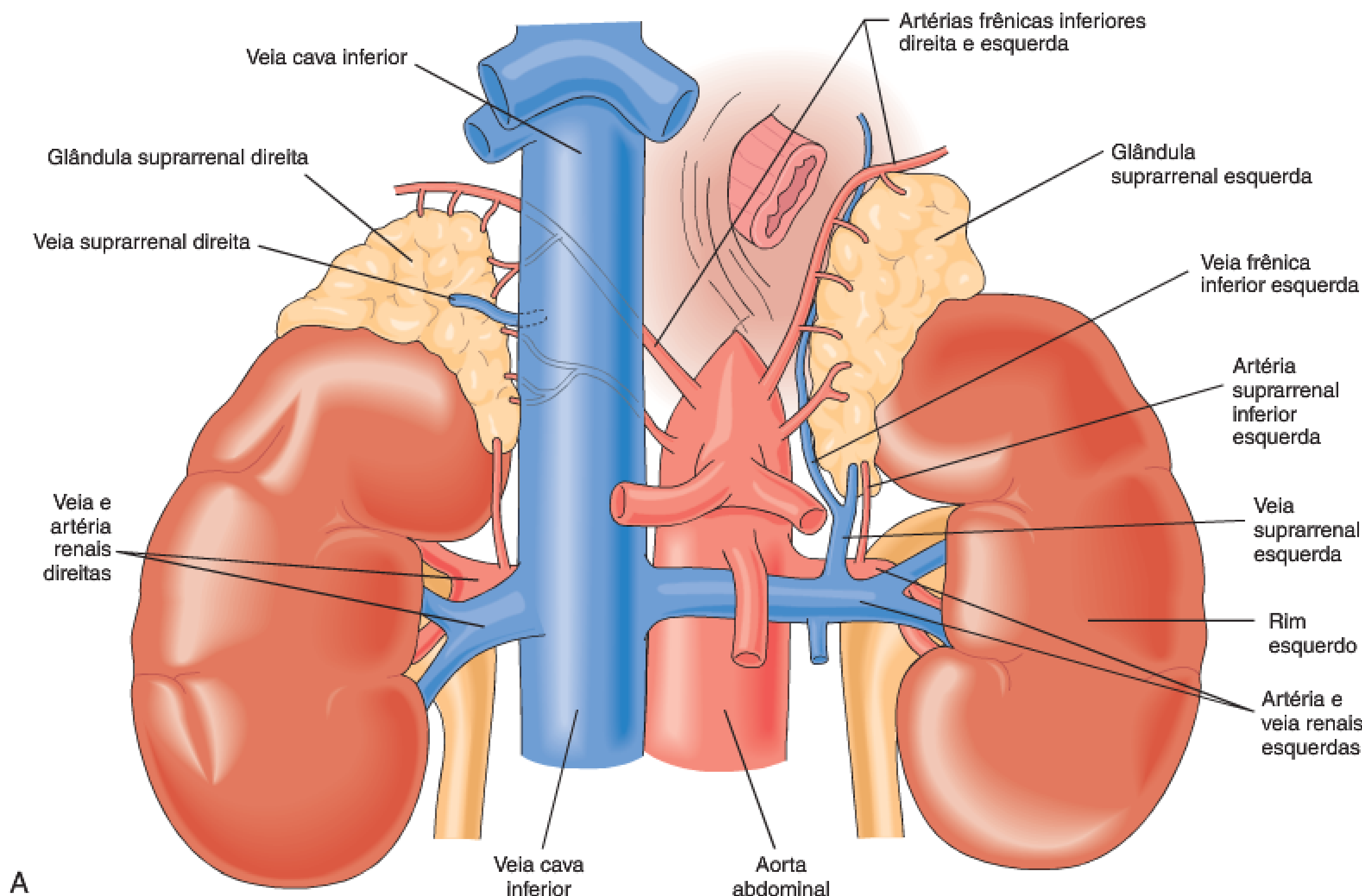


Figura 39-1 Anatomia das glândulas suprarrenais. **A,** Glândulas suprarrenais esquerda e direita *in situ*.

extrassuprarrenais (Fig. 39-2). A faixa de localizações potenciais é mais ampla para o tecido cromafim do que para o tecido cortical, presumivelmente devido à trajetória mais longa de migração realizada pelo primeiro. Os feocromocitomas podem surgir em sítios extrassuprarrenais mais comumente do que se pensava anteriormente (veja adiante). Quando localizados fora da suprarrenal, os feocromocitomas também são chamados de *paragangliomas*.

Relações

A glândula suprarrenal direita está em contato com a superfície posterolateral da veia cava retro-hepática. A fossa suprarrenal direita é limitada inferolateralmente pelo rim direito, posteriormente pelo diafragma e pela área nua do fígado anterosuperiormente. A glândula suprarrenal esquerda está situada entre o rim esquerdo e a aorta, com sua extremidade inferior estendendo-se mais caudalmente para o hilo renal do que a suprarrenal direita. As outras relações da glândula suprarrenal esquerda são o diafragma posteriormente e a cauda do pâncreas e o hilo esplênico anteriormente. Cada uma das glândulas suprarrenais é envolvida por sua cápsula própria, além de compartilhar com os rins a fáscia de Gerota. As cápsulas suprarrenais estão em contato direto com a gordura perirrenal.

Vasculatura

O conhecimento da anatomia vascular macroscópica das glândulas suprarrenais é essencial para o manejo cirúrgico adequado. É importante ter em mente que, embora a irrigação arterial seja *difusa*, a drenagem venosa de cada glândula geralmente é *independente*. A irrigação arterial surge de três vasos distintos: as artérias suprarrenais superiores, dos ramos das artérias frênicas inferiores; as artérias suprarrenais médias pequenas, dos ramos da aorta justacelíaca; e as artérias suprarrenais inferiores, dos ramos das artérias renais. Dessas, a inferior é a mais proeminente, sendo comumente um vaso único identificável. A veia suprarrenal esquerda tem aproximadamente 2 cm de comprimento e drena no interior da veia renal esquerda, após sua união com a veia frênica inferior. A veia suprarrenal direita tipicamente tem largura e comprimento iguais entre si (0,5 cm) e drena diretamente na veia cava. Essa configuração representa um desafio cirúrgico, que será analisado mais adiante, na seção de técnica deste capítulo. Em até 20% dos indivíduos, a veia suprarrenal direita pode drenar para a veia hepática direita acessória ou para a veia cava ou, ainda, nas proximidades da confluência com essa veia.[4] O cirurgião deve estar atento a essa variante e outras (Fig. 39-3) para reduzir a probabilidade de hemorragia venosa intraoperatória durante a adrenalectomia direita.

HISTOPATOLOGIA NORMAL

O córtex suprarrenal tem aproximadamente 2 mm de espessura, sendo responsável por mais de 80% da massa da glândula. É composto por três camadas (Fig. 39-4). A *zona glomerulosa*

Figura 39-1, cont. B, Relações da glândula suprarrenal esquerda. C, Relações da glândula suprarrenal direita.

Figura 39-2 Sítios de tecido cortical e medular extrassuprarrenal.

externa é uma camada delgada de células relativamente pequenas, com citoplasma pobre em lipídeos e moderadamente eosinofílico. Possui uma margem interna ondulada e, normalmente, não forma uma camada circunferencial completa. A maior parte do córtex suprarrenal é formada pela *zona fasciculada*, uma camada média composta de colunas radiais longas de células grandes, claras e com grande conteúdo de lipídeos. A *zona reticular* interna é composta de aglomerados pequenos de eosinófilos compactos. A medula suprarrenal consiste em grumos e cordões curtos de células cromafins, que são volumosas, poliédricas e repletas de grânulos secretores basofílicos. As catecolaminas no interior desses grânulos causam uma reação de coloração marrom, quando tratadas com sais de cromo – e por essa afinidade, tais células foram denominadas cromafins. Diferentemente do córtex, a medula suprarrenal é ricamente preenchida por fibras nervosas autônomas e células ganglionares. As fibras simpáticas fazem sinapse diretamente com as células cromafins e constituem uma interface entre os sistemas nervoso e endócrino.[5]

A microvasculatura da glândula suprarrenal unifica funcionalmente córtex e medula. As artérias suprarrenais se ramificam extensamente antes de entrar na cápsula para formar um plexo subcapsular. O sangue flui em direção centrípeta, através dos

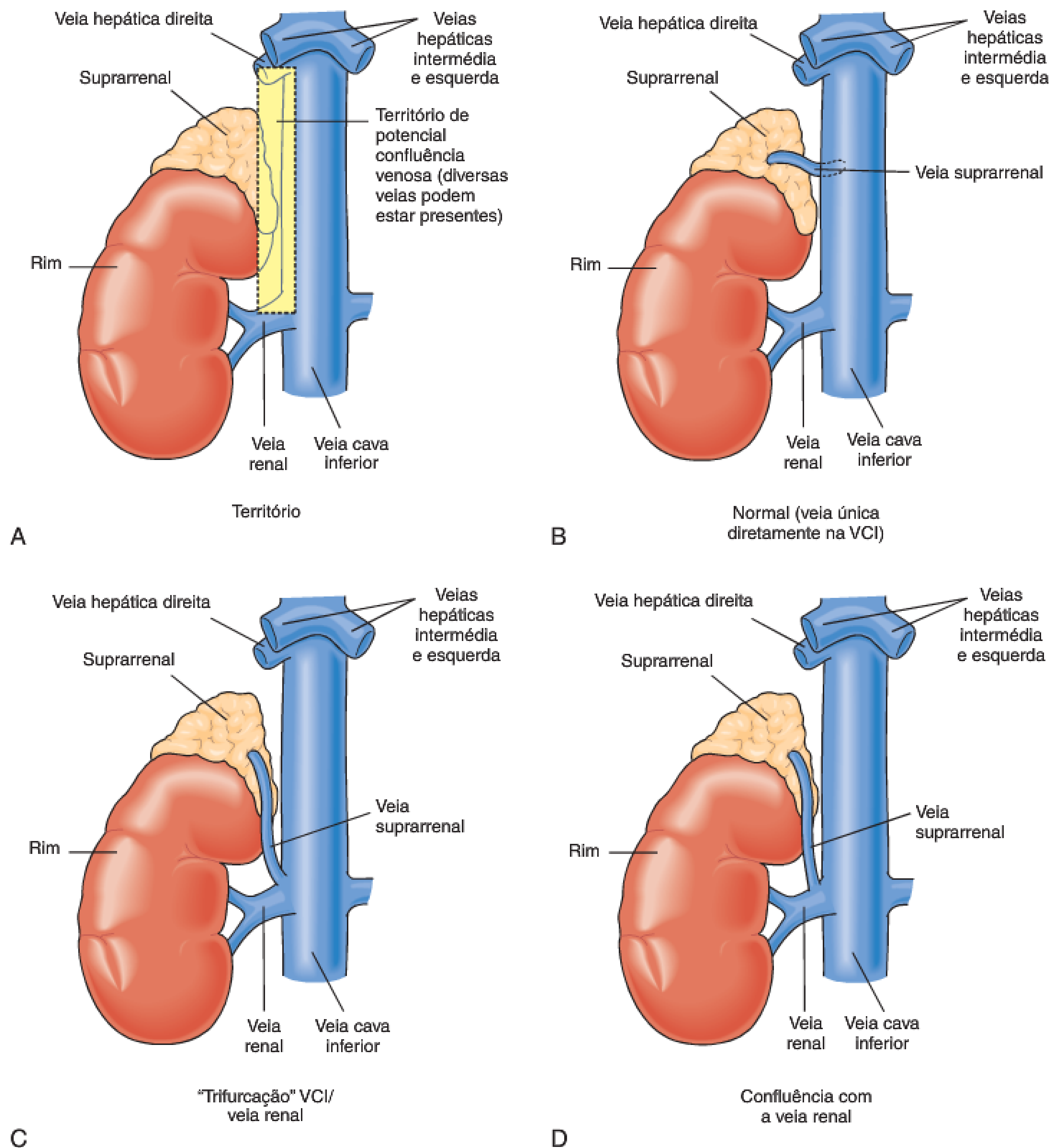


Figura 39-3 Variações na anatomia da veia suprarrenal direita. **A,** Território de potencial confluência da veia suprarrenal direita. **B,** Normal (> 80%) — veia única diretamente na veia cava inferior (VCI). **C,** "Trifurcação" VCI/veia renal. **D,** Confluência da veia renal.

capilares na *zona glomerulosa* e *zona fasciculada,* antes de formar um plexo profundo no interior da *zona reticular.* A partir de então, o sangue pós-capilar, rico em esteroides, penetra na medula, onde o cortisol direciona a expressão de feniletanolamina-*N*-metiltransferase (PNMT). A enzima PNMT é responsável pela conversão de norepinefrina em epinefrina. Essa arquitetura microvascular é essencialmente um sistema porta entre o córtex e a medula.

BIOQUÍMICA E FISIOLOGIA

Biossíntese dos Esteroides Suprarrenais

A biossíntese dos esteroides suprarrenais começa com o transporte de colesterol para a membrana mitocondrial interna, por uma proteína reguladora da esteroidogênese aguda (StAR, da sigla em inglês) (Fig. 39-5).[6] O colesterol, então, sofre uma série

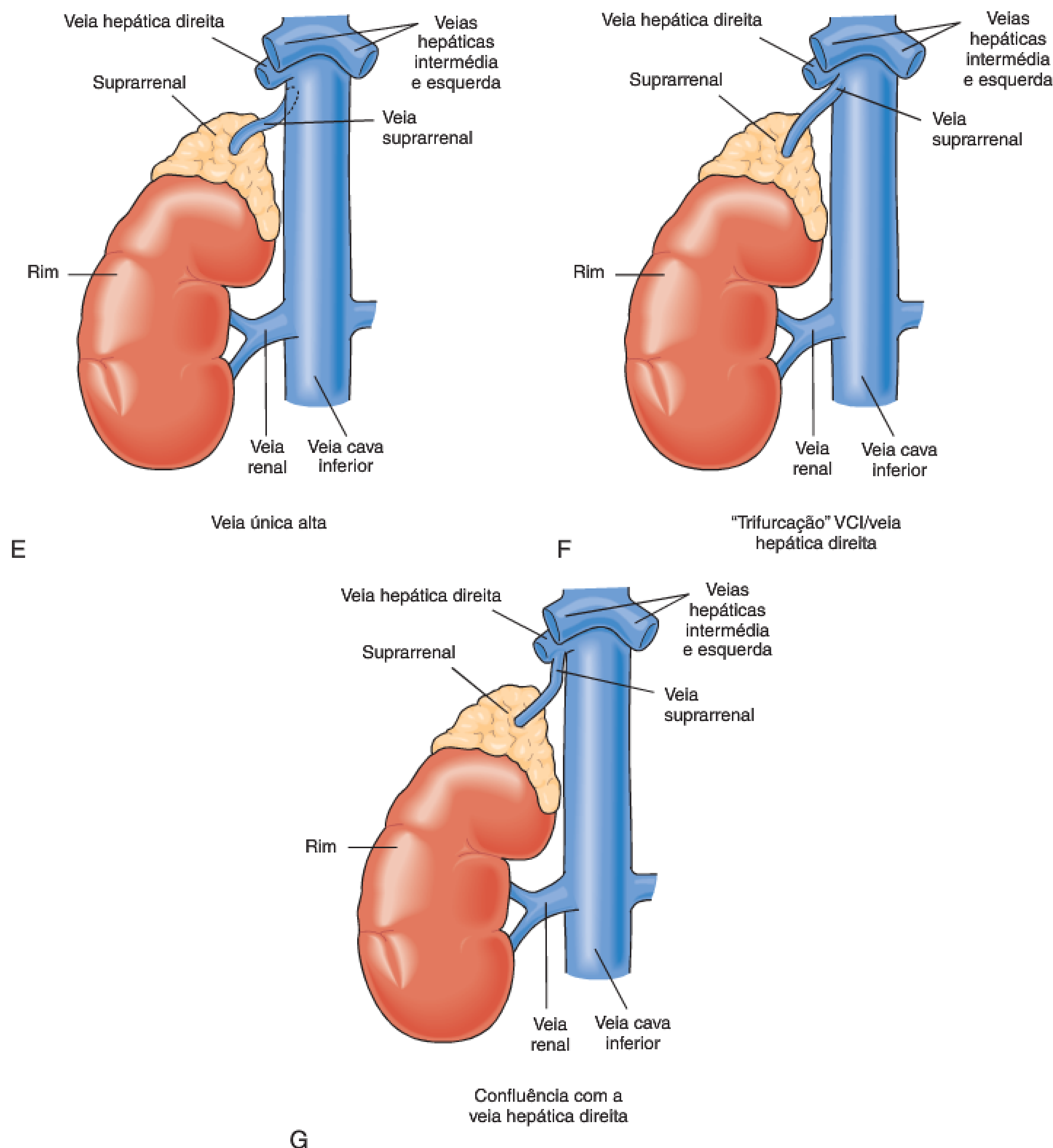
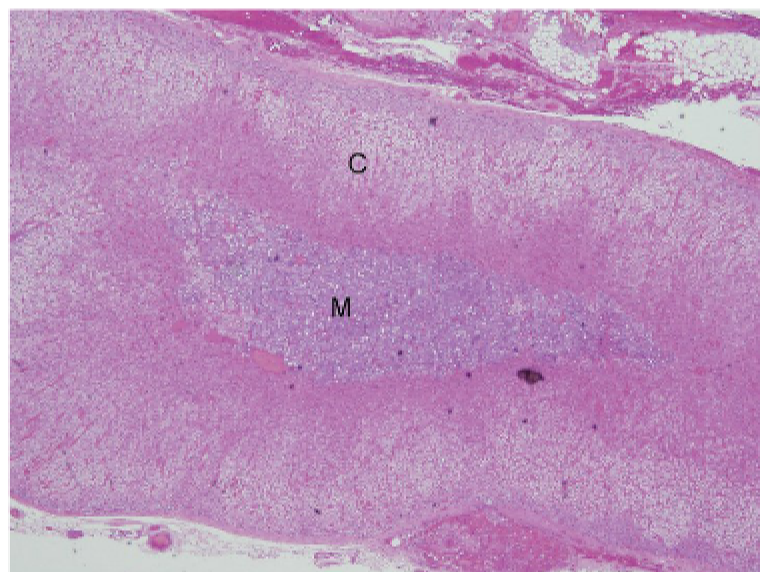
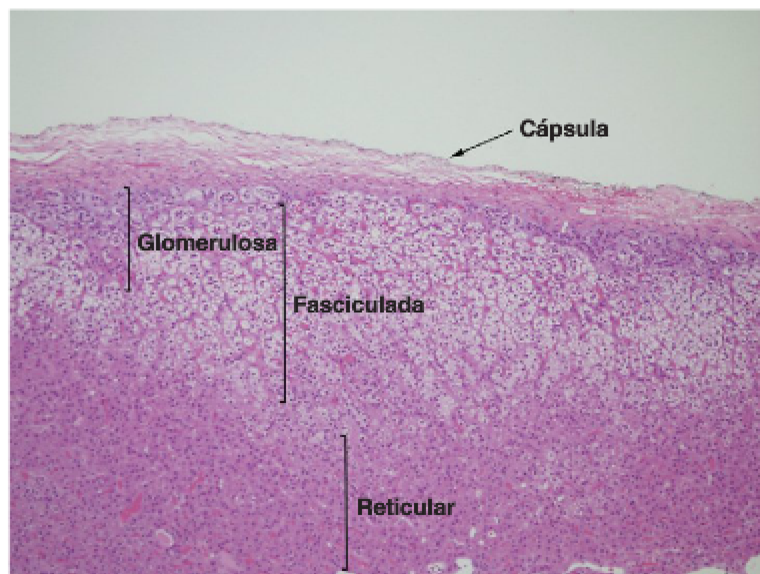


Figura 39-3, cont. **E,** Veia única alta na VCI. **F,** "Trifurcação" VCI/veia hepática direita. **G,** Confluência com a veia hepática direita.

de reações oxidativas, catalisadas predominantemente por enzimas associadas à membrana, pertencentes à família do citocromo P-450 (CYP). A clivagem das cadeias laterais de colesterol produz o composto hormonalmente inativo pregnenolona, o precursor imediato para os hormônios esteroidais suprarrenais. A oxidação seriada pelo CYP17 (movendo-se "para a direita" no diagrama) converte a pregnenolona e a progesterona nos principais esteroides sexuais suprarrenais desidroepiandrosterona (DHEA) e androstenediona. Os passos enzimáticos adicionais, que são limitados às gônadas (não mostradas), levam à produção de testosterona, estrona e estradiol, a partir da androstenediona. A oxidação de pregnenolona e de 17-hidroxipregnenolona no carbono 3, pela 3β-hidroxiesteroide desidrogenase, seguida pela ação de CYP21A2 e de CYP11B1 (movendo-se "para baixo" no diagrama), libera os principais glicocorticoides dos mamíferos: corticosterona e cortisol, sendo somente este último ativo em seres humanos. A aldosterona é gerada por oxidação da corticosterona no carbono 18 pelo CYP11B2 localizado na *zona glomerulosa*. A expressão de CYP17 é limitada às *zonas fasciculada* e *reticular*, desse modo sendo responsá-



A



B

Figura 39-4 **Aparência histopatológica suprarrenal normal. A, Vista com baixa ampliação, demonstrando o córtex (C) e a medula suprarrenais (M). B, Vista com ampliação média, demonstrando camadas individuais do córtex suprarrenal. A espessura da zona glomerulosa varia ao longo de seu comprimento.** (Fotomicrografias gentilmente cedidas pelo Anthony Gill, MD.)

vel pela síntese de glicocorticoides e de esteroides sexuais suprarrenais nessas regiões.

Fisiologia e Metabolismo dos Hormônios Esteroides

Os hormônios esteroides pertencem a uma classe geral de moléculas de sinalização lipofílicas, de baixo peso molecular, que atuam por entrada nas células e ligação aos receptores intracelulares. Esse grupo de hormônios também inclui o hormônio tireoideano, os retinoides e a vitamina D. A ligação do hormônio resulta em alterações na expressão de genes que revelam uma resposta tardia e prolongada, em comparação com as alterações induzidas pelos hormônios peptídicos, que atuam por ligação a receptores celulares superficiais. Na circulação, os hormônios esteroides endógenos ligam-se principalmente a globulinas de ligação altamente específicas. Os níveis séricos dessas proteínas (e, assim, os níveis de hormônio livre) podem ser alterados por certas condições fisiológicas e patológicas, tais como gravidez, síndrome nefrótica e cirrose. Os passos seguintes do metabolismo tanto dos esteroides endógenos quanto farmacológicos geralmente são a hidroxilação, a sulfonação ou a conjugação (ou uma combinação desses processos), produzindo o ácido glicurônico no fígado, seguido por uma excreção urinária. A regulação e as ações fisiológicas dos hormônios esteroides serão discutidas individualmente nas seções seguintes.

Glicocorticoides

A liberação de CRF (fator liberador de corticotropina) no sistema porta hipotalâmico-hipofisário pelos neurônios hipotalâmicos resulta na secreção de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela porção anterior da hipófise. Também ocorre a estimulação da síntese de pró-opiomelanocortina (POMC), um peptídeo grande, precursor do ACTH. O ACTH liga-se ao receptor de ligação à proteína G na superfície das células adrenocorticais e estimula a secreção de glicocorticoides, entre outros efeitos. A gênese de esteroides é estimulada de maneira aguda pelo aumento no transporte de colesterol mediado por StAR e na síntese de pregnenolona por CYP11A1 (enzima de clivagem da cadeia lateral do colesterol). Cronicamente, o ACTH estimula a transcrição de todas as enzimas esteroidogênicas e ajuda a manter a massa celular suprarrenal normal. O ACTH é liberado em pulsos, que normalmente apresentam um ritmo circadiano. Os níveis mais altos de ACTH e, assim, de cortisol, são geralmente detectados ao despertar, com níveis declinando gradualmente durante o dia, até alcançar um nadir no começo da noite. Esse padrão deve ser levado em consideração quando se avalia um paciente para detectar a deficiência ou o excesso de glicocorticoides. O *feedback* negativo pelos glicocorticoides ocorre em ambos os níveis, hipotalâmico e hipofisário.

Os hormônios glicocorticoides apresentam um amplo espectro de efeitos sobre quase todos os sistemas orgânicos do corpo humano. Em geral, eles produzem um estado catabólico que caracteriza a resposta do organismo ao estresse. Os hormônios são assim denominados porque causam alterações no metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídeos e têm um efeito final de aumento das concentrações sanguíneas de glicose. O débito hepático de glicose é elevado pela estimulação da neoglicogênese e ocorre deposição de glicogênio total. A captação de glicose pelos tecidos periféricos é inibida de maneira direta. Os glicocorticoides estimulam a lipólise, com a liberação de ácidos graxos livres na circulação sanguínea, induzindo uma condição geral de resistência à insulina que resulta no catabolismo de proteínas.

Os ácidos graxos e os aminoácidos servem como fontes de energia e substrato para a neoglicogênese. No sistema cardiovascular, os glicocorticoides exercem um efeito permissivo e estimulante sobre a sinalização das catecolaminas, por sensibilização das células da musculatura lisa arterial à estimulação β-adrenérgica e aumento das concentrações de catecolaminas nas junções neuromusculares.[7] Assim, mantêm-se a contratilidade cardíaca e o tônus vascular periférico, o que explica o motivo pelo qual o colapso hemodinâmico que acompanha a insuficiência suprarrenal aguda pode ser tratado com a administração de glicocorticoides.

Os glicocorticoides são agentes imunossupressores e anti-inflamatórios potentes que atuam em muitos níveis. Agudamente, os glicocorticoides reduzem a contagem de eosinófilos e de linfócitos circulantes, ao mesmo tempo em que aumentam a contagem de neutrófilos. Promovem a apoptose dos linfócitos, com redução da produção de citocinas e de imunoglobu-

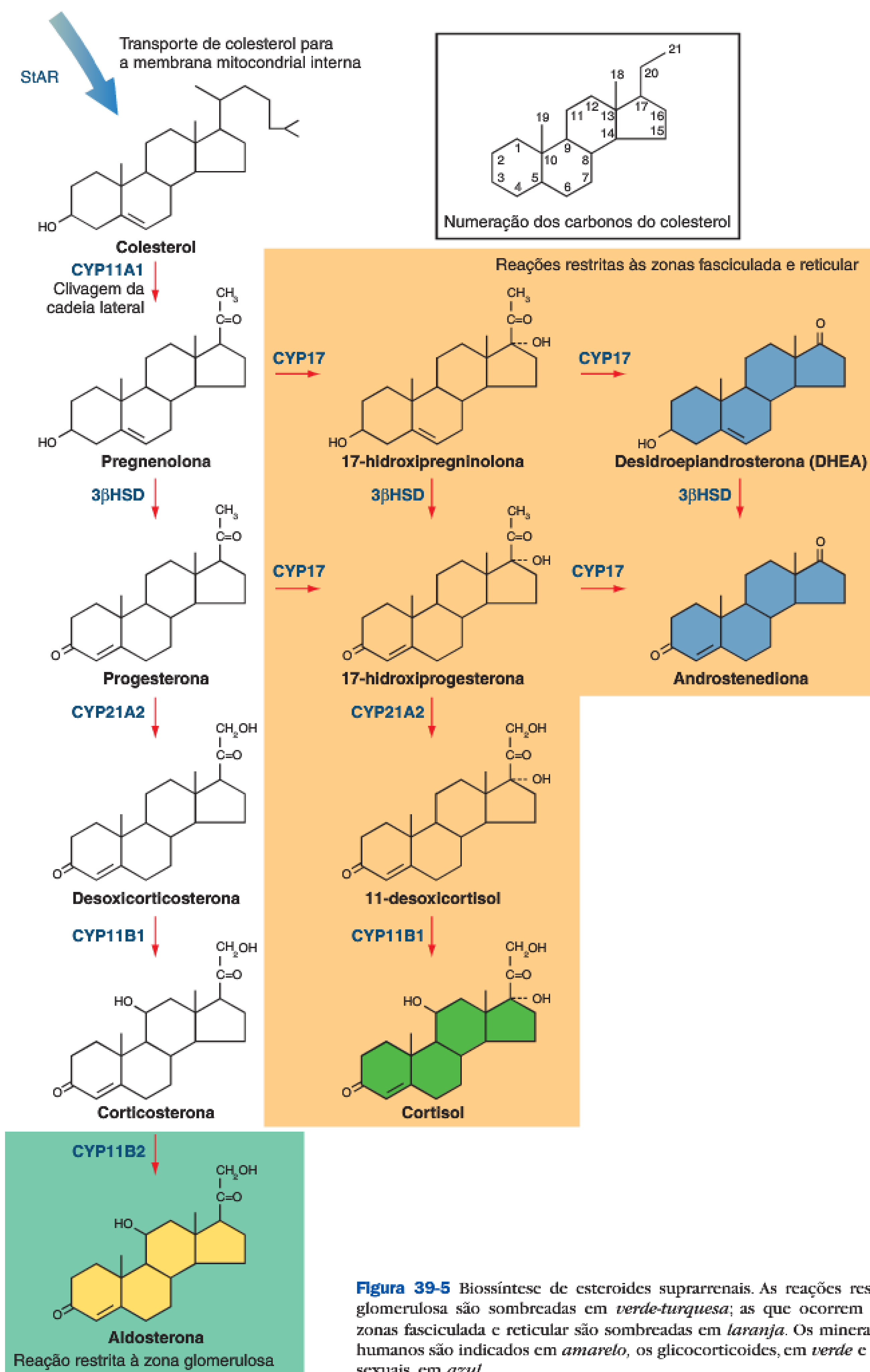


Figura 39-5 Biossíntese de esteroides suprarrenais. As reações restritas à zona glomerulosa são sombreadas em *verde-turquesa*; as que ocorrem somente nas zonas fasciculada e reticular são sombreadas em *laranja*. Os mineralocorticoides humanos são indicados em *amarelo*, os glicocorticoides, em *verde* e os esteroides sexuais, em *azul*.

linas, e supressão da liberação de histamina. Os glicocorticoides também reduzem a síntese de prostaglandinas através da inibição da fosfolipase A_2. Os efeitos patológicos adicionais dos glicocorticoides serão discutidos mais adiante, na seção sobre o excesso de glicocorticoides.

Mineralocorticoides

A liberação de aldosterona na *zona glomerulosa* é regulada principalmente pela angiotensina II e pelos níveis de potássio no sangue. O eixo renina-angiotensina-aldosterona é responsável pelo fornecimento de sódio para os túbulos contornados distais dos rins. O baixo fornecimento de sódio que ocorre em estados como hipovolemia, choque, vasoconstrição da artéria renal e hiponatremia estimula a liberação de renina a partir do aparelho justaglomerular. O pró-hormônio angiotensinogênio é sintetizado pelo fígado, sendo clivado pela renina, formando a angiotensina I inativa. Clivagens adicionais da angiotensina I pela enzima conversora da angiotensina nos pulmões e em outros pontos do organismo produzem angiotensina II, um vasoconstritor potente e estimulante da liberação de aldosterona. A liberação de aldosterona também é altamente sensível a variações mínimas no nível sanguíneo de potássio. A hipocalemia reduz a liberação de aldosterona por supressão da secreção de renina e também por ação direta sobre a *zona glomerulosa*. A hipercalemia tem o efeito oposto.

A aldosterona regula o volume de fluido circulante e o equilíbrio eletrolítico, por promover a retenção de sódio e cloro nos túbulos distais. Os íons potássio e hidrogênio são secretados na urina. Agudamente, observa-se a expansão do volume de fluidos extracelulares e uma elevação na pressão arterial, após a infusão de aldosterona. Um *feedback* negativo ocorre primariamente através de um aumento na oferta de sódio para o túbulo distal, suprimindo a liberação de renina.

Esteroides Sexuais Suprarrenais

A secreção dos andrógenos suprarrenais androstenediona, DHEA e DHEA-S (o derivado sulfonado de DHEA, sintetizado tanto na suprarrenal quanto no fígado) é regulada pelo ACTH e por outros mecanismos ainda não compreendidos totalmente. Dos três, a androstenediona é produzida em menores quantidades. Os efeitos fisiológicos dos esteroides sexuais suprarrenais geralmente são fracos, em comparação com os dos esteroides sexuais gonadais, principalmente em homens. Em mulheres, a conversão periférica de DHEA e DHEA-S para andrógenos mais potentes, incluindo androstenediona, testosterona e diidrotestosterona, estimula o crescimento normal de pelos axilares e púbicos e pode desempenhar um papel na manutenção da libido e na sensação de bem-estar.

Biossíntese e Fisiologia das Catecolaminas

A síntese de catecolaminas na medula suprarrenal começa com a hidroxilação da tirosina, um passo limitante da taxa que produz diidroxifenilalanina (L-dopa) no citosol (Fig. 39-6). A decarboxilação de L-dopa produz dopamina, que é incorporada por grânulos neurossecretores, sofrendo β-hidroxilação, para formar norepinefrina. A epinefrina é produzida por ação de PNMT, que diferentemente de outras enzimas envolvidas na síntese das catecolaminas, localiza-se nas células cromafins da medula suprarrenal e no órgão de Zuckerkandl. A estimulação simpática da medula suprarrenal leva à despolarização da membrana das células cromafins e à liberação de catecolaminas armazenadas para a circulação. Os níveis basais da secreção das catecolaminas suprarrenais normalmente são baixos, embora grandes aumentos (de até 50 vezes) nos níveis possam ser observados em resposta a fatores estressantes, psicológicos ou fisiológicos importantes. As respostas dos tecidos-alvo são mediadas por receptores α e β-adrenérgicos. Os receptores α-adrenérgicos revelam maior afinidade pela norepinefrina do que pela epinefrina, e o inverso é verdadeiro em relação aos receptores β-adrenérgicos.

A estimulação dos β_1-receptores miocárdicos leva a um aumento na frequência cardíaca e na contratilidade do miocárdio. A estimulação dos receptores β_2 produz relaxamento da musculatura lisa de tecidos tais como útero, brônquios e nas arteríolas da musculatura esquelética. Os receptores α_1 são responsáveis pela mediação da vasoconstrição em tecidos como a pele e o trato gastrointestinal, entre outros. Os receptores α_2 são localizados em sítios pré-sinápticos no sistema nervoso central, onde são responsáveis pela mediação da atenuação do fluxo simpático eferente. O efeito final das catecolaminas suprarrenais liberadas é aumentar o fluxo sanguíneo e o fornecimento de oxigênio para o cérebro, coração e musculatura esquelética (que são essenciais para a resposta de "luta ou fuga"), em detrimento de outros sistemas orgânicos.

Clearance das Catecolaminas

As catecolaminas são compostos potentes e de ação curta, com meia-vida plasmática de cerca de 1 minuto. Sua presença nas sinapses e na circulação é controlada por uma rigorosa regulação negativa, tanto pela recaptação quanto por sua degradação. As vias de degradação merecem uma discussão mais aprofundada, pois produzem os metabólitos comumente mensurados na avaliação bioquímica do feocromocitoma (discutido mais adiante). A epinefrina e a norepinefrina são inativadas por uma ou ambas as enzimas a seguir: monoaminoxidase (MAO) e catecol-*O*-metiltransferase (COMT) (Fig. 39-6). A metilação inicial por COMT produz metanefrina e normetanefrina, que podem ser detectadas tanto no plasma quanto na urina. Seus níveis plasmáticos relativamente estáveis, que contrastam com as grandes flutuações observadas nos níveis plasmáticos de epinefrina e de norepinefrina, fazem com que metanefrina e normetanefrina sejam marcadores diagnósticos interessantes.[8] A ação sequencial de MAO e COMT gera um produto final importante, o ácido vanilmandélico. Os metabólitos das catecolaminas são excretados pela urina, algumas vezes após a sulfonação ou a conjugação para ácido glicurônico no fígado.

ERROS INATOS DO METABOLISMO: HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÊNITA

A hiperplasia suprarrenal congênita (HSRC) é um distúrbio hereditário relativamente comum, que suscita uma reflexão sobre os mecanismos de biossíntese de esteroides e seu *feedback* negativo. Embora seis defeitos enzimáticos sejam apontados como causadores de HSRC, mais de 90% dos casos são relacionados à deficiência do CYP21A2 (também conhecida como *deficiência de 21-hidroxilase*), que será discutida neste capítulo. Já foram descritos vários fenótipos desse distúrbio. Em 75% dos casos, a deficiência de CYP21A2 clássica se manifesta como uma forma perdedora de sal, na qual o comprometimento da 21-hidroxilação da progesterona leva à deficiência de aldosterona.

Além disso, o comprometimento da 21-hidroxilação da 17-hidroxiprogesterona resulta em deficiência de cortisol. A forma perdedora de sal manifesta-se nas primeiras semanas de vida como hipovolemia, hipercalemia e hiper-reninemia. A redução do *feedback* negativo leva a um aumento na secreção de ACTH e a um acúmulo dos precursores dos hormônios

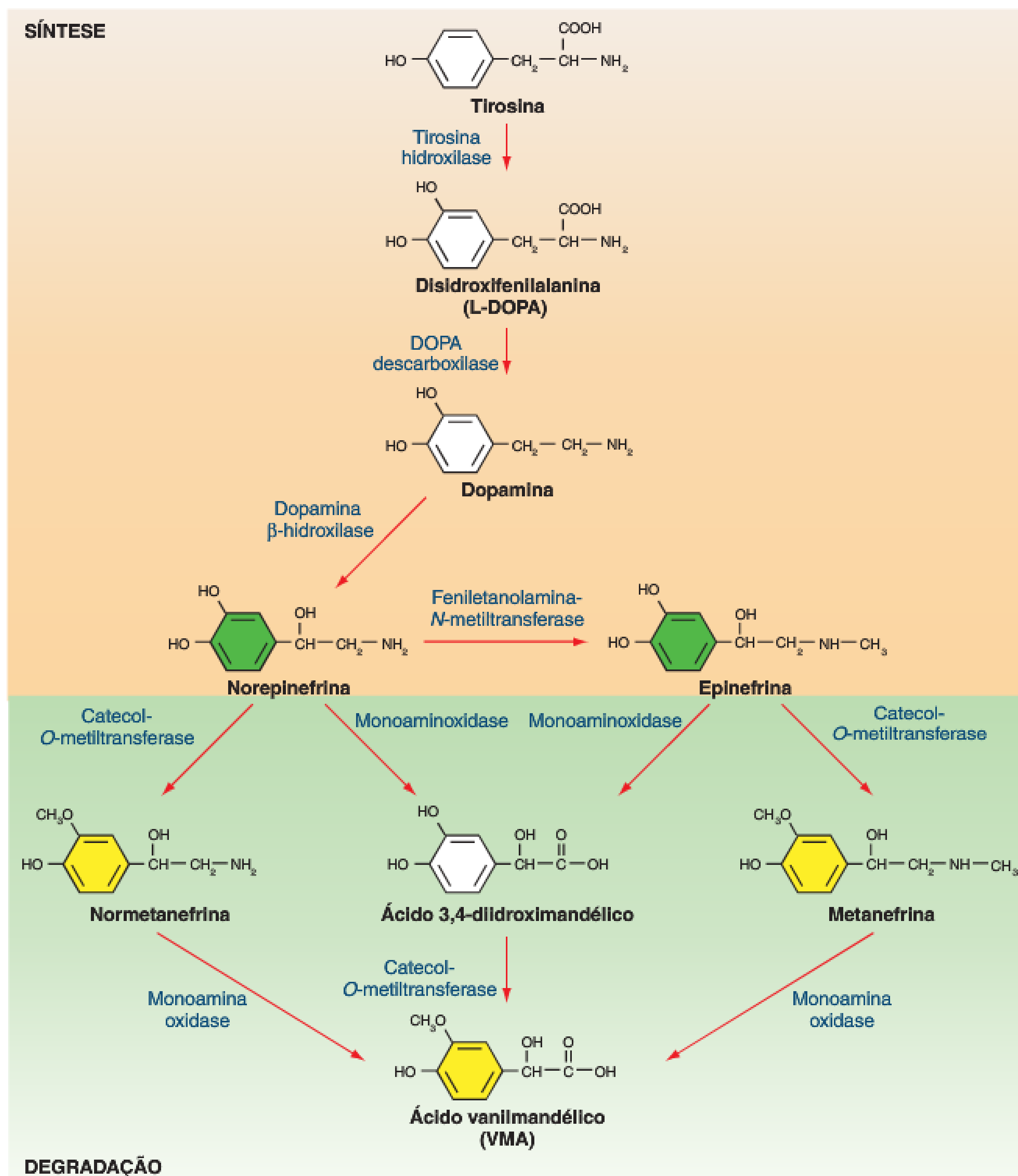


Figura 39-6 Biossíntese das catecolaminas e seu metabolismo. Os passos da síntese são sombreados em *laranja*. Os passos de degradação são sombreados em *verde-turquesa*. As principais catecolaminas são indicadas em *verde*, os principais metabólitos, em *amarelo*.

esteroidais de CYP21A2. O desvio dos precursores para a oxidação no carbono 17 produz um excesso de andrógenos suprarrenais, que leva à presença de genitália ambígua em meninas recém-nascidas. Em uma minoria dos casos, a deficiência de CYP21A2 se manifesta como uma forma virilizante simples, na qual a síntese de aldosterona encontra-se intacta. O diagnóstico de HSRC é feito por triagem bioquímica, para detecção de níveis plasmáticos elevados de 17-hidroxiprogesterona, seguida pela confirmação genética e por testes de provocação bioquímica. O tratamento é centrado na reposição de glicocorticoides e mineralocorticoides e também na correção cirúrgica das anomalias genitais em meninas.[9]

INSUFICIÊNCIA SUPRARRENAL

Insuficiência Suprarrenal Primária (Doença de Addison)

Addison descreveu originalmente 10 pacientes com "anemia ... fragilidade da ação cardíaca ... [e] uma alteração peculiar na coloração da pele", principalmente em associação à destruição tuberculosa das glândulas suprarrenais. Essa doença rara é mais comumente manifestada como fraqueza e fadiga, anorexia, náuseas ou vômitos, perda de peso, hiperpigmentação, hipotensão e distúrbios eletrolíticos (hiponatremia e hipercalemia).

A hiperpigmentação, previamente considerada como sendo causada por níveis elevados de POMC e de seu produto de clivagem, o hormônio α-melanócito-estimulante, agora se acredita que seja resultante de melanogênese induzida pelo ACTH.[10] A insuficiência hormonal secundária à doença suprarrenal intrínseca surge de três mecanismos gerais: disgenesia/hipoplasia suprarrenal congênita, deficiência na gênese de esteroides e destruição suprarrenal. Desses, a destruição suprarrenal por causas autoimunes é o mecanismo mais comum, seguida por suprarrenalite infecciosa (tuberculosa, fúngica ou viral), a substituição do tecido suprarrenal por tumor metastático, e hemorragia suprarrenal (síndrome de Waterhouse-Friderichsen). Esta última ocorre em casos de septicemia por meningococos ou por outros microrganismos, sendo mais comum em pacientes pediátricos e asplênicos.[11]

Insuficiência Suprarrenal Secundária

A insuficiência suprarrenal secundária é um distúrbio relativamente comum, que resulta de deficiência de ACTH e frequentemente ocorre em casos de suspensão abrupta de esteroides farmacológicos. Os pacientes tratados com altas doses suprafisiológicas de glicocorticoides (maiores que o equivalente a 20 mg diários de prednisona, Tabela 39-1) por mais de 5 dias e os indivíduos que recebem baixas doses suprafisiológicas por mais de 3 semanas estão sob risco de supressão do eixo HPA.

Do mesmo modo, o manejo cirúrgico da síndrome de Cushing (veja adiante) resulta em suspensão abrupta de glicocorticoides. A taxa de recuperação da supressão do eixo HPA varia de acordo com a duração e a gravidade do excesso de glicocorticoides prévio, e a necessidade de suplementação de glicocorticoides pode durar vários anos.[12] Outras causas menos comuns de insuficiência suprarrenal secundária incluem o pan-hipopituitarismo secundário à lesão neoplásica ou infiltrativa, doenças granulomatosas e hemorragia/infarto hipofisário. O infarto hipofisário pode ocorrer em casos de hemorragia puerperal grave (síndrome de Sheehan).

Insuficiência Suprarrenal em Pacientes Críticos

Um número crescente de textos da literatura sugere que os pacientes com doenças críticas, com sepse ou síndrome de resposta inflamatória sistêmica, possam ser afetados por uma disfunção aguda reversível do eixo HPA. A incidência do distúrbio é aproximadamente de 30% em pacientes com doenças críticas, embora esse valor possa ser mais alto em indivíduos com choque séptico. Um aspecto que ainda precisa ser definido é se esses pacientes apresentam aumento da mortalidade devido à insuficiência suprarrenal. Os mecanismos propostos para a disfunção reversível do eixo HPA incluem a resistência suprarrenal ao ACTH e a redução da resposta de tecidos-alvo aos glicocorticoides. A suplementação de glicocorticoides em pacientes sépticos foi abordada por pelo menos 14 ensaios randomizados e controlados.

Nesses estudos, parece haver uma relação inversa entre os benefícios de sobrevida e a dose de glicocorticoides, com as doses fisiológicas (p. ex., de reposição) produzindo um benefício de sobrevida relativa médio de 1,33 e as doses altas suprafisiológicas sendo relacionadas com um prejuízo significativo. Embora os dados continuem sendo controvertidos, as evidências mais recentes são sugestivas de que os pacientes com choque séptico dependente de vasopressor possam se beneficiar de cursos de 5 a 7 dias de glicocorticoides, em doses na faixa de 400 mg/dia ou menos de hidrocortisona ou equivalente.[13]

Crise Suprarrenal

A insuficiência suprarrenal aguda, ou crise suprarrenal, é uma condição potencialmente fatal que ocorre tipicamente em indivíduos com função adrenocortical limítrofe, que são submetidos a fatores fisiológicos estressantes agudos significativos, tais como infecção ou trauma. A perda completa e súbita da função suprarrenal, como ocorre na síndrome de Waterhouse-Friderichsen e em certas condições de hipercoagulabilidade, também pode ocorrer na crise suprarrenal. Os achados clínicos incluem choque, dor abdominal, febre, náuseas e vômitos, distúrbios eletrolíticos e, ocasionalmente, hipoglicemia. A deficiência de mineralocorticoides, resultando em uma incapacidade de manter o volume intravascular e o nível de sódio, é o mecanismo patogênico primário, embora a diminuição da resposta cardiovascular às catecolaminas secundária à deficiência de glicocorticoides também desempenhe um papel nesse mecanismo. O tratamento da crise suprarrenal concentra-se em torno da ressuscitação intravenosa (IV) com grandes volumes (> 2 L) de solução salina isotônica e da administração de glicocorticoides, na forma de hidrocortisona (100 mg IV a cada 6-8 horas) ou dexametasona (4 mg IV a cada 24 horas). A dexametasona tem ação prolongada e possui a vantagem de não interferir nos ensaios bioquímicos para a determinação da produção de glicocorticoides endógenos. Ironicamente, a reposição de mineralocorticoides não é uma prioridade precoce, pois os efeitos de retenção de sódio e de fluidos dos mineralocorticoides somente são observados vários dias após sua administração. O equilíbrio hidroeletrolítico pode ser alcançado rapidamente, por infusão de solução salina.[14]

Tabela 39-1 Propriedades dos Glicocorticoides Endógenos e Farmacológicos Comumente Utilizados

COMPOSTO	V/VO*	NOME COMERCIAL COMUM	POTÊNCIA RELATIVA	DOSE FISIOLÓGICA DIÁRIA	INTERVALO ENTRE AS DOSES
Cortisol = hidrocortisona	Ambas	Cortef® (VO) Solu-Cortef® (IV)	1×	20 mg	a cada 8-12 h
Cortisona	VO	—	0,8×	25 mg	a cada 8-12 h
Prednisona	VO	—	4×	5 mg	a cada 24 h
Prednisolona	VO	—	4×	5 mg	a cada 24 h
Metilprednisolona	Ambas	Medrol® (VO) Solu-Medrol® (IV)	5×	4 mg	a cada 24 h
Dexametasona†	Ambas	Decadron®	25×	1 mg	a cada 24 h

*As doses orais e intravenosas são similares.

†Não apresenta reação cruzada com o ensaio de dosagem de cortisol.

Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Suprarrenal

Assim como para a maioria dos distúrbios endócrinos, o diagnóstico da insuficiência suprarrenal depende de o profissional estar atento e suspeitar da presença da doença. As manifestações clínicas já foram discutidas anteriormente. Os cirurgiões têm maior probabilidade de encontrar pacientes com insuficiência suprarrenal na unidade de terapia intensiva, nos serviços de trauma ou na sala cirúrgica, quando tratam de pacientes com doenças crônicas dependentes de esteroides. É necessário lançar mão dos testes de rotina e de provocação para confirmar o diagnóstico (Fig. 39-7).

O primeiro passo é documentar a produção inadequada de cortisol, pode ser feito por mensuração dos níveis matinais de cortisol no soro ou na saliva. Na maioria dos pacientes, uma concentração sérica de cortisol matinal maior que 15 μg/dL e uma concentração salivar de cortisol matinal maior que 5,8 ng/mL são fatores que excluem efetivamente a presença de insuficiência suprarrenal. Esses valores de corte são ajustados deliberadamente em níveis altos, para maximizar a sensibilidade em detrimento da especificidade desse teste de triagem. Pacientes cujos valores ficarem abaixo desses limiares devem ser submetidos ao teste de provocação com ACTH exógeno (cosintropina). O teste com estimulação por altas doses de cosintropina é realizado por administração de 250 μg de cosintropina, seguida pela mensuração dos níveis séricos de cortisol 30 a 60 minutos depois. Um teste positivo (p. ex., um nível de cortisol estimulado de menos de 18 μg/dL) é altamente sugestivo da presença de insuficiência suprarrenal. Do mesmo modo, um teste com resultado normal reduz bastante a probabilidade de diagnóstico, embora os resultados falso-negativos possam ocorrer em pacientes com insuficiência suprarrenal leve, de início recente ou secundária. Os valores de corte mais altos (25 μg/dL) são recomendados para a avaliação de pacientes com doenças críticas.[15] Após o diagnóstico de insuficiência suprarrenal ter sido feito, deve-se determinar o nível de ACTH matinal, para estabelecer o diagnóstico diferencial entre insuficiência suprarrenal primária e secundária.

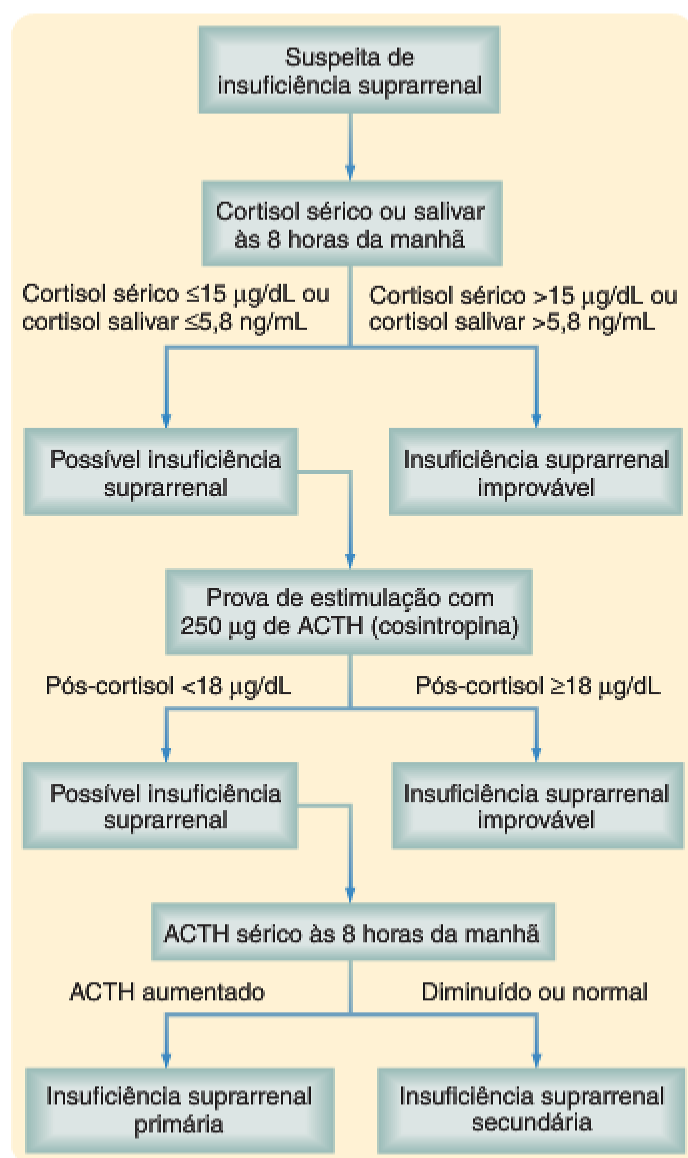


Figura 39-7 Algoritmo para o diagnóstico de insuficiência suprarrenal. Avalia-se inicialmente a adequação da produção de cortisol pela mensuração do cortisol matinal. Os pacientes com valores baixos ou limítrofes são submetidos à prova de provocação, por estimulação com hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), mensurando-se o cortisol sérico antes e 30 a 60 minutos após a administração de ACTH. A falha em detectar uma resposta adequada ao ACTH estabelece o diagnóstico de insuficiência suprarrenal na maioria dos casos. A causa de insuficiência suprarrenal é, então, pesquisada novamente, com a mensuração do ACTH matinal.

O tratamento da crise suprarrenal já foi discutido anteriormente. A meta da terapia de manutenção para a insuficiência suprarrenal crônica é repor os níveis fisiológicos de glicocorticoides e de mineralocorticoides. A produção diária de cortisol de um adulto situa-se na faixa de 10 a 20 mg, que podem ser repostos pela administração de prednisona 5 mg/dia, um agente biodisponível por via oral, de longa duração. A terapia de reposição típica para os mineralocorticoides consiste em fludrocortisona 0,1 mg/dia. É necessário administrar doses crescentes correspondentes de glicocorticoides durante os períodos de estresse fisiológico menor ou maior, tais como as infecções leves (estresse menor) e também traumatismos, infecções significativas, queimaduras ou operação eletiva (estresse maior).

Administração Perioperatória de Esteroides

As recomendações relacionadas à administração de glicocorticoides durante a operação eletiva são baseadas primariamente em estudos retrospectivos não controlados. A necessidade de doses suprafisiológicas de glicocorticoides nesses casos em geral tem sido superestimada. Os pacientes com insuficiência suprarrenal secundária, resultante do tratamento crônico com glicocorticoides para condições autoimunes ou inflamatórias, apresentam 1% a 2% de risco de desenvolver crise hipotensiva, se não receberem cobertura glicocorticoide perioperatória. Para prevenir essa complicação rara mas extremamente prejudicial, os usuários crônicos de glicocorticoides devem receber pelo menos uma manutenção de sua dose usual de glicocorticoides durante todo o período perioperatório. A suplementação acima desses níveis é administrada em cursos curtos, de acordo com as diretrizes citadas na Tabela 39-2.[16] Os pacientes submetidos à adrenalectomia unilateral recebem suplementação de glicocorticoides somente se o diagnóstico subjacente for de síndrome de Cushing.

DOENÇAS DO CÓRTEX SUPRARRENAL

Hiperaldosteronismo Primário

Epidemiologia e Características Clínicas

O hiperaldosteronismo primário, ou seja, o desequilíbrio da liberação de aldosterona excessiva por uma das ou ambas as

glândulas suprarrenais, foi descrito primeiramente por Jerome Conn, um endocrinologista da University of Michigan, em 1954. O hiperaldosteronismo primário classicamente manifesta-se como hipocalemia e hipertensão resistente, embora relatos recentes tenham revelado que a maioria dos pacientes possa ser normocalêmica, dependendo da população incluída na triagem. A hipocalemia é provavelmente uma manifestação da doença grave ou em estádio tardio. A prevalência de hiperaldosteronismo primário tem sido foco de debates consideráveis. Até pouco tempo atrás, era crença geral que essa condição afetasse aproximadamente 1% dos pacientes com hipertensão. A aplicação disseminada da relação aldosterona-renina, discutida mais adiante, como um teste de triagem em certos centros levou a relatos de uma prevalência de 10% a 40% de hiperaldosteronismo primário entre os indivíduos com hipertensão.[17] Existe um certo consenso de que esses números mais altos reflitam fortes tendências de encaminhamento e que a prevalência real em pacientes hipertensos não selecionados seja provavelmente de 7% ou menos. Sabe-se que o uso indiscriminado da relação aldosterona-renina para identificar pacientes com hiperaldosteronismo primário reduz significativamente a fração de pacientes com doença passível de tratamento com intervenção cirúrgica (aldosteronoma unilateral), embora haja um aumento do número absoluto de casos tratados cirurgicamente.[18]

A idade média no diagnóstico de hiperaldosteronismo primário é de cerca de 50 anos e a doença apresenta uma leve predileção pelos homens. A maioria dos pacientes é assintomática, embora aqueles com hipocalemia significativa possam queixar-se de câibras musculares, fraqueza ou parestesia. Os pacientes tipicamente têm hipertensão moderada a grave, que é refratária à terapia clínica. É comum que esses indivíduos façam uso de dois a quatro medicamentos anti-hipertensivos. É possível observar a presença de responsividade à espironolactona, uma característica preditiva de boa resposta ao tratamento cirúrgico.

O hiperaldosteronismo primário é uma causa potencialmente curável de doença cardiovascular significativa. Um estudo recente, que comparou 124 indivíduos com hiperaldosteronismo primário confirmado bioquimicamente e controles hipertensos pareados por idade e pela pressão arterial sistólica, revelou que o hiperaldosteronismo primário está associado a um aumento significativo no risco de acidente vascular cerebral (AVC), infarto do miocárdio, fibrilação atrial e hipertrofia ventricular esquerda.[19] Esses dados corroboram as evidências existentes de que as sequelas cardiovasculares adversas do hiperaldosteronismo primário são maiores do que as causadas isoladamente por elevação da pressão arterial. A remoção bem-sucedida de um aldosteronoma leva à regressão de muitas dessas alterações fisiológicas adversas.

As causas mais comuns de hiperaldosteronismo primário são o adenoma unilateral produtor de aldosterona (aldosteronoma) e a hiperplasia suprarrenal bilateral (também denominada *hiperaldosteronismo idiopático*, Tabela 39-3). No passado, o aldosteronoma estava presente em mais de 60% dos casos, mas esse valor vem diminuindo substancialmente à medida que uma triagem não seletiva com a relação aldosterona-renina tem sido aplicada. Esse fenômeno pode refletir uma intensificação na detecção da hiperplasia, que se caracteriza por anormalidades bioquímicas mais leves do que as que ocorrem com o aldosteronoma.

Diagnóstico Bioquímico e Localização

A meta dos testes diagnósticos é a identificação e a determinação da lateralidade dos aldosteronomas. Existe um consenso relativo de que a triagem bioquímica deveria ser realizada em todos os pacientes com hipertensão e com hipocalemia de origem indeterminada, bem como naqueles com hipertensão suficientemente resistente à terapia clínica para garantir a pesquisa de hipertensão secundária. O estabelecimento do diagnóstico de hiperaldosteronismo primário começa com a determinação da

Tabela 39-2 Esquemas Perioperatórios com Glicocorticoides Adequados para Pacientes com Insuficiência Suprarrenal Secundária, Causada pelo Uso Crônico de Esteroides Farmacológicos

GRAU DE ESTRESSE CIRÚRGICO	EXEMPLOS	DOSE DIÁRIA DE GLICOCORTICOIDES
Menor	Procedimentos sob anestesia local, a maioria dos procedimentos em pacientes ambulatoriais, reparação de hérnia inguinal	Hidrocortisona, 25 mg ou equivalente
Moderado	Operação periférica, vascular, ortopédica ou abdominal de rotina	Hidrocortisona, 50-75 mg ou equivalente
Maior	Ressecção de câncer gastrointestinal, *bypass* cardiopulmonar	Hidrocortisona, 100-150 mg ou equivalente

Adaptado de Salem M, Tainsh RE Jr, Bromberg J, et al: Perioperative glucocorticoid coverage. A reassessment 42 years after emergence of a problem. Ann Surg 219:416-425, 1994.

Tabela 39-3 Causas de Hiperaldosteronismo Primário*

	TRIAGEM SELETIVA	TRIAGEM NÃO SELETIVA
Adenoma produtor de aldosterona	60%	30%
Hiperplasia suprarrenal bilateral (hiperaldosteronismo idiopático)	35%	65%
Carcinoma adrenocortical produtor de aldosterona	<1%	<1%
Hiperaldosteronismo familiar		
Tipo 1 (aldosteronismo tratável com glicocorticoides)	<1%	<1%
Tipo 2 (aldosteronismo não tratável com glicocorticoides)	<1%	<1%

*A incidência das condições patológicas específicas é altamente dependente do tipo de triagem (seletivo *versus* não seletivo).

relação entre a aldosterona plasmática e a atividade da renina plasmática (expressa aqui como ng/dL dividido por ng/mL·h, Fig. 39-8). Esse teste é realizado após a suspensão de medicações que possam interferir, como a espironolactona, os inibidores da enzima conversora de angiotensina, os diuréticos e os bloqueadores β-adrenérgicos. Valores de corte variáveis são encontrados na literatura, mas um corte em 30 produz uma sensibilidade de aproximadamente 90%.[20] Um subgrupo de pacientes com hipertensão essencial terá níveis mais baixos de renina, que podem resultar em elevações falsas na relação aldosterona-renina. Assim, a inclusão de uma concentração absoluta de aldosterona superior a 15 mg/dL aumenta a especificidade da triagem inicial. Os pacientes com teste positivo e com menos de 30 anos de idade são triados por testes genéticos para aldosteronismo passível de tratamento com glicocorticoides (hiperaldosteronismo familiar tipo 1), especialmente se apresentam uma história familiar de hipertensão de início precoce. Essa rara condição autossômica dominante resulta em regulação anormal da síntese de aldosterona pelo ACTH e pode ser tratada clinicamente.

Os testes bioquímicos confirmatórios têm por objetivo demonstrar níveis inadequadamente elevados (não suprimíveis) de aldosterona pela criação de uma condição de hipervolemia/excesso de sódio. Isso é feito com uma carga de solução salina IV (2 a 3 litros de solução salina isotônica, administrados por um período de 4 a 6 horas, seguidos pela mensuração da aldosterona plasmática) ou por uma carga de sal por via oral (200 mEq = 5.000 mg de sódio diariamente, por um período de 3 dias, seguidos pela mensuração da excreção de aldosterona na urina de 24 horas). Alguns centros administram fludrocortisona em altas doses (0,1 mg, a cada 6 horas) durante a carga de sal oral, para aumentar a especificidade do teste de supressão, mas esse método não foi adotado universalmente.

Após o diagnóstico ter sido confirmado, é feita a localização com imagem anatômica, coleta seletiva de sangue venoso e, algumas vezes, exames de imagem funcional. O fato de a maioria dos aldosteronomas ser inferior a 15 mm em sua dimensão máxima traz consigo um certo desafio para a localização. A tomografia computadorizada (TC) suprarrenal com cortes finos (3 mm) é o teste de localização inicial preferido (Fig. 39-9). Em pacientes com menos de 40 anos de idade, o achado de uma massa suprarrenal solitária, com 1 cm ou mais de tamanho, e uma glândula suprarrenal contralateral normal, é suficiente para

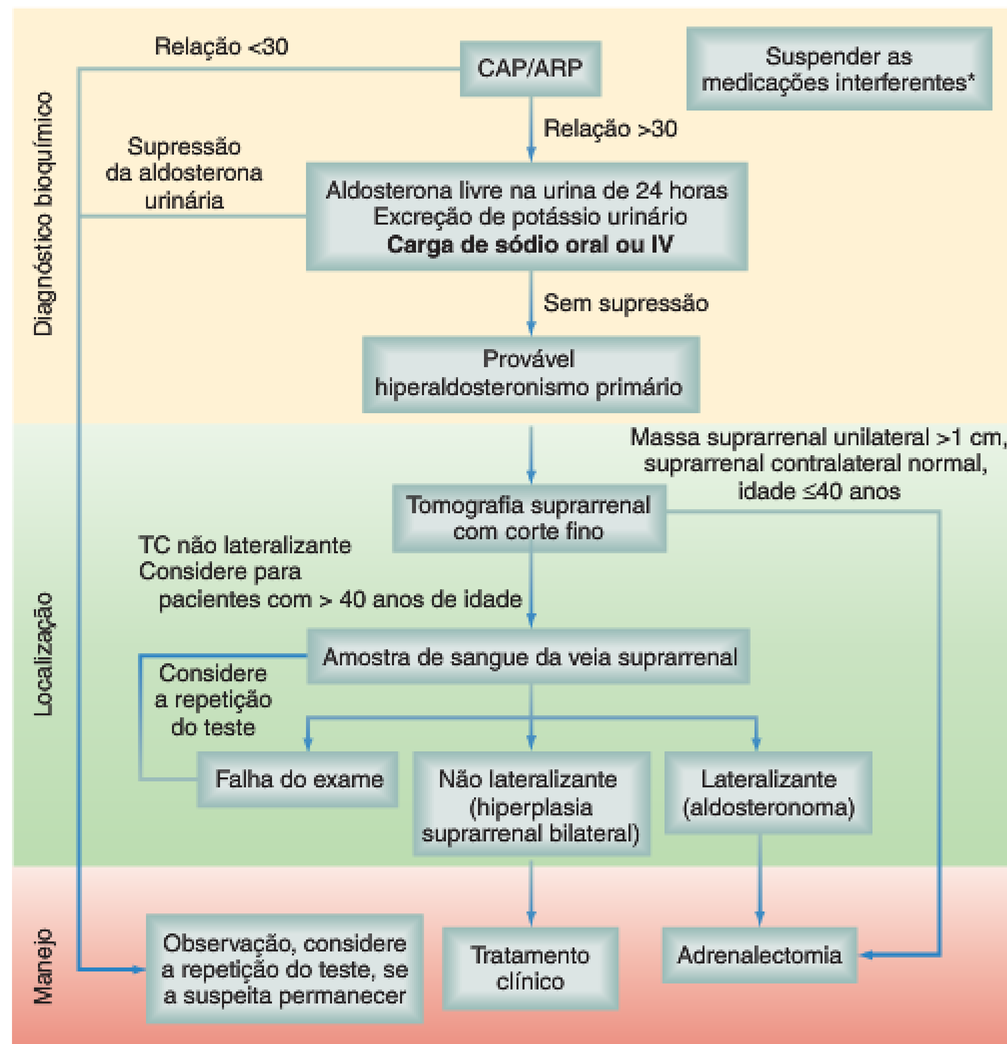
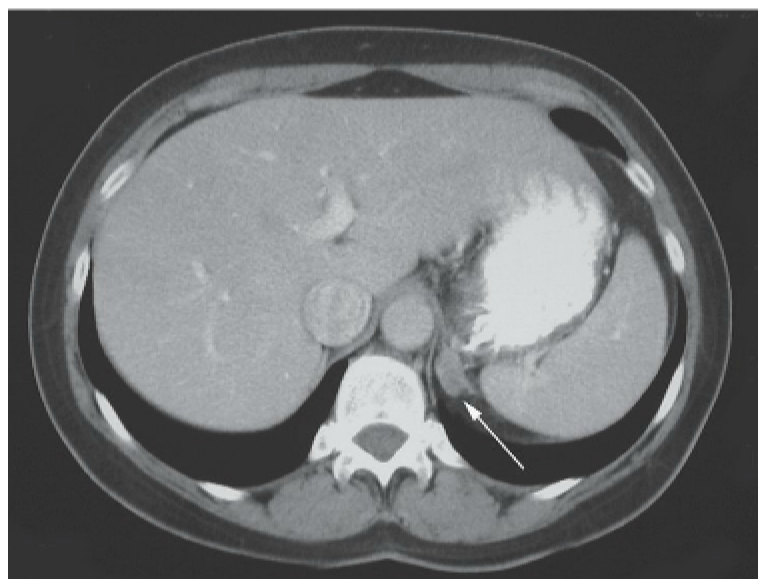


Figura 39-8 Algoritmo para o diagnóstico, localização e manejo do hiperaldosteronismo primário. CAP, concentração de aldosterona plasmática em ng/dL; ARP, atividade da renina plasmática em ng/mL·h. A triagem inicial é realizada com base na relação ARP/CAP, seguida por testes confirmatórios com carga de sódio. Após o diagnóstico bioquímico ter sido estabelecido, tenta-se a localização não invasiva por TC. Os pacientes com evidências nítidas de uma anormalidade unilateral à TC têm indicação para adrenalectomia, com uma taxa de cura superior a 90%. Amostras de sangue da veia suprarrenal são coletadas em pacientes com achados tomográficos equivocados e em pacientes mais velhos, principalmente naqueles com mais de 60 anos de idade, pois os adenomas corticais não funcionais são encontrados em 4% ou mais dessa população e podem causar localização tomográfica falso-positiva.



A

B

Figura 39-9 **Aparência do aldosteronoma nas imagens anatômicas. A, TC contrastada na fase venosa, demonstrando um aldosteronoma esquerdo com 2 cm. B, TC coronal na fase arterial tardia, demonstrando um aldosteronoma esquerdo com 1,7 cm (*seta*) e uma glândula suprarrenal direita normal (*cabeça de seta*).**

a indicação de operação. A adrenalectomia unilateral é responsável por desfechos clínicos bem-sucedidos em aproximadamente 95% desses casos.

O passo seguinte no algoritmo de localização é a coleta seletiva de sangue venoso suprarrenal. Esse exame depende da mensuração simultânea dos níveis de cortisol e de aldosterona na circulação periférica, bem como nas veias suprarrenais esquerda e direita (Fig. 39-10). Uma elevação superior a cinco vezes na concentração de cortisol em uma amostra, em relação ao sangue periférico, é indicativa de uma canulação bem sucedida da veia suprarrenal (controle positivo). A lateralização é indicada por uma relação desequilibrada entre os níveis de aldosterona e cortisol nas veias suprarrenais direita e esquerda, e uma relação quatro vezes maior em um lado do que no outro irá identificar a glândula responsável. Existem controvérsias consideráveis sobre quais pacientes devem ser submetidos a esse exame, um procedimento invasivo com uma taxa de sucesso técnico de 90% em mãos experientes.[21] Há consenso de que a coleta de sangue venoso suprarrenal deveria ser realizada em todos os casos nos quais o diagnóstico bioquímico de hiperaldosteronismo primário tenha sido confirmado e a TC suprarrenal com cortes finos não revele anormalidades ou revele anormalidades bilaterais. Dos pacientes remanescentes que tenham uma massa unilateral à TC, uma fração pequena, mas que não pode ser considerada insignificante (2%-10%) irá representar uma localização falso-positiva, com hiperaldosteronismo persistente após uma adrenalectomia unilateral. Nesses pacientes, a massa suprarrenal representa um adenoma cortical não funcionante e o diagnóstico subjacente correto é um microaldosteronoma contralateral ou uma hiperplasia suprarrenal bilateral, sendo esta última não passível de tratamento cirúrgico.

Como os pacientes com idade igual ou superior a 40 anos têm maior probabilidade de desenvolver adenomas corticais suprarrenais não funcionantes, alguns autores têm defendido a coleta de sangue venoso suprarrenal para todos os pacientes mais velhos. Entretanto, outros pesquisadores recomendam a aplicação universal desse teste no processo diagnóstico do hiperaldosteronismo primário. Em termos práticos, aproximadamente 20% a 30% dos pacientes avaliados para hiperaldosteronismo primário são submetidos à coleta de sangue venoso suprarrenal, quando se trata de pacientes selecionados. A utilidade do exame é limitada por sua baixa taxa de sucesso na maioria dos relatos (40%-80%), sendo a razão mais comum para que a coleta de sangue venoso suprarrenal seja incompleta o insucesso na canulação da veia suprarrenal direita. Frequentemente, contudo, durante a coleta do sangue venoso suprarrenal são obtidas informações de lateralização suficientes para orientar o tratamento cirúrgico, mesmo quando o exame não é seletivo bilateralmente.[22] Os exames funcionais com radioisótopos ^{131}I-6-β-iodometilnorcolesterol (NP-59) podem ser considerados como testes de localização de terceira linha para pacientes sem informações de lateralização conclusivas à TC ou à coleta de sangue venoso suprarrenal. A sensibilidade do teste com NP-59 é baixa em tumores pequenos. Em sua maioria, os aldosteronomas inicialmente são pequenos e aqueles com tomografias negativas representam um subgrupo de tumores ainda menores. Por essas razões, o exame com NP-59 em geral não ajuda no manejo do hiperaldosteronismo primário.

Manejo Cirúrgico e Resultados

A adrenalectomia laparoscópica é o procedimento preferido para o manejo do aldosteronoma e para a maioria dos outros tumores suprarenais.[23] A cura do hiperaldosteronismo primário é definida por *end points* clínicos e bioquímicos. Já nas primeiras 24 horas após uma operação bem-sucedida, observam-se reduções na pressão arterial, na necessidade de medicação anti-hipertensiva e nos níveis plasmáticos/urinários de aldosterona, bem como a resolução da hipocalemia (se previamente presente). As taxas de cura globais variam de 75% a 95% em centros de subespecialidade, dependendo dos critérios específicos para a cura que forem utilizados. Em geral, em mais de 80% dos pacientes pode-se esperar a normalização da pressão arterial ou uma redução significativa na necessidade de medicação anti-hipertensiva (tipicamente de três a quatro medicamentos para apenas um). Em alguns pacientes, dependendo do grau de sobrecarga de sódio pré-operatório, a pressão arterial pode levar várias semanas para apresentar uma redução. Nossa conduta prática é suspender a administração de toda a medicação anti-hipertensiva imediatamente após a intervenção cirúrgica, com exceção dos β-bloqueadores, que devem ser reduzidos gradualmente para evitar um fenômeno de rebote. Em pacientes que continuam a ser hipertensos no período inicial, as medicações podem ser reintroduzidas temporariamente, conforme a necessidade, até que a pressão arterial alcance gradualmente um novo equilíbrio, com o passar do tempo.

Existe um subgrupo de pacientes com as seguintes características pré-operatórias que demonstra menos benefícios com o

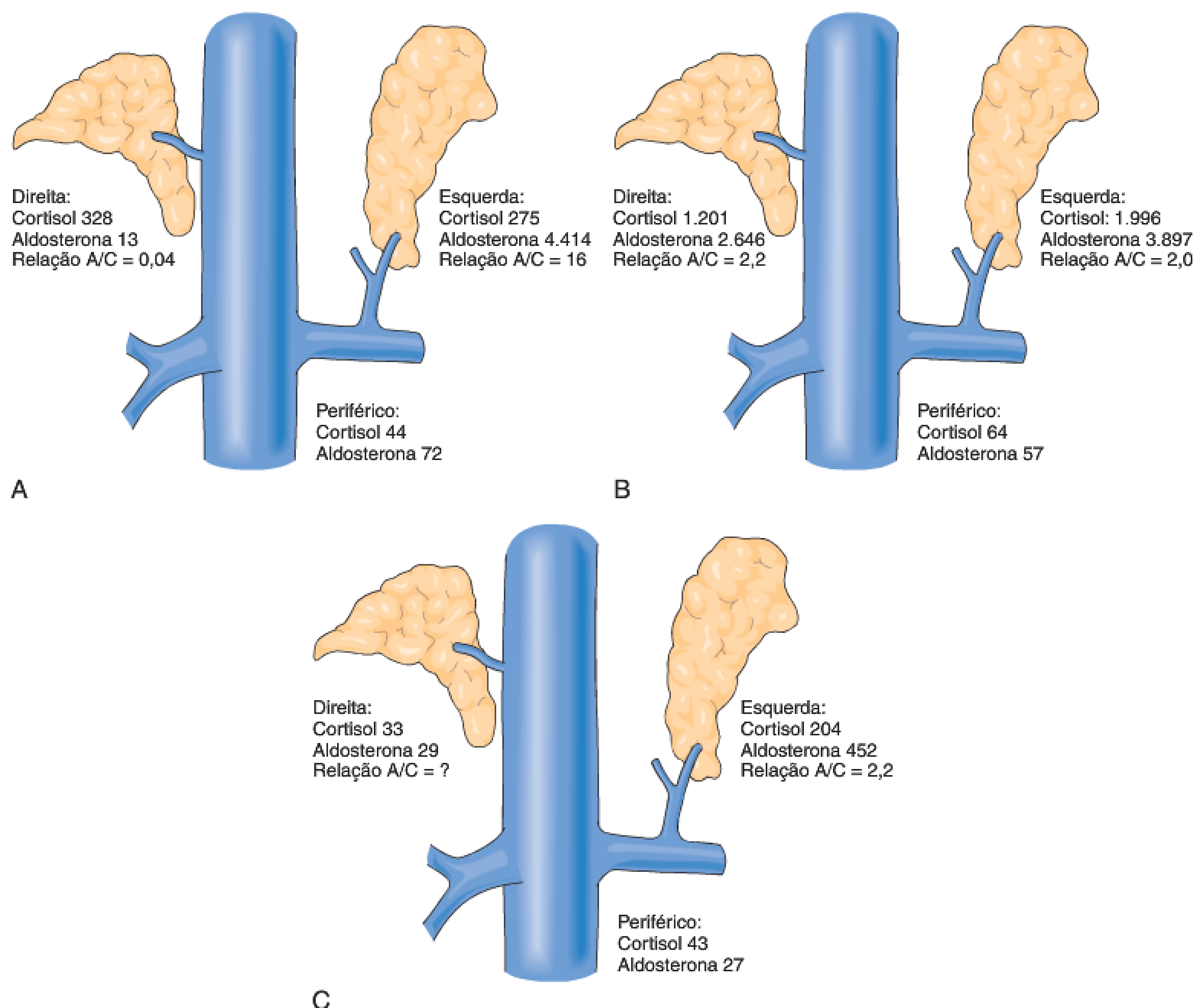


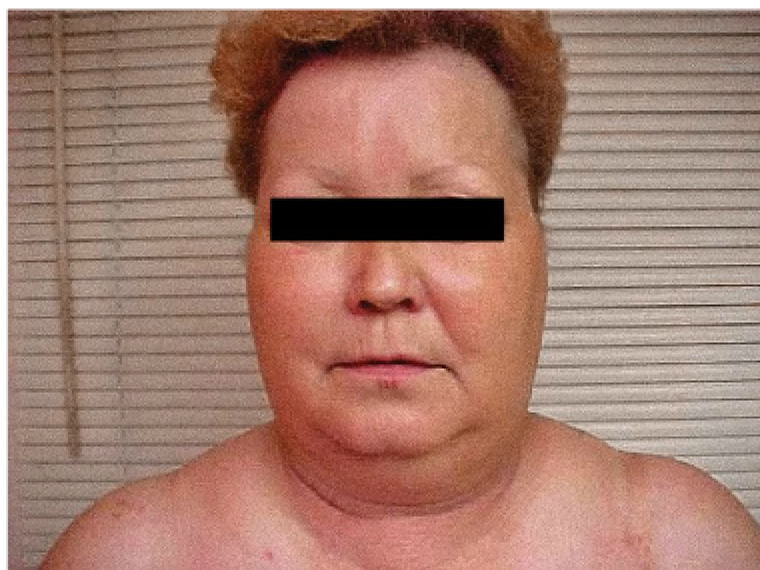
Figura 39-10 Resultados possíveis da amostra de sangue da veia suprarrenal para o hiperaldosteronismo primário. O nível de aldosterona é expresso em ng/dL, do cortisol, em µg/dL. **A,** Estudo bem sucedido, indicando fortemente a lateralização para a suprarrenal esquerda. **B,** Estudo bem-sucedido, sem lateralização. A estimulação com hormônio adrenocorticotrófico promoveu altos níveis de cortisol na veia suprarrenal. **C,** Falha no estudo. A veia suprarrenal direita não foi canulada.

tratamento cirúrgico: homens, idade acima de 45 anos, história familiar de hipertensão, hipertensão de longa duração e ausência de resposta à espironolactona.[24] Essas características indicam um componente de hipertensão essencial e, em alguns casos, apontam para alterações cardiovasculares irreversíveis resultantes de doença crônica. Com base nessas características, os pacientes precisam ser aconselhados sobre o quanto esperar de ganho da intervenção cirúrgica.

Síndrome de Cushing

Epidemiologia e Características Clínicas

As características clínicas do excesso de glicocorticoides foram documentadas primeiramente por Harvey Cushing, em 1912. O pesquisador descreveu uma mulher jovem, de "aparência singular", na qual houve o desenvolvimento de obesidade, hirsutismo, amenorreia, facilidade de formação de hematomas e fraqueza muscular extrema. O principal diagnóstico diferencial a ser considerado ao avaliar pacientes com síndrome de Cushing é a obesidade, uma condição cada vez mais comum. Um subconjunto de sinais e sintomas, incluindo facilidade de formação de hematomas, fraqueza muscular, hipertensão, pletora (uma aparência facial avermelhada, causada por adelgaçamento da pele) e hirsutismo, pode permitir a diferenciação entre a síndrome de Cushing e a obesidade com base nas características clínicas (Fig. 39-11). A causa mais comum de síndrome de Cushing é o uso de glicocorticoides farmacológicos para o tratamento de distúrbios inflamatórios. A síndrome de Cushing endógena é rara, com 5 a 10 indivíduos afetados por milhão. Desses, a maioria (75%) terá *doença* de Cushing, ou seja, excesso de glicocorticoides causado por adenoma hipofisário com hipersecreção de ACTH. Os casos restantes são divididos entre síndrome de Cushing suprarrenal primária (15%) e síndrome do ACTH ectópico (<10%), sendo essa última mais



A

B

C

Figura 39-11 Manifestações clínicas da síndrome de Cushing. A, Face de lua, pletora e excesso de gordura supraclavicular em uma mulher com síndrome de Cushing. B, Corcova de búfalo em uma mulher com síndrome de Cushing. C, Estrias abdominais púrpuras, em um homem com síndrome de Cushing.

comumente originada de tumores neuroendócrinos ou de doenças malignas broncogênicas localizadas no tórax.

A síndrome de Cushing é uma doença letal. Os desequilíbrios fisiológicos resultantes do excesso de glicocorticoides, incluindo a hipertensão (presente em > 70% dos casos), a hiperglicemia e, em uma etapa final, a obesidade centrípeta, levam a uma taxa de mortalidade 5 vezes maior, principalmente secundária a complicações cardiovasculares.[25] Assim, todos os esforços necessários precisam ser feitos para identificar e tratar adequadamente os pacientes com síndrome de Cushing.

Diagnóstico Bioquímico e Localização

O diagnóstico da síndrome de Cushing reside na demonstração de uma secreção inadequada de cortisol ou perda de *feedback* negativo fisiológico. Normalmente, a liberação de cortisol segue um ritmo circadiano previsível, com o pico sendo alcançado aproximadamente 1 hora após o despertar e o nadir por volta da meia-noite. Assim, a secreção inadequada de cortisol pode ser detectada por uma liberação elevada de cortisol por um período de 24 horas ou por um nível mais alto do que o esperado ao final da noite. Tradicionalmente, a falta de *feedback* negativo é avaliada pelo teste de supressão de dexametasona e por outros tipos de testes de provocação, muitos dos quais são trabalhosos e requerem a hospitalização do paciente. O advento recente do teste de dosagem de cortisol salivar no final da noite forneceu uma alternativa interessante e exequível para o teste de supressão.

Mais de 90% do cortisol circulante está ligado às proteínas plasmáticas. O cortisol livre pode ser detectado na urina e na saliva, e a avaliação desses fluidos corporais forma a base do teste de triagem bioquímico para a síndrome de Cushing (Fig. 39-12). Para uma triagem inicial, realiza-se pelo menos duas vezes a coleta da urina de 24 horas, para a determinação do cortisol urinário livre. Inequivocamente, os níveis elevados apontam para a necessidade de realizar mais testes imediatamente, para determinar a causa/subtipo da síndrome de Cushing (p. ex., causa suprarrenal primária *versus* causa hipofisária *versus* síndrome do ACTH ectópico). Os pacientes com níveis moderadamente elevados de cortisol na urina de 24 horas são submetidos a testes confirmatórios, com duas mensurações de cortisol no final da noite (hora de deitar). Um valor de corte alto, de 550 ng/mL, confere ao teste uma sensibilidade de 93% e uma especificidade de 100%.[26]

A síndrome de Cushing suprarrenal primária, também denominada *síndrome de Cushing independente de ACTH,* é causada pela produção autônoma de cortisol suprarrenal, sendo, por-

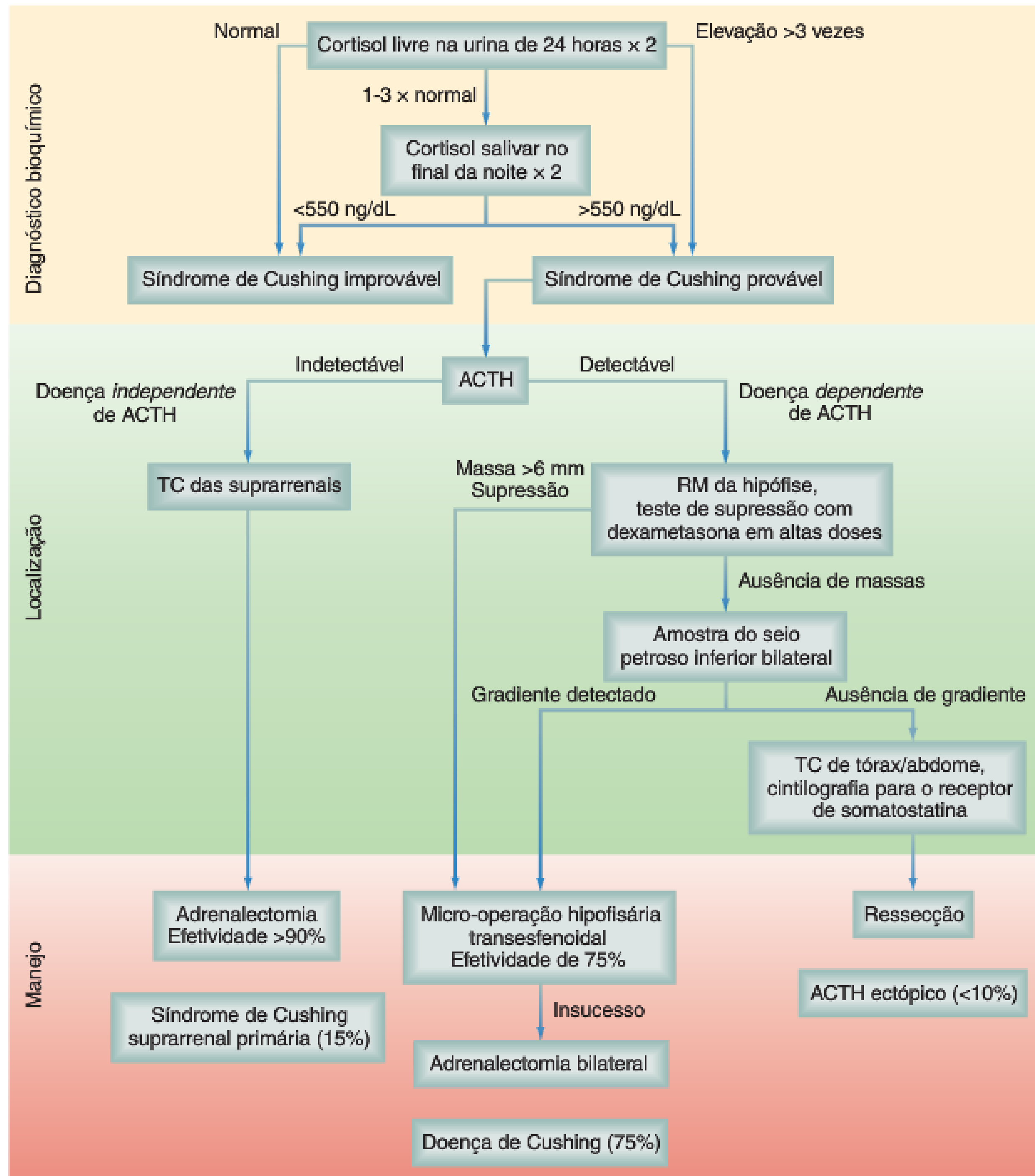


Figura 39-12 Algoritmo para diagnóstico, localização e manejo da síndrome de Cushing endógena. Pode-se estabelecer o diagnóstico bioquímico na presença de níveis inequivocadamente elevados de cortisol livre na urina de 24 horas (uma elevação maior que três vezes) ou por níveis elevados de cortisol salivar no final da noite. Em sua maioria, os casos de síndrome de Cushing são causados por *doença* de Cushing (microadenoma corticotrófico hipofisário), na qual os níveis plasmáticos de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) estão elevados. Um nível de ACTH indetectável estabelece o diagnóstico de síndrome de Cushing independente de ACTH e aponta para a necessidade de realizar imagens suprarrenais. A adrenalectomia bilateral é considerada para pacientes com doença de Cushing não curados pela operação transesfenoidal.

tanto, geralmente associada a um nível de ACTH indetectável (<5 pg/mL), devido à inibição do *feedback*. A condição patológica subjacente é variável, sendo o adenoma suprarrenal solitário encontrado em aproximadamente 90% dos casos, o carcinoma adrenocortical, em menos de 10% e a hiperplasia macronodular ou micronodular bilateral, em menos de 1%. Quase todas essas lesões, exceto a hiperplasia micronodular, são prontamente observáveis à TC.[27]

A hipercortisolemia, associada a níveis de ACTH normais ou elevados, é indicativa de síndrome de Cushing dependente de ACTH, a qual é mais comumente causada por um microadenoma corticotrófico hipofisário (*doença* de Cushing). A suspeita de síndrome de Cushing dependente de ACTH aponta para a necessidade de realização de exame de imagem da hipófise e para a realização de um teste de supressão com altas doses de dexametasona (p. ex., mensuração do cortisol sérico ou urinário após a administração de 2 mg de dexametasona, a cada 6 horas, por um período de 48 horas). A dexametasona é escolhida, por não apresentar reação cruzada com os ensaios bioquímicos para o cortisol disponíveis atualmente. Os adenomas cortico-

tróficos são comumente suprimidos em resposta à administração de dexametasona em altas doses. Por outro lado, as fontes de ACTH ectópico apresentam uma ausência completa de inibição por *feedback*. Um pouco mais de 50% dos microadenomas corticotróficos são visíveis à ressonância magnética (RM) da hipófise. A detecção de uma massa hipofisária superior a 6 mm de diâmetro em um paciente com síndrome de Cushing dependente de ACTH que seja suprimida com dexametasona em altas doses justifica a indicação de operação hipofisária.[28] Na ausência de uma massa demonstrável, o objetivo será a obtenção de uma amostra de ACTH do seio petroso inferior, bilateralmente, por estimulação do CRF. A demonstração de um gradiente de ACTH do centro para a periferia, em um exame realizado por um profissional experiente, é suficiente para diagnosticar a doença de Cushing. A ausência de um gradiente nítido aponta para a necessidade de realização de TC do tórax/abdome e, ocasionalmente, de cintilografia com receptor somatostatina para identificar uma fonte de ACTH ectópico.

Manejo Cirúrgico e Resultados

Obviamente, a administração de glicocorticoides nos períodos perioperatório e pós-operatório é essencial para o manejo de pacientes com síndrome de Cushing. Para pacientes submetidos à adrenalectomia para o tratamento da síndrome de Cushing, é recomendado o uso de esteroides em “dose de estresse” durante o período perioperatório (hidrocortisona, 100 mg IV a cada 8 horas, por 24 horas). No cenário mais comum de ressecção de um adenoma de Cushing suprarrenal solitário, os esteroides podem em geral ser reduzidos gradualmente para níveis de reposição fisiológicos durante o curso de várias semanas. Entretanto, um subgrupo de pacientes com síndrome de Cushing de duração mais prolongada e com maior gravidade terá uma supressão duradoura do eixo HPA, com necessidade de suplementação de glicocorticoides por períodos mais longos, algumas vezes por mais de 1 ano. Na nossa prática, rotineiramente administramos antibióticos no perioperatório, por 24 horas, a pacientes submetidos à adrenalectomia para o tratamento da síndrome de Cushing, devido ao alto risco de infecção no sítio cirúrgico.

O manejo dos pacientes que foram submetidos à operação hipofisária para o tratamento da doença de Cushing é variável. Em alguns centros, os glicocorticoides são suspensos durante o período pós-operatório imediato, para promover uma janela durante a qual possa ser avaliada a remissão precoce.[29] Um nível de cortisol subnormal pela manhã, no primeiro ou segundo dia de pós-operatório, é indicativo de cura. A suplementação de glicocorticoides é, então, reiniciada, geralmente por pelo menos 6 meses, até que haja a recuperação do eixo HPA. Devido ao risco significativo de crise suprarrenal pós-operatória em pacientes com qualquer um dos subtipos de síndrome de Cushing, de maneira ideal, para realizar a suplementação de glicocorticoides, deve-se incluir um endocrinologista experiente na equipe.

A adrenalectomia apresenta uma efetividade superior a 90% no tratamento da síndrome de Cushing suprarrenal primária. Os insucessos podem resultar da recorrência de tumores localizados e, ocasionalmente, de tumores distantes, no caso de doença maligna. A microcirurgia hipofisária para doença de Cushing, tipicamente realizada através de uma abordagem transnasal transesfenoidal, tem uma taxa de sucesso de aproximadamente 75% em mãos experientes. As taxas de remissão podem ser melhoradas por uma reoperação ou por irradiação da hipófise, em pacientes cujos níveis basais de cortisol não tenham apresentado uma redução adequada após a operação inicial. Considera-se o uso de adrenalectomia bilateral por via laparoscópica para pacientes nos quais a operação hipofisária tenha sido mal sucedida.[30]

Caso Especial: Síndrome de Cushing Subclínica

Usa-se o termo *síndrome de Cushing subclínica* para descrever pacientes com massas suprarrenais descobertas incidentalmente (veja Massa Suprarrenal Descoberta Incidentalmente, mais adiante) que apresentam evidências bioquímicas de hipersecreção de cortisol, sem sinais ou sintomas evidentes de síndrome de Cushing. Essa entidade patológica não foi caracterizada totalmente, em relação às suas consequências fisiológicas e à história natural. Ainda será preciso estabelecer certos parâmetros para o diagnóstico da síndrome de Cushing subclínica, tais como os valores de corte para os testes bioquímicos e as diretrizes de avaliação objetiva para a presença ou ausência de características clínicas.

Alguns relatos indicam que a hipertensão, a dislipidemia e o comprometimento da tolerância à glicose são altamente prevalentes em indivíduos com síndrome de Cushing subclínica.[31] Entretanto, ainda não foi demonstrada de maneira consistente que a adrenalectomia leve a benefícios para a saúde em indivíduos com essa entidade patológica. A progressão para síndrome de Cushing manifesta é inferior a 10% dos casos. Assim, no momento atual, os pacientes que tenham hipercortisolismo subclínico são monitorados, procurando-se determinar o desenvolvimento de características metabólicas e cardiovasculares adversas. A terapia é primariamente clínica e dirigida para o subgrupo de pacientes com doença progressiva. Entretanto, devem ser considerados limiares bioquímicos mais baixos para o tratamento cirúrgico, em casos de tumores mais volumosos (p. ex., aqueles com diâmetro de 3 a 4 cm).

Excesso de Esteroides Sexuais

Os tumores suprarrenais que causam características clínicas de excesso de esteroides sexuais são raros. A maioria desses tumores é virilizante (em oposição à feminilizante) e suas primeiras manifestações podem ser detectadas em uma fase tardia, em associação com uma doença maligna suprarrenal em estádio avançado.

Virtualmente todos os tumores feminilizantes são malignos, enquanto aproximadamente um terço dos tumores virilizantes é maligno. Dos carcinomas adrenocorticais, 20% causam virilização, com a maioria desses casos ocorrendo em crianças. Adicionalmente, 24% dos carcinomas adrenocorticais irão revelar características mistas de síndrome de Cushing e virilização.[32] Os tumores virilizantes podem ser detectados bioquimicamente pela mensuração dos níveis de testosterona, DHEA e DHEA-S na urina de 24 horas. Embora a adrenalectomia laparoscópica continue sendo o procedimento preferido para o tratamento da maioria dos tumores secretores de esteroides sexuais, a alta probabilidade de malignidade torna necessária uma inspeção radiográfica e intraoperatória rigorosa, procurando detectar evidências de invasão, de metástases, ou de ambas. A adrenalectomia a céu aberto é realizada para tumores malignos.

Carcinoma Adrenocortical

O carcinoma adrenocortical é um tumor raro, com uma incidência anual de aproximadamente um por milhão. Quase todos os casos ocorrem em pacientes com 40 a 50 anos de idade, embora exista um pico menor em crianças abaixo de 5 anos de idade. Os carcinomas adrenocorticais não demonstram uma predileção significativa por gênero. Frequentemente são muito volumosos, já na avaliação inicial (tamanho médio do tumor de 9-12 cm) e geralmente têm um prognóstico desfavorável. Histologicamente, as taxas de sobrevida em 5 anos variam entre 15% e 20%, embora tenham sido relatadas taxas de sobrevida melhores, de 25% a 60%, durante os últimos anos.[33] Mais da metade dos carcinomas adrenocorticais são funcionantes. A

síndrome de Cushing é observada mais comumente, seguida por virilização. Primariamente, realiza-se a avaliação radiográfica por TC, que revela tipicamente uma massa heterogênea, com margens irregulares/indistintas, necrose central e invasão das estruturas adjacentes (Fig. 39-13). Podem ser encontradas metástases para os linfonodos, fígado e pulmões.

O tratamento do carcinoma adrenocortical é centrado na operação radical a céu aberto. A ressecção completa pode ser alcançada em até 70% dos pacientes tratados por mãos experientes. O manejo frequentemente envolve a ressecção em bloco dos órgãos adjacentes, a linfadenectomia regional, ou ambas. É preciso tomar um cuidado especial quando se lida com carcinomas adrenocorticais do lado direito maiores que 9 cm, pois algumas vezes observa-se a extensão direta do tumor para o interior da veia cava inferior e para o coração direito. Tumores com extensão intravascular podem precisar ser ressecados, enquanto o paciente está sob *bypass* cardiopulmonar, para reduzir a probabilidade de embolização tumoral fatal intraoperatória.

Os pacientes que são submetidos à ressecção incompleta dos carcinomas adrenocorticais têm expectativa de vida extremamente limitada (sobrevida média <1 ano). Mesmo aqueles que são submetidos a uma operação bem-sucedida apresentam uma tendência para o desenvolvimento de recorrência local e metástases, que tipicamente ocorrem nos primeiros 2 anos. O principal agente quimioterápico para o tratamento do carcinoma adrenocortical é mitotano (*o,p*-DDD ou 1,1-dicloro-2-[*o*-clorofenil]-2-[*p*-clorofenil] etano), um derivado do inseticida DDT que atua como uma toxina adrenocortical direta. Utiliza-se o mitotano clinicamente tanto como um adjuvante da operação quanto como terapia primária, em indivíduos com doença metastática ou irressecável. A raridade dos carcinomas adrenocorticais dificulta a realização de uma avaliação sistemática da eficácia do mitotano. Em condições de equilíbrio, o tratamento com mitotano não parece melhorar a sobrevida dos pacientes que tenham sido submetidos à ressecção completa, mas pode oferecer uma vantagem de sobrevida moderada em pacientes com doença metastática ou irressecável.[34] Seu uso é limitado pela toxicidade neurológica e gastrointestinal significativa. A quimioterapia citotóxica convencional e a radioterapia com feixe externo desempenham um papel menor no manejo do carcinoma adrenocortical, embora tenha sido demonstrada uma eficácia com os esquemas à base de cisplatina.

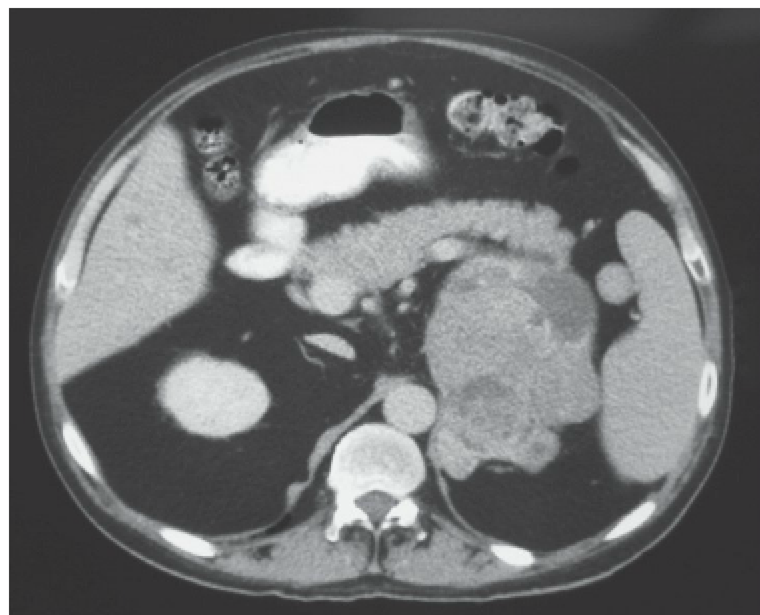


Figura 39-13 TC demonstrando um carcinoma adrenocortical esquerdo, com 10 cm. Note as áreas de necrose central.

DOENÇAS DA MEDULA SUPRARRENAL

Feocromocitoma

Epidemiologia e Características Clínicas

O primeiro registro de feocromocitoma foi publicado em 1886 por Felix Frankel, que descreveu uma mulher jovem que sofria de crises intermitentes de palpitações, ansiedade, vertigens e cefaleia. A autópsia revelou tumores suprarrenais bilaterais que eram corados em marrom quando tratados com sais de cromo. As reações cromafins positivas características deram a esse tumor da medula suprarrenal o nome de *feocromocitoma* ("tumor com coloração pardacenta", do grego *phaios*, que significa pardo). O manejo cirúrgico bem-sucedido do feocromocitoma foi inicialmente descrito em 1926 por César Roux e Charles Mayo.[35]

O feocromocitoma afeta aproximadamente 0,2% dos indivíduos hipertensos. Homens e mulheres são igualmente afetados. A incidência máxima em casos esporádicos fica entre as idades de 40 e 50 anos, enquanto casos familiares tendem a se manifestar mais precocemente. Um subgrupo de pacientes apresenta a tríade clássica de cefaleia, sudorese profusa e palpitações, embora quase todos os pacientes venham a apresentar pelo menos um desses sintomas. A hipertensão está presente em 90% dos casos e pode ser episódica ou sustentada. O principal desafio para a realização do diagnóstico de feocromocitoma surge do fato de que a hipertensão essencial é um achado comum e as características clínicas sugestivas de feocromocitoma são inespecíficas. De fato, somente 0,5% dos pacientes com hipertensão e *características sugestivas*, em última análise, irão comprovadamente ter a doença.[36] O diagnóstico diferencial de feocromocitoma é amplo e abrange processos tão diversos quanto hipertireoidismo, hipoglicemia, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, AVC, efeitos relacionados a drogas e distúrbio do pânico. O feocromocitoma foi descrito como uma "bomba relógio biológica" devido a seus efeitos cardiovasculares potencialmente fatais, por causa dos compostos bioativos secretados por esse tumor. Assim, apesar dos desafios no diagnóstico, os clínicos precisam fazer uma triagem rigorosa, a fim de detectar essa doença e determinar o tratamento adequado para os pacientes afetados.

Anteriormente, o feocromocitoma era conhecido como o "tumor 10%", porque 10% eram bilaterais, 10% eram malignos, 10% eram extrassuprarrenais e 10% eram familiares. Descobertas recentes relacionadas à estrutura genética do feocromocitoma têm desafiado esses antigos axiomas.[37]

Diagnóstico Bioquímico e Localização

O estabelecimento de um diagnóstico bioquímico de feocromocitoma baseia-se na detecção de níveis elevados de catecolaminas e de seus metabólitos nos fluidos corporais. Os testes para determinação dos níveis desses compostos na urina de 24 horas há muito tempo são a pedra fundamental dos testes bioquímicos e continuam sendo os mais confiáveis disponíveis na atualidade. Em 2002, introduziu-se a mensuração dos níveis de metanefrinas livres (não conjugadas) no plasma como uma ferramenta de triagem alternativa para o feocromocitoma.[8] A dosagem de metanefrinas livres no plasma apresenta uma sensibilidade extremamente elevada, próxima de 99%. Além disso, sendo um teste feito com a coleta de apenas uma amostra de sangue, tem um tempo de execução mais conveniente do que o teste da urina de 24 horas. Entretanto, a especificidade do

teste para dosagem de metanefrinas livres no plasma é de 89%, na melhor das hipóteses, com especificidades na maioria dos laboratórios próximas da faixa de 85% ou menos. Uma vez que o feocromocitoma é um diagnóstico raro, que é pesquisado em um amplo conjunto de indivíduos hipertensos, resultados falso-positivos do teste são um problema importante. De fato, estima-se que os testes falso-positivos sejam em maior número do que os verdadeiro-positivos, sendo de até 30:1, quando o teste de dosagem de metanefrinas livres no plasma é usado como a principal ferramenta de triagem.[38]

Portanto, a utilidade primária do teste de dosagem das metanefrinas livres no plasma é excluir a presença de feocromocitoma, quando o teste é negativo (Fig. 39-14). Quando positivo, é necessário realizar um teste confirmatório, com determinação dos níveis de catecolaminas e de seus metabólicos na urina de 24 horas. Muitas drogas e condições, incluindo agentes simpatomiméticos (presentes em muitos medicamentos para resfriado), fenoxibenzamina (frequentemente iniciada quando surge a suspeita de feocromocitoma), acetaminofen (que interfere na dosagem de metanefrinas livres no plasma), muitas drogas psicotrópicas (principalmente os antidepressivos tricíclicos) e fatores estressantes psicológicos ou físicos importantes, são capazes de gerar confusão nos testes à base de catecolaminas, intensificando, assim, o problema de resultados falso-positivos. Os testes realizados durante os episódios de dor aguda, doenças críticas ou hospitalização de urgência podem ser enganosos. Na população que está sendo triada, é extremamente comum a presença de fatores geradores de confusão, incluindo manifestações ou tratamentos de condições cujos diagnósticos possam competir com o feocromocitoma. É evidente que, em condições ideais, os testes bioquímicos devem ser realizados quando o paciente estiver o mais livre possível de todos os fatores geradores de confusão.

A Tabela 39-4 apresenta as características técnicas dos testes de urina e plasma para dosagem das catecolaminas, juntamente com os valores de corte correspondentes. Os valores de corte

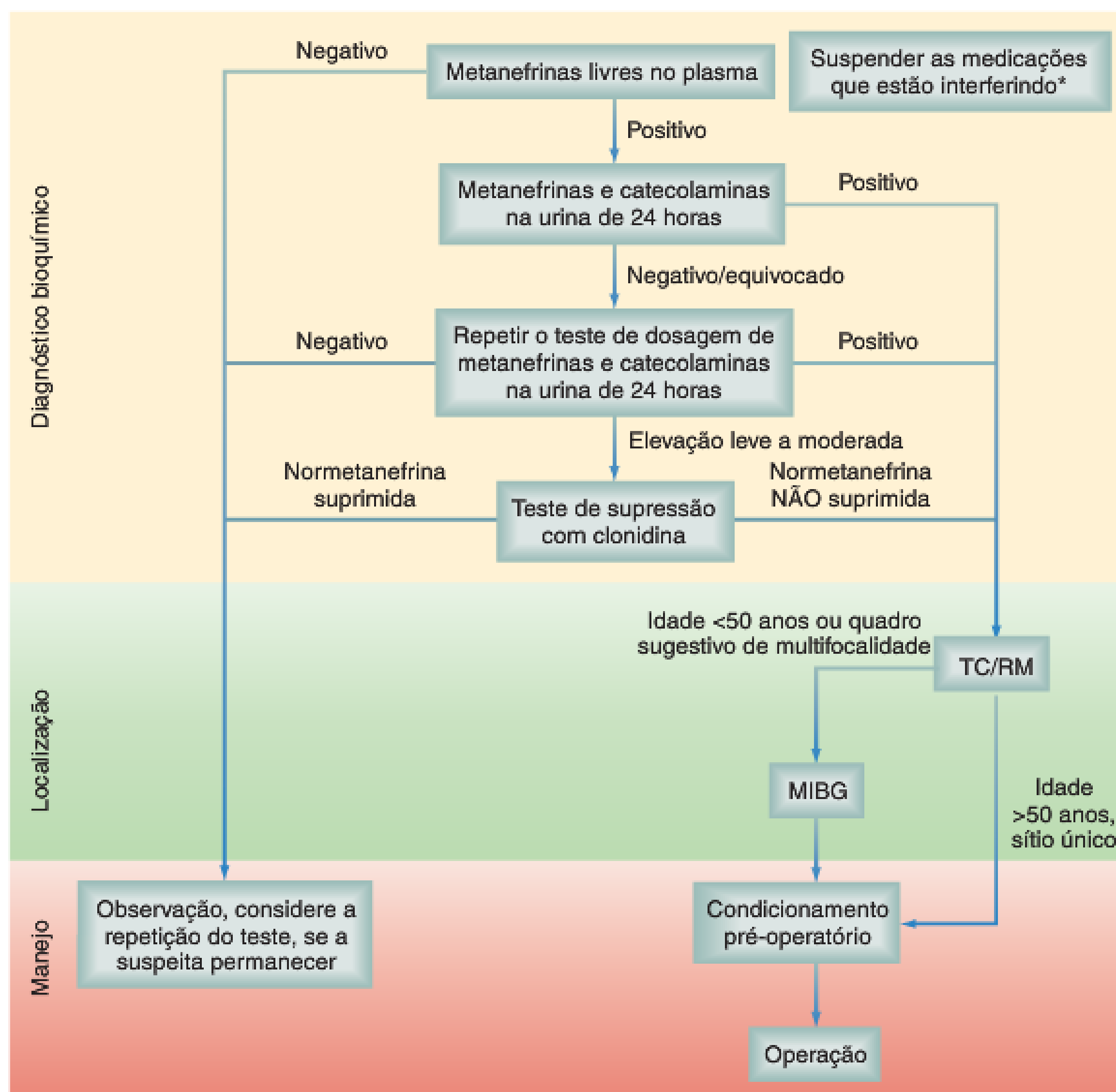


Figura 39-14 Algoritmo para diagnóstico, localização e manejo do feocromocitoma. O teste inicial das metanefrinas plasmáticas livres pode excluir efetivamente o diagnóstico, quando negativo. A coleta da urina de 24 horas para a dosagem de catecolaminas e de seus metabólitos é geralmente realizada duas vezes, com valores de corte de aproximadamente duas vezes o limite superior de normalidade sendo o critério para positividade (Tabela 39-4). O teste de supressão de clonidina pode ser usado em uma pequena fração de pacientes nos quais o diagnóstico permanece incerto após o teste na urina. A localização com TC ou RM é feita após a confirmação bioquímica do diagnóstico com MIBG, realizado para pacientes mais jovens e para aqueles que, de outra maneira, estariam sob risco de doença multifocal. A fenoxibenzamina é administrada em doses crescentes antes da operação, por pelo menos 2 semanas.

para os testes com urina de 24 horas foram deliberadamente ajustados em valores mais altos, para maximizar a especificidade; de fato, esses valores são aproximadamente o *dobro* da faixa superior de referência de 95% da maioria dos laboratórios. Considera-se positivo o resultado de uma coleta de urina em que as catecolaminas totais ou qualquer fração isolada (epinefrina, norepinefrina, ou dopamina) estejam elevadas acima de seu ponto de corte. Essa abordagem mantém a especificidade alta e promove uma sensibilidade aceitável, de 88%.[38] É importante observar que o teste leva em consideração o fato de que os feocromocitomas sintetizam e metabolizam catecolaminas e que os tumores podem possuir "perfis" secretores heterogêneos, dependendo de sua expressão relativa das enzimas de síntese e degradação (Fig. 39-6).

Para a dosagem das catecolaminas e de seus metabólitos, duas coletas da urina de 24 horas são suficientes para fazer (ou excluir) o diagnóstico de feocromocitoma em quase todos os casos. O teste de supressão de clonidina ou a mensuração dos níveis de normetanefrina livre no plasma após a administração oral de 0,3 mg de clonidina são estratégias que podem ajudar a esclarecer os resultados equivocados do teste. A localização anatômica pode ser realizada por RM ou TC. A RM é levemente mais sensível, mas a TC frequentemente fornece uma definição anatômica melhor para o planejamento cirúrgico (Fig. 39-15). Realiza-se a cintilografia com metaiodo-benzilguanidina marcada com ^{123}I ou com ^{131}I (MIBG, Fig. 39-16) em pacientes selecionados, nos quais há suspeita de doença multifocal. O exame com MIBG é altamente específico para feocromocitoma, mas tem uma sensibilidade de somente 77% a 90%. A tomografia por emissão de pósitrons (PET) com o uso inovador dos análogos das catecolaminas marcados com ^{18}F, provavelmente é mais sensível, mas continua sendo um procedimento eminentemente experimental.[39]

Cuidados Perioperatórios

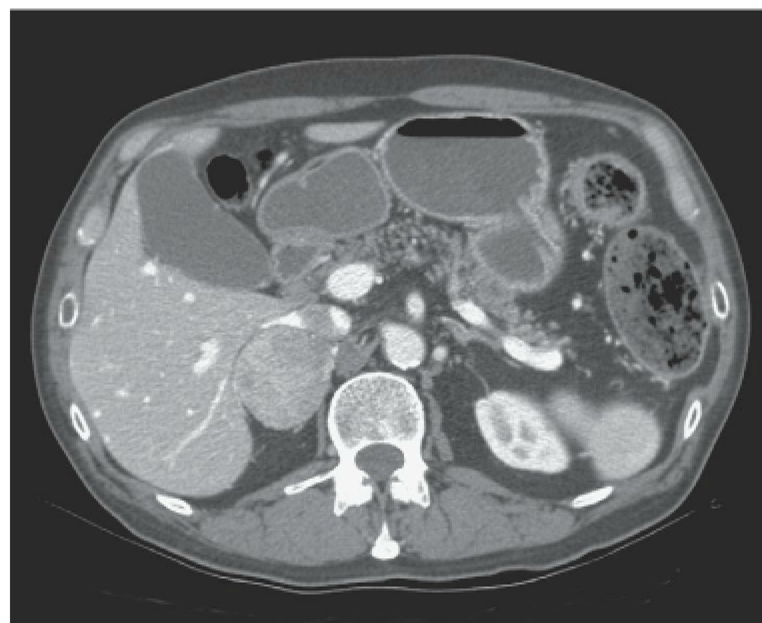
Durante a primeira metade do século XX, a taxa de mortalidade perioperatória no tratamento do feocromocitoma variava de 26% a 50%. No novo milênio, a taxa de mortalidade na maioria dos centros de especialidades é de aproximadamente 2%. Essa melhora drástica pode ser creditada principalmente aos avanços na farmacologia, fisiologia, anestesia e nos cuidados médicos perioperatórios. As alterações hemodinâmicas perioperatórias adversas que são mais comumente observadas com o feocromocitoma são a hipertensão intraoperatória e a hipotensão pós-operatória. A hipertensão intraoperatória pode ser causada por estimulação da liberação de catecolaminas pelos agentes de indução anestésica, bem como pela manipulação direta do tumor. A hipotensão pós-operatória pode ser profunda. Resulta de uma condição de hipovolemia, decorrente do excesso de catecolaminas circulantes. A suspensão súbita desse estímulo após a redução do tumor leva à vasodilatação arteriolar periférica, além de um aumento drástico na capacitância venosa, que, em conjunto, pode precipitar o colapso cardiovascular. Em seu relato anterior de uma série grande de casos bem-sucedidos, pesquisadores da Mayo Clinic descreveram o uso de bloqueio α-adrenérgico intraoperatório, seguido por uma intensa reposição de volume e pela administração de agonistas α-adrenérgicos no período pós-operatório imediato.[40]

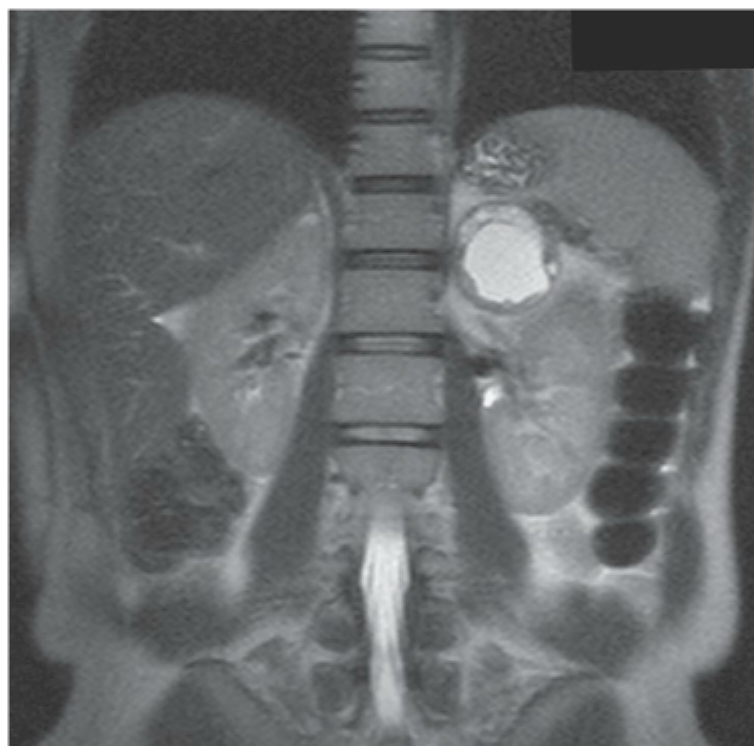
Os princípios dos cuidados perioperatórios contemporâneos continuam sendo praticamente os mesmos. Tão logo o diagnóstico bioquímico de feocromocitoma seja confirmado, inicia-se o bloqueio α-adrenérgico para proteger contra a labilidade hemodinâmica. Nossa conduta prática inicial é administrar fenoxibenzamina, 10 mg, duas vezes ao dia. A dose pode ser titulada para cima, a cada 2 a 3 dias, até um máximo de 40 mg, três vezes ao dia, para alcançar a normalização da frequência cardíaca e da pressão arterial. O período de condicionamento

Tabela 39-4 Valores de Corte para o Diagnóstico Bioquímico de Feocromocitoma

TESTE*	VALOR DE CORTE (mol)	VALOR DE CORTE (g)	DEFINIÇÕES	SENSIBILIDADE (%)	ESPECIFICIDADE (%)
Metanefrinas livres no plasma Normetanefrina livre no plasma	0,3 nmol/L 0,6 nmol/L	59 μg/L 110 μg/L	Teste pareado, positivo se um ou ambos os valores estiverem elevados	99	85-89
Metanefrinas totais urinárias	6,6 μmol/dia	1,3 mg/dia		71	99,6
Epinefrina urinária	191 nmol/dia	35 μg/dia		29	99,6
Norepinefrina urinária	1.005 nmol/dia	170 μg/dia		50	99,6
Dopamina urinária	4.571 nmol/dia	700 μg/dia		8	100
Metanefrinas e catecolaminas totais urinárias	—		Teste agrupado, positivo se qualquer um dos quatro parâmetros urinários a seguir estiverem elevados: metanefrinas totais, epinefrina, norepinefrina, dopamina	88	99
Ácido vanilmandélico urinário	40 μmol/dia	7,9 mg/dia		64	95
Teste de supressão da clonidina Normetanefrina livre no plasma	0,61nmol/L	112 μg/L	Resultado positivo = nível elevado após a administração de clonidina e a queda de menos de 40	96	100

*Quando realizado duas vezes, o teste para dosagem das metanefrinas e catecolaminas totais na urina de 24 horas (teste agrupado) é altamente sensível e específico.


A


B

C

Figura 39-15 Aparência do feocromocitoma nas imagens anatômicas. **A,** TC com contraste na fase venosa, demonstrando a presença de um feocromocitoma suprarrenal direito. A heterogeneidade da imagem da veia cava inferior representa o fluxo irregular do contraste, e não um trombo ou a invasão tumoral. **B,** RM ponderada em T2, corte coronal, demonstrando um feocromocitoma suprarrenal esquerdo, com alteração cística central. **C,** Reconstrução angiográfica por ressonância magnética oblíqua anterior esquerda, demonstrando um feocromocitoma suprarrenal direito.

pré-operatório dura pelo menos 2 semanas, para permitir uma reversão adequada da supressão do receptor α-adrenérgico. Esse procedimento restaura a sensibilidade aos agentes vasopressores, que podem então ser usados para tratar o paciente no período pós-operatório. A fenoxibenzamina é um antagonista α-adrenérgico inespecífico, não competitivo (irreversível) e de ação prolongada (meia-vida de 24 horas). Embora seu uso seja associado aos efeitos colaterais de hipotensão postural e congestão nasal significativa, geralmente prefere-se a fenoxibenzamina, em detrimento dos agentes α_1-seletivos, como a prazosina e a doxazosina. A congestão nasal realmente pode ser útil como um indicador do bloqueio adequado. Além disso, a fenoxibenzamina produz o α-bloqueio mais completo entre os agentes disponíveis, e sua farmacocinética permite que os níveis séricos da droga sofram uma redução, paralelamente aos níveis pós-operatórios das catecolaminas.

Os β-bloqueadores podem ser administrados *após* a obtenção de um α-bloqueio adequado, no subgrupo de pacientes com taquicardia persistente. Os β-bloqueadores nunca são o primeiro agente a ser administrado, pois uma redução na estimulação dos β-receptores vasodilatadores periféricos resulta na falta de oposição ao tônus α-adrenérgico, o que pode exa-

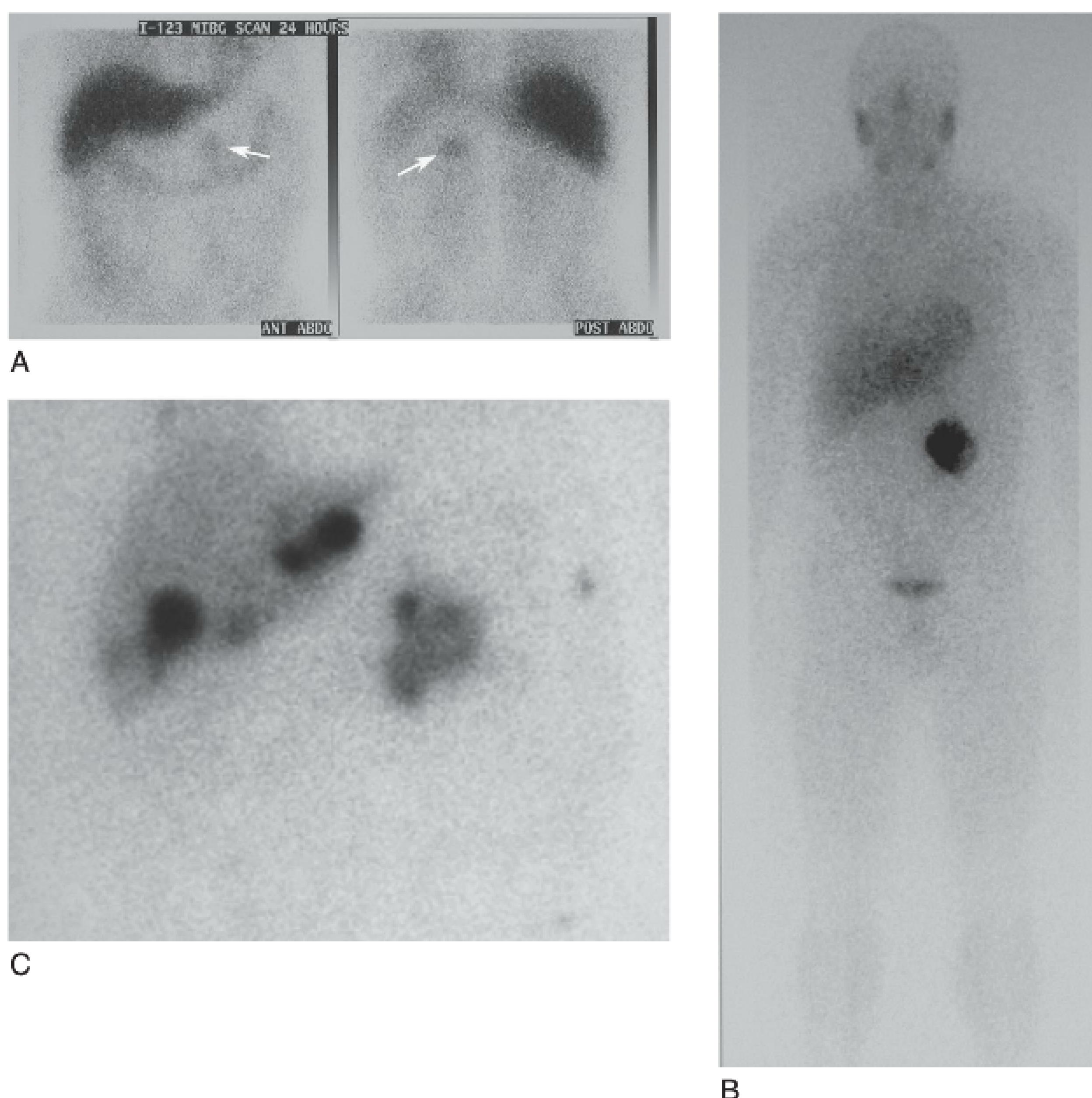


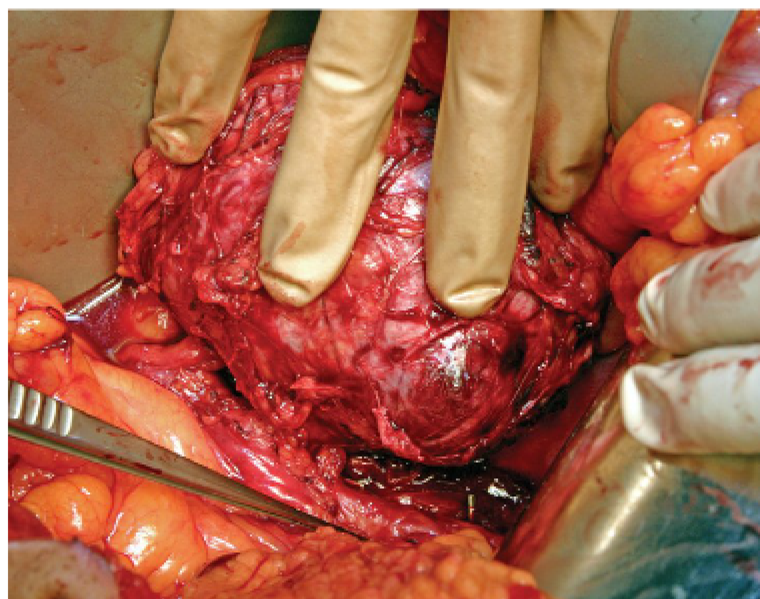
Figura 39-16 Aparência do feocromocitoma nas imagens funcionais (exame MIBG). **A,** Exame com MIBG-^{123}I do abdome, demonstrando um feocromocitoma suprarrenal esquerdo isolado. Observa-se a captação de radiotraçador fisiológico no fígado, cólon direito e cólon transverso. **B,** Exame MIBG-^{131}I de corpo todo, demonstrando um feocromocitoma extrassuprarrenal para-aórtico esquerdo volumoso. Observa-se a captação do radiotraçador fisiológico no fígado, glândulas salivares e bexiga. **C,** Exame MIBG-^{131}I do abdome, demonstrando feocromocitoma maligno com recorrência local no leito suprarrenal esquerdo e metástases hepáticas.

cerbar a hipertensão. A expansão do volume pré-operatório com fluidos isotônicos era defendida no passado. Entretanto, em nossa experiência, a necessidade de expansão do volume é significativamente reduzida quando um forte α-bloqueio pré-operatório é alcançado, pois o aumento na capacitância venosa resultante restaura a euvolemia. A suspeita clínica de hipovolemia precisa continuar sendo grande no período pós-operatório e os pacientes precisam de ressuscitação com grande volume, caso se tornem hipotensos ou oligúricos. Alguns pacientes podem precisar receber vasopressores após a remoção do tumor, principalmente se o α-bloqueio pré-operatório tiver sido incompleto.

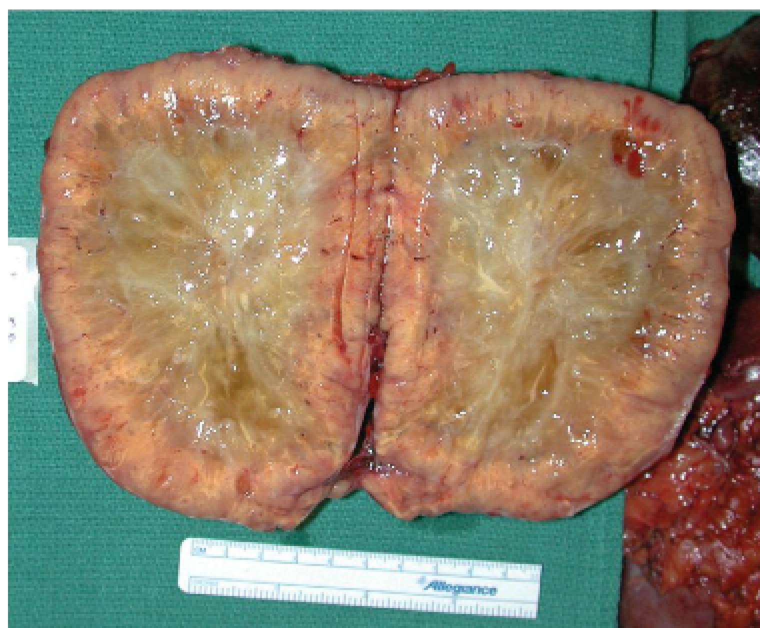
Manejo Cirúrgico e Resultados

O tratamento cirúrgico bem-sucedido dos feocromocitomas depende de uma comunicação precisa entre o cirurgião e o anestesiologista. Não é necessário dizer que é preciso realizar uma monitoração hemodinâmica invasiva e que o manejo dos fluidos deve ser meticuloso. A manipulação do tumor precisa ser reduzida ao mínimo e a equipe anestésica deve estar preparada para administrar suplementos IV de α- e β-bloqueadores, bem como vasopressores, quando necessário.

A intervenção cirúrgica é curativa em mais de 90% dos casos de feocromocitoma. Embora esses tumores sejam altamente vascularizados e tendam a aderir às estruturas adjacentes (Fig. 39-17), a grande maioria deles pode ser removida com sucesso através da abordagem laparoscópica. A ressecção por via laparoscópica é contraindicada quando as imagens pré-operatórias demonstram que o tumor é localmente invasivo. Os avanços na técnica cirúrgica resultaram em redução das taxas de complicação operatória. Especificamente, a exploração focada, guiada por imagens funcionais, vem substituindo a exploração suprarrenal bilateral e retroperitoneal, levando à diminuição da incidência de lesões de órgãos sólidos.[41]



A



B

Figura 39-17 **Aparência macroscópica do feocromocitoma. A, Ressecção a céu aberto de um feocromocitoma extrassuprarrenal para-aórtico (representado na Fig. 39-16B) por uma abordagem intracólica. A cabeça do paciente está para a direita. O tumor está sendo rodado medialmente pela mão do cirurgião, para expor o ureter esquerdo, indicado pela pinça. B, Feocromocitoma suprarrenal esquerdo.** (A, Cortesia de Stan Sidhu, PhD.)

Genética Molecular do Feocromocitoma

Diversos relatos recentes descrevendo mutações em uma linhagem germinativa demonstraram que o feocromocitoma familiar é muito mais comum do que se pensava anteriormente. Antes do ano 2000, sabia-se que o feocromocitoma era associado à síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (penetrância de 40%-50%), à síndrome de von Hippel-Lindau (penetrância de 10%-20%) e à neurofibromatose tipo 1 (penetrância de 1%-5%). A descoberta de que as células neuroendócrinas do corpo carotídeo se proliferam em resposta aos estímulos hipóxicos levou à identificação de mutações na família de genes succinato desidrogenase em irmãos afetados por feocromocitoma/paraganglioma. A succinato desidrogenase, que é composta de quatro subunidades, localiza-se nas mitocôndrias e catalisa passos essenciais da fosforilação oxidativa.

As mutações nas linhagens germinativas das subunidades B e D, que são transmitidas por herança autossômica dominante, foram identificadas em aproximadamente 10% dos casos de feocromocitoma aparentemente esporádicos.[42] Assim, o consenso atual é que de 21% a 30% dos casos de feocromocitoma são familiares. Os casos familiares ocorrem em pessoas mais jovens e apresentam uma probabilidade maior de serem multifocais. Os portadores da mutação succinato desidrogenase B têm uma incidência mais alta de feocromocitoma extrassuprarrenal (abdominal ou torácico) e de doenças malignas, enquanto os portadores da mutação succinato desidrogenase D tendem a apresentar tumores múltiplos e paragangliomas hormonalmente inativos na região da cabeça e do pescoço. Estima-se que a penetrância das mutações succinato desidrogenase ao longo da vida seja superior a 75%.[43] O aconselhamento genético e os testes genéticos são encorajados para pacientes nos quais o feocromocitoma seja diagnosticado antes da idade de 50 anos.

Feocromocitoma Maligno

Dependendo do genótipo subjacente, a incidência de feocromocitomas malignos varia de 2,5% a 40%. As taxas de sobrevida em 5 anos variam entre 20% e 45%. Nenhum critério histopatológico para a determinação da malignidade mostrou ser capaz de prever com precisão o curso clínico da doença. Assim, a malignidade é definida pelo desenvolvimento de metástases (p. ex., implantação de células tumorais distante da massa primária, em locais onde o tecido neuroectodérmico não é encontrado normalmente). Esse último critério é usado para distinguir a doença metastática de uma possível doença primária multifocal.

Os sítios mais comuns de metástases são o esqueleto axial, os linfonodos, o fígado, os pulmões e os rins. O tratamento tanto da doença primária quanto da doença recorrente enfoca a ressecção cirúrgica, a qual traz benefícios paliativos significativos, mesmo na ausência de cura.[44] Os feocromocitomas malignos são minimamente responsivos à radioterapia e à quimioterapia. Utiliza-se a terapia com MIBG com radionuclídeo ^{131}I em altas doses para tratar os feocromocitomas malignos e metastáticos. Observa-se uma resposta inicial moderada, mas os benefícios a longo prazo são raros. O manejo clínico crônico do excesso de catecolaminas é realizado com bloqueadores α_1-seletivos devido a seu perfil de efeitos colaterais favorável.

MASSA SUPRARRENAL DESCOBERTA INCIDENTALMENTE ("INCIDENTALOMA")

Epidemiologia e Diagnóstico Diferencial

As massas suprarrenais descobertas incidentalmente, também denominadas massas suprarrenais não aparentes clinicamente ou "incidentalomas", são descobertas por meio de exames de imagem realizados para doenças não relacionadas/não suprarrenais. Sua existência como entidade clínica é um subproduto da imagenologia médica avançada. Os incidentalomas foram primeiramente descritos no início dos anos de 1980, quando os exames com TC tornaram-se mais prevalentes em nações desenvolvidas e os incidentalomas passaram a ser um problema clínico mais comum à medida que o uso da TC e da RM tornou-se disseminado. Os incidentalomas são encontrados em 2,1% das autópsias e em 1% a 4% dos exames de imagem abdominal.[45] A prevalência eleva-se acima de 4% em pacientes com mais de 60 anos de idade.

O diagnóstico diferencial de uma massa suprarrenal é amplo e inclui tanto neoplasias secretantes quanto não secretantes

(Fig. 39-18). Em pacientes com uma história de doença maligna, a doença metastática é a causa mais provável de massas suprarrenais, principalmente quando bilaterais (veja Metástases para a Glândula Suprarrenal, mais adiante). Nos indivíduos sem uma história evidente de doenças malignas, pelo menos 80% dos incidentalomas irão ser diagnosticados como adenomas corticais não funcionantes ou como outras lesões benignas que não requerem manejo cirúrgico. Assim, na maioria dos pacientes, o aspecto mais importante do manejo é distinguir o subgrupo de massas suprarrenais com maior probabilidade de ter um impacto clínico, diferenciando-as da grande proporção de massas que não terão esse impacto.

Avaliação Clínica e Manejo Cirúrgico

O processo para o diagnóstico do incidentaloma suprarrenal integra a avaliação hormonal e os critérios de tamanho. Os princípios e métodos de avaliação hormonal foram discutidos anteriormente nas seções específicas de cada tumor e, geralmente, são aplicáveis aos incidentalomas. Entretanto, uma diferença conceitual é que os limiares bioquímicos que apontam para o tratamento cirúrgico são, de certo modo, mais baixos em pacientes com uma manifestação *radiográfica* inicial (incidentalomas) do que naqueles com uma manifestação clínica inicial. Isso resulta do fato de que o tamanho do tumor, que é correlacionado fortemente com o risco de malignidade, contribui para um efeito aditivo que favorece o manejo cirúrgico.

A avaliação começa com o registro da história, com um enfoque para a história de malignidade, hipertensão e para os sintomas de excesso de esteroides glicocorticoides ou sexuais. As provas bioquímicas para tumores hormonalmente ativos são seguidas pela consideração dos critérios de tamanho (Fig. 39-19). Em um sentido geral, recomenda-se a realização de operação para tumores hormonalmente ativos e para aqueles que tenham um risco significativo de malignidade. Os carcinomas adrenocorticais representam menos de 2% dos tumores suprarrenais medindo 4 cm ou menos e cerca de 6% daqueles de 4 a 6 cm. Tumores com mais de 6 cm apresentam um risco de malignidade superior a 25%. Como os estudos constantemente revelam que a TC e a RM subestimam em aproximadamente 20% o tamanho do tumor suprarrenal (um efeito que é exagerado em tumores menores), nossa conduta prática é remover todos os incidentalomas que meçam 5 cm ou mais e considerarmos a alta possibilidade de remoção daqueles entre 3 e 5 cm.[46] Os fatores que precisam ser levados em consideração na tomada de decisão cirúrgica para esse último grupo incluem as características imagenológicas suspeitas (heterogeneidade, alta atenuação ou margens irregulares), a idade do paciente e seu risco cirúrgico; a presença de crescimento, detectado em exames de imagem feitos no período intermediário, e a preferência do paciente. Se optarmos pela observação, os pacientes serão submetidos a exames de imagem repetidos em 6 a 12 meses, pois 5% a 25% das massas suprarrenais podem aumentar de tamanho.

A aspiração com agulha fina guiada por TC raramente é útil para a avaliação de massas suprarrenais e pode até ser prejudicial. O diagnóstico de lesão maligna suprarrenal primária não pode ser confiavelmente baseado apenas em critérios citológicos. Portanto, o uso de aspiração com agulha fina geralmente é restrito a pacientes com uma história de malignidade extrassuprarrenal nos quais o médico clínico busca estabelecer o diagnóstico de doença metastática. Em todos os casos, a possibilidade de feocromocitoma deve ser descartada antes da tentativa desse procedimento, para evitar precipitar crises hipertensivas potencialmente fatais.

Assim como com outros processos patológicos que foram discutidos, a maioria dos incidentalomas suprarrenais pode ser removida por via laparoscópica, exceto aqueles que apresentam características malignas óbvias aos exames de imagem. Ainda não foi estabelecido um limite máximo de tamanho para a indicação dessa via, e tumores de até 15 cm já foram removidos com sucesso por via laparoscópica, por cirurgiões experientes.

METÁSTASES PARA A GLÂNDULA SUPRARRENAL

Epidemiologia e Características Clínicas

As glândulas suprarrenais são sítios comuns de metástases, devido à sua alta vascularização. De fato, os estudos de autópsia revelam que, em última análise, o envolvimento suprarrenal ocorre em aproximadamente 25% dos pacientes com carcinoma. Em metade desses casos, a doença metastática é bilateral. As neoplasias malignas primárias que mais frequentemente se disseminam para as suprarrenais são originadas no pulmão, trato gastrointestinal, mama, rins, pâncreas e pele (melanomas).[47] Pacientes com metástases suprarrenais *isoladas* representam um subgrupo muito pequeno do total. Entretanto, esses indivíduos são de especial interesse para o cirurgião e para o oncologista, pois evidências crescentes indicam que a ressecção de metástases suprarrenais isoladas pode melhorar a sobrevida desses indivíduos. O principal determinante de sobrevida nesses pacientes é o intervalo livre da doença. Pacientes nos quais metástases suprarrenais isoladas diacrônicas se desenvolvem mais de 6 meses após o câncer inicial apresentam melhores taxas de sobrevida do que aqueles com metástases suprarrenais sincrônicas.

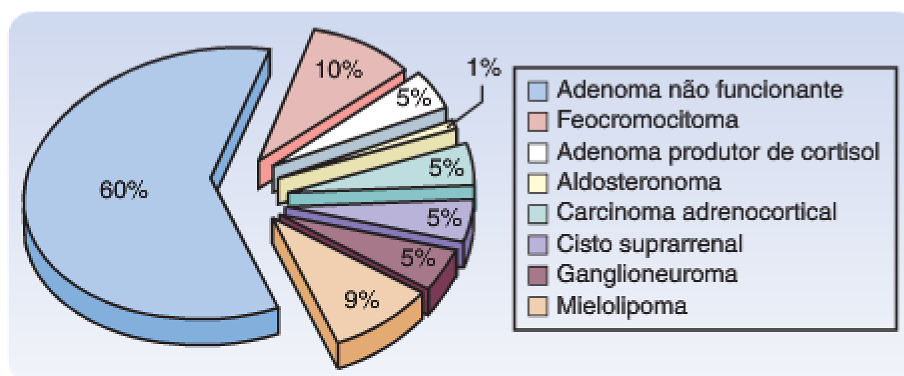


Figura 39-18 Diagnóstico diferencial de incidentaloma suprarrenal em pacientes sem uma história de malignidade. São apresentadas as proporções aproximadas das várias condições patológicas.

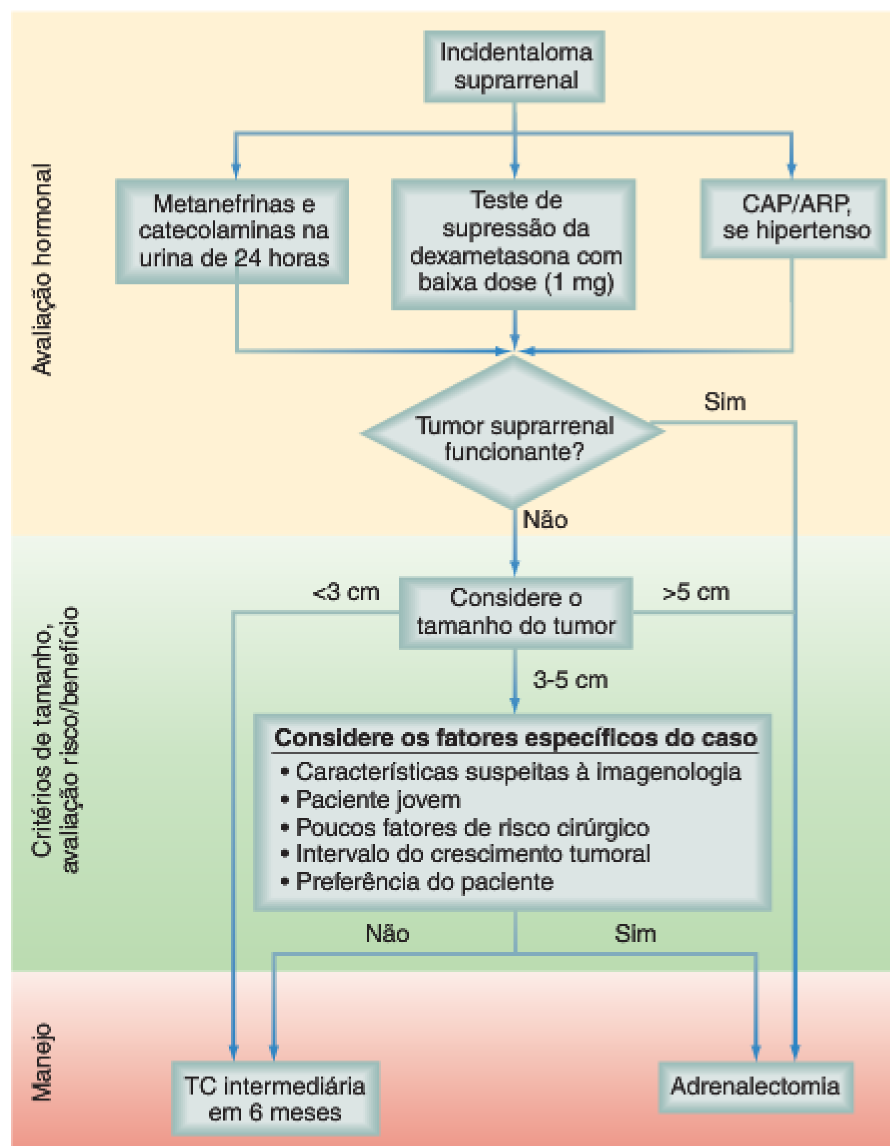


Figura 39-19 Algoritmo para o manejo de um incidentaloma suprarrenal. A adrenalectomia é recomendada para todos os pacientes com tumores funcionantes. Para tumores não funcionantes, o risco de malignidade é avaliado de acordo com o tamanho da massa tumoral. Tumores maiores que 5 cm à TC têm um risco de malignidade superior a 25% e precisam ser removidos. Os tumores menores que 3 cm podem ser mantidos sob observação com segurança. Fatores específicos para cada caso devem ser considerados para tumores com tamanho intermediário. CAP, concentração de aldosterona plasmática; ARP, atividade da renina plasmática.

Avaliação Clínica e Manejo Cirúrgico

A avaliação dos pacientes com metástases suprarrenais isoladas deve envolver a exclusão cuidadosa da doença extrassuprarrenal por TC ou RM (incluindo da região da cabeça, em casos de câncer de mama ou de melanoma, e avaliação por TC contrastada trifásica do fígado, além de cortes de 3 mm de espessura através dos pulmões, para doenças malignas gastrointestinais) e também cintilografia óssea e PET, quando indicadas. Os pacientes com metástases suprarrenais *bilaterais* isoladas (Fig. 39-20) devem ser avaliados para insuficiência suprarrenal secundária à substituição de todos os tecidos suprarrenais normais pelo tumor, o que pode ocorrer em até 30% desses pacientes. É melhor realizar essa avaliação pela mensuração matinal do cortisol e do ACTH. A insuficiência de cortisol deve ser tratada adequadamente antes da operação, para evitar uma crise suprarrenal perioperatória.

Em sua grande maioria, as metástases suprarrenais são bem encapsuladas e, por isso, são passíveis de ressecção por via laparoscópica. A exérese completa das metástases suprarrenais tem levado a uma sobrevida média de 20 a 30 meses, na maioria das séries,[48] em comparação com o período de 12 meses, para pacientes com ressecção incompleta, e 6 meses, para pacientes não submetidos à terapia cirúrgica.

ASPECTOS TÉCNICOS DA ADRENALECTOMIA

Escolha da Abordagem Cirúrgica

Na nossa prática, aproximadamente 90% das adrenalectomias são realizadas por via laparoscópica. A adrenalectomia laparoscópica traz mais vantagens do que a operação convencional a céu aberto, incluindo uma redução do tempo de hospitalização, com redução da dor, diminuição da perda sanguínea durante o procedimento e uma menor taxa de complicações pós-operatórias.[49] Graus similares de benefícios são observados com as abordagens laparoscópicas transabdominais e retroperitoneais posteriores. Devido ao maior campo operatório e à maior versatilidade oferecida pela técnica transabdominal lateral, é nossa abordagem favorita e será discutida em mais detalhes mais adiante. A abordagem transabdominal lateral pode ser usada

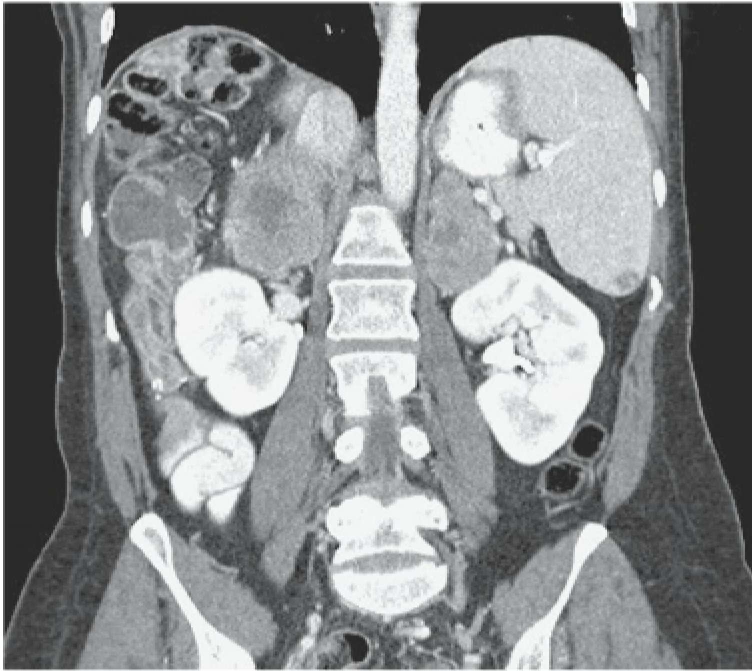


Figura 39-20 Metástases suprarrenais bilaterais e independentes, com 7 cm, originadas de câncer colorretal, causando insuficiência suprarrenal. O paciente havia sido submetido previamente à colectomia direita e hepatectomia direita. A exérese das metástases suprarrenais de ambos os lados foi realizada por via laparoscópica.

Figura 39-21 Posicionamento do paciente para adrenalectomia laparoscópica transabdominal lateral esquerda.

para o manejo de tumores muito grandes, e a operação abdominal prévia não altera significativamente sua taxa de sucesso, quando o procedimento é realizado por um cirurgião experiente. A taxa total de conversão para adrenalectomia a céu aberto é inferior a 5% em grandes séries.

Conforme discutido anteriormente, a adrenalectomia a céu aberto é realizada para tumores suprarrenais primários, que demonstrem características sugestivas de malignidade, como um grande volume (>8 cm), a feminilização clínica, a hipersecreção de múltiplos hormônios esteroidais ou quaisquer dos seguintes sinais ao exame de imagem: invasão local/vascular, adenopatia regional e metástases. Para a adrenalectomia a céu aberto, também preferimos uma abordagem transabdominal, a qual é realizada através de uma incisão subcostal, como será discutido mais adiante.

Adrenalectomia Transabdominal Lateral por Via Laparoscópica

Preparo e Posicionamento do Paciente

Os lençóis e o coxim longo são posicionados sobre a mesa cirúrgica antecipadamente. É importante que a mesa seja capaz de fazer movimentos de flexão e tenha um apoio para o rim que possa ser elevado. Inicialmente, posiciona-se o paciente em decúbito dorsal, para a indução anestésica e colocação de uma sonda vesical. Garrotes pneumáticos de pressão intermitente são aplicados às pernas. Frequentemente é útil passar uma sonda orogástrica ou nasogástrica, para a descompressão do estômago, principalmente durante o tratamento de lesões do lado esquerdo. O paciente é, então, girado de lado (posição de decúbito lateral, a 80 graus), com o lado com a lesão voltado para cima (Fig. 39-21). Nesse momento, o paciente é reposicionado cuidadosamente, na dimensão craniocaudal, de modo que a 10ª costela fique situada diretamente sobre a dobra da mesa. A mesa é flexionada e o coxim é insuflado em uma posição que dê suporte para as nádegas e a região lombar, deixando exposto o umbigo (um reparo anatômico superficial importante). A flexão da mesa e a elevação do apoio para os rins servem para ampliar o espaço entre a margem costal e a crista ilíaca e para afastar a crista ilíaca do plano dos instrumentos laparoscópicos. Fitas largas de pano são usadas para fixar o paciente na mesa, sendo situadas no tórax, nos quadris e nas extremidades inferiores. Muito cuidado deve ser tomado para proteger as proeminências ósseas e os potenciais pontos de compressão nervosa periférica nas extremidades. O preparo cirúrgico é feito da linha dos mamilos até o púbis, e do umbigo até a linha mediana da região posterior.

O posicionamento cuidadoso é essencial para o sucesso técnico da adrenalectomia laparoscópica. Conforme será discutido mais adiante, o cirurgião depende da gravidade, para servir como um afastador, propiciando a exposição necessária. Manter o paciente firmemente seguro à mesa possibilita que ele seja colocado em posições muitas vezes extremas, no que se refere às angulações no sentido longitudinal (Trendelenburg/Trendelenburg reverso) e no sentido lateral (inclinação para esquerda/direita), necessárias durante a intervenção cirúrgica.

Técnica: Suprarrenal Esquerda

O acesso peritoneal inicial é obtido 2 cm inferiormente à margem costal, na linha clavicular média (ponto de Palmer). Esse procedimento pode ser realizado com a técnica de Veress ou Hasson. Geralmente usamos quatro trocartes de 11 mm, de dilatação radial (sem corte), o que permite que o laparoscópio, o retrator em leque, os dispositivos de dissecção e o aplicador de clipes sejam usados livremente, conforme a necessidade. Os portais são posicionados equidistantes entre si, ao longo da margem costal, posicionando-se o portal posterior o mais lateral/posterior possível, em função do posicionamento do cólon (Fig. 39-22). É aconselhável deixar pelo menos 5 cm (quatro dedos de largura) de distância entre cada portal, para minimizar a interferência externa dos instrumentos laparoscópicos. Para a dissecção dos tecidos, usamos o cautério em gancho, com corrente monopolar, e um dispositivo selador/divisor de tecidos por eletrocoagulação.

Primeiramente, as inserções laterais do baço são comprimidas para baixo, para que as vísceras do quadrante superior esquerdo possam ser movimentadas anteromedialmente. A mobilização esplênica é mantida até que a curvatura maior do estômago torne-se visível em seu ápice, momento no qual se permite que o baço e a cauda do pâncreas caiam anteriormente,

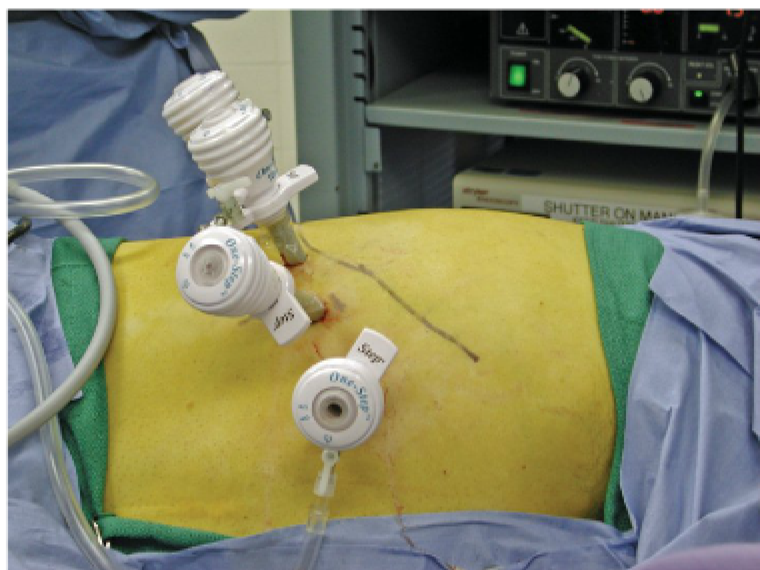


Figura 39-22 Posicionamento dos portais para adrenalectomia direita por via laparoscópica. Nesta figura, o paciente está deitado sobre o lado direito, com a cabeça voltada para a direita. As *linhas marcadas* denotam a margem costal. Os portais são posicionados aproximadamente 2 cm abaixo da margem costal, com cerca de quatro dedos de distância entre si.

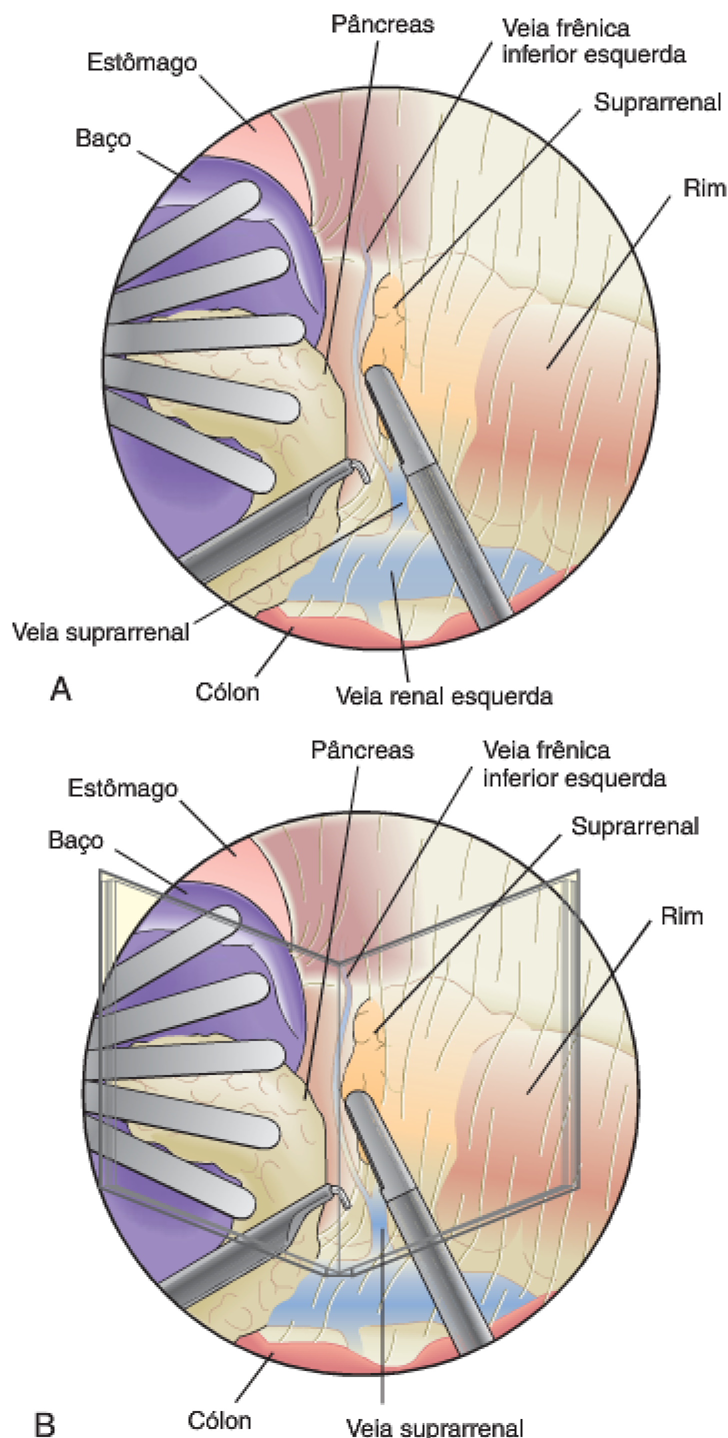


Figura 39-23 Técnica de adrenalectomia laparoscópica esquerda. O baço e a cauda do pâncreas foram mobilizados e retraídos anteromedialmente, para expor a glândula suprarrenal. A fenda do "livro aberto" localiza-se em uma direção de superior para inferior, para identificar a veia frênica inferior e a veia suprarrenal.

com uma inclinação para a direita da mesa e o uso suave de um afastador em leque. Em muitos pacientes, a flexura esplênica do cólon deve ser mobilizada caudalmente, por separação do ligamento esplenocólico.

Usamos uma técnica de "livro aberto", que envolve a criação de um plano similar a uma fenda imediatamente medial à glândula suprarrenal e lateral à aorta (Fig. 39-23). A página da mão esquerda do livro é composta pelo baço, pela cauda do pâncreas e pela curvatura maior do estômago. A página da mão direita do livro é formada pelo rim e pelo tumor suprarrenal. O pilar esquerdo do diafragma é um reparo útil, que direciona o cirurgião para a veia frênica inferior esquerda. Conforme mencionado na seção de anatomia deste capítulo, a veia frênica inferior esquerda percorre a face medial da glândula suprarrenal esquerda antes de sua união com a veia suprarrenal esquerda. Pela criação da fenda do livro aberto, movimentando-se em uma direção superior para inferior, encontra-se a veia suprarrenal na face ínfero-medial da glândula suprarrenal. As pequenas artérias que se situam dentro desse plano podem ser manipuladas com eletrocoagulação. A veia suprarrenal esquerda é dissecada cuidadosamente, sendo clipada (deixando dois clipes no lado do paciente) e seccionada. A extremidade inferior da glândula suprarrenal esquerda pode estender-se bem para baixo e aproximar-se a poucos milímetros do hilo renal. Entretanto, como a veia suprarrenal esquerda é bem longa (2 cm), geralmente não é necessário expor a vasculatura renal durante a adrenalectomia.

A glândula suprarrenal é liberada pela dissecção completa, tanto circunferencialmente quanto na região posterior, liberando a peça cirúrgica do polo superior do rim e da parede abdominal posterior. Essas inserções são seccionadas deliberadamente ao final do procedimento, pois ajudam a elevar a glândula suprarrenal na parede lateral/superior do campo cirúrgico, proporcionando, assim, a exposição do plano vascular medial durante a fase inicial crítica do procedimento. Posiciona-se o tumor em um dispositivo de armazenagem, sendo fragmentado e extraído. Caso sejam utilizados trocartes não cortantes, somente a pele precisará ser suturada.

Técnica: Suprarrenal Direita

A adrenalectomia direita por via laparoscópica é, sob certos aspectos, uma imagem especular do procedimento descrito anteriormente. Durante a adrenalectomia direita, a página da mão esquerda do livro aberto é formada pelo rim e pelo tumor suprarrenal, e a página da mão direita é formada pela área nua do fígado (Fig. 39-24). Para ter acesso ao plano adequado, primeiramente o ligamento triangular direito do fígado deve ser totalmente mobilizado, deixando-se o fígado rodar anteromedialmente. No lado direito, o cólon geralmente situa-se bem inferior ao campo cirúrgico. Quando o espaço entre a glândula

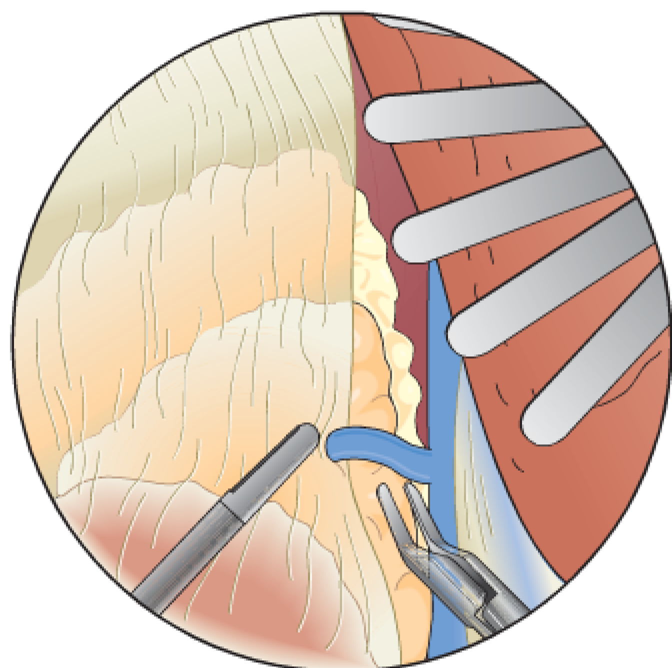


Figura 39-24 Técnica de adrenalectomia laparoscópica direita. O fígado foi mobilizado e retraído medialmente, para expor a glândula suprarrenal e a veia cava inferior. O espaço imediatamente medial à glândula suprarrenal é criado, para a localização da vasculatura suprarrenal.

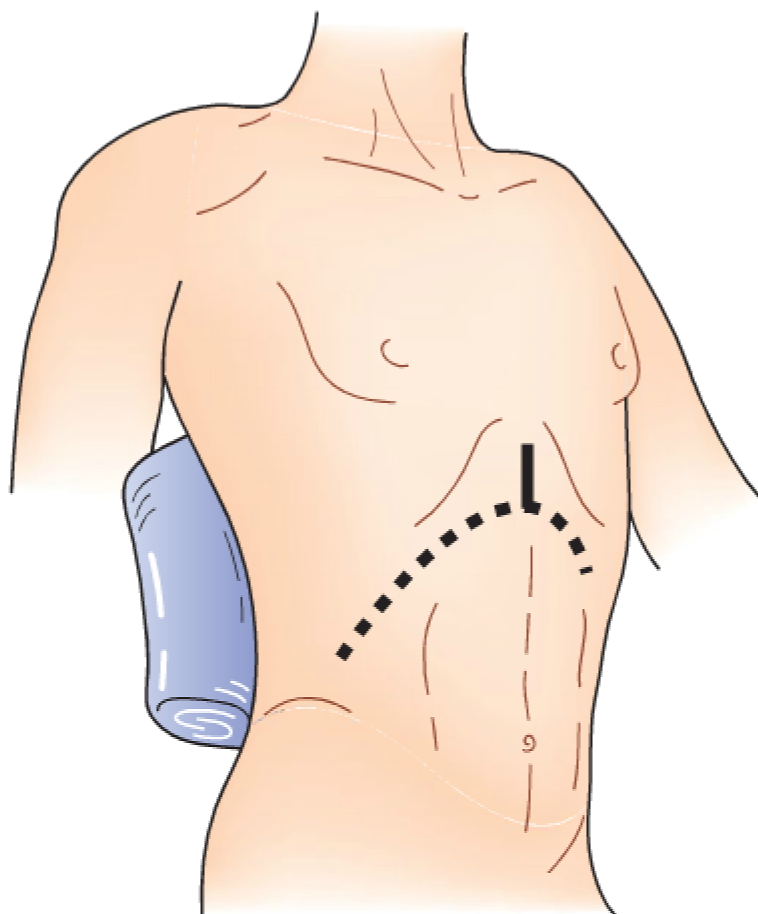


Figura 39-25 Posicionamento do paciente para adrenalectomia direita a céu aberto.

suprarrenal e a veia cava inferior é criado, de superior para inferior, o cirurgião deve ter em mente as variantes da veia suprarrenal, conforme ilustrado na seção de anatomia deste capítulo (Fig. 39-3). A veia suprarrenal direita é uma estrutura de manejo potencialmente turbulento, por ser curta, larga, variável e confluente com os vasos de grande capacitância e parede delgada (a veia cava inferior em >80% dos casos, seguida pela veia renal e, em casos incomuns, pela veia hepática direita) que podem sangrar bruscamente, se sofrerem uma lesão direta (p. ex., pelo cautério), forem rasgados por tração indevida nas estruturas adjacentes, ou lacerados pelos clipes. Em até 10% dos pacientes, é possível haver uma segunda veia renal significativa. Pela dissecção metódica de uma camada por vez e pela movimentação em direção súpero-inferior, é possível localizar controladamente todas as variantes de veias suprarrenais potenciais. A veia suprarrenal deve ser dissecada e exposta delicadamente, fazendo-se uma ligadura definitiva (mais uma vez, usando-se dois clipes no lado do paciente) e então seccionando-a. A perda do controle do coto da veia suprarrenal precisa ser evitada. Entretanto, caso essa complicação ocorra, pode ser necessário fazer a conversão para um procedimento a céu aberto. É interessante notar que a confluência da veia cava inferior com a veia renal direita frequentemente é difícil de ser identificada. *In vivo*, a transição entre elas é uma curva mais gradual, em vez do cotovelo de 90 graus representado nos textos de anatomia. Portanto, essa confluência não pode ser usada como um reparo anatômico confiável para a identificação da veia suprarrenal.

Complicações e Cuidados Pós-operatórios

As complicações técnicas potenciais incluem a hemorragia venosa e o sangramento por lesões da cápsula dos órgãos sólidos. Pequenos sangramentos frequentemente podem ser manejados com eletrocoagulação ou pressão direta com uma gaze de Kittner enrolada. As lesões das vísceras ocas são incomuns, mas podem ser associadas a procedimentos realizados em pacientes que tenham sido submetidos previamente a uma operação abdominal maior. Lesões pancreáticas e fístulas têm sido relatadas com procedimentos no lado esquerdo, mas são complicações raras, assim como as hérnias e as metástases na região dos portais, em casos de doença maligna. Os pacientes submetidos à adrenalectomia por via laparoscópica para o manejo da síndrome de Cushing estão sob risco de infecções no sítio cirúrgico, incluindo infecções na região do portal em 5% a 10% dos casos e, raramente, abscessos subfrênicos que precisam de drenagem por cateter, como um resultado de sua condição catabólica e de imunossupressão.

Pacientes submetidos à adrenalectomia por via laparoscópica têm recuperação rápida. A maioria dos pacientes, incluindo aproximadamente metade daqueles tratados para feocromocitoma, é capaz de deixar o hospital no primeiro dia de pós-operatório. No tratamento dos tumores suprarrenais, os desfechos bem-sucedidos estão relacionados com um manejo *clínico* pré-operatório excelente, bem como à habilidade técnica, especialmente em casos de feocromocitoma e síndrome de Cushing. Essas considerações foram discutidas anteriormente nas seções específicas para cada doença.

Adrenalectomia Transabdominal Anterior a Céu Aberto

Preparo e Posicionamento do Paciente

Usa-se de rotina o bloqueio neuroaxial (utilizando um cateter epidural) para o manejo anestésico/analgésico intraoperatório e pós-operatório. O paciente é posicionado em decúbito dorsal, com o lado ipsilateral levemente elevado em um coxim (Fig. 39-25). A seguir, são introduzidas uma sonda vesical e a

sonda orogástrica ou nasogástrica, além de um garrote pneumático intermitente. Realiza-se o preparo cirúrgico da linha intermamilar até a região púbica e em ambos os lados, até a mesa cirúrgica.

Técnica: Suprarrenal Esquerda

Preferimos usar uma incisão subcostal, que pode ser estendida através da linha mediana (em "V") com ou sem um prolongamento vertical superior mediano, para obter uma exposição ampla. A suprarrenal esquerda pode ser exposta por acesso ao omento menor através do ligamento gastrocólico (prega pré-esplênica) e incisão do retroperitônio inferiormente à cauda do pâncreas ou por rotação do baço, cauda do pâncreas e estômago anteromedialmente, conforme descrito na seção sobre adrenalectomia laparoscópica. Esta última abordagem é a utilizada em nossa prática.

A flexura esplênica do cólon é mobilizada inferiormente, criando-se o plano medial à glândula suprarrenal. A veia suprarrenal é isolada, fixada em continuidade e seccionada. As artérias suprarrenais de pequeno calibre podem ser ligadas ou eletrocoaguladas e a peça cirúrgica é removida após a dissecção circunferencial ser concluída.

Técnica: Suprarrenal Direita

A adrenalectomia direita a céu aberto é iniciada com a mobilização completa do lobo direito do fígado, incluindo as inserções laterais e o ligamento falciforme. A suprarrenal é exposta rodando-se o fígado medialmente ou, mais comumente, retraindo-se os segmentos inferoposteriores em direção cefálica, com afastadores longos e protegidos (hepático, para veia renal, tipos Deaver ou Harrington). O acesso ao retroperitônio é obtido pela manobra de Kocher (Fig. 39-26) e a veia cava inferior é exposta por reflexão medial do duodeno. Primeiramente, cria-se um plano entre a glândula suprarrenal e a veia cava inferior. As estruturas vasculares, que podem ser numerosas em tumores altamente angiogênicos, são ligadas uma a uma. A veia suprarrenal é isolada, ligada e seccionada. A perda do controle da veia suprarrenal pode ser manejada com a aplicação de uma pinça vascular com dentes laterais (Satinsky). Conforme discutido anteriormente, geralmente realiza-se a adrenalectomia a céu aberto em casos de suspeita ou de diagnóstico de malignidade. Os tumores suprarrenais localmente invasivos, situados no lado direito, podem ser desafiadores quanto ao manejo, devido à sua frequente invasão de estruturas venosas adjacentes (Fig. 39-27). É nossa prática incluir na equipe um cirurgião hepático ou

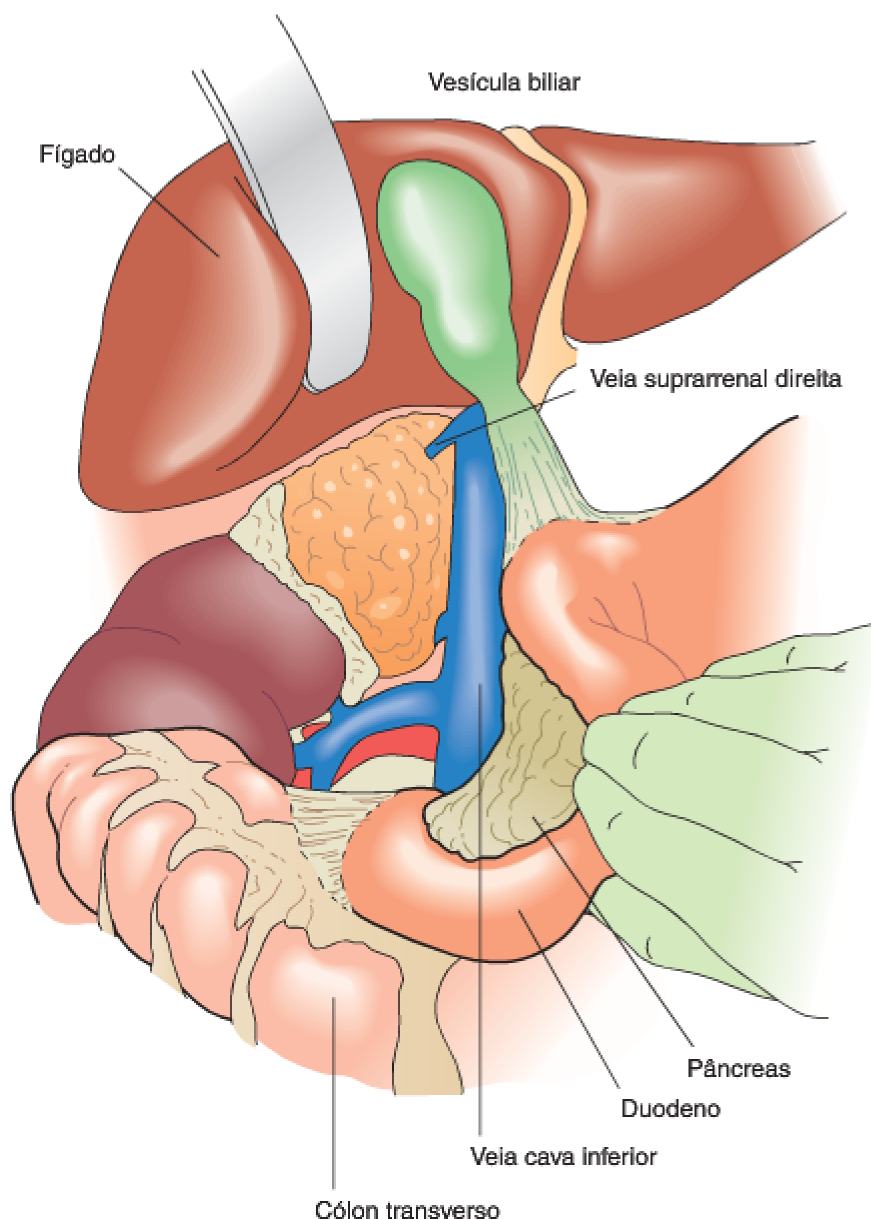


Figura 39-26 Adrenalectomia direita a céu aberto. O lobo direito do fígado e a flexura hepática do cólon foram completamente mobilizados. Após a penetração no espaço retroperitoneal, o duodeno e a cabeça do pâncreas são refletidos medialmente (manobra de Kocher), para expor a glândula suprarrenal e a veia cava inferior.

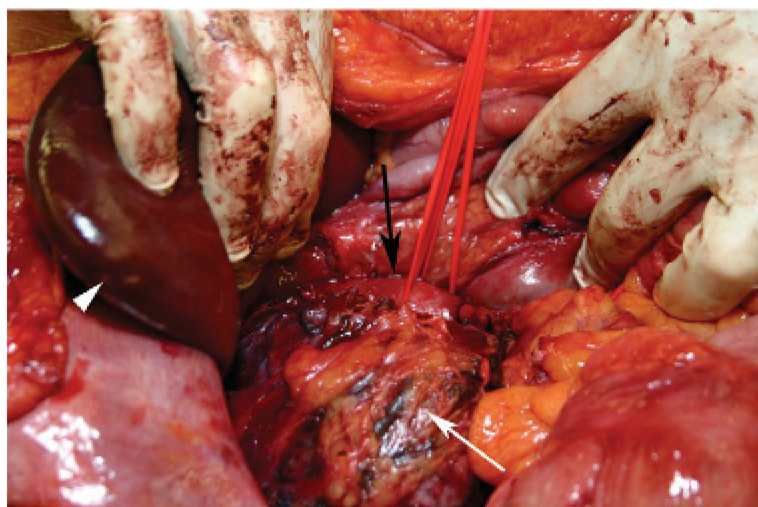
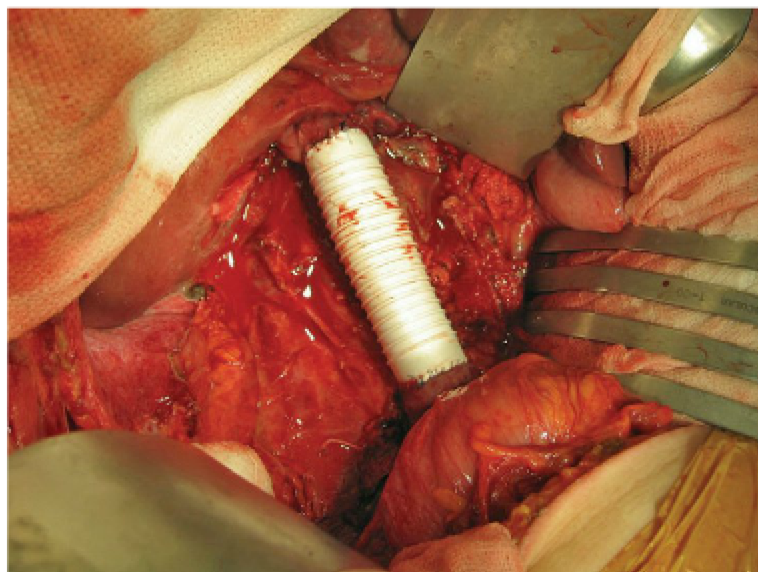


Figura 39-27 Ressecção a céu aberto de um carcinoma adrenocortical direito invadindo a veia cava inferior. A cabeça do paciente está para a esquerda. O fígado (*cabeça de seta branca*) foi retraído cranialmente. A *seta branca* indica o tumor e a *seta preta* indica a veia cava inferior, que foi circundada por alças de silicone.

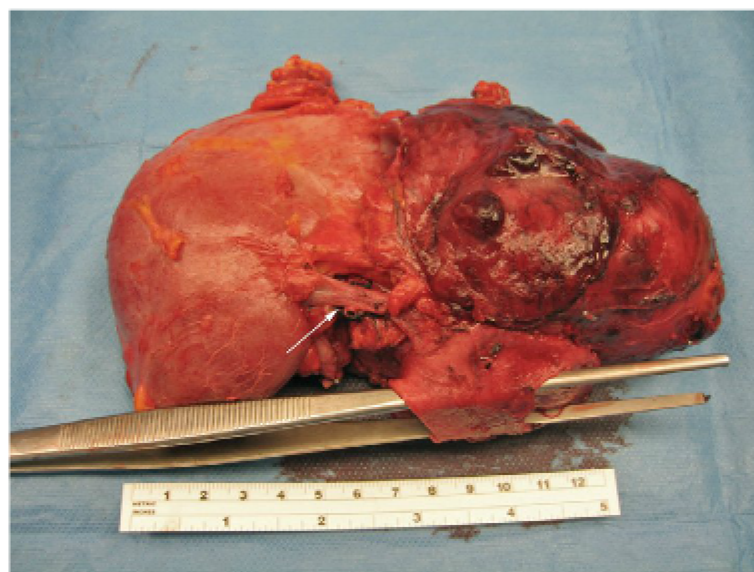
vascular experiente, no manejo de tumores com invasão venosa extensa. Os órgãos invadidos localmente, mais comumente o rim, são ressecados em bloco, com a massa primária. A ressecção radical completa é um determinante crítico da sobrevida dos pacientes com tumores suprarrenais malignos. Em alguns casos, essa ressecção somente pode ser conseguida se realizarmos a reconstrução venosa imediata (Fig. 39-28).

Complicações e Cuidados Pós-operatórios

As complicações técnicas da adrenalectomia a céu aberto incluem a hemorragia venosa, a embolização do tumor em pacientes com extensão intravascular do tumor e a lesão de órgãos sólidos. As complicações pós-operatórias são similares àquelas associadas a outros procedimentos abdominais maiores. A maioria dos pacientes apresenta retorno da função intestinal em 3 a 4 dias e estão aptos para deixar o hospital do quinto ao sétimo dias de pós-operatório.



A



B

Figura 39-28 Ressecção a céu aberto de um carcinoma adrenocortical direito necessitando de reconstrução vascular. A, A veia cava inferior infra-hepática foi substituída por um enxerto de politetrafluoretileno. O fígado pode ser visto superiormente e o cólon, inferiormente. B, Peça cirúrgica *ex vivo,* consistindo no tumor suprarrenal direito com o rim ressecado em bloco. A veia renal é indicada pela *seta*. A pinça foi posicionada através do segmento ressecado da veia cava inferior.

Referências Selecionadas

Axelrod L: Perioperative management of patients treated with glucocorticoids. Endocrinol Metab Clin North Am 32:367-383, 2003.

Uma revisão ampla dos estudos não sistemáticos existentes sobre o uso de esteroides, que fornece diretrizes claras e a justificativa científica para cada um deles.

Gifford RW Jr, Kvale WF, Maher FT, et al: Clinical features, diagnosis and treatment of pheochromocytoma: A review of 76 cases. Mayo Clinic Proc 39:281-302, 1964.

Um relato marcante sobre os avanços bioquímicos, farmacológicos e fisiológicos que permitiram aos colaboradores da Mayo Clinic tratar 76 pacientes com feocromocitoma, tendo documentado somente um caso de óbito.

Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, et al: Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). Ann Intern Med 138:424-429, 2003.

Um relato resumido do National Institutes of Health, Consensus Development Program, com recomendações sobre o processo de diagnóstico do incidentaloma e as indicações para intervenção cirúrgica.

Kudva YC, Sawka AM, Young WF Jr: Clinical review 164: The laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: The Mayo Clinic experience. J Clin Endocrinol Metab 88:4533-4539, 2003.

Uma análise crítica das características técnicas dos testes bioquímicos usados no diagnóstico de feocromocitoma.

Lindholm J, Juul S, Jorgensen JO, et al: Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: A population-based study. J Clin Endocrinol Metab 86:117-123, 2001.

Documenta o excesso de mortalidade associada à síndrome de Cushing.

Milliez P, Girerd X, Plouin PF, et al: Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. J Am Coll Cardiol 45:1243-1248, 2005.

Um relato convincente sobre os efeitos adversos do aldosteronismo primário, no qual os pacientes afetados são comparados com controles pareados por pressão arterial sistólica.

Minneci PC, Deans KJ, Banks SM, et al: Meta-analysis: The effect of steroids on survival and shock during sepsis depends on the dose. Ann Intern Med 141:47-56, 2004.

Uma análise útil de vários esquemas com esteroides para o tratamento de pacientes com doenças críticas com insuficiência suprarrenal relativa.

Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, et al: Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. N Engl J Med 346:1459-1466, 2002.

Um relato fundamental, que documenta uma taxa surpreendentemente alta de feocromocitomas familiares, e chama a atenção para o significado das mutações do gene para a succinato desidrogenase.

Ng L, Libertino JM: Adrenocortical carcinoma: Diagnosis, evaluation and treatment. J Urol 169:5-11, 2003.

Um relato descritivo multicêntrico sobre essa rara doença.

Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1942-1962. Amsterdam, Elsevier, 1964.

Um relato das descobertas e avanços clínicos na química orgânica que levaram à identificação, isolamento e síntese artificial dos hormônios do córtex suprarrenal. Uma transcrição completa dessa apresentação pode ser encontrada em http://nobelprize.org.

Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1971-1980. Amsterdam, Elsevier, 1992.

Documenta os formidáveis desafios superados na identificação dos hormônios peptídicos, encontrados em concentrações mínimas, e o desenvolvimento do radioimunoensaio para sua detecção. Uma transcrição completa dessa apresentação pode ser encontrada em http://nobelprize.org.

Plouin PF, Duclos JM, Soppelsa F, et al: Factors associated with perioperative morbidity and mortality in patients withpheochromocytoma: Analysis of 165 operations at a single center. J Clin Endocrinol Metab 86:1480-1486, 2001.

Uma das maiores séries de uma instituição sobre o manejo cirúrgico do feocromocitoma documenta a evolução nos cuidados clínicos durante mais de 2 décadas.

Welbourn RB: Early surgical history of phaeochromocytoma. Br J Surg 74:594-596, 1987.

Descreve as conquistas iniciais dos cirurgiões norte-americanos e europeus no tratamento bem-sucedido do feocromocitoma.

Young WF, Stanson AW, Thompson GB, et al: Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. Surgery 136:1227-1235, 2004.

Uma série grande unicêntrica que documenta a falta de confiabilidade da TC como procedimento único para a localização de aldosteronomas. A discussão que se segue ao texto principal é especialmente elucidativa.

Referências

1. Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1942-1962. Amsterdam, Elsevier, 1964.
2. Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1971-1980. Amsterdam, Elsevier, 1992.
3. Mihai R, Farndon JR: Surgical embryology and anatomy of the adrenal glands. In Clark OH, Duh QY, Kebebew E (eds): Textbook of Endocrine Surgery, 2nd ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005.
4. MacGillivray DC, Khwaja K, Shickman SJ: Confluence of the right adrenal vein with the accessory right hepatic veins. A potential hazard in laparoscopic right adrenalectomy. Surg Endosc 10:1095-1096, 1996.
5. Lack EE: Tumors of the adrenal gland and extra-adrenal paraganglia. In Rosai J (ed): Atlas of Tumor Pathology, vol 19. Washington, DC, Armed Forced Institute of Pathology, 1997.
6. Stocco DM: StAR protein and the regulation of steroid hormone biosynthesis. Annu Rev Physiol 63:193-213, 2001.
7. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU: How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. Endocr Rev 21:55-89, 2000.
8. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al: Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: Which test is best? JAMA 287:1427-1434, 2002.
9. Speiser PW, White PC: Congenital adrenal hyperplasia. N Engl J Med 349:776-788, 2003.
10. Nieman LK, Chanco Turner ML: Addison's disease. Clin Dermatol 24:276-280, 2006.
11. Ten S, New M, Maclaren N: Clinical review 130: Addison's disease 2001. J Clin Endocrinol Metab 86:2909-2922, 2001.
12. Shen WT, Kebebew E, Clark OH, et al: Selective use of steroid replacement after adrenalectomy: Lessons from 331 consecutive cases. Arch Surg 141:771-774, discussion 774-776, 2006.
13. Minneci PC, Deans KJ, Banks SM, et al: Meta-analysis: The effect of steroids on survival and shock during sepsis depends on the dose. Ann Intern Med 141:47-56, 2004.
14. de Herder WW, van der Lely AJ: Addisonian crisis and relative adrenal failure. Rev Endocr Metab Disord 4:143-147, 2003.
15. Dorin RI, Qualls CR, Crapo LM: Diagnosis of adrenal insufficiency. Ann Intern Med 139:194-204, 2003.
16. Axelrod L: Perioperative management of patients treated with glucocorticoids. Endocrinol Metab Clin North Am 32:367-383, 2003.
17. Kaplan NM: The current epidemic of primary aldosteronism: Causes and consequences. J Hypertens 22:863-869, 2004.
18. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, et al: Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. J Clin Endocrinol Metab 89:1045-1050, 2004.
19. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, et al: Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary al- dosteronism. J Am Coll Cardiol 45:1243-1248, 2005.
20. Doi SA, Abalkhail S, Al-Qudhaiby MM, et al: Optimal use and interpretation of the aldosterone renin ratio to detect aldosterone excess in hypertension. J Hum Hypertens 20:482-489, 2006.
21. Young WF, Stanson AW, Thompson GB, et al: Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. Surgery 136:1227-1235, 2004.
22. Harvey A, Kline G, Pasieka JL: Adrenal venous sampling in primary hyperaldosteronism: Comparison of radiological with biochemical success and the clinical decision making with "less than ideal" testing. Surgery 140:847-853, discussion 853-855, 2006.
23. Lal G, Duh QY: Laparoscopic adrenalectomy—indications and technique. Surg Oncol 12:105-123, 2003.
24. Tan YY, Ogilvie JB, Triponez F, et al: Selective use of adrenal venous sampling in the lateralization of aldosterone- producing adenomas. World J Surg 30:879-885, discussion 886-877, 2006.

25. Lindholm J, Juul S, Jorgensen JO, et al: Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: A population-based study. J Clin Endocrinol Metab 86:117-123, 2001.
26. Papanicolaou DA, Mullen N, Kyrou I, et al: Nighttime salivary cortisol: A useful test for the diagnosis of Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 87:4515-4521, 2002.
27. Rockall AG, Babar SA, Sohaib SA, et al: CT and MR imaging of the adrenal glands in ACTH-independent Cushing syndrome. Radiographics 24:435-452, 2004.
28. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, et al: Cushing's syndrome. Lancet 367:1605-1617, 2006.
29. Esposito F, Dusick JR, Cohan P, et al: Clinical review: Early morning cortisol levels as a predictor of remission after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. J Clin Endocrinol Metab 91:7-13, 2006.
30. Findling JW, Raff H: Cushing's syndrome: Important issues in diagnosis and management. J Clin Endocrinol Metab 91:3746-3753, 2006.
31. Tauchmanova L, Rossi R, Biondi B, et al: Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. J Clin Endocrinol Metab 87:4872-4878, 2002.
32. Ng L, Libertino JM: Adrenocortical carcinoma: Diagnosis, evaluation and treatment. J Urol 169:5-11, 2003.
33. Icard P, Goudet P, Charpenay C, et al: Adrenocortical carcinomas: Surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. World J Surg 25:891-897, 2001.
34. Dackiw AP, Lee JE, Gagel RF, et al: Adrenal cortical carcinoma. World J Surg 25:914-926, 2001.
35. Welbourn RB: Early surgical history of phaeochromocytoma. Br J Surg 74:594-596, 1987.
36. Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, et al: Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. Ann Intern Med 134:315-329, 2001.
37. Dluhy RG: Pheochromocytoma—death of an axiom. N Engl J Med 346:1486-1488, 2002.
38. Kudva YC, Sawka AM, Young WF Jr: Clinical review 164: The laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: The Mayo Clinic experience. J Clin Endocrinol Metab 88:4533-4539, 2003.
39. Ilias I, Pacak K: Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab 89:479-491, 2004.
40. Gifford RW Jr, Kvale WF, Maher FT, et al: Clinical features, diagnosis and treatment of pheochromocytoma: A review of 76 cases. Mayo Clin Proc 39:281-302, 1964.
41. Plouin PF, Duclos JM, Soppelsa F, et al: Factors associated with perioperative morbidity and mortality in patients with pheochromocytoma: Analysis of 165 operations at a single center. J Clin Endocrinol Metab 86:1480-1486, 2001.
42. Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, et al: Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. N Engl J Med 346:1459-1466, 2002.
43. Benn DE, Gimenez-Roqueplo AP, Reilly JR, et al: Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes. J Clin Endocrinol Metab 91:827-836, 2006.
44. Edstrom Elder E, Hjelm Skog AL, Hoog A, et al: The management of benign and malignant pheochromocytoma and abdominal paraganglioma. Eur J Surg Oncol 29:278-283, 2003.
45. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, et al: Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). Ann Intern Med 138:424-429, 2003.
46. Sturgeon C, Kebebew E: Laparoscopic adrenalectomy for malignancy. Surg Clin North Am 84:755-774, 2004.
47. Lam KY, Lo CY: Metastatic tumours of the adrenal glands: A 30-year experience in a teaching hospital. Clin Endocrinol (Oxf) 56:95-101, 2002.
48. Sebag F, Calzolari F, Harding J, et al: Isolated adrenal metastasis: The role of laparoscopic surgery. World J Surg 30:888-892, 2006.
49. Shen WT, Kebebew E, Clark OH, et al: Reasons for conversion from laparoscopic to open or hand-assisted adrenalectomy: Review of 261 laparoscopic adrenalectomies from 1993 to 2003. World J Surg 28:1176-1179, 2004.

40 CAPÍTULO

Síndromes de Neoplasias Endócrinas Múltiplas

Terry C. Lairmore, MD e Jeffrey F. Moley, MD

Alterações genéticas em um gene suppressor tumoral e um proto-oncogene resultam em síndromes da neoplasia endócrina múltipla (MEN) tipos 1 e 2, respectivamente. Essas síndromes de cânceres hereditários são caracterizadas pela predisposição à transformação neoplásica em múltiplos tecidos endócrinos-alvo, bem como pelo envolvimento patológico de tecidos não endócrinos. Os tumores endócrinos associados podem ser benignos ou malignos, desenvolvendo-se sincrônica ou metacronicamentente. Dentro de um tecido-alvo afetado, em geral, uma hiperplasia pré-neoplásica difusa precede o desenvolvimento da invasão carcinomatosa microscópica ou macroscopicamente evidente. Nas síndromes MEN, a predisposição genética para múltiplas neoplasias endócrinas com potencial maligno é conferida a indivíduos jovens antes saudáveis. Também muito importante, a recente descoberta da base genética específica das síndromes MEN dos tipos 1 e 2 permitiu o desenvolvimento de estratégias para a execução de testes genéticos diretos e de intervenções cirúrgicas precoces. Para um paciente com o diagnóstico genético de MEN 2, é indicada a tireoidectomia precoce com a finalidade de evitar o subsequente desenvolvimento de metástases regionais ou a distância de carcinoma medular tireóideo (MTC). A intervenção cirúrgica precoce, ótima para evitar a propagação metastática de tumores neuroendócrinos potencialmente malignos em pacientes com diagnóstico genético de MEN 1, atualmente é controvertida.

As síndromes MEN são caracterizadas por diferentes tipos de envolvimento. Na sua expressão plena, a MEN 1 é caracterizada pelo desenvolvimento de tumores múltiplos de paratireoide, tumores neuroendócrinos (TNE) do pâncreas e duodeno, adenomas da glândula pituitária anterior, intestino anterior e carcinoides tímicos e outros neoplasmas associados. MEN 2A é caracterizada pela ocorrência de MTC, feocromocitoma e hiperplasia paratireoide, enquanto a MEN 2B consiste em MTC, feocromocitomas, neuromas mucosos, anormalidades do esqueleto, ganglioneuromatose do tracto gastrointestinal e um *habitus marfanoide* característico.

NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO 1

Estudos Genéticos e Patogênese

Em 1988, o lócus *MEN 1* foi originalmente mapeado no cromossomo 11q13 por uma combinação de análise de ligação genética com um mapeamento de deleção tumoral[1] e foi finalmente identificado por uma clonagem posicional em 1997.[2] A *MEN l* é um suposto gene suppressor tumoral cujo produto protéico presume-se funcionar como uma influência negativa ou freio do crescimento celular e proliferação, e espera-se que a eliminação completa de sua função resulte em crescimento desregulado da célula ou transformação neoplásica. De acordo com o modelo, o primeiro evento é uma mutação herdada na linha germinativa que confere suscetibilidade a alterações neoplásicas nos tecidos envolvidos. A eliminação do restante da cópia funcionante do gene em uma célula única por meio de uma possibilidade de evento mutacional somático, ou *segundo golpe* (tal como a deleção de um gene), resulta em expansão clonal e desenvolvimento de câncer. A ocorrência de segundos golpes individuais em diversas células-alvo de órgãos explica o desenvolvimento multifocal observado nos tecidos endócrinos afetados. Mutações somáticas no gene da *MEN l* ocorrem frequentemente em adenomas de paratireoide esporádicos, insulinomas e gastrinomas, tumores pituitários e carcinoides brônquicos, indicando que a perda do gene da *MENl* contribui para o desenvolvimento de um subconjunto de tumores endócrinos não hereditários.

O gene *MEN 1* compreende 10 exônios com 9 kb de DNA genômico e codifica um produto proteico de 610 aminoácidos proteico designado *menin*.[2] O menin é ubiquamente expresso tanto nos tecidos endócrinos como nos não endócrinos. Diferente da presença de sinais de localização nuclear, a análise de banco de dados da sequência de proteína menin revela homologia não significativa a outras famílias de proteína conhecidas. A sequência da proteína menin é altamente conservada em sua evolução, com o gene *Men 1* murino demonstrando 98% de homologia. No camundongo, o nocaute de ambos os alelos do *MEN 1* resulta em letalidade embrionária,[3] sugerindo que o menin é essencial para o início do desenvolvimento e que pode exercer um papel mais amplo na regulação do crescimento de células não restritas aos tecidos afetados na MEN 1. Ratos heterozigotos *Men 1*$^{+/-}$ demonstram perda somática do tipo selvagem

do alelo *Men l* em tumores[3] e desenvolvem um conjunto de tumores endócrinos notavelmente semelhantes à síndrome MEN 1 em humanos.

O menin é uma proteína predominantemente nuclear que se combina ao JunD, um membro da família do fator de transcrição PA-1, e reprime a transcrição mediada por JunD. Além disso, foi demonstrado que o menin se liga fisicamente a uma variedade de outras proteínas que incluem fatores de transcrição, fatores processadores de DNA, proteínas reparadoras de DNA e proteínas do citoesqueleto (Smad3, NF-κB, nm23, Pem, FANCD2, RPA2, ASK e outros).[4,5] A combinação de achados de todos os atuais estudos não produziu um quadro claro quanto aos mecanismos da atividade supressora tumoral do menin ou do seu papel específico na tumorigênese endócrina, embora suas diversas interações sugiram possíveis papéis centrais na regulação da transcrição, reparo e processamento do DNA e integridade do citoesqueleto.

A superexpressão de menin demonstrou diminuir o fenótipo tumorigênico de células de NIH-3T3 Ras-transformadas, consistente com sua suposta função supressora de tumor. Além disso, estudos sugerem um possível papel para a menin na repressão da atividade de telomerase em células somáticas, talvez explicando em parte suas propriedades supressoras de tumor. Recentemente a menin mostrou regulador a transcrição em diferentes células pela associação da modulação da atividade da metiltransferase de histona de um complexo protéico nuclear para ativar a expressão de um gene específico, incluindo os inidores de cinase dependente de ciclina (CDK) $p27^{Kip1}$ e $pl8^{Ink4c}$,[6,7] assim como também outros reguladores de ciclo celular. Vários estudos recentes sugerem que promovendo modificações na histona dentro de promotores de genes específicos, a menin promove a manutenção de transcrição de reguladores de ciclo celular críticos essenciais para o controle do crescimento celular endócrino normal. Estes resultados sugerem que a menin possa mediar sua ação de suppressora tumoral regulando a metilação da histona em promotores de genes HOX, $p27^{Kip1}$ e $pl8^{Ink4c}$ e possivelmente outros inibidores de CDK.

A proteína LLM (leucemia de linhagem mista) é uma metiltransferase de histona mutada em subconjuntos de leucemia aguda. Foram encontradas evidências de que a proteína supressora tumoral menin é um cofator oncogênico essencial para a gênese da leucemia associada a LLM.[8,9] Existe uma paradoxo inesperado associado a estas interações entre a menin, o produto protéico de um gene supressor tumoral e a LLM, o produto de um proto-oncogene. Em células hematopoiéticas, a menin colabora (como um cofator oncogênico essencial) com a mutante LLM para resultar em leucemogênese. Em células neuroendócrinas, a menin do tipo selvagem interage com a LLM para promover a expressão de inibidores CDK antiproliferativos (*pl8*, *p27*), possivelmente representando um papel central na atividade supressora tumoral da menin. Usando a imunoprecipitação de cromatina genômica ampla ligada a uma análise de micromatrizes, também foi demonstrado recentemente que a menin frequentemente se colocaliza com um complexo de proteína que modifica a estrutura de cromatina, e também pode se ligar a muitos outros promotores por um mecanismo alternativo.[10] A perda do supressor tumoral *Men 1* murino *in vitro* em fibroblastos embrionários de ratos acelera o ciclo celular G_0/G_1- para a fase S de transição e, em um modelo *in vivo* no qual alelos *floxed* Men1 podem ser retirados de uma maneira controlada, diretamente aumenta a proliferação de células de ilhotas pancreáticas.[11] Apesar destes recentes resultados, o papel específico da menin como um supressor tumoral é complexo e não foi completamente elucidado.

No gene *MEN 1* já foram descritas mais de 300 mutações independentes (revisado na referência 12). Por esse motivo, existem quase tantas mutações únicas quantas são as famílias geneticamente independentes. Os diversos conjuntos de mutações *MEN 1* descritos incluem *nonsense*, *missense*, *frameshift*, deleções e defeitos de dobra do RNA. As mutações estão dispersas pela sequência de codificação e das junções íntron-éxon do gene (Fig. 40-1). Aproximadamente dois terços das mutações que foram descritas no gene *MEN 1* resultam em terminação prematura da translação e mutilação da porção C terminal da proteína menin. Até o momento, não foram estabelecidas correlações genótipo-fenótipo específicas para a MEN 1, embora tenham sido descritas variantes fenotípicas (hiperparatiroidismo isolado, frequentes prolactinomas).

Em centros selecionados estão disponíveis testes genéticos, com certas limitações. A detecção de mutação associada a uma doença em uma família com alteração genética específica anteriormente definida estabelece uma relação direta. Entretanto, quando se manifesta em uma família na qual não é conhecida antes uma mutação específica, cabe realizar ampla pesquisa do código de sequência e das junções íntron-éxon para averiguar todas as possíveis mutações. O aconselhamento genético formal e o consentimento informado, incluindo revelações importantes para a privacidade da informação médica e o potencial impacto da informação genética sobre o tratamento, são essenciais para um programa amplo sobre testes genéticos.

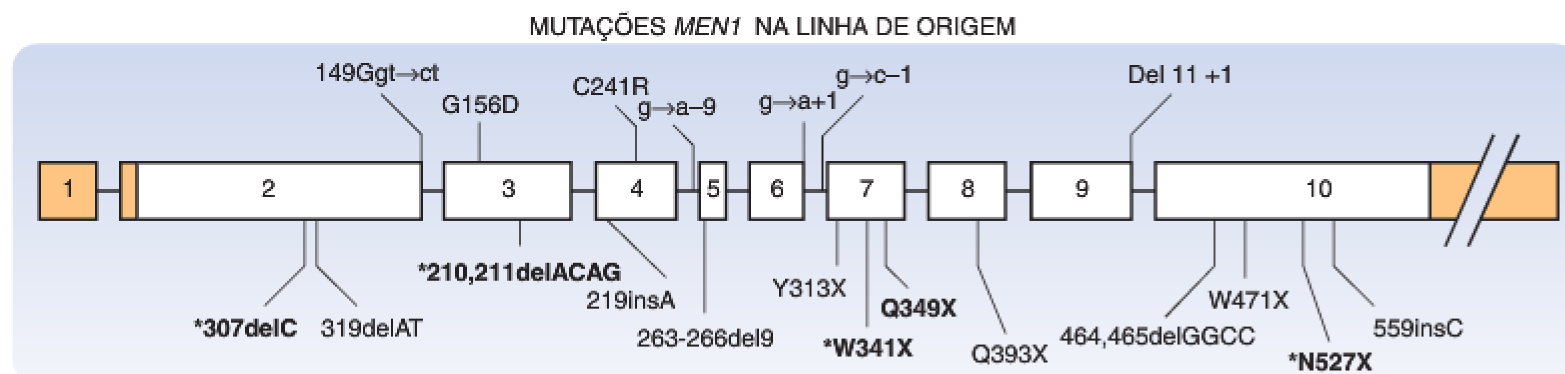


Figura 40-1 Mutações na linha de origem no gene *MEN1* em um conjunto de 25 famílias independentes. As mutações são distribuídas ao longo dos nove éxons de codificação do gene. As alterações genéticas podem incluir missense, nonsense, frameshift e defeitos na partição do RNA, que podem ocorrer em qualquer lugar ao longo dos éxons de codificação e nas sequências flanqueadas de íntrons. São descritos cinco defeitos de junção e duas mutações missense no gene *MEN1*, e são descritas sete mutações nonsense e seis de frameshift no gene *MEN1*. (De Mutch MG, Dilley WG, Sanjurjo F, et al: Germline mutations in the multiple endocrine neoplasia type 1: Evidence for frequent splicing defects. Hum Mutat 13:175-185, 1999.)

Quadros Clínicos e Tratamento

A característica principal que se desenvolve em essencialmente todos os indivíduos que herdam uma mutação de *MEN l* é hipercalcemia devido a tumores de paratireóide multiglandulares. Os pacientes também podem desenvolver TNE do pâncreas e duodeno, carcinoides bronquiais e tímicos, e adenomas da pituitária anterior. Além disso, carcinoides tímicos e bronquiais, nódulos de tireoide, hiperplasia nodular adrenocortical, lipomas, ependimomas e angiofibromas cutâneos ocorrem com frequência aumentada em pacientes com MEN 1. Clinicamente, *MEN 1* é definida como a ocorrência de neoplasias em pelo menos dois tecidos endócrinos alvos (paratireoide, pâncreas endócrino, pituitária) em um indivíduo, e *MEN 1 familiar* é definida como a ocorrência adicional de pelo menos um tipo de tumor em um parente de primeiro grau.

Homens e mulheres são igualmente afetados por MEN 1, como ditado pelo padrão de herança autossômico dominante. Foram descritas MEN 1 em muitas regiões geográficas e em muitos grupos étnicos, e nenhuma predileção racial foi demonstrada. O traço MEN 1 é transmitido com essencialmente 100% de penetrância, mas com expressão variada, tal que cada pessoa afetada pode exibir alguns componentes da síndrome, mas não necessariamente todos. A anormalidade mais comum em MEN 1 são tumores múltiplos de paratireoide que se desenvolvem em 98% a 100% de indivíduos afetados. TNE duodenopancreáticos (que carregam potencial maligno) acontecem em 30% a 80% dos pacientes, enquanto os tumores hipofisários tornam-se clinicamente evidentes em 15% a 50% dos pacientes afetados. Na autópsia, tem sido observado envolvimento patológico de todos os três tecidos endócrinos em essencialmente todos os pacientes. Os tumores endócrinos manifestados em pacientes em cuja família já existam outros casos da síndrome MEN 1, quando comparados com portadores de tumores endócrinos esporádicos, caracterizam-se por um início em idade mais precoce, pelo comprometimento multifocal dentro do tecido-alvo e pelo desenvolvimento de concomitantes neoplasias em múltiplos tecidos endócrinos.

As manifestações clínicas nos pacientes com MEN 1 dependem do tecido endócrino envolvido, da superprodução de um hormônio específico ou do efeito de massa local, bem como da progressão maligna da neoplasia. Outrora, as queixas mais frequentes eram as complicações relacionadas ao excesso de hormônios, tais como doença ulcerosa grave ou hipoglicemia. Atualmente, a causa principal de mortalidade em pacientes com MEN 1 é a progressão maligna dos cânceres neuroendócrinos duodenopancreáticos ou os carcinoides intratorácicos malignos.

Glândulas Paratireoides

A anormalidade endócrina mais comum (>98% de indivíduos afetados) em MEN1 é tumor de paratireoide multiglandular. Os tumores de paratireoide em MEN 1 são clonais, resultantes da inativação de ambos os alelos do gene supressor tumoral *MEN l* por meio de dois eventos separados, e são então adenomas múltiplos originados de um ponto de vista genético preciso.[13] Em contraste, menos de 15% dos pacientes com hiperparatiroidismo primário esporádico têm envolvimento multiglandular. O aumento típico das glândulas paratireoides em pacientes com MEN 1 é assimétrico (Fig. 40-2) em qualquer momento de intervenção.[13]

A primeira anormalidade bioquímica detectada em pacientes com MEN 1 é a hipercalcemia, que pode preceder o início clínico do tumor neuroendócrino pancreático ou a neoplasia hipofisária por vários anos. Hipercalcemia assintomática poderá estar presente em muitos pacientes durante longos períodos de observação. Litíase renal e complicações esqueléticas do hiperparatiroidismo ocorrem mas são incomuns. Em geral, o hiperparatiroidismo nos pacientes com MEN 1 têm início em idade mais precoce e causam hipercalcemia mais leve do que a observada no hiperparatiroidismo esporádico. Demonstrando um nível de cálcio sérico elevado em associação de níveis de hormônio da paratireoide (PTH) inapropriadamente elevados fecham o diagnóstico. Pacientes com MEN 1 têm em geral uma excreção de cálcio em urina de 24 horas notadamente elevada. Quando o rastreamento bioquímico prospectivo de indivíduos sabidod geneticamente positivos é executado, o começo de hipercalcemia em pacientes com a mutação de *MEN l* acontece tão cedo quanto aos 11 a 14 anos[14] (Fig. 40-3).

Figura 40-2 Fotografia de quatro glândulas paratireoides ressecadas de um paciente com síndrome MEN 1, organizadas de acordo com sua localização no pescoço. Note o envolvimento assimétrico dos tumores paratireóideos com duas glândulas superiores notadamente aumentadas, enquanto as glândulas inferiores estão aumentadas de modo mais modesto. A paratireoide inferior esquerda estava situada dentro do corno craniano do timo.

O tratamento cirúrgico para o hiperparatiroidismo nos pacientes com MEN 1 tem por objetivo alcançar a mais baixa incidência de recidiva da hipercalcemia e, ao mesmo tempo, minimizar a complicação do hipoparatiroidismo permanente. Como os pacientes com MEN 1 desenvolvem doença multiglandular, apresentam uma taxa significativamente mais elevada de hiperparatiroidismo recorrente ou persistente depois da paratireoidectomia em comparação com os resultados do tratamento do adenoma paratireoide esporádico. O procedimento cirúrgico apropriado para os pacientes com MEN 1 é a paratireoidectomia de três glândulas e meia (subtotal), deixando o tecido paratireoideo restante *in situ* no pescoço ou a paratiroidectomia total das quatro glândulas com autotransplante de tecido paratireóide no músculo do antebraço. Uma timectomia parcial transcervical também precisa ser executada devido à possibilidade de uma glândula paratireoide ectópica ou supranumerária dentro dos cornos craniais do timo. Em geral, não são necessários para os pacientes com MEN 1 candidatos à exploração inicial do pescoço testes de imagens pré-operatórios, porque o tratamento apropriado requer exploração cervical bilateral e identificação de todas as quatro glândulas. Testes de imagens não invasivos, tais como a cintigrafia com sestamibi e ultrassonografia, poderão ser úteis para a localização da paratireoide antes da reoperação.

O debate continua relativo ao procedimento cirúrgico ideal para hiperparatiroidismo em pacientes com MEN 1. A incidência

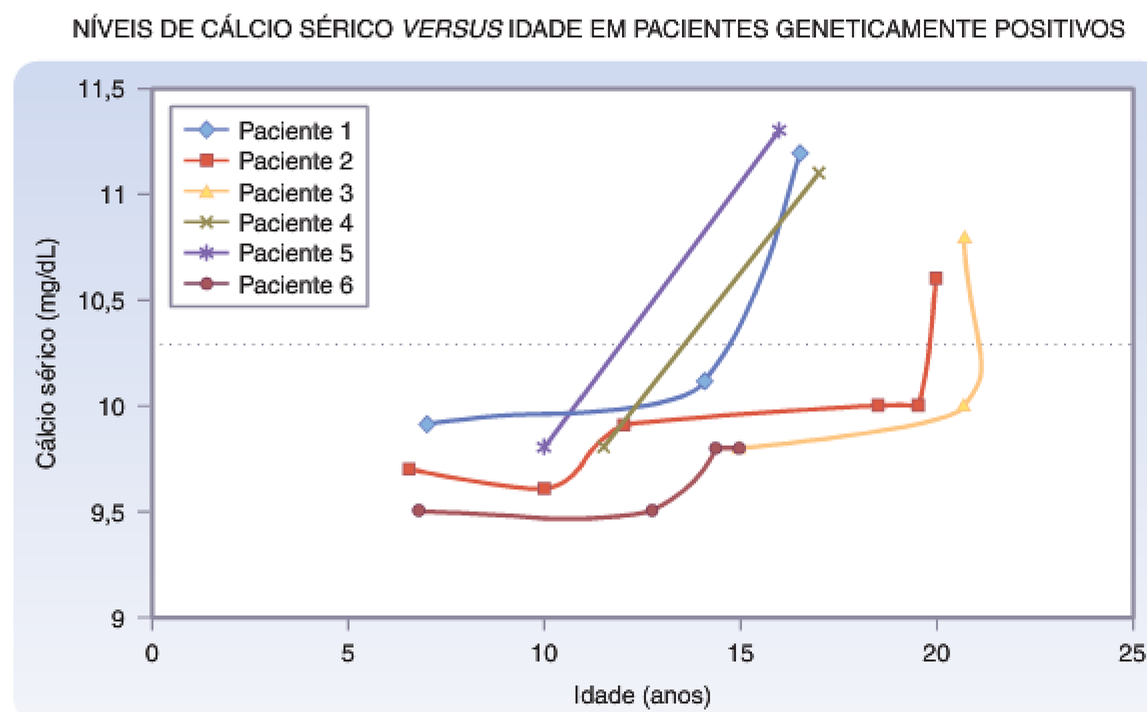


Figura 40-3 **Níveis séricos de cálcio *versus* idade em seis pacientes geneticamente positivos para MEN 1. Os dados foram obtidos prospectivamente baseados no diagnóstico genético. A curva de cada paciente é representada por uma cor diferente e por um ponto símbolo de acordo com a lengenda no canto esquerdo superior. O nível de cálcio sérico (mg/dl) é assinalado como uma função de idade (anos). O limite superior de normalidade para cálcio é indicado pela *linha pontilhada*. Neste subconjunto selecionado de pacientes geneticamente positivos seguidos prospectivamente, uma rápida elevação nos níveis de cálcio é evidente entre as idades de 10 e 15 anos.** (De Lairmore TC, Piersall LD, DeBenedetti MK, et al: Clinical genetic testing and early surgical intervention in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 [MEN 1]. Ann Surg 239:637-647, 2004.)

de hiperparatiroidismo recorrente em qualquer tipo de tratamento cirúrgico para a doença multiglandular em MEN 1 gira em torno de 30% a 40% após 5 anos da operação, refletindo a predisposição genética em todas as células da paratireoide. Uma vantagem potencial da paratireoidectomia total e autotransplante heterotópico para o antebraço é a habilidade para manejar o hiperparatiroidismo recorrente, caso se desenvolva, por meio da excisão de uma porção do tecido de paratireoide enxertado sob anestesia local (minimizando a morbidade da exploração cervical repetida). Muitos autores acreditam que a resseção subtotal alcança resultados equivalentes sem o elevado risco de hipocalcemia permanente de falha no autoenxerto.[15,16] Atualmente, ambos os tratamentos parecem prover resultados essencialmente equivalentes, e a resposta para esta pergunta espera um estudo clínico randomizado e prospectivo. A transplantação tardia de tecido de paratireoide autólogo criopreservado pode ser uma salvação para uma proporção de pacientes com hipocalcemia pós-operatória permanente que se segue a qualquer dos procedimentos. Em um recente estudo,[17] cerca de 60% de enxertos de paratireoide autólogos criopreservados mostraram evidência de função de enxerto baseado em gradientes de PTH venosos entre os braços enxertados e não enxertados, e 40% de autoenxertos alcançaram competência completa sem suplementos.

Pâncreas e Duodeno

O segundo componente mais frequente da MEN 1 é o desenvolvimento de tumores neuroendócrinos no duodeno ou no pâncreas. Na dependência do método de estudo, 30% a 80% dos pacientes com MEN 1 desenvolvem tumores clinicamente evidentes. Estes tumores, junto com os carcinoides intratorácicos, têm um potencial maligno significativo e resultam na maioria das morbidades e mortalidade relacionadas à doença MEN 1. A alteração patológica é tipicamente multifocal, e uma hiperplasia difusa das células da ilhota e formação de microadenomas poderão estar presentes em áreas do pâncreas, distantes de um tumor macroscopicamente evidente. Ocorrem com frequência gastrinomas dentro das paredes do duodeno ou em sítios extrapancreáticos. Os tumores pancreaticoduodenais nos pacientes com MEN 1 causam sintomas devido à supersecreção de hormônios ou a efeitos de massa pelo próprio tumor, que se caracteriza pelo seu alto potencial de malignidade.

TNE pancreáticos não funcionantes ou que secretam polipeptídeo pancreático são provavelmente os TNE mais frequentes que acontecem em pacientes com MEN 1. O tumor neuroendócrino *funcional* mais comum em pacientes com MEN 1 é o gastrinoma. Os sintomas e sinais em pacientes com hipergastrinemia ou síndrome de Zollinger-Ellison podem incluir dor epigástrica, esofagite de refluxo, diarreia secretória e perda de peso. Na era atual com o tratamento com inibidores de bomba de próton altamente efetivos, a doença de úlcera péptica ativa está presente em menos de 20% de pacientes na hora do diagnóstico. Os pacientes podem infrequentemente se apresentar com doença ulcerosa grave, bem como com estenose ou perfuração do esôfago, causados por esofagite grave de refluxo. O gastrinoma é diagnosticado pela documentação de hipersecreção ácida gástrica (>15 mEq/L em pacientes que não sofreram operação, ou >5mEq/L em pacientes que foram operados previamente de úlcera), acompanhada de elevação dos níveis de gastrina sérica em jejum (>100 pg/ml). O diagnóstico pode ser confirmado pelo resultado anormal do teste de secretina.

Os gastrinomas que se desenvolvem em pacientes com MEN 1 em geral são malignos (quase 80%), como é indicado pela presença de linfonodos regionais ou por metástases distantes. Anteriormente considerava-se que os gastrinomas estavam localizados predominantemente na cabeça do pâncreas, dentro do

triângulo do gastrinoma. Dados mais recentes sugerem que os gastrinomas nesses pacientes ocorrem mais dentro da parede do duodeno[18-19] (Fig. 40-4). Devido ao pequeno tamanho dessas neoplasias, um gastrinoma primário poderá não ser localizado pré-operatoriamente pela TC nem pela angiografia. O ultrassom endoscópico tem sido usado com sucesso para localizar gastrinomas dentro da parede do duodeno ou da cabeça do pâncreas. Há controvérsias sobre o desenvolvimento de gastrinoma primário no interior de linfonodos. Embora alguns pacientes tenham sido bioquimicamente curados depois da ressecção dos gastrinomas no interior de linfonodos,[20] não fica claro se um gastrinoma oculto primário foi "esquecido" dentro do pâncreas ou na parede do duodeno.

O valor da ressecção cirúrgica na tentativa de cura do gastrinoma em pacientes com MEN 1 é controverso. Embora a maioria das evidências indique que os pacientes com a síndrome de Zollinger-Ellison e MEN 1 raramente se curem pela operação,[21-22] a ressecção localizada de um tumor neuroendócrino potencialmente maligno poderá ser indicada como tentativa para controlar o processo tumoral e evitar subsequente disseminação maligna. O reconhecimento de que os gastrinomas primários ocorrem frequentemente na parede duodenal, combinado com os esforços para executar uma ampla linfadectomia regional ou mesmo uma pancreaticoduodenectomia, poderá melhorar a taxa de sucesso da operação para a síndrome de Zollinger-Ellison no campo da MEN 1. Novas estratégias, inclusive na dosagem intraoperatórias rápidas de gastrina, também estão sendo empregadas[23] no manejo cirúrgico do gastrinoma. Para os pacientes com gastrinoma, a gastrectomia total raramente é indicada, porque a terapia médica efetivamente previne a maioria dos sintomas ou complicações resultantes da hipersecreção ácida. A disponibilidade de inibidores de bomba de prótons permite a terapia médica efetiva para pacientes com gastrinoma irressecáveis ou doença metastática extensa. Porém, a observação cuidadosa do estômago por endoscopia repetida é necessária porque a administração a longo prazo de inibidores de bomba de prótons em pacientes com MEN 1 e síndrome de Zolinger-Ellison está associada ao desenvolvimento de tumores carcinoides gástricos.[24] Os pacientes com hiperparatiroidismo primário devem ser submetidos à paratireoidectomia, porque a normalização do nível do cálcio sérico melhora a síndrome de Zollinger-Ellison.

A segunda neoplasia neuroendócrina pancreática clinicamente mais evidente em pacientes com MEN 1 é o insulinoma. É em geral pequeno (<2 cm) e ocorre com a mesma distribuição por todo o pâncreas. Os pacientes se apresentam tipicamente com sintomas recorrentes de neuroglicopenia: sudorese, sonolência, confusão ou síncope. O diagnóstico de insulinoma é feito pela documentação sintomática da hipoglicemia em associação de níveis plasmáticos inadequadamente elevados de insulina e de peptídeo C durante um jejum supervisionado de 72 horas. Os insulinomas podem ser ocultos e são infrequentemente localizados pré-operatoriamente por estudos de imagem convencionais, tais como TC, ultrassonografia, RM ou angiografia.

Inexiste terapia medicamentosa ideal para o insulinoma; por isso o tratamento preferido é a localização precisa e a ressecção cirúrgica do tumor funcionante para corrigir a hiperinsulinemia ameaçadora à vida. Os pacientes com MEN 1 desenvolvem caracteristicamente múltiplos tumores neuroendócrinos, fato esse que pode complicar a identificação do tumor funcional específico responsável pelo hiperinsulinismo. A localização regional pré-operatória do tumor funcionante dentro do pâncreas poderá ser proporcionada por cateterismo seletivo das artérias que nutrem o pâncreas, seguido por uma injeção de um secretagogo de insulina (gluconato de cálcio) e dosagem de gradientes de insulina nas veias hepáticas[25]. A abordagem cirúrgica consiste na mobilização completa do pâncreas e cuidadoso exame da glândula por inspeção e palpação. A ultrassonografia intraoperatória facilita muito a identificação dos tumores pequenos, especialmente quando dentro da cabeça do pâncreas ou do processo uncinado. Os insulinomas pequenos e benignos são acessíveis à enucleação. Para os tumores múltiplos ou potencialmente malignos poderá ser necessária a pancreatectomia parcial[26]. No caso em que o insulinoma não seja identificado, apesar de uma exaustiva pesquisa intraoperatória, não é recomendável a pancreatectomia subtotal cega.

Aproximadamente 10% dos insulinomas que ocorrem em pacientes com MEN 1 são malignos. Os pacientes com insulinoma maligno e metástases disseminadas podem responder ao tratamento com estreptozocina, e pode ser alcançado algum controle da hipoglicemia pela administração de diazóxido ou de octreotide.

Outros tipos de tumores neuroendócrinos funcionais do pâncreas, tais como glucagonoma, somatostatinoma e tumores secretantes de peptídeo intestinal ou de polipeptídeo pancreático, raramente ocorrem em associação de MEN 1.

Existe controvérsia sobre o momento ideal e a operação mais apropriada a ser realizada para TNE do pâncreas e duodeno em pacientes com MEN 1. A controvérsia reflete a incerteza na história natural de tumores pequenos, potencialmente benignos

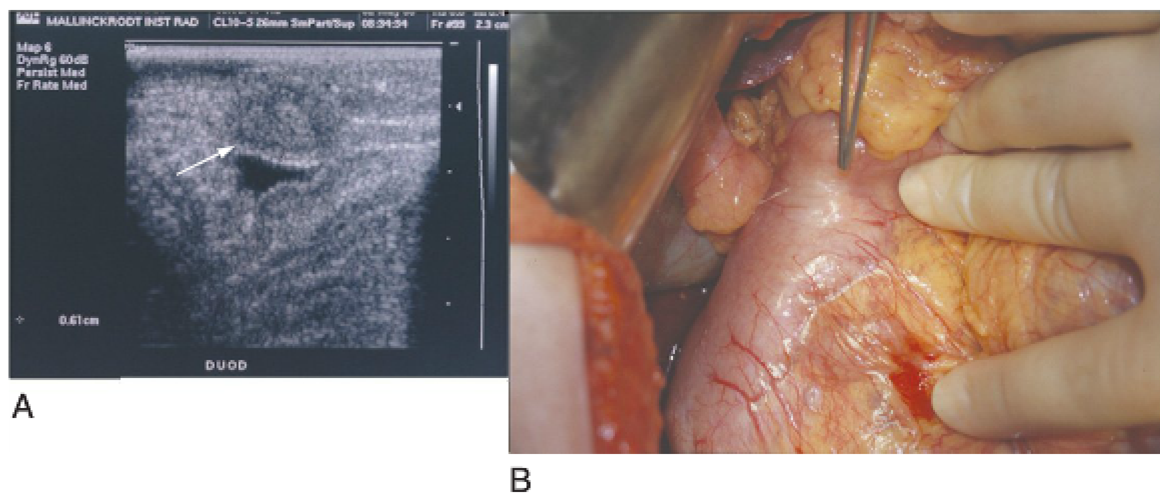


Figura 40-4 Gastrinoma na parede duodenal de paciente com MEN 1. **A,** Uma imagem de ultrassom intraoperatório que demonstra um tumor hipoecoico circunscrito na submucosa da parede duodenal, mostrado logo superiormente ao lumen duodenal. **B,** A aparência macroscópica do tumor na superfície serosa da parede duodenal é demonstrada.

ou não funcionais que devem ser pesados frente aos riscos de intervenções pancreáticas maiores precoces e repetidas, que carregam um risco significante para morbidade. Alguns autores são relutantes em defender a exploração pancreática de rotina ou precoce em pacientes jovens e saudáveis em procura de tumores pequenos não funcionais que são potencialmente insignificantes clinicamente. Por sua vez, estes tumores têm um potencial maligno, a demora no diagnóstico e o tratamento efetivo leva ao risco de metástase locais e a distância. É desejável se intervir precocemente para previnir a disseminação maligna, minimizando a morbidade e a mortalidade (do câncer ou da operação). Fatores complicantes incluem a falta de correlação de genótipo-fenótipo em MEN 1 (isso poderia permitir a estratificação genética naqueles com risco mais alto para progressão maligna) e de identificação nos estudos recentes da relação clara entre tamanho do tumor e o risco de ou metastases a distância ou para linfonodos regionais.[27]

O espectro de estratégias clínicas propõe uma gama de condutas que varia da abordagem mais agressiva que consiste na exploração cirúrgica precoce e na resseção de tumores quando os marcadores de peptídeo tumoral do paciente estão elevados (até mesmo sem tumores detectáveis radiologicamente[28]) até a abordagem mais conservadora que só defende a operação para tumores que excedam aproximadamente 1 cm em tamanho nas imagens radiológicas ou na demonstração de hiperfunção hormonal.[26,29,30] O potencial maligno destas neoplasias está claro, com até 50% dos pacientes desenvolvendo mestásteses a distância ou em linfonodos regionais.[26,27] Muitos grupos têm recomendado a operação precoce e a excisão destes tumores para prevenir a progressão maligna.[23,26,27,29] Um grande estudo recente retrospectivo sugere uma sobrevida global melhorada em pacientes que foram operados, especialmente em pacientes mais jovens com tumores localizados, e naqueles com tumores hormonalmente funcionantes.[27] A estratégia cirúrgica para TNE em pacientes com MEN 1 deve ser apontada para a extirpação de todos os tumores grosseiramente evidentes com a preservação da função exócrina e endócrina pancreática e evitando-se a morbidade cirúrgica excessiva. Estes fatores são complexos e devem ser individualizados em cada paciente.

Glândula Pituitária

Os adenomas da glândula de pituitária anterior ocorrem em uma proporção variável de pacientes com MEN 1. O tumor pituitário mais frequente em pacientes com MEN 1 é o prolactinoma. Os tumores pituitários causam sintomas tanto pela hipersecreção de hormônios ou como pela compressão de estruturas adjacentes. Os adenomas grandes podem causar defeitos no campo visual pela compressão no quiasma óptico, ou por manifestações de hipopituitarismo por compressão da glândula normal adjacente. Os tumores secretores de prolactina resultam em amenorreia e galactorreia em mulheres ou hipogonadismo em homens. Paciente com MEN 1 com tumores pituitários podem apresentar acromegalia, que é o resultado da superprodução de hormônio de crescimento ou a doença de Cushing devido a um tumor pituitário adrenocorticotrópico produtor de hormônio.

O tratamento médico com um agonista de dopamina como a bromocriptina ou a cabergolina é efetivo no controle da hiperprolactinemia na maioria dos pacientes. A micro-operação pituitária transesfenoidal e a radioterapia são indicadas de forma não frequente para macroadenomas em crescimento que não respondem à terapia médica ou resultam em sintomas locais compressivos devido ao seu efeito de massa.

Outros Tumores

Os carcinoides brônquicos e tímicos, tumores tireóideos benignos, tumores adrenocorticais benignos e malignos, lipomas, ependimomas do sistema nervoso central, angiofibromas cutâneos faciais e colagenomas ocorrem com frequência aumentada em pacientes com MEN 1.

SÍNDROMES DE NEOPLASIAS ENDÓCRINAS MÚLTIPLAS TIPO 2

Epidemiologia e Aspectos Clínicos

As síndromes de neoplasia endócrina múltipla (MEN) tipo 2 incluem MEN 2A, MEN 2B e carcinoma medular tireóideo não MEN familiar (FMTC). Essas síndromes hereditárias autossômicas dominantes são causadas por mutações na linha germinativa do gene *RET* no cromossomo 10.[31] O marco dessas síndromes é o carcinoma medular tireóideo (MTC), que é multifocal, bilateral e ocorre na idade jovem. Nos pacientes afetados pela MEN 2A, pela MEN 2B ou pela FMTC, existe uma penetrância completa do MTC; todas as pessoas que herdam o alelo da doença desenvolvem MTC. As outras características da síndrome são expressas variadamente, com penetrância incompleta. Essas características encontram-se resumidas na Tabela 40-1.

Dentre todos os casos de MTC, 25% são hereditários e ocorrem com as características de MEN 2A, MEN 2B, ou FMTC. Na MEN 2A, os pacientes manifestam MTC bilateral e multifocal associada à hiperplasia das células C. Aproximadamente 42%

Tabela 40-1 Aspectos Clínicos de MTC Esporádico, MEN 2A, MEN 2B e FMTC

APRESENTAÇÃO CLÍNICA	ASPECTOS DO MTC	TIPO DE HERANÇA	ANORMALIDADES ASSOCIADAS	DEFEITO GENÉTICO
MTC esporádico	Unifocal	Nenhuma	Nenhuma	Mutações *RET* somáticas em >20% dos tumores
MEN 2A	Multifocal, bilateral	Autossômico dominante	Feocromocitomas, hiperparatiroidismo	Mutações missense na linha germinativa dos códons de cisteína do *RET*
MEN 2B	Multifocal, bilateral	Autossômico dominante	Feocromocitomas, neuromas mucosos, megacólon, anormalidades esqueléticas	Mutações missense no domínio tirosina cinase do *RET*
FMTC	Multifocal, bilateral	Autossômico dominante	Nenhuma	Mutações missense na linha germinativa dos códons estra ou intracelulares do *RET*

FMTC, carcinoma medular tireóideo familiar não MEN; MEN, neoplasia endócrina múltipla; MTC, carcinoma medular tireóideo.
Adaptado de Moley JF, Lairmore TC, Phay JE: Hereditary endocrinopathies. Curr Probl Surg 36:653, 764, 1999.

dos pacientes afetados desenvolvem feocromocitomas, que também podem ser bilaterais e multifocais associados à hiperplasia medular. Em 10% a 35% desses pacientes manifesta-se hiperparatiroidismo devido à hiperplasia, que pode ser assimétrica, apresentando aumento de uma ou mais glândulas. Em alguns pacientes com MEN 2A tem sido descrita amiloidose liqueniforme cutânea. Nessa doença, a amiloidose macular se apresenta como placas pardas compostas de múltiplas pequenas pápulas, em geral na área interescapular. Essas lesões demonstram, microscopicamente, uma epiderme hiperplásica, acantose, infiltrado linfocítico e amiloide calciforme. A doença de Hirschsprung infrequentemente é associada à MEN 2A[31] e caracteriza-se pela ausência de células ganglionares autonômicas dentro do plexo parassimpático colônico, resultando em obstrução e megacólon.

Na MEN 2B, como na MEN 2A, todos os pacientes que herdam a doença desenvolvem MTC. Todos os pacientes com MEN 2B têm neuromas mucosos, e cerca de 40% a 50% têm feocromocitomas. Os pacientes com MEN 2B não desenvolvem hiperparatiroidismo. O MTC em MEN 2B se apresenta em uma idade muito jovem (na infância) e parece ser a forma mais agressiva do MTC hereditário. Uma vez clinicamente presente, o MTC em pacientes com MEN 2B é raramente curável[32]. Esses pacientes apresentam muitas vezes uma aparência física distinta, com o meio do lábio superior proeminente, sobrancelhas invertidas, múltiplos nódulos na língua e um aspecto corporal "marfanoide", com o tronco relativamente pequeno e os membros longos (Fig. 40-5). Os neuromas mucosos são proliferações espessas dos nervos não encapsuladas que acontecem principalmente nos lábios e na língua, mas também podem ser achados na gengiva, mucosa bucal, mucosa nasal, cordas vocais e conjuntiva. Os pacientes com MEN 2B também desenvolvem ganglioneuromas do intestino no plexo mioentérico no submucoso. Todos os pacientes com MEN 2B têm megacólon e normalmente têm problemas intestinais crônicos. Disfunções intestinais podem se manifestar precocemente com inapetência, dificuldades em ganhar peso, constipação ou pseudo-obstrução. Adultos com esta desordem podem ter disfagia por dismotilidade esofagiana. Raramente um paciente pode se apresentar com megacólon tóxico. Porém, os pacientes com MEN 2B não desenvolvem a doença de Hirschsprung, como alguns pacientes com MEN 2A.

O carcinoma medular tireóideo familiar é caracterizado pela ocorrência de MTC sem quaisquer outras endocrinopatias. Nesses pacientes, o MTC tem início em idade mais tardia e uma evolução clínica mais indolente do que o MTC em pacientes com MEN 2A e com MEN 2B. Ocasionalmente, pacientes com FMTC poderão nunca manifestar evidência clínica de MTC (sintomas ou uma massa palpável no pescoço), embora os testes bioquímicos e a avaliação histológica da tireoide sempre demonstrem MTC.

Genética

A MEN 2 é herdada em um padrão mendeliano autossômico dominante. Mutações no proto-oncogene *RET* são responsáveis por MEN 2A, MEN 2B e FMTC. Este gene codifica uma proteína transmembrana tirosina cinase. As mutações que causam as síndromes MEN 2 são mutações ganhadoras de função ativantes que causam ativação de proteínas constitutivas. Isto é incomum entre as síndromes de câncer hereditárias que são causadas frequentemente por mutações de perda de função no gene de predisposição (p. ex., polipose familiar, câncer de mama associado ao *BRCA1* e *BRCA2*, doença de von Hippel-Lindau e MEN 1). Mais de 30 mutações missense foram descritas em pacientes afetados pelas síndromes MEN 2[31,33] (Tabela 40-2). Dentro de

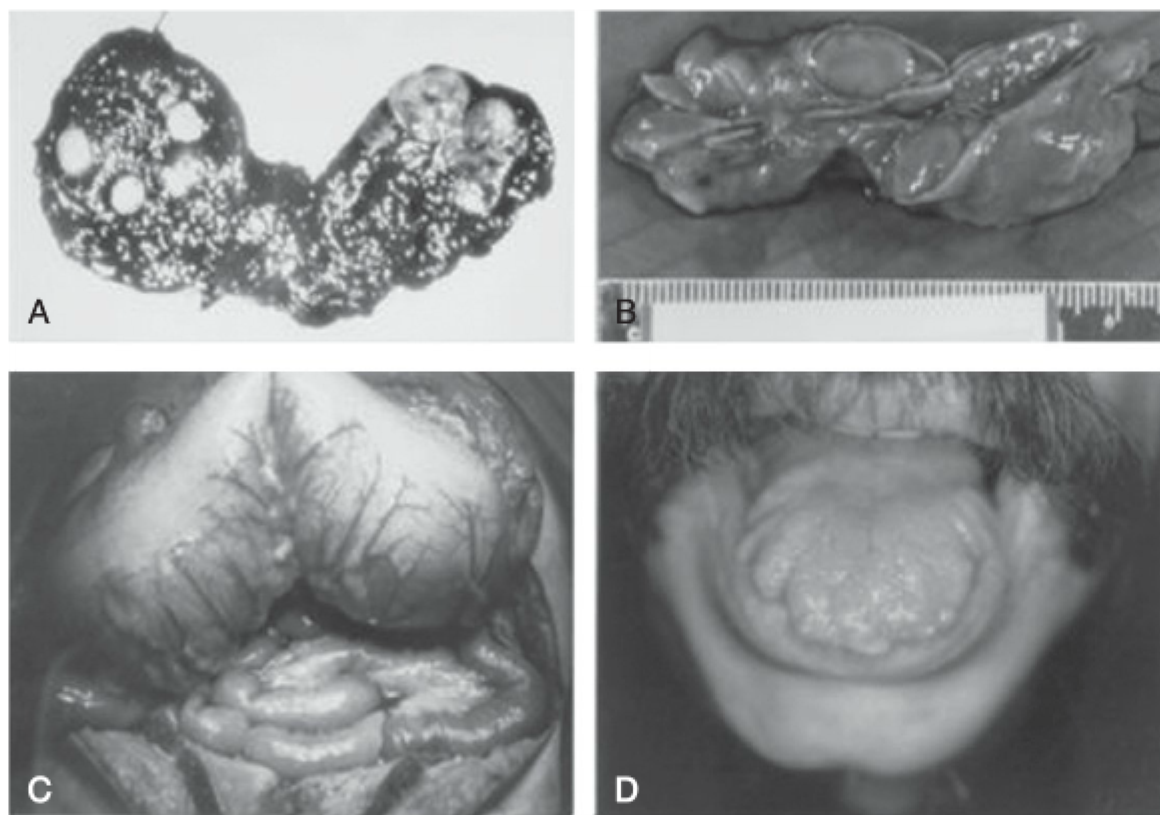


Figura 40-5 **Características de pacientes com carcinoma medular de tireoide hereditário (CMTC). A, Glândula tireoide bipartida de um paciente com MEN 2A mostrando focos multicêntricos bilaterais de MTC. B, Espécime de adrenalectomia de paciente com MEN 2B demonstrando feocromocitoma. C, Megacólon em paciente com MEN 2B. D, Face média e língua de paciente com MEN 2B mostrando chanfraduras na língua características dos neuromas plexiformes.** (A, Cortesia de Dr. S. A. Wells. B-D, Cortesia de Dr. R. Thompson. De Moley JF: Medullary tyroid cancer. In Clark OH, Duh Q-Y (eds): Textbook of Endocrine Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1997.)

uma família afetada, uma única mutação de *RET* está presente, e o tipo específico de mutação é relacionado à expressão fenotípica da doença dentro daquela família. A agressividade do MTC e a probabilidade de feocromocitoma em desenvolvimento e doença da paratireoide é influenciada pela mutação de *RET* específica em uma família.

Pacientes com MEN 2B têm uma mutação de origem geralmente no códon 918 de *RET* (ATG→ACG) que é um domínio da tirosina cinase. Foram descritas outras mutações (códon 883 e 922). Em contrapartida com MEN 2A e FMTC, 50% das mutações em pacientes com MEN 2B surgem *de novo* e não estão presentes em seus pais. Em quase todos estes casos, a mutação aconteceu no alelo paterno do paciente. Em descendências dos pacientes com mutações *de novo,* a doença é transmitida de uma forma autossômica dominante. A taxa de casos *de novo* de MEN 2A e FMTC é baixíssima.

Na MEN 2A, as mutações nos codons 634 e 618 são as mais comuns, embora as mutações de outros codons (Tabela 40-2) sejam observadas, e há sobreposição nas mutações que dão origem a MEN 2A e FMTC. Os pacientes com FMTC têm a forma mais indolente de MTC. As mutações de FMTC mais comuns ocorrem nos codons 609, 611, 618, 620, embora também tenham sido identificadas mutações de outros codons (Tabela 40-2). Muitos pacientes com FMTC são curados por tireoidectomia isolada, e aqueles com elevação persistente de níveis de calcitonina vão bem por muitos anos. Alguns pacientes sobrevivem até a sétima ou oitava décadas de vida sem qualquer tratamento ou sem sintomas de MTC, embora o exame patológico da tireoide revele MTC ou hiperplasia de células C.

A mutação comum no exon 16 em pacientes com MEN 2B foi também identificada em mais de 20% dos tumores MTC esporádicos, em que se presume que se trata de uma mutação isolada de células somático, em lugar de hereditária.[31]

Carcinoma Medular Tireóideo

O MTC origina-se de células parafoliculares, ou células C, da tireoide. Essas células constituem 1% da massa tireóidea total e estão dispersas por toda a glândula, com a mais alta concentração nos polos superiores. As células C produzem, acumulam e secretam o hormônio calcitonina. Nas síndromes MEN 2, o MTC é acompanhado de hiperplasia das células C, que se presume ser uma lesão precursora. Histologicamente, o MTC pode ser identificado pela coloração da calcitonina e pela presença de amiloide nos tumores. O MTC hereditário é com frequência multifocal e bilateral. Os níveis séricos basais e os estimulados de calcitonina correlacionam-se com a carga tumoral e estão sempre elevados nos pacientes com tumores palpáveis da tireoide. O MTC pode também secretar outros hormônios, incluindo o antígeno carcinoembrionário (CEA). As principais manifestações do MTC avançado são diarreia secretória e rubor, frequentemente atribuídos à elevação da calcitonina.

Na MTC hereditária, o diagnóstico precoce é essencial, porque as metástases ocorrem nos estágios iniciais da doença. Nos pacientes nos quais os testes genéticos estabeleceram o diagnóstico de MEN 2A ou de FMTC na infância ou quando a tireoidectomia é executada antes da ocorrência de uma massa tireóideo, ou de uma elevação do nível de calcitonina, raramente se instalam metástases para os linfonodos.[34] Ao contrário, na maioria dos casos de MTC esporádico (e nos casos de MTC hereditária que não são detectados por mapeamento genético) apresenta-se como uma massa no pescoço detectada no exame físico. O diagnóstico é feito por biopsia (citologia de aspiração por agulha fina) e por medida dos níveis de calcitonina. Nesses pacientes, no momento em que se estabelece o diagnóstico já estão presentes as metástases para os linfonodos.

O MTC propaga-se dentro do compartimento central para a periferia e para os linfonodos paratraqueais (gânglios nível VI)[35] (Fig. 40-6). O compartimento central inclui tecido na traqueia, estendendo-se lateralmente até a bainha carotídea, e do osso hioide superiormente até a veia inominada inferiormente. Dentro desse compartimento, a propagação é comumente bilateral. Os gânglios mediastínicos superiores (gânglios nível VII) também são frequentemente comprometidos. Poderá também ocorrer maior propagação linfática para o compartimento lateral do pescoço, incluindo jugular (gânglios níveis II, III e IV), triângulo posterior (gânglios nível V) e gânglios supraclaviculares. O prognóstico dos pacientes com comprometimento dos linfonodos traqueobrônquicos inferiores é equivalente ao dos pacientes com metástases a distância. A incidência de metástase linfonodais em MTC palpáveis e estabelecidos é bastante alta. Em umas série da Washington University, descobrimos que a incidência de envolvimento linfonodal central (niveis VI e VII) era altíssima (80%), não dependendo do tamanho do tumor primário palpável. Também havia envolvimento frequente de linfonodos de níveis II, III e IV ipsilaterais (75%) e contralaterais (47%)[35] (Tabela 40-3).

O MTC pode envolver estruturas adjacentes por invasão direta ou por compressão. As estruturas mais afetadas incluem a traqueia, o nervo laríngeo recorrente, as veias jugulares e as artérias carótidas. A invasão dessas estruturas pode resultar em estridor, obstrução das vias aéreas superiores, rouquidão, disfagia, sangramento, estenose ou oclusão arterial. O MTC na tireoide ou nas metástases cervicais pode causar dor localizada.

As metástases a distância ocorrem no fígado, nos pulmões, nos ossos e em outros tecidos moles, incluindo a mama (Fig. 40-7). Em um estudo de um registro na Suécia foi notado que os pacientes com MTC, com massa palpável no pescoço, tinham doença metastática em 20% dos casos, independentemente da herança[36]. Metástases remotas ocultas são as causas prováveis de hipercalcitoninemia após tireoidectomia e de extensa dissecção dos linfonodos.

Diagnóstico

O prognóstico do MTC é associado ao estágio da doença no momento do diagnóstico. Inúmeros estudos de pacientes com

Tabela 40-2 Mutações Missense na Síndrome MEN 2

SÍNDROME	ÉXON	CÓDON ENVOLVIDO
MEN 2A	11	635, 637
MEN 2A e FMTC	10	609, 611, 618, 620
	11	630, 634*
	13	790, 791
	14	804
	15	891
FMTC	8	532, 533
	10	600, 603, 606
	11	649
	13	768, 778, 781
	14	806, 852, 844†
	16	912
MEN 2B	14	V804M+Y806C, V804M+S904C
	15	883
	16	918‡

*Mutação *RET* no carcinoma medular de tireoide hereditário.
†Características clínicas ainda não caracterizadas.
‡Mutação MEN 2B mais comum.
FMTC, carcinoma medular de tireoide familiar não MEN; MEN, neoplasia endócrina múltipla; MTC, carcinoma medular de tireoide.

MEN 2A mostraram uma correlação direta entre diagnóstico precoce e cura do MTC.[37] Pacientes com MEN 2A e FMTC têm uma aparência externa completamente normal. Nestes pacientes, o diagnóstico do MTC foi feito por esforços no rastreamento (medida dos níveis de calcitonina ou testes de mutação do gene *RET*) empreendidos por causa de outros membros da família afetados, ou por descoberta de um nódulo tiroide no exame físico. Mais que 50% de pacientes com MEN 2B têm os pais normais, e o diagnóstico *de novo* nestes casos não é normalmente feito até que uma massa é descoberta no pescoço. Muito raramente, o diagnóstico é feito mais precocemente por um clínico astuto que nota o fenótipo característico. A maioria dos casos-índice de MEN 2A, MEN 2B e FMTC se apresenta com uma massa tiroide que é identificada como MTC por biópsia. Adenopatia cervical palpável está presente em mais que 50% de pacientes que apresentam com MTC palpável, e metástase linfonodais estão histologicamente presentes em até 80%. Podem ser vistas queixas respiratórias, rouquidão e disfagia em quase

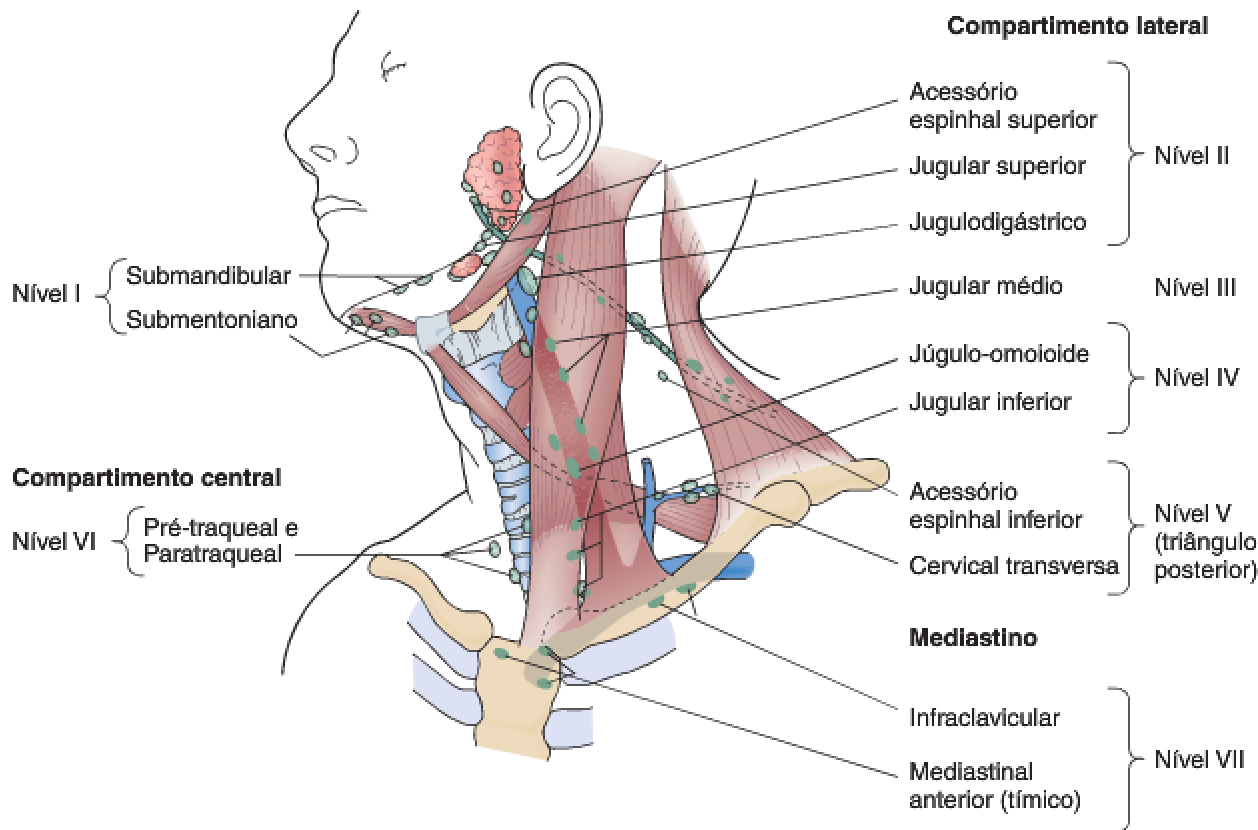


Figura 40-6 Representação esquemática das estruturas anatômicas e compartimentos de linfonodos no pescoço e mediastino superior encontrados em uma reintervenção cirúrgica no carcinoma medular de tireoide. O compartimento central é delimitado inferiormente pela veia inominada, superiormente pelo osso hioide, lateralmente pelas bainhas das carótidas, e dorsalmente pela fáscia pré-vertebral. Inclui-se os tecidos moles e os linfáticos ao redor do esôfago assim como também os linfonodos pré-traqueais e paratraqueais que drenam o leito tireóideo (nível VI). O grupo linfonodal submandibular (nível I) é incluído no compartimento central por algumas classificações. Os compartimentos laterais estendem-se pela área entre a bainha da carótida, o músculo esternocleidomastóideo e o músculo trapézio. A borda inferior está definida pela veia subclávia, e o nervo hipoglosso determina o limite superior. A cadeia de linfonodos adjacente à veia jugular é dividida cranialmente a caudalmente em linfonodos jugulares superiores (nível II), linfonodos jugulares médios (nível III), e linfonodos jugulares inferiores (nível IV). Os linfonodos situados no triângulo posterior entre o músculo esternocleidomastóideo dorsolateral, o músculo trapézio e a veia subclávia são classificados como linfonodos de nível V. Tecido linfático mediastinal é denominado linfonodos de nível VII. (Adaptado de Musholt TJ, Moley JF: Management of recurrent medullary thyroid carcinoma after total thyroidectomy. Probl Gen Surg 14:89-110, 1997).

Tabela 40-3 Metástases de Linfonodos no Carcinoma Medular Tireóideo Palpável

TAMANHO DO TUMOR (cm)	Nº DE PACIENTES	MATÁSTASES CENTRAIS	METÁSTASES IPSILATERAIS	METÁSTASES CONTRALATERAIS
0-0,9	16	11/16	12/16	5/16
1-1,9	16	13/16	14/16	7/16
2-2,9	13	11/13	7/13	8/13
3-3,9	12	9/12	10/12	8/12
4+	16	14/16	12/16	6/16
TOTAL	73	58/73 (80%)	55/73 (75%)	34/73 (47%)

De Moley JF, DeBenedetti MK: Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma: Recommendations for extent of node dissection. Ann Surg 229:880-888, 1999; discussão 887-888, 1999.

13% de pacientes. Cerca de 12% dos pacientes com MTC palpável apresentam evidências de doença metastática a distância. Casos-índice ocasionais de MEN 2 se apresentam com feocromocitoma clínico, doença de Hirschsprung, ou hiperparatiroidismo antes de o diagnóstico de MTC ser feito.

Aproximadamente 25% de todos os pacientes com MTC têm MEN 2A, 2B ou FMTC. O teste genético para as mutações pertinentes no gene de *RET* está extensamente disponível e é muito preciso e seguro. Por causa disto, achamos que o teste genético precisa ser considerado em todos os pacientes que apresentam MTC. Isto é precedido por uma consulta formal com um conselheiro genético que pode notificar o indivíduo dos riscos e benefícios do teste genético. Um histórico familiar detalhado com atenção para qualquer parente com hipertensão, hiperparatiroidismo, doença de Hirschsprung, ou tumores de tireoide e adrenais é essencial. Uma revisão cuidadosa de sistemas para identificar qualquer evidência de feocromocitoma sintomático ou hiperparatiroidismo deve ser conduzida. O profissional de saúde também precisa notar qualquer característica física fenotípica que possa sugerir MEN 2B. Se uma mutação de *RET* é achada no teste genético, os parentes de primeiro grau são aconselhados e testados para a mesma mutação. Os pacientes com uma mutação no proto-oncogene de *RET* devem ser testatados bioquimicamente para feocromocitoma antes da tireoidectomia. A não identificação de feocromocitoma em um paciente submetido a operação na tireoide pode ter consequências desastrosas porque a indução anestésica pode causar uma onda de catecolaminas com resultante hipertensão maligna.

Figura 40-7 Metástases espinhais de carcinoma medular de tireoide em um paciente com MEN 2A.

Células C da tireoides e células do MTC secretam calcitonina, que é um marcador sérico inestimável para a presença de doença no rastreamento e seguimento. Nível de CEA também é elevado em mais que 50% de pacientes com MTC. Calcitonina é um marcador de tumor mais útil para MTC que CEA por causa de sua meia-vida mais curta (dias comparados a meses) e porque muitos MTCs não secretam CEA. O nível sérico de calcitonina pode ser medido no estado basal ou depois da administração do cálcio de secretagogos e, se disponível, pentagastrina.[34]

Tratamento

O tratamento cirúrgico recomendado para o MTC é influenciado por vários fatores. Primeiro, o curso clínico do MTC é normalmente mais agressivo que o de câncer da tireoide diferenciado, com recorrência e taxas de mortalidade mais altas. Segundo, células do MTC não captam iodo radioativo, e a radioterapia e a quimioterapia são ineficazes. Terceiro, o MTC é multicêntrico em 90% dos pacientes com as formas hereditárias da doença. Quarto, em pacientes com doença palpável, mais que 70% têm metástase linfonodais. Por último, a habilidade em medir os níveis de calcitonina estimulados pós-operatórios permitiu a avaliação da eficiência da extirpação cirúrgica. O rastreamento para feocromocitoma é feito antes de executar a operação da tireoide. Se os pacientes têm evidências de feocromocitoma, a operação adrenal com alfabloqueadores perioperatórios precede outros procedimentos (Fig. 40-8).

Operação Preventiva

A melhor chance de cura no MTC familiar está na resseção cirúrgica completa antes da transformação maligna ou antes de

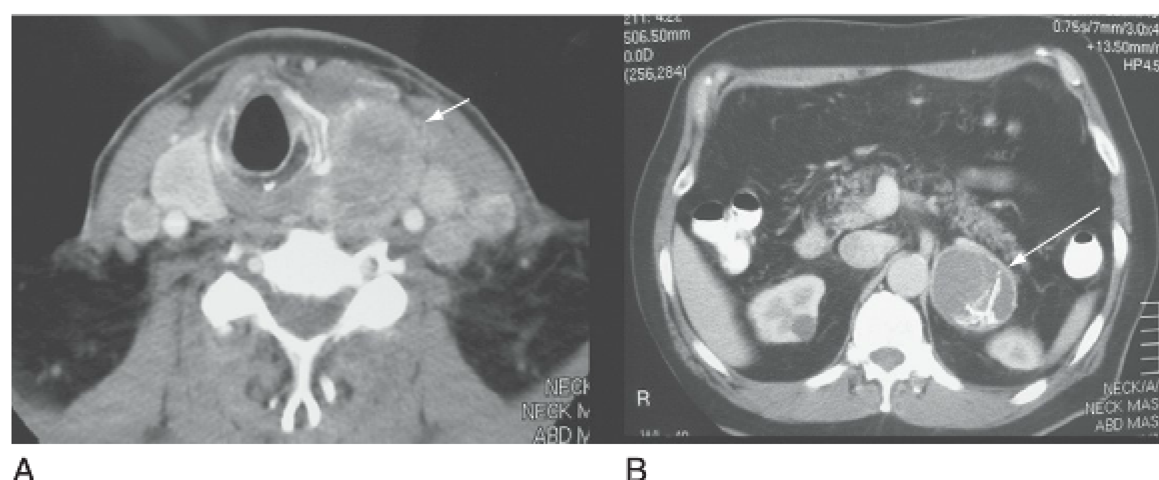


Figura 40-8 **A,** Tomografia computadorizada do pescoço em um paciente com MEN 2A e carcinoma medular de tireoide sem tratamento (*seta*) com adenopatia. **B,** Tomografia computadorizada abdominal do mesmo paciente com feocromoctoma esquerdo cístico (*seta*).

sua disseminação além da glândula tireoide. Dados do grupo de estudo EUROMEN sugerem que a mutação no codon 634 (achada em 62,8% de 207 pacientes do estudo) está associada a um intervalo médio de 6,6 anos para progressão do tumor primário para metastases linfonodais.[38] A tireoidectomia preventiva é a meta nos pacientes que são identificados por teste genético para MTC hereditário, mas que ainda não exibem evidência clínica de doença. A extensão e o momento da resseção cirúrgica podem ser guiados pelas correlações do genótipo-fenótipo. Pacientes com MEN 2B, que demonstram maior risco, devem ser submetidos a tireoidectomia total executada o mais precocemente possível, antes dos 6 meses de idade e preferivelmente dentro dos primeiros meses de vida.[39] Estes procedimentos são mais bem executados por cirurgiões experientes em operação tireóidea em crianças.

O achado das paratireoides em crianças pode ser muito difícil, porque estas paratireoides são pequenas e transluscentes.[34,40] Pacientes com mutações com MEN 2A são tireoidectomizadas antes de 5 a 6 anos de idade. O manejo de linfonodos cervicais centrais e das paratireoides é guiada pelos níveis de calcitonina e tipo da mutação.[39] O tratamento de pacientes com FMTC é mais controverso, devido ao curso mais indolente da doença. As recomendações incluem tireoidectomia antes de 5 a 10 anos de idade ou em base individual que depende dos níveis de calcitonina.[39,41]

Alguns autores sugerem que, em pacientes com mutações *RET* nos codons 13 e 14, a observação e a dosagem de calcitonina anual são aceitáveis, com a realização da tireoidectomia somente se os níveis de calcitonina estimulados se tornarem elevados.[42] Nossa prática geral, porém, é recomendar a tireoidectomia preventiva na infância ou ainda mais cedo se indicado pelos níveis de calcitonina elevados. Até recentemente, as recomendações também incluíam o esvaziamento cervical central e a paratireoidectomia com autotransplante a fim de assegurar a resseção adequada. Porém, em recentes estudos e com a experiência pessoal, demonstramos uma probabilidade muito baixa de metástase linfonodal em pacientes MEN 2A ou FMTC com menos de 8 anos de idade e em pacientes com um nível de calcitonina normal.[34]

Nossa estratégia atual é deixar as paratireoides *in situ* nestes pacientes se possível. Porém, frequentemente a remoção completa do tecido tireóideo resulta em comprometimento do suprimento sanguíneo da paratireoide. Nestes situações, é necessário o autotransplantate das paratireoides desvascularizadas. Rotineiramente removemos as paratireoides e autotransplantamos quando uma dissecção linfonodal central é realizada. As glândulas paratireoides são fatiadas em fragmentos de 1 × 3 mm e autotransplantadas em lojas musculares individuais nos antebraços não dominantes (em pacientes com MEN 2A) ou no músculo esternocleidomastóideo (em pacientes com FMTC ou MEN 2B). Os pacientes são mantidos com suplementação de cálcio e vitamina de D por 4 a 8 semanas pós-operatórias. Em uma série recente de tireoidectomias executadas em 50 pacientes com MEN 2A identificados por rastreamento genético, foi realizado em todos os pacientes tireoidectomia total e dissecação linfonodal central com paratireoidectomia e autoenxerto de paratireoide.[34] Todos os autoenxertos funcionaram, mas a suplementação de cálcio foi necessária em quatro pacientes. A percentagem de pacientes que necessitaram de suplementação de cálcio depois da paratireoidectomia com autoenxerto de paratireoide pode variar de 0% a 18%. Paratireoidectomia com autotransplante é realizada em todos os pacientes com aumento macroscópico da paratireoide ou evidência bioquímica de doença da paratireoide no momento da operação para MTC. O cirurgião deve ter experiência com a preservação da função da paratireoide.

Operação para Doença Palpável

Em pacientes com MEN 2 que se apresentam com uma massa tireóidea palpável, o risco de doença metastática linfonodal mais extensa é elevado (Fig. 40-8). Geralmente, a doença persistente, comprovada por elevação dos níveis de calcitonina, está presente em mais de 50% dos pacientes depois operação para MTC palpável. Na ausência de terapia adjuvante efetiva, há necessidade em definir melhor ou predizer a extensão da disseminação destes tumores no momento do diagnóstio, de forma que resseção cirúrgica apropriada possa ser executada.

O envolvimento metastático de linfonodos cervicais está presente em mais de 75% dos pacientes com tumores MTC palpáveis.[35] A operação é na atualidade, a única modalidade terapêutica efetiva para MTC. Nossa recomendação para pacientes que se apresentam com MTC palpável é a tireoidectomia total, paratireoidectomia com autotransplante, dissecção cervical central (VI e VII direita e esquerda) e níveis II a V ipsilateral. Dissecção níveis II a V bilaterais podem ser realizadas, dependendo da extensão do envolvimento linfonodal aparente na operação. A dissecção linfonodal central engloba todos os tecidos do nível do osso hioide superiormente até os vasos inominados inferiormente, e lateralmente até as bainhas das carótidas. O tecido linfonodal na superfície anterior da traqueia é removido, expondo a superfície superior da veia inominada atrás da fúrcula esternal. O tecido linfonodal e gorduroso entre a artéria carótida e a traqueia é removido, incluindo linfonodos para-traqueais ao longo dos nervos recorrentes. À direita, a junção da inominada e das carótidas direitas é exposta, e na esquerda, o tecido linfonodal é removido para um nível comparável atrás da cabeça da clavícula esquerda. Foi relatado que a abordagem sistemática para a remoção de todo o tecido linfonodal nestes pacientes melhora a recorrência e as taxas de sobrevida quando comparadas retrospectivamente com procedimentos nos quais só os linfonodos grosseiramente envolvidos eram removidos.

Doença Persistente ou Recorrente

Pacientes que se apresentam com MTC palpável frequentemente têm níveis elevados de calcitonina após a operação primária, indicando MTC residual ou recorrente. Atualmente, não há nenhum papel definido para quimioterapia ou radioterapia nestes pacientes. A reoperação nestes pacientes com doença recorrente pode ser realizada com intenção curativa ou paliativa. Evidência de metástase a distância é uma contraindicação à operação, a menos que algum benefício paliativo possa ser identificado. Duas indicações são prevenir invasão ou compressão de via aérea e para reduzir tumores grandes que causam diarreia profusa e intratável secundária à secreção de hormônios. Se nenhuma evidência de metástase a distância é achada em um paciente que não teve dissecção linfonodal cervical prévia, a reexploração do pescoço com conclusão da dissecção linfonodal é uma opção para pacientes com elevações persistentes ou recorrentes da calcitonina.[43] O rastreamento de mestásteses é feito por TC e RNM de pescoço, tórax e abdome. Não achamos que o PET Scan com octreotide, tecnécio, tálio ou fluordeoxiglicose seja mais sensível que a TC, ultrassom ou RNM,[44] embora haja relatos que descrevam experiências positivas com estas modalidades.

O diagnóstico laparoscópico com exame direto do fígado é muito útil na detecção de metástases a distância nestes pacientes antes da reoperação do pescoço. Em uma série, metástases hepáticas foram identificadas por laparoscopia em 25% de pacientes com elevação persistente de níveis de calcitonina apesar de TC ou RNM do fígado negativas.[45] Se são identificadas metástases a distância, a observação do pescoço clinicamente negativo é recomendada, e a reoperação de pescoço é recomendada se o paciente desenvolver recorrência cervical

grosseira. Se a laparoscopia e os estudos de imagem não mostrarem evidência de doença metastática, a reexploração do pescoço é considerada para remover tecido linfonodal residual. A observação continuada também pode ser considerada. A estratégia cirúrgica nestas reoperações é remover toda a tireoide residual e tecido linfonodal em áreas de risco que não foram removidas na operação prévia, guiado pelos registros operatórios prévios, laudos de patologia e estudos de imagem. As reoperações resultaran em normalização dos níveis de calcitonina em um terço dos pacientes em um estudo de nossa instituição, embora a vantagem na sobrevida destes procedimentos não foi provada.[43]

Feocromocitoma

Ocorrem feocromocitomas em 40% a 50% dos pacientes com MEN 2A e MEN 2B, com uma incidência aumentando com a idade. Os feocromocitomas originam-se nas células medulares adrenais ou cromafínicas que sintetizam, armazenam e excretam catecolaminas. Esses tumores apresentam-se muitas vezes com os sinais e sintomas clássicos do excesso de secreção de catecol (isto é, hipertensão, cefaleia, palpitações cardíacas, ansiedade e tremores). As complicações da doença não reconhecida incluem hipertensão maligna, apoplexia, infarto miocárdico e arritmias cardíacas. Existem frequentes relatos de morte súbita em pacientes com feocromocitomas conhecidos ou não suspeitados que foram submetidos a procedimentos cirúrgicos não relacionados ou biopsia, ou que morreram durante o parto.

Os feocromocitomas raramente precedem o desenvolvimento de anormalidades das células C na síndrome MEN 2. Células medulares adrenais sofrem mudanças morfologicamente previsíveis, incluindo hiperplasia difusa, hiperplasia nodular e feocromocitoma. Na MEN 2, os feocromocitomas são, às vezes, multifocais, ocorrendo tumores bilaterais em mais da metade desses pacientes. Em oposição à forma esporádica da doença, os feocromocitomas malignos e extra-adrenais são muito raros dentro da clientela com MEN 2. A frequência do desenvolvimento de feocromocitomas é variável entre as famílias com MEN 2, com alguns descendentes exibindo o tumor como uma característica dominante. Os feocromocitomas podem passar clinicamente silenciosos em até 60% dos casos de MEN 2, quando, então, são detectados por testes bioquímicos.

Diagnóstico

O rastreamento bioquímico para feocromocitoma é mais bem realizado por medida das catecolaminas e metanefrinas no plasma e na urina de 24 horas.[46] Este teste deve ser feito anualmente. Se o teste for negativo, nenhuma avaliação adicional é necessária até o próximo ano. Se o teste for positivo ou incerto, estudos de imagens são necessários para determinar se um feocromocitoma está presente. Como mencionado, a maioria dos pacientes MEN 2A e MEN 2B tem algum grau de hiperplasia da medular da adrenal e pode ter elevações limítrofes de catecolaminas urinários e espessamento das adrenais sem um feocromocitoma definido.

TC ou RNM da adrenal podem descobrir tumores de 1 cm ou maiores. A RNM de fase oposta pode distinguir um feocromocitoma de um adenoma adrenal, que ocorre em até 9% dos pacientes normais. O rastreamento com metaiodobenzilguanidina iodo-131 não é em geral útil nestes pacientes porque ao feocromocitomas extra-adrenais são raros em pacientes com MEN 2A e MEN 2B.

Tratamento

A adrenalectomia parcial ou total é recomendada em pacientes com MEN 2A e MEN 2B com achados de um feocromocitoma. É importante estabilizar clinicamente o paciente antes da operação a fim de evitar qualquer evento perioperatório devido à secreção excessiva de catecolaminas. O bloqueio alfa pré-operatório é alcançado por administração de fenoxibenzamina (40-200 mg/dia) durante 5 dias a 2 semanas antes da operação. A dose é titulada à mais baixa pressão sanguínea tolerada por estes pacientes sem hipotensão relativa sintomática. Se taquicardia ou arritmia cardíaca resultar do tratamento com fenoxibenzamina, um betabloqueador é acrescentado ao regime de tratamento. Após a estabilização clínica, o paciente é levado para cirurgia. Durante o procedimento, pode ser necessário controlar hipertensão paroxística intraoperatória com anti-hipertensivo de curta duração como nitroprussiato de sódio ou fentolamina.

Tradicionalmente, existe controvérsia se adrenalectomia unilateral ou bilateral deve ser executada para tumores unilaterais. Em uma série de nossa instituição, os resultados de adrenalectomias unilateral e bilateral foram comparados.[47] Quase um quarto dos pacientes submetidos a adrenalectomia bilateral apresentou pelo menos um episódio de insuficiência adrenal aguda e necessitou de hospitalização. Dois destes pacientes morreram de episódios de insuficiência adrenal. Dos pacientes que tiveram adrenalectomias unilaterais, 52% desenvolveram feocromocitomas contralaterais depois de um intervalo médio de 12 anos. Em contrapartida, 48% de pacientes permaneceram livre de doença por padrões bioquímicos e sintomáticos durante um intervalo médio de 5 anos. Baseado nestes resultados, é nossa prática executar a resseção somente da adrenal envolvida e manter rastreamento bioquímico anual depois disso.

Os pacientes com MEN 2A e MEN 2B são idealmente candidatos a adrenalectomia laparoscópica porque os feocromocitomas que surgem nestas síndromes são raramente malignos e quase nunca extra-adrenais. Os feocromocitomas podem ser removidos com sucesso por adrenalectomia laparoscópica unilateral ou bilateral se pequenos, confinados à adrenal e corretamente localizados por TC ou RNM de alta resolução, e se o paciente está adequadamente preparado farmacologicamente. A adrenalectomia laparoscópica é associada à permanência hospitalar mais curta, dor pós-operatória diminuída e recuperação mais rápida quando comparada com a adrenalectomia aberta.[47] Contra-indicações à abordagem laparoscópica incluem tumores grandes (>8 a 10 cm), feocromoctomas malignos e contra-indicações à laparoscopia já existentes.

Doença das Paratireoides

O hiperparatiroidismo ocorre em 10% a 35% dos pacientes com MEN 2A. Diferentemente do que ocorre na MEN 1, o hiperparatiroidismo raramente é o problema de apresentação inicial em pacientes com MEN 2A. O hiperparatiroidismo na MEN 2A é caracterizado por hiperplasia multiglandular. Menos de um em cinco pacientes tem um adenoma paratireóideo único. A hiperplasia da paratireoide não é encontrada em pacientes com MTC esporádico ou em pacientes com MTC na síndrome MEN 2B. Na MEN 2A, é comum encontrar hiperplasia da paratireoide na ausência de hiperparatiroidismo.

Diagnóstico

Todos os portadores de MEN 2A precisam ser rastreados anualmente para a presença de hiperparatiroidismo por dosagens séricas de cálcio. Níveis de PTH são medidos se o cálcio sérico for alto ou incerto.

Tratamento

A necessidade de paratireoidectomia isolada em pacientes com MEN 2 é rara. Como já discutido, normalmente executamos paratireoidectomia total rotineiramente com autotransplante no

momento da tireoidectomia, mesmo que as glândulas paratireoides estejam grosseiramente aumentadas. Se ocorrer hiperparatiroidismo posteriormente nestes pacientes com enxertos em antebraço, a remoção cirúrgica de toda ou uma porção do enxerto pode ser feita. Se, no momento da exploração cervical inicial, as paratireoides são deixadas *in situ*, o desenvolvimento subsequente de hiperparatiroidismo requer reexploração do pescoço.

Complicações e Cuidados Pós-operatórios

As complicações e os cuidados pós-operatórios imediatos nas operações para as várias endocrinopatias na MEN 2 são semelhantes aos descritos em mais detalhes nos capítulos anteriores que estudam especificamente cada doença. Na tireoidectomia para o MTC relacionado à MEN 2, as complicações incluem lesão do nervo laríngeo recorrente, hipocalcemia secundária a um dano às paratireoides e comprometimento das vias aéreas secundariamente à formação de hematoma. Essas complicações são muito incomuns nas mãos de um cirurgião experiente em tireoide. Complicações da dissecção cervical central incluem hipoparatiroidismo e lesão do nervo recorrente. Se a dissecção cervical central resultar em exposição da artéria inominada no mediastino superior, cuidado deve ser tomado para evitar a lesão bilateral do nervo recorrente porque isto pode resultar na necessidade de traqueostomia, e uma traqueostomia na proximidade da artéria inominada exposta pode resultar em arterite e ruptura de artéria inominada ou fístula traqueoinominada. São bem descritas as complicações da dissecção cervical lateral e incluem hemorragia, infecção, fístula do ducto torácico, lesão nervosa (inclusive frênico, vago, cadeia simpática, acessório espinhal, marginal mandibular, hipoglosso e grande auricular) e deficiência do ombro.

Depois da tireoidectomia total com autotransplante das paratireoides, é necessário suplementar cálcio, vitamina D e hormônio tireóideo. A suplementação de cálcio e de vitamina D deve ser suspensa dentro de quatro a oito semanas pós-operatórias, à medida que os enxertos paratireóideos comecem a funcionar. A reposição da tireoide é necessária indefinidamente.

Os cuidados pós-operatórios a longo termo para os pacientes com MEN 2 demandam um estreito e prolongado relacionamento entre o médico e o paciente. Devem ser providenciadas as triagens anuais quanto às recorrências do MTC e de outras manifestações da síndrome. Depois da tireoidectomia por MTC, devem ser documentados os níveis da calcitonina no período pós-operatório imediato e acompanhados estritamente. Se forem observados níveis elevados ou persistentes de calcitonina no pós-operatório do paciente, devem ser conduzidos amplo exame físico e investigação por imagens quanto à doença focal e metastática, conforme ressaltado na seção anterior.

Em pacientes com MEN 2A, rastreamentos sanguíneos e de urina de 24 horas devem ser realizados para excluir feocromoctoma.[48] Se as catecolaminas ou as metanefrinas se mostrarem elevadas, deverá ser repetida a TC ou a RM para localizar o tumor.

Os pacientes com MEN 2A devem fazer a triagem indefinidamente quanto à evidência de hiperpartiroidismo. O hiperparatiroidismo dependente de enxerto pode ocorrer em pacientes com autoenxertos de paratireoide e, nesses casos, deve ser executada a redução dos autoenxertos. Os ensaios intraoperatórios rápidos do hormônio paratireóideo são importantes para determinar a eficácia desses procedimentos.

Prognóstico

O MTC nas síndromes MEN 2 é, em geral, indolente e de crescimento lento, porém é letal na maioria dos pacientes com metástases a distância. Os pacientes com MEN 2A e FMTC têm melhor prognóstico a longo termo do que os pacientes com MEN 2B ou com tumores esporádicos. Entretanto, dentro desses campos clínicos existe variação. Na clientela de MEN 2, com o recente uso generalizado das modalidades de triagem genética e das mudanças no tratamento dos pacientes identificados por esses métodos, resta ainda ser estabelecido o prognóstico a longo termo. Antes do uso dessas técnicas de rastreamento, a expectativa média de vida era de 50 anos para os pacientes com MEN 2A e de 30 anos para os pacientes com MEN 2B. À medida que maior número de descendências é acompanhado por triagem genética e bioquímica, o prognóstico a longo termo para os pacientes com MEN 2 na era moderna de tratamento deverá tornar-se mais claro.

O melhor conhecimento da patogênese molecular da MTC (mutações da proteína do receptor RET) conduziu ao teste de terapias com alvos moleculares. O mesilato de Imatinib (Gleevec) é o melhor inibidor da tirosinaquiinase conhecido em uso clínico contra leucemia mieloide crônica e tumores estromais gastrointestinais, cujo alvo são tirosinas cinases específicas. Um inibidor da tirosina cinase com atividade específica contra a proteína de RET é conhecido como ZD6474 (Zactima).[48] A eficácia destas drogas está sendo testada atualmente em pacientes com MTC localmente avançado ou metastático, em experimentos de fase II. Há atualmente pelo menos 12 ensaios clínicos para agentes sistêmicos modernos contra carcinoma de tireoide. Existe uma aumento importante neste número quando comparado a 2000.

Conclusão

A identificação de mutações no protooncogene RET em associação de MEN 2A, MEN 2B e FMTC induziu a um novo paradigma cirúrgico: a execução de uma operação baseada no resultado de um teste genético. A tireoidectomia profilática baseada na análise direta da mutação parece ser curativa em pacientes com MEN 2A e de FMTC, quando passam por uma triagem em idade jovem. A aplicação de meticulosas estratégias reoperatórias para a hipercalcitoninemia combinada com um mais acurado estudo de estagiamento induziu à melhor seleção dos pacientes a serem operados e a melhor prognóstico. O teste de novo agentes com atividades contra a proteína RET levará a terapias sistemicas mais eficientes para o MTC metastático.

Referências Selecionadas

Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickamp P, et al: Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. Science 276:404,1997.

Artigo original relatando a clonagem posicional bem-sucedida do gene *MEN 1*.

Larsson C, Skogseid B, Oberg K, et al: Multiple endocrine neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma. Nature 332:85, 1988.

É um relato original que mapeia o gene *MEN 1* ao cromossomo 11 por estudos genéticos. Observações importantes na perda alélica no cromossomo 11 em tumores DNA em dois irmãos com MEN 1 e insulinoma demonstram também que a oncogênese na MEN 1 é compatível com um modelo de dois pontos, que envolve inativação de ambas as cópias de um gene supressor de tumor.

Skinner MA, Moley JF, Dilley WG, et al: Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. N Engl J Med 353: 1105-1113, 2005.

Esse artigo relata 50 tireoidectomias consecutivas profiláticas com autotransplante de paratireoide e disscecção linfonodal central em pacientes com MEN 2A com seguimento maior que 5 anos.

Referências

1. Larsson C, Skogseid B, Oberg K, et al: Multiple endocrine neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma. Nature 332:85-87, 1988.
2. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, et al: Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. Science 276:404-407, 1997.
3. Crabtree JS, Scacheri PC, Ward JM, et al: A mouse model of multiple endocrine neoplasia, type 1, develops multiple endocrine tumors. Proc Natl Acad Sci U S A 98:1118-1123, 2001.
4. Agarwal SK, Kennedy PA, Scacheri PC, et al: Menin molecular interactions: Insights into normal functions and tumorigenesis. Horm Metab Res 37:369-374, 2005.
5. Schnepp RW, Hou Z, Wang H, et al: Functional interaction between tumor suppressor menin and activator of S-phase kinase. Cancer Res 64:6791-6796, 2004.
6. Karnik SK, Hughes CM, Gu X, et al: Menin regulates pancreatic islet growth by promoting histone methylation and expression of genes encoding p27Kip1 and p18INK4c. Proc Natl Acad Sci U S A 102:14659-14664, 2005.
7. Milne TA, Hughes CM, Lloyd R, et al: Menin and MLL cooperatively regulate expression of cyclin-dependent kinase inhibitors. Proc Natl Acad Sci U S A 102:749-754, 2005.
8. Yokoyama A, Somervaille TC, Smith KS, et al: The menin tumor suppressor protein is an essential oncogenic cofactor for MLL-associated leukemogenesis. Cell 123:207-218, 2005.
9. Chen YX, Yan J, Keeshan K, et al: The tumor suppressor menin regulates hematopoiesis and myeloid transformation by influencing Hox gene expression. Proc Natl Acad Sci U S A 103:1018-1023, 2006.
10. Scacheri PC, Davis S, Odom DT, et al: Genome-wide analysis of menin binding provides insights into MEN1 tumorigenesis. PLoS Genet 2:e51, 2006.
11. Schnepp RW, Chen YX, Wang H, et al: Mutation of tumor suppressor gene Men1 acutely enhances proliferation of pancreatic islet cells. Cancer Res 66:5707-5715, 2006.
12. Schussheim DH, Skarulis MC, Agarwal SK, et al: Multiple endocrine neoplasia type 1: New clinical and basic findings. Trends Endocrinol Metab 12:173-178, 2001.
13. Doherty GM, Lairmore TC, DeBenedetti MK: Multiple endocrine neoplasia type 1 parathyroid adenoma development over time. World J Surg 28:1139-1142, 2004.
14. Lairmore TC, Piersall LD, DeBenedetti MK, et al: Clinical genetic testing and early surgical intervention in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1). Ann Surg 239:637-645; discussion 645-637, 2004.
15. Hubbard JG, Sebag F, Maweja S, et al: Subtotal parathyroidectomy as an adequate treatment for primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1. Arch Surg 141: 235-239, 2006.
16. Lambert LA, Shapiro SE, Lee JE, et al: Surgical treatment of hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. Arch Surg 140:374-382, 2005.
17. Cohen MS, Dilley WG, Wells SA Jr, et al: Long-term functionality of cryopreserved parathyroid autografts: A 13-year prospective analysis. Surgery 138:1033-1040; discussion 1040-1031, 2005.
18. Thompson NW, Vinik AI, Eckhauser FE: Microgastrinomas of the duodenum: A cause of failed operations for the Zollinger-Ellison syndrome. Ann Surg 209:396-404, 1989.
19. Norton JA, Doppman JL, Jensen RT: Curative resection in Zollinger-Ellison syndrome: Results of a 10-year prospective study. Ann Surg 215:8-18, 1992.
20. Norton JA, Alexander HR, Fraker DL, et al: Possible primary lymph node gastrinoma: Occurrence, natural history, and predictive factors. A prospective study. Ann Surg 237:650-657; discussion 657-659, 2003.
21. Wolfe MM, Jensen RT: Zollinger-Ellison syndrome: Current concepts in diagnosis and management. N Engl J Med 317:1200-1209, 1987.
22. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, et al: Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. N Engl J Med 341:635-644, 1999.
23. Tonelli F, Fratini G, Nesi G, et al: Pancreatectomy in multiple endocrine neoplasia type 1–related gastrinomas and pancreatic endocrine neoplasias. Ann Surg 244:61-70, 2006.
24. Norton JA, Melcher ML, Gibril F, et al: Gastric carcinoid tumors in multiple endocrine neoplasia-1 patients with Zollinger-Ellison syndrome can be symptomatic, demonstrate aggressive growth, and require surgical treatment. Surgery 136:1267-1274, 2004.
25. Cohen MS, Picus D, Lairmore TC, et al: Prospective study of provocative angiograms to localize functional islet cell tumors of the pancreas. Surgery 122:1091-1100, 1997.
26. Lairmore TC, Chen VY, DeBenedetti MK, et al: Duodenopancreatic resections in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. Ann Surg 231:909-918, 2000.
27. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Cote GJ, et al: Management of pancreatic endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1. World J Surg 30:643-653, 2006.
28. Skogseid B, Oberg K, Eriksson B, et al: Surgery for asymptomatic pancreatic lesion in multiple endocrine neoplasia type I. World J Surg 20:872-876; discussion 877, 1996.
29. Bartsch DK, Fendrich V, Langer P, et al: Outcome of duodenopancreatic resections in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. Ann Surg 242:757-764, discussion 764-756, 2005.
30. Thompson NW: Management of pancreatic endocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. Surg Oncol Clin N Am 7:881-891, 1998.
31. Eng C, Mulligan LM: Mutations of the RET proto-oncogene in the multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes, related sporadic tumours, and Hirschsprung disease. Hum Mutat 9:97-109, 1997.
32. Yip L, Cote GJ, Shapiro SE, et al: Multiple endocrine neoplasia type 2: Evaluation of the genotype-phenotype relationship. Arch Surg 138:409-416; discussion 416, 2003.
33. Mulligan LM, Eng C, Healey CS, et al: Specific mutations of the RET proto-oncogene are related to disease phenotype in MEN 2A and FMTC. Nat Genet 6:70-74, 1994.
34. Skinner MA, Moley JA, Dilley WG, et al: Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. N Engl J Med 353:1105-1113, 2005.
35. Moley JF, DeBenedetti MK: Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma: Recommendations for extent of node dissection. Ann Surg 229:880-887; discussion 887-888, 1999.
36. Bergholm U, Adami HO, Bergstrom R, et al: Clinical characteristics in sporadic and familial medullary thyroid carcinoma: A nationwide study of 249 patients in Sweden from 1959 through 1981. Cancer 63:1196-1204, 1989.
37. Wells SA Jr, Chi DD, Toshima K, et al: Predictive DNA testing and prophylactic thyroidectomy in patients at risk for multiple endocrine neoplasia type 2A. Ann Surg 220:237-247; discussion 247-250, 1994.
38. Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, et al: Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. N Engl J Med 349:1517-1525, 2003.
39. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al: Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab 86:5658-5671, 2001.
40. Moley JF, Lairmore TC, Phay JE: Hereditary endocrinopathies. Curr Probl Surg 36:653-762, 1999.
41. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Perrier ND, et al: RET proto-oncogene: A review and update of genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid cancer and associated endocrine tumors. Thyroid 15:531-544, 2005.
42. Libroa I: Familial Medullary Thyroid Carcinoma, Clinical Management. Seventh International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia. Gubbio, Italy, 1999, pp. 113-118.
43. Moley JF, Dilley WG, DeBenedetti MK: Improved results of cervical reoperation for medullary thyroid carcinoma. Ann Surg 225:734-740; discussion 740-733, 1997.

44. Musholt TJ, Musholt PB, Dehdashti F, et al: Evaluation of fluorodeoxyglucose-positron emission tomographic scanning and its association with glucose transporter expression in medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma: a clinical and molecular study. Surgery 122:1049-1060; discussion 1060-1041, 1997.
45. Tung WS, Vesely TM, Moley JF: Laparoscopic detection of hepatic metastases in patients with residual or recurrent medullary thyroid cancer. Surgery 118:1024-1029; discussion 1029-1030, 1995.
46. Eisenhofer G, Lenders JW, Linehan WM, et al: Plasma normetanephrine and metanephrine for detecting pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. N Engl J Med 340:1872-1879, 1999.
47. Brunt LM, Lairmore TC, Doherty GM, et al: Adrenalectomy for familial pheochromocytoma in the laparoscopic era. Ann Surg 235:713-720; discussion 720-721, 2002.
48. Carlomagno F, Vitagliano D, Guida T, et al: ZD6474, an orally available inhibitor of KDR tyrosine kinase activity, efficiently blocks oncogenic RET kinases. Cancer Res 62:7284-7290, 2002.

SEÇÃO IX

ESÔFAGO

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO 41

Esôfago

Mary Maish, MD

Bem-vindo ao esôfago: o único órgão que navega por várias cavidades do corpo ao mesmo tempo que dá passagem a estruturas de grande vitalidade. De certo modo, o esôfago parece primitivo e não muito evoluído; entretanto, sob exame mais minucioso, fica claro que este órgão grandioso fica maior conforme cruza dois ambientes diversos. Muito como as façanhas da engenharia do aço e das estruturas concretas que confiamos cruzar, o esôfago evoluiu com segurança distinta. Esse órgão magistral realiza com graça conservadora uma multiplicidade de funções complexas na vizinhança de órgãos histriônicos, embora vitais. Conforme nos esforçamos para dominar seus desafios anatômicos e fisiológicos, sua forma simples e funções tornam-se mais e mais evidentes. Nossa compreensão ainda é fraca, e nossa busca por conhecimento continua com entusiasmo, curiosidade e grande expectativa.

HISTÓRIA E ORIENTAÇÃO

A história da cirurgia do esôfago constitui-se de relatos de muitos cirurgiões corajosos que se esforçaram como pioneiros em território anatômico inexplorado. A história também mostra a evolução dos pequenos erros que estão agora presentes no ensino sobre o esôfago. Isolado no mediastino posterior, o esôfago ainda tem muitas necessidades que não são atendidas pelos médicos. Até que os gritos de socorro sejam dramáticos ou mesmo devastadores, os sintomas são tratados impetuosamente, com atenção nominal. Emslie fez uma inferência quando disse: “A história da operação do esôfago é a história do homem perdendo repetidas vezes para um adversário mais forte ainda que persista nesta batalha desigual até a natureza dos problemas tornar-se evidente e a guerra ser vencida.”

O primeiro registro de distúrbios do esôfago remonta ao Egito (3.000-2.500 a.C.). O Papiro Cirúrgico de Smith, descoberto em 1862 por Edwin Smith, descreve o tratamento bem-sucedido de “uma ferida que penetra a garganta”. Na virada do século já existiam melhorias significativas na anestesia que permitiram o crescimento da cirurgia em muitas áreas, inclusive na cirurgia do esôfago. Em 1901, o Dr. Dobromysslow realizou a primeira ressecção esofágica segmentar intratorácica e anastomose primária, mas foi Franz Torek quem primeiro realizou uma esofagogastrectomia em 1913. O uso do estômago para substituir o esôfago foi tentado pela primeira vez por Leipzin em 1920 e realizado por Oshava com sucesso em 1933. Várias modificações ocorreram nos 40 anos seguintes, inclusive alterações na abordagem, anastomose e conduto. Ivor Lewis (1946) modificou a abordagem entrando no tórax direito, e K. C. McKewon colocou a anastomose no pescoço para eliminar deiscências intratorácicas. Embora a abordagem trans-hiatal tenha sido tentada, não foi bem estabelecida até 1978, quando Orringer e Sloan[1] realizaram esta operação tentada por muitos antes deles.

Várias outras operações esofágicas evoluíram de uma forma semelhante, inclusive aquelas para acalasia, refluxo e divertículos. Estes procedimentos adotaram os nomes de cirurgiões historicamente famosos como Dor, Heller, Toupet, Belsey e Nissen. Junto com os cirurgiões cujos dedos e bravos corações estabeleceram seus lugares nos arquivos da cirurgia esofágica estão os médicos cujas observações e mentes críticas identificaram os distúrbios esofágicos que agora levam seus nomes. Boerhaave, Zenker e Barret estão entre os muitos médicos cujas contribuições também foram notáveis. Muitos outros contribuíram de maneira significativa para a compreensão dos desafios que ocorrem para aqueles cuja paixão profissional reside nas paredes do esôfago.

Os esforços com a cirurgia do esôfago que têm sido documentados ao longo dos anos se refletem na imagem social e profissional do esôfago. Ao contrário de outros órgãos que

tiveram sua fase glamurosa, o esôfago ainda não teve seu dia ao sol, sua era de descoberta ou sua posição na agenda do Cirurgião Geral, recebendo atenção apenas para disfunções ou doenças. Existem várias ferramentas educativas para ajudar na compreensão do esôfago, e uma notável falta de orientação sobre o esôfago resultou em falta de compreensão entre muitos médicos. À medida que a alta incidência de adenocarcinoma do esôfago toma proporções epidêmicas, o médico e o cirurgião bem orientados terão diante de si uma grande demanda. Será tarefa dos médicos do século XXI colocar o esôfago, com seus desafios clínicos e cirúrgicos, na vanguarda da agenda médica nacional.

EMBRIOLOGIA

Visão Geral

Biólogos evolucionistas, criacionistas e proponentes da teoria de *design* inteligente teriam de concordar que o processo do desenvolvimento humano é intricado e bem executado. O desenvolvimento do esôfago está entre essas façanhas notáveis, e alguns momentos árduos para apreciar o produto de anos de desenvolvimento preciso estabeleceriam uma base sólida a partir da qual a forma e função normal e anormal do esôfago podem ser compreendidas. O desenvolvimento do esôfago começa na terceira semana de gestação, e por volta da 14ª semana o feto faz sua primeira deglutição. Para dar vida ao esôfago, existem vários aspectos do desenvolvimento esofágico que precisam ser executados cuidadosamente: formação inicial do tubo digestivo, regulação molecular do tubo digestivo, diferenciação do endoderma (o revestimento do esôfago) e derivação das camadas musculares a partir do mesoderma.

Formação do Tubo Digestivo

Durante o período embrionário do desenvolvimento, ocorre o pregueamento cefalocaudal (Fig. 41-1) e lateral do embrião. Como resultado, uma porção da cavidade do saco vitelino revestido de endoderma é incorporada ao embrião para formar o intestino primitivo. O intestino primitivo forma um tubo de extremidade cega consistindo em intestino anterior, intestino médio e intestino posterior (Fig. 41-2). O intestino anterior dá origem ao esôfago. Ele se estende desde o tubo faríngeo até o fígado distalmente. Por volta da terceira semana de desenvolvimento, o intestino anterior primitivo desenvolve um divertículo ventral do qual se desenvolve a árvore traqueobrônquica. O septo traqueoesofáfico gradualmente divide este divertículo da porção dorsal do intestino anterior, resultando em um primórdio respiratório ventral e um esôfago dorsal (Fig. 41-3). Durante a quarta e a quinta semana de desenvolvimento, o rápido crescimento do coração e do fígado permite que o esôfago se estire. Conforme alonga, a luz esofágica fica quase completamente obliterada no nível da carina. O “abraço” esofágico dorsal da traqueia resulta em íntima aproximação da bifurcação traqueal à parede frontal do esôfago, estreitando adicionalmente a luz esofágica.

Regulação Molecular do Tubo Digestivo

A diferenciação de várias regiões do intestino e seus derivativos depende de uma interação recíproca entre o endoderma (epitélio) do tubo digestivo e o mesoderna esplâncnico circunjacente. O mesoderma dita o tipo de estrutura que irá formar, tal como o esôfago se formando do intestino anterior, através do código HOX. A indução do código HOX é resultado do “ouriço sônico” (SHH), que é expresso por todo o endoderma do intestino. No intestino anterior, a expressão do SHH no endoderma promove a expressão do código HOX no mesoderma. Uma vez especificado por este código, o mesoderma instrui o endoderma para formar os vários componentes do intestino anterior.[2]

Diferenciação do Endoderma

No início da gestação o mesoderma é codificado por HOX para instruir o endoderma a formar o revestimento endotelial do trato digestivo. No fim do período embrionário, a partir da sexta à oitava semana de gestação, o epitélio torna-se duas a cinco células espesso e permanece como epitélio colunar estratificado. Durante

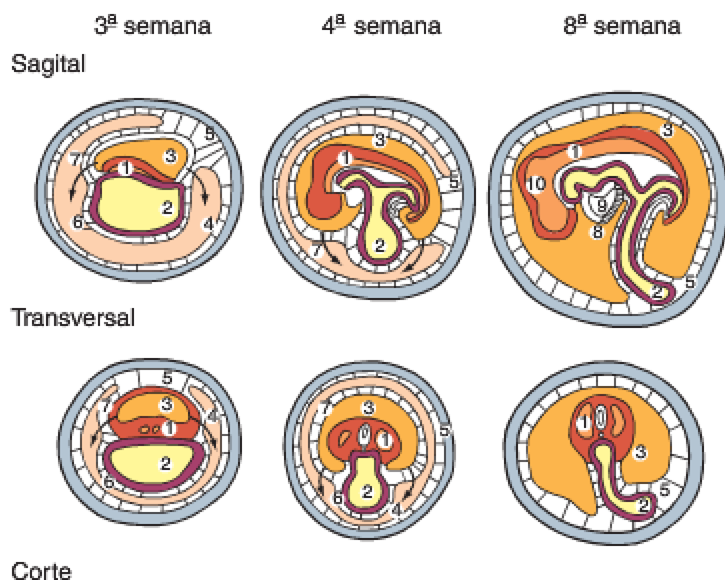


Figura 41-1 **Desenvolvimento embrionário inicial.** (Modificada de Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, et al. Esophageal Surgery, 2nd ed. New York, Churchil Livingstone, 2002, p 20.)

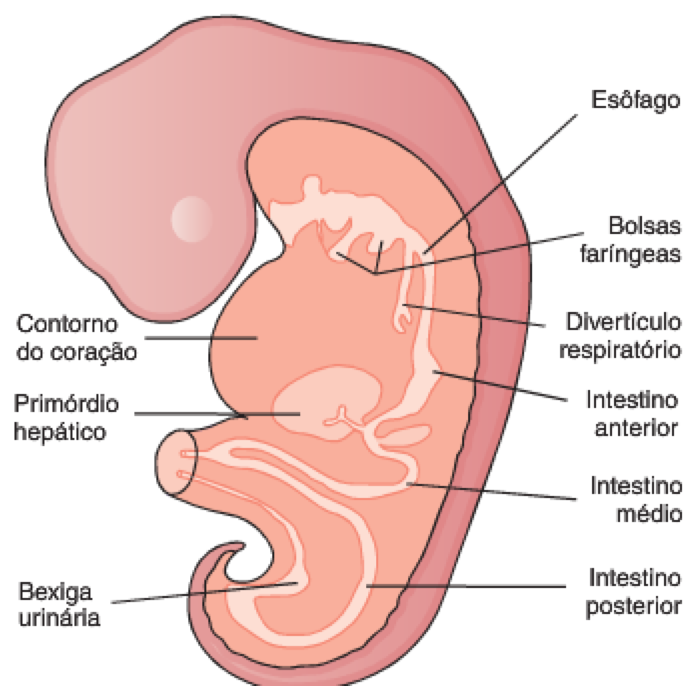


Figura 41-2 **O intestino em desenvolvimento.**

a 10ª semana de desenvolvimento, o epitélio colunar estratificado torna-se ciliado. Por volta da 12ª semana, o epitélio está completamente ciliado, e o desenvolvimento ocorre apenas no nível basal. Durante o quarto e quinto meses de gestação, o epitélio escamoso estratificado substitui o epitélio colunar ciliado.

Desenvolvimento Muscular a Partir do Mesoderma

O remanescente do esôfago é formado a partir do mesoderma. Por volta da sexta semana de desenvolvimento gestacional, o esôfago é circundado por uma camada de mesoderma indiferenciado e uma camada circular de mioblastos. As fibras musculares longitudinais aparecem no esôfago inferior conforme a camada circular de músculo torna-se bem estabelecida. O músculo liso que forma os dois terços inferiores do esôfago surge do mesoderma esplâncnico e é inervado pelo plexo esplâncnico. O músculo estriado do esôfago superior é derivado dos arcos brônquicos caudais e aparece a partir da 12ª à 15ª semana. Ele será por fim inervado pelo nervo vago. A proliferação muscular atinge seu máximo durante a 11ª e 12ª semanas, de modo que, por volta da 12ª semana de gestação, o músculo longitudinal está bem definido. As células ganglionares também aparecem no plexo mientérico, enquanto o músculo longitudinal torna-se bem definido entre a 10ª e 12ª semana de gestação. Além disso, a muscular da mucosa torna-se bem definida, e as pregas típicas da mucosa formadas por cristas mesenquimais longitudinais podem ser notadas.

O crescimento do esôfago continua em um espaço menor após a conclusão das alterações morfológicas. Em um nível funcional, a deglutição aparece primeiro com 14 semanas e é bem estabelecida por volta do final do quarto mês de gestação. Para esclarecer, mesmo que a fundação de uma casa não esteja completa nos 3 primeiros meses de construção, deixe uma cozinha bem equipada para alimentar uma única boca. E com esta analogia, nasce o esôfago.

ANATOMIA

Visão Geral

O esôfago é um tubo muscular revestido de mucosa em duas camadas que passa pelo pescoço, tórax e abdome e repousa no mediastino posterior. Ele começa na base da faringe em C6 e termina no abdome, onde se junta à cardia do estômago em T11 (Fig. 41-4). Ao longo de seus 25 a 30 cm de curso, ele faz seu trajeto por uma via cercada de estruturas vitais. O esôfago cervical começa como uma estrutura de linha média que se desvia ligeiramente para a esquerda da traqueia conforme passa pelo pescoço na entrada torácica. No nível da carina, desvia para a direita para acomodar o arco da aorta. Segue então seu trajeto de volta sob o brônquio principal e permanece ligeiramente desviado para a esquerda conforme entra no diafragma pelo hiato esofágico, no nível da 11ª vértebra torácica. No pescoço e no tórax superior, o esôfago encontra-se seguro entre a coluna vertebral, posteriormente, e a traqueia, anteriormente. No nível da carina, o coração e o pericárdio repousam diretamente anterior ao esôfago torácico. Imediatamente antes de entrar no abdome, o esôfago é empurrado anteriormente pela aorta torácica descendente que acompanha o esôfago pelo diafragma no abdome separado pelo ligamento arqueado mediano.

O curso pelo esôfago muscular começa e termina com duas zonas distintas de alta pressão: o esfíncter esofágico superior (EES) e inferior (EEI). Após passar pelo EES, são encontrados quatro segmentos esofágicos: o esôfago faríngeo, cervical, torácico e abdominal. O EEI é a saída pela qual a passagem no estômago é então facilitada.

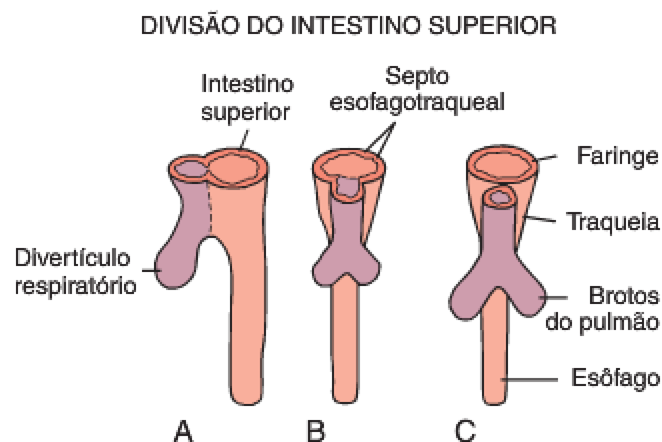


Figura 41-3 Divisão do intestino superior. (Modificada de Sadler TW: Medical Embriology. Philadelphia, Lippincott Willians & Wilkins, 2003, p 290.)

Entrada do Esôfago

A zona de alta pressão na entrada do esôfago é entendida como sendo o EES e marca anatomicamente o fim de uma configuração

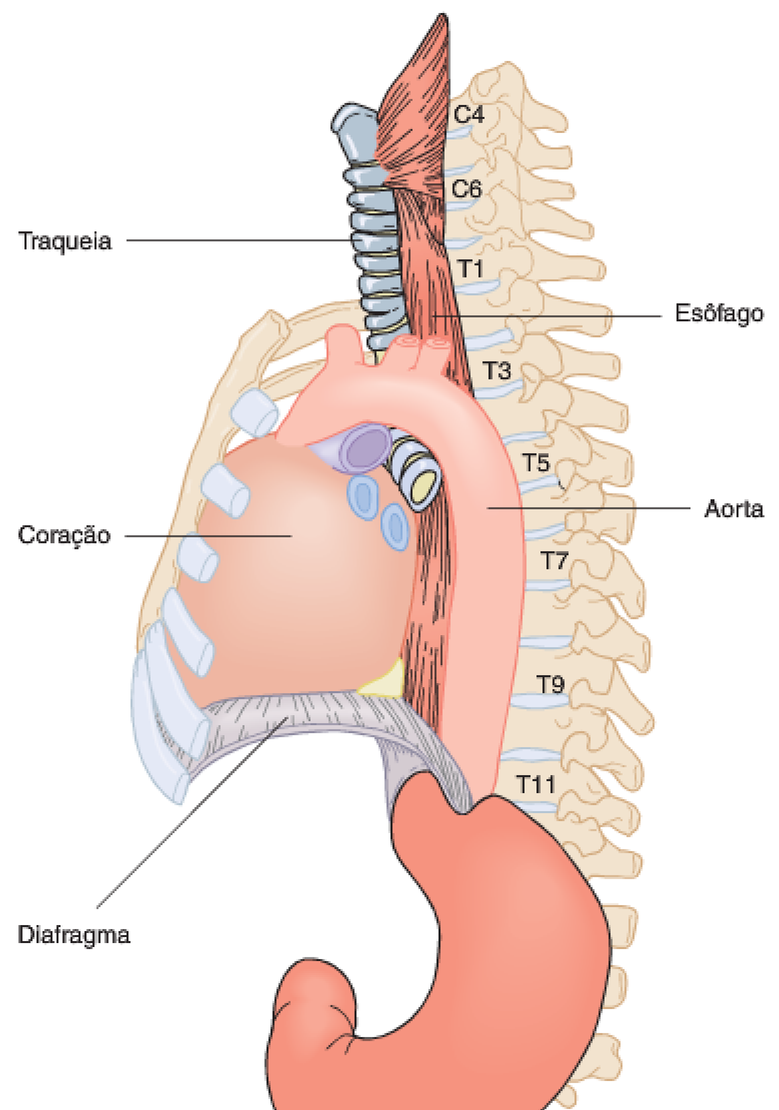


Figura 41-4 O curso do esôfago.

incisura (chanfradura cardíaca). Entre as camadas do músculo esofágico encontra-se um tecido conjuntivo compreendendo septo fino, vasos sanguíneos e uma rede interconectada de gânglios conhecida como *plexo de Auerbach*. Cobrindo a camada circular interna, os músculos longitudinais do esôfago começam na cartilagem cricoide e estendem-se no abdome, onde se juntam à musculatura longitudinal da cárdia do estômago. O esôfago é então coberto por uma camada de adventícia fibroalveolar.

Estreitamento Anatômico

A silhueta do esôfago assemelha-se a uma ampulheta. Existem três áreas distintas de estreitamento que contribuem para sua forma. Com 14 mm de diâmetro, o músculo cricofaríngeo é o ponto mais estreito do trato gastrointestinal e marca a porção mais superior do esôfago em forma de ampulheta. Logo abaixo da carina, onde o brônquio principal esquerdo e a aorta limitam o esôfago, a constrição broncoaórtica no nível da quarta vértebra torácica cria o centro de estreitamento e mede 15 a 17 mm. Por fim, a constrição diafragmática, medindo 16 a 19 mm, marca a porção inferior da ampulheta e ocorre onde o esôfago passa pelo diafragma. Entre estas três áreas distintas de constrição anatômica estão duas áreas de dilatação, conhecidas como *dilatação superior e inferior*. No interior destas áreas, o esôfago assume o diâmetro normal para um adulto, de 2,5 cm.

Junção Gastroesofágica

O EES e o EEI marcam a entrada e a saída para o esôfago, respectivamente. Estes esfíncteres são definidos por uma zona de alta pressão, mas sua identificação anatômica pode ser difícil. O EES corresponde ao músculo cricofaríngeo, mas discernir o EEI é mais complexo. Existem quatro pontos anatômicos que identificam a junção gastroesofágica (JGE): dois endoscópicos e dois externos. Na endoscopia, existem duas considerações anatômicas que podem ser usadas para identificar a JGE. A junção epiteliar escamocolunar (linha Z) pode marcar a JGE desde que o paciente não tenha o esôfago distal substituído por epitélio de revestimento colunar, como visto no esôfago de Barrett. A transição de revestimento esofágico liso para pregas rugosas do estômago também pode identificar com acurácia a JGE. Externamente, o colar de Helvetius (ou alça de Willis), onde as fibras musculares circulares do esôfago se juntam às fibras oblíquas do estômago, e o coxim de gordura gastroesofágico são identificadores da JGE (Fig. 41-8).

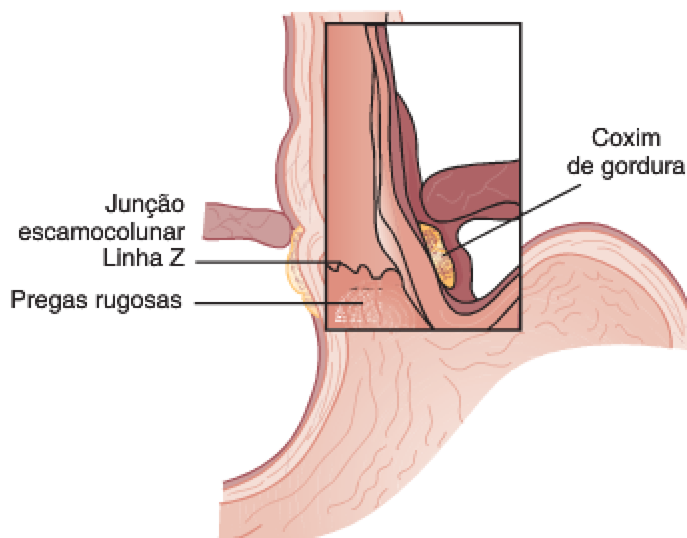


Figura 41-8 Marcadores da junção gastroesofágica.

Vasculatura

As ricas estruturas vasculares e linfáticas que nutrem e drenam o esôfago funcionam tanto como rede de segurança cirúrgica quanto como via para metástases. A vasculatura é dividida em três segmentos: cervical, torácico e abdominal. O esôfago cervical recebe grande parte de seu suprimento sanguíneo das artérias tireoideas inferiores, que se ramificam do tronco tireocervical à esquerda e da artéria subclávia à direita (Fig. 41-9). O músculo cricofaríngeo, que marca a entrada do esôfago, é suprido pela artéria tireoideas superior. O esôfago torácico recebe seu suprimento sanguíneo diretamente de quatro a seis artérias esofágicas vindo da aorta e de ramos esofágicos das artérias brônquicas direita e esquerda. É suplementado por ramos descendentes das artérias tireoidianas inferiores e ramos ascendentes das artérias frênicas inferiores pareadas. O esôfago abdominal recebe seu suprimento sanguíneo da artéria gástrica esquerda e das artérias frênicas inferiores pareadas. Todas as artérias que suprem o esôfago terminam em uma fina rede capilar antes de penetrarem a parede muscular do órgão. Após penetrar e suprir as camadas musculares, a rede de capilares estende-se pelo comprimento do esôfago dentro da camada submucosa.

A drenagem venosa iguala-se à vascularização arterial e também é complexa. Em todas as partes do esôfago, o rico plexo venoso submucoso é a primeira bacia para drenagem venosa do esôfago. No esôfago cervical, o plexo venoso submucoso drena para as veias tireoideas inferiores, que são tributárias da veia subclávia esquerda e da veia braquicefálica (Fig. 41-10). A drenagem do esôfago torácico é mais intricada. O plexo venoso submucoso do esôfago torácico junta-se ao plexo venoso esofágico superficial e às veias comitantes que envolvem o esôfago neste nível. O plexo em torno drena nas veias ázigo e hemiázigo no lado direito e esquerdo do tórax, respectivamente. As veias intercostais também drenam no sistema venoso ázigo. O esôfago abdominal drena para os sistemas venosos sistêmico e porta através das veias frênicas esquerda e direita, a veia gástrica (coronária) esquerda e as veias gástricas pequenas, respectivamente.

Linfáticos

A drenagem linfática do esôfago é extensa e consiste em dois plexos linfáticos interconectados surgindo das camadas submucosa e muscular. Os linfáticos submucosos penetram a muscular própria e drenam no plexo que corre longitudinal na parede do esôfago. Eles então saem e drenam nos leitos de linfonodos regionais. Nos dois terços superiores do esôfago, o fluxo linfático é para cima, enquanto, no terço distal, o fluxo tende a ser para baixo. Os linfáticos esofágicos começam no pescoço com drenagem para os linfonodos paratraqueais anteriormente e para os linfonodos cervical lateral profundo e jugular interno lateralmente e posteriormente. Uma vez dentro do tórax, os linfáticos formam uma matriz de canais interconectados que drena para os linfonodos mediastinais e para o ducto torácico. Anteriormente, os linfonodos paratraqueal e subcarinal, bem como linfonodos paraesofágico, retrocardíaco e infracardíaco, drenam o esôfago.

Outras estações mediastinais, como linfonodos do ligamento pulmonar inferior e para-aórtico, também podem receber drenagem do esôfago torácico. Posteriormente, linfonodos ao longo do esôfago e veias ázigo são os locais primários de drenagem (Fig. 41-11). A intricada rede linfática do esôfago permite disseminação rápida de infecção e tumor nas três cavidades corporais. O rico suprimento arterial para o esôfago o torna um dos órgãos mais duráveis no corpo com relação a manipulação cirúrgica, enquanto sua abrangente drenagem linfática e venosa cria

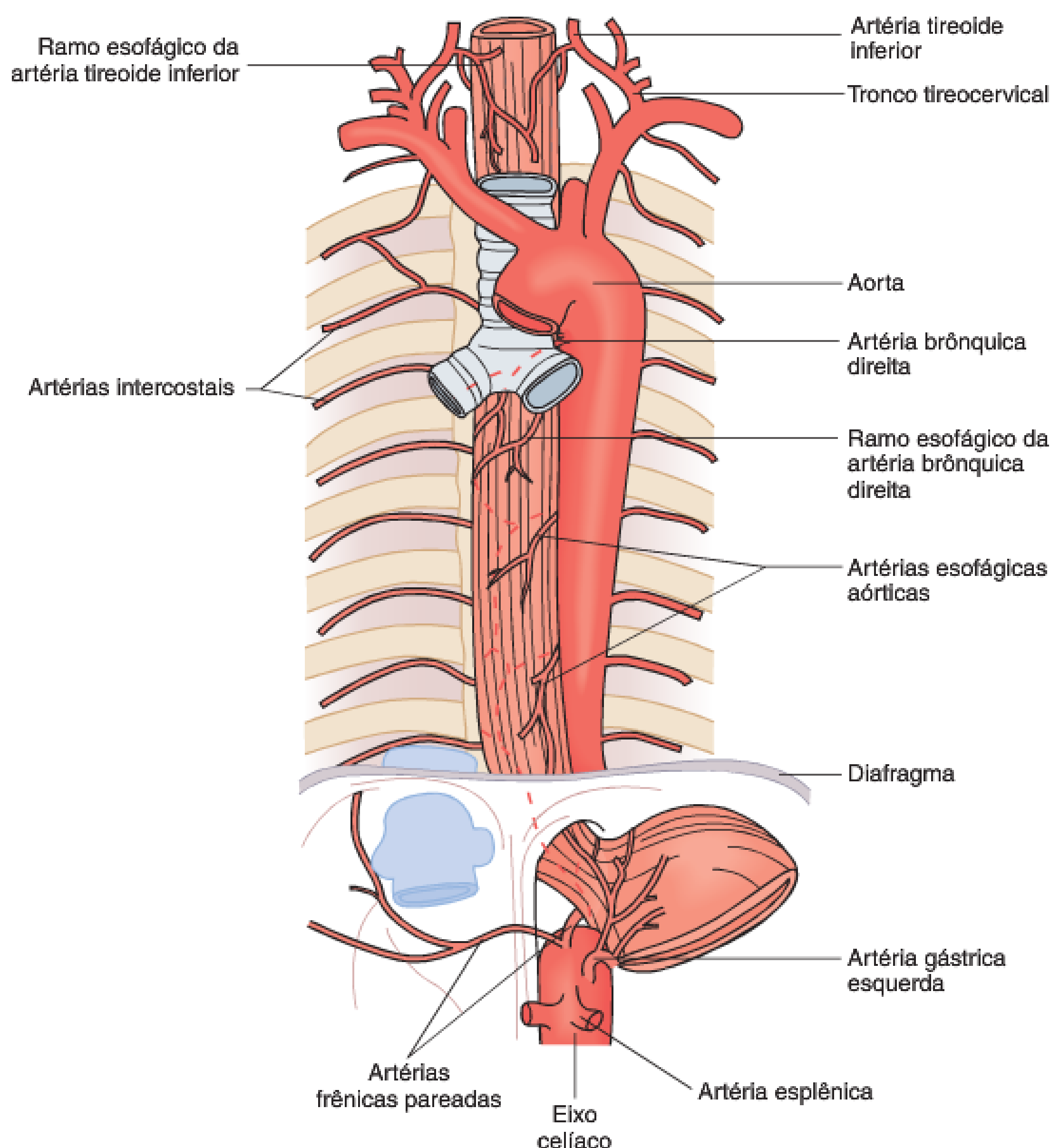


Figura 41-9 Suprimento arterial para o esôfago.

um desafio oncológico para controlar a migração celular. Estas complexidades anatômicas criam desafios cirúrgicos no tratamento do câncer esofágico e de outras doenças do esôfago.

Inervação

A inervação para o esôfago é simpática e parassimpática (Fig. 41-12). O tronco simpático cervical surge do gânglio superior no pescoço. Ele se estende ao lado do esôfago na cavidade torácica, onde termina no gânglio cervicotorácico (estrelado). Ao longo do trajeto, ele desprende ramos para o esôfago cervical. O tronco simpático torácico continua a partir do gânglio estrelado, emitindo ramos para o plexo esofágico que envelopa o esôfago torácico anterior e posteriormente. Inferiormente, os nervos esplâncnicos maior e menor inervam o esôfago torácico distal. No abdome, as fibras simpáticas repousam posteriormente ao lado da artéria gástrica esquerda.

As fibras parassimpáticas surgem do nervo vago, que dá origem ao nervo laríngeo superior e ao nervo laríngeo recorrente. O nervo laríngeo superior ramifica-se nos nervos laríngeo externo e interno que suprem a invervação motora para o músculo constritor faríngeo inferior e o músculo cricotireóideo, e a inervação sensorial para a laringe, respectivamente (Fig. 41-13). Os nervos laríngeos recorrentes direito e esquerdo provêm do nervo vago e dão uma volta em torno e embaixo da artéria subclávia e do arco aórtico, respectivamente. Fazem então, um trajeto para cima no sulco traqueoesofágico para entrar na laringe lateralmente embaixo do músculo constritor faríngeo inferior. Ao longo de seu trajeto, eles proporcionam inervação para o esôfago cervical, inclusive o músculo cricofaríngeo. A lesão unilateral do nervo laríngeo superior ou recorrente resulta em rouquidão e aspiração a partir de disfunção laríngea e do EES. No tórax, o nervo vago envia fibras ao músculo estriado, bem como fibras pré-ganglionares parassimpáticas para o músculo liso do esôfago.Um plexo nervoso do tipo rede envelopa o esôfago em toda a sua extensão torácica. Estas fibras simpáticas e parassimpáticas penetram a parede muscular formando as redes entre as camadas de músculo para tornar-se o plexo de Auerbach e dentro da camada submucosa para tornar-se o plexo de Meissner (Fig. 41-14). Elas proporcionam um sistema nervoso autônomo intrínseco na parede esofágica que é responsável pela peristalse. Dois centímetros acima do diafragma, as fibras parassimpáticas coalescem nos nervos vago esquerdo (anterior) e direito (posterior), que descem anteriormente no fundo e pequena curvatura, e posteriormente no plexo celíaco, respectivamente.

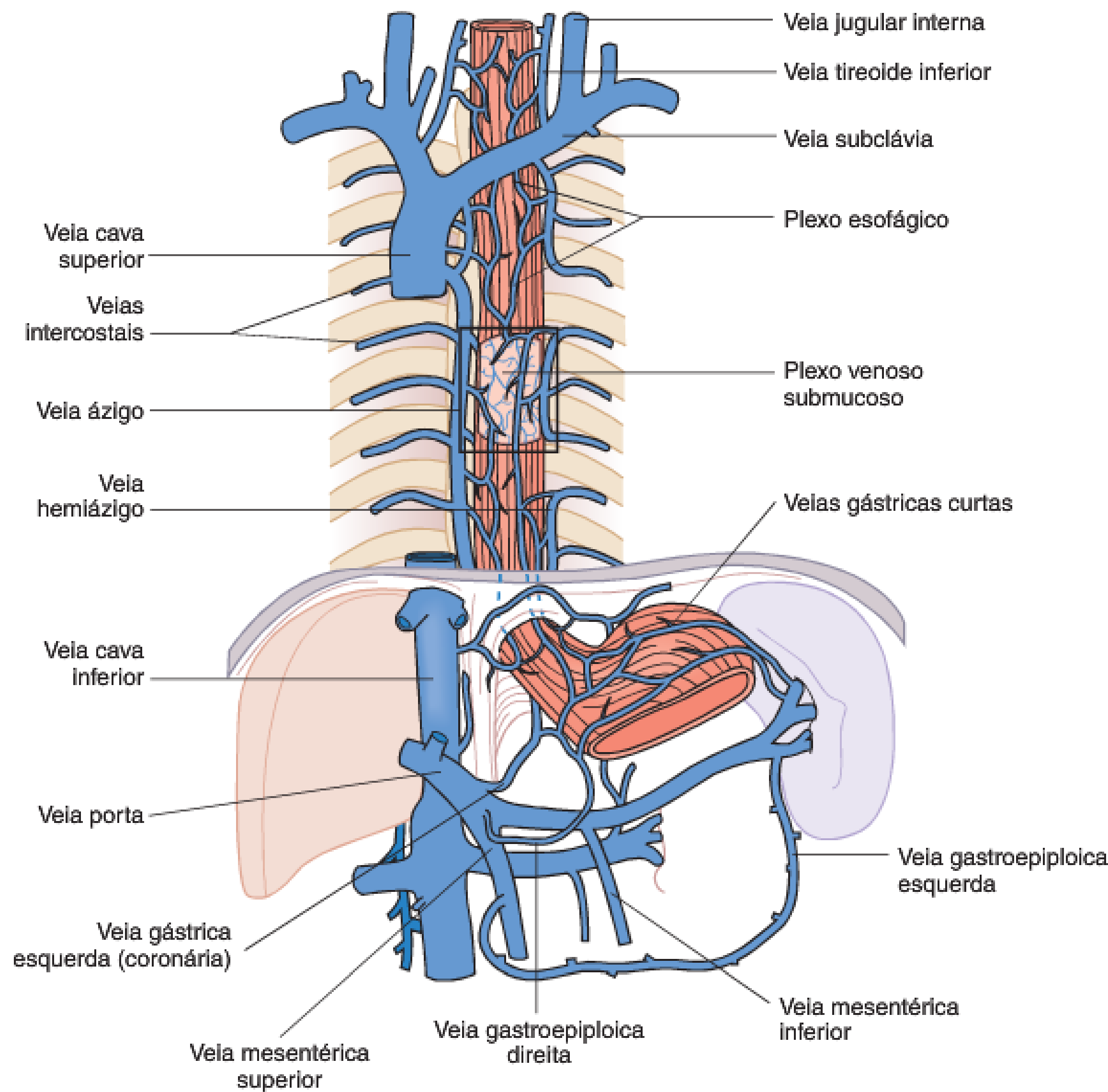


Figura 41-10 Drenagem venosa do esôfago.

FISIOLOGIA

Visão Geral

Louis Sullivan, arquiteto de Chicago, é bem conhecido por sua filosofia de que a forma deve seguir a função. Em anatomia, isto é demonstrado com frequência, e não existe melhor ilustração deste princípio no corpo humano do que o esôfago. A função primária do esôfago é transportar material da faringe para o estômago. Secundariamente, o esôfago precisa empurrar a quantidade de ar deglutida e a quantidade de material que reflui. Sua forma evoluiu para capacitar suas funções. O esôfago mede 30 cm estendendo-se da faringe para baixo até a cárdia do estômago. Sob condições fisiológicas ideais, a configuração muscular concêntrica permite fluxo unidirecional sem esforço do material do alto até o final do esôfago. O EES, medindo 4 a 5 cm de comprimento, permanece com tônus constante (média, 60 mmHg), prevenindo um fluxo estável de ar no esôfago, enquanto o tônus no EEI (média, 24 mmHg) permanece elevado o suficiente para impedir refluxo excessivo de material para o esôfago (Tabela 41-1). O transporte de um bolo de alimento da boca através do esôfago para o estômago começa com a deglutição e termina com a contração pós-relaxamento do EEI, exigindo contrações peristálticas coordenadas no trânsito. Para o material em trânsito, trata-se de um caminho livre, pois a forma neuromuscular esofágica proporciona todas as funções necessárias para a passagem do bolo de comida pelas três cavidades corporais.

Deglutição

Existem três fases de deglutição: oral, faríngea e esofágica. Seis eventos ocorrem durante a fase orofaríngea de deglutição (Fig. 41-15) Estas séries rápidas de eventos duram cerca de 1,5 segundo e, uma vez iniciadas, são completamente reflexas.

1. *Elevação da Língua*. O alimento é colocado na boca e misturado com saliva para preparar um bolo macio para transporte. A língua empurra o bolo para a orofaringe posterior.
2. *Movimento Posterior da Língua*. A língua move-se posteriormente e lança o bolo de alimento na hipofaringe.
3. *Elevação do Palato Mole*. Simultaneamente, conforme a língua move o bolo de alimento para a hipofaringe, o palato mole é elevado para fechar a passagem para a nasofaringe.
4. *Elevação do Hioide*. Para ajudar a levar a epiglote sob a língua, o osso hioide move-se anteriormente e para cima.
5. *Elevação da Laringe*. A mudança na posição do hioide eleva a laringe e abre o espaço retrolaríngeo, facilitando mais o movimento da epiglote sob a língua.
6. *Inclinação da Epiglote*. Por fim, a epiglote inclina, cobrindo a abertura da laringe para impedir aspiração.

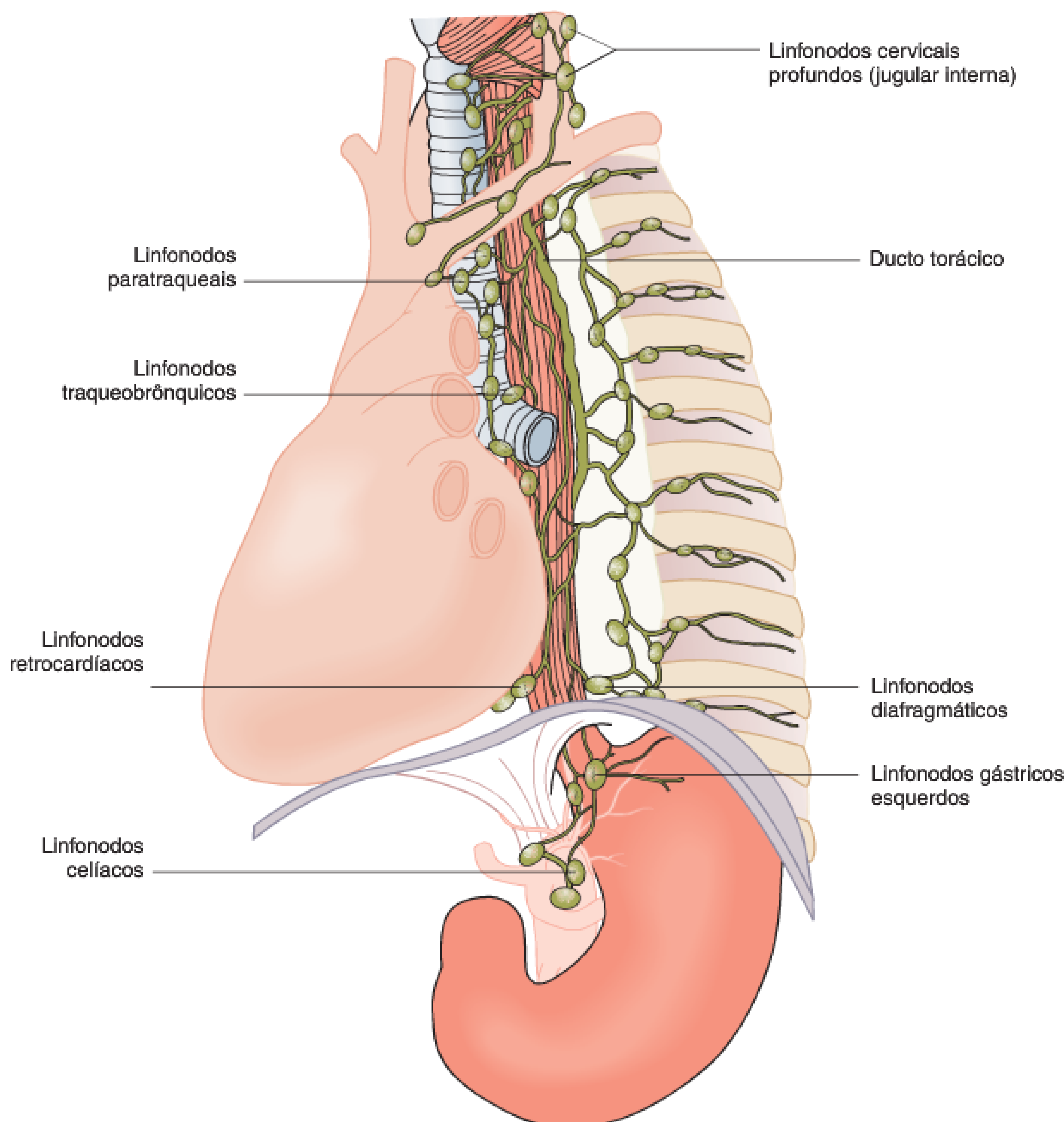


Figura 41-11 Drenagem linfática do esôfago.

Esfíncter Esofágico Superior

A fase esofágica da deglutição começa pelas atividades durante a fase faríngea. Para permitir a passagem do bolo de alimento, o EES relaxa, e as contrações peristálticas dos constritores faríngeos posteriores propelem o bolo para o esôfago. A pressão diferencial que é gerada entre a pressão positiva no esôfago cervical e a pressão intratorácica negativa lança o bolo para o esôfago torácico. Em 0,5 segundo do início da deglutição, o EES fecha-se, atingindo o fechamento a 90 mmHg. A contração de pós-relaxamento dura 2 a 5 milissegundos e inicia-se a peristalse, que impede o refluxo do bolo de voltar à faringe. A pressão do EES retorna à pressão de repouso (60 mmHg) conforme a onda percorre o mesoesôfago (Fig. 41-16).

Peristalse

Existem três tipos de contrações esofágicas: primária, secundária e terciária. As contrações peristálticas primárias são progressivas e movimentam para baixo o esôfago a uma velocidade de 2 a 4 cm/s e atingem o EEI cerca de 9 segundos após o início da deglutição (Fig. 41-17). Elas geram uma pressão intraluminal de 40 a 80 mmHg. Deglutições sucessivas seguem-se com uma onda semelhante de peristalse a menos que a deglutição seja repetida rapidamente, momento em que o esôfago permanecerá relaxado até ocorrer a última deglutição e seguir-se a peristalse. As contrações peristálticas secundárias também são progressivas mas são geradas a partir de distensão ou irritação do esôfago, em vez da deglutição voluntária. Podem ocorrer como um reflexo local independente para limpar o esôfago de material que foi deixado atrás após a progressão da onda peristáltica primária. As contrações terciárias são ondas não progressivas, não peristálticas, monofásicas ou multifásicas, que podem ocorrer após deglutição voluntária ou espontaneamente entre as deglutições por todo o esôfago. Elas representam contrações descoordenadas do músculo liso que são responsáveis pelo espasmo esofágico.

Esfíncter Esofágico Inferior

A fase final do trânsito esofágico do bolo de alimento ocorre pelo EEI. Embora não se trate de um esfíncter verdadeiro, há

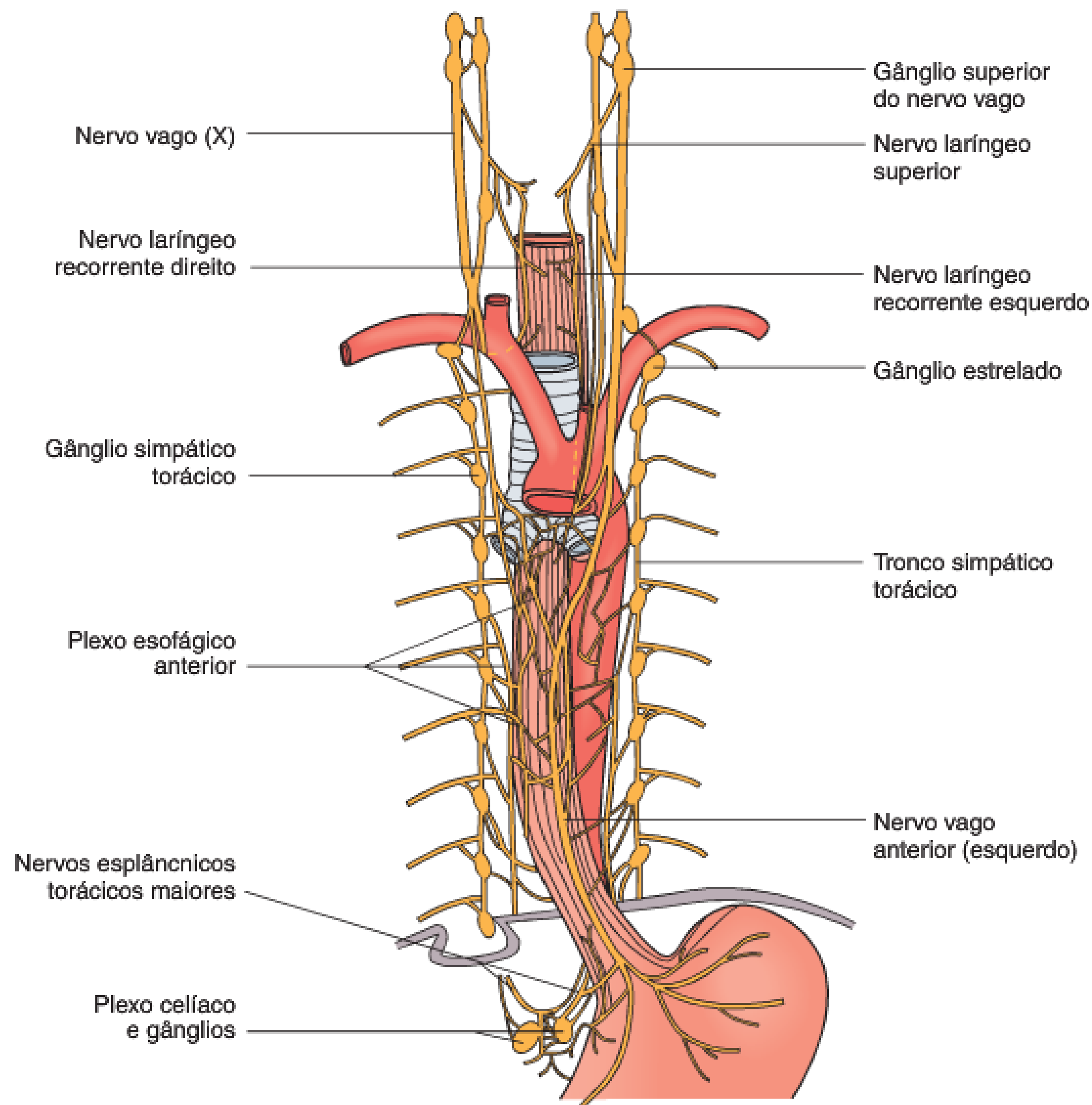


Figura 41-12 Inervação do esôfago.

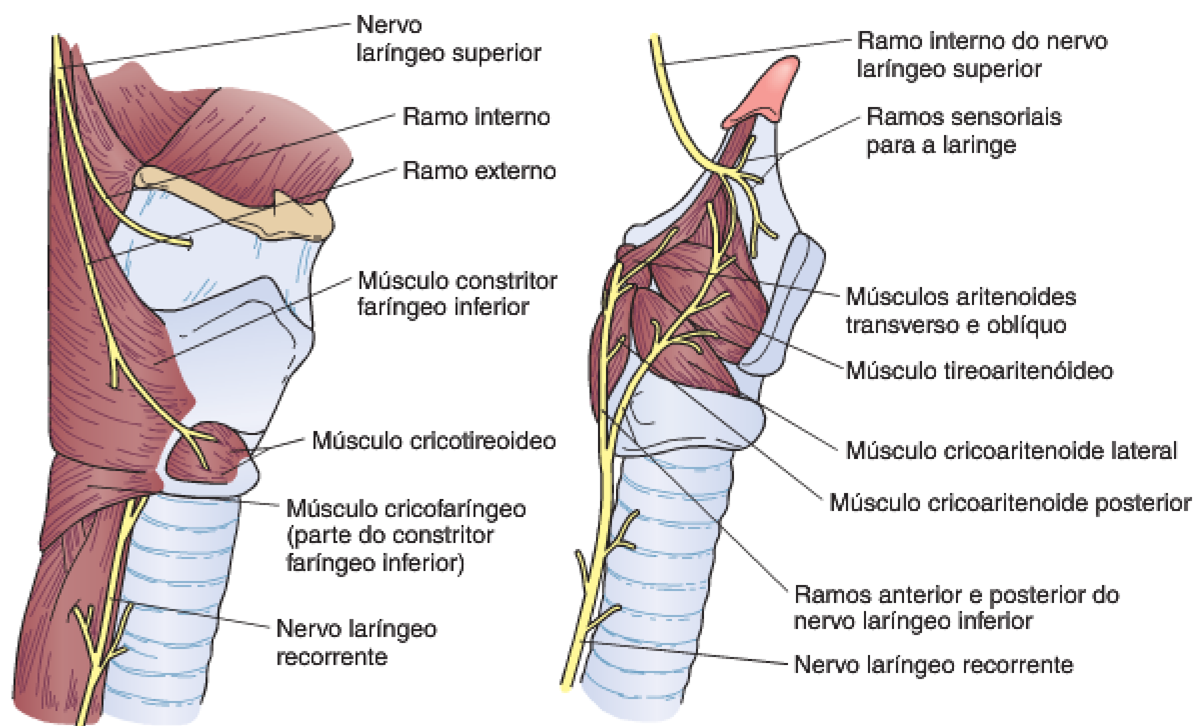


Figura 41-13 Inervação da laringe.

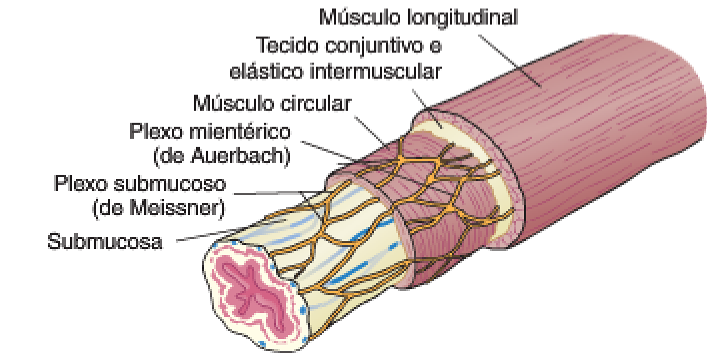


Figura 41-14 Inervação esofágica intrínseca.

Tabela 41-1 Valores Manométricos Normais

ESFÍNCTER ESOFÁGICO SUPERIOR	VALORES
Comprimento total	4,0-5,0 cm
Pressão em repouso	60,0 mmHg
Tempo de relaxamento	0,58 s
Pressão residual	0,7-3,7 mmHg
ESFÍNCTER ESOFÁGICO INFERIOR	**VALORES**
Comprimento total	3-5 cm
Comprimento abdominal	2-4 cm
Pressão em repouso	6-26 mmHg
Tempo de relaxamento	8,4 s
Pressão residual	3 mmHg
CONTRAÇÕES DO CORPO ESOFÁGICO	**VALORES**
Amplitude	40-80 mmHg
Duração	2,3-3,6 s

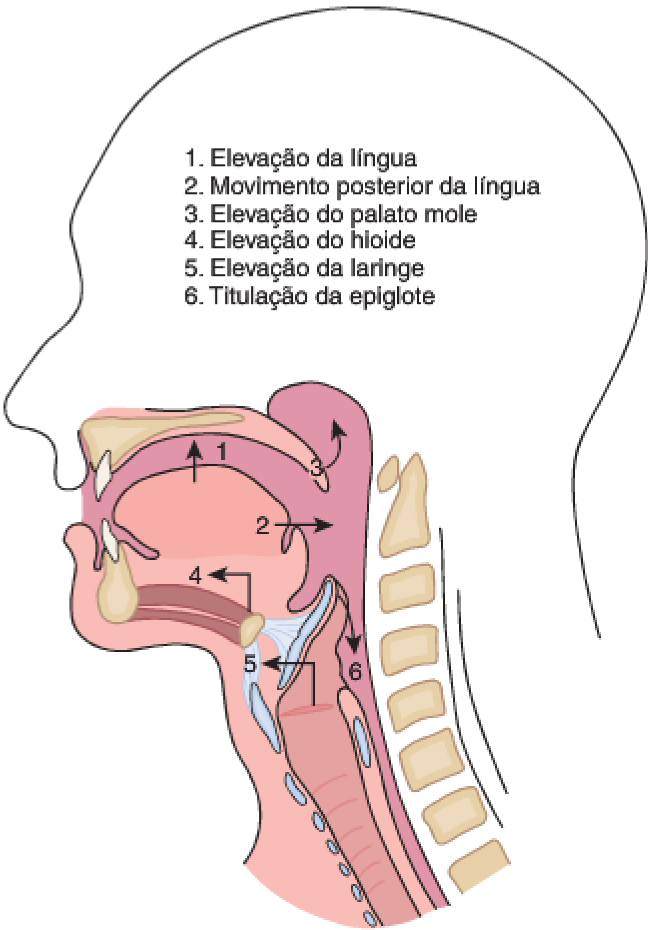


Figura 41-15 **Fases da deglutição orofaríngea.** (Modificada de Zuidema GD, Orringer MB: Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1991, p 95.)

uma zona de alta pressão que mede 2 a 5 cm de comprimento e gera uma pressão em repouso de 6 a 26 mmHg. O EEI localiza-se no tórax e no abdome. Um comprimento total mínimo de 2 cm, com pelo menos 1 cm de comprimento intra-abdominal, é necessário para o EEI normal funcionar. A transição do esfíncter intratorácico para o intra-abdominal é observada no traçado manométrico e conhecida como *ponto de inversão respiratória* (PIR) (Fig. 41-18). Neste ponto, a pressão do esôfago muda de negativa para positiva com a inspiração e de positiva para negativa com a expiração.

As contrações peristálticas isoladas não geram força suficiente para abrir o EEI. O relaxamento vagal-mediado do EEI ocorre 1,5 a 2,5 segundos após a deglutição faríngea e dura 4 a 6 segundos. Este relaxamento é necessário para permitir transporte eficiente de um bolo de alimento para fora do esôfago e para dentro do estômago. Uma contração pós-relaxamento do EEI ocorre após a onda peristáltica passar pelo esôfago, permitindo que o EEI retorne a sua pressão basal (Fig. 41-19), restabelecendo uma barreira ao fluxo.

Mecanismo de Refluxo

Nem todo refluxo é anormal. Indivíduos saudáveis têm episódios ocasionais de refluxo gastroesofágico que é consequente à abertura espontânea do EEI. A competência do EEI e sua capacidade de estabelecer uma barreira ao refluxo dependem de vários fatores: pressão e comprimento adequados, simetria radial e motilidade do esôfago e do estômago. Um esfíncter competente tem pelo menos 2 cm e implica uma pressão entre 6 e 26 mmHg. A assimetria radial e a peristalse anormal impedem o fechamento adequado e permitem refluxo livre do material gástrico para o esôfago distal. Motilidade esofágica anormal e esvaziamento gástrico deficiente resultam em depuração esofágica inadequada que também encoraja o refluxo. Por fim, neurotransmissores, hormônios e peptídeos que regulam o EEI podem aumentar ou reduzir o tônus. Todas estas rupturas anatômicas e fisiológicas podem resultar em refluxo através do EEI e são implicadas no desenvolvimento de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE).

DISTÚRBIOS NEUROMUSCULARES DO ESÔFAGO

Divertículos

Visão Geral

Historicamente, acreditava-se que os divertículos do esôfago eram um distúrbio primário que resultava em anormalidades da motilidade. Atualmente está bem estabelecido que a maioria dos divertículos são consequentes a um distúrbio motor primário ou a uma anormalidade do EES ou do EEI. Inicialmente, os divertículos eram classificados de acordo com sua localização, e, por convenção, são classificações que adotamos. Os divertículos do esôfago podem ocorrer em vários locais ao longo do órgão. Os três locais mais comuns de ocorrência são faringoe-

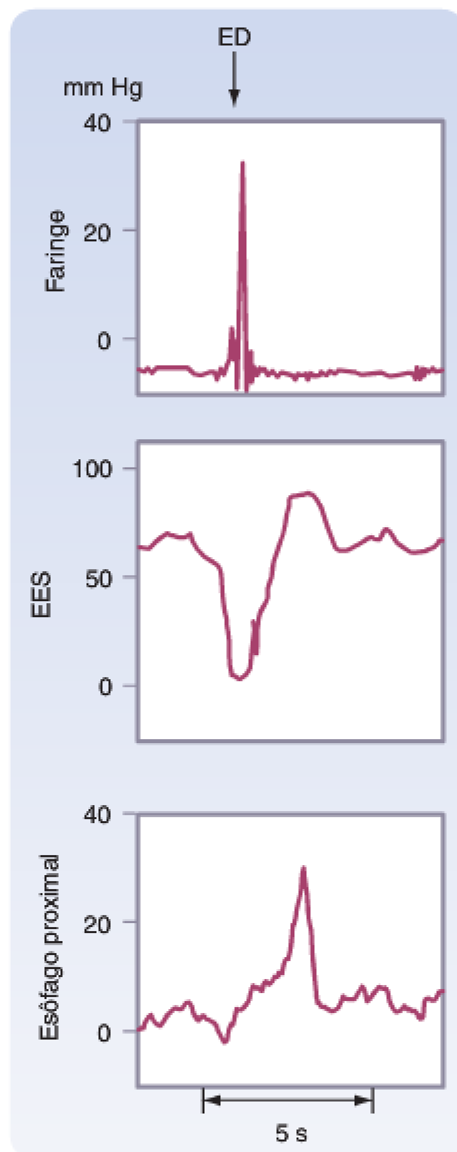


Figura 41-16 **Manometria do esfíncter esofágico superior.** (Modificada de Pearson FG, Cooper JD., Deslauriers J, et al. Esophageal Surgery, 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 2002, p 480.)

sofágico (de Zenker), parabrônquico (esôfago médio) e epifrênico (supradiafragmático). Os divertículos verdadeiros envolvem todas as camadas da parede esofágica, inclusive mucosa, submucosa e muscular. Um divertículo falso consiste apenas de mucosa e submucosa. Os divertículos de pulsão são divertículos falsos que ocorrem em função de pressões intraluminais elevadas geradas por distúrbios de motilidade anormais. Estas forças provocam a herniação da mucosa e da submucosa através da musculatura esofágica. Um divertículo de Zenker e um divertículo epifrênico caem na categoria de falso, ou seja, divertículos de pulsão. Divertículos de tração ou verdadeiros resultam de linfonodos mediastinais inflamatórios que aderem ao esôfago conforme se curam e contraem, puxando o esôfago durante o processo. Ao longo do tempo, as paredes esofágicas herniam, formando uma bolsa externa, com formação do divertículo.

Divertículo Faringoesofágico (de Zenker)

Introdução

Originalmente descrito pelos Dr. Zenker e Von Ziemssen, o divertículo faringoesofágico (divertículo de Zenker) é o mais comum divertículo esofágico encontrado hoje em dia. Em geral apresenta-se em pacientes idosos na sétima década de vida e tem sido postulado como resultado de perda da elasticidade do tecido e tônus muscular com a idade. É encontrado especificamente herniando no triângulo de Killian, entre as fibras oblíquas do músculo tireofaríngeo e as fibras horizontais do músculo cricofaríngeo (Fig. 41-20). Conforme o divertículo aumenta, as camadas mucosa e submucosa dissecam para baixo do lado esquerdo do esôfago no mediastino superior, posteriormente ao longo do espaço pré-vertebral. O divertículo de Zenker em geral é referido como *acalasia cricofaríngea* e tratado como tal.

Sintomas e Diagnóstico

Até o divertículo de Zenker começar a aumentar, os pacientes, em sua maioria são inicialmente assintomáticos. Comumente, queixam-se de uma obstrução na garganta. Tosse, salivação excessiva e disfagia intermitente em geral são os sinais de doença progressiva. Conforme a bolsa aumenta de tamanho, é comum a regurgitação de material não digerido de odor fétido. Halitose, alterações da voz, dor retroesternal e infecções respiratórias são especialmente comuns na população idosa. Os pacientes aprendem a compensar as dificuldades evitando situações sociais. A complicação mais séria do divertículo de Zenker sem tratamento é a pneumonia por aspiração ou abscesso pulmonar. No idoso, isso pode ser mórbido e algumas vezes fatal.

O diagnóstico é feito por esofagograma com bário (Fig. 41-21). No nível da cartilagem cricotireoide, o divertículo pode ser visto preenchido com bário repousando posteriormente ao longo do esôfago. As incidências laterais são fundamentais porque esta é geralmente uma estrutura posterior. Nem a manometria esofágica nem a endoscopia é necessária para fazer o diagnóstico de divertículo de Zenker.

Tratamento

O reparo cirúrgico ou endoscópico de um divertículo de Zenker é o padrão ideal do tratamento. Tradicionalmente, defendia-se um reparo aberto através de uma cervicotomia esquerda. Entretanto, nos últimos anos, a exclusão endoscópica tem obtido popularidade em muitos centros nos EUA. Dois tipos de reparo aberto são realizados: ressecção e fixação do divertículo. Tanto a diverticulectomia quanto a diverticulopexia são realizadas por uma incisão cervical esquerda. Sob anestesia geral, ambas exigem cerca de 1 hora para se completar. Em todos os casos, uma miotomia é realizada nos músculos tireofaríngeo e cricofaríngeo. Nos casos de um divertículo pequeno (< 2 cm), a miotomia isolada é em geral suficiente. Em pacientes de risco que podem apresentar uma taxa mais alta de deiscência esofágica cervical, a diverticulopexia, sem ressecção, pode ser realizada e impedirá sintomas de recidiva.[3] Na maioria dos pacientes com bom tecido ou uma bolsa grande (> 5 cm), a excisão da bolsa está indicada. O tempo de internação pós-operatório é de cerca de 2 a 3 dias, durante os quais o paciente permanece incapaz de comer ou beber.

Uma alternativa ao reparo cirúrgico aberto é o procedimento endoscópico de Dohlman, que tem ganhado popularidade nos últimos 10 anos. A divisão endoscópica da parede comum entre o esôfago e o divertículo usando *laser* ou um grampeador também tem tido sucesso. Em virtude da configuração do dispositivo do grampeador, esta abordagem tem sido defendida para divertículos grandes. O risco de uma miotomia incompleta aumenta com os divertículos que têm tamanho menor do que 3 cm. Este método divide o músculo cricofaríngeo distal ao mesmo tempo em que oblitera a bolsa. O esôfago e o divertículo formam um canal comum. Esta técnica exige extensão máxima do pescoço e pode ser difícil realizá-la em pacientes idosos com estenose cervical. Ela é realizada transoralmente sob anestesia geral e dura cerca de 1 hora. A evolução pós-operatória é um pouco mais rápida, com os pacientes ingerindo líquidos no dia

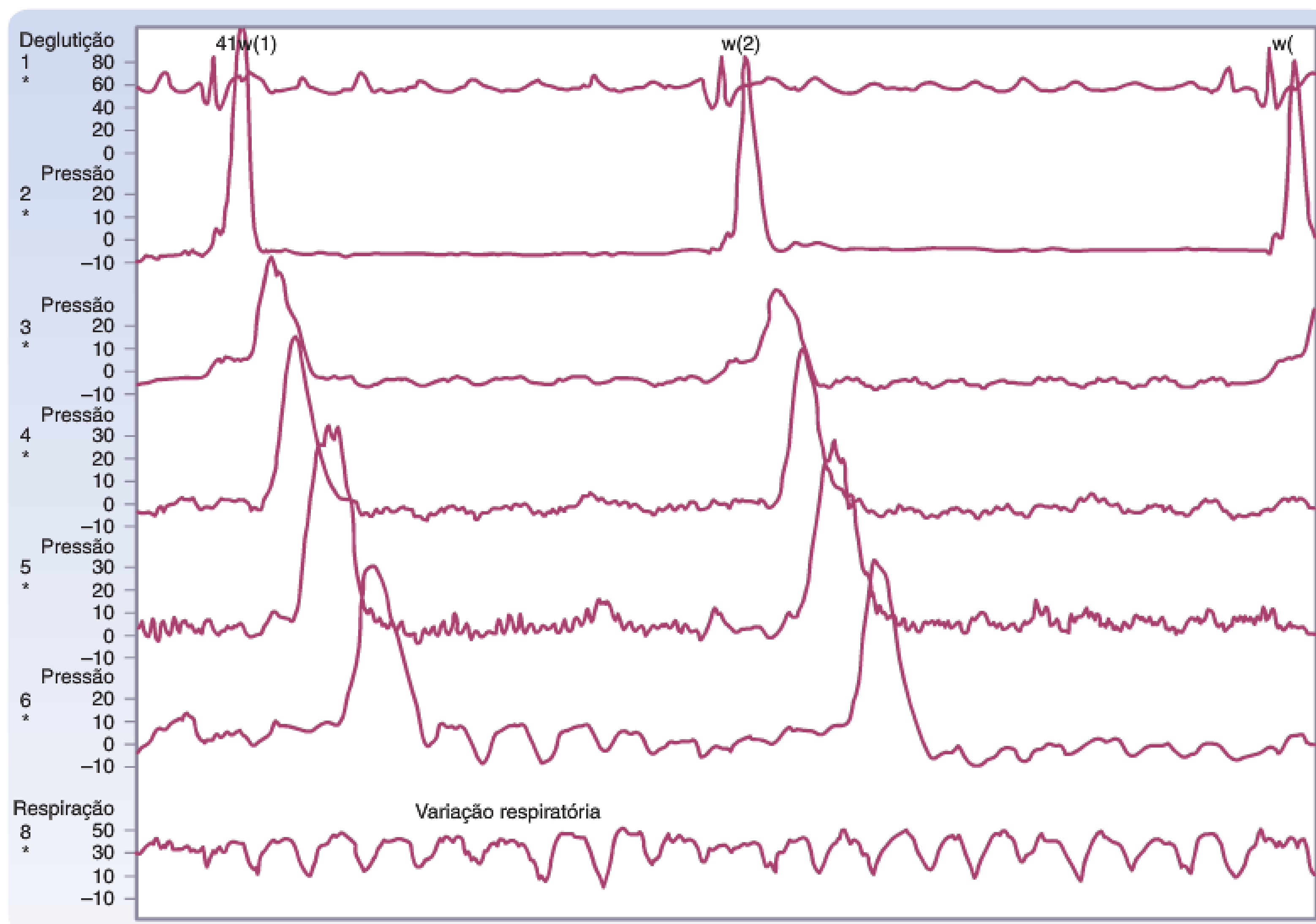


Figura 41-17 **Peristalse esofágica normal.** (De Bemmer CG, DeMeester TR, Bremmer RM, Mason RJ: esophageal Motility Testing Made Easy. St Louis, Quality Medical Publishing, 2001, p 35.)

seguinte e exigindo apenas estada de uma noite no hospital. Por estas razões, a técnica obteve êxito e é defendida em pacientes com divertículos entre 2 e 5 cm.

Os resultados do reparo aberto *versus* reparo endoscópico foram bem estudados. Para divertículos com 3 cm ou menos, o reparo cirúrgico é superior ao reparo endoscópico na eliminação dos sintomas. Para qualquer divertículo com mais de 3 cm, os resultados são os mesmos.[4] Tanto a permanência hospitalar como o período de jejum são menores com o procedimento endoscópico. Independentemente do método de reparo, os pacientes evoluem bem e os resultados são excelentes.

Divertículos do Esôfago Médio

Introdução

Os divertículos do esôfago médio foram descritos pela primeira vez no século XIX. Historicamente, linfonodos mediastinais inflamados provenientes de uma infecção com tuberculose respondiam pela maioria dos casos (Fig. 41-22). Mais recentemente, infecções com histoplasmose e resultante mediastinite fibrosante têm tornado-se mais comuns. A inflamação dos linfonodos exerce tração na parede do esôfago e causa a formação de um divertículo verdadeiro no esôfago médio. Este continua sendo um mecanismo importante para estes divertículos por tração; entretanto, acredita-se agora que alguns podem ser também causados por um distúrbio primário da motilidade como acalasia, espasmo esofágico difuso (EED), ou um distúrbio da motilidade esofágica não específico (NEM).

Sintomas e Diagnóstico

A maioria dos pacientes com um divertículo do esôfago médio é assintomática. Normalmente, eles são descobertos durante um exame devido a outra queixa. Disfagia, dor torácica e regurgitação podem manifestar-se e são, em geral, indicativas de um distúrbio da motilidade primário subjacente. Os pacientes que se apresentam com tosse crônica apresentam risco de desenvolvimento de uma fístula broncoesofágica. Raramente, hemoptise pode ser um sintoma de apresentação, indicando erosão infecciosa de linfonodos na vasculatura principal e na árvore brônquica. Neste caso, o divertículo é um achado incidental de menor importância.

O diagnóstico anatômico, bem como o tamanho e a localização de um divertículo esofágico, é feito por um esofagograma com bário. As incidências laterais são necessárias para determinar de que lado do esôfago o divertículo faz protrusão. Os divertículos do esôfago médio tipicamente se apresentam à direita, devido a abundância de estruturas na região média do tórax esquerdo. Também é importante fazer o diagnóstico de uma fístula concomitante. A TC é útil para identificar qualquer linfadenopatia mediastinal que possa lateralizar o divertículo. A endoscopia é importante para excluir anormalidades da mucosa,

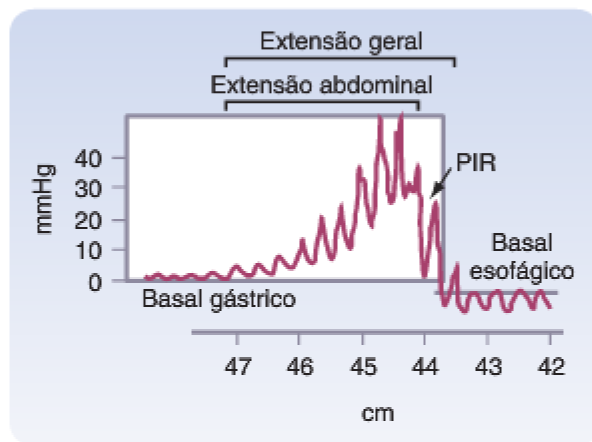


Figura 41-18 **Esfíncter esofágico inferior normal.** (De Bremmer CG, DeMeester TR, Bremmer RM, Mason RJ: Esophageal Motility Teasting Made Easy. St Louis, Quality Medical Publishing, 2001, p 15.)

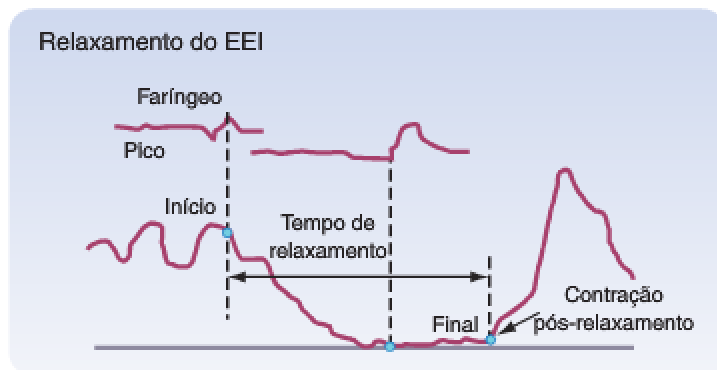


Figura 41-19 **Relaxamento do esfíncter esofágico inferior.** (De Bremmer CG, DeMeester TR, Bremmer RM, Mason RJ: Esophageal Motility Teasting Made Easy. St Louis, Quality Medical Publishing, 2001, p 24.)

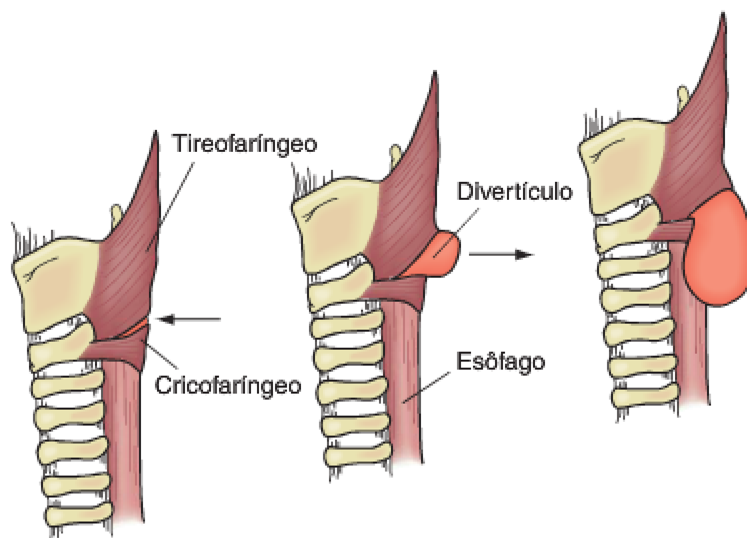


Figura 41-20 Divertículo de Zenker.

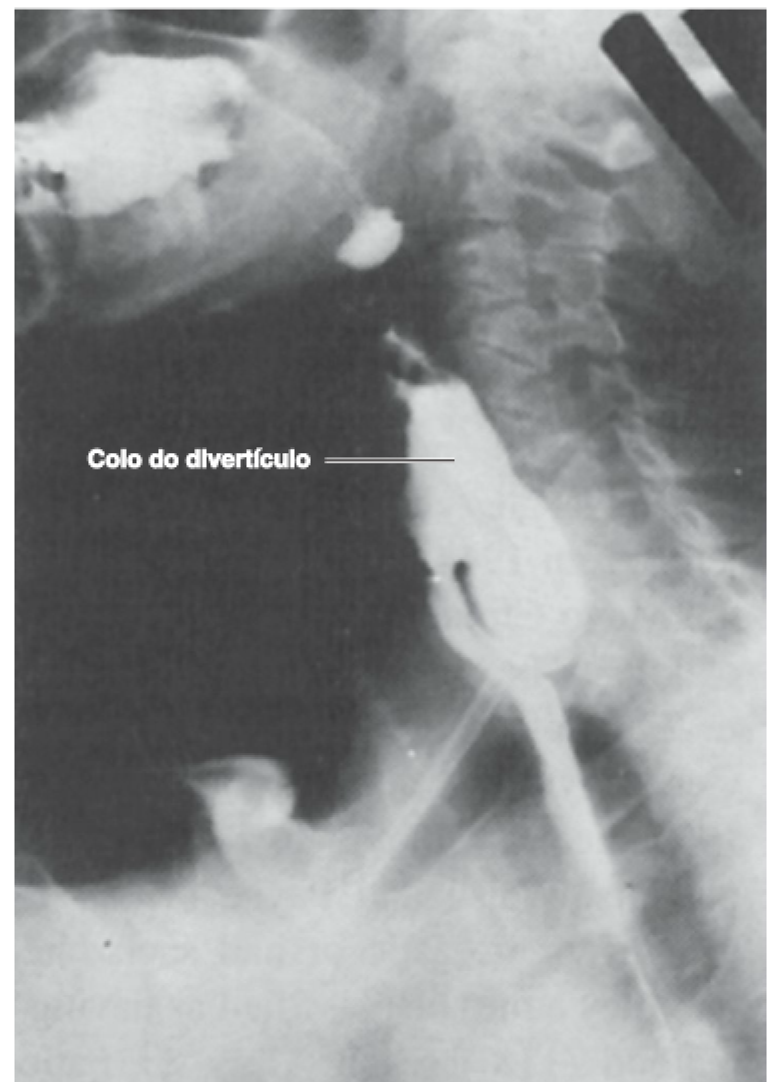


Figura 41-21 **Deglutição de bário mostrando divertículo de Zenker.** (Modificada de Trastek VF, Deschamps C: Esophageal diverticula. In Shields TW, Locicero J III, Ponn RB [eds]: General Thoracic Surgery, 5th ed. Philadelphia, Lippincott Willians & Wilkins, p 1841.)

inclusive o câncer, que pode estar oculto no divertículo. Além disso, a endoscopia ajuda na identificação de uma fístula. Estudos manométricos são realizados em todos os pacientes, sintomáticos ou não, para identificar um distúrbio motor primário. Os pacientes que se apresentam com disfagia, dor torácica ou regurgitação são avaliados por manometria. O tratamento é orientado pelos resultados dos achados manométricos.

Tratamento

É fundamental a determinação da etiologia dos divertículos do esôfago médio para orientar o tratamento. Nos pacientes assintomáticos com linfonodos mediastinais inflamados por tuberculose ou histoplasmose, o tratamento clínico com antituberculina ou agentes antifúngicos está indicado. Se o divertículo for menor que 2 cm, ele pode ser apenas mantido em observação. Se os pacientes evoluem com sintomas ou se o divertículo tiver mais de 2 cm, a intervenção cirúrgica está indicada. Em geral, os divertículos do esôfago médio têm uma boca ampla e repousam próximo à coluna. Por estas razões, uma diverticulopexia pode ser realizada onde o divertículo estiver suspenso da fáscia vertebral torácica. Nos pacientes com dor torácica grave ou disfagia e uma anormalidade motora documentada, uma longa esofagomiotomia também está indicada.

Divertículos Epifrênicos

Introdução

Os divertículos epifrênicos encontram-se adjacentes ao diafragma no terço distal do esôfago, até 10 cm da GEJ. Eles são

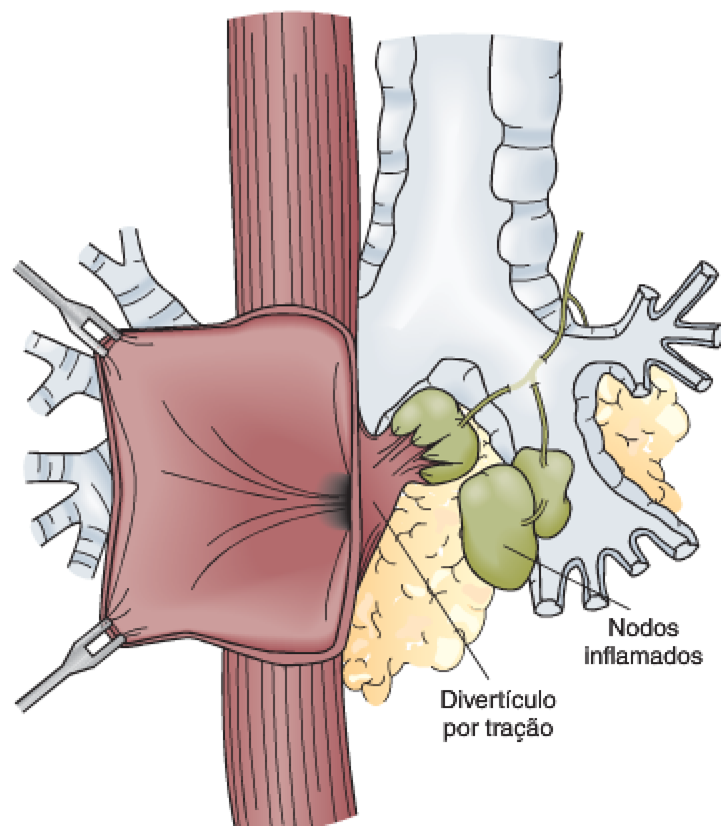


Figura 41-22 **Divertículo do esôfago médio.** (Modificada de Peters JH, DeMeester TR: esophagus and diaphragmatic hernia. In Schartz SI, Shires TG, Spencer FC [eds]: Principles of Surgery, 7th ed. New York, McGray-Hill Professional, p 1130.)

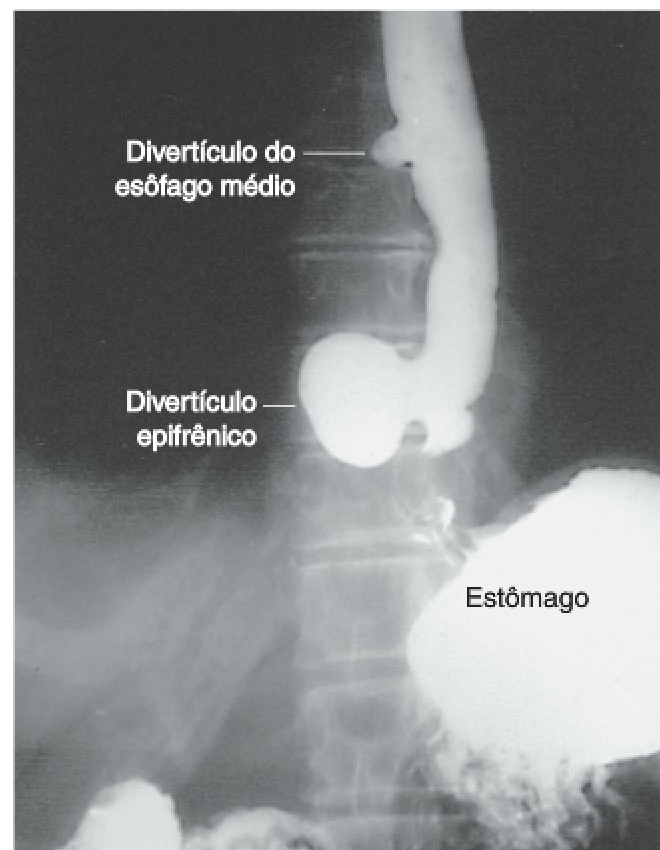


Figura 41-23 **Deglutição de bário mostrando divertículos do esôfago médio e distal.** (Modificada de Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, et al: Esophageal Surgery, 2nd ed. New York., Churchill Livingstone, 2002, p 508.)

mais frequentemente relacionados com o espessamento da musculatura esofágica distal ou aumento da pressão intraluminal. Eles são divertículos de pulsão, ou falsos, que com frequência estão associados a EED, acalasia e mais comumente distúrbios NEM. Em pacientes nos quais a motilidade anormal não pode ser identificada, uma causa congênita (síndrome de Ehlers-Danlos) ou traumática é considerada. Como com os divertículos do esôfago médio, os divertículos epifrênicos são mais comuns no lado direito e tendem a ter colo grande.

Sintomas e Diagnóstico

A maioria dos pacientes com divertículos epifrênicos apresenta-se com algum tipo de sintomas. Podem apresentar-se com disfagia ou dor torácica, que é indicativa de um distúrbio da motilidade. O diagnóstico em geral é feito durante o exame para um distúrbio da motilidade, e o divertículo é encontrado incidentalmente. Outros sintomas, como regurgitação, dor epigástrica, anorexia, perda de peso, tosse crônica e halitose, são indicativos de um grau avançado de dismotilidade resultando em um divertículo epifrênico mensurável.

Um esofagograma com bário é a melhor ferramenta diagnóstica para detectar a presença de um divertículo epifrênico (Fig. 41-23). O tamanho, a posição e a proximidade do divertículo com o diafragma podem ser claramente delineados. O distúrbio da motilidade subjacente em geral é também identificado; entretanto, estudos manométricos precisam ser realizados para avaliar a motilidade geral do corpo esofágico e do EEI. Realiza-se uma endoscopia para avaliar lesões mucosas, inclusive esofagite, esôfago de Barrett e câncer.

Tratamento

O tratamento de um divertículo epifrênico é semelhante ao de um divertículo do esôfago médio. Estes tipos de divertículos também têm um colo amplo e repousam próximo à coluna. Divertículos pequenos (< 2 cm) podem ser suspensos da fáscia vertebral e não necessitam ser excisados. Em pacientes com dor torácica grave, disfagia ou uma anormalidade motora documentada, uma longa esofagomiotomia está indicada. Se uma diverticulopexia for realizada, a miotomia inicia-se no colo do divertículo e estende-se até o EEI. Se uma diverticulectomia for proposta, um grampeador vertical é colocado através do colo, e o divertículo é excisado. O músculo é fechado sobre o local da excisão, e uma longa miotomia é realizada na parede esofágica oposta, estendendo-se do nível do divertículo até o EEI. Se uma hérnia hiatal grande também estiver presente, o divertículo é excisado, uma miotomia é realizada e a hérnia hiatal reparada. A falha em reparar a hérnia resulta em alta incidência de refluxo pós-operatório.

Distúrbios Motores

Visão Geral

Os distúrbios da motilidade do esôfago passam por situações que variam desde hipomotilidade até hipermotilidade. Existem distúrbios motores primários e secundários do esôfago. Muitos distúrbios da motilidade esofágica caem em um de cinco distúrbios primários: acalasia, EED, esôfago quebra-nozes, EEI hipertenso e motilidade esofágica ineficaz (MEI) (Tabela 41-2). O uso da manometria esofágica tem demonstrado várias anormalidades não específicas que refletem um espectro de vários estádios de destruição da função motora esofágica que não se incluem em uma classificação específica. Os distúrbios motores secundários

Tabela 41-2 Características Manométricas de Distúrbios da Motilidade Esofágicos Primários e Não Específicos

	NORMAL	ACALASIA	ACALASIA VIGOROSA	ESFÍNCTER ESOFÁGICO INFERIOR HIPERTENSO (EEI)	ESPASMO ESOFÁGICO DIFUSO	ESÔFAGO QUEBRA-NOZES	MOTILIDADE ESOFÁGICA INEFICAZ	DISTÚRBIOS DA MOTILIDADE ESOFÁGICOS NÃO ESPECÍFICOS
Sintomas	Nenhuma	Disfagia Pressão torácica Regurgitação	Disfagia Dor torácica	Disfagia	Dor torácica Disfagia	Disfagia Dor torácica	Disfagia Pirose Dor torácica	Disfagia Dor torácica
Esofagograma	Normal	Bico de pássaro, Esôfago dilatado	Anormal	Obstrução distal	Esôfago quebra-nozes	Contrações progressivas normais	Trânsito lento Esvaziamento incompleto	Trânsito lento Esvaziamento incompleto
Endoscopia	Normal	Esôfago aberto	Normal	Normal	Hiperperistalse	Hiperperistalse	Não específico	Não específico
Pressão do EEI	15-25 mmHg	Hipertenso (> 26 mmHg)	Normal ou hipertensa	Hipertensa (> 26 mmHg)	Normal ou levemente aumentada	Normal	Normal ou baixa	Normal
Relaxamento do EEI	Segue deglutição	Incompleto Pressão residual (> 5 mmHg)	Parcial ou ausente	Normal	Normal	Normal	Normal	Incompleta (> 90%) Pressão residual (> 5 mmHg)
Pressão de amplitude	50-120 mmHg	Reduzida (< 40 mmHg)	Normal	Normal	Normal	Hipertensa (> 180 mmHg) (> 400 mmHg)	Reduzida (< 30 mmHg)	Reduzida (< 35 mmHg)
Ondas de contração	Progressiva	Simultânea Espelhada Pressurizada	Simultânea Repetitiva	Normal	Simultânea Repetitiva	Longa duração (> 6 s)	Não transmitida (> 30%)	Não transmitida (> 20%) Pico triplo, retrógrada Prolongada (> 6 s)
Peristalse	Normal	Nenhuma	Nenhuma	Normal	Nenhuma	Peristalse hipertensa	Anormal	Anormal

EEI, esfíncter esofágico inferior.

do esôfago resultam da progressão de outras doenças, tais como doença vascular colagenosa e doenças neuromusculares, e resultam em distúrbios NEM. Embora as doenças subjacentes sejam diferentes, os sintomas de apresentação dos distúrbios da motilidade primários e secundários podem ser semelhantes. Uma avaliação cuidadosa precisa ser feita para assegurar um diagnóstico acurado e um plano de tratamento adequado.

Acalasia

Introdução O significado literal de *acalasia* é "falha em relaxar", que se refere a qualquer esfíncter que permanece em um estado constante de tonicidade com períodos de relaxamento. É o mais bem compreendido de todos os distúrbios da motilidade esofágica. A incidência é de 6 por 100.000 pessoas por ano, e é observada em mulheres jovens e homens e mulheres de meia-idade. Sua patogênese é presumida como sendo idiopática ou devido a degeneração neurogênica infecciosa.[5] Vários estresses emocionais, trauma, redução drástica de peso e doença de Chagas (infecção parasitária pelo *Trypanosoma cruzi*) também têm sido implicados. Independentemente da etiologia, tanto o músculo do esôfago quanto o EEI são afetados. Teorias prevalentes apoiam o modelo de que a destruição dos nervos do EEI é a doença primária, e que a degeneração da função neuromuscular do corpo do esôfago é secundária. Esta degeneração resulta em hipertensão do EEI e falha do EEI em relaxar na deglutição faríngea, bem como pressurização do esôfago, dilatação do esôfago e uma resultante perda da peristalse progressiva.

Observa-se acalasia importante em um subconjunto de pacientes que se apresentam com diafagia. Nestes pacientes, o EEI é hipertensivo e falha em relaxar, como visto na acalasia. Além disso, as contrações do corpo esofágico continuam a ser simultâneas e não peristálticas. Entretanto, a amplitude das contrações em resposta à deglutição é normal ou elevada, o que é inconsistente com a acalasia clássica. Postula-se que os pacientes no desenvolvimento inicial de acalasia podem não ter as anormalidades no corpo esofágico que são vistas nos estádios finais da doença. Os pacientes que se apresentam com acalasia importante podem estar na fase inicial da doença e desenvolverão contrações anormais do corpo esofágico.

A acalasia é também conhecida como uma condição pré-maligna do esôfago. Em um período de 20 anos, o paciente terá até 8% de chance de desenvolver carcinoma. O carcinoma de células escamosas é o tipo mais comum identificado e acredita-se que seja o resultado de níveis hidroaéreos de longa duração no corpo do esôfago que causam irritação na mucosa e induzem metaplasia. O adenocarcinoma tende a aparecer no terço médio do esôfago, abaixo do nível hidroaéreo onde a irritação da mucosa é maior. Nenhum programa de vigilância específico tem sido feito em pacientes com acalasia tratada.

Sintomas e Diagnóstico. A tríade clássica dos sintomas consiste em disfagia, regurgitação e perda de peso. Entretanto, soluços, engasgamento pós-prandial e tosse noturna têm sido observados frequentemente. A disfagia que os pacientes experimentam começa com líquidos e evolui para sólidos. A maioria dos pacientes descreve o comer como um processo trabalhoso ao qual precisam dar grande atenção. Eles comem vagarosamente e usam grandes volumes de água para ajudar a levar o alimento para o estômago. Conforme a água faz pressão, a dor retroesternal surge e pode ser intensa até o EEI se abrir. A regurgitação dos alimentos não digeridos de odor fétido é comum, e com a doença progressiva, a aspiração pode tornar-se ameaçadora à vida. Pneumonia, abscesso pulmonar e bronquiectasia em geral resultam da acalasia de longa duração. A disfagia evolui lentamente ao longo dos anos, e os pacientes adaptam seu estilo de vida para acomodar as inconveniências que acompanham a doença. Os pacientes, em geral, não buscam atenção médica até que seus sintomas estejam avançados e apresentem-se com distensão acentuada do esôfago.

O diagnóstico de acalasia é geralmente feito a partir de um esofagograma e estudo da motilidade. Os achados podem variar, alguns deles dependendo da natureza avançada da doença. O esofagograma mostrará um esôfago dilatado com um estreitamento distal referido como aparência de "bico de pássaro" clássica do esôfago cheio de bário (Fig. 41-24). Espasmo do esfíncter e retardo do esvaziamento pelo EEI, bem como uma dilatação do corpo esofágico, são observados. A ausência de ondas peristálticas no corpo e ausência de relaxamento do EEI também são observadas. A ausência da bolha gástrica é um achado comum na porção superior do esofagograma e é resultante do EEI contraído, que não permite que o ar passe com facilidade para o estômago. No estádio mais avançado da doença, dilatação esofágica maciça, tortuosidade e um esôfago sigmoidal (megaesôfago) são vistos (Fig. 41-25).

A manometria é o teste ideal para o diagnóstico e ajudará a excluir outros distúrbios potenciais da motilidade esofágica. Na acalasia típica, os traçados da manometria mostram cinco achados clássicos: duas anormalidades do EEI e três do corpo esofágico. O EEI estará hipertenso com pressões em geral acima

Figura 41-24 **Deglutição de bário mostrando acalasia.** (Modificada de Dalton CB: Esophageal motility disorders. In Pearson FG, Cooper JD. Deslauriers J, et al [eds] Esophageal Surgery 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 2002, p 519.)

de 35 mmHg, contudo, mais importante, ele falhará em relaxar com a deglutição (Fig. 41-26). O corpo do esôfago terá uma pressão acima da basal (pressurização do esôfago) devido à eliminação incompleta de ar, contrações simultâneas sem evidência de peristalse progressiva e formas de onda de baixa amplitude indicando ausência de tônus muscular (Fig. 41-27). Estes cinco achados proporcionam o diagnóstico de acalasia. Realiza-se uma endoscopia para avaliar a mucosa à procura de esofagite ou câncer. Por outro lado, ela contribui pouco para o diagnóstico de acalasia.

Tratamento. As opções de tratamento são cirúrgica e não cirúrgica para os pacientes com acalasia; todos são direcionados ao alívio da obstrução causada pelo EEI. Como nenhum deles volta-se para a questão da motilidade reduzida no corpo esofágico, são tratamentos paliativos. As opções de tratamento não cirúrgico incluem medicamentos e intervenções endoscópicas, mas geralmente são apenas uma solução a curto prazo para um problema duradouro. No estádio inicial da doença, o tratamento clínico com nitroglicerina sublingual, nitratos ou bloqueadores de canal de cálcio pode oferecer horas de alívio da pressão torácica antes ou após a alimentação.[6] A dilatação de Bougie até 54 French pode oferecer vários meses de alívio mas exige dilatações repetidas para ser sustentável. Injeções de toxina botulínica (Botox) diretamente no EEI bloqueiam a liberação de acetilcolina, prevenindo a contração do músculo liso e efetivamente relaxa o EEI. Com tratamentos repetidos, o Botox pode oferecer alívio sintomático por anos, mas os sintomas recidivam mais de 50% das vezes em 6 meses.[6] A dilatação com um balão do tipo Gruntzig (volume limitado, pressão controlada) é efetiva em 60% dos pacientes e tem um risco de perfuração abaixo de 4%; entretanto, a perfuração é ameaçadora à vida e deve ser ponderada cuidadosamente nos pacientes com comorbidades.

Figura 41-25 **Deglutição de bário mostrando megaesôfago.** (De Orringer MB: Disorders of esophageal motility. In Sabiston DC [ed]: Textbook of Surgery, the biological Basis of Modern Surgical Practice, 15th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1997, p 719.)

A esofagomiotomia cirúrgica oferece resultados superiores e é menos traumática que o balão de dilatação.[7] A técnica atual é uma modificação da miotomia de Heller que foi descrita originalmente por uma laparotomia em 1913.[8] Uma variedade de alterações foi feita na operação originalmente descrita; entretanto, a miotomia laparoscópica de Heller modificada é agora a intervenção cirúrgica preferida. Ela é feita com assistência de vídeo ou robótica. A decisão de realizar um procedimento antirrefluxo ainda é controversa. A maioria dos pacientes que se submeteu à miotomia experimentará alguns sintomas de refluxo. A adição de um procedimento de antirrefluxo parcial, como uma fundoplicatura de Toupet ou de Dor, restaurará uma barreira ao refluxo e diminuirá os sintomas pós-operatórios. Isso é particularmente verdadeiro em pacientes cujo esvaziamento esofágico está bastante comprometido.[9]

A esofagectomia é considerada em qualquer paciente sintomático com esôfago tortuoso (megaesôfago), esôfago sigmoide, falha de mais de uma miotomia ou uma estenose de refluxo indilatável. Menos de 60% dos pacientes que se submetem a miotomias repetidas se beneficiam da operação, e a fundoplicatura para tratamento das estenoses de refluxo é menos efetiva. Além de tratar definitivamente a acalasia em estádio terminal, a ressecção esofágica também elimina o risco de carcinoma. Uma esofagectomia trans-hiatal, com[10] ou sem preservação do nervo vago, oferece um bom resultado a longo prazo.

Resultados. Os resultados dos procedimentos clínicos, intervencionistas e cirúrgicos apontam a operação como o tratamento mais seguro e mais efetivo da acalasia. Ao comparar a dilatação por balão às injeções de Botox, as remissões dos sintomas ocorrem em 89% *versus* 38% dos pacientes em 1 ano, respectivamente. Estudos que comparam a dilatação por balão *versus* intervenção cirúrgica mostram taxas de perfuração de 4% e 1% e taxas de mortalidade de 0,5% e 0,2%, respectivamente. Os resultados foram considerados excelentes em 60% dos pacientes que se submeteram à dilatação por balão e em 85% dos que se submeteram a operação. Estudos analisando miotomia laparoscópica *versus* miotomia aberta demonstraram resultados superiores com a técnica minimamente invasiva. Menor tempo de internação, menos dor e excelente alívio da disfagia com melhora do escore de pirose foram documentados com a abordagem laparoscópica. Além disso, a miotomia laparoscópica parece ser segura e efetiva mesmo após tratamento com Botox ou dilatação por balão, ou com um esôfago maciçamente dilatado. Embora a maioria dos pacientes se apresente em um estádio inicial da doença, a acalasia em estádio terminal ainda é encontrada em uma pequena percentagem de pacientes nos Estados Unidos. Nestas apresentações tardias, uma miotomia cirúrgica não é provavelmente efetiva.

Espasmo Esofágico Difuso

Introdução O EED é um distúrbio da hipermotilidade pouco compreendido do esôfago. Embora esteja presente de maneira semelhante à acalasia, é cinco vezes menos comum. É observado com mais frequência em mulheres e é geralmente encontrado em pacientes com múltiplas queixas. A etiologia da fisiologia neuromuscular não é clara. A patologia básica relaciona-se com uma anormalidade motora do corpo esofágico que é mais notada nos dois terços inferiores do esôfago. Hipertrofia muscular e degeneração dos ramos do nervo vago no esôfago têm sido observadas. Como resultado, as contrações esofágicas são repetitivas, simultâneas e de alta amplitude.

Sintomas e Diagnóstico. A apresentação clínica do EED é tipicamente a de dor torácica e disfagia. Estes sintomas podem

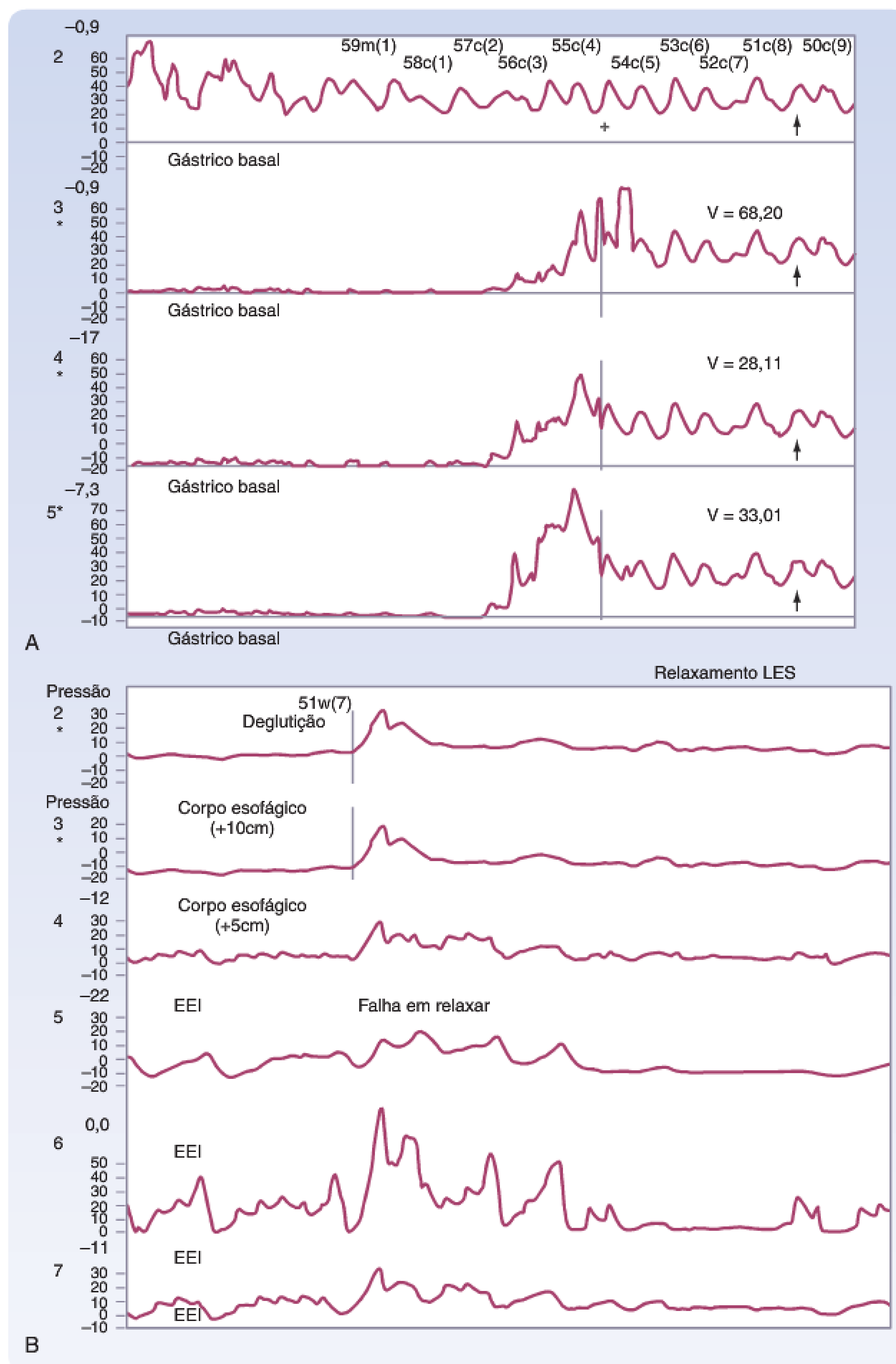


Figura 41-26 Motilidade do esfíncter esofágico inferior em um paciente com acalasia. (Modificada de Pearson FC, Cooper JD, Deslauriers J et al [eds]: Esophageal Surgery, 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 2002, p 520.)

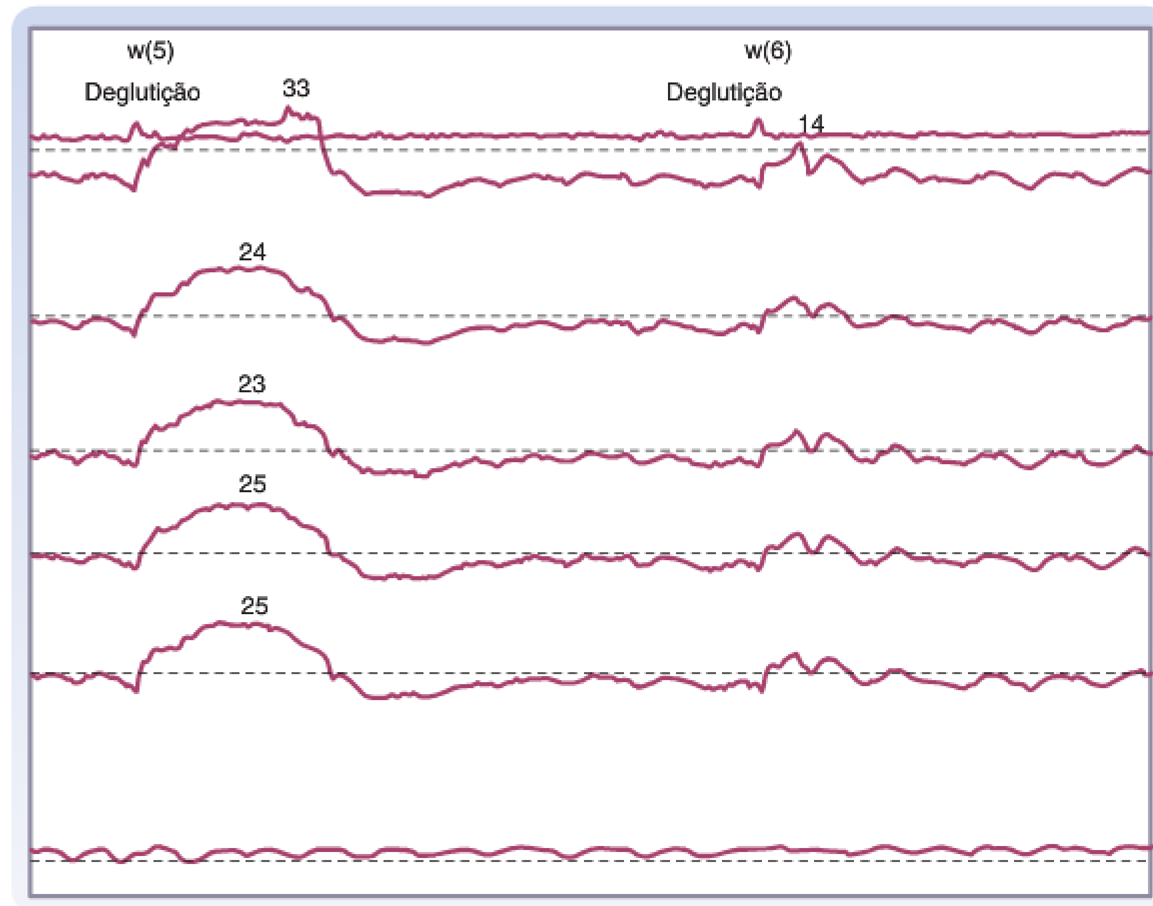


Figura 41-27 Motilidade esofágica em paciente com acalasia. (De Bremmer CG, DeMeester TR, Bremmer RM, Mason RJ: Esophageal Motility Testing Made Easy. St Louis, Quality Medical Publishing, 2001, p 75.)

relacionar-se com o ato de comer ou o exercício e podem mimetizar angina. Os pacientes se queixarão de uma pressão em esmagamento no tórax que pode irradiar-se a mandíbula, braços e parte superior das costas. Os sintomas com frequência são pronunciados às vezes em situações de estresse emocional. Regurgitação dos conteúdos esofágicos e saliva são comuns, mas refluxo ácido não é. Entretanto, o refluxo ácido pode agravar os sintomas, da mesma forma que líquidos frios. Outras queixas gastrointestinais funcionais, como síndrome do intestino irritável e espasmo pilórico, podem acompanhar o EED, enquanto outros problemas gastrointestinais, como cálculos biliares, úlcera péptica e pancreatite, todos deflagram o EED.

O diagnóstico de EED é feito por esofagograma e estudos manométricos. O quadro clássico de um esôfago em saca-rolhas ou pseudodiverticulose em um esofagograma deve-se à presença de contrações terciárias e é indicativo de doença avançada (Fig. 41-28). Um estreitamento em bico de pássaro distal do esôfago e peristalse normal também podem ser observados. Os achados manométricos clássicos na EED são contrações simultâneas, com múltiplos picos de alta amplitude (> 120 mmHg) ou longa duração (> 2,5 s) (Fig. 41-29). Estas contrações anormais ocorrem após mais de 10% de deglutições secas. Devido às contrações espontâneas e à peristalse normal intermitente, uma manometria padrão pode não ser suficiente para identificar o EED. Um registro ambulatorial da motilidade tem sido identificado como capaz de diagnosticar esta doença com uma sensibilidade de 90% e uma especificidade de 100% com base em um conjunto identificado de anormalidades. A correlação das queixas subjetivas com a evidência de espasmo (induzido por uma droga vagomimética, betanecol) nos traçados manométricos também é evidência convincente desta doença.

Tratamento. O tratamento do EED está longe do ideal. Hoje a base do tratamento é não cirúrgica, e intervenções farmacológicas ou endoscópicas são preferidas. A operação é reservada para pacientes com episódios incapacitantes recidivantes de disfagia e dor torácica que não respondem ao tratamento clínico. Todos os pacientes são avaliados para condições psiquiátricas, inclusive depressão, queixas psicossomáticas e ansiedade. O controle destes distúrbios e a reafirmação da natureza esofágica da dor torácica que experimentam é frequentemente terapêutica em si. Se a disfagia for um componente dos sintomas dos pacientes, deve-se adotar medidas para eliminar os alimentos e bebidas desencadeadores. Da mesma forma, se o refluxo for um componente, medicamentos de supressão ácida são úteis. Nitratos, bloqueadores de canal de cálcio, sedativos e anticolinérgicos podem ser efetivos em alguns casos, mas a eficácia relativa destes medicamentos não é conhecida. Hortelã também pode proporcionar alívio sintomático temporário.[11] A dilatação do esôfago até 50 ou 60 French proporciona alívio da disfagia grave e é 70% a 80% efetiva. As injeções de toxina botulínica também têm sido tentadas com algum sucesso, mas o resultado não é sustentável.

A operação está indicada em pacientes com dor torácica incapacitante ou disfagia que falharam com a terapia clínica ou endoscópica, ou na presença de um divertículo de pulsão do esôfago torácico. Uma longa esofagotomia é realizada através de uma toracotomia esquerda ou uma técnica à esquerda videoassistida. A manometria esofágica é um guia útil para determinar a extensão da miotomia. Alguns cirurgiões defendem estender a miotomia até a entrada torácica, mas a maioria concorda que a extensão proximal em geral deve ser alta o suficiente para englobar toda a extensão da motilidade anormal,

Figura 41-28 **Esofagograma com bário mostrando espasmo esofágico difuso.** (Modificada de Peters JH, DeMeester TR; Esophagus and diaphragmatic hernia. In Schwartz SI, Shires TG, Spencer FC[eds]: Principles of Surgery, 7th ed. New York, McGraw-Hill Professional, p 1129.)

conforme determinado pelas medidas manométricas. A extensão distal da miotomia é estendida para baixo até o EEI, mas a necessidade de incluir o estômago não tem concordância uniforme. Uma fundoplicatura de Dor é recomendada para evitar cicatrização do local da miotomia e proporcionar proteção ao refluxo. Os resultados da longa esofagotomia para o EED são variáveis, mas ela pode promover alívio dos sintomas em até 80% das vezes.

Esôfago Quebra-Nozes

Introdução Reconhecido no final dos anos 1970 como uma entidade como é conhecida, o esôfago quebra-nozes é um distúrbio de hipermotilidade também conhecido como esôfago superespremido. É descrito como um esôfago com peristalse hipertensa ou contrações peristálticas de alta amplitude. É visto em pacientes de todas as idades com igual predileção por sexo e é o distúrbio de hipermotilidade esofágica mais comum. Como o EED, a fisiopatologia não é bem compreendida. Associa-se a musculatura hipertrófica que resulta em contrações de alta amplitude do esôfago e é o distúrbio da motilidade esofágica mais doloroso.

Sintomas e Diagnóstico Os pacientes apresentam-se como os pacientes com EED, com dor torácica e dispagia. Também se observa odinofagia, mas são incomuns regurgitação e refluxo. Um esofagograma pode ou não revelar quaisquer anormalidades. O padrão ouro do diagnóstico é a queixa subjetiva de dor torácica com evidência objetiva simultânea de contrações esofágicas peristálticas dois desvios padrão acima dos valores normais nos traçados manométricos. Amplitudes de mais de 400 mmHg são comuns (Fig. 41-30). A pressão do EEI é normal, e ocorre relaxamento com cada deglutição. O monitoramento ambulatorial pode ajudar a distinguir este distúrbio do EED. Isso tem importância crítica porque um grupo de pacientes com EED com disfagia pode ser ajudado com a esofagomiotomia, enquanto a operação tem valor questionável nos pacientes com um esôfago quebra-nozes.

Tratamento O tratamento do esôfago quebra-nozes é clínico. Bloqueadores do canal de cálcio, nitratos e antiespasmódicos podem oferecer alívio temporário durante os espasmos agudos. A dilatação de Bougie pode oferecer algum alívio temporário do desconforto grave, mas não possui benefícios a longo prazo. Os pacientes com esôfago quebra-nozes podem ter deflagradores e são aconselhados a evitar cafeína, frio e comidas quentes.

EEI Hipertenso

Introdução A condição conhecida como EEI hipertenso foi descrita pela primeira vez como uma entidade separada por Code e colegas.[11A] Foi observada em pacientes apresentando-se com disfagia, dor torácica e achados manométricos de um EEI elevado. Entretanto, os achados manométricos não são consistentes com acalasia. A pressão do EEI está acima do normal e o relaxamento será incompleto, mas pode não ser constantemente anormal. A motilidade do corpo esofágico pode ser hiperperistáltica ou normal. A patogênese não é bem compreendida, mas teorizou-se que pode ser um processo semelhante à acalasia em evolução.

Sintomas e Diagnóstico Os pacientes com EEI hipertenso apresentam-se com dor torácica ou disfagia. Refluxo ácido e regurgitação são vistos menos comumente. O diagnóstico é feito por manometria. Um esofagograma pode mostrar estreitamento na GEJ com fluxo lento, bem como anormalidades da contração esofágica; entretanto, estes são achados inespecíficos. Os traçados da manometria demonstram pressão elevada do EEI (> 26 mmHg) e relaxamento normal do EEI. Em cerca da metade das vezes, a peristalse no corpo esofágico é normal. No restante, contrações anormais são observadas como sendo formas de onda peristálticas hipertensas ou simultâneas.

Tratamento O tratamento do EEI hipertenso é feito com intervenção endoscópica e cirúrgica. As injeções de Botox aliviam os sintomas temporariamente, e a dilatação com balão hidrostático pode proporcionar alívio sintomático a longo prazo. A operação está indicada em pacientes que falham com os tratamentos intervencionistas e naqueles com sintomas significativos. A esofagomiotomia laparoscópica de Heller modificada é a operação preferida. Em pacientes com motilidade esofágica normal, um procedimento antirrefluxo parcial (fundoplicatura de Dor ou de Toupet) é adicionada.

Motilidade Esofágica Ineficaz

Introdução A MEI foi reconhecida primeiro como um distúrbio separado da motilidade por Castell em 2000.[12] É definida como uma anormalidade da contração do esôfago distal e, com mais frequência, associa-se à DRGE. Pode ser secundária a lesão inflamatória do corpo esofágico devido à maior exposição aos conteúdos gástricos. A motilidade deteriorada do corpo esofágico provoca baixa depuração ácida no esôfago inferior. Uma vez presente a motilidade alterada, a condição parece ser irreversível.

Sintomas Os sintomas de MEI são mistos, mas os pacientes em geral apresentam-se com sintomas de refluxo e disfagia. Pirose, dor torácica e regurgitação são observados. O diagnóstico é feito por manometria. A MEI é definida como a anormalidade da contração do esôfago distal na qual a soma total do número de contrações de baixa amplitude (< 30 mmHg) e as contrações não transmitidas excedem 30% das deglutições. Um

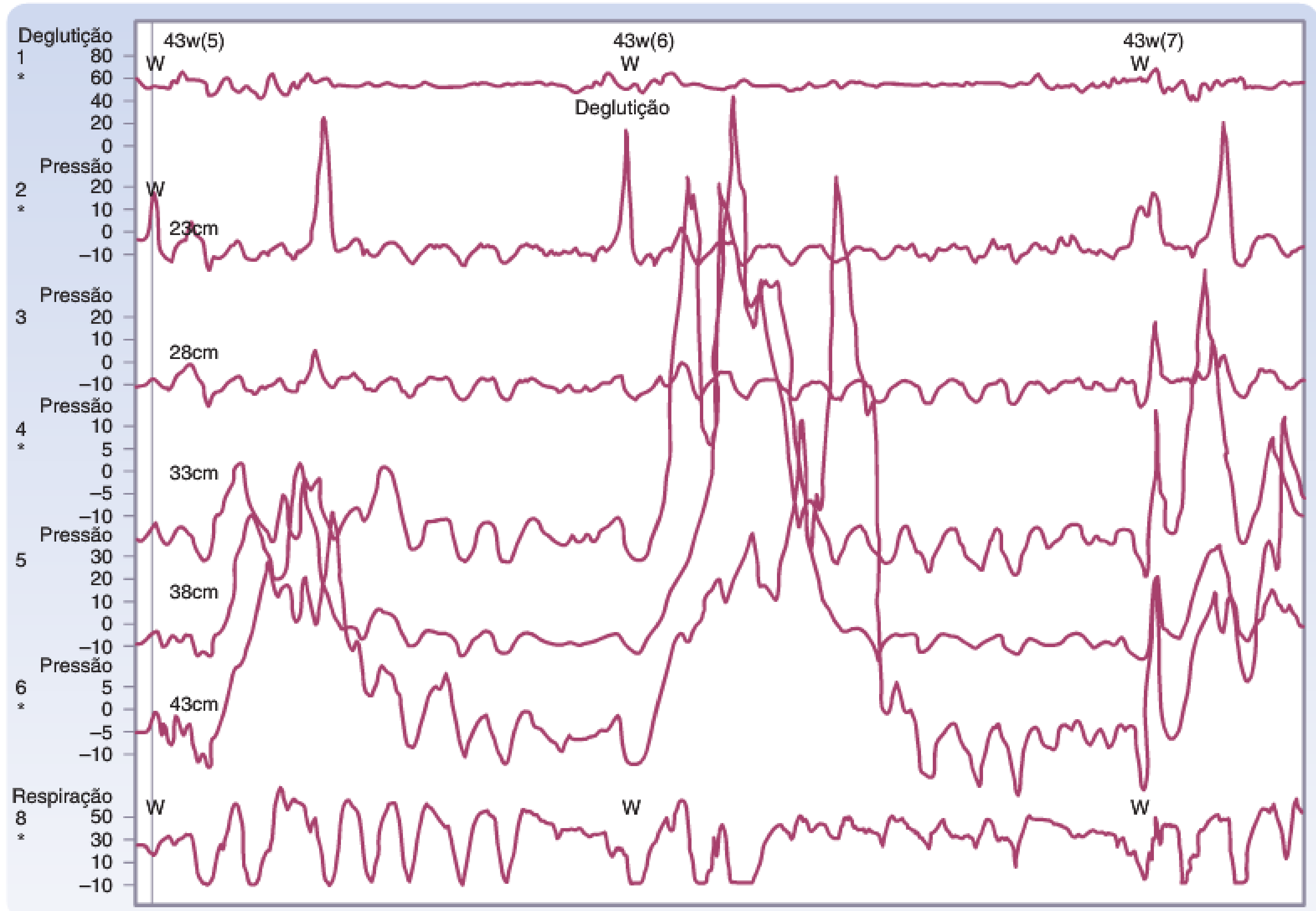


Figura 41-29 Achados monométricos no espasmo esofágico difuso. (De Bremner CG, DeMeester TR, Bremner RM, Mason RJ: Esophageal Motility Testing Made Easy. St Louis, Quality Medical Publishing, 2001, p 83.)

esofagograma com bário demonstra anormalidades inespecíficas da contração esofágica, mas não distinguirá adicionalmente a MEI de outros distúrbios motores.

Tratamento O melhor tratamento da MEI é a prevenção e engloba o tratamento efetivo da DRGE. Uma vez que ocorra motilidade alterada, ela parece ser irreversível.

Distúrbios Motores Inespecíficos do Esôfago

Introdução Os pacientes com achados manométricos que não se enquadram em um dos cinco padrões clássicos são colocados na categoria de distúrbios motores esofágicos inespecíficos (NEM). Estas anormalidades inespecíficas apoiam a compreensão de que os distúrbios da motilidade esofágica constituem um espectro de anormalidades que refletem vários estádios de destruição da função motora esofágica. A patogênese dos NEM é multifacetada e não tem uma etiologia isolada. Vários distúrbios vasculares do colágeno são conhecidos por causarem anormalidades da motilidade esofágica. Entre eles estão a dermatomiosite, a esclerodermia, a polimiosite e o lúpus eritematoso. Todos afetam a arquitetura esofágica neuromuscular resultando em prejuízo da motilidade esofágica.

Sintomas e Diagnóstico Os pacientes com NEM apresentam-se com dor torácica e disfagia e tendem a apresentar mais sintomas de refluxo e regurgitação que os pacientes com outros distúrbios definidos. Os exames diagnósticos incluem esofagograma com bário e estudos manométricos. Um esofagograma é útil para excluir distúrbios com anormalidades definidas e identifica contrações anormais do corpo esofágico, bem como anormalidade do EEI. A manometria é fundamental para determinar a natureza das anormalidades motoras que o paciente experimenta. O EEI pode ser normal ou hipertenso, mas observa-se relaxamento incompleto (residual > 5 mmHg). As contrações do corpo esofágico seguirão um ou mais dos padrões seguintes: não transmitido, de pico triplo, retrógrado, de baixa amplitude (< 35 mmHg) ou de duração prolongada (> 6 s). A interrupção da peristalse normal em vários níveis esofágicos também é comum. Alguns pacientes terão formas de onda características que podem ser descritas como um distúrbio vascular do colágeno subjacente. Os pacientes com esclerodermia terão baixa amplitude, contrações simultâneas do corpo esofágico semelhantes às observadas na acalasia, mas observa-se que o EEI tem pressão normal ou baixa.

Tratamento O tratamento do NEM é difícil porque um diagnóstico primário é evasivo. Aqueles com distúrbios vasculares do colágenos ou neuromusculares são tratados para sua condição clínica primária, que em geral resulta em melhora da motilidade esofágica. Para aqueles cuja condição subjacente continua sem diagnóstico, a combinação de terapia incluindo medicamentos e intervenções terapêuticas pode ser aplicada, conforme orientada pelos achados manométricos prevalentes.

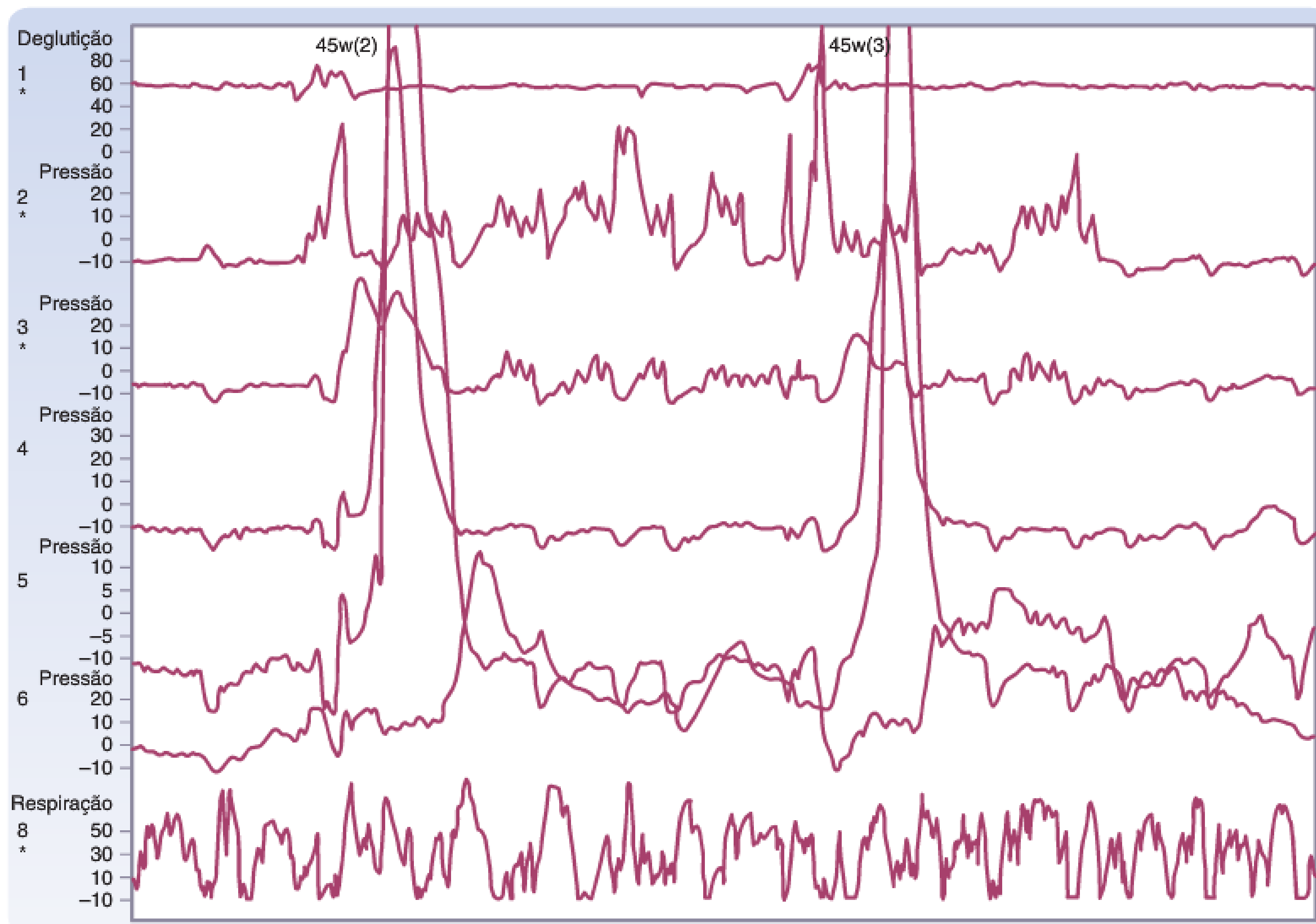


Figura 41-30 **Achados de monometria no esôfago quebra-nozes.** (De Bremner CG, DeMeester TR, Bremner RM, Mason RJ: Esophageal Motility Testing Made Easy. St Louis, Quality Medical Publishing, 2001, p 85.)

DOENÇAS DO ESÔFAGO

Esôfago de Barrett

Perspectiva Histórica

Na década de 1950, um cirurgião inglês chamado Norman Barrett sugeriu que as ressecções do trato gastrointestinal seriam definidas por sua mucosa. Segundo ele, o esôfago terminava na junção escamocolunar e as úlceras na mucosa colunar distalmente à mucosa esofágica escamosa localizavam-se dentro de "uma bolsa do estômago ... desenhadas por tecido cicatricial no mediastino." Em 1953, Allison e Johnstone demonstraram que esta "bolsa do estômago" não possuía cobertura peritoneal, musculatura esofágica normal e glândulas mucosas esofágicas típicas. Eles concluíram que este segmento representava um esôfago distal de revestimento colunar, não estômago. Concordando com sua declaração, o Dr. Barrett retratou sua opinião. Apesar de sua interpretação incorreta inicial, esta condição levou seu nome.

Introdução

Para se adaptar aos ambientes sempre em mutação encontrados, o corpo humano elaborou mecanismos que facilitam os ajustes necessários. A metaplasia é um desses mecanismos e tem sido observada teleologicamente como uma tentativa de proteger tecidos vulneráveis do ambiente hostil. O processo de metaplasia, no qual um tipo de célula totalmente diferenciada (adulto) substitui outro tipo de célula adulta, ocorre em vários órgãos. Na maioria dos órgãos que exibem metaplasia epitelial, o epitélio escamoso estratificado substitui uma mucosa colunar inflamada. Em contrapartida, o esôfago de Barrett é uma condição em que um epitélio colunar intestinal substitui o epitélio escamoso estratificado que normalmente reveste o esôfago distal. O refluxo gastroesofágico crônico é o fator que lesa o epitélio escamoso e promove reparo através da metaplasia colunar. Embora estas células metaplásicas possam ser mais resistentes a lesão proveniente do refluxo, elas também são mais propensas a malignidade. Dez por cento dos pacientes com DRGE desenvolvem esôfago de Barrett. Ainda mais preocupante é o aumento de 40 vezes no risco de desenvolvimento de carcinoma esofágico em pacientes com esôfago de Barrett. O acompanhamento prospectivo de 100 pacientes com esôfago de Barrett por um ano resultará em 1 paciente desenvolvendo adenocarcinoma, uma taxa de 1% por ano.[13] Isto é um risco semelhante ao de pacientes com história de tabagismo de um maço de 20 cigarros por ano desenvolvendo câncer de pulmão.

A metaplasia intestinal incompleta que ocorre no esôfago de Barrett inclui células de superfície gástrica, células caliciformes intestinais e células absortivas intestinais com borda em escova rudimental (Fig. 41-31). Com exposição continuada ao ambiente

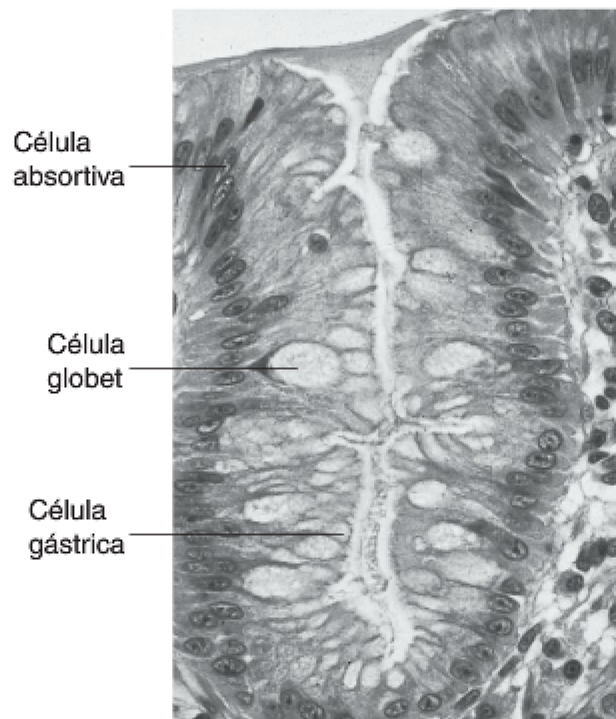


Figura 41-31 Histologia do esôfago de Barrett. (Modificada de Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, et al: Esophageal Surgery, 2nd Ed. New York, Churchill Livingstone, 2002, p 296.)

Figura 41-32 Aparência endoscópica do esôfago de Barrett. (Modificada de Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, et al: Esophageal Surgery, 2nd Ed. New York, Churchill Livingstone, 2002, p 151.)

hostil relacionado com refluxo do esôfago inferior, as células metaplásicas submetem-se a transformação celular para displasia de baixo e alto grau. Isso pode ser decorrente da falha de um mecanismo intrínseco para a célula metaplásica ou um mecanismo adaptativo a seu ambiente. Em ambos os eventos, se desprotegidas, estas células displásicas podem evoluir para câncer. O mecanismo fisiopatológico exato continua a ser investigado; entretanto, muitos pesquisadores acreditam que, uma vez existindo metaplasia, ela é exposta a bile e outros materiais provenientes do refluxo, não necessariamente ácido, que encoraja a progressão da displasia para câncer. Estudos *in vitro* demonstram alterações celulares e moleculares nas células de todos os tipos quando expostas a sais biliares. Além disso, tem-se mostrado que os pacientes com adenocarcinoma do esôfago distal são três vezes mais prováveis de ter tomado medicamentos para supressão de ácido. Em tempo, o papel exato que a exposição a ácido e bile desempenha na intestinalização metaplásica do esôfago inferior será compreendida.

Várias outras etiologias têm sido investigadas no desenvolvimento do esôfago de Barrett, Causas infecciosas, como *Helicobacter pylori*, têm sido investigadas, embora não se tenha mostrado sua associação a um aumento na metaplasia esofágica do esôfago. Anormalidades genéticas tem um papel não muito bem definido. Um EEI incompetente com ou sem uma hérnia hiatal tem uma grande função no desenvolvimento de DRGE e esôfago de Barrett. Fatores que têm sido implicados na fisiopatologia do EEI são idade, obesidade, estresse, produtos cafeinados, álcool, tabaco e vários alimentos, inclusive especiarias, gordura e alimentos ácidos. Uma vez o EEI se torne incompetente, pode aparecer esofagite 1 ano após o início dos sintomas de DRGE, mas vários anos de exposição a bile e ácido são necessários antes das alterações metaplásicas.

Embora o esôfago de Barrett seja encontrado em homens e mulheres de todas as raças, mais de 70% dos pacientes são homens entre 55 a 63 anos de idade. Homens brancos predominam (até 20:1) sobre afro-americanos.[14] Os homens têm incidência 15 vezes aumentada sobre as mulheres de adenocarcinoma do esôfago, mas as mulheres com esôfago de Barrett são mais numerosas conforme as diferenças no estilo de vida ocidental entre homens e mulheres diminuem. Muitas culturas asiáticas têm taxa elevada de carcinoma de células escamosas do esôfago, não relacionada com esôfago de Barrett, e uma taxa muito pequena de adenocarcinoma em que o esôfago de Barrett tem sido implicado. Há fortes indícios de que o estilo de vida cultural desempenha um papel no desenvolvimento do esôfago de Barrett.

Sintomas e Diagnóstico

Muitos pacientes com metaplasia intestinal em seu esôfago distal são assintomáticos. A maioria dos pacientes apresenta-se com sintomas de DRGE. Pirose, regurgitação, paladar ácido na boca, eructação excessiva e indigestão são alguns dos sintomas comuns associados a DRGE. Infecções respiratórias recidivantes, asma adulta e infecções na cabeça e pescoço também são queixas comuns. O diagnóstico de esôfago de Barrett é feito por endoscopia e patologia. A presença de um segmento endoscopicamente visível de mucosa colunar dentro do esôfago (Fig. 41-32), que na patologia identifica metaplasia intestinal, define o esôfago de Barrett. A maioria dos pacientes tem uma metaplasia intestinal numa endoscopia rotineira feita para DRGE. Outros exames diagnósticos, como manometria e esofagograma com bário, são úteis para determinar doença esofágica adjunta mas oferecem pouco para obter um diagnóstico de metaplasia intestinal.

Tratamento

Até os mecanismos fisiopatológicos do esôfago de Barrett serem bem compreendidos, o tratamento da doença ainda será controvertido. Atualmente, o tratamento impede o interesse e o viés educacional do diagnóstico e carece de continuidade e dados científicos significativos. Existem várias opções aceitas de tratamento: endoscopia de vigilância, operação antirrefluxo com ou

sem endoscopia de vigilância continuada, terapia ablativa, ressecção mucosa endoscópica e ressecção esofágica. Em geral, os gastroenterologistas defendem programas de vigilância agressivos com supressão ácida de alta dose, e os cirurgiões defendem a operação antirrefluxo para corrigir o EEI disfuncional. É quase provável que exista um papel para cada um e que um plano de tratamento coeso seja estabelecido com o tempo.

A vigilância endoscópica precoce é recomendada em todos os pacientes com diagnóstico de esôfago de Barrett, independentemente da extensão do segmento. As orientações práticas do Colégio Americano de Gastroenterologia sugerem que a vigilância seja estendida a cada 2 a 3 anos para indivíduos sem evidência de displasia em dois exames endoscópicos consecutivos (Fig. 41-33). Para pacientes com displasia de alto grau, a endoscopia de vigilância é realizada a intervalos de 6 meses para o primeiro ano e então anualmente daí em diante, se não houver modificação. Os pacientes que se submetem a vigilância são mantidos com medicamentos para supressão de ácido e monitorados para detectar alterações em seus sintomas de refluxo.

Existem controvérsias sobre os benefícios da operação antirrefluxo em pacientes com esôfago de Barrett. Aqueles a favor da operação defendem que a terapia clínica e a vigilância podem tratar os sintomas, mas falham em resolver o problema. O problema é a deterioração funcional do EEI que leva a refluxo crônico e transformação metaplásica da mucosa esofágica inferior. A operação torna o EEI competente e restaura a barreira ao refluxo. Estudos têm demonstrado regressão da metaplasia à mucosa normal em até 57% das vezes[15] em pacientes que se submeteram a operação de refluxo. Além disso, a operação antirrefluxo encoraja a regressão da displasia de baixo grau para metaplasia intestinal, ou esôfago de Barrett.[15] Aqueles que se opõem à operação defendem que a vigilância adequada não é possível após a fundoplicatura, colocando os pacientes sob risco de desenvolver câncer em um segmento do esôfago de Barrett.

A terapia ablativa para o esôfago de Barrett é uma opção de tratamento adicional que tem ganho adeptos em alguns poucos centros nos EUA. Ela foi proposta em especial para pacientes com displasia de alto grau. A terapia fotodinâmica (PDT) é o mais comum método ablativo usado. As complicações incluem metaplasia persistente em mais de 50%,[16] bem como estenose esofágica em até 34% dos pacientes. Terapias ablativas combinadas com PDT e terapia com *laser* também têm sido tentadas, mas têm ganhado pouca aceitação. A ressecção mucosa endoscópica (RME) tem ganhado destaque para o tratamento do esôfago de Barrett com displasia de baixo grau. Além disso, tem sido usada como ferramenta diagnóstica para excluir câncer em um foco de esôfago de Barrett com displasia de alto grau. Em função de um aumento da taxa de estenose com ressecções grandes, não é defendida para esôfago de Barrett de segmento longo. É aceitável em pacientes com displasia de alto grau que não são candidatos para ressecção esofágica e útil em pacientes que tem um foco isolado de Barrett com displasia.

A ressecção esofágica para esôfago de Barrett é recomendada apenas para pacientes nos quais encontra-se displasia de alto grau. Os dados patológicos de espécimes cirúrgicos demonstram um risco de 40% de adenocarcinoma no foco da displasia de alto grau. O paciente é avaliado para risco operatório e, se aceitável, submete-se à ressecção esofágica. A esofagectomia

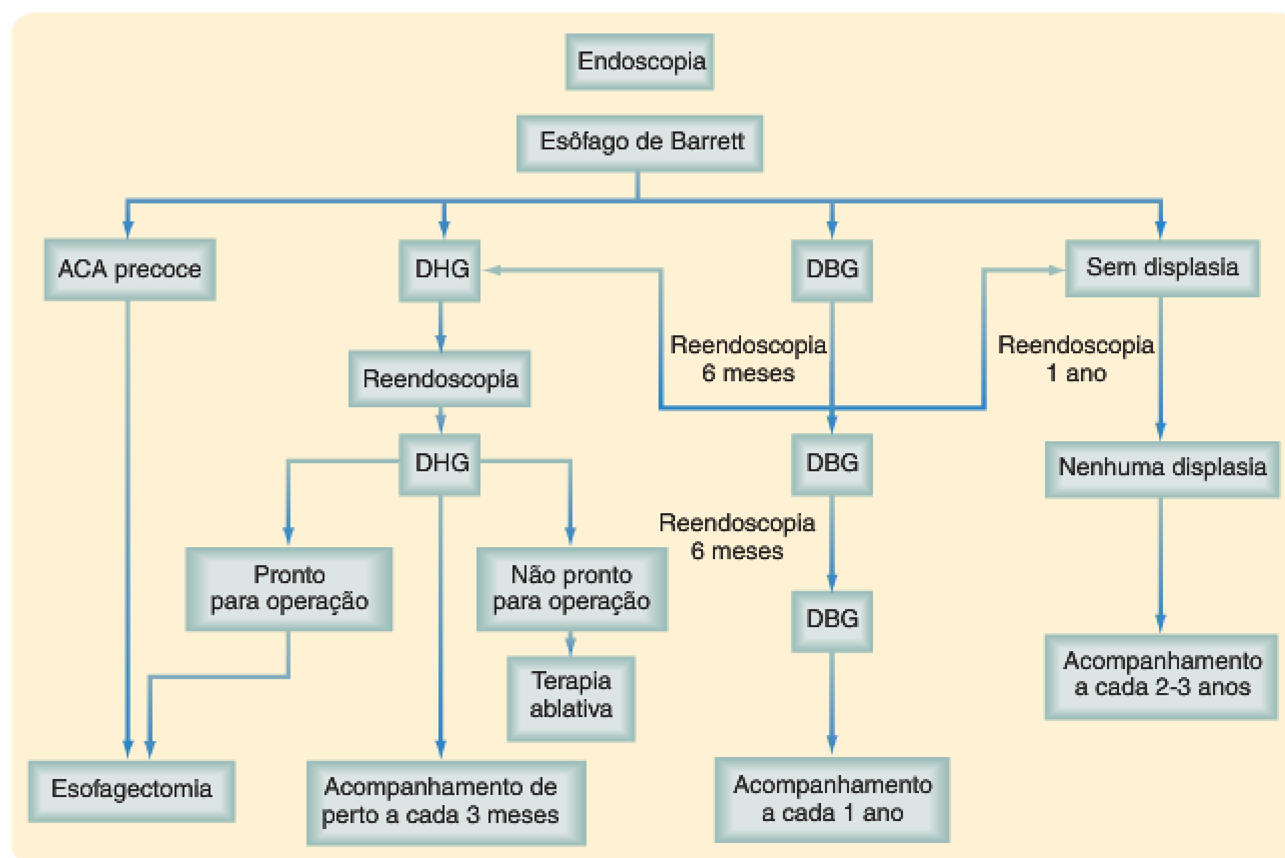


Figura 41-33 **Grau de displasia e algoritmo de acompanhamento proposto para o tratamento do esôfago de Barrett. ACA, adenocarcinoma; DHG, displasia de alto grau; DBG, displasia de baixo grau.** (Modificada de Person FG, Cooper JD, Deslauriers J, et al. [eds]: Esophagal Surgery, 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 2002, p 742.)

subtotal através de uma abordagem trans-hiatal é recomendada na maioria dos pacientes. Técnicas minimamente invasivas, bem como poupadoras vagais, ganham popularidade em alguns centros nos EUA. As ressecções esofágicas transtorácica e transabdominal usadas em uma tentativa de preservar a extensão do esôfago não são defendidas. Estas duas abordagens deixam um esôfago vulnerável para refluxo vicioso induzido pela ressecção do EEI e pela vagotomia, que torna o piloro incompetente. A ressecção do esôfago doente com interposição jejunal tem sido avaliada e pode oferecer uma alternativa menos mórbida à ressecção esofágica.[17]

Apesar da crescente incidência de DRGE, esôfago de Barrett e câncer do esôfago, não foram instituídas medidas custo-benefício de rastreamento em nível nacional. A avaliação judiciosa de cada paciente com DRGE necessita ser feita para identificar os pacientes sob risco, de modo que tratamentos apropriados, incluindo endoscopia de vigilância e operação, possam ser indicados. A incidência de DRGE, esôfago de Barrett e adenocarcinoma do esôfago continua aumentando, e, sem atenção devida, estas doenças resultarão em uma epidemia no futuro.

Anéis, Alças e Membranas

Visão Geral

Muitas das doenças que afetam o esôfago são mórbidas e têm consequências devastadoras. Os anéis vasculares e esofágicos, alças de artéria pulmonar e membranas esofágicas são problemas desafiadores mas que compensam o investimento no tratamento. Todas estas anormalidade causam compressão, como com anéis vasculares e alças de artéria pulmonar, ou compressão intrínseca, como com membranas esofágicas e anéis de Schatzki.

Anéis Vasculares e Alças da Artéria Pulmonar

Introdução

Os anéis vasculares e as alças pulmonares surgem em consequência de anormalidades do desenvolvimento dos grandes vasos que causam compressão do esôfago. A anormalidade do arco aórtico mais comum que cria uma anel vascular incompleto é quando a artéria subclávia direita surge da aorta descendente e atravessa atrás do esôfago para completar seu curso para a extremidade superior direita (Fig. 41-34). Embora não forme um anel vascular completo, pode causar compressão posterior significativa do esôfago. A formação anômala do arco aórtico direito com o ligamento arterioso esquerdo e a resultante artéria subclávia esquerda retroesofágica formará um anel completo que também causará compressão esofágica posterior. Uma alça da artéria pulmonar é uma anormalidade do tronco arterial pulmonar em que a artéria pulmonar esquerda surge da artéria pulmonar direita em vez de surgir do tronco da artéria pulmonar principal (Fig. 41-35). Para completar seu curso para o pulmão esquerdo, ela atravessa entre a traqueia e o esôfago e provoca compressão anterior significativa do esôfago. As alças da artéria pulmonar são comumente associadas a defeitos intracardíacos e outras anormalidades do desenvolvimento do intestino.

Sintomas e Diagnóstico

Tanto os anéis vasculares como as alças da artéria pulmonar provocam disfagia. Infecções respiratórias recidivantes e dificuldade na respiração também são sintomas comuns. A tensão do anel ou alça determinará a idade de apresentação clínica e a gravidade dos sintomas. Anormalidades aberrantes da subclávia direita provocam disfagia leve a sólidos mas não a líquidos. O termo *dysphagia lusoria* (um termo latino significando "esporte da natureza") descreve o erro de atribuir a disfagia ao achado radiológico desta anormalidade. Contudo, pode ser encontrado em crianças e adultos de todas as idades e necessita ser considerado no diagnóstico diferencial de disfagia. As alças da artéria pulmonar também podem causar disfagia e, com mais frequência, são acompanhadas por problemas respiratórios significativos.

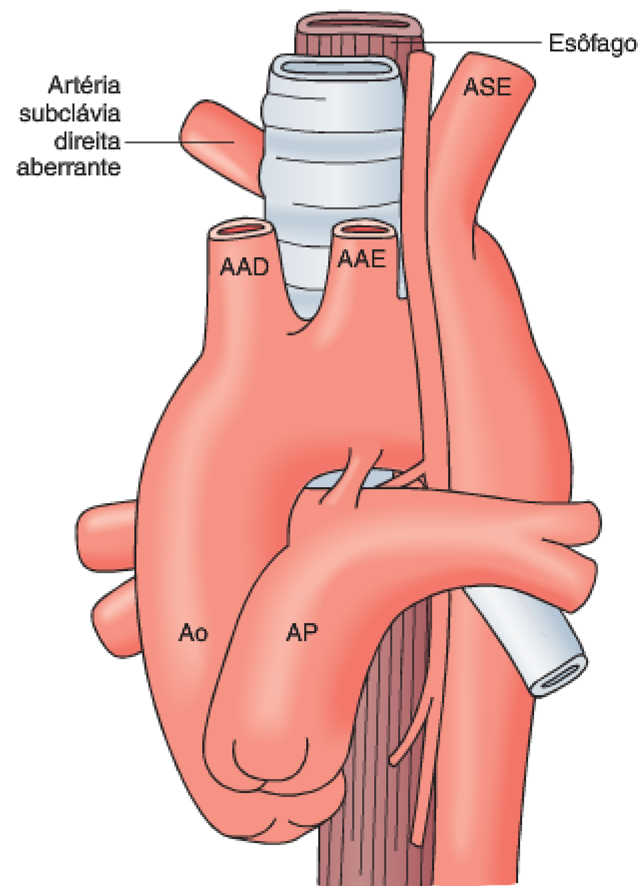


Figura 41-34 **Arco aórtico esquerdo com artéria subclávia direita.** (Modificada de Lamberti JL, Mainwaring RD: Tracheoesophageal compressive syndromes of vascular origins: Rings and Slings. In Bave A, Geha As, Hammond GL, et al [eds]: Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery, 6th ed. Vol 2. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1996, p 1096.)
AP, artéria pulmonar; Ao, Aorta.

Qualquer paciente apresentando disfagia submete-se a esofagograma com bário. O estudo radiográfico revelará compressão anterior extrínseca (Fig. 41-36) ou posterior do esôfago. Isso pode ser seguido por angiografia ou TC de alta resolução com contraste para identificar a anatomia anômala.

Tratamento

Nos pacientes sintomáticos, anéis vasculares e alças da artéria pulmonar são reparados. Os pacientes com anormalidades aberrantes da artéria subclávia direita podem ser assintomáticos e não necessitar de reparo nestas circunstâncias. As alças da artéria pulmonar exigem reparo para evitar estreitamento da artéria pulmonar esquerda e a estenose traqueal que se desenvolve com o tempo. A esternotomia aberta com derivação cardiopulmonar é necessária, e realiza-se o reposicionamento anatômico dos grandes vasos. Os resultados em geral são bons, e a disfagia cura em quase 100% das vezes.

Anéis Esofágicos

Introdução

Os anéis esofágicos foram descritos pela primeira vez por Schatzki e Gary em 1945. Apesar da ausência de reconhecimento que possa ter sofrido, Gary, junto com seu colega Schatzki, deram

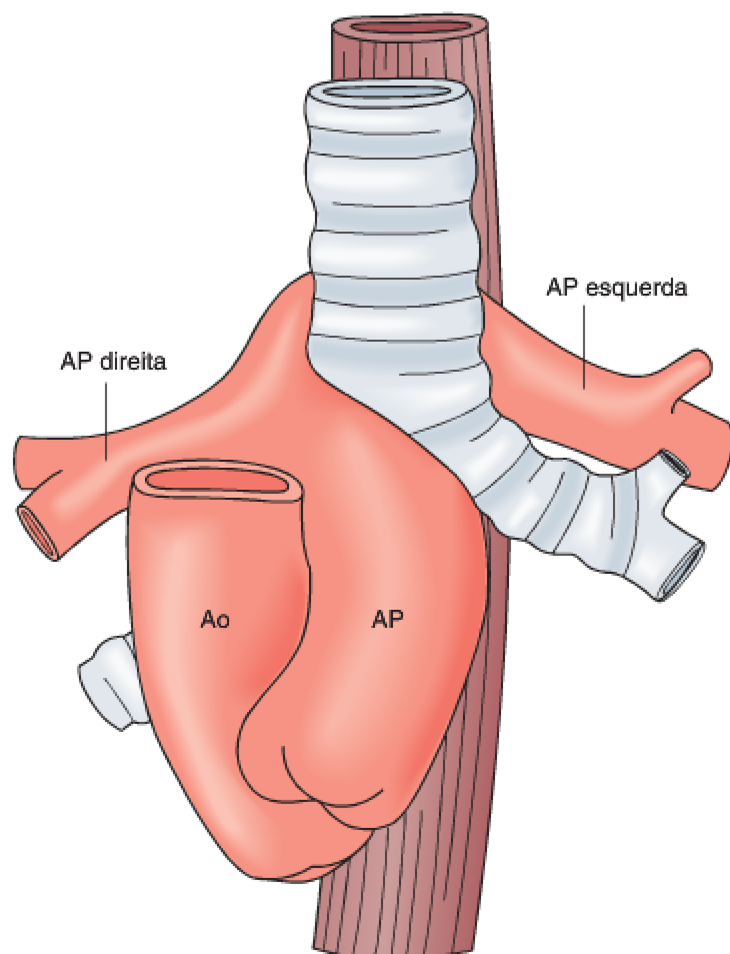


Figura 41-35 **Alça da artéria pulmonar.** (Modificada de Lamberti JL, Mainwaring RD: Tracheoesophageal compressive syndromes of vascular origins Rings and Slings. In Bave A, Geha. As, Hammond GL, et al [eds]: Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery, 6th ed. Vol 2. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1996, p 1098.)
AP, artéria pulmonar; Ao, Aorta.

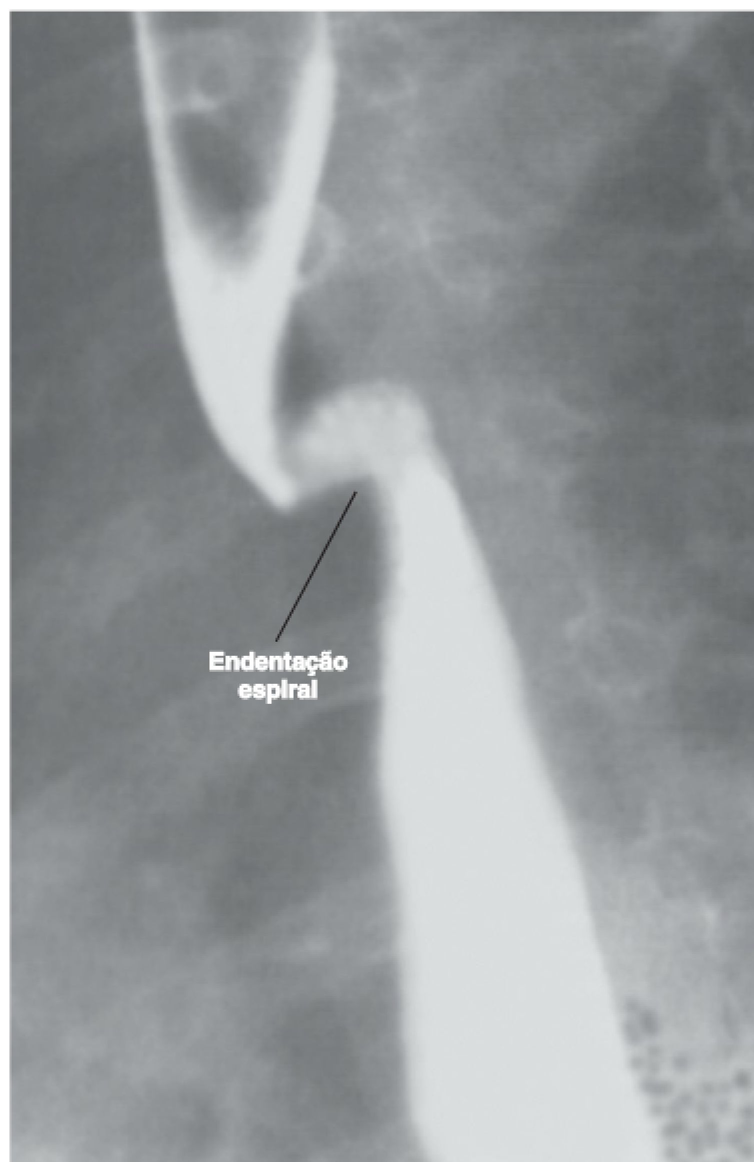


Figura 41-36 **Esofagograma com bário em paciente com uma artéria subclávia direita aberrante mostrando compressão anterior do esôfago.** (Modificada de Lamberti JL, Mainwaring RD: Tracheoesophageal compressive syndromes of vascular origins: Rings and Slings. In Baue A, Geha AS, Hammond GL, et al [eds]: Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery, 6th ed. Vol 2. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1966, 1099.)

uma contribuição significativa à ciência médica ao descreverem esta anormalidade adquirida. Localizado precisamente na mucosa escamocolunar de GEJ, este anel consiste em um estreitamento simétrico concêntrico representando uma área de distensibilidade restrita do esôfago inferior. Consiste em mucosa esofágica acima e mucosa gástrica abaixo, com quantidades variáveis de muscular da mucosa, tecido conjuntivo e fibrose submucosa no meio (Fig. 41-37). Não possui um componente de músculo esofágico verdadeiro, nem se associa à esofagite.

A etiologia do anel de Schatzki não é bem compreendida. Em geral se acompanha de uma pequena hérnia hiatal, e alguns têm defendido que é um resultado de esofagite por refluxo. Outra teoria é que a hipercontratilidade da musculatura esofágica circular no nível do esfíncter esofágico inferior, combinada com a mucosa gástrica da hérnia hiatal, resulta em aposição persistente das duas camadas mucosas e fibrose da camada submucosa abaixo.

Sintomas e Diagnóstico

A maioria dos pacientes com anéis de Schatzki apresenta-se com disfagia. A disfagia é, em geral, a alimentos sólidos apenas e torna-se abrupta com obstrução quase completa. O termo *afagia episódica* é em geral atribuído aos pacientes com anel de Schatzki, descrevendo a obstrução intermitente do anel não distensível por grandes pedaços de comida. Pressão retroesternal inferior e dor acompanham uma obstrução aguda e são seguidos por salivação e secreção de mucoespesso e copioso do esôfago. Os pacientes são incapazes de comer ou beber qualquer coisa, e há pouco a fazer para aliviar a obstrução. O vômito forçado pode causar ruptura esofágica, e a passagem espontânea do bolo de alimento para o estômago em geral ocorre em poucos minutos.

O diagnóstico do anel de Schatzki é feito com esofagograma com bário (Fig. 41-38). O paciente é colocado de bruços, virado levemente para o lado direito e mandado inspirar até o bolo de bário atingir a junção esofagogástrica. Nesta posição, o anel é bem visualizado, mas pode passar despercebido na posição em pé. Uma endoscopia está indicada se o paciente apresentar obstrução por corpo estranho ou se o esofagograma com bário for duvidoso. A endoscopia digestiva alta é realizada com colocação de um tubo para facilitar a evacuação completa do esôfago.

Tratamento

Os pacientes assintomáticos incidentalmente descobertos com um anel de Schatzki não necessitam de tratamento. Os pacientes

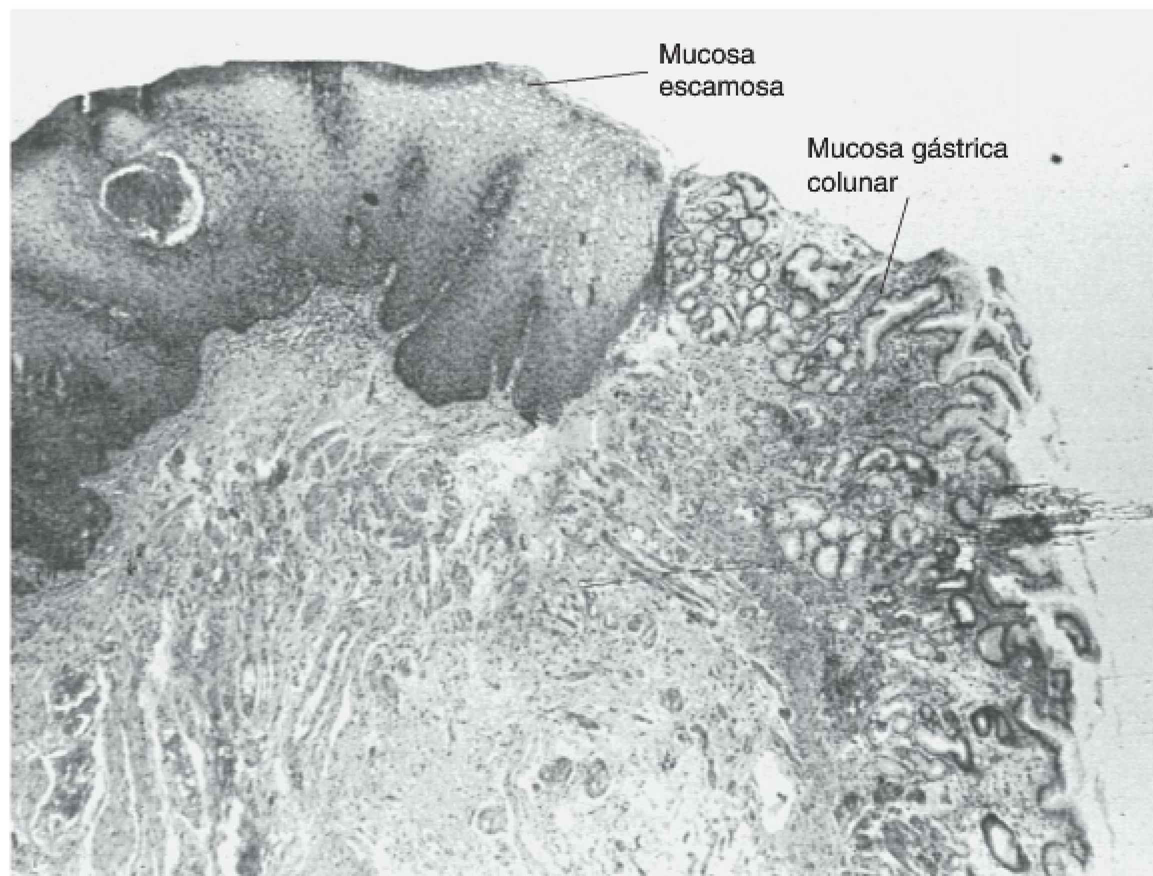


Figura 41-37 Histologia de um anel de Schatzki. (Modificada de Wilkins EW Jr: Rings and Webs. In Pearsaon FG, Cooper JD, Deslauriers J, et al [eds]: Esophageal Surgery, 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 2002, p 300.)

que se apresentam com obstrução aguda exigem atenção imediata. A administração de papaína oral em uma solução de 2,5% é útil para digestão proteolítica de alimento com proteína impactado. É administrada em alíquotas de 5 mL a cada 30 minutos, por um total de 4 doses. A meperidina IV (25-50 mg) também pode ser usada em pequenas doses para encorajar o desalojamento espontâneo do bolo de alimento impactado. A esofagoscopia, tanto rígida como flexível, com o uso de um tubo facilita a extração segura. Pode ser desejável a anestesia geral para proteger adequadamente a via aérea. Uma variedade de instrumentos é usada para extrair o alimento. Empurrar o alimento para o estômago pode resultar em perfuração e o procedimento só é feito se a luz distal for vista no momento da endoscopia. Após o alimento ser desalojado, uma avaliação completa da mucosa esofágica é realizada. Se houver alguma dúvida sobre a integridade da mucosa, um esofagograma é realizado.

No paciente que apresenta sintomas de disfagia em que se encontra um anel de Schatzki, o tratamento é o rompimento do anel por dilatação oral. Uma vela de Maloney de 50 French é usada. Os sintomas são aliviados por até 18 meses. A dilatação sequencial com vela é realizada conforme os sintomas recidivem. A operação não está indicada para tratamento do anel de Schatzki e pode causar estenoses esofágicas devastadoras que são muito mais difíceis de tratar. A intervenção cirúrgica é reservada para pacientes que falham no primeiro procedimento ou têm refluxo intratável. Nestas poucas circunstâncias, a colocação de vela intraoperatória, seguida por uma fundoplicatura de Nissen, é recomendada, mas a excisão do anel não é indicada.

Membranas Esofágicas

Introdução

As membranas esofágicas são estruturas finas e membranosas que parcialmente ou completamente comprometem a luz esofágica. Em geral, envolvem apenas a mucosa e parte da submucosa e são compostas de epitélio de célula escamosa acima e abaixo da membrana (Fig. 41-39). Isso distingue a membrana do anel de Schatzki, que é composto de epitélio esofágico acima e epitélio gástrico abaixo do anel. As membranas esofágicas não são envolvidas em qualquer distúrbio da motilidade, embora uma aparência radiográfica semelhante possa ser observada acompanhando determinadas anormalidades da motilidade com nenhuma anormalidade mucosa correspondente.

As membranas podem ser congênitas ou adquiridas e apresentam-se em todo o esôfago em homens e mulheres de todas as idades. As membranas congênitas são raras e são encontradas em crianças pequenas. Podem ocorrer em qualquer nível, mas são encontradas, mais comumente, nos dois terços inferiores do esôfago. Acredita-se que resultem de uma falha de coalescência dos vacúolos esofágicos, que, normalmente, ocasionam permeabilidade luminal completa entre 25 e 31 dias do desenvolvimento embriológico. A membrana congênita é mais provavelmente circunferencial ou excêntrica e pode ser espessa e rugosa em vez de fina e transparente em natureza. Qualquer membrana esofágica que é encontrada mais tarde na vida necessita ser acompanhada de uma história significativa de disfagia em toda a infância; de outro modo, é considerada uma condição adquirida.

Membranas esofágicas adquiridas são mais comuns que as membranas congênitas e são geralmente encontradas no esôfago cervical anterior causando estreitamento focal na área pós-cricoide. Elas são cobertas em ambos os lados por epitélio escamoso e, em geral, são pregas mucosas finas que fazem protrusão na luz. Estas membranas são vistas em pacientes com a síndrome de Plummer-Vinson (desdentados, meia-idade, mulheres malnutridas com mucosa oral atrófica, glossite, unhas das mãos em forma de colher e anemia por deficiência de ferro), pefin-

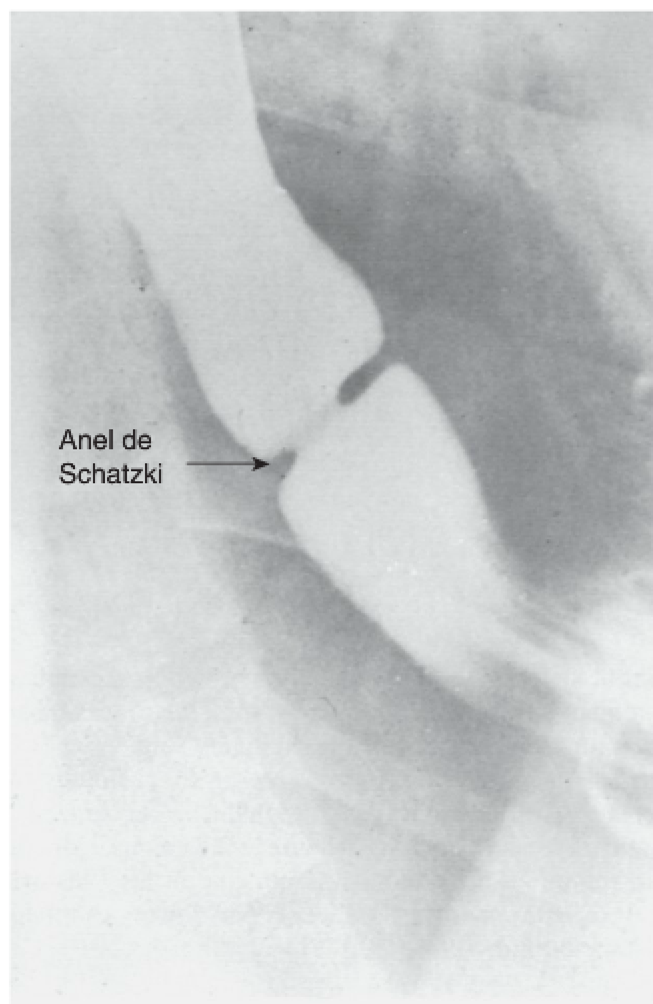


Figura 41-38 **Esofagograma com bário de um anel de Schatzki.** (Modificada de Wilkins EW Jr: Rings and webs. In Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, et al [eds]: Esophageal Surgery, 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 2002, p 298.)

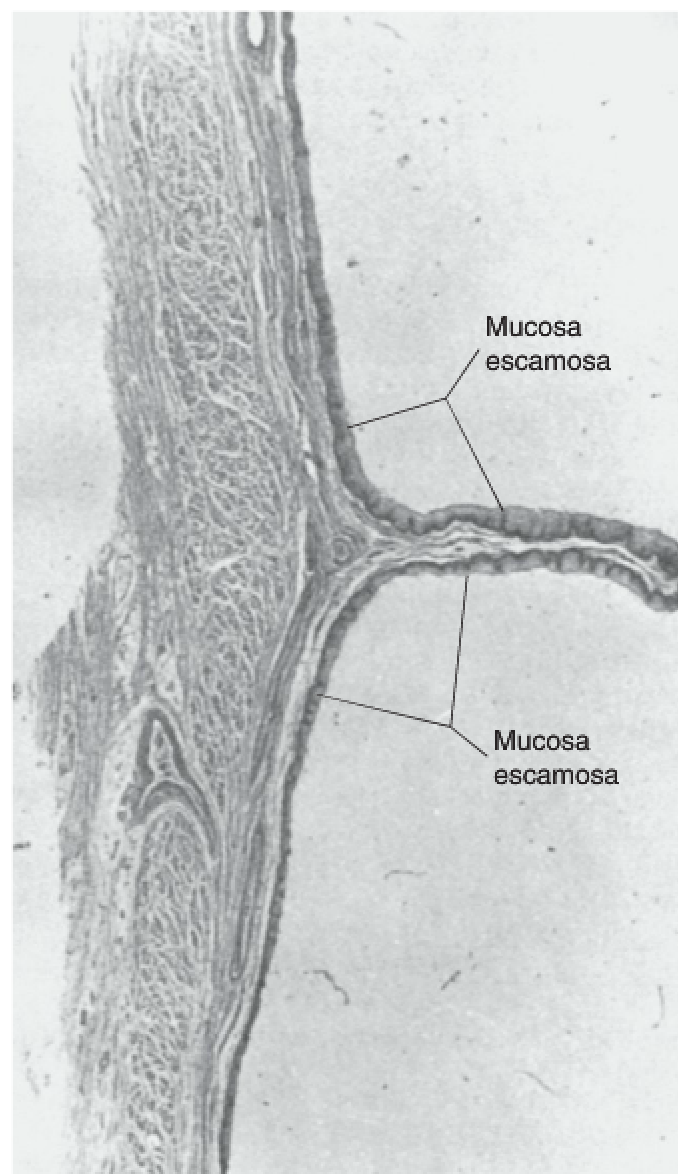


Figura 41-39 **Histologia de uma membrana esofágica.** (Modificada de Wilkins EW Jr: Rings and webs. In Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, et al [eds]: Esophageal Surgery, 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 2002, p 302.)

goide e colite ulcerativa. Também se associam a leve aumento no câncer de células escamosas do esôfago.

Sintomas e Diagnóstico

Em crianças, os sintomas de alimentação pobre podem não começar até a criança estar ingerindo alimentos sólidos. As membranas congênitas em geral são imperfuradas, permitindo que os líquidos passem com facilidade. Obstrução luminal quase completa resulta em regurgitação de alimentos não biliosos na infância precocemente. A maioria dos adultos com membranas esofágicas adquiridas é assintomática. Os sintomas de disfagia a alimentos sólidos, em especial com carne ou pão, são de outro modo comuns. A dificuldade na deglutição pode ir e vir e ser agravada por alimentos específicos. Uma avaliação da disfagia sempre começa com um esofagograma com bário. Este estudo dinâmico identificará com precisão uma membrana do esôfago e é útil para excluir outras lesões obstrutivas. A endoscopia pode ser realizada; entretanto, a passagem cega do endoscópio pode fazer o instrumento passar pela membrana sem mesmo vê-la.

Tratamento

O tratamento de uma membrana esofágica depende da natureza da membrana. Membranas finas são tratadas com ruptura da membrana por um endoscópio ou vela. A excisão de um pedaço de alimento com uma pinça de biopsia ou lise com *laser* é também uma opção, mas não rotineiramente realizada. A dilatação com balão é defendida por alguns e tem bons resultados. Semelhante à angioplastia, esta técnica envolve o uso de dilatadores com balão orientados fluoroscopicamente que são insuflados com material de contraste hidrossolúvel sob pressão cuidadosamente monitorada. A membrana é rompida sob circunstâncias controladas de modo a evitar a perfuração. Os resultados são favoráveis, mas a técnica não tem sido amplamente apoiada. A lise com *laser* tem ganhado popularidade na última década e pode provar ser o tratamento de escolha no futuro. A ressecção cirúrgica da mucosa é reservada para pacientes com anéis espessos que são refratários à técnica com vela. Uma abordagem transcervical ou transtorácica ao esôfago é usada. Uma miotomia longitudinal e excisão circunferencial da membrana é realizada. A reaproximação circunferencial da mucosa é realizada com suturas absorvíveis interrompidas seguidas por fechamento longitudinal do músculo. Os tratamento de todos os tipos resultam em bons resultados a longo prazo, com poucas recidivas da disfagia. Se a disfagia recidivante tornar-se um problema, a técnica com vela em geral é adequada para aliviar os sintomas persistentes.

CONDIÇÕES ESOFÁGICAS ADQUIRIDAS

Lesão Cáustica

Introdução

As lesões cáusticas do esôfago podem ter consequências devastadoras, e a melhor cura destas condições é a prevenção. Em crianças, a ingestão de materiais cáusticos é acidental e tende a ser em pequenas quantidades. Em adolescentes e adultos, entretanto, a ingestão em geral é deliberada durante tentativas de suicídio, e quantidades muito maiores de líquidos cáusticos são consumidas. A ingestão de álcali é mais comum que a ingestão de ácido por sua ausência de sintomas imediatos. O ácido causa uma sensação imediata de queimação na boca, enquanto o álcali não faz isso. As consequências da ingestão de álcali são muito mais devastadoras e quase sempre levam a destruição significativa do esôfago, resultando em disfunção a longo prazo.

Existem tanto a fase aguda quanto a fase crônica das lesões esofágicas cáusticas. A fase aguda é dependente da gravidade e localização da lesão e do tipo de substância ingerida (ácido *versus* álcali), a forma da substância (líquida *versus* sólida), a quantidade e a concentração da substância ingerida, a quantidade de alimento residual no estômago e a duração do contato com o tecido. A fase crônica de ingestão cáustica focaliza a estenose subsequente e a perda do mecanismo de deglutição que se torna um problema significativo vários meses após. Existem vários locais com maior tendência a lesão em função de um atraso relativo no trânsito pelo esôfago. Isto se correlaciona aos estreitamentos anatômicos e que podem ser vistos no esôfago proximal no nível do EES, no esôfago médio onde a aorta confina o brônquio fonte-principal esquerdo e no esôfago distal imediatamente proximal ao EEI.

Ingestão de Álcali

As substâncias alcalinas dissolvem os tecidos por necrose liquefativa, penetrando profundamente os tecidos que tocam. Existem três fases de lesão tecidual proveniente da ingestão de álcali (Tabela 41-3):

1. *Fase 1*: A fase necrótica aguda dura 1 a 4 dias após a lesão, durante a qual a coagulação das proteínas intracelulares resulta em necrose celular. Os tecidos em torno desenvolvem uma intensa reação inflamatória.
2. *Fase 2*: A fase de ulceração e granulação é a seguinte e começa 3 a 5 dias após a lesão e dura cerca de 3 a 12 dias. É durante esta fase que os tecidos degradam e o tecido de granulação começa a preencher a base ulcerada. O esôfago está em seu ponto mais fraco durante esta segunda fase.
3. *Fase 3*: Na terceira fase, começa a cicatrização e o tecido conjuntivo recém-formado começa a contrair, resultando em estreitamento do esôfago. Isto ocorre 3 semanas após a lesão inicial. Adesões formam-se entre áreas de granulação resultando em bandas que constringem significativamente o esôfago. Durante este período, são feitos esforços para reduzir a formação de estenose.

Ingestão de Ácido

A ingestão de ácido é difícil porque provoca uma imediata queimação na boca. Quando comparada com ingestões alcalinas, a quantidade e as concentrações são quase modestas. As substâncias ácidas causam necrose coagulativa, formando uma escara que limita a penetração no tecido. Em alguns casos, as queimaduras por ácido resultam em lesão espessa, embora, na maioria, seja limitada. Em 48 horas, a extensão com que o ácido lesionará o esôfago já está determinada. Estas lesões tendem a ser menos graves e relativamente poupam o esôfago sobre o estômago.

Sintomas e Diagnóstico

Os sintomas das queimaduras cáusticas do esôfago são determinados pela gravidade da queimadura e assemelham-se aos estádios de lesão tecidual. Durante a primeira fase, os pacientes podem queixar-se de dor oral e subesternal, hipersalivação, odinofagia e disfagia, hematêmese e vômito. No segundo estádio, estes sintomas podem desaparecer apenas para que a disfagia reapareça como fibrose e cicatriz começando a estreitar o esôfago em todo o estádio três. A febre em geral é um indicador de que a lesão esofágica está presente. Sintomas de angústia respiratória, como rouquidão, estridor e dispneia, sugerem edema das via aéreas superiores e são geralmente piores com a ingestão ácida. Dor nas costas e no tórax indica uma perfuração do esôfago mediastinal, enquanto dor abdominal pode indicar perfuração de víscera abdominal. Estudos têm demonstrado que os pacientes assintomáticos tendem a ter lesão mínima do esôfago, enquanto os pacientes sintomáticos, em especial apresentando três ou mais sintomas, hematêmese ou angústia respiratória, têm mais probabilidade de ter lesão grave.[18]

O diagnóstico é iniciado pelo exame físico avaliando especificamente a boca, a via aérea, tórax e abdome. Inspeção cuidadosa dos lábios, palato, faringe e laringe também é realizada. A ausculta dos pulmões é crítica para determinar o grau de envolvimento de via aérea superior. O abdome é examinado para sinais de perfuração. A endoscopia precoce é recomendada 12 a 24 horas após a ingestão para identificar o grau da queimadura (Tabela 41-4). O exame radiográfico em adultos não é uma ferramenta útil na apresentação inicial, mas é útil nos estádios posteriores para avaliar formação de estenoses. As radiografias seriadas do tórax e abdome são indicadas para acompanhar pacientes com exames abdominais e do tórax questionáveis. A TC está indicada no paciente com exame endoscópico duvidoso no qual há forte suspeita de perfuração.

Tratamento

O tratamento das lesões cáusticas do esôfago é determinado pela extensão da lesão e volta-se para as lesões que ocorrem tanto na fase aguda como crônica.

Tabela 41-3 Três Fases de Lesão Tecidual por Ingestão de Álcali

FASE	LESÃO TECIDUAL	INÍCIO	DURAÇÃO	RESPOSTA INFLAMATÓRIA
1	Necrose aguda	1-4 dias	1-4 dias	Coagulação de proteínas intracelulares Inflamação
2	Ulceração e granulação	3-5 dias	3-12 dias	Tecido lodoso Granulação do leito do tecido ulcerado
3	Cicatrização	3 semanas	1-6 meses	Formação de adesão Cicatrização

Tabela 41-4 Graduação Endoscópica e Tratamento de Queimaduras Esofágicas Corrosivas e Gástricas

GRAU DE QUEIMADURA	AVALIAÇÃO ENDOSCÓPICA	TRATAMENTO
Primeiro grau	Hiperemia mucosa Edema	48 h observação Supressão ácida
Segundo grau	Hemorragia limitada Exsudatos Ulceração Formação de pseudotumor	Ressuscitação IV agressiva Antibióticos IV Supressão ácida
Terceiro grau	Mucosa lodosa Ulceração profunda Hemorragia maciça Obstrução luminal completa Carbonização Perfuração	Esteroides inalados Intubação fiberóptica (se necessária)

Fase Aguda

O tratamento da fase aguda visa limitar e identificar a extensão da lesão. Ele começa com neutralização da substância ingerida. Se o paciente se apresentar nas primeiras horas da ingestão, tenta-se a neutralização. Os álcalis (incluindo lixívia) são neutralizados com vinagre ou suco cítrico. Os ácidos são neutralizados com leite ou antiácidos. Os eméticos e o bicarbonato de sódio precisam ser evitados porque eles podem aumentar a chance de perfuração. O tratamento adicional é orientado pela extensão da lesão endoscopicamente identificada e pela condição subjacente do paciente.

Nenhuma Evidência de Queimadura A observação inicial é segura nos pacientes assintomáticos cujo exame físico e endoscopia inicial são negativos. A nutrição oral pode ser reintroduzida quando o paciente deglutir saliva sem dor.

Queimadura de Primeiro Grau Em pacientes com queimaduras de primeiro grau identificadas por endoscopia, 48 horas de observação são indicadas. A nutrição oral pode recomeçar quando o paciente deglutir saliva sem dor. Repete-se a endoscopia e faz-se um esofagograma com bário no acompanhamento a intervalos de 1, 2 e 8 meses, momento em que 60%, 80% e quase 100% das estenoses terão se desenvolvido, respectivamente.

Queimaduras de Segundo e Terceiro Graus Os pacientes com queimaduras de segundo e terceiro graus do esôfago são triados de modo semelhante aos pacientes queimados. Alterações de líquidos orgânicos, insuficiência renal e sepse podem ocorrer rapidamente, e a subestimação da extensão da lesão pode levar a resultados fatais. A ressuscitação é feita agressivamente. O paciente é monitorado na unidade de terapia intensiva (UTI) e mantido em dieta zero (NPO) com líquidos IV. Antibióticos IV e um inibidor de bomba de prótons são iniciados. Em pacientes com evidência de envolvimento agudo de via aérea, esteroides aerossolizados podem ser usados para aliviar a obstrução da via aérea. Pode ser necessário intubação guiada por endoscopia e ela deve estar disponível. O uso de esteroides para evitar formação de estenoses é controverso. As séries maiores até hoje sugerem que embora os esteroides reduzam a taxa de formação de estenoses, eles irão também mascarar os sintomas de peritonite.

O tratamento das queimaduras de segundo e terceiro graus do esôfago é multifacetado e tem várias opções aceitáveis. A ressuscitação agressiva e a colocação de um *stent* esofágico são uma opção. A nutrição oral é reiniciada quando o paciente puder deglutir saliva sem dor. Alternativamente, um tubo de alimentação ou cateter venoso central é colocado, e o paciente é mantido em dieta zero até a dor oral desaparecer. Se o diagnóstico não for seguro com endoscopia, uma exploração laparoscópica (em pacientes estáveis) ou por laparotomia (em pacientes instáveis) é realizada. Um estômago e esôfago viáveis são deixados *in situ*, um tubo de jejunostomia de alimentação é colocado e um *stent* esofágico é colocado endoscopicamente na sala de operação. Um estômago e esôfago com viabilidade duvidosa são deixados *in situ*, e um *second look* é programado após 36 horas. O tratamento em 36 horas é ditado pelos achados nesse momento. Se necrose de toda a parede ou perfuração do esôfago ou estômago for encontrada em qualquer momento, está indicada uma laparotomia exploradora imediatamente. O esôfago e o estômago e todos os órgãos e tecidos circunjacentes afetados são ressecados, uma esofagostomia cervical terminal é realizada, e uma jejunostomia para alimentação é colocada (Fig. 41-40). No pós-operatório, o paciente é monitorado em uma UTI e tratado agressivamente.

Fase Crônica

O tratamento na fase crônica das lesões esofágicas cáusticas objetiva lidar com os problemas e desafios que ocorrem como resultado da lesão de queimadura, incluindo estenoses, reconstrução esofágica e fístulas.

Estenoses Existem várias maneiras de lidar com as estenoses que resultam das queimaduras cáusticas do esôfago. O melhor tratamento é a prevenção. A colocação precoce de *stent* é defendida por muitos. Existe alguma evidência de que o procedimento de colocação precoce de vela também é efetivo. Entretanto, antes da reepitelização, a dilatação com vela pode acrescer insulto à lesão. Se um *stent* for colocado durante a fase aguda, ele é deixado no lugar por 21 dias, sendo então removido. Com 3 semanas, 3 meses e 6 meses, um esofagograma com bário é realizado para avaliar a formação de estenoses, obstrução ao esvaziamento gástrico e aparência de linite plástica. Uma endoscopia é realizada para avaliar a extensão da reepitelização. Após a reepitelização ter ocorrido, os pacientes com estenoses são agressivamente tratados com dilatações com velas. Os pacientes com estenoses esofágicas submetem-se a dilatação com vela independentemente de seus sintomas. Esperar até que os sintomas surjam resulta em estenoses a longo prazo que em geral falham com a dilatação com vela e, por último, exigem ressecção esofágica. As dilatações são realizadas diariamente por 2 a 3 semanas, depois em dias alternados por 2 a 3 semanas, depois semanalmente por meses. Uma luz adequada necessita ser restabelecida em 6 meses a 1 ano, aumentando os intervalos entre as dilatações conforme o tempo passa. A dilatação retrógrada pode também ser bem-sucedida no evento de a dilatação anterógrada não funcionar. Se a dilatação endoscópica falha em restabelecer uma luz adequada (40 French), a intervenção cirúrgica é necessária (Fig. 41-41).

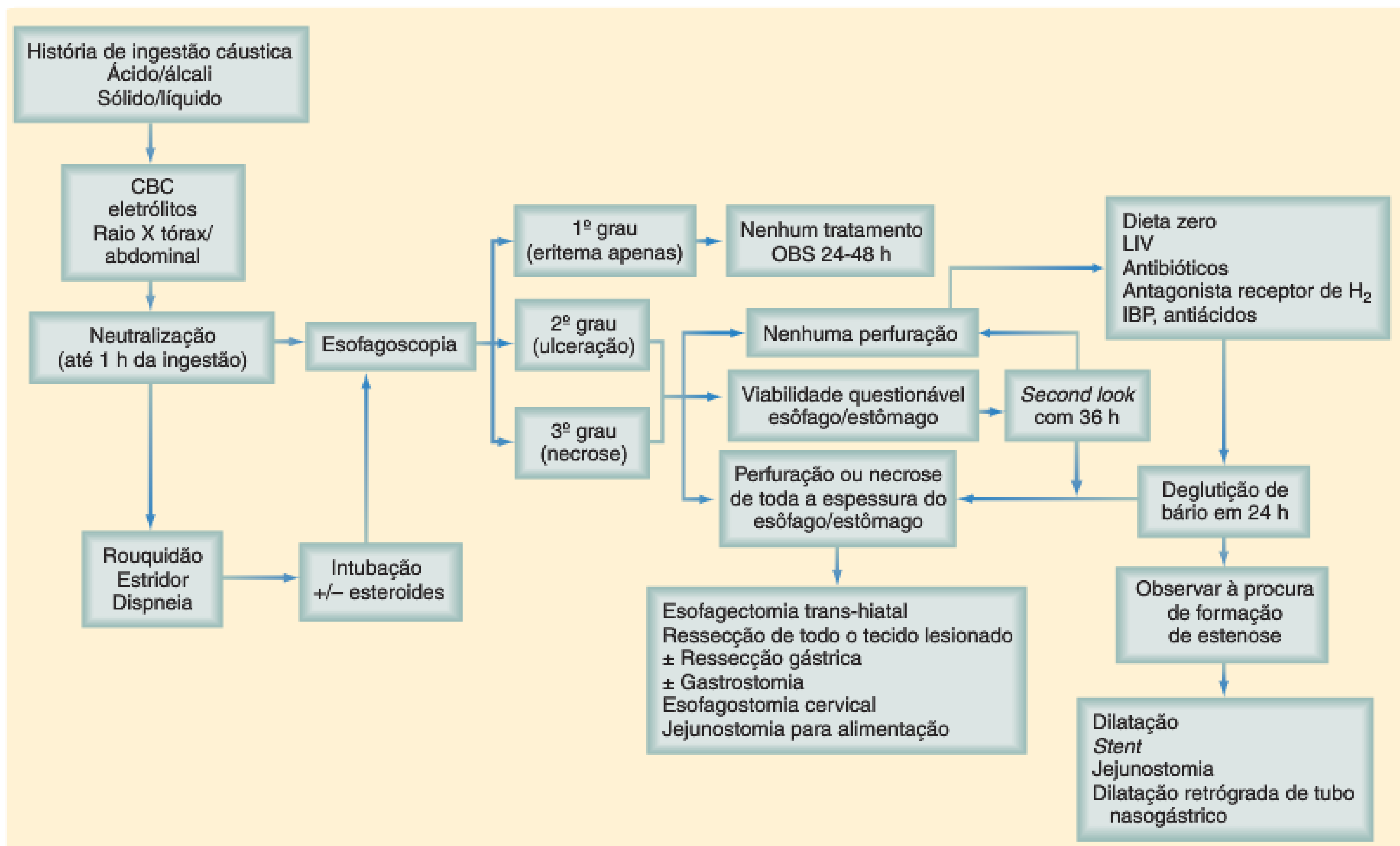


Figura 41-40 Tratamento de lesão cáustica do esôfago: fase aguda. LIV, líquidos IV; OBS, observe; IBP, inibidor de bomba de próton. (Modificada de Zwischenberger JB, Savage C, Bidani A: Surgical aspects of esophageal disease. Am J Respir Crit Care Med 164:1037-1040, 2001.)

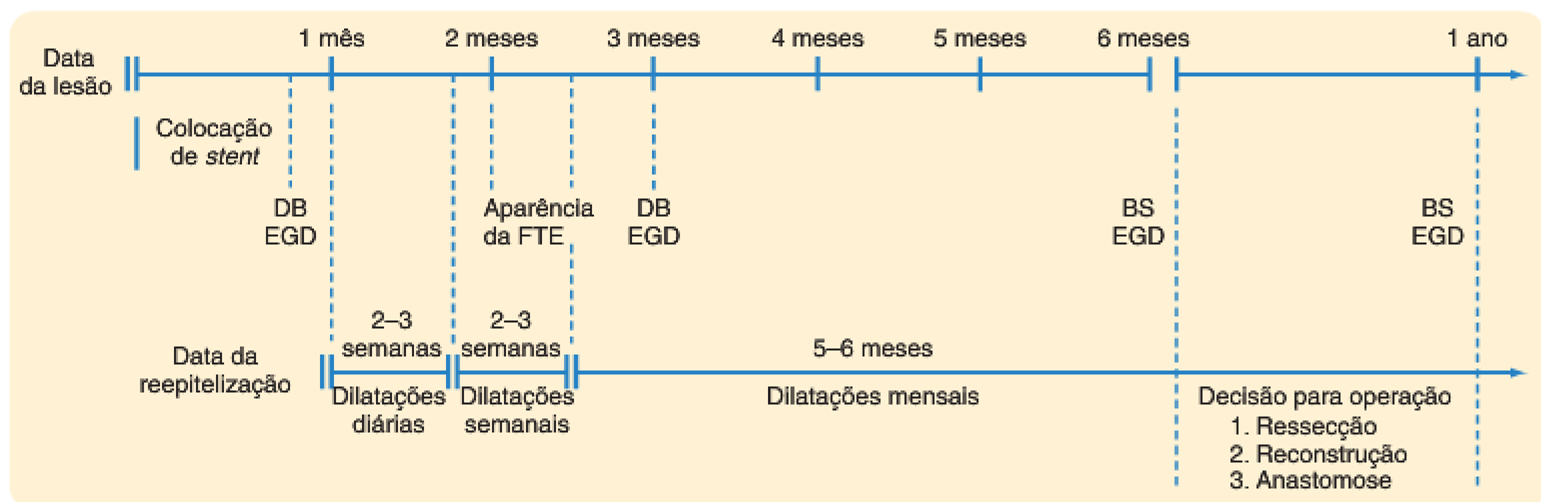


Figura 41-41 Tratamento de lesão cáustica do esôfago: fase crônica. DB, deglutição de bário; EGD, esofagogastroduodenoscopia; FTE, fístula transesofágica.

Reconstrução A restauração do trato alimentar é postergada até 6 meses a 1 ano. Neste tempo, o paciente recuperou-se do insulto agudo, a formação de cicatriz é completa e a falha do tratamento endoscópico nas estenoses já ocorreu. Nos pacientes cujo esôfago e estômago permanecem *in situ*, a ressecção dos órgãos lesionados é recomendada. A incidência de câncer esofágico em pacientes com lesão cáustica é 1.000 vezes maior que na população geral. A menos que haja um risco proibitivo, o esôfago e porções excessivamente cicatrizadas do estômago devem ser ressecados. A ressecção trans-hiatal do esôfago cicatrizado pode ser realizada com risco elevado, e a mobilização transtorácica é recomendada. O tratamento operatório precisa ser bem planejado. O tipo e rota do conduto, bem como o local de anastomose proximal, devem ser cuidadosamente pensados. Uma elevação gástrica é preferida, mas se apenas uma porção do estômago for viável, a porção distal do estômago pode ser

combinada com uma interposição jejunal. Para um enxerto com interposição de segmento longo, o cólon é preferido. O enxerto de substituição esofágica é colocado no espaço mediastinal posterior, se possível, e na posição retroesternal quando o mediastino posterior está excessivamente cicatrizado. O local da anastomose proximal é determinado pela extensão da lesão à hipofaringe e ao esôfago proximal.

Perfuração do Esôfago

Introdução

A perfuração do esôfago é uma emergência cirúrgica. A detecção precoce e o reparo cirúrgico nas primeiras 24 horas resultam em 80% a 90% de sobrevivência; após 24 horas, a sobrevivência cai para menos de 50%. Na apresentação, os pacientes com suspeita de terem uma perfuração com base na história inicial e no exame físico devem ser avaliados rapidamente de modo que a intervenção cirúrgica possa ser iniciada prontamente. A perfuração por vômito forçado (síndrome de Boerhaave), ingestão de corpo estranho ou trauma responde por 15%, 14% e 10% dos casos, respectivamente. A maioria das perfurações esofágicas ocorre após instrumentação endoscópica para diagnóstico ou procedimento terapêutico, incluindo dilatação, colocação de *stent* e fulguração com *laser*. Outras causas iatrogênicas que foram observadas incluem intubação endotraqueal difícil, inserção cega de uma minitraqueostomia, e lesão inadvertida durante dissecções no pescoço, tórax e abdome.

Síndrome de Boerhaave

O professor Hermann Boerhaave foi o primeiro a descrever esta síndrome após realizar uma autópsia no Barão Jan van Wassenaer. Após aliviar o desconforto pós-prandial por indução de vômito, o Barão morreu por perfuração esofágica distal que foi mais tarde observada em sua autópsia. Desde então tem sido elucidado que a êmese recorrente rompe o reflexo de vômito normal que permite o relaxamento do esfíncter, resultando em um aumento da pressão esofágica intratorácica e perfuração. A ruptura pós-emética do esôfago, agora conhecida como *síndrome de Boerhaave*, é apenas uma das muitas causas de ruptura esofágica. Achados semelhantes foram observados com trauma torácico cego, ataques epilépticos, defecação e parto, todos os quais são associados a maior pressão intra-abdominal. Uma laceração na mucosa esofágica, conhecida como laceração de Mallory-Weiss, também ocorre após náuseas e vômitos persistentes, mas não se associa a perfuração.

Sintomas e Diagnóstico

Os sintomas do pescoço, subesternais ou dor epigástrica são consistentemente associados a perfuração do esôfago e geram um alto índice de suspeita. Vômitos, hematêmese ou disfagia também podem acompanhá-los. Além disso, uma história de trauma, câncer esofágico em estado avançado, aflição violenta como vista na síndrome de Boerhaave, deglutição de um corpo estranho ou instrumentação recente podem trazer a questão de perfuração esofágica. Perfurações cervicais podem apresentar-se com pescoço doloroso em decorrência de contaminação do espaço paravertebral. As perfurações torácicas apresentam-se com dispneia e dor torácica retroesternal lateralizando para o lado da perfuração. As perfurações abdominais apresentam-se com dor epigástrica que se irradia para as costas se a perfuração for posterior. Precocemente, o paciente pode apresentar-se com taquipneia, taquicardia e febre baixa, mas existem outros sinais de perfuração. Com contaminação mediastinal e pleural, os pacientes evoluem para instabilidade hemodinâmica e choque. No exame, o ar subcutâneo no pescoço ou tórax, sons respiratórios reduzidos ou um abdome sensível são sugestivos de perfuração. Os valores laboratoriais de significado são uma contagem de leucócitos elevada e amilase salivar elevada no sangue ou líquido pleural.

O diagnóstico de uma perfuração esofágica pode ser feito radiograficamente. Um raio X do tórax pode demonstrar um hidropneumotórax. Um esofagograma com contraste é feito usando bário para uma suspeita de perfuração torácica e urografina para uma perfuração abdominal. O bário é inerte no tórax mas causa peritonite no abdome, enquanto a urografina aspirada pode causar pneumonite ameaçadora à vida. A maioria das perfurações são encontradas acima de GEJ na parede lateral esquerda do esôfago (Fig. 41-42), o que resulta em uma taxa de 10% de falso-positivo no esofagograma com contraste se o paciente não for colocado na posição de decúbito lateral. A TC do tórax mostra ar mediastinal e líquido no local da perfuração (Fig. 41-43). Uma endoscopia cirúrgica precisa ser realizada se o esofagograma for negativo ou se for planejada intervenção operatória. A lesão mucosa é sugerida se sangue, hematoma mucoso ou um retalho for visto ou se for difícil insuflar o esôfago.

Tratamento

O tratamento dos pacientes com perfuração esofágica ocorre tanto na UTI quanto na sala de operação. Os pacientes com perfuração esofágica podem evoluir rapidamente para instabilidade hemodinâmica e choque. Caso se suspeite de perfuração, medidas apropriadas de ressuscitação com a colocação de cateteres IV periféricos, um cateter urinário e uma via aérea segura são realizadas antes do paciente ser encaminhado a exames diagnósticos. Líquidos IV e antibióticos de amplo espectro são iniciados imediatamente, e o paciente é monitorado na UTI. O

Figura 41-42 **Esofagograma com bário de um esôfago perfurado. Observe o extravasamento de contraste para o tórax esquerdo.** (Modificada de Duranceau A: Perforation of the esophagus. In Sabiston DC [ed]: Textbook of Surgery. The Biological Basis of Modern Surgical Practice, 15th ed. Philadelphia. WB Saunders, 1997, p 761.)

paciente é mantido em dieta zero, e o acesso nutricional necessário é instituído. Um tubo nasogástrico é colocado apenas após as decisões de tratamento serem tomadas. Estas medidas conservadoras em geral são salvadoras e, no paciente que não vai se submeter a operação, elas são mantenedoras da vida.

A operação não está indicada para todo paciente com uma perfuração do esôfago, e o tratamento depende de muitas variáveis: estabilidade do paciente, extensão da contaminação, grau de inflamação, doença esofágica subjacente e localização da perfuração (Fig. 41-44*A*). O paciente estável terá uma série de opções de tratamento com base em outras variáveis. O paciente instável necessitará de avaliação e tratamento rápidos dependendo do grau de contaminação. Em pacientes que permanecem clinicamente estáveis sem sinais de sepse progressiva, uma perfuração bloqueada pode ser tratada de maneira conservadora. O paciente é mantido em dieta zero, e a nutrição é mantida por acesso enteral. Um *stent* endoluminal temporário pode ser colocado por endoscopia e removido após 6 a 12 semanas. Esofagograma de intervalo ou esofagoscopia é feita para determinar quando a perfuração cicatriza. A resolução parcial da perfuração é tratada com manutenção da terapia conservadora. A persistência ou a progressão da perfuração sem evidência de cicatrização é tratada com intervenção cirúrgica no paciente estável. Durante o curso do tratamento conservador, se a condição clínica do paciente deteriorar ou a perfuração não estiver mais bloqueada, indica-se intervenção cirúrgica. No paciente instável com uma perfuração bloqueada, um *stent* temporário pode ser colocado e medidas conservadoras iniciadas. No paciente instável com uma perfuração livre, a intervenção cirúrgica com desbridamento do tecido desvitalizado, derivação esofágica ou ressecção, criação de uma esofagostomia, drenagem ampla, colocação de uma gastrostomia e jejunostomia para alimentação está indicada.

A variável mais crítica que determina o tratamento cirúrgico de uma perfuração esofágica é o grau de inflamação circundando a perfuração. Quando os pacientes se apresentam em 24 horas da perfuração, a inflamação é geralmente mínima, e o reparo cirúrgico primário é recomendado. Com o tempo, a inflamação progride, e os tecidos tornam-se friáveis e podem não ser receptivos ao reparo primário. O denominado período de ouro para fechamento primário de uma perfuração esofágica é entre as primeiras 24 horas. Embora o reparo primário seja usualmente possível neste intervalo de tempo, ele não é um período limítrofe. Se um leito saudável de tecido for encontrado durante a exploração cirúrgica, o reparo primário da perfuração é aceitável em qualquer momento. Se uma reação inflamatória grave ou mediastinite estiver presente e os tecidos não forem receptivos ao reparo primário, um retalho de músculo é realizado. Todos os reparos são reforçados com retalhos de tecido saudáveis e amplamente drenados. Se o reparo primário ou retalho de músculo falhar, a ressecção ou exclusão do esôfago com esofagostomia cervical, gastrostomia, jejunostomia para alimentação e reconstrução postergada é recomendada. A ressecção é recomendada para pacientes com perfurações de nível médio a alto. A exclusão é recomendada para perfurações baixas em que a preservação do esôfago é possível ou em qualquer paciente instável no qual a ressecção poderia não ser tolerada.

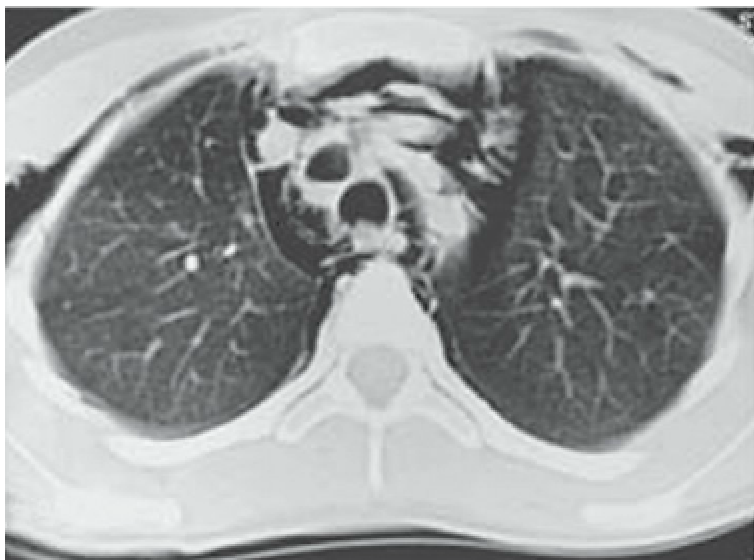


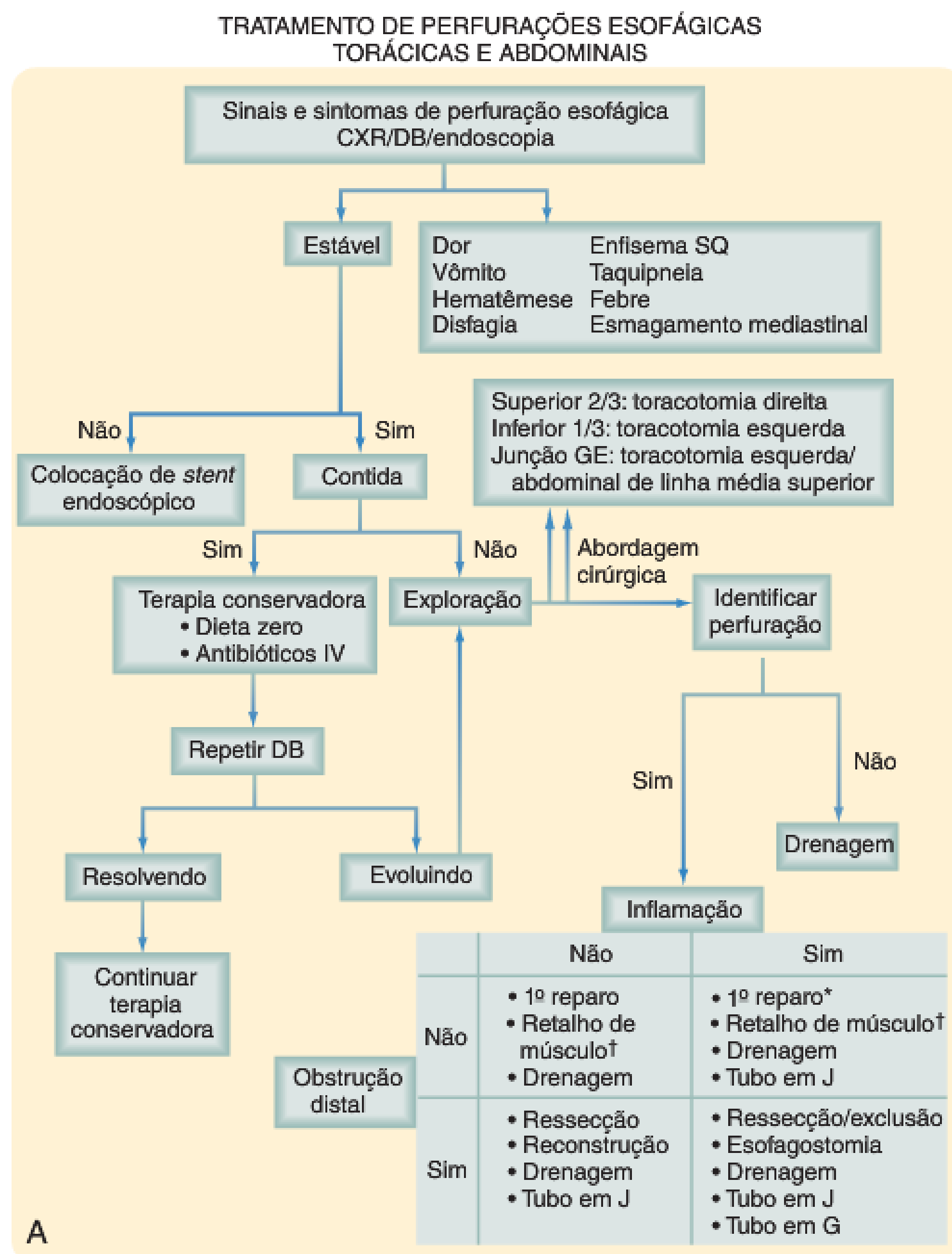
Figura 41-43 **TC de um esôfago perfurado. Observe o ar e o líquido no mediastino.** (Modificada de Duranceau A: Perforation of the esophagus. In Sabiston DC [ed]: Textbook of Surgery. The Biological Basis of Modern Surgical Practice, 15th ed. Philadelphia. WB Saunders, 1997, p 761.)

Existem quatro condições fundamentais do esôfago que afetam o tratamento de uma perfuração livre do órgão: carcinoma ressecável, megaesôfago por acalasia em estádio terminal, estenose péptica grave, ou uma história de ingestão cáustica. Se qualquer destes estados de doença estiver presente, o reparo primário, mesmo na presença de um leito tecidual saudável, não é recomendado. Cada uma destas entidades associa-se a estenose distal e obstrução. O reparo de uma perfuração sem resolução de uma obstrução distal resulta em formação de fístula. Nestas circunstâncias, a ressecção do esôfago com reconstrução imediata é preferida se o paciente estiver estável. No paciente instável, a ressecção esofágica com esofagostomia cervical, gastrostomia e jejunostomia para alimentação com reconstrução postergada é recomendada. No paciente com câncer irressecável, um *stent* esofágico pode ser colocado. Se isto não contiver a deiscência, então a exclusão esofágica, assim como derivação com colocação de uma gastrostomia e jejunostomia, é indicada.

A variável final a considerar no tratamento cirúrgico das perfurações do esôfago é a localização da perfuração. As perfurações cervicais são abordadas por incisão do pescoço no mesmo lado da perfuração (Fig. 41-44*B*). Pequenas perfurações podem ser difíceis de encontrar, e a drenagem sem fechamento primário em geral é adequada. Se o reparo primário for realizado, em geral não é necessário um retalho de músculo, mas a colocação de drenos é importante. No evento de uma grande perfuração que se tenta fechar primariamente, um retalho de uma faixa de músculo rodada pode ser usado para sustentar o reparo.

As perfurações torácicas são abordadas através do tórax direito para os dois terços superiores do esôfago e pelo tórax esquerdo para o terço inferior. O espaço intercostal é escolhido com base na localização da perfuração: quarto espaço intercostal direito se a perfuração for no nível da carina ou acima dela, sexto espaço intercostal direito para perfurações do esôfago médio e sétimo espaço intercostal esquerdo para perfurações do terço inferior do esôfago. As perfurações abdominais são abordadas pelo tórax esquerdo e abdome. Se a perfuração contaminar livremente o espaço peritoneal e for verdadeiramente intra-abdominal com nenhum componente intratorácico, usa-se uma abordagem abdominal. Entretanto, esta é uma circunstância rara, e a maioria das perfurações do esôfago abdominal é abordada por uma toracotomia esquerda. Os retalhos de músculo não são prontamente acessíveis nesta área, e em vez disso um reparo primário nesta localização é sustentado com um retalho pleural ou uma fundoplicatura.

As perfurações do esôfago são desafiadoras para tratar. Tradicionalmente, a taxa de mortalidade era perto de 80% nos pacientes com perfuração livre. Avanços na tecnologia da imagem, nas técnicas cirúrgicas e o progresso da medicina de



	Não	Sim
Não	• 1º reparo • Retalho de músculo† • Drenagem	• 1º reparo* • Retalho de músculo† • Drenagem • Tubo em J
Sim	• Ressecção • Reconstrução • Drenagem • Tubo em J	• Ressecção/exclusão • Esofagostomia • Drenagem • Tubo em J • Tubo em G

Figura 41-44 Tratamento de perfurações do esôfago. **A,** Torácica e abdominal. DB, deglutição de bário.
*Avaliar capacidade do reparo primário.
†Fundoplicatura gástrica usada no abdome em lugar de um retalho.

assistência crítica melhoraram muito os resultados desta uma vez devastadora doença adquirida. Existem poucas áreas na arena cirúrgica em que o conhecimento e a habilidade se juntam de tal maneira. O reconhecimento da apresentação, assim como a compreensão do tratamento detalhado dos pacientes com perfurações esofágicas, é essencial e em muitas circunstâncias salva uma vida.

Fístulas Traqueoesofágicas Adquiridas

Introdução

Uma fístula traqueosofágica (FTE) é um trajeto epitelializado entre o esôfago e a traqueia. As fístulas podem ser o resultado de causas benignas ou malignas. As FTE mais benignas ocorrem como uma complicação de intubação e lesão traqueal relacionada com o *cuff*.[19] O trauma penetrante e fechado, radiação, operação e ingestão cáustica também são causas comuns. O movimento excessivo do tubo endotraqueal, infecções, uso de esteroides, hipotensão e diabetes são todos fatores de risco associado. Historicamente, os *cuffs* de traqueostomia de alta pressão foram responsáveis por muitas fístulas. Desde o advento do *cuffs* de baixa pressão e alto volume, a incidência de FTE relacionada com o *cuffs* caiu significativamente, e as fístulas são agora observadas em apenas 0,5% dos pacientes que se submetem a uma traqueostomia. As fístulas podem também ocorrer como resultado de erosão de tumor do esôfago para a traqueia ou da traqueia para o esôfago. O tratamento e os resultados variam de acordo com a etiologia da fístula.

Sintomas e Diagnóstico

Independentemente do tamanho e da localização da FTE, a maioria dos pacientes apresenta-se com sintomas semelhantes. Tosse persistente com alimentos e a produção de muco com bile são queixas prevalentes. Infecções respiratórias frequentes, inclusive pneumonia, são comuns nas fístulas grandes. Febre sugere contaminação macroscópica dos pulmões. O diagnóstico

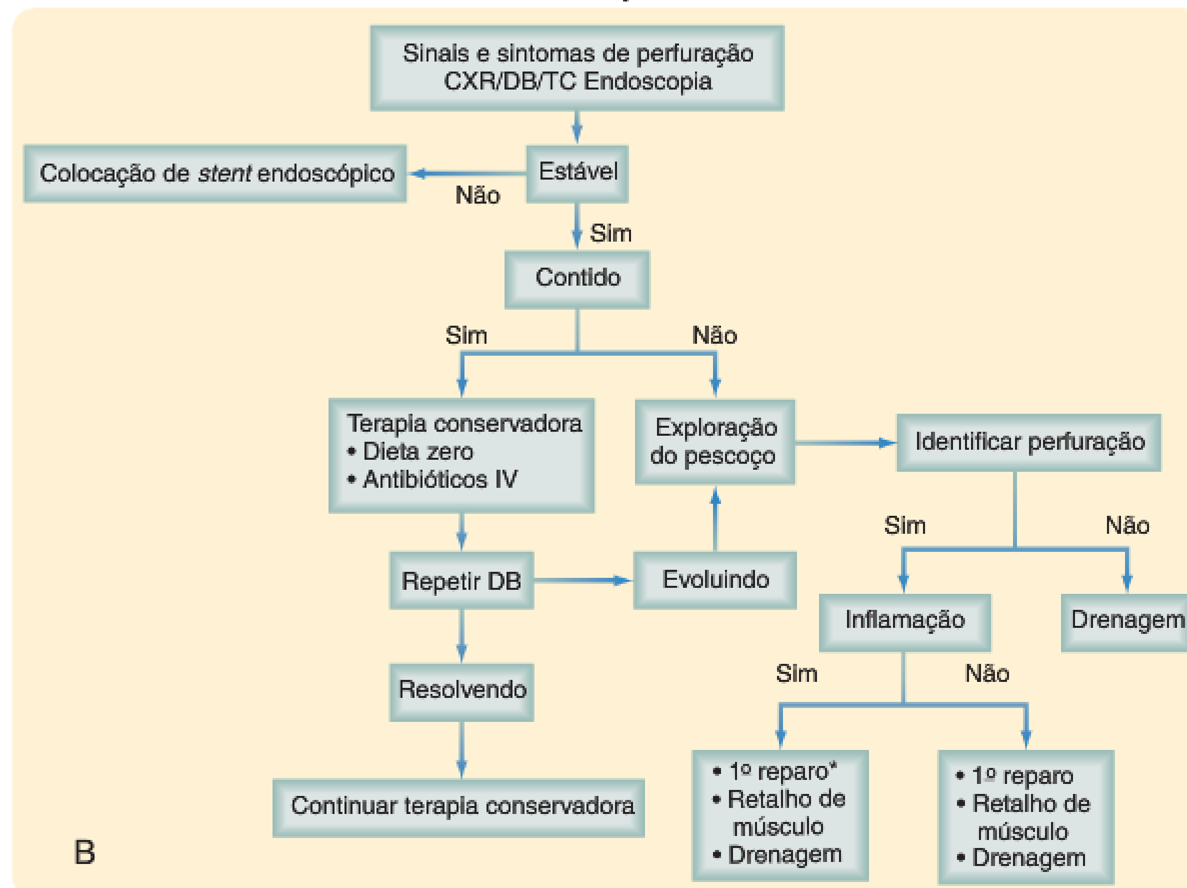


Figura 41-44, cont. **B,** Tratamento de perfurações cervicais do esôfago. DB, deglutição de bário.
* Capacidade de acesso para fazer o reparo primário.

é feito por endoscopia, broncoscopia e esofagograma com bário. O endoscopista experiente é o melhor para identificar uma FTE. Tanto a endoscopia quanto a broncoscopia são realizadas no mesmo cenário. O tamanho da fístula e a localização com relação a carina, cordas vocais e o EES e o EEI são observados claramente. Um esofagograma com bário é útil para identificar a lateralidade e é essencial em situações em que não se dispõe de um endoscopista experiente. A radiografia irá demonstrar uma opacificação rápida do esôfago com opacificação fraca da via respiratória no nível da fístula e abaixo dele (Fig. 41-45). A ausência de bário na via respiratória acima do nível da fístula elimina a possibilidade de aspiração como causa da opacificação da via respiratória. A TCAR também obteve êxito na detecção de fístulas traqueoesofágicas. Avanços recentes têm permitido reconstruções sagital, coronal e tridimensional que podem ajudar a identificar pequenos trajetos fistulosos.[20]

Tratamento

O tratamento da FTE ocorre em dois estádios. O primeiro estádio envolve a preservação de contaminação adicional dos pulmões. O paciente é mantido em dieta zero, e um tubo de alimentação (gastrostomia ou jejunostomia) é colocado. Antibióticos IV são administrados para ajudar a melhorar a infecção que em geral se localiza no pulmão. Um *stent* esofágico temporário é colocado se a fístula for grande e houver evidência de contaminação macroscópica. A proteção da via respiratória pode incluir intubação com colocação de um *cuff* abaixo da fístula para ajudar a isolar a via respiratória distal da contaminação entérica. O segundo estádio envolve obliteração do trato fistuloso e pode ser feito endoscopicamente ou cirurgicamente. A ablação endoscópica exige intervenções repetidas, a cada 3 a 4 semanas, em um período de 3 meses durante o qual o paciente permanece em dieta zero. É uma opção razoável em pacientes com fístulas pequenas ou em pacientes muito debilitados para se submeterem a uma operação. A aplicação de colas biológicas para obliterar um trajeto fistuloso pequeno também pode ser feita com algum sucesso.[21] Na maioria dos casos, o reparo cirúrgico é necessário. Embora o reparo cirúrgico seja muito mais extenso, a maioria dos pacientes se recupera rapidamente e é capaz de iniciar a alimentação uma semana após a operação. Toda tentativa é feita para desmamar o paciente da ventilação mecânica antes da intervenção definitiva porque a ventilação com pressão positiva pós-operatória aumenta a taxa de deiscência do reparo.

O reparo cirúrgico de uma FTE dá-se em três estádios. O primeiro estádio é a exposição do trajeto fistuloso através de uma incisão cervical ou toracotomia. O segundo estádio é a ressecção segmentar da traqueia e reparo primário do esôfago. O estádio três é a retirada de um retalho de músculo apropriado e sua colocação entre a traqueia e o esôfago para encorajar a cicatrização, conter deiscências e prevenir futura fistulização. Embora possa não ser necessário ressecar um segmento da traqueia associado ao trajeto fistuloso, tem-se notado que no caso de reparo de uma FET pós-intubação, a ressecção traqueal e a anastomose primária reduzem a taxa de estenose traqueal mesmo na ausência de lesão traqueal óbvia.[22]

Outras Fístulas Esofágicas

Outros tipos de fístulas envolvendo o esôfago podem ocorrer após manipulação cirúrgica. As fístulas do esôfago ou enxertos de substituição, como o estômago ou o cólon, podem formar-se

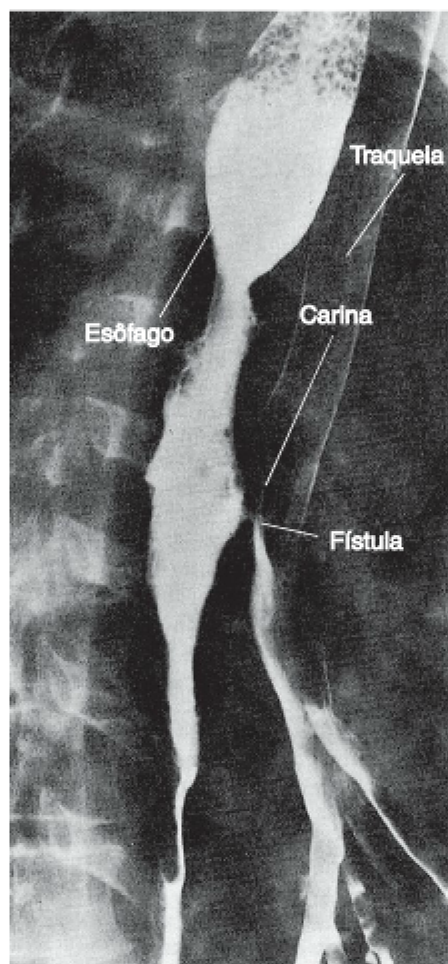


Figura 41-45 **Esofagograma com bário de uma fístula traqueoesofágica**. (Modificada de Little AG: Esophageal bypass, In Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, et al [eds]: Esophageal Surgery, 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 2002, p 896.)

em qualquer parte da via respiratória, espaço pleural ou mediastino. A ruptura de locais anastomóticos ou linhas de grampo gástrico podem causar infecções localizadas que erodem na via respiratória ou no mediastino. Embora a maioria das fístulas esofágicas para a via respiratória ocorra no nível da traqueia, fístulas para os brônquios e vias respiratórias distais também podem surgir. Divertículos por tração, infecções mediastinais localizadas e perfurações isquêmicas de condutos de substituição esofágica podem levar à formação de fístulas para as vias respiratórias distais. Os pacientes apresentam-se com sintomas de FTE, e o tratamento é semelhante ao dos pacientes que se apresentam com perfurações esofágicas.

TUMORES BENIGNOS E CISTOS

Os tumores benignos do esôfago são incomuns e constituem menos de 1% de todas as neoplasias esofágicas. Eles podem ser encontrados na parede muscular ou na luz do esôfago e são identificados como tumores sólidos, cistos ou pólipos fibrovasculares (Tabela 41-5). Cerca de 60% das lesões esofágicas benignas são leiomiomas, 20% são cistos, 5% são pólipos e os 5% restantes são um *potpourri* de neoplasias. As lesões intramurais são tumores sólidos ou cistos e são constituídos de músculo liso e tecido fibroso em proporções variáveis. Os leiomiomas são de longe os mais comuns, enquanto os outros (papilomas, fibromas, miomas, lipomas, neurofibromas, hemangiomas, adenomas e tumores glomosos) são todos raros.

Leiomioma

Introdução

Os leiomiomas constituem 60% de todos os tumores esofágicos benignos. São achados em homens com um pouco mais de frequência que em mulheres e tendem a apresentar-se na quarta e quinta décadas de vida. Originam-se da camada mesenquimal do desenvolvimento embriológico e são achados nos dois terços distais do esôfago em mais de 80% das vezes. Eles são em geral solitários e permanecem intramurais, causando sintomas conforme aumentam. Recentemente, têm sido classificados como tumor estromal gastrointestinal (GIST). Os GIST são os mais comuns tumores mesenquimais do trato gastrointestinal e podem ser benignos ou malignos. Quase todos os GIST ocorrem de mutações do oncogene *c-KIT*, que codifica para a expressão de *c-KIT* (CD117). A identificação deste marcador molecular é considerada o critério mais específico para este diagnóstico.[23] O leiomioma verdadeiro ou tumor não GIST (c-*KIT*-negativo) é atualmente bastante raro. Todos os leiomiomas são benignos com transformação maligna sendo rara.

Sintomas e Diagnóstico

Muitos leiomiomas são assintomáticos, e acredita-se que muitos não sejam detectados durante a vida. Disfagia e dor são os sintomas mais comuns e podem ocorrer mesmo nos menores tumores. A localização e o tamanho tendem a não se correlacionar com os sintomas; entretanto, tumores entre a coluna e a via respiratória com frequência causarão disfagia mesmo quando o tumor tem 1 cm de tamanho. Uma radiografia do tórax não costuma ser útil para diagnosticar um leiomioma, mas no esofagograma com bário o leiomioma tem uma aparência característica. Uma massa mole, bem definida, não circunferencial com bordas distintas é vista (Fig. 41-46). Durante a endoscopia, nota-se compressão extrínseca, e a mucosa sobrejacente é observada como intacta. Apesar desta compressão, o endoscópio é passado distalmente com facilidade conforme o esôfago se acomoda. O diagnóstico pode ser feito por um ultrassom endoscópico, que irá demonstrar uma massa hipoecoica na submucosa ou muscular própria. A biopsia endoscópica é evitada porque a aderência mucosa subsequente à massa aumenta a chance de perfuração mucosa durante a ressecção cirúrgica.

Tratamento

Os leiomiomas são tumores de crescimento lento com raro potencial maligno, que continuarão a crescer, tornando-se progressivamente sintomáticos com o tempo. Embora a observação seja aceitável nos pacientes com tumores assintomáticos pequenos (< 2 cm) ou outras condições comórbidas significativas, na maioria dos pacientes a ressecção cirúrgica é defendida. Não existem tratamentos clínicos conhecidos para os leiomiomas esofágicos; entretanto, a imatinib (um inibidor da tirosina cinase) é a terapia usada em outros tumores GIST podendo ter algum benefício nos leiomiomas esofágicos. A enucleação cirúrgica do tumor ainda é o padrão de tratamento e é realizada através de toracotomia ou com assistência de vídeo ou robótica. As lesões do esôfago médio ou proximal são removidas pelo tórax direito; aquelas de origem distal são removidas pelo tórax esquerdo. A morbidade é baixa, de menos de 5%, e inclui lesão mucosa inadvertida e pneumonia. A taxa de mortalidade é inferior a 2%, e o sucesso no alívio da disfagia aproxima-se de 100%.[24]

Cistos Esofágicos

Introdução

Os cistos esofágicos são a segunda lesão benigna mais comum do esôfago. Podem ser congênitos ou adquiridos. Os cistos congênitos surgem de vacúolos persistentes na parede do intes-

Tabela 41-5 Classificação Histogenética de Tumores Benignos Esofágicos

ORIGEM DO TECIDO DA PAREDE ESOFÁGICA	TIPO DE TUMOR	TIPO DE TECIDO
Mucosa		
Revestimento epitelial		
Epitélio escamoso estratificado normal	Papiloma espinocelular	Epitelial
Epitélio colunar metaplásico adquirido	Adenoma verdadeiro (raro) ou hiperplasia adenomatosa	Epitelial
Lâmina própria		
Glândulas mucosas cárdicas esofágicas simples	Cisto de retenção mucosa	Epitelial
	Adenoma verdadeiro (raro)	Epitelial
Revestimento epitelial e lâmina própria	Pseudotumor inflamatório	Mesenquimal
	Pólipo fibrovascular	Mesenquimal
Muscular da mucosa	Leiomioma	Não epitelial
Prega de mucosa gástrica inflamada na junção gastroesofágica	Pólipo de refluxo inflamatório	Complexo pólipo-prega de refluxo
Submucosa		
Glândulas mucosas esofágicas próprias	Cisto de retenção mucosa	Epitelial
	Adenoma	Epitelial
Tecido vascular conjuntivo	Pólipo fibrovascular (fibrolipoma, fibromixoma)	Mesenquimal
Vaso sanguíneo	Hemangioma	Mesenquimal
Célula de Schwann	Tumor de células granulares	Mesenquimal
	Neurilemoma	Mesenquimal
Muscular Própria		
Músculo estriado (terço superior)	Rabdomioma	Mesenquimal
Músculo liso (dois terços inferiores)	Leiomioma	Mesenquimal
Fibra nervosa	Neurofibroma	Mesenquimal
Célula de Schwann	Tumor de célula granular	Mesenquimal
	Neurilemoma	Mesenquimal
Túnica Adventícia		
Tecido conjuntivo	Fibroma	Mesenquimal
Plexo nervoso	Schwannoma (neurilemoma)	Mesenquimal
Tecidos Ectópicos		
Glândula sebácea	Adenoma	Epitelial
Restos traqueobrônquicos	Coristoma	Tecidos mistos

De Shamji F, Todd TRJ: Benign tumors. In Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, et al (eds): Esophageal Surgery, 2nd ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2002, p. 639.

tino anterior durante o desenvolvimento embrionário. São revestidos por epitélio colunar simples, colunar ciliado pseudoestratificado ou escamoso estratificado. São encontrados dentro ou em íntima proximidade com a parede esofágica. Ao longo do tempo, eles se enchem com muco e aumentam de tamanho, causando sintomas de obstrução. A maioria dos cistos congênitos se apresentará no primeiro ano de vida e são descobertos no terço superior do esôfago. Os cistos dos dois terços inferiores manifestam-se na infância. Os cistos adquiridos são provavelmente resultado de obstrução dos ductos excretores das glândulas esofágicas. Eles são achados no esôfago inferior e tendem a apresentar-se mais tarde na vida.

Sintomas e Diagnóstico

A maioria dos cistos, congênitos ou adquiridos, permanece assintomática até serem grandes o suficiente para obstruir a luz esofágica. Os sintomas de disfagia ou infecções respiratórias recidivantes por aspiração de líquido do cisto ou de um trajeto fistuloso para a via respiratória são comuns. Cistos grandes podem invadir apenas a via respiratória causando sintomas de dispneia aos esforços. O diagnóstico é feito com esofagograma com bário ou TC (Fig. 41-47). Uma massa ovalada aparecerá obstruindo a luz do esôfago semelhante àquela vista no leiomioma. O USE é útil para distinguir um cisto de uma massa sólida e ajuda na aspiração do cisto para diagnóstico.

Tratamento

Se não tratado, um cisto esofágico aumentará de tamanho, resultando em obstrução, infecção ou ruptura. A aspiração do cisto isoladamente não é adequada porque o cisto irá se refazer. A ressecção cirúrgica do cisto necessita ser considerada em todos os pacientes sempre que possível. A ressecção extramucosa ou enucleação é preferida e feita por uma incisão no pescoço ou toracotomia. Um trajeto fistuloso para a via respiratória pode estar presente. Se um for encontrado, ele é ligado e seccionado.

Pólipos Fibrovasculares

Introdução

Pólipos fibrovasculares são tumores incomuns do esôfago e são vistos em homens de 60 a 70 anos de idade. A maioria (85%) é localizada no esôfago cervical abaixo do músculo cricofaríngeo. São compostos de tecido conjuntivo edematoso contendo vasos sanguíneos e tecido gorduroso. Eles começam como tumores mucosos pequenos e aumentam com o tempo. Alguns

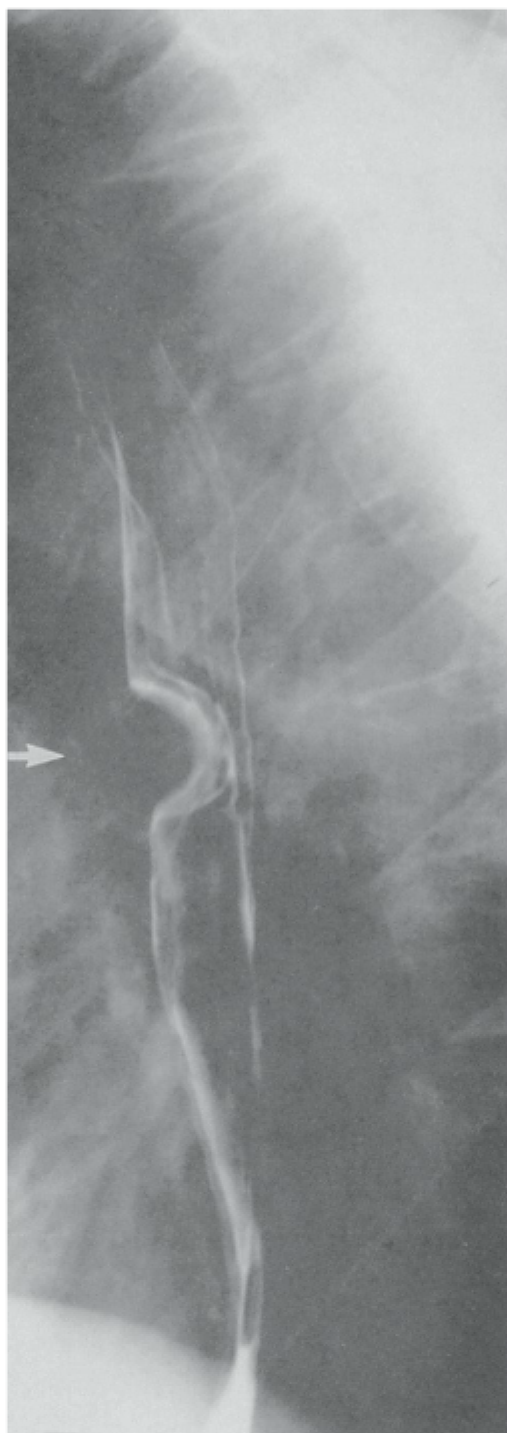


Figura 41-46 **Esofagograma com bário mostrando um leiomioma. Observe as margens distintas, moles, características da massa.** (De Samji F, Todd TR: Bening tumors. In Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, et al [eds]: Esophageal Surgery, 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 2002, p 640.)

podem crescer para um tamanho substancial e têm pedículos extremamente longos. O pedículo pode ser muito fino ou espesso e extremamente vascular. A mucosa sobrejacente pode ser ulcerada por trauma e infecção. Embora eles sejam lesões benignas, alguns pólipos podem abrigar carcinoma e necessitam ser completamente avaliados.

Sintomas e Diagnóstico

Os pólipos pedunculados são geralmente assintomáticos até crescerem o suficiente para causar disfagia por obstrução da luz do esôfago. Podem ocorrer sangramentos das ulcerações da mucosa que resultam em sangramento gastrointestinal lento. O diagnóstico é feito na endoscopia ou no esofagograma com bário. A avaliação endoscópica pode deixar passar lesões pequenas porque a superfície do pólipo é semelhante à mucosa esofágica normal. A espessura do pedículo e o tamanho da massa tumoral são observados. As biopsias da mucosa sobrejacente são feitas para excluir câncer. Um esofagograma com bário demonstra um defeito de enchimento irregular do esôfago com estenose distal (Fig. 41-48*A*), e a TC identifica a massa intraluminar dentro do esôfago (ver Fig. 41-48*B*).

Tratamento

Todos os pólipos fibrovasculares são removidos. Se não tratados, eles continuarão a crescer e obstruir a luz esofágica. A remoção endoscópica com eletrocautério é indicada se a massa for pequena (< 2 cm) ou se o pedículo não for ricamente vascularizado. Pólipos grandes podem ser removidos endoscopicamente; entretanto, eles são difíceis de ser retirados do esôfago através do músculo cricofaríngeo. Há uma risco de obstrução de via respiratória com a remoção endoscópica de pólipos grandes que não passam com facilidade pela faringe. A ressecção cirúrgica é recomendada para todas as massas com mais de 8 cm de comprimento ou que tenham um pedículo ricamente vascularizado (ver Fig. 41-48*C*). Dependendo da localização da massa, a ressecção é feita por uma incisão cervical ou uma toracotomia.

CARCINOMA DO ESÔFAGO

Introdução

O câncer esofágico é o câncer de crescimento mais rápido nos EUA. Continua sendo o sexto processo maligno mais comum, com uma incidência de 20 por 100.000 e representa 4% dos cânceres recentemente diagnosticados na América do Norte. No mundo todo, o câncer de esôfago é ainda mais prevalente, atingindo uma incidência de 160 por 100.000 em partes da China e da África do Sul e 540 por 100.000 no Cazaquistão. O carcinoma espinocelular ainda responde pela maioria dos cânceres esofágicos diagnosticados. Entretanto, nos EUA, o adenocarcinoma esofágico é observado em até 70% dos pacientes que se apresentam com câncer esofágico. A distribuição do câncer esofágico por sexo, idade e raça é influenciada pelo tipo de célula. A proporção homem:mulher para carcinoma espinocelular é de 3:1; em contrapartida, a proporção para adenocarcinoma é de 15:1 na quinta década de vida. O carcinoma espinocelular é raramente observado antes de 30 anos de idade, com as taxas mais altas de mortalidade observadas entre homens entre 60 e 70 anos de idade. O adenocarcinoma é infrequentemente observado antes de 40 anos e aumenta em incidência com a idade. Discrepâncias raciais são observadas. O adenocarcinoma é uma doença que afeta homens brancos, enquanto o carcinoma espinocelular afeta predominantemente homens afro-americanos.

O carcinoma espinocelular surge da mucosa escamosa que é nativa do esôfago e é encontrada no terço superior e médio do esôfago 70% das vezes. Este tipo de câncer deve-se à exposição a fatores ambientais. O tabagismo e o álcool aumentam o risco de cânceres do trato digestivo superior em 5 vezes. Combinados, o risco aumenta de 25 a 100 vezes. Aditivos de alimentos, inclusive nitrosaminas encontradas em alimentos defumados e com picles, ingestão por longos períodos de líquidos quentes e vitamina (vitamina A) e deficiências minerais (zinco e molibdênio) têm sido implicados. Outros distúrbios que expõem o esôfago a trauma mucoso incluindo ingestão cáustica, acalasia, bulimia, tilose (um traço dominante autossô-

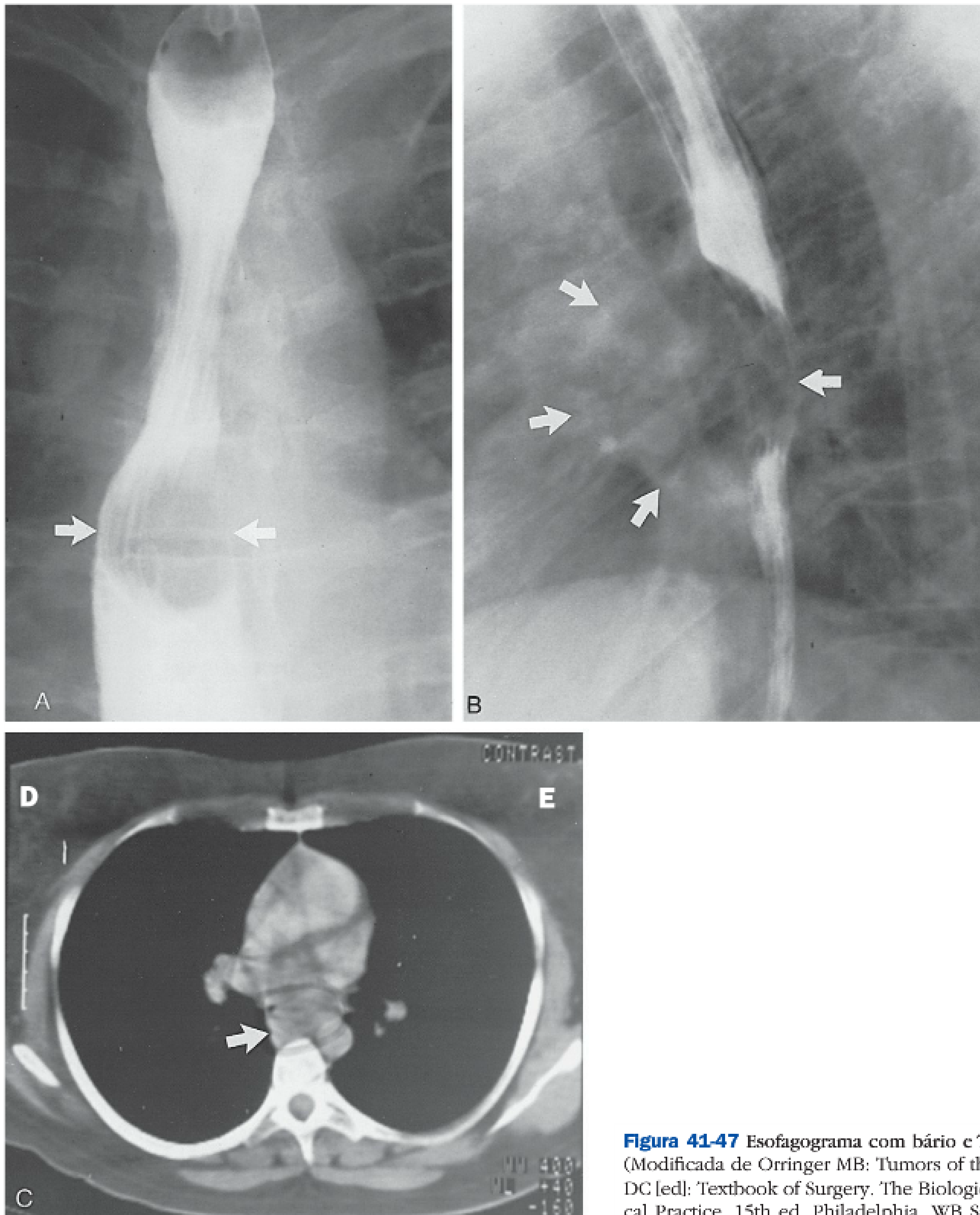


Figura 41-47 **Esofagograma com bário e TC de um cisto esofágico.** (Modificada de Orringer MB: Tumors of the esophagus. In Sabiston DC [ed]: Textbook of Surgery. The Biological Basis of Modern Surgical Practice, 15th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1977, p 746.)

mico herdado), síndrome de Plummer-Vinson, radiação por feixe externo e divertículos esofágicos têm associações conhecidas com carcinoma espinocelular. A taxa de sobrevida em 5 anos varia, mas pode ser tão boa quanto 70% nas lesões polipoides e tão ruim quanto 15% nos tumores avançados.

Uma vez uma doença relativamente incomum, o adenocarcinoma esofágico agora responde por quase 70% de todos os carcinomas esofágicos diagnosticados nos EUA e nos países ocidentais. Existem vários fatores que são responsáveis por esta mudança no tipo de célula:

1. Maior incidência de DRGE
2. Dieta ocidental
3. Maior uso de medicamentos de supressão ácida

A ingesta de cafeína, gorduras e alimentos ácidos e picantes leva a redução do tônus no LESD e a um aumento no refluxo. Como medida adptativa, o esôfago distal de revestimento escamoso muda para tornar-se revestido com epitélio colunar metaplásico (esôfago de Barrett). As mudanças progressivas de células metaplásicas (esôfago de Barrett) para células displásicas pode levar ao desenvolvimento de adenocarcinoma esofágico. Histologicamente, o adenocarcinoma esofágico surge de um de três lugares:

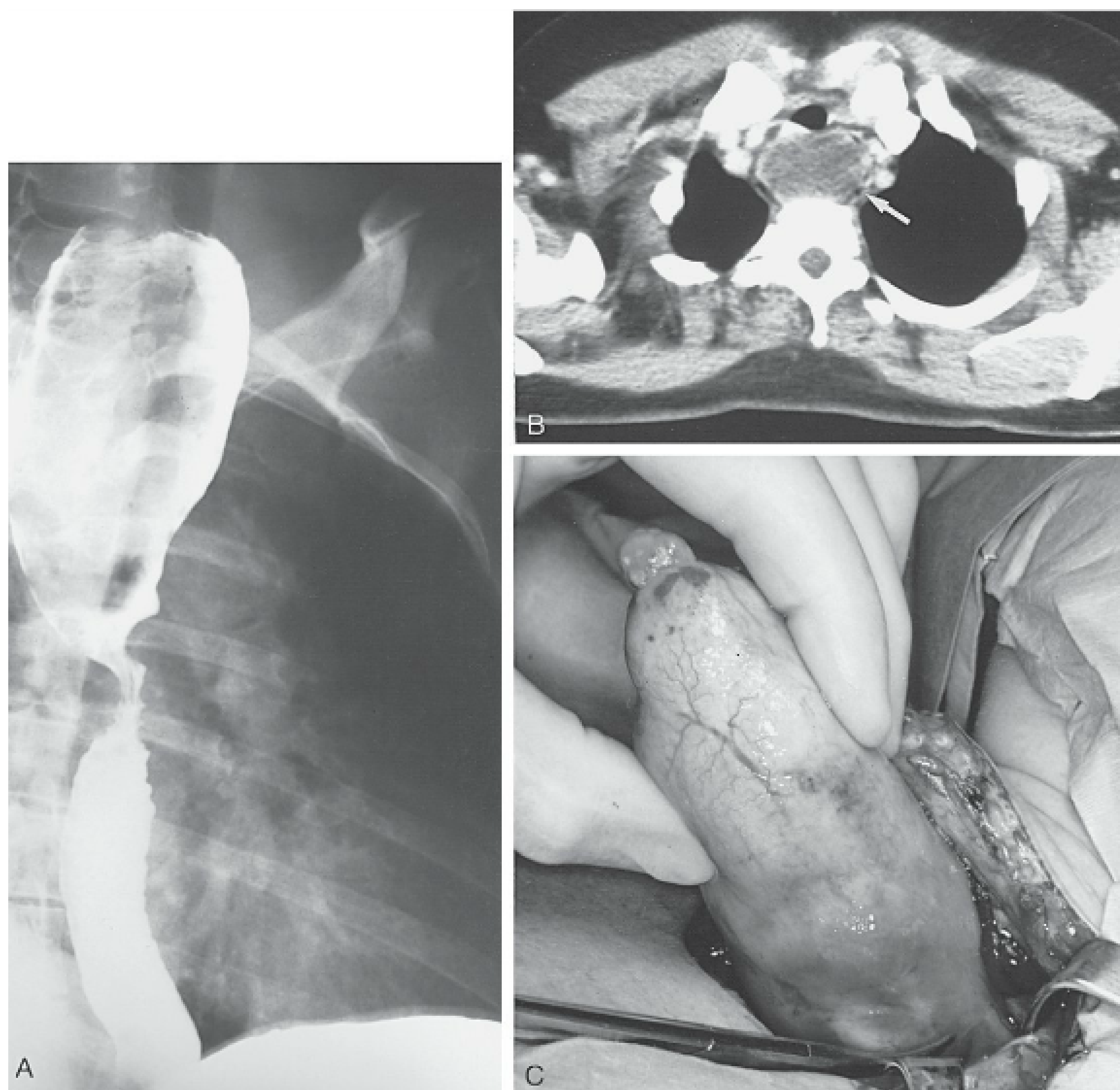


Figura 41-48 **Esofagograma com bário (A) e TC (B) de um pólipo esofágico. C, Ressecção de um grande pólipo esofágico.** (Modificada de Orringer MB: Tumors of the esophagus. In Sabiston DC [ed]: Textbook of Surgery. The Biological Basis of Modern Surgical Practice, 15th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1977, p 747.)

1. Glândulas submucosas do esôfago
2. Ilhas heterotópicas do epitélio colunar
3. Degeneração maligna do epitélio colunar metaplásico (esôfago de Barrett)

Existem várias doenças intrínsecas do esôfago que são consideradas pré-malignas. Os pacientes com síndrome de Plummer-Vinson, uma doença de deficiência e ferro e vitaminas que resulta em atrofia da mucosa orofaríngea e esofágica, tem um risco aumentado de desenvolvimento de cânceres de células escamosas do esôfago cervical. A tilose, uma síndrome familiar incomum caracterizada por espessamento da pele das solas e palmas, tem um risco estimado de 40% de desenvolvimento de carcinoma espino-celular que parece ser geneticamente relacionado. A acalasia, um distúrbio da motilidade esofágica associa-se a um risco 16 vezes maior de carcinoma espinocelular nas doenças em estádio tardio. Tanto as estenoses esofágicas quanto os divertículos têm sido relatados como associados a risco pequeno mas aumentado de cânceres esofágicos. O esôfago de Barrett, ou epitélio colunar metaplásitco no esôfago, é associado a risco 40 vezes aumentado de adenocarcinoma do esôfago. Nenhum agente infeccioso específico tem sido identificado como causa de câncer esofágico, mas muitos ainda estão sob investigação. Alterações genéticas respondendo por alterações celulares e moleculares (como no gene *p53*) têm sido associadas a maior risco de câncer esofágico.

Independentemente do tipo de célula, o câncer esofágico manifesta comportamento biológico agressivo. Com apenas duas camadas na parede esofágica, os tumores rapidamente infiltram pela parede muscular para as estruturas ao redor. O rico suprimento vascular e linfático facilita a disseminação para os linfonodos regionais. A doença avançada é comum no momento da apresentação e contribui para a alta taxa de mortalidade. A disseminação da doença segue padrões de drenagem linfática de modo que a drenagem tende a ser para leitos de linfonodos locais, regionais e a distância.

Sintomas

Os sintomas do câncer esofágico variam com o estádio da doença. Os cânceres em estádio precoce podem ser assintomáticos ou mimetizar sintomas de DRGE. Pirose, regurgitação e indigestão são sintomas de refluxo, mas o câncer pode ocultar-se por dentro. A maioria dos pacientes com câncer esofágico apresenta-se com disfagia e perda de peso. Estes sintomas em geral indicam doença avançada. Devido à distensibilidade do esôfago, uma massa pode obstruir dois terços da luz antes dos sintomas de disfagia serem notados. Além disso, os sintomas

de disfagia e perda de peso podem ser lentamente progressivos e bem compensados por um período de meses. Só quando a luz esofágica é estreitada de uma média de 24 mm para 12 mm a disfagia é notada. Muitos pacientes serão sintomáticos antes que o estreitamento ocorra neste grau, mas o tratamento clínico em geral não é procurado até os sintomas serem debilitantes. Muitos vêem a perda de peso como significativa, embora seu verdadeiro significado não seja apreciado.

Engasgamento, tosse e aspiração de uma fístula traqueoesofágica, bem como rouquidão e paralisia de corda vocal por invasão direta no nervo laríngeo recorrente são sinais ominosos de doença avançada. Metástases sistêmicas para o fígado, osso e pulmão podem apresentar-se com icterícia, dor excessiva e sintomas respiratórios.

Diagnóstico

Existe uma pletora de modalidades disponíveis para diagnosticar e estadiar o câncer esofágico. Exames radiológicos, procedimentos endoscópicos e técnicas cirúrgicas minimamente invasivas acrescentam valor no estadiamento de um paciente com câncer esofágico.

Esofagograma

Recomenda-se o esofagograma com bário a qualquer paciente com disfagia. O esofagograma dá uma visão geral da anatomia e função. É capaz de diferenciar lesões intraluminais de intramurais e de descriminar entre compressão intrínseca (por uma massa que faz protrusão para a luz) e extrínseca (por compressão de uma estrutura fora do esôfago). O achado clássico de uma lesão em "maçã mordida" em pacientes com câncer esofágico é reconhecido facilmente (Fig. 41-49). Embora o esofagograma não seja específico para câncer, é um bom exame inicial para ser realizado em pacientes apresentando-se com disfagia e suspeita de câncer esofágico.

Figura 41-49 **Carcinoma do esôfago. Note a aparência de uma lesão em "maçã mordida".** (De Jaffer NM, Chia SH: Radiology, computed tomography and magnetic resonance imaging. In Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, et al [eds]: Esophageal Surgery, 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 2002, p 88.)

Endoscopia

O diagnóstico de câncer esofágico é feito melhor com biopsia endoscópica. Durante a endoscopia, é crítico documentar o seguinte:

1. Localização da lesão (com respeito a distância do incisor)
2. Natureza da lesão (friável, firme, polipoide)
3. Extensão proximal e distal da lesão
4. Relação da lesão com o músculo cricofaríngeo, o GEJ e a cárdia gástrica
5. Distensibilidade do estômago

Cada um destes pontos é importante no tratamento do câncer esofágico e ajuda a orientar a terapia cirúrgica. Sem controvérsia, qualquer paciente que vá se submeter a operação para câncer esofágico precisa ter uma endoscopia realizada antes de entrar na sala de operação para uma ressecção definitiva.

Tomografia Computadorizada

Existem modalidades diagnósticas adicionais que são usadas para estadiamento acurado. A TC do tórax e do abdome é importante para avaliar a extensão do tumor, espessura do esôfago e estômago, avaliação de linfonodos (incluindo linfonodos cervical, mediastinal e celíaco) e doença distante no fígado e pulmões. Também é útil determinar lesões T4 onde a lesão está invadindo estruturas circunjacentes. Pode identificar uma fístula ou outras variações anatômicas como uma traqueia desviada. Embora a TC seja útil, sua acurácia é de apenas 57% para estadiamento T, de 74% para estadiamento N e de 83% para estadiamento M.[25] Muitos tumores irressecáveis pela TC são ressecáveis no momento da operação. É uma importante peça do trabalho diagnóstico, mas seus achados precisam ser interpretados judiciosamente e apenas como parte do quadro total.

Tomografia por Emissão de Pósitron

A tomografia por emissão de pósitron (PET) avalia a massa primária, linfonodos regionais e doença distante (Fig. 41-50). Sua sensibilidade e especificidade excedem um pouco as da TC; entretanto, permanecem baixas para estadiamento definitivo. A sensibilidade e a especificidade da PET para avaliar doença metastática são de 88% e 93%, respectivamente. Para avaliação de doença linfonodal, a PET tem sensibilidade (72%), especificidade (86%) e acurácia (76%) semelhantes a que a TC pode oferecer.[26] Como com a TC, a habilidade da PET para avaliar doença linfonodal local e regional é dependente da localização do tumor, do tamanho do linfonodo e da técnica do escaneador. Embora seu papel esteja evoluindo, a PET parece ser uma importante peça do diagnóstico mas não é suficientemente confiável como uma modalidade diagnóstica única.

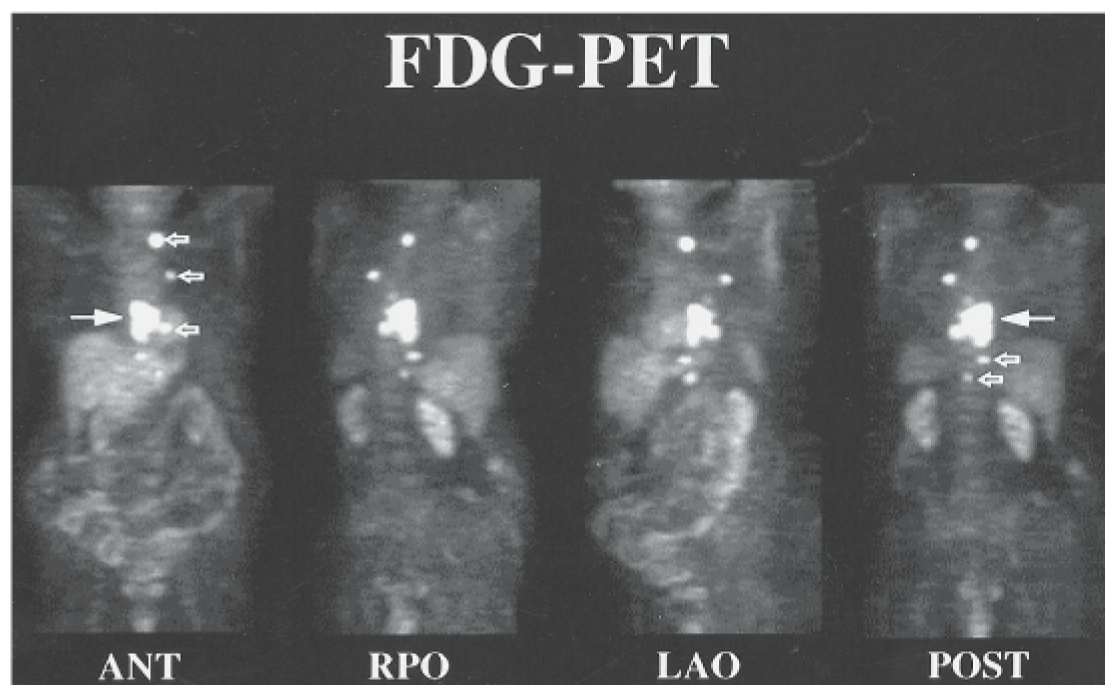


Figura 41-50 **Tomografia com emissão de pósitron de um câncer esofágico. ANT, anterior; LAO oblíquo anterior esquerdo; POST, posterior, RPO, oblíquo posterior direito.** (De Dehdashti F, Siegel BA: Positron emission tomograpbhy. In Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, et al [eds]: Esophageal Surgery, 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 2002, p 117.)

Ressonância Magnética

A ressonância magnética (RM) não é realizada rotineiramente é acrescentada ao estadiamento do câncer de esôfago em poucas circunstâncias. Para identificar o envolvimento de tecidos vasculares e neurais, a RM é útil. Ela pode, acuradamente, detectar lesões T4 e lesões metastáticas no fígado; entretanto, superestima o estadiamento T e N com apenas 74% de acurácia.

Ultrassom Endoscópico

O USE é o mais crítico componente do estadiamento do câncer esofágico. A informação obtida com o USE ajudará a orientar tanto a terapia clínica quanto a cirúrgica. O ultrassonografista endoscópico experiente pode identificar a profundidade do tumor, a extensão do tumor, o grau de comprometimento luminal, o estado dos linfonodos regionais e o envolvimento de estruturas adjacentes. Além disso, amostras de biopsia podem ser obtidas da massa e linfonodos nas regiões paratraqueal, subcarinal, paraesofágica, celíaca, pequena curvatura e gastroepática. O USE tende a superestadiar o estado T e subestadiar o estado N. A acurácia do USE para estadiamento T correlaciona-se diretamente com estádio T em crescimento. Para lesões T1, o US é 84% acurado, e aproxima-se de 95% de acurácia na estimativa de lesões T4. O tamanho e a localização do linfonodo influenciam a acurácia, de modo que linfonodos com menos de 1 cm tendem a ser menos acuradamente avaliados. A sensibilidade geral (78%) e especificidade (60%) do US para avaliar linfonodos é deficiente mas melhora extraordinariamente na avaliação de linfonodos celíacos, para os quais a sensibilidade e especificidade são de 72% e 97%, respectivamente.

Ressecção Mucosa Endoscópica

A RME é realizada com um endoscópio de duplo canal que é projetado com uma cápsula plástica fina em sua ponta. A cápsula é colocada sobre o alto da lesão, aplica-se sucção e um laço é levado sobre o topo da lesão. Um espécime de biopsia de 1 a 1,5 cm conterá a mucosa e a submucosa. Em mãos habilidosas, a RME proporciona informação essencial do estadiamento que orienta o tratamento. Também pode ser usada como modalidade terapêutica para condições pré-malignas e malignas precoces. Um diagnóstico adicional, e ferramenta terapêutica, está sendo explorado pelos japoneses e alemães. A dissecção submucosa endoscópica (DSE) é a técnica que usa um cautério em gancho e tesouras para ressecar uma lesão abaixo do nível da muscular própria. Esta é uma nova técnica que ainda não ganhou suficiente experiência no mundo todo; entretanto, o futuro é promissor.

Modalidades Cirúrgicas Minimamente Invasivas

A broncoscopia, mediastinoscopia, toracoscopia e laparoscopia são todas usadas como ferramentas de estadiamento. A broncoscopia é realizada em qualquer paciente que se apresente com tosse ou evidência de câncer esofágico cervical. Ela é útil para excluir uma fístula traqueoesofágica ou crescimentos de tumores na traqueia. A mediastinoscopia também está disponível para pesquisa de câncer esofágico. É usada para biopsiar linfonodos suspeitos que podem indicar doença avançada e que não são sujeitos a biopsia por ultrassonografia endoscópica. Usando tecnologia de operação torácica assistida por vídeo, os linfonodos na entrada torácica, mediastino (incluindo linfonodos paratraqueais, subcarinais e paraesofágicos) e junto com o ducto torácico e no hiato diafragmático podem ser avaliados. As lesões metastáticas no pulmão ou extensão do tumor para o pericárdio, aorta, veia ázigo, traqueia ou diafragma são observadas com uma acurácia de 93%.[27] A laparoscopia também tem alguma utilidade no estadiamento do câncer esofágico. A extensão do tumor e biopsias do eixo celíaco, periepático e linfonodos na GEJ podem ser realizadas. A adição do ultrassom ao laparoscópio permite visualização dos nodos de 3 mm de diâmetro, semelhante à da USE. Complementar à toracoscopia, a laparoscopia é um método adicional para proporcionar informação de estadiamento acurada, com baixo risco para o paciente.

Estadiamento

O aspecto mais crítico do tratamento do paciente com câncer esofágico é procurar um estádio clínico acurado. Os dados

obtidos no processo de estadiamento do paciente são mais importantes do que o estádio no qual o paciente cai. O estadiamento preciso no momento de apresentação permite o tratamento mais apropriado e resulta na melhor chance de sobrevida a longo prazo.

O estadiamento do câncer esofágico foi modificado por uma variedade de sistemas e ainda é controverso. Os critérios de estadiamento do American Joint Committee on Cancer (AJCC) foram instituídos em 1988 e são atualmente os mais amplamente adotados (Tabela 41-6). Entretanto, reconhecendo as falhas no sistema do AJCC, em 1997 Ellis propôs um sistema de estadiamento com base nos critérios definidos por Skinner que reestruturam o estado T (Tabela 41-7). A classificação do AJCC usa o sistema TNM (tumor, linfonodo, metástase) para estratificar pacientes e estimar o prognóstico, enquanto a classificação de Ellis usa o sistema WNM (penetração da parede, linfonodo, metástase). No sistema do AJCC, o T representa a profundidade do tumor (T1, submucoso; T2, muscular própria; T3, adventícia; T4 estruturas circunjacentes), o N representa envolvimento de linfonodos (NO, nenhum; N1, qualquer), e M representa doença metastática para linfonodos não regionais ou locais distantes (MO, nenhum; M1a, linfonodo regional; M1b, linfonodo distante). Na classificação de Ellis, o W representa a profundidade da penetração da parede (WO, muscular da mucosa; W1, submucosa e muscular própria; W2, adventícia), N representa o número de linfonodos positivos (NO, nenhum; N1, 1-4; N2, > 4), e M representa doença metastática distante (MO, nenhuma; M1, alguma) (Fig. 41-51). Em ambos os sistemas, a profundidade da invasão e a extensão do envolvimento de linfonodo local e regional afetam o prognóstico. Entretanto, a classificação de Ellis enfatiza não só que a profundidade da invasão é importante como também que o número de linfonodos afeta a sobrevida. Uma comparação entre os dois sistemas está esboçada na Tabela 41-8 e na Figura 41-52.

Os japoneses classificaram adicionalmente o estado T1.[28] Nesse sistema de estadiamento, as camadas mucosa e submucosa são subdivididas para identificar tumores com extensão para o epitélio, lâmina própria, muscular da mucosa e camadas submucosas superficial, média e profunda. Estes pesquisadores mostraram que a profundidade do tumor relaciona-se diretamente com o envolvimento do linfonodo. Tumores confinados à camada epitelial não têm envolvimento associado de linfonodo. As lesões

Tabela 41-6 Estadiamento Tumor-Nodal-Metástase (TNM) para Carcinoma Esofágico

T: Tumor Primário			
TX	O tumor não pode ser avaliado		
T0	Sem evidência de tumor		
Tis	Displasia de alto grau		
T1	O tumor invade a lâmina própria, muscular da mucosa ou submucosa; mas não rompe a submucosa		
T2	Tumor invade, mas não ultrapassa a muscular própria		
T3	Tumor invade o tecido paraesofágico, mas não invade as estruturas adjacentes		
T4	Tumor invade as estruturas adjacentes		
N: Linfonodos Regionais			
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados		
N0	Ausência de metástases para linfonodos regionais		
N1	Metástases em linfonodos regionais		
M: Metástases a Distância			
MX	Metástases a distância não podem ser avaliadas		
M1a	Lesão do esôfago torácico superior com metástase para os linfonodos cervicais		
	Lesão do esôfago torácico médio com metástase para os linfonodos mediastinais		
	Lesão do esôfago torácico inferior com metástase para os linfonodos celíacos		
M1b	Lesão do esôfago torácico superior com metástase para os linfonodos mediastinais ou celíacos		
	Lesão do esôfago torácico médio com metástase para os linfonodos cervicais ou celíacos		
	Lesão do esôfago torácico inferior com metástase para os linfonodos mediastinais superiores ou cervicais		
ESTÁDIOS	**T**	**N**	**M**
Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio IIA	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Estádio IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
Estádio III	T3	N1	M0
	T4	Qualquer N	M0
Estádio IVA	Qualquer T	Qualquer N	M1a
Estádio IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1b

Tabela 41-7 Estadiamento Metástase-Nodal-Penetração de Parede (WNM) do Carcinoma do Esôfago

W: Penetração de Parede			
W0	Penetração mucosa da intramucosa		
W1	Penetração mucosa intramural		
W2	Penetração mucosa transmural		
N: Linfonodos Regionais			
Nx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados		
N0	Sem metástases para linfonodo regional		
N1	Quatro metástases para linfonodos ou menos		
N2	Mais de quatro metástases para linfonodos		
M. Metástases Distantes			
Mx	Metástases distantes não podem ser avaliadas		
M0	Sem metástase distante		
M1	Metástases distantes presentes		
GRUPO DE ESTÁDIO	**W**	**N**	**M**
Estádio 0	W0	N0	M0
Estádio I	W0	NI	M0
	W1	N0	M0
Estádio II	W1	N1	M0
	W2	N0	M0
Estádio III	W2	N1	M0
	W1	N2	M0
	W0	N2	M0
Estádio IV	Qualquer W	Qualquer N	M1a

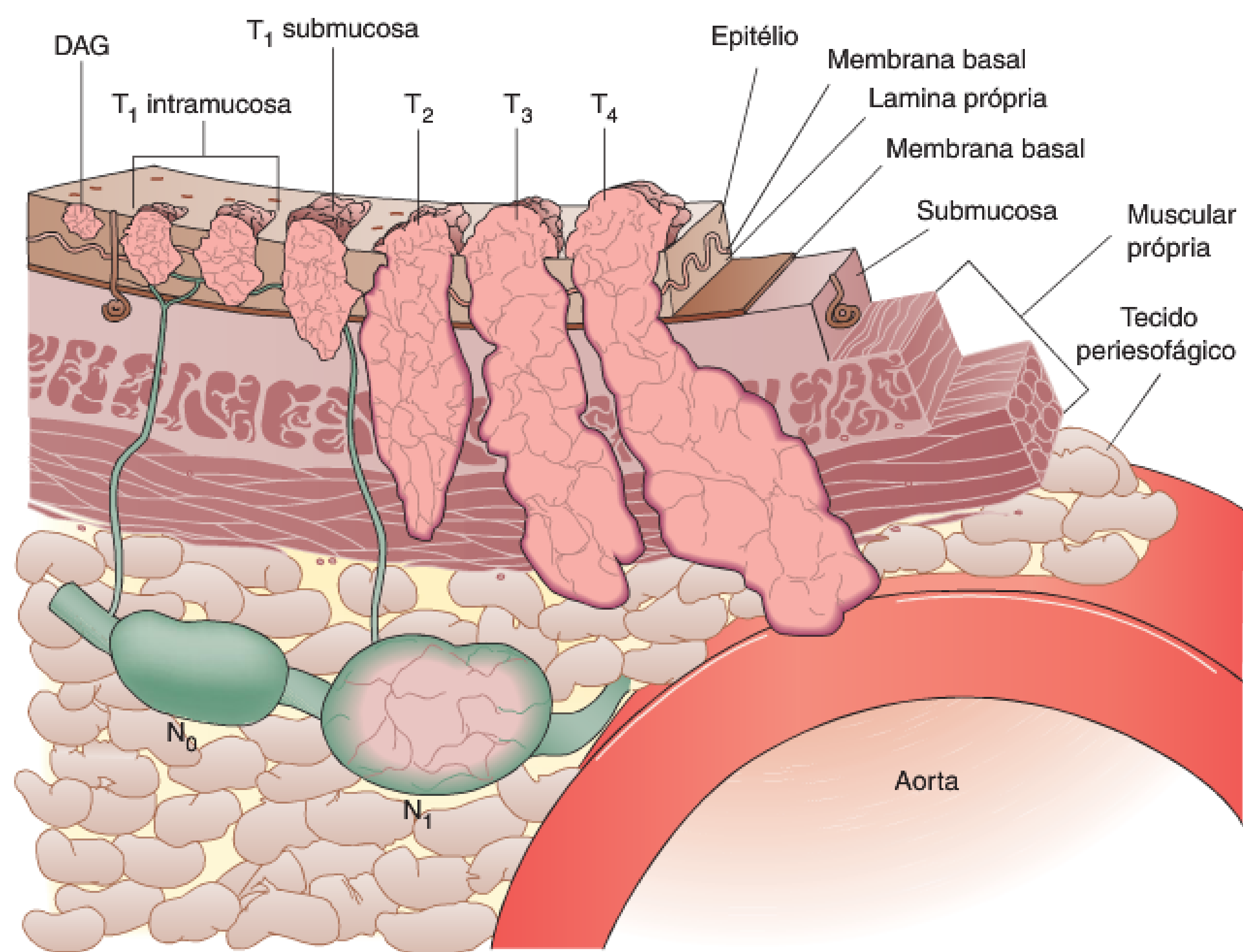


Figura 41-51 O estado do tumor primário (T) é definido pela profundidade da invasão. Linfonodos regionais (N) são definidos pela ausência (N0) ou presença (N1) de metástases nodais regionais. DAG, displasia de alto grau. (De Rice WR: Diagnosis and staging of esophageal carcinoma. In Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, et al [eds]: Esophageal Surgery, 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 2002, p 687.)

Tabela 41-8 Comparação entre os Sistemas de Classificação WNM e TNM

SOBREVIDA EM 5 ANOS DA WNM (%)	ESTÁDIO WNM	CLASSE WNM	CLASSE TNM	ESTÁDIO TNM	SOBREVIDA EM 5 ANOS DA TNM (%)
88	0	W0 N0 M0	Tis N0 M0 T1 N0 M0	0 1	100 79
50	1	W0 N1 M0	NE	NE	NE
50	1	W1 N0 M0	T1 N0 M0 T2 N0 M0	1 2A	79 38
23	2	W1 N1 M0	T1 N1 M0 T2 N1 M0	2B	27
23	2	W2 N0 M0	T3 N0 M0 T4 N0 M0	2A	38
11	3	W2 N1 M0	T3 N1 M0 T4 N1 M0	3	14
11	3	W1 N2 M0	T1 N1 M0 T2 N1 M0	2B	27
11	3	W0 N2 M0	NE	NE	NE
0	4	Wx Nx M1	Tx Nx M1	4	0

NE, nenhum equivalente.

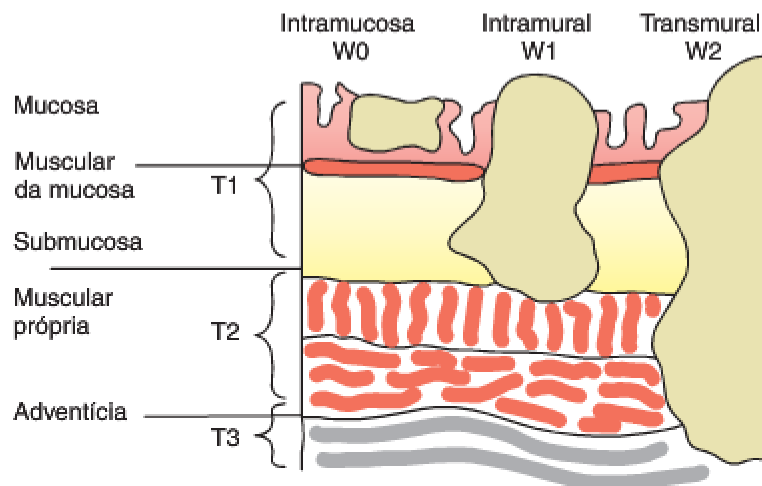


Figura 41-52 **Comparação entre sistemas de estadiamento TNM e WNM.** (Modificada de DeMeester TR, Attwood SEA, Smyrk TC et al: Surgical therapy in Barrett'a esophagus. Ann Surg 212:530, 190.)

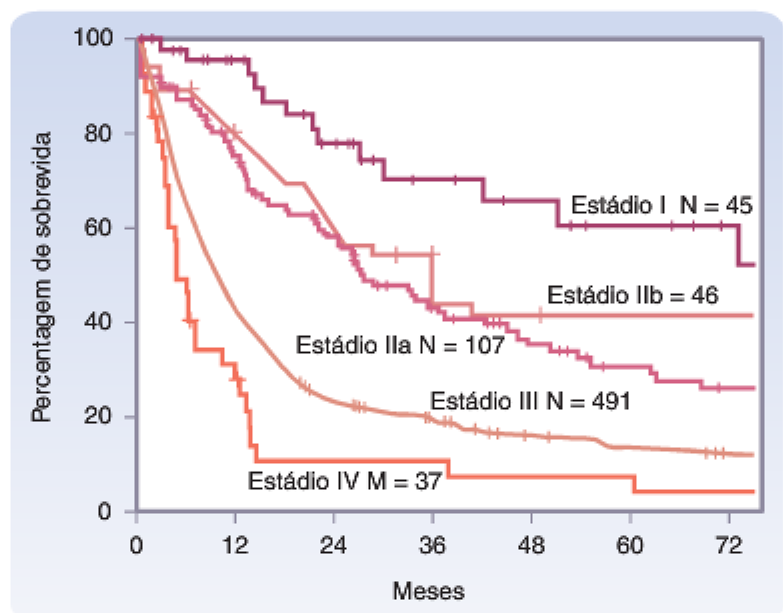


Figura 41-53 **Curvas de sobrevida cumulativa.** (De Law SYW, Wong J: Management of squamous cell carcinoma of the esophagus. In Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, et al [eds] Esophageal Surgery, 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 2002 p 719.)

penetrantes da lâmina própria e da muscular da mucosa são associadas a envolvimento 5% e 18% das vezes, respectivamente. Lesões superficiais e submucosas profundas têm um envolvimento de linfonodo de 50% e 55%, respectivamente.

Tratamento

Tradicionalmente, os sistemas de estadiamento têm sido usados para orientar a terapia e avaliar os resultados a longo prazo (Fig. 41-53). Conforme a tecnologia, a terapia clínica e o conhecimento da biologia dos tumores continua a avançar, os sistemas de estadiamento estão mudando e tornando-se menos funcionais. Quando um paciente se apresenta com câncer esofágico, as seguintes variáveis são consideradas (Tabela 41-9):

1. Histologia, localização e extensão local (profundidade da invasão) do tumor primário
2. Estado dos linfonodos locais e regionais
3. Presença de linfonodos distantes ou doença sistêmica
4. Condição geral do paciente (incluindo estado nutricional e capacidade de deglutir)
5. Objetivo do tratamento – curativo ou paliativo

Estas variáveis orientam o tratamento e ajudam a formar planos de tratamento apropriados que podem incluir quimioterapia, radioterapia, procedimentos endoscópicos e ressecção cirúrgica. Embora o tratamento seja controvertido em todos os estádios e varie entre oncologistas, radioterapeutas, gastroenterologistas e cirurgiões, bem como entre os próprios cirurgiões, a terapia multimodal com quimioterapia, radiação, procedimen-

Tabela 41-9 Variáveis a Considerar no Tratamento do Câncer de Esôfago

TUMOR PRIMÁRIO	LINFONODOS	DOENÇA DISTANTE	CONDIÇÃO DO PACIENTE	METAS
Histologia	Local	Linfonodos	Boa	Curativa
Célula escamosa	Adjacente ao tumor primário	Mais de uma base nodal distante do tumor primário	Idade acima 75 anos	Paliativa
Adenocarcinoma	Regional	Órgão	Comorbidades <3	
Localização	Uma base nodal distante do tumor primário	Pulmão	Exames da função pulmonar bons	
Cervical		Fígado	Reserva cardíaca	
Torácico superior		Outro	Perda de peso < 10%	
Torácico médio		Sistêmico	Nutrição: albumina sérica > 3,4 g/dL	
Torácico distal/cárdia			Sem disfagia	
Extensão local/profundidade de invasão			Fraco	
T1			Idade mais 75 anos	
A: Intramucosa			Comorbidades ≥3	
B: Submucosa			Testes da função pulmonar ruins	
T2			Nenhuma reserva cardíaca	
Muscular própria			Perda de peso > 10%	
T3			Nutrição: albumina sérica < 3,4 g/dL	
Adventícia			Disfagia	
T4				
Estruturas adjacentes				

tos endoscópicos e ressecção cirúrgica é apropriada para a maioria dos pacientes com câncer esofágico (Fig. 41-54).

Histologia, Localização e Extensão Local do Tumor Primário

Existem dois tipos de células predominantes do câncer esofágico: adenocarcinoma e carcinoma espinocelular. O adenocarcinoma representa mais de 70% dos cânceres esofágicos nos EUA, mas no mundo todo, o carcinoma espinocelular predomina. A histologia do tumor é importante porque orienta o tratamento de duas formas: (1) os tumores de células escamosas são mais sensíveis à quimiorradioterapia e são tratados agressivamente com terapia não cirúrgica; (2) os adenocarcinomas não são tão sensíveis à quimiorradioterapia e com frequência são incrustados em longos segmentos do esôfago de Barrett, necessitando uma abordagem cirúrgica mais agressiva. Os pacientes com tumores de células escamosas podem atingir uma resposta completa à quimiorradioterapia, tornando a necessidade de intervenção cirúrgica incerta e não muito obrigatória em alguns casos. Entretanto, grande parte da literatura apoia a terapia multimodalidade para tratamento dos tumores de células escamosas. A operação é fortemente defendida para a maioria dos pacientes com adenocarcinoma porque uma resposta completa à quimioterapia é observada apenas 25% das vezes neste tipo de célula. Sabe-se pouco sobre a biologia dos tumores esofágicos, mas, conforme o conhecimento avança, terapias clínicas futuras serão obtidas pela biologia, não pela histologia do tumor. Isto está bem estabelecido em outros processos malignos, como no câncer de mama.

A localização do tumor também direciona o tratamento do câncer esofágico. Oito por cento dos tumores esofágicos apresentam-se no esôfago cervical e são quase sempre cânceres de células escamosas. Estes tumores podem ser localmente agressivos e são tratados com quimiorradioterapia seguida por ressecção segmentar do esôfago cervical. Tumores torácicos superiores e médios respondem por 3% e 32% dos tumores esofágicos, respectivamente, e podem ser cânceres de células escamosas ou adenocarcinomas. A esofagectomia subtotal através de toracotomia é em geral necessária para remover toda a doença nesta parte do esôfago. Os tumores remanescentes são encontrados no esôfago inferior (25%) e na cárdia do estômago (32%), e tendem a ser adenocarcinomas. A esofagectomia distal (por uma abordagem transabdominal ou transtorácica) em pacientes com esôfago de Barrett não conhecido ou gastrectomia total nos com esôfago de Barrett é apropriada na doença inicial. A esofagectomia subtotal (por uma abordagem trans-hiatal ou transtorácica) é recomendada para pacientes com tumores dentro de segmentos do esôfago de Barrett ou tumores de extensão considerável.

A profundidade da invasão do tumor, o estado T, é outra variável importante na determinação do estádio e tratamento do câncer esofágico. Lesões T1 são divididas em lesões intramucosas e lesões submucosas que se associam a metástases para linfonodos 18% e 50% das vezes, respectivamente. As ressecções esofágicas conservadoras, como as poupadoras vagais, trans-hiatais ou esofagectomia minimamente invasiva são recomendadas para qualquer lesão T1. Para tumores intramucosos localizados de extensão limitada, tanto RME[29] quanto DSE são alternativas aceitáveis à esofagectomia. Quase não existe papel para a quimiorradioterapia no tratamento das lesões T1. A ressecção cirúrgica ou endoscópica isolada implica em boa sobrevida a longo prazo, atingindo 88% em algumas séries.

O tratamento de lesões que se estendam para a muscular própria, lesões T2, ainda é controverso. A taxa de metástases para linfonodos é de até 60%, fazendo com que a necessidade de quimiorradioterapia ou de uma linfadenectomia radical seja

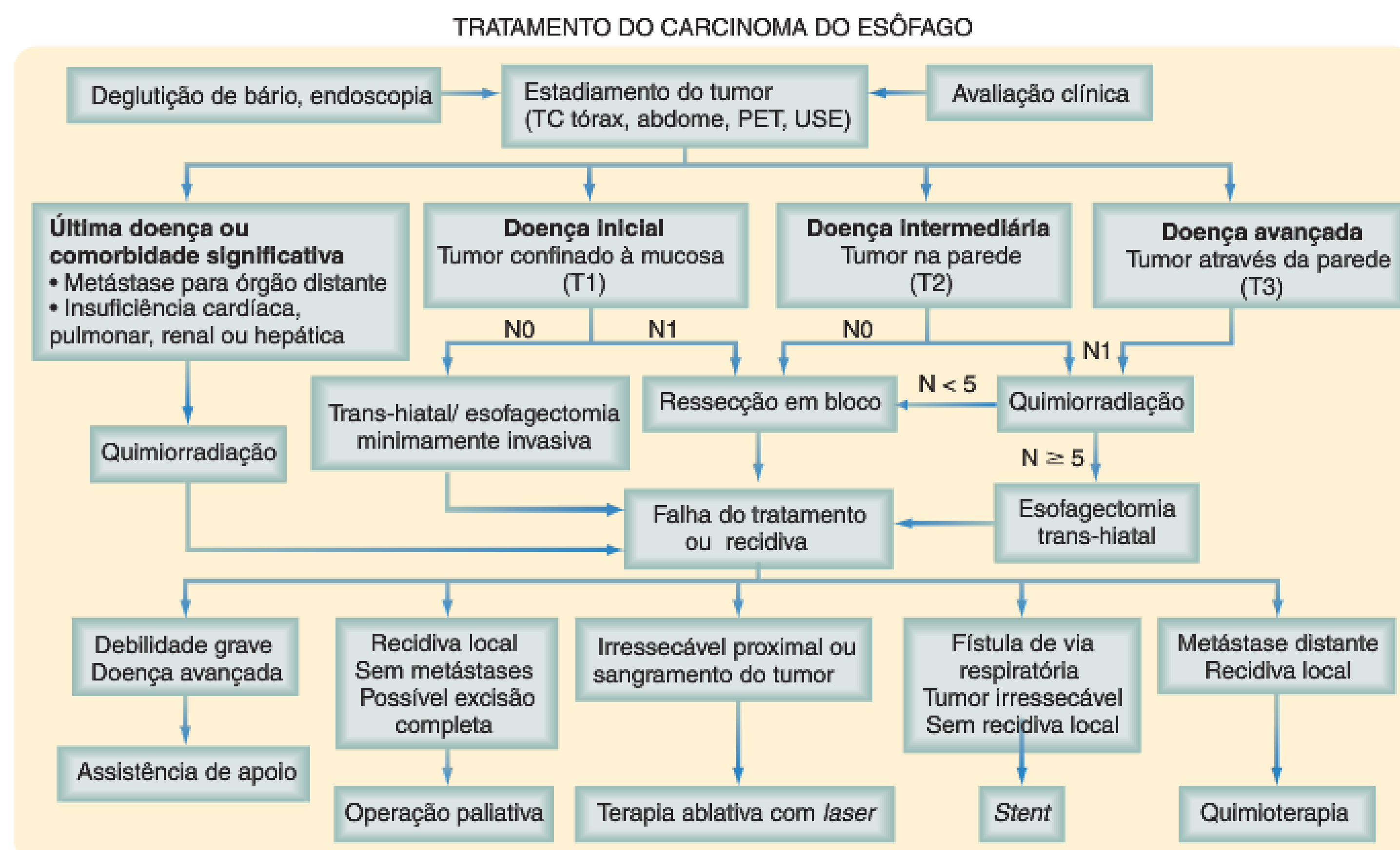


Figura 41-54 Algoritmo para o tratamento do câncer de esôfago.

ativamente debatida. A ressecção cirúrgica agressiva estabelece-se bem sozinha, mas os resultados podem melhorar se a quimiorradioterapia for acrescida. Nenhuma abordagem é melhor que a outra na literatura. Defensores da esofagectomia em bloco defendem que um amplo envelope de tecido circundando a lesão melhora os resultados a longo prazo. Os defensores de uma ressecção menos invasiva para lesões T2 defendem que a ressecção trans-hiatal obtém uma margem radial adequada com menos morbidade. Uma comparação científica entre as abordagens em bloco e outras cirúrgicas para lesões T2 não foi feita para substanciar completamente nenhum argumento. Em combinação com quimiorradioterapia neoadjuvante, uma esofagectomia minimamente invasiva (toracoscópica, laparoscópica) para lesões T2 resulta em uma sobrevida em 5 anos de 70%.[30]

O tratamento de lesões que se estendem para a adventícia, lesões T3, em geral inclui quimiorradioterapia e intervenção cirúrgica. A radioterapia controla o tumor primário e pode reduzir a extensão das margens da ressecção cirúrgica. A quimioterapia controla tumores com disseminação para linfonodos locais ou regionais que ocorrem em até 80% das vezes com lesões T3. A quimiorradioterapia neoadjuvante seguida por operação pode melhorar a sobrevida de lesões T3 com envolvimento conhecido de linfonodo, mas afeta adversamente a morbidade cirúrgica e a mortalidade. A necessidade de terapia neoadjuvante ou ressecção cirúrgica agressiva e linfadenectomia radical para lesões T3 ainda está sob debate.

As lesões que se estendem além da adventícia, lesões T4, exigem terapia com multimodalidades agressiva. A quimiorradioterapia neoadjuvante seguida de ressecção cirúrgica removendo todos os tecidos envolvidos com o tumor é recomendada. Lesões com qualquer doença linfonodal conhecida não são consideradas para ressecção cirúrgica e são tratadas definitivamente com quimiorradioterapia.

Estado dos Linfonodos Locais e Regionais

O estado dos linfonodos locais e regionais é uma informação crítica necessária para orientar o tratamento do câncer esofágico. Apesar do uso de técnicas diagnósticas avançadas, o estadiamento dos linfonodos ainda é impreciso, e a compreensão dos padrões de drenagem linfática é importante. Existem dois fatores que influenciam a probabilidade de envolvimento de linfonodos locais e regionais: a localização do tumor dentro do esôfago e a profundidade da penetração do tumor (estádio T). As lesões localizadas no esôfago cervical com mais frequência drenam para linfonodos cervicais e mediastinais (46% das vezes) e menos frequentemente para linfonodos abdominais (12% das vezes). Em contrapartida, os tumores do esôfago médio drenam mais para linfonodos mediastinais (53% das vezes) e linfonodos abdominais (40% das vezes) e com menos frequência para linfonodos cervicais (29% das vezes). Não surpreende que tumores do esôfago inferior e da cárdia drenem para linfonodos abdominais e mediastinais (74% e 58% das vezes, respectivamente) e menos frequentemente para linfonodos cervicais (27% das vezes). Os linfonodos envolvidos que residem próximo do tumor primário são considerados locais, enquanto aqueles que residem em base nodal distante do tumor primário são considerados linfonodos regionais. Os pacientes conhecidos por ter linfonodos locais ou regionais envolvidos permanecem candidatos aceitáveis para intervenção cirúrgica, mas também necessitam de quimioterapia para tratar os linfonodos envolvidos.

A profundidade de penetração do tumor (estádio T) afeta o comprometimento do linfonodo (LNI) da seguinte maneira: lesões T1 intramucosas (18% LNI), lesões T1 submucosas (55% LNI), lesões T2 (60% LNI) e lesões T3 (80% LNI). Os pacientes com baixo risco (<50% LNI) de envolvimento de linfonodo regional não recebem quimioterapia e não são prováveis de se beneficiar de uma linfadenectomia radical. As ressecções esofágicas conservadores como a poupadora vagal, trans-hiatal ou esofagectomia minimamente invasiva com uma dissecção limitada de linfonodos são adequadas para estes pacientes. Se o espécime cirúrgico revelar comprometimento de linfonodos, a quimioterapia adjuvante é administrada em uma tentativa de tratar linfonodos regionais e possíveis linfonodos distantes que podem ser envolvidos. Os pacientes que estão sob risco (> 50% LNI) de envolvimento de linfonodos regionais recebem quimioterapia neoadjuvante seguida de ressecção esofágica. A necessidade de linfadenectomia radical nestes pacientes é amplamente debatida. Defensores da ressecção cirúrgica agressiva com esofagectomia em bloco e linfadenectomia radical defendem que os pacientes em risco de metástases regionais ou distantes podem ser curados apenas com operação e não exigem quimioterapia adjuvante. Os defensores da terapia neoadjuvante e ressecção esofágica conservadora sem uma linfadenectomia radical defendem que, mesmo com técnica cirúrgica meticulosa, não é possível remover até o último linfonodo. Em vez disso, a quimioterapia para tratamento de doença nodal é recomendada, não a linfadenectomia radical. Embora ainda haja controvérsia, é muito provável que ambas as opções de tratamento desempenhem um papel, mas isto ainda está para ser estabelecido.

Houve vários estudos avaliando o papel que o número e tamanho dos linfonodos envolvidos desempenham na determinação da necessidade de quimioterapia adjuvante. O sistema de estadiamento WNM sugere uma diferença significativa na sobrevida em 5 anos entre pacientes com linfonodos negativos e aqueles com cinco ou mais linfonodos envolvidos (22,5% *versus* 10,7%). Um estudo mais recente sugere que após terapia neoadjuvante, os pacientes com um linfonodo positivo têm a mesma taxa de sobrevida em 5 anos que aqueles que têm todos os linfonodos negativos (34% *versus* 36%), enquanto os pacientes com dois ou mais linfonodos envolvidos pioram consideravelmente (6%). O estudo também sugere que o tamanho do linfonodo envolvido afeta significativamente a sobrevida a longo prazo, de modo que linfonodos com menos de 4 mm implicam melhor prognóstico que linfonodos de tamanho maior.[33] Conforme a ciência continua a evoluir, o melhor tratamento para pacientes com linfonodos locais e regionais positivos será claro. Até esse momento, as diretrizes que foram estabelecidas antes de nós necessitam ser interpretadas judiciosamente, reconhecendo-se que é mais do que apenas a ciência que motiva e orienta os dogmas e decisões dos médicos.

Evidências de Linfonodo Distante ou Doença Sistêmica

Um linfonodo que é mais do que uma base nodal longe do tumor primário é considerado um linfonodo distante. Se um linfonodo distante for envolvido pelo tumor, o paciente é considerado como tendo doença avançada. Os pacientes que se apresentam com linfonodos distantes envolvidos ou doença metastática são tratados com quimiorradioterapia definitiva. Se for encontrada doença avançada no momento da intervenção cirúrgica, a ressecção é abortada, e um tubo de jejunostomia para alimentação é colocado. A ressecção paliativa pode ser considerada se um paciente com obstrução completa deseja continuidade alimentar para facilitar o ato de comer.

Condição do Paciente

Está bem estabelecido que a idade, comorbidades e estado nutricional afetam a capacidade de muitos pacientes de tolerar o tratamento para o câncer esofágico. Embora a idade isoladamente não seja uma barreira ao tratamento, na presença de doença avançada, pode alterar a escolha da terapia. Pacientes com mais de 75 anos têm um risco operatório bastante alto e uma expectativa de vida mais curta, de modo que a intervenção

cirúrgica agressiva raramente é indicada. Independentemente da idade, os pacientes precisam ser cuidadosamente avaliados para condições cardíaca, pulmonar, endocrinológica, hepática e renal, que podem afetar sua capacidade de se submeter a uma ressecção cirúrgica. Os exames pré-operatórios para avaliar o estado cardiopulmonar, inclusive teste de função pulmonar e um teste de estresse cardíaco, são imperativos. Não existem contraindicações absolutas para a ressecção cirúrgica; entretanto, ela é reservada para aqueles em um estado de saúde razoável.

Muitos pacientes que se apresentam com câncer esofágico têm sido nutricionalmente depletados por algum tempo. Uma perda de mais de 10% de peso está associada a aumento significativo na morbidade operatória e em geral se correlaciona bem como a natureza avançada da doença. Os pacientes apresentando uma albumina sérica de menos de 3,4 g/dL têm maior risco de complicações cirúrgicas, incluindo deiscência anastomótica. Em pacientes que são por outro lado elegíveis para se submeter a ressecção cirúrgica, os esforços são direcionados para melhorar o estado nutricional antes da operação mediante a colocação de um *stent* ou tubo de jejunostomia para alimentação. Os esforços pré-operatórios para melhorar a nutrição serão assegurados.

Tratamento com Intenção Curativa ou Paliativa

Determinar o tratamento apropriado para o paciente com câncer esofágico é uma tarefa multidimensional e complexa. Além de avaliar as variáveis esboçadas nesta seção, a decisão final a tomar é se um programa de tratamento curativo ou paliativo é o melhor para cada paciente. Para informar apropriadamente e ajudar a orientar o paciente neste difícil processo de tomada de decisão, todos os consultores precisam fornecer opiniões experientes se indicado antes de se fazer uma recomendação cirúrgica. Juntando-se todas as peças – profundidade, localização e tipo de tumor, linfonodos e envolvimento de órgãos distantes, estado nutricional e condição clínica do paciente – um tratamento paliativo ou curativo pode ser planejado.

Tratamento Curativo

Menos da metade dos pacientes que se apresentam com câncer esofágico são elegíveis para ressecção cirúrgica. Nos pacientes para os quais a cura é possível, o tratamento pode incluir quimioterapia, radioterapia, ressecção cirúrgica ou uma combinação destas modalidades. Nos pacientes com tumor local que não envolve outras estruturas vitais, sem evidência de doença distante e cujo estado nutricional e clínico são adequados, o tratamento curativo é implementado. Os pacientes com comorbidades significativas, evidência de doença distante ou avançada, ou estado nutricional deficiente são considerados para paliação. Usando o sistema de estadiamento do AJCC, a operação é considerada para qualquer paciente desde o estádio 1 até o estádio 3. Nos pacientes com estádio 4 recomenda-se que se submetam a tratamento definitivo com quimiorradioterapia.

Embora haja controvérsia sobre o tratamento clínico e cirúrgico do câncer esofágico, existem algumas orientações gerais sobre as quais muitos médicos concordarão. O tratamento para pacientes que se apresentem com estádio 1 de câncer, T1 N0, é ressecção apenas. Se o espécime cirúrgico revelar doença mais avançada, considera-se quimioterapia adjuvante. O tratamento dos pacientes em estádio II da doença (T2 Nx, T3 N0) é o mais controverso. A ressecção cirúrgica está indicada, mas as opiniões variam quanto ao tipo de ressecção cirúrgica que é melhor e se há necessidade de quimioterapia. Se a quimioterapia for recomendada, é dada de modo neoadjuvante. O tratamento dos pacientes que se apresentam com estádio III da doença (T3 N1, T4 N0) também é debatido, mas um pouco menos. A maioria dos médicos concorda que a terapia multimodalidade é necessária, mas o momento e o tipo da ressecção cirúrgica ainda não foram resolvidos. Defensores da ressecção cirúrgica agressiva (esofagectomia em bloco de três campos com linfadenectomia torácica e abdominal radical) opõem-se àqueles que defendem a terapia multimodal com quimiorradioterapia neoadjuvante seguida por uma abordagem cirúrgica mais conservadora (esofagectomia trans-hiatal ou transtorácica). Evidência científica para apoiar o benefício de uma sobre a outra ainda está para ser confirmada.

Quimioterapia

Embora uma compreensão completa da biologia do tumor esteja longe de nosso entendimento, o conceito de que tumores surgem em uma localização particular e disseminam-se por canais vasculares e linfáticos é aceito. Embora isto possa ser uma visão simplista da verdadeira natureza do processo maligno, é contudo a premissa em que se estabeleceu o tratamento do câncer esofágico. Inicialmente, a única chance de cura era a excisão cirúrgica do tumor primário e tecidos regionais que podiam estar envolvidos. Com o advento da quimioterapia, o tratamento do câncer mudou extraordinariamente, com a operação desempenhando um papel menos agressivo. Entretanto, no caso de muitos cânceres para os quais a operação não é mais um tema central, a quimioterapia que é disponível para tratar esses tumores é efetiva e capaz de controlar e, em geral, erradicar tanto o tumor local quanto o distante. Infelizmente, nos tumores esofágicos e gástricos, este não é o caso. Embora algumas melhorias tenham sido feitas, a quimioterapia para cânceres gástricos e esofágicos ainda é pobre para controle da doença local e distante. A melhor taxa de resposta completa para adenocarcinomas é de 25%, quando a quimioterapia é dada em combinação com radiação. Os cânceres de células escamosas respondem mais favoravelmente que os adenocarcinomas, mas, sem operação ou radioterapia, a quimioterapia é limitada em sua capacidade de atingir a cura.

Estudos têm mostrado que há limitado benefício da administração de quimioterapia em combinação com operação com ou sem a adição da radiação. Embora haja uma tendência em direção a melhor sobrevida com quimioterapia neoadjuvante, não há nada que sugira que a quimioterapia adjuvante tenha algum benefício adicional. Entretanto, a adição de radioterapia a um esquema de quimioterapia neoadjuvante tem mostrado uma leve melhora na sobrevida a longo prazo. O tipo de quimioterapia usado é dependente de vários fatores: mecanismo de ação, efeitos colaterais da droga e custo da droga. Todos tem uma importância. Existem seis categorias principais de agentes quimioterápicos, como definido por seu mecanismo de ação, que são usados nos cânceres esofágicos. A resposta à terapia com um único agente (20%-30%) é menos do que com a combinação de terapia (45%-55%), e a resposta da doença metastática (25%-35%) é menor do que a da doença locorregional (45%-75%).

Desde sua introdução em 1980, a cisplatina emergiu como a pedra fundamental da combinação de terapia no câncer esofágico. Como agente único, tem uma taxa de resposta de 25% a 30%. Dada em combinação com 5-fluorouracil, a taxa de resposta de 50% pode ser atingida, e este é um esquema quimioterápico estabelecido para câncer esofágico. Administrado uma vez por semana durante um período de 2 a 10 semanas, até oito ciclos de quimioterapia são infundidos. O tratamento neoadjuvante é em geral limitado a quatro ciclos, enquanto a terapia definitiva pode ser administrada até 3 meses se o paciente tolerar os efeitos colaterais. A adição de um terceiro agente, incluindo (mas não limitado a) mitomicina C,[34] etoposídeo ou paclitaxel, vem sendo favorecida e mostrando alguma melhora no controle locorregional e na sobrevida a curto prazo. O uso de novas

drogas e diferente combinação de terapia é encorajador, mas os pacientes precisam ser aconselhados sobre a sobrevida com terapia estabelecida *versus* não estabelecida. Existe uma linha muito tênue entre oferecer esperança e levar vantagem da ingenuidade de um paciente emocionalmente frágil.

Radioterapia

A radioterapia é usada para controlar o tumor localmente mas raramente é administrada sozinha. Dada como tratamento definitivo, uma dose total de 6.000 a 6.400 cGy em frações de 180 a 200 cGy é administrada 5 dias por semana por um período de 6 a 7 semanas. Estudos têm demonstrado que não existe benefício de sobrevivência com a radioterapia neoadjuvante isolada; entretanto, em combinação com quimioterapia, uma tendência em direção a melhora de sobrevida é observada (Tabela 41-10). Um esquema neoadjuvante que tem mostrado alguma promessa é a indução de cisplatina e paclitaxel seguida por quimiorradioterapia combinada com 5-fluorouracil, cisplatina e paclitaxel e 4.500 cGy de radiação com feixe externo.[35] Quando seguida por ressecção cirúrgica, a sobrevida em 2 anos aproxima-se de 76% para adenocarcinomas esofágicos em estádio I e III. A radiação neoadjuvante precisa ser limitada a 4.500 cGy para evitar a morbidade cirúrgica associada a leitos teciduais excessivamente irradiados. Lesão de vias respiratórias e grandes vasos e cicatrização deficiente estão associadas a altas doses de radioterapia. A preservação do conduto gástrico para substituição do esôfago é crítica e levada em consideração conforme o campo de irradiação é preparado. A erradicação do tumor primário não é necessária e não é o objetivo da radiação neoadjuvante. Um equilíbrio entre controle da doença até o momento da operação e preservação do conduto gástrico e estruturas adjacentes é crítico e geralmente difícil de ser atingido.

Ressecção Cirúrgica

Existe uma pletora de ressecções esofágicas que é usada para tratar câncer esofágico, e nenhuma técnica domina a outra. Em contrapartida, com melhor compreensão da biologia do tumor, quimioterapia melhorada e tecnologia avançada, mais técnicas cirúrgicas estão emergindo. Não existem estudos prospectivos randomizando opções de ressecção cirúrgica. Todos os dados usados para orientar a terapia cirúrgica provêm de revisões retrospectivas ou tendências clínicas. Uma ausência de pacientes e recursos financeiros para realizar ensaios cirúrgicos randomizados resulta em treinamento e tendências institucionais que orientam os dogmas cirúrgicos polarizados e as paixões individuais por técnicas cirúrgicas particulares. Existem vários fatores que influenciam a decisão cirúrgica e a operação subsequente e os resultados a longo prazo (Tabela 41-11):

1. Localização do tumor
2. Abordagem cirúrgica
3. Localização da anastomose
4. Técnica anastomótica
5. Tipo de substituição do conduto
6. Posição do conduto

Localização do Tumor

Abordagem de Tumores Cervicais A maioria dos tumores do esôfago superior acima do nível da carina é constituída por carcinoma espinocelular. A excisão cirúrgica com reconstrução imediata melhora significativamente a sobrevida sobre a radioterapia isoladamente para pacientes com tumores esofágicos superiores. Todas as tentativas são feitas para estadiar estes tumores apropriadamente porque a invasão da traqueia, cordas vocais ou nervos laríngeos recorrentes ou margens cirúrgicas positivas alteram significativamente os resultados. Os tumores que não invadem a traqueia, medula, laringe ou vasos, são ressecados primariamente. Os tumores adjacentes ao músculo cricofaríngeo ou à laringe são tratados com dois a três ciclos de quimioterapia e até 3.500 cGy antes da ressecção cirúrgica. Para assegurar-se que o tumor é ressecável, a operação é iniciada com endoscopia, broncoscopia e exploração cervical. A ressecção do tumor e esôfago com reconstrução de enxerto livre ou esofagectomia trans-hiatal com subida gástrica pode então ser realizada. Lesões que se estendem para a entrada torácica são tratadas com uma ressecção esofágica subtotal através de abordagem trans-hiatal ou transtorácica para assegurar uma ressecção segura e com-

Tabela 41-10 Compilação de Ensaios Controlados Randomizados de Terapia Neoadjuvante mais Operação *versus* Operação Isoladamente

AUTOR	Nº DE PACIENTES Operação *vs.* XRT + Operação	MORTALIDADE OPERATÓRIA(%) Operação *vs.* XRT + Operação	SOBREVIDA (%) Operação *vs.* XRT + Operação
Sobrevida em 5 Anos			
Arnott et al (1998)	86 *vs.* 90	8 *vs.* 10	16 *vs.* 9
Nygaard et al (1992)	50 *vs.* 58	12 *vs.* 12	10 *vs.* 23
Wang et al (1989)	102 *vs.* 104	5 *vs.* 5	37 *vs.* 33
Launois et al (1981)	57 *vs.* 67	11 *vs.* 13	11 *vs.* 10
Gignoux et al (1987)	106 *vs.* 102	18 *vs.* 24	10 *vs.* 9
Total	401 *vs.* 421	11 *vs.* 13	18 *vs.* 17
	Operação *vs.* CRT + Operação	**Operação *vs.* CRT + Operação**	**Operação *vs.* CRT + Operação**
Sobrevida em 3 Anos			
Nygaard et al (1992)	38 *vs.* 34	13 *vs.* 24	11 *vs.* 18
Wash et al (1996)	55 *vs.* 58	2 *vs.* 7	7 *vs.* 3
Bosset et al (1997)	139 *vs.* 143	4 *vs.* 13	41 *vs.* 43
Total	232 *vs.* 235	5 *vs.* 13	28 *vs.* 37

CRT, quimiorradioterapia; XRT, radioterapia.

Tabela 41-11 Fatores que Influenciam a Tomada de Decisão Cirúrgica para Câncer Esofágico

LOCALIZAÇÃO DO TUMOR	ABORDAGEM CIRÚRGICA	LOCALIZAÇÃO ANASTOMÓTICA	TÉCNICA ANASTOMÓTICA	TIPO DE CONDUTO	POSIÇÃO DO CONDUTO
Cervical Torácico superior Tórax médio Distal/cárdia	ETH ETT EEB EPV EMI	Cervical Intratorácico Intra-abdominal (mediastinal inferior)	Costura à mão Grampeado	Gástrico Jejuno livre Jejuno supercarregado Cólon Enxerto Livre do antebraço	Mediastino posterior Espaço pleural Substernal Subcutânea

EEB. esofagectomia em bloco; EMI, esofagectomia minimamente invasiva; ETH, esofagectomia trans-hiatal; ETT, esofagectomia transtorácica; EPV, esofagectomia poupadora vagal.

pleta. Sob estas circunstâncias, um conduto gástrico é usado. Em circunstâncias em que não está disponível ou oferece extensão inadequada, condutos alternativos são considerados.

Abordagem para Tumores Torácicos e da Cárdia Existe uma variedade de ressecções cirúrgicas para tumores do esôfago torácico e da cárdia. A esofagectomia trans-hiatal (ETH), a esofagectomia transtorácica, a esofagectomia em bloco em três campos (EEB), a esofagectomia poupadora vagal (EPV) e a esofagectomia minimamente invasiva (EMI) são todas aplicadas. Elas variam com relação ao tamanho e número de incisões, localização da anastomose, extensão da linfadenectomia, necessidade de uma piloroplastia e preservação do nervo vago (Tabela 41-12). Cada uma delas tem vantagens distintas e desvantagens, e os riscos e os benefícios ainda são agressivamente debatidos.

Abordagem Cirúrgica

Esofagectomia Trans-hiatal A esofagectomia trans-hiatal ganhou popularidade nos últimos 20 anos. Foi desenvolvida para reduzir a morbidade proveniente de insuficiência respiratória e deiscência intratorácica que é associada às ressecções esofágicas transtorácicas. A ressecção trans-hiatal requer duas incisões: pescoço esquerdo e abdome. O estômago e o esôfago são mobilizados através de uma incisão abdominal na linha média superior, evitando uma toracotomia. A mobilização do esôfago é feita cegamente com manipulação manual por um hiato ampliado. O estômago é tubularizado e passado gentilmente pelo mediastino posterior, e uma anastomose esofagogástrica cervical é realizada. Linfonodos acessíveis no pescoço, tórax inferior e abdome são removidos, mas não há tentativa adicional de realizar uma linfadenectomia extensa.

Existem várias vantagens distintas e desvantagens da ETH. As vantagens incluem uma taxa reduzida de deiscência anastomótica para 3% usando a técnica de grampeamento,[36] menos morbidade decorrente da deiscência cervical se uma deiscência ocorrer, e taxa de mortalidade de 4% que se compara favoravelmente contra as taxas mais elevadas vistas com ETT e EEB. Menor tempo operatório, menos perda de sangue e poucas complicações cardiorrespiratórias foram relacionados com ETH. As desvantagens incluem uma taxa mais alta de estenose pós-operatória, lesão de grandes vasos e vias aéreas secundárias a uma dissecção trans-hiatal cega e uma incapacidade de realizar uma dissecção completa de linfonodos.

Apesar destas desvantagens, a literatura apoia que a ETH ainda é a ressecção esofágica mais segura.

Esofagectomia Transtorácica A ETT foi a primeira operação destinada a ressecar o esôfago doente com a intenção de curar o câncer. O procedimento exige duas incisões: tórax direito e abdome. A operação é iniciada por uma incisão de laparotomia na linha média superior. Após o estômago e o esôfago inferior serem mobilizados, um tubo de jejunostomia para alimentação é colocado, e o paciente é reposicionado do lado esquerdo. Uma incisão de toracotomia é feita, e o esôfago é mobilizado. O esôfago é transeccionado no nível da veia ázigo, e uma anastomose esofagogástrica intratorácica é realizada. Não se tenta adicionalmente realizar uma linfadenectomia radical ou preservar um envelope adicional de tecido em volta do leito do tumor.

Os riscos e benefícios da ressecção transtorácica estão bem estabelecidos. A taxa global de morbidade e mortalidade é ligeiramente mais alta que com a ETH, mas não mais do que a vista com EEB. A taxa de mortalidade está abaixo de 10%, e

Tabela 41-12 Comparação das Técnicas de Ressecção Esofágica

	EEB	ETT	ETH	EPV	EMI
Incisões	Pescoço Tórax Abdome	Tórax Abdome	Pescoço Abdome	Pescoço Abdome	Pescoço (Tórax) (Abdome)
Anastomose	Pescoço	Tórax	Pescoço	Pescoço	Pescoço
Linfadenectomia	Torácica radical, abdominal	Torácica disponível abdominal	Mediastinal inferior disponível, abdominal	Nenhuma	Disponível, torácica abdominal
Piloroplastia	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Preservação do nervo vago	Não	Não	Não	Sim	Não

EEB, esofagectomia em bloco; EMI, esofagectomia minimamente invasiva; ETH, esofagectomia trans-hiatal; ETT, esofagectomia transtorácica; EPV esofagectomia poupadora vagal.

a taxa de morbidade aproxima-se de 30% e inclui pneumonia, derrames, insuficiência respiratória, fibrilação atrial e isquemia miocárdica. Em função do melhor suprimento de sangue para o estômago médio, onde a anastomose é colocada, a taxa de deiscência anastomótica é a mais baixa de todas as ressecções esofágicas e é de 3% a 4% em muitos centros. Quando uma deiscência anastomótica ocorre, pode ser de difícil controle e levar a infecção intratorácica, sepse e morte. Refluxo significativo pode ocorrer em pacientes que se submeteram a ressecção transtorácica e,em face do esôfago de Barrett, pode levar ao desenvolvimento de doença recidivante e cânceres metacrônicos. Apesar destes problemas, os defensores da esofagectomia transtorácica de Ivor-Lewis continuam a demonstrar bons resultados operatórios e a longo prazo.

Esofagectomia em Bloco A EEB é uma ressecção agressiva que objetiva atingir uma ressecção R0. Os componentes-chave da EEB que a separam das outras ressecções esofágicas são a adição de uma linfadenectomia torácica e abdominal radical e uma ampla ressecção local de tecidos envolvendo o tumor. É a mais extensa de todas as ressecções esofágicas e exige três incisões: pescoço esquerdo, tórax direito e abdome. A operação é iniciada por uma toracotomia direita. Os tecidos saudáveis em torno do esôfago são mobilizados de modo que o leito do tumor não seja perturbado. As veias e os vasos linfáticos, incluindo veia ázigo, hemiázigo e intercostal, são ligados e removidos em bloco com o espécime. Uma linfadenectomia torácica radical é realizada e todos os linfonodos mediastinais (incluindo os linfonodos paratraqueal direito, subcarinal, para-esofágico e ligamento pulmonar inferior esquerdo e direito) e linfonodos diafragmáticos, bem como os tecidos linfáticos associados ao ducto torácico, são removidos. Uma incisão abdominal na linha média superior é feita, e o estômago é mobilizado. Uma linfadenectomia abdominal radical é realizada que inclui remoção de linfonodos paracardiais, gástrico esquerdo, portal, hepático comum, celíaco, esplênico e curvatura menor e maior. O conduto gástrico é levado pelo espaço mediastinal posterior, e uma anastomose esofagogástrica cervical é realizada. Os benefícios da esofagectomia em bloco são debatidos por muitos que preferem uma abordagem cirúrgica conservadora. Defensores da EEB são comprometidos com o conceito de que uma ressecção R0 agressiva é essencial para estabelecer controle locorregional e deve ser considerada como modalidade de tratamento primária para pacientes com câncer esofágico.[37] Eles argumentam que a quimioterapia isoladamente não é efetiva no tratamento da doença nodal e deve ser considerada apenas para pacientes com doença mais extensa no momento da ressecção cirúrgica. As revisões retrospectivas feitas em centros que defendem esta abordagem mostram um aumento na sobrevida em 5 anos em pacientes com doença em estádio precoce que se submetem a EEB em comparação com ETH. Eles também demonstraram que para pacientes com menos de nove linfonodos envolvidos, a EEB tem uma sobrevida em 2 anos melhorada em comparação com a ETH (40% *versus* 32%), mas, se nove ou mais linfonodos estiverem envolvidos, não há benefício adicional para a ressecção em bloco.[31]

Embora as vantagens da EEB sejam disputadas, o risco adicional associado a esta operação não é. Em centros que realizam esta ressecção radical rotineiramente, uma taxa de mortalidade de 4,5% e uma taxa de morbidade de 51% são observadas.[37] A maior parte das complicações pós-operatórias é pulmonar. A taxa de deiscência anastomótica de 8% é consistente com uma anastomose esofagogástrica cervical. Embora não existam relatos de um aumento na falha do enxerto, sabe-se que é um problema significativo entre os cirurgiões que realizam esta operação. A EEB ainda é uma abordagem significativa para ressecção do câncer esofágico;entretanto, é realizada em poucos centros e é avidamente contestada por aqueles que não realizam ressecções radicais rotineiramente. Para determinar o real benefício de uma ressecção esofágica sobre outra, é necessário um ensaio randomizado prospectivo. Com poucos pacientes, recursos e centros capazes de apoiar uma ressecção radical, será difícil de iniciar e completar este ensaio. Enquanto o mundo espera os egos cirúrgicos colaborarem, melhorias na quimioterapia e em terapias não cirúrgicas são prováveis de render as ressecções esofágicas radicais e talvez ainda as mais conservadoras desnecessárias, como ocorreu em muitas outras arenas do câncer.

Esofagectomia Poupadora Vagal A EPV tem ganhado adeptos em vários centros nos EUA. É semelhante à ressecção transhiatal facilitando uma dissecção nodal limitada e é defendida para tratamento de tumores intramucosos. A técnica varia da ETH apenas no método de remoção do esôfago sem prejudicar o nervo vago. A ressecção esofágica é realizada por desnudamento do esôfago distante do nervo vago, realizando uma vagotomia altamente seletiva e preservando a função do piloro, de modo que uma piloroplastia não é necessária. Pode ser feita usando técnicas minimamente invasivas. Os resultados mostram melhora da função gástrica sobre as ressecções esofágicas que incluem uma vagotomia e piloroplastia.[10] A ressecção incompleta do esôfago é uma preocupação, em especial se múltiplas biopsias forem realizadas e houver ocorrido cicatrização das estruturas circunjacentes. A morbidade e mortalidade são, por outro lado, comparáveis com a ETH.

Esofagectomia Minimamente Invasiva Nos últimos 10 anos, a EMI ganhou popularidade. A toracoscopia ou mediastinoscopia transcervical substituiu a toracotomia, enquanto a laparoscopia substituiu a laparotomia. Os resultados a curto prazo mostraram que a técnica toracoscópica-laparoscópica é segura e efetiva e oferece resultados comparáveis à dissecção da ETH com os benefícios de menos dor e menor permanência hospitalar.[38] Embora estas abordagens minimamente invasivas não tenham como objetivo atingir uma ressecção radical, um recente estudo demonstrou a tentativa de uma abordagem minimamente invasiva assistida pela mão para uma linfadenectomia torácica radical.[39] Conforme estas técnicas são redefinidas e ensinadas em programas de treinamento cirúrgico, as curvas de aprendizado se reduzirão, e os resultados a longo prazo serão bem estabelecidos.

Localização da Anastomose

Embora a localização de uma anastomose seja determinada pelo tipo de ressecção cirúrgica realizada, o sucesso da anastomose não é. Como com a anastomose gastrointestinal, um bom suprimento sanguíneo e um reparo livre de tensão resultarão em sucesso. Na operação esofágica, isto com frequência é difícil de assegurar. Os pacientes com condições co-mórbidas como diabetes, hipertensão ou uma história de tabagismo têm a circulação microvascular comprometida, o que pode afetar a viabilidade do conduto gástrico. Além disso, a lesão por radiação induz alterações vasculares que impedem cicatrização adequada do tecido. Uma anastomose esofagogástrica intratorácica tem uma pequena melhor chance de cicatrizar. A anastomose gastroesofágica cervical, por outro lado, é frágil, com os perigos de necrose da ponta do estômago tubularizado em consequência de fluxo sanguíneo comprometido do conduto no mediastino. Deiscências anastomóticas que ocorrem antes de 48 horas são devidas à isquemia do enxerto como consequência de suprimento de sangue arterial inadequado ao enxerto. Deiscências que ocorrem de 7 a 9 dias são devidas à isquemia do enxerto como consequência de comprometimento venoso. Uma redução das deiscências da anastomose cervical tem ocorrido com técnicas reconstrutivas e anastomóticas mais novas.

Técnica Anastomótica

Existem duas técnicas para realizar uma anastomose: feita à mão e grampeada. Uma anastomose feita à mão é realizada usando um simples plano de sutura com fio absorvível 4-0 com pontos separados. A anastomose mecânica usa um grampeador para criar a camada posterior e uma técnica de grampeamento ou à mão para completar a camada anterior. A técnica de grampeamento tem revelado reduzir a taxa de estenoses pós-operatórias e deiscências anastomóticas cervicais de 13% para 3%. Se uma anastomose intratorácica for necessária, uma anastomose término-terminal por ser realizada por uma técnica de costura à mão ou uma técnica de grampeamento (usando um grampeador EEA) com resultados pós-operatórios equivalentes.

Substituição de Condutos

Existem vários métodos para restabelecer a continuidade gastrointestinal após ressecção esofágica do câncer. Na maioria dos casos, o estômago pode ser usado e é o conduto preferido. Interposições pequenas podem ser feitas com um retalho jejunal. A vascularização do retalho livre é mantida com uma anastomose microvascular para a artéria e veia mamária interna ou vasos cervicais disponíveis. Para segmentos mais longos, uma interposição jejunal supercarregada (retalho do pedículo com uma anastomose microvascular adicional) e interposição colônica são duas boas alternativas. Ao longo do tempo, segmentos longos do jejuno ou cólon podem assumir uma forma sigmoide nas porções distais do enxerto e resultar em obstruções que em geral exigem revisão cirúrgica. Com a exceção da subida gástrica, todos os condutos exigem uma anastomose enteroentérica adicional, que aumenta o risco de deiscências e subsequente morbidade.

Posição do Conduto

Existem várias rotas pelas quais a substituição do enxerto pode ser colocada: via subcutânea, subesternal, no espaço pleural direito ou no mediastino posterior. O espaço do mediastino posterior é o mais curto entre o estômago e o esôfago cervical, mas em geral é inacessível. Os pacientes que se submetem a ressecção do esôfago com reconstrução imediata terão um espaço mediastinal posterior aberto, o que pode ser viável para colocação de qualquer tipo de conduto de substituição. Uma rota subesternal é preferida se houver evidência de fibrose ou tumor no mediastino posterior. É uma rota ligeiramente mais longa, e há pequena redução na função sobre a rota mediastinal posterior, mas, em geral, um conduto na posição subesternal tem bons resultados funcionais. A rota subcutânea também é uma opção, embora seja cosmeticamente sem apelo e funcionalmente desafiadora. Também exige um conduto ligeiramente mais longo e é usada apenas como último recurso. A subida gástrica na posição mediastinal posterior tem o melhor resultado funcional, e todo esforço é feito para preservar e usar esta combinação bem-sucedida.

Tratamento para Paliação

As medidas paliativas incluem quimioterapia, radioterapia, terapia fotodinâmica, terapia com *laser*, *stent* esofágico, gastrostomia para alimentação ou jejunostomia e esofagectomia. Estas medidas visam tanto reduzir o ônus do tumor ou restaurar o acesso nutricional, e devem ser consideradas em qualquer paciente sem chance de cura ou que não suporta os rigores do tratamento para cura. A quimioterapia tratará a doença sistêmica e ajuda a reduzir o ônus do tumor. Entretanto, em geral necessita ser dada em combinação com radioterapia de modo a controlar o tumor local. O PDT é um tratamento paliativo alternativo que proporciona alívio da disfagia por uma média de 9,5 meses.[40] A terapia endoscópica com *laser* é uma medida paliativa que pode ser empregada. É efetiva na restauração da permeabilidade luminal com baixa taxa de morbidade e mortalidade (< 5%). A endoscopia com dilatação e colocação de *stent* mantém permeabilidade suficiente da luz para manipular saliva deglutida.[41] O paciente é aconselhado a uma esofagectomia antes da dilatação porque ocorre perfuração em até 10% das vezes. Um tubo de alimentação pode ainda ser necessário para restaurar o acesso nutricional. A sobrevida média após a colocação paliativa de um *stent* é de menos de 6 meses.

Muitos pacientes estão interessados em opções de tratamento não tradicionais como ervas medicinais, acupuntura e terapia de quelação. Algumas, como a acupuntura, podem oferecer alguma paliação para a dor, enquanto outras, como as ervas medicinais, ajudam a combater os efeitos colaterais do tratamento clínico convencional. Há pouca compreensão científica da pletora de alternativas que estão disponíveis, e seu uso precisa ser encorajado com cautela.

TUMORES ESOFÁGICOS MALIGNOS INCOMUNS

Visão Geral

A maioria dos tumores malignos no esôfago são carcinomas espinocelulares ou adenocarcinomas. Estes dois tipos de células respondem por 98% de todos os processos malignos do esôfago. Os 2% remanescentes compreendem uma variedade de tumores incomuns que podem surgir de diferentes camadas e estruturas no esôfago, incluindo mucosa. submucosa, muscular própria e adventícia. Entre eles, os tumores neuroendócrinos, carcinossarcomas, melanomas e sarcomas são os mais comuns. Cada um deles tem localizações distintas e padrões característicos de disseminação. Em geral, os tumores epiteliais tendem a localizar-se no esôfago médio e distal, enquanto os tumores que surgem de camadas mais profundas da parede do esôfago são observados como distribuídos mais igualmente. Estes tumores têm vários comportamentos biológicos que são refletidos em seus padrões de metástases. Independentemente do tipo de célula, estes tumores malignos têm o potencial de disseminar-se por um de quatro dos seguintes mecanismos:

1. Disseminação intraesofágica
2. Penetração da parede com invasão de estruturas adjacentes
3. Disseminação linfática para linfonodos regionais e distantes
4. Disseminação hematogênica

Fundamento

Tumores Neuroendócrinos

Os tumores neuroendócrinos são tumores de células pequenas que se originam de células argirofílicas ou argentofílicas da mucosa esofágica ou tumores carcinoides que surgem de células do sistema da captação e descarboxilação de amina (APUD). Os tumores de células pequenas são os mais comuns dos tumores malignos incomuns encontrados no esôfago. Ambos os tipos de tumores são encontrados primariamente no esôfago distal e implicam um prognóstico ruim.

Carcinossarcomas

São entidades raras que se compõem de elementos carcinomatosos e sarcomatosos. A etiologia exata ainda não foi elucidada, mas prevalecem algumas teorias:

1. Teoria da colisão, em que dois tumores separados colidem e tornam-se um só
2. Teoria da célula-tronco, em que ambos os tipos de células originam-se da mesma célula-tronco com desdiferenciação das células carcinomatosas em células sarcomatosas

3. Ideia de que a porção sarcomatosa representa hiperplasia reativa, não malignidade

Estas lesões em geral são polipoides, encontradas nos dois terços inferiores do esôfago e implicam um prognóstico semelhante ao de seus elementos individuais.

Melanomas Malignos

Os melanomas malignos surgem da transformação maligna dos melanócitos na mucosa superficial da lâmina própria. Embora incomumente encontrados no esôfago, são responsáveis por 17% de todos os tumores esofágicos incomuns. Em geral manifestam-se como massa polipoide, ulcerada, pigmentada nos dois terços inferiores do esôfago. Lesões satélites também podem estar presentes. Mais da metade dos pacientes apresenta-se com doença metastática no momento do diagnóstico. Eles são mais comumente descobertos nos dois terços distais do esôfago e implicam um prognóstico ruim se houver evidência de doença fora do esôfago.

Sarcomas

Os sarcomas são um grupo heterogêneo de tumores consistindo em leiomiossarcomas, sarcoma de Kaposi e outros. Eles constituem menos de 1% de todos os tumores incomuns. Os leiomiossarcomas são os mais comuns entre eles e surgem do músculo liso na muscular própria e na muscular da mucosa. Eles são encontrados com igual distribuição no esôfago.

Sintomas e Diagnóstico

Estes pacientes apresentam-se com disfagia e perda de peso. A deglutição de bário e a endoscopia são as primeiras modalidades diagnósticas e identificam uma massa que obstrui o esôfago. A biopsia endoscópica é difícil e associa-se a diagnóstico pobre, mas deve ser tentada quando possível.

Tratamento

A raridade destes tumores e a ausência de informação disponível com relação ao tratamento e sobrevida tornam difícil estabelecer decisões terapêuticas. A excisão cirúrgica por ressecção esofágica é o tratamento preferido para tumores que são claramente confinados ao esôfago. A abordagem é orientada pela localização do tumor. A quimioterapia adjuvante pode ser defendida para tumores de células pequenas e carcinoides atípicos. Ao contrário de pacientes com outros cânceres do esôfago, os pacientes com leiomiossarcomas esofágicos que têm doença metastática distante podem experimentar sobrevida a longo prazo após ressecção se os seguintes fatores forem observados:

1. Ressecção cirúrgica completa
2. Estádio precoce
3. Baixo grau
4. Padrão de crescimento polipoide
5. Tumor torácico em vez de cervical

Com melhorias na medicina e na tecnologia, o tratamento destes tumores pode mudar, e a ressecção endoscópica com quimioterapia adjuvante pode começar a ter uma função no tratamento geral destes tumores incomuns.

CONCLUSÃO

A história oferece uma orientação para o futuro: a ciência é um método que orienta a integridade de nosso trabalho. A história da operação esofágica, seus sucessos e falhas, oferece orientação para aqueles cuja prática é dedicada à compreensão da função e disfunção do esôfago. A prática da ciência cirúrgica orienta nossa consciência para tomar decisões seguras e efetivas em nossa prática cirúrgica. Cabe aos cirurgiões esofágicos do século XXI criar conhecimento público e também mentes de educação maleável e bem estabelecidas em clínica, e explorar os detalhes deste território gastrointestinal que nosso precursores cirúrgicos corajosamente colocaram no mapa. É do nosso melhor interesse deixar a ciência, não tendências pessoais ou institucionais, determinar os dogmas cirúrgicos de nosso tempo.

Os desafios adiante alimentarão nossa curiosidade e darão o combustível a nossas questões para o conhecimento de como definir as complexidades que existem no interior do esôfago. Vamos aprender da história e proceder de acordo e corajosamente como um grupo coeso de cirurgiões bem-educados voltados para entender a função e a disfunção deste órgão que parece simples. É tempo do esôfago ter seus dias ao sol, sua era de descoberta, antes que os Cirurgiões Gerais estabeleçam que "comer é prejudicial à nossa saúde!"

Referências Selecionadas

Banki F, Mason RJ, DeMeester Sr: Vagal-sparing esophagectomy: A more psysiologic alternative. Ann Surg 236:324-335, 2002.

Este foi o primeiro artigo a descrever a técnica da esofagectomia poupadora vagal e documentar os resultados fisiológicos em detalhe.

Gu Y, Swisher SG, Ajani JA, et al: The number of lymph nodes with metastasis predicts survival in patients with esophageal cancer ou esophagogastrcic juntion adenocarcinoma who receive properative chemoradiotherapy. Cancer 106: 1017-1025, 2006.

Este artigo discute a noção de que, além da localização e resposta à terapia neoadjuvante, o número de linfonodos pode ser um dos preditores mais significativos do resultado.

Orringer MB, Sloan H:Esophagectomia without thoracotomy. J Thorac Cardiovasc Surg 76:643, 1978.

Este artigo foi o primeiro a descrever a esofagectomia trans-hiatal e documentar os resultados em detalhes.

Park W, Vaezi MF: Etiology and pathogenesis of achalasia: The current understanding Am J Gastroenterol 101: 202-203, 2006.

Esta revisão concisa da acalasaia dá uma perspectiva geral completa da evolução da etiologia e patogênese desta doença.

Yammamoto S, Kawahara K, Maekawa T: Minimally invasive esophagectomy for stage I and II esophageal cancer. Ann Thorac Surg 80: 2070-2075, 2005.

Esta é uma das maiores séries de pacientes com câncer esofágico submetidos a um procedimento minimamente invasivo para tratar doença em estádio inicial. Tornou-se um estudo importante sugerindo que a operação minimamente invasiva pode ser uma opção viável nestes pacientes.

Referências

1. Orringer MB, Sloan H: Esophagectomy without thoracotomy. J Thorac Cardiovasc Surg 76:643, 1978.
2. Sadler TW: Digestive system. In Sadler TW (ed): Langman's Medical Embryology, 9th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
3. Gutschow CA, Hamoir M, Rombaux P, et al: Management of pharyngoesophageal (Zenker's) diverticulum: Which technique? Ann Thorac Surg 74:1677-1683, 2002.
4. Colombo-Benkmann M, Unruh V, Krieglstein C, et al: Cricopharyngeal myotomy in the treatment of Zenker's diverticulum. J Am Coll Surg 196:370-378, 2003.

5. Park W, Vaezi MF: Etiology and pathogenesis of achalasia: The current understanding. Am J Gastroenterol 101:202-203, 2006.
6. Richter JE: Modern management of achalasia. Curr Treat Options Gastroenterol 8:275-283, 2005.
7. Abir F, Modlin I, Kidd M, Bell R: Surgical treatment of achalasia: Current status and controversies. Digest Surg 21:165-176, 2004.
8. Deb S, Deschamps C, Allen MS, et al: Laparoscopic esophageal myotomy for achalasia: Factors affecting functional results. Ann Thorac Surg 80:1191-1194, 2005.
9. St Peter SD, Swain JM: Achalasia: A comprehensive review. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 13:227-240, 2003.
10. Banki F, Mason RJ, DeMeester SR: Vagal-sparing esophagectomy: A more physiologic alternative. Ann Surg 236: 324-335, 2002.
11. Pimentel MM, Bonorris G, Chow EJ, Lin HC: Peppermint oil improves the manometric findings in diffuse esophageal spasm. J Clin Gastroenterol 33:27-31, 2001.
11A. Code CF, Schlegel JF, Kelley ML, et al: Hypertensive gastroesophageal sphinter. Mayo Clin Proc 35:391-399, 1960.
12. Castell DO: Hypocontractile esophagus: Ineffective esophageal motility (IEM) and hypotensive LES. In Castell DO, Diederich LL, Castell JA (eds): Esophageal Motility and pH Testing: Technique and Interpretation, 3rd ed. Highlands Ranch, CO, Sandhill Scientific, 2000.
13. Spechler SJ: Barrett's esophagus: An overrated cancer risk factor. Gastroenterology 119:587-589, 2000.
14. Pera M: Epidemiology of esophageal cancer, especially adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. Recent Results Cancer Res 155:1-14, 2000.
15. Oelschlager BK, Barreca M, Chang L: Clinical and pathologic response of Barrett's esophagus to laparoscopic antireflux surgery. Ann Surg 238:458-464, 2003.
16. Rossi M, Barreca M, de Bortoli N: Efficacy of Nissen fundoplication versus medical therapy in the regression of low-grade dysplasia in patients with Barrett esophagus: A prospective study. Ann Surg 243:58-63, 2006.
17. Stein HJ, Feith M, Siewert JR: Distal esophageal resection and jejunum interposition for early Barrett carcinoma. Zentralbl Chir 126(Suppl 1):9-13, 2001.
18. Lamireau T, Rebouissoux L, Denis D, et al: Accidental caustic ingestion in children: Is endoscopy always mandatory? J Pediatr Gastroenterol Nutr 33:81-84, 2001.
19. Reed MF, Mathisen DJ: Tracheoesophageal fistula. Chest Surg Clin N Am 13:271-289, 2003.
20. Islam S, Cavanaugh E, Honeke R, et al: Diagnosis of a proximal tracheoesophageal fistula using three-dimensional CT scan: A case report. J Pediatr Surg 39:100-102, 2004.
21. Tzifa KT, Maxwell EL, Chait P, et al: Endoscopic treatment of congenital H-type and recurrent tracheoesophageal fistula with electrocautery and histoacryl glue. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 70:925-930, 2006.
22. Macchiarini P, Verhoye JP, Chapelier A, et al: Evaluation and outcome of different surgical techniques for postintubation tracheoesophageal fistulas. J Thorac Cardiovasc Surg 119:268-276, 2000.
23. Logrono R, Jones DV, Faruqi S: Recent advances in cell biology, diagnosis, and therapy of gastrointestinal stromal tumor (GIST). Cancer Biol Ther 3:251-258, 2004.
24. Mutrie CJ, Donahue DM, Wain JC: Esophageal leiomyoma: A 40-year experience. Ann Thorac Surg 79:1122-1125, 2005.
25. Kumbasar B: Carcinoma of esophagus: Radiologic diagnosis and staging. Eur J Radiol 42:170-180, 2002.
26. Wren SM, Stijns P, Srinivas S: Positron emission tomography in the initial staging of esophageal cancer. Arch Surg 137:1001-1007, 2002.
27. Krasna MJ, Reed CE, Medzwiecki D, et al: CALGB 9380: A prospective trial of the feasibility of thoracoscopy/laparoscopy in staging esophageal cancer. Ann Thorac Surg 71:1073-1079, 2001.
28. Eguchi T, Nakanishi Y, Shimoda T: Histopathological criteria for additional treatment after endoscopic mucosal resection for esophageal cancer: Analysis of 464 surgically resected cases. Mod Pathol 19:475-480, 2006.
29. Maish MS, DeMeester SR: Endoscopic mucosal resection as a staging technique to determine the depth of invasion of esophageal adenocarcinoma. Ann Thorac Surg 78:1777-1782, 2004.
30. Yammamoto S, Kawahara K, Maekawa T: Minimally invasive esophagectomy for stage I and II esophageal cancer. Ann Thorac Surg 80:2070-2075, 2005.
31. Yusuf TE, Harewood GC, Clain JE: Clinical implications of the extent of invasion of T3 esophageal cancer by endoscopic ultrasound. J Gastroenterol Hepatol 20:1880-1885, 2005.
32. Johansson J, DeMeester TR, Hagen JA: En bloc vs transhiatal esophagectomy for stage T3N1 adenocarcinoma of the distal esophagus. Arch Surg 139:627-631, 2004.
33. Gu Y, Swisher SG, Ajani JA, et al: The number of lymph nodes with metastasis predicts survival in patients with esophageal cancer or esophagogastric junction adenocarcinoma who receive preoperative chemoradiotherapy. Cancer 106:1017-1025, 2006.
34. Geh JI, Bond SJ, Bentzen SM: Systematic overview of preoperative (neoadjuvant) chemoradiotherapy trials in oesophageal cancer: Evidence of a radiation and chemotherapy dose response. Radiother Oncol 78:236-244, 2006.
35. Henry LR, Goldberg M, Scott W: Induction cisplatin and paclitaxel followed by combination chemoradiotherapy with 5-flouorouracil, cisplatin, and paclitaxel before resection in localized esophageal cancer: A phase II report. Ann Surg Oncol 13:214-220, 2006.
36. Orringer MB, Marshall B, Iannettoni MD: Eliminating the cervical esophagogastric anastomotic leak with a side-to-side stapled anastomosis. J Thorac Cardiovasc Surg 119:277-288, 2000.
37. Portale G, Hagen JA, Peters JH: Modern 5-year survival of resectable esophageal adenocarcinoma: Single institution experience with 263 patients. J Am Coll Surg 202:588-596, 2001.
38. Luketich JD, Alvelo-Rivera M, Buenaventura PO: Minimally invasive esophagectomy: Outcomes in 222 patients. Ann Surg 238:486-494, 2003.
39. Suzuki Y, Urashima M, Ishibashi Y: Hand-assisted laparoscopic and thoracoscopic surgery (HALTS) in radical esophagectomy with three-field lymphadenectomy for thoracic esophageal cancer. Eur J Oncol 31:1166-1174, 2005.
40. Moghissi K, Dixon K: Photodynamic therapy (PDT) in esophageal cancer: A surgical view of its indications based on 14 years experience. Technol Cancer Res Treat 2:319-326, 2003.
41. Bartelsman JF, Bruno MJ, Jensema AJ: Palliation of patients esophagogastric neoplasms by insertion of a covered expandable modified Gianturco-Z endoprosthesis: Experiences in 153 patients. Gastrointest Endosc 51:134-138, 2000.

CAPÍTULO 42

Hérnia de Hiato e Doença do Refluxo Gastroesofágico

Brant K. Oelschlager, MD, Thomas R. Eubanks, DO e Carlos A. Pellegrini, MD

O papel do tratamento cirúrgico para as hérnias de hiato modificou-se de maneira drástica durante a década de 1990. As operações antirrefluxo que, no passado, eram relativamente infrequentes, são realizadas atualmente em grande número e em muitas instituições no mundo. A popularização da intervenção cirúrgica minimamente invasiva foi a força motriz responsável pelo aumento das indicações para tratamento cirúrgico dessa doença. Embora as técnicas da operação antirrefluxo não tenham essencialmente mudado, essa abordagem cirúrgica tornou-se mais palatável para o paciente e para o clínico que o encaminha. Um número cada vez maior de cirurgiões é solicitado para tratar da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e das hérnias paraesofágicas. Dessa forma, o cirurgião deve estar familiarizado com todos os aspectos da avaliação e do tratamento das duas doenças, já que ele será, em última instância, o responsável por uma evolução favorável do caso.

DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO

Fisiopatologia

O esfíncter esofágico inferior (EEI) tem o papel primário de impedir o refluxo do conteúdo gástrico para o esôfago. O esfíncter é uma entidade fisiológica única, em oposição à estrutura anatômica localizada logo acima da junção gastroesofágica e que é identificada claramente como uma zona de alta pressão durante a avaliação manométrica, no momento da passagem do sensor do estômago para o esôfago.

Vários fatores contribuem para a formação da zona de alta pressão. O primeiro é a musculatura intrínseca do esôfago distal. Essas fibras musculares diferem daquelas em outras áreas do esôfago pelo estado de contração tônica em que se encontram. Elas normalmente relaxam com o início de uma deglutição e logo após retornam ao estado de contração tônica. O segundo fator que contribui para a pressão do EEI são as fibras musculares oblíquas (em gravata) da cárdia. Essas fibras estão na mesma profundidade anatômica das fibras musculares circulares do esôfago, embora orientadas numa direção diferente. Elas têm um curso diagonal entre a junção cardiotuberositária e a pequena curvatura (Fig. 42-1). Essas fibras são responsáveis por um percentual significativo da zona de alta pressão no esôfago inferior. O terceiro fator contribuinte para a manutenção da zona de alta pressão no esôfago distal é o diafragma. Ao passar do tórax para o abdome, o esôfago é circundado pelos pilares do diafragma. Durante a inspiração, o diâmetro ântero-posterior da abertura crural é estreitado, comprimindo o esôfago e aumentando a medida da pressão no EEI. Esse conceito é particularmente importante durante a interpretação dos traçados manométricos do esôfago. Por convenção, a pressão do EEI deve ser aferida no meio ou no final da expiração, fornecendo, dessa forma, uma medida de pressão confiável e reprodutível. O último componente da pressão gerada na zona de alta pressão do esôfago distal é a pressão transmitida pela cavidade abdominal. O compartimento abdominal tem uma pressão relativamente superior à cavidade torácica. A junção gastroesofágica, sendo firmemente ancorada à cavidade abdominal, será exposta a uma pressão transmural maior do que se estivesse situada no mediastino posterior.

O refluxo gastroesofágico pode ocorrer quando a zona de alta pressão no esôfago distal é baixa o suficiente para permitir a passagem do conteúdo gástrico para o esôfago ou quando um esfíncter com pressão normal apresenta relaxamento espontâneo não associado a uma onda peristáltica do corpo esofágico.[1] Embora ambas as condições possam levar a níveis anormais de refluxo, algum grau de refluxo está presente na maioria dos indivíduos. Portanto, a distinção entre DRGE e refluxo gastroesofágico deve ser feita considerando-se todos os aspectos da apresentação e avaliação clínica do paciente.

A DRGE está associada, com frequência, a uma hérnia de hiato. Embora qualquer tipo de hérnia de hiato possa levar aos sintomas clássicos de refluxo, a mais comum é a hérnia tipo I (Fig. 42-2A), também chamada de *hérnia hiatal por deslizamento*. Uma hérnia tipo I ocorre quando a junção gastroesofágica não é mantida na cavidade abdominal pela membrana frenoesofágica. Dessa forma, é permitido à cárdia deslocar-se

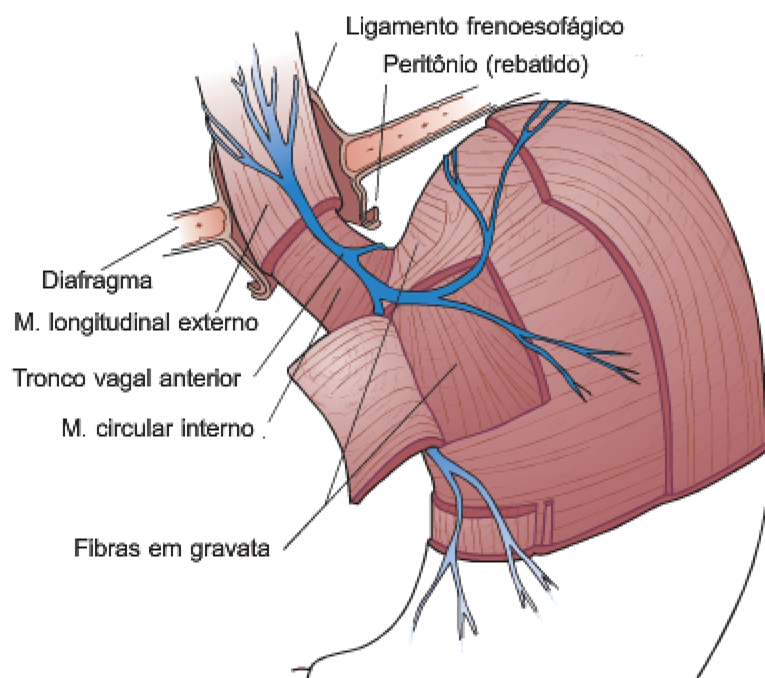


Figura 42-1 Desenho esquemático das camadas musculares da região gastroesofágica. A musculatura intrínseca do esôfago, o diafragma e as fibras em gravata contribuem para a pressão do esfíncter esofágico inferior. As fibras circulares do esôfago estão na mesma profundidade das fibras em gravata da cárdia.

livremente entre o mediastino posterior e a cavidade peritoneal. A membrana frenoesofágica é uma continuação da fáscia endoabdominal que se ancora ao esôfago na região hiatal. Ela se situa imediatamente acima da reflexão peritoneal no hiato e continua pelo mediastino (Fig. 42-3). A presença de uma pequena hérnia hiatal por deslizamento não implica necessariamente uma incompetência da cárdia, mas, quanto maior seu tamanho, maior o risco de refluxo gastroesofágico anormal.

Segundo sua anatomia, as hérnias de hiato são classificadas em três tipos (I-III). As hérnias de hiato tipos II e III são frequentemente denominadas *hérnias paraesofágicas*, embora possam estar associadas à DRGE. Além disso, são as hérnias maiores e mais difíceis de serem tratadas, podendo estar associadas a sintomas obstrutivos agudos ou crônicos. Uma hérnia tipo II (Fig. 42-2B), também conhecida como *hérnia por rolamento* ou *paraesofágica*, ocorre quando a junção gastroesofágica encontra-se ancorada no abdome, mas o defeito hiatal, geralmente grande, fornece espaço para as vísceras migrarem para dentro do mediastino. A pressão relativamente negativa dentro do tórax facilita a migração visceral. Geralmente, é o fundo do estômago que migra para o mediastino; entretanto, o cólon e o baço podem ser ocasionalmente identificados. Isso é discutido com mais detalhes na segunda parte deste capítulo, durante a abordagem sobre as hérnias paraesofágicas. A hérnia tipo III (Fig. 42-2C) é uma combinação das duas hérnias, onde a junção gastroesofágica e a tuberositária (ou outra víscera) estão livres para movimentar-se para o interior do mediastino.

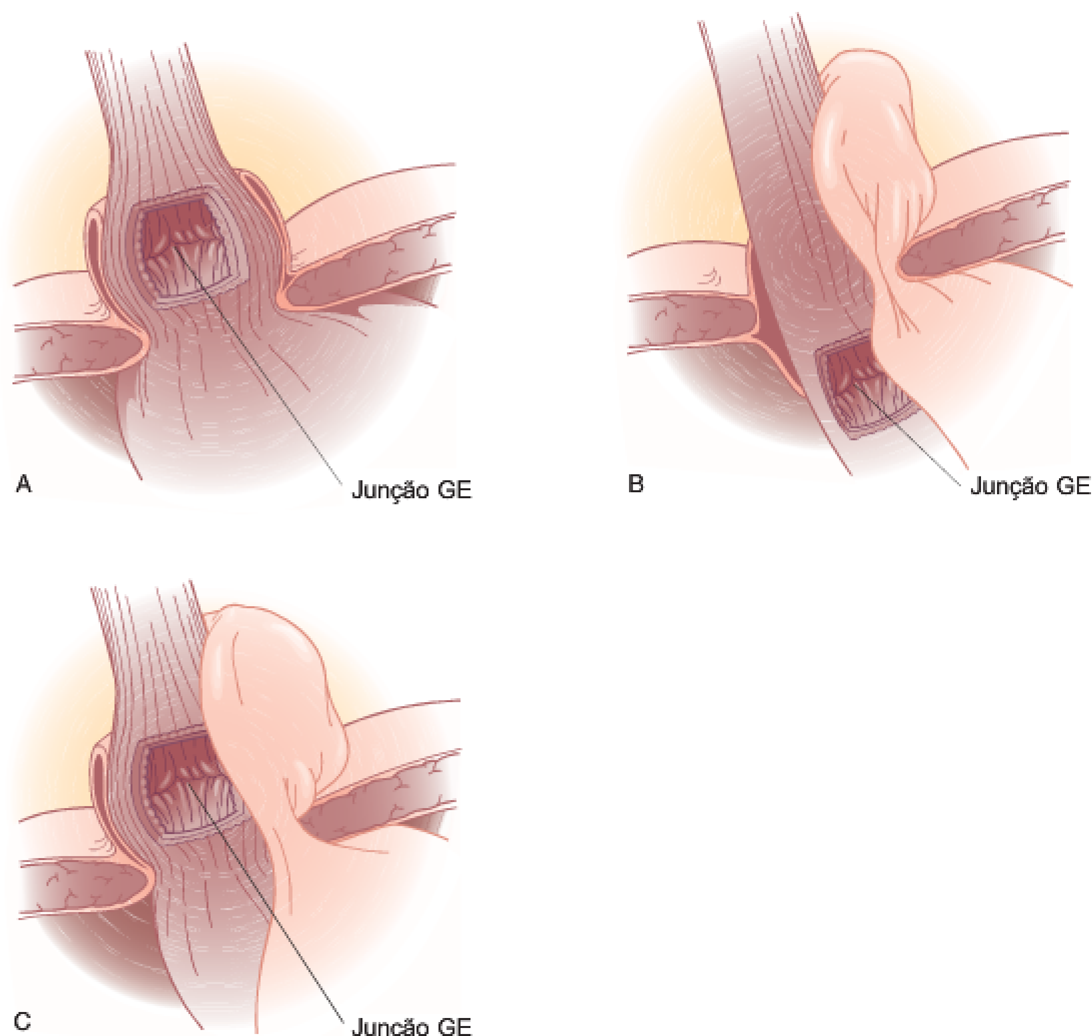


Figura 42-2 Os três tipos de hérnia de hiato. **A,** Tipo I, também chamado de *hérnia por deslizamento*. **B,** Tipo II, conhecido como *hérnia por rolamento*. **C,** Tipo III, conhecido como *hérnia mista*. GE, gastroesofágico.

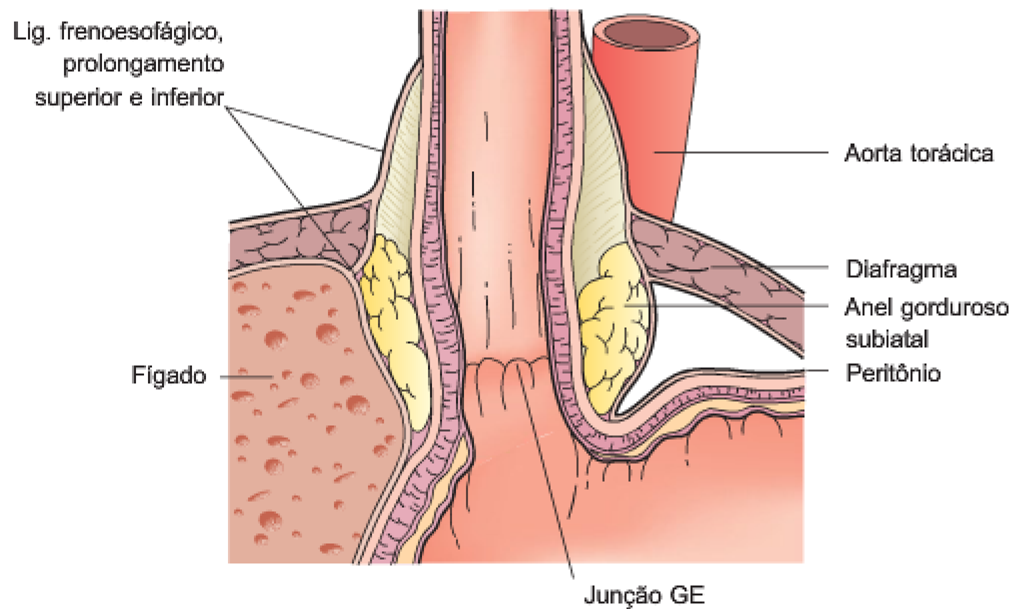


Figura 42-3 O corte da junção gastroesofágica (GE) demonstra as relações do peritônio com a membrana frenoesofágica. A membrana frenoesofágica continua como uma estrutura separada no mediastino posterior. O peritônio parietal continua como peritônio visceral ao refletir-se sobre o estômago.

A presença de uma hérnia de hiato não é necessária nem suficiente para fechar o diagnóstico de DRGE, e o achado de uma hérnia não constitui uma indicação para correção cirúrgica. As implicações teóricas da presença de uma hérnia de hiato tipos I e III são que a cárdia e o esôfago distal têm o potencial de serem expostos à pressão negativa da cavidade torácica. Isso teria o efeito de diminuir a pressão do EEI, facilitando, dessa forma, a ocorrência do refluxo. Muitos pacientes com hérnia de hiato não têm sintomas e não requerem tratamento.

Sintomas

A apresentação clínica mais comum dos pacientes com DRGE inclui uma história longa de dor do tipo queimação retroesternal (pirose) e uma história mais recente de regurgitação. A dor do tipo queimação retroesternal, quando típica, é um sintoma bastante sugestivo, devendo estar confinada às áreas epigástrica e retroesternal. Deve ser identificada como uma sensação cáustica ou de fisgada, sem irradiação para as costas, e não é caracteristicamente descrita como uma sensação de pressão. É recomendável solicitar ao paciente para descrever em detalhes o tipo de sensação que ele vem apresentando. Às vezes, os sintomas descritos poderão ser mais característicos de doença ulcerosa péptica, colelitíase ou doença coronariana.

A presença de regurgitação indica progressão da doença. Alguns pacientes serão incapazes de se inclinar sem experimentar um episódio desconfortável. Deve-se fazer uma distinção entre a regurgitação de alimentos digeridos e de não digeridos. Alimentos não digeridos no conteúdo regurgitado são indicativos de um outro processo patológico, como um divertículo esofágico ou acalasia.

Além de dor tipo queimação e regurgitação, a disfagia é um importante sintoma a ser pesquisado. Com maior frequência, a disfagia representa uma obstrução mecânica, sendo mais pronunciada na ingestão de sólidos do que na de líquidos. Se a disfagia para sólidos e líquidos ocorre num mesmo momento e com a mesma intensidade, deve-se suspeitar de um distúrbio neuromuscular. Quando um paciente apresenta disfagia, a causa mais provável é uma estenose péptica do esôfago distal, devendo-se excluir, entretanto, a presença de um tumor, divertículo ou de distúrbios motores, pois essa determinação afetará a abordagem cirúrgica.

Outros sintomas poderão estar presentes em pacientes com refluxo gastroesofágico. A maioria é proveniente do trato gastrointestinal; entretanto, muitos pacientes também terão sintomas relacionados ao trato respiratório. Estes são chamados *sintomas extraesofágicos* (ou *supraesofágicos*). A frequência dos sintomas em mais de 1.000 pacientes estudados no laboratório de função gastrointestinal da Universidade de Washington é mostrada na Tabela 42-1. Embora muitos pacientes com sintomas gastrointestinais também se queixem de sintomas extraesofágicos, é menos comum que um paciente se apresente apenas com sintomas respiratórios. Esse tema é discutido em detalhes mais adiante.

Exame Físico

O exame físico dos pacientes com DRGE raramente contribui para confirmar o diagnóstico. Em pacientes com doença avançada, várias observações podem ajudar na identificação da origem

Tabela 42-1 Prevalência dos Sintomas em > 1.000 Pacientes Avaliados para Doença do Refluxo Gastroesofágico*

SINTOMA	PREDOMINÂNCIA (%)
Queimação retroesternal	80
Regurgitação	54
Dor abdominal	29
Tosse	27
Disfagia para sólidos	23
Rouquidão	21
Eructação	15
Meteorismo	15
Broncoaspiração	14
Sibilância	7
“Bolo” na garganta	4

*Sintomas relatados cuja frequência foi superior a uma vez por semana.

de seu desconforto. Um paciente que constantemente bebe água durante a entrevista está facilitando o esvaziamento esofágico, o que pode ser indicativo de refluxo contínuo ou obstrução distal. Outros pacientes com doença avançada estarão sentados inclinando-se para a frente e permanecerão durante a entrevista com seus pulmões inflados próximo à capacidade vital. É uma tentativa de manter o diafragma retificado, o diâmetro ântero-posterior do hiato esofágico, estreitado, e, dessa forma, a pressão do EEI, elevada. Pacientes com refluxo proximal importante e com regurgitação de conteúdo gástrico para a cavidade oral podem ter erosão da sua dentição (revelando dentes amarelados pela perda da dentina), mucosa orofaríngea inflamada ou sinais de sinusite crônica.

O exame físico pode ser útil na determinação de outras doenças. A presença de linfonodos supraclaviculares anormais num paciente com queimação e disfagia pode sugerir câncer esofágico ou gástrico. Se a dor retroesternal do paciente puder ser induzida com palpação, é provável, então, uma causa somática.

Excluídas essas apresentações extremas, o exame físico geralmente pouco contribui para a confirmação ou exclusão do refluxo gastroesofágico como causa dos sintomas.

Avaliação Pré-operatória

A rotina pré-operatória de um paciente candidato ao tratamento cirúrgico ajudará a confirmar o diagnóstico, a excluir outras entidades mórbidas e a direcionar a intervenção operatória.

Endoscopia

A endoscopia é um passo essencial para os pacientes com DREG que estão sendo considerados para intervenção cirúrgica. Esse estudo tem valor na sua habilidade para excluir outras doenças, especialmente tumores, e em documentar a presença de lesão péptica no esôfago. O grau de lesão pode ser medido usando-se um escore como o de Savary-Miller (o grau 1 indica eritema; 2, ulceração linear; 3, ulcerações convergentes, e 4, estenose). O extremo de lesão da mucosa é o esôfago de Barrett. Amostras de biopsias têm sido usadas para confirmar o desenvolvimento de metástases e excluir disfagia.

O endoscópio tem sido empregado para graduar a válvula em aba.[2] Isso é interpretado numa retrovisão da junção gastroesofágica. A válvula é graduada de 1 a 4, sendo o grau 4 uma junção completamente patulosa, com o lúmen esofágico totalmente visível a partir do corpo do estômago.

Manometria

Um número importante de informações sobre a função do corpo esofágico e do EEI pode ser obtido através da manometria esofágica estática. O cateter de manometria é um tubo flexível com dispositivos sensíveis à pressão (preenchidos por água ou em estado sólido) organizados em intervalos de 5 cm (Fig. 42-4). O esfíncter esofágico superior é notoriamente difícil de ser analisado, pois ele migra de posição durante a fase cervical da deglutição. Felizmente, as características do esfíncter esofágico superior são raramente relevantes para a prática clínica. As informações pertinentes a serem obtidas com os traçados manométricos se referem à função do EEI e do corpo esofágico.

O EEI é analisado na pressão média de repouso. Isso pode ser determinado de duas maneiras: através de uma passagem estática e uma rápida. A maioria dos laboratórios reporta os valores gravados da passagem estática. Nesse método, as pressões são medidas enquanto o cateter está estagnado com as entradas radiais na zona de alta pressão do EEI. As medidas pela passagem rápida são obtidas enquanto o cateter está sendo puxado através da zona de alta pressão numa velocidade de 1

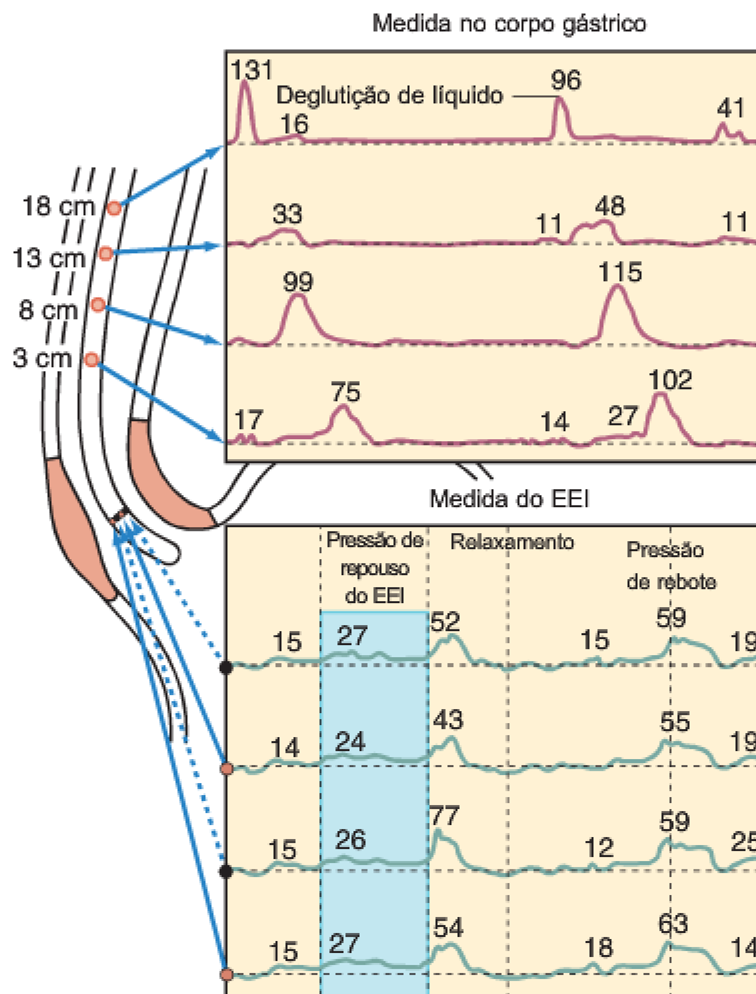


Figura 42-4 Traçados representativos do corpo do esôfago e do esfíncter esofágico inferior (EEI) revelam as posições relativas dos canais sensíveis à pressão durante o estudo. A peristalse é vista no corpo gástrico após a deglutição de líquido, enquanto se nota o relaxamento do EEI aos níveis basais gástricos durante o mesmo intervalo.

cm por segundo. Essas últimas medidas são geralmente superiores às da passagem estática, devido aos artefatos causados pelo movimento do cateter. Pressões normais para uma passagem estática no EEI variam de 12 a 30 mmHg. O esfíncter deve relaxar até a pressão basal do estômago durante vários segundos, quando a deglutição é iniciada. Outras informações a serem obtidas do EEI são o comprimento total, o comprimento intra-abdominal e a distância do esfíncter em relação às narinas. Quanto maior o comprimento da zona de alta pressão e quanto maior o componente intra-abdominal, maior a barreira contra o refluxo de conteúdo gástrico.

O corpo esofágico é aferido para determinar a efetividade da peristalse. Com os quatro canais posicionados em 3, 8, 13 e 18 cm acima do EEI, é fornecida uma série de alíquotas de 5 mL de água para ser deglutida (no mínimo 10). A atividade peristáltica é reportada como a percentagem de deglutições iniciadas que são transmitidas a cada canal com sucesso. Normalmente, um paciente deve ter acima de 80% de peristalse. A segunda característica de importância clínica é a amplitude da onda peristáltica. A amplitude é simplesmente a média das pressões geradas no esôfago distal durante as ondas peristálticas transmitidas de forma efetiva. A motilidade esofágica ineficaz (MEI) é definida como menos de 60% de peristalse ou amplitudes menores que 30 mmHg, geralmente sendo associada com DRGE importante. Pensava-se que uma fundoplicatura de 360

graus causaria um obstáculo intransponível à deglutição resultando em disfagia, mas esse conceito mudou recentemente. Isso é discutido posteriormente na seção "Tratamento Cirúrgico".

Monitoração do pH

O padrão-ouro para o diagnóstico e a quantificação do refluxo ácido é o teste de pH de 24 horas.[3] O estudo é realizado colocando-se um cateter fino contendo um ou mais eletrodos sólidos no esôfago. Os eletrodos são espaçados entre si em 5 a 10 cm e são capazes de captar flutuações no pH entre 2 e 7. Os eletrodos são conectados a um gravador de dados que o paciente veste durante o período de observação. Há um relógio digital inserido no gravador. Quando o paciente tem um evento (p. ex., queimação, dor torácica, eructação), ele deve marcar o evento em um diário, anotando o horário no gravador (Fig. 42-5).

Um grande número de informações pode ser obtido através desse estudo: o número total de episódios de refluxo (pH < 4), o episódio de refluxo mais longo, o número de episódios com duração maior que 5 minutos, o grau de refluxo na posição ereta e o grau de refluxo na posição decúbito dorsal. Um escore geral é obtido usando-se uma fórmula que assinala um peso para cada item, de acordo com sua capacidade de causar lesão esofágica. Esse valor, conhecido como *escore de DeMeester*, deve ser inferior a 14,7. Uma maneira mais simples para determinar quando está ocorrendo um refluxo anormal é estimar o percentual total de tempo no qual o pH está inferior a 4 nos canais proximal e distal. O percentual de tempo total é calculado dividindo-se o tempo em que o pH esteve abaixo de 4 pelo tempo total do estudo e, então, multiplicado por 100. No esôfago proximal (15 cm acima do EEI), a exposição ácida normalmente ocorre em menos de 1% do tempo; no esôfago distal (5 cm acima do EEI), isso ocorre em menos de 4% do tempo.

O diário de sintomas do paciente deve ser correlacionado com os episódios de refluxo. A correlação entre a queimação retroesternal ou dor torácica com uma queda do pH tem valor clínico significativo porque ajuda a confirmar uma relação de causa-e-efeito. Ao interpretar esses estudos, deve-se ter em mente que os pacientes com frequência não realizam suas atividades e padrões alimentares normais enquanto estão com o cateter posicionado. Dessa forma, seus sintomas podem não ser tão prevalentes durante o período de estudo. Se há correlação dos sintomas com baixas medidas de pH, a suspeita de doença induzida por refluxo pode ser confirmada, mesmo se a exposição total ao ácido é normal.

Esofagograma

O esofagograma fornece informações valiosas na avaliação de pacientes com sintomas de DRGE quando uma operação é contemplada ou quando os sintomas não respondem ao tratamento como o esperado. Com frequência, será demonstrado refluxo importante durante o exame. Embora o refluxo possa ser induzido em pacientes que não têm a doença, a ocorrência de refluxo espontâneo dá suporte ao diagnóstico de refluxo gastroesofágico anormal. O valor real do estudo é o de determinar a anatomia interna do esôfago e do estômago proximal. A presença e o tamanho de uma hérnia hiatal podem ser caracterizados (Fig. 42-6). Mesmo que isso não confirme nem exclua a presença da doença, é extremamente benéfico no planejamento da operação. Uma junção gastroesofágica mediastinal não redutível para a cavidade peritoneal durante o estudo é um achado que prediz uma operação mais difícil e que pode requerer um procedimento para alongamento do esôfago. As estenoses pépticas do esôfago também podem ser encontradas num estudo contrastado. A presença de uma estenose vai alterar a interpretação de um estudo de pH de 24 horas, principalmente se ela é estreita o suficiente para impedir o refluxo. Outras anormalidades anatômicas, como divertículos, tumores e hérnias paraesofágicas inesperadas, podem ser detectadas durante o esofagograma.

Outros Testes

Em circunstâncias específicas, outros testes diagnósticos podem ser valiosos. Ocasionalmente, um paciente não será apto a tolerar uma intubação nasoesofágica. Um estudo cintilográfico para avaliar o esvaziamento e o refluxo esofágicos pode fornecer evidências de distúrbio de motilidade e de refluxo gastroesofágico.[4] A distensão gástrica resultante do esvaziamento retardado também pode ser diagnosticada com um estudo cintilográfico. Ainda que essa condição possa contribuir para o refluxo, não está claro quando um procedimento para esvaziamento gástrico (piloroplastia) deve ser adicionado a um procedimento antirrefluxo em um paciente com esvaziamento gástrico retardado.

Alguns pacientes terão sintomas laríngeos do refluxo gastroesofágico. Laringoscopia e exames estroboscópicos ajudarão a obter evidências objetivas de refluxo extraesofágico; achados incluem inflamação da mucosa laríngea, anormalidade na tensão muscular e, em casos graves, estenose subglótica.

Tratamento

A maioria das pessoas experimentará sintomas de refluxo durante a vida. Um percentual menor seguirá com automedicação. Aqueles com sintomas persistentes buscarão ajuda médica, e uma fração deles será eventualmente encaminhada para a avaliação de um cirurgião. O cirurgião recebe um grupo pré-selecionado de pacientes com essa doença, mas é imperativo assegurar-se de que cada indivíduo tenha recebido um teste apropriado com tratamento clínico agressivo. Mudanças no modo de vida são certamente úteis para evitar o refluxo gastroesofágico. Cessar o tabagismo, diminuir a consumo de café e evitar grandes refeições antes de se deitar ajudarão a diminuir os episódios transitórios de relaxamento do EEI. Elevar a cabeceira da cama e evitar o uso de roupas apertadas pode prevenir gradientes de pressão desfavoráveis através da junção gastroesofágica.

Tratamento Clínico

Quando um paciente é visto pela primeira vez, não é necessária uma investigação extensa se a história e o exame físico são consistentes com DRGE. Seria prudente investigar anemia crônica nesse paciente e prescrever terapia medicamentosa com supressão de ácido por 6 semanas. A maioria dos autores concorda que uma dose dobrada de inibidor da bomba de prótons deva ser a abordagem inicial para o tratamento clínico. Usado dessa forma, o curso de tratamento clínico já é, por si só, um instrumento diagnóstico.[5] Se os sintomas persistem após esse curso de terapia medicamentosa, estaria indicada uma avaliação mais extensa, como descrita anteriormente. Os medicamentos disponíveis para tratar o refluxo ácido incluem os antiácidos, agentes pró-cinéticos e bloqueadores dos receptores histamínicos-2 (H_2) e inibidores da bomba de prótons. Embora as modificações no modo de vida sejam consideradas essenciais ou como adjuvantes ao tratamento medicamentoso, não foi comprovada a eficácia de tais modificações no tratamento da esofagite.[6]

O tratamento farmacológico da DRGE foi revolucionado pelo advento dos inibidores da bomba de prótons. Essas drogas agem ligando-se de forma irreversível à bomba de prótons nas células parietais do estômago, interrompendo, assim, efetivamente a produção de ácido. O efeito máximo ocorre após aproximadamente 4 dias de tratamento, e os efeitos persistirão durante o restante da vida da célula parietal. Dessa forma, a supressão ácida persistirá por 4 a 5 dias após o término da

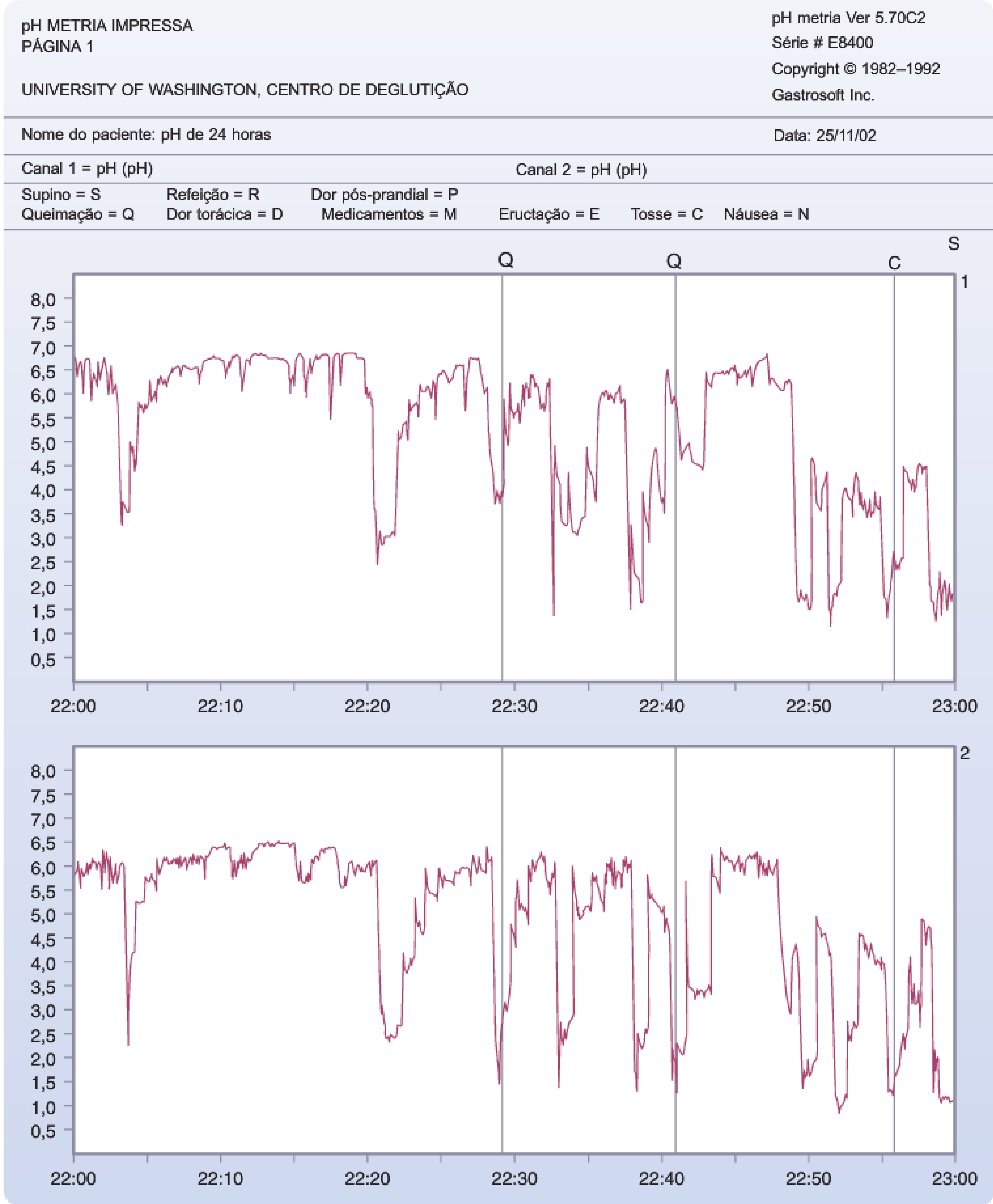


Figura 42-5 Traçado comprimido de um estudo de pH de 24 horas. O tempo é assinalado no eixo x, e o pH no eixo y. Eventos sintomáticos são marcados ao longo do topo do traçado. (Q, queimação; E, eructação; S, posição supina; e assim segue-se, como mostrado ao longo do topo.) (Cortesia de University of Washington Swallowing Center.)

terapia. Por esta razão, o paciente deve interromper a terapia por 1 semana antes de ser avaliado com um estudo de pH.

Comparados aos bloqueadores H_2, os inibidores da bomba de prótons são mais efetivos na cicatrização de ulcerações esofágicas secundárias à exposição ácida.[7] Esses medicamentos são relativamente caros, mas bem tolerados. Os efeitos colaterais podem incluir cefaleia, dor abdominal e diarreia. A terapia a longo prazo parece segura, mesmo que tenha sido relacionada à formação de pólipos gástricos.[8] Os pólipos são geralmente hiperplásicos e não aparentam ser pré-malignos.

Tratamento Cirúrgico

As indicações para tratamento cirúrgico modificaram-se um pouco com o advento dos inibidores da bomba de prótons. Certamente, pacientes com evidência de lesão esofágica grave (úlcera, estenose ou mucosa de Barrett) e melhora incompleta dos sintomas com o tratamento clínico são candidatos para uma intervenção cirúrgica. Outros pacientes com sintomas de longa duração ou aqueles nos quais os sintomas persistem numa idade precoce devem ser considerados para o tratamento cirúrgico inicialmente. Nesses pacientes, a intervenção cirúrgica deverá ser considerada mais uma alternativa ao tratamento clínico do que um último recurso.

Existem alguns pacientes que não têm absolutamente nenhuma resposta dos seus sintomas com o uso de inibidores da bomba de prótons. Esses pacientes devem ser mais bem investigados antes que lhes seja oferecido um tratamento cirúrgico, em oposição a que seja considerada falha da terapia medicamentosa que demanda tratamento cirúrgico. Como os inibidores da bomba de prótons são muito eficazes em diminuir a produção ácida do estômago, o diagnóstico de DRGE nesses pacientes deve ser questionado e demonstrado com testes objetivos.

Figura 42-6 Exame contrastado do trato digestório superior mostra uma hérnia de hiato volumosa com o pregueado mucoso gástrico claramente transgredindo a sombra do hemidiafragma esquerdo.

Desde a aplicação de técnicas minimamente invasivas no tratamento da DRGE, o custo do tratamento cirúrgico tem diminuído. Isso modificou a forma como o tratamento cirúrgico é encarado. Considerando-se o custo do uso de inibidores da bomba de prótons e o custo do tratamento cirúrgico com sua taxa aceita de sucesso, o período de tempo necessário para o tratamento clínico superar os custos da operação é de cerca de 10 anos.[9] Isso assume que o paciente use a dose mais baixa da medicação. Além disso, para pacientes com expectativa de vida acima de 10 anos e que precisarão de terapia indefinidamente para um esfíncter mecanicamente defeituoso, a intervenção cirúrgica deve ser considerada o tratamento de escolha.

Válvula de 360 Graus (Abordagem pelo Pilar Esquerdo)

Essa técnica aqui descrita é a abordagem pelo pilar esquerdo para uma válvula de 360 graus *(fundoplicatura à Nissen)*, que deve ser o procedimento de escolha para a maioria dos doentes. Essa abordagem tem a vantagem de fornecer acesso direto e precoce aos vasos curtos gástricos e ao baço. Uma vez vencido esse obstáculo, há pouca chance de lesão esplênica durante o restante do procedimento.

O paciente é colocado em posição de litotomia. O cirurgião posiciona-se entre as pernas do paciente, enquanto o assistente fica do lado esquerdo. Os cinco trocarteres são posicionados de forma a criar dois triângulos equiláteros compartilhando um ângulo medial comum (Fig. 42-7). O cirurgião opera através dos dois portais mais cefálicos. O assistente opera através dos dois portais caudais mais próximos. O portal caudal da direita é usado para o afastador de fígado.

Com o assistente afastando primeiro a grande curvatura e depois o omento, o pilar esquerdo e a grande curvatura são dissecados pelo cirurgião. Os vasos gástricos curtos são abordados precocemente para mobilizar o fundo (Fig. 42-8). Com o fundo mobilizado, a membrana frenoesofágica sobre o pilar esquerdo deve ser dissecada até que as fibras crurais sejam identificadas. A extensão completa do pilar esquerdo é mobilizada nesse tempo (Fig. 42-9).

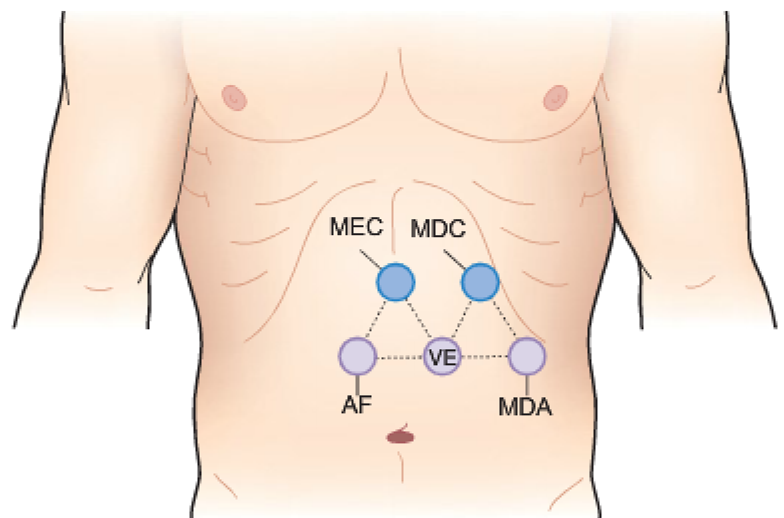


Figura 42-7 Localização dos portais para uma abordagem videolaparoscópica ao hiato. Os ápices dos dois triângulos denotam os portais de trabalho da mão direita (MDC) e esquerda (MEC) do cirurgião. Os portais das bases dos dois triângulos são para os afastadores de fígado (AF), o videoendoscópio (VE) e a mão direita do assistente (MDA).

A dissecção do pilar direito é, então, realizada abrindo-se o pequeno omento e mobilizando-o até a membrana frenoesofágica à direita. A dissecção anterior e posterior do pilar direito revelará o pilar esquerdo já dissecado. Deve-se ter cuidado em preservar os vagos anterior e posterior durante essa mobilização (Fig. 42-10). Ambos serão contidos na válvula. Um dreno de Penrose é colocado ao redor do esôfago para facilitar a dissecção mais proximal e ajudar na confecção da válvula.

Uma vez que o esôfago esteja mobilizado, os pilares são reaproximados posteriormente com firmes pontos de fio inabsorvível, permitindo a passagem de uma vela 52 French com facilidade (Fig. 42-11). A face posterior do fundo gástrico é, então, passada por trás do esôfago, da esquerda para a direita. A válvula é criada numa extensão de 2,5 a 3 cm com três ou quatro pontos simples de fio inabsorvível. Esse reparo deve também permitir a passagem de uma vela 52 French com facilidade (Fig. 42-12). Com a vela removida, a válvula é ancorada ao esôfago e ao pilar direito no hiato. Isso ajuda a prevenir herniação e deslizamento. Uma sutura similar é confeccionada à

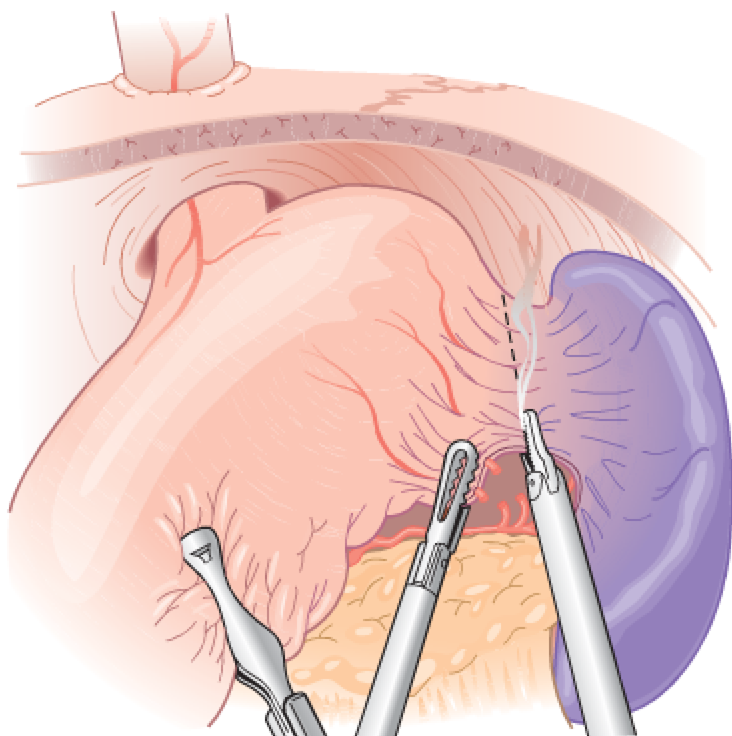


Figura 42-8 A abordagem pelo pilar esquerdo mostra a mobilização precoce do fundo gástrico. O baço está no plano de visão durante a dissecção, o que ajuda a prevenir lesões.

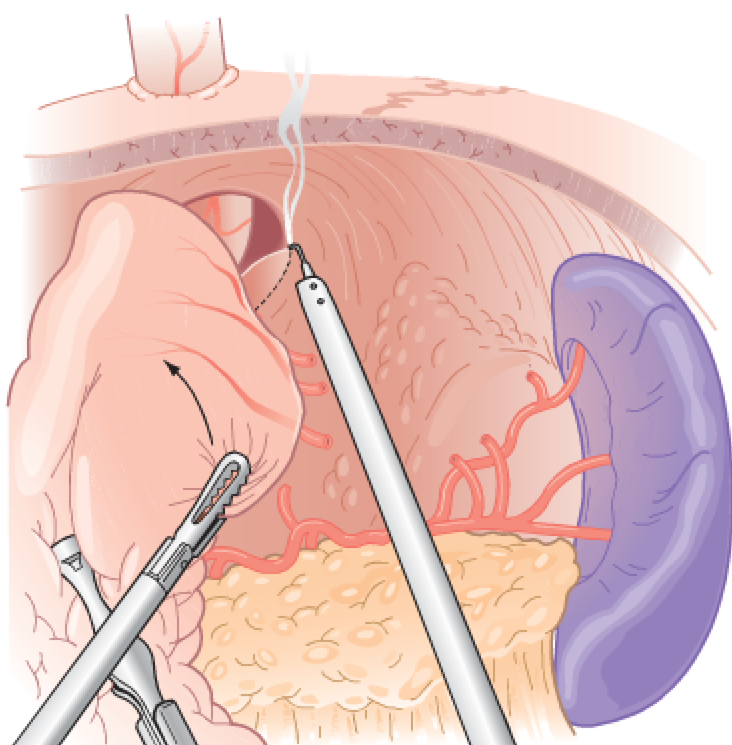


Figura 42-9 Após a mobilização do fundo, a reflexão peritoneal do hiato e a membrana frenoesofágica são incisadas anteriormente ao pilar esquerdo para evitar lesão ao esôfago e ao vago posterior.

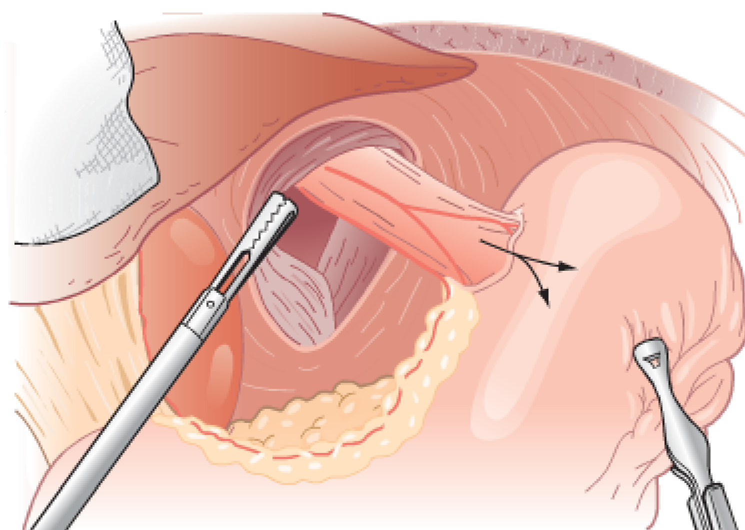


Figura 42-10 Uma dissecção semelhante no pilar direito completará a exposição posterior e lateral do hiato. Enquanto a dissecção for realizada ao longo do pilar, é mínima a possibilidade de lesão das estruturas adjacentes.

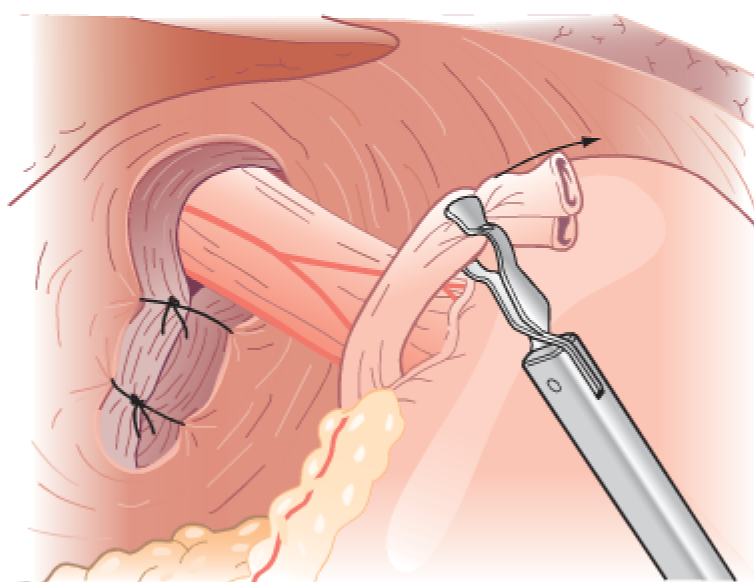


Figura 42-11 O fechamento posterior dos pilares é realizado com suturas permanentes firmes. Note como o peritônio e, dessa forma, a membrana frenoesofágica são incorporados ao fechamento. A exposição é facilitada pelo deslocamento do esôfago para a esquerda e para a frente.

esquerda (Fig. 42-12, em destaque). A válvula é ancorada anterior e posteriormente aos pilares com duas suturas adicionais.

A válvula é inspecionada. A linha de sutura deve repousar imediatamente à direita da linha média do esôfago. O aspecto posterior da válvula não deve ter estômago redundante, o que implicaria que a válvula tivesse sido confeccionada muito baixa, possivelmente com o corpo e não com o fundo gástrico. Deve haver um tênue deslizar da válvula sobre a grande curvatura (Fig. 42-13*A*). Se ela for angulada abruptamente, pode haver muita tensão no fundo gástrico. Quando todos esses passos estiverem completos, a válvula estará terminada. Todos os sítios dos trocarteres maiores que 5 mm deverão ter fechamento fascial.

Fundoplicatura Parcial

Quando a motilidade esofágica é ruim, então uma fundoplicatura parcial pode ser considerada para evitar obstrução da propagação do bolo alimentar no esôfago. Embora isso fosse considerado mandatório em todos os pacientes com MEI (peristalse < 60% ou amplitudes esofágicas distais < 30 mmHg), essa prática tem sido questionada em anos recentes. Nossa experiência é de que uma fundoplicatura total pode ser realizada na maioria dos pacientes com MEI (exceto talvez os pacientes com peristalse ausente), sem aumentar o surgimento de disfagia.[10] Na realidade, o controle efetivo do refluxo com uma fundoplicatura total geralmente remove a disfagia pré-mórbida e, com frequência, melhora a motilidade esofágica. Caso necessário, existem vários tipos de fundoplicaturas parciais. Independentemente do tipo usado, a dissecção inicial é a mesma.

Para se realizar uma válvula anterior (p. ex., Thal, Dor), não há necessidade de liberar as aderências posteriores do esôfago

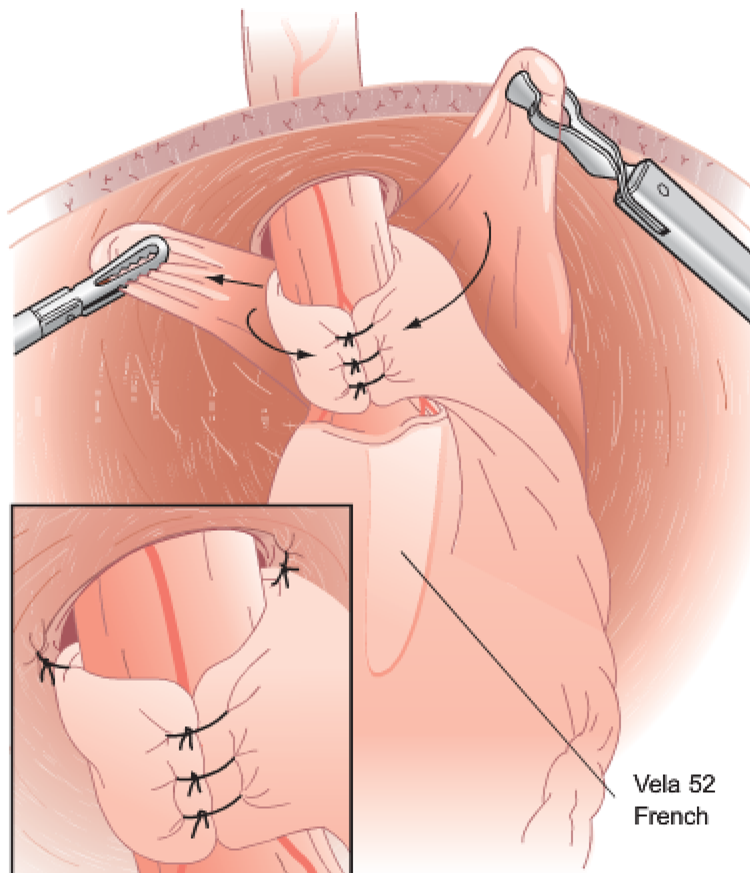


Figura 42-12 **A válvula é confeccionada com o fundo por uma extensão de 2,5 a 3 cm. A vela é posicionada após ancorar a primeira sutura da válvula, de modo a assegurar uma fundoplicatura "frouxa". A válvula é ancorada ao diafragma com suturas coronais à direita e à esquerda (*em destaque*).**

(Fig. 42-13*B*). As fundoplicaturas à Thal e Dor são criadas com o fundo gástrico dobrado sobre a face anterior do esôfago. Elas são ancoradas ao hiato e ao esôfago como em uma válvula de 360 graus. A experiência com esses reparos é limitada em pacientes tratados de refluxo gastroesofágico. Eles são usados mais comumente em pacientes com acalasia após a confecção de uma miotomia anterior.

Se for realizada uma válvula posterior (Toupet), a dissecção esofágica inteira é a mesma da realizada para uma válvula de 360 graus, e os pilares são da mesma forma reaproximados. A reconstrução da fundoplicatura posterior é iniciada com a passagem do fundo gástrico posterior por trás do esôfago, da esquerda para a direita. A fundoplicatura é criada ancorando-se a face fúndica posterior aos pilares e ao esôfago. As suturas mais cefálicas da válvula incorporam todas as três estruturas (fundo, pilar, esôfago). O envoltório é ancorado posteriormente à crura com duas ou três suturas. O fundo é, então, suturado ao esôfago ao longo da face ântero-lateral, criando uma válvula de 220 a 250 graus (Fig. 42-13*C*).

Terapia Endoscópica

Recentemente, foram desenvolvidas várias técnicas endoscópicas para o tratamento da DRGE. Esses procedimentos vêm despertando grande interesse, pois prometem um tratamento mecânico menos invasivo para o refluxo do que uma fundoplicatura. Essas técnicas propõem-se a melhorar o EEI por sutura (EndoCinch, Bard, Billerica, MA; Full-Thickness Plicator, NDO Surgical, Mansfield, MA; ESD, Wilson-Cook Medical, Winston-Salem, NC), energia por radiofrequência (Stretta, Curon Medical, Fremont, CA), injeção de Plexiglas (Gatekeeper, Medtronic, Minneapolis, MN) ou injeção de polímero biocompatível (Enteryx, Boston Scientific, Marlborough, MA).

No momento da redação deste capítulo, três desses dispositivos haviam sido retirados do mercado (ESD, Gatekeeper e Enteryx). Uma falta de durabilidade prejudicou a efetividade do EndoCinch, com 90% de suturas perdidas no primeiro ano.[11] O procedimento com Stretta é o que vem sendo mais pesquisado e o que tem maior número de dados publicados. Um tratamento usando o procedimento com Stretta foi comparado com um ensaio simulado, demonstrando um efeito terapêutico evidente do primeiro sobre os sintomas e a qualidade de vida. Entretanto, houve poucas mudanças no controle objetivo do refluxo, conforme mensurado pela monitoração do pH e por diferenças menores no uso da medicação.[12] Além disso, em pequenos estudos de casos-controles com seguimento de 2 a 3 anos, os efeitos modestos do tratamento mostraram ser duráveis.[13] Entre esses procedimentos endoscópicos, um controle mais substancial do refluxo foi demonstrado pelo Full-Thickness Plicator (NDO). Enquanto o EndoCinch aplica as suturas através da mucosa, o dispositivo da NDO é um plicador que posiciona suturas no mínimo até a musculatura da cárdia. Em um ensaio não-cego inicial, o Full-Thickness Plicator normalizou a exposição ácida esofágica em 30% dos pacientes.[14]

Embora o interesse no conceito do tratamento endoscópico da DRGE continue a existir, os efeitos modestos sobre os sintomas e sobre o controle objetivo do refluxo tornam seu papel limitado, na melhor das hipóteses. Nenhum dos dispositivos vem sendo usado efetivamente em pacientes com hérnia de hiato, esofagite, esôfago de Barrett ou em indivíduos com sintomas atípicos de DRGE, que são características presentes na maioria dos pacientes com DRGE encaminhados para operação antirrefluxo. Existe um certo interesse no uso dessas técnicas endoscópicas em pacientes com DRGE recorrente após a operação antirrefluxo.[15] Embora seja tentador evitar a reoperação complicada, não existe experiência suficiente para recomendar seu uso nesse momento. Globalmente, ainda não está claro que

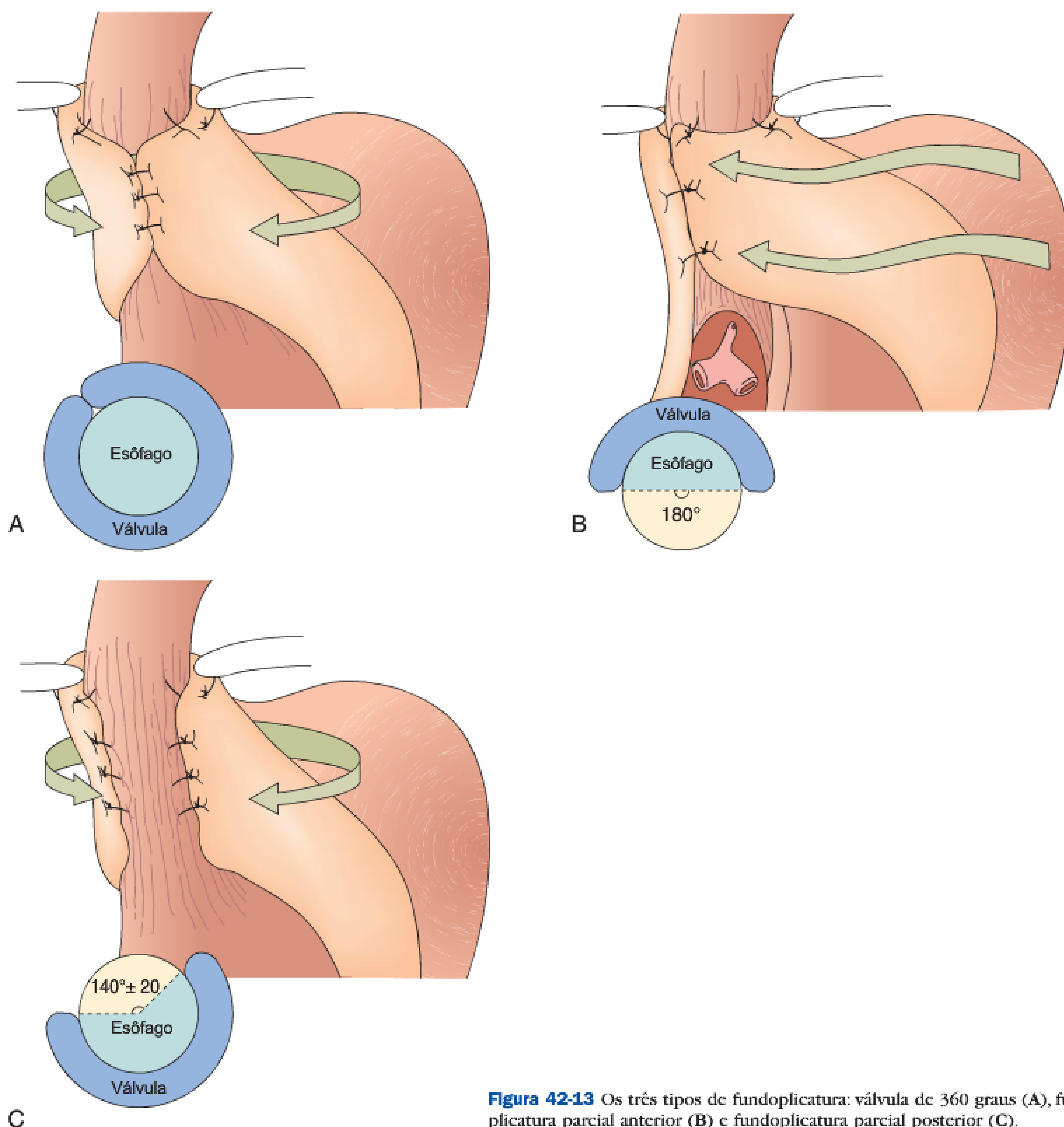


Figura 42-13 Os três tipos de fundoplicatura: válvula de 360 graus (A), fundoplicatura parcial anterior (B) e fundoplicatura parcial posterior (C).

papel os tratamentos endoscópicos exercem no tratamento da DRGE; portanto, a operação antirrefluxo por via laparoscópica continua sendo a melhor alternativa à terapia clínica.

Resultados

Os resultados das intervenções cirúrgicas devem ser medidos no que diz respeito ao alívio dos sintomas, diminuição da exposição de ácido, complicações e falhas.

Resultados Sintomáticos e Objetivos

Existem dois ensaios randomizados com seguimento a longo prazo comparando o tratamento clínico com o cirúrgico para a DRGE. Spechler e colaboradores constataram que o tratamento cirúrgico conferiu um bom controle dos sintomas após 10 anos de acompanhamento.[16] É interessante que 62% dos pacientes no grupo cirúrgico faziam uso de drogas antissecretórias naquele momento, embora não necessariamente para a DRGE, pois os sintomas de refluxo não se modificaram substancialmente quando esses pacientes interromperam o uso dos medicamentos. Em um outro estudo, a terapia cirúrgica esteve associada a muito menos falhas de tratamento do que a terapia clínica num seguimento a longo prazo.[17] Embora sejam necessários mais estudos a longo prazo, procedimentos antirrefluxo parecem fornecer uma alternativa excelente à terapia clínica, com resultados duradouros.

A experiência com a abordagem laparoscópica para a operação antirrefluxo vem crescendo, principalmente porque faz da operação uma alternativa mais palatável para os pacientes. Com esta experiência crescente, os resultados relatados são melhores, especialmente em centros com alto volume de casos. Por exemplo, alguns grupos relatam um controle persistente dos sintomas de DRGE em 80% a 90% dos pacientes e o reinício do uso de medicação antissecretora em 10% a 20% dos pacientes entre 5 e 10 anos após a operação.[18] Recentemente, foi publicado o primeiro relato de um grupo grande (100 pacientes), seguido por pelo menos 10 anos.[19] Após 5 anos, 93% dos pacientes encontravam-se livres dos sintomas relacionados à DRGE e 90% permaneciam livres de sintomas após 10 anos. Esses resultados confirmam que a fundoplicatura laparoscópica pode fornecer um alívio excelente e duradouro da DRGE.

Complicações

Em termos gerais, complicações são relatadas em 3% a 10% dos pacientes.[20,21] Muitas das complicações são menores e relacionadas às intervenções cirúrgicas em geral (retenção urinária, infecção de ferida, trombose venosa e íleo paralítico). Outras são relacionadas ao procedimento ou ao seu acesso (lesão esplênica, perfuração de víscera oca, disfagia e pneumotórax). Todas as complicações ocorridas nos pacientes da University of Washington estão relacionadas na Tabela 42-2. As complicações podem ser divididas nas identificadas no período operatório e nas observadas no pós-operatório.

Período Operatório

O pneumotórax é uma das complicações intraoperatórias mais comuns, ocorrendo em 5% a 8% dos pacientes. A incidência real de pneumotórax é desconhecida, pois geralmente não são realizadas radiografias pós-operatórias de rotina. Considerando que o pneumotórax resulta de uma violação do espaço pleural pelo dióxido de carbono, não existe necessidade de evacuar o gás. Uma vez que o dióxido de carbono é rapidamente absorvido e não há lesão pulmonar subjacente, o pulmão reexpande-se sem incidentes. Se identificado um pneumotórax, o paciente é mantido em terapia com oxigênio e a radiografia de tórax é repetida 2 horas após a intervenção cirúrgica. O pneumotórax deverá ser resolvido durante esse período.

As lesões gástricas e esofágicas são bem menos comuns e comumente resultam da manipulação grosseira dos tecidos ou da passagem da vela. Embora sejam relatadas em menos de 1%, estudos baseados na população sugerem que a incidência possa chegar a 1,7% em mãos menos experientes.[22] Essas lesões podem ser reparadas por sutura ou por um grampeador linear automático sem sequelas, se identificadas durante a operação. Se a lesão não é vista no momento da intervenção cirúrgica, o paciente provavelmente vai necessitar de uma nova operação para reparar a víscera, a não ser que o vazamento seja pequeno e contido.

Lesões hepáticas graves são raramente relatadas, e a incidência de lesão esplênica é de cerca de 2,3% em estudos da população.[22] O afastamento cauteloso do lobo esquerdo do fígado prevenirá lacerações significativas e hematomas subcapsulares. O uso de um afastador fixo diminui o risco de lesão hepática. Uma lesão esplênica pode ser resultado da dissecção do fundo e da grande curvatura gástricos; tração excessiva no ligamento esplenogástrico deve ser evitada. Em mais de 1.500 operações antirrefluxo por via laparoscópica realizadas na University of Washington, não houve esplenectomias.

Tabela 42-2 Complicações em 400 Procedimentos Antirrefluxo Laparoscópicos

COMPLICAÇÃO	Nº (%)
Íleo pós-operatório	28 (7)
Pneumotórax	13 (3)
Retenção urinária	9 (2)
Disfagia	9 (2)
Outras complicações menores	8 (2)
Trauma hepático	2 (0,5)
Herniação aguda	1 (0,25)
Víscera perfurada	1 (0,25)
Óbito	1 (0,25)
Total	**72 (17,25)**

*Sintomas relatados cuja frequência foi superior a uma vez por semana.

Pós-operatório

Queixas pós-operatórias precoces de eructação podem ocorrer em até 30% dos pacientes; entretanto, menos de 4% mantêm essas queixas após o segundo mês.[23] Existem pelo menos três razões para as eructações. Primeira, o paciente pode ter dificuldade de eructação normal devido à válvula. Segunda, um trauma vagal pode contribuir para um esvaziamento gástrico retardado. Terceira, os pacientes ainda terão uma tendência a deglutir saliva (um esforço inconsciente para aliviar os sintomas de refluxo) juntamente com uma quantidade significativa de ar. Poucos pacientes necessitam de descompressão com cateter nasogástrico após a intervenção cirúrgica.

A disfagia pós-operatória pode ocorrer em até 20% dos pacientes inicialmente. Um percentual menor de pacientes requererá dilatações devido a esse problema.[23] Já que a dissecção do hiato e o manuseio do esôfago causarão algum edema, a disfagia resultante terá curta duração. Quando são confeccionadas as suturas da válvula, poderão ocorrer hematomas do estômago ou da parede esofágica, causando disfagia. Se a válvula é muito justa, a disfagia dificilmente irá se resolver sem dilatação. O uso de uma dieta gradativa durante 4 a 6 semanas após a operação limitará o grau de disfagia devido às duas primeiras causas.

O óbito é incomum com essa operação, menor que 0,5% na nossa experiência. A mortalidade não aumenta quando a idade alcança os 60 anos, e pacientes acima de 80 anos têm taxa de mortalidade de 8,3%.[22] Isso deve ser considerado em relação à gravidade da DRGE ao se optar pela operação antirrefluxo.

Falências

Falências cirúrgicas são os pacientes com sintomas persistentes e evidência fisiológica de exposição contínua ao ácido. A incidência é de aproximadamente 5%. A maioria desses pacientes pode ser tratada com terapia de supressão de ácido com bons resultados. Todos os pacientes que se apresentam com sintomas recorrentes ou persistentes devem ser avaliados com estudos manométricos e de pH. Se a exposição ácida é documentada ou diante de sintomas importantes, o esofagograma deve ser realizado. A presença de uma anormalidade anatômica no reparo, particularmente uma herniação mensurável, normalmente é mais bem tratada com intervenção cirúrgica (Fig. 42-14A). Se o esofagograma revela boa localização do reparo e ausência de hérnia recorrente, então o tratamento clínico deve ser iniciado (Fig. 42-14B). Temos visto, entretanto, que em algumas instâncias a reoperação alivia os sintomas, mesmo em pacientes com reparos de aparência normal ao esofagograma.

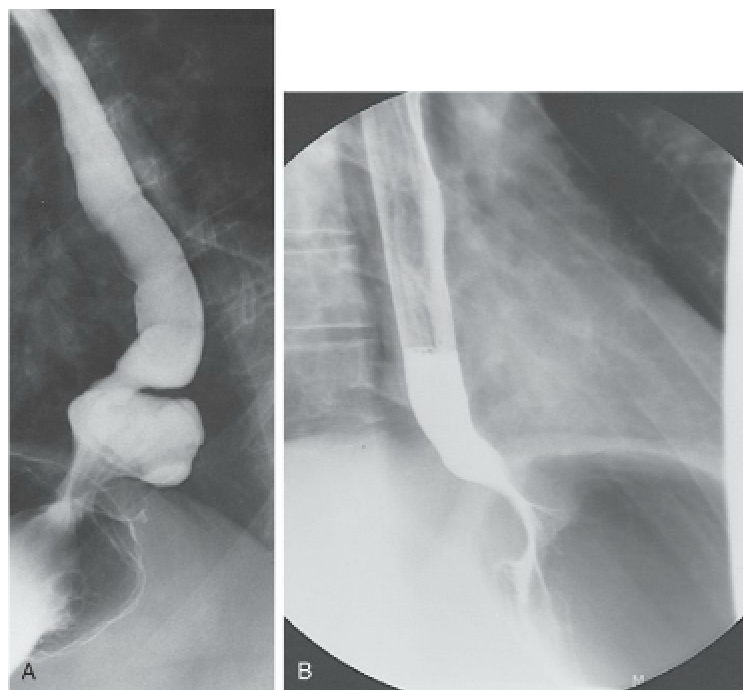


Figura 42-14 Os estudos contrastados são inestimáveis na avaliação de sintomas persistentes ou recorrentes. **A,** Paciente com uma fundoplicatura de 360 graus herniada (para o mediastino) e que deslizou (válvula solta). **B,** Aparência anatômica normal de uma válvula de 360 graus. Note o apagamento suave do esôfago distal, o nível hidroaéreo no esôfago distal e o ar no fundo gástrico distendido acima da válvula.

Casos Especiais

Dentro do espectro da DRGE, existem várias condições que devem receber atenção especial. O cirurgião deve estar atento a essas variações e às considerações a elas relacionadas.

Estenoses

As estenoses impõem um problema sério ao paciente com DRGE, embora com o aperfeiçoamento das terapias clínicas isso seja uma complicação um tanto rara atualmente. A disfagia, um sintoma mais preocupante, muitas vezes acaba sendo decorrente da formação de uma estenose. Além disso, as estenoses são oriundas de inflamações agudas e crônicas, que não só diminuem o diâmetro do esôfago como também encurtam o esôfago, dificultando sobremaneira uma intervenção cirúrgica. A avaliação desses pacientes pode ser mais difícil, já que a presença de uma estenose justa pode impedir o refluxo num estudo de pH de 24 horas. Esse estudo deve ser idealmente realizado após a dilatação. Outras causas de estenose (tumor ou estenose cáustica) devem ser excluídas antes da operação. Estenoses resultantes da DRGE são indicativas de doença de longa duração e podem estar associadas a um encurtamento do esôfago ou ao esôfago de Barrett.

A terapia mais efetiva para uma estenose péptica do esôfago é a operação antirrefluxo. Embora haja evidências sustentando um controle sintomático efetivo com dilatações endoscópicas e terapia de manutenção com inibidores da bomba de prótons, o tratamento cirúrgico resulta em menor número de dilatações por paciente. Entre 27 pacientes tratados na University of Washington por estenose péptica refratária, 21 submeteram-se ao tratamento cirúrgico para controle do refluxo. Nesses pacientes, o número médio de dilatações por paciente foi de 2,8 pré-operatoriamente e de 0,33 pós-operatoriamente. Isso se compara favoravelmente aos seis pacientes mantidos em tratamento clínico que, em média, requereram nove dilatações por paciente durante o curso de tratamento.

Esôfago de Barrett

Em alguns pacientes, a exposição ácida prolongada e possivelmente a lesão alcalina levam a uma mudança na mucosa esofágica do seu epitélio escamoso usual para uma configuração colunar (*esôfago de Barrett*). As células quase sempre se estendem em sentido proximal à junção escamocolunar num padrão contíguo. Se o esôfago de Barrett é encontrado, múltiplas biopsias são necessárias para excluir displasia, o que pode indicar uma tendência para o desenvolvimento de um adenocarcinoma. Embora a incidência de adenocarcinoma em pacientes com esôfago de Barrett seja cerca de 40 vezes maior do que na população em geral (estudos de Barrett com incidência aumentada), a incidência de câncer nesses pacientes é ainda muito baixa.

Como o esôfago de Barrett é originário da lesão por refluxo gastroesofágico (de ácido ou bile), uma operação antirrefluxo pode diminuir a taxa de displasia ou câncer. Esse assunto não está resolvido; a evidência na literatura não é conclusiva.[24] Duas séries recentes relatam regressão da metaplasia intestinal em 14% a 42% dos pacientes após a operação antirrefluxo.[25,26] Nossa experiência na University of Washington suporta isso, visto que houve regressão em 55% dos pacientes com esôfago de Barrett curto (< 3 cm). Igualmente importante é o fato de que os pacientes com esôfago de Barrett experimentaram excelente alívio clínico, a longo prazo, dos sintomas da DRGE.[27] A despeito do impacto de um procedimento antirrefluxo na evolução do esôfago de Barrett, os pacientes devem ainda ser examinados endoscopicamente após a realização da operação para vigilância da metaplasia.

Esôfago Curto

Como resultado da lesão repetitiva, o esôfago estreita-se (*estenose*) e encurta-se. O real desafio nesses pacientes surge durante a abordagem cirúrgica.

Ao se mobilizar bem o esôfago no mediastino, um segmento de 2 a 3 cm pode ser geralmente trazido ao abdome sem tensão. Entretanto, se isso não for possível, pode ser realizada uma gastroplastia à Collis. Pode ser usada a técnica de duplo grampeamento para criar um neoesôfago (Fig. 42-15) após realizada a dissecção.

Infelizmente, o teste fisiológico pós-operatório revela uma exposição anormal ao ácido em 50% dos pacientes,[28] devido à técnica de alongamento frequentemente deixar células parietais no neoesôfago acima do reparo.

Sintomas Extraesofágicos

Uma área relativamente nova no estudo da DRGE é o envolvimento do trato respiratório. Sintomas de rouquidão, tosse, chiado e broncoaspiração podem ocorrer quando os pacientes têm um refluxo proximal importante. A fibrose pulmonar foi associada a grande refluxo gastroesofágico.[29]

Cerca de 30% dos pacientes com sintomas típicos de refluxo terão algum tipo de sintoma extraesofágico; entretanto, cerca de 10% apresentarão apenas sintomas extraesofágicos quando procuram uma avaliação. Dos pacientes que se apresentam com sintomas laríngeos primários, menos da metade manifestará sintomas típicos de pirose ou regurgitação.[30] Infelizmente, testes diagnósticos comuns para a DRGE têm sensibilidade e especificidade diminuídas nesse grupo de pacientes. Frequentemente, o estudo inicial de pH mostrará exposição anormal ao ácido no esôfago superior,[31] embora isso não seja necessário para o diagnóstico. A detecção de ácido na faringe no estudo de pH melhora as taxas de diagnóstico do refluxo laríngeo.[32] Além

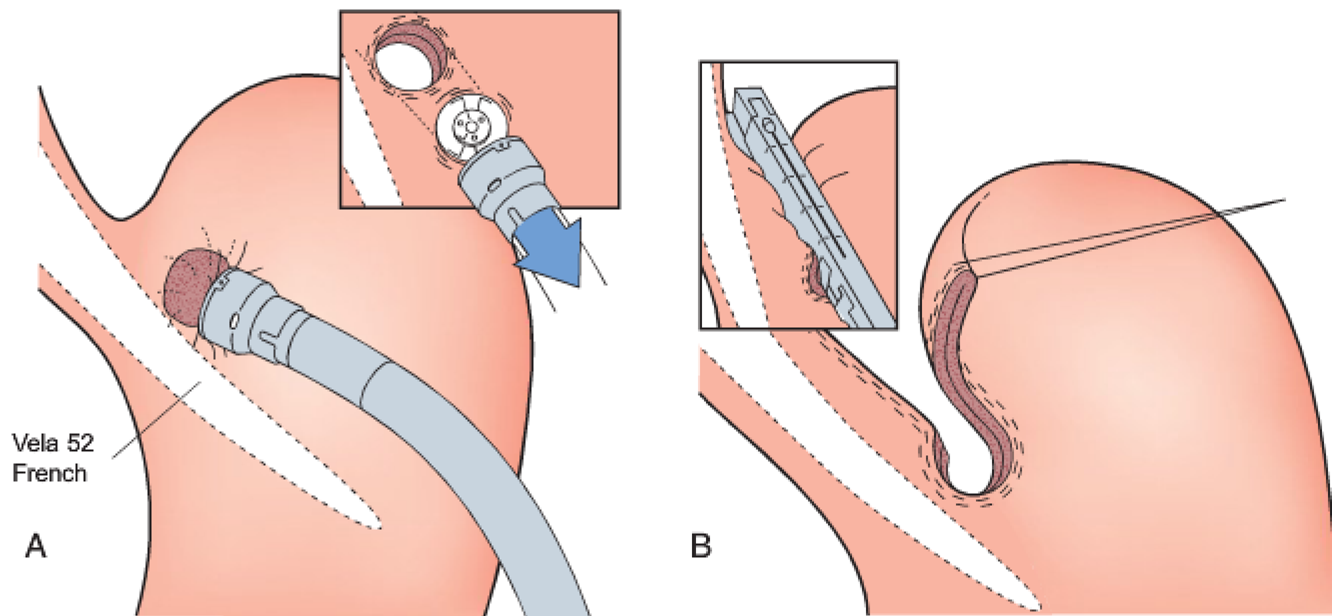


Figura 42-15 Técnica de duplo grampeamento para alongamento esofágico. A, É usado um grampeador circular cortante para confeccionar uma abertura transfixante na junção cardiotuberositária. B, Um grampeador linear cortante é, então, usado para seccionar o estômago restante até a junção gastroesofágica.

disso, o refluxo faríngeo é um melhor preditor da resposta ao tratamento clínico[33] e cirúrgico[34] do que as medidas esofágicas comuns. As medidas de refluxo faríngeo têm baixa sensibilidade, possivelmente porque o mecanismo da doença extraesofágica é via estímulo vagal por exposição ácida do esôfago. O diagnóstico também pode ser baseado num exame estroboscópico das cordas vocais revelando evidência de inflamação e lesão,[34] ainda que esses achados sejam demasiadamente inespecíficos para confirmar o refluxo como responsável.

Ambos os tratamentos, clínico e cirúrgico, têm sido usados para tratar as manifestações extraesofágicas da DRGE. Já foram observados a resolução dos sintomas, o aumento dos exercícios e a interrupção dos corticoesteroides. A taxa de resposta à terapia é menor do que a da pirose e da regurgitação (75% a 80%).[35] A razão para isso pode ser a seleção dos pacientes. Numa avaliação posterior desse grupo específico de doentes, critérios de seleção podem melhorar os resultados dos tratamentos clínico e cirúrgico.

HÉRNIAS PARAESOFÁGICAS

Hérnias paraesofágicas tipos II e III (Fig. 42-2B e C) são encontradas com menor frequência na prática cirúrgica que a DRGE. A abordagem cirúrgica mudou bastante nas últimas décadas. Os aspectos centrais permaneceram os mesmos na era da cirurgia videoendoscópica, quais sejam: a necessidade de se operar um paciente assintomático, quando acrescentar um procedimento antirrefluxo, quando ancorar o estômago à parede abdominal e a necessidade de remover o saco herniário. O reparo de uma hérnia paraesofágica constitui outro procedimento idealmente indicado para a abordagem laparoscópica.

Fisiopatologia

A estrutura que com maior frequência hernia-se através do hiato esofágico é o fundo gástrico. Ocasionalmente, o fundo gástrico sofrerá uma rotação através da cavidade pleural direita no eixo organoaxial definido pela membrana frenoesofágica no hiato e pelas aderências retroperitoneais da primeira porção do duodeno. Isso resulta no que já foi referido como estômago *de cabeça para baixo*. Outras estruturas que podem ser encontradas no saco herniário incluem o baço, o cólon e o omento. Após episódios repetidos de entrada das vísceras no saco, podem ocorrer aderências entre a parede do saco e as estruturas, impedindo-as de retornar à sua posição na cavidade peritoneal. A história natural dessas grandes hérnias é uma questão de debate. Raramente, os conteúdos herniados poderão ser estrangulados, causando um quadro emergencial que necessitará de operação imediata. Devido a esses riscos e relatos iniciais de Belsey e Hill,[36,37] a maioria tem recomendado por décadas o reparo dessas hérnias assim que detectadas, independentemente dos sintomas. Evidência recente, entretanto, sugere que o risco de estrangulamento agudo é de aproximadamente 1% ao ano.[38] Portanto, nós e muitos outros, recomendamos intervenção cirúrgica apenas para os pacientes mais jovens (< 60 anos) e para aqueles com sintomas significativos.

Sintomas

Os sintomas mais comuns incluem disfagia intermitente para sólidos, resultante de episódios agudos de obstrução gástrica ou esofágica; dor torácica e abdominal secundária à torção visceral; sangramento gastrointestinal por isquemia de mucosa, e pirose. Esse perfil varia consideravelmente em relação ao da DRGE. Os sintomas geralmente são inespecíficos e não levam o médico ao diagnóstico. Com frequência, um diagnóstico de hérnia paraesofágica é estabelecido apenas após um exame contrastado ou uma endoscopia devido às queixas do trato gastrointestinal proximal.

Em séries de pacientes da University of Washington, sintomas de pirose estiveram presentes em 50% dos pacientes. Episódios de dor abdominal e disfagia estiveram também presentes em 50% dos pacientes. Outros sintomas ocorreram com frequência variável. Regurgitação provavelmente ocorrerá em pacientes com grandes defeitos hiatais e hérnia tipo III, que permitem à junção gastroesofágica migrar para o tórax, promovendo, dessa forma, um gradiente de pressão e encorajando o refluxo. Crises episódicas de dor são supostamente oriundas de distensão transitória e isquemia dos conteúdos da hérnia. A redução espon-

tânea promove alívio. Ocorrerá disfagia se a junção gastroesofágica estiver angulada a tal ponto que o bolo alimentar não consiga passar para o estômago após o início da deglutição. O sangramento gastrointestinal é causado por ulceração da mucosa na área onde o estômago dobra sobre si mesmo, sendo frequentemente a causa de anemia por deficiência de ferro. Em casos de anemia, em pacientes com uma hérnia paraesofágica, especialmente sem uma outra origem, o reparo cirúrgico da hérnia resulta em resolução da anemia.[39] Em 34% dos pacientes examinados na University of Washington foi encontrada uma origem gastrointestinal para o sangramento.

Avaliação Pré-operatória

A avaliação dos pacientes com hérnias paraesofágicas é semelhante à dos pacientes em investigação para DRGE. No entanto, um esofagograma, nesses pacientes, representa o teste diagnóstico mais importante (Fig. 42-16). A endoscopia ajuda a identificar erosões de mucosa como fonte de perda sanguínea gastrointestinal. Uma manometria é necessária para determinar a função motora do corpo esofágico. O teste de pH pode ser suprimido se realizado um procedimento antirrefluxo como parte do reparo cirúrgico. Entretanto, se um reparo antirrefluxo não estiver planejado, o grau de refluxo gastroesofágico deve ser avaliado.

Em pacientes com hérnias paraesofágicas volumosas, pode ser muito difícil completar a manometria, e estudos de pH também podem ser difíceis. Quando o fundo gástrico está angulado a tal ponto que o esôfago distal e a junção gastroesofágica não possam ser transpostos por cateteres, esses estudos podem ficar incompletos. É importante que se tenha uma noção do grau de peristalse do corpo esofágico antes de se proceder à operação, o que pode ser contemplado mesmo na impossibilidade de cateterizar o estômago e o esôfago distal.

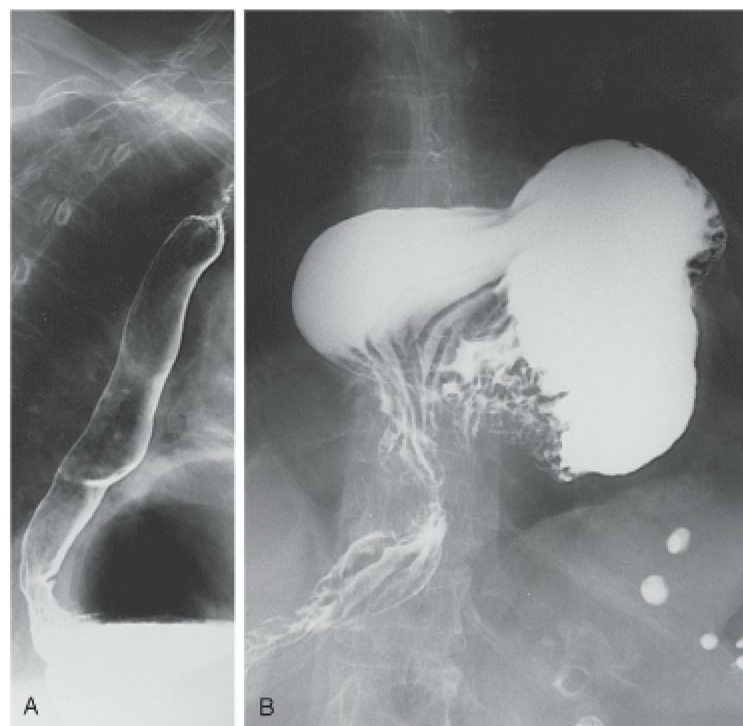


Figura 42-16 O exame contrastado da parte superior do aparelho digestivo é fundamental para a avaliação da hérnia paraesofágica. **A,** Incidência oblíqua mostrando o estômago com nível hidroaéreo anterior ao esôfago e bem dentro do mediastino. **B,** Uma visão ânteroposterior do paciente com vólvulo organoaxial completo, com todo o estômago no mediastino e o piloro na altura do hiato.

Tratamento

Após a introdução das técnicas laparoscópicas para o tratamento das hérnias hiatais por deslizamento, o seu uso seguiu-se no tratamento das hérnias paraesofágicas. Embora tecnicamente mais difícil, o reparo laparoscópico das hérnias paraesofágicas é seguro, factível e geralmente associado à menor morbidade perioperatória que as técnicas abertas. Entretanto, há relatos recentes sugerindo taxas de recorrência de 30% a 40% (embora as taxas de recorrência sejam provavelmente de 15% a 20% com as técnicas abertas).[40,41] Ainda que a maior parte dessas recorrências seja assintomática e descoberta apenas em estudos baritados, isso é preocupante, sendo necessárias técnicas para reduzir as recidivas. Infelizmente, a tela sintética, usada na maioria dos reparos de outras hérnias, ocasionalmente está relacionada com erosão esofágica, limitando o seu uso na prática.[42]

A abordagem técnica por laparoscopia, nossa abordagem preferida, é semelhante àquelas previamente descritas para o refluxo gastroesofágico, no que diz respeito à posição do paciente e dos trocarteres. Inúmeras variações da técnica devem ser realizadas para acomodar os achados individuais nas hérnias paraesofágicas.

A dissecção inicial para as hérnias paraesofágicas começa com a mobilização da grande curvatura e do fundo do estômago. Já que o pilar esquerdo geralmente é ocultado pelo ligamento esplenogástrico e pelos vasos curtos, a dissecção crural pode ser desastrosa no começo da operação. Mobilizando-se o fundo e dividindo-se os vasos gástricos curtos com transecção ultrassônica, o pilar esquerdo pode ser exposto seguramente.

Uma vez expostas as fibras crurais à esquerda, o saco herniário necessariamente terá sido seccionado. Nesse ponto, o saco peritoneal pode ser seccionado anteriormente com risco mínimo. A dissecção posterior do saco das suas aderências mediastinais liberará o estômago e permitirá que ele seja devolvido à cavidade peritoneal. Quando o conteúdo da hérnia é devolvido à cavidade peritoneal, o saco herniário deve ser seccionado circunferencialmente no hiato. O aspecto tecnicamente desafiador para o cirurgião dá-se durante a dissecção da parte posterior do saco. O esôfago e o vago anterior estão intimamente associados ao saco posteriormente. Com frequência, uma sonda iluminada é útil para identificar a localização exata do esôfago. Uma vez liberado o saco herniário na altura do hiato, é feito um esforço para remover o máximo possível do saco de dentro do mediastino. Não é necessária a remoção de todo o saco, mas, considerando que podem ocorrer lesões na pleura, no esôfago e nas veias pulmonares inferiores durante a dissecção, o desejo de se remover o saco por completo deve ser pesado em relação às possíveis lesões nas estruturas vitais.

Após o término da dissecção, os pilares são aproximados com sutura interrompida inabsorvível, como em qualquer procedimento antirrefluxo. Um procedimento antirrefluxo deve ser adicionado à operação para impedir refluxo pós-operatório após uma dissecção hiatal extensa. Embora a necessidade de um procedimento antirrefluxo seja controversa, aproximadamente 60% dos pacientes com hérnias têm refluxo anormal e um EEI hipotônico; por isso, consideramos apropriada uma fundoplicatura.[43] Uma fundoplicatura também atuará para selar o hiato, impedindo o acesso de outra víscera. Assim como na fundoplicatura para a DRGE, o tipo de reparo é ditado pela manometria pré-operatória. O tratamento pós-operatório do paciente é o mesmo das operações realizadas nas hérnias tipo I e na DRGE.

Resultados

O tratamento operatório das hérnias paraesofágicas é efetivo no controle dos sintomas em 90% a 100% dos pacientes.[44,45]

No passado, as hérnias paraesofágicas eram reparadas por toracotomia ou por laparotomia, com uma taxa de morbidade

de cerca de 20% e uma taxa de mortalidade de 2%.[46] Mais recentemente, com a popularização das operações antirrefluxo por via laparoscópica, abordagens similares (laparoscópicas) foram utilizadas para o tratamento das hérnias paraesofágicas. A laparoscopia traz certos benefícios da toracotomia (*i.e.*, o hiato pode ser acessado com facilidade, o esôfago pode ser dissecado sob visão direta, com a possibilidade de uma mobilização alta do esôfago) e algumas das vantagens da laparotomia (*i.e.*, menor morbidade, nenhuma necessidade de colapsar o pulmão, não é necessário realizar uma drenagem torácica pós-operatória). De fato, em sua maioria, as hérnias paraesofágicas atualmente são tratadas usando-se uma abordagem laparoscópica. A abordagem laparoscópica, assim como com muitas outras operações, é associada a taxas menores de morbidade, menos dor e recuperação mais rápida.[47] E isso pode ser ainda mais importante nessa população de pacientes, pois a maioria dos pacientes com hérnias paraesofágicas é idosa e provavelmente apresenta comorbidades clínicas associadas.

Contudo, Hashemi e colegas relataram no ano de 2000 que os pacientes que foram submetidos a reparo laparoscópico da hérnia paraesofágica tiveram uma taxa de recorrência mais alta do que aqueles tratados por toracotomia e laparotomia.[40] Embora outro estudo que comparou a operação a céu aberto com a via laparoscópica tenha revelado uma incidência mais alta de recorrência no grupo de pacientes reparados a céu aberto (8% *versus* 0%),[47] a análise foi baseada na recorrência dos sintomas. Embora os pesquisadores continuem debatendo se essa abordagem afeta a taxa de recorrência, o que já está claro é que a recorrência anatômica de uma hérnia de hiato após esses reparos é relativamente alta, mesmo se muitos pacientes com uma recorrência estiverem minimamente sintomáticos ou até mesmo forem assintomáticos.

Uso de Tela

Com o desenvolvimento e a aplicação de telas sintéticas para o reparo livre de tensões das hérnias inguinais e abdominais, muitos cirurgiões têm começado a aplicar a técnica do fechamento sem tensão com uma tela para a hérnia de hiato. Dois ensaios randomizados demonstraram uma redução significativa nas taxas de recorrência com o uso de tela sintética em reparos de hérnias de hiato grandes.[48,49]

Entretanto, existem problemas potenciais introduzidos pelo uso de tela sintética no hiato dinâmico, tais como a erosão da tela, ulceração, estenose e disfagia.[50,51] Por essa razão, passamos a utilizar uma nova classe de telas biológicas absorvíveis. Um estudo piloto, usando submucosa de intestino delgado (SIS; Surgisis, Indianapolis, IN) para o reparo da hérnia esofágica, sugeriu que essa estratégia é segura e possivelmente efetiva na redução da recorrência.[52] Recentemente, concluímos um ensaio randomizado multicêntrico que confirmou que o uso de SIS está associado a uma menor taxa de recorrência (24% *versus* 9%), pelo menos a curto prazo (6 meses). Embora ainda seja necessário realizar um seguimento a longo prazo, parece haver evidências suficientes para se considerar o uso de tela biológica nesses reparos mais complexos.

Estrangulamento do Conteúdo Herniário

Os achados clínicos de dor torácica ou epigástrica persistente, febre ou sepse em um paciente sabidamente portador de hérnia paraesofágica configuram-se em emergências cirúrgicas. A taxa de mortalidade de uma isquemia gástrica no mediastino é alta. Embora as consequências dessa situação clínica sejam graves, elas raramente ocorrem em pacientes portadores de hérnia paraesofágica. De 31 pacientes com hérnia paraesofágica complicada, apenas dois desenvolveram necrose e perfuração gástrica.[53] Dos primeiros 42 pacientes operados na University of Washington, apenas um necessitou de um reparo de emergência. É interessante que 11 pacientes revelaram um volvo gástrico na operação. Portanto, 25% dos pacientes tinham potencial para desenvolver comprometimento vascular, e apenas um o fez (2%). Redução urgente de uma hérnia paraesofágica pode ser feita por via laparoscópica, mas deve ser mantido um baixo limiar para conversão.

RESUMO

O tratamento cirúrgico da DRGE e das hérnias paraesofágicas tornou-se mais comum na era da cirurgia laparoscópica. A seleção cuidadosa dos pacientes baseada na investigação dos sintomas, na resposta à terapia medicamentosa e nos testes pré-operatórios irá otimizar as chances de um tratamento cirúrgico bem-sucedido. Uma técnica cirúrgica minuciosa permitirá a resolução dos sintomas em quase todos os pacientes. As complicações da abordagem laparoscópica nessas doenças são raras.

Referências Selecionadas

Branton AS, Hinder RA, Floch NR, et al: Surgical treatment of gastroesophageal reflux disease. *In* Castell DO, Richter JE (eds): The Esophagus, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkens, 1999, pp 511-525.

Uma excelente revisão de fisiopatologia, investigação diagnóstica e tratamento cirúrgico da DRGE. Ótimos diagramas e explicações técnicas.

Duranceau A, Ferraro P, Jamieson GG: Evidence-based investigation for reflux disease. Chest Surg Clin North Am 11: 495-506, 2001.

Uma revisão abrangente sobre a investigação diagnóstica da DRGE, que é o fundamento para o tratamento apropriado dessa doença.

Oelschlager BK, Pellegrini CA: Paraesophageal hernias: Open, laparoscopic, or thoracic repair? Chest Surg Clin North Am 11: 589-603, 2001.

Esta revisão abrange a apresentação clínica, tratamento e controvérsias envolvendo o reparo das hérnias paraesofágicas.

Referências

1. Galmiche JP, Janssens J: The pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease: An overview. Scand J Gastroenterol Suppl 211:7-18, 1995.
2. Hill LD, Kozarek RA, Kraemer SJ, et al: The gastroesophageal flap valve: In vitro and in vivo observations. Gastrointest Endosc 44:541-547, 1996.
3. Demeester TR, Johnson LF, Joseph GJ, et al: Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease. Ann Surg 184:459-470, 1976.
4. Stacher G, Bergmann H: Scintigraphic quantitation of gastrointestinal motor activity and transport: Oesophagus and stomach. Eur J Nucl Med 19:815-823, 1992.
5. Schenk BE, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC, et al: Omeprazole as a diagnostic tool in gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 92:1997-2000, 1997.
6. Dent J: Long-term aims of treatment of reflux disease, and the role of non-drug measures. Digestion 51(Suppl 1):30-34, 1992.
7. Skoutakis VA, Joe RH, Hara DS: Comparative role of omeprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease. Ann Pharmacother 29:1252-1262, 1995.
8. Freston JW: Long-term acid control and proton pump inhibitors: Interactions and safety issues in perspective. Am J Gastroenterol 92:51S-57S, 1997.

9. Heudebert GR, Marks R, Wilcox CM, et al: Choice of long-term strategy for the management of patients with severe esophagitis: A cost-utility analysis. Gastroenterology 112:1078-1086, 1997.
10. Oleynikov D, Eubanks TR, Oelschlager BK, et al: Total fundoplication is the operation of choice for patients with gastroesophageal reflux and defective peristalsis. Surg Endosc 16:909-913, 2002.
11. Abou-Rebych H, Hoepffner N, Rosch T, et al: Long-term failure of endoscopic suturing in treatment of gastroesophageal reflux: A prospective follow-up study. Endoscopy 37:213-216, 2005.
12. Corley DA, Katz P, Wo JM, et al: Improvement of gastroesophageal reflux symptoms after radiofrequency energy: A randomized, sham-controlled trial. Gastroenterology 125:668-676, 2003.
13. Torquati A, Houston HL, Kaiser J, et al: Long-term follow-up study of the Stretta procedure for the treatment of gastroesophageal reflux disease. Surg Endosc 18:1475-1479, 2004.
14. Pleskow D, Rothstein R, Lo S, et al: Endoscopic full-thickness plication for the treatment of GERD: 12-month follow-up for the North American open-label trial. Gastrointest Endosc 61:643-649, 2005.
15. Islam S, Geiger JD, Coran AG, et al: Use of radiofrequency ablation of the lower esophageal sphincter to treat recurrent gastroesophageal reflux disease. J Pediatr Surg 39:282-286, 2004.
16. Spechler SJ, Lee E, Ahnen D, et al: Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: Follow-up of a randomized controlled trial. JAMA 285:2331-2338, 2001.
17. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, et al: Continued (5-year) followup of a randomized clinical study comparing antireflux surgery and omeprazole in gastroesophageal reflux disease. J Am Coll Surg 192:172-181, 2001.
18. Rice S, Watson DI, Lally CJ, et al: Laparoscopic anterior 180° partial fundoplication: Five-year results and beyond. Arch Surg 141:271-275, 2006.
19. Dallemagne B, Weerts J, Markiewicz S, et al: Clinical results of laparoscopic fundoplication at ten years after surgery. Surg Endosc 20:159-165, 2006.
20. Cadiere GB, Himpens J, Rajan A, et al: Laparoscopic Nissen fundoplication: Laparoscopic dissection technique and results. Hepatogastroenterology 44:4-10, 1997.
21. Anvari M, Allen C, Borm A: Laparoscopic Nissen fundoplication is a satisfactory alternative to long-term omeprazole therapy. Br J Surg 82:938-942, 1995.
22. Flum DR, Koepsell T, Heagerty P, et al: The nationwide frequency of major adverse outcomes in antireflux surgery and the role of surgeon experience, 1992-1997. J Am Coll Surg 195:611-618, 2002.
23. Horgan S, Pellegrini CA: Surgical treatment of gastroesophageal reflux disease. Surg Clin North Am 77:1063-1082, 1997.
24. DeMeester SR, Campos GM, DeMeester TR, et al: The impact of an antireflux procedure on intestinal metaplasia of the cardia. Ann Surg 228:547-556, 1998.
25. Hofstetter WL, Peters JH, DeMeester TR, et al: Long-term outcome of antireflux surgery in patients with Barrett's esophagus. Ann Surg 234:532-539, 2001.
26. Bowers SP, Mattar SG, Smith CD, et al: Clinical and histologic follow-up after antireflux surgery for Barrett's esophagus. J Gastrointest Surg 6:532-539, 2002.
27. Oelschlager BK, Barreca M, Chang L, et al: Clinical and pathologic response of Barrett's esophagus to laparoscopic antireflux surgery. Ann Surg 238:458-466, 2003.
28. Jobe BA, Horvath KD, Swanstrom LL: Postoperative function following laparoscopic Collis gastroplasty for shortened esophagus. Arch Surg 133:867-874, 1998.
29. Mays EE, Dubois JJ, Hamilton GB: Pulmonary fibrosis associated with tracheobronchial aspiration: A study of the frequency of hiatal hernia and gastroesophageal reflux in interstitial pulmonary fibrosis of obscure etiology. Chest 69:512-515, 1976.
30. Koufman JA: The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): A clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. Laryngoscope 101:1-78, 1991.
31. Patti MG, Debas HT, Pellegrini CA: Clinical and functional characterization of high gastroesophageal reflux. Am J Surg 165:163-168, 1993.
32. Cote DN, Miller RH: The association of gastroesophageal reflux and otolaryngologic disorders. Compr Ther 21:80-84, 1995.
33. Eubanks TR, Omelanczuk P, Hillel A, et al: Pharyngeal pH measurements in patients with respiratory symptoms before and during proton pump inhibitor therapy. Am J Surg 181:466-470, 2001.
34. Oelschlager BK, Eubanks TR, Oleynikov D, et al: Symptomatic and physiologic outcomes after operative treatment for extraesophageal reflux. Surg Endosc 16:1032-1036, 2002.
35. Johnson WE, Hagen JA, DeMeester TR, et al: Outcome of respiratory symptoms after antireflux surgery on patients with gastroesophageal reflux disease. Arch Surg 131:489-492, 1996.
36. Hill LD: Incarcerated paraesophageal hernia: A surgical emergency. Am J Surg 126:286-291, 1973.
37. Skinner DB, Belsey RH: Surgical management of esophageal reflux and hiatus hernia: Long-term results with 1,030 patients. J Thorac Cardiovasc Surg 53:33-54, 1967.
38. Stylopoulos N, Gazelle GS, Rattner DW: Paraesophageal hernias: Operation or observation? Ann Surg 236:492-501, 2002.
39. Hayden JD, Jamieson GG: Effect on iron deficiency anemia of laparoscopic repair of large paraesophageal hernias. Dis Esophagus 18:329-331, 2005.
40. Hashemi M, Peters JH, DeMeester TR, et al: Laparoscopic repair of large type III hiatal hernia: Objective follow-up reveals high recurrence rate. J Am Coll Surg 190:554-561, 2000.
41. Mattar SG, Bowers SP, Galloway KD, et al: Long-term outcome of laparoscopic repair of paraesophageal hernia. Surg Endosc 16:745-749, 2002.
42. Carlson MA, Condon RE, Ludwig KA, et al: Management of intrathoracic stomach with polypropylene mesh prosthesis reinforced transabdominal hiatus hernia repair. J Am Coll Surg 187:227-230, 1998.
43. Walther B, DeMeester TR, Lafontaine E, et al: Effect of paraesophageal hernia on sphincter function and its implication on surgical therapy. Am J Surg 147:111-116, 1984.
44. Casabella F, Sinanan M, Horgan S, et al: Systematic use of gastric fundoplication in laparoscopic repair of paraesophageal hernias. Am J Surg 171:485-489, 1996.
45. Perdikis G, Hinder RA, Filipi CJ, et al: Laparoscopic paraesophageal hernia repair. Arch Surg 132:586-591, 1997.
46. Ellis FH, Crozier RE, Shea JA: Paraesophageal hiatus hernia. Arch Surg 121:416-420, 1986.
47. Schauer PR, Ikramuddin S, McLaughlin MD, et al: Comparison of laparoscopic versus open repair of paraesophageal hernia. Am J Surg 176:659-665, 1998.
48. Frantzides CT, Madan AK, Carlson MA, et al: A prospective, randomized trial of laparoscopic polytetrafluoroethylene (PTFE) patch repair vs simple cruroplasty for large hiatal hernia. Arch Surg 137:649-652, 2002.
49. Granderath FA, Schweiger UM, Kamolz T, et al: Laparoscopic Nissen fundoplication with prosthetic hiatal closure reduces postoperative intrathoracic wrap herniation: Preliminary results of a prospective randomized functional and clinical study. Arch Surg 140:40-48, 2005.
50. Paul MG, DeRosa RP, Petrucci PE, et al: Laparoscopic tension-free repair of large paraesophageal hernias. Surg Endosc 11:303-307, 1997.
51. Trus TL, Bax T, Richardson WS, et al: Complications of laparoscopic paraesophageal hernia repair. J Gastrointest Surg 1:221-228, 1997.
52. Oelschlager BK, Barreca M, Chang L, et al: The use of small intestine submucosa in the repair of paraesophageal hernias: Initial observations of a new technique. Am J Surg 186:4-8, 2003.
53. Ozdemir IA, Burke WA, Ikins PM: Paraesophageal hernia: A life-threatening disease. Ann Thorac Surg 16:547-554, 1973.

SEÇÃO X

ABDOME

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO 43

Parede Abdominal, Umbigo, Peritônio, Mesentérios, Omento e Retroperitônio

Richard H. Turnage, MD, Kathryn A. Richardson, MD, Benjamin D. Li, MD e John C. McDonald, MD

PAREDE ABDOMINAL E UMBIGO

Embriologia

O desenvolvimento da parede abdominal é observado nos estádios iniciais da diferenciação embrionária da placa lateral do mesoderma intraembrionário. Nessa fase, o embrião é composto de três camadas principais: uma camada externa protetora, denominada *ectoderma*, uma camada interna nutritiva, denominada *endoderma*, e o *mesoderma*.

O mesoderma é dividido por fissuras em cada lado da placa lateral, que por fim se desenvolve em camadas somática e esplâncnica. A camada esplâncnica, com seu endoderma subjacente, contribui para a formação da víscera por diferenciação em músculo, vasos sanguíneos, linfáticos e tecidos conjuntivos do trato alimentar. A camada somática contribui para o desenvolvimento da parede abdominal. A proliferação das células mesodérmicas na parede abdominal embrionária resulta na formação de um tubo em forma de U invertido que, em seus estádios iniciais, se comunica livremente com o celoma extraembrionário.

Conforme o embrião aumenta e os componentes da parede abdominal crescem em direção um ao outro, a área aberta ventral, limitada pela borda do âmnio, torna-se menor. Isso tem como consequência o desenvolvimento do cordão umbilical como uma estrutura tubular contendo o ducto onfalomesentérico, alantoide e vasos sanguíneos fetais, que passam para a placenta e vice-versa. Por volta do final do terceiro mês de gestação, a parede do corpo já se fechou, exceto no anel umbilical. Como o trato alimentar aumenta de comprimento mais rapidamente do que a cavidade celômica aumenta de volume, grande parte do intestino em desenvolvimento faz protrusão pelo anel umbilical para localizar-se dentro do cordão umbilical. Conforme a cavidade celômica aumenta para acomodar o intestino, este último retorna à cavidade peritoneal de tal forma que apenas o ducto onfalomesentérico, o alantoide e os vasos sanguíneos fetais passam pelo anel umbilical contraído. No nascimento, o sangue não mais cursa pelos vasos umbilicais, e o ducto onfalomesentérico já foi reduzido a um cordão fibroso que não se comunica mais com o intestino. Após secção do cordão umbilical, o anel umbilical regride rapidamente por cicatrização.

Anatomia

A parede abdominal é composta de nove camadas: a pele, o tecido celular subcutâneo, a fáscia superficial, o músculo oblíquo externo, o músculo oblíquo interno, o músculo transverso abdominal, a fáscia endoabdominal ou *fascia transversalis*, o tecido adiposo pré-peritoneal e areolar, e o peritônio (Fig. 43-1).

Tecido Subcutâneo

O tecido subcutâneo é composto da fáscia de Camper e fáscia de Scarpa. A *fáscia de Camper* é a camada superficial que contém a massa de gordura subcutânea. A *fáscia de Scarpa* é uma camada mais espessa de tecido conjuntivo fibroso em contiguidade com a fáscia lata da coxa. A aproximação da fáscia de Scarpa auxilia no alinhamento da pele no reparo das incisões cirúrgicas no abdome inferior.

Músculos e Fáscias de Revestimento

Os músculos da parede abdominal anterolateral incluem os músculos oblíquos externo e interno e o músculo transverso abdominal. Esses músculos planos envolvem grande parte da circunferência do tronco e dão origem a uma aponeurose ampla e plana anteriormente que reveste os músculos retos do abdome (*i.e.*, bainha dos retos). Os músculos oblíquos externos da parede abdominal são os maiores e mais espessos dos músculos planos da parede abdominal. Eles se originam na borda inferior das sétimas costelas e cursam direcionados de uma posição superolateral para uma ínfero-medial. As fibras mais posteriores correm verticalmente para baixo para serem inseridas na metade anterior da crista ilíaca. Na linha clavicular média, as fibras musculares dão origem a uma aponeurose forte e plana que passa anteriormente à bainha dos retos para inserir-se medialmente na linha alba (Fig. 43-2). A porção inferior da aponeurose do músculo oblíquo externo apresenta uma dobra em direção

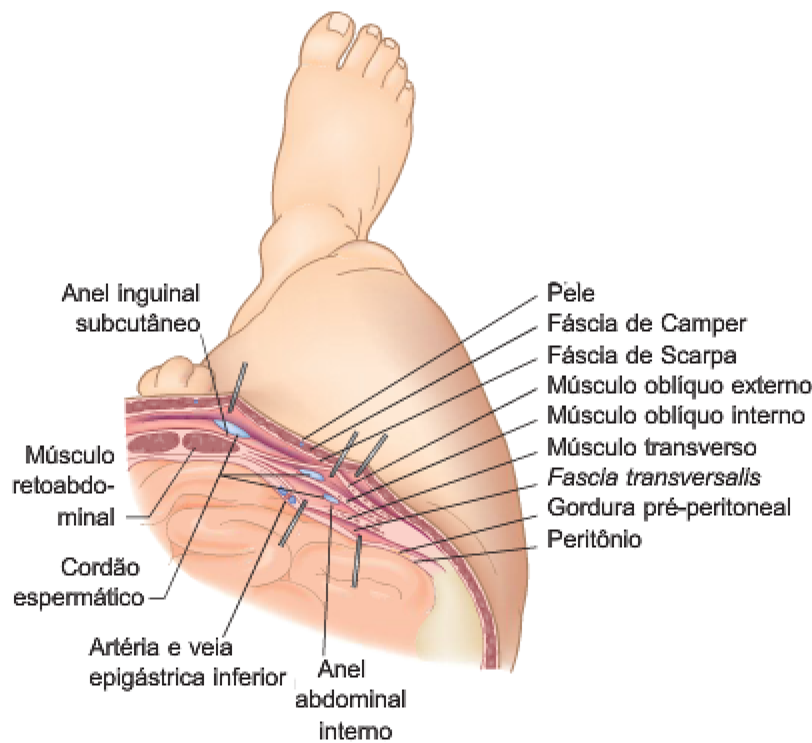
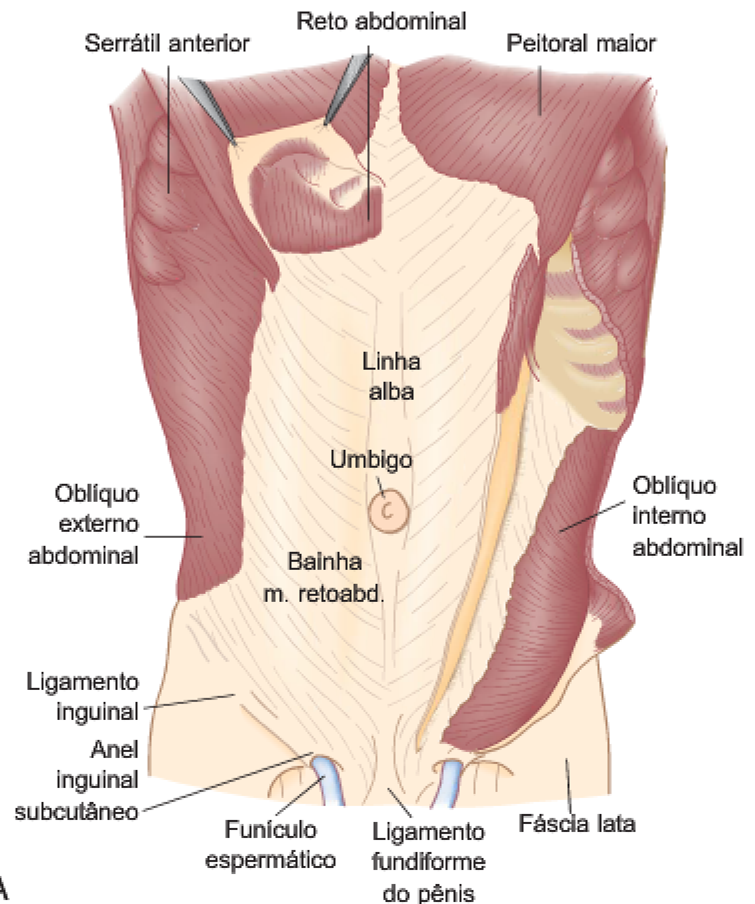


Figura 43-1 **As nove camadas da parede abdominal anterolateral.** (De Thorek P: Anatomy in Surgery, 2nd ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1962, p. 358.)



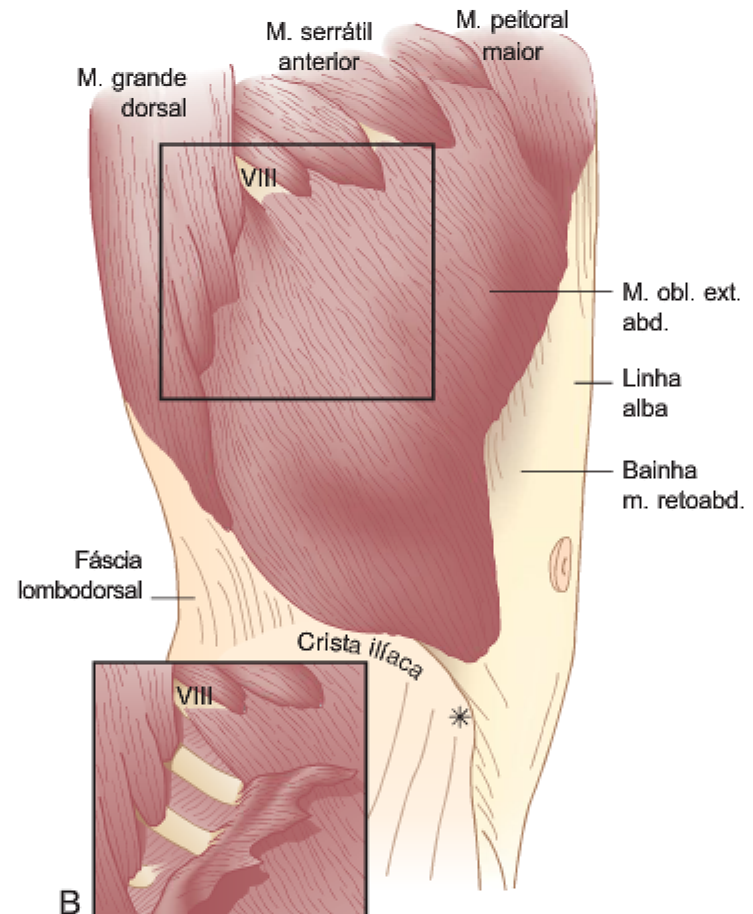


Figura 43-2 **A,** **Os músculos oblíquo externo, oblíquo interno e reto do abdome e a bainha anterior do reto. B, Uma vista lateral do músculo oblíquo externo e sua aponeurose, à medida que esta penetra no folheto anterior do reto. O esquema no detalhe mostra a origem das fibras do músculo oblíquo externo, das costelas inferiores e suas cartilagens costais.** (De McVay C: Anson e McVay's Surgical Anatomy, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1984, p. 477 e 478.)

posterossuperior sobre si própria para formar um sulco no qual passa o cordão espermático. Essa porção da aponeurose do músculo oblíquo externo estende-se da espinha ilíaca anterossuperior ao tubérculo púbico e é denominada *ligamento inguinal* ou *ligamento de Poupart*. O ligamento inguinal é a borda mais inferior da aponeurose do oblíquo externo, posteriormente ao qual passam a artéria, a veia e o nervo femoral e os músculos ilíaco, psoas maior e pectíneo. As hérnias femorais passam posteriormente ao ligamento inguinal, enquanto as hérnias inguinais são anterossuperiores a esse ligamento. A borda inclinada do ligamento inguinal é utilizada em vários reparos de hérnia inguinal, incluindo as técnicas de Bassini e a técnica livre de tensão de Lichtenstein (Capítulo 44).

O músculo oblíquo interno abdominal origina-se da fáscia do iliopsoas, abaixo da metade lateral do ligamento inguinal, dos dois terços anteriores da crista ilíaca e da fáscia lombodorsal. Suas fibras cursam numa direção oposta às fibras do músculo oblíquo externo (*i.e.*, de inferolateral para superomedial). As fibras mais superiores são inseridas na porção inferior das quintas costelas e suas cartilagens (Figs. 43-2A e 43-3). As fibras centrais formam uma aponeurose na linha semilunar, a qual, acima da linha semicircular (de Douglas), se divide nas camadas anterior e posterior, que envelopam os músculos retoabdominais. Abaixo da linha semicircular, a aponeurose do músculo oblíquo interno cursa anteriormente ao músculo retoabdominal, como parte da bainha anterior do reto. As fibras mais inferiores do músculo oblíquo interno apresentam um curso inferomedial, paralelamente ao cordão espermático para inserir-se entre a sínfise púbica e o tubérculo púbico. Alguns dos fascículos musculares inferiores acompanham o cordão espermático até a bolsa escrotal, constituindo o músculo cremaster.

O músculo transverso abdominal é o menor músculo da parede abdominal anterolateral. Ele se origina da região inferior das cartilagens das sextas costelas, das espinhas vertebrais da região lombar, da crista ilíaca e da fáscia do músculo iliopsoas sob o terço lateral do ligamento inguinal. As fibras cursam trans-

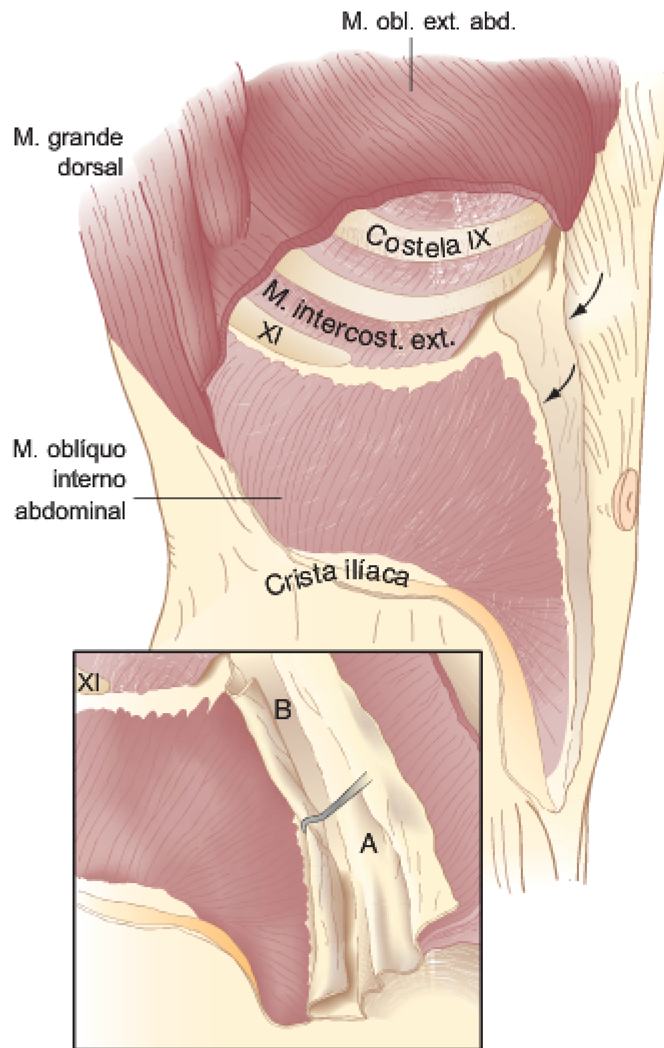


Figura 43-3 Uma visão lateral do músculo oblíquo interno. O músculo oblíquo externo foi removido para mostrar o músculo oblíquo interno subjacente originado das costelas inferiores e das cartilagens costais. (De McVay C: Anson e McVay's Surgical Anatomy, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1984, p. 479.)

versalmente para dar origem a uma camada aponeurótica plana que passa posteriormente ao músculo retoabdominal, acima da linha semicircular, e anterior a esse músculo, abaixo dessa linha (Fig. 43-4). As fibras mais inferiores do músculo transverso abdominal originam-se da fáscia iliopsoas e passam ínfero-medialmente com as fibras inferiores do músculo oblíquo interno. Essas fibras formam o arco aponeurótico do músculo transverso abdominal, o qual fica superiormente ao triângulo de Hesselbach e é uma referência anatômica importante no reparo de hérnias inguinais, particularmente nas técnicas de Bassini e no reparo do ligamento de Cooper. O triângulo de Hesselbach é o sítio onde ocorrem as hérnias inguinais diretas e é limitado inferiormente pelo ligamento inguinal, medialmente pela margem lateral da bainha dos retos e lateralmente pelos vasos epigástricos inferiores. O assoalho desse triângulo é formado pela *fascia transversalis*.

A *fascia transversalis* cobre a superfície profunda do músculo transverso abdominal e com suas várias extensões forma um envelope fascial completo em volta da cavidade abdominal (Fig. 43-5). Essa camada fascial é denominada de acordo com os músculos que a cobrem, por exemplo, a fáscia do iliopsoas, a fáscia obturadora e a fáscia inferior do diafragma. A *fascia transversalis* mantém conectados o músculo e os fascículos aponeuróticos numa camada contínua e fortalece as áreas mais frágeis onde as fibras aponeuróticas são esparsas. Essa camada é responsável pela integridade estrutural da parede abdominal e, por definição, a hérnia resulta de um defeito na *fascia transversalis*.

Os músculos retos do abdome são músculos pareados, que se apresentam como tiras triangulares achatadas que são mais largas no seu local de origem nas superfícies anteriores da quinta, sexta e sétima cartilagens costais e do apêndice xifoide, quando comparados com sua inserção na crista do púbis e na sínfise púbica. Cada músculo é composto de longos fascículos paralelos, interrrompidos por três a cinco inscrições tendinosas (Fig. 43-5), que ancoram o músculo reto abdominal à bainha anterior do mesmo. Esse tipo de fixação não ocorre na bainha posterior dos retos. Esses músculos encontram-se adjacentes uns aos outros, sendo separados apenas pela linha alba. A contração deles flete a coluna vertebral, complementando a sustentação da parede abdominal e protegendo seu conteúdo.

Os músculos retoabdominais estão contidos dentro dos folhetos fasciais, denominados bainha dos retos, a qual é derivada da aponeurose dos três músculos abdominais planos. Na porção superior à linha semicircular de Douglas, a bainha fascial envolve completamente os músculos retoabdominais, tendo a aponeurose do músculo oblíquo externo e o folheto anterior da aponeurose do músculo oblíquo interno passando anteriormente ao músculo retoabdominal. O folheto posterior da aponeurose do músculo oblíquo interno, o músculo transverso e a *fascia transversalis* passam posteriormente aos músculos retos. Porém, abaixo da linha semicircular, todas essas camadas fasciais passam anteriormente ao retoabdominal, exceto a *fascia transversalis*. Nessa localização, a face posterior dos retoabdominais é coberta apenas pela *fascia transversalis*, pelo tecido areolar pré-peritoneal e pelo peritônio.

Os músculos retos do abdome estão mantidos firmemente em aposição, próximo à linha média anterior, pela linha alba. A linha alba consiste numa banda de fibras densas e cruzadas da aponeurose da margem dos músculos largos abdominais. Ela se estende do apêndice xifoide até a sínfise púbica, sendo muito mais larga acima do umbigo do que abaixo, facilitando assim a realização de incisões cirúrgicas na linha média sem penetrar na bainha direita ou esquerda do retoabdominal.

Espaço Pré-peritoneal e Peritônio

O espaço pré-peritoneal está localizado entre a *fascia transversalis* e o peritônio parietal e contém tecido adiposo e areolar. As seguintes estruturas cursam pelo espaço pré-peritoneal:

1. Artéria e veia epigástrica inferior.
2. Ligamentos umbilicais mediais (que são os vestígios das artérias umbilicais fetais).
3. Ligamento umbilical mediano (que é um remanescente fibroso do pedículo alantoico fetal ou úraco, localizado na linha média).
4. Ligamento falciforme do fígado estendendo-se do umbigo ao fígado.

O ligamento redondo ou *ligamentum teres* está contido na margem livre do ligamento falciforme e representa a veia umbilical obliterada cursando do umbigo ao ramo esquerdo da veia porta (Fig. 43-6). O peritônio parietal é a camada mais interna da parede abdominal. Este consiste numa delgada camada de tecido conjuntivo denso e irregular, coberta na sua superfície interna por uma camada única de mesotélio escamoso.

Vasos e Nervos da Parede Abdominal

Suprimento Vascular

A parede abdominal anterolateral recebe seu aporte arterial das seis últimas artérias intercostais e de quatro artérias lombares,

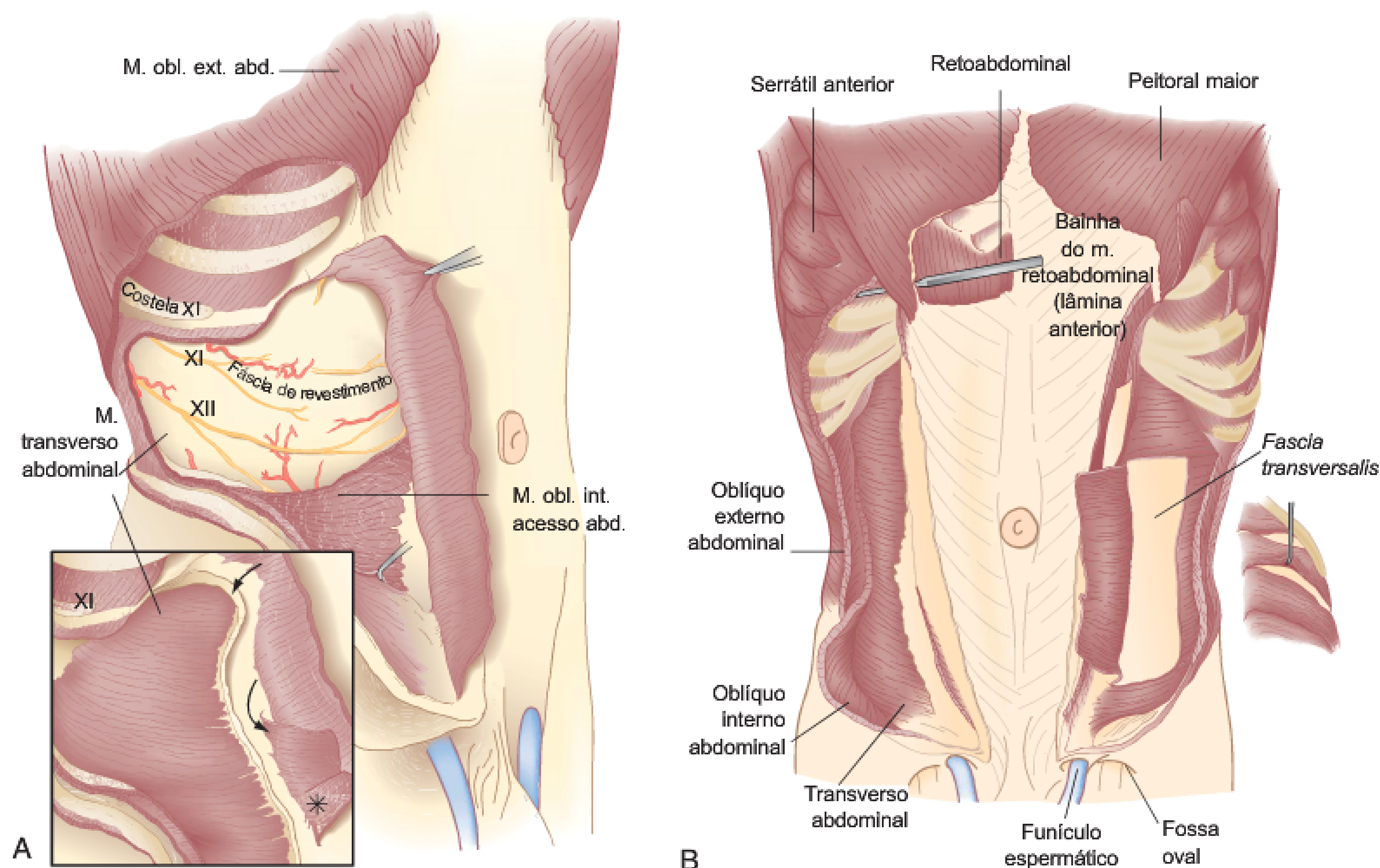


Figura 43-4 **A,** Uma visão anterolateral da fáscia de revestimento do músculo transverso abdominal e do próprio músculo com sua fáscia removida (*detalhe*). Os músculos oblíquo interno e externo foram removidos. Observe também o aspecto dos nervos intercostais localizados entre a fáscia do músculo transverso abdominal e o músculo oblíquo interno. **B,** Uma visão anterior do músculo transverso abdominal (*à esquerda*) e da *fascia transversalis* (*à direita*). Observe que a *fascia transversalis* é mostrada pela reflexão medial do músculo transverso abdominal sobrejacente. (De McVay C: Anson e McVay's Surgical Anatomy, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1984, p. 480 e 481.)

das artérias epigástricas superior e inferior e das artérias circunflexas ilíacas profundas (Fig. 43-7). O tronco das artérias intercostais e lombares, juntamente com os nervos intercostal, ílio-hipogástrico e ilioinguinal, cursam entre o músculo transverso abdominal e o músculo oblíquo interno. As extensões mais distais desses vasos penetram nas margens laterais dos folhetos do músculo retoabdominal, em vários níveis, e anastomosam-se livremente com ramos das artérias epigástricas superior e inferior. A artéria epigástrica superior, um dos ramos terminais da artéria mamária interna, alcança a superfície posterior do músculo retoabdominal através do espaço costoxifoide do diafragma. Essa artéria segue trajeto descendente dentro das bainhas do reto para anastomosar-se com ramos da artéria epigástrica inferior. A artéria epigástrica inferior é derivada da artéria ilíaca externa, proximal ao ligamento inguinal, cursando através do tecido areolar pré-peritoneal para penetrar no folheto lateral do reto, na linha semilunar de Douglas. A artéria circunflexa ilíaca profunda origina-se da face lateral da artéria ilíaca externa, próximo à origem da artéria epigástrica inferior, e dá origem a um ramo ascendente que penetra na musculatura da parede abdominal logo acima da crista ilíaca, próximo à espinha ilíaca anterossuperior.

A drenagem venosa da parede abdominal anterior segue um padrão relativamente simples no qual as veias superficiais acima do umbigo deságuam na veia cava superior, por intermédio das veias mamária interna, intercostal e torácica longa. As veias inferiores ao umbigo, isto é, as veias epigástrica superficial, circunflexa, ilíaca e pudenda, convergem em direção à crossa da safena, na virilha, para penetrarem na veia safena e tornarem-se tributárias da veia cava inferior (Fig. 43-8). As numerosas anastomoses entre o sistemas venosos supraumbilical e infraumbilical fornecem vias colaterais pelas quais o retorno venoso ao coração pode derivar uma obstrução tanto da veia cava superior quanto da veia cava inferior. A veia paraumbilical, que passa do ramo esquerdo da veia porta ao longo do *ligamentum teres* ao umbigo, fornece uma importante comunicação entre as veias da parede abdominal superficial e o sistema porta, nos pacientes com obstrução venosa portal. Nesse contexto, o fluxo sanguíneo portal é desviado do sistema porta de alta pressão, através das veias paraumbilicais para as veias de baixa pressão da parede abdominal anterior. O aspecto das veias paraumbilicais dilatadas nesse contexto é denominado *cabeça de medusa*.

O suprimento linfático da parede abdominal segue um padrão semelhante ao da drenagem venosa. Aqueles vasos linfáticos originados da região supraumbilical drenam para os linfonodos axilares, enquanto os linfáticos de origem infraumbilical drenam para os linfonodos inguinais superiores. Os vasos linfáticos do fígado cursam ao longo do *ligamentum* teres até o umbigo, para comunicarem-se com os linfáticos da parede abdominal anterior. É por essa via que o hepatocarcinoma pode se disseminar, comprometendo a parede abdominal anterior no umbigo (gânglio da Irmã Maria José).

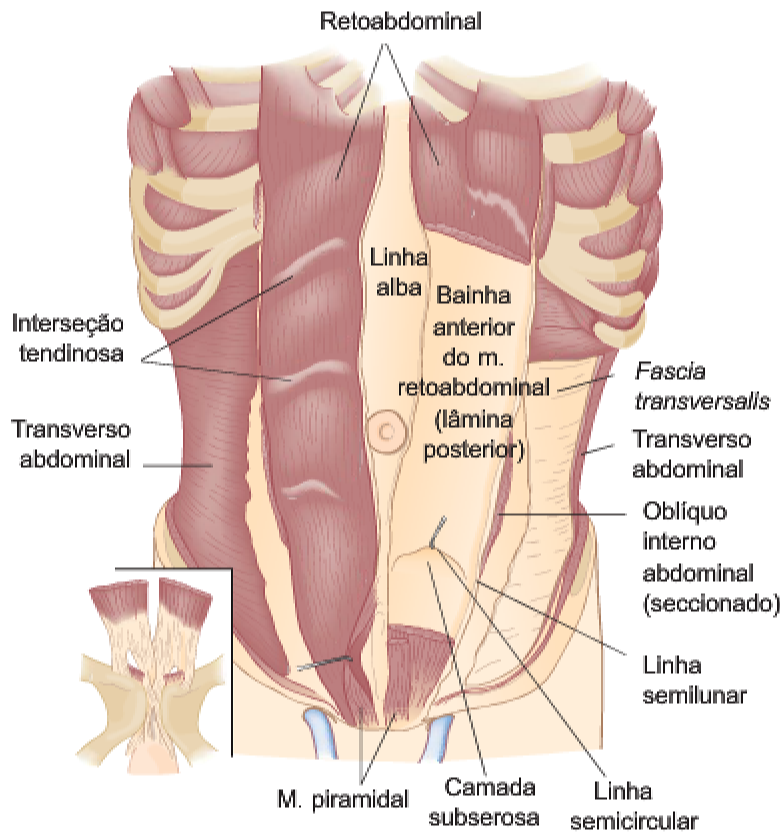


Figura 43-5 **O músculo retoabdominal e o conteúdo da bainha dos retos. Observe a linha semilunar abaixo da qual a bainha posterior dos retos é ausente e o músculo retoabdominal encontra-se sobre a *fascia transversalis*, o tecido areolar pré-peritoneal e o peritônio.** (De McVay C: Anson and McVay's Surgical Anatomy, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1984, p. 482.)

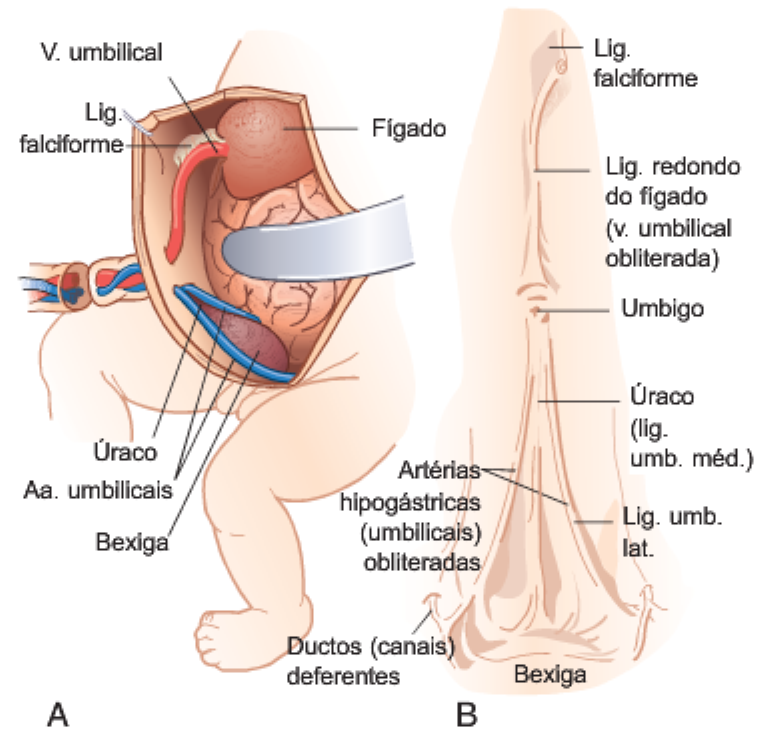


Figura 43-6 **O umbigo. A, No feto, vê-se no nível do umbigo a veia umbilical, superiormente, e inferiormente as duas artérias umbilicais e o úraco partindo do umbigo. B, Uma visão do umbigo de dentro da cavidade peritoneal mostra o ligamento redondo do fígado (derivado da veia umbilical obliterada), superiormente, e o ligamento umbilical medial (derivado do úraco obliterado) e os ligamentos umbilicais mediais (também denominados *ligamentos umbilicais laterais*, derivados das artérias umbilicais obliteradas).** (De Thorek P: Anatomy in Surgery, 2nd ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1962, p. 375.)

Inervação

Os ramos anteriores dos nervos torácicos seguem um curso curvilíneo em direção aos espaços intercostais, em direção à linha média do corpo (Fig. 43-7). Os seis nervos torácicos superiores terminam próximo ao esterno como ramos sensoriais cutâneos anteriores. Os nervos torácicos do sétimo ao 12º passam atrás das cartilagens costais e das costelas inferiores, para entrar num plano entre o músculo oblíquo interno e o músculo transverso abdominal. O sétimo e o oitavo nervos cursam discretamente para cima, ou horizontalmente, para alcançar o epigástrio, enquanto os nervos inferiores apresentam uma trajetória progressivamente caudal. À medida que esses nervos cursam medialmente, eles fornecem ramos motores à musculatura da parede abdominal. Eles perfuram os folhetos do reto, medialmente, para prover inervação sensorial à parede abdominal anterior. Os ramos anteriores do décimo nervo torácico alcançam a pele no nível do umbigo, e o 12º nervo torácico inerva a pele do hipogástrio.

Os nervos ilioinguinal e ílio-hipogástrico com frequência se originam conjuntamente do ramo anterior do 12º nervo torácico e do primeiro lombar, para fornecer inervação sensorial ao hipogástrio e à parede abdominal inferior. O nervo ílio-hipogástrico corre paralelo ao 12º nervo torácico, para penetrar no músculo transverso abdominal, próximo à crista ilíaca. Após cursar entre o músculo transverso abdominal e o músculo oblíquo interno, por uma curta distância, o nervo penetra neste último músculo para percorrer seu trajeto sob a fáscia do oblíquo externo, em direção ao anel inguinal externo. Ele emerge através da raiz do anel inguinal externo, para suprir a inervação sensorial da parede abdominal anterior no hipogástrio. O nervo

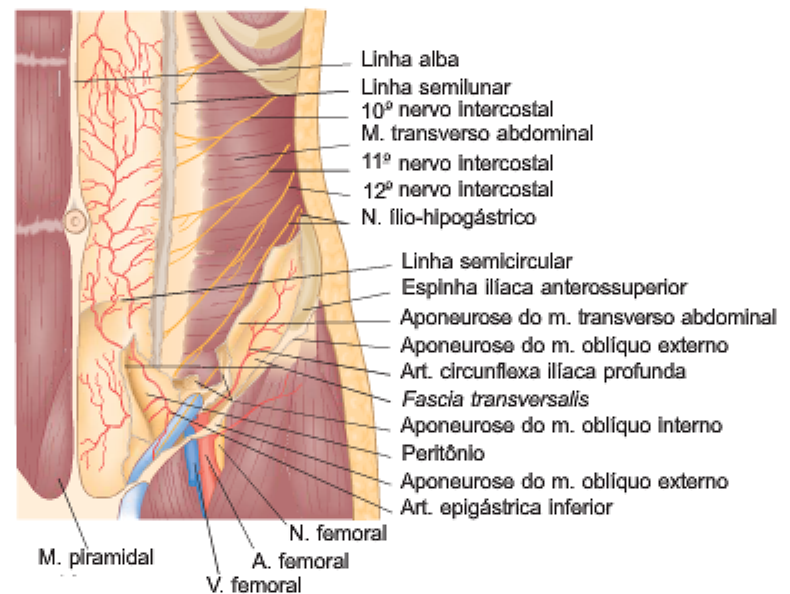


Figura 43-7 **As artérias e os nervos da parede anterolateral do abdome.** (De McVay C: Anson and McVay's Surgical Anatomy, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1984, p. 501.)

ilioinguinal cursa paralelamente ao nervo ílio-hipogástrico, estando, porém, mais próximo ao ligamento inguinal. Ao contrário do nervo ílio-hipogástrico, o nervo ilioinguinal cursa junto ao cordão espermático, para emergir no anel inguinal externo, com seus ramos terminais fornecendo inervação sensorial para a pele

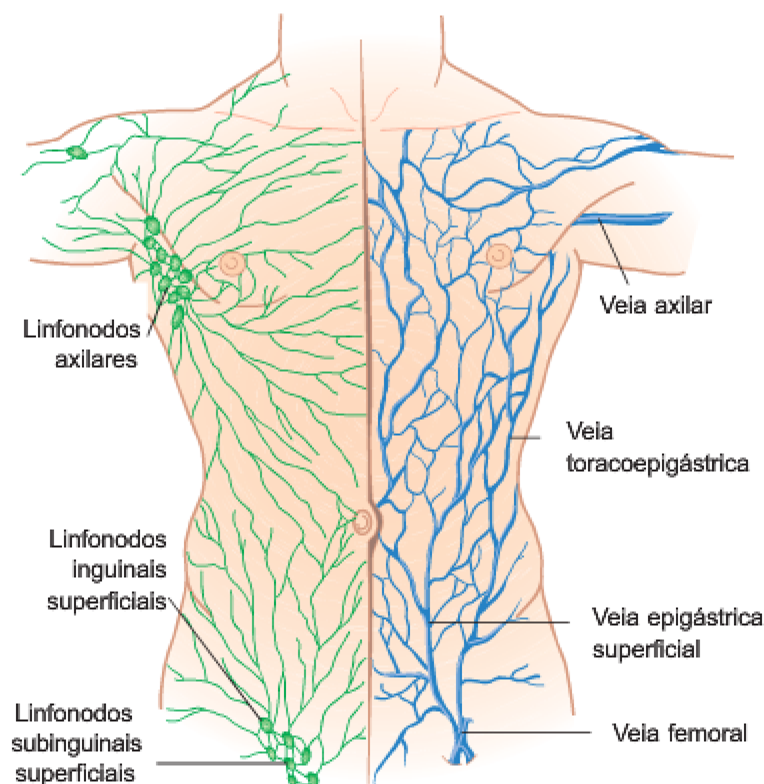


Figura 43-8 **A drenagem venosa e linfática da parede anterolateral do abdome.** (De Thorek P: Anatomy in Surgery, 2nd ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1962, p. 345.)

da região inguinal e bolsa escrotal ou grandes lábios. Os nervos ilioinguinal, ílio-hipogástrico e o ramo genital do nervo genitofemoral são com frequência identificados durante a herniorrafia inguinal.

Anomalias Congênitas

Hérnias Umbilicais

As hérnias umbilicais podem ser classificadas em três formas distintas:

1. Onfalocele e gastrosquise
2. Hérnia umbilical infantil
3. Hérnia umbilical adquirida

Onfalocele

Onfalocele é um defeito na parede abdominal central, em forma de funil, através do qual ocorre uma protrusão visceral na base do cordão umbilical. Essa anomalia é causada por uma falha da junção da musculatura da parede abdominal na linha média, durante o desenvolvimento fetal. Os vasos umbilicais podem estar espalhados sobre as vísceras ou deslocados lateralmente. Nos defeitos maiores, o fígado e o baço podem ser encontrados dentro do cordão, juntamente com grande parte do intestino. Não há pele cobrindo essas hérnias. Elas são cobertas apenas por peritônio e, mais superficialmente, pelo âmnion. A presença de uma onfalocele associa-se a uma incidência de 50% a 60% de anormalidades congênitas concomitantes do esqueleto, trato gastrointestinal, sistema nervoso, sistema geniturinário e sistema cardiopulmonar.

Gastroquise

A gastrosquise é outro defeito da parede abdominal presente ao nascimento, no qual a membrana umbilical rompeu-se *in utero*, permitindo a herniação do intestino para fora da cavidade abdominal. O defeito quase sempre ocorre à direita do cordão umbilical, e o intestino não é coberto por pele ou âmnion. Tipicamente, o intestino não se submeteu a rotação mesentérica completa e fixação, portanto o lactente corre risco de vólvulo mesentérico com resultante isquemia intestinal e necrose. As anomalias congênitas sincrônicas ocorrem em cerca de 10% dos pacientes. Tanto a onfalocele quanto a gastrosquise são discutidas com mais detalhes no Capítulo 71.

Hérnia Umbilical Infantil

A hérnia umbilical infantil surge dentro de alguns dias ou semanas após o coto do cordão umbilical ter necrosado. Essa anomalia é causada por fraqueza na aderência entre o remanescente cicatrizado do cordão umbilical e o anel umbilical. Em contraste com a onfalocele, a hérnia umbilical infantil ou congênita é coberta por pele. Em geral essas pequenas hérnias ocorrem na margem superior do anel umbilical. Elas são facilmente redutíveis e tornam-se mais proeminentes quando a criança chora. A maioria dessas hérnias resolve-se espontaneamente dentro dos primeiros 24 meses de vida, e complicações como estrangulamento são raras. O reparo cirúrgico é indicado para os pacientes nos quais a hérnia venha a persistir por mais de três ou quatro anos de vida. Essa condição e seu tratamento serão discutidos com mais detalhes nos Capítulos 44 e 71.

Hérnia Umbilical Adquirida

Nesse caso, uma hérnia umbilical se desenvolveu em um período posterior ao fechamento do anel umbilical. Essa hérnia ocorre mais comumente na margem superior do umbigo e resulta da fraqueza do tecido cicatricial, que em geral oblitera o anel umbilical. Essa alteração pode ser consequente a uma distensão excessiva na parede abdominal, tal como ocorre na gravidez, durante parto difícil ou ascite. Em contraste com as hérnias umbilicais congênitas, as hérnias umbilicais adquiridas não se resolvem espontaneamente mas, ao contrário, tendem a aumentar de tamanho progressivamente. O anel herniário fibroso e denso, no colo dessa hérnia, torna o estrangulamento do intestino ou do omento herniados uma importante complicação.

Anormalidades Resultantes da Persistência do Ducto Onfalomesentérico

Durante o desenvolvimento fetal, o intestino médio apresenta uma ampla comunicação com o saco vitelino pelo ducto vitelino ou onfalomesentérico. À medida que os componentes da parede abdominal aproximam-se uns dos outros, o ducto onfalomesentérico estreita-se e passa a se localizar dentro do cordão umbilical. Ao longo do tempo, a comunicação entre o saco vitelino e o intestino torna-se obliterada, e o intestino é contido livremente dentro da cavidade peritoneal. A persistência parcial ou completa do ducto onfalomesentérico resulta em várias anomalias relacionadas com o intestino e com a parede abdominal (Fig. 43-9).

A persistência da extremidade intestinal do ducto onfalomesentérico resulta numa anomalia conhecida como divertículo de Meckel. Esses divertículos congênitos surgem da borda antimesentérica do intestino delgado, mais frequentemente no íleo. Uma "regra dos dois" em geral é aplicada a lesões que são encontradas em cerca de 2% da população, estão dentro de 61,0 cm (2 pés) da válvula ileocecal, têm em geral 5,1 (2 polegadas) de comprimento e contêm dois tipos de mucosa ectópica (gástrica e pancreática). Essas lesões podem ser complicadas por inflamação, perfuração, hemorragia, ou obstrução. Hemorragia do trato gastrointestinal é causada pela ulceração péptica da mucosa intestinal adjacente, em decorrência do ácido clorídrico secretado pelas células parietais ectópicas localizadas dentro do divertículo. A obstrução intestinal associada ao divertículo de Meckel é geralmente devida a intussuscepção ou volvo ao redor

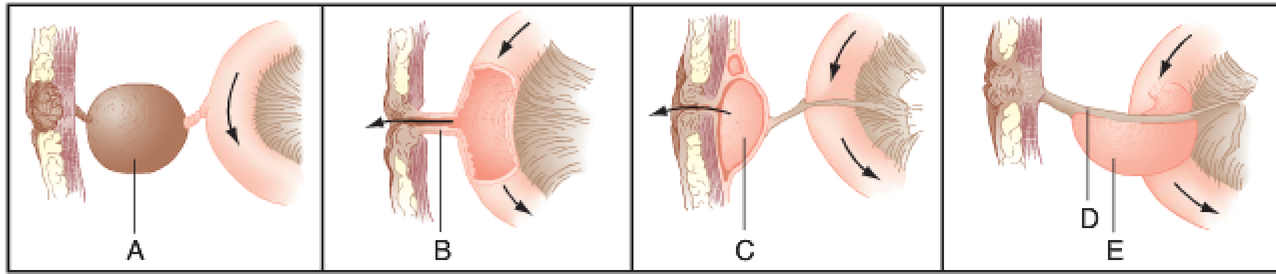


Figura 43-9 **Anormalidades resultantes da persistência do ducto onfalomesentérico. A, Cisto do ducto onfalomesentérico. B, Ducto onfalomesentérico persistente com uma fístula enterocutânea. C, Cisto do ducto onfalomesentérico e seio. D, Cordão fibroso entre o intestino delgado e a superfície posterior do umbigo. E, Divertículo de Meckel.** (De McVay C: Anson and McVay's Surgical Anatomy, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1984, p. 576.)

de uma ponte fibrosa anormal entre o divertículo e a face posterior do umbigo. Essas lesões são discutidas no Capítulo 48.

O ducto onfalomesentérico pode permanecer patente por todo o seu trajeto, produzindo uma fístula entre o intestino delgado distal e o umbigo. Essa condição se apresenta com a saída de mecônio e muco pelo umbigo nos primeiros dias de vida. Devido ao risco de volvo mesentérico em volta do ducto onfalomesentérico persistente, essas lesões devem ser tratadas precocemente com laparotomia e excisão do trajeto fistuloso. A persistência da extremidade distal do ducto onfalomesentérico resulta num pólipo umbilical, o qual é uma pequena saliência da mucosa ductal onfalomesentérica no umbigo. Tais pólipos assemelham-se aos granulomas umbilicais, porém não desaparecem após cauterização com nitrato de prata. Eles sugerem a presença de ducto onfalomesentérico persistente ou seio umbilical e são tratados mais apropriadamente pela excisão da mucosa remanescente e do ducto onfalomesentérico subjacente ou do seio umbilical, caso este esteja presente. Os seios umbilicais resultam da persistência do ducto onfalomesentérico distal. A morfologia do trato sinusal pode ser prontamente delineada por um sinograma. O tratamento envolve a excisão do seio. Por fim, o acúmulo de muco numa porção persistente do ducto onfalomesentérico pode resultar na formação de um cisto, o qual pode permanecer ligado ao intestino, ou ao umbigo, por meio de uma banda fibrosa. O tratamento consiste na excisão do cisto e do ducto onfalomesentérico persistente associado.

Anormalidades Resultantes da Persistência da Alantoide

A alantoide é o componente mais cranial da cloaca embrionária ventral. A porção intra-abdominal da alantoide é denominada *úraco* e conecta a bexiga urinária ao umbigo, enquanto a parte extra-abdominal da alantoide está contida dentro do cordão umbilical. Ao final da gestação, o úraco é convertido num cordão fibroso que cursa entre a bexiga urinária extraperitoneal e o umbigo, conhecido como ligamento umbilical mediano. A persistência parcial ou total do úraco pode resultar na formação de uma fístula vesicocutânea, com o surgimento de urina no umbigo, num cisto uracal extraperitoneal apresentando-se como uma massa no abdome inferior, ou num seio uracal com drenagem de muco em pequena quantidade. O tratamento apropriado consiste na excisão do úraco remanescente com o fechamento da bexiga, se necessário.

Anormalidades Adquiridas da Parede Abdominal

Diástase dos Retos

A diástase dos retos ocorre devido ao adelgaçamento da linha alba na região epigástrica e é manifestada por uma protrusão da parede abdominal anterior na linha média. A *fascia transversalis* encontra-se intacta, e por isso essa protusão não é considerada uma hérnia. Não há uma margem fascial identificável e não há risco de estrangulamento intestinal. A presença de diástase dos retos pode ser observada particularmente nos pacientes durante esforço físico ou ao elevarem a cabeça do travesseiro. O tratamento apropriado consiste na orientação ao paciente e aos seus familiares a respeito da natureza inócua dessa condição.

Hérnias da Parede Abdominal Anterior

As *hérnias epigástricas* ocorrem em pontos através dos quais os vasos e nervos perfuram a linha alba seguindo em direção ao tecido subcutâneo. Através dessas aberturas, o tecido areolar extraperitoneal, e às vezes o peritônio, pode sofrer herniação para o tecido subcutâneo. Embora essas hérnias em geral sejam pequenas, podem produzir dor localizada intensa e desconforto, devido à pressão direta do saco herniário e seu conteúdo nos nervos que emergem através da mesma abertura fascial. As *hérnias de Spiegel* ocorrem através da fáscia, na região da linha semilunar, e apresentam-se como dor localizada e sensibilidade. O saco herniário raramente é palpável por ser em geral pequeno e tender a permanecer abaixo da aponeurose do músculo oblíquo externo. A ultra-sonografia da parede abdominal ou a tomografia computadorizada com cortes finos através do abdome podem ser diagnósticas diante da marcação cuidadosa dos locais suspeitos. O tratamento consiste no fechamento cirúrgico do defeito fascial. Essas hérnias são discutidas no Capítulo 44.

Hematoma da Bainha do Reto

O hematoma da bainha do reto é uma condição incomum caracterizada por dor abdominal aguda e pelo aparecimento de uma massa da parede abdominal. É mais comum em mulheres que em homens e em idosos que em indivíduos jovens. Uma revisão de 126 pacientes com hematomas da bainha do reto tratados na Mayo Clinic revelou que quase 70% tinham recebido anticoagulantes no momento do diagnóstico. Um histórico de trauma ou lesão não cirúrgicos da parede abdominal é comum (48%), da mesma forma que a presença de tosse (29%)[1]. Em mulheres jovens, os hematomas da bainha do reto têm sido associados à gravidez.

O sintoma mais comum associado aos hematomas da bainha do reto é o início súbito de dor abdominal, que pode ser grave e em geral é exacerbada pelos movimentos que exigem contração da parede abdominal. O exame físico demonstrará sensibilidade sobre a bainha do reto, em geral com retraimento voluntário. Uma massa da parede abdominal pode ser observada em alguns pacientes, 63% nas séries da Mayo Clinic[1]. Equimoses da parede abdominal, inclusive equimose periumbilical

bilical (sinal de Cullen) e descoloração azul nos flancos (sinal de Grey Turner), podem estar presentes se existir demora desde o início dos sintomas até a avaliação médica. A dor e o desconforto associados a esse processo podem ser graves o suficiente para sugerir uma peritonite. Naqueles casos nos quais o hematoma se expande no espaço perivesical e pré-peritoneal, o hematócrito pode diminuir, embora seja rara a presença de instabilidade hemodinâmica.

A ultrassonografia e a TC confirmam a presença do hematoma e a sua localização na parede abdominal, em quase todos os casos. Na maioria das vezes, os pacientes com hematomas da bainha do reto podem ser tratados com sucesso com repouso e analgésicos e, se necessário, transfusão de sangue. Na série da Mayo Clinic, quase 90% dos pacientes foram tratados com sucesso dessa forma.[1] Em geral, as coagulopatias devem ser corrigidas, mas a anticoagulação mantida em pacientes selecionados pode ser prudente, dependendo das indicações para essa terapia e da gravidade do sangramento. A progressão do hematoma constitui indicação de embolização angiográfica do vaso sangrante ou, raramente, evacuação operatória do hematoma e hemostasia.

Tumores da Parede Abdominal

Os tumores malignos primários mais comuns da parede abdominal são o tumor desmoide e o sarcoma. Embora a parede abdominal possa também ser sítio de doença metastática, isso em geral ocorre tardiamente na história natural dessa doença. Uma exceção é o implante transperitoneal da parede abdominal por tumores intra-abdominais, representando uma complicação de biopsia transabdominal ou de procedimentos cirúrgicos.

Tumor Desmoide

O tumor desmoide, também chamado *fibromatose agressiva*, é uma neoplasia incomum que ocorre esporadicamente ou como parte de uma síndrome hereditária, mais notavelmente a polipose adenomatosa familiar (PAF). O tumor pode ter origem na fáscia ou no músculo e é classificado como superficial (fascial) ou profundo (músculo-aponeurótico). A doença superficial, também conhecida como *fibromatose de Dupuytren*, apresenta crescimento lento, é limitada e raramente abrange as estruturas mais profundas. A fibromatose profunda apresenta um crescimento relativamente rápido, em geral atinge um tamanho grande, tem uma elevada taxa de recorrência local e abrange a musculatura do tronco e das extremidades. Os tumores desmoides também são classificados como extra-abdominais (p. ex., da cintura escapular), da parede abdominal e intra-abdominais (desmoide mesentérico e pélvico). A maioria dos tumores desmoides espontâneos ocorre na cintura escapular ou na parede abdominal, enquanto os intra-abdominais, especialmente os mesentéricos, são mais comuns nos pacientes com polipose adenomatosa familiar.[2,3]

Na população geral, o tumor desmoide ocorre com uma frequência de 2,4 a 4,3 casos por milhão de pessoas;[4] esse risco aumenta 1.000 vezes em pacientes com polipose adenomatosa familiar[3]. Tipicamente, o tumor desmoide esporádico da parede abdominal ocorre em mulheres jovens durante a gestação ou, com mais frequência, dentro do primeiro ano após o parto. O uso de anticoncepcionais orais também está associado à ocorrência desses tumores. Essas associações, combinadas com a detecção de receptores de estrogênio no tumor, sugerem um papel regulador do estrogênio nessa doença. Há também com frequência uma associação temporal entre o desenvolvimento dessa neoplasia ao histórico pregresso de trauma ou operação abdominal.[4]

Os pacientes com tumor desmoide apresentam-se com uma massa indolor crescente. Os sintomas locais podem surgir da compressão de órgãos adjacentes ou de estruturas neurovasculares. A imagem por ressonância nuclear magnética (RNM) fornece informações sobre a extensão da doença e suas relações com órgãos intra-abdominais. Esses tumores têm aspecto homogêneo e são isodensos em comparação com a musculatura nas imagens T1 pesadas; as imagens T2 pesadas demonstram uma heterogeneidade maior, com um sinal de densidade um pouco menos intenso que o da gordura. Depois da imagem por RNM, deve ser realizada uma biopsia incisional ou uma biopsia central com agulha. Isso evidenciará um tumor composto de feixes entrelaçados de células fusiformes, com uma quantidade de colágeno variável. O núcleo do tumor geralmente é acelular, enquanto a periferia apresenta celularidade difusa, sugerindo um fibrossarcoma de baixo grau. Diferentemente do sarcoma, os fibroblastos são altamente diferenciados, com ausência de atividade mitótica. A despeito da sua aparência histológica benigna, os tumores desmoides são difusamente infiltrativos e tendem à recorrência local, mesmo após a ressecção completa. Em contrapartida, são muito raras as metástases sistêmicas.[2]

O tratamento dos desmoides da parede abdominal é a ressecção completa com margem de segurança livre de tumor. Infelizmente, mesmo com ressecção completa, a taxa de recidiva local é tão alta como 40%.[2] Recidivas locais múltiplas do tumor são comuns, e indica-se nova ressecção mesmo em circunstâncias em que margens livres de tumor podem não ser possíveis. Em um estudo de 203 pacientes com tumores desmoides, a presença de doença microscópica não influenciou necessariamente a sobrevida a longo prazo sem doença.[5] O papel da radioterapia no tratamento do tumor desmoide, ou como terapia adjuvante à operação, ou como tratamento primário, está evoluindo. Numa revisão de 22 publicações, Nuyttens e colaboradores[6] relataram taxas de controle local de 61% para a operação isolada e de 75% para a operação associada à radioterapia. Com maior destaque, a combinação da radioterapia com a ressecção reduziu as taxas de insucesso local nos pacientes após a ressecção incompleta; particularmente naqueles pacientes com margem positiva mínima ou microscópica, de 80% a 90%, para 50% a 60%. Embora sejam encontrados na literatura relatos da radioterapia isolada para tratamento de tumor desmoide, essa conduta em geral é reservada para aqueles pacientes com tumor desmoide julgado irressecável.

O uso de quimioterapia com agentes citostáticos e citotóxicos tem sido aplicado como medida paliativa no tumor desmoide, apresentando resultados variados.[4,7] Os dois grupos de drogas não citotóxicas mais difusamente utilizados são os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e os antiestrogênicos. A taxa de resposta objetiva para cada um desses agentes é de cerca de 50%.[7] Em geral, a quimioterapia tem sido reservada para doenças sintomáticas, irresecáveis e clinicamente agressivas. Respostas parciais têm sido observadas após o tratamento com doxirrubicina, actinomicina C, dacarbazina, ou carboplatina; no entanto, a toxicidade tem sido considerada relativamente elevada.[4]

Sarcoma da Parede Abdominal

Os sarcomas de tronco (incluindo tanto a parede abdominal quanto a parede torácica) correspondem a cerca de 10% dos sarcomas. Os subtipos histológicos incluem lipossarcoma, fibrossarcoma, leiomiossarcoma, rabdomiossarcoma e histiossarcoma fibroso maligno. O comportamento clínico desses tumores é determinado mais pelo sítio anatômico, grau e tamanho do que pelo padrão histológico específico. De forma semelhante ao tumor desmoide, os sarcomas da parede abdominal se apresentam como massa indolor. O diagnóstico diferencial inclui várias condições comuns, como hérnias ventrais, tumores benignos de tecidos moles e processos inflamatórios, como

granulomas no sítio de punção em pacientes diabéticos. As características clínicas que sugerem um tumor maligno da parede abdominal são:

1. Lesões irredutíveis que surgem abaixo da fáscia superficial.
2. Tamanho maior que 5 cm.
3. Aumento recente de tamanho.
4. Fixação à parede abdominal.
5. Fixação a órgãos abdominais.

A imagem por RNM fornece informações a respeito da localização e extensão desse tumor, bem como se há comprometimento de estruturas contíguas. Porém, o diagnóstico definitivo exige biopsia, a qual pode ser realizada por punção com agulha ou por incisão. Caso seja realizada uma biopsia incisional, esta deve ser localizada no mesmo plano muscular subjacente para minimizar as perdas desnecessárias de tecido no procedimento definitivo e facilitar as técnicas de reconstrução. Não se deve fazer esforço para criar retalhos de tecidos ao redor da lesão, e a hemostasia deve ser realizada meticulosamente para evitar a disseminação do tumor pelos planos tissulares, devido a um hematoma pós-operatório. O tratamento desses tumores é a ressecção com margem de segurança livre de tumor. A reconstrução dos defeitos da parede abdominal pode ser realizada primariamente, por meio de retalhos miocutâneos ou com telas protéticas, dependendo do sítio e da extensão da ressecção.

Sintomas da Doença Intra-abdominal Referida na Parede Abdominal

A dor abdominal pode ser classificada como visceral, somatoparietal e referida. A dor visceral é causada pela estimulação de nociceptores por processos inflamatórios, distensão ou isquemia. A dor é surda e mal localizada na região epigástrica, periumbilical ou hipogástrica, dependendo da origem embrionária do órgão envolvido. Processos inflamatórios no estômago, duodeno e trato biliar (derivados do intestino anterior embrionário) localizam a dor visceral no epigástrio. A estimulação de receptores nociceptivos nos órgãos derivados do intestino primitivo médio (*i.e.*, intestino delgado, apêndice e cólon direito) cursam com dor na região periumbilical, enquanto a inflamação ou distensão dos órgãos derivados do intestino inferior (cólon esquerdo e reto) são responsáveis pela sensação dolorosa no hipogástrio. O estímulo álgico é percebido na linha média, pois esses órgãos transmitem aferências sensoriais simpáticas a ambos os lados da espinha vertebral. A dor é mal localizada, pois a inervação da maioria das vísceras é multissegmentar e contém poucos receptores nervosos, quando comparadas com órgãos altamente sensíveis, como a pele. Em geral, a dor é caracterizada como cólica, em queimação ou em aperto, e pode ser acompanhada de sinais e sintomas autonômicos secundários como sudorese, cansaço, náuseas, vômitos, perspiração e palidez.

A dor somatoparietal surge da inflamação do peritônio parietal e é localizada de forma mais intensa e precisa do que a dor visceral. Os impulsos nervosos responsáveis pela dor parietal são levados pelos nervos periféricos correspondentes aos dermátomos cutâneos, da região do sexto nervo torácico ao primeiro lombar. A lateralização da dor parietal é possível, pois apenas um lado do sistema nervoso inerva uma determinada parte do peritônio parietal.

A diferença entre a dor visceral e somatoparietal é bem-ilustrada pela dor associada à apendicite aguda, na qual a dor visceral periumbilical vaga inicial é substituída pela dor somatoparietal localizada no ponto de McBurney. A dor visceral é produzida pela distensão e inflamação do apêndice, enquanto a dor somatoparietal localizada no quadrante inferior direito do abdome é causada pela extensão do processo inflamatório para o peritônio parietal.

A dor referida é percebida em regiões anatômicas diferentes dos órgãos acometidos. Esse fenômeno é causado pela convergência dos neurônios viscerais aferentes que inervam um órgão lesado ou inflamado com fibras somáticas aferentes, que surgem de uma região anatômica específica no nível do segundo neurônio motor na medula espinhal. Alguns exemplos bem-conhecidos de dor referida incluem a dor no ombro causada por irritação do diafragma, a dor escapular associada a doença aguda do trato biliar ou a dor testicular ou labial causada por inflamação do retroperitônio.

PERITÔNIO E CAVIDADE PERITONEAL

Anatomia

O peritônio consiste numa camada única de epitélio escamoso simples, de origem mesodérmica, denominado *mesotélio*, disposto sobre um fino estroma de tecido conjuntivo. A área superficial é de 1,0 a 1,7 m², cerca da área correspondente à superfície corporal total. Nos homens, a cavidade peritoneal é totalmente fechada, enquanto nas mulheres apresenta uma abertura para o exterior, através do óstio das tubas uterinas. A membrana peritoneal é dividida nos componentes parietal e visceral. O peritônio parietal cobre as superfícies anterior, lateral e posterior da parede abdominal, bem como a superfície inferior do diafragma e a pelve. O peritônio visceral cobre a maior parte da superfície dos órgãos intraperitoneais (*i.e.*, o estômago, o jejuno, o íleo, o cólon transverso, o fígado e o baço) e a face anterior dos órgãos retroperitoneais (*i.e.*, o duodeno, os cólons direito e esquerdo, o pâncreas, os rins e as glândulas adrenais).

A cavidade peritoneal é subdividida em espaços e compartimentos intercomunicantes por 11 ligamentos e mesentérios. Os ligamentos peritoneais ou mesentérios incluem o ligamento coronário, gastro-hepático, hepatoduodenal, falciforme, gastrocólico, duodenocólico, gastroesplênico, esplenorrenal e frenicocólico e o mesocólon transverso e o mesentério do intestino delgado (Fig. 43-10). Essas estruturas dividem o abdome em nove espaços potenciais: os espaços subfrênicos direito e esquerdo, o sub-hepático, supra e inframesentéricos, as goteiras paracólicas direita e esquerda, pelve e retrocavidade dos epiploos. Esses ligamentos, mesentérios e espaços peritoneais direcionam a circulação de fluidos na cavidade peritoneal e podem ser úteis em predizer o caminho de disseminação de doenças infecciosas e neoplásicas. Por exemplo, a perfuração do duodeno por doença ulcerosa péptica pode resultar no movimento de fluidos (e no desenvolvimento de abscessos) no espaço sub-hepático, na goteira paracólica direita e na pelve. O suprimento sanguíneo para o peritônio visceral é derivado dos vasos sanguíneos esplâncnicos, enquanto o peritônio parietal é suprido por ramos dos vasos intercostais, subcostais, lombares e ilíacos. A inervação do peritônio visceral e do peritônio parietal já foi discutida anteriormente.

Fisiologia

O peritônio é uma membrana semipermeável bidirecional que controla a quantidade de fluidos dentro da cavidade peritoneal, promove o sequestro e a remoção de bactérias da cavidade peritoneal e facilita a migração de células inflamatórias da microvasculatura para a cavidade peritoneal. Normalmente, a cavidade peritoneal contém menos de 100 mL de líquido seroso estéril. As microvilosidades na superfície apical do mesotélio peritoneal aumentam significativamente a área de superfície e promovem uma rápida absorção de fluidos da cavidade peritoneal para a circulação linfática e para a circulação portal e sistêmica. A quantidade de líquido dentro da cavidade peritoneal pode

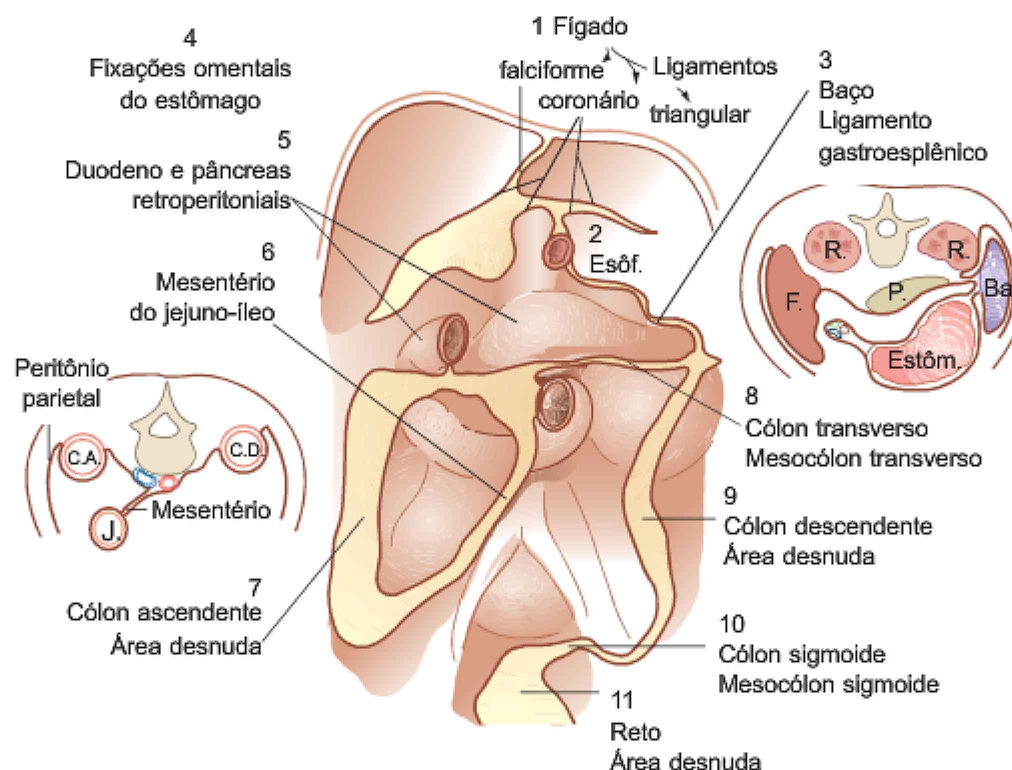


Figura 43-10 **Ligamentos peritoneais e reflexões mesentéricas no adulto. Esses ligamentos dividem o abdome em nove espaços em potencial: subfrênico direito e esquerdo, sub-hepático, espaços supramesentérico e inframensentérico, goteiras paracólicas direita e esquerda, pelve e bolsa omental (mostrada no *detalhe do lado direito*).** (De McVay C: Anson and McVay's Surgical Anatomy, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1984, p. 589.)

aumentar em vários litros numa variedade de doenças, como na cirrose, na síndrome nefrótica e na carcinomatose peritoneal.

A circulação de líquidos dentro da cavidade peritoneal é orientada em parte pelo movimento do diafragma. Os poros intercelulares no peritônio que cobre a superfície inferior do diafragma (denominados *estomas*) comunicam-se com a rede linfática dentro do diafragma. A linfa flui desses canais linfáticos diafragmáticos, via linfáticos subpleurais, para os linfonodos regionais e, posteriormente, para o ducto torácico. O relaxamento do diafragma durante a expiração abre os estomas, e a pressão intratorácica negativa drena os fluidos e partículas, incluindo bactérias, para dentro dos estomas. A contração do diafragma durante a inspiração impulsiona a linfa através dos canais linfáticos mediastinais para dentro do ducto torácico. Postula-se que essa "bomba diafragmática" oriente o movimento dos fluidos peritoneais em direção cefálica para o diafragma e para dentro dos vasos linfáticos torácicos. Esse padrão circulatório do líquido peritoneal em direção ao diafragma e para dentro dos canais linfáticos centrais é compatível com o rápido surgimento de sepse nos pacientes com infecção intra-abdominal generalizada, bem como o de periepatite da síndrome de Fitz-Hugh-Curtis em pacientes com salpingite aguda.

O peritônio e a cavidade peritoneal respondem aos processos infecciosos de cinco maneiras:

1. As bactérias são rapidamente removidas da cavidade peritoneal pelos estomas diafragmáticos e linfáticos, como descrito no parágrafo anterior.
2. Os macrófagos peritoneais liberam mediadores pró-inflamatórios que promovem a migração de leucócitos da microvasculatura adjacente para a cavidade peritoneal.
3. A degranulação de mastócitos peritoneais libera histamina e outros produtos vasoativos, causando vasodilatação local e extravasamento de fluidos proteicos contendo complemento e imunoglobulinas no espaço peritoneal.
4. Proteínas no fluido peritoneal opsonizam bactérias que, com a ativação da cascata do complemento, promovem a fagocitose e a destruição bacteriana mediada por neutrófilos e macrófagos.
5. As bactérias são sequestradas dentro de matrizes de fibrina, promovendo, assim, a formação de abcesso e limitando a disseminação da infecção.

Ascite

Fisiopatologia e Etiologia

A ascite é o acúmulo patológico de fluidos dentro da cavidade peritoneal. As principais causas da formação da ascite e suas bases fisiopatológicas estão listadas na Tabela 43-1. A cirrose é a causa mais comum de ascite nos Estados Unidos, respondendo por cerca de 85% dos casos. A ascite é a complicação mais comum de cirrose, com cerca de 50% dos pacientes cirróticos compensados desenvolvendo ascite em 10 anos do diagnóstico.[8] O início da ascite é um importante fator de mau prognóstico para pacientes com cirrose porque se associa à ocorrência de peritonite bacteriana espontânea, insuficiência renal, pior qualidade de vida e maior probabilidade de morte nos dois a cinco anos subsequentes.[9,10]

Os dois principais fatores por trás da formação de ascite nos pacientes cirróticos são retenção renal de sódio e água e hipertensão portal. A retenção renal de sódio é induzida pela ativação de renina-angiotensina-aldosterona e sistemas nervosos simpáticos, que promovem reabsorção de sódio pelo túbulo renal proximal e distal. Postula-se que a liberação anormal de óxido nítrico na circulação esplâncnica provoca vasodilatação e uma redução do volume sanguíneo circulante efetivo. A renina, a aldosterona e outros hormônios são gerados como um mecanismo contrarregulador para restaurar ao normal o volume sanguíneo circulante efetivo. A hipertensão portal é produzida por obstrução vascular pós-sinusoidal proveniente da deposi-

Tabela 43-1 Principais Causas de Formação de Ascite Organizadas de Acordo com a Fisiopatologia de Base

Hipertensão Porta
Cirrose
Não cirróticas
Obstrução pré-hepática da veia porta
Trombose venosa mesentérica crônica
Metástases hepáticas múltiplas
Obstrução venosa pós-hepática
Síndrome de Budd-Chiari
Cardíaca
Insuficiência cardíaca congestiva
Tamponamento pericárdico crônico
Pericardite constritiva
Malignidades
Carcinomatose peritoneal
Malignidades peritoneais primárias
Mesotelioma peritoneal primário
Carcinoma seroso
Carcinoma metastático
Carcinomas gastrointestinais (p. ex., câncer gástrico, colônico e pancreático)
Carcinomas genitourinários (p. ex., câncer ovariano)
Obstrução dos canais linfáticos retroperitoneais
Linfoma
Metástases para linfonodos (p. ex., câncer testicular, melanoma)
Obstrução dos canais linfáticos na base do mesentério
Tumores carcinoides gastrointestinais
Diversas
Ascite biliar
Iatrogênica após operação no fígado e/ou trato biliar
Traumática após lesões ao fígado e/ou trato biliar
Ascite pancreática
Pancreatite aguda
Pseudocisto pancreático
Ascite quilosa
Ruptura de canais linfáticos retroperitoneais
Iatrogênica durante dissecções retroperitoneais
Linfadenectomia retroperitoneal
Aneurismorrafia abdominal aórtica
Trauma contuso ou penetrante
Malignidade
Obstrução dos canais linfáticos retroperitoneais
Obstrução dos canais linfáticos na base do mesentério
Anormalidades linfáticas congênitas
Hipoplasia linfática primária
Infecções peritoneais
Peritonite tuberculosa
Mixedema
Síndrome nefrótica
Serosites em doenças do tecido conjuntivo

ção de colágeno no fígado cirrótico. A maior pressão hidrostática nos sinusoides hepáticos e na vasculatura esplâncnica induz o extravasamento de líquido da microvasculatura para o compartimento extracelular. Ocorre ascite quando a capacidade do sistema linfático de retornar esse líquido para a circulação sistêmica está sobrecarregada.[9,11]

A obstrução do fluxo sanguíneo venoso portal ou hepático, na ausência de cirrose (p. ex., trombose da veia porta ou síndrome de Budd-Chiari, respectivamente), também promove formação de ascite por aumento da pressão hidrostática dentro da microvasculatura. Um mecanismo semelhante baseado na pressão contribui para a formação de ascite em pacientes com insuficiência cardíaca, embora a liberação de vasopressina e renina-angiotensina-aldosterona também promova retenção de sódio e água nesses pacientes.

Os pacientes com processos malignos desenvolvem ascite por um de três mecanismos:

1. Metástases hepáticas múltiplas provocam hipertensão por estreitamento ou oclusão de ramos do sistema venoso portal.
2. Células malignas espalhadas por toda a cavidade peritoneal liberam líquido rico em proteína para a cavidade peritoneal, como na carcinomatose.
3. A obstrução dos linfáticos retroperitoneais por um tumor, como um linfoma, provoca ruptura dos canais linfáticos principais e o extravasamento de quilo na cavidade peritoneal.

Por último, a ascite pode resultar do extravasamento de suco pancreático, bile ou linfa para a cavidade peritoneal após ruptura iatrogênica ou inflamatória de um ducto pancreático principal, biliar ou linfático.

Quadro Clínico

O diagnóstico de ascite é firmado com base no histórico clínico e no aspecto do abdome. Obviamente, procuram-se fatores de risco de hepatite ou cirrose, bem como evidência de doença cardíaca ou renal ou processo maligno. Um abdome cheio e abaulado com macicez dos flancos à percussão é sugestivo da presença de ascite. Cerca de 1,5 litro de líquido precisa estar presente antes de a macicez ser percebida à percussão.[12] Busca-se também evidência física de cirrose, como eritema palmar, veias colaterais da parede abdominal dilatadas e múltiplos angiomas aracnoides. Os pacientes com ascite cardíaca têm uma impressionante distensão da veia jugular e outras evidências de insuficiência cardíaca congestiva.

Análise do Líquido Ascítico

A paracentese com análise do líquido ascítico é o método mais rápido e eficaz na determinação da etiologia da ascite e é, portanto, realizada em todos os pacientes com ascite de início recente. Outra indicação importante para a paracentese precoce no paciente com ascite é a ocorrência de sinais e sintomas de infecção, como dor abdominal ou sensibilidade, febre, encefalopatia, hipotensão, insuficiência renal, acidose ou leucocitose. A paracentese pode ser realizada com segurança na maioria dos pacientes, inclusive aqueles com cirrose e coagulopatia branda. É realizada mais comumente no abdome inferior, com o quadrante inferior esquerdo sendo preferido ao direito. O ultrassom pode ser útil nos pacientes obesos e naqueles com histórico de laparotomia. Runyon[8] sugere que apenas a presença de coagulação intravascular disseminada e a evidência clínica de fibrinólise são contra-indicações para paracentese em pacientes com ascite. Ele não relatou nenhum caso de hemoperitônio, morte ou infecção em mais de 229 paracenteses realizadas em 125 pacientes cirróticos; hematomas abdominais ocorreram em 2% dos casos, e apenas metade destes necessitou de transfusão sanguínea.

A análise do líquido ascítico começa pela avaliação do seu aspecto macroscópico. O líquido ascítico normal é amarelado e transparente. Caso o líquido ascítico contenha mais de 5.000 neutrófilos/mm³, ele será turvo, enquanto amostras de líquido ascítico com contagem de neutrófilos menor que 1.000 células/mm³ têm aspecto praticamente límpido. A presença de sangue no líquido ascítico pode ser devida à punção traumática e, nesses casos, o líquido pode conter raias de sangue e geralmente sofre coagulação, a não ser que seja imediatamente transferido para um tubo com anticoagulante. O líquido ascítico sanguinolento não traumático não coagula, pois os fatores necessários já foram consumidos pela coagulação prévia e lise do coágulo

que ocorreu dentro da cavidade peritoneal. A presença de lipídeos no líquido, como aquele que acompanha ascite quilosa, faz com que o líquido pareça opalescente, variando de sombreado a completamente opaco. Caso seja colocado no refrigerador por 48 a 72 horas, os lipídeos geralmente formam um sobrenadante.

Os testes laboratoriais mais valiosos na avaliação do líquido ascítico incluem a contagem de células, com diferencial, e a determinação das concentrações de albumina e proteína total do líquido ascítico. A leucometria em pacientes cirróticos não complicados com ascite em geral é menor que 500 células/mm³, e cerca de metade dessas células é composta de neutrófilos. Uma contagem maior do que 250 neutrófilos/mm³ de líquido ascítico sugere um processo inflamatório agudo, sendo o mais comum destes a peritonite bacteriana espontânea. Nesses casos, tanto a contagem de leucócitos totais como a contagem absoluta de neutrófilos são elevadas, e os neutrófilos em geral correspondem a mais de 70% da contagem total de células.

O gradiente de albumina soro-ascite (GASA) é o parâmeto mais utilizado para classificar as várias causas de ascite. O GASA é calculado pela determinação da concentração da albumina em amostras do soro e do líquido ascítico, e subtraindo-se o valor encontrado no líquido ascítico do valor encontrado no soro. Caso o GASA seja maior ou igual a 1,1 g/dL, o paciente apresenta hipertensão portal; um GASA menor que 1,1 g/dL é considerado como não sendo compatível com hipertensão portal. Exemplos de causas de ascite com gradientes elevados e reduzidos são mostrados na Tabela 43-2. A precisão dessas medidas em predizer a existência ou não de hipertensão portal é de cerca de 97%.[13]

Tratamento da Ascite em Pacientes Cirróticos

O protocolo de tratamento-padrão para pacientes com ascite decorrente de cirrose é uma abordagem em etapas começando com restrição de sódio, terapia diurética e paracentese.[9,11,14] O objetivo inicial da terapia clínica é induzir um estado no qual a excreção renal de sódio exceda a ingestão de sódio, uma situação que reduzirá o volume extracelular e melhora a ascite. Uma restrição dietética de sódio razoável para a maioria dos pacientes com ascite é de 2 g/dia. Os pacientes submetidos a esse esquema devem ser avalidos pela mensuração da excreção do sódio urinário de 24 horas. Os pacientes que seguem essa restrição dietética e que excretam mais de 78 mmol/dia de sódio na urina devem ter perda ponderal. Caso haja aumento do peso, a despeito de perdas urinárias de sódio maiores do que 78 mmol/dia, deve-se suspeitar de que o paciente está consumindo mais sódio do que está prescrito. A espironolactona e a furosemida, administradas mantendo uma relação de dose de 100:40, promoverão natriurese com manutenção da normocalemia. Em geral, o tratamento inicial é feito com a espironolactona (100 mg/dia) e a furosemida (40 mg/dia). Caso esse esquema não seja eficaz, tanto no aumento do sódio urinário quanto na redução do peso corporal, as doses desses medicamentos podem ser aumentadas simultaneamente, mantendo-se a relação de 100:40.

A paracentese de grande volume, na qual mais de 5 litros de líquido ascítico são removidos da cavidade peritoneal, pode ser útil para pacientes com ascite que não responderam à restrição de sódio e ao tratamento diurético; isso ocorre em menos de 10% dos pacientes. A infusão intravenosa (IV) de albumina (6-8 g/L de líquido ascítico removido) no momento da paracentese minimizará os sintomas de depleção do volume intravascular e insuficiência renal, que podem acompanhar a remoção de grandes volumes de líquido ascítico. A continuação dos diuréticos e da restrição de sal prevenirá ou retardará o reacúmulo de ascite após a paracentese. Outros têm sugerido que a administração semanal de albumina, independentemente da paracentese de grande volume, pode ser um adjunto útil à restrição de sal e à terapia diurética em pacientes com ascite refratária.[15] Derivação portossistêmica intra-hepática transjugular, derivações peritoneovenosas e, por fim, transplante hepático têm sido usados para tratar a ascite refratária a opções mais simples, menos invasivas. Essas modalidades são discutidas no Capítulo 53.

Tabela 43-2 Classificação da Ascite pelo Gradiente de Albumina Soro-ascite

GRADIENTE ELEVADO (≥ 1,1 g/dL)	GRADIENTE BAIXO (≤ 1,1 g/dL)
Cirrose	Carcinomatose peritoneal
Hepatite alcoólica	Peritonite tuberculosa
Ascite cardíaca	Ascite pancreática
Metástases hepáticas maciças	Ascite biliar
Insuficiência hepática fulminante	Síndrome nefrótica
Síndrome de Budd-Chiari	Ruptura linfática pós-operatória
Trombose de veia porta	Serosite em doença do tecido conjuntivo
Mixedema	

De Runyon B: Ascites; spontaneous bacterial peritonitis. In Sleisenger MH, Feldman M, Friedman LS (eds): Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, p. 1523.

Ascite Quilosa

A ascite quilosa corresponde a uma coleção de linfa na cavidade peritoneal e pode resultar de um dos três mecanismos principais:

1. Obstrução dos canais linfáticos principais na base do mesentério, ou da cisterna linfática, com exsudação de linfa dos linfáticos mesentéricos dilatados.
2. Derramamento direto de linfa através de fístulas linfoperitoneais, devido a vasos linfáticos retroperitoneais anormais ou lesados.
3. Exsudação da linfa através das paredes dos megalinfáticos retroperitoneais sem uma fístula visível ou obstrução do ducto torácico.

Em adultos, a causa mais comum de ascite quilosa é um tumor intra-abdominal produzindo obstrução dos canais linfáticos na base do mesentério ou no retroperitônio. O linfoma é a neoplasia mais comum associada à ascite quilosa, embora a ascite quilosa também esteja associada ao câncer de ovário, cólon, rim, próstata, pâncreas e estômago. Tumores carcinoides podem causar ascite quilosa devido à obstrução linfática na base do mesentério por invasão direta e pela densa fibrose característica dessa neoplasia. A ascite quilosa também pode ser resultado de lesão dos linfáticos retroperitoneais durante procedimentos cirúrgicos como operações na aorta abdominal e dissecções de linfonodo retroperitoneal. Lesões traumáticas contusas e penetrantes também são causas importantes de ascite quilosa, em particular em crianças. A ascite quilosa em crianças pode ser decorrente de anormalidades linfáticas congênitas, como hipoplasia linfática primária, resultando em linfedema dos membros inferiores, quilotórax e ascite quilosa.

Os pacientes com ascite quilosa mais frequentemente se apresentam com distensão abdominal indolor. A desnutrição e a dispneia ocorrem em cerca de 50% dos casos. A paracentese

revela um líquido ascítico leitoso característico com elevada composição proteica e lipídica. O gradiente de albumina soro-ascite será menor que 1,1 mg/dL, e os níveis de triglicerídeos serão maiores do que no plasma, em geral duas a oito vezes maior do que os níveis plasmáticos. A TC, a linfocintigrafia e a linfangiografia podem fornecer informações a respeito do sítio de obstrução, embora estes últimos exames raramente sejam usados e disponíveis.

O tratamento dos pacientes com ascite quilosa inclui a manutenção ou otimização nutricional, redução na taxa de formação da linfa e correção do processo patológico de base. Uma dieta com triglicerídeo de cadeia média pobre em gordura, combinada com diuréticos, tem sido usada com sucesso para tratar adultos com ascite quilosa complicando dissecções de linfonodo retroperitoneal[16]. Postula-se que a redução da ingestão de triglicerídeo de cadeia longa reduz a taxa de fluxo quiloso porque seus metabólitos são transportados pelos linfáticos esplâncnicos como quilomicrons. Em contrapartida, os triglicerídeos de cadeia média são absorvidos diretamente pelos enterócitos e transportados para o fígado pelos vasos sanguíneos esplâncnicos como ácidos graxos livres e glicerol. Também se tem usado o jejum com nutrição parenteral total isolada ou em combinação com somatostatina em pacientes com vazamento linfático retroperitoneal.[17,18] A paracentese pode ser usada para aliviar temporariamente a dispneia e o desconforto abdominal associados à ascite quilosa; contudo, a paracentese de repetição pode levar à hiponatremia e à desnutrição. As experiências com derivações peritônio-venosas para tratar a ascite quilosa têm sido desapontadoras. A exploração cirúrgica do abdome e do retroperitôneo é geralmente reservada para os pacientes que não melhoram com o tratamento não operatório.

Peritonite

A peritonite é a inflamação do peritônio e da cavidade peritoneal e é mais frequentemente devida a infecção localizada ou generalizada. A peritonite primária resulta de infecção causada por bactérias, por clamídia, fungos ou micobactérias, na ausência de perfuração do trato gastrointestinal, enquanto a peritonite secundária ocorre quando há perfuração do trato gastrointestinal. A peritonite bacteriana secundária é causada frequentemente por doença péptica ulcerosa, apendicite aguda, diverticulite de cólon e doença pélvica inflamatória.

Peritonite Bacteriana Espontânea

A *peritonite bacteriana espontânea* (PBE) é definida como infecção bacteriana do líquido ascítico na ausência de uma fonte intra-abdominal de infecção tratável cirurgicamente. Embora seja mais associada à cirrose, a PBE também pode ocorrer em pacientes com síndrome nefrótica e, menos comumente, insuficiência cardíaca congestiva. É raro os pacientes com líquido ascítico contendo uma alta concentração de proteína desenvolverem PBE, como aqueles com carcinomatose peritoneal[19]. Os patógenos mais comuns em adultos com PBE são os aeróbios da flora entérica, *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*. Em crianças com ascite nefrogênica ou de origem hepática, o *Streptococcus* do grupo A, *Staphylococcus aureus* e o *Streptococcus pneumoniae* são os agentes comumente isolados. A patogênese da PBE permanece desconhecida, embora tenham surgido várias evidências de que a translocação bacteriana do trato gastrointestinal desempenhe um papel importante no desenvolvimento dessa infecção.[20] Postula-se que deficiências imunológicas locais e sistêmicas nos pacientes cirróticos impeçam a opsonização, a fagocitose e a eliminação eficientes de bactérias translocadas. Gomez e colaboradores[21] relataram a disfunção de receptores Fc gama na superfície de macrófagos de pacientes cirróticos, que pode comprometer a fagocitose eficiente. Outros estudos sugerem que a capacidade limitada de opsonização do líquido ascítico também impeça a captura e a eliminação de bactérias tanto pelos macrófagos quanto pelos neutrófilos.[22,23]

O diagnóstico de PBE é feito inicialmente pela contagem maior ou igual a 250 neutrófilos/mm³ de líquido ascítico num contexto compatível com esse diagnóstico, isto é, dor abdominal, febre e/ou leucocitose periférica num paciente com ascite de baixo teor proteico.[19] A documentação de ascite bacteriana pela coloração pelo Gram é rara e o atraso para iniciar o tratamento com antibióticos apropriados, até que se tenha o resultado do crescimento bacteriano nas cultura do líquido ascítico, aumenta o risco de desenvolvimento de superinfecção e de morte.

O uso de antibióticos de amplo espectro, como as cefalosporinas de terceira geração, deve ser iniciado imediatamente para pacientes com suspeita de infecção do líquido ascítico. Esses agentes cobrem até 95% da flora mais frequentemente associada à PBE. O espectro da cobertura antibiótica pode ser estreitado, uma vez que se conheçam os resultados dos testes de sensibilidade aos antibióticos. A repetição da paracentese com estudo do líquido ascítico não é necessária nos casos mais comuns em que se observa uma rápida melhora em resposta à antibioticoterapia. Caso o contexto clínico, os sintomas, a análise do líquido ascítico ou a resposta à terapia sejam atípicos, a paracentese de repetição pode ser útil na detecção de peritonite secundária. O isolamento de diferentes agentes bacterianos, particularmente de organismos gram-negativos entéricos, combinado com resposta insatisfatória à antibioticoterapia, sugere a presença de peritonite secundária.

O risco de mortalidade imediata devido à PBE é baixo, particularmente se a doença for reconhecida e tratada oportunamente. Contudo, o desenvolvimento de outras complicações da insuficiência hepática, incluindo a hemorragia gastrointestinal ou a síndrome hepatorrenal, contribui para o aumento da mortalidade durante a hospitalização de muitos pacientes com diagnóstico de PBE. A ocorrência de PBE é um importante marco na história natural da cirrose, com uma taxa de sobrevida de um a dois anos de 30% e 20%, respectivamente[19]. Vários estudos recentes, inclusive um ensaio controlado randomizado, mostram que a expansão do plasma com albumina melhora a função circulatória e reduz o risco de síndrome hepatorrenal e mortalidade hospitalar nos pacientes com PBE.[24,25]

Peritonite Tuberculosa

A tuberculose é uma doença comum em áreas subdesenvolvidas do mundo e é encontrada com frequência cada vez maior nos Estados Unidos e outros países desenvolvidos. Desde 1985, o número de casos de tuberculose nos Estados Unidos e nações europeias tem aumentado extraordinariamente conforme o número de imigrantes, refugiados e indivíduos com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) aumenta. Outros têm descrito uma associação entre peritonite tuberculosa e cirrose alcoólica e insuficiência renal crônica.[26,27] A peritonite tuberculosa é o sexto local mais comum de tuberculose extrapulmonar após a linfática, genitourinária, óssea e aticular, miliar e meníngea. A maioria dos casos de peritonite tuberculosa resulta da reativação da doença peritoneal latente que havia sido previamente estabelecida por via hematogênica, de focos pulmonares primários. Cerca de um sexto dos casos associa-se a doença pulmonar ativa.

A doença em geral se apresenta de forma insidiosa, e os pacientes desenvolvem os sintomas várias semanas a meses antes do momento da apresentação. A distensão abdominal, devida à formação de ascite, é o sintoma mais comum, ocorrendo em mais de 80% dos casos. Da mesma forma, a maioria dos pacientes se queixa de dor abdominal vaga, não localizada. Sintomas constitucionais como febre baixa e suores noturnos,

perda de peso, anorexia e mal-estar são relatados em cerca de 60% dos pacientes. A presença concomitante de outras condições crônicas como uremia, cirrose e AIDS torna difícil a quantificação desses sintomas. Ocorre sensibilidade abdominal à palpação em cerca de metade dos pacientes com peritonite tuberculosa.[26] Um teste cutâneo positivo para tuberculina está presente na maioria dos casos, enquanto apenas cerca de metade desses pacientes terá uma radiografia de tórax anormal. O GASA do líquido ascítico é inferior a 1,1 g/dL, compatível com uma alta concentração de proteína no líquido ascítico. O exame microscópico da ascite mostra eritrócitos e número aumentado de leucócitos, a maioria sendo linfócitos.

A imagem abdominal ao ultra-som ou à TC pode sugerir o diagnóstico mas carece de sensibilidade e especificidade para ser diagnóstica. O ultra-som pode demonstrar a presença de material ecogênico no líquido ascítico, visto como filamentos móveis finos ou matéria particulada. A TC demonstrará o mesentério espessado e nodular com linfadenopatia mesentérica e espessamento omental.

O diagnóstico é feito por laparoscopia com biopsia direcionada do peritônio. Em mais de 90% dos casos, a laparoscopia demonstra múltiplos nódulos esbranquiçados (<5 mm) espalhados sobre o peritônio visceral e parietal; o exame histológico desses nódulos demonstra granulomas de caseificação. Múltiplas adesões estão comumente presentes entre os órgãos abdominais e o peritônio parietal. A aparência macroscópica da cavidade peritoneal é semelhante à da carcinomatose peritoneal, sarcoidose e doença de Crohn, reiterando assim a importância da biopsia. A biopsia peritoneal percutânea cega é muito menos produtiva que a biopsia direcionada, e a laparotomia com biopsia peritoneal é reservada para aqueles casos nos quais a laparoscopia não foi diagnóstica ou não pode ser realizada com segurança. O exame microscópico do líquido ascítico à procura de bacilos álcool-ácido-resistentes identifica o microrganismo em menos de 3% dos casos, e os resultados da cultura são positivos em menos de 20% dos casos. Além disso, a utilidade diagnóstica das culturas micobacterianas é ainda limitada pelo tempo dispendido para que as culturas para produzam informação definitiva (até oito semanas).

O tratamento da peritonite tuberculosa é feito com drogas antituberculosas. Os esquemas de tratamento utilizados para a tuberculose pulmonar também são eficazes para a doença peritoneal, sendo um esquema eficiente e bastante adotado o uso de isoniazida e rifampicina, diariamente, durante nove meses.

Peritonite Associada à Diálise Peritoneal Ambulatorial Crônica (DPAC)

Nos Estados Unidos, cerca de 8% dos pacientes com insuficiência renal crônica são submetidos à diálise peritoneal. A peritonite é uma das complicações mais comuns da DPAC, ocorrendo com uma incidência aproximada de um episódio a cada um a três anos. Um estudo recente de todos os pacientes submetidos a diálise peritoneal na Escócia entre 1999 e 2002 mostrou que um episódio de peritonite ocorreu em cada 19,2 meses de diálise peritoneal. É importante ressaltar que a peritonite refratária ou recidivante foi a causa mais comum de falha técnica, repondendo por 43% de todos os casos de falha da técnica.[28]

Os pacientes apresentaram-se com dor abdominal, febre e dialisado peritoneal turvo contendo mais de 100 leucócitos/mm³, com mais de 50% das células sendo neutrófilos. A coloração de Gram detecta microrganismos em apenas cerca de 10% a 40% dos casos. Cerca de 75% das infecções devem-se a microrganismos Gram-positivos, com *Staphylococcus epidermidis* respondendo por 30% a 50% dos casos. *S. aureus*, bacilos Gram-negativos e fungos também são importantes causas de peritonite associada à diálise.[28]

A peritonite associada à DPAC é tratada pela administração intraperitoneal de antibióticos, mais comumente cefalosporina de primeira geração). Em geral, 75% das infecções são curadas pela antibioticoterapia orientada pela cultura. A taxa de cura da peritonite por estafilococos coagulase-negativos é de quase 90%, comparada às taxas de peritonite por *S. aureus*, bacilos Gram-negativos ou fungos, de 66%, 56% e 0%, respectivamente.[28] A peritonite recorrente ou persistente exige a retirada do cateter de diálise e a retomada da hemodiálise.

Neoplasias Malignas do Peritônio

Os tumores malignos do peritônio podem ser classificados como primários ou secundários, dependendo do sítio de origem do tumor. Os tumores primários do peritônio são raros e incluem o mesotelioma maligno e os sarcomas. A maioria dos cânceres do peritônio corresponde a metástases transperitoneais de um carcinoma do trato gastrointestinal (especialmente do estômago, cólon e pâncreas), do trato geniturinário (mais comumente do ovário) ou, mais raramente, de um sítio extra-abdominal (p. ex., mama). Quando os implantes do câncer metastático cobrem difusamente o peritônio visceral e o parietal, as metástases peritoneais são chamadas de *carcinomatose*.

Mesotelioma Peritoneal Maligno

O tumor peritoneal maligno primário mais comum é o mesotelioma maligno. A sobrevida média dos pacientes com esse raro tumor é de quatro a 12 meses. Pelo menos em parte, esse mau prognóstico é devido ao estádio muito avançado da doença no momento do diagnóstico. Os pacientes se apresentam com dor abdominal, ascite e perda ponderal. Cerca de 50% a 70% dos pacientes apresentam histórico de exposição a amianto.[29] O omento pode estar difusamente envolvido com tumor e apresentar-se como massa epigástrica. A TC evidencia espessamento mesentérico, implantes peritoneais, hemorragia intratumoral e ascite. Na laparotomia, o líquido ascítico pode variar de um transudato seroso até um líquido viscoso, rico em mucopolissacarídeos. As neoplasias tendem a comprometer toda a superfície peritoneal, produzindo grandes massas tumorais. Em contraste com o pseudomixoma peritoneal, geralmente ocorre a invasão local dos órgãos intra-abdominais, como o fígado, o intestino, a bexiga e a parede abdominal.

Pode ser difícil diferenciar um mesotelioma peritoneal maligno da carcinomatose difusa originária de um órgão intra-abdominal, como o estômago, o pâncreas, o cólon, ou o ovário. A avaliação criteriosa intraoperatória do padrão de disseminação e uma biopsia para avaliação histológica frequentemente permitem essa distinção. Além disso, o mesotelioma peritoneal maligno em geral permanece confinado ao abdome, enquanto os carcinomas intra-abdominais em estádio avançado muitas vezes apresentam metástases pulmonares ou outras metástases extra-abdominais. A extensão do mesotelioma para uma ou ambas as cavidades pleurais é mais provável do que a disseminação hematogênica.

A ressecção cirúrgica completa é tecnicamente desafiadora e exige peritonectomia com ressecção dos órgãos envolvidos. Abordagens de modalidade combinada usando operação e quimioterapia apontam para um futuro mais promissor. Em uma revisão retrospectiva de 15 pacientes tratados com operação citorredutiva e quimioterapia, Eltabbakh e colaboradores[30] relataram uma sobrevida média de 29 meses. A radioterapia isoladamente, quer usando técnicas de campo aberto, instilação intraperitoneal de agentes radioativos, ou irradiação de feixe externo, tem tido sucesso muito limitado e substancial morbidade associada. A quimioterapia intraperitoneal, incluindo o uso de cisplatina e mitomicina C, tem sido relatada com com

sucesso muito limitado. Mesmo nos pacientes com resposta completa, a recidiva é em geral rápida. Park e colaboradores[31] reportaram que a operação citorredutora, seguida de perfusão peritoneal hipertérmica com cisplatina, levou a uma progressão livre de doença de 26 meses com sobrevida total em dois anos de 80%. De forma semelhante, Loggie e colaboradores[29] combinaram a operação citorredutora com a perfusão intraperitoneal aquecida, com mitomicina C em 12 pacientes cuja sobrevida média foi de 34,2 meses, com acompanhamento de até 45 meses.

Pseudomixoma Peritoneal

O pseudomixoma peritoneal é um raro processo maligno da cavidade peritoneal que caracteristicamente surge de uma ruptura de um adenocarcinoma de ovário ou apendicular. Nessa doença, o peritônio se torna coberto por um tumor secretor de muco que preenche a cavidade peritoneal com muco semi-sólido e grandes massas císticas loculadas. O pseudomixoma peritoneal é mais prevalente em mulheres entre 50 e 70 anos de idade. Geralmente, é assintomático até os estádios mais tardios no curso da doença, e os pacientes com frequência apresentam uma queda do estado geral de saúde bem antes que seja feito o diagnóstico de pseudomixoma peritoneal. Os sintomas incluem dor e distensão abdominal, bem como vários sintomas inespecíficos. O exame físico revela um abdome distendido com macicez fixa. Às vezes, pode estar presente uma massa palpável, especialmente em tumores de origem apendicular. A TC pode demonstrar o deslocamento posterior do intestino delgado, coleções loculadas ou material de densidade fluida e o recorte de órgãos abdominais, devido à pressão extrínseca dos implantes peritoneais adjacentes. Na laparotomia são encontrados litros de material mucoide cinza-amarelado presentes na superfície omental e peritoneal.

O tratamento desses pacientes inclui a drenagem de muco e líquido intraperitoneal e a citorredução dos implantes tumorais primários e secundários, incluindo peritonectomia e omentectomia. Para aqueles tumores originados de um adenocarcinoma apendicular indica-se a realização de uma colectomia direita. Os tumores ovarianos devem ser tratados com histerectomia abdominal total e salpingo-ooforectomia bilateral, bem como citorredução. Nos casos de local de origem indeterminado, indica-se a colectomia direita e a ressecção do omento juntamente com ooforectomia bilateral e operação citorredutora. A terapia adjuvante pós-operatória inclui o uso de 5-fluoruracil, mitomicina C e oxiliplatina, bem como o emprego intraperitoneal de mucolíticos, como o sulfato de dextrano e o ativador de plasminogênio (uroquinase). Embora a recidiva do tumor ocorra em aproximadamente dois terços dos pacientes, a lenta progressão da doença resulta em taxas de sobrevida de cinco e dez anos, de 50% e 20%, respectivamente[32]. Em alguns relatos, a operação citorredutora agressiva, combinada com 5-fluoruracil e mitomicina C intraperitoneais, resultou em uma taxa de sobrevida de 80% em dez anos.[33]

MESENTÉRIO E OMENTO

Embriologia e Anatomia

O grande e o pequeno omentos correspondem a dobras peritoneais complexas que passam do estômago ao fígado, cólon transverso, baço, ducto biliar, pâncreas e diafragma. Eles se originam dos mesentérios da linha média dorsal e ventral do intestino embrionário. Nos estádios mais iniciais do desenvolvimento, o canal alimentar atravessa a futura cavidade celômica como um tubo reto suspenso posteriormente por um mesentério dorsal ininterrupto e anteriormente por um mesentério ventral na porção cranial da sua extensão. O estômago embrionário sofre uma rotação de 90 graus no seu eixo longitudinal, de forma que a pequena curvatura aponta para a direita, e a grande curvatura se posiciona à esquerda. Grande parte do mesentério embrionário ventral é reabsorvido; porém, a porção que se estende da fissura do *ligamentum venosum* e da *porta hepatis* ao duodeno proximal e à pequena curvatura do estômago (ligamento gastro-hepático), persiste como o omento menor. A borda direita do omento menor é uma extremidade livre que forma a borda anterior da abertura no saco menor denominada *forame de Winslow*. Entre as camadas do omento menor e na sua borda direita estão o ducto hepático comum, a veia porta e a artéria hepática.

O mesogástrio embrionário dorsal cresce como uma camada de peritônio que se estende da grande curvatura do estômago sobre a superfície anterior do intestino delgado. Após passar inferiormente por quase toda a pelve, a membrana peritoneal dobra-se sobre si para se dirigir superiormente para uma linha de fixação no cólon transverso, ligeiramente acima daquela do mesocólon transverso. A gordura é depositada nesse "avental" de omento e fornece uma camada insular de proteção das vísceras abdominais.

Nos estádios iniciais do desenvolvimento, o intestino delgado embrionário se alonga para formar uma alça intestinal, orientada anteriormente, que sofre então uma rotação anti-horária, de forma que o ceco e o futuro cólon ascendente movam-se para a direita da cavidade peritoneal, e o cólon descendente assuma uma posição vertical na parede esquerda da cavidade peritoneal. O jejuno e o íleo são sustentados pelo mesentério dorsal coberto por peritônio, tendo no seu interior os vasos sanguíneos e os linfáticos. A linha posterior de fixação do mesentério se estende obliquamente da junção duodenojejunal, no lado esquerdo da segunda vértebra lombar, em direção à fossa ilíaca direita, para terminar anteriormente à articulação sacroilíaca.

Fisiologia

O omento e o mesentério intestinal são ricos em vasos linfáticos e sanguíneos. O omento contém áreas de elevada concentração de macrófagos, que podem auxiliar na remoção de corpos estranhos e bactérias. Além disso, o omento torna-se densamente aderido aos sítios intraperitoneais de inflamação, impedindo, muitas vezes, a peritonite difusa nos casos de gangrena intestinal ou perfuração, tais como diverticulite aguda e apendicite aguda.

Doenças do Omento

Cistos Omentais

Os cistos omentais podem ser uni ou multinodulares, contendo líquido seroso, e sua origem acredita-se estar relacionada com a obstrução dos canais linfáticos omentais, congênita ou adquirida. Eles são forrados por um endotélio linfático semelhante ao do linfoangioma cístico. Os cistos omentais são mais comuns em crianças ou adultos jovens. Os cistos pequenos em geral são assintomáticos e descobertos por acaso, enquanto os cistos maiores podem apresentar-se como massa abdominal palpável. Os cistos não complicados em geral são encontrados no abdome médio inferior e são móveis, macios e indolores. As complicações são mais comuns em crianças e incluem torção, infecção e ruptura.

As radiografias simples do abdome podem evidenciar uma lesão de densidade de tecidos moles bem-circunscrita no abdome médio, e exames contrastados do intestino podem mostrar o deslocamento das alças intestinais e compressão

extrínseca nas alças intestinais adjacentes. A ultrassonografia e a TC mostram uma massa cística complexa preenchida por líquido, com septações internas, e o diagnóstico diferencial inclui cistos e tumores sólidos do mesentério, peritônio e retroperitônio, incluindo os tumores desmoides. Por último, o diagnóstico é firmado pela excisão do cisto e pelo exame histológico da sua parede. A excisão local é curativa; recentemente, a ressecção laparoscópica dessas lesões tem sido relatada.

Torção e Infarto Omental

A *torção do grande omento* é definida como a torção axial do omento sobre seu eixo longitudinal. Se a torção for severa o suficiente (ou a obstrução venosa tiver duração suficiente), o influxo arterial ficará comprometido, ocasionando infarto e necrose. A torção omental é classificada como primária quando não se identifica condição causadora coexistente ou secundária, quando a torção ocorre em associação de uma condição causadora como hérnia, tumor ou aderência. A torção primária do omento envolve com mais frequência o lado direito do omento.

A torção do omento ocorre duas vezes mais em homens do que em mulheres e é mais frequente em pacientes entre a quarta e a quinta década de vida. Os pacientes se apresentam com dor abdominal grave de início agudo, localizada no lado direito do abdome em 80% dos pacientes. Sintomas como náuseas e vômitos podem estar presentes, mas não são achados predominantes. A temperatura do paciente em geral é normal, e a palpação do abdome demonstra sensibilidade abdominal localizada com retraimento, sugerindo peritonite. Uma massa pode ser palpável, caso o omento envolvido seja suficientemente grande.

O diagnóstico diferencial inclui doenças associadas a dor e desconforto abdominal no lado direito, mais notavelmente a apendicite, a colecistite aguda e a torção de um cisto ovariano. A TC com frequência mostra uma massa omental com sinais de inflamação. Em geral, a apresentação clínica do paciente justifica laparotomia ou laparoscopia, momento em que um segmento do omento aparece congestionado e agudamente inflamado. Com frequência existe líquido serossanguinolento na cavidade peritoneal. O tratamento consiste em ressecção do omento envolvido e correção de qualquer condição correlata.

Neoplasias Omentais

São raros processos malignos do omento e, em geral, têm origem no tecido mole. Mais comumente, o omento é invadido por tumor metastático proveniente de um carcinoma intra-abdominal que se disseminou por via transperitoneal.

Enxertos e Transposições Omentais

O suprimento arterial e venoso do grande omento é derivado dos ramos omentais das artérias gastroepiploicas direita e esquerda, as quais cursam pela grande curvatura do estômago. A secção da artéria gastroepiploica direita ou esquerda e dos vasos retos ao longo da grande curvatura gástrica, com a mobilização do omento, do cólon transverso, permite a formação de retalhos de pedículo omental vascularizado. Esse enxerto pode ser utilizado para cobrir feridas no tórax e no mediastino, após as ressecções da parede torácica, e para impedir o intestino delgado de penetrar na pelve, após a ressecção abdominoperineal (impedindo, assim, a enterite por radiação durante a radioterapia para carcinoma de reto). Por último, a formação de aderências densas entre o omento e o local de perfuração ou inflamação facilita o seu uso como um tampão para perfurações do duodeno provenientes de úlcera (denominado *tampão de Graham*, Fig. 43-11).

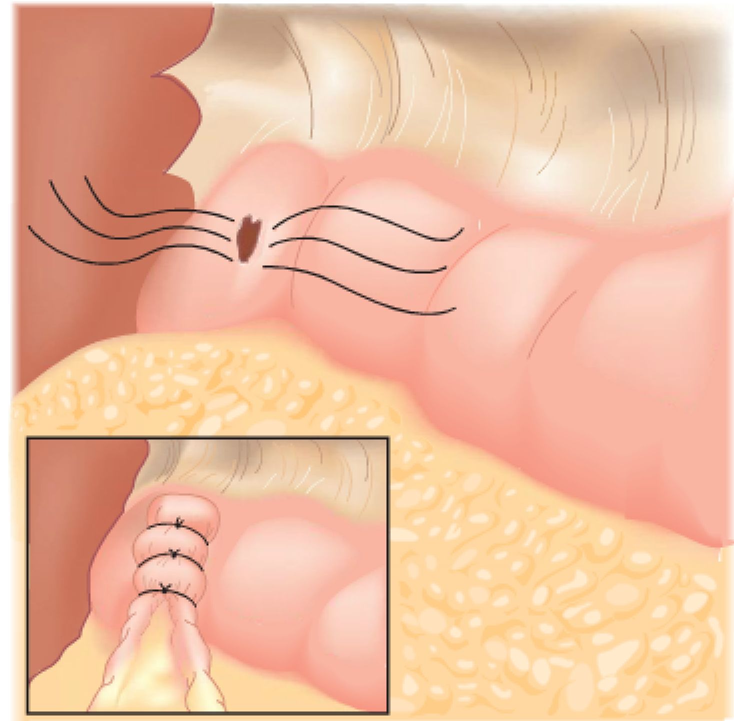


Figura 43-11 Fechamento de uma úlcera duodenal perfurada com um tampão de omento (tampão de Graham). (De Graham RR: The treatment of perfored duodenal ulcers. Surg Gynecol Obstet 64:235-238, 1937.)

Doenças do Mesentério

Cistos Mesentéricos

Os cistos mesentéricos não neoplásicos mais comuns são denominados *cistos mesoteliais*, com base na ultraestrutura de células que forram o cisto. O cisto contém líquido seroso, ou quiloso, e pode ocorrer no mesentério tanto do intestino delgado (60%) quanto do cólon (40%). Esses cistos ocorrem com mais frequência em adultos, com média de idade de 45 anos, e são duas vezes mais comuns em mulheres do que em homens. Dependendo do tamanho do cisto, os pacientes podem apresentar queixas de dor abdominal, febre e vômitos. No exame físico, pode ser palpada uma massa abdominal na linha média. O diagnóstico pré-operatório, geralmente, pode ser feito com ultrasonografia ou TC. A enucleação do cisto na laparotomia é curativa e em geral pode ser realizada, pois os vasos sanguíneos e a parede intestinal não costumam estar aderidas à parede do cisto. A drenagem interna do cisto para a cavidade peritoneal também tem sido empregada com sucesso no tratamento de cistos muito volumosos. O tratamento apenas por aspiração apresenta uma taxa de recorrência do cisto muito elevada. Naqueles casos em que o cisto não é excisado completamente, o seu conteúdo e a arquitetura interna da parede do cisto devem ser cuidadosamente inspecionados e sua parede examinada histologicamente para assegurar uma etiologia não neoplásica.

Linfadenite Mesentérica Aguda

A linfadenite mesentérica aguda é uma síndrome de dor abdominal aguda no quadrante inferior direito, associada ao aumento em volume de linfonodos mesentéricos com apêndice normal. Geralmente, o diagnóstico é feito durante a exploração cirúrgica do abdome de um paciente suspeito de ter apendicite aguda, e que apresenta, então, um apêndice normal e linfonodos mesentéricos aumentados. Essa síndrome é mais prevalente em crianças e adultos jovens, com igual frequência entre os sexos.

Vários agentes etiológicos têm sido implicados na patogenia da linfadenite mesentérica aguda, incluindo infecções virais, bacterianas, parasitárias e fúngicas. Em particular, a *Yersinia enterocolitica* tem sido associada a essa síndrome em crianças. A cultura e o exame histopatológico dos linfonodos aumentados, a coprocultura e a titulação de anticorpos têm sido utilizados para identificar os agentes causais, mas não são empregados de forma rotineira na investigação desses pacientes.

O complexo de sintomas associados à linfadenite mesentérica aguda é semelhante ao da apendicite e incluem dor abdominal aguda de início periumbilical, a qual se localiza no quadrante inferior direito ao longo do tempo. O exame físico demonstra dor à palpação do quadrante inferior direito, com rigidez da parede muscular abdominal e descompressão dolorosa. Podem estar presentes também sintomas como náuseas, vômitos e anorexia, mas não sintomas predominantes. Em geral, a temperatura do paciente e a contagem de leucócitos são normais ou ligeiramente aumentadas.

O diagnóstico é feito durante a operação de uma presumida apendicite, e nesse momento é encontrado um apêndice de aparência normal, com linfonodos mesentéricos aumentados. A excisão de um linfonodo aumentado para a realização de culturas e avaliação histológica pode fornecer informações a respeito da etiologia, mas essa conduta não é empregada de forma rotineira.

Paniculite Mesentérica

A paniculite mesentérica é uma doença inflamatória rara caracterizada por necrose gordurosa, inflamação aguda e crônica e fibrose. Postula-se que essas três características patológicas representem diferentes estádios da mesma doença. Macroscopicamente, essa condição caracteriza-se por espessamento acentuado do mesentério do intestino delgado com áreas irregulares de descoloração sugerindo necrose gordurosa. Também podem existir múltiplos nódulos distintos no mesentério, ou a doença pode aparecer como uma única massa emaranhada. O processo quase sempre envolve a raiz do mesentério do intestino delgado e com frequência abrange os vasos mesentéricos. Nos casos avançados, a obstrução venosa e linfática do mesentério pode estar presente. O mesocólon também pode ser afetado, mas menos frequentemente que o mesentério do intestino delgado.

A paniculite mesentérica é duas vezes mais comum em homens que em mulheres e ocorre mais comumente na quinta década de vida. A maioria dos pacientes é assintomática, e o diagnóstico é descoberto por acaso na obtenção de imagem para uma condição não relacionada. Nos pacientes com sintomas, dor abdominal ou sintomas de obstrução intestinal com náuseas, vômito e distensão abdominal são os mais comuns. Uma massa abdominal é palpável em mais da metade dos pacientes. Os estudos laboratoriais em geral são normais, exceto que a taxa de sedimentação de eritrócito e os níveis de proteína C reativa podem estar elevados.

O diagnóstico diferencial de paniculite mesentérica inclui um grupo heterogêneo de condições que alteram a densidade da gordura mesentérica, incluindo uma variedade de causas inflamatórias e neoplásicas. A diferenciação entre paniculite mesentérica e carcinomatose peritoneal, tumor carcinoide e sarcomas mesentéricos e retroperitoneais é particularmente importante. A seguir, apresenta-se uma lista das características da TC no caso de paniculite mesentérica, que tem sido bem descrita:[34]

1. Uma massa gordurosa surgindo da base do mesentério, que tem margens bem-definidas separando-a do mesentério normal, uma característica descrita como *pseudocápsula tumoral*.
2. A presença de tecido adiposo normal circundando os vasos mesentéricos, denominado *sinal do anel de gordura*.
3. A presença de vasos mesentéricos normais cursando pela massa gordurosa sem evidência de envolvimento vascular ou desvio.
4. Uma massa intra-abdominal que desloca alças intestinais adjacentes sem as invadir.

A laparotomia ou laparoscopia com biopsia do mesentério envolvido ainda é necessária para o diagnóstico definitivo.

A maioria dos pacientes com paniculite mesentérica experimenta cura espontânea de seus sintomas. Nos que não melhoram, os corticosteroides e uma variedade de outros antiinflamatórios e agentes imunossupressores têm sido relatados como bem-sucedidos na melhora dos sintomas e achados radiográficos. O tratamento cirúrgico só é indicado nos casos em que existe confusão sobre o diagnóstico e para tratamento da obstrução intestinal.

Hérnias Intra-abdominais (Internas)

Hérnias Internas por Defeitos de Desenvolvimento

Há três mecanismos gerais pelos quais as anormalidades do desenvolvimento geram a formação de hérnias internas:

1. Fixação retroperitoneal anormal do mesentério, resultando em posição anômala do intestino (*i.e.*, hérnia mesocólica ou paraduodenal).
2. Forame ou fossa internos muito largos (*i.e.*, forame de Winslow e hérnias supravesicais).
3. Superfícies mesentéricas incompletas com a presença de aberturas ou orifícios anormais através dos quais o intestino pode herniar (*i.e.*, hérnias mesentéricas).

As características anatômicas e radiográfica tanto das hérnias internas adquiridas quanto congênitas são o tema de uma excelente revisão de Martin e colaboradores.[35]

Hérnias Mesocólicas (ou Paraduodenais)

As hérnias mesocólicas são hérnias congênitas incomuns nas quais o intestino delgado sofre uma herniação atrás do mesocólon. Elas resultam de uma rotação anormal do intestino médio e são classificadas em esquerdas ou direitas. Uma hérnia mesocólica direita ocorre quando o ramo pré-arterial das alças do intestino médio falha na rotação sobre a artéria mesentérica superior. Isso resulta num posicionamento da maior parte do intestino delgado à direita da artéria mesentérica superior. A rotação anti-horária normal do ceco e do cólon proximal para o lado direito do abdome e sua fixação ao retroperitônio posterolateral faz com que o intestino delgado se torne aprisionado atrás do mesentério do lado direito do cólon. Os vasos ileocólico, cólico direito e cólico médio se encontram na parede anterior do saco, e a artéria mesentérica superior cursa pela borda medial do anel da hérnia (Fig. 43-12A). Postula-se que as hérnias mesocólicas esquerdas ocorram como consequência da herniação intra-uterina do intestino delgado entre a veia mesentérica inferior e as aderências parietais posteriores do mesocólon descendente ao retroperitônio. A artéria e a veia mesentérica inferior são componentes integrantes do saco herniário (Fig. 43-12B). Cerca de 75% das hérnias mesocólicas ocorrem do lado esquerdo.

A apresentação clínica mais comum é a obstrução do intestino delgado, na qual os pacientes podem apresentar tanto os sintomas de obstrução crônica do intestino delgado quanto aguda. As radiografias contrastadas com bário demonstram o deslocamento do intestino delgado para a esquerda ou para a direita do abdome. A TC com contraste venoso pode demonstrar o deslocamento dos vasos mesentéricos e evidência de obstrução intestinal, se presente.

O tratamento cirúrgico dos pacientes com hérnias mesocólicas direitas envolve a incisão das reflexões peritoneais laterais

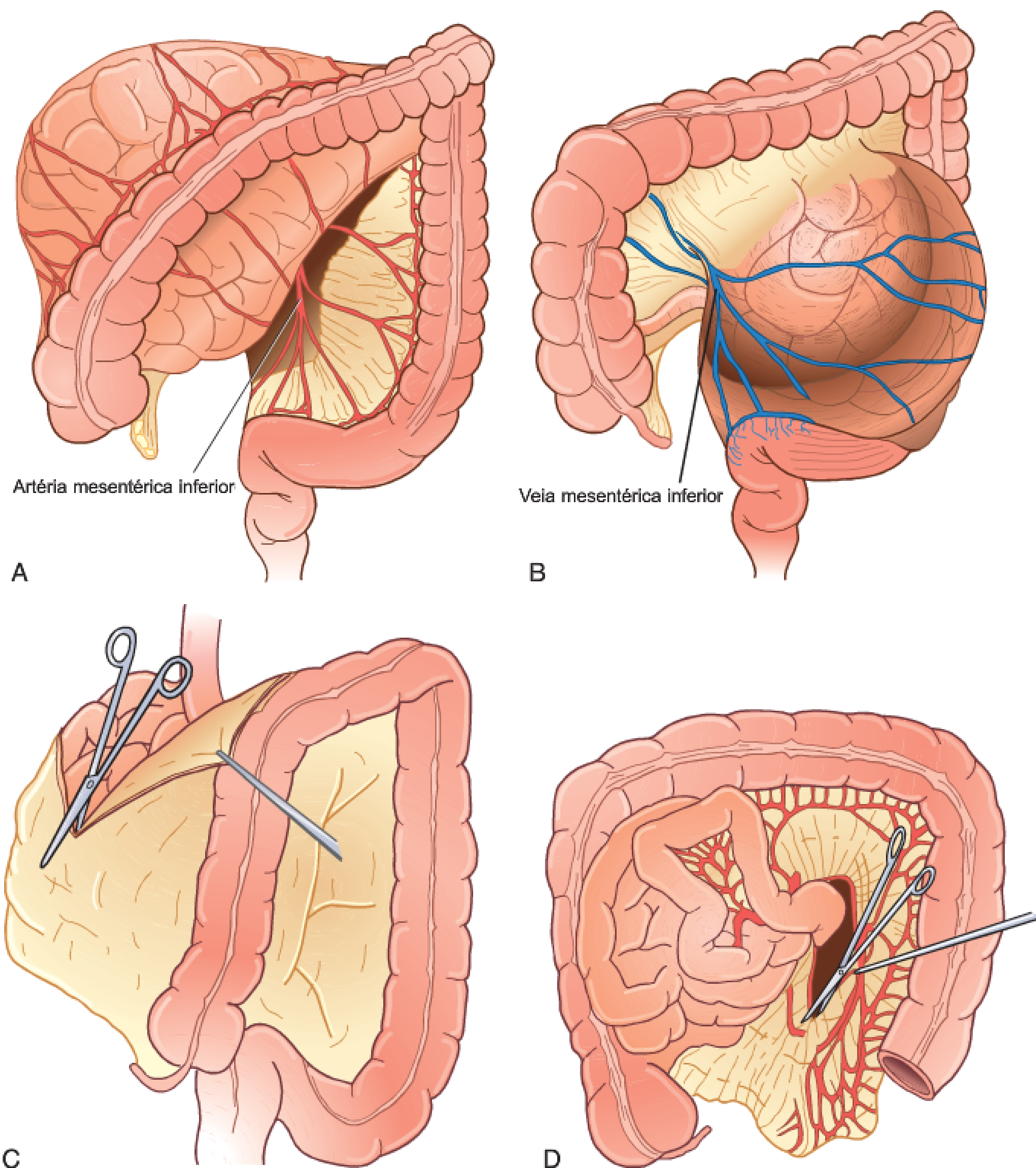


Figura 43-12 A, Hérnia mesocólica direita (paraduodenal). Observe que a parede anterior de uma hérnia mesocólica direita é o mesocólon ascendente. O orifício herniário se encontra à direita da linha média; a artéria mesentérica superior e a artéria ileocólica cursam ao longo da borda anterior do colo da hérnia. **B,** Hérnia mesocólica esquerda (paraduodenal). O orifício da hérnia encontra-se à esquerda da linha média, e o intestino herniado se encontra atrás da parede anterior do mesocólon descendente. **C,** Uma hérnia mesocólica direita é reparada pela secção das aderências peritoneais laterais do cólon ascendente, refletindo-o para o lado esquerdo do abdome. O intestino delgado e o grosso assumem então uma posição simulando aquela da não rotação, tanto dos segmentos pré-arterial como pós-arterial do intestino médio. A abertura do anel herniário pode lesar os vasos mesentéricos superiores e comprometer a liberação das alças intestinais herniadas. **D,** Uma hérnia mesocólica esquerda é reduzida pela incisão do saco herniário sobre um plano avascular imediatamente à direita dos vasos mesentéricos inferiores. (A e B, de Brigham RA, d'Avis JC: Paraduodenal hernia. In Nyhus LM, Condon RE [eds]: Hernia, 3rd ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1989, p. 484 e 485. C e D, de Brigham R, Fallon WF, Saunders JR, et al: Paraduodenal hernia: Diagnosis and surgical management. Surgery 96:498, 1984.)

ao longo do cólon direito com a reflexão do cólon direito e do ceco para a esquerda. Todo o intestino então assume uma posição normal de não rotação de ambos os segmentos pré-arterial e pós-arterial do intestino médio. A abertura do colo da hérnia pode lesar os vasos mesentéricos e não permitir a liberação do intestino herniado (Fig. 43-12C).

O tratamento cirúrgico dos pacientes com hérnias mesocólicas esquerdas consiste na incisão das fixações e aderências do peritônio ao longo do lado direito da veia mesentérica inferior, com redução do intestino delgado herniado abaixo da veia mesentérica inferior. A veia é então liberada para retornar à sua posição normal, no lado esquerdo na base do mesentério do intestino delgado. O colo da hérnia pode ser fechado por sutura do peritônio adjacente à veia, ao retroperitônio (Fig. 43-12D).

Hérnias Mesentéricas

As hérnias mesentéricas ocorrem quando o intestino sofre herniação através de um orifício anormal no mesentério do intestino delgado ou do cólon. A localização mais comum para essas hérnias é próximo à junção ileocólica, embora defeitos no mesocólon do sigmoide também tenham sido descritos. Os pacientes apresentam-se com obstrução intestinal resultante da compressão das alças intestinais no colo da hérnia ou por torção do segmento herniado. O tratamento desses pacientes envolve a redução da hérnia e o fechamento do defeito mesentérico.

Hérnias Internas Adquiridas

As hérnias internas adquiridas resultam da formação de falhas no mesentério após procedimentos cirúrgicos ou trauma. Esses defeitos resultam, mais comumente, do fechamento inadequado (ou deiscência) das aberturas mesentéricas realizado durante uma gastrojejunostomia, colostomia, ileostomia ou ressecção do intestino. A formação de pequenos espaços permite a herniação do intestino delgado através da falha mesentérica, com o desenvolvimento de obstrução intestinal. As hérnias internas, inclusive hérnias estranguladas, têm sido mais recentemente observadas após a realização de operações para obesidade mórbida, especialmente derivação gástrica em Y de Roux.[36,37] O tratamento desses pacientes é cirúrgico, com redução da hérnia e fechamento do defeito peritoneal.

Tumores do Mesentério

Semelhante ao que ocorre com o peritônio e o omento, a neoplasia mais comum envolvendo o mesentério é a doença metastática proveniente de adenocarcinoma intra-abdominal. Esse quadro pode resultar da invasão direta do tumor primário (ou suas metástases linfáticas) ao mesentério ou pela disseminação transperitoneal do tumor para o mesentério. A distorção e a fixação do mesentério pelo próprio tumor ou pela reação desmoplástica resultante, como nos tumores carcinoides do trato gastrointestinal, pode causar obstrução intestinal. O tumor maligno primário mais comum do mesentério é o tumor desmoide.

Desmoide Mesentérico

O desmoide mesentérico corresponde a menos de 10% dos tumores desmoides esporádicos; contudo, é um tumor particularmente comum em pacientes com PAF. Nesse grupo de pacientes, 70% dos tumores desmoides são intra-abdominais; em cerca de metade a três quartos destes o mesentério está envolvido.[3,4] A associação entre os tumores desmoides e a PAF é particularmente forte naquele subgrupo de pacientes com síndrome de Gardner. Os pacientes com PAF e com histórico familiar de tumores desmoides têm uma chance de 25% de desenvolverem um tumor desmoide.[3]

Embora os tumores desmoides mesentéricos tenham tendência a ser agressivos, há uma variabilidade considerável na sua taxa de crescimento durante o curso da doença. De fato, a biologia do desmoide intra-abdominal pode ser caracterizada pelo rápido crescimento inicial seguido por estabilização ou mesmo regressão.[38] O desmoide mesentérico, por sua relação com estruturas vitais e sua capacidade de infiltrar órgãos adjacentes, pode, contudo, causar complicações significativas que requerem tratamento cirúrgico, incluindo obstrução intestinal, isquemia e perfuração, hidronefrose e até mesmo ruptura de aorta. A despeito dessas complicações, a sobrevida geral de dez anos para pacientes com desmoide intra-abdominal pode chegar até 60% a 70%.[4,38]

A taxa de recorrência após a ressecção tem sido relatada entre 60% e 85%.[4] Devido à elevada possibilidade de recorrência e de sobrevida prolongada, mesmo nos casos de doença avançada, alguns autores sugerem que uma estratégia de observação sob vigilância associada a agentes minimamente tóxicos, como sulindac e terapia antiestrogênica, pode ser a melhor estratégia, particularmente em pacientes com sintomatologia mínima.[38] Nessa era nascente de terapia biológica de alvo específico, tem sido relatada resposta clínica ao imatinib pelos pacientes com tumor desmoide tratado intensivamente. O mesilato de imatinib, criado especificamente para inibir a tirosina cinase de Bcr-Abl convertida em essencial pela translocação do cromossomo Philadelphia na leucemia mieloide crônica (LMC), também inibe o receptor de tirosina cinase do fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGF) e c-kit. A observação de que pacientes com tumores desmoides têm resposta parcial ao tumor e de que a evolução da doença cessa quando estão em tratamento com imatinib oral oferece uma alternativa à ressecção cirúrgica dos tumores desmoides com origem no mesentério.[39]

RETROPERITÔNIO

Anatomia

O espaço retroperitoneal se localiza entre o peritônio e a adjacente estrutura parietal posterior da cavidade abdominal e se estende do diafragma ao assoalho pélvico. Esse espaço contém duas fossas contínuas: a lombar e a ilíaca. A fossa lombar estende-se da 12ª vértebra torácica e arco lombocostal lateral superiormente, para a base do sacro, crista ilíaca e ligamento iliolombar inferiormente. O assoalho desse espaço é formado pela fáscia que cobre o quadrado lombar e o músculo psoas maior. Esse espaço contém uma quantidade variável de tecido adiposo areolar, bem como as glândulas adrenais, rins, cólon ascendente e descendente, e duodeno. Esse espaço também é atravessado pelo ureter, por vasos renais e vasos gonadais, a veia cava inferior e a aorta. A fossa ilíaca é contígua com fossa lombar, acima, com os espaços pré-peritoneais, lateral e anterior, da parede abdominal, e com a pelve, inferiormente. O músculo ilíaco com sua fáscia representa o assoalho da fossa ilíaca. A fossa ilíaca contém os vasos ilíacos, o ureter, o nervo genitofemoral, os vasos espermáticos ou ovarianos e os linfonodos ilíacos.

Abordagens Cirúrgicas ao Retroperitônio

A aorta, a veia cava, os vasos ilíacos, os rins e as glândulas adrenais podem ser abordados cirurgicamente através do espaço retroperitoneal. Alguns dos procedimentos cirúrgicos específicos realizados através do retroperitônio incluem operações extirpativas, como adrenelectomia e nefrectomia, bem como aneurismorrafia aórtica e transplante renal. As vantagens dessa abordagem sobre a abordagem transabdominal incluem:

1. Menor incidência de íleo pós-operatório, facilitando uma realimentação mais rápida.
2. Ausência de aderências intra-abdominais, reduzindo assim a chance de obstruções de intestino delgado subsequentes.
3. Menor perda de fluidos por evaporação intra-operatória com perdas menos drásticas do líquido intravascular.
4. Menor incidência de complicações respiratórias, como atelectasia e pneumonia.

Abscessos Retroperitoneais

Os abscessos retroperitoneais podem ser classificados como primários, caso a infecção resulte da disseminação hematogênica, ou secundários, caso estejam relacionados com algum quadro infeccioso num órgão adjacente. As condições associadas ao desenvolvimento de abscessos retroperitoneais são mostradas na Tabela 43-3, e a relação anatômica dos abscessos retroperitoneais com as estruturas vizinhas é mostrada na Figura 43-13. As infecções de origem renal e do trato gastrointestinal mais comumente estão associadas ao desenvolvimento de abscessos retroperitoneais. As causas renais incluem infecções relacionadas com a litíase renal ou procedimentos cirúrgicos urológicos prévios. As causas gastrointestinais incluem apendicite, diverticulite, pancreatite e doença de Crohn. Numa determinada série de um centro urbano, a tuberculose vertebral destacava-se como uma causa comum de abscesso retroperitoneal, sendo o *Mycobacterium tuberculosis* o segundo agente bacteriano isolado mais comum, após a *E. coli*.[40]

A bacteriologia dos abscessos retroperitoneais está relacionada com a etiologia. As infecções de origem renal são mais comumente monomicrobianas e envolvem bastonetes gram-negativos, como *Proteus mirabilis* e *E. coli*. Os abscessos retroperitoneais associados a doenças do trato gastrointestinal envolvem *E. coli*, cepas de *Enterobacter*, enterococos, bem como anaeróbios como *Bacteroides*. Essas infecções são multimicrobianas, incluindo bactérias tais como bacilos gram-negativos, enterococos e anaeróbios. As infecções originadas por disseminação hematogênica são mais comumente monomicrobianas e relacionadas com os estafilococos. A tuberculose vertebral é uma causa importante de abscessos retroperitoneais em pacientes imunocomprometidos e em emigrantes de países subdesenvolvidos.

Os sintomas mais comuns de abscessos retroperitoneais incluem dor abdominal ou no flanco (60% a 75%), febre e calafrios (30% a 90%), mal-estar (10% a 22%) e perda ponderal (12%).[41,42] Os pacientes com abscesso do psoas podem apre-

Tabela 43-3 Etiologia e Frequência Relativa dos Abscessos Retroperitoneais

ETIOLOGIA	FREQUÊNCIA (%)
Doenças renais	47
Doenças gastrointestinais, incluindo diverticulite, apendicite e doença de Crohn	16
Disseminação hematogênica de infecções distantes	11
Abscessos complicando procedimentos cirúrgicos	8
Infecção óssea, incluindo tuberculose da coluna	7
Trauma	4,5
Malignidades	4
Diversas	3

Esses dados foram compilados de três revisões retrospectivas[40-42] de 134 pacientes tratados entre 1971 e 2001.

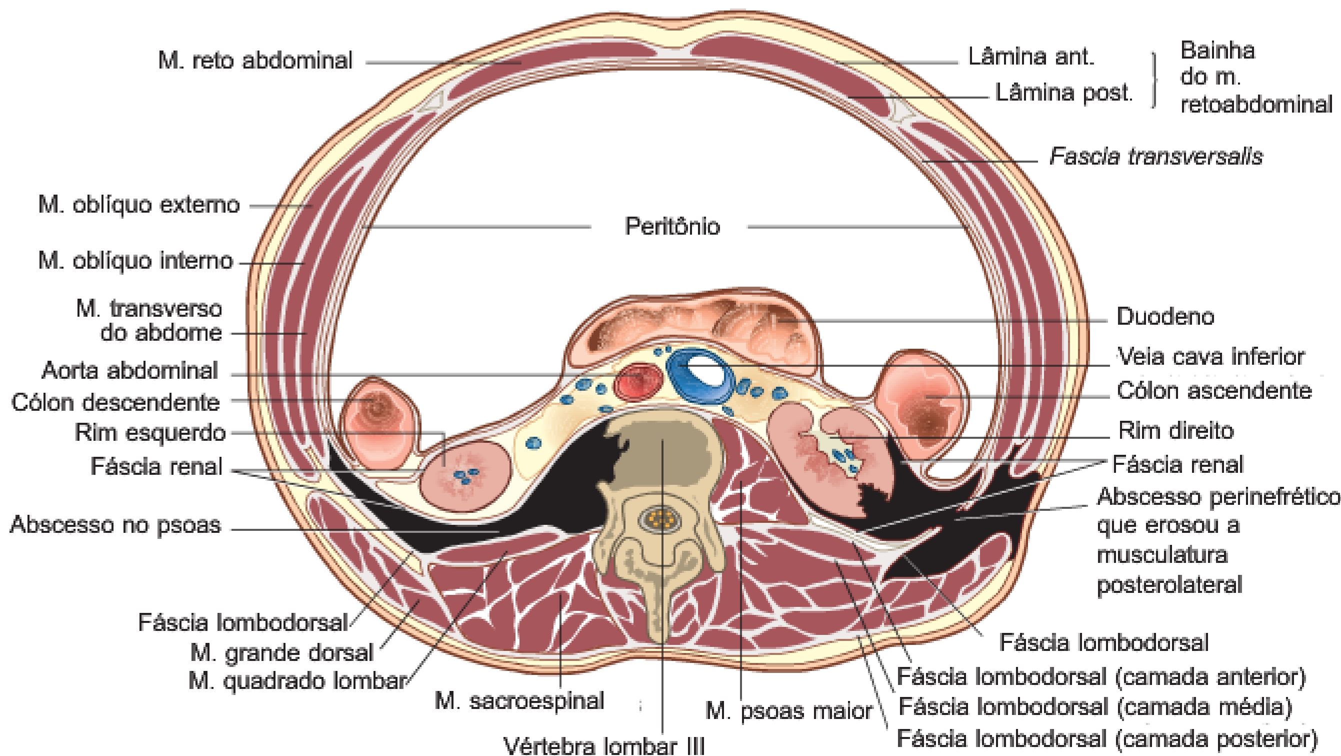


Figura 43-13 As relações anatômicas dos abscessos retroperitoneais com estruturas vizinhas. Um abscesso do psoas é mostrado *no lado esquerdo* da imagem, e um abscesso perinefrético é mostrado *à direita*. (De McVay C: Anson and McVay's Surgical Anatomy, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1984, p. 735.)

sentar dor referida no quadril, na virilha ou no joelho. Os sintomas geralmente persistem por mais de uma semana. Os pacientes com abscesso retroperitoneal frequentemente apresentam doenças crônicas concomitantes, como litíase renal, diabetes melito, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana ou câncer. A TC demonstra massa de baixa densidade dentro do retroperitônio, com inflamação adjacente. A presença de gás pode ser observada em cerca de um terço dessas lesões.[40] A TC fornece importantes informações a respeito da exata localização do abscesso, bem como a sua relação com órgãos adjacentes e assim as prováveis fontes de infecção.

O tratamento dos abscessos retroperitoneais inclui o uso correto de antibióticos e de drenagem apropriada. Vários relatos têm demonstrado a eficácia da drenagem guiada por TC como conduta nesse tratamento.[40,42] Num estudo, 86% dos abscessos foram resolvidos com essa abordagem.[42] A drenagem cirúrgica através da abordagem retroperitoneal é indicada para aquelas lesões não tratáveis pela drenagem percutânea ou naquelas lesões cuja drenagem percutânea não obteve êxito. A taxa de mortalidade para os pacientes com abscesso retroperitoneal está relacionada, pelo menos em parte, com a presença de comorbidades importantes. Num estudo no qual 72% tiveram outros problemas médicos significativos concomitantes, a taxa geral de mortalidade foi de 26% e a taxa de complicações importantes foi de 50%.[41] Num outro estudo recente, no qual muito poucos pacientes tinham diabetes ou outras doenças sistêmicas, a taxa de mortalidade era de apenas 1,6%.[42]

Hematomas Retroperitoneais

Os hematomas retroperitoneais ocorrem mais após lesões contusas ou penetrantes, diante de um quadro de aneurisma de aorta abdominal ou aneurismas de artérias viscerais, ou após terapia anticoagulante ou fibrinolítica aguda ou crônica. O diagnóstico e o tratamento dos hematomas retroperitoneais que ocorrem no contexto de trauma ou ruptura de aneurisma são considerados detalhadamente nos Capítulos 20, 65 e 67. A hemorragia dentro do retroperitônio também pode complicar uma terapia anticoagulante, incluindo heparina de baixo peso molecular, indicada para condições médicas como a fibrilação atrial ou trombose venosa profunda. Os hematomas retroperitoneais também foram descritos em pacientes submetidos à terapia fibrinolítica para trombose arterial coronariana e periférica, bem como em pacientes com discrasias, como a hemofilia.

Os pacientes se apresentam com dor abdominal ou dor no flanco que pode ser irradiada para virilha, grandes lábios ou bolsa escrotal. As manifestações clínicas de hemorragia aguda podem estar presentes dependendo do volume de sangue perdido e da velocidade com que o paciente sangrou. Pode estar presente uma massa abdominal palpável, bem como evidência física de íleo. O hemograma completo pode fornecer evidências de perda subaguda ou crônica de sangue, ou de deficiência de plaquetas. Os tempos de protrombina e de tromboplastina parcial podem evidenciar uma coagulopatia. A hematúria microscópica é um achado comum no exame de urina. A TC estabelece o diagnóstico pela demonstração de uma massa de alta densidade no retroperitônio, com cordões adjacentes nos planos teciduais retroperitoneais. Esses achados devem ser prontamente distinguidos das massas de baixas densidades, características dos abscessos retroperitoneais.

Os pacientes que desenvolveram hematomas retroperitoneais, como resultado de anticoagulação, são mais bem tratados pela restauração da circulação sanguínea e correção da coagulopatia de base. Em raras circunstâncias, a arteriografia com embolização de uma artéria sangrante ou a exploração cirúrgica é necessária para controlar o sangramento.

Fibrose Retroperitoneal

A fibrose retroperitoneal é uma condição inflamatória incomum, caracterizada pela proliferação de tecido fibroso no retroperitônio. Setenta por cento dos casos são idiopáticos (denominados *doença de Ormand*), enquanto 30% são associados a várias drogas (mais notavelmente, os alcaloides do ergot ou agonistas dopaminérgicos), infecções, trauma, hemorragia retroperitoneal ou operações retroperitoneais, radioterapia ou tumores primários ou metastáticos. Muitos dos casos idiopáticos estão associados a aneurismas aórticos abdominais inflamatórios ou a síndromes vasculites. A fibrose geralmente é confinada aos espaços para-vertebrais e centrais entre as artérias renais e o sacro e tendem a envolver a aorta, a veia cava inferior e o ureter. O processo geralmente se inicia na bifurcação da aorta e apresenta disseminação ascendente. Em 15% dos casos, o processo fibrótico se estende para fora do retroperitônio, para comprometer, também, os espaços peripancreático e periduodenal, a pelve e o mediastino.

Os pacientes apresentam uma constelação vaga de sintomas, incluindo dor abdominal, ou no flanco, perda ponderal, malestar e hipertensão. O edema escrotal e de membros inferiores, causado pela obstrução linfática, também pode estar presente. Os exames laboratoriais podem indicar evidências de insuficiência renal crônica e anemia. Outras anormalidades laboratoriais incluem a elevação da velocidade de hemossedimentação (VHS) e elevação da proteína C reativa.

O diagnóstico tem como base o histórico do paciente e a urografia excretora, evidenciando hidronefrose e hidroureter associados a atraso de eliminação e desvio medial dos ureteres. Na maioria das vezes, a doença é bilateral, embora casos unilaterais possam ocorrer. A TC sem contraste venoso mostra uma placa fibrosa que geralmente é isodensa ou discretamente hiperdensa com relação à musculatura adjacente. A ressonância magnética (RM) da fibrose benigna inicial do retroperitônio pode mostrar áreas com sinal de alta intensidade nas imagens peso T2, devido à abundância de líquido contendo hipercelularidade associada a processo inflamatório agudo. Nos estádios maduros ou quiescentes da fibrose benigna do retroperitônio, os sinais de baixa intensidade nas imagens peso T1 e T2 é semelhante ao do músculo psoas. A fibrose retroperitoneal maligna apresenta uma intensidade de sinal semelhante à da doença benigna inicial, ou seja, reforço inicial com uso de contraste.

A fibrose retroperitoneal maligna pode resultar da disseminação direta das células cancerígenas enlaçando o ureter ou devido a múltiplas metástases causando uma grave reação desmoplástica no retroperitônio. Além disso, a diferenciação da fibrose maligna da benigna é importante e exige múltiplas biopsias do tecido fibrótico retroperitoneal. Katz e colaboradores[43] relataram bons resultados com biopsias com agulhas Tru-Cut guiadas por TC. Em primeiro lugar, a fibrose retroperitoneal é tratada com próteses ureterais e imunossupressão, incluindo metilprednisolona, azatioprina ou penicilamina. Outros autores relataram resultados positivos com o uso de tamoxifeno.[44] A maioria dos casos secundários de fibrose retroperitoneal é tratada com ureterólise transperitoneal da linha média, com a envoltura do ureter com um retalho omental ou transposição ureteral retroperitoneal lateral. Num relato de 14 pacientes submetidos a ureterólise com retalho, 12 apresentaram alívio da obstrução ureteral evidenciada em exames urológicos de acompanhamento com contraste venoso.[45]

Tumores Retroperitoneais

Os tumores do retroperitônio podem resultar de:

1. Crescimento extracapsular de uma neoplasia primária de um órgão retroperitoneal, como rim, adrenal, cólon ou pâncreas.

2. Desenvolvimento de uma neoplasia primária de células germinativas oriundas de células embrionárias quiescentes.
3. Desenvolvimento de um tumor primário do sistema linfático retroperitoneal, por exemplo, linfoma.
4. Metástases de um tumor primário distante para um linfonodo retroperitoneal, por exemplo, câncer de testículo.
5. Desenvolvimento de tumor de tecido mole do retroperitônio, por exemplo, sarcomas e tumor desmoide.

O câncer primário mais comum do retroperitônio é o sarcoma.

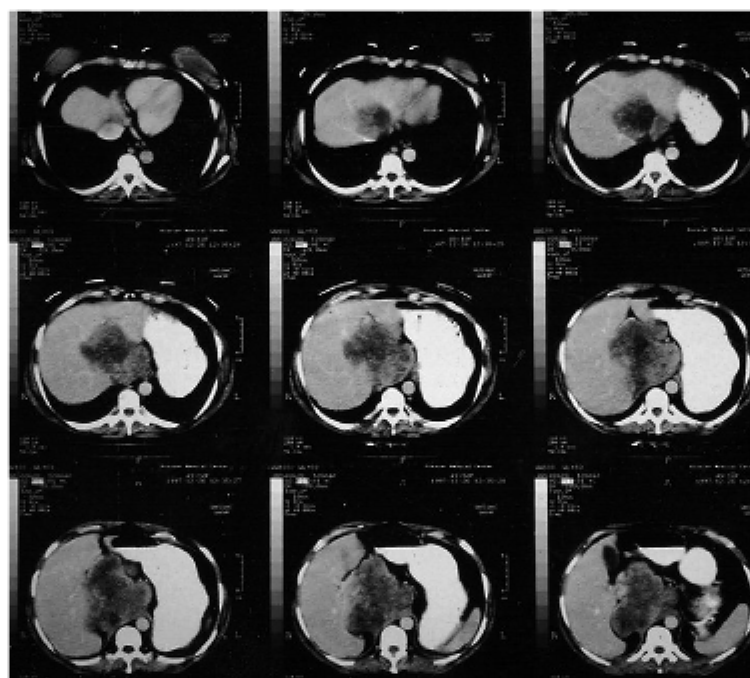
Sarcoma Retroperitoneal

Cerca de 15% de todos os sarcomas ocorrem no retroperitônio e cerca de 8.300 novos casos de sarcoma retroperitoneal são identificados nos Estados Unidos a cada ano.[45,46] Os pacientes com a doença de von Recklinghausen e com a síndrome de Li-Fraumeni apresentam uma incidência aumentada de sarcoma. Além disso, os pacientes com mutações dos genes *p53* e *RB-1* também parecem apresentar uma predileção para o desenvolvimento do sarcoma, sugerindo que esses genes desempenhem um papel regulatório importante na transformação maligna do sarcoma.

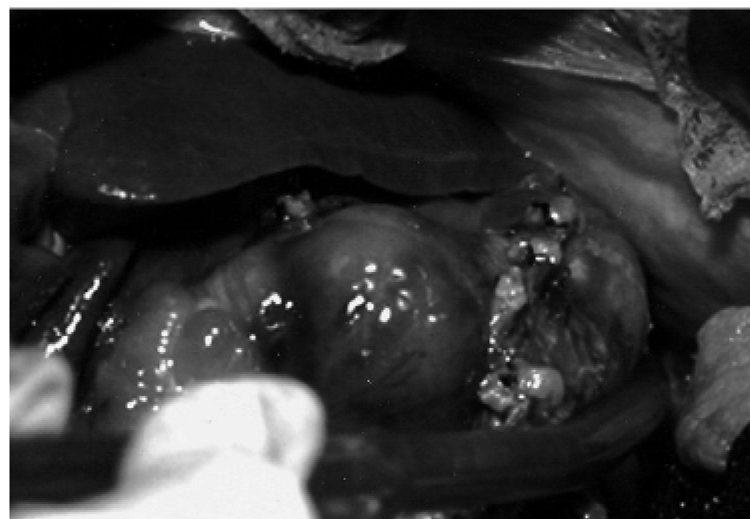
A maioria dos pacientes com sarcoma retroperitoneal apresenta-se com massa abdominal assintomática, frequentemente após o tumor primário ter alcançado um tamanho considerável. A dor abdominal está presente em metade dos pacientes e sintomas menos comuns incluem hemorragia gastrointestinal, plenitude pós-prandial, náuseas e vômitos, perda de peso e edema de membros inferiores. Os sintomas relacionados com a compressão nervosa pelo tumor, como paresia e parestesia de membros inferiores, também têm sido relacionados com sarcoma retroperitoneal. A TC e a RM fornecem informações valiosas a respeito do tamanho e da localização precisa do tumor e sua relação com estruturas vasculares principais, bem como sobre a presença ou não de metástases. Os estudos pré-operatórios de imagem fornecem importantes pistas para o diagnóstico; desse modo, a biopsia do núcleo orientada por TC em geral é reservada para lesões com grande probabilidade de serem linfoma ou tumor de célula germinativa. A TC de um grande sarcamona retro-hepático é mostrada na Figura 43-14.

O objetivo no tratamento do sarcoma é a ressecção em bloco do tumor e de qualquer órgão adjacente acometido. As metástases do sarcoma para linfonodos são raras (<5%) e, por isso, a linfadenectomia radical não é indicada, a não ser que haja evidências grosseiras de comprometimento linfonodal durante a ressecção. Os fatores prognósticos no sarcoma retroperitoneal incluem o tamanho do tumor e o grau histológico. A taxa de ressecabilidade do sarcoma retroperitoneal primário é muito variável, dependendo da extensão da doença na sua apresentação, da experiência do cirurgião e dos padrões da instituição referenciada. A recorrência local após a ressecção completa do sarcoma retroperitoneal é comum, ocorrendo em 40% a 80% dos casos[47,48]. Não há diferença na taxa de recorrência quando se comparam sarcomas de alto grau com sarcomas de baixo grau; contudo, o intervalo médio para recorrência é bem menor nos sarcomas de alto grau do que nos de baixo grau (15 meses × 42 meses).[49] Os pacientes com sarcoma de alto grau também apresentam maior risco para doença sistêmica e de morte do que aqueles pacientes com sarcoma de baixo grau.[47,48,50]

Nos pacientes com doença recorrente, a ressecção completa é benéfica. Numa publicação feita por Lewis e colaboradores, no Memorial Sloan-Kettering Cancer Center[47], de 61 pacientes com sarcoma recorrente, 35 foram submetidos à ressecção completa. Esse grupo de pacientes apresentou uma sobrevida significativamente maior do que a do grupo submetido a ressecção



A



B

Figura 43-14 **A**, Uma TC do abdome superior de um paciente com grande sarcoma originário do retroperitônio superior. **B**, Fotografia intraoperatória.

incompleta (60% × 18% de sobrevida de cinco anos de doença específica). Diferentemente do que se observa no sarcoma de extremidade, é limitado o papel da radioterapia unidirecional externa para o controle local após a ressecção cirúrgica, devido à baixa tolerância às lesões associadas à radiação dos tecidos normais adjacentes. A radioterapia unidirecional externa, bem como a braquioterapia intraoperatória associada à irradiação unidirecional externa, tem sido utilizada para o controle local dessas neoplasias. Infelizmente, o benefício potencial da radioterapia após a ressecção completa tem sido contrabalançado pela toxicidade precoce e tardia da radiação.

Assim como na radioterapia, a maioria das publicações sobre quimioterapia refere-se ao sarcoma de extremidades. Estudos retrospectivos específicos sobre a eficácia da quimioterapia pós-operatória para sarcoma retroperitoneal não evidenciaram benefícios significativos[48]. A experiência limitada com quimioterapia e radioterapia pré-operatórias para sarcoma retroperitoneal também tem sido desapontadora. Como tal, a terapia

adjuvante (quimioterapia e radioterapia) no sarcoma retroperitoneal deve ser oferecida no contexto de estudos clínicos. Estes também podem ser empregados como medida paliativa na doença inoperável sintomática.

Referências Selecionadas

Guarner C, Runyon BA: Spontaneous bacterial peritonitis: Pathogenesis, diagnosis and management. Gastroenterologist 3: 311-328, 1995.

Essa é uma revisão notável das causas, diagnósticos e condutas nos pacientes com peritonite bacteriana espontânea.

Martin LC, Merkle EM, Thompson WM: Review of internal hernias: Radiograqphic and clinical findings. AJR Am J Roentgenol 186:703-717, 2006.

Essa é uma revisão completa e bem-ilustrada dos tipos de hérnias internas congênitas e adquiridas.

Runyon BA, Montano AA, Akrividadis EA, et al: The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudates-transudate concept in the diferencial diagnosis of ascites. Ann Intern Med 117:215-220, 1992.

Esse é um artigo muito bem escrito, que descreve e defende o uso do gradiente de albumina soroascite na investigação fisiopatológica da formação da ascite.

Thorek P: Anatomy in Surgery, 2nd ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1962.

McVay C: Anson and McVay's Surgical Anatomy, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1984.

Anatomia em Cirurgia de Thorek e Anatomia Cirúrgica de Anson e McVay são textos clássicos de anatomia, belamente ilustrados e escritos de uma perspectiva do cirurgião.

Willwerth BM, Zollinger RM, Izant RJ: Congenital mesocolic (paraduodenal) hernia: Embryologic basis of repair. Am J Surg 128:358-361, 1974.

Essa é uma descrição clássica das hérnias mesocólicas direita e esquerda. Os autores sugerem uma base embriológica para a ocorrência dessas hérnias, bem como uma descrição clara de seus tratamentos.

Referências

1. Cherry WB, Mueller PS: Rectus sheath hematoma: Review of 126 cases at a single institution. Medicine (Baltimore) 85:105-110, 2006.
2. Biermann JS: Desmoid tumors. Curr Treat Options Oncol 1:262-266, 2000.
3. Gurbuz AK, Giardiello FM, Petersen GM, et al: Desmoid tumours in familial adenomatous polyposis. Gut 35:377-381, 1994.
4. Kulaylat MN, Karakousis CP, Keaney CM, et al: Desmoid tumour: A pleomorphic lesion. Eur J Surg Oncol 25:487-497, 1999.
5. Gronchi A, Casali PG, Mariani L, et al: Quality of surgery and outcome in extra-abdominal aggressive fibromatosis: A series of patients surgically treated at a single institution. J Clin Oncol 21:1390-1397, 2003.
6. Nuyttens JJ, Rust PF, Thomas CR Jr, et al: Surgery versus radiation therapy for patients with aggressive fibromatosis or desmoid tumors: A comparative review of 22 articles. Cancer 88:1517-1523, 2000.
7. Klein WA, Miller HH, Anderson M, et al: The use of indomethacin, sulindac, and tamoxifen for the treatment of desmoid tumors associated with familial polyposis. Cancer 60:2863-2868, 1987.
8. Runyon BA: Paracentesis of ascitic fluid: A safe procedure. Arch Intern Med 146:2259-2261, 1986.
9. Sandhu BS, Sanyal AJ: Management of ascites in cirrhosis. Clin Liver Dis 9:715-732, viii, 2005.
10. Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al: Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: A retrospective follow-up study of 384 patients. Gastroenterology 112:463-472, 1997.
11. Rosner MH, Gupta R, Ellison D, et al: Management of cirrhotic ascites: Physiological basis of diuretic action. Eur J Intern Med 17:8-19, 2006.
12. Cattau EL Jr, Benjamin SB, Knuff TE, et al: The accuracy of the physical examination in the diagnosis of suspected ascites. JAMA 247:1164-1166, 1982.
13. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, et al: The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. Ann Intern Med 117:215-220, 1992.
14. Gines P, Cardenas A, Arroyo V, et al: Management of cirrhosis and ascites. N Engl J Med 350:1646-1654, 2004.
15. Trotter J, Pieramici E, Everson GT: Chronic albumin infusions to achieve diuresis in patients with ascites who are not candidates for transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). Dig Dis Sci 50:1356-1360, 2005.
16. Baniel J, Foster RS, Rowland RG, et al: Management of chylous ascites after retroperitoneal lymph node dissection for testicular cancer. J Urol 150:1422-1424, 1993.
17. Huang Q, Jiang ZW, Jiang J, et al: Chylous ascites: Treated with total parenteral nutrition and somatostatin. World J Gastroenterol 10:2588-2591, 2004.
18. Almakdisi T, Massoud S, Makdisi G: Lymphomas and chylous ascites: Review of the literature. Oncologist 10: 632-635, 2005.
19. Guarner C, Runyon BA: Spontaneous bacterial peritonitis: Pathogenesis, diagnosis, and management. Gastroenterologist 3:311-328, 1995.
20. Runyon BA: Early events in spontaneous bacterial peritonitis. Gut 53:782-784, 2004.
21. Gomez F, Ruiz P, Schreiber AD: Impaired function of macrophage Fc gamma receptors and bacterial infection in alcoholic cirrhosis. N Engl J Med 331:1122-1128, 1994.
22. Such J, Guarner C, Enriquez J, et al: Low C3 in cirrhotic ascites predisposes to spontaneous bacterial peritonitis. J Hepatol 6:80-84, 1988.
23. Runyon BA: Patients with deficient ascitic fluid opsonic activity are predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. Hepatology 8:632-635, 1988.
24. Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al: Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. N Engl J Med 341:403-409, 1999.
25. Fernandez J, Navasa M, Garcia-Pagan JC, et al: Effect of intravenous albumin on systemic and hepatic hemodynamics and vasoactive neurohormonal systems in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. J Hepatol 41:384-390, 2004.
26. Sanai FM, Bzeizi KI: Systematic review. Tuberculous peritonitis: Presenting features, diagnostic strategies and treatment. Aliment Pharmacol Ther 22:685-700, 2005.
27. Shakil AO, Korula J, Kanel GC, et al: Diagnostic features of tuberculous peritonitis in the absence and presence of chronic liver disease: A case control study. Am J Med 100:179-185, 1996.
28. Kavanagh D, Prescott GJ, Mactier RA: Peritoneal dialysis–associated peritonitis in Scotland (1999-2002). Nephrol Dial Transplant 19:2584-2591, 2004.
29. Loggie BW, Fleming RA, McQuellon RP, et al: Prospective trial for the treatment of malignant peritoneal mesothelioma. Am Surg 67:999-1003, 2001.
30. Eltabbakh GH, Piver MS, Hempling RE, et al: Clinical picture, response to therapy, and survival of women with diffuse malignant peritoneal mesothelioma. J Surg Oncol 70:6-12, 1999.
31. Park BJ, Alexander HR, Libutti SK, et al: Treatment of primary peritoneal mesothelioma by continuous hyperthermic peritoneal perfusion (CHPP). Ann Surg Oncol 6:582-590, 1999.

32. Jivan S, Bahal V: Pseudomyxoma peritonei. Postgrad Med J 78:170-172, 2002.
33. Sugarbaker PH, Shmookler B, Ronnett BM, et al: Pseudomyxoma peritonei. Br J Surg 86:842, 1999.
34. Sabate JM, Torrubia S, Maideu J, et al: Sclerosing mesenteritis: Imaging findings in 17 patients. AJR Am J Roentgenol 172:625-629, 1999.
35. Martin LC, Merkle EM, Thompson WM: Review of internal hernias: Radiographic and clinical findings. AJR Am J Roentgenol 186:703-717, 2006.
36. Cho M, Carrodeguas L, Pinto D, et al: Diagnosis and management of partial small bowel obstruction after laparoscopic antecolic antegastric Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. J Am Coll Surg 202:262-268, 2006.
37. Garza E Jr, Kuhn J, Arnold D, et al: Internal hernias after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. Am J Surg 188:796-800, 2004.
38. Smith AJ, Lewis JJ, Merchant NB, et al: Surgical management of intra-abdominal desmoid tumours. Br J Surg 87:608-613, 2000.
39. Heinrich MC, McArthur GA, Demetri GD, et al: Clinical and molecular studies of the effect of imatinib on advanced aggressive fibromatosis (desmoid tumor). J Clin Oncol 24:1195-1203, 2006.
40. Paley M, Sidhu PS, Evans RA, et al: Retroperitoneal collections: Aetiology and radiological implications. Clin Radiol 52:290-294, 1997.
41. Crepps JT, Welch JP, Orlando R 3rd: Management and outcome of retroperitoneal abscesses. Ann Surg 205:276-281, 1987.
42. Manjon CC, Sanchez AT, Lara JD, et al: Retroperitoneal abscesses. Scand J Nephrol 37:139-144, 2003.
43. Katz R, Golijanin D, Pode D, et al: Primary and postoperative retroperitoneal fibrosis: Experience with 18 cases. Urology 60:780-783, 2002.
44. Owens LV, Cance WG, Huth JF: Retroperitoneal fibrosis treated with tamoxifen. Am Surg 61:842-844, 1995.
45. Feig BW: Retroperitoneal sarcomas. Surg Oncol Clin N Am 12:369-377, 2003.
46. Jemal A, Murray T, Samuels A, et al: Cancer statistics, 2003. CA Cancer J Clin 53:5-26, 2003.
47. Lewis JJ, Leung D, Woodruff JM, et al: Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: Analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. Ann Surg 228:355-365, 1998.
48. Singer S, Corson JM, Demetri GD, et al: Prognostic factors predictive of survival for truncal and retroperitoneal soft-tissue sarcoma. Ann Surg 221:185-195, 1995.
49. Jaques DP, Coit DG, Hajdu SI, et al: Management of primary and recurrent soft-tissue sarcoma of the retroperitoneum. Ann Surg 212:51-59, 1990.
50. Hassan I, Park SZ, Donohue JH, et al: Operative management of primary retroperitoneal sarcomas: A reappraisal of an institutional experience. Ann Surg 239:244-250, 2004.

CAPÍTULO 44

Hérnias

Mark A. Malangoni, MD e Michael J. Rosen, MD

Mais de 600.000 hérnias são reparadas anualmente nos Estados Unidos, fazendo do reparo da hérnia uma das operações mais comuns realizadas por cirurgiões gerais. Apesar da frequência desse procedimento, nenhum cirurgião tem resultados ideais, e complicações como dor pós-operatória, lesão de nervo, infecção e recidiva continuam sendo um desafio para esses profissionais.

Hérnia é derivada da palavra latina para ruptura. Uma hérnia é definida como uma protrusão anormal de um órgão ou tecido por um defeito em suas paredes circundantes. Embora uma hérnia possa ocorrer em vários locais do corpo, esses defeitos mais comumente envolvem a parede abdominal, em particular a região inguinal. As hérnias da parede abdominal ocorrem apenas em locais onde a aponeurose e a fáscia não são cobertas por músculo estriado (Quadro 44-1). Esses locais mais comumente incluem as áreas inguinal, femoral e umbilical, a linha alba, a porção inferior da linha semilunar e locais de incisões anteriores (Fig. 44-1). O denominado colo ou orifício de uma hérnia é localizado na camada musculoaponeurótica mais interna, enquanto o saco herniário é revestido por peritônio e faz protrusão no colo. Não existe relação consistente entre a área do defeito da hérnia e o tamanho do saco herniário.

A hérnia é *redutível* quando seus conteúdos podem ser reposicionados por entre a musculatura circundante, e é *irredutível* ou *encarcerada* quando não pode ser reduzida. Uma hérnia *estrangulada* tem suprimento sanguíneo comprometido para seus conteúdos, o que é uma complicação grave e potencialmente fatal. Ocorre estrangulamento com mais frequência nas hérnias grandes que têm pequenos orifícios. Nessa situação, o pequeno colo da hérnia obstrui o fluxo sanguíneo arterial, a drenagem venosa, ou ambos para os conteúdos do saco herniário. Adesões entre os conteúdos da hérnia e o revestimento peritoneal do saco podem proporcionar um ponto de acorrentamento que aprisiona os conteúdos da hérnia e predispõe à obstrução intestinal e ao estrangulamento. Um tipo pouco comum de estrangulamento é a hérnia de Richter. Nessa hérnia, uma pequena porção da parede antimesentérica do intestino é aprisionada dentro da hérnia, e pode ocorrer estrangulamento sem a presença de obstrução intestinal.

Uma hérnia *externa* faz protrusão através de todas as camadas da parede abdominal, enquanto uma hérnia *interna* é uma protrusão do intestino através de um defeito na cavidade peritoneal. Uma hérnia *interparietal* ocorre quando o saco herniário é contido na camada musculoaponeurótica da parede abdominal. Em termos amplos, a maioria das hérnias da parede abdominal pode ser separada em hérnias inguinais e ventrais. Este capítulo focaliza os aspectos específicos de cada uma dessas condições individualmente.

HÉRNIAS INGUINAIS

As hérnias inguinais são classificadas como *diretas* ou *indiretas*. O saco herniário inguinal indireto passa do anel inguinal interno obliquamente em direção ao anel inguinal externo e por fim para o escroto. Em contrapartida, o saco de uma hérnia inguinal direta faz protrusão para fora e para adiante e é medial ao anel inguinal interno e vasos epigástricos inferiores. Embora algumas vezes seja difícil distinguir uma hérnia inguinal direta de uma indireta, essa distinção tem pequena importância porque o reparo cirúrgico desses tipos de hérnias é semelhante. Uma hérnia do tipo em pantalonas ocorre quando existe um componente de hérnia indireta e direta.

Incidência

As hérnias são um problema comum; entretanto, sua verdadeira incidência não é conhecida. Calcula-se que 5% da população venha a desenvolver uma hérnia da parede abdominal, mas a prevalência pode ser mesmo mais alta. Cerca de 75% de todas as hérnias ocorrem na região inguinal. Dois terços dessas são indiretas, e o restante é constituído por hérnias inguinais diretas.

Os homens são 25 vezes mais propensos a ter uma hérnia inguinal do que as mulheres. Uma hérnia inguinal indireta é a hérnia mais comum, independentemente do sexo. Nos homens, as hérnias indiretas predominam sobre as hérnias diretas a uma

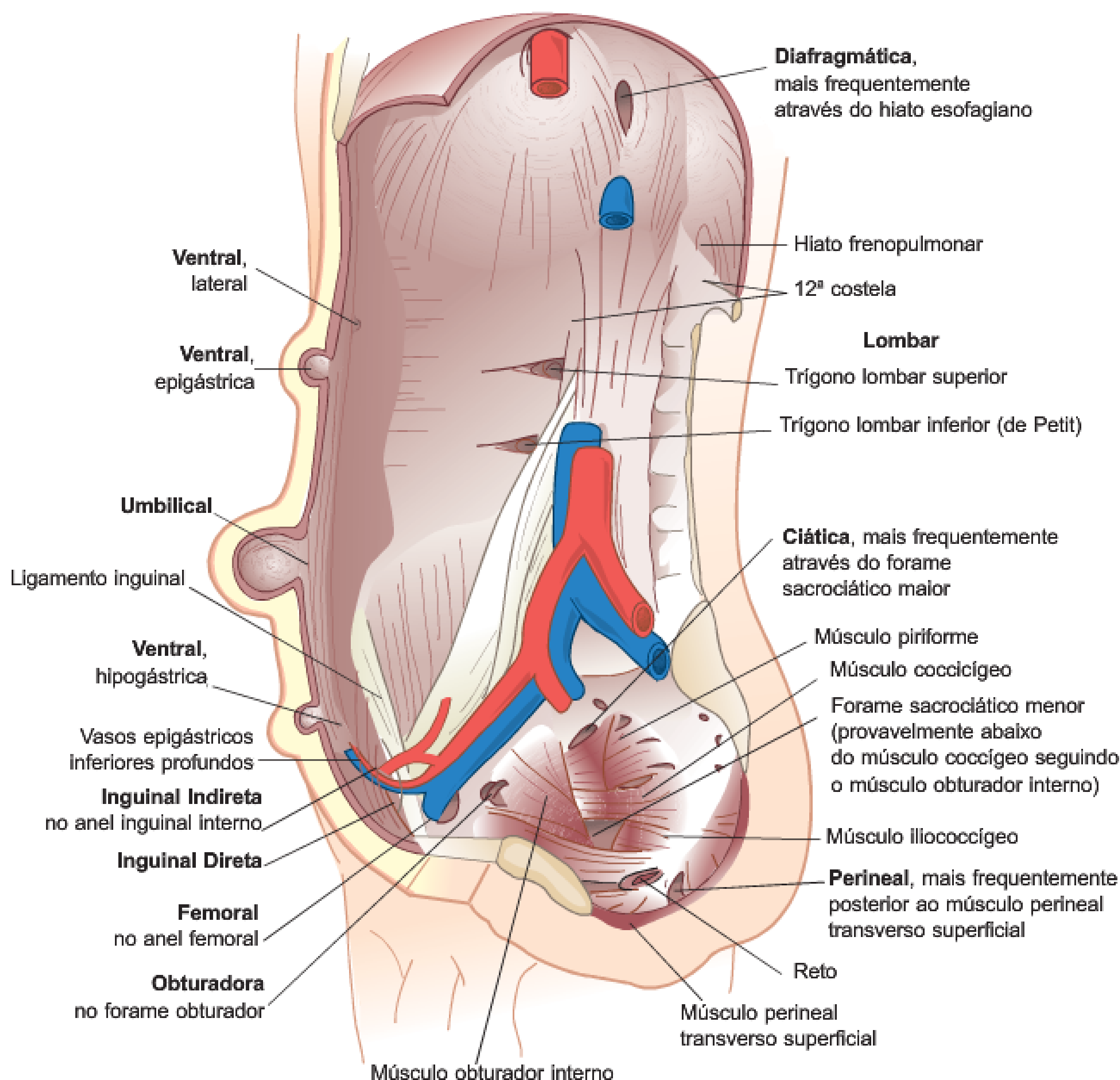


Figura 44-1 **Tipos de hérnias da parede abdominal.** (De Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 26th ed, Philadelphia, WB Saunders, 1985, prancha XXI.)

razão de 2:1. As hérnias diretas são muito incomuns em mulheres. A razão mulher para homem nas hérnias femorais e umbilicais, entretanto, é de 10:1 e de 2:1, respectivamente. Embora as hérnias femorais ocorram com mais frequência em mulheres que em homens, as hérnias inguinais ainda são a hérnia mais comum em mulheres. As hérnias femorais são raras em homens. Dez por cento das mulheres e 50% dos homens com uma hérnia femoral têm ou desenvolverão uma hérnia inguinal.

Tanto as hérnias inguinal indireta como as hérnias femorais ocorrem mais comumente no lado direito. Atribui-se isso a uma demora na atrofia do processo vaginal após a descida mais lenta normal do testículo direito para o escroto durante o desenvolvimento fetal. Acredita-se que a predominância de hérnias femorais do lado direito se deva ao efeito de tamponamento do cólon sigmoide no canal femoral esquerdo.

A prevalência de hérnias aumenta com a idade, particularmente para as hérnias inguinal, umbilical e femoral. A probabilidade de estrangulamento e a necessidade de hospitalização também aumentam com o envelhecimento. O estrangulamento, a complicação grave mais comum da hérnia, ocorre em apenas 1% a 3% das hérnias inguinais e é mais comum nos extremos de vida. A maioria das hérnias estranguladas são hérnias inguinais indiretas; entretanto, as hérnias femorais têm a taxa mais alta de estrangulamento (15%-20%) de todas as hérnias, e por essa razão, recomenda-se que todas as hérnias femorais sejam reparadas quando diagnosticadas.

Anatomia

Anatomia da Virilha

O cirurgião deve ter uma compreensão abrangente da anatomia da virilha para selecionar e utilizar apropriadamente várias opções de reparo da hérnia. Além disso, as relações de músculos, aponeuroses, fáscia, nervos, vasos sanguíneos e estruturas do cordão espermático na região inguinal precisam ser dominadas para obter a incidência mais baixa de recidiva e para evitar complicações. Essas considerações anatômicas precisam ser entendidas por ambas as abordagens, anterior e posterior, porque ambas as abordagens são úteis em diferentes situações (Figs. 44-2 e 44-3).

De anterior para posterior, a anatomia da virilha inclui a pele e os tecidos subcutâneos, abaixo dos quais estão as artérias

Quadro 44-1 Hérnias da Parede Abdominal

Virilha

- Inguinal
  - Indireta
  - Direta
  - Combinada
- Femoral

Anterior

- Umbilical
- Epigástrica
- De Spiegel

Pélvica

- Obturador
- Ciática
- Perineal

Posterior

- Lombar
  - Triângulo superior
  - Triângulo inferior

ilíaca circunflexa superficial, epigástrica superficial e pudenda externa e veias acompanhantes. Esses vasos surgem da artéria e veia femorais proximais e drenam para elas, respectivamente, e são direcionados superiormente. Se encontradas durante a intervenção cirúrgica, esses vasos podem ser afastados ou mesmo seccionados quando necessário.

Músculo Oblíquo Externo e Aponeurose

As fibras do músculo oblíquo externo são direcionadas inferior e medialmente e estão situadas profundamente nos tecidos subcutâneos. A aponeurose do músculo oblíquo externo é formada por uma camada superficial e uma profunda. Essa aponeurose, junto com as aponeuroses bilaminares do oblíquo interno e transverso do abdome, forma a bainha anterior do reto e, por fim, a linha alba por decussação linear. A aponeurose oblíqua externa funciona como o limite superficial do canal inguinal. O ligamento inguinal (ligamento de Poupart) é a margem inferior da aponeurose oblíqua externa e estende-se da espinha ilíaca superior anterior ao tubérculo púbico, inclinando-se posteriormente para formar uma margem em prateleira. O ligamento lacunar é formado pela inserção do ligamento inguinal ao púbis. O ligamento lacunar forma a borda medial do espaço femoral. O anel inguinal externo (superficial) é uma abertura ovoide da aponeurose oblíqua externa: que é posicionada superior e levemente lateral ao tubérculo púbico. O cordão espermático sai do canal inguinal pelo anel inguinal externo.

Músculo Oblíquo Interno e Aponeurose

As fibras do músculo oblíquo interno são direcionadas superior e lateralmente no abdome superior; entretanto, elas correm em uma direção transversa na região inguinal. O músculo oblíquo interno

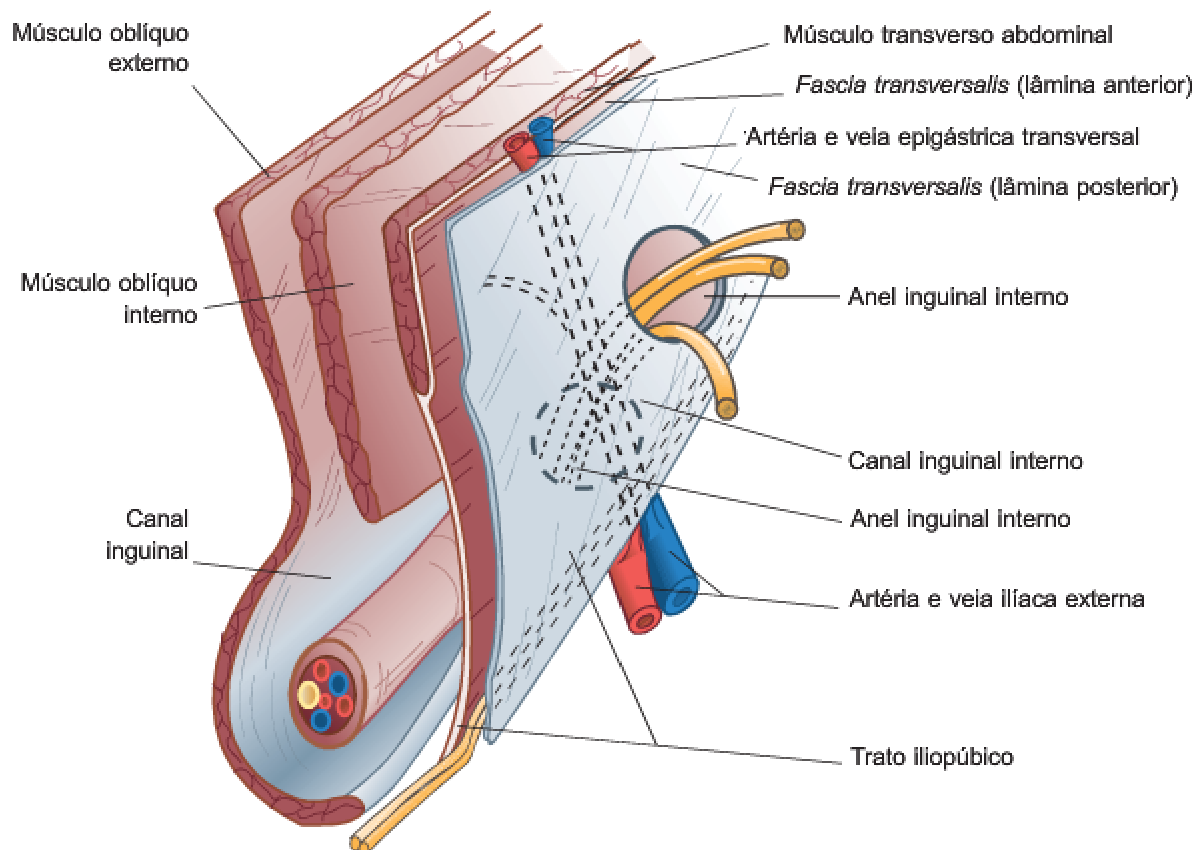


Figura 44-2 **Diagrama parassagital clássico de Nyhus, da região mesoinguinal direita ilustrando as camadas aponeuróticas musculares separadas em paredes anterior e posterior. A lâmina posterior da fáscia transversal foi acrescida, com os vasos epigástricos inferiores cursando através da parede abdominal medialmente ao canal inguinal interno.** (De Read RC: The transversalis and preperitoneal fasciae: A re-evaluation. In Nyhus LM, Condon RE [eds]: Hernia, 4th ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1995, p. 57-63.)

funciona como a borda cefálica (ou superior) do canal inguinal. A face medial da aponeurose oblíqua interna se funde com fibras da aponeurose do transverso do abdome para formar um tendão conjunto. Essa estrutura na verdade está presente em apenas 5% a 10% dos pacientes e é mais evidente na inserção desses músculos no tubérculo púbico. As fibras do músculo cremastérico surgem do oblíquo interno e englobam o cordão espermático. Essas fibras musculares são essenciais para o reflexo cremastérico, mas têm pouca relevância para os reparos de hérnia.

Músculo Transverso do Abdome e Aponeurose e Fáscia Transversal

A camada do músculo transverso do abdome é orientada transversalmente por quase toda sua área; na região inguinal, essas fibras cursam em uma direção para baixo levemente oblíqua. A potência e continuidade desse músculo e aponeurose são importantes para a prevenção de hérnia inguinal.

A aponeurose do transverso do abdome cobre ambas as superfícies anterior e posterior. A margem inferior do transverso do abdome curva-se com o músculo oblíquo interno sobre o anel inguinal interno para formar o *arco aponeurótico do transverso do abdome*. A fáscia transversal é a camada de tecido conjuntivo que está debaixo da musculatura da parede abdominal. A fáscia transversal, algumas vezes referida como *fáscia endoabdominal*, é um componente do assoalho inguinal. Ela tende a ser mais densa nessa área, mas ainda permanece relativamente fina.

O trato iliopúbico é uma continuação da aponeurose e fáscia do transverso do abdome na borda superior da bainha femoral. O trato iliopúbico também forma o pilar inferior do anel inguinal profundo. O pilar superior do anel profundo é formado pelo arco aponeurótico do transverso do abdome. O trato iliopúbico é localizado posterior ao ligamento inguinal, e cruza sobre os vasos femorais e insere-se na espinha ilíaca superior anterior e lábio interno da asa do ílio.

O trato iliopúbico é uma estrutura muito importante no reparo das hérnias tanto pela abordagem anterior quanto posterior. Ele compreende a margem inferior para a maioria dos reparos anteriores. A porção do trato iliopúbico lateral ao anel inguinal interno funciona como a borda inferior abaixo da qual grampos ou tachas não são colocados durante o reparo laparoscópico da hérnia inguinal porque os nervos femoral, cutâneo femoral lateral e genitofemoral estão localizados inferiormente ao trato iliopúbico. Embora ele nem sempre possa ser visualizado durante reparos posteriores, se o dispositivo de tacha não puder ser palpado na parede abdominal anterior, deve-se assumir que ele está abaixo do trato iliopúbico.

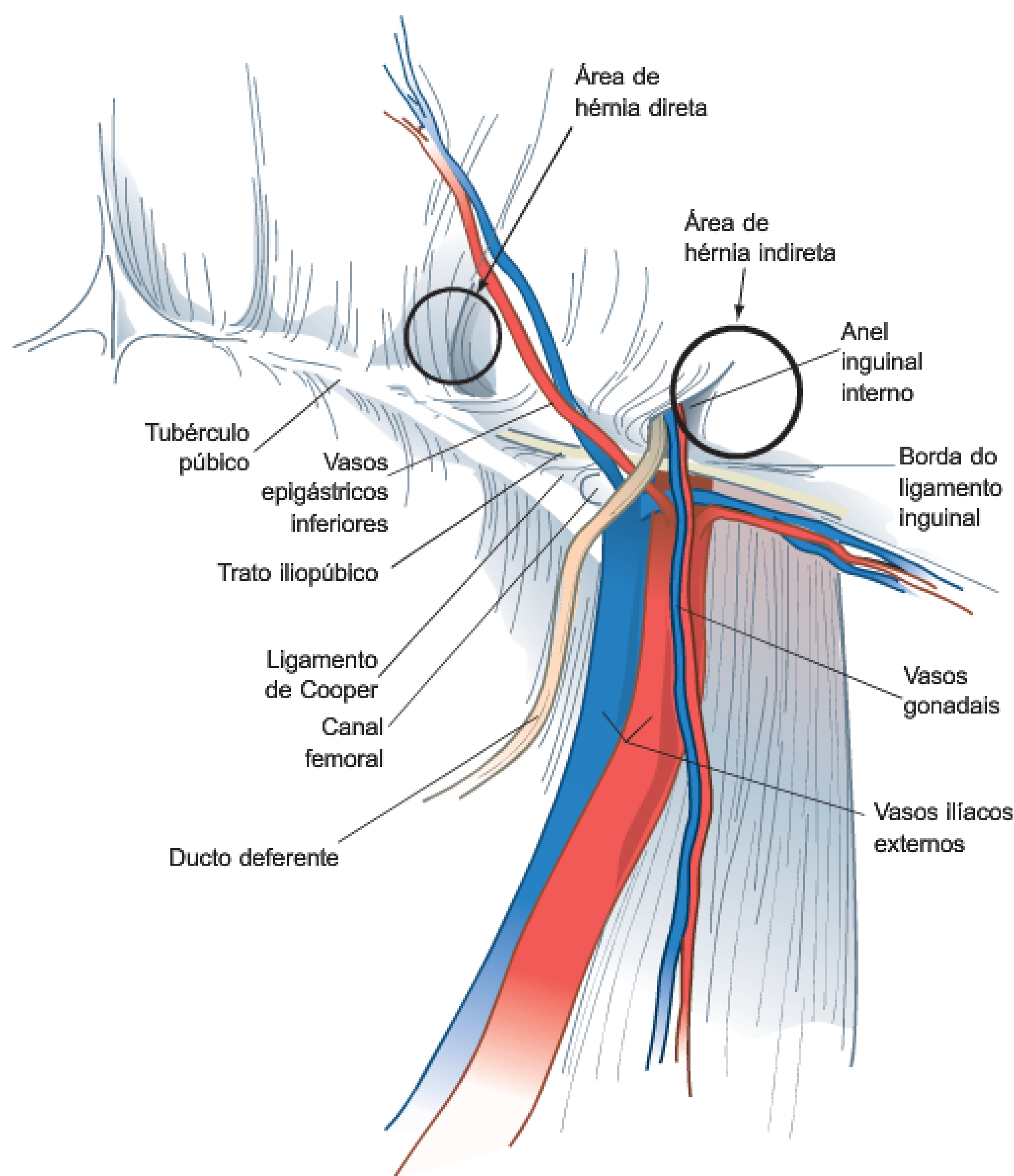


Figura 44-3 **Anatomia das importantes estruturas pré-peritoneais no espaço inguinal direito.** (De Talamini MA, Are C: Laparoscopic hernia repair. In Zuidema GD, Yeo CJ [eds]: Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2002, vol. 5, p. 140.)

Ligamento de Cooper

O ligamento de Cooper é formado pelo periósteo e fáscia ao longo do ramo superior do púbis. Essa estrutura é posterior ao trato iliopúbico e forma a borda posterior do canal femoral. Em cerca de 75% dos pacientes, existirá um vaso que cruza a margem lateral do ligamento de Cooper e é uma comunicação direta do obturador e vasos ilíacos. Isso também é conhecido como *corona mortis*. Nos reparos laparoscópicos, se ele for lesado, pode ocorrer sangramento perturbador.

Canal Inguinal

O canal inguinal tem cerca de 4 cm de comprimento e localiza-se 2 a 4 cm cefálico ao ligamento inguinal. O canal estende-se entre os anéis inguinal interno (profundo) e externo (superficial). O canal inguinal contém o cordão espermático e o ligamento redondo do útero.

O cordão espermático é composto de fibras de músculo cremastérico, a artéria testicular e veias acompanhantes, o ramo genital do nervo genitofemoral, o ducto deferente, os vasos cremastéricos, os linfáticos e o processo vaginal. O músculo cremaster origina-se das fibras mais baixas do músculo oblíquo interno e engloba o cordão espermático no canal inguinal. Os vasos cremastéricos são ramos dos vasos epigástricos inferiores e passam através da parede posterior do canal inguinal por seu próprio forame. Esses vasos suprem o músculo cremaster e podem ser seccionados para expor o assoalho do canal inguinal durante reparo de hérnia sem lesar os testículos.

O canal inguinal é limitado superficialmente pela aponeurose oblíqua externa. As aponeuroses do músculo oblíquo interno e do transverso do abdome formam a parede cefálica do canal inguinal. A parede inferior do canal inguinal é formada pelo ligamento inguinal e pelo ligamento lacunar. A parede posterior ou assoalho do canal inguinal é formada pela fáscia transversal e pela aponeurose do músculo transverso do abdome.

O *triângulo de Hesselbach* refere-se às margens do assoalho do canal inguinal. Os vasos epigástricos inferiores funcionam como sua margem superolateral, a bainha do reto como margem medial e o ligamento inguinal como a margem inferior. Hérnias diretas ocorrem no triângulo de Hesselbach, enquanto hérnias inguinais indiretas originam-se lateralmente ao triângulo. Não é raro, entretanto, que hérnias inguinais indiretas médias e grandes, à medida que aumentam em tamanho, envolvam o assoalho do canal inguinal.

Os nervos ílio-hipogástrico e ilioinguinal e o ramo genital do nervo genitofemoral são os nervos importantes na área da virilha (Fig. 44-4). Os nervos ílio-hipogástrico e ilioinguinal pro-

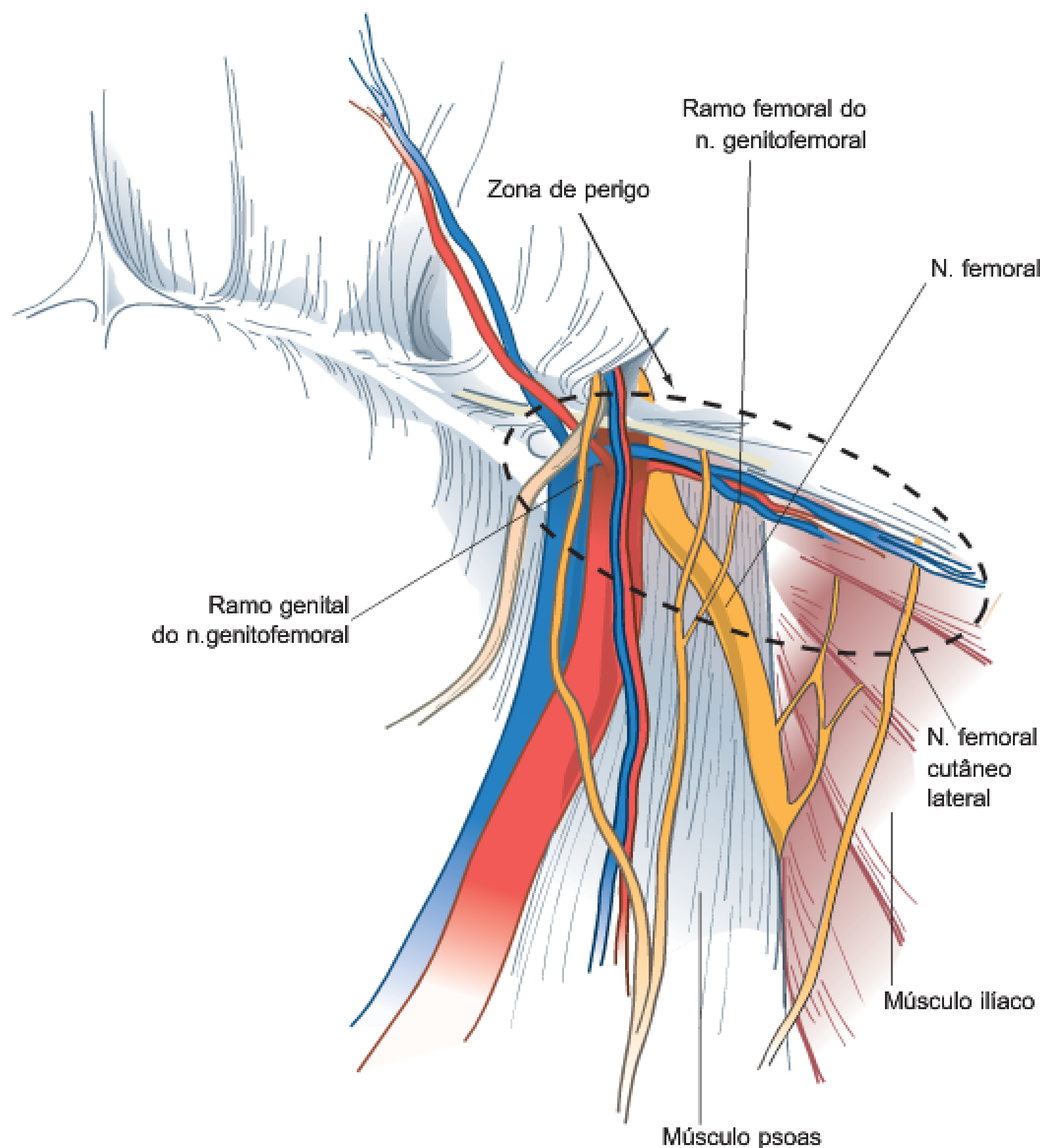


Figura 44-4 **Nervos importantes e sua relação com as estruturas inguinais (o lado direito é ilustrado).** (De Talamini MA, Are C: Laparoscopic hernia repair. In Zuidema GD, Yeo CJ [eds]: Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2002, vol. 5, p. 140.)

porcionam sensibilidade à pele da virilha, base do pênis e coxa medial superior ipsilateral. Os nervos ílio-hipogástrico e ilioinguinal situam-se abaixo do músculo oblíquo interno a um ponto exatamente medial e superior à espinha ilíaca superior anterior, onde penetram o músculo oblíquo interno e localizam-se abaixo da aponeurose oblíqua externa. O tronco principal do nervo ílio-hipogástrico corre na superfície anterior do músculo oblíquo interno e aponeurose medial e superior ao anel interno. O nervo ílio-hipogástrico pode fornecer um ramo inguinal que se junta ao nervo ilioinguinal. O nervo ilioinguinal corre anteriormente ao cordão espermático no canal inguinal e ramifica-se junto ao anel inguinal superficial. O ramo genital do nervo genitofemoral inerva o músculo cremaster e a pele no lado lateral do escroto e dos lábios. Esse nervo localiza-se no trato iliopúbico e acompanha os vasos cremastéricos para formar um feixe neurovascular.

Espaço Pré-peritoneal

O espaço pré-peritoneal contém tecido adiposo, linfáticos, vasos sanguíneos e nervos. Os nervos do espaço pré-peritoneal, de preocupação específica para o cirurgião, incluem o nervo cutâneo femoral lateral e o nervo genitofemoral. O nervo cutâneo femoral lateral origina-se como uma raiz de L2 e L3 e é ocasionalmente um ramo direto do nervo femoral. Esse nervo cursa ao longo da superfície anterior do músculo ilíaco abaixo da fáscia ilíaca e passa sob ou através da fixação lateral do ligamento inguinal na espinha ilíaca superior anterior. Esse nervo corre abaixo ou ocasionalmente através do trato iliopúbico lateral ao anel inguinal interno.

O nervo genitofemoral em geral origina-se das raízes nervosas de L2 ou de L1 e L2. Ele se divide em ramos genital e femoral na superfície anterior do músculo psoas. O ramo genital entra no canal inguinal pelo anel profundo, enquanto o ramo femoral entra na bainha femoral lateralmente à artéria.

A artéria e veia epigástrica inferior são ramos dos vasos ilíacos externos e são limites importantes para o reparo laparoscópico da hérnia. Esses vasos cursam medialmente ao anel inguinal interno e acabam localizando-se abaixo do músculo reto do abdome imediatamente abaixo da fáscia transversal. Os vasos epigástricos inferiores servem de referencial para se definir os tipos de hérnia inguinal. As hérnias inguinais indiretas ocorrem lateralmente aos vasos epigástricos inferiores, enquanto hérnias diretas ocorrem medialmente a esses vasos.

O ducto deferente cursa pelo espaço pré-peritoneal no sentido caudal a cefálico e medial a lateral para juntar-se ao cordão espermático no anel inguinal profundo.

Canal Femoral

Os limites do canal femoral são o trato iliopúbico anteriormente, o ligamento de Cooper posteriormente e a veia femoral lateralmente. O tubérculo púbico forma o ápice do triângulo do canal femoral. Uma hérnia femoral ocorre através desse espaço e é medial aos vasos femorais.

Diagnóstico

Uma saliência na região inguinal ainda é o principal achado diagnóstico na maioria das hérnias inguinais. Pode haver dor associada ou desconforto vago na região, mas as hérnias da virilha em geral não são extremamente dolorosas a menos que tenha ocorrido encarceramento ou estrangulamento. Na ausência de achados físicos, causas alternativas de dor precisam ser levadas em consideração. Algumas vezes, os pacientes podem ter a sensação de parestesias relacionadas com compressão ou irritação dos nervos inguinais pela hérnia. Outras massas além de hérnias podem ocorrer na região da virilha. O exame físico isoladamente em geral diferencia a hérnia inguinal e essas massas (Quadro 44-2).

A região inguinal é examinada com o paciente em ambas as posições, supina e de pé. O examinador inspeciona visualmente e palpa a região inguinal, observando quanto à assimetria, abaulamentos ou uma massa. Fazer o paciente tossir ou realizar a manobra de Valsalva pode facilitar a identificação da hérnia. O examinador coloca a ponta de um dedo sobre o canal inguinal e repete o exame. Por fim, a ponta de um dedo é colocada no canal inguinal por invaginação do escroto para detectar uma hérnia pequena. Uma protuberância movendo-se de lateral para medial no canal inguinal sugere uma hérnia indireta. Se a protuberância progredir de profunda para superficial através do assoalho inguinal, suspeita-se de uma hérnia direta. Essa distinção não é crítica porque no reparo a abordagem é a mesma, independentemente do tipo de hérnia. Uma protuberância identificada abaixo do ligamento inguinal é compatível com uma hérnia femoral.

Uma protuberância da virilha descrita pelo paciente, que não é demonstrada no exame, apresenta um dilema. Com o paciente de pé ou andando por um período de tempo é possível que uma massa hernial não diagnosticada se torne visível ou palpável. Caso se suspeite fortemente de uma hérnia mas ela seja indetectável, a repetição do exame em outro momento pode ser útil.

A ultrassonografia também pode ajudar no diagnóstico. Existe um alto grau de sensibilidade e especificidade do ultrassom na detecção de hérnias ocultas, direta, indireta e femoral.[1] Outras modalidades de imagem são menos úteis. A tomografia computadorizada do abdome e pelve pode ser útil para o diagnóstico de hérnias obscuras e incomuns, bem como para massas atípicas da virilha[2]. Algumas vezes, a laparoscopia pode ser diagnóstica e terapêutica para casos particularmente desafiantes.

Classificação

Existem numerosos sistemas de classificação para hérnias inguinais. Um sistema simples e amplamente usado é a classificação de Nyhus (Quadro 44-3). Embora seu propósito seja promover uma linguagem comum e compreensão da comunicação do médico e permitir comparações apropriadas das opções terapêuticas, essas classificações são incompletas e controversas. A

Quadro 44-2 Diagnóstico Diferencial de Massas da Virilha

Hérnia inguinal
Hidrocele
Adenite inguinal
Varicocele
Testículo ectópico
Lipoma
Hematoma
Cisto sebáceo
Hidradenite das glândulas apócrinas inguinais
Abscesso do psoas
Linfoma
Neoplasia metastática
Epididimite
Torção testicular
Hérnia femoral
Adenite femoral
Aneurisma ou pseudoaneurisma da artéria femoral

maioria dos cirurgiões continua a descrever as hérnias por seu tipo, localização e volume do saco herniário.

Tratamento Não Operatório

A maioria dos cirurgiões recomenda a intervenção cirúrgica quando da descoberta de uma hérnia inguinal sintomática porque a história natural de uma hérnia inguinal é a de aumento progressivo e enfraquecimento, com o potencial de encarceramento e estrangulamento. Entretanto, em pacientes com sintomas mínimos, o clínico em geral é levado a ponderar entre o risco de complicações relacionadas com a hérnia, como encarceramento da hérnia e estrangulamento do intestino, e o potencial para complicações tanto a curto como a longo prazo. Fitzgibbons e colaboradores relataram recentemente o primeiro ensaio prospectivo randomizado de uma estratégia de espera vigilante para pacientes com hérnias assintomáticas ou minimamente sintomáticas[3]. Esses pesquisadores randomizaram mais de 700 homens tanto para espera vigilante ou reparo da hérnia livre de tensão. O risco de encarceramento da hérnia no grupo de espera vigilante foi muito baixo em 1,8 por mil pacientes-ano, ou 0,03% dos participantes do estudo. Quase um quarto dos pacientes designados para a espera vigilante passou para o grupo cirúrgico, mais comumente por dor relacionada com a hérnia que limitava a atividade. Apesar da aparente taxa de passagem, aqueles pacientes que tiveram operação mais tarde não tiveram infecções do local cirúrgico, tempos operatórios mais longos, ou taxas de recidiva mais altas do que aqueles que eram classificados inicialmente para reparo precoce. Esse estudo proporciona evidência conclusiva de que uma estratégia de espera vigilante é segura para pacientes mais idosos com hérnias assintomáticas ou minimamente sintomáticas, e que embora quase 25% dos pacientes acabem se submetendo a reparo, quando o fazem, o risco operatório e as taxas de complicação não são diferentes daquelas dos pacientes que se submetem a reparo profilático.

Os pacientes eleitos para tratamento não operatório podem ocasionalmente ter melhoras sintomáticas com o uso de uma funda. Essa abordagem é mais usada na Europa. A medida correta e o ajustamento são importantes. O controle da hérnia tem sido relatado em cerca de 30% dos pacientes. As complicações associadas ao uso de uma funda incluem atrofia testicular, neurite ilioinguinal ou femoral e encarceramento da hérnia. Em geral se concorda que o tratamento não operatório não é usado para hérnias femorais em função da alta incidência de complicações associadas, particularmente estrangulamento.

Quadro 44-3 Classificação de Nyhus da Hérnia da Virilha

Tipo I: hérnia inguinal indireta — anel inguinal interno normal (p. ex., hérnia pediátrica)

Tipo II: hérnia inguinal indireta — anel inguinal interno dilatado mas parede inguinal posterior intacta; vasos epigástricos profundos inferiores não deslocados

Tipo III: Defeito da parede posterior
- A: Hérnia inguinal direta
- B. Hérnia inguinal indireta — anel inguinal interno dilatado, invadindo os limites medialmente ou destruindo a fáscia transversal do triângulo de Hesselbach (p. ex., hérnia escrotal maciça, por deslizamento ou em pantalonas)
- C. Hérnia femoral

Tipo IV: Hérnia recidivante
- A. Direta
- B. Indireta
- C. Femoral
- D. Combinada

Reparo Cirúrgico

Reparos Anteriores

Os reparos anteriores são a abordagem operatória mais comum para as hérnias inguinais. Os reparos livres de tensão são agora padrão, e existe uma variedade de tipos diferentes. Antigos tipos de reparo tecidual são raramente indicados, excetos para casos com contaminação simultânea ou ressecções intestinais concomitantes quando a colocação de uma prótese de malha pode ser contraindicada.

Existem alguns aspectos técnicos da operação comuns a todos os reparos anteriores. O reparo aberto da hérnia é iniciado fazendo-se uma incisão orientada transversal ou levemente curvilínea 2 a 3 cm acima e paralela ao ligamento inguinal. A dissecção é continuada pelos tecidos subcutâneos e fáscia de Scarpa. A fáscia do oblíquo externo e o anel inguinal externo são identificados. A fáscia do oblíquo externo é incisada pelo anel inguinal superficial para expor o canal inguinal. Os nervos ilioinguinal e ílio-hipogástrico são identificados e mobilizados para evitar transecção e aprisionamento. O cordão espermático é mobilizado no tubérculo púbico por uma combinação de dissecção romba e cortante. A imobilização imprópria do cordão espermático muito lateral ao tubérculo púbico pode causar confusão na identificação dos planos de tecido e estruturas essenciais e pode resultar em rompimento do assoalho do canal inguinal.

O músculo cremastérico do cordão espermático mobilizado é separado, paralelamente a suas fibras, das estruturas subjacentes do cordão. A artéria e veia cremastérica, que se juntam ao músculo cremaster próximo do anel inguinal, são em geral cauterizadas ou ligadas e seccionadas. Quando está presente uma hérnia indireta, o saco herniário está localizado profundamente no músculo cremaster e anterossuperiormente às estruturas do cordão espermático. A incisão do músculo cremaster em uma direção longitudinal e dividindo-o circunferencialmente próximo do anel inguinal interno ajuda a expor o saco herniário indireto. O saco herniário é cuidadosamente dissecado das estruturas do cordão adjacente e dissecado até o nível do anel inguinal interno. O saco é aberto e examinado à procura de conteúdos viscerais se for grande; entretanto, essa etapa é desnecessária em hérnias pequenas.O saco herniário pode ser mobilizado e colocado dentro do espaço pré-peritoneal, ou o colo do saco pode ser ligado no nível do anel interno, e qualquer extensão excessiva do saco é excisada. Se um saco herniário grande estiver presente, ele pode ser dividido usando-se o eletrocautério para facilitar a ligação. Não é necessário excisar a porção distal do saco. Se o saco for de base ampla, pode ser mais fácil deslocá-lo para a cavidade peritoneal em vez de ligá-lo. Os sacos da hérnia direta fazem protrusão pelo assoalho do canal inguinal e podem ser reduzidos abaixo da fáscia transversal antes do reparo. Um lipoma do cordão representa gordura retroperitoneal que herniou pelo anel inguinal profundo e precisa ser ligada por sutura e removida.

Uma hérnia por deslizamento apresenta um desafio especial ao se lidar com o saco herniário. Com uma hérnia por deslizamento, uma porção do saco é composta de peritônio visceral cobrindo parte de um órgão retroperitoneal, em geral o cólon ou a bexiga. Nessas situações, a porção macroscopicamente redundante do saco (se presente) é excisada e o peritônio, fechado de novo. O órgão e o saco podem então ser reduzidos abaixo da fáscia transversal, semelhante a uma hérnia direta.

Reparos de Tecido

Embora os reparos de tecido tenham sido amplamente abandonados em função das taxas inaceitavelmente altas de recidiva, eles ainda são úteis em determinadas situações. Nas hérnias estranguladas em que a ressecção do intestino é necessária, próteses de malha são contraindicadas, e um reparo de tecido é necessário. As opções disponíveis para reparo de tecido incluem trato iliopúbico, reparos de Shouldice, Bassini e McVay.

O reparo do trato iliopúbico aproxima o arco aponeurótico do transverso do abdome ao trato iliopúbico com o uso de suturas interrompidas (Fig. 44-5). O reparo começa no tubérculo púbico e estende-se lateralmente até além do anel inguinal interno. O reparo era inicialmente descrito usando-se uma incisão de relaxamento (ver adiante); entretanto, muitos cirurgiões que usam esse reparo não realizam incisão de relaxamento.

O reparo de Shouldice enfatiza um reparo imbricado multicamada da parede posterior do canal inguinal com uma técnica de sutura corrida contínua. Após completar a dissecção, a parede posterior do canal inguinal é reconstruída por linhas de sutura corrida superpostas que vão das camadas mais profundas para as mais superficiais. A linha de sutura inicial segura o arco aponeurótico do transverso do abdome ao trato iliopúbico. Em seguida, os músculos oblíquo interno e transverso do abdome e aponeuroses são suturados ao ligamento inguinal. O reparo de Shouldice é associado a taxa de recidiva muito baixa e a um alto grau de satisfação do paciente em pacientes altamente selecionados.

O reparo de Bassini é realizado por sutura dos arcos músculo-aponeuróticos do transverso abdominal e oblíquo interno ou tendão conjunto (quando presente) ao ligamento inguinal. Essa técnica outrora popular é a abordagem básica para reparos

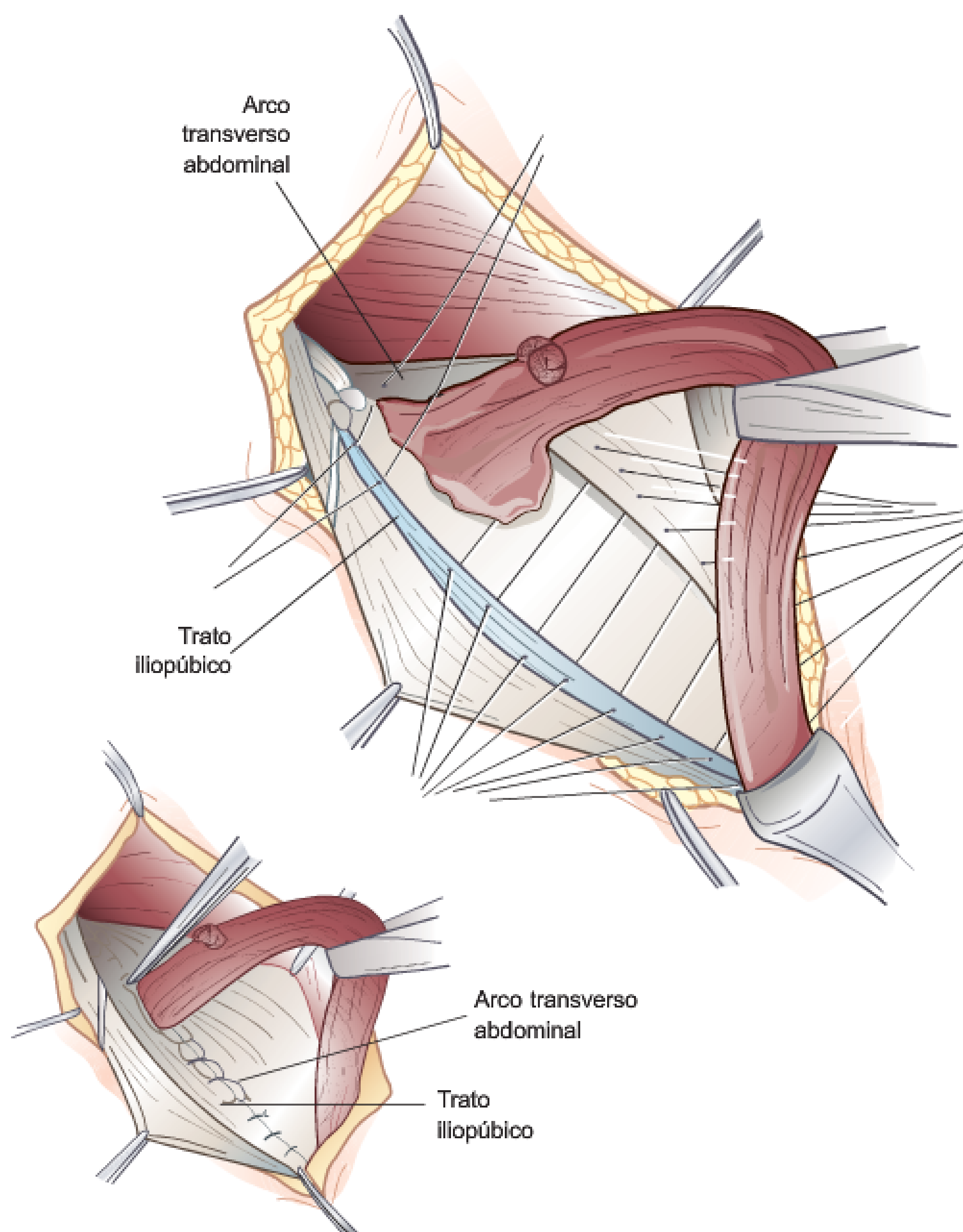


Figura 44-5 Reparo do trato iliopúbico. ***Alto***, **Suturas laterais ao cordão completam a reconstrução do anel inguinal profundo. Essas estruturas englobam o arco transverso do abdome acima e a origem do cremaster e o trato iliopúbico abaixo.** ***Parte inferior***, **O reparo completo está pronto para fechamento da ferida. A reconstrução do anel profundo devia ser confortável, mas também frouxa o suficiente para admitir a ponta de um hemostato.** (De Condon RE: Anterior iliopubic tract repair. In Nyhus LM, Condon RE [eds]: Hernia, 2nd ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1974, p. 204.)

de hérnia não anatômica e foi o tipo mais popular de reparo antes do advento dos reparos livres de tensão.

O ligamento de Cooper, ou o reparo de McVay, tem sido tradicionalmente popular para a correção de hérnias inguinais diretas, hérnias indiretas grandes, hérnias recidivantes e hérnias femorais. São usadas suturas interrompidas inabsorvíveis para aproximar a margem da aponeurose do transverso do abdome ao ligamento de Cooper. Quando a face medial do canal femoral é atingida, coloca-se uma sutura de transição para incorporar o ligamento de Cooper e o trato iliopúbico. Lateral a esse ponto de transição, a aponeurose do transverso do abdome é presa ao trato iliopúbico. Um princípio importante desse reparo é a necessidade de uma incisão de relaxamento. A incisão de relaxamento é feita refletindo-se a aponeurose oblíqua externa cranial e medialmente para expor a bainha do reto anterior. Uma incisão é feita então em uma direção curvilinear começando 1 cm acima do tubérculo púbico por toda a extensão da bainha anterior até próximo a sua margem lateral. Isso alivia a tensão na linha de sutura e resulta em menos dor pós-operatória e recidiva da hérnia. O defeito fascial é coberto pelo corpo do músculo reto, que impede herniação no local da incisão de relaxamento. O reparo de McVay é particularmente utilizado para hérnias femorais estranguladas porque ele proporciona obliteração do espaço femoral sem o uso de malha.

Reparo de Hérnia Inguinal Livre de Tensão

O reparo livre de tensão tornou-se o método dominante de reparo da hérnia inguinal (Fig. 44-6). Com o reconhecimento de que a tensão no reparo é a principal causa de recidiva, as práticas atuais no tratamento da hérnia empregam uma prótese

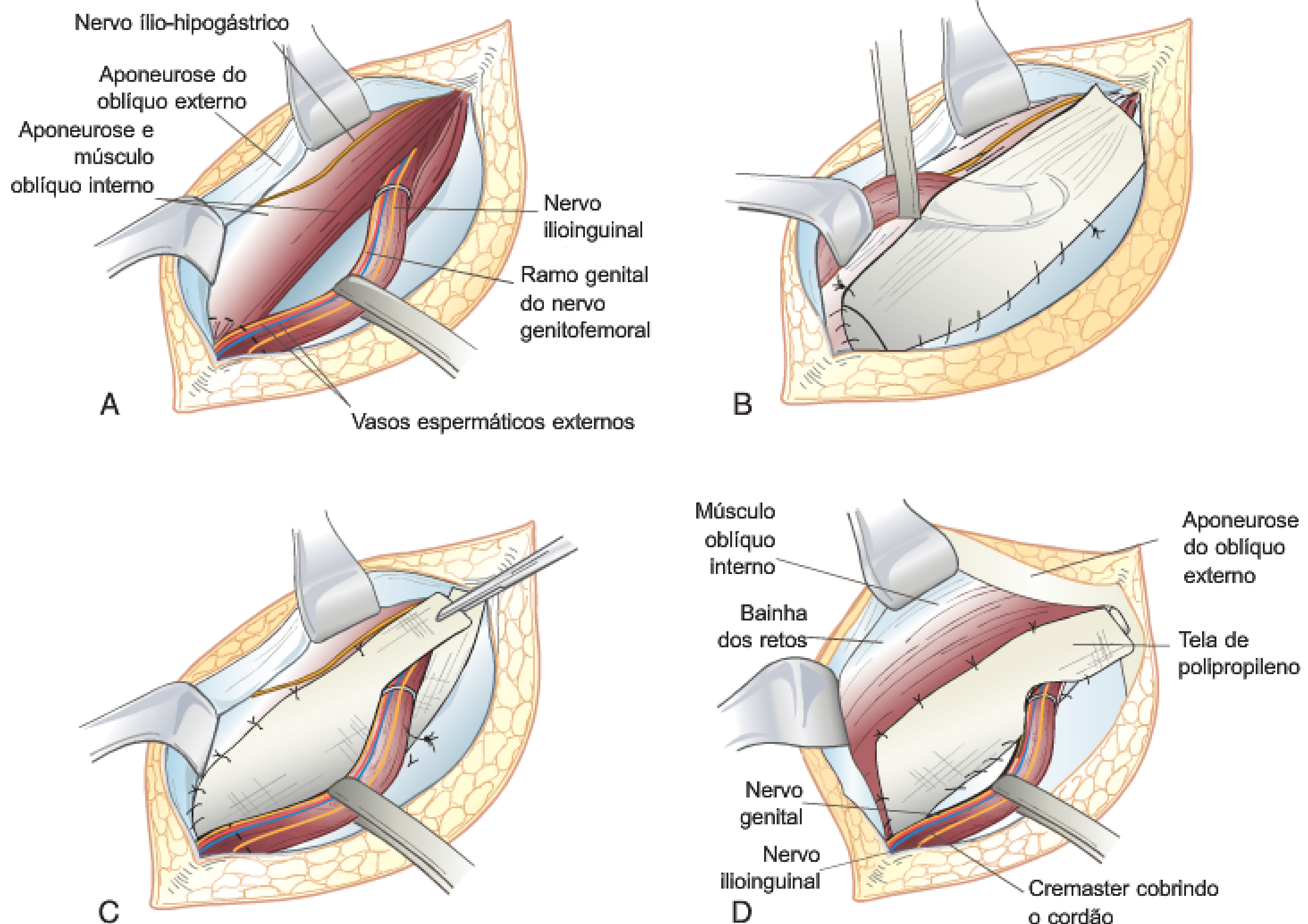


Figura 44-6 O reparo de hérnia livre de tensão de Lichtenstein. **A,** Esse procedimento é realizado por dissecção cuidadosa do canal inguinal. A ligadura alta de um saco herniário indireto é realizada, e as estruturas do cordão espermático são retraídas inferiormente. A aponeurose do oblíquo externo é separada alto o suficiente do músculo oblíquo interno subjacente para acomodar um remendo de malha de 6 a 8 cm de extensão. É necessária a sobreposição da margem do músculo oblíquo interno por 2 a 3 cm. Uma bainha de malha de polipropileno é confeccionada para ajustar o canal inguinal. Um talho é feito na face lateral da malha, e o cordão espermático é colocado entre as duas extremidades da malha. **B,** O cordão espermático é retraído na direção cefálica. A face medial da malha se sobrepõe ao osso púbico por aproximadamente 2 cm. A malha é presa ao tecido aponeurótico recobrindo o tubérculo púbico usando-se uma sutura corrida de material monofilamentar inabsorvível. A sutura continua lateralmente suturando-se a margem inferior da malha à margem em prateleira do ligamento inguinal até um ponto exatamente lateral ao anel inguinal interno. **C,** Uma segunda sutura monofilamentar é colocada no nível do tubérculo púbico e continuada lateralmente por sutura da malha ao músculo oblíquo interno ou aponeurose a aproximadamente 2 cm da margem aponeurótica. **D,** As margens inferiores das duas extremidades são suturadas à margem em prateleira do ligamento inguinal para criar um novo anel interno feito com malha. As estruturas do cordão espermático são colocadas dentro do canal inguinal sobre a malha. A aponeurose do oblíquo externo é fechada sobre o cordão espermático. (Reproduzida de Arregui ME, Nagan RD [eds]: Inguinal Hernia: Advances or Controversies? Oxford, England, Radcliffe Medical, 1994.)

de malha sintética para sobrepor o defeito, um conceito primeiro popularizado por Lichtenstein. Existem várias opções para colocação da malha durante herniorrafia inguinal anterior, incluindo a abordagem de Lichtenstein, a técnica de tampão e remendo, ou a técnica de sanduíche com ambas as peças anterior e pré-peritoneal da malha.

No reparo de Lichtenstein, uma peça de malha inabsorvível protética é confeccionada para ajustar o canal. Um talho é feito na margem distal e lateral da malha para acomodar o cordão espermático. Existem várias próteses disponíveis comercialmente para uso. Sutura inabsorvível monofilamentar é usada de uma maneira contínua, começando no tubérculo púbico e correndo uma extensão da sutura em ambas as direções rumo à face superior do anel inguinal interno até o nível das pontas da malha. A malha é suturada ao tecido aponeurótico que reveste o osso púbico medialmente, continuando superiormente ao longo do transverso do abdome ou tendão conjunto. A margem inferolateral da malha é suturada ao trato iliopúbico ou à margem em prateleira do ligamento inguinal (Poupart) até um ponto lateral ao anel inguinal interno. Nesse ponto, as pontas criadas pelo talho são suturadas juntas em torno do cordão espermático, formando comodamente um novo anel inguinal interno. O nervo ilioinguinal e o ramo genital do nervo genitofemoral são colocados com as estruturas do cordão e são passados por esse novo anel inguinal interno confeccionado.

O reparo com malha livre de tensão tem sido modificado do reparo original de Lichtenstein. Gilbert relatou o uso de um tampão (*plug*) em forma de cone de malha de polipropileno que, quando inserido no anel inguinal interno, deveria armar-se como um guarda-chuva virado para baixo e ocluir a hérnia. Esse tampão é costurado aos tecidos circundantes e mantido no lugar por um remendo de malha de cobertura adicional. Esse remendo pode não precisar ser preso por suturas; entretanto, fazer isso exige dissecção para criar um espaço suficiente entre oblíquo externo e interno para que o remendo fique plano sobre o canal inguinal. Esse reparo denominado tampão e remendo (*plug-and-patch*), uma extensão do reparo em malha original de Lichtenstein, tornou-se o reparo anterior primário de hérnia inguinal mais realizado. Embora esse reparo possa ser feito sem fixação por sutura por alguns cirurgiões experientes, muitos protegem ambos, tampão e remendo, com várias suturas inabsorvíveis monofilamentares, em especial para assoalhos inguinais fracos ou defeitos grandes.

A técnica de sanduíche envolve um dispositivo de dupla camada com três componentes de polipropileno. Um remendo circular de sustentação proporciona um reparo posterior semelhante à abordagem laparoscópica, um conector funciona como um tampão, e um remendo de enxerto cobre o assoalho inguinal posterior. Esse reparo tem sido considerado o *Prolene Hernia System* (PHS). O uso de suturas de fixação interrompidas não é obrigatório, mas a maioria dos cirurgiões coloca três ou quatro suturas de fixação nesse reparo.

Outra opção para o reparo de malha livre de tensão envolve uma abordagem pré-peritoneal usando um remendo de polipropileno autoexpansivo.[4] Um saco é criado no espaço pré-peritoneal por dissecção cega, e então um remendo de malha pré-formado é inserido no defeito da hérnia, que se expande para cobrir os espaços direto, indireto e femoral. O remendo fica paralelo ao ligamento inguinal. Ele pode permanecer sem sutura de fixação, ou uma sutura em alinhavo pode ser colocada.

Resultados do Reparo da Hérnia Inguinal Livre de Tensão

Vários ensaios randomizados prospectivos recentes têm comparado vários reparos anteriores de hérnia inguinal com malha. Uma compilação desses estudos pode ser encontrada na Tabela 44-1.[5-8] Com quase 1.000 pacientes randomizados para essas diferentes abordagens, as taxas de recidiva foram mínimas (0%-3,5%) com acompanhamento a curto prazo (média < 1 ano). Dependendo de como as complicações eram definidas, as taxas relatadas variaram de 4,5% a 33%. Apesar da natureza randomizada desses ensaios, deve-se ter cautela na interpretação dos resultados. Primeiro, a maioria desses pacientes era altamente selecionada, e a maioria dos ensaios excluiu hérnias recidivantes, indivíduos obesos e hérnias inguinais grandes. Segundo, a duração do acompanhamento é muito curta para identificar todas as potenciais recidivas. Além disso, alguns resultados do acompanhamento foram completados por entrevistas por telefone, e não por exame físico. Não obstante, esses ensaios demonstraram que, em mãos experientes, todas as três abordagens para reparo anterior de hérnia livre de tensão resultaram em taxas de recidiva aceitáveis com morbidade mínima em pacientes apropriadamente selecionados.

Reparo Pré-peritoneal

A abordagem pré-peritoneal aberta é útil para o reparo de hérnias inguinais recidivantes, hérnias deslizantes, hérnias estran-

Tabela 44-1 Ensaios Prospectivos Randomizados Comparando Várias Abordagens Abertas de Hérnia Inguinal Livre de Tensão

ESTUDO	ANO	PACIENTES	COMPLICAÇÕES (%)	ACOMPANHAMENTO MÉDIO (MESES)	RECIDIVA(%)
Nienhuijs et al[7]	2005	PHS 111	14	15	1
		Plug 113	9		3,5
		Lichtenstein 110	10		2,7
Vironen et al[8]	2006	PHS 150	26	12	0
		Lichtenstein 150	28		0,6
Kingston et al[6]	2002	PHS 103	N/A	12	0
		Lichtenstein 103	N/A		2
Kingston et al[5]	2000	Lichtenstein 68	9	1,5	0
		Plug 73	0		0
Total		PHS 364	33	10	0,25
		Lichtenstein 431	12		1,3
		Plug 186	4,5		1,8

PHS, Sistema de Hérnia de Prolene.

guladas e hérnias femorais. Uma incisão transversa da pele é feita 2 cm acima do anel inguinal interno e é direcionada para a margem medial da bainha do reto. Os músculos da parede abdominal anterior são incisados transversalmente, e o espaço pré-peritoneal é identificado. Se for necessária exposição adicional, a bainha do reto anterior pode ser incisada e o músculo reto retraído medialmente. Os tecidos pré-peritoneais são retraídos cefalicamente para visualização da parede inguinal posterior e o local de herniação. A artéria e as veias epigástricas anteriores estão geralmente abaixo da porção média da bainha do reto posterior e, em geral, não necessitam ser seccionadas. A abordagem posterior evita mobilização do cordão espermático e lesão aos nervos sensoriais do canal inguinal, que é particularmente importante para hérnias previamente reparadas por uma abordagem anterior. Se o peritônio for incisado, ele é fechado por sutura para evitar evisceração dos conteúdos intraperitoneais para o campo operatório. A fáscia transversal e a aponeurose do transverso do abdome são identificadas e suturadas ao trato iliopúbico. As hérnias femorais reparadas com essa abordagem exigem fechamento do canal femoral por fixação do reparo ao ligamento de Cooper. Uma prótese de malha é frequentemente usada para reforçar o fechamento do canal femoral, em particular com hérnias grandes.

Tratamento Laparoscópico

A aplicação de técnicas cirúrgicas minimamente invasivas ao reparo da hérnia inguinal aumentou o debate em andamento sobre o melhor reparo de hérnia inguinal. O reparo laparoscópico da hérnia inguinal é outro método de reparo com malha livre de tensão, com base em uma abordagem pré-peritoneal. A abordagem laparoscópica proporciona a vantagem mecânica de colocação de uma peça larga de malha por trás do defeito cobrindo o orifício miopectíneo e usando as forças naturais da parede abdominal para ancorar a malha no local. Os proponentes argumentam com recuperação mais rápida, menos dor, melhor visualização da anatomia, utilidade na correção de todos os defeitos de hérnia inguinal e menos infecções do local cirúrgico. Os críticos enfatizam tempos operatórios mais longos, desafios técnicos e maior custo. Embora exista controvérsia sobre a utilidade do reparo laparoscópico de hérnias inguinais unilaterais primárias, a maioria concorda que essa abordagem tem vantagens para pacientes com hérnias bilaterais ou recidivantes.[9] A adoção de orientações de prática para a realização de reparos laparoscópicos da hérnia pode ajudar a controlar os custos.

Ao considerar a abordagem laparoscópica para reparo de hérnias inguinais, o cirurgião tem várias opções. Inicialmente, os reparos laparoscópicos envolvem a colocação de uma grande peça de malha em uma posição intraperitoneal, semelhante ao reparo laparoscópico da hérnia ventral. Essa abordagem tem sido amplamente abandonada secundária a taxas altas de recidiva e aos inconvenientes da malha intraperitoneal. As duas técnicas restantes incluem uma abordagem totalmente extraperitoneal (TEP) e uma abordagem pré-peritoneal transabdominal (TAPP). A principal diferença entre essas duas técnicas é a sequência de acesso ganho para o espaço pré-peritoneal. Na abordagem TEP, a dissecção começa no espaço pré-peritoneal usando um dissector em balão. No reparo TAPP, o espaço pré-peritoneal é acessado após entrada inicial na cavidade peritoneal. Cada abordagem tem seus méritos. Usando a abordagem TEP, a dissecção pré-peritoneal é mais rápida, e o risco potencial de lesão visceral intraperitoneal é minimizado. Entretanto, o uso de balões de dissecção é caro, o espaço de trabalho é mais limitado e pode não ser possível criar um espaço de trabalho se o paciente tiver tido uma operação pré-peritoneal anterior. Além disso, se uma laceração grande no retalho peritoneal for criada durante a abordagem TEP, o potencial espaço de trabalho pode tornar-se obliterado, necessitando de conversão para uma abordagem transabdominal. Por essas razões, o conhecimento de uma técnica transabdominal é essencial durante os reparos laparoscópicos de uma hérnia inguinal. A abordagem transabdominal permite identificação imediata da anatomia da virilha antes de dissecção extensa e rompimento dos planos naturais de tecido. O maior espaço de trabalho da cavidade peritoneal pode tornar a experiência com a abordagem laparoscópica mais segura e mais rápida.

Não existem contraindicações absolutas ao reparo laparoscópico da hérnia inguinal além da incapacidade de tolerar anestesia geral. Os pacientes que tiveram operação abdominal inferior prévia podem necessitar lise de adesões significativa e podem ser mais bem abordados por via anterior. Em particular, nos pacientes que tiveram uma prostatectomia retropúbica radical com o espaço retroperitoneal previamente dissecado, uma dissecção segura acurada pode tornar-se um desafio.

Na abordagem TEP, uma incisão infraumbilical é usada. A bainha do reto anterior é incisada, o músculo reto do abdome ipsilateral é retraído lateralmente, e dissecção cega é usada para criar um espaço abaixo do reto. Um balão dissecante é inserido profundamente até a bainha posterior do reto, avançado à sínfise pubiana e inflado sob visão laparoscópica direta (Fig. 44-7). Após ser aberto, o espaço é insuflado, e trocartes adicionais são colocados. Um laparoscópio de 30° fornece a melhor visualização da região inguinal (Fig. 44-3). Os vasos epigástricos inferiores são identificados ao longo da porção inferior do músculo reto e retraídos anteriormente. O ligamento de Cooper precisa ser limpo da sínfise pubiana medialmente até o nível da veia ilíaca externa. O trato iliopúbico também é identificado. Deve-se ter cuidado para evitar lesão ao ramo femoral do nervo genitofemoral e ao nervo cutâneo femoral lateral, que são localizados lateralmente e abaixo do trato iliopúbico (Fig. 44-4). A dissecção lateral é realizada para a espinha ilíaca superior anterior. Por fim, o cordão espermático é esqueletizado.

Na abordagem TAPP, uma incisão infraumbilical é usada para ganhar acesso à cavidade peritoneal diretamente. Dois trocartes de 5 mm são colocadas lateralmente aos vasos epigástricos inferiores no nível do umbigo. Um retalho peritoneal é criado alto na parede abdominal anterior estendendo-se da prega umbilical média até a espinha ilíaca superior anterior. O restante da operação segue como um procedimento TEP.

Um saco de hérnia direta e gordura pré-peritoneal associada pode ser suavemente reduzido por tração se não tiver sido reduzido por expansão com balão do espaço peritoneal. Um saco pequeno de hérnia indireta é mobilizado das estruturas do cordão e reduzido na cavidade peritoneal. Um saco grande pode ser difícil de reduzir. Nesse caso, o saco é dividido com cautério próximo do anel inguinal interno, deixando o saco distal *in situ*. O saco peritoneal proximal é fechado com uma ligadura em alça para evitar a ocorrência de pneumoperitônio. Após todas as hérnias serem reduzidas, uma peça de 12 × 14 cm de malha de polipropileno é inserida por meio de um trocarte e desdobrada. Ela cobre os espaços direto, indireto e femoral e fica sobre as estruturas do cordão. É imperativo que o peritônio seja dissecado a pelo menos 4 cm fora das estruturas do cordão para evitar que o peritônio passe dos limites embaixo da malha, o que pode levar a recidiva. A malha é cuidadosamente presa com uma tacha de grampeador ao ligamento de Cooper do tubérculo púbico até a veia ilíaca externa, anteriormente à musculatura do reto posterior e arco aponeurótico do transverso do abdome pelo menos 2 cm acima do defeito herniário, e lateralmente ao trato iliopúbico. A malha estende-se além da sínfise púbica e abaixo do cordão espermático e do peritônio (Fig. 44-8). A malha não é fixada nessa área e as

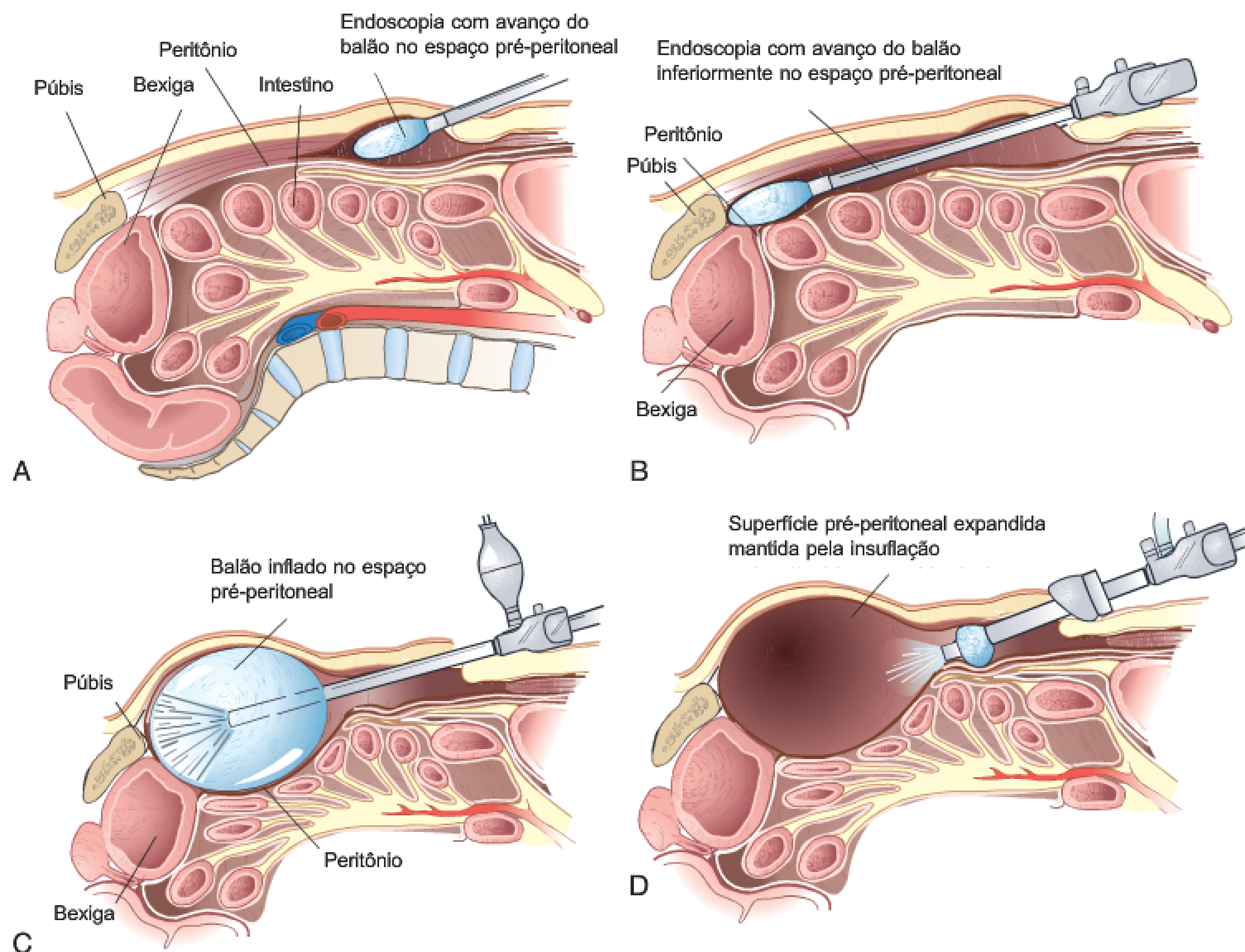


Figura 44-7 Reparo laparoscópico extraperitoneal total (TEP) de hérnia. **A,** A abordagem TEP para reparo laparoscópico de hérnia é demonstrada. O acesso à bainha do reto posterior é ganho na região periumbilical. Um dissector com balão é colocado na superfície anterior da bainha do reto posterior. **B,** O dissector com balão é avançado para a superfície posterior do púbis no espaço pré-peritoneal. **C,** O balão é inflado, criando assim uma cavidade óptica. **D,** A cavidade óptica é insuflada por dióxido de carbono, e a superfície posterior do assoalho inguinal é dissecada. (De Shadduck PP, Schwartz LB, Eubanks WS: Laparoscopic inguinal herniorrhaphy. In Papas TN, Schwartz LB, Eubanks WE [eds]: Atlas of Laparoscopic Surgery. Philadelphia, Current Medicine, 1996. Copyright 1996 por Current Medicine. Reproduzida com permissão do editor.)

tachas não são colocadas inferiormente ao trato iliopúbico além da artéria ilíaca externa. Grampos colocados nessa área podem lesar o ramo femoral do nervo genitofemoral ou o nervo cutâneo femoral lateral. Grampos também são evitados no denominado triângulo de destruição, limitado pelo ducto deferente medialmente e vasos espermáticos lateralmente, para evitar lesão dos vasos ilíacos externos e nervo femoral. Tanto quanto se pode palpar a ponta do dispositivo de tacha, essas estruturas são evitadas.

Resultados do Reparo Laparoscópico da Hérnia Inguinal

Vários ensaios controlados randomizados compararam diretamente vários reparos laparoscópicos de hérnia inguinal a uma multiplicidade de técnicas abertas. Uma das limitações mais significativas dessas séries é a inclusão de múltiplas abordagens laparoscópicas e abertas. Além disso, algumas séries comparam a abordagem laparoscópica a reparos anatômicos abertos que têm sido amplamente abandonados pela maioria dos cirurgiões.[10] Na Tabela 44-2, vários ensaios randomizados prospectivos recentes avaliando reparos laparoscópicos *versus* reparos abertos de hérnia inguinal livres de tensão são apresentados.[11-13]

Uma revisão sistemática extensa de ensaios controlados randomizados foi recentermente publicada pela European Union Hernia Trialists Collaboration.[14] Esses autores relataram uma metanálise em 2002 analisando dados de 4.165 pacientes em 25 ensaios. Com base nos dados disponíveis, o reparo laparoscópico resultou em retorno mais rápido à atividade normal e menos dor pós-operatória persistente. A taxa de recidiva para o reparo laparoscópico foi menor em comparação com os reparos sem malha abertos, entretanto os reparos laparoscópicos e abertos com malha tiveram taxas semelhantes de recidiva. Um ensaio prospectivo publicado recentemente, patrocinado pela Administração de Veteranos, randomizou 1.983 pacientes para receber um reparo aberto de Lichtenstein ou um reparo laparoscópico, do qual 90% eram reparos TEP.[13] A maioria dos cirurgiões no estudo tinha experiência mínima com a abordagem laparoscópica; apenas 25 reparos anteriores foram neces-

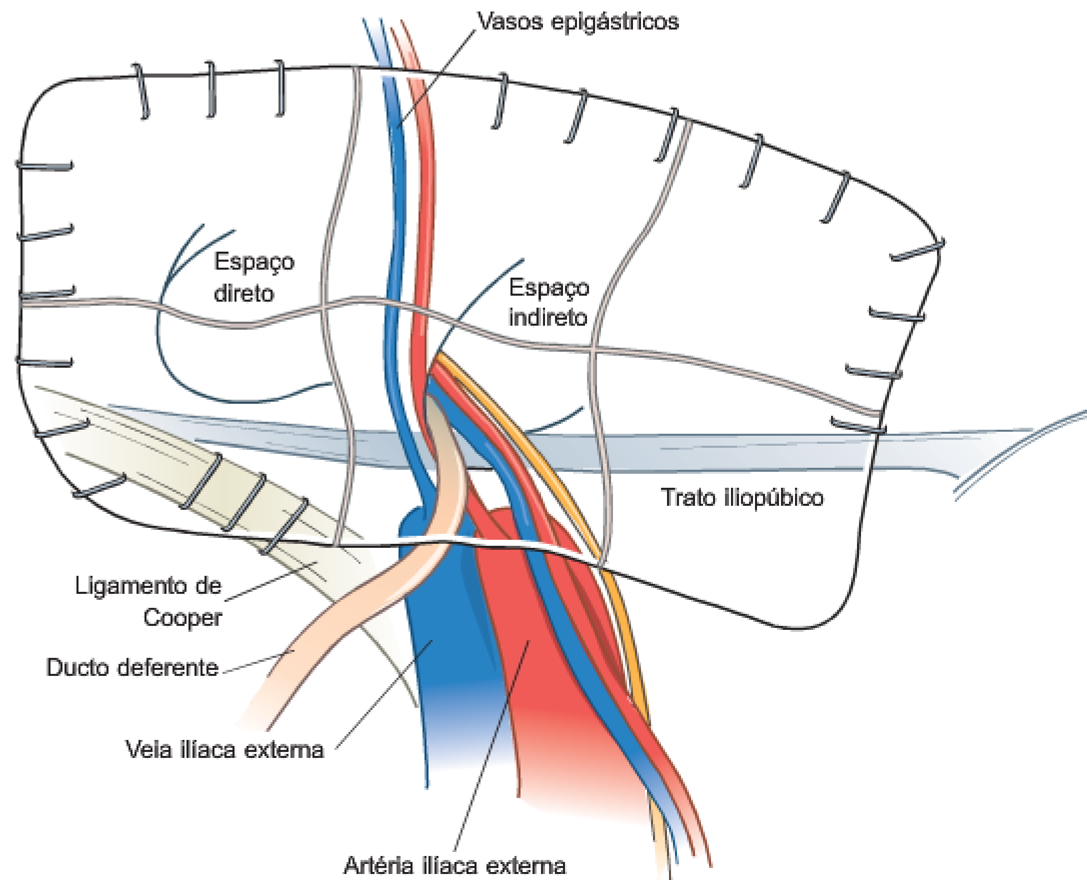


Figura 44-8 **Ilustração da colocação de uma prótese de malha para o reparo extraperitoneal total (TEP) de hérnia.** (De Corbitt J: Laparoscopic transabdominal transperitoneal patch hernia repair. In Ballantyne GH [ed]: Atlas of Laparoscopic Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 2000, p. 511.)

Tabela 44-2 Ensaios Prospectivos Randomizados Comparando Reparo Laparoscópico de Hérnia Inguinal com Reparos Abertos Livres de Tensão

ESTUDO	ANO	PACIENTES	COMPLICAÇÕES (%)	ACOMPANHAMENTO MÉDIO (MESES)	RECIDIVA (%)
Bringman et al[11]	2003	TEP 92	9,8	20	2,2
		Plug 104	15,4		1,9
		Lichtenstein 103	20,4		0
Lal et al[12]	2003	TEP 25	12	13	0
		Lichtenstein 25	4		0
Neumayer et al[13]	2004	TEP (90%)/TAPP (10%) 989	39	24	10
		Lichtenstein 994	33		5

TAPP, transabdominal pré-peritoneal; TEP, totalmente extraperitoneal.

sários para ser elegíveis para arrolar pacientes, o que é compatível com a taxa aparentemente alta de conversão de 5%. Apesar desses fatores, esses pesquisadores encontraram uma incidência duas vezes mais alta de recidiva após reparo laparoscópico (10%) do que reparo aberto (5%). Essa diferença na recidiva permaneceu para hérnias primárias (10% de laparoscópica *versus* 4% de aberta); entretanto, hérnias recidivadas reparadas pela abordagem laparoscópica tenderam a ter menos recidiva (10% *versus* 14%). Em outra publicação desse mesmo grupo, observou-se que a inexperiência do cirurgião com laparoscopia e a idade do cirurgião de mais de 45 anos eram ambos preditores de recidiva após reparo laparoscópico.[15] O que se pode concluir desse ensaio? Esse ensaio demonstra que o reparo laparoscópico de hérnias inguinais tem uma curva de aprendizagem definitiva de modo a atingir uma taxa de recidiva aceitavelmente baixa. Entretanto, o dilema de obter proficiência técnica adequada para usar essa técnica ainda é desafiador.

HÉRNIAS FEMORAIS

Uma hérnia femoral ocorre pelo canal femoral, que é limitado superiormente pelo trato iliopúbico, inferiormente pelo ligamento de Cooper, lateralmente pela veia femoral e medialmente pela junção do trato iliopúbico e do ligamento de Cooper (ligamento lacunar). Uma hérnia femoral produz uma massa ou protuberância abaixo do ligamento inguinal. Às vezes, algumas hérnias femorais se apresentarão sobre o canal inguinal. Nessa situação, o saco herniário femoral ainda existe inferiormente ao ligamento inguinal através do canal femoral, mas sobe em uma direção cefálica.

Uma hérnia femoral pode ser reparada usando-se o reparo do ligamento de Cooper, uma abordagem pré-peritoneal, ou uma abordagem laparoscópica. Os elementos essenciais do reparo da hérnia femoral incluem dissecção e redução do saco herniário e obliteração do defeito no canal femoral, ou por aproximação do trato iliopúbico ao ligamento de Cooper ou por colocação de uma prótese de malha para obliterar o defeito. A incidência de estrangulamento nas hérnias femorais é alta; portanto, todas as hérnias femorais devem ser reparadas, e as hérnias femorais encarceradas devem ter os conteúdos do saco herniário examinados quanto à viabilidade. Nos casos de intestino comprometido, a abordagem do ligamento de Cooper é a técnica preferida porque a malha é contraindicada. Quando os conteúdos encarcerados de uma hérnia femoral não podem ser reduzidos, a secção do ligamento lacunar pode ser útil.

PROBLEMAS ESPECIAIS

Hérnia por Deslizamento

Ocorre uma hérnia por deslizamento quando um órgão interno constitui uma porção da parede do saco herniário. A víscera mais comum envolvida é o cólon ou a bexiga. A maioria das hérnias por deslizamento é uma variante de hérnias inguinais indiretas, embora hérnias femoral e hérnias diretas por deslizamento possam ocorrer. O primeiro perigo associado a uma hérnia por deslizamento é a falha em se reconhecer o componente visceral do saco herniário antes da lesão da bexiga ou intestino. Os conteúdos da hérnia por deslizamento são reduzidos na cavidade peritoneal e qualquer saco herniário em excesso é ligado e seccionado. Após redução da hérnia, uma das técnicas mencionadas pode ser usada para reparo da hérnia inguinal.

Hérnia Recidivante

O reparo das hérnias inguinais recidivantes é desafiador, e os resultados são associados à incidência mais alta de recidiva secundária. As hérnias recidivantes quase sempre requerem colocação de prótese de malha para o reparo bem-sucedido. As recidivas após reparo de hérnia anterior usando malha são muito melhor tratadas por abordagem laparoscópica ou aberta posterior com colocação de uma segunda prótese.

Hérnia Estrangulada

O reparo de uma hérnia que se suspeita estrangulada é mais facilmente feito usando-se uma abordagem pré-peritoneal. Com essa exposição, os conteúdos do saco herniário podem ser diretamente visualizados e sua viabilidade avaliada por meio de uma única incisão. O anel constritor é identificado e pode ser incisado para redução da víscera aprisionada com mínimo perigo para os órgãos circundantes, vasos sanguíneos e nervos. Se for necessário ressecar o intestino estrangulado, o peritônio pode ser aberto e a ressecção feita sem a necessidade de uma segunda incisão.

Hérnias Bilaterais

A abordagem do reparo das hérnias inguinais bilaterais baseia-se na extensão do defeito herniário. O reparo simultâneo de hérnias bilaterais tem sido tradicionalmente associado à taxa de recidiva quase duas vezes a do reparo unilateral. O uso de um reforço de prótese gigante do saco visceral (reparo de Stoppa)[16] ou o reparo laparoscópico é apropriado para reparo simultâneo das hérnias inguinais bilaterais, embora possa ser usado o reparo anterior bilateral por meio de incisões separadas.

Complicações

Existem várias complicações relacionadas com o reparo aberto e laparoscópico da hérnia inguinal (Tabela 44-3) Algumas são complicações gerais que se relacionam com doenças subjacentes e com os efeitos da anestesia. Elas variam segundo a população de pacientes e o risco. Além disso, existem complicações técnicas que estão diretamente relacionadas com o reparo. As complicações técnicas são influenciadas pela experiência do cirurgião e são mais frequentes após reparo de hérnias recidivantes. Existe maior cicatrização e distúrbio da anatomia com a recidiva da hérnia, o que pode resultar em dificuldade para identificação de estruturas importantes na intervenção cirúrgica. Essa é a principal razão por que recomendamos o uso de uma abordagem diferente para hérnias recidivantes.

Embora a taxa de complicação geral do reparo da hérnia tenha sido estimada como de cerca de 10%, muitas dessas complicações são transitórias e podem ser tratadas com facilidade. Complicações mais sérias de uma ampla experiência estão relacionadas na Tabela 44-3.

Tabela 44-3 Complicações após Reparo Aberto e Laparoscópico de Hérnia Inguinal

COMPLICAÇÃO	REPARO ABERTO (N = 994) (%)	REPARO LAPAROSCÓPICO (N = 998) (%)
Complicações intraoperatórias	1,9	4,8
Complicações pós-operatórias	19,4	24,6
Retenção urinária	2,2	2,8
Infecção do trato urinário	0,4	1,0
Orquite	1,1	1,4
Infecção do sítio cirúrgico	1,4	1,0
Neuralgia, dor	3,6	4,2
Complicações potencialmente fatais	0,1	1,1
Complicações a longo prazo	17,4	18,0
Seroma	3,0	9,0
Orquite	2,2	1,9
Infecção	0,6	0,4
Dor crônica	14,3	9,8
Recidiva	4,9	10,1

De Neumayer L, Giobbie-Hurder A, Jonassen O, et al: Open mesh versus laparoscopic mesh repair of inguinal hernias. N Engl J Med 350:1819-1827, 2004.

Infecção do Sítio Cirúrgico

O risco de infecção do sítio (ferida) cirúrgico é estimado em 1% a 2% após reparo aberto de hérnia inguinal e menor com os reparos laparoscópicos. Essas são operações limpas, sendo o risco de infecção principalmente influenciado por doenças associadas do paciente. A maioria concordaria que não há necessidade do uso de profilaxia antimicrobiana rotineira para reparo de hérnia.[17] Os pacientes com doença subjacente significativa, como refletido por um escore de mais de 3 da American Society of Anesthesiology (ASA), recebem profilaxia antimicrobiana perioperatória com cefazolina, 1 a 2 g, dados por via IV 30 a 60 minutos antes da realização da incisão cirúrgica. Tanto a clindamicina, 600 mg IV, quanto a eritromicina, 250 mg IV, podem ser usadas por pacientes alérgicos a penicilina. Uma única dose de antibiótico é necessária. A colocação de prótese de malha não aumenta o risco de infecção e não influencia a necessidade de profilaxia. O risco de infecção pode ser reduzido com o uso de técnica operatória adequada, preparação anti-séptica pré-operatória da pele e remoção apropriada de pelos. Há maior risco de infecção para pacientes que tiveram infecções prévias de incisão de herniorrafia, infecções crônicas da pele ou uma infecção em um sítio distante. Tais infecções são tratadas antes de operação eletiva.

Lesões de Nervo

As lesões de nervo são uma complicação infrequente e pouco reconhecidas do reparo da hérnia inguinal. A lesão pode ocorrer em consequência de tração, eletrocauterização, transecção e aprisionamento. O uso de prótese de malha pode resultar em disestesias que são geralmente temporárias. Os nervos mais atingidos durante o reparo aberto da hérnia são o ilioinguinal, ramo genital e genitofemoral e ílio-hipogástrico. Durante o reparo laparoscópico, os nervos cutâneo femoral lateral e genitofemoral são afetados com mais frequência.[18] Raramente, o tronco principal do nervo femoral pode ser lesado durante o reparo laparoscópico ou aberto da hérnia inguinal.

Neuralgias transitórias podem ocorrer e são geralmente autolimitadas e se curam em poucas semanas após a operação. Neuralgias persistentes em geral resultam em dor e hiperestesia na área de distribuição. Os sintomas em geral são reproduzidos por palpação sobre o ponto de aprisionamento. A transecção de um nervo sensorial em geral resulta em uma área de insensibilidade correspondendo à distribuição do nervo envolvido.

Com a maior atenção recente aos resultados do paciente, dor crônica na virilha após reparo aberto de hérnia inguinal tem substituído a recidiva como complicação primária após reparo aberto de hérnia inguinal. Várias séries grandes com acompanhamento sistemático têm relatado taxas de dor variando de 29% a 76%.[7,19] As estratégias da secção rotineira de nervo na operação aberta não têm sido associadas à redução na dor crônica nos reparos anteriores com base em malha.[20] Em contrapartida, a secção rotineira do nervo ilioinguinal associa-se a distúrbios sensoriais mais significativos. Pela operação em uma área remota aos nervos comumente lesados e pela colocação judiciosa de tachas, a dor crônica na virilha intuitivamente é menor nos reparos laparoscópicos. Séries laparoscópicas e ensaios controlados randomizados comparando os reparos laparoscópico e aberto têm relatado taxas significativamente menores de dor inguinal pós-operatória.

Várias abordagens do tratamento de neuralgia residual têm sido descritas. Essas incluem analgésicos, bloqueios de nervo com anestésicos locais, estimulação elétrica transcutânea e vários medicamentos. Os pacientes que se apresentam com síndromes de aprisionamento de nervo são geralmente mais bem tratados com exploração repetida com neurectomia. Também a remoção da malha em geral é necessária. As lesões laparoscópicas de nervo são minimizadas quando não se colocam tachas ou grampos abaixo da porção lateral do trato iliopúbico. Se o aprisionamento ocorre, os pacientes são reoperados para remoção da tacha ou grampo ofensor.

Orquite Isquêmica

O orquite isquêmica ocorre proveniente de trombose das pequenas veias do plexo pampiniforme dentro do cordão espermático. Isso resulta em congestão venosa dos testículos, que se tornam entumescidos e sensíveis 2 a 5 dias após a operação. O processo continua por 6 a 12 semanas adicionais e em geral resulta em atrofia testicular. A orquiectomia raramente é necessária.

A incidência de orquite isquêmica pode ser minimizada evitando-se dissecção desnecessária no cordão espermático. A incidência pode aumentar com dissecção da porção distal de um saco herniário grande e entre pacientes que tiveram operações anteriores para recidiva de hérnia ou para patologia do cordão espermático. Nessas situações, o uso de uma abordagem posterior é preferido.

Lesão dos Ductos Deferentes e Víscera

A lesão dos ductos deferentes e da víscera intra-abdominal é incomum. A maioria dessas lesões ocorre em pacientes com hérnias inguinais por deslizamento quando não se reconhece a presença da víscera intra-abdominal no saco herniário. Com hérnias grandes, o ducto deferente pode ser deslocado em um anel inguinal alargado, antes de sua entrada no cordão espermático. Nessa situação, o ducto deferente é identificado e protegido.

Recidiva da Hérnia

As taxas de recidiva da hérnia são variáveis, mas podem ser tão baixas quanto 1% a 3% em um período de acompanhamento de 10 anos. A maioria das hérnias recidiva nos dois primeiros anos após o reparo. Em geral, as recidivas são menores com os reparos livres de tensão, e mais altas com os reparos anatômicos.[10,21-25]

As recidivas de hérnia em geral são decorrentes de fatores técnicos, como tensão excessiva no reparo, hérnias não percebidas, não inclusão de uma margem musculoaponeurótica adequada durante o reparo, e tamanho e colocação da malha inadequados.[26] A recidiva também pode resultar de falha em fechar um anel inguinal interno alargado, cujo tamanho é sempre avaliado na conclusão da operação primária. Outros fatores que podem causar recidiva da hérnia são pressão intra-abdominal cronicamente elevada, uma tosse crônica, infecções incisionais profundas e formação de colágeno deficiente na ferida. As recidivas são mais comuns entre pacientes com hérnias diretas e, em geral, envolvem o assoalho do canal inguinal próximo do tubérculo púbico, onde a tensão da linha de sutura é maior. O uso de uma incisão relaxante quando há tensão excessiva no momento do reparo da hérnia primária é útil para reduzir a recidiva.

A maioria das hérnias recidivantes exige o uso de prótese de malha para um reparo bem-sucedido.[27-30] A escolha de uma abordagem diferente (em geral posterior) evita dissecção através do tecido da cicatriz, melhora a visualização do defeito e redução da hérnia, e diminui a incidência de complicações, em particular orquite isquêmica e lesão do nervo ilioinguinal. As recidivas após reparo inicial com prótese de malha podem dever-se a deslocamento da prótese ou ao uso de uma prótese de tamanho inadequado. As recidivas são melhor tratadas colocando-se uma segunda prótese por uma abordagem diferente.

Tem-se demonstrado que o reparo de Shouldice tem uma taxa de recidiva menor que 2%, que é a mais baixa taxa de recidiva entre reparos que não usam uma abordagem livre de

tensão.[31] Uma metanálise recente de 58 relatos comparando técnicas de malha sintética com reparos sem malha demonstrou uma redução de quase 60% na recidiva com o uso de malha[14]. Esse mesmo relato concluiu que não houve diferença na taxa de recidiva de hérnia entre as abordagens laparoscópica e aberta, que usaram malha.

A recidiva é mais comum após reparo de hérnias recidivantes e relaciona-se diretamente com o número de tentativas prévias no reparo. Estudos baseados em grandes populações relatam uma taxa global de nova recidiva de 4% a 5%.[27] Os reparos livre de tensão e com base em malha têm as taxas mais baixas de reoperação após recidiva e proporcionam uma redução na recidiva de cerca de 60% em comparação com os reparos mais tradicionais.[28,30]

Qualidade de Vida

Os principais indicadores de qualidade que foram avaliados para reparo de hérnia são dor pós-operatória e retorno ao trabalho. As abordagens livre de tensão e laparoscópica com base em malha têm-se revelado ser menos dolorosas que os reparos sem malha. Os reparos laparoscópicos têm menos dor pós-operatória e têm proporcionado uma vantagem marginal na redução do tempo fora do trabalho.[9]

HÉRNIAS VENTRAIS

A hérnia ventral é definida por uma protrusão através da fáscia da parede abdominal anterior. Esses defeitos podem ser categorizados como espontâneos ou adquiridos, ou por sua localização na parede abdominal. Hérnias epigástricas ocorrem entre o processo xifoide e o umbigo, hérnias umbilicais ocorrem no umbigo, e hérnias hipogástricas são raras hérnias espontâneas que ocorrem abaixo do umbigo na linha média. Hérnias adquiridas ocorrem tipicamente após incisões cirúrgicas e são portanto denominadas *hérnias incisionais*. Embora não seja uma hérnia verdadeira, a diástase dos retos pode apresentar-se como uma protrusão da linha média. Nessa condição, a linha alba é estirada, resultando em uma convexidade nas margens mediais dos músculos retos. A diástase da parede abdominal pode ocorrer em outros locais além da linha média. Não existe anel fascial ou saco herniário, e a menos que significativamente sintomática, evita-se a correção cirúrgica.

Incidência

Com base nas estatísticas operatórias nacionais (americanas), as hérnias incisionais respondem por 15% a 20% de todas as hérnias da parede abdominal; as hérnias umbilical e epigástrica constituem 10% das hérnias. As hérnias incisionais são duas vezes mais comuns em mulheres que em homens. Como resultado dos quase 4 milhões de laparotomias realizadas anualmente nos Estados Unidos e da incidência de 2% a 30% de hérnia incisional, quase 150.000 reparos de hérnia ventral são realizados a cada ano.[32] Vários fatores técnicos e relacionados com o paciente têm sido associados à ocorrência das hérnias incisionais. Não há evidência conclusiva que demonstre que o tipo de fio de sutura, ou técnica de fechamento incisional, utilizados na operação primária influencie a formação de hérnia[33]. Os fatores relacionados com o paciente associados à formação de hérnia ventral incluem obesidade, idade avançada, sexo masculino, apneia do sono, enfisema e prostatismo. Foi proposto que os mesmos fatores associados à destruição do colágeno no pulmão resultam em cicatrização deficiente da ferida com maior formação de hérnia. A infecção da ferida tem sido associada à formação de hérnia.

Anatomia

A anatomia da parede abdominal anterior é direta e consideravelmente mais fácil de se apreender do que a anatomia da área inguinal. A musculatura lateral é composta de três camadas, com os fascículos de cada uma direcionados obliquamente em ângulos diferentes para criar um invólucro forte para os conteúdos abdominais. Cada um desses músculos formam uma aponeurose que se insere na linha alba, uma estrutura de linha média juntando ambos os lados da parede abdominal. O oblíquo externo é o músculo mais superficial da parede abdominal lateral. Profundamente ao oblíquo externo localiza-se o músculo oblíquo interno. As fibras do oblíquo externo cursam na direção inferomedial (como mãos nos bolsos), enquanto as do músculo oblíquo interno correm profundamente ao oblíquo externo e opostas a ele. A camada muscular mais profunda da parede abdominal é o músculo transverso do abdome. Suas fibras cursam em uma direção horizontal. Esses três músculos laterais dão origem às camadas aponeuróticas laterais ao reto, que contribuem para as camadas anterior e posterior da bainha do reto.

A extensão medial da aponeurose do oblíquo externo forma a camada anterior da bainha do reto. Na linha média, as duas bainhas anteriores do reto formam a linha alba tendinosa. Em ambos os lados da linha alba estão os músculos retos do abdome, cujas fibras são direcionadas longitudinalmente e percorrem a extensão da parede abdominal anterior. Abaixo de cada músculo reto localiza-se a camada posterior da bainha do reto, que também contribui para a linha alba.

Outra estrutura anatômica importante da parede abdominal anterior é a linha arqueada, que se localiza 3 a 6 cm abaixo do umbigo. A linha arqueada delineia o ponto abaixo do qual a bainha posterior do reto está ausente. Acima da linha arqueada, a aponeurose do músculo oblíquo interno contribui para as bainhas anterior e posterior do reto, e a aponeurose do músculo transverso do abdome passa posteriormente ao músculo reto para formar a bainha posterior do reto. Abaixo da linha arqueada, as aponeuroses do oblíquo interno e do transverso do abdome passam completamente anterior ao músculo reto (Fig. 44-9). Os músculos retos do abdome são quase fundidos abaixo da linha arqueada com a fáscia transversal diretamente atrás deles.

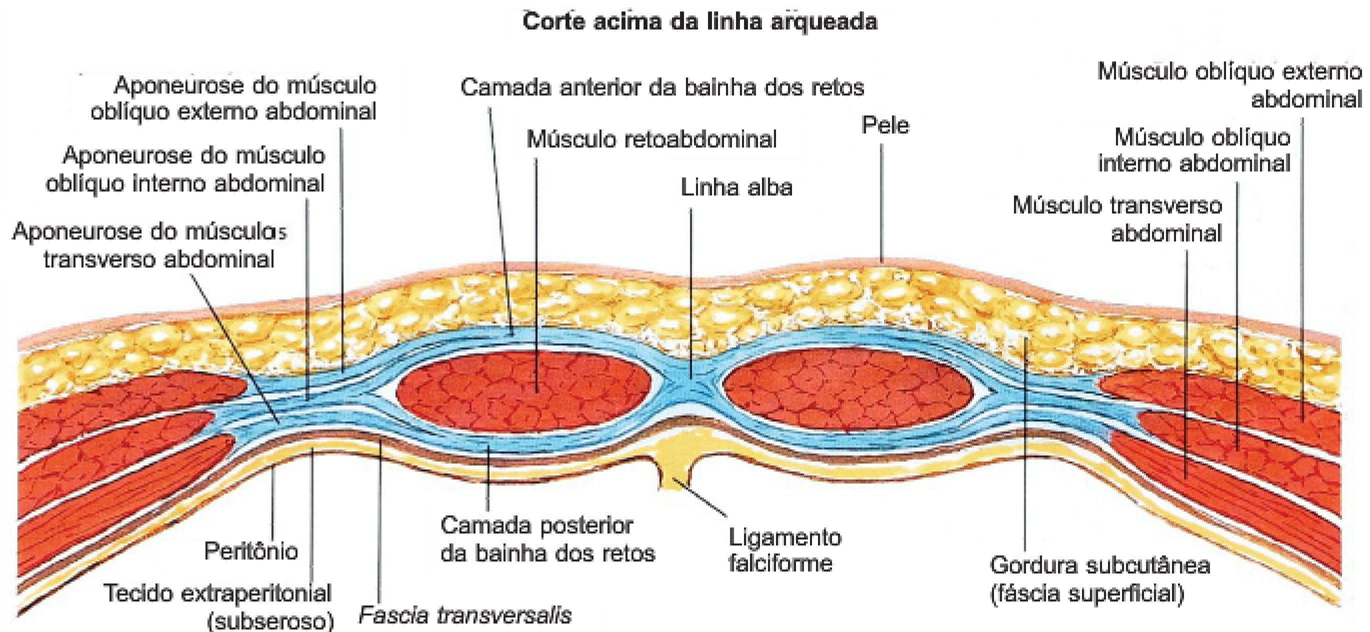
Diagnóstico

A avaliação das hérnias da parede abdominal exige exame físico diligente. Como com a região inguinal, a parede abdominal anterior é avaliada com o paciente nas posições de pé e supina, e uma manobra de Valsalva também é útil para demonstrar o local e o tamanho da hérnia. As modalidades de imagem podem ter uma grande função no diagnóstico das hérnias mais incomuns da parede abdominal.

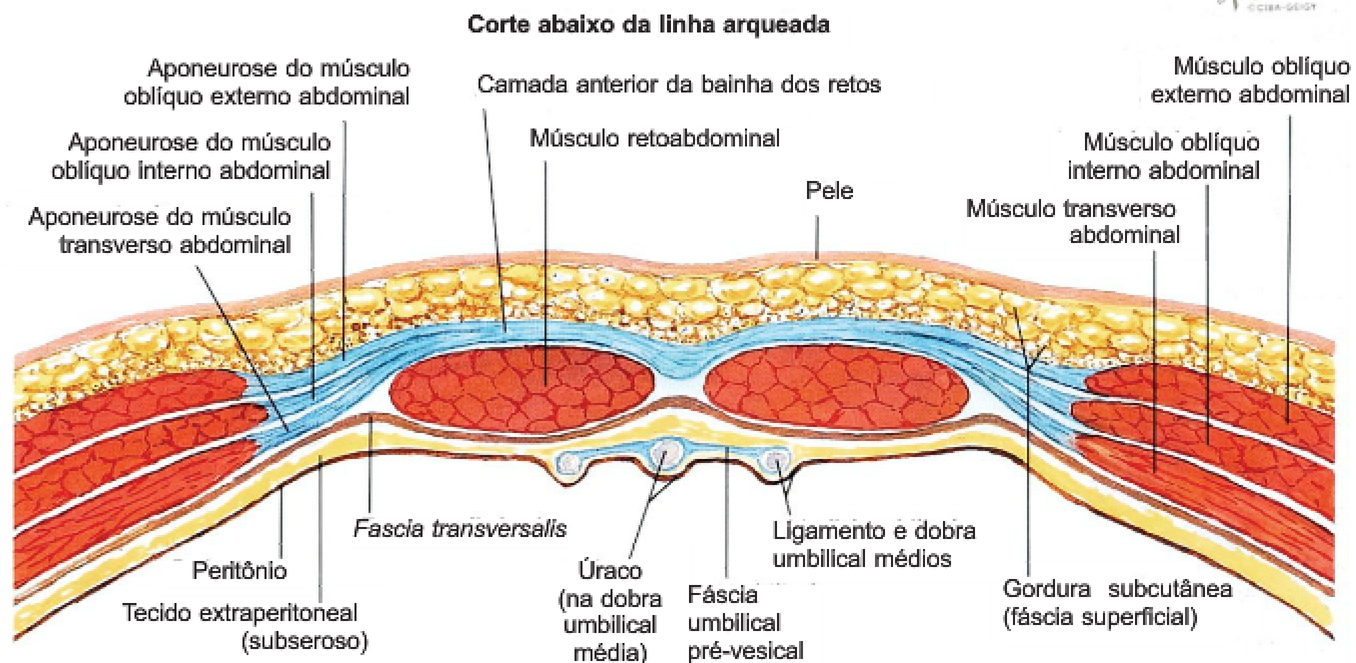
Classificação

Hérnia Umbilical

O umbigo é formado pelo anel umbilical da linha alba. Intra-abdominalmente, o ligamento redondo (*ligamentum teres*) e as veias paraumbilicais juntam-se ao umbigo superiormente, e o ligamento umbilical médio (úraco obliterado) entra inferiormente. As hérnias umbilicais nas crianças são congênitas e são bastante comuns. Elas se fecham espontaneamente na maioria dos casos por volta de 2 anos de idade. Aquelas que persistem após 5 anos de idade são com frequência reparadas por operação, embora complicações relacionadas com essas hérnias em crianças sejam incomuns. Há uma forte predisposição para o desenvolvimento dessas hérnias em indivíduos descendentes de africanos. Nos



A aponeurose do músculo oblíquo interno abdominal se divide para formar as camadas anterior e posterior da bainha dos retos. A aponeurose do músculo oblíquo externo se une à camada anterior da bainha; a aponeurose do músculo transverso abdominal se une à camada posterior. As camadas anterior e posterior da bainha dos retos se unem medialmente para formar a linha alba.



A aponeurose do músculo oblíquo interno abdominal não se divide neste nível, porém passa completamente anterior ao músculo retoabdominal e funde-se então com ambas as aponeuroses do músculo oblíquo externo e do músculo transverso abdominal. Assim, a parede posterior da bainha dos retos torna-se ausente abaixo da linha arqueada e o músculo retoabdominal encontra-se sobre a *fascia transversalis*.

Figura 44-9 **Cortes através do músculo reto do abdome e aponeurose acima e abaixo da linha arqueada.** (De Netter FT: Atlas of Human Anatomy. Summit, NJ, Ciba-Geigy, 1989, prancha 235.)

Estados Unidos, a incidência de hérnia umbilical é oito vezes mais alta em crianças afro-americanas que nas brancas.

As hérnias umbilicais em adultos são amplamente adquiridas. Essas hérnias são mais comuns em mulheres e em pacientes com condições que resultam em pressão intra-abdominal aumentada, como gravidez, obesidade, ascite, ou distensão abdominal. A hérnia umbilical é mais comum entre indivíduos que têm apenas uma única decussação aponeurótica de linha média, comparada com a decussação normal das fibras de todos os três músculos abdominais laterais. O estrangulamento é incomum na maioria dos pacientes; entretanto, pode ocorrer estrangulamento ou ruptura em condições de ascite crônica. Hérnias umbilicais assintomáticas pequenas, apenas detectáveis no exame, não precisam de reparo. Os adultos que têm sintomas, uma hérnia grande, encarceramento, adelgaçamento da pele sobrejacente ou ascite incontrolável devem se submeter ao reparo da

hérnia. A ruptura espontânea das hérnias umbilicais em pacientes com ascite pode resultar em peritonite e morte.

Classicamente, o reparo era feito usando-se o reparo túnica sobre calças proposto por Mayo, que emprega imbricação das margens fasciais superior e inferior. Em função da maior tensão sobre o reparo e taxas de recidiva de quase 30% com o acompanhamento a longo prazo; entretanto, o reparo de Mayo raramente é realizado hoje em dia. Em vez disso, pequenos defeitos são fechados primariamente após separação, do saco herniário, o umbigo sobrejacente e a fáscia circundante. Defeitos maiores do que 3 cm são fechados usando prótese de malha.[34] Existem múltiplas técnicas para colocar essa malha e nenhum dado prospectivo encontrou conclusivamente vantagens claras de uma técnica sobre outra. As opções para implante de malha incluem um suporte de transposição do defeito, colocação de um calço pré-peritoneal de malha reforçado com reparo de sutura, ou colocando-o laparoscopicamente. A técnica laparoscópica exige anestesia geral e provavelmente é reservada para defeitos grandes ou hérnias umbilicais recidivantes[25] Não existe consenso universal sobre o método mais apropriado de reparo de hérnia umbilical.

Hérnia Epigástrica

Cerca de 3% a 5% da população têm hérnias epigástricas.[35] As hérnias epigástricas são duas a três vezes mais comuns em homens. Essas hérnias localizam-se entre o processo xifoide e o umbigo e estão em geral distantes 5 a 6 cm do umbigo. Como as hérnias umbilicais, as hérnias epigástricas são mais comuns em indivíduos com uma única decussação aponeurótica. Os defeitos são pequenos e, em geral, produzem dor fora de proporção para seu tamanho, devido a encarceramento de gordura pré-peritoneal. São múltiplas em até 20% dos pacientes, e cerca de 80% estão exatamente fora da linha média.[35] O reparo em geral consiste em excisão do tecido pré-peritoneal encarcerado e fechamento simples do defeito fascial como nas hérnias umbilicais. Os defeitos pequenos podem ser reparados sob anestesia local. Raramente, esses defeitos podem ser de grande tamanho e conter omento ou outra víscera intra-abdominal e podem exigir reparos com malha. Aconselha-se o reparo das hérnias epigástricas porque o defeito é pequeno e a gordura que herniou da cavidade peritoneal é difícil de reduzir.

Hérnia Incisional

De todas as hérnias encontradas, as hérnias incisionais podem ser as mais frustrantes e difíceis de tratar. As hérnias incisionais ocorrem como resultado de tensão excessiva e cicatrização inadequada de uma incisão prévia, que em geral se associa a infecção do local cirúrgico. Essas hérnias aumentam ao longo do tempo, provocando dor, obstrução intestinal, encarceramento e estrangulamento. Obesidade, idade avançada, desnutrição, ascite, gravidez e condições que aumentam a pressão intra-abdominal são fatores que predispõem ao desenvolvimento de uma hérnia incisional. A obesidade pode causar a ocorrência de uma hérnia incisional, devido à maior tensão na parede abdominal proporcionada pelo tamanho excessivo de um panículo espesso e grande massa omental. A doença pulmonar crônica e o diabetes melito também foram reconhecidos como fatores de risco do desenvolvimento de hérnia incisional. Medicamentos como corticosteroides e agentes quimioterapêuticos e infecção do local cirúrgico podem contribuir para a cicatrização da ferida deficiente e aumentam o risco de desenvolvimento de hérnia incisional.

Hérnias grandes podem resultar em perda do domínio abdominal, que ocorre quando os conteúdos abdominais não mais estão na cavidade abdominal. Esses defeitos grandes da parede abdominal também podem resultar da incapacidade de fechar o abdome primariamente por causa de edema do intestino, tamponamento abdominal, peritonite e laparotomia repetida. Com perda do domínio, a rigidez natural da parede abdominal torna-se comprometida, e a musculatura abdominal em geral é retraída. Pode ocorrer disfunção respiratória porque esses grandes defeitos ventrais provocam movimento respiratório abdominal paradoxal. A perda do domínio abdominal também pode resultar em edema do intestino, estase do sistema venoso esplâncnico, retenção urinária e constipação. O retorno da víscera deslocada à cavidade abdominal durante reparo pode gerar maior pressão abdominal, síndrome compartimental abdominal e insuficiência respiratória aguda.

Reparo Cirúrgico

O reparo primário das hérnias incisionais pode ser feito quando o defeito é pequeno (≤2 cm de diâmetro) e existe tecido circundante viável. Defeitos grandes (>2-3 cm de diâmetro) têm uma taxa alta de recidiva se fechados primariamente e são reparados com uma prótese.[36] As taxas de recidiva variam entre 10% e 50% e são tipicamente reduzidas a mais da metade com o uso de prótese de malha.[37] O material da prótese pode ser colocado como um enxerto de remendo para reforçar um reparo de tecido, interposto entre o defeito fascial, em forma de sanduíche entre os planos de tecido, ou colocado em uma posição intraperitoneal. Dependendo de sua localização, várias propriedades importantes da malha precisam ser consideradas.

Uma variedade de malhas sintéticas está disponível. As características desejáveis de uma malha sintética incluem ser quimicamente inerte, resistente a estresse mecânico enquanto mantendo complacência, esterilizável, não carcinogênica, incitando reação inflamatória mínima, e hipoalergênica. A malha ideal ainda não está definida. Malhas de polipropileno têm sido usadas amplamente e permitem o crescimento íntimo de fibroblastos nativos, e incorporação na fáscia circundante. Ela é semirrígida, um pouco flexível e porosa. A colocação de uma malha de polipropileno em uma posição intraperitoneal diretamente aposta ao intestino é evitada em função das taxas inaceitáveis de formação de fístula enterocutânea.[38] Para a colocação da malha em uma posição intraperitoneal, estão disponíveis várias opções. Por exemplo, a malha de polipropileno pode ser usada desde que o omento possa ser interposto entre a malha e a víscera oca. Outra escolha é usar politetrafluoroetileno (ePTFE) expandido. Esse produto difere de outras malhas sintéticas porque é flexível e liso. A proliferação de fibroblastos ocorre através dos poros do PTFE, mas este é impermeável a fluido. Ao contrário do polipropileno, o PTFE não é incorporado ao tecido nativo. Ocorre encapsulamento lento, e pode ocorrer infecção durante o processo de encapsulamento. Quando infectado, o PTFE quase sempre precisa ser removido. Malha composta é um produto mais novo que combina atributos do polipropileno e do PTFE pela colocação de camadas das duas substâncias uma sobre a outra. A superfície do PTFE funciona como uma interface protetora contra o intestino, e o lado do polipropileno fica de frente superficialmente para ser incorporado no tecido fascial nativo. Outras malhas de dois lados têm colocado várias barreiras antiadesivas com base no colágeno em um lado tanto do polipropileno quanto dos produtos de poliéster. O desenvolvimento mais recente nas próteses para reparo de hérnia ventral é a malha de tecido não sintético ou natural. Esses produtos de malha são amplamente compostos de colágeno acelular que é retirado da submucosa intestinal ou derme de porco, ou eles são feitos de matriz de tecido acelular derivado de seres humanos retirado da derme de cadáveres. Essas malhas biossintéticas são alternativas caras em relação a outros produtos de malha, e são atualmente usadas primariamente quando há

infecção ativa ou contaminação significativa, situações em que os produtos de malha permanente são contraindicados. Não existem dados comparando a efetividade dessas alternativas de tecido natural com os reparos de malha sintética.

Com concordância geral de que todas, exceto as menores hérnias incisionais, são reparadas com malha, o cirurgião tem uma variedade de técnicas para colocação da malha. A técnica de enxerto envolve fechamento primário do defeito da fáscia e colocação de uma malha de polipropileno sobre a fáscia anterior. A maior vantagem dessa abordagem é que a malha é colocada fora da cavidade abdominal, evitando interação direta com a víscera abdominal. Entretanto, as desvantagens incluem a grande dissecção subcutânea que ela exige, aumentando a probabilidade de formação de seroma; a localização superficial da malha trazendo risco de contaminação se a incisão tornar-se infectada; e o fato de o reparo ficar geralmente sob tensão. A análise prospectiva dessa técnica não está disponível, mas uma revisão retrospectiva relata taxas de recidiva de 28%.[39]

É altamente desejável ter uma malha colocada abaixo da fáscia. Com uma ampla sobreposição de malha e fáscia, as forças naturais da cavidade abdominal atuam para manter a malha no local. Isso pode ser realizado usando-se várias técnicas. Com o uso da malha de dois tipos disponível, após reabrir a incisão anterior, a malha pode ser colocada em uma posição intraperitoneal pelo menos 2 cm além da margem fascial e presa com suturas de colchoeiro interrompidas. Essa técnica exige elevação de retalhos subcutâneos e pode ser em contato direto com a malha e os conteúdos abdominais. Alternativamente, uma peça de polipropileno pode ser colocada com um calço fascial extenso no espaço sob o músculo reto ou no pré-peritoneal, como popularizado por Rives e Stoppa.[16,40] Nessa técnica, um pedaço grande de malha é colocado no espaço retromuscular no alto da bainha posterior do reto ou do peritônio. Esse espaço precisa ser dissecado lateralmente em ambos os lados da linha alba até uma distância de 8 a 10 cm além do defeito. A prótese de malha estende-se 5 a 6 cm além das margens superior e inferior do defeito. Ela não precisa ser suturada porque é mantida no lugar por pressão intraabdominal (princípio de Pascal), permitindo eventual incorporação aos tecidos circundantes. A malha pode ser presa lateralmente com várias suturas. Essa abordagem evita contato entre a malha e a víscera abdominal e tem-se mostrado em estudos a longo prazo que ela tem uma taxa de recidiva respeitável de 14% em hérnias incisionais grandes.[16]

A abordagem laparoscópica para reparo de hérnia ventral usa os mesmos princípios do reparo do retrorretal: entretanto, a malha é colocada dentro da cavidade peritoneal. O uso de reparo laparoscópico de hérnia ventral tem aumentado, particularmente para defeitos grandes. Trocartes são colocados laterais ao defeito da hérnia. Em geral, a colocação do laparoscópio e a localização do trocarte não são consistentes e dependem do tamanho e da localização da hérnia. Os conteúdos da hérnia são reduzidos, e as adesões, lisadas. A área de superfície do defeito é medida, e um pedaço de malha é confeccionado com pelo menos 4 cm de sobreposição em torno do defeito. A malha é enrolada, colocada no abdome e distribuída. É presa à parede abdominal anterior com suturas de colchoeiro pré-colocadas que são passadas através de incisões separadas, e grampos de tacha são colocados entre essas suturas para prender a malha 4 cm além do defeito. As vantagens dessa abordagem são tempo de recuperação mais rápido e menos dor pós-operatória. As complicações incisionais são menores com a abordagem laparoscópica porque são evitadas grandes incisões e manipulação subcutânea.

As hérnias ventrais maciças podem apresentar um desafio particular. Originalmente, os métodos para estirar gradualmente a parede abdominal eram usados para permitir restauração do domínio abdominal e fechamento. Isso era feito por insuflação de ar na cavidade abdominal para criar um pneumoperitônio progressivo. As administrações repetidas de maiores volumes de ar em uma a três semanas permitiam que os músculos da parede abdominal se tornassem relaxados o suficiente para fechamento primário do defeito. Não achamos essa técnica bem-sucedida na maioria dos casos. Em vez disso, realizamos uma ressecção em estádios de malha dupla de ePTFE para esses pacientes com perda de domínio abdominal e retração lateral da musculatura da parede abdominal. O estádio inicial envolve redução da hérnia e colocação de uma grande bainha de malha dupla de ePTFE presa às margens fasciais com uma sutura corrida. Os estádios subsequentes envolvem excisão elíptica seriada da malha até a fáscia poder ser aproximada na linha média sem tensão. Por fim, a malha é excisada, e a fáscia é reaproximada com separação de componente e um enxerto de remendo alodérmico se necessário.

Outro desenvolvimento recente para o reparo de defeitos ventrais complexos ou grandes é a técnica de separação de componentes (Fig. 44-10). Isso envolve separação das camadas musculares laterais da parede abdominal para permitir seu avanço. O fechamento fascial primário na linha média em geral é possível, eliminando a necessidade de inserção de malha. Esse procedimento é realizado elevando-se grandes retalhos subcutâneos acima da fáscia do oblíquo externo. Esses retalhos são transportados lateralmente até além da linha semilunar. A própria dissecção pode proporcionar algum avanço da parede abdominal. Grandes vasos subcutâneos perfurantes são cuidadosamente preservados para evitar necrose isquêmica dos retalhos de pele. Uma incisão de relaxamento é feita na aponeurose oblíqua externa lateral da margem costal até o púbis. O oblíquo externo é então separado e afastado do oblíquo interno por dissecção romba no plano avascular, permitindo seu avanço. Incisões de relaxamento adicionais podem ser realizadas nas camadas aponeuróticas do oblíquo interno, transverso do abdome, ou bainha posterior do reto. Essas técnicas, quando aplicadas a ambos os lados da parede abdominal podem produzir até 20 cm de mobilização. Embora essa técnica em geral permita fechamento, livre de tensão, desses defeitos grandes, taxas de recidiva de até 30% foram documentadas sem o uso de reforço protético em hérnias grandes. É importante que os pacientes entendam que a protuberância lateral não é incomum após a liberação da aponeurose do oblíquo externo. Em função desses fatores, reforçamos tipicamente esse reparo com uma prótese de enxerto biológico. Essa técnica é muito útil nos pacientes que tiveram laparotomias para controle de dano realizadas ou em outras situações nas quais existem grandes defeitos herniários.[41]

Resultados dos Reparos da Hérnia Incisional

Apenas dois ensaios prospectivos randomizados compararam os reparos laparoscópico e aberto da hérnia ventral.[42,43] Embora ambos os estudos sejam pequenos, com menos de 100 pacientes em ambos os estudos combinados, os resultados tendem a favorecer a abordagem laparoscópica. As incidências de complicações pós-operatórias e recidiva foram menores nas hérnias reparadas por laparoscopia. Vários relatos retrospectivos demonstram vantagens semelhantes para a abordagem laparoscópica. Com base nos ensaios comparativos relacionados na Tabela 44-4, o reparo laparoscópico da hérnia incisional resulta em menos complicações pós-operatórias, uma taxa menor de infecção e menor recidiva da hérnia.[42-48] Até que um ensaio prospectivo randomizado apropriado seja realizado, a abordagem ideal será em grande parte baseada na experiência e preferência do cirurgião.

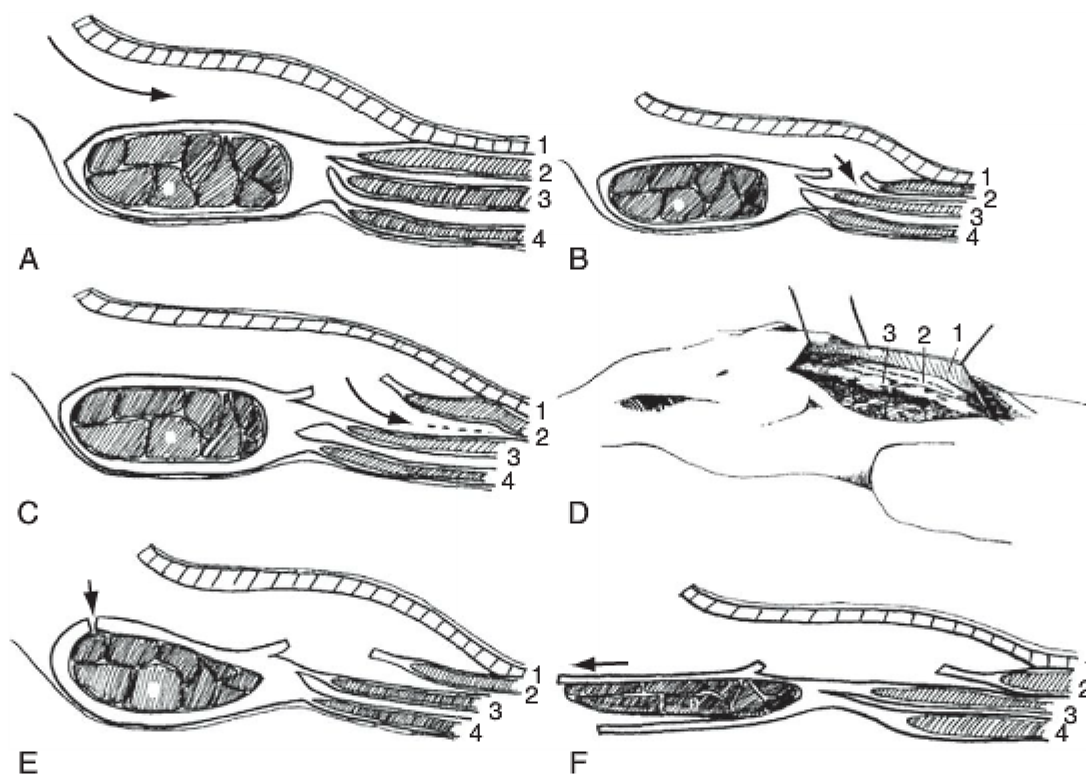


Figura 44-10 Técnica de separação de componentes. **A,** A pele e a gordura subcutânea são dissecadas livres da bainha anterior do músculo reto do abdome e da aponeurose do músculo oblíquo externo do abdome. **B,** O oblíquo externo do abdome é incisado 1 a 2 cm lateralmente ao músculo reto do abdome. **C,** O oblíquo externo do abdome é separado do oblíquo interno do abdome. **D,** A dissecção é feita em direção à linha axilar posterior. **E,** Uma extensão adicional pode ser obtida pela incisão da bainha do reto posterior acima da linha arqueada. **F,** Deve-se ter cuidado para evitar afetar os nervos e o suprimento sanguíneo que entra no reto do abdome posteriormente. (deVries Reilingh TS, van Goor H, Rosman C, et al: Components separation technique for the repair of large abdominal wall hernias. J Am Coll Surg 196:32-37, 2003.)

HÉRNIAS INCOMUNS

Hérnia de Spiegel

A hérnia de Spiegel ocorre através da fáscia de Spiegel, que é composta da camada aponeurótica entre o músculo reto medialmente e a linha semilunar lateralmente. Quase todas as hérnias de Spiegel ocorrem na linha arqueada ou abaixo dela. A ausência de fáscia do reto posterior pode contribuir para uma fraqueza inerente nessa área. Essas hérnias em geral são interparietais, com o saco herniário dissecando posteriormente à aponeurose do oblíquo externo. A maioria das hérnias de Spiegel são pequenas (1-2 cm de diâmetro) e se desenvolvem durante a quarta até a sétima década de vida. Os pacientes em geral apresentam-se com dor localizada na área, sem uma protuberância, porque a hérnia se localiza abaixo da aponeurose intacta do oblíquo externo. O ultrassom ou a TC do abdome podem ser úteis para estabelecer o diagnóstico.

Uma hérnia de Spiegel é reparada em função do risco de encarceramento associado a seu colo relativamente estreito. O local da hérnia é marcado antes da operação. Uma incisão transversa é feita sobre o defeito e levada através da aponeurose do oblíquo externo. O saco herniário é aberto e dissecado livre do colo da hérnia e excisado ou invertido. O defeito é fechado transversalmente por reparo de sutura simples dos músculos transverso do abdome e oblíquo interno, seguida por fechamento da aponeurose do oblíquo externo. Defeitos grandes são reparados usando-se uma prótese de malha. É incomum a recidiva.

Hérnia do Obturador

O canal do obturador é formado pela união dos ossos púbis e ísquio. Esse canal é coberto por uma membrana trespassada pelo nervo obturado e vasos sanguíneos. O enfraquecimento da membrana do obturador pode resultar em alargamento do canal e formação de um saco herniário, que pode levar ao encarceramento intestinal e estrangulamento. O paciente pode apresentar-se com evidência de compressão do nervo obturador, que causa dor na face medial da coxa (sinal de Howship-Romberg). Aproximadamente metade dos pacientes com hérnia do obturador apresenta-se com obstrução intestinal parcial ou completa. Se necessário, uma tomografia computadorizada do abdome pode estabelecer o diagnóstico.

A abordagem posterior, aberta ou laparoscópica, é preferida. Essa abordagem permite o acesso direto à hérnia. Pacientes com comprometimento intestinal devem ser submetidos ao reparo pré-peritoneal. Após a redução do conteúdo do saco herniário, qualquer gordura interna ao canal obturador deve ser reduzida. O nervo obturador pode ser manipulado delicadamente com gancho rombo de nervo para facilitar a redução de blocos de gordura. O forame obturador é reparado com suturas ou um pequeno pedaço de prótese de malha, com cuidado para evitar lesão do nervo e vasos obturadores.

Hérnia Lombar

As hérnias lombares podem ser congênitas ou adquiridas e ocorrem na região lombar da parede abdominal posterior. Hérnias através do triângulo lombar superior (triângulo de Grynfeltt) são mais comuns. O triângulo lombar superior é limitado pela 12ª costela, músculos paraespinhais e músculo oblíquo interno. Menos comuns são as hérnias através do triângulo lombar inferior (triângulo de Petit), que é limitado pela crista ilíaca, músculo latíssimo dorsal e músculo oblíquo externo. A fraqueza da fáscia lombodorsal através de quaisquer dessas

Tabela 44-4 Comparação de Estudos Sobre Reparo Laparoscópico e Aberto de Hérnia Ventral

ESTUDO	ANO	Nº DE PACIENTES	COMPLICAÇÕES (%)	INFECÇÃO DA MALHA (%)	INFECÇÃO DO SÍTIO CIRÚRGICO (%)	RECIDIVA (%)
McGreevy et al[45]	2003	Lap: 65	8	3	0	—
		Aberto: 71	21	0	10	—
Raftopoulos et al[46]	2003	Lap: 50	28	2	2	2
		Aberto: 22	45	0	5	18
Wright et al[48]	2002	Lap: 90	17	1	1	1
		Aberto: 90	34	1	7	4
Robbins et al[47]	2001	Lap: 18	—	6	6	—
		Aberto: 31	—	13	0	
DeMaria et al[43]	2000	Lap: 21	62	5	5	5
		Aberto: 18	72	11	22	0
Chari et al[44]	2000	Lap: 14	14	0	—	—
		Aberto: 14	14	7	—	—
Carbajo et al[42]	1999	Lap: 30	67	0	0	3
		Aberto: 30	20	10	17	6
Total		Lap: 288	39	2,8	2,8	2,8
		Aberto: 276	41	6	12	7

áreas resulta em protrusão progressiva de gordura extraperitoneal e um saco herniário. As hérnias lombares não são propensas ao encarceramento.

O reparo satisfatório com sutura é difícil em função das margens ósseas imóveis desses defeitos. O reparo é melhor executado mediante colocação de prótese de malha, que pode ser suturada às margens da hérnia. Em geral existe fáscia suficiente sobre o osso para ancorar a malha.

Hérnia Interparietal

As hérnias interparietais são raras e ocorrem quando o saco herniário se localiza entre camadas da parede abdominal. Essas hérnias ocorrem mais em incisões prévias. As hérnias de Spiegel são quase sempre interparietais.

O diagnóstico pré-operatório correto da hérnia interparietal pode ser difícil. Muitos pacientes com hérnias interparietais complicadas apresentam-se com obstrução intestinal. A TC abdominal pode ajudar no diagnóstico. Hérnias interparietais grandes em geral exigem a colocação de uma prótese de malha para fechamento. Quando isso não pode ser feito, a técnica de separação dos componentes pode ser útil para proporcionar tecidos naturais para obliterar o defeito.

Hérnia Isquiática

O forame isquiático maior pode ser um local de formação de hérnia. Essas hérnias são incomuns e difíceis de diagnosticar e, com frequência, são assintomáticas até ocorrer obstrução intestinal. O sintoma mais comum é a presença de uma massa desconfortável que aumenta lentamente na área glútea ou intraglútea. Pode ocorrer dor do nervo ciático, mas a hérnia isquiática é uma causa rara de neuralgia ciática.

Uma abordagem transperitoneal é preferida caso se suspeite de obstrução intestinal ou estrangulamento. Os conteúdos da hérnia em geral podem ser reduzidos com tração suave. O reparo com prótese de malha é geralmente preferido. Uma abordagem transglútea pode ser usada caso o diagnóstico seja certo e a hérnia seja redutível. Com o paciente em posição prona, uma incisão é feita da borda posterior do trocanter maior através da massa da hérnia. O músculo glúteo máximo é aberto, e o saco herniário, visualizado. As bordas musculares do defeito são reaproximadas com suturas interrompidas, ou o defeito é obliterado com malha.

Hérnia Perineal

As hérnias perineais são causadas por defeitos congênitos ou adquiridos e são muito incomuns. Essas hérnias também podem ocorrer após ressecção abdominoperineal ou prostatectomia perineal. O saco herniário faz protrusão pelo diafragma pélvico. Hérnias perineais primárias são raras, ocorrem mais em idosos, mulheres multíparas e podem ser bem grandes. Os sintomas em geral relacionam-se com protrusão de uma massa pelo defeito, que piora ao sentar ou ficar de pé. Uma protuberância é frequentemente detectada no exame retal-vaginal bimanual.

As hérnias perineais são geralmente reparadas por uma abordagem transabdominal ou abordagens transabdominal e perineal combinadas. Após a redução dos conteúdos do saco herniário, pequenos defeitos podem ser fechados com sutura inabsorvível, enquanto os defeitos grandes são reparados com prótese de malha.

Complicações

Infecção da Malha

As infecções da malha são complicações sérias que podem ser de tratamento muito difícil. Se o ePTFE tornar-se infectado, ele exige remoção com a resultante morbidade de outro defeito que em geral precisa ser fechado sob tensão, o que leva a inevitável recidiva. No reparo aberto da hérnia ventral, as infecções incisional e da malha não são infrequentes. Com a técnica laparoscópica e colocando um pedaço de malha sem destruir grandes retalhos de tecido subcutâneo, raramente ocorrem complicações da ferida. Em uma série de quase 1.000 pacientes que tiveram reparo laparoscópico de hérnia ventral, as infecções da malha ocorreram em menos de 1% dos casos.[49] Talvez a maior vantagem da abordagem laparoscópica para reparo de hérnias ventrais seja essa redução das complicações infecciosas.

Seromas

A formação de seroma pode ocorrer após reparo laparoscópico e aberto de hérnia ventral. No reparo aberto, drenos em geral são colocados na tentativa de obliterar o espaço morto causado pela hérnia e dissecção de tecido. Esses drenos podem causar contaminação da malha, e os seromas podem formar-se após a remoção do dreno. Com o reparo laparoscópico, o saco herniário não é ressecado, e resultará uma cavidade de seroma. A maioria desses seromas se resolverá à medida que a malha se incorpora ao saco herniário. A discussão pré-operatória com o paciente detalhando a expectativa de um seroma temporário é imperativa antes do reparo laparoscópico da hérnia ventral. Reservamos aspiração para seromas sintomáticos ou persistentes após seis a oito semanas.

Enterotomia

A lesão intestinal durante a lise de aderências pode ser catastrófica. O tratamento de uma enterotomia durante o reparo da hérnia é controvertido e depende do segmento do intestino lesado (delgado *versus* intestino grosso) e quantidade de conteúdo intestinal derramado. As opções incluem abortar o reparo da hérnia, usando um reparo de tecido primário ou tecido biológico, ou realizando um reparo protelado usando prótese de malha em três a quatro dias. Quando há contaminação grosseira, o uso de prótese de malha está contraindicado.

Referências Selecionadas

Anson BJ, McVay CB: Inguinal hernia: The anatomy of the region. Surg Gynecol Obstet 66:186, 1938.

Condon RE: Surgical anatomy of the transversus abdominis and transversalis fascia. Ann Surg 173:1, 1971.

Nyhus LM: An anatomic reappraisal of the posterior inguinal wall, with special consideration of the iliopubic tract and its relation to groin hernias. Surg Clin North Am 44:1305, 1960.

Essas três referências são descrições clássicas da anatomia da virilha. Todas são bem ilustradas.

Anthony T, Bergen PC, Kim LT, ET al: Factors affecting recurrence following incisional hemiorrhaphy. World J Surg 24:95-100, 2000.

Excelente relato comparando reparos primário e com malha para hérnia incisional no hospital da Administração de Veteranos.

EU Hernia Trialists Collaboration: Repair of groin hernia with synthetic mesh. Meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Surg 235:322-332, 2002.

Excelente metanálise de reparos livres de tensão comparados com outros métodos. Ela demonstra uma redução de 60% na recidiva entre reparos com malha.

Gilbert AI: Sutureless repair of inguinal hernia. Am J Surg 163:331, 1992.

Esse relato descreve o reparo "tampão e remendo" livre de tensão da hérnia inguinal.

Lichtenstein IL, Shulman AG, Amid PK, ET al: The tension-free hernioplasty. Am J Surg 157:188, 1989.

Esse artigo relata resultados excelentes de um grande número de reparos de hérnia livres de tensão.

Lowham AS, Filipi CJ, Fitzgibbons RJ Jr: Mechanisms of hernia recurrence after preperitoneal mesh repair: Traditional and laparoscopic. Ann Surg 225:422-431, 1997.

Esse artigo esboça as importantes causas de recidiva da hérnia inguinal. Esses princípios também se aplicam a outras hérnias.

Stoppa RE: The treatment of complicated groin and incisional hernias. World J Surg 13:545, 1989.

Referência descrevendo o reforço protético gigante do reparo do saco visceral (Stoppa) e suas indicações.

Referências

1. Bradley M, Morgan D, Pentlow B, et al: The groin hernia: An ultrasound diagnosis? Ann R Coll Surg Engl 85:178-180, 2003.
2. Della Santa V, Groebli Y: [Diagnosis of non-hernia groin masses]. Ann Chir 125:179-183, 2000.
3. Fitzgibbons RJ, Jr., Giobbie-Hurder A, Gibbs JO, et al: Watchful waiting vs repair of inguinal hernia in minimally symptomatic men: A randomized clinical trial. JAMA 295: 285-292, 2006.
4. Kugel RD: Minimally invasive, nonlaparoscopic, preperitoneal, and sutureless, inguinal herniorrhaphy. Am J Surg 178:298-302, 1999.
5. Kingsnorth AN, Porter CS, Bennett DH, et al: Lichtenstein patch or Perfix plug-and-patch in inguinal hernia: A prospective double-blind randomized controlled trial of short-term outcome. Surgery 127:276-283, 2000.
6. Kingsnorth AN, Wright D, Porter CS, et al: Prolene Hernia System compared with Lichtenstein patch: A randomised double blind study of short-term and medium-term outcomes in primary inguinal hernia repair. Hernia 6:113-119, 2002.
7. Nienhuijs SW, van Oort I, Keemers-Gels ME, et al: Randomized trial comparing the Prolene Hernia System, mesh plug repair and Lichtenstein method for open inguinal hernia repair. Br J Surg 92:33-38, 2005.
8. Vironen J, Nieminen J, Eklund A, et al: Randomized clinical trial of Lichtenstein patch or Prolene Hernia System for inguinal hernia repair. Br J Surg 93:33-39, 2006.
9. Voyles CR, Hamilton BJ, Johnson WD, et al: Meta-analysis of laparoscopic inguinal hernia trials favors open hernia repair with preperitoneal mesh prosthesis. Am J Surg 184:6-10, 2002.
10. Liem MS, van Duyn EB, van der Graaf Y, et al: Recurrences after conventional anterior and laparoscopic inguinal hernia repair: a randomized comparison. Ann Surg 237:136-141, 2003.
11. Bringman S, Ramel S, Heikkinen TJ, et al: Tension-free inguinal hernia repair: TEP versus mesh-plug versus Lichtenstein. A prospective randomized controlled trial. Ann Surg 237:142-147, 2003.
12. Lal P, Kajla RK, Chander J, et al: Randomized controlled study of laparoscopic total extraperitoneal versus open Lichtenstein inguinal hernia repair. Surg Endosc 17:850-856, 2003.
13. Neumayer L, Giobbie-Hurder A, Jonasson O, et al: Open mesh versus laparoscopic mesh repair of inguinal hernia. N Engl J Med 350:1819-1827, 2004.
14. Repair of groin hernia with synthetic mesh: Meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Surg 235:322-332, 2002.
15. Neumayer LA, Gawande AA, Wang J, et al: Proficiency of surgeons in inguinal hernia repair: Effect of experience and age. Ann Surg 242:344-348; discussion, 348-352, 2005.
16. Stoppa RE: The treatment of complicated groin and incisional hernias. World J Surg 13:545-554, 1989.
17. Taylor EW, Byrne DJ, Leaper DJ, et al: Antibiotic prophylaxis and open groin hernia repair. World J Surg 21:811-814; discussion, 814-815, 1997.
18. Grant AM, Scott NW, O'Dwyer PJ: Five-year follow-up of a randomized trial to assess pain and numbness after laparoscopic or open repair of groin hernia. Br J Surg 91:1570-1574, 2004.
19. Nienhuijs SW, Boelens OB, Strobbe LJ: Pain after anterior mesh hernia repair. J Am Coll Surg 200:885-889, 2005.
20. Picchio M, Palimento D, Attanasio U, et al: Randomized controlled trial of preservation or elective division of ilioinguinal nerve on open inguinal hernia repair with polypropylene mesh. Arch Surg 139:755-758; discussion 759, 2004.

21. Johansson B, Hallerback B, Glise H, et al: Laparoscopic mesh versus open preperitoneal mesh versus conventional technique for inguinal hernia repair: A randomized multicenter trial (SCUR Hernia Repair Study). Ann Surg 230:225-231, 1999.
22. Juul P, Christensen K: Randomized clinical trial of laparoscopic versus open inguinal hernia repair. Br J Surg 86:316-319, 1999.
23. Lichtenstein IL, Shulman AG, Amid PK, et al: The tension-free hernioplasty. Am J Surg 157:188-193, 1989.
24. Swanstrom LL: Laparoscopic hernia repairs: The importance of cost as an outcome measurement at the century's end. Surg Clin North Am 80:1341-1351, 2000.
25. Wright BE, Beckerman J, Cohen M, et al: Is laparoscopic umbilical hernia repair with mesh a reasonable alternative to conventional repair? Am J Surg 184:505-508; discussion, 508-509, 2002.
26. Lowham AS, Filipi CJ, Fitzgibbons RJ Jr, et al: Mechanisms of hernia recurrence after preperitoneal mesh repair: Traditional and laparoscopic. Ann Surg 225:422-431, 1997.
27. Haapaniemi S, Gunnarsson U, Nordin P, et al: Reoperation after recurrent groin hernia repair. Ann Surg 234:122-126, 2001.
28. Janu PG, Sellers KD, Mangiante EC: Recurrent inguinal hernia: Preferred operative approach. Am Surg 64:569-573; discussion, 573-564, 1998.
29. Nyhus LM, Pollak R, Bombeck CT, et al: The preperitoneal approach and prosthetic buttress repair for recurrent hernia: The evolution of a technique. Ann Surg 208:733-737, 1988.
30. Shulman AG, Amid PK, Lichtenstein IL: The 'plug' repair of 1402 recurrent inguinal hernias: 20-year experience. Arch Surg 125:265-267, 1990.
31. Simons MP, Kleijnen J, van Geldere D, et al: Role of the Shouldice technique in inguinal hernia repair: A systematic review of controlled trials and a meta-analysis. Br J Surg 83:734-738, 1996.
32. Read RC, Yoder G: Recent trends in the management of incisional herniation. Arch Surg 124:485-488, 1989.
33. Rucinski J, Margolis M, Panagopoulos G, et al: Closure of the abdominal midline fascia: Meta-analysis delineates the optimal technique. Am Surg 67:421-426, 2001.
34. Arroyo A, Garcia P, Perez F, et al: Randomized clinical trial comparing suture and mesh repair of umbilical hernia in adults. Br J Surg 88:1321-1323, 2001.
35. Muschaweck U: Umbilical and epigastric hernia repair. Surg Clin North Am 83:1207-1221, 2003.
36. Luijendijk RW, Hop WC, van den Tol MP, et al: A comparison of suture repair with mesh repair for incisional hernia. N Engl J Med 343:392-398, 2000.
37. Anthony T, Bergen PC, Kim LT, et al: Factors affecting recurrence following incisional herniorrhaphy. World J Surg 24:95-100; discussion, 101, 2000.
38. Leber GE, Garb JL, Alexander AI, et al: Long-term complications associated with prosthetic repair of incisional hernias. Arch Surg 133:378-382, 1998.
39. de Vries Reilingh TS, van Geldere D, Langenhorst B, et al: Repair of large midline incisional hernias with polypropylene mesh: Comparison of three operative techniques. Hernia 8:56-59, 2004.
40. Rives J, Pire JC, Flament JB, et al: [Treatment of large eventrations. New therapeutic indications apropos of 322 cases]. Chirurgie 111:215-225, 1985.
41. Ewart CJ, Lankford AB, Gamboa MG: Successful closure of abdominal wall hernias using the components separation technique. Ann Plast Surg 50:269-273; discussion, 273-264, 2003.
42. Carbajo MA, Martin del Olmo JC, Blanco JI, et al: Laparoscopic treatment vs open surgery in the solution of major incisional and abdominal wall hernias with mesh. Surg Endosc 13:250-252, 1999.
43. DeMaria EJ, Moss JM, Sugerman HJ: Laparoscopic intraperitoneal polytetrafluoroethylene (PTFE) prosthetic patch repair of ventral hernia: Prospective comparison to open prefascial polypropylene mesh repair. Surg Endosc 14:326-329, 2000.
44. Chari R, Chari V, Eisenstat M, et al: A case controlled study of laparoscopic incisional hernia repair. Surg Endosc 14:117-119, 2000.
45. McGreevy JM, Goodney PP, Birkmeyer CM, et al: A prospective study comparing the complication rates between laparoscopic and open ventral hernia repairs. Surg Endosc 17:1778-1780, 2003.
46. Raftopoulos I, Vanuno D, Khorsand J, et al: Comparison of open and laparoscopic prosthetic repair of large ventral hernias. J Soc Laparoendosc Surg 7:227-232, 2003.
47. Robbins SB, Pofahl WE, Gonzalez RP: Laparoscopic ventral hernia repair reduces wound complications. Am Surg 67:896-900, 2001.
48. Wright BE, Niskanen BD, Peterson DJ, et al: Laparoscopic ventral hernia repair: Are there comparative advantages over traditional methods of repair? Am Surg 68:291-295; discussion, 295-296, 2002.
49. Heniford BT, Park A, Ramshaw BJ, et al: Laparoscopic repair of ventral hernias: Nine years' experience with 850 consecutive hernias. Ann Surg 238:391-399; discussion, 399-400, 2003.

45 CAPÍTULO

Abdome Agudo

Russell G. Postier, MD e Ronald A. Squires, MD

DEFINIÇÃO

A expressão *abdome agudo* refere-se a sinais e sintomas de dor e sensibilidade abdominal, uma manifestação clínica que, em geral, requer terapia cirúrgica de emergência. Esse cenário clínico desafiador requer um trabalho completo e rápido para determinar a necessidade de intervenção cirúrgica e para dar início à terapia adequada. Muitas doenças, algumas das quais não são intra-abdominais e não exigem intervenção cirúrgica, podem provocar dor e sensibilidade abdominal agudas. Portanto, todo esforço deve ser feito para se fazer o diagnóstico correto a fim de que a terapia escolhida, em geral por laparoscopia ou laparotomia, seja apropriada.

O diagnóstico associado ao abdome agudo varia conforme a idade e o sexo.[1,2] A apendicite é mais comum em jovens, enquanto a doença biliar, a obstrução intestinal, a isquemia e o infarto intestinal e a diverticulite são mais comuns em pacientes idosos. O Capítulo 71 trata especificamente da dor abdominal em crianças. A maioria desses diagnósticos resulta de infecção, obstrução, isquemia e perfuração.

As causas não cirúrgicas do abdome agudo podem ser divididas em três categorias: endócrinas e metabólicas, hematológicas, e por toxinas e drogas[3] (Tabela 45-1). As causas endócrinas e metabólicas incluem uremia, crises diabéticas, crises addisonianas, porfiria intermitente aguda, hiperlipoproteinemia aguda e febre mediterrânea hereditária. Os distúrbios hematológicos são crises de célula falciforme, leucemia aguda e outras discrasias sanguíneas. As toxinas e drogas que provocam abdome agudo incluem envenenamento por chumbo e outros por metais pesados, abstinência de narcótico e envenenamento por picada da aranha viúva negra. É importante considerar essas possibilidades ao avaliar o paciente com dor abdominal aguda.

Dada a natureza potencialmente cirúrgica do abdome agudo, uma avaliação rápida é necessária (Tabela 45-2). A avaliação é realizada na ordem habitual, do histórico clínico do paciente, seguindo-se o exame físico, exames laboratoriais e estudos por imagem. Embora os estudos por imagem tenham aumentado a precisão do diagnóstico, a principal parte da avaliação continua sendo um histórico clínico completo e um exame físico cuidadoso. Os estudos laboratoriais e por imagem, embora geralmente necessários, são orientados pelos achados do histórico e do exame físico.

ANATOMIA E FISIOLOGIA

Por conveniência, a dor abdominal divide-se em componentes visceral ou parietal. A dor abdominal tende a ser vaga e imprecisamente localizada em epigástrio, região periumbilical ou hipogastro, dependendo de sua origem do intestino embrionário anterior, médio e posterior (Fig. 45-1). Em geral é consequência de distensão de uma víscera oca. A dor na parede abdominal corresponde às raízes de nervo segmentar que inervam o peritônio e tende a ser mais aguda e mais bem localizada. A dor referida é a dor percebida em um local distante da fonte do estímulo. Por exemplo, a irritação do diafragma pode produzir dor no ombro. A Tabela 45-3 relaciona locais comuns de dor referida e suas respectivas fontes. Estabelecer se a dor é visceral, parietal ou referida é importante e, em geral, isso pode ser feito com um histórico clínico cuidadoso.

A introdução de bactérias ou irritantes químicos na cavidade peritoneal pode provocar um extravasamento de líquido da membrana peritoneal. O peritônio responde à inflamação com maior fluxo sanguíneo, maior permeabilidade e formação de exsudato fibrinoso em sua superfície. O intestino também desenvolve paralisia local ou generalizada. A superfície fibrinosa e

Tabela 45-1 Causas Não Cirúrgicas de Abdome Agudo

Causas Endócrinas e Metabólicas
Uremia
Crises diabéticas
Crises addisonianas
Porfiria intermitente aguda
Febre mediterrânea hereditária
Causas Hematológicas
Crises de célula falciforme
Leucemia aguda
Outras discrasias sanguíneas
Toxinas e Drogas
Envenenamento por chumbo
Envenenamento por outro metal pesado
Abstinência de narcótico
Envenenamento por aranha viúva negra

Tabela 45-2 Condições Cirúrgicas de Abdome Agudo

Hemorragia
Trauma de órgão sólido
Aneurisma arterial roto ou com extravasamento
Gravidez ectópica rompida
Divertículo gastrointestinal com sangramento
Malformação arteriovenosa do trato gastrointestinal
Ulceração intestinal
Fístula aortoduodenal após enxerto vascular aórtico
Pancreatite hemorrágica
Síndrome de Mallory-Weiss
Ruptura espontânea do baço
Infecção
Apendicite
Colecistite
Diverticulite de Meckel
Abscesso hepático
Abscesso diverticular
Abscesso do psoas
Perfuração
Úlcera gastrointestinal perfurada
Câncer gastrointestinal perfurado
Síndrome de Boerhaave
Divertículo perfurado
Obstrução
Obstrução do intestino delgado ou grosso relacionada a aderência
Volvo do sigmoide
Volvo do ceco
Hérnias encarceradas
Doença intestinal inflamatória
Neoplasia maligna gastrointestinal
Intussuscepção
Isquemia
Doença de Buerger
Trombose ou embolia mesentérica
Torção do ovário
Colite isquêmica
Torção testicular
Hérnias estranguladas

uma redução do movimento intestinal provocam aderência entre o intestino e o omento ou a parede abdominal e ajudam a localizar a inflamação. Como resultado, um abscesso pode produzir dor localizada aguda com ruídos hidroaéreos e função gastrointestinal normais, enquanto um processo difuso, como uma úlcera duodenal perfurada, produz dor abdominal generalizada com diminuição da motilidade intestinal. A peritonite pode afetar toda a cavidade abdominal ou uma porção do peritônio visceral ou parietal.

A peritonite é uma inflamação peritoneal de qualquer causa. Em geral, é reconhecida no exame físico por sensibilidade intensa à palpação, com ou sem descompressão brusca positiva e retraimento abdominal à compressão. A peritonite em geral é secundária a um ataque inflamatório, com mais frequência infecções por microrganismos entéricos Gram-negativos ou anaeróbios. Pode resultar de inflamação não infeciosa, sendo um exemplo comum a pancreatite. A peritonite primária ocorre mais em crianças e, com mais frequência, deve-se a infecção por *Pneumococcus* ou espécies de *Streptococcus* hemolítico.[4] Adultos com doença renal em estádio terminal sob diálise peritoneal podem desenvolver infecções do líquido peritoneal, sendo os cocos Gram-positivos os microrganismos mais comuns[5]. Adultos com ascite e cirrose podem desenvolver peritonite primária e, nesses casos, os microrganismos em geral são *Escherichia coli* e espécies de *Klebsiella*.

HISTÓRICO

Um histórico clínico detalhado e organizado é essencial para se formular um diagnóstico diferencial preciso e o esquema de tratamento subsequente. Os avanços na técnica de imagem não podem e nunca substituirão a necessidade de um exame à beira do leito por um médico competente. O histórico precisa focalizar não só a investigação das queixas de dor mas também os problemas antecedentes e os sintomas associados. As perguntas precisam ser abertas sempre que possível e estruturadas para revelar o início, o tipo, a localização, a duração, a irradiação e a cronologia da dor vivenciada. É tentador fazer perguntas como "a dor é aguda?" ou "comer piora a dor?" Esse estilo específico "sim ou não" pode apressar a tomada do histórico clínico, por não permitir que o paciente conte a história, mas contribui para a perda de detalhes vitais e potencialmente para o desvio das respostas. Um estilo melhor de questionamento deveria ser "como você sente a dor?" ou "alguma coisa melhora ou piora a dor?". Com frequência, pode-se obter mais informação observando-se como o paciente descreve a dor vivenciada. A identificação da dor com um dedo em geral indica dor muito mais localizada e típica de inervação parietal ou inflamação peritoneal, em comparação com a ilustração da área de desconforto com a palma da mão, que é mais típica de desconforto visceral do intestino ou doença de órgão sólido.

A intensidade e a gravidade da dor relacionam-se com a lesão do tecido subjacente. O início súbito de dor excruciante sugere condições como perfuração intestinal ou embolização arterial com isquemia, embora outras condições como cólica biliar possam manifestar-se subitamente também. A dor que se desenvolve e piora ao longo de várias horas é típica de condições de inflamação progressiva ou infecção, como colecistite, colite ou obstrução intestinal. O relato de piora progressiva, ao contrário de episódios intermitentes de dor, pode ajudar a diferenciar processos infecciosos que pioram com o tempo, em oposição à dor espasmódica, em cólica associada à obstrução intestinal, cólica biliar consequente a obstrução do ducto cístico, ou obstrução genitourinária (Figs. 45-2 a 45-4). Da mesma forma que o tipo de dor, sua localização e irradiação também são importantes. A lesão ou inflamação do tecido pode deflagrar tanto dor

VÍSCERAS	INERVAÇÃO SEGMENTAR	NERVOS	PLEXO
Esôfago, traqueia, brônquios	Vago	Cardíaco sup.* Cardíaco médio Cardíaco inf.	
Coração e arco aórtico	T1-T3 ou T4	Cardíaco torácico	Cardíaco Pulmonar*
Estômago	T5-T7		
Trato biliar	T6-T8		
Intestino delgado	T8-T10		
Rim	T10-L1	Esplâncnico maior	Celíaco e adrenal*
Cólon	T10-L1	Esplâncnico menor	
Fundo uterino	T10-L1	Esplâncnico mínimo	Renal Espermático* Ovariano
Cérvice uterina			Pré-aórtico Mesentérico inf. Hipogástrico sup. Bexiga* Próstata* Útero
Bexiga	S_2-S_4	Sacral Parassimpático Bexiga Cérvice Reto	
Reto			

* Nenhuma fibra sensorial conhecida nos ramos simpáticos.

Figura 45-1 **Inervação sensorial da víscera.** (De White JC, Sweet WH: Pain and the neurosurgeon. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1969, p. 526.)

somática como visceral. A dor de órgão sólido visceral no abdome é generalizada no quadrante do órgão envolvido, como dor do fígado através do quadrante superior direito do abdome. A dor do intestino delgado é percebida como dor periumbilical pouco localizada, enquanto a dor do cólon é centralizada entre o umbigo e a sínfise pubiana. Conforme a inflamação se expande para envolver a superfície peritoneal, as fibras de nervo parietal provenientes da coluna permitem sensação focal e intensa. Essa combinação de inervação é responsável pela dor periumbilical difusa clássica da apendicite inicial, que depois se transforma em dor focal intensa no abdome inferior direito, no ponto de McBurney. Se o médico focalizar o tipo da dor atual e não investigar completamente seu início e evolução, ele não perceberá esses indícios fortes do histórico (Figs. 45-5 e 45-6). A dor também pode se estender além do local da doença. O fígado divide parte de sua inervação com o diafragma e pode criar dor referida ao ombro direito mediada pelas raízes nervosas de C3 a C5. A dor genitourinária é outra fonte de dor que comumente tem um padrão de irradiação. Os sintomas são primariamente na região do flanco, originando-se dos nervos esplâncnicos de T11 a L1, mas a dor em geral irradia-se para o escroto ou lábios pelo plexo hipogástrico de S2-S4.

As atividades que aumentam ou aliviam a dor também são importantes. Comer em geral piora a dor da obstrução intestinal, da cólica biliar, da pancreatite, da diverticulite ou da perfuração intestinal. O alimento pode aliviar a dor da úlcera péptica não perfurada ou da gastrite. Os médicos em geral reconhecem que estão avaliando peritonite durante o histórico. Os pacientes com inflamação peritoneal evitam qualquer atividade que estique ou empurre o abdome. Eles descrevem piora da dor com qualquer movimento súbito do corpo e julgam ocorrer menos dor quando flexionam os joelhos. A ida de carro até o hospital pode ser agonizante, com o paciente sentindo qualquer solavanco no trajeto.

Os sintomas associados podem ser indícios importantes do diagnóstico. Náuseas, vômito, constipação, diarreia, prurido, melena, hematoquezia ou hematúria podem todos ser sintomas úteis se presentes e reconhecidos. O vômito pode ser conse-

Tabela 45-3 Locais de Dor Referida e Suas Causas

Ombro Direito
Fígado
Vesícula biliar
Hemidiafragma direito
Ombro Esquerdo
Coração
Cauda do pâncreas
Baço
Hemidiafragma esquerdo
Escroto e Testículos
Ureter

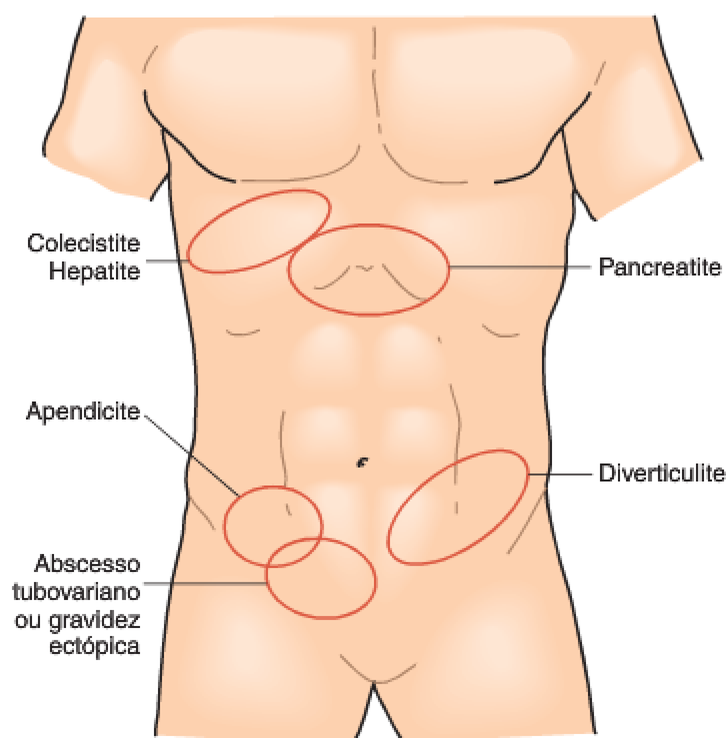


Figura 45-2 Característica da dor: dor gradual, progressiva.

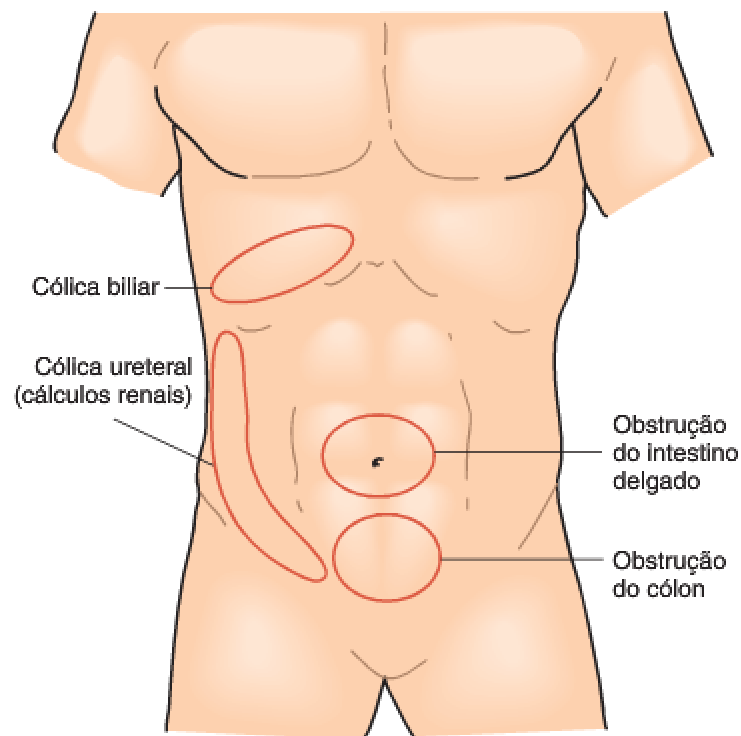


Figura 45-3 Característica da dor: dor em cólica, com cãibras, intermitente.

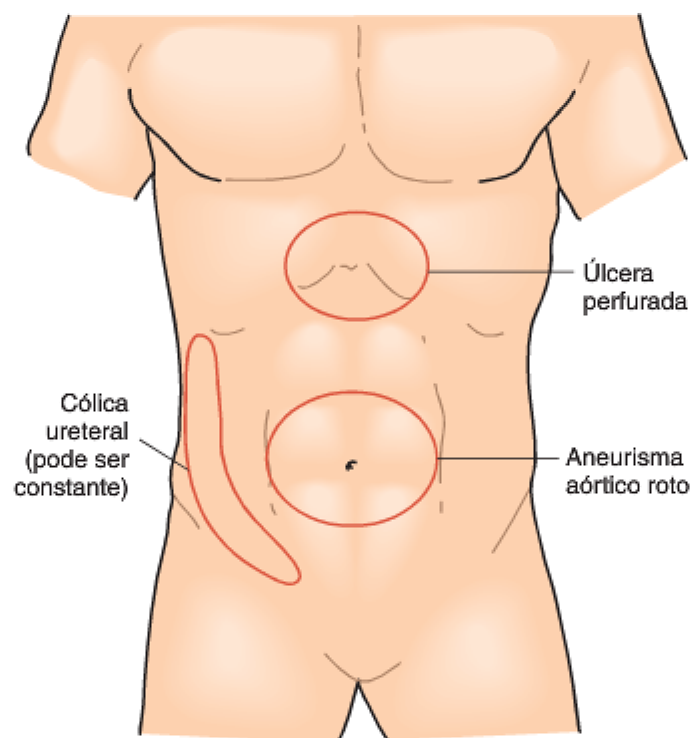


Figura 45-4 Característica da dor: dor súbita grave.

quente a dor abdominal intensa de qualquer etiologia ou proveniente de obstrução intestinal mecânica ou íleo. É mais provável que o vômito preceda o início de dor abdominal significativa em muitas condições clínicas, enquanto a dor de um abdome agudo *cirúrgico* manifesta-se primeiro e estimula o vômito pelas fibras eferentes medulares que são deflagradas pelas fibras aferentes da dor visceral. A constipação ou obstipação pode resultar tanto de obstrução mecânica quanto de redução da peristalse. Pode representar o problema primário e exigir laxativos e agentes procinéticos, ou simplesmente ser um sintoma de uma condição subjacente. Um histórico cuidadoso inclui se o paciente continua a expelir gases ou fezes pelo reto. A obstrução completa tem mais probabilidade de associar-se a isquemia intestinal subsequente ou perfuração, devido à distensão maciça que pode ocorrer. A diarreia associa-se a várias causas clínicas de abdome agudo, inclusive enterite infecciosa, doença intestinal inflamatória e contaminação parasitária. A diarreia com sangue pode ser observada nessas condições, da mesma forma que na isquemia colônica.

O histórico clínico do passado pode potencialmente ser mais útil que qualquer outra parte isolada da avaliação do paciente. As doenças e diagnósticos anteriores podem aumentar ou reduzir bastante a probabilidade de determinadas condições que de outro modo não seriam altamente consideradas. Os pacientes podem, por exemplo, relatar que a dor atual é muito semelhante à passagem de um cálculo renal que vivenciaram uma década antes. Por sua vez, um histórico anterior de apendicectomia, doença inflamatória pélvica ou colecistectomia pode configurar significativamente o diagnóstico diferencial. Durante o exame abdominal, todas as cicatrizes no abdome precisam ser levadas em conta no histórico clínico obtido.

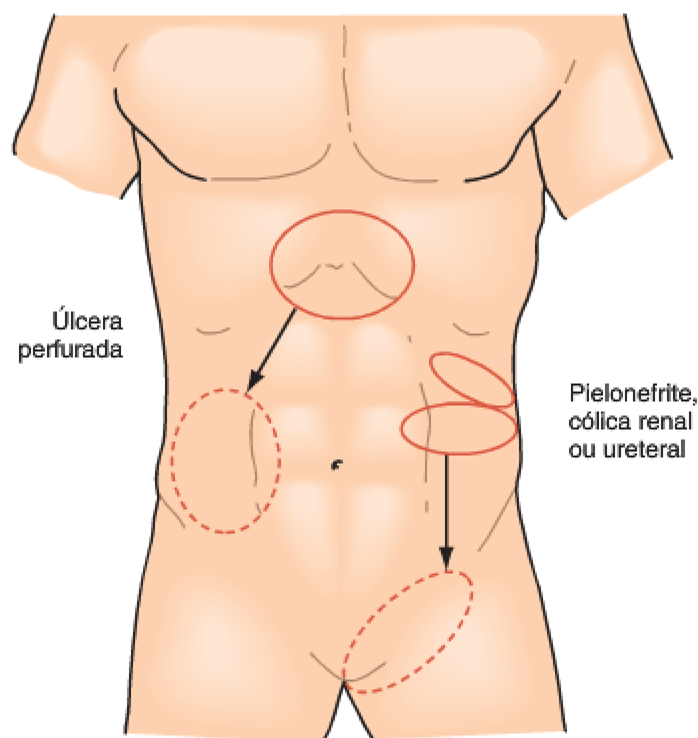


Figura 45-5 Dor referida. Os *círculos inteiros* são os locais primários ou de maior intensidade de dor.

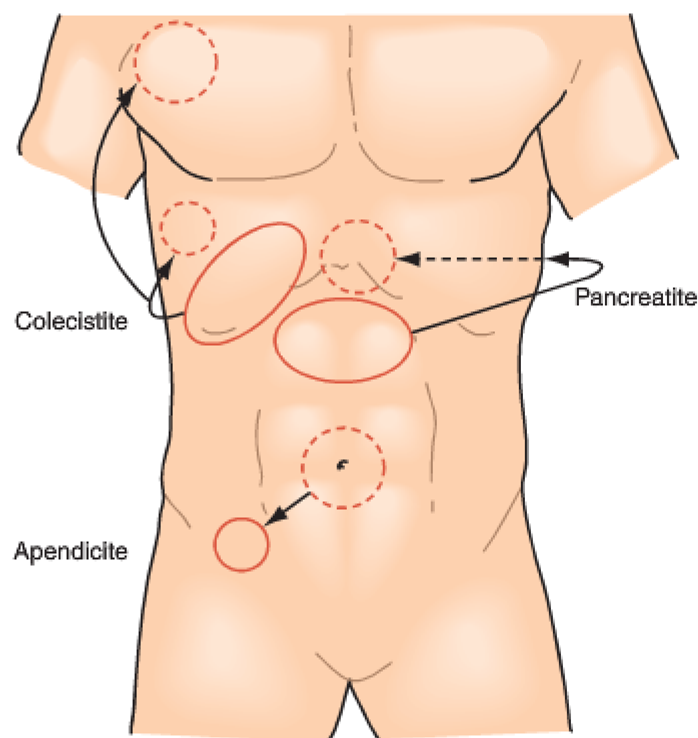


Figura 45-6 Dor referida. Os *círculos inteiros* são os locais primários ou de maior intensidade de dor.

Um relato de medicamentos e um relato ginecológico de pacientes do sexo feminino são muito importantes. Os medicamentos podem tanto criar condições abdominais agudas ou mascarar seus sintomas. Embora uma discussão ampla do impacto de todos os medicamentos esteja além do objetivo deste capítulo, várias classes de medicamentos comuns merecem menção. Os narcóticos em alta dosagem podem interferir na atividade intestinal e provocar obstipação e obstrução. Os narcóticos podem também contribuir para espasmo do esfíncter de Oddi e exacerbar a dor biliar ou pancreática. Nitidamente, também podem suprimir a sensação de dor e alterar o estado mental, que pode prejudicar a capacidade de diagnosticar com precisão a condição. Os antiinflamatórios não esteroides associam-se a maior risco de inflamação gastrointestinal superior e perfuração, enquanto os esteroides podem bloquear a produção protetora de muco gástrico pelas células principais e reduzir a reação inflamatória à infecção, incluindo peritonite avançada.

Como classe, os agentes imunossupressores aumentam o risco dos pacientes de adquirir uma variedade de doenças bacterianas e virais e embotam a resposta inflamatória, diminuindo a dor presente e a resposta fisiológica geral. Os anticoagulantes são muito mais prevalentes nos pacientes em emergência à medida que a população envelhece. Essas drogas podem ser a causa de sangramentos gastrointestinais, hemorragias retroperitoneais ou hematomas do revestimento do reto. Também podem complicar o preparo pré-operatório do paciente e podem causar morbidade substancial se sua utilização não for reconhecida. Por fim, as drogas recreacionais podem ter influência nos pacientes com abdome agudo. O alcoolismo crônico associa-se fortemente à coagulopatia e hipertensão porta proveniente de doença hepática. A cocaína e a metanfetamina podem promover uma intensa reação vasoespástica, que pode provocar hipertensão com risco a vida, e também isquemia cardíaca ou intestinal.

A saúde ginecológica, e especificamente a história das menstruações, é crucial na avaliação de dor abdominal inferior em mulheres jovens. A probabilidade de gravidez ectópica, doença inflamatória pélvica, dor entre as menstruações ou endometriose grave é muito influenciada pelos detalhes da história ginecológica.

Muito pouco mudou na técnica ou nos objetivos da tomada do histórico clínico desde que Zachary Cope publicou pela primeira vez seu artigo clássico sobre o diagnóstico de dor abdominal aguda em 1921.[6] Uma exceção é a aplicação de computadores à denominada arte da tomada do histórico, que foi amplamente estudada na Europa[7-11]. Os dados foram coletados por médicos em detalhados formulários padronizados, durante o histórico e o exame físico e registrados em computadores programados com um banco de dados médicos de doenças e seus sinais e sintomas associados. O diagnóstico gerado por computador com base em probabilidades matemáticas foi até 20% mais acurado que o diagnóstico estabelecido por médicos que usavam seus próprios métodos. Melhoria estatisticamente significativa foi identificada em laparotomia em momento oportuno, no encurtamento das estadas hospitalares e menor necessidade de operação e hospitalização[7]. Entretanto, é importante e interessante observar que a melhoria estatisticamente significativa na precisão e na eficácia tem sido percebida sem assistência de computador quando formulários padronizados semelhantes são usados para a coleta de dados. Isso também foi observado nos situações de trauma e terapia intensiva.

EXAME FÍSICO

Um exame físico organizado e previdente é crítico para o desenvolvimento de um diagnóstico diferencial acurado e do subsequente algoritmo de tratamento. Apesar das novas tecnologias, incluindo tomografia computadorizada de alta resolução (TC), ultrassonografia e ressonância magnética (RM), o exame físico ainda é a parte-chave da avaliação do paciente e não deve ser minimizada sua importância. Um médico experiente será capaz de desenvolver um diagnóstico diferencial breve e preciso na maioria dos pacientes quando conclui o histórico e

o exame físico. Os estudos por imagem e laboratoriais podem então ser utilizados para confirmação adicional das suspeitas, reordenamento dos diagnósticos diferenciais propostos ou, menos comumente, para sugerir possibilidades incomuns ainda não consideradas.

O exame físico sempre começa com a inspeção geral do paciente, seguida pela inspeção do próprio abdome. Os pacientes com irritação peritoneal experimentam piora da dor com qualquer atividade que movimenta ou distende o peritônio. Tipicamente, esses pacientes se deitam muito imóveis no leito durante a avaliação e, em geral, mantêm os joelhos e os quadris flexionados para reduzir a tensão na parede abdominal anterior. O estado da doença que provoca a dor sem irritação peritoneal, como intestino isquêmico e cólica biliar e ureteral, faz com que os pacientes mudem continuamente de posição no leito enquanto tentam achar uma posição que reduza seu desconforto (Fig. 45-7). Outros indícios importantes, como palidez, cianose e diaforese, podem também ser observados durante a inspeção geral.

A inspeção abdominal direciona-se ao contorno do abdome, inclusive se ele parece distendido ou escafoide ou se um efeito de massa localizada é observado. Dá-se atenção especial a todas as cicatrizes presentes e, se de natureza cirúrgica, as cicatrizes precisam ser correlacionadas com a história cirúrgica pregressa relatada. Hérnias fasciais podem ser suspeitadas e confirmadas durante a palpação da parede abdominal. Evidências de eritema ou edema da pele podem sugerir celulite da parede abdominal, enquanto equimoses são algumas vezes observadas com infecções necrosantes mais profundas da fáscia ou de estruturas abdominais como o pâncreas.

A ausculta pode dar informação útil sobre o trato gastrointestinal e o sistema vascular. Ruídos intestinais são tipicamente avaliados quanto à sua quantidade e qualidade. Um abdome silencioso sugere íleo, enquanto ruídos intestinais hiperativos são encontrados na enterite e no intestino isquêmico precoce. A altura e o padrão dos ruídos são também considerados. A obstrução mecânica do intestino caracteriza-se por ruídos "metálicos" em tom alto, que tendem a ocorrer em salvas e associam-se a dor. Distantes, os sons em "eco" em geral estão presentes quando existe distensão luminal significativa. Sopros ouvidos no abdome refletem fluxo sanguíneo turbulento no sistema vascular. São com mais frequência encontrados no quadro de estenose arterial de alto grau, de 70% a 95%, mas podem também ser ouvidos caso exista uma fístula arteriovenosa. O médico também pode delicadamente testar a localização e o grau de dor durante a ausculta variando a posição e a intensidade da pressão aplicada com o estetoscópio. Esses dados podem então ser comparados com os achados durante a palpação e avaliados quanto à consistência. Ainda que muitos pacientes tentem intencionalmente iludir seu médico, alguns podem exagerar suas queixas de dor para que não sejam desconsideradas ou suavizadas.

A percussão é utilizada para avaliar distensão gasosa do intestino, ar livre intra-abdominal, grau de ascite ou presença de inflamação peritoneal. A hiper-ressonância, denominada *timpanismo à percussão*, é característica de alças do intestino subjacente cheias de gas. No quadro de obstrução intestinal ou íleo, esse timpanismo é ouvido em todos os quadrantes, exceto o superior direito, onde o fígado se localiza sob a parede abdominal. Se for identificada macicez localizada à percussão em qualquer área que não o quadrante superior direito, considera-se que há uma massa abdominal deslocando o intestino. Quando a macicez do fígado é perdida e a ressonância é uniforme, suspeita-se de ar livre intra-abdominal. Esse ar surge e coleta-se abaixo da parede abdominal anterior quando o paciente está na posição supina. Detecta-se ascite procurando-se flutuação da cavidade abdominal. Uma onda de líquido ou ondulação

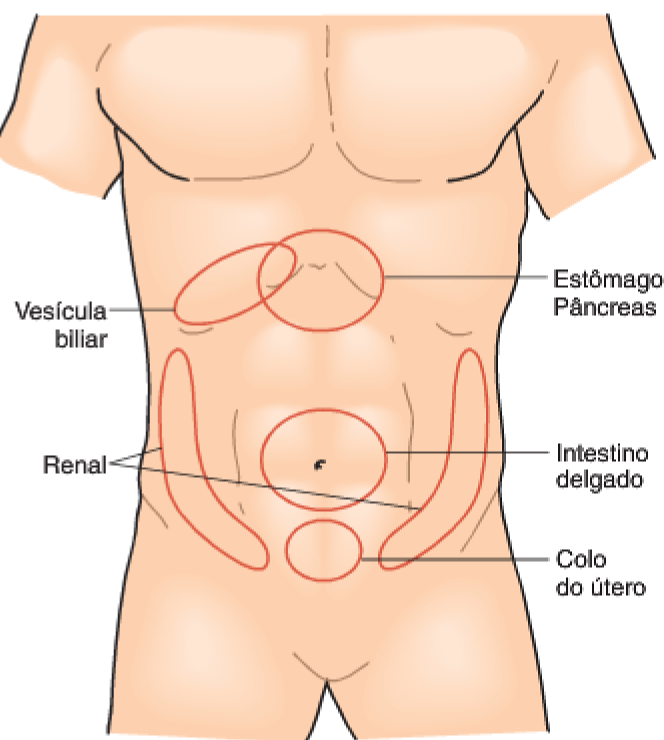


Figura 45-7 Locais comuns de dor visceral.

pode ser gerada por uma compressão firme e rápida do abdome lateral. A onda resultante desloca-se então pela parede abdominal. O movimento do tecido adiposo no abdome obeso pode ser confundido com uma onda de líquido. Exames falso-positivos podem ser evitados pressionando-se a superfície ulnar da palma aberta no tecido mole de linha média da parede abdominal para minimizar qualquer movimento do tecido gorduroso enquanto se produz a onda com a mão oposta.

A peritonite também é avaliada por percussão. Escritos tradicionais antigos ensinam uma técnica de compressão profunda da parede abdominal seguida por liberação abrupta. Essa prática é martirizante no quadro de inflamação peritoneal e pode produzir desconforto significativo mesmo que não exista inflamação. Métodos mais sensíveis e seguros podem e deveriam ser usados. A tapotagem firme da crista ilíaca, do flanco ou do calcanhar com uma perna estendida sacudirá a víscera abdominal e produz dor característica quando existe peritonite.

A principal etapa final do exame do abdome é a palpação. A palpação tipicamente produz mais informação do que qualquer componente individual do exame abdominal. Além de revelar a gravidade e a localização exata da dor abdominal, a palpação pode confirmar, adicionalmente, a presença de peritonite, bem como identificar organomegalia ou uma lesão de massa anormal. A palpação sempre começa suavemente e distante da área de dor relatada. Caso seja induzida dor considerável no início da palpação, o paciente provavelmente se retrairá voluntariamente e continuará a fazê-lo, limitando a informação obtida. O retraimento involuntário, ou espasmo muscular da parede abdominal, é um sinal de peritonite e precisa ser diferenciado do retraimento voluntário. Para chegar a isso, o examinador aplica pressão consistente na parede abdominal distante do ponto de dor máxima, enquanto pede ao paciente que inspire lenta e profundamente. No quadro de retraimento voluntário, os músculos abdominais se relaxarão durante a inspiração, enquanto no involuntário os músculos permanecerão espásticos e tensos.

A dor, quando focal, sugere processo de doença inicial ou bem localizado, enquanto a dor difusa sob palpação está presente em inflamação extensa ou em apresentação tardia. Se a

dor for difusa, realiza-se investigação cuidadosa para determinar onde a dor é maior. Mesmo no quadro de contaminação extrema por perfuração de úlceras pépticas ou de divertículos colônicos, o local de sensibilidade máxima frequentemente aponta a fonte subjacente.

Numerosos achados físicos isolados tornaram-se associados a condições específicas e são bem-descritos como sinais de exame (Tabela 45-4). O sinal de Murphy da colecistite aguda ocorre quando a inspiração durante a palpação do quadrante superior direito resulta em piora súbita da dor devido ao rebaixamento do fígado e da vesícula em direção à mão do examinador. Vários sinais ajudam a localizar o local da peritonite subjacente, inclusive o sinal do obturador, o sinal do psoas e o sinal de Rovsing. Outros, como o sinal de Fothergill e o sinal de Carnett, ajudam a diferenciar doença intra-abdominal daquela da parede abdominal.

O exame digital do reto precisa ser realizado em todos os pacientes com dor abdominal aguda, procurando-se verificar a presença de massa, dor pélvica ou sangue intraluminal. O exame pélvico é incluído na avaliação de todas as mulheres com quadro de dor localizada abaixo do umbigo. Processos ginecológicos e anexiais são mais bem caracterizados por meio de uma avaliação completa com espéculo e bimanual.

ESTUDOS LABORATORIAIS

Vários estudos laboratoriais são considerados rotineiros na avaliação do paciente com abdome agudo (Tabela 45-5). Eles ajudam a confirmar se uma inflamação, ou infecção, está presente, e também a eliminar algumas das condições não cirúrgicas mais comuns. Um hemograma completo com contagem diferencial é valioso porque a maioria dos pacientes com abdome agudo tem leucocitose ou bandemia. A dosagem de eletrólitos séricos, ureia sanguínea e creatinina auxilia na avaliação do efeito de fatores, como vômito, ou perdas de fluido para o terceiro espaço. Além disso, pode sugerir um diagnóstico endócrino ou metabólico como causa do problema do paciente. As

Tabela 45-4 Sinais do Exame Abdominal

SINAL	DESCRIÇÃO	DIAGNÓSTICO/CONDIÇÃO
Sinal de Aaron	Dor ou pressão no epigástrio ou tórax anterior com pressão firme persistente aplicada ao ponto de McBurney	Apendicite aguda
Sinal de Bassler	Dor aguda criada pela compressão do apêndice entre a parede abdominal e o ilíaco	Apendicite crônica
Sinal de Blumberg	Sensibilidade transitória em rebote na parede abdominal	Inflamação peritoneal
Sinal de Carnett	Perda da sensibilidade abdominal quando os músculos da parede abdominal são contraídos	Fonte intra-abdominal de dor abdominal
Sinal de Chandelier	Dor extrema abdominal inferior ou pélvica com movimento da cérvice	Doença inflamatória pélvica
Sinal de Charcot	Dor abdominal superior direita intermitente, icterícia e febre	Coledocolitíase
Sinal de Claybrook	Acentuação dos ruídos cardíacos e respiratórios através da parede abdominal	Víscera abdominal rota
Sinal de Courvoisier	Vesícula palpável na presença de icterícia sem dor	Tumor periampular
Sinal de Cruveilhier	Veias varicosas no umbigo (*caput medusae*)	Hipertensão portal
Sinal de Cullen	Escoriação periumbilical	Hemoperitônio
Sinal da Danforth	Dor no ombro à inspiração	Hemoperitônio
Sinal de Fothergill	Massa da parede abdominal que não cruza a linha média e permanece palpável quando o reto está contraído	Hematomas do músculo reto
Sinal de Grey Turner	Áreas locais de descoloração em torno do umbigo e dos flancos	Pancreatite hemorrágica aguda
Sinal do iliopsoas	Elevação e extensão da perna contra resistência provoca dor	Apendicite com abscesso retrocecal
Sinal de Kehr	Dor no ombro esquerdo quando, em posição supina, e sob pressão aplicada no abdome superior esquerdo	Hemoperitônio (especialmente de origem esplênica)
Sinal de Mannkopf	Pulso aumentado quando o abdome doloroso é palpado	Ausência de malignidade
Sinal de Murphy	Dor causada pela inspiração enquanto se aplica pressão ao abdome superior direito	Colecistite aguda
Sinal obturador	Flexão e rotação externa da coxa direita em posição supina provoca dor hipogástrica	Abscesso pélvico ou massa inflamatória na pelve
Sinal de Ransohoff	Descoloração amarela da região umbilical	Ducto biliar comum rompido
Sinal de Rovsing	Dor no ponto de McBurney quando se comprime o abdome inferior esquerdo	Apendicite aguda
Sinal de Ten Horn	Dor causada por tração suave do testículo direito	Apendicite aguda

Tabela 45-5 Estudos Laboratoriais Úteis no Abdome Agudo

Hemoglobina
Contagem de leucócitos com diferencial
Eletrólitos, ureia sanguínea, creatinina
Urinálise
Gonadotropina coriônica humana
Amilase, lipase
Bilirrubina total e direta
Fosfatase alcalina
Aminotransferase sérica
Níveis séricos de lactato
Fezes para ovos e parasitas
Cultura de *C. difficile* e ensaio de toxina

determinações da amilase e da lipase séricas podem sugerir pancreatite como causa da dor abdominal, mas podem também estar elevadas em outros distúrbios como infarto do intestino delgado ou perfuração de úlcera duodenal. Os níveis normais da amilase e lipase séricas não excluem a pancreatite como um possível diagnóstico, por causa dos efeitos da inflamação crônica sobre a produção de enzimas e fatores de ajustamento. Os exames da função hepática, inclusive bilirrubina total e direta, aminotransferase sérica e fosfatase alcalina, são úteis na avaliação de potenciais causas de dor abdominal aguda oriundas do trato biliar. Os níveis de lactato e as determinações da gasometria arterial podem ser úteis no diagnóstico da isquemia ou infarto intestinal. A urinálise é útil no diagnóstico de cistite bacteriana, pielonefrite e determinadas anormalidade endócrinas, como diabetes ou doença parenquimatosa renal. A cultura de urina, embora possa confirmar uma suspeita de infecção do trato urinário e orientar a antibioticoterapia, não está imediatamente disponível para ajudar na avaliação do abdome agudo. As dosagens urinárias da gonadotropina coriônica humana podem tanto sugerir gravidez como um fator de confusão na apresentação do paciente, ou ajudar na decisão visando terapia. O feto de uma paciente grávida com abdome agudo é melhor protegido proporcionando-se a melhor assistência à mãe, inclusive uma operação, se indicada[12]. O exame de fezes para sangue oculto pode ser útil na avaliação desses pacientes, mas é inespecífico. Fezes para avaliação de ovos e parasitas, bem como cultura e ensaio para toxina de *Clostridium difficile*, podem ser úteis caso a diarreia seja um componente do quadro do paciente.

ESTUDOS POR IMAGEM

As melhorias nas técnicas de imagem, em especial a TC com multidetectores, revolucionaram o diagnóstico do abdome agudo. Os dilemas diagnósticos mais difíceis do passado, apendicite em mulheres jovens e isquemia intestinal em pacientes idosos, podem agora ser diagnosticados com muito mais certeza e rapidez[13-15] (Figs. 45-8 e 45-9). Isso resultou em correção cirúrgica mais rápida do problema, com menos morbidade e mortalidade. Apesar de sua utilidade, a TC não é a única técnica de imagem disponível e também não é a primeira etapa na obtenção de imagem para a maioria dos pacientes. Além disso, nenhuma das técnicas de imagem substitui um histórico e um exame físico cuidadosos.

As radiografias simples continuam desempenhando um papel na obtenção de imagem de pacientes com dor abdominal aguda. As radiografias do tórax com o paciente de pé podem detectar uma quantidade tão pequena quanto 1 mL de ar injetado na cavidade peritoneal. As radiografias abdominais em decúbito lateral também podem detectar pneumoperitônio efetivamente em pacientes que não podem ficar de pé. Quantidades tão pequenas quanto 5 a 10 mL de gás podem ser detectadas com essa técnica[16]. Esses estudos são particularmente úteis em pacientes com suspeita de úlcera duodenal perfurada porque cerca de 75% desses pacientes têm um pneumoperitônio suficientemente grande para ser visível (Fig. 45-10). Isso torna clara a necessidade de avaliação adicional na maioria dos pacientes, permitindo a laparotomia com pouca demora.

As radiografias simples também mostram calcificações anormais. Cerca de 5% dos fecalitos apendiculares, 10% dos cálculos biliares e 90% dos cálculos renais contêm quantidades suficientes de cálcio para serem radiopacos. As calcificações pancreá-

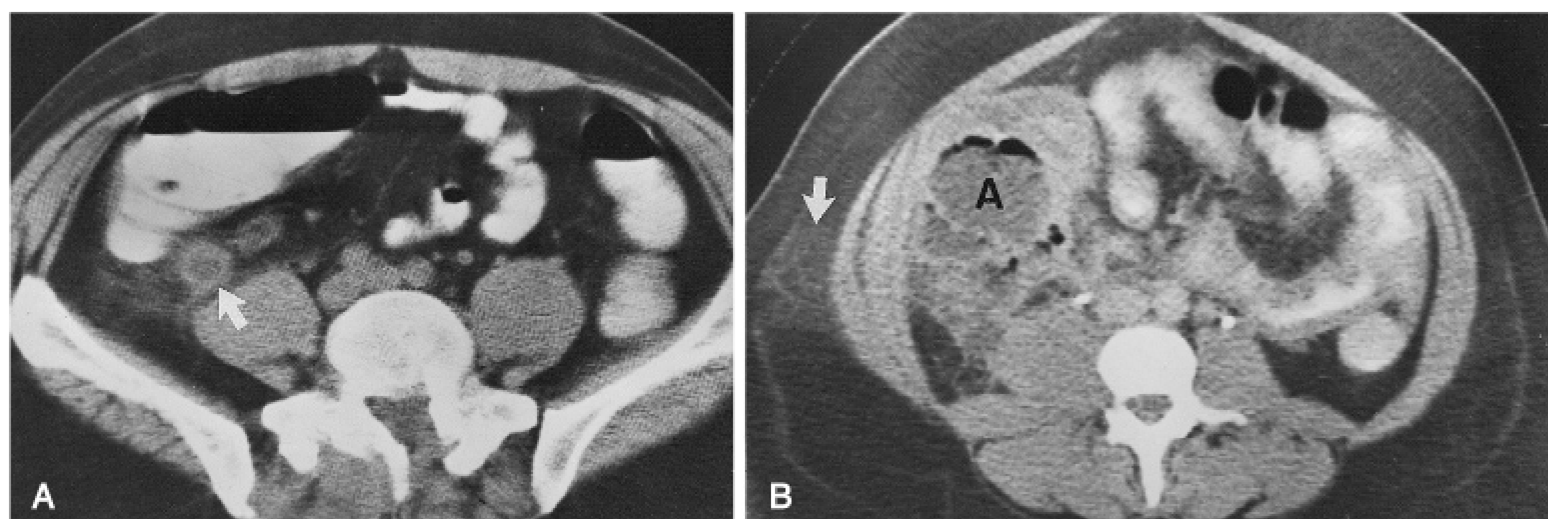


Figura 45-8 Apendicite. **A,** Imagem de TC de apendicite não complicada. Um apêndice retrocecal distendido de parede espessa (*seta*) é observado com alteração inflamatória na gordura circundante. **B,** Imagem de TC de apendicite complicada. Um abscesso apendicular retrocecal (A) com um fleimão associado encontrado posteriormente em mulher obesa com 3 semanas de pós-parto. A alteração inflamatória estende-se pela musculatura do flanco na gordura subcutânea (*seta*).

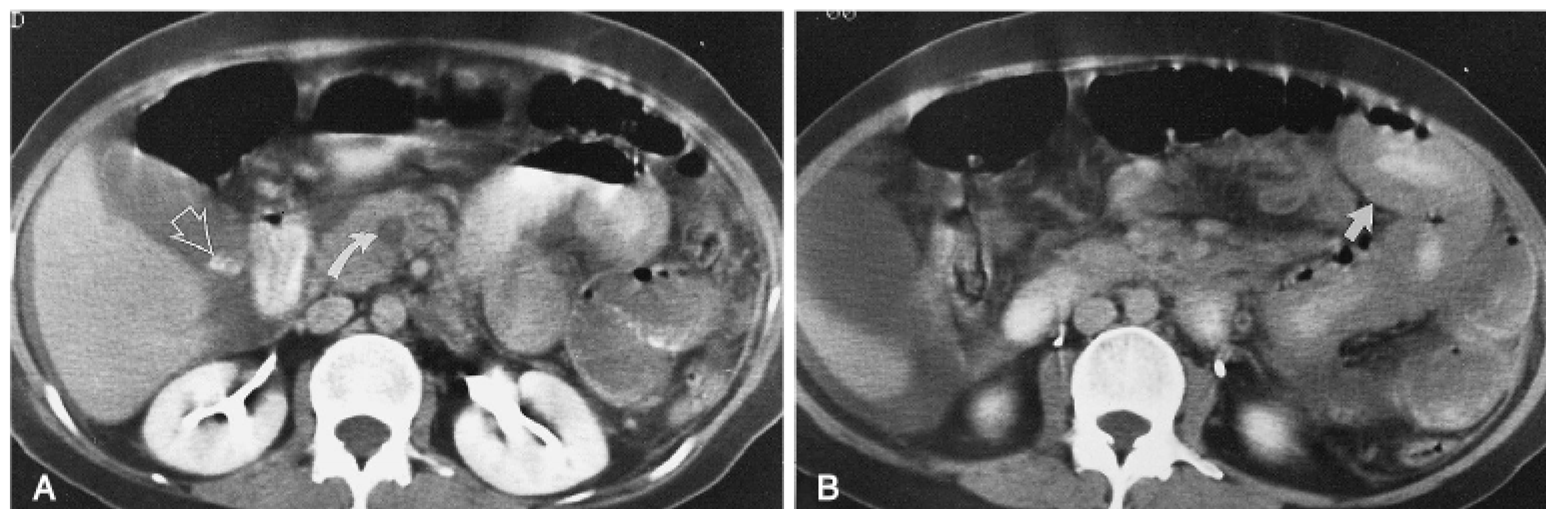


Figura 45-9 Infarto do intestino delgado associado a trombose venosa mesentérica. **A,** Observe a veia mesentérica superior trombosada de densidade baixa (*seta sólida*) e cálculos biliares incidentais (*seta aberta*). **B,** Espessamento da parede do intestino delgado proximal (*seta*) coincidente com vários polegadas de infarto do intestino delgado no momento da operação.

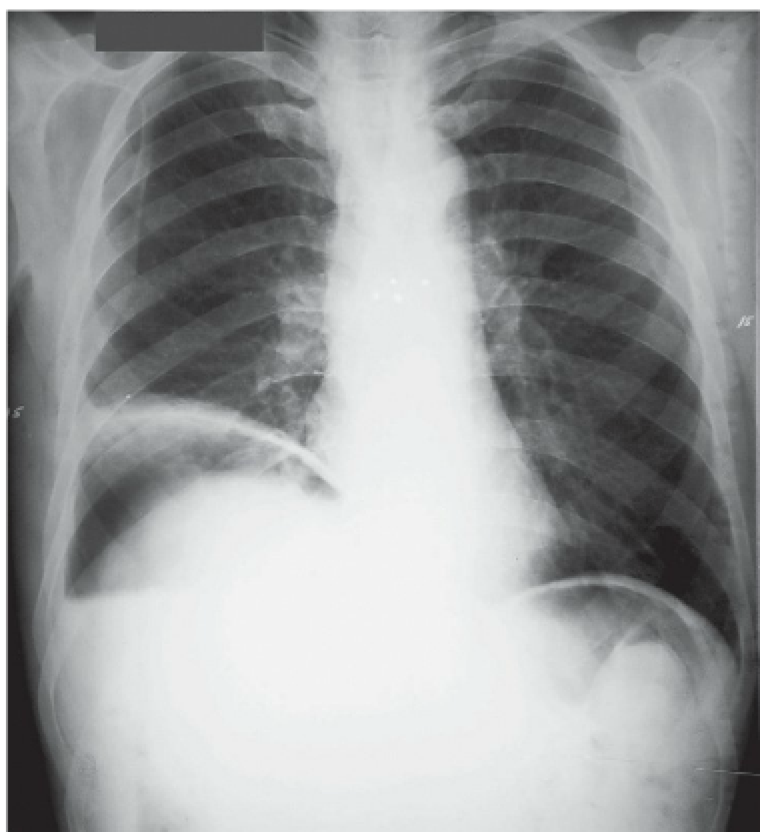


Figura 45-10 Radiografia de tórax em pé revelando pneumoperitônio de tamanho moderado, compatível com perfuração da víscera abdominal.

ticas observadas em muitos pacientes com pancreatite crônica são visíveis nas radiografias simples, da mesma forma que as calcificações nos aneurismas da aorta abdominal, aneurismas de artéria visceral e aterosclerose nos vasos viscerais.

As radiografias simples abdominais nas posições em pé e supina são muito úteis na identificação de obstrução da saída gástrica e obstrução do intestino delgado proximal, médio ou distal. Podem também ajudar a determinar se uma obstrução do intestino delgado é completa ou parcial, pela presença ou ausência de gás no cólon. O gás colônico pode ser diferenciado do gás do intestino delgado pela presença de marcas das haustrações devidas à presença da *taenia coli* na parede colônica. O cólon obstruído aparece como intestino distendido com as marcas das haustrações (Fig. 45-11). Distensão associada do intestino delgado também pode estar presente, em especial se a válvula ileocecal for incompetente. As radiografias também podem sugerir volvo tanto do ceco quanto do cólon sigmoide. O volvo cecal é identificado por uma alça distendida do cólon em forma de vírgula, com a concavidade voltada inferiormente e para a direita. O volvo do sigmoide tem como característica a aparência de um tubo interno encurvado, com seu ápice no quadrante superior direito (Fig. 45-12).

A ultrassonografia abdominal é extremamente precisa na detecção de cálculos biliares e na avaliação de espessamento da parede da vesícula biliar, e de presença de líquido em torno da vesícula[17,18]. Também é boa para determinar o diâmetro dos ductos biliares extra e intra-hepáticos. É pequena sua utilidade na detecção de cálculos do ducto biliar comum. A ultrassonografia abdominal e transvaginal pode ajudar na detecção de anormalidades dos ovários, anexos e útero. A ultrassonografia pode também detectar líquido intraperitoneal. A presença de quantidades anormais de ar intestinal na maioria dos pacientes com abdome agudo limita a capacidade da ultrassonografia de avaliar o pâncreas ou outros órgãos abdominais. Existem limites importantes para o valor da ultrassonografia no diagnóstico de doenças que se manifestam como abdome agudo. As imagens da ultrassonografia são mais difíceis de interpretar para o cirurgião do que as radiografias simples e as imagens por TC. Muitos hospitais possuem técnicos em radiologia disponíveis para realizar a TC a qualquer hora, mas esse frequentemente não é o caso com a ultrassonografia. Como a TC tornou-se mais amplamente disponível e com menos probabilidade de ser prejudicada pelo ar abdominal, ela está se tornando a segunda modalidade de escolha para obtenção de imagem no paciente com abdome agudo, depois da radiografia simples do abdome.

Vários estudos têm demonstrado a exatidão e a utilidade da TC do abdome e da pelve na avaliação da dor abdominal aguda.[13-15] Muitas das causas mais comuns de abdome agudo são prontamente identificadas pela TC, como são suas complicações. Um exemplo notável é a apendicite. As radiografias simples e mesmo os enemas baritados acrescentam pouco ao diagnóstico de apendicite; entretanto, uma TC bem realizada com contraste oral, retal e intravenoso (IV) é altamente precisa nessa doença. A TC é também excelente para diferenciar obstrução mecânica do intestino delgado de íleo paralítico e pode

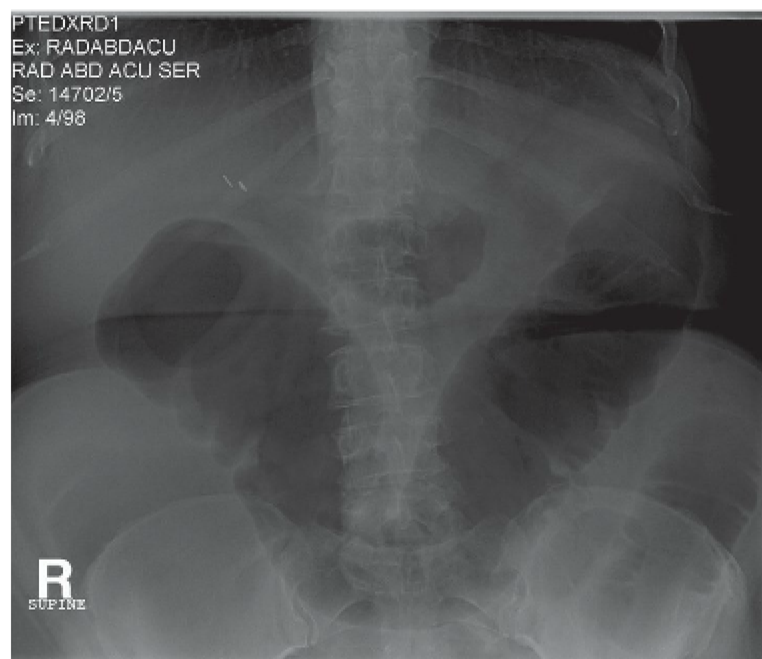


Figura 45-11 Radiografia abdominal em pé de paciente com um adenocarcinoma sigmoide. Observe as marcas das haustrações no cólon transverso dilatado que distinguem este do intestino delgado.

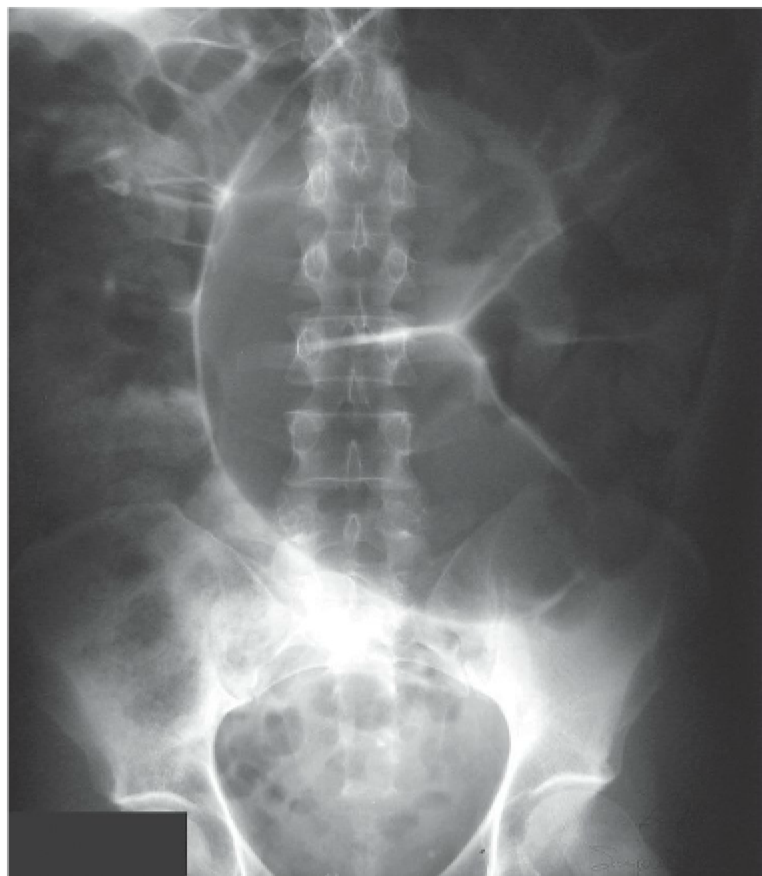


Figura 45-12 Radiografia abdominal em pé em paciente com vólvulo do cólon sigmoide. Observe a aparência característica de "um tubo interno encurvado" com o ápice no quadrante superior direito.

em geral identificar o ponto de transição na obstrução mecânica (Fig. 45-13). Alguns dos dilemas diagnósticos mais difíceis, incluindo isquemia intestinal aguda, podem com frequência ser identificados por esse método.

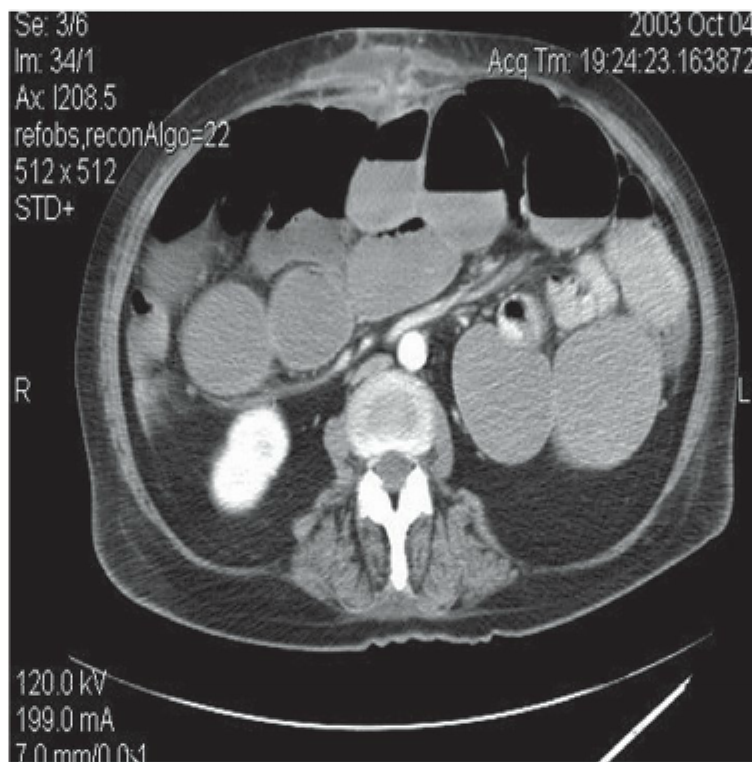


Figura 45-13 TC de paciente com obstrução parcial do intestino delgado. Observe a presença de intestino delgado dilatado e intestino delgado descomprimido. O intestino descomprimido contém ar, indicando obstrução parcial.

LAPAROSCOPIA DIAGNÓSTICA

Vários estudos confirmaram a utilidade da laparoscopia diagnóstica em pacientes com dor abdominal aguda.[19-21] As vantagens incluem alta sensibilidade e especificidade, a capacidade de tratar laparoscopicamente várias condições que causam um abdome agudo, menor morbidade e mortalidade, menor duração da permanência hospitalar e menores custos hospitalares. Ela pode ser particularmente útil na assistência intensiva ao paciente criticamente enfermo, em especial se uma laparotomia pode ser evitada.[22] Com os avanços no equipamento e maior disponibilidade, essa técnica está sendo usada com maior frequência nesses pacientes.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial da dor abdominal aguda é amplo. As condições variam de leves e autolimitadas às rapidamente progressivas e fatais. Todos os pacientes precisam, portanto, ser observados e avaliados imediatamente na apresentação, e reavaliados a intervalos frequentes quanto a alterações na condição. Embora muitos diagnósticos de abdome agudo exijam intervenção cirúrgica para resolução, é importante ter em mente que muitas causas de dor abdominal aguda têm etiologia clínica[23] (Tabela 45-1). O desenvolvimento do diagnóstico diferencial começa durante a tomada do histórico e é esclarecido durante o exame físico. São feitos, então, refinamentos com a assistência de análise laboratorial e estudos de imagem, de modo que, em geral, um ou dois diagnósticos se destaquem do restante. Para ter êxito, esse processo exige um conhecimento abrangente das condições clínicas e cirúrgicas que dão origem à dor abdominal aguda, a fim de permitir que as características da doença individual sejam comparadas às condições demográficas, sintomas e sinais do paciente.

Determinados achados dos exames físico, laboratorial e radiológico são altamente correlacionados com doença cirúrgica. Às vezes, alguns pacientes podem estar por demais instáveis para se submeter a avaliações abrangentes que exigem encaminhamento para outros departamentos, como o da radiologia. Nessa situação, a lavagem peritoneal pode fornecer informação sugerindo enfermidade que demanda intervenção cirúrgica. A lavagem pode ser realizada sob anestesia local, à beira do leito do paciente. Uma pequena incisão é feita na linha média adjacente ao umbigo, e a dissecção é aprofundada para a cavidade peritoneal. Um pequeno cateter ou tubo de infusão intravenosa é inserido, e 1.000 mL de solução salina são infundidos. Uma amostra de fluido é, então, deixada refluir para a bolsa de salina vazia e é analisada para anormalidades celulares e bioquímicas (Tabela 45-6). Essa técnica pode fornecer sensível evidência de hemorragia ou infecção, bem como alguns tipos de lesão de órgão sólido ou oco.

Os pacientes com doença cirúrgica de emergência, ou que ameaça a vida, são levados para laparotomia imediata, enquanto os diagnósticos urgentes permitem tempo para estabilização, hidratação e preparo pré-operatório conforme necessário. O restante dos pacientes com abdome agudo é agrupado como aqueles com condições cirúrgicas que algumas vezes exigem operação, aqueles com doenças clínicas, e aqueles que ainda permanecem sem diagnóstico definitivo. Os pacientes hospitalizados que não são encaminhados com urgência para a sala de operação precisam ser reavaliados com frequência e, de preferência, pelo mesmo examinador, a fim de reconhecer alterações potencialmente graves na condição que altera o diagnóstico ou sugere o desenvolvimento de complicações.

Embora o objetivo de todo cirurgião seja fazer o diagnóstico correto no período pré-operatório e planejar o melhor procedimento cirúrgico possível antes de entrar na sala de operação, deve-se enfatizar que um diagnóstico claro não pode ser desenvolvido em todos os pacientes. Os cirurgiões precisam estar sempre dispostos a aceitar a incerteza e comprometer-se com a exploração abdominal quando os achados do exame dão suporte. Os estudos laboratoriais e por imagem, embora úteis, nunca devem substituir o julgamento clínico à beira do leito feito por um cirurgião experiente. Os pacientes têm probabilidade muito maior de ser grave ou fatalmente prejudicados pelo atraso do tratamento cirúrgico para realização de exames confirmatórios, do que por diagnóstico errado descoberto na operação. A laparoscopia tem-se revelado uma ferramenta útil quando o diagnóstico não é claro. À exceção dos ambientes abdominais muito hostis, a presença de doença cirúrgica pode ser confirmada em todos eles, e conforme a experiência do cirurgião aumenta, ele é capaz de tratar mais e mais condições por laparoscopia. Mesmo quando é necessária a conversão para a técnica aberta, a avaliação laparoscópica facilita o posicionamento mais preciso da incisão da laparotomia, reduzindo, assim, seu comprimento.

Tabela 45-6 Achados Associados a Doença Cirúrgica no Quadro de Dor Abdominal Aguda

Exame Físico e Achados Laboratoriais
Pressão do compartimento abdominal >30 mmHg
Piora da distensão após descompressão gástrica
Retraimento involuntário ou sensibilidade de rebote
Hemorragia gastrointestinal exigindo >4 unidades de sangue sem estabilização
Sepse sistêmica inexplicada
Sinais de hipoperfusão (acidose, dor desproporcional aos achados do exame, elevação dos resultados dos exames da função hepática)
Achados Radiográficos
Dilatação maciça do intestino
Dilatação progressiva de alça estacionária do intestino (alça sentinela)
Pneumoperitônio
Extravasamento de contraste da luz intestinal
Oclusão vascular na angiografia
Sinais de gordura, ou espessamento da parede intestinal com sepse sistêmica
Lavagem Peritoneal Diagnóstica (1.000 mL)
Acima de 250 leucócitos por mililitro
Acima de 300.000 hemácias por mililitro
Nível de bilirrubina acima do nível plasmático (vazamento de bile)
Matéria particulada (fezes)
Nível de creatinina acima do nível plasmático (vazamento de urina)

PREPARO PARA OPERAÇÃO DE EMERGÊNCIA

O estado geral de saúde dos pacientes com abdome agudo varia muito no momento da decisão de se indicar a operação. Independentemente da gravidade da doença, todos os pacientes necessitam de algum grau de preparo pré-operatório. O acesso IV deve ser obtido e quaisquer anormalidades de volemia e de eletrólitos, corrigidas. Quase todos os pacientes terão necessidade de infusões de antibiótico. As bactérias comuns nas emergências do abdome agudo são microrganismos entéricos Gram-negativos e anaeróbios. A infusão de antibióticos para cobertura contra esses microrganismos é iniciada após a realização do diagnóstico provável. Os pacientes com íleo paralítico generalizado, que se manifesta por ruídos intestinais hipoativos ou ausentes, beneficiam-se de uma sonda nasogástrica para reduzir a probabilidade de vômito e aspiração. A sondagem vesical com cateter de Foley para avaliação do débito urinário, uma medida de adequação da reanimação volêmica, é indicada na maioria dos pacientes. O débito urinário pré-operatório de 0,5 mL/kg/h, juntamente com uma pressão sistólica de pelo menos 100 mm Hg e frequência de pulso de 100 batimentos/minuto ou menor, são indicativos de volume intravascular adequado. Uma anormalidade eletrolítica comum que exige correção é a hipocalemia. Se for necessária uma reposição significativa de potássio, um cateter venoso central também será necessário. A possibilidade de se infundir potássio por um cateter venoso periférico é limitada pelo desenvolvimento de flebite. A acidose pré-operatória pode responder à repleção de líquido e à infusão IV de bicarbonato. A acidose decorrente de isquemia intestinal ou infarto pode ser refratária a terapia pré-operatória. É comum anemia significativa, e transfusões de sangue no período pré-operatório geralmente são necessárias. Entretanto, a maioria dos pacientes deveria ter sangue tipado, e submetido a provas cruzadas, disponível na sala de operação. Há uma incerteza inerente à operação que será necessária nesses pacientes, e havendo sangue com provas cruzadas, disponível, evita-se a demora da transfusão caso ocorram eventos intra-operatórios inesperados. A necessidade de estabilização pré-operatória dos pacientes deve ser ponderada diante da maior morbidade e mortalidade associada a uma demora no tratamento de algumas das doenças cirúrgicas que se apresentam como um abdome agudo. A natureza subjacente da doença, como intestino infartado, pode exigir a correção cirúrgica antes que a estabilização dos sinais vitais e a restauração do equilíbrio ácido-base do paciente possam ocorrer. Decidir quando foi alcançado o máximo benefício da terapia pré-operatória nestes pacientes requer um bom julgamento cirúrgico.

PACIENTES ATÍPICOS

Gravidez

A dor abdominal aguda que se manifesta na paciente grávida cria vários diagnósticos singulares e desafios terapêuticos. Deve-se dar ênfase especial à possibilidade de doenças ginecológicas e cirúrgicas quando a dor abdominal aguda se desenvolve durante a gravidez, devido a sua frequência e morbidade, se elas não forem reconhecidas. A laparoscopia tem tido um grande impacto no diagnóstico e no tratamento de gestantes com dor abdominal aguda, e é agora rotineiramente empregada para várias situações clínicas. O acompanhamento a curto prazo tem sugerido segurança igual ou superior com a abordagem laparoscópica, embora grandes séries de dados de segurança a longo prazo não estejam atualmente disponíveis.[24-27] A grande ameaça que as pacientes grávidas enfrentam com dor abdominal aguda é a potencial demora do diagnóstico. A demora em receber tratamento cirúrgico tem-se revelado mais mórbida que as próprias operações.[12,27,28] A demora ocorre por várias razões. Muitas vezes, os sintomas são atribuídos à gravidez subjacente, incluindo dores abdominais, náuseas, vômito e anorexia. A gravidez também pode alterar a manifestação de algumas doenças e faz com que o exame físico seja mais desafiador, devido ao útero aumentado na pelve. O apêndice eleva-se para fora da pelve alguns centímetros da margem costal anterolateral direita no terceiro trimestre[29] (Fig. 45-14). Os exames laboratoriais como contagens de leucócitos, e outros testes bioquímicos também são alterados na gravidez, tornando o reconhecimento de doença mais difícil. Além disso, os médicos podem hesitar em realizar estudos por imagem típicos, como radiografia simples do abdome ou TC, devido à preocupação com a exposição do feto em desenvolvimento à radiação. A falta de informação radiológica pode desviar o médico de sua rotina diagnóstica e levar o médico a dar ênfase extra a outras modalidades, como sinais vitais e estudos laboratoriais, que podem confundir ou subestimar a condição existente. Por fim, os médicos tendem naturalmente a ser mais conservadores ao tratar pacientes grávidas. A operação, em especial dentro da pelve, associa-se a maior risco de aborto espontâneo no primeiro trimestre e risco progressivamente crescente de trabalho de parto pré-termo no segundo e terceiro trimestres. O risco global atribuído à operação e anestesia é estimado como de 4% a 6%, mas alguns autores relataram incidências tão altas quanto 38%.[12,27,30,31] O risco perioperatório é minimizado mantendo-se níveis fisiológicos de O_2 e CO_2 durante a operação, evitando-se episódios de hipotensão, e realizando-se mínima manipulação do útero.

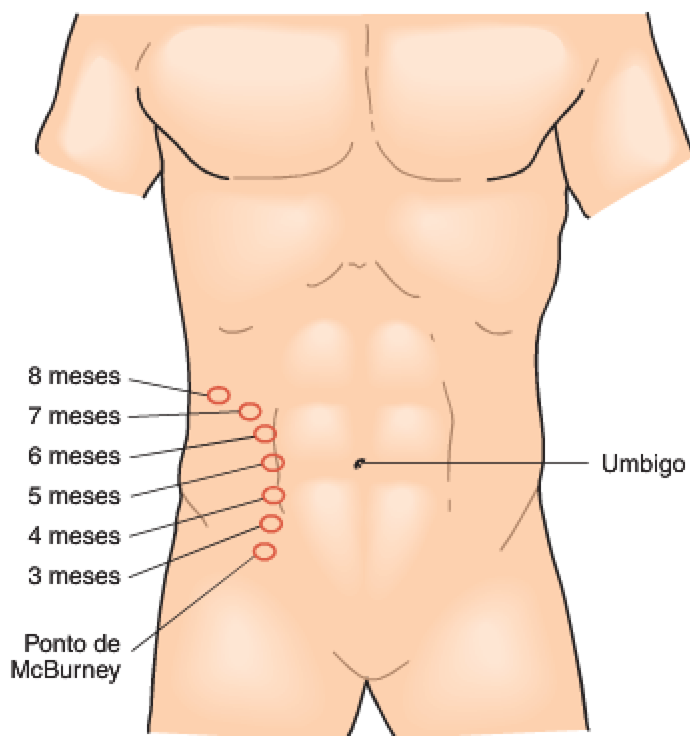


Figura 45-14 Localização do apêndice normal materno durante a gestação do feto.

A apendicite é a doença não obstétrica mais comum que exige operação, ocorrendo em 1 de cada 1.500 gravidezes.[26,32] Tipicamente, seus sintomas consistem em dor abdominal lateral direita, náuseas e anorexia. Febre é incomum, exceto em apendicite perfurada com sepse abdominal. Os sintomas algumas vezes são atribuídos à gravidez subjacente, devendo-se manter um alto grau de suspeição. Os estudos laboratoriais também podem ser enganosos. É comum leucocitose tão alta quanto 16.000 células/mm³ na gravidez, e o trabalho de parto pode aumentar a contagem para 21.000 células/mm³. Muitos autores sugeriram que um deslocamento de neutrófilos de mais de 80% é uma suspeita de um processo inflamatório agudo, como apendicite, já outros observaram que apenas 75% dos pacientes com apendicite comprovada têm um deslocamento, enquanto até 50% dos pacientes com um deslocamento e dor têm apêndice normal.[12,27,33] O ultrassom tem sido considerado como primeira ferramenta de imagem em muitos centros. Mostrou-se que o ultra-som por compressão graduada tem sensibilidade de 86% em pacientes não grávidas.[26] Em uma série de casos de 42 gestantes com suspeita de apendicite, o ultrassom com compressão graduada revelou uma sensibilidade de 100%, especificidade de 96% e precisão de 98%.[34] Três mulheres foram excluídas da análise em função de um exame tecnicamente inadequado devido à idade gestacional avançada (>35 semanas). Foi estabelecido que a TC helicoidal é uma ferramenta valiosa para avaliação da paciente não-grávida e ela é promissora como estudo de segunda linha na gravidez. Em comparação com a TC tradicional, a TC helicoidal pode fornecer um estudo muito mais rápido, com exposições à radiação de cerca de 300 cGy para o feto.[26] A RM também está começando a desempenhar um papel. Ela é capaz de demonstrar o apêndice normal e pode também reconhecer um apêndice aumentado, líquido periapendicular e inflamação.[35] Não existem atualmente grandes séries que documentem o sucesso do diagnóstico de apendicite por RM; entretanto, um estudo recente documentou avaliação bem-sucedida de 10 entre 12 gestantes.[36]

As dificuldades adicionadas na avaliação da paciente grávida com dor abdominal no quadrante inferior direito resultaram em uma taxa de apendicectomia negativa significativamente mais alta, em comparação com mulheres não grávidas. Os diagnósticos falso-positivos que levam a apendiectomias negativas ocorrem em 15% a 35% das gestantes que se apresentam com dor abdominal inferior.[27] Embora essa taxa de erro diagnóstico pudesse ser inaceitável em uma mulher jovem saudável típica, ela é amplamente aceita devido à mortalidade fetal que ocorre quando a apendicite evolui para perfuração antes da operação. A perda perioperatória do feto associada à apendicectomia para apendicite inicial é de 3% a 5%; essa taxa sobe para mais de 20% no quadro de perfuração.[37]

A segunda e a terceira doenças cirúrgicas mais comuns observadas na gravidez são os distúrbios do trato biliar e obstruções intestinais. A operação para doença biliar ocorre em 1 a 6 por 10.000 gravidezes.[38] Os sintomas de dor, náuseas e anorexia são os mesmos das pacientes não grávidas. Ainda que níveis elevados de estrogênio sejam geralmente mais litogênicos, a incidência de doença é semelhante à de mulheres não grávidas.[26]

Com poucas exceções, a avaliação e o tratamento durante a gravidez são semelhantes aos de todos os pacientes com doença biliar. O ultra-som é o exame diagnóstico de escolha. A fosfatase alcalina está elevada secundariamente ao estrogênio elevado, e valores normais precisam ser ajustados. A obtenção de imagem nuclear do trato biliar impõe risco mínimo ao feto, mas um cateter de Foley é introduzido para que os isótopos depurados pelos rins não se coletem próximo do útero.

A maioria dos cirurgiões tenta tratar a cólica biliar simples com conduta conservadora no primeiro e terceiro trimestres e planeja colecistectomia laparoscópica eletiva para o segundo trimestre ou o período pós-parto, para minimizar o risco fetal. A pancreatite biliar e colecistite aguda precisam ser tratadas com mais cuidado. A pancreatite biliar tem sido associada a taxas de perda fetal tão altas quanto 60%.[39] Se a mulher não responde rapidamente ao tratamento conservador com hidratação, repouso intestinal, analgesia e uso judicioso de antibióticos, realiza-se o tratamento cirúrgico.

As obstruções intestinais são muito menos comuns, ocorrendo em cerca de 1 ou 2 por 4.000 partos, e a causa subjacente são aderências em dois terços dos casos. Volvo é a segunda causa mais comum, ocorrendo em 25% dos casos, em comparação com apenas 4% na população não grávida.[26] Os sinais e sintomas são típicos, mas não devem ser atribuídos a êmese gravídica. A dor abdominal em cólica com distensão abdominal rápida leva o médico ao diagnóstico. Três períodos durante a gestação associam-se a maior risco de obstrução e correlacionam-se com mudanças rápidas do tamanho do útero.[27] O primeiro vai de 16 a 20 semanas de gestação, quando o útero cresce além da pelve. O segundo vai de 32 a 36 semanas, quando a cabeça do feto desce, e o terceiro é no período pós-parto precoce. A avaliação é a mesma, como para qualquer paciente, e não deve haver hesitação em se obter radiografia se a situação exige. Como em outros processos inflamatórios agudos no abdome, as morbidades materna e fetal são mais afetadas pela demora do tratamento definitivo.

Abdome Agudo no Paciente Criticamente Doente

O paciente criticamente doente com potencial abdome agudo é um desafio difícil tanto para os intensivistas quanto para os cirurgiões. Muitas das doenças subjacentes e tratamentos realizados na unidade de tratamento intensivo predispõem a doença abdominal aguda. Ao mesmo tempo, doença abdominal não reconhecida pode ser responsável pela permanência dos pacientes em um estado crítico. Os pacientes criticamente doentes em geral estão instáveis para valorizar sintomas no mesmo nível que seus parceiros saudáveis, devido a comprometimento nutricional ou imune, narcoanalgesia ou uso de antibiótico. Muitos desses pacientes têm seu estado de consciência alterado ou estão entubados e não podem dar informação detalhada aos provedores da assistência.

A derivação cardiopulmonar (DCP) tem sido associada a várias doenças abdominais agudas graves. Isquemia mesentérica, íleo paralítico, síndrome de Ogilvie, úlcera péptica por estresse, colecistite alitiásica aguda e pancreatite aguda têm todos sido relacionadas com o estado de baixo fluxo da DCP, e sua incidência parece relacionar-se com a extensão do procedimento cardíaco.[40,41] Os medicamentos vasoativos e o suporte ventilatório também têm sido relacionados com hipoperfusão e processos abdominais semelhantes.

Quando ocorre uma complicação abdominal aguda no paciente em tratamento intensivo, ela tem um efeito dramático no resultado. Gajic estudou 77 pacientes que apresentaram uma catástrofe abdominal enquanto se recuperavam na unidade de tratamento médico intensivo.[42] Os diagnósticos de abdome agudo incluíram úlcera péptica, isquemia intestinal, colecistite, obstrução intestinal e inflamação intestinal. O escore do APACHE III na admissão predisse uma taxa de mortalidade global de 31% nesse grupo, embora ele tenha apresentado uma taxa de mortalidade real de 63%. O desenvolvimento de uma doença abdominal aguda secundária dobrou a mortalidade observada. Apesar de muitos desses pacientes com fatores que poderiam retardar o diagnóstico, inclusive antibióticos, analgésicos, estado de consciência alterado e intubação, 84% ainda foram mesmo assim reconhecidos como tendo dor abdominal, 95% como tendo sensibilidade abdominal, 73% como tendo distensão abdominal e 33% como tendo gás livre intra-abdominal. Os intensivistas precisam manter um alto grau de suspeição sobre desenvolvimento de doença intra-abdominal e reportar-se logo aos cirurgiões para maximizar o potencial de recuperação. Os cirurgiões devem então trabalhar para excluir a possibilidade de doença abdominal usando todos os métodos descritos neste capítulo, bem como o ultra-som à beira do leito, paracentese ou minilaparoscopia, de modo a que a intervenção cirúrgica precoce possa ser apropriadamente realizada.

Pacientes Imunocomprometidos com Abdome Agudo

Os pacientes imunocomprometidos têm variados sintomas das doenças abdominais agudas. A variabilidade é altamente correlacionada com o grau de imunossupressão. Não existe exame confiável para determinar o grau de imunossupressão vivenciado por um determinado paciente, de modo que as estimativas são feitas por associações de determinados estados de doença ou medicamentos. Comprometimento leve a moderado é experimentado por pacientes idosos, mal nutridos e diabéticos; receptores de transplante sob terapia de manutenção rotineira; pacientes com câncer; pacientes com insuficiência renal; e pacientes portadores de HIV com contagens de CD4 acima de 200 células/mm³. Embora os pacientes nesse grupo tenham os mesmos tipos de doença e infecções que seus pares imunocompetentes, eles ainda podem apresentar-se em uma forma atípica. A dor abdominal e os sinais e sintomas sistêmicos em geral relacionam-se com o desenvolvimento de inflamação. Esses pacientes podem não ser capazes de compor uma resposta inflamatória completa e, portanto, podem experimentar menos dor abdominal, atraso do desenvolvimento de febre e leucocitose obtusa.

Pacientes gravemente comprometidos incluiriam tipicamente receptores de transplante tendo recebido terapia em alta dose para rejeição nos dois meses anteriores; pacientes com câncer sob quimioterapia, especialmente com neutropenia; e pacientes com HIV com contagens de CD4 abaixo de 200 células/mm³. Esses pacientes apresentam-se muito tardiamente em seu curso, em geral com pouca dor ou sem dor, sem febre e com sintomas constitucionais vagos, seguidos por um colapso sistêmico esmagador. Além disso, esses pacientes podem ter infecções atípicas, incluindo tuberculose peritoneal, infecções fúngicas incluindo aspergilose e micoses endêmicas, ou uma variedade de vírus, incluindo citomegalovírus e vírus Epstein-Barr. Quando ocorre uma infecção, ela é menos provavelmente classificada como uma infecção localizada por causa da ausência de reação inflamatória. Todos os pacientes gravemente imunocomprometidos necessitam de avaliação imediata e completa para queixas abdominais persistentes. Todos os pacientes que exigem hospitalização são submetidos a uma consulta cirúrgica para auxiliar no diagnóstico e tratamento oportuno. A TC de alta resolução pode ser muito benéfica nesses pacientes, mas um baixo limiar para a laparoscopia ou laparotomia precisa ser mantido naqueles com exames diagnósticos ambíguos e sintomas persistentes que continuam sem explicação.

Abdome Agudo na Obesidade Mórbida

A obesidade mórbida cria numerosos desafios ao diagnóstico preciso de processo abdominal agudo. Muitos autores descrevem alterações nos sinais e sintomas de peritonite na obesidade mórbida.[43-45] Os achados de peritonite patente em geral são tardios e ominosos, levando à sepse, falência orgânica e morte.[43] A sepse abdominal é um diagnóstico muito mais sutil nessa população e pode estar associada apenas a sintomas como mal-estar, dor no ombro, soluços ou dispneia.[44] Os achados do exame também podem ser de difícil interpretação. Dor abdominal grave não é comum, e achados menos específicos, como taquicardia, taquipneia, derrame pleural, ou febre podem ser a primeira observação.[45] A avaliação de distensão ou massa intra-abdominal também é muito difícil, por causa do tamanho e da espessura da parede abdominal.

O exame abdominal por imagem também é adversamente afetado pela obesidade. As radiografias simples do abdome podem exigir múltiplas imagens para que todo o abdome possa ser visto, e a clareza fica reduzida. Pode ser impossível a realização do exame por TC e RM à medida que a circunferência ou o peso do paciente exceda o tamanho de abertura do *scan* ou o limite de peso do leito mecanizado. Nesses quadros, um alto índice de suspeição e baixo limiar para exploração cirúrgica deve ser mantido. A laparoscopia é uma ferramenta valiosa nesses pacientes. Trocartes especialmente projetados e portais de assistência manual para a parede abdominal no paciente com obesidade mórbida estão agora prontamente disponíveis e facilitam bastante a exploração minimamente invasiva do abdome.

ALGORITMOS PARA O TRATAMENTO DO ABDOME AGUDO

Algoritmos podem ajudar no diagnóstico do paciente com abdome agudo. Como dito antes, o diagnóstico assistido por computador revelou-se mais acurado que o julgamento clínico isoladamente em vários estados de doença abdominal aguda. Algoritmos são a base do diagnóstico por computador e podem ser úteis na tomada de decisões clínicas. Os algoritmos apresentados nas Figuras 45-15 a 45-20 são úteis nos pacientes com abdome agudo e podem permitir um exame focalizado e uma terapia rápida.

RESUMO

A avaliação e o tratamento do paciente com dor abdominal aguda ainda são uma parte desafiadora da prática cirúrgica.

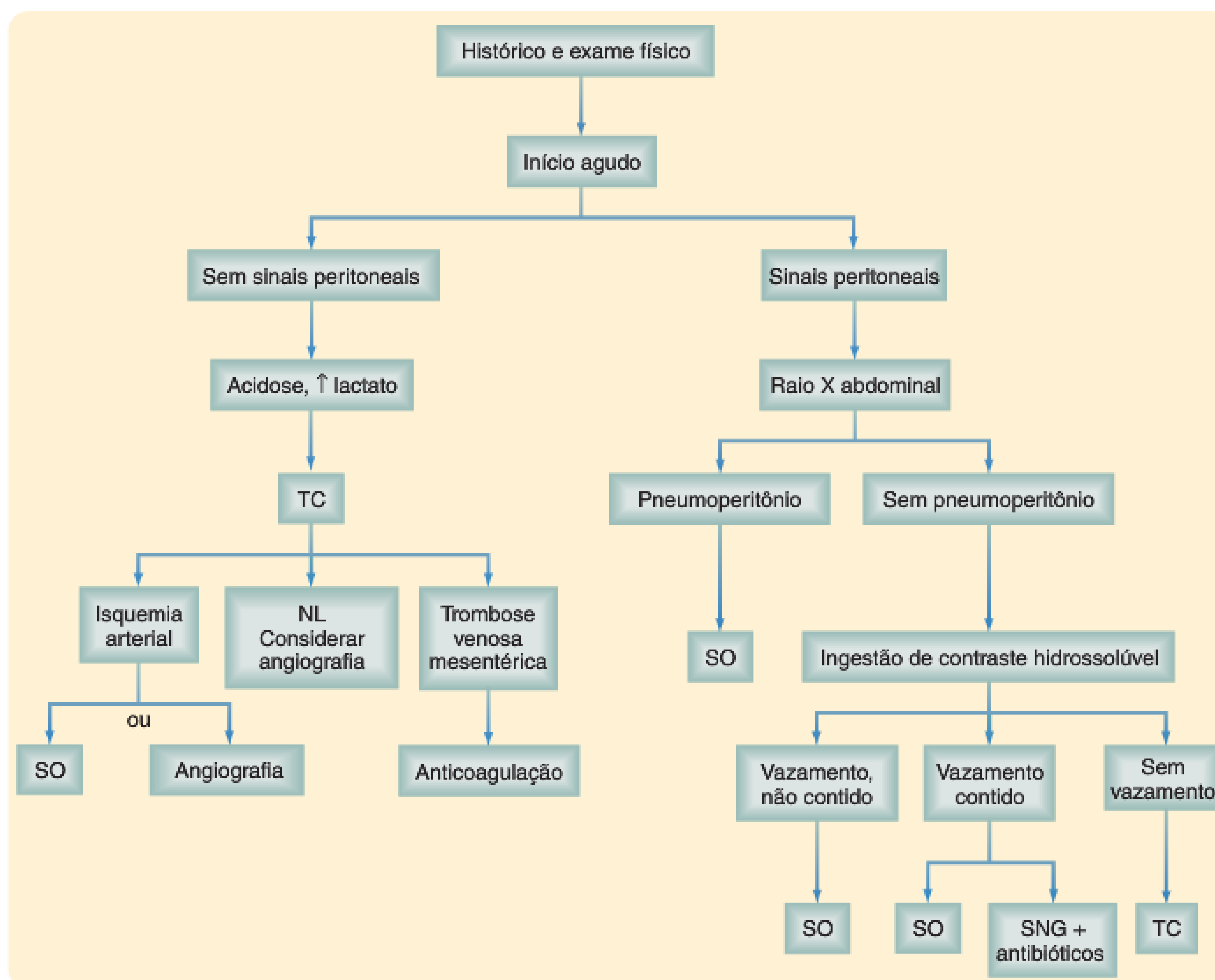


Figura 45-15 Algoritmo para o tratamento de dor abdominal generalizada, grave, de início agudo. TC, tomografia computadorizada; SNG, sonda nasogástrica; NL, estudo normal; SO, operação.

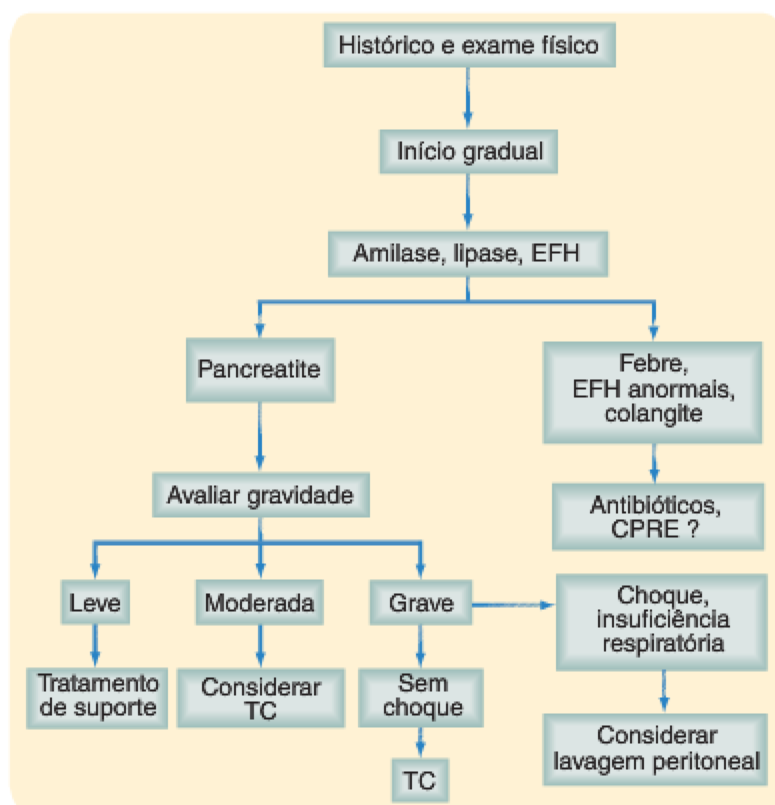


Figura 45-16 Algoritmo para o tratamento de dor abdominal generalizada, grave, de início gradual. TC, tomografia computadorizada; CPRE, colangiopancreatografia retrógada endoscópica; EFH, exames da função hepática.

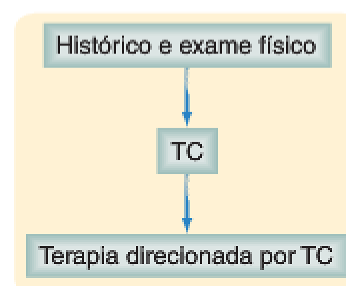


Figura 45-18 Algoritmo para o tratamento de dor abdominal no quadrante superior esquerdo. TC, tomografia computadorizada.

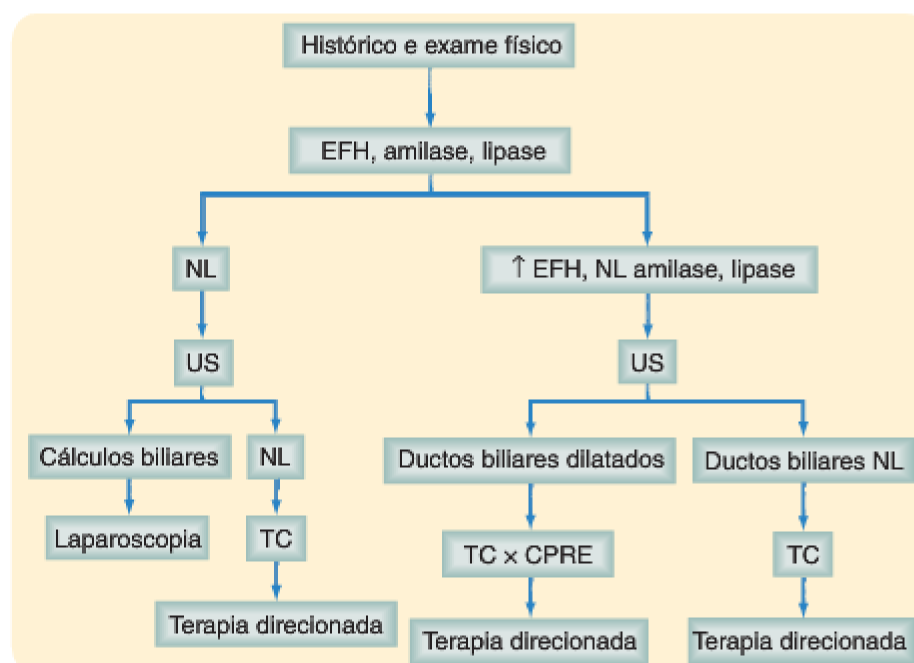


Figura 45-17 Algoritmo para o tratamento de dor abdominal no quadrante superior direito. TC, tomografia computadorizada; CPRE, colangiopancreatografia retrógada endoscópica; EFH, exames da função hepática; NL, estudo normal; US, ultrassom.

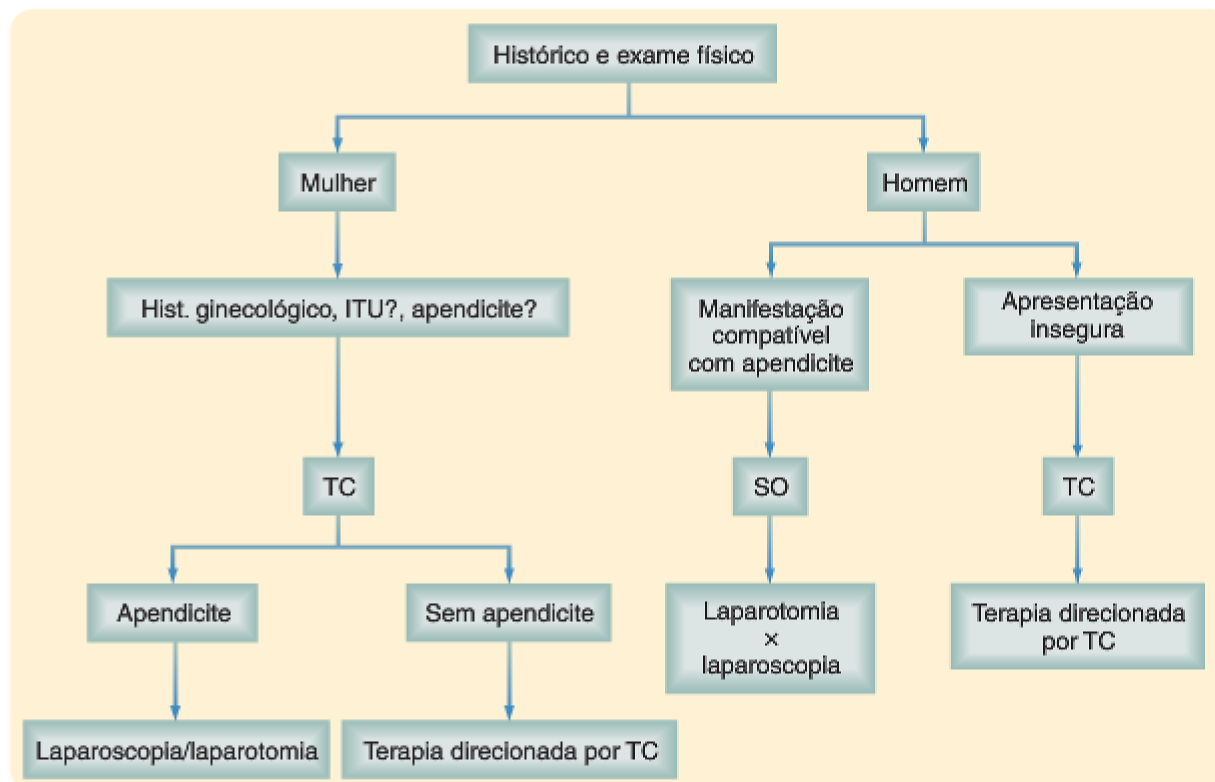


Figura 45-19 Algoritmo para o tratamento de dor abdominal no quadrante inferior direito. TC, tomografia computadorizada; Hist., histórico; SO, operação; ITU, infecção do trato urinário.

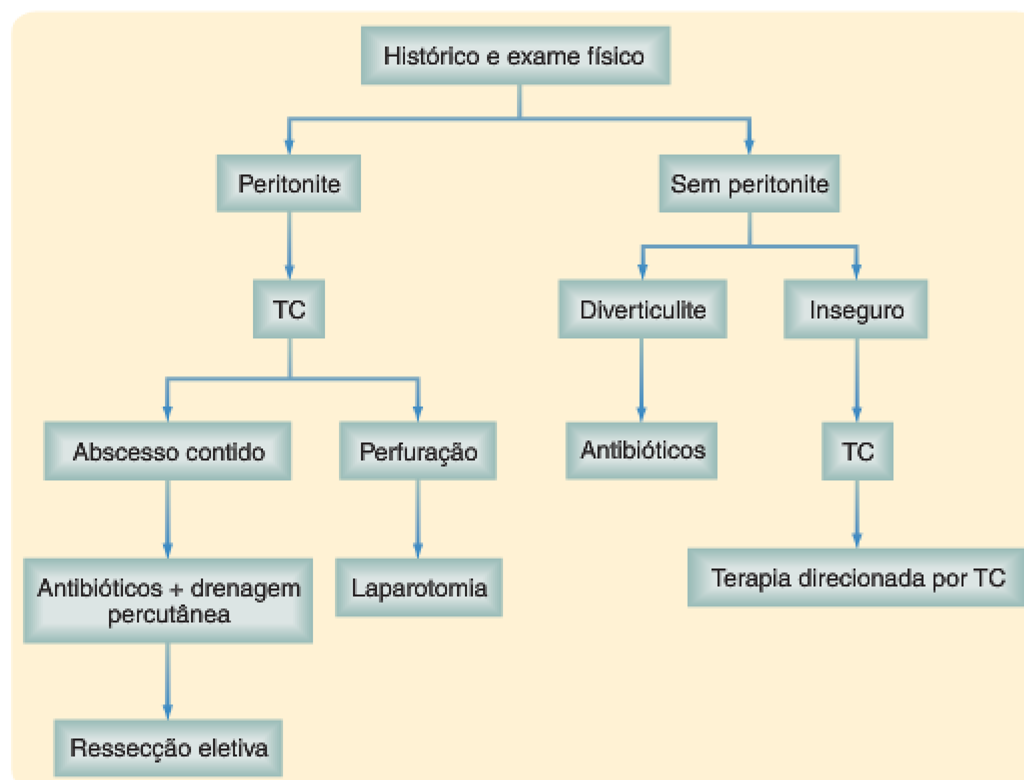


Figura 45-20 Algoritmo para o tratamento de dor abdominal no quadrante inferior esquerdo. TC, tomografia computadorizada.

Embora avanços nas técnicas de obtenção de imagem, no uso de algoritmos e na assistência do computador tenham melhorado a precisão diagnóstica de condições que causam o abdome agudo, um histórico e exame físico cuidadosos ainda são a parte mais importante da avaliação. Mesmo com essas ferramentas disponíveis, o cirurgião deve com frequência tomar a decisão de realizar uma laparoscopia ou laparotomia com grande grau de incerteza em relação aos achados esperados. A maior morbidade e mortalidade associadas à demora no tratamento de muitas das causas cirúrgicas do abdome agudo indicam uma abordagem cirúrgica agressiva e rápida.

Referências Selecionadas

Ahmad TA, Shelbaya E, Razek AS, et al: Experience of laparoscopic management in 100 patients with acute abdomen. Hepatogastroenterology 48:733-736, 2001.

Uma descrição da utilidade da laparoscopia em uma série grande de pacientes com abdome agudo. Uma boa revisão dessa ferramenta diagnóstica e terapêutica importante.

Cademartiri F, Raaijmaker RHJM, Kuiper JW, et al: Multi-detector row CT angiography in patients with abdominal angina. Radiographics 24:969-984, 2004.

Uma boa revisão das características tomográficas da isquemia mesentérica aguda. Esboça os achados radiográficos que ajudaram muito no diagnóstico, de outro modo difícil, dessa condição.

Graff LG, Robinson D: Abdominal pain and emergency department evaluation. Emerg Med Clin North Am 19:123-136, 2001.

Boa revisão do espectro de pacientes com dor abdominal aguda.

Macari M, Balthazar EJ: The acute right lower quadrant: CT evaluation. Radiol Clin North Am 41:1117-1136, 2003.

Uma discussão moderna do papel da TC na avaliação de pacientes com dor abdominal do quadrante inferior direito.

Silen W: Cope's Early Diagnosis of the Acute Abdomen, 21st ed. New York, Oxford University Press, 2005.

Essa é uma monografia clássica enfatizando a importância do histórico e do exame físico no diagnóstico do abdome agudo. Quase todas as doenças que se manifestam como abdome agudo são apresentadas. Uma leitura obrigatória para o residente de cirurgia.

Steinheber FU: Medical conditions mimicking the acute surgical abdomen. Med Clin North Am 57:1559-1567, 1973.

Esse artigo clássico revê as várias condições clínicas que podem se manifestar como abdome agudo. É bem escrito e continua sendo pertinente sobre a avaliação desses pacientes.

Referências

1. Brewer BJ, Golden GT, Hitch DC, et al: Abdominal pain: An analysis of 1,000 consecutive cases in a University Hospital emergency room. Am J Surg 131:219-223, 1976.
2. Graff LGT, Robinson D: Abdominal pain and emergency department evaluation. Emerg Med Clin North Am 19:123-136, 2001.
3. Steinheber FU: Medical conditions mimicking the acute surgical abdomen. Med Clin North Am 57:1559-1567, 1973.
4. Gilbert JA, Kamath PS: Spontaneous bacterial peritonitis: An update. Mayo Clin Proc 70:365-370, 1995.
5. Nathens AB, Rotstein OD, Marshall JC: Tertiary peritonitis: Clinical features of a complex nosocomial infection. World J Surg 22:158-163, 1998.
6. Silen W: Cope's Early Diagnosis of the Acute Abdomen, 21st ed. New York, Oxford University Press, 2005.
7. Paterson-Brown S, Vipond MN: Modern aids to clinical decision-making in the acute abdomen. Br J Surg 77:13-18, 1990.
8. de Dombal FT: Computers, diagnoses and patients with acute abdominal pain. Arch Emerg Med 9:267-270, 1992.
9. Adams ID, Chan M, Clifford PC, et al: Computer aided diagnosis of acute abdominal pain: A multicentre study. Br Med J (Clin Res Ed) 293:800-804, 1986.
10. Wellwood J, Johannessen S, Spiegelhalter DJ: How does computer-aided diagnosis improve the management of acute abdominal pain? Ann R Coll Surg Engl 74:40-46, 1992.
11. McAdam WA, Brock BM, Armitage T, et al: Twelve years' experience of computer-aided diagnosis in a district general hospital. Ann R Coll Surg Engl 72:140-146, 1990.
12. Kort B, Katz VL, Watson WJ: The effect of nonobstetric operation during pregnancy. Surg Gynecol Obstet 177:371-376, 1993.
13. Macari M, Balthazar EJ: The acute right lower quadrant: CT evaluation. Radiol Clin North Am 41:1117-1136, 2003.
14. Cademartiri F, Raaijmakers RH, Kuiper JW, et al: Multi- detector row CT angiography in patients with abdominal angina. Radiographics 24:969-984, 2004.
15. Lee R, Tung HK, Tung PH, et al: CT in acute mesenteric ischaemia. Clin Radiol 58:279-287, 2003.
16. Miller RE, Nelson SW: The roentgenologic demonstration of tiny amounts of free intraperitoneal gas: Experimental and clinical studies. AJR Am J Roentgenol 112:574-585, 1971.
17. Bortoff GA, Chen MY, Ott DJ, et al: Gallbladder stones: Imaging and intervention. Radiographics 20:751-766, 2000.
18. Hanbidge AE, Buckler PM, O'Malley ME, et al: From the RSNA refresher courses: Imaging evaluation for acute pain in the right upper quadrant. Radiographics 24:1117-1135, 2004.
19. Ahmad TA, Shelbaya E, Razek SA, et al: Experience of laparoscopic management in 100 patients with acute abdomen. Hepatogastroenterology 48:733-736, 2001.
20. Perri SG, Altilia F, Pietrangeli F, et al: [Laparoscopy in abdominal emergencies. Indications and limitations]. Chir Ital 54:165-178, 2002.
21. Riemann JF: Diagnostic laparoscopy. Endoscopy 35:43-47, 2003.
22. Pecoraro AP, Cacchione RN, Sayad P, et al: The routine use of diagnostic laparoscopy in the intensive care unit. Surg Endosc 15:638-641, 2001.
23. Hickey MS, Kiernan GJ, Weaver KE: Evaluation of abdominal pain. Emerg Med Clin North Am 7:437-452, 1989.
24. Lachman E, Schienfeld A, Voss E, et al: Pregnancy and laparoscopic surgery. J Am Assoc Gynecol Laparosc 6:347-351, 1999.
25. Fatum M, Rojansky N: Laparoscopic surgery during pregnancy. Obstet Gynecol Surv 56:50-59, 2001.
26. Sharp HT: The acute abdomen during pregnancy. Clin Obstet Gynecol 45:405-413, 2002.
27. Tarraza HM, Moore RD: Gynecologic causes of the acute abdomen and the acute abdomen in pregnancy. Surg Clin North Am 77:1371-1394, 1997.
28. Fallon WF Jr, Newman JS, Fallon GL, et al: The surgical management of intra-abdominal inflammatory conditions during pregnancy. Surg Clin North Am 75:15-31, 1995.
29. Baer J, Reis R, Arens R: Appendicitis in pregnancy with changes in position and axis of the normal appendix in pregnancy. JAMA 52:1359-1364, 1932.
30. Hunt MG, Martin JN Jr, Martin RW, et al: Perinatal aspects of abdominal surgery for nonobstetric disease. Am J Perinatol 6:412-417, 1989.
31. Kammerer WS: Nonobstetric surgery in pregnancy. Med Clin North Am 71:551-560, 1987.
32. Mazze RI, Kallen B: Appendectomy during pregnancy: A Swedish registry study of 778 cases. Obstet Gynecol 77:835-840, 1991.
33. Tamir IL, Bongard FS, Klein SR: Acute appendicitis in the pregnant patient. Am J Surg 160:571-575; discussion 575-576, 1990.

34. Lim HK, Bae SH, Seo GS: Diagnosis of acute appendicitis in pregnant women: Value of sonography. AJR Am J Roentgenol 159:539-542, 1992.
35. Brown MA, Birchard KR, Semelka RC: Magnetic resonance evaluation of pregnant patients with acute abdominal pain. Semin Ultrasound CT MR 26:206-211, 2005.
36. Cobben LP, Groot I, Haans L, et al: MRI for clinically suspected appendicitis during pregnancy. AJR Am J Roentgenol 183:671-675, 2004.
37. Mahmoodian S: Appendicitis complicating pregnancy. South Med J 85:19-24, 1992.
38. Lanzafame RJ: Laparoscopic cholecystectomy during pregnancy. Surgery 118:627-631; discussion 631-633, 1995.
39. Printen KJ, Ott RA: Cholecystectomy during pregnancy. Am Surg 44:432-434, 1978.
40. Tsiotos GG, Mullany CJ, Zietlow S, et al: Abdominal complications following cardiac surgery. Am J Surg 167:553-557, 1994.
41. Welling RE, Rath R, Albers JE, et al: Gastrointestinal complications after cardiac surgery. Arch Surg 121:1178-1180, 1986.
42. Gajic O, Urrutia LE, Sewani H, et al: Acute abdomen in the medical intensive care unit. Crit Care Med 30:1187-1190, 2002.
43. Mehran A, Liberman M, Rosenthal R, et al: Ruptured appendicitis after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: Pitfalls in diagnosing a surgical abdomen in the morbidly obese. Obes Surg 13:938-940, 2003.
44. Byrne TK: Complications of surgery for obesity. Surg Clin North Am 81:1181-1193, vii-viii, 2001.
45. Hamilton EC, Sims TL, Hamilton TT, et al: Clinical predictors of leak after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. Surg Endosc 17:679-684, 2003.

46 CAPÍTULO

Hemorragia Gastrointestinal Aguda

Ali Tavakkolizadeh, MD, Joel E. Goldberg, MD e Stanley W. Ashley, MD

A hemorragia gastrointestinal (GI) aguda é um problema clínico comum, com diversas manifestações. Tal sangramento pode variar de trivial a maciço e pode originar-se quase de qualquer região do trato GI, incluindo pâncreas, fígado e árvore biliar. Embora nenhum grupo demográfico seja poupado, a incidência anual de cerca de 170 casos por 100.000 adultos aumenta constantemente com o avanço da idade, e a doença é levemente mais comum em homens do que em mulheres.[1] Além disso, a hemorragia GI é responsável por 1% a 2% das admissões de emergência, resultando em mais de 300.000 hospitalizações anuais nos Estados Unidos.[2] É, também, uma complicação comum em pacientes hospitalizados por outras doenças, principalmente em pacientes cirúrgicos. Embora a carga econômica total da hemorragia GI ainda não tenha sido avaliada formalmente, a estimativa anual sugere que o sangramento diverticular sozinho seja responsável por um custo adicional de US$ 1,3 bilhão.[3]

O manejo desses pacientes frequentemente é multidisciplinar, envolvendo serviços de emergência clínica, gastroenterologia, cuidados intensivos, operação e radiologia intervencionista. A importância da consulta cirúrgica precoce no cuidado desses pacientes não pode ser superenfatizada.[4] Além de ajudar na ressuscitação de um paciente instável, em algumas situações, o endoscopista cirúrgico estabelece o diagnóstico e inicia o tratamento. Mesmo quando o gastroenterologista assume esse papel, a colaboração inicial do cirurgião permite o estabelecimento das metas e limites para a terapia não cirúrgica. Ultimamente, de 5% a 10% dos pacientes hospitalizados por sangramento requerem intervenção cirúrgica, e uma consulta imediata com o cirurgião permite que se tenha mais tempo para a avaliação e o preparo pré-operatórios, bem como para orientações para o paciente e seus familiares, caso uma operação de urgência torne-se necessária.[1]

A maioria dos pacientes com hemorragia GI aguda tem uma parada espontânea do sangramento. Isso fornece tempo para uma avaliação mais eletiva. Entretanto, em quase 15% dos casos, o sangramento maior é persistente, requerendo manobras de ressuscitação, avaliação e tratamento de emergência.[5] Os avanços no manejo desses pacientes, primariamente por endoscopia precoce e terapia dirigida, reduziram significativamente o tempo de hospitalização. Apesar disso, a taxa de mortalidade permanece superior a 5%, sendo significativamente mais elevada entre os pacientes hospitalizados de início por outras razões. Essa discrepância entre os avanços na terapia e os desfechos provavelmente está relacionada com o envelhecimento da população, com um aumento em suas comorbidades. Hoje, pacientes que requerem intervenção cirúrgica são mais velhos e mais doentes do que no passado.

A hemorragia pode originar-se de qualquer região no trato GI e, em geral, é classificada com base na sua localização com relação ao ligamento de Treitz. A hemorragia GI alta (proximal ao ligamento de Treitz) é responsável por mais de 80% dos sangramentos agudos.[1] A doença peptídica ulcerativa (DPU) e a hemorragia varicosa são as etiologias mais comuns. A maioria dos sangramentos GI baixos se origina do cólon, com os divertículos e as angiodisplasias sendo responsáveis pela maioria dos casos. Em menos de 5% dos pacientes, o intestino delgado é o responsável.[1] O *sangramento obscuro* é definido como uma hemorragia que persiste ou que recorre após uma endoscopia negativa. O sangramento oculto não é aparente para o paciente, até que ele se apresente com os sintomas relacionados com a anemia. A determinação do sítio do sangramento é importante para orientar as intervenções diagnósticas com um atraso mínimo. Entretanto, as tentativas de localização da origem nunca devem preceder as medidas de ressuscitação adequadas.

ABORDAGEM DO PACIENTE COM HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL AGUDA

Em pacientes com sangramento GI, devem ser seguidos vários princípios fundamentais de avaliação e de manejo inicial. Uma abordagem bem definida e lógica para o paciente com hemorragia GI é resumida na Figura 46-1. Na apresentação, uma

avaliação inicial rápida permite a determinação da urgência da situação. A ressuscitação é iniciada com a estabilização das condições hemodinâmicas do paciente e o estabelecimento de um meio para a monitorização da perda sanguínea ativa. Um histórico detalhado e um exame físico cuidadoso fornecem informações sobre a etiologia e a origem do sangramento e identificam quaisquer condições ou medicações que possam provocar complicações. Segue-se uma pesquisa específica, para refinar o diagnóstico. As medidas terapêuticas são, então, iniciadas e o sangramento é controlado, prevenindo-se uma recorrência da hemorragia.

Avaliação Inicial

A adequação da via aérea e da respiração do paciente representa a prioridade número um. Após assegurarmos esses parâmetros, as condições hemodinâmicas do paciente tornam-se a preocupação dominante e formam a base para o manejo futuro. O quadro clínico da hemorragia GI é variável, da presença de sangue oculto nas fezes ao exame de toque retal, até uma hemorragia exsanguinante. A avaliação inicial enfoca uma análise rápida da magnitude das deficiências preexistentes e da hemorragia ativa. Uma reavaliação contínua das condições circulatórias do paciente determina a intensidade da avaliação e das intervenções subsequentes. O histórico do sangramento, tanto sua magnitude quanto sua frequência, também fornece algumas diretrizes.

A gravidade da hemorragia geralmente pode ser determinada, com base em parâmetros clínicos simples. Paciente com embotamento mental, agitação e hipotensão (pressão arterial sistólica < 90 mmHg em decúbito dorsal) associada a extremidades frias e úmidas são achados compatíveis com choque hemorrágico e sugerem uma perda de mais de 40% do volume sanguíneo do paciente. A frequência cardíaca de repouso de mais de 100 batimentos por minuto, com uma redução da pressão de pulso, sugere em uma perda de volume de 20% a 40%. Em pacientes sem choque, alterações posturais são evocadas, permitindo-se que o paciente sente-se com as pernas balançando, por 5 minutos. Uma queda na pressão arterial de mais de 10 mmHg ou uma elevação do pulso de mais de 20 batimentos por minuto reflete novamente uma perda de pelo menos 20% do volume de sangue. Os pacientes com graus menores de sangramento podem não ter alterações detectáveis em suas condições hemodinâmicas.

O hematócrito não é um parâmetro útil para a avaliação do grau de hemorragia, em casos agudos, porque a proporção entre os eritrócitos sanguíneos (ERTs) e o plasma perdido inicialmente é constante. O hematócrito não cairá até que o plasma seja redistribuído pelo espaço intravascular e a ressuscitação com solução cristaloide seja iniciada. Do mesmo modo, a ausência de taquicardia pode ser enganosa, alguns pacientes com perda sanguínea grave podem, realmente, ter bradicardia secundária ao alentecimento vagal do coração. Os sinais hemodinâmicos são menos confiáveis em pessoas idosas e em pacientes fazendo uso de medicação β-bloqueadora.

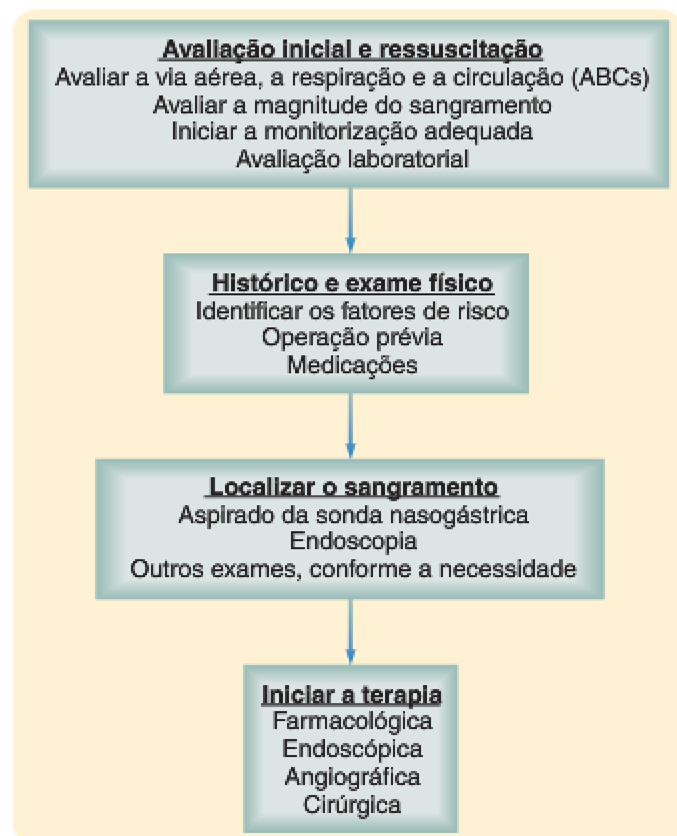


Figura 46-1 Abordagem geral do paciente com hemorragia GI aguda.

Estratificação de Risco

Nem todos os pacientes com sangramento GI requerem internação hospitalar ou avaliação de emergência. Por exemplo, um paciente com sangramento retal de pequena monta, que tenha cessado, geralmente pode ser avaliado como paciente ambulatorial. É evidente que, em muitos pacientes, a tomada de decisão é menos direta. Outros requerem internação e observação, mas podem ser avaliados com endoscopia em uma condição mais eletiva. Vários fatores de risco, apresentados no Quadro 46-1, têm sido associados a efeitos adversos, incluindo a necessidade de operação de emergência e a ocorrência de óbito.[6] Esses fatores são levados em consideração durante a avaliação inicial e as manobras de ressuscitação nos pacientes com hemorragia GI. Por exemplo, os pacientes com mais de 60 anos de idade têm uma taxa de mortalidade mais elevada do que os pacientes mais jovens com sangramento equivalente, e são avaliados com mais cautela. Esta maior morbidade pode ser um reflexo de doenças concomitantes. Os efeitos deletérios das comorbidades cardíacas, renais, pulmonares e hepáticas como um todo são considerados quando se avalia um paciente com sangramento GI. Por exemplo, um estudo estimou que os pacientes com sangramento e com doença renal significativa têm uma taxa de mortalidade de quase 30%. Essa taxa aumenta para 65% na presença de insuficiência renal aguda.[7] Outros

Quadro 46-1 Fatores de Risco para Morbidade e Mortalidade na Hemorragia Gastrointestinal Aguda

Idade > 60 anos
Doenças comórbidas
- Insuficiência renal
- Doença hepática
- Insuficiência respiratória
- Doença cardíaca

Magnitude da hemorragia
- Pressão arterial sistólica <100 mmHg na apresentação
- Necessidade de transfusão

Hemorragia persistente ou recorrente
Início da hemorragia durante a hospitalização
Necessidade de operação

fatores, incluindo a magnitude da hemorragia inicial, a persistência ou recorrência do sangramento e o início do sangramento durante a hospitalização por outras doenças também contribuem para o aumento da morbidade e da mortalidade.

Recentemente, esforços consideráveis foram devotados ao desenvolvimento de ferramentas para a determinação do risco, a fim de facilitar a triagem dos pacientes. Esses sistemas de mensuração vêm sendo usados para prever o risco de novos sangramentos e de mortalidade, para avaliar a necessidade de internação na unidade de terapia intensiva (UTI) e para determinar a necessidade de endoscopia de urgência. Por exemplo, o esquema de classificação BLEED utiliza cinco critérios:[8] o sangramento ativo; a pressão arterial sistêmica inferior a 100 mmHg; um tempo de protrombina superior a 1,2 vez o valor-controle; a alteração das condições mentais e um processo patológico comórbido instável com possibilidade de precisar de internação na UTI. Se qualquer um desses critérios estiver presente, o modelo prevê um aumento de cerca de três vezes no risco de hemorragia recorrente, necessidade de intervenção cirúrgica ou óbito. Tais sistemas de mensuração de risco têm sido usados quase exclusivamente em estudos experimentais, sendo significativamente mais precisos quando são incluídos os achados endoscópicos. Até que esses esquemas tenham sido validados prospectivamente para a prática clínica diária, eles serão aplicados apenas no contexto de critério clínico.

Manobras de Ressuscitação

Quanto mais grave for o sangramento, mais vigorosas devem ser as manobras de ressuscitação. De fato, a única causa dominante de morbidade e mortalidade nesses pacientes é a falência orgânica múltipla relacionada com a inadequação das manobras de ressuscitação iniciais ou subsequentes. A intubação e a ventilação são iniciadas precocemente, caso haja dúvidas sobre o comprometimento respiratório. Em pacientes com evidências de instabilidade hemodinâmica e naqueles nos quais haja suspeita do sangramento ativo, dois acessos intravenosos calibrosos são obtidos, preferencialmente na fossa antecubital. Os pacientes instáveis recebem um bolo de 2 L de solução do cristaloide, em geral Ringer lactato, que se aproxima mais de perto da composição eletrolítica do sangue total. Observa-se a resposta às manobras de ressuscitação com fluido. O sangue é enviado imediatamente para a tipagem e para a realização de provas cruzadas, hematócrito, contagem de plaquetas, perfil de coagulação, bioquímica de rotina e provas de função hepática. Uma sonda de Foley também é inserida, para a avaliação da perfusão de órgão terminal. Em pacientes idosos e naqueles com doença cardíaca, pulmonar ou renal significativa, deve-se levar em consideração a possibilidade de colocação de um cateter venoso central ou na artéria pulmonar, para monitorização mais rigorosa. A capacidade de transporte de oxigênio pelo sangue pode ser maximizada pela administração de oxigênio suplementar. Frequentemente, esses pacientes se beneficiam com a internação e tratamento precoce em UTI.

A decisão de transfundir sangue depende da resposta à administração de fluidos, da idade do paciente, da presença ou ausência de doença cardiopulmonar concomitante, e da persistência ou não do sangramento. Os efeitos iniciais da infusão de cristaloide, e a evolução dos parâmetros hemodinâmicos do paciente são os critérios primordiais. Mais uma vez, esse processo requer julgamento clínico. Por exemplo, um paciente jovem e saudável, com uma perda sanguínea estimada de 25%, que responde à administração de fluidos com uma normalização hemodinâmica pode não precisar receber qualquer produto hemoderivado, enquanto um paciente idoso, com um histórico cardíaco significativo e a mesma perda sanguínea provavelmente requerirá transfusão. Embora o hematócrito possa requerer 12 a 24 horas para um equilíbrio completo, ele é comumente empregado como um índice da necessidade de reposição de sangue. Em geral, o hematócrito é mantido acima de 30% em pacientes idosos e acima de 20% em pacientes jovens, saudáveis com relação aos demais parâmetros. Do mesmo modo, a propensão da lesão suspeita para continuar sangrando ou sangrar novamente deve desempenhar um papel nesta tomada de decisão. Por exemplo, as varizes esofagianas têm grande probabilidade de continuar sangrando, e a transfusão pode ser considerada mais precocemente do que em um paciente com uma laceração de Mallory-Weiss, que tem uma baixa taxa de ressangramento. Em geral, o concentrado de hemácias é a forma preferida para transfusão, embora o sangue total, preferivelmente aquecido, possa ser empregado em casos de perda sanguínea maciça.

Histórico e Exame Físico

Após avaliada a gravidade do sangramento e iniciadas as manobras de ressuscitação, deve-se dirigir a atenção para o histórico clínico e para o exame físico. O histórico ajuda a fazer uma avaliação preliminar do sítio e da causa do sangramento e de condições clínicas significativas que possam determinar ou alterar o curso da terapia.

Obviamente, as características do sangramento fornecem pistas importantes. O tempo de início, o volume e a frequência são importantes na estimativa da perda sanguínea. Hematêmese, melena e hematoquesia são as manifestações mais comuns de hemorragia aguda. O termo hematêmese refere-se ao vômito de sangue e, em geral, é causado por sangramento no trato GI alto, embora raramente o sangramento do nariz ou da faringe possa ser responsável por esse sintoma. Pode ser vermelho brilhante ou mais escuro e, portanto, nesse caso, adquirirá a aparência de borra de café. Melena, a passagem de fezes negras e pastosas, com odor desagradável, geralmente é um sinal sugestivo de sangramento no trato GI alto. Embora a aparência melanótica tipicamente resulte tanto dos ácidos gástricos que convertem hemoglobina em hematina quanto da ação das enzimas digestivas e das bactérias da luz do intestino delgado, a perda de sangue do segmento distal do intestino delgado ou do cólon direito pode produzir essa aparência, principalmente se o trânsito for lento. A melena não deve ser confundida com a tonalidade esverdeada nas fezes, em um paciente fazendo uso de suplementos de ferro. Estas duas condições podem ser diferenciadas pela realização de um teste pelo método de *guaiac*, que tem resultado negativo nos indivíduos que tomam suplementos contendo ferro. A hematoquesia refere-se à presença de sangue vermelho vivo no reto, que pode ou não ser misturado às fezes. Embora esse achado tipicamente reflita uma origem no segmento distal do cólon, caso a magnitude seja significativa, até mesmo a hemorragia GI alta será capaz de produzir hematoquesia.

O histórico médico pode fornecer pistas para o diagnóstico. A perda crônica de sangue pode levar a sintomas de órgãos terminais não GI, tais como síncope, angina e, até mesmo, infarto do miocárdio. O histórico de vômitos pode ser sugestiva de laceração de Mallory-Weiss, enquanto a perda de peso levanta suspeitas sobre um espectro de doenças malignas. Mesmo os dados demográficos podem mostrar-se úteis: pacientes idosos sangram com lesões como angiodisplasias, divertículos, colite isquêmica e câncer, enquanto os pacientes mais jovens têm sangramento por úlcera péptica, varizes e por comprometimento do divertículo de Meckel. Um histórico de doença GI, sangramento ou operação nos leva imediatamente a enfocar um diagnóstico diferencial. O antecedente de desconforto epigástrico pode apontar para a presença de uma úlcera péptica, enquanto uma operação aórtica

prévia é sugestiva da possibilidade de uma fístula aortoentérica. Um histórico de doença hepática indica a necessidade de considerações sobre o sangramento varicoso. O uso de medicações também pode ser revelador. Um histórico de ingestão de salicilatos, de drogas anti-inflamatórias não esteroides (AINEs) ou de inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) é comum, principalmente em pacientes idosos.[9] Essas medicações são associadas a erosões mucosas gastrointestinais, observadas tipicamente no trato GI alto, mas que, ocasionalmente, podem ocorrer no intestino delgado e no cólon. O sangramento GI, no caso de terapia anticoagulante, seja com varfarina ou com heparina de baixo peso molecular, é ainda mais comumente o resultado de doenças GI e não é atribuído apenas à anticoagulação.[10]

O exame físico também pode ser revelador. O sangramento da orofaringe e do nariz pode, ocasionalmente, simular sintomas de uma origem mais distal, e sempre deve ser examinado. Somente em alguns casos, o exame abdominal é útil, mas é importante para excluir a presença de massas, esplenomegalia e adenopatia. A sensibilidade epigástrica é sugestiva, mas não diagnóstica, de ulceração péptica ou de gastrite. Os sinais característicos da doença hepática, incluindo icterícia, ascite, eritema palmar e cabeça de medusa, podem ser sugestivos de sangramento relacionado com varizes, embora, da mesma forma, esses pacientes comumente apresentem sangramento de outras fontes. Às vezes, o exame físico pode revelar indícios que apontem para diagnósticos mais obscuros, tais como telangectasia da doença de Osler-Weber-Rendu ou lesões pigmentadas da mucosa oral na síndrome de Peutz-Jeghers. Um exame de toque retal e a anuscopia são realizados para excluir a presença de um câncer de reto de localização baixa ou sangramentos por hemorroidas.

Localização

O manejo subsequente do paciente com hemorragia GI aguda depende da localização e do sítio do sangramento. Um algoritmo para o diagnóstico de hemorragia GI aguda é apresentado na Figura 46-2.

Embora a ocorrência de melena geralmente seja resultante de sangramentos do trato GI alto, ela pode ser o resultado de sangramento no intestino delgado e no cólon. Do mesmo modo, a hematoquesia é, algumas vezes, consequência de um sangramento GI alto repentino. O primeiro passo para a diferenciação dessas possibilidades é a inserção de uma sonda nasogástrica (NG) e o exame do aspirado. Embora a hematêmese em geral seja diagnóstica de sangramento GI alto, a sonda ainda é útil para se avaliar a taxa de sangramento ativo e para remover o sangue do estômago para permitir a endoscopia. Se o aspirado for positivo, haverá uma localização efetiva da lesão. A presença de sangue vermelho ou com aparência de borra de café é sugestiva de uma origem alta. A pesquisa de sangue oculto raramente é necessária. A presença de bile em um aspirado gástrico é sugestiva de que material do duodeno tenha sido incluído na coleta. Embora um aspirado gástrico não sanguinolento e bilioso geralmente exclua uma origem no trato GI alto, esses achados podem, ocasionalmente, ser enganosos. Um estudo detectou que apenas seis de cada 10 aspirados NG verde-amarelados deram resultados positivos para a presença de bile.[11] Do mesmo modo, quase 20% dos pacientes com aspirado claro ainda assim têm sangramento de uma origem GI alta.[2] Em pacientes com melena ou mesmo com hematoquesia decorrente de uma lesão alta, o aspirado NG pode ser negativo na presença de sangramento duodenal significativo e com um piloro competente, prevenindo o refluxo duodenogástrico. Essas

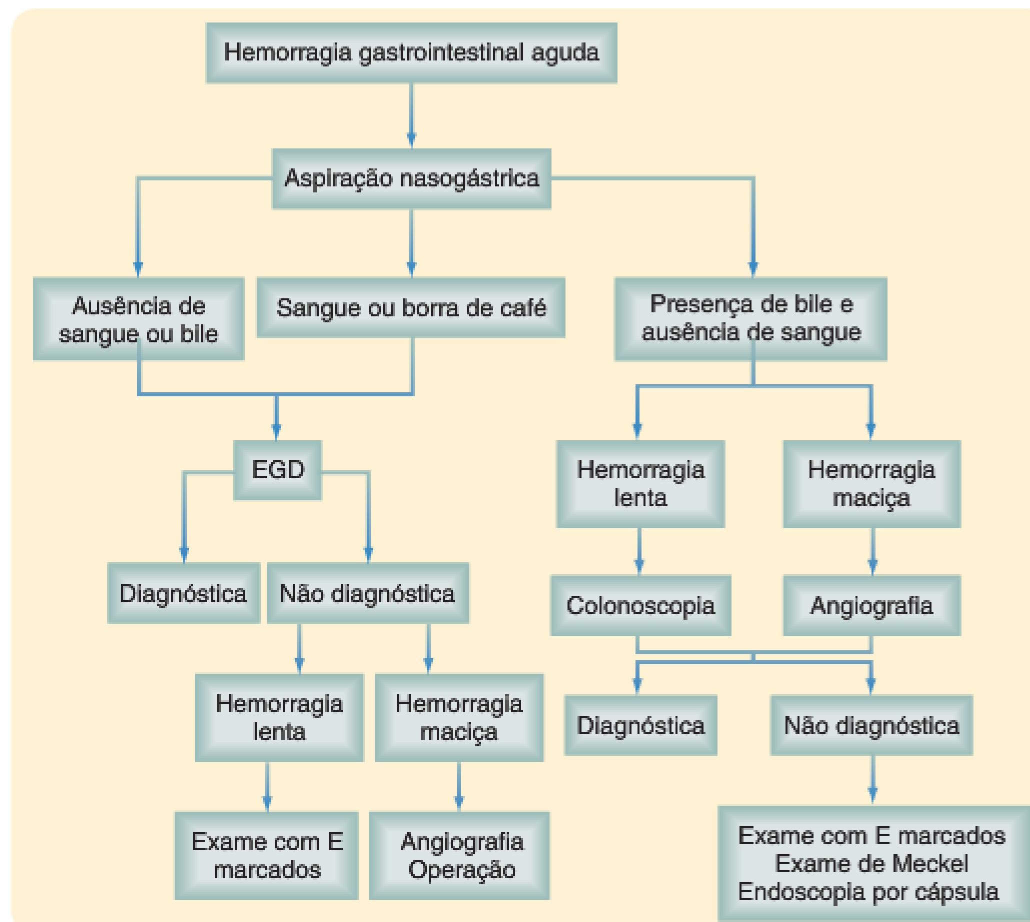


Figura 46-2 Algoritmo para o diagnóstico da hemorragia GI aguda. EGD, esofagogastroduodenoscopia; E, eritrócitos.

considerações sugerem que, embora os achados do aspirado NG possam ser úteis, quase todos os pacientes com sangramento significativo precisam ser submetidos à endoscopia do trato GI alto.

Sob essas circunstâncias, a esofagogastroduodenoscopia (EGD) é altamente precisa, tanto na identificação de uma lesão GI alta quanto, se negativa, direcionando a atenção para uma origem GI baixa. Para maximizar a eficácia, a EGD é realizada em 24 horas, mesmo em pacientes estáveis.[12] Já foi demonstrado que a EGD precoce, com terapia dirigida, reduz a utilização de recursos e a necessidade de transfusão, além de encurtar a permanência hospitalar. A precisão pode ser limitada por um sangramento ativo ou pelas anormalidades anatômicas, resultantes de intervenções cirúrgicas prévias. Às vezes, os pacientes podem ter lesões múltiplas e, caso não haja sangramento ativo, a especificidade do exame é reduzida. Por exemplo, pacientes com varizes frequentemente têm lesões mucosas que podem ter sido a origem inicial do sangramento. Os médicos clínicos precisam estar conscientes de que a EGD, em casos de urgência ou de emergência, está associada a um aumento significativo na incidência de complicações, inclusive de aspiração, depressão respiratória e perfuração GI, em comparação com os procedimentos eletivos. A proteção da via aérea é fundamental e pode requerer intubação endotraqueal, se esta não tiver sido realizada previamente. A ressuscitação volêmica não deve ser interrompida durante o exame.

Conforme demonstrado na Figura 46-2, a avaliação subsequente depende dos resultados da EGD e da magnitude dos sangramentos. A angiografia ou, até mesmo, a intervenção cirúrgica podem mostrar-se necessárias em casos de hemorragia maciça, no trato GI alto ou baixo. Para o sangramento lento ou intermitente do trato GI baixo, atualmente a colonoscopia é o procedimento diagnóstico inicial de escolha. Quando o exame não é diagnóstico, a avaliação com eritrócitos marcados geralmente é utilizada. Para sangramento obscuro, em geral do intestino delgado, a endoscopia com cápsula endoscópica está tornando-se o exame apropriado. Esses procedimentos diagnósticos serão discutidos em mais detalhes mais adiante.

Terapia

Dependendo da origem do sangramento, estão disponíveis diferentes opções terapêuticas. Entre elas incluem-se modalidades farmacológicas, endoscópicas, angiográficas e cirúrgicas. As terapias farmacológicas, endoscópicas e cirúrgicas são, para a maior parte dos casos, específicas para cada sítio e serão discutidas em mais detalhes nas seções correspondentes, mais adiante. As técnicas angiográficas são, de certo modo, mais genéricas e incluem a angiografia seletiva com infusão de um vasoconstritor, tipicamente a vasopressina, ou a embolização. Os agentes embólicos incluem materiais temporários, tais como uma esponja de gelatina (p. ex., Gelfoam®) e coágulos autólogos, ou dispositivos permanentes, tais como as molas. Existem poucos dados referentes à comparação da eficácia dessas técnicas.

Para a maioria dos pacientes, o sangramento já cessou e as opções terapêuticas são aplicadas para prevenir sua recorrência. O risco de sangramento recorrente e, portanto, a necessidade de intervenções preventivas depende das características da lesão, da magnitude da hemorragia inicial e do paciente propriamente dito. Por exemplo, embora o risco para hemorragia diverticular recorrente seja relativamente baixo, uma ressecção eletiva no cólon ainda pode ser uma manobra adequada em um paciente com doença coronária significativa, que já tenha sofrido uma hemorragia maior.

Para cerca de 15% dos pacientes que continuam a sangrar, a terapia é mais urgente. Em pacientes com instabilidade hemodinâmica, uma meta adequada é instituir a terapia nas primeiras 2 horas da apresentação. A adoção dessa estratégia depende do desenvolvimento de protocolos específicos de cada instituição, para o manejo multidisciplinar desses pacientes.[2] É fundamental que um endoscopista treinado nas técnicas de hemostasia e uma equipe de apoio adequada estejam disponíveis. Do mesmo modo, os recursos de angiografia devem estar prontamente acessíveis. Apesar da variedade de modalidades relativamente novas para o controle não cirúrgico do sangramento, o envolvimento precoce da equipe cirúrgica continua sendo essencial.

As séries tradicionais têm demonstrado que a morbidade e a mortalidade do procedimento cirúrgico para o sangramento GI aumentam significativamente em pacientes que tenham perdido mais de seis unidades de sangue. Esse aumento é especialmente acentuado em pacientes idosos e naqueles com condições comórbidas maiores, sugerindo que a intervenção nesses pacientes precise ser mais precoce do que nos pacientes jovens e saudáveis, que, por outro lado, seriam melhores candidatos a procedimentos cirúrgicos. Embora a evolução dos cuidados de suporte e da terapia dirigida, especialmente endoscópica, possa ter tornado mais moderado o uso dessa abordagem, até certo ponto, a terapia cirúrgica sempre deve ser uma opção considerada importante em casos de perda sanguínea dessa magnitude.

HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL AGUDA ALTA

O sangramento GI alto refere-se a sangramentos que se originam do trato GI proximal ao ligamento de Treitz, sendo responsável por quase 80% das hemorragias GI significativas. As causas de sangramento GI alto são melhor categorizadas em não varicosas ou sangramentos relacionados com hipertensão portal (Tabela 46-1). As causas não varicosas são responsáveis por cerca de 80% deste sangramento, com a doença da úlcera péptica (DPU) sendo a mais comum.[1] Nos 20% remanescentes dos pacientes, a maioria dos quais portadores de cirrose, a hipertensão portal pode levar ao desenvolvimento de varizes esofagogástricas, varizes gástricas isoladas ou gastropatia hipertensiva portal, e qualquer uma delas pode ser a origem de um sangramento GI agudo alto. Embora os pacientes com cirrose estejam sob alto risco de desenvolver sangramento varicoso, mesmo nesses pacientes origens não varicosas são responsáveis pela maioria dos episódios de hemorragia GI.[2] Entretanto, devido a maior morbidade e mortalidade do sangramento varicoso, considera-se, geralmente, que os pacientes com cirrose tenham sangramento varicoso e a terapia apropriada deve ser iniciada até que uma EGD de emergência tenha demonstrado a presença de outra causa.

A base do diagnóstico e do manejo dos pacientes com um sangramento GI alto é uma EGD. Diversos estudos têm demonstrado que a EGD precoce (feita nas primeiras 24 horas) resulta em uma redução da necessidade de transfusão sanguínea, uma diminuição da necessidade de operação e em um menor tempo de permanência hospitalar. A identificação endoscópica da origem do sangramento também permite uma estimativa do risco para hemorragia subsequente ou persistente, bem como facilita o planejamento cirúrgico, caso este se mostre necessário. Em geral, 20% a 35% dos pacientes submetidos à EGD necessitará de intervenção endoscópica terapêutica, e 5% a 10% irão, finalmente, necessitar de intervenção cirúrgica.[12]

Embora a melhor ferramenta para a localização da origem do sangramento seja uma EGD, em 1% a 2% dos pacientes com hemorragia GI alta, a origem não pode ser identificada, pois o sangramento excessivo compromete a visualização do revesti-

Tabela 46-1 Causas Comuns de Hemorragia Gastrointestinal Alta

SANGRAMENTO NÃO VARICOSO	(80%)	SANGRAMENTO POR HIPERTENSÃO PORTAL	(20%)
Doença da úlcera péptica	30%-50%	Varizes esofagogástricas	> 90%
Lacerações de Mallory-Weiss	15%-20%	Gastropatia por hipertensão portal	< 5%
Gastrite ou duodenite	10%-15%	Varizes gástricas isoladas	Raras
Esofagite	5%-10%		
Malformações arteriovenosas	5%		
Tumores	2%		
Outras	5%		

Adaptado de Ferguson CB, Mitchell RM: Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: Standard and new treatment. Gastroenterol Clin North Am 34:607-621, 2005.

mento mucoso.[13] Pode ser útil realizar uma lavagem do estômago com grandes volumes de solução salina normal em temperatura ambiente, antes da realização do procedimento. Evidências recentes têm sugerido que uma injeção em bolo único de eritromicina intravenosa, que estimula o esvaziamento gástrico, possa melhorar significativamente a visualização.[14] Caso a identificação da origem ainda não seja possível, pode ser adequado realizar uma angiografia em um paciente razoavelmente estável, embora uma intervenção cirúrgica possa ser considerada com seriedade, caso a perda de sangue seja extrema ou o paciente esteja hemodinamicamente instável. O exame com eritrócitos marcados raramente é necessário em casos de sangramento GI alto confirmado, e os exames contrastados geralmente são contraindicados, pois interferirão com as manobras subsequentes.

Causas Específicas de Hemorragia Gastrointestinal Alta

Sangramento não Varicoso

Doença Péptica Ulcerosa

A doença péptica ulcerosa (DPU) ainda representa a causa mais frequente de hemorragia GI alta, sendo responsável por cerca de 40% de todos os casos.[2] Cerca de 10% a 15% dos pacientes com DPU desenvolvem sangramento em algum momento do curso de sua doença. O sangramento é a indicação mais frequente para a operação, sendo também a principal causa de óbito. A DPU será discutida em maiores detalhes no Capítulo 44; no presente capítulo, enfocaremos somente o sangramento procedente de doença ulcerativa.

A epidemiologia da úlcera péptica está em constante alteração. A incidência de úlcera péptica não complicada tem caído drasticamente. Essa alteração recente foi atribuída à melhora da terapia clínica, inclusive com a introdução dos inibidores da bomba de prótons (IBPs) e os esquemas para a erradicação de *Helicobacter pylori*. Embora a necessidade de intervenção cirúrgica para DPU perfurada também seja cada vez menor, a intervenção cirúrgica para DPU sangrante permanece relativamente estável.[15] De fato, alguns estudos de base populacional documentaram um aumento na incidência de sangramentos por DPU, requerendo internação hospitalar em pacientes idosos.[16] Na atualidade, quando a cirurgia para hemorragia GI alta é realizada, tais procedimentos são, em geral, restritos aos pacientes mais idosos e, com frequência, mais gravemente acometidos.

O sangramento desenvolve-se como uma consequência da erosão da superfície mucosa pelos ácidos pépticos. Embora a perda crônica de sangue seja comum em qualquer úlcera, o sangramento significativo ocorre tipicamente quando existe envolvimento de uma artéria, seja da submucosa seja com a perfuração da úlcera, um vaso ainda mais calibroso. Embora as úlceras duodenais sejam mais comuns do que as úlceras gástricas, estas últimas sangram mais comumente. Por essa razão, na maioria das séries, as proporções relativas de ambos os eventos acabam sendo quase iguais. A hemorragia mais intensa ocorre quando as úlceras duodenais ou gástricas penetram os ramos da artéria gastroduodenal ou da artéria gástrica esquerda, respectivamente.

Manejo A Figura 46-3 resume uma abordagem para a conduta. As estratégias dependem da aparência da lesão à endoscopia. A terapia endoscópica deve ser instituída caso o sangramento seja ativo ou, quando o sangramento já cessou, se existe um risco significativo de novo sangramento. A capacidade de prever os riscos para um novo sangramento permite que sejam implementadas uma terapia profilática, monitorização mais rigorosa e a detecção mais precoce da hemorragia em pacientes de alto risco. A classificação de Forrest foi desenvolvida em uma tentativa de avaliar esse risco com base nos achados endoscópicos, e para estratificar os pacientes nos grupos de risco baixo, intermediário e alto[17] (Tabela 46-2). A terapia endoscópica é recomendada em caso de sangramento ativo e também em casos de um vaso visível (Forrest I a IIa). Nos casos de um coágulo aderente (Forrest IIb), o coágulo é removido e a lesão subjacente é avaliada. As úlceras com base limpa ou com um ponto preto, secundário à deposição de hematina, em geral não são tratadas por via endoscópica.

Manejo Clínico Nos casos de úlcera péptica aguda sangrante, os IBPs demonstraram ser capazes de reduzir o risco de novos sangramentos e a necessidade de intervenção cirúrgica. Portanto, os pacientes com uma úlcera sangrante suspeitada ou confirmada devem iniciar a terapia com um IBP.[18] Diferentemente das úlceras perfuradas, que são comumente associadas à infecção por *H. pylori*, a associação entre infecção por *H. pylory* e sangramento é menos intensa. Apenas 60% a 70% dos pacientes com uma úlcera sangrante têm teste positivo para a presença de *H. pylori*.[19] Este achado gerou uma certa controvérsia sobre a importância do tratamento contra *H. pylori* em pacientes com uma úlcera péptica sangrante. Entretanto, vários estudos e uma ampla metanálise demonstraram que o tratamento anti-*H. pylori* e erradicação, em pacientes com teste positivo para a infecção, resultam em uma redução na incidência de novos episódios de sangramento.[20] De maneira importante, após o *H. pylori* ter sido erradicado, não existe necessidade de supressão ácida em longo prazo, e não existe aumento do risco de novos episódios de sangramento com essa abordagem.[21] Nos pacientes que estão recebendo terapia com medicações ulcerogênicas, tais como os AINEs ou os ISRSs, e que se apresentam com uma lesão GI sangrante, tais medicações devem ser suspensas, e o paciente deve iniciar um esquema

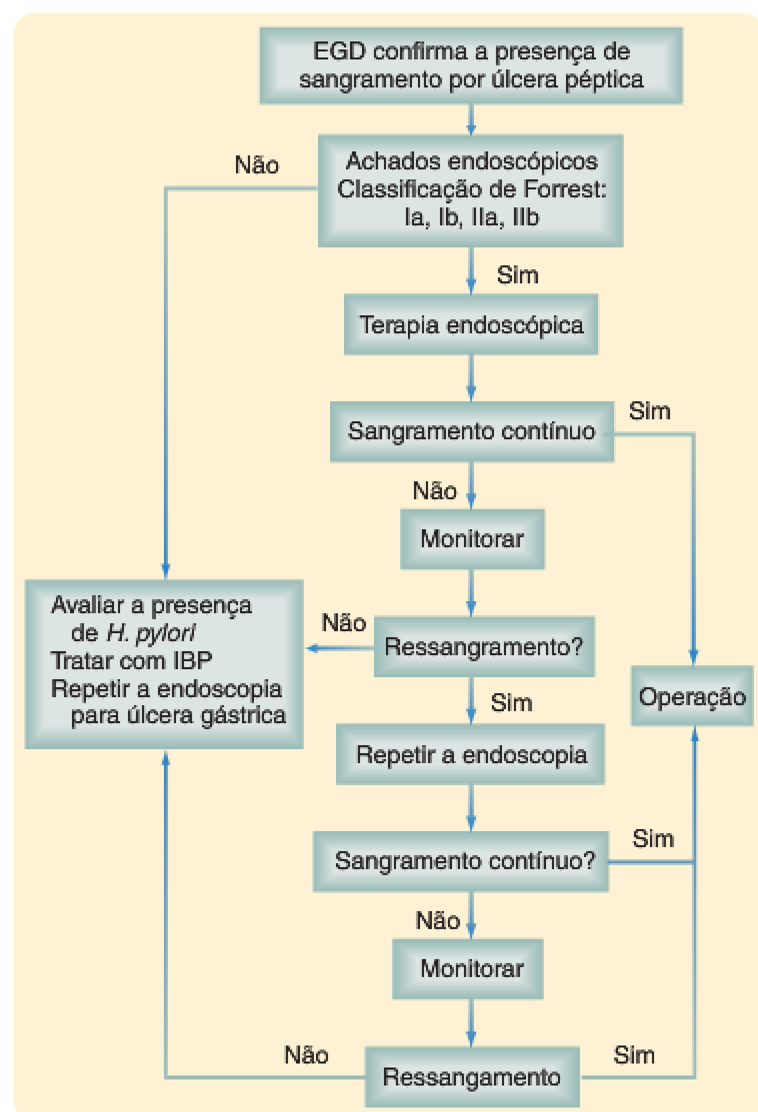


Figura 46-3 Algoritmo para o diagnóstico e manejo do sangramento GI alto não varicoso. EGD, esofagogastroduodenoscopia; IBP, inibidor da bomba de prótons.

terapêutico alternativo não ulcerogênico. Evidências recentes, entretanto, têm questionado a maior segurança GI dos inibidores da COX-2.

Manejo Endoscópico Após a úlcera sangrante ter sido identificada, pode-se realizar uma terapia efetiva, por via endoscópica para controlar a hemorragia. As opções endoscópicas disponíveis incluem injeção de epinefrina, cauterização com *heater probe* e coagulação, e a aplicação de *hemoclipes*. A injeção de epinefrina (1:10.000) nos quatro quadrantes de uma lesão é muito bem-sucedida no controle da hemorragia. Foi demonstrado que uma injeção com grande volume (> 13 mL) está associada a uma hemostasia melhor, sugerindo que a injeção por via endoscópica atue em parte por compressão dos vasos sangrantes e indução de tamponamento.[23] A injeção de epinefrina por si só está associada a uma alta taxa de ressangramento e, portanto, a prática-padrão é fornecer a terapia combinada. Isso geralmente significa a adição de terapia térmica à injeção. As fontes de energia térmica podem ser os cautérios do tipo *heater probe*, a eletrocoagulação monopolar ou bipolar, o *laser* ou um coagulador por plasma de gás argônio. As terapias mais utilizadas são a eletrocoagulação para úlceras sangrantes e a coagulação por plasma de argônio para lesões superficiais. Uma combinação de injeção com terapia térmica consegue chegar à hemostasia em 90% dos casos de DPU sangrante. O

Tabela 46-2 Classificação de Forrest dos Achados Endoscópicos e dos Riscos de Ressangramento em Doença da Úlcera Péptica

CLASSIFICAÇÃO	RISCO DE RESSANGRAMENTO
Grau Ia: Sangramento ativo e pulsátil	Alto
Grau Ib: Sangramento ativo e não pulsátil	Alto
Grau IIa: Vaso visível não sangrante	Alto
Grau IIb: Coágulo aderente	Intermediário
Grau IIc: Úlcera com pontilhado preto	Baixo
Grau III: Leito da úlcera não sangrante, limpo	Baixo

papel do *hemoclipe* é menos evidente, e vários estudos relatam resultados heterogêneos. Os *hemoclipes* (Fig. 46-4), que podem ser de aplicação complexa, podem ser especialmente eficazes quando lidamos com um vaso sangrando profusamente, pois fornecem um controle imediato da hemorragia.

O ressangramento de uma úlcera está associado a um aumento significativo na mortalidade, sendo importante realizar uma observação cuidadosa dos pacientes sob alto risco de ressangramento, usando os critérios descritos previamente. Nos indivíduos com ressangramento, havia controvérsias sobre a importância de uma segunda tentativa de controle com tratamento por via endoscópica, mas recentemente esse papel foi validado. Por exemplo, um estudo recente demonstrou que uma segunda tentativa de hemostasia endoscópica foi bem-sucedida em 75% dos pacientes.[24] Embora essa tentativa não seja bem-sucedida em 25% dos pacientes que, então, necessitarão de operação de emergência, não parece haver qualquer aumento na morbidade ou mortalidade com tal orientação terapêutica. Portanto, a maioria dos clínicos atualmente encoraja que seja feita uma segunda tentativa de controle endoscópico antes da intervenção cirúrgica.

Manejo Cirúrgico Apesar dos avanços significativos na terapia endoscópica, cerca de 10% dos pacientes com úlceras sangrantes ainda necessitam intervenção cirúrgica para uma hemostasia efetiva. Entretanto, identificar os pacientes com maior probabilidade de insucesso na terapia endoscópica é difícil, e determinar o momento da operação é controvertido. Para ajudar nesse processo de tomada de decisão, vários parâmetros clínicos e endoscópicos têm sido empregados para identificar os pacientes sob alto risco de insucesso da terapia endoscópica. Entre eles, incluem-se o paciente em choque ou com baixo nível de hemoglobina no momento da apresentação. Embora a classificação de Forrest seja o indicador mais importante para o risco de ressangramento, a localização e o tamanho da úlcera também têm sido aspectos significativos no momento da endoscopia. Úlceras com mais de 2 cm, úlceras duodenais posteriores e úlceras gástricas têm um risco significativamente mais alto de ressangramento.[25,26] Os pacientes com úlceras com essas características requerem uma monitorização mais rigorosa, e possivelmente uma intervenção cirúrgica mais precoce. Claramente, o critério clínico e a experiência local devem desempenhar um papel fundamental nessa decisão.

As indicações para a operação tradicionalmente têm sido baseadas nos requisitos para a transfusão de sangue. O aumento no número de transfusões sanguíneas tem sido claramente associado ao aumento da mortalidade. Embora seja um critério menos definitivo do que era no passado, a maioria dos cirurgiões

Figura 46-4 ***Hemoclipe* que foi aplicado a uma úlcera duodenal sangrante.** (Cortesia de Linda S. Lee, MD, Brigham and Women's Hospital.)

ainda considera a necessidade vigente de uma transfusão de sangue superior a seis unidades como indicação para a intervenção cirúrgica, principalmente em pacientes idosos, embora uma perda de 8 a 10 unidades possa ser mais aceitável para a população mais jovem. As indicações atuais para o manejo cirúrgico da hemorragia por úlcera péptica são resumidas no Quadro 46-2. As indicações secundárias ou relativas incluem um tipo sanguíneo raro ou uma prova cruzada com compatibilidade complexa, a recusa em receber a transfusão, o choque no momento da apresentação, a idade avançada, presença de doença grave como comorbidade e úlcera gástrica crônica sangrante, quando a presença de lesão maligna é uma preocupação.

A primeira prioridade no momento da operação é o controle da hemorragia. Após esse controle ter sido alcançado, uma decisão deve ser tomada com relação à necessidade de um procedimento definitivo para a redução do nível ácido. Cada um desses passos varia dependendo de ser a lesão uma úlcera duodenal ou gástrica.

O primeiro passo na operação para *úlcera duodenal* é a exposição do sítio sangrante. Como a maioria dessas lesões localiza-se no bulbo duodenal, realiza-se duodenotomia longitudinal, ou piloromiotomia duodenal. Tipicamente, o controle inicial da hemorragia pode ser obtido por pressão e, a seguir, por ligadura direta com fio não absorvível. Quando as úlceras são situadas anteriormente, uma ligadura em quatro quadrantes tipicamente é suficiente. Uma úlcera posterior, com erosão da artéria pancreaticoduodenal ou gastroduodenal, pode requerer a ligadura do vaso proximal e distalmente à úlcera.

Após o sangramento ter sido abordado, deve-se considerar a realização de uma operação ácido-redutora definitiva. Com a identificação do papel da infecção por *H. pylori* na patogênese das úlceras duodenais, a utilidade de tal procedimento vem sendo questionada recentemente, com base no argumento de que a simples sutura e o tratamento subsequente para o *H. pylori* são suficientes para prevenir a recidiva. Em contraste com a úlcera perfurada, para a qual existem evidências convincentes que dão respaldo para tal abordagem, não existem dados atuais relativos às úlceras duodenais sangrantes. Embora essa controvérsia continuará evoluindo, no momento atual a realização de um procedimento ácido-redutor ainda parece adequado na maioria dos pacientes.

Quadro 46-2 Indicações para Operação na Hemorragia Gastrointestinal

Instabilidade hemodinâmica, apesar das manobras de ressuscitação vigorosas (> 6 unidades de transfusão)
Fracasso das técnicas endoscópicas para debelar a hemorragia
Hemorragia recorrente após a estabilização inicial (com até duas tentativas de obtenção de hemostasia endoscópica)
Choque associado à hemorragia recorrente
Sangramento lento e contínuo, com necessidade de transfusão superior a três unidades/dia

Historicamente, a escolha entre os vários procedimentos cirúrgicos tem sido baseada na condição hemodinâmica do paciente e no fato de existir ou não um histórico de doença com úlcera refratária e de longa duração. As diferentes técnicas cirúrgicas para DPU serão discutidas em mais detalhes no Capítulo 47. Como o piloro com frequência tem sido incisado longitudinalmente para controlar o sangramento, o fechamento por piloroplastia combinada com vagotomia troncular é a técnica cirúrgica mais utilizada para o manejo da úlcera duodenal sangrante. Existem algumas evidências sugestivas de que a vagotomia das células parietais possa representar melhor terapia para uma úlcera duodenal sangrante no paciente estável, embora alguns desses benefícios possam ser anulados, caso o piloro tenha sido seccionado. A experiência do cirurgião com este procedimento pode ser um fator determinante. Em um paciente que tem histórico conhecido de doença ulcerosa duodenal refratária ou cujo tratamento não tenha sido bem-sucedido com a operação mais conservadora, a antrectomia com vagotomia troncular pode ser mais adequada. Entretanto, esse procedimento é mais complexo e raramente é realizado em um paciente hemodinamicamente instável.

Para as *úlceras gástricas* sangrantes, assim como para as úlceras duodenais sangrantes, o controle do sangramento é a prioridade imediata. Esse controle pode requerer uma gastrotomia e uma ligadura arterial, a qual, se nenhum outro procedimento for realizado, é associada a um risco de cerca de 30% de ressangramento.[27] Além disso, devido a uma incidência de cerca de 10% de lesões malignas, indica-se, em geral, a ressecção da úlcera gástrica. A excisão simples isolada está associada à ocorrência de ressangramento em até 20% dos pacientes, de modo que, geralmente, prefere-se a gastrectomia distal, embora a realização de excisão combinada com vagotomia e piloroplastia possa ser considerada em pacientes de alto risco. As úlceras sangrantes da porção proximal do estômago, nas regiões próximas à junção esofagogástrica, são mais difíceis de ser tratadas. A gastrectomia proximal ou quase total está associada a uma morbidade especialmente alta em casos de hemorragia aguda. As opções incluem a gastrectomia distal combinada com ressecção de uma lingueta do estômago proximal, para incluir a úlcera, ou a vagotomia e piloroplastia combinadas quer com ressecção em cunha quer sutura simples da úlcera.

Lacerações de Mallory-Weiss

São lacerações mucosas e submucosas que ocorrem próximas à junção esofagogástrica. Classicamente, essas lesões se desenvolvem em pacientes alcoolistas, após um período de vômitos intensos após beber excessivamente, mas podem ocorrer em qualquer paciente que tenha histórico de vômitos repetidos. O mecanismo proposto por Mallory e Weiss em 1929 é a contração forçada da parede abdominal contra uma

cárdia não relaxada, resultando em laceração da mucosa da porção proximal da cárdia, como resultado do aumento na pressão intragástrica.

As lacerações de Mallory-Weiss são responsáveis por 5% a 10% dos casos de sangramento GI alto.[2] Geralmente, essas lesões são diagnosticadas com base no histórico. Frequentemente, a endoscopia é empregada para confirmar o diagnóstico. Para evitar que a lesão passe despercebida, é importante realizar manobra de retroflexão e observar a área imediatamente abaixo da junção esofagogástrica. A maioria das lacerações ocorre ao longo da curvatura menor. A terapia de suporte com frequência é suficiente, pois 90% dos episódios de sangramento são autolimitados, e a mucosa frequentemente apresenta reparação total em 72 horas.

Em casos raros de sangramento ativo grave, a terapia endoscópica local com injeção ou eletrocoagulação pode ser efetiva. A embolização angiográfica, geralmente com material absorvível, como esponja de gelatina, tem sido empregada com sucesso em casos de fracasso da terapia endoscópica. Caso essas manobras não sejam bem-sucedidas, indica-se a realização de uma gastrotomia alta e a sutura da laceração da mucosa. É importante excluir o diagnóstico de sangramento varicoso, nos casos de fracasso da terapia endoscópica, com um exame abrangente da junção esofagogástrica. A recorrência de sangramento na laceração de Mallory-Weiss é incomum.

Gastrite por Estresse

A gastrite relacionada com estresse é caracterizada pelo aparecimento de erosões superficiais múltiplas de todo o estômago, mais comumente na região do corpo gástrico. Considera-se que essa condição seja resultante da combinação de lesão por pepsina e ácidos, em casos de isquemia devida a estados de hipoperfusão, embora os AINEs produzam uma lesão de aparência muito similar. Nos anos de 1960 e 1970, era uma lesão encontrada comumente em pacientes com doenças críticas, com morbidade e mortalidade significativas pelo sangramento. Essas lesões são diferentes das ulcerações solitárias, relacionadas com a hipersecreção de ácido em pacientes com traumatismo craniano grave (úlceras de Cushing). Quando a ulceração por estresse é associada a queimaduras importantes, essas lesões são denominadas úlceras de Curling. Em contraste com as lesões associadas aos AINEs, uma hemorragia significativa das úlceras por estresse costumava ser um fenômeno comum.

Atualmente, com a melhora no manejo do choque e da sepse, bem como com o uso difundido das terapias supressoras dos ácidos, raramente se encontra um sangramento significativo de tais lesões. Entretanto, nesses casos, o uso excessivo da terapia supressora de ácido tem resultado em um custo considerável e talvez em certos riscos para os pacientes, com o aumento na incidência de pneumonia nosocomial secundária à colonização gástrica. Esses aspectos têm gerado interesse na identificação de subgrupos específicos que estão sob alto risco para gastrite por estresse, para permitir uma abordagem mais seletiva para a terapia profilática. O grupo Canadian Critical Care Trial revisou prospectivamente mais de 2.200 pacientes internados na UTI e demonstrou uma incidência de sangramento clinicamente significativo em somente 0,1% dos pacientes considerados como de baixo risco para sangramento por gastrite relacionada com o estresse.[28] Os fatores que aumentaram o risco para hemorragia decorrente de gastrite por estresse incluíram a dependência do respirador por mais de 48 horas e a coagulopatia. Para pacientes com esses fatores de risco, um sangramento clinicamente significativo, oriundo da gastrite relacionada com o estresse foi observado em 3,4% dos casos. Pacientes com esses fatores de risco recebem terapia profilática com antiácidos, antagonistas do receptor da histamina-2 (H_2), IBPs ou sucralfato (Carafate®). A medida profilática primária continua sendo manobras de ressuscitação adequadas e com grandes volumes.

Em pacientes que desenvolvem sangramento significativo, a terapia supressora de ácidos frequentemente é bem-sucedida no controle da hemorragia. Em casos raros, quando há uma falha nessa tentativa, deve-se considerar a administração seletiva de octreotida ou vasopressina seletivamente através da artéria gástrica esquerda, a terapia endoscópica ou até mesmo a embolização angiográfica. Historicamente, esses casos eram mais comumente observados e tratados cirurgicamente. As opções cirúrgicas incluíam vagotomia e piloroplastia, com sutura para conter a hemorragia, ou uma gastrectomia subtotal. Esses procedimentos eram associados a taxas de mortalidade de até 60%. Felizmente, com a melhora na conscientização e a profilaxia mais efetiva, a operação é raramente indicada nesses pacientes.

Esofagite

O esôfago não é frequentemente um sítio de hemorragia significativa. Quando o sangramento ocorre, é mais o resultado de esofagite. A inflamação esofágica secundária à exposição repetida da mucosa esofágica às secreções gástricas ácidas na doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) leva a uma resposta inflamatória, que pode resultar em perda sanguínea crônica. A ulceração pode acompanhar este processo, entretanto, as ulcerações da superfície mucosa geralmente não têm sangramento agudo, em vez disso, apresentam-se como anemia ou fezes positivas ao teste pelo método *guaiac*. Uma variedade de agentes infecciosos também pode causar esofagite, particularmente no hospedeiro imunocomprometido (Fig. 46-5). Na presença de infecção, ocasionalmente, a hemorragia pode ser maciça. Outras causas de sangramento esofágico incluem medicações, doença de Crohn e irradiação.

O tratamento inclui a terapia com supressores de ácidos. O controle endoscópico da hemorragia, em geral com eletrocoagulação e cauterização com *heater probe*, frequentemente é bem-sucedido. Em pacientes com uma etiologia infecciosa, a terapia dirigida é adequada. A intervenção cirúrgica raramente é necessária.

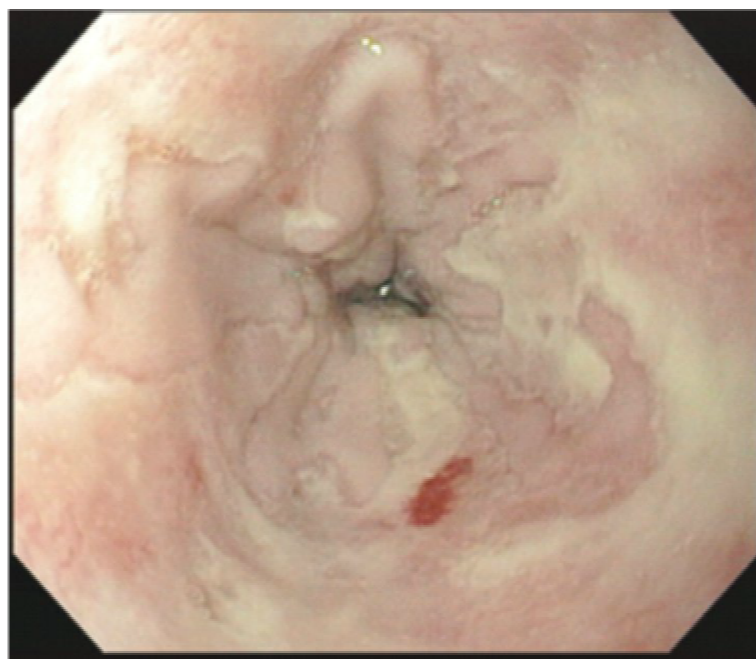


Figura 46-5 Úlcera esofágica sangrante, secundária à esofagite herpética. (Cortesia de Scott A. Hande, MD, Brigham and Women's Hospital.)

Lesão de Dieulafoy

As lesões de Dieulafoy são malformações vasculares encontradas primariamente ao longo da curvatura menor do estômago, a até 6 cm da junção esofagogástrica, embora também possam ocorrer em outros pontos no trato GI (Fig. 46-6). Essas lesões representam uma ruptura em vasos raramente calibrosos (1-3 mm), que são encontrados na submucosa gástrica. A erosão da mucosa gástrica sobrejacente a esses vasos leva à hemorragia. O defeito mucoso geralmente é pequeno (2-5 mm) e pode ser difícil de ser identificado. Dado o maior tamanho da artéria subjacente, o sangramento pela lesão de Dieulafoy pode ser maciço.

As tentativas iniciais de controle endoscópico frequentemente são bem-sucedidas. A aplicação de terapia térmica ou esclerosante é efetiva em 80% a 100% dos casos. Nos casos em que a terapia endoscópica não é bem-sucedida, a embolização com molas por via angiográfica pode ter êxito. Caso essas abordagens não sejam bem-sucedidas, a intervenção cirúrgica pode ser necessária. Devido às dificuldades na visualização e na palpação dessas lesões, a tatuagem endoscópica prévia pode facilitar o procedimento. Faz-se uma gastrotomia, realizando-se uma tentativa de identificar a origem do sangramento. A lesão pode, então, ser suturada. Nos casos em que o ponto de sangramento não seja identificado, uma gastrectomia parcial pode ser necessária.

Ectasia Vascular do Antro Gástrico

Também conhecida com "estômago em melancia", a ectasia vascular do antro gástrico (EVAG) é caracterizada por uma coleção de vênulas dilatadas, com aparência de estrias vermelhas lineares convergindo para o antro longitudinalmente, originando a aparência de uma melancia. A hemorragia grave aguda é rara em casos de EVAG, e a maioria dos pacientes apresenta-se com anemia persistente por deficiência de ferro, decorrente da contínua perda de sangue oculto. A terapia endoscópica é indicada para o sangramento persistente dependente de transfusão, e seu sucesso tem sido relatado em até 90% dos pacientes. A terapia endoscópica preferida é a coagulação por plasma de gás argônio (Fig. 46-7). Os indivíduos com fracasso da terapia endoscópica são considerados candidatos para a antrectomia.

Figura 46-6 **Lesão de Dieulafoy sangrante do estômago.** (Cortesia de Linda S. Lee, MD, Brigham and Women's Hospital.)

Lesões Malignas

As lesões malignas do trato GI alto em geral são associadas a anemia crônica ou sangue oculto positivo nas fezes, em vez de episódios de hemorragia significativa. Em alguns casos, as lesões malignas se apresentam como lesões ulcerativas que sangram persistentemente. Esta é talvez a principal característica do tumor estromal GI (GIST), embora possa ocorrer com uma variedade de outras lesões, incluindo leiomiomas e linfomas. Embora a terapia endoscópica seja frequentemente bem-sucedida no controle da hemorragia, a taxa de ressangramento é alta, portanto, quando se determina a presença de uma lesão maligna, a ressecção cirúrgica é indicada. A extensão da ressecção é dependente da lesão específica e do fato de se considerar se a ressecção será curativa ou paliativa. As ressecções paliativas para o controle do sangramento geralmente envolvem uma ressecção em cunha. Os procedimentos cirúrgicos padrões para a operação de neoplasias são indicados quando possível, embora essa determinação possa depender da estabilidade hemodinâmica do paciente.

Fístula Aortoentérica

As fístulas aortoduodenais primárias são lesões raras que se desenvolvem em até 1% dos casos de enxerto de aorta. Tipicamente, são encontradas em casos de reparação de aneurisma aórtico abdominal prévio, embora possam ocorrer como resultado de uma aortite inflamatória ou infecciosa. Embora o tempo transcorrido entre a operação e a hemorragia possa ser de dias a anos, o intervalo médio é de cerca de 3 anos. Considera-se que a evolução compreenda o desenvolvimento de um pseudoaneurisma na linha de sutura anastomótica proximal em casos de infecção, com a subsequente fistulização para o duodeno suprajacente.

A presença de fístula aortoentérica é considerada em todos os pacientes com hemorragia GI e com diagnóstico de aneurisma da aorta abdominal ou com uma reparação protética prévia de aneurisma. A hemorragia nessa situação frequentemente é maciça e fatal, a menos que sejam realizadas intervenções cirúrgicas imediatas. Tipicamente, pacientes com sangramento originado de fístula aortoentérica apresentarão, primeiramente, "sangramento sentinela". É um episódio autolimitado que aponta para uma hemorragia maciça subsequente e frequentemente fatal. Essa situação torna urgente a realização de EGD, pois o diagnóstico nessa etapa pode salvar a vida. Qualquer evidência de sangramento no segmento distal do duodeno (terceira ou quarta porção) é considerada diagnóstica. O exame por tomografia computadorizada (TC) com contraste intravenoso demonstrará a presença de ar ao redor do enxerto (sugestivo de uma infecção), possível pseudoaneurisma e, raramente, a presença de contraste intravenoso na luz do duodeno.

A terapia inclui a ligadura da aorta proximalmente ao enxerto, a remoção da prótese infectada e um *bypass* extra-anatômico. O defeito no duodeno frequentemente é pequeno e pode ser reparado por primeira intenção. Tal reparação é um procedimento complexo e frequentemente mórbido.

Hemobilia

A hemobilia em geral é um diagnóstico difícil de ser realizado. Tipicamente está associado a trauma, instrumentação recente da árvore biliar ou neoplasias hepáticas. Deve-se suspeitar desta causa pouco comum de sangramento GI em qualquer indivíduo que se apresente com hemorragia, dor no quadrante superior direito e icterícia. Infelizmente, essa tríade é observada em menos de metade dos pacientes com hemobilia e um alto nível de suspeita é necessário. A endoscopia pode ser útil por demonstrar a presença de sangue na ampola. A

A

B

C

Figura 46-7 **A, Ectasia vascular do antro gástrico (EVAG) pode ser observada no antro gástrico, dando ao estômago uma aparência de melancia. B, Terapia de coagulação por plasma de gás argônio para o tratamento de uma EVAG. C, Aparência pós-terapia da EVAG.** (Cortesia de David L. Carr-Locke, MD, Brigham and Women's Hospital.)

angiografia é o procedimento diagnóstico de escolha. Caso o diagnóstico seja confirmado, a embolização angiográfica será o tratamento de escolha.

Hemosuccus Pancreaticus

Outra causa rara de sangramento GI alto é o sangramento procedente do ducto pancreático, denominado *hemosuccus pancreaticus* ou pseudo-hematobilia. Essa condição tipicamente é causada por erosão de um pseudocisto pancreático na artéria esplênica. Manifesta-se por meio de dor abdominal e hematoquesia. Assim como na hemobilia, o diagnóstico é difícil de ser realizado e requer um alto índice de suspeita em pacientes com dor abdominal, perda sanguínea e antecedentes de pancreatite. A angiografia é diagnóstica e permite a embolização, que frequentemente é terapêutica. Nos casos que são passíveis de pancreatectomia distal, esse procedimento frequentemente resulta em cura.

Sangramento Iatrogênico

O sangramento GI alto pode ocorrer após procedimentos terapêuticos ou diagnósticos. Conforme descrito, a hemobilia pode ser de natureza iatrogênica, principalmente após os procedimentos trans-hepáticos percutâneos. Outra causa comum de sangramento iatrogênico é a esfincterectomia endoscópica. Essa condição pode ocorrer em até 2% dos casos. Frequentemente, é leve e autolimitada. A hemorragia tardia geralmente ocorre nas primeiras 48 horas e pode requerer a infiltração da área com epinefrina. A intervenção cirúrgica raramente é necessária.

A colocação de uma gastrostomia endoscópica percutânea (GEP) é um procedimento cada vez mais comum. Taxas de sangramento de até 3% foram relatadas. Embora a maioria desses casos reflita o sangramento no sítio de incisão, alguns são devidos a sangramentos da mucosa gástrica (Fig. 46-8). Esse sangramento frequentemente pode ser controlado por via endoscópica.

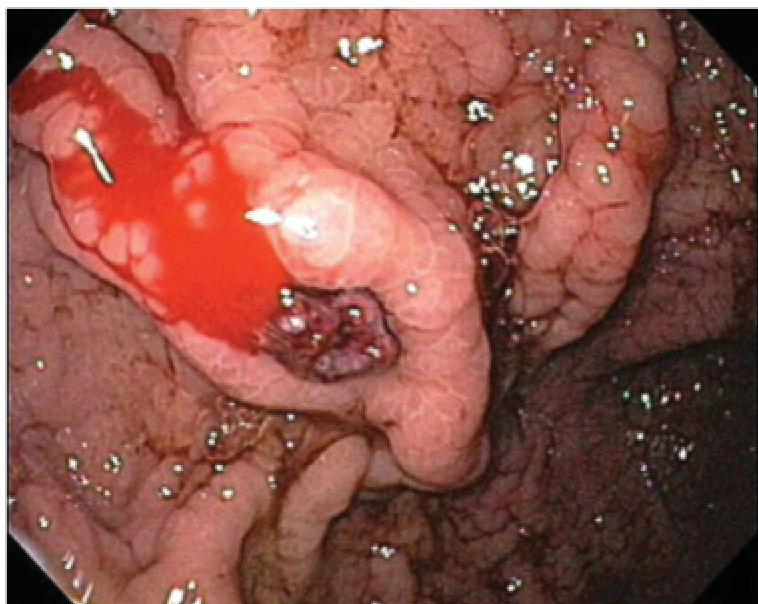


Figura 46-8 **Sangramento procedente de um sítio de gastrostomia endoscópica percutânea**. (Cortesia de David L. Carr-Locke, MD, Brigham and Women's Hospital.)

Figura 46-9 **Varizes esofágicas não sangrantes secundárias à cirrose.** (Cortesia de David L. Carr-Locke, MD, Brigham and Women's Hospital.)

O sangramento GI alto também pode ser observado em pacientes que tenham sido submetidos recentemente a uma operação no trato GI alto. Qualquer uma das lesões mencionadas previamente pode ser responsável pela hemorragia pós-operatória e essas possibilidades devem ser consideradas. Em casos nos quais foram realizadas ressecção e anastomose, a origem do sangramento pode ser a sutura ou a linha de fixação com grampeador. Nos casos em que o sangramento é persistente e é necessário realizar uma intervenção, os endoscopistas frequentemente ficam preocupados com o potencial para rompimento da sutura ou da linha de fixação com grampeador. Entretanto, é seguro realizar um diagnóstico ou até mesmo uma EGD terapêutica, desde que seja usada uma insuflação mínima e o procedimento seja realizado com cuidado.[29]

Sangramento Relacionado com Hipertensão Portal

O sangramento GI alto é uma complicação grave da hipertensão no sistema porta, mais frequentemente em casos de cirrose. A cirrose e a hipertensão portal serão analisadas em mais detalhes no Capítulo 53; no presente capítulo, discutiremos apenas o sangramento relacionado com a hipertensão portal.

A hemorragia relacionada com a hipertensão portal é mais comumente resultante de sangramento de varizes. Essas veias submucosas dilatadas se desenvolvem em resposta à hipertensão portal, produzindo uma via colateral para a descompressão do sistema porta na circulação venosa sistêmica. Embora essas varizes sejam mais comuns na porção distal do esôfago, também podem desenvolver-se no estômago e no plexo hemorroidal do reto. Elas podem alcançar tamanhos de 1 a 2 cm e, à medida que ficam maiores, a mucosa suprajacente torna-se cada vez mais tênue e escoriada, com a ocorrência do sangramento secundário a um traumatismo mínimo. A gastropatia hipertensiva portal (GHP), uma dilatação difusa do plexo venoso mucoso e submucoso do estômago associada à gastrite suprajacente, é uma entidade incompletamente compreendida. Endoscopicamente, o estômago adquire uma aparência similar à pele de cobra, com manchas vermelho-cereja. Em casos raros, essa afecção produz hemorragia maior.

As varizes esofagogástricas (Fig. 46-9) desenvolvem-se em cerca de 30% dos pacientes com cirrose e hipertensão portal, e 30% dos indivíduos desse grupo desenvolvem sangramento varicoso. Comparado com o sangramento não varicoso, a hemorragia varicosa é associada a risco maior de ressangramento, necessidade de transfusão, aumento do tempo de permanência hospitalar e mortalidade. A hemorragia varicosa frequentemente é maciça, acompanhada por hematêmese e instabilidade hemodinâmica. A reserva funcional hepática, estimada pelos critérios de Child descritos no Capítulo 53, correlaciona-se de perto com os desfechos nestes pacientes. Apesar de progressos no manejo clínico desses pacientes, a taxa de mortalidade em 6 semanas após a primeira hemorragia é de cerca de 20%.[30]

Manejo

Assim como para outras causas de sangramento GI, a ressuscitação adequada é imperativa (Fig. 46-10). A ressuscitação com fluidos em pacientes com cirrose é um equilíbrio tênue. Esses pacientes frequentemente apresentam hiperaldosteronismo associado a retenção de fluidos e ascite. Estudos em animais demonstraram que uma rápida correção da deficiência de fluidos e da pressão arterial aumenta o risco de novo sangramento procedente das varizes.[31] A monitorização da pressão venosa central é indicada na maioria desses pacientes, e uma internação precoce na UTI deve ser considerada. É adequado que se adote um baixo limiar para a indicação de intubação. Os defeitos na coagulação são comuns e precisam ser corrigidos rigorosamente. Uma percentagem significativa de pacientes com sangramento varicoso apresenta sepse subjacente, que pode estar associada a agravamento da hipertensão portal e pode levar a sangramento varicoso. Foi demonstrado que, nos pacientes com sangramento varicoso, uma quinolona, a ofloxacina, por exemplo, por um curso de 7 dias, reduz em cerca de 50% o risco de ressangramento.[32] Com base nesses dados, foi recomendado que os pacientes com sangramento varicoso recebam por 7 dias um curso empírico de um antibiótico de largo espectro, e essa terapia deve ser iniciada no momento da admissão.

Manejo Clínico Em pacientes com cirrose, a terapia farmacológica para reduzir a hipertensão portal deve ser levada em consideração, mesmo enquanto se prepara o paciente para uma EGD de emergência. A vasopressina produz vasoconstrição esplâncnica e foi demonstrado que reduz significativamente o

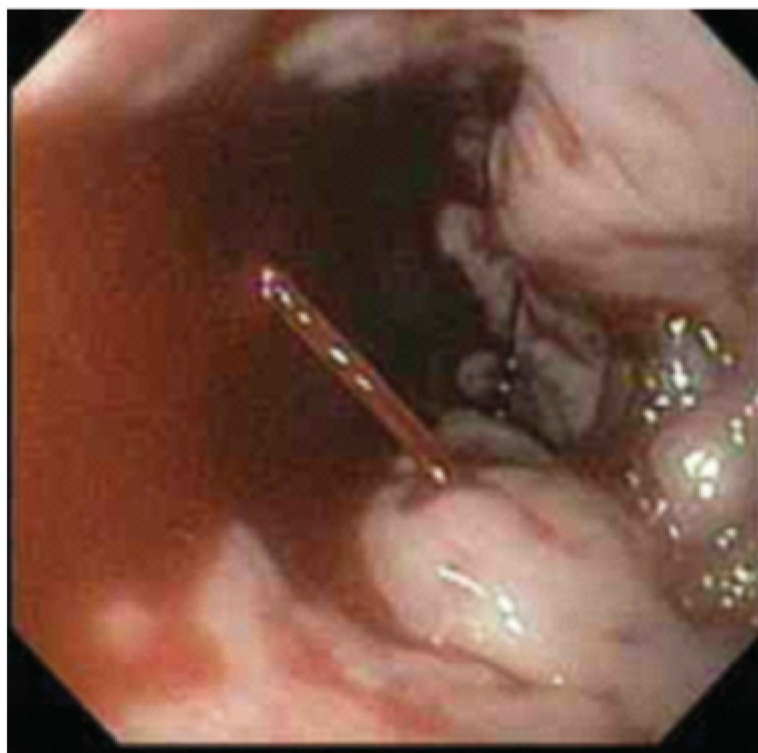
Figura 46-10 Algoritmo para o diagnóstico e o manejo da hemorragia GI relacionada com a hipertensão portal. EGD, esofagogastroduodenoscopia; SITP, *shunt* intra-hepático transjugular portossistêmico.

sangramento, quando comparada com placebo. Infelizmente, esse agente provoca uma vasoconstrição cardíaca significativa, com isquemia miocárdica resultante. Embora na prática clínica a vasopressina tenha sido combinada com nitroglicerina, a somatostatina ou seu análogo sintético, a octreotida, atualmente é considerada como o agente vasoativo de escolha.[33] A somatostatina, um peptídeo natural (com uma meia-vida muito curta) que induz a vasoconstrição esplâncnica, sem provocar efeitos colaterais cardíacos, tem sido usada em todo o mundo. Embora estudos demonstrem sua eficácia no controle do sangramento varicoso, esse agente não se encontra prontamente disponível nos Estados Unidos, e em seu lugar, a octreotida, o análogo da somatostatina de ação mais prolongada, tornou-se o agente usual. A infusão intravenosa contínua desses agentes resulta em um controle temporário do sangramento e fornece o tempo necessário para as manobras de ressuscitação e para realização dos procedimentos diagnósticos e terapêuticos adequados.

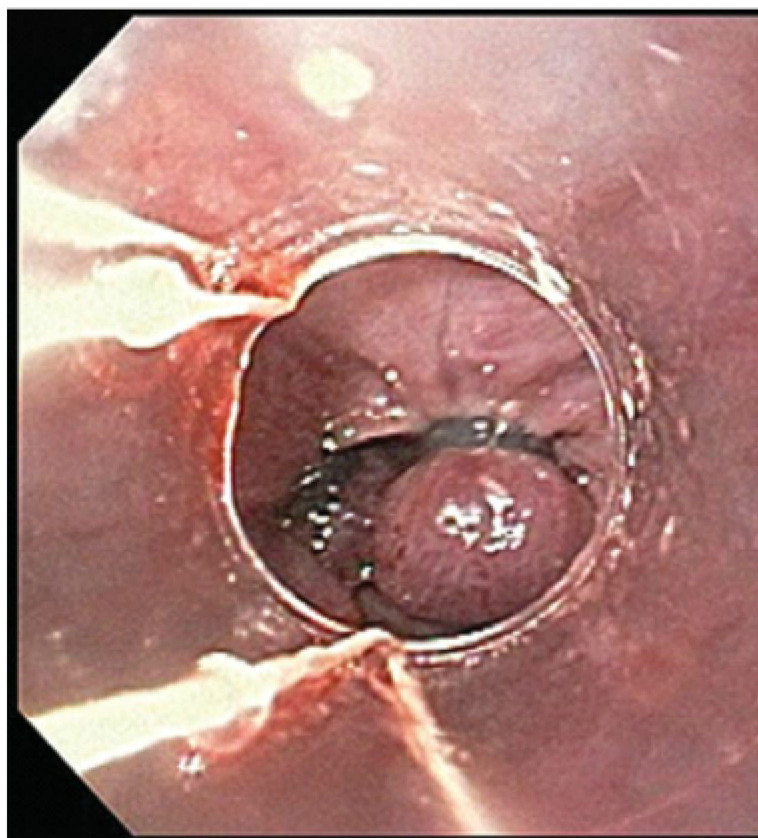
Manejo Endoscópico A EGD precoce é fundamental para a avaliação da origem do sangramento, pois mais de metade dos casos de sangramento é causada por fontes não varicosas, incluindo úlcera péptica, gastrite e laceração de Mallory-Weiss. O manejo subsequente baseia-se nos achados endoscópicos. Se as varizes esofágicas sangrantes forem identificadas, tanto a escleroterapia quanto a bandagem das varizes demonstraram controlar a hemorragia efetivamente. Embora a escleroterapia, que pode usar uma variedade de agentes, seja um procedimento de realização mais simples, também está associada a perfuração, mediastinite e com estenose. A bandagem parece ter uma taxa de complicações mais baixa e, quando os especialistas estão disponíveis, é a terapia de escolha[34] (Fig. 46-11). Estas abordagens endoscópicas, algumas vezes com até três sessões de tratamento, em um período de 24 horas, controlam a hemorragia em até 90% dos pacientes com varizes esofagianas. Infelizmente, as varizes gástricas não são tratadas efetivamente por técnicas endoscópicas.

Outras Modalidades de Manejo Nos casos em que as terapias farmacológicas ou endoscópicas não têm sucesso para controlar a hemorragia, o tamponamento com balão pode ser útil para adiar a hemorragia. O balão de Sengstaken-Blakemore consiste em uma sonda gástrica com dois balões, um esofagiano e um gástrico. O balão gástrico é insuflado e a tensão é aplicada na junção esofagogástrica. Caso essa manobra não seja suficiente para controlar a hemorragia, o balão esofagiano é também insuflado, comprimindo o plexo venoso entre eles. A cânula de Minnesota inclui uma luz esofagiana proximal para aspirar as secreções deglutidas. Estas cânulas são associadas a alta taxa de complicações relacionadas tanto com a aspiração quanto com o posicionamento inadequado, com perfuração esofagiana. Na desinsuflação, pode haver novos episódios de hemorragia em até 50% dos pacientes. Atualmente, o tamponamento com balão é reservado para pacientes com hemorragia maciça, para permitir que sejam realizadas terapias mais definitivas.

Em casos de sangramento varicoso grave que não possa ser controlado por via endoscópica, a descompressão portal de emergência é indicada. É uma manobra necessária em cerca de 10% dos pacientes com sangramento varicoso.[30] Esse procedimento é mais comumente realizado por *shunt* intra-hepático transjugular portossistêmico (TIPS). O procedimento de TIPS pode salvar vidas em pacientes que estejam hemodinamicamente instáveis por sangramento varicoso refratário e está associado a morbidade e mortalidade significativamente menores do que a descompressão cirúrgica. Os estudos demonstraram que TIPS pode controlar o sangramento em 95% dos casos. Novos episódios de sangramento ocorrem no primeiro mês em até 20% dos casos, geralmente relacionados com a oclusão. As taxas de patência em longo prazo são ainda menores, embora muitos casos possam ser salvos pela monitorização rigorosa e



A



B

Figura 46-11 **A, Varizes com sangramento ativo. B, Controle efetivo após bandagem das varizes.** (Cortesia de David L. Carr-Locke, MD, Brigham and Women's Hospital.)

por técnicas percutâneas. Em casos nos quais o procedimento TIPS não esteja disponível ou fracasse, há indicação para a intervenção cirúrgica de emergência. As opções cirúrgicas de emergência são discutidas no Capítulo 55.

Varizes gástricas isoladas são tratadas basicamente da mesma forma que as varizes esofagianas, embora a terapia endoscópica tenda a ter uma taxa de sucesso menor. A farmacoterapia é primariamente indicada, mas, quando não for bem-sucedida, a descompressão portal por meio de TIPS ou um *shunt* cirúrgico serão os procedimentos recomendados.

Raramente, as varizes gástricas isoladas ocorrem após a trombose da veia esplênica. Essa condição é mais observada em casos de pancreatite. Nesses pacientes, a pressão portal central encontra-se dentro dos limites de normalidade, mas a hipertensão do lado esquerdo, por descompressão do baço através dos vasos gástricos curtos, produz as varizes. Embora o risco de sangramento varicoso tenha sido considerado alto nesse grupo e a esplenectomia fosse recomendada de rotina, dados recentes sugerem que a incidência de sangramento varicoso seja de fato baixa (4%, seguimento médio de 34 meses) e a esplenectomia não é realizada de rotina.[35]

Diferentemente da hemorragia varicosa, o sangramento por gastropatia hipertensiva portal não é passível de tratamento devido à natureza difusa das anormalidades mucosas. A patologia subjacente envolve níveis pressóricos venosos totais elevados. Portanto, são indicadas as terapias farmacológicas que têm por objetivo reduzir a pressão venosa portal. Caso a terapia farmacológica não seja capaz de controlar o sangramento agudo, deve se considerar a realização de TIPS.

Prevenção de Novos Episódios de Sangramento

Após o sangramento inicial ter sido controlado, a prevenção da recorrência de hemorragia precisa ser uma prioridade. Quando não é realizado nenhum tipo de terapia adicional, cerca de 70% dos pacientes têm outro evento hemorrágico no prazo de 2 meses. O risco de novos episódios de sangramento é mais alto nas primeiras horas a dias após o primeiro episódio. A terapia clínica para prevenir a recorrência inclui o uso de um β-bloqueador não seletivo, tal como o nadolol, e um agente antiulceroso, tal como um inibidor da bomba de prótons (IBP) ou Carafate®. Esses agentes são combinados com a ligadura por bandas posicionadas por via endoscópica, repetida a cada 10 a 14 dias, até que todas as varizes tenham sido erradicadas.

Embora esta abordagem agressiva resulte em uma redução significativa na taxa de novos episódios de sangramento, para valores inferiores a 20%, requer um seguimento clínico intensivo e uma supervisão rigorosa.[36] Em pacientes que não colaboram com as medidas clínicas ou estão instáveis para tolerar tal terapia, a descompressão portal deve ser considerada. A escolha entre TIPS e a descompressão cirúrgica em um paciente estável depende da função hepática residual. Em geral, os pacientes que têm redução da capacidade hepática e estão na lista de espera para receber transplante hepático, são considerados candidatos a TIPS. Este procedimento representa medida provisória e evita a escarificação pós-operatória do portal hepático, que poderia complicar o transplante. Infelizmente, o uso de TIPS está associado à encefalopatia hepática em cerca de 25% dos pacientes e com complicações do *shunt*, tais como trombose, em até 30% dos casos, após 1 ano. Nos indivíduos com função hepática adequada, que não sejam qualificados para receber transplante, a descompressão cirúrgica é a estratégia de escolha. Esse procedimento fornece uma descompressão prolongada e mais duradoura, com uma taxa menor de encefalopatia hepática. Nos indivíduos com reserva hepática adequada, considera-se que essas vantagens contrabalancem o aumento da mortalidade e morbidade cirúrgica. O *shunt* eletivo de escolha é um *shunt* esplenorrenal distal seletivo.

HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL AGUDA BAIXA

Quando comparado com a hemorragia gastrointestinal alta, o sangramento GI baixo é um motivo muito menos comum para

hospitalização. De fato, a probabilidade de sua ocorrência é 20% daquela do sangramento de uma localização proximal ao ligamento de Treitz.[37] Em mais de 95% dos pacientes com sangramento GI baixo, a origem da hemorragia é o cólon. Somente em algumas ocasiões, o intestino delgado é responsável pelo sangramento GI baixo, e como essas lesões do delgado não são tipicamente diagnosticadas com a combinação de endoscopia alta e baixa, elas serão analisadas na seção sobre causas obscuras de sangramento GI. Em geral, a incidência de sangramento GI baixo aumenta com a idade, e a etiologia frequentemente está relacionada com o aumento da idade (Tabela 46-3). Especificamente, as lesões vasculares e a doença diverticular afetam indivíduos de todas as faixas etárias, mas têm uma incidência crescente em pacientes de meia idade e em idosos. Em crianças, a intussuscepção é a principal responsável, enquanto o envolvimento do divertículo de Meckel deve ser considerado em adultos jovens. A apresentação clínica do sangramento GI baixo varia da hemorragia intensa na doença diverticular ou nas lesões vasculares, até uma condição inconveniente menor, secundária a uma fissura anal ou às hemorroidas.[37]

Diagnóstico

O sangramento GI baixo se apresenta com hematoquezia, que pode variar de sangue vermelho brilhante até coágulos escuros. Se o sangramento for mais lento ou de uma origem mais proximal, o sangramento GI baixo frequentemente se apresentará como melena. A hemorragia do trato GI baixo tende a ser menos grave e mais intermitente, e cessa espontaneamente mais do que o sangramento GI alto. Quando comparadas com a EGD para o sangramento GI alto, as modalidades diagnósticas para o sangramento GI baixo não são tão sensíveis nem específicas para a realização de um diagnóstico preciso. A avaliação diagnóstica é complicada ainda mais pela observação de que, em até 40% dos pacientes com sangramento GI baixo, identifica-se mais de uma fonte potencial de hemorragia. Se mais de uma fonte é identificada, é fundamental determinar qual é a lesão responsável, antes de se iniciar a abordagem terapêutica agressiva. Esta abordagem pode, ocasionalmente, requerer um período de observação, durante o qual ocorram vários episódios de sangramento, antes que seja feito um diagnóstico definitivo. De fato, em até 25% dos pacientes com hemorragia GI baixa, a origem do sangramento nunca é definida com precisão.

Um algoritmo para a avaliação da hemorragia GI baixa é apresentado na Figura 46-12. Após as manobras de ressuscitação terem sido iniciadas, o primeiro passo no processo diagnóstico é excluir a presença de sangramento anorretal por meio de um exame de toque retal e anoscopia ou sigmoidoscopia. No caso de um sangramento significativo, também é importante eliminar uma fonte GI alta. Um aspirado NG que contenha bile e com ausência de sangue exclui efetivamente a presença de sangramento no trato superior na maioria dos pacientes. Entretanto, quando a operação de emergência para uma hemorragia potencialmente fatal está sendo contemplada, a EGD pré-operatória ou intraoperatória geralmente é indicada. Esse procedimento é especialmente relevante caso esteja sendo considerada a possibilidade de realizar uma colectomia subtotal às cegas para o manejo de uma hemorragia maciça.

A avaliação subsequente depende da magnitude da hemorragia. Com sangramento maior ou persistente, o processo diagnóstico progride dependendo da estabilidade hemodinâmica do paciente. O paciente realmente instável, que continue a sangrar e requeira uma ressuscitação imediata e agressiva, deve ficar no centro cirúrgico para diagnóstico e intervenção cirúrgica imediatos. Quando a hemorragia é intermitente, as manobras de ressuscitação e a estabilidade hemodinâmica permitem uma avaliação mais dirigida e a intervenção terapêutica. A colonoscopia é a principal ferramenta do diagnóstico, pois permite tanto a visualização da patologia quanto a intervenção terapêutica nas fontes de sangramento no cólon, reto e segmentos distais do íleo. Os exames coadjuvantes usuais da colonoscopia incluem o exame com eritrócitos marcados e a angiografia. Se essas modalidades não forem diagnósticas, a origem da hemorragia deve ser considerada como obscura (essas condições e sua avaliação serão analisadas na seção final).

Colonoscopia

A colonoscopia é mais adequada em casos de sangramento mínimo a moderado. A hemorragia maior interfere significativamente na visualização, e o valor diagnóstico é baixo. Além disso, em pacientes instáveis, a sedação e a manipulação podem ser associadas a complicações adicionais e podem interferir nas manobras de ressuscitação. Embora o sangue seja catártico, um preparo cuidadoso com polietilenoglicol, seja por via oral seja por uma sonda NG, pode melhorar a visualização. Os achados podem incluir um sítio de sangramento ativo, um coágulo aderido a um foco na mucosa ou a um divertículo,

Tabela 46-3 Diagnóstico Diferencial da Hemorragia Gastrointestinal Baixa

SANGRAMENTO DO CÓLON (95%)	%	SANGRAMENTO DO INTESTINO DELGADO (5%)
Doença diverticular	30-40	Angiodisplasias
Isquemia	5-10	Erosões ou úlceras (potássio, AINEs)
Doença anorretal	5-15	Doença de Crohn
Neoplasia	5-10	Irradiação
Colite infecciosa	3-8	Divertículo de Meckel
Pós-polipectomia	3-7	Neoplasia
Doença intestinal inflamatória	3-4	Fístula aortoentérica
Angiodisplasia	3	
Colite/proctite por irradiação	1-3	
Outras	1-5	
Desconhecidas	10-25	

Adaptado de Strate LL: Lower gastrointestinal bleeding: Epidemiology and diagnosis. Gastroenterol Clin North Am 34:643-664, 2005.

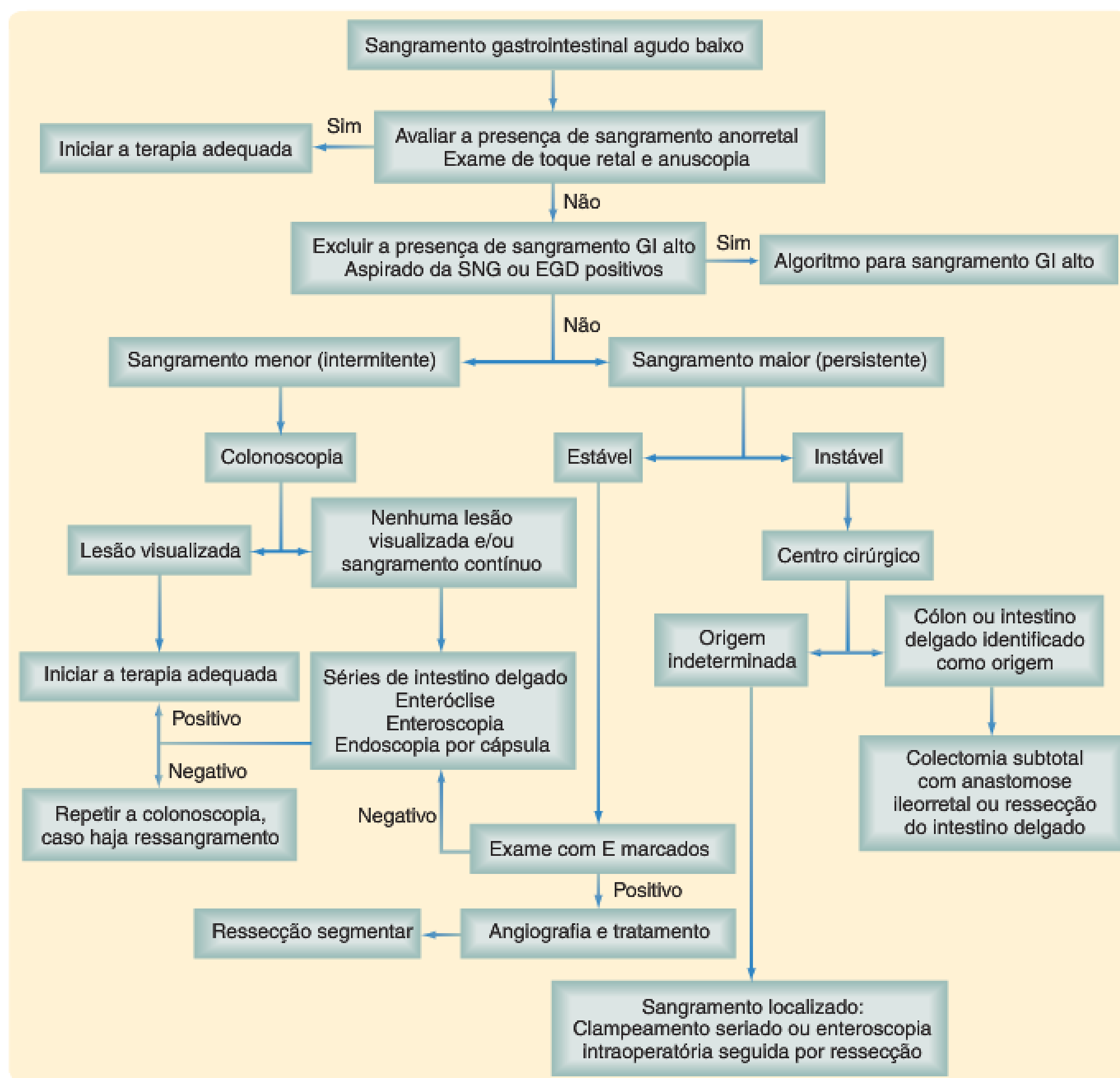


Figura 46-12 Algoritmo para diagnóstico e manejo da hemorragia GI baixa. EGD, esofagogastroduodenoscopia; SNG, sonda nasogástrica; E, eritrócitos.

ou sangue localizado em um segmento específico do cólon, embora este achado possa ser enganoso, devido ao peristaltismo retrógrado do cólon. Pólipos, neoplasias e causas inflamatórias podem ser observados. Infelizmente, as angiodisplasias muitas vezes são de visualização muito difícil, particularmente em pacientes instáveis, com constrição vascular mesentérica. Os divertículos são identificados na maioria dos pacientes, sendo a fonte da hemorragia ou não. Apesar dessas limitações, estudos recentes relatam que a colonoscopia é bem-sucedida em identificar a fonte do sangramento em até 95% dos pacientes. A maioria dos casos de sangramento é secundária às angiodisplasias ou aos divertículos[38].

Exame com Radionuclídeos

O exame com radionuclídeos, usando eritrócitos marcados com tecnécio 99m (Tc^{99m}), é o método mais sensível, mas menos preciso para a localização de sangramento GI. Com esta técnica, os eritrócitos do próprio paciente são marcados e reinjetados. O sangue marcado é extravasado para a luz do trato GI, criando um foco que pode ser detectado por cintilografia. Inicialmente, as imagens são coletadas com frequência e, então, com intervalos de 4 horas, por até 24 horas. O exame com eritrócitos marcados pode detectar sangramento em fluxo tão lento quanto 0,1 mL/min, e é relatado como tendo uma sensibilidade superior a 90%[37] (Fig. 46-13). Infelizmente, carece de resolução espacial, e o sangue pode movimentar-se em direção retrógrada no cólon ou distalmente no intestino delgado. A precisão de localização relatada fica na faixa de somente 40% a 60%, sendo especialmente imprecisa no que se refere à distinção entre o sangramento do lado direito e o do esquerdo do cólon. O exame com eritrócitos geralmente não é empregado como um método definitivo antes da operação, em vez disso, serve como um guia para a utilidade da angiografia. Se o exame com eritrócitos for negativo ou somente positivo após várias horas, a angiografia provavelmente não será reveladora. Tal abordagem evita a morbidade significativa das angiografias.

Figura 46-13 Um exame de eritrócitos sanguíneos positivo, localizando o sangramento no quadrante inferior esquerdo. (Cortesia de Richard A. Baum, MD, Brigham and Women's Hospital.)

Angiografia Mesentérica

A angiografia seletiva, usando as artérias mesentéricas superior ou inferior, pode detectar hemorragia em uma faixa de 0,5 a 1,0 mL/min e geralmente só é empregada no diagnóstico de hemorragia ativa. Pode ser particularmente útil para identificar os padrões vasculares das angiodisplasias. Pode ser, também, usada para localizar divertículos com sangramento ativo. Além disso, possui capacidade terapêutica. A infusão de vasopressina dirigida por cateter pode fornecer controle temporário de sangramento, permitindo a estabilização hemodinâmica, embora até 50% dos pacientes apresentem ressangramento quando a medicação é suspensa. Pode, também, ser empregada para a embolização. Embora a circulação colateral mais limitada do cólon tenha tornado a angiografia uma abordagem menos interessante do que no trato GI alto, séries recentes têm sugerido que essas técnicas podem ser aplicadas com segurança na maioria dos pacientes. Tipicamente, tal terapia é reservada para pacientes cujas condições subjacentes impeçam a realização de um tratamento cirúrgico. Infelizmente, a angiografia é associada a um risco significativo de complicações, incluindo hematomas, trombose arterial, reações ao contraste e insuficiência renal aguda.

Tratamento

As abordagens terapêuticas para o sangramento GI baixo são claramente dependentes da lesão identificada. Os critérios para operação são similares àqueles utilizados na hemorragia GI alta, apresentados no Quadro 46-2, embora exista uma tendência maior para o adiamento da operação até que o sítio seja claramente localizado.

Causas Específicas de Sangramento Gastrointestinal Inferior

Sangramento do Cólon

Doença Diverticular

Nos Estados Unidos, os divertículos são a causa mais comum de sangramento GI inferior significativo. Algumas séries sugerem que os divertículos sejam responsáveis por até 55% dos casos.[37] No passado, considerava-se que os divertículos fossem raros em pacientes com menos de 40 anos de idade, mas, atualmente, são um diagnóstico cada vez mais comum nesta faixa etária. Na nona década de vida, a diverticulose afeta mais de dois terços da população ocidental. Somente 3% a 15% dos indivíduos com diverticulose apresentam episódios de sangramento. O sangramento em geral ocorre na região do colo do divertículo, e acredita-se que seja secundário ao sangramento dos *vasa recti* quando penetram através da submucosa. Dos indivíduos com sangramento, este cessa espontaneamente em mais de 75%, embora cerca de 10% apresentem ressangramento no período de 1 ano, e quase 50% em um período de 10 anos.[37] Embora a doença diverticular seja muito mais comum no lado esquerdo, a doença do lado direito é responsável por mais de metade dos episódios de sangramento.

O melhor método de diagnóstico e tratamento é a colonoscopia, embora o sucesso seja algumas vezes limitado pelo grande volume de hemorragia. Se o divertículo sangrante puder ser identificado, a injeção de epinefrina pode controlar o sangramento. O eletrocautério também pode ser utilizado e, mais recentemente, os *clipes* endoscópicos têm sido aplicados com sucesso para controlar a hemorragia. Caso o sangramento cesse com estas manobras ou espontaneamente, o manejo expectante pode ser adequado, embora necessite de critérios clínicos com base na magnitude da hemorragia e nas condições comórbidas do paciente, principalmente a doença cardíaca.

Se nenhuma dessas manobras for bem-sucedida ou se houver recorrência da hemorragia, pode-se considerar a possibilidade de realizar angiografia com embolização, embora o risco percebido para complicações isquêmicas limite o uso deste procedimento. Geralmente, nestas circunstâncias, indica-se a ressecção do cólon. A certeza da localização do sítio sangrante é fundamental. A hemicolectomia às cegas está associada a ressangramento em mais de metade dos pacientes, e o procedimento cirúrgico com base apenas na localização por exame com eritrócitos marcados pode resultar em recorrência da hemorragia em até um terço dos pacientes.[39] A colectomia subtotal não elimina o risco de hemorragia recorrente e, quando comparada com a ressecção segmentar, é acompanhada de um aumento significativo na morbidade, principalmente de casos de diarreia em pacientes idosos, nos quais o reto remanescente pode nunca se adaptar efetivamente. A taxa de mortalidade por colectomia subtotal de emergência por sangramento é de até 30%.[39,40]

Angiodisplasia

Em alguns relatos, a hemorragia secundária à angiodisplasia é responsável por até 40% dos casos de sangramento GI baixo. Entretanto, a maioria dos relatos recentes situa a incidência em valores muito inferiores a esse.[37] As angiodisplasias do intestino, também denominadas *malformações arteriovenosas* (MAVs), são diferentes dos hemangiomas e das MAVs congênitas verdadeiras. Elas são consideradas lesões degenerativas adquiridas, secundárias à dilatação progressiva dos vasos sanguíneos normais no interior da submucosa do intestino. As angiodisplasias são distribuídas igualmente entre os sexos e são encontradas quase uniformemente em pacientes com mais de 50 anos de idade. Essas lesões são notavelmente associadas a estenose da artéria aorta e insuficiência renal, especialmente em pacientes idosos.

A hemorragia tende a surgir do lado direito do cólon, com o ceco sendo a localização mais comum, embora as angiodisplasias possam ocorrer em qualquer ponto do segmento colorretal e do intestino delgado. A maioria dos pacientes apresenta-se com sangramentos crônicos. Em até 15% dos pacientes, a hemorragia pode ser maciça. O sangramento cessa espontaneamente na maioria dos casos, mas quase metade dos pacientes apresenta ressangramento em 5 anos. Essas lesões podem ser diagnosticadas por colonoscopia ou por angiografia. A angiodisplasia apresenta-se como lesões estreladas vermelhas, com borda circundante de mucosa pálida, e podem ser tratadas com escleroterapia ou eletrocautério. A angiografia revela a presença de veias dilatadas, com esvaziamento lento e algumas vezes enchimento venoso precoce. Se essas lesões forem descobertas incidentalmente, nenhuma terapia adicional será indicada. Em pacientes com sangramento agudo, as angiodisplasias têm sido tratadas com sucesso com vasopressina intra-arterial, embolização seletiva com Gelfoam®, eletrocoagulação endoscópica ou injeção de agentes esclerosantes. Caso essas medidas não sejam capazes de curar ou haja recorrência do sangramento e a lesão tenha sido localizada, a ressecção segmentar, mais comumente a colectomia direita, é uma estratégia efetiva.

Neoplasias

O carcinoma colorretal é uma causa incomum de hemorragia GI baixa significativa, mas é provavelmente a causa mais importante a ser excluída, pois cerca de 150.000 indivíduos são diagnosticados a cada ano com este tipo de câncer nos Estados Unidos. O sangramento em geral é indolor, intermitente e de natureza lenta. Frequentemente, está associado à anemia ferropriva. Os pólipos também podem sangrar, mas mais comumente o sangramento ocorre após a polipectomia. Embora o sangramento na população pediátrica seja discutido no Capítulo 71, os pólipos juvenis são a segunda causa mais comum de sangramento em pacientes com menos de 20 anos de idade. Às vezes, outras neoplasias do cólon, mais notadamente os GISTs, podem ser associadas à hemorragia maciça. A melhor ferramenta diagnóstica é a colonoscopia. Se o sangramento for atribuído a um pólipo, este poderá ser tratado com terapia endoscópica.

Doença Anorretal

As principais causas de sangramento anorretal são as hemorroidas internas, as fissuras anais e as neoplasias colorretais. Embora as hemorroidas sejam de longe as mais comuns destas entidades, elas são responsáveis por somente 5% a 10% de todos os casos de sangramento GI agudo baixo. Em geral, a hemorragia anorretal não é maciça e apresenta-se como sangue vermelho brilhante pelo reto, que é observado no vaso sanitário e no papel higiênico. A maior parte do sangramento hemorroidal se origina das hemorroidas internas, que são indolores e frequentemente acompanhadas por tecido que sofre prolapso, sendo reduzido espontaneamente ou que precisa ser reduzido manualmente pelo paciente (Fig. 46-14). A fissura anal, por sua vez, produz um sangramento doloroso após a evacuação. O sangramento é apenas ocasionalmente o principal sintoma desses pacientes (Fig. 46-15).

Como a doença anorretal é comum, uma pesquisa cuidadosa para excluir outras fontes de sangramento, principalmente por lesões malignas, é imperativa antes de o sangramento GI baixo ser atribuído a uma doença anorretal. As fissuras anais podem ser tratadas clinicamente com agentes que aumentam o volume das fezes (p. ex., Metamucil®), pelo aumento da ingestão de água, por emolientes das fezes e por pomadas com nitroglicerina de uso tópico ou diltiazem para alívio do espasmo esfincteriano e para promover a reparação. As hemorroidas internas são tratadas com agentes que aumentam o volume fecal, por aumento do conteúdo de fibras na dieta e hidratação adequada. Uma variedade de intervenções realizadas em consultórios, incluindo a ligadura com bandas elásticas, os agentes esclerosantes injetáveis e a coagulação com infravermelho, também tem sido empregada. Se essas medidas não forem bem-sucedidas, a hemorroidectomia cirúrgica pode ser necessária. Na maioria das vezes, o sangramento anorretal é autolimitado e responde às medidas dietéticas e locais.

Figura 46-14 Hemorroidas sangrantes e com prolapso.

Figura 46-15 Fissura anal, que pode ser uma fonte de sangramento GI baixo.

Colite

A inflamação do cólon é causada por uma grande variedade de processos patológicos, incluindo doenças intestinais inflamatórias (doença de Crohn, colite ulcerativa e colite indeterminada),

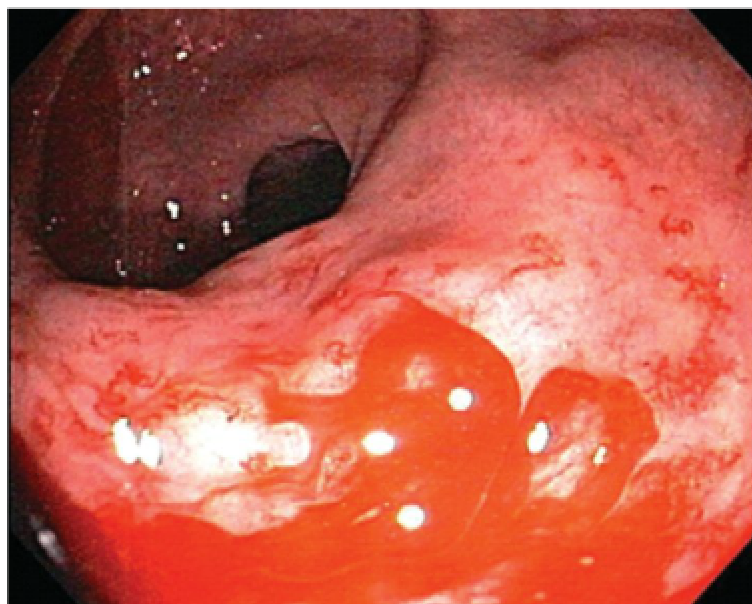
colite infecciosa (*Escherichia coli* O157: H7, cytomegalovirus [CMV], *Salmonella, Shigella* e espécies de *Campylobacter* e *Clostridium difficile*), proctite por irradiação, após o tratamento de doenças malignas pélvicas, e isquemia.

É muito mais provável que a colite ulcerativa se apresente com sangramento GI do que a doença de Crohn. A colite ulcerativa é uma doença da mucosa, que se inicia distalmente no reto e progride proximalmente, para envolver em algumas ocasiões todo o cólon. Os pacientes podem apresentar-se com até 20 evacuações sanguinolentas por dia. Esses episódios são acompanhados por cólicas abdominais, tenesmo e, ocasionalmente, por dor abdominal. O diagnóstico é confirmado por histórico detalhado e endoscopia baixa, com tubo flexível, e a realização de biopsia. A terapia clínica com esteroides, compostos com ácido 5-aminossalicílico (ASA), agentes imunomoduladores e cuidados de suporte representam a diretriz principal do tratamento. A terapia cirúrgica raramente é indicada em casos agudos, a menos que o paciente desenvolva um megacólon tóxico ou uma hemorragia refratária ao manejo clínico.

Em contrapartida, a doença de Crohn é associada a diarreia positiva ao teste pelo método *guaiac* e evacuações intestinais repletas de muco, mas sem sangue vermelho brilhante. A doença de Crohn pode afetar todo o trato GI. Caracteriza-se por lesões descontínuas, espessamento transmural da parede intestinal e formação de granuloma. O diagnóstico é estabelecido com base em endoscopia e exame contrastado. O tratamento clínico consiste no uso de esteroides, antibióticos, imunomoduladores e compostos 5-ASA. Como a doença de Crohn é recidivante e reincidente, a terapia cirúrgica é usada como o último recurso. A hemorragia maciça do cólon complica a colite ulcerativa em até 15% dos pacientes afetados, embora somente ocorra em 1% daqueles com colite de Crohn.[41]

A colite infecciosa pode causar diarreia sanguinolenta. O diagnóstico geralmente é estabelecido do histórico e da coprocultura. As colites por *C. difficile* e CMV merecem atenção especial. A colite por *C. difficile* em geral se apresenta com diarreia explosiva e com odor desagradável, em paciente com uso prévio de antibiótico ou com histórico de hospitalização. Evacuações sanguinolentas não são comuns, mas podem estar presentes, principalmente em casos graves nos quais existe laceração mucosa associada. Na América do Norte, tem havido um recrudescimento na frequência e na gravidade de colite associada a *C. difficile* durante a última década. O tratamento consiste da suspensão do uso de antibióticos, cuidados de suporte e uso de metronidazol por via oral ou intravenosa, ou vancomicina por via oral. Deve-se suspeitar da presença de colite por CMV em qualquer paciente imunocomprometido que se apresente com diarreia sanguinolenta. A endoscopia com biopsia confirma o diagnóstico, e o tratamento consiste na administração de ganciclovir por via intravenosa.

A proctite por irradiação tornou-se muito mais comum nas últimas décadas, à medida que o uso de irradiação para tratar o câncer de reto, o câncer de próstata e neoplasias malignas ginecológicas vem aumentando. Os pacientes se apresentam com sangue vermelho brilhante pelo reto, diarreia, tenesmo e dor pélvica em cólica. A endoscopia com tubo flexível revela a presença de telangiectasias sangrantes características (Fig. 46-16). O tratamento consiste em antidiarreicos, enemas de hidrocortisona e coagulador por plasma de gás argônio por via endoscópica. Em casos de sangramento persistente, a ablação com solução de formalina a 4% geralmente funciona bem.[42]



A

B

Figura 46-16 A, Sangramento retal secundário a lesão por irradiação. B, Controle efetivo após tratamento com aplicação de coagulação de plasma de argônio. (Cortesia de David L. Carr-Locke, MD, Brigham and Women's Hospital.)

Isquemia Mesentérica

A isquemia mesentérica pode ser secundária à insuficiência arterial ou venosa seja aguda ou crônica. Os fatores predisponentes incluem a doença cardiovascular preexistente (fibrilação atrial, insuficiência cardíaca congestiva e infarto agudo do miocárdio), operação vascular abdominal recente, estados de hipercoagulabilidade, medicações (agentes vasopressores e digoxina) e vasculite. A isquemia aguda do cólon é a forma mais comum de isquemia mesentérica. Tende a ocorrer nas áreas vertentes da flexura esplênica e do cólon reto-sigmoideo, mas pode ser localizado à direita em até 40% dos pacientes. Os pacientes se apresentam com dor abdominal e diarreia sanguinolenta. O exame com TC com frequência revela um espessamento da parede intestinal. O diagnóstico em geral é confirmado por endoscopia com tubo flexível, que revela a presença de edema, hemorragia e uma demarcação entre a mucosa normal e anormal. O tratamento enfoca os cuidados de suporte, que consistem em repouso intestinal, antibióticos intravenosos, suporte cardiovascular e correção das condições de baixo fluxo. Em 85% dos casos, a isquemia é autolimitada e se resolve sem incidentes, embora alguns pacientes desenvolvam uma estenose do cólon. Nos outros 15%

dos casos, a operação é indicada devido à isquemia progressiva e à gangrena. Uma leucocitose acentuada, febre, aumento na necessidade de fluidos, taquicardia, acidose e peritonite são todos aspectos que indicam uma falta de resolução da isquemia e a necessidade de intervenção cirúrgica. Durante a operação, a ressecção da porção intestinal isquêmica e a criação de uma estomia terminal são os procedimentos indicados.[43]

HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL AGUDA DE ORIGEM OBSCURA

A hemorragia GI obscura é definida como um sangramento que persiste ou recorre após uma avaliação inicial negativa, tanto com EGD quanto com colonoscopia. O sangramento obscuro pode ser subdividido ainda mais em sangramento obscuro-oculto ou sangramento obscuro-evidente. O sangramento obscuro oculto é caracterizado por anemia com deficiência de ferro ou fezes positivas para o exame com *guaiac,* sem sangue visível. Caso uma endoscopia inicial alta ou baixa não seja capaz de identificar uma fonte para o sangramento obscuro oculto e o paciente não tenha sinais sistêmicos de doença, geralmente realiza-se uma TC, para excluir a presença de neoplasia do intestino delgado. Quando este exame é negativo, esses pacientes frequentemente são tratados com terapia de reposição de ferro, e os sintomas de mais de 80% dos casos são resolvidos em menos de dois anos.[44] O sangramento obscuro evidente é caracterizado por sangramento visível, recorrente ou persistente.[45]

O sangramento obscuro pode ser frustrante, tanto para o paciente quanto para o médico. Isto é especialmente verdadeiro para o sangramento obscuro evidente, que não pode ser localizado, apesar de medidas diagnósticas intensas. Um estudo de um centro de encaminhamento terciário relatou que um paciente típico com sangramento obscuro evidente havia sofrido episódios intermitentes de hemorragia por 26 meses, havia sido submetido a até 20 exames diagnósticos e havia recebido uma média de 20 unidades de sangue antes de a etiologia ter sido identificada.[46] Felizmente, o sangramento obscuro evidente é responsável por apenas cerca de 1% de todos os casos de sangramento GI. O processo diagnóstico diferencial do sangramento obscuro-evdente é extenso e variado (Tabela 46-4) e abrange diversas lesões do intestino delgado que não serão descritas aqui.

Diagnóstico

Endoscopias Repetidas

A causa de sangramento obscuro evidente frequentemente é uma lesão comum, que passa despercebida à avaliação inicial. A repetição da endoscopia alta e baixa é uma ferramenta valiosa para a identificação de lesões que passam despercebidas, pois até 35% dos pacientes têm a fonte de sangramento identificada na segunda análise endoscópica. A maioria dos casos de hemorragia GI obscura, entretanto, é de uma fonte distal ao ligamento de Treitz. Quando a repetição da endoscopia não é capaz de identificar a fonte de sangramento obscuro evidente, é necessário realizar uma pesquisa no intestino delgado. Essa pesquisa é feita de modo ordenado, dependendo do grau de sangramento e das condições hemodinâmicas do paciente.

Imagens Convencionais

O próximo passo provavelmente será um exame com eritrócitos marcados, embora sua utilidade neste caso ainda não tenha sido estabelecida e, como discutido previamente, ele pode ser enganador. A angiografia pode ser mais útil, mas, em geral, requer a presença de uma hemorragia ativa significativa. Os testes de provocação, que envolvem a administração de anticoagulantes, fibrinolíticos ou vasodilatadores para aumentar a hemorragia durante a angiografia, foram empregados em pequenas séries, com resultados favoráveis. A relutância em se induzir uma hemorragia não controlada tem limitado seu uso. A enteroclise do intestino delgado, que utiliza uma sonda para infundir bário, metilcelulose e ar diretamente no intestino delgado, fornece melhores imagens do que a simples análise de todo o intestino delgado. Como já foi relatado que o rendimento é muito baixo e o exame é mal tolerado, na atualidade ele é raramente utili-

Tabela 46-4 Diagnóstico Diferencial de Sangramento Gastrointestinal Obscuro

GI ALTO	INTESTINO DELGADO	CÓLON
Angiodisplasia	Doença de Crohn	Colite
Doença ulcerosa péptica	Divertículo de Meckel	Colite ulcerativa
Fístula aortoentérica	Linfoma	Colite de Crohn
Neoplasia	Enterite por irradiação	Colite isquêmica
Causas relacionadas com o HIV	Isquemia	Colite por irradiação
Lesão de Dieulafoy	Causas relacionadas com o HIV	Colite infecciosa
Linfoma	Infecção bacteriana	Úlcera retal solitária
Sarcoidose	Doença metastática	Amiloidose
Hemobilia	Angiodisplasia	Linfoma
Hemosuccus pancreaticus		Endometriose
EVAG		Angiodisplasia
Câncer metastático		Neoplasia
		Causas relacionadas com o HIV
		Hemorroidas

EVAG, ectasia vascular do antro gástrico; HIV, vírus da imunodeficiência humana.

Adaptado e modificado de McFadden DW: Occult and obscure sources of gastrointestinal bleeding. In Cameron JL (ed): Current Surgical Therapy, 8th ed. Philadelphia, Mosby, 2004, p. 117-121.

zado. Ele pode identificar lesões grosseiras, tais como tumores do intestino delgado, condições inflamatórias, como a doença de Crohn e ulcerações no intestino delgado. A limitação da radiografia do intestino delgado é que ela não é capaz de detectar angiodisplasias, a principal causa de hemorragia obscura no intestino delgado.

Em pacientes mais jovens, geralmente com menos de 30 anos de idade, parte da avaliação inicial é um exame do divertículo de Meckel. O divertículo de Meckel com mucosa ectópica secretando ácido pode ulcerar o intestino delgado e produzir sangramento. O exame do divertículo de Meckel é realizado pela administração de Tc^{99m} na forma de pertecnetato, que é captado pela mucosa gástrica ectópica no divertículo e localizado por cintilografia.

Endoscopia do Intestino Delgado

O paciente hemodinamicamente estável é submetido à enteroscopia do intestino delgado. Geralmente realizada com um colonoscópio pediátrico, também é denominada *endoscopia de impulsão* (*push endoscopy*). Pode alcançar cerca de 50 a 70 cm além do ligamento de Treitz, na maioria dos casos, e permite o manejo endoscópico de algumas lesões. Em geral, a enteroscopia de impulsão é bem-sucedida em 40% dos pacientes. A *endoscopia* do tipo *pull* com sonda usa um enteroscópio que passa passivamente pela porção mais distal do intestino delgado. Um balão no final do enteroscópio permite que o peristaltismo normal do intestino delgado transporte o endoscópio para o íleo. A mucosa é visualizada à medida que o enteroscópio é removido. Esta técnica é trabalhosa, não permite intervenção e já foi abandonada frente ao advento da cápsula endoscópica.

Vídeo Endoscopia por Cápsula Endoscópica

A endoscopia por cápsula utiliza uma pequena cápsula com uma câmera de vídeo que é deglutida e capta imagens de vídeo, à medida que vai passando pelo trato GI. Esta modalidade permite a visualização de todo o trato GI, mas não permite que haja intervenção do operador. Além disso, o exame consome muito tempo, pois alguém precisa ficar observando o vídeo, para identificar a fonte de sangramento e, então, tem que ser desenvolvido um meio para o manejo da doença. Apesar disso, a endoscopia por cápsula é uma ferramenta excelente para ser usada no paciente hemodinamicamente estável, mas que continua a sangrar. Esta técnica tem taxas de sucesso relatadas de até 90% na identificação de afecções do intestino delgado.[47] É geralmente bem tolerada, embora seja contraindicada em pacientes com obstrução ou com alteração da motilidade intestinal.

Endoscopia Intraoperatória

A enteroscopia intraoperatória é reservada para pacientes que tenham sangramento obscuro evidente, dependentes de transfusão, nos quais uma pesquisa detalhada não tenha sido capaz de identificar a fonte do sangramento. Este exame tipicamente utiliza um colonoscópio pediátrico, introduzido através da boca ou por uma enterotomia no intestino delgado feita pelo cirurgião. Nesta última técnica, um colonoscópio estéril é passado através do campo, sendo introduzido no intestino delgado e passado bidirecionalmente, com o cirurgião assistindo a passagem do intestino sobre o escópio. Quaisquer áreas suspeitas são marcadas, para possível ressecção, ou são tratadas por via endoscópica. Como a laparotomia já foi realizada, geralmente é preferível ressecar as áreas suspeitas.

Tratamento

A hemorragia GI obscura requer uma abordagem cuidadosa para diagnóstico e tratamento. As causas específicas e seu manejo são citados mais adiante. Até 25% dos casos de hemorragia GI obscura permanecem sem um diagnóstico, e 33% a 50% dos pacientes apresentam novos episódios de sangramento em 3 a 5 anos.[45] As estratégias de manejo geralmente dependem da identificação de uma lesão. A reposição de ferro, combinada com transfusão intermitente, ocasionalmente é necessária, embora esta abordagem esteja longe de ser atrativa.

Causas Específicas de Sangramento do Intestino Delgado

Angiodisplasias

As angiodisplasias são a causa mais comum de sangramento do intestino delgado, sendo responsáveis por 40% dos casos em pacientes idosos e por 10% em pacientes mais jovens. A maioria das ectasias vasculares do intestino delgado parece ocorrer no jejuno, seguida pelo íleo e duodeno. As ferramentas diagnósticas comuns geralmente não são bem-sucedidas em identificar essas lesões. A angiografia é raramente positiva. Em vez disso, a maioria das lesões vasculares do intestino delgado requer enteroscopia ou endoscopia por cápsula endoscópica para sua identificação. Nos casos de hemorragia grave requerendo intervenção cirúrgica de emergência, a endoscopia intraoperatória pode ser útil. A ressecção de segmentos do intestino delgado guiada por endoscópio é o tratamento de escolha. Ocasionalmente, essas lesões são difusas. Isso pode ocorrer em casos de telangectasia hemorrágica hereditária (doença de Osler-Weber-Rendu), insuficiência renal aguda ou doença de von Willebrand. Nessa situação, há experiência limitada com o tratamento com estrógenos e progesteronas, mas alguns estudos sugerem que esses agentes possam ser benéficos.

Neoplasias

Os tumores do intestino delgado não são muito comuns, mas podem ser fontes de sangramento GI oculto ou evidente. O sangramento tipicamente resulta de erosão da mucosa sobrejacente ao tumor. Os GISTs tem a maior propensão para sangramento. Os tumores de intestino delgado são tipicamente diagnosticados por séries radiográficas contrastadas do intestino delgado ou TC espiral. O tratamento envolve a ressecção cirúrgica.

Doença de Crohn

Os pacientes com doença de Crohn também podem apresentar-se com sangramento do intestino delgado em associação à ileíte terminal. O sangramento em geral não é significativo, nem é geralmente o único sintoma presente. O diagnóstico é estabelecido por séries contrastadas de intestino delgado, e o tratamento inicial é clínico.

Divertículo de Meckel

O divertículo de Meckel é um divertículo verdadeiro, posto que ele contém todas as camadas do intestino delgado. É um remanescente congênito do ducto onfalomesentérico, ocorrendo em cerca de 2% da população em geral. Frequentemente, um tecido heterotópico está presente na base do divertículo. O sangramento do divertículo de Meckel em geral é originado de lesão ulcerativa na parede do íleo oposta ao divertículo, causada por produção de ácido por uma mucosa gástrica ectópica. Caso o exame de imagem por medicina nuclear seja negativo e o sangramento seja relativamente intenso, a angiografia pode ser útil no diagnóstico. O manejo cirúrgico geralmente requer uma ressecção segmentar, incorporando a mucosa ileal oposta, que tipicamente é o sítio de origem do sangramento.

Divertículos

Diferentemente dos divertículos de Meckel, os divertículos de intestino delgado são divertículos falsos, que não envolvem todas as camadas do intestino. O sangramento dos divertículos do intestino delgado pode representar um desafio diagnóstico. A endoscopia por cápsula ou os exames contrastados do intestino delgado podem levar ao diagnóstico de divertículos e, na ausência de outras fontes de sangramento, pode-se assumir que os divertículos sejam a origem do sangramento. Nos casos de hemorragia profusa, a angiografia ou a endoscopia intraoperatória podem ser usadas para identificar a fonte de sangramento.

RESUMO

Apesar dos avanços recentes significativos, a hemorragia GI aguda continua sendo um problema clínico importante. A ressuscitação imediata é a primeira prioridade, enquanto a avaliação da magnitude e da origem do sangramento deve ser iniciada simultaneamente. Essas manobras estabelecem se o sangramento é originado do trato GI alto ou baixo, e avaliam o risco de hemorragia ativa ou recorrente, determinando a urgência da avaliação subsequente. A endoscopia desempenha um papel crescente no diagnóstico e no manejo do sangramento, tanto do trato GI alto quanto do baixo. Na maioria dos casos, as fontes do trato GI alto e do cólon podem ser prontamente identificadas e tratadas. O sangramento GI obscuro, frequentemente procedente de uma fonte no intestino delgado, continua sendo de localização mais difícil, embora os refinamentos recentes na endoscopia por cápsula tenham representado um avanço significativo. O cirurgião continua a desempenhar um papel fundamental nessa estratégia de manejo.

Referências Selecionadas

Barkun A, Bardou M, Marshall JK: Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Ann Intern Med 139:843-849, 2003.

Esse resumo das recomendações de uma conferência de consenso recente sobre o sangramento GI alto reflete os dados clínicos mais atuais sobre os benefícios do uso precoce de endoscopia diagnóstica e terapêutica. O texto resume também os esforços recentes para o desenvolvimento de ferramentas para a estratificação de risco.

Gralnek IM: Obscure-overt gastrointestinal bleeding. Gastroenterology 128:1424-1430, 2005.

Uma discussão recente e concisa sobre a abordagem diagnóstica do sangramento obscuro, incluindo os papéis da endoscopia do intestino delgado por cápsula endoscópica e por fibra óptica.

Jensen DM, Machicado GA, Jutabah R, et al: Urgent colonoscopy for the diagnosis and treatment of severe diverticular hemorrhage. N Engl J Med 342:78-82, 2000.

Esse estudo clínico bem-desenhado demonstra a eficácia da colonoscopia e da terapia de urgência no manejo da hemorragia GI baixa. Embora esse continue sendo um assunto controverso, este estudo é, talvez, o trabalho mais definitivo.

Rockey DC (ed): Gastrointestinal bleeding. Gastroenterol Clin North Am 34:581-752, 2005.

Uma monografia muito atual, que abrange todos os aspectos da hemorragia GI.

Strate LL: Lower GI bleeding: Epidemiology and diagnosis. Gastroenterol Clin North Am 34:643-664, 2005.

Uma revisão clara, concisa e recente da epidemiologia da hemorragia GI baixa.

Referências

1. Peura DA, Lanza FL, Gostout CJ, et al: The American College of Gastroenterology Bleeding Registry: Preliminary findings. Am J Gastroenterol 92:924-928, 1997.
2. Rockey DC: Gastrointestinal bleeding. Gastroenterol Clin North Am 34:581-588, 2005.
3. Strate LL, Saltzman JR, Ookubo R, et al: Validation of a clinical prediction rule for severe acute lower intestinal bleeding. Am J Gastroenterol 100:1821-1827, 2005.
4. Barkun A, Bardou M, Marshall JK: Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Ann Intern Med 139:843-857, 2003.
5. Dulai GS, Gralnek IM, Oei TT, et al: Utilization of health care resources for low-risk patients with acute, nonvariceal upper GI hemorrhage: an historical cohort study. Gastrointest Endosc 55:321-327, 2002.
6. Das A, Wong RC: Prediction of outcome of acute GI hemorrhage: A review of risk scores and predictive models. Gastrointest Endosc 60:85-93, 2004.
7. Lieberman D: Gastrointestinal bleeding: initial management. Gastroenterol Clin North Am 22:723-736, 1993.
8. Kollef MH, O'Brien JD, Zuckerman GR, Shannon W: BLEED: A classification tool to predict outcomes in patients with acute upper and lower gastrointestinal hemorrhage. Crit Care Med 25:1125-1132, 1997.
9. Tata LJ, Fortun PJ, Hubbard RB, et al: Does concurrent prescription of selective serotonin reuptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs substantially increase the risk of upper gastrointestinal bleeding? Aliment Pharmacol Ther 22:175-181, 2005.
10. Rubin TA, Murdoch M, Nelson DB: Acute GI bleeding in the setting of supratherapeutic international normalized ratio in patients taking warfarin: Endoscopic diagnosis, clinical management, and outcomes. Gastrointest Endosc 58:369-373, 2003.
11. Cuellar RE, Gavaler JS, Alexander JA, et al: Gastrointestinal tract hemorrhage: The value of a nasogastric aspirate. Arch Intern Med 150:1381-1384, 1990.
12. Cooper GS, Chak A, Way LE, et al: Early endoscopy in upper gastrointestinal hemorrhage: Associations with recurrent bleeding, surgery, and length of hospital stay. Gastrointest Endosc 49:145-152, 1999.
13. Cheng CL, Lee CS, Liu NJ, et al: Overlooked lesions at emergency endoscopy for acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Endoscopy 34:527-530, 2002.
14. Frossard JL, Spahr L, Queneau PE, et al: Erythromycin intravenous bolus infusion in acute upper gastrointestinal bleeding: A randomized, controlled, double-blind trial. Gastroenterology 123:17-23, 2002.
15. Lassen A, Hallas J, Schaffalitzky de Muckadell OB: Complicated and uncomplicated peptic ulcers in a Danish county 1993-2002: A population-based cohort study. Am J Gastroenterol 101:945-953, 2006.
16. Higham J, Kang JY, Majeed A: Recent trends in admissions and mortality due to peptic ulcer in England: Increasing frequency of haemorrhage among older subjects. Gut 50:460-464, 2002.
17. Heldwein W, Schreiner J, Pedrazzoli J, et al: Is the Forrest classification a useful tool for planning endoscopic therapy of bleeding peptic ulcers? Endoscopy 21:258-262, 1989.
18. Khuroo MS, Khuroo MS, Farahat KL, et al: Treatment with proton pump inhibitors in acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding: A meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol 20:11-25, 2005.
19. Schilling D, Demel A, Nusse T, et al: *Helicobacter pylori* infection does not affect the early rebleeding rate in patients with peptic ulcer bleeding after successful endoscopic hemostasis: A prospective single-center trial. Endoscopy 35:393-396, 2003.
20. Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F, et al: *H. pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy (with or

without long-term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. Cochrane Database Syst Rev 4:CD004062, 2003.
21. Liu CC, Lee CL, Chan CC, et al: Maintenance treatment is not necessary after *Helicobacter pylori* eradication and healing of bleeding peptic ulcer: A 5-year prospective, randomized, controlled study. Arch Intern Med 163:2020-2024, 2003.
22. Hippisley-Cox J, Coupland C, Logan R: Risk of adverse gastrointestinal outcomes in patients taking cyclo- oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: Population based nested case-control analysis. BMJ 331:1310-1316, 2005.
23. Lin HJ, Hsieh YH, Tseng GY, et al: A prospective, randomized trial of large- versus small-volume endoscopic injection of epinephrine for peptic ulcer bleeding. Gastrointest Endosc 55:615-619, 2002.
24. Lau JY, Sung JJ, Lam YH, et al: Endoscopic retreatment compared with surgery in patients with recurrent bleeding after initial endoscopic control of bleeding ulcers. N Engl J Med 340:751-756, 1999.
25. Guglielmi A, Ruzzenente A, Sandri M, et al: Risk assessment and prediction of rebleeding in bleeding gastroduodenal ulcer. Endoscopy 34:778-786, 2002.
26. Chung IK, Kim EJ, Lee MS, et al: Endoscopic factors predisposing to rebleeding following endoscopic hemostasis in bleeding peptic ulcers. Endoscopy 33:969-975, 2001.
27. Bass B, Wolpert S: Management of the complications of peptic ulcer disease. Problems Gen Surg 14:54-68, 1997.
28. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, et al: Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med 330:377-381, 1994.
29. Stiegmann GV: Endoscopic approaches to upper gastrointestinal bleeding. Am Surg 72:111-115, 2006.
30. Chalasani N, Kahi C, Francois F, et al: Improved patient survival after acute variceal bleeding: A multicenter, cohort study. Am J Gastroenterol 98:653-659, 2003.
31. Castaneda B, Morales J, Lionetti R, et al: Effects of blood volume restitution following a portal hypertensive-related bleeding in anesthetized cirrhotic rats. Hepatology 33:821-825, 2001.
32. Hou MC, Lin HC, Liu TT, et al: Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. Hepatology 39:746-753, 2004.
33. Corley DA, Cello JP, Adkisson W, et al: Octreotide for acute esophageal variceal bleeding: A meta-analysis. Gastroenterology 120:946-954, 2001.
34. Avgerinos A, Armonis A, Manolakopoulos S, et al: Endoscopic sclerotherapy versus variceal ligation in the long-term management of patients with cirrhosis after variceal bleeding: A prospective randomized study. J Hepatol 26:1034-1041, 1997.
35. Heider TR, Azeem S, Galanko JA, et al: The natural history of pancreatitis-induced splenic vein thrombosis. Ann Surg 239:876-880, 2004.
36. de la Pena J, Brullet E, Sanchez-Hernandez E, et al: Variceal ligation plus nadolol compared with ligation for prophylaxis of variceal rebleeding: a multicenter trial. Hepatology 41:572-578, 2005.
37. Strate LL: Lower GI bleeding: Epidemiology and diagnosis. Gastroenterol Clin North Am 34:643-664, 2005.
38. Jensen DM, Machicado GA, Jutabha R, et al: Urgent colonoscopy for the diagnosis and treatment of severe diverticular hemorrhage. N Engl J Med 342:78-82, 2000.
39. Bender JS, Wiencek RG, Bouwman DL: Morbidity and mortality following total abdominal colectomy for massive lower gastrointestinal bleeding. Am Surg 57:536-540, 1991.
40. Setya V, Singer JA, Minken SL: Subtotal colectomy as a last resort for unrelenting, unlocalized, lower gastrointestinal hemorrhage: Experience with 12 cases. Am Surg 58:295-299, 1992.
41. Pardi DS, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, et al: Acute major gastrointestinal hemorrhage in inflammatory bowel disease. Gastrointest Endosc 49:153-157, 1999.
42. Saclarides TJ, King DG, Franklin JL, et al: Formalin instillation for refractory radiation-induced hemorrhagic proctitis: Report of 16 patients. Dis Colon Rectum 39:196-199, 1996.
43. Walker AM, Bohn RL, Cali C, et al: Risk factors for colon ischemia. Am J Gastroenterol 99:1333-1337, 2004.
44. Rockey DC, Cello JP: Evaluation of the gastrointestinal tract in patients with iron-deficiency anemia. N Engl J Med 329:1691-1695, 1993.
45. Gralnek IM: Obscure-overt gastrointestinal bleeding. Gastroenterology 128:1424-1430, 2005.
46. Szold A, Katz LB, Lewis BS: Surgical approach to occult gastrointestinal bleeding. Am J Surg 163:90-92, 1992.
47. Pennazio M, Santucci R, Rondonotti E, et al: Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: Report of 100 consecutive cases. Gastroenterology 126:643-653, 2004.

CAPÍTULO 47

Estômago

David W. Mercer, MD e Emily K. Robinson, MD

ANATOMIA

Anatomia Macroscópica

Divisões

Wallace P. Richtie Jr. chamou o estômago de *órgão elegante*, antigamente considerado a sede da alma, sempre à mão para ser trazido à mesa de jantar e uma fonte reconhecida de êxtase e pesar. Ele se origina de uma dilatação no intestino anterior tubular embrionário durante a quinta semana de gestação. Por volta da sétima semana, ele desce, roda e dilata-se ainda mais, com um alongamento desproporcional da curvatura maior, até o seu formato e posição anatômicas normais. Após o nascimento, ele é o órgão abdominal mais proximal do trato alimentar (Fig. 47-1). A região mais proximal do estômago é chamada *cárdia* e faz continuidade com o esôfago. Imediatamente proximal à cárdia está um esfíncter esofagiano inferior fisiologicamente competente. Distalmente, o piloro conecta a parte distal do estômago (antro) à parte proximal do duodeno. Apesar de o estômago ser fixo na junção gastroesofagiana (GE) e no piloro, sua porção medial mais larga é móvel. O fundo representa a parte mais superior do estômago, e é flácido e distensível. Ele está relacionado superiormente com o diafragma e, lateralmente, com o baço. O corpo do estômago representa a sua maior porção, e aliás é denominado *corpo*. O corpo também contém a maior parte das células parietais e tem como limites, à direita, a curvatura menor, relativamente reta, e à esquerda a curvatura maior, mais longa. Na incisura angular, a curvatura menor abruptamente se angula para a direita. É nesse ponto que o corpo do estômago termina e o antro começa. Outro ângulo anatômico importante (ângulo de His) é aquele que o fundo forma com a borda esquerda do esôfago.

A maior parte do estômago localiza-se no quadrante superior esquerdo do abdome. O segmento lateral esquerdo do fígado em geral recobre uma grande porção do estômago anteriormente. O diafragma, o tórax e a parede do abdome fazem limites com o restante do estômago. Inferiormente, o estômago é ligado ao cólon transverso, ao baço, ao lobo caudado do fígado, às cruras diafragmáticas e aos nervos e vasos retroperitoneais. Superiormente, a junção GE é encontrada a aproximadamente 2 a 3 cm abaixo do hiato esofagiano diafragmático, no plano horizontal da sétima articulação costocondral, um plano apenas ligeiramente cefálico ao que contém o piloro. O ligamento gastroesplênico une a grande curvatura proximal ao baço.

Suprimento Sanguíneo

Conforme mostrado na Figura 47-2, a maior parte do suprimento sanguíneo para o estômago provém da artéria celíaca. Existem quatro grandes artérias: as artérias gástricas esquerda e direita, ao longo da curvatura menor, e as artérias gastroepiploicas esquerda e direita, ao longo da curvatura maior. Além disso, uma quantidade substancial de sangue pode ser suprida ao estômago proximal pelas artérias frênicas inferiores e pelas artérias gástricas curtas do baço. A maior artéria para o estômago é a artéria gástrica esquerda, e não é incomum (15% a 20%) que uma artéria hepática esquerda aberrante se origine dela. Consequentemente, a ligadura proximal da artéria gástrica esquerda pode resultar em uma isquemia hepática aguda do lado esquerdo, pois a artéria hepática esquerda aberrante, ocasionalmente, representa o único fluxo arterial para o lobo hepático esquerdo. A artéria gástrica direita provém da artéria hepática (ou da artéria gastroduodenal). A artéria gastroepiploica esquerda origina-se da artéria esplênica, e a gastroepiploica direita origina-se da artéria gastroduodenal. A extensa conexão anastomótica entre esses dois grandes vasos assegura que, na maioria dos casos, o estômago sobreviverá se três de quatro artérias forem ligadas, contanto que as arcadas ao longo das curvaturas menor e maior não sejam ligadas. Em geral, as veias do estômago fazem um paralelo com as artérias. As veias gástrica (coronária) esquerda e gástrica direita geralmente drenam para dentro da veia porta. A veia gastroepiploica direita drena para a veia mesentérica superior, e a veia gastroepiploica esquerda drena para a veia esplênica.

Drenagem Linfática

Em geral, a drenagem linfática do estômago faz um paralelo com a vasculatura e, essencialmente, drena para quatro zonas de linfonodos, conforme é representado na Figura 47-3. O grupo gástrico superior drena a linfa proveniente da parte superior da curvatura menor para os linfonodos gástricos esquerdos e paracardiais. O grupo suprapilórico de linfonodos drena o segmento antral da curvatura menor do estômago para os linfonodos suprapancreáticos direitos. O grupo pancreaticolienal de linfonodos drena a linfa da porção alta da curvatura maior para os linfonodos gastroepiploicos esquerdos e esplênicos. O grupo de linfonodos gástricos inferiores e subpilóricos drena a linfa ao longo do pedículo vascular gastroepiploico direito. Todas as quatro zonas de linfonodos drenam para o grupo celíaco e para o ducto torácico. Apesar de os linfonodos mencionados anteriormente drenarem áreas diferentes do estômago, permanece amplamente reconhecido que os cânceres gástricos podem se metastatizar para qualquer um dos quatro grupos de linfonodos, independentemente da localização do câncer. Além disso, o extenso plexo submucoso de linfáticos é responsável pelo fato de que frequentemente existem evidências microscópicas de células malignas a vários centímetros da margem de ressecção da doença macroscópica.

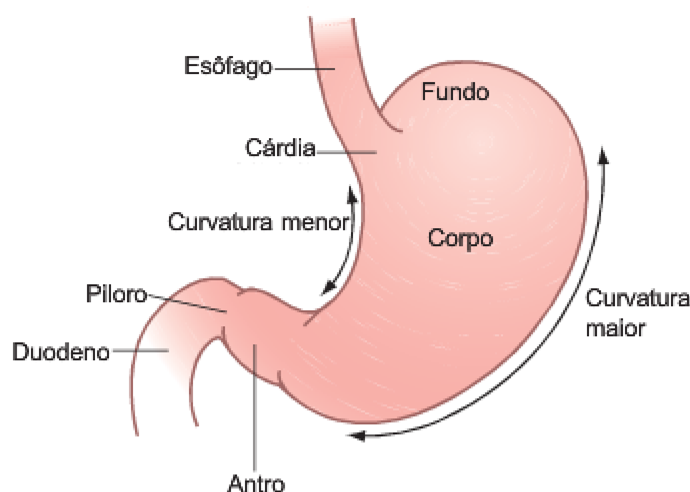


Figura 47-1 **Divisões do estômago.** (De Zuidema G: Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1995.)

Inervação

Conforme mostrado na Figura 47-4, a inervação extrínseca do estômago é tanto parassimpática, através do vago, quanto simpática, através do plexo celíaco. O nervo vago origina-se no núcleo vago no assoalho do quarto ventrículo e atravessa o pescoço na bainha carotídea para penetrar no mediastino, onde ele se divide em vários ramos ao redor do esôfago. Esses ramos coalescem acima do hiato esofagiano para formarem os nervos

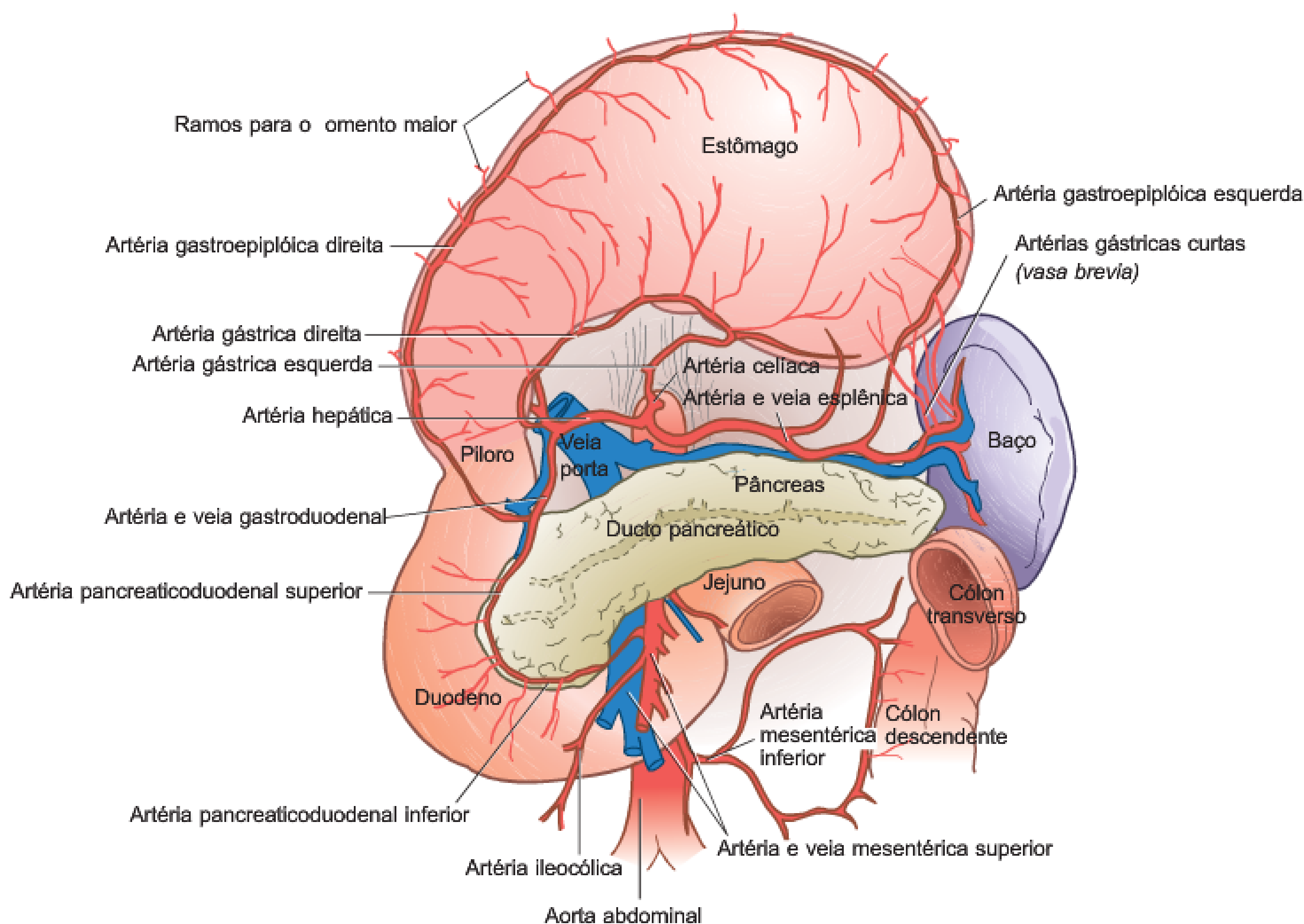


Figura 47-2 **Suprimento sanguíneo para o estômago e o duodeno com suas relações anatômicas com o baço e o pâncreas. O estômago está refletido cefalicamente.** (De Zuidema G: Schackelfold´s Surgery of the Alimentary Tract, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1995.)

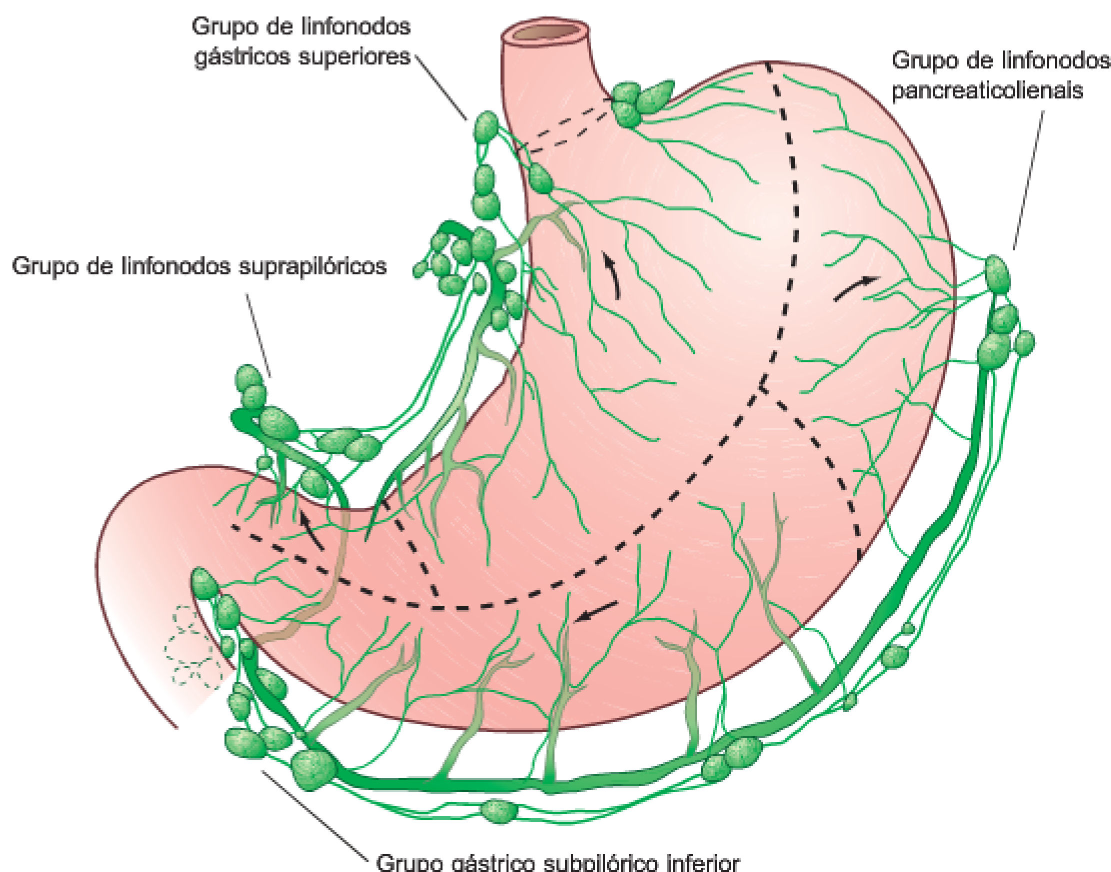


Figura 47-3 **Drenagem linfática do estômago.** (De Moody F, McGreevy J, Miller, T: Stomach. In Schwartz SI, Shires GT [eds]: Principles of Surgery, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 1989.)

vagos esquerdo e direito. No entanto, não é incomum encontrarem-se mais de dois troncos vagais no esôfago distal. Na junção GE, o vago esquerdo é anterior e o vago direito é posterior (EADP mnemônico).

Conforme mostrado na Figura 47-4, o vago esquerdo dá origem ao ramo hepático para o fígado e, então, continua ao longo da curvatura menor como o nervo anterior de Latarjet. Apesar de não ser mostrado, o nervo "criminoso" de Grassi é o primeiro ramo do nervo vago direito ou posterior, e é reconhecido como a etiologia potencial das úlceras recorrentes quando não seccionado. O nervo direito também dá um ramo para o plexo celíaco e, então, continua posteriormente ao longo da curvatura menor. Conforme apresentado, uma vagotomia troncular é executada acima dos ramos celíacos e hepáticos dos vagos, enquanto uma vagotomia seletiva é realizada abaixo destes. Uma vagotomia superseletiva é realizada seccionando-se a pata de ganso que inerva o estômago proximal enquanto se preserva a inervação das partes antral e pilórica do estômago. A maioria (>90%) das fibras vagais é aferente, carregando estímulos do intestino para o cérebro. As fibras vagais eferentes originam-se nos núcleos dorsais do bulbo e fazem sinapses com os neurônios nos plexos mioentéricos e submucosos. Esses neurônios utilizam acetilcolina como seu neurotransmissor e influenciam a função motora gástrica e a secreção gástrica. Em contraste, o suprimento nervoso simpático provém de T5 a T10, cursando no nervo esplâncnico para o gânglio celíaco. As fibras pós-ganglionares fazem, então, um trajeto junto com o sistema arterial para inervar o estômago.

O sistema nervoso intrínseco ou entérico do estômago consiste em neurônios nos plexos neuronais autonômicos de Auerbach e de Meissner. Nessas localizações estão presentes os neurônios colinérgicos, serotoninérgicos e peptidérgicos. No entanto, a função desses neurônios permanece pouco compre-

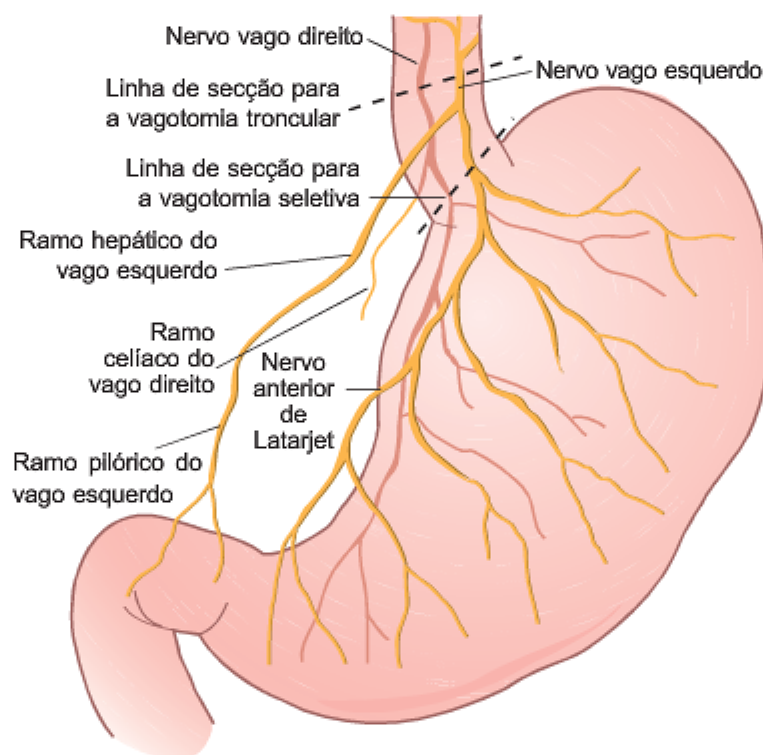


Figura 47-4 **Inervação vagal do estômago. A linha de secção para a vagotomia troncular é mostrada e está acima dos ramos hepático e celíaco dos nervos vagos esquerdo e direito, respectivamente. A linha de secção para a vagotomia seletiva é mostrada, e ocorre abaixo dos ramos hepáticos e celíacos.** (De Mercer D, Liu T: Open truncal vagotomy. In Operative Techniques in General Surgery 5:8-85, 2003.)

endida. Entretanto, numerosos neuropeptídeos foram localizados nesses neurônios, entre eles a acetilcolina, a serotonina, a substância P, o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*), a bombesina, a colecistocinina (CCK) e a somatostatina. Consequentemente, é uma simplificação excessiva pensar no estômago como contendo apenas uma inervação parassimpática (estímulo colinérgico) e simpática (estímulo adrenérgico). Além do mais, o sistema nervoso parassimpático contém neurônios adrenérgicos, e o sistema simpático também contém neurônios colinérgicos.

Morfologia Gástrica

Exceto pela estrita área da pequena e grande curvaturas e por uma pequena área posterior na cárdia proximal e no antro pilórico distal, o estômago é revestido pelo peritônio. O peritônio forma a serosa, a camada mais externa do estômago. Abaixo desta está uma muscularis própria, mais espessa, ou muscularis externa, que é composta de três camadas de músculos lisos (Fig. 47-5). A camada média de músculo liso é circular, e é a única camada muscular completa da parede gástrica. No piloro, essa camada muscular média circular torna-se progressivamente mais espessa e funciona como um verdadeiro esfíncter anatômico. A camada muscular externa é longitudinal e contínua com a camada externa do músculo liso esofagiano longitudinal. Dentro das camadas da muscularis externa encontra-se um rico plexo de nervos autonômicos e de gânglios, denominado *plexo mioentérico de Auerbach*. A submucosa encontra-se entre a muscularis externa e a mucosa, e é uma camada de tecido conjuntivo rica em colágeno, que é a camada mais resistente da parede gástrica. Além disso, ela contém a rica rede anastomótica de vasos sanguíneos e de linfáticos e o plexo de Meissner de nervos autonômicos. A mucosa consiste em epitélio superficial, lâmina própria e muscular da mucosa. Esta última está do lado luminal da submucosa e, provavelmente, é responsável pelas rugas que ampliam enormemente a área da superfície epitelial. Ela também demarca os limites microscópicos para o carcinoma gástrico invasivo e não invasivo. A lâmina própria representa uma pequena camada de tecido conjuntivo e contém capilares, vasos, linfáticos e nervos necessários para o suporte da superfície epitelial.

Organização Glandular Gástrica

A mucosa gástrica consiste em epitélios glandulares colunares. As funções das glândulas e das células que revestem as glândulas variam de acordo com a região do estômago na qual elas

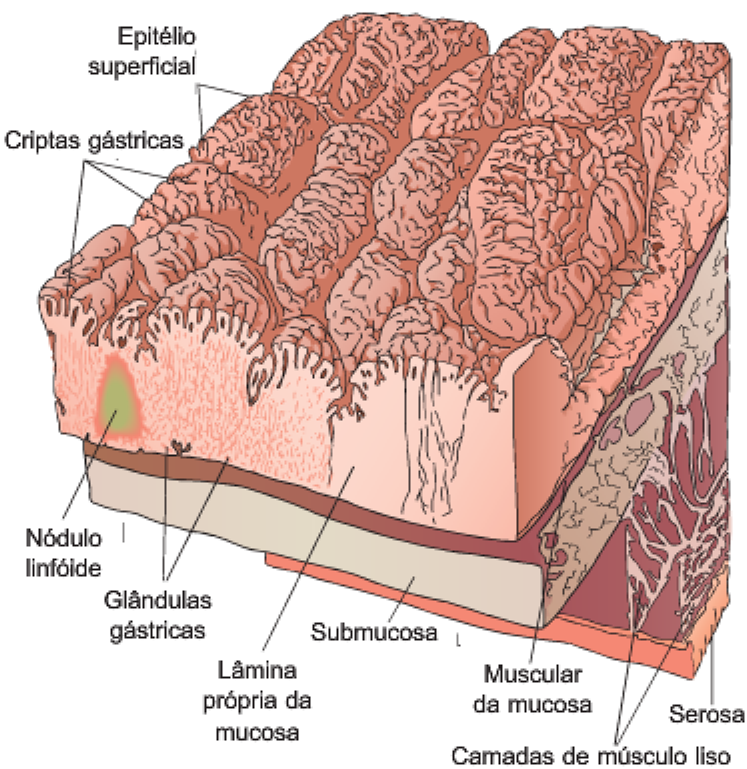


Figura 47-5 **Superfície mucosa gástrica. A distribuição normal das glândulas gástricas é apresentada à esquerda. As glândulas são cinzentas e as criptas gástricas são pretas** (17 ×). (De Zuidema G: Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1995.)

se encontram (Tabela 47-1). As células endócrinas, como as células da gastrina (G) ou da somatostatina (D), podem ser abertas ou fechadas. As células endócrinas do tipo aberto têm as suas microvilosidades nas membranas apicais, o que permite contato direto com os conteúdos gástricos. As microvilosidades, provavelmente, possuem sensores químicos e de pH, que sinalizam à célula para secretarem seus peptídeos pré-armazenados. Em contrapartida, as células endócrinas do tipo fechado não possuem microvilosidades em contato com o lúmen gástrico. No antro, há células G e células D que são do tipo aberto. Por sua vez, as células D localizadas no fundo ou corpo do estômago são do tipo fechado e estão em contato direto com as células parietais secretoras de ácido. Na cárdia, a mucosa é

Tabela 47-1 Tipos, Localização e Função das Células Gástricas

CÉLULAS	LOCALIZAÇÃO	FUNÇÃO
Parietal	Corpo	Secreção de ácido e de fator intrínseco
Mucosa	Corpo, antro	Muco
Principal	Corpo	Pepsina
Epitelial superficial	Difuso	Muco, bicarbonato, prostaglandinas (?)
ECL	Corpo	Histamina
G	Antro	Gastrina
D	Corpo, antro	Somatostatina
Interneurônios mucosos gástricos	Corpo, antro	Peptídeo liberador de gastrina
Neurônios entéricos	Difuso	CGRP, outros
Endócrino	Corpo	Grelina

CGRP, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina; ECL, semelhante à enterocromafin.

arranjada em glândulas ramificadas que, sobretudo, secretam muco, e as criptas são curtas. No fundo e no corpo, as glândulas são mais tubulares e as criptas são mais longas. No antro, as glândulas são mais ramificadas. As extremidades luminais das glândulas gástricas e das criptas são revestidas por células epiteliais de superfície secretoras de muco, que se estendem ao longo do colo das glândulas por distâncias variáveis. Na cárdia, as glândulas são predominantemente secretoras de muco. No corpo, as glândulas são revestidas do colo até a base principalmente com células parietais e principais (Fig. 47-6). Existem umas poucas células parietais no fundo e no antro proximal, mas nenhuma na cárdia ou no antro pré-pilórico. Os espécimes de biopsia retirados do estômago demonstraram que as células parietais são responsáveis por 13% das células epiteliais, enquanto as células principais, por 44%; as células mucosas, por 40% e as células endócrinas, por 3%.

FISIOLOGIA

Considerações Gerais

A principal função do estômago é preparar o alimento ingerido para a digestão e a absorção à medida que ele é impulsionado para dentro e através do intestino delgado. O período inicial da digestão requer que os componentes sólidos de uma refeição sejam armazenados por várias horas, enquanto sofrem uma redução em seu tamanho e se degradam em seus constituintes metabólicos básicos.

O relaxamento receptivo do estômago proximal capacita o estômago a funcionar como um órgão de armazenamento. O relaxamento receptivo refere-se a um processo pelo qual a porção proximal do estômago relaxa-se em antecipação à ingestão do alimento. Esse relaxamento possibilita aos líquidos que passem facilmente pelo estômago ao longo da curvatura menor, enquanto os alimentos sólidos se acomodam ao longo da curvatura maior do fundo. Em contrapartida com os líquidos, o esvaziamento de alimentos sólidos é facilitado pelo antro, que bombeia os componentes dos alimentos sólidos para dentro e através do piloro. O antro e o piloro funcionam de maneira coordenada, permitindo a entrada de componentes alimentares no duodeno e também retornando material para o estômago proximal, até que seja apropriada a sua liberação para o duodeno.

Além de armazenar alimentos, o estômago participa da digestão de uma refeição. Por exemplo, os amidos são submetidos a degradação enzimática pela atividade da amilase salivar, embora o pH dentro do centro do bolo gástrico precisar ser maior do que 5. A digestão péptica metaboliza uma refeição em gorduras, proteínas e carboidratos pela ruptura das paredes celulares. Embora o duodeno e o intestino delgado proximal sejam primariamente os responsáveis pela digestão de uma refeição, o estômago claramente facilita esse processo.

Regulação da Função Gástrica

A função gástrica está sob controle neural e hormonal, e ambos os sistemas interagem para fornecer uma regulação adicional. Os mediadores hormonais da função gástrica são geralmente os peptídeos ou as aminas que interagem com suas células-alvo de uma de três maneiras: endócrina, parácrina ou neurócrina. As células endócrinas liberam peptídeos da sua membrana basolateral para dentro da corrente sanguínea, onde circulam, chegam às células-alvo e exercem seus efeitos hormonais. Em contrapartida, as células parácrinas liberam seus peptídeos localmente, chegando às células-alvo por difusão através do espaço intersticial. Finalmente, os mediadores neurócrinos são liberados das terminações nervosas, difundem-se até a célula-alvo em sinapse e se ligam a um receptor. Alguns peptídeos, como a somatostatina, podem agir como mediadores endócrinos ou parácrinos da função gástrica, dependendo das circunstâncias. Ademais, o estado preciso de qualquer célula-alvo depende do equilíbrio relativo dos mediadores endócrinos, parácrinos e neurócrinos que estejam agindo sobre ela.

Peptídeos Gástricos

Gastrina

Síntese e Ação

A gastrina é produzida pelas células G localizadas no antro gástrico (Tabela 47-1). Ela é sintetizada como um pré-propeptídeo e sofre um processamento pós-translacional para produzir peptídeos gastrina reativos biologicamente. Existem várias formas moleculares de gastrina. A G-34 (gastrina grande), a G-17 (gastrina pequena) e a G-14 (minigastrina) foram identificadas. No entanto, 90% da gastrina antral é liberada como o peptídeo de 17 aminoácidos, apesar de a G-34 predominar na circulação, pois a sua meia-vida metabólica é mais longa do que a da G-17. A sequência do pentapeptídeo do terminal carboxil da gastrina é o componente biologicamente ativo e, portanto, é idêntico ao encontrado em outro peptídeo intestinal, o CCK. O CCK e a

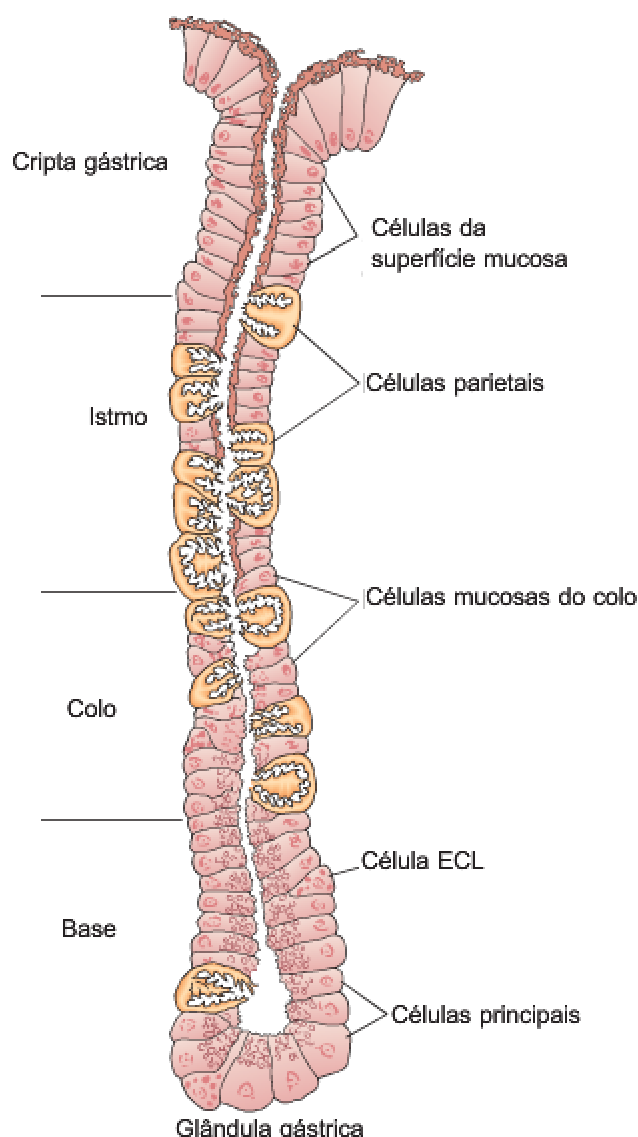


Figura 47-6 **Células que se localizam em uma glândula gástrica. ECL (*enterochromaffin-like*), semelhante a enterocromafin.** (De Zuidema G: Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1995.)

gastrina diferem pelos sítios de sulfatação da tirosina. A liberação de gastrina é estimulada pelos componentes alimentares de uma refeição, especialmente a digestão das proteínas dos alimentos. O ácido luminar inibe a liberação de gastrina. A somatostatina (ver adiante) tem ações parácrinas sobre as células G antrais e age inibindo a liberação de gastrina. Na localização antral, a liberação de somatostatina e de gastrina está funcionalmente ligada, e existe uma relação recíproca e inversa entre esses dois peptídeos.[1] Além do mais, a somatostatina exerce um efeito inibitório tônico sobre a liberação de gastrina e, provavelmente, é um mediador dos efeitos inibitórios do ácido luminar na liberação da gastrina.

A gastrina é o principal regulador hormonal da fase gástrica da secreção ácida após uma refeição. Apesar de as células parietais possuírem receptores para a gastrina e a gastrina exógena desencadear secreção ácida gástrica, é provável que a histamina, liberada das células semelhantes às enterocromafins (ECL), seja o principal mediador dessa ação. Uma evidência que suporta esse conceito é a constatação que a secreção de ácido gástrico estimulada pela gastrina é significativamente amortecida após a administração de antagonistas do receptor H_2. Demonstrou-se que tanto a gastrina exógena quanto a endógena evitam a lesão gástrica provocada pelos irritantes luminares, sugerindo que a gastrina também exerce um papel no sistema de defesa intrínseco da mucosa gástrica[2]. A gastrina também possui consideráveis efeitos tróficos sobre as células parietais e células gástricas ECL. De fato, a hipergastrinemia prolongada por qualquer causa leva à hiperplasia da mucosa, assim como a um aumento no número de células ECL e, em algumas circunstâncias, está associada ao desenvolvimento de tumores gástricos carcinoides.[3]

Hipergastrinemia

A hipergastrinemia pode resultar de uma variedade de causas. Os estados de doença associados à hipergastrinemia são divididos em ulcerogênicos (secreção ácida em excesso) e não ulcerogênicos (secreção ácida normal ou baixa). A Tabela 47-2 mostra causas comuns de hipergastrinemia crônica. A hipergastrinemia que resulta da administração de agentes antissecretórios é uma resposta apropriada, causada pela perda de uma inibição por *feedback* da liberação de gastrina por ácido luminar. A falta do ácido causa redução na liberação da somatostatina que, por sua vez, causa aumento na liberação de gastrina das células G antrais. A hipergastrinemia também pode ocorrer no caso de anemia perniciosa ou de uremia, ou após procedimentos cirúrgicos, como a vagotomia, ou antro gástrico retido após gastrectomia. Em contrapartida, os níveis de gastrina aumentam inapropriadamente em pacientes com gastrinomas (síndrome de Zollinger-Ellison). Esses tumores secretores de gastrina não estão localizados no antro e secretam gastrina autonomamente.

Tabela 47-2 Causas de Hipergastrinemia

CAUSAS ULCEROGÊNICAS	CAUSAS NÃO ULCEROGÊNICAS
Hiperplasia de célula G antral ou hiperfunção	Agentes antissecretores (PPIs)
Antro excluído retido	Gastrite atrófica
Síndrome de Zollinger-Ellison	Anemia perniciosa
Obstrução da saída gástrica	Procedimento de redução de ácido (vagotomia)
Síndrome do intestino curto	Infecção por *Helicobacter pylori*

Somatostatina

Síntese e Ação

A somatostatina é produzida pelas células D e existe endogenamente como peptídeo seja com 14 ou 28 aminoácidos. A forma molecular predominante no estômago é a somatostatina 14. Ela é produzida pelas células neuroendócrinas difusas localizadas tanto no fundo quanto no antro. Nessas localizações, as extensões citoplasmáticas das células D estão em contato direto com as células parietais e com as células G, onde ela presumivelmente exerce suas ações por meio dos seus efeitos parácrinos sobre a secreção ácida e a liberação de gastrina.[4] A somatostatina é capaz de inibir diretamente a secreção do ácido da célula parietal, mas também pode inibir indiretamente a secreção do ácido pela inibição da liberação da gastrina e da regulação para baixo da liberação da histamina pelas células ECL. O principal estímulo para a liberação da somatostatina é a acidificação antral, enquanto a acetilcolina proveniente das células vagais inibe sua liberação.

Efeitos do Helicobacter pylori *sobre a Somatostatina*

As concentrações de gastrina basais e estimuladas estão significativamente aumentadas em pacientes infectados pelo *Helicobacter pylori*. Propôs-se que o *H. pylori* causa redução nas células antrais D, com uma resultante redução dos níveis de somatostatina. A redução na somatostatina causa a desinibição das células G antrais, levando a um aumento na liberação da gastrina[4]. A erradicação do *H. pylori* restabelece a população de células D antrais, causando aumento na somatostatina antral, com a resultante redução nos níveis de gastrina[4]. Esses dados sugerem que a infecção com o *H. pylori* diminui as células antrais D e os níveis de somatostatina, causando um aumento na liberação de gastrina que, por sua vez, leva ao aumento na secreção do ácido gástrico. No entanto, enquanto os pacientes infectados pelo *H. pylori* com doença ulcerosa duodenal geralmente apresentam aumento da secreção ácida, existem numerosos voluntários saudáveis positivos para *H. pylori* sem nenhuma doença ulcerosa péptica que têm pouco ou nenhum aumento na secreção ácida, quando comparados com os voluntários negativos para o *H. pylori*. No entanto, alguns pesquisadores demonstraram que a cura da infecção em pacientes com úlcera duodenal diminui a secreção ácida[4].

Peptídeo Liberador de Gastrina

A bombesina foi descoberta em 1970, de um extrato preparado da pele de um anfíbio, o *Bombina bombina*. A sua contraparte nos mamíferos é o peptídeo liberador de gastrina (GRP). A imunorreatividade que cora o GRP é particularmente proeminente nos terminais nervosos nas porções do estômago secretoras de ácido e de gastrina, e é encontrada na camada muscular circular. Na mucosa antral, o GRP estimula a liberação de gastrina e de somatostatina pela sua ligação com receptores localizados nas células G e D, respectivamente. Ele é rapidamente eliminado da circulação por uma endopeptidase neutral, e tem uma meia-vida de aproximadamente 1,4 minuto. A administração periférica do GRP exógeno estimula a secreção ácida gástrica, enquanto sua administração central nos ventrículos inibe a secreção ácida. Essa via inibitória não é mediada por um fator humoral, não é afetada pela vagotomia e parece envolver o sistema nervoso simpático.

Histamina

A histamina exerce um papel proeminente na estimulação da célula parietal. A administração dos antagonistas do receptor H_2 quase abole completamente a secreção do ácido gástrico em resposta tanto à gastrina quanto à acetilcolina. Esses dados sugerem que a histamina pode ser um intermediário necessário

da secreção de ácido estimulada pela gastrina e pela acetilcolina. A histamina é armazenada em grânulos ácidos de células ECL, bem como nos mastócitos residentes. A sua liberação é estimulada pela gastrina, pela acetilcolina e pela epinefrina após as interações receptor-ligante nas células ECL. Em contrapartida, a somatostatina inibe a liberação de histamina estimulada pela gastrina por meio de interações com os receptores da somatostatina localizados na célula ECL. Portanto, a célula ECL exerce um papel essencial na ativação da célula parietal, que possui tanto vias de *feedback* estimuladoras quanto inibidoras que modulam a liberação de histamina e, portanto, a secreção ácida.

Grelina

A grelina é um peptídeo de 28 aminoácidos produzido predominantemente pelas células endócrinas da mucosa oxíntica do estômago, com quantidades substancialmente menores derivadas do intestino, pâncreas e outros órgãos. A remoção da parte produtora de ácido do estômago reduz a grelina circulante em torno de 80%. A grelina parece estar sob controle endócrino e metabólico, tem um ritmo diurno, provavelmente tem uma participação na resposta neuroendócrina e metabólica a alterações no estado nutricional e pode ser um hormônio anabólico importante. A grelina exibe uma forte ação de liberação do hormônio de crescimento que é mediada pela ativação do receptor secretagogo do hormônio de crescimento do tipo 1a. Estudos em seres humanos têm mostrado uma estimulação da liberação do hormônio de crescimento dependente de dose da administração exógena de grelina. Embora a resposta mais significativa à grelina seja a liberação do hormônio de crescimento, a administração exógena também produz aumentos na prolactina, hormônio adrenocorticotrópico, cortisol e aldosterona. Estudos recentes têm relatado, além disso, que a grelina influencia o sistema sinalizador de insulina, implicando a grelina na homeostase da glicose. A grelina exógena reduz a secreção de insulina e tem efeitos poderosos nas células das ilhotas, sugerindo que a grelina endógena pode contribuir para o controle fisiológico de insulina e liberação de glucagon.

Em voluntários humanos, a administração de grelina aumenta o apetite e a ingestão de alimento. Curiosamente, em pacientes que se submeteram à derivação gástrica, os níveis de grelina são 77% inferiores aos dos controles obesos opareados, um achado não observado após outras formas de operação antiobesidade. Embora o mecanismo responsável pela supressão dos níveis de grelina após derivação gástrica não seja conhecido, esses dados sugerem que a grelina pode ser responsiva ao fluxo normal de nutrientes por meio do estômago. Outros estudos sugeriram que a grelina promove uma mudança em direção à glicólise e distante da oxidação do ácido graxo, que favoreceria a deposição de gordura. Parece que a grelina é suprarregulada em momentos de equilíbrio negativo e infrarregulada em momentos de equilíbrio positivo, embora seu papel preciso no metabolismo de energia ainda não seja claro. A grelina pode vir a ter um papel no tratamento e na prevenção da obesidade.

A Secreção do Ácido Gástrico

A secreção gástrica pela célula parietal é regulada por três estímulos locais: a acetilcolina, a gastrina e a histamina. Esses três estímulos são responsáveis pela secreção gástrica basal e sob estímulos. A acetilcolina é o principal neurotransmissor modulador da secreção gástrica, e é liberada do vago e das células dos gânglios parassimpáticos. As fibras vagais inervam não somente as células parietais, mas também as células G e ECL para modular a liberação dos seus peptídeos. A gastrina possui efeitos hormonais sobre a célula parietal e estimula a liberação de histamina. A histamina possui efeitos semelhantes aos parácrinos sobre a célula parietal, conforme demonstrado na Figura 47-7, e exerce um papel central sobre a regulação da secreção ácida pela célula parietal, após a sua liberação pelas células ECL. Conforme descrito, a somatostatina exerce ações inibidoras sobre a secreção do ácido gástrico. A liberação da somatostatina das células gástricas antrais D é estimulada na presença de ácido intraluminar a um pH de 3 ou menor. Após a sua liberação, a somatostatina inibe a liberação gástrica por meio de efeitos parácrinos e também modifica a liberação de histamina a partir de células ECL. Em alguns pacientes com doença ulcerosa péptica, essa resposta de *feedback* negativo é defeituosa. Consequentemente, o estado preciso da secreção ácida pela célula parietal depende da influência global dos estímulos positivos e negativos.

Secreção Ácida Basal

Na ausência de alimentos, o *status* secretório preciso da célula parietal varia entre as espécies. Em humanos, há sempre um nível basal de secreção ácida que é, aproximadamente, de 10%

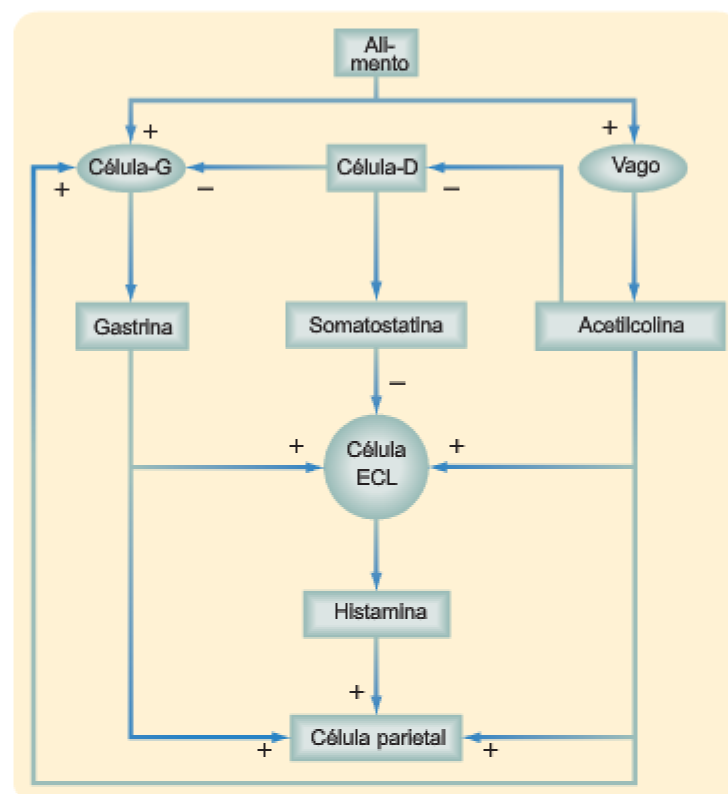


Figura 47-7 **Mostra-se o papel central da célula semelhante à enterocromafin (ECL) na regulação da secreção ácida pela célula parietal. Conforme demonstrado, a ingestão de uma refeição estimula as fibras vagais a liberarem acetilcolina (fase cefálica). A ligação da acetilcolina aos receptores M_3, localizados na célula ECL, na célula parietal e na célula G resulta na liberação da histamina, ácido clorídrico e gastrina, respectivamente. A ligação da acetilcolina aos receptores M_3 sobre as células D resulta na inibição da liberação da somatostatina. Após uma refeição, as células G também são estimuladas a liberar gastrina, que interage com os receptores localizados sobre as células ECL e as células parietais para causar a liberação de histaminas e ácido clorídrico (fase gástrica). A liberação de somatostatina das células D diminui a liberação de histamina e a liberação da gastrina das células ECL e das células G, respectivamente. Além disso, a somatostatina inibe a secreção de ácido da célula parietal (não mostrado). O principal estímulo para a ativação das células D é a acidificação luminar antral (não mostrado).** (De Zuidema G: Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1995.)

do débito ácido máximo (DAM). A secreção ácida basal também exibe uma variação circadiana, com a secreção ácida noturna sendo maior do que a diurna. Sob condições basais, 1 a 5 mmol de ácido clorídrico são secretados por hora, e isso é reduzido em 75% a 90% após a vagotomia ou a administração de atropina. Esses achados sugerem que a acetilcolina exerce papel significativo na secreção ácida gástrica basal. No entanto, o bloqueio do receptor H_2 diminui a magnitude da secreção ácida em 90%, sugerindo que a histamina também exerce um papel intermediário importante nesse processo. Portanto, parece provável que a secreção ácida basal seja devida à combinação de estímulos colinérgico e histaminérgico.

Secreção Ácida Estimulada

Fase Cefálica

A ingestão de alimentos é o estímulo fisiológico para a secreção ácida. Foram descritas três fases de resposta secretória ácida a uma refeição: cefálica, gástrica e intestinal. Essas três fases estão inter-relacionadas e ocorrem associadamente, e não consecutivamente.

A fase cefálica origina-se da visão, do olfato, pensamento, ou gosto do alimento, que estimula os centros neurais no córtex e no hipotálamo. Apesar de o mecanismo exato pelo qual os sentidos estimulam a secreção ácida permanecer ainda por ser completamente elucidado, formulou-se a hipótese que vários locais são estimulados no cérebro. Esses centros superiores transmitem sinais ao estômago pelos nervos vagos, que liberam a acetilcolina que, por sua vez, ativa os receptores muscarínicos localizados nas células-alvo. A acetilcolina aumenta diretamente a secreção ácida pela célula parietal e pode tanto inibir quanto estimular a liberação da gastrina, sendo o efeito global um ligeiro aumento nos níveis de gastrina. Apesar de a intensidade da resposta secretória ácida na fase cefálica ultrapassar a das outras fases, ela é responsável por apenas 20% a 30% do volume total do ácido gástrico produzido em resposta a uma refeição em humanos, devido à curta duração da fase cefálica.

Fase Gástrica

A fase gástrica da secreção ácida começa quando o alimento penetra na luz do estômago. Os produtos da digestão do alimento ingerido interagem com as vilosidades das células G antrais para estimular a liberação da gastrina. O alimento também estimula a secreção ácida por causar a distensão mecânica do estômago. A distensão gástrica ativa os receptores de estiramento no estômago para desencadear o longo arco reflexo vago-vagal. Ele é abolido pela vagotomia gástrica proximal e é, pelo menos em parte, independente das alterações nos níveis séricos de gastrina. No entanto, a distensão antral também causa a liberação de gastrina em humanos, e esse reflexo foi denominado *reflexo piloro-oxíntico*. Em humanos, a distensão mecânica do estômago é responsável por aproximadamente 30% a 40% da resposta secretória máxima a uma refeição com peptona, com o restante sendo devido à liberação de gastrina. A fase gástrica global é responsável pela maior parte (60% a 70%) do débito ácido estimulado pela refeição, pois ela dura até o estômago se esvaziar.

Fase Intestinal

A fase intestinal da secreção gástrica continua pouco compreendida, mas parece ser iniciada pela entrada do quimo no intestino delgado. Ela ocorre após o esvaziamento gástrico e dura até que os componentes alimentares parcialmente digeridos permaneçam dentro do intestino delgado proximal. Ela é responsável por apenas 10% da resposta secretória ácida a uma refeição e não parece ser mediada por níveis séricos de gastrina. Formulou-se a hipótese de que um hormônio peptídeo distinto estimulador do ácido (êntero-oxintina), que é liberado da mucosa do intestino delgado, pode mediar a fase intestinal da secreção ácida.

Base Celular da Secreção Ácida

Receptores da Gastrina

A gastrina inicia sua ação biológica pela ativação dos receptores da membrana superficial. Esses receptores são membros da família dos receptores clássicos da proteína G acoplados ao envoltório transmembrana-7 e são classificados como receptores CCK tipo A ou tipo B. A gastrina ou receptor CCK-B apresenta elevada afinidade tanto pela gastrina quanto pelo CCK, enquanto os receptores CCK tipo A têm afinidade pelos análogos CCK sulfatados e uma baixa afinidade pela gastrina.[2] A ligação da gastrina ao receptor CCK-B é acoplada a níveis de cálcio intracelular elevados.

Receptores Muscarínicos

A acetilcolina exerce seus efeitos sobre a célula parietal pela interações com o subtipo M_3 da família dos receptores muscarínicos. Esse receptor é também acoplado a níveis elevados de cálcio intracelular.

Receptores da Histamina

Os receptores da histamina são também da família dos receptores de extensão transmenbrana-7 acoplados à proteína G. Nas células parietais, o subtipo H_2 liga-se à histamina levando à ativação da adenilatociclase que, por sua vez, aumenta os níveis de monofosfato de adenosina cíclica (AMP) intracelular.

Receptores da Somatostatina

Os receptores da somatostatina também são receptores de extensão transmembrana-7, e existem pelo menos cinco tipos diferentes. A ligação da somatostatina com seu receptor é acoplada a uma ou mais proteínas inibitórias ligadoras do nucleotídeo guanina. Os diferentes receptores da somatostatina também parecem apresentar efeitos farmacológicos divergentes, já que um receptor da somatostatina pode se associar a uma proteína G inibitória, enquanto outro pode não fazê-lo. Os receptores da somatostatina na célula parietal parecem ser uma única subunidade de glicoproteínas, que tem um peso molecular de 99 kd e uma igual afinidade pela somatostatina 14 e pela somatostatina 28. A somatostatina pode inibir a secreção da célula parietal via mecanismos dependentes da proteína G e independentes da proteína G. No entanto, supõe-se que a capacidade de a somatostatina exercer suas ações inibidoras sobre a função celular seja mediada via inibição da adenilato ciclase, com uma resultante redução nos níveis de AMP cíclico.

Segundos Mensageiros

Os dois segundos mensageiros principalmente envolvidos na estimulação do ácido gástrico pelas células parietais são o AMP cíclico intracelular e o cálcio. A síntese desses dois mensageiros, por sua vez, ativa uma variedade de proteínas cinases e cascatas de fosforilação. Apesar de essas proteínas cinases se tornarem ativadas e fosforilarem uma variedade de proteínas de células parietais, pouco se sabe sobre a via exata de fosforilação que resulta na ativação da bomba de próton que é, por fim, responsável pela secreção ácida. No entanto, os eventos intracelulares após a ligação do ligante aos receptores na célula parietal são demonstrados na Figura 47-8. Conforme apresentado, a histamina causa um aumento no AMP cíclico intracelular, que ativa as proteínas cinases para iniciarem uma cascata de eventos de fosforilação que culminam na ativação da H/K-adenosina trifosfatase (ATPase). Em contrapartida, a acetilcolina e a gastrina estimulam a fosfolipase C, que converte os fosfolipídeos da

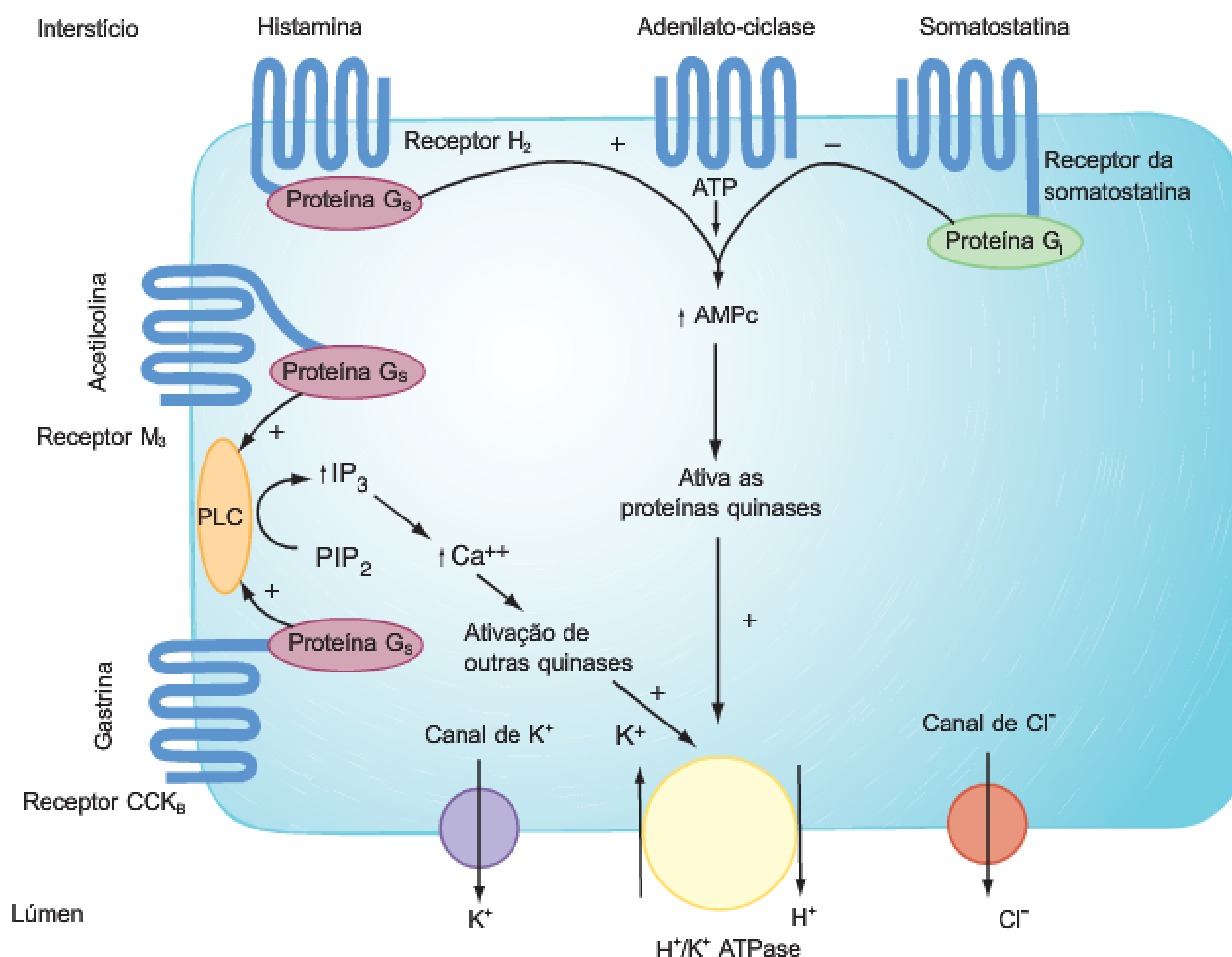


Figura 47-8 São apresentados os eventos de sinalização intracelular dentro da célula parietal. Conforme mostrado, a histamina liga-se aos receptores H_2, estimulando a adenilato ciclase por meio de um mecanismo ligado à proteína G. A ativação da adenilato-ciclase causa um aumento nos níveis de AMP cíclico intracelular, que, por sua vez, ativa as proteínas cinases. As proteínas cinases ativadas estimulam uma cascata de fosforilação com um aumento resultante nos níveis de fosfoproteínas que ativam a bomba de próton. A ativação da bomba de prótons leva à extrusão do hidrogênio citosólico em troca pelo potássio extracitoplasmático. Além disso, o cloreto é secretado por um canal de cloreto localizado no lado luminar da membrana. A gastrina liga-se aos receptores da colecistoquinina tipo B e a acetilcolina liga-se aos receptores M_3. Após a interação da gastrina ou da acetilcolina com seus receptores, a fosfolipase C é estimulada por um mecanismo ligado à proteína G para converter os fosfolipídeos ligados à membrana em trifosfato de inositol (IP_3). O IP_3 estimula a liberação de cálcio das reservas de cálcio intracelulares, levando a um aumento no cálcio intracelular que, por sua vez, ativa as proteínas cinases, que ativam a H/K-ATPase. ATP, trifosfato de adenosina, ATPase, trifosfatase da adenosina; AMPc, monofosfato cíclico da adenosina; proteína G_s, proteína estimuladora do nucleotídeo guanina; G_i, proteína inibitória do nucleotídeo guanina; PLC, fosfolipase C; PIP_2, fosfatidilinositol 4,5 difosfato. (De Zuidema G: Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1995.)

membrana em trifosfato de inositol (IP3) para mobilizar o cálcio das reservas intracelulares. O cálcio intracelular aumentado ativa outras proteínas cinases que, da mesma maneira, acabam por fim estimulando a H/K-ATPase a iniciar a secreção do ácido clorídrico.

Ativação e Secreção pela Célula Parietal

A H/K-ATPase é a via final comum para a secreção ácida gástrica pela célula parietal. Ela é composta de duas subunidades: uma subunidade alfa catalítica (100 kd) e uma subunidade glicoproteína beta (60 kd). Durante o estado de repouso, ou não secretante, as células gástricas parietais armazenam a H/K-ATPase dentro dos elementos tubulovesiculares intracelulares. A relocação celular das subunidades da bomba de prótons através dos rearranjos citoesqueléticos deve ocorrer para que a secreção ácida aumente em resposta aos fatores estimuladores. A inserção subsequente e a reunião dos heterodímeros das subunidades da H/K-ATPase dentro das microvilosidades dos canalículos secretórios causam um aumento na secreção do ácido gástrico. É necessário que exista uma via de efluxo de KCl para suprir potássio no lado extracitoplasmático da bomba. O hidrogênio citosólico é secretado pela H/K-ATPase em troca do potássio extracelular (Fig. 47-8), o que é uma troca eletroneural e, portanto, não contribui para a diferença de potencial transmembrana através da célula parietal. A secreção do cloreto é realizada por um canal de cloreto, mobilizando o cloreto do citoplasma da célula parietal para a luz do estômago. A secreção ou troca do hidrogênio pelo potássio, no entanto, requer energia sob a forma de ATP, pois o hidrogênio está sendo secretado contra um gradiente de mais de 1 milhão de vezes. Devido a essa grande exigência energética, a célula parietal também apresenta o maior conteúdo mitocondrial de qualquer célula mamífera, com um compartimento mitocondrial representando 34% do seu volume celular. Em resposta a um secretagogo, a célula parietal sofre modificação conformacional e a área de superfície canalicular aumenta várias vezes (Fig. 47-9). Em contrapartida com a secreção ácida estimulada, a cessação da secreção ácida requer a endocitose da H/K-ATPase, com a regeneração das tubulove-

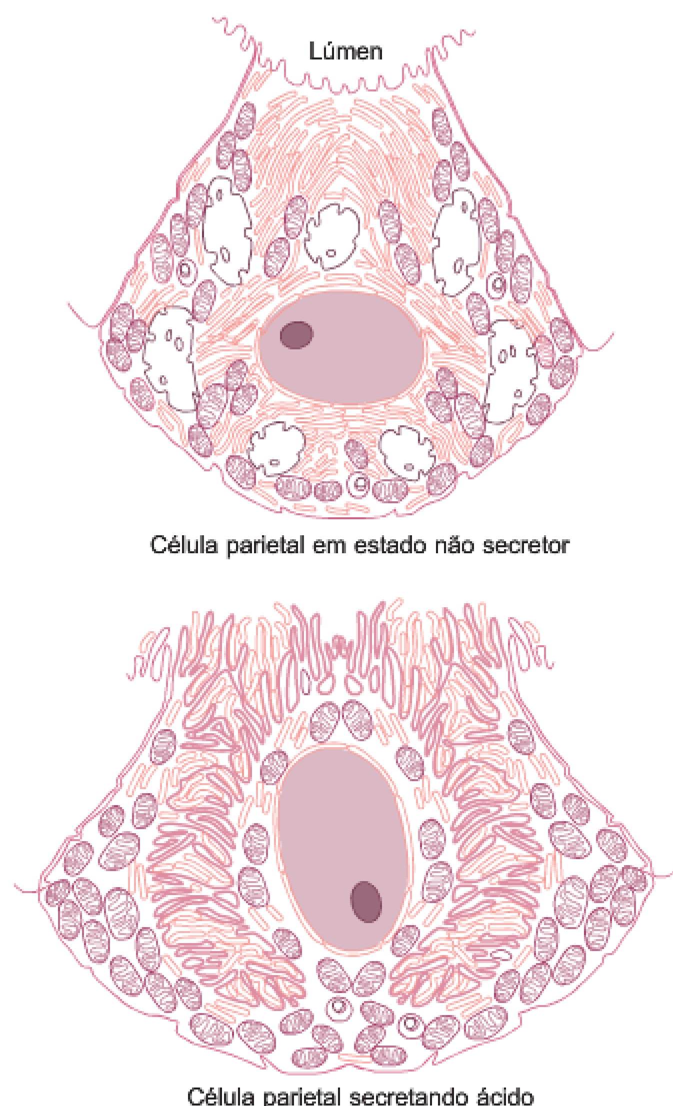


Figura 47-9 **Apresentação diagramática da célula parietal em repouso e estimulada. Note a transformação morfológica entre a célula parietal não secretora e a célula parietal estimulada com aumentos na área da superfície de membrana canalicular secretora.** (De Mulholland MW: Anatomy and physiology. In Greenfield LJ, Mulholland MW [eds]: Surgery: Scientific Principles and Practice. Philadelphia, JB Lippincott, 1993.)

sículas citoplasmáticas contendo as subunidades, e isso ocorre por um sinal com base na tirosina. A sequência que contém a tirosina está localizada na cauda citoplasmática da subunidade beta, e é altamente homóloga ao motivo responsável pela internalização do receptor transferrina.

Mais de 1 bilhão de células parietais são encontradas dentro do estômago humano normal, e são responsáveis pela secreção de aproximadamente 20 mmol de ácido hidroclorídrico por hora em resposta a uma refeição com proteínas. Cada célula parietal individual secreta 3,3 bilhões de íons de hidrogênio por segundo, e há uma relação linear entre o débito ácido máximo e o número de células parietais. No entanto, as taxas de secreção ácida gástrica podem estar alteradas nos pacientes com doenças gastrointestinais altas. Por exemplo, o ácido gástrico frequentemente está aumentado em pacientes com úlcera duodenal ou gastrinoma, enquanto está diminuído em pacientes com anemia perniciosa, atrofia gástrica, úlcera gástrica ou câncer gástrico. As menores taxas secretórias observadas nos pacientes com úlcera gástrica são típicas de úlceras gástricas proximais, enquanto as úlceras distais, antrais ou pré-pilóricas estão associadas a taxas de secreção do ácido similares àquelas observadas nos pacientes com úlceras duodenais.

Regulação Farmacológica da Secreção do Ácido Gástrico

Os antagonistas de receptores específicos para o sítio para histamina, gastrina e acetilcolina inibem a secreção do ácido gástrico pela inibição competitiva do receptor. Os mais conhecidos dos antagonistas específicos para o sítio são o grupo coletivamente conhecido como antagonistas do receptor H_2. O mais potente dos antagonistas do receptor H_2 é a famotidina, seguida por ranitidina, nizatidina e cimetidina. A meia-vida é de três horas para a famotidina e aproximadamente 1,5 hora para as demais. Todas sofrem metabolismo hepático, são excretadas pelo rim e não diferem muito em biodisponibilidade. A classe mais nova de agentes antissecretores, a dos benzimidazóis substituídos, da qual o omeprazol é um excelente exemplo, inibe a secreção ácida mais completamente, porque esses agentes inibem irreversivelmente a bomba de prótons. Tais inibidores da bomba de prótons são ácidos fracos com um pKa de 4,0 e, portanto, ficam seletivamente localizados nos canalículos secretores da célula parietal, que é a única estrutura no corpo com um pH menor que 4,0. Após a administração oral, esses agentes são absorvidos na corrente sanguínea como pródrogas e, então, seletivamente se concentram nos canalículos secretores. Com um pH baixo, eles se tornam ionizados e ativados com a formação de um grupo de enxofre. Devido ao fato de a bomba de prótons estar localizada na superfície luminar, as proteínas da bomba transmembrana também são expostas ao ácido ou a um pH baixo. Os resíduos de cisteína sobre a subunidade alfa formam uma ligação dissulfídica covalente com benzimidazóis ativados, que inibe irreversivelmente a bomba de prótons. Devido à natureza covalente dessa ligação, esses inibidores da bomba de prótons fazem uma inibição mais prolongada da secreção do ácido gástrico do que os bloqueadores H_2. Para que ocorra a recuperação da secreção gástrica, precisam ser sintetizadas novas bombas de prótons. Como resultado, esses agentes apresentam ação mais prolongada do que a sua meia-vida plasmática, com o pH intragástrico sendo mantido mais elevado do que 3 por 18 horas ou mais.

Um efeito colateral notável dos inibidores da bomba de prótons é que ocorre uma elevação nos níveis séricos da gastrina, um efeito também encontrado em resposta a outros agentes antissecretores. No entanto, os níveis plasmáticos de gastrina de 24 horas são maiores após os inibidores da bomba de prótons do que com os antagonistas do receptor H_2, e esse efeito é acompanhado por hiperplasia das células G e das células ECL quando esses agentes são administrados cronicamente. Constatou-se que, de fato, a administração crônica de omeprazol causava hiperplasia ECL, hiperplasia que poderia progredir para os tumores carcinoides em ratos[4]. Esses tumores eram mais comuns em fêmeas do que em machos e ocorriam apenas quando os ratos estavam no final da sua duração normal de vida. No entanto, essa sequência de eventos não era específica para o omeprazol e foi reproduzida por outros agentes que causavam inibição prolongada da secreção ácida e resultante hipergastrinemia. Note que os efeitos sobre a acidez gástrica são revertidos após a suspensão desses agentes, e a acidez gástrica retorna aos níveis normais.

Funções do Ácido Gástrico

O ácido gástrico exerce um papel crítico na digestão de uma refeição. Ele é necessário para converter o pepsinogênio (ver a seguir) em pepsina, que é necessária para a hidrólise de proteínas em polipeptídeos. O ácido gástrico também desencadeia a liberação de secretina do duodeno, o que resulta em secreção

pancreática de bicarbonato. Além disso, o ácido gástrico funciona para limitar a colonização do trato gastrointestinal superior por bactérias. Sabe-se que ocorre colonização do estômago e do duodeno em pacientes com acloridria ou naqueles que recebem agentes antissecretores. Existem evidências de causalidade entre a colonização gástrica e o desenvolvimento subsequente de pneumonias nosocomiais na unidade de terapia intensiva (UTI)[5]. A alcalinização luminar gástrica atenua o efeito bactericida natural do ácido gástrico, criando um ambiente que conduz a um hipercrescimento bacteriano. É digno de nota que os patógenos envolvidos na pneumonia nosocomial — a principal infecção dos pacientes com síndrome de disfunção de múltiplos órgãos na UTI — sejam frequentemente encontrados em aspirados gástricos e pareçam colonizar temporariamente o estômago, antes do desenvolvimento de pneumonia clínica[5]. No entanto, alguns estudos divergem quanto à importância do aumento na colonização gástrica com os patógenos bacterianos sobre o desenvolvimento subsequente de pneumonia nosocomial.

Análise Gástrica

Existem numerosas maneiras de avaliar a secreção ácida no estômago. A aspiração dos conteúdos gástricos por meio de uma sonda nasogástrica provavelmente é a mais acurada. O estudo requer um esvaziamento completo do conteúdo gástrico, seguido pela instilação e recuperação de 50 mL de solução salina. O estômago é então aspirado a cada cinco minutos durante uma hora, e o aspirado é agrupado em alíquotas de 15 minutos. Ao final de uma hora, o estômago é estimulado a secretar ácido pela administração intravenosa de um secretagogo, como a histamina (2 μg/kg) ou a pentagastrina (6 μg/kg). A aspiração do estômago continua por quatro coletas de 15 minutos, obtidas durante um período de uma hora. O volume dessas coletas é medido e cada alíquota é submetida à análise para determinação da quantidade de íons de hidrogênio presentes. A taxa de secreção é expressa como o número de miliequivalentes produzidos por hora durante o estado basal ou não estimulado e durante o débito máximo e o pico de ácido. O débito de ácido máximo (DAM) é obtido fazendo-se uma média do débito dos dois períodos finais de 15 minutos. O débito pico do ácido é a taxa mais elevada de secreção obtida durante um período de 15 minutos após a estimulação por um secretagogo. O débito de ácido basal (DAB) geralmente está em torno de 2 a 3 mEq/hora, e o DAM varia de 10 a 15 mEq/hora.

Outros Produtos de Secreção Gástrica

Suco Gástrico

O suco gástrico é o resultado da secreção pelas células parietais, células principais e células mucosas, além da saliva deglutida e do refluxo duodenal. A composição eletrolítica da secreção gástrica parietal e não parietal varia com a taxa de secreção gástrica. As células parietais secretam uma solução eletrolítica que é isotônica com o plasma e contém 160 mmol/L. O pH dessa solução é de 0,8. O pH intraluminar mais baixo comumente medido no estômago é de 2, devido à diluição da secreção da célula parietal por outras secreções gástricas, que também contêm sódio, potássio e bicarbonato.

Fator Intrínseco

O fator intrínseco é uma mucoproteína de 60.000 daltons, secretada pela célula parietal e que é essencial para a absorção da vitamina B_{12} no íleo terminal. Ele é secretado em quantidades que excedem em muito as necessárias para a absorção da vitamina B_{12}. Em geral, sua secreção faz um paralelo com o da secreção do ácido gástrico, embora sua resposta secretora não esteja necessariamente ligada à secreção ácida. Por exemplo, os inibidores da bomba de prótons não bloqueiam a secreção do fator intrínseco em humanos nem alteram a absorção da vitamina B_{12} marcada. A deficiência do fator intrínseco pode se desenvolver no contexto de uma anemia perniciosa ou em pacientes submetidos à gastrectomia total, e ambos os grupos de pacientes necessitam suplementação de vitamina B_{12}.

Pepsinogênio

Os pepsinogênios são proenzimas proteolíticas com peso molecular de 42.500 secretadas pelas glândulas da mucosa gastroduodenal. São secretados dois tipos de pepsinogênios. Os pepsinogênios do grupo 1 são secretados pelas células principais e pelas células mucosas do colo localizadas nas glândulas da porção secretora de ácido do estômago. Os pepsinogênios do grupo 2 são produzidos pelas células epiteliais superficiais ao longo da porção secretora de ácido do estômago, assim como do antro e do duodeno proximal. Consequentemente, os pepsinogênios do grupo 1 são secretados pelas mesmas glândulas que secretam ácido, enquanto os pepsinogênios do grupo 2 são secretados pela mucosa secretora de ácido e secretora de gastrina. Na presença de ácido, ambas as formas de pepsinogênio são convertidas em pepsina pela remoção de um curto peptídeo aminoterminal. As pepsinas tornam-se inativadas em um pH maior que 5, apesar de que os pepsinogênios do grupo 2 são ativos ao longo de uma gama de valores de pH mais amplos em comparação aos pepsinogênios do grupo 1. Como resultado, os pepsinogênios do grupo 2 podem estar envolvidos na digestão péptica no caso de um pH gástrico aumentado, o que comumente ocorre nos casos de estresse ou em pacientes com úlcera gástrica.

Muco e Bicarbonato

O muco e o bicarbonato combinam-se para neutralizar o ácido gástrico na superfície da mucosa gástrica. Eles são secretados pelas células mucosas superficiais e pelas células mucosas do colo, localizadas nas porções secretoras de ácido e antrais do estômago. O muco é um gel viscoelástico que contém aproximadamente 85% de água e 15% de glicoproteínas. Ele fornece uma barreira mecânica ao trauma pela contribuição para a camada não oscilante de água encontrada na superfície luminar da mucosa gástrica. Ele também fornece um impedimento ao movimento iônico do lúmen até a membrana da célula apical, e é relativamente impermeável às pepsinas. O muco está em um constante estado de fluxo, pois é secretado continuamente pelas células mucosas por um lado e solubilizado pela pepsina luminar por outro. A produção mucosa é estimulada por estimulação vagal, agonistas colinérgicos, prostaglandinas e algumas toxinas bacterianas. Em contrapartida, as drogas anticolinérgicas e as drogas anti-inflamatórias não esteroidais (DAINE) inibem sua secreção. O *H. pylori*, por sua vez, secreta várias proteases e lipases que degradam a mucina, o que prejudica a função protetora da camada mucosa.

Na porção secretora de ácido do estômago, a secreção de bicarbonato é um processo ativo, enquanto no antro ocorre tanto secreção ativa quanto passiva de bicarbonato. No entanto, a magnitude da secreção de bicarbonato é consideravelmente menor do que a secreção ácida. Ainda assim, apesar de o pH luminar ser de 2, o pH observado na célula epitelial superficial é geralmente de 7. O gradiente de pH encontrado na superfície epitelial se deve à camada de água mencionada anteriormente, contida dentro do gel mucoso, e à secreção contínua de bicarbonato pelas células epiteliais superficiais. De fato, o pH da célula gástrica superficial permanece maior do que 5 até que o pH luminar seja menor que 1,4. No entanto, o pH luminar nos pacientes com úlcera duodenal frequentemente é menor do que 1,4, de modo que a superfície celular é exposta a um pH mais baixo nesses pacientes. Essa redução no pH pode

refletir uma redução na secreção gástrica de bicarbonato, assim como uma redução na secreção duodenal de bicarbonato, e pode explicar por que alguns pacientes com úlcera duodenal apresentam maiores taxas de recidiva após o tratamento.

Motilidade

A motilidade gástrica é regulada por mecanismos neurais extrínsecos e intrínsecos, assim como pelo controle miogênico. Os controles neurais extrínsecos são mediados por meio das vias parassimpáticas (vago) e simpáticas, enquanto os controles simpáticos envolvem o sistema nervoso entérico, já discutido na seção de Anatomia. Em contrapartida, o controle miogênico se faz dentro das membranas excitatórias das células do músculo liso gástrico. Quando o potencial de membrana celular excede seu limiar potencial, um potencial de ação é gerado e resulta em contração muscular. O potencial de repouso altera-se de –48 mV, nas células marcapassos gástricas de Cajal, localizadas no estômago proximal, para um potencial de repouso de –75 mV no piloro. Essa modificação no potencial de repouso pode, em parte, ser responsável pela redução na taxa de contrações observadas na parte distal do estômago, quando comparada com a da parte proximal do estômago.

Motilidade Gástrica em Jejum

A base elétrica da motilidade gástrica começa com a despolarização das células marcapassos localizadas na parte medial do corpo do estômago, ao longo da curvatura maior. Uma vez iniciada, as ondas lentas cursam a 3 ciclos/minuto de maneira circunferencial e anterógrada na direção do piloro. Além dessas ondas lentas, as células musculares lisas gástricas são capazes de produzir potenciais de ação, que estão associados a alterações maiores no potencial da membrana do que às ondas lentas. Em comparação com as ondas lentas, que não estão associadas às contrações gástricas, os potenciais de ação estão associados às contrações gástricas reais. Durante o jejum, o estômago passa por um padrão cíclico de atividade elétrica, composto de ondas lentas e espículas elétricas que foi denominado *complexo migratório mioelétrico* (CMM). Cada ciclo de CMM dura 90 a 120 minutos e é composto de quatro fases de atividade elétrica. A fase I do CMM é a fase quiescente, durante a qual estão presentes ondas lentas sem potenciais de ação, desse modo resultando em um aumento no tônus gástrico, mas sem contração gástrica. Na fase II do CMM, as espículas motoras estão associadas a ondas lentas e contrações gástricas ocasionais. Durante a fase III, a atividade de espículas motoras está associada a cada onda lenta, resultando em contrações gástricas forçadas a cada 15 a 20 segundos. O efeito global da atividade fase III do CMM é a limpeza de grande quantidade de alimentos indigeríveis contidos no estômago. A atividade fase IV é caracterizada por um breve período de recuperação, antes do próximo ciclo de CMM. Os efeitos líquidos do CMM são a limpeza frequente dos conteúdos gástricos durante os períodos de jejum. Os exatos mecanismos regulatórios das atividades do CMM são desconhecidos, mas essas atividades permanecem intactas após a denervação vagal.

Motilidade Gástrica Pós-prandial

A ingestão de uma refeição resulta em redução no tônus em repouso do estômago proximal e do fundo, denominado *relaxamento receptivo* e *acomodação gástrica*. Pelo fato de esses reflexos serem mediados pelo nervo vago, a interrupção da inervação vagal para o estômago proximal, como pela vagotomia troncular ou pela vagotomia gástrica proximal, pode eliminar esses reflexos, resultando em saciedade precoce e esvaziamento rápido dos líquidos ingeridos. Além da sua função de armazenamento, o estômago é responsável pela mistura e trituração de partículas sólidas de alimentos ingeridos. Essa atividade envolve contrações repetidas e potentes das porções medial e antral do estômago, levando as partículas alimentares a serem propelidas contra um piloro fechado, com uma subsequente retropulsação de sólidos e de líquidos. O efeito global é uma mistura geral de sólidos e líquidos e um cisalhamento sequencial das partículas de alimentos sólidos para dimensões menores que 1 mm.

O esvaziamento dos conteúdos gástricos está sob a influência de mediadores neurais e hormonais bem-coordenados. Fatores sistêmicos, como ansiedade, medo, depressão e exercício, podem afetar a frequência da motilidade e do esvaziamento gástricos. Além disso, as propriedades químicas e mecânicas e a temperatura dos conteúdos intraluminais podem influenciar a velocidade do esvaziamento gástrico. Em geral, os líquidos se esvaziam mais rapidamente do que os sólidos, e os carboidratos se esvaziam mais rapidamente do que as gorduras. Aumentos nas concentrações ou acidez das refeições líquidas causam um retardo no esvaziamento gástrico. Além disso, os líquidos quentes e frios tendem a se esvaziar a uma velocidade mais lenta do que os líquidos em uma temperatura ambiente. Essas respostas aos estímulos luminais são reguladas pelo sistema nervoso entérico. Os osmorreceptores e os receptores sensíveis ao pH no intestino delgado proximal também demonstraram estar envolvidos na ativação de uma inibição por *feedback* do esvaziamento gástrico. Os peptídeos inibidores, que se propõem que estejam ativos nesse contexto, incluem o CCK, o glucagon, o peptídeo intestinal vasoativo e o polipeptídeo inibidor gástrico.

Motilidade Gástrica Anormal

Os sintomas de motilidade gástrica anormal são náuseas, sensação de empachamento, saciedade precoce, dor abdominal e desconforto abdominal. Apesar de que se pode e se deve descartar uma obstrução mecânica com a endoscopia digestiva alta e/ou estudos radiológicos contrastados, a avaliação objetiva de um paciente com suspeita de distúrbio da motilidade pode ser executada com a cintilografia gama, a ultrassonografia em tempo real e exame por imagens com ressonância nuclear magnética. Os distúrbios da motilidade gástrica mais encontrados na prática clínica são a dismotilidade gástrica após a vagotomia, o esvaziamento gástrico retardado associado a diabetes melito e a disfunção da motilidade gástrica relacionada com a infecção pelo *H. pylori*. A vagotomia resulta em perda do relaxamento receptivo e da acomodação gástrica em resposta à ingestão de uma refeição, com resultante saciedade precoce, distensão abdominal pós-prandial, esvaziamento acelerado de líquidos e atraso no esvaziamento de sólidos. As manifestações clínicas de gastropatia diabética, que pode ocorrer em pacientes dependentes ou independentes de insulina, se assemelha muito ao quadro clínico da gastroparesia pós-vagotomia. Ademais, foram identificadas alterações estruturais nos nervos vagos de pacientes com diabetes, sugerindo que uma neuropatia diabética autonômica pode ser responsável. No entanto, os efeitos metabólicos da diabetes também foram implicados. Especificamente, demonstrou-se que a hiperglicemia causa redução na contratilidade do antro gástrico, aumento na contratilidade pilórica e supressão na atividade fase III do CMM. Acredita-se que a supressão da atividade fase III do CMM seja responsável pelo acúmulo de bezoares gástricos observados em alguns pacientes diabéticos. Em contrapartida, a hiperinsulinemia, que frequentemente está associada aos diabéticos não dependentes de insulina, pode exercer um papel na gastroparesia observada na diabetes não dependentes de insulina, já que ela também leva à supressão da atividade fase III do CMM[6].

Nos pacientes infectados pelo *H. pylori* com dispepsia não ulcerosa, também demonstrou-se um esvaziamento gástrico prejudicado, que é acompanhado por redução na complacência gástrica[7]. Em ratos, o lipopolissacarídeo derivado do *H. pylori* causa redução no esvaziamento gástrico de uma refeição líquida por mais de 12 horas devido a um mecanismo desconhecido. Independentemente da etiologia da gastroparesia, o tratamento consiste em agentes pró-cinéticos, como a metoclopramida e a eritromicina, que demostraram apresentar certo benefício, apesar de mais evidente nos pacientes diabéticos.

Estudos de Esvaziamento Gástrico

Existem numerosas maneiras de se avaliar o esvaziamento gástrico. O teste da sobrecarga salina talvez seja o mais simples, e é realizado instilando-se um volume conhecido de solução salina no estômago e aspirando-se a quantidade remanescente após certo tempo. Por exemplo, alguns recomendam a instilação de 750 mL e, então, a aspiração após 30 minutos. Se o retorno for de menos de 200 mL, isso indica função gástrica normal. Em contraste, a disfunção gástrica geralmente está presente se houver mais do que 400 mL de solução salina presentes ao final de 30 minutos. Alternativamente, os procedimentos fluoroscópicos também podem fornecer informações sobre o esvaziamento gástrico e revelar causas mecânicas que poderiam contribuir para o retardo, como a obstrução do trato de saída gástrico. No entanto, as cintilografias radionucleótidas computadorizadas são mais empregadas para avaliação do esvaziamento gástrico. Isso pode ser realizado com líquidos radiomarcados ou com uma refeição sólida radiomarcada. Uma vez que se tenha descartado a obstrução mecânica, os estudos de esvaziamento gástrico utilizando esses *scans* radionucleotídeos podem ser particularmente úteis em pacientes com atonia gástrica por doença associada, como a diabetes, ou nos pacientes pós-gastrectomia.

Função de Barreira Gástrica

A função de barreira gástrica depende de numerosos fatores fisiológicos e anatômicos. Esses fatores incluem, porém não são limitados a membranas celulares, junções estreitas, processos de renovação celular, secreção de muco, secreção alcalina e pH arterial. O fluxo sanguíneo também exerce um papel na defesa da mucosa gástrica por fornecer nutrientes e liberar oxigênio para assegurar que aqueles processos intracelulares subjacentes à resistência da mucosa à lesão possam prosseguir sem ser detidos. A redução do fluxo sanguíneo para a mucosa gástrica apresenta efeitos mínimos sobre a produção de lesões até aproximar-se de 50% do normal. Quando o fluxo sanguíneo é reduzido em mais de 75%, isso resulta em uma acentuada lesão à mucosa, e isso é exacerbado na presença de ácido intraluminar. Uma vez que os danos tenham ocorrido, as células epiteliais superficiais lesionadas são substituídas rapidamente pela migração de células mucosas superficiais localizadas ao longo das membranas basais. Esse processo é denominado *restituição* ou *reconstituição*. Ele ocorre em minutos, e não precisa de divisão celular.

A exposição do estômago a agentes nocivos causa redução na diferença de potencial através da mucosa gástrica. Na mucosa gástrica normal, a diferença de potencial através da membrana é de –30 a –50 mV e resulta do transporte ativo de cloreto para dentro da luz e de sódio para o sangue, cujos gradientes são mantidos pela atividade da Na/K-ATPase. As lesões rompem as junções estreitas entre as células mucosas, levando o epitélio a se tornar permeável aos íons (*i.e.*, Na^+ e Cl^-) e a uma perda resultante da elevada resistência elétrica transepitelial, normalmente encontrada na mucosa gástrica. Além disso, agentes lesivos, como os AINE ou a aspirina, possuem grupos carboxila que são não ionizados a um pH intragástrico baixo, pois são ácidos fracos. Portanto, prontamente penetram nas membranas celulares das células mucosas gástricas, pois agora são solúveis em lipídeos, enquanto não penetram nas membranas celulares a um pH neutro, pois são ionizados. Com a entrada em um ambiente com um pH neutro encontrado dentro do citosol eles se reionizam, não saem da membrana celular e são tóxicos às células mucosas.

As úlceras pépticas são causadas por aumento nos fatores agressivos e/ou redução nos fatores defensivos[8]. Isso, por sua vez, leva a um dano mucoso e a uma subsequente ulceração. Fatores protetores (ou defensores) incluem a secreção mucosa de bicarbonato, a produção de muco, o fluxo sanguíneo, os fatores de crescimento, a renovação celular e as prostaglandinas endógenas. Os fatores lesivos (ou agressivos) incluem a secreção de ácido clorídrico, as pepsinas, a ingestão de etanol, o tabagismo, o refluxo duodenal de bile, a isquemia, os AINE, a hipóxia e, mais notavelmente, o *H. pylori*.

DOENÇA ULCEROSA PÉPTICA

Epidemiologia

A doença ulcerosa péptica permanece como uma das doenças gastrointestinais mais prevalentes e custosas. A incidência anual de úlcera ativa (úlcera gástrica e úlcera duodenal) nos Estados Unidos é de aproximadamente 1,8% ou, grosseiramente, 500.000 novos casos por ano. Além disso, ocorrem cerca de 4 milhões de recorrências de úlcera por ano[9]. Durante as últimas duas décadas, as admissões eletivas diminuíram drasticamente, enquanto as admissões por complicações relacionadas com a doença ulcerosa apresentaram pouca modificação. Estima-se que 3 a 4 milhões de pacientes são vistos por um médico a cada ano para diagnóstico e tratamento da doença ulcerosa péptica e que um adicional de 3 a 4 milhões de pacientes estão se automedicando. Além do mais, estima-se que mais de 130.000 operações são realizadas para a doença ulcerosa péptica anualmente e que quase 9.000 pacientes morrem anualmente devido a complicações da sua doença ulcerosa péptica. O interessante é que as taxas de hospitalização reduziram-se para a úlcera duodenal, porém permaneceram estáveis para a úlcera gástrica[9]. Embora a taxa decrescente de hospitalização para a úlcera duodenal possa representar uma verdadeira redução na incidência, trata-se mais provavelmente de uma modificação nos padrões de hospitalização, com uma menor taxa de hospitalizações eletivas. Em contrapartida, as úlceras gástricas também apresentam maior probabilidade de ocorrerem em pacientes idosos, e as admissões devidas a úlceras gástricas sangrantes aumentaram ao longo dos últimos anos[9]. O aumento na úlcera gástrica complicada pela hemorragia também está associado a um aumento na ingestão de AINE. Nota-se que doença ulcerosa péptica nos Estados Unidos reduziu-se em homens e aumentou em mulheres[9]. Embora a causa da redução em homens seja desconhecida, ela pode refletir uma redução no tabagismo entre os homens nas duas últimas décadas. Especula-se que o aumento em mulheres com doença ulcerosa péptica seja em parte devido a um aumento no tabagismo e na ingestão de AINE.

O *H. pylori* pode representar a modificação mais drástica da nossa compreensão sobre a doença ulcerosa péptica, e levou muitos especialistas a concluírem que a doença ulcerosa péptica é, na realidade, uma doença infecciosa. É interessante notar que as bactérias gástricas em humanos foram detectadas, pela primeira vez, no início dos anos de 1900. Na década de 1920 supôs-se erroneamente que a urease fosse produzida pelos seres humanos e que fosse protetora. Na década de 1950, essas bactérias previamente observadas foram desprezadas como

contaminantes. No entanto, na década de 1970, as bactérias gástricas foram redescobertas, e constatou-se que elas estavam associadas à inflamação. Doze anos depois, a primeira cultura bem-sucedida do organismo foi realizada por Marshall e Waren, que a denominaram *Campylobacter pyloridis*. Então, em 1987, relatou-se que a erradicação do organismo reduzia a recorrência de úlcera duodenal. Após a reclassificação do organismo para *H. pylori* em 1989, o National Institutes of Health (NIH) realizou um painel de consenso que forneceu diretrizes para o tratamento da doença ulcerosa, levando em conta o *H. pylori*. Consequentemente, qualquer plano terapêutico para a doença ulcerosa péptica, tanto clínico quanto cirúrgico, deve levar em conta o *H. pylori*. A associação entre o *H. pylori* e a doença ulcerosa péptica será discutida em mais detalhes na seção sobre fisiopatologia.

Patogênese

Infecção pelo *Helicobacter pylori*

Supõe-se atualmente que 90% das úlceras duodenais e, *grosso modo*, 75% das úlceras gástricas estão associadas à infecção pelo *H. pylori*. Quando esse organismo é erradicado como parte de um tratamento da úlcera, a recidiva da úlcera é raríssima. Warren e Marshall foram os primeiros a identificar e isolar o organismo e notar sua íntima relação com a gastrite inflamatória que ocorria no estômago. O organismo é um bastonete gram-negativo espiralar ou helicoidal com quatro a seis flagelos e reside no epitélio do tipo gástrico, dentro ou abaixo da camada mucosa, que o protegia tanto de ácidos quanto dos antibióticos. O seu formato e os flagelos ajudam seu movimento através da camada mucosa, e produz uma diversidade de enzimas que o ajudam a se adaptar a um ambiente hostil. Mais notavelmente, ele é um dos mais potentes produtores de urease dentre as bactérias já descritas. Essa enzima é capaz de dividir a ureia em amônia e bicarbonato, criando um microambiente alcalino no caso de um ambiente gástrico ácido que facilita o estabelecimento do diagnóstico desse organismo por meio de diversos testes laboratoriais. O organismo é microaerófilo, e a temperatura ótima para o seu isolamento é de 35°C a 37°C, com o crescimento ocorrendo após dois a cinco dias. É de interesse que o *H. pylori* pode viver somente no epitélio gástrico, pois apenas o epitélio gástrico expressa receptores específicos de aderência *in vivo* que podem ser reconhecidos pelo organismo. Portanto, ele também pode ser encontrado na mucosa gástrica heterotópica no esôfago, no esôfago de Barrett, na metaplasia gástrica no duodeno, no divertículo de Meckel e na mucosa gástrica heterotópica no reto.

Os mecanismos responsáveis pela lesão gastrointestinal induzida pelo *H. pylori* permanecem sem ser completamente elucidados, mas foram propostos três mecanismos potenciais:

1. Produção de produtos tóxicos que causam lesão tecidual local.
2. Indução de uma resposta imune na mucosa local.
3. Níveis de gastrina aumentados, com um resultante aumento na secreção ácida.

Alguns dos mediadores tóxicos produzidos localmente incluem produtos da degradação resultantes da atividade da urease (*i.e.*, amônia): citotoxinas, uma mucinase que degrada o muco e as glicoproteínas; fosfolipases que danificam as células epiteliais e as células mucosas, e o fator de ativação plaquetária, que, como se sabe, provoca dano à mucosa e trombose na microcirculação. Em contrapartida, as respostas imunes da mucosa induzidas pelo *H. pylori* também podem contribuir para a lesão gastrointestinal. O *H. pylori* é sabidamente uma causa de reação inflamatória local na mucosa gástrica e de produção de fatores quimiotáticos que atraem os neutrófilos e os monócitos. Os monócitos e os neutrófilos ativados, por sua vez, produzem numerosas citocinas pró-inflamatórias e metabólitos reativos do oxigênio. Em pacientes com a infecção pelo *H. pylori*, os níveis basais e estimulados de gastrina estão significativamente aumentados, presumivelmente em decorrência de uma redução nas células antrais D causada pela infecção pelo *H. pylori*. Entretanto, a associação entre a secreção ácida e o *H. pylori* não é assim tão linear. Apesar de os voluntários saudáveis positivos para o *H. pylori* apresentarem pequeno ou nenhum aumento na secreção ácida, comparados aos voluntários saudáveis negativos para o *H. pylori*, os pacientes infectados pelo *H. pylori* com úlceras duodenais realmente apresentavam acentuado aumento na secreção de ácido.[10]

As úlceras pépticas também estão fortemente associadas à gastrite antral. Uma variedade de estudos realizados antes da era do *H. pylori* demonstrou que quase todos os pacientes com úlcera péptica apresentavam evidências histológicas de gastrite antral. Descobriu-se depois que os únicos pacientes com úlceras gástricas e sem gastrite eram aqueles que ingeriam aspirina. Agora se reconhece que a maior parte da gastrite histológica deve-se a uma infecção pelo *H. pylori*. Mesmo 25% de pacientes com uma úlcera associada a um AINE apresentavam evidências histológicas de gastrite antral, comparados com 95% daqueles com úlceras não associadas aos AINE. Na maioria dos casos, a infecção tende a ser confinada inicialmente ao antro e resulta em inflamação antral. Outra evidência em apoio ao papel de causador para o *H. pylori* na gastrite histológica provém de dois médicos voluntários que, em separado, ingeriram inóculos de *H. pylori* após primeiro confirmarem uma mucosa gástrica normal macro e microscopicamente. Ambos desenvolveram uma infecção gástrica pelo *H. pylori*. Observou-se uma inflamação aguda histologicamente nos dias 5 e 10. Em duas semanas ela havia sido substituída pela inflamação crônica, com evidências de infiltração de células mononucleares. Esses dois relatos representam uma documentação de que o *H. pylori* pode causar gastrite histológica. Além do mais, a erradicação do *H. pylori* melhora a histologia gástrica. No entanto, a gastrite histológica não se iguala necessariamente a sintomas de dispepsia.

O *H. pylori* representa uma infecção crônica encontrada mundialmente. Uma vez que a pessoa seja infectada, geralmente na infância, essa infecção provavelmente permanecerá durante toda a vida, pois a remissão espontânea é rara. Parece haver uma relação inversa entre infecção e o *status* socioeconômico. As razões para isso ainda não foram bem-compreendidas, mas podem ser devidas a fatores como condições sanitárias, agrupamento familiar e condições de superpopulação. De fato, um estudo documentou um agrupamento familiar da infecção pelo *H. pylori*, demonstrando que a presença do *H. pylori* em um membro da família está associada a uma maior chance de infecção em outros membros.[11] Nesse estudo, outros membros da família de uma criança com infecção pelo *H. pylori* apresentavam taxas excepcionalmente elevadas de soropositividade, pois mais de 75% apresentavam evidências de infecção. Em outro estudo, a infecção pelo *H. pylori* era mais comum na classe socioeconômica mais inferior (85%), intermediária na classe média (52%) e mais baixa na classe mais superior (11%). Dados como esses, combinados com evidências da ocorrência de infecção pelo *H. pylori* em grupos de familiares, fornecem fortes evidências de que a infecção seja transmitida via pessoa a pessoa, e que a infecção em geral é adquirida precocemente durante a vida.[12]

Os países em desenvolvimento apresentam uma taxa maior de infecção pelo *H. pylori*, e isso é particularmente verdadeiro em crianças. Múltiplos estudos demonstraram o que parece ser um aumento progressivo e linear na aquisição da infecção pelo

H. pylori com o envelhecimento, especialmente nos Estados Unidos e nas nações do norte da Europa. A prevalência do *H. pylori* também varia com os grupos raciais e étnicos, o que é verdade mesmo nos Estados Unidos. Os brancos tendem a apresentar as menores taxas de infecção, enquanto em um estudo realizado em Houston as taxas de infecção em afro-americanos em cada faixa etária eram aproximadamente o dobro da dos brancos. Essa diferença na prevalência entre os diferentes grupos raciais e étnicos provavelmente está relacionada com o *status* socioeconômico mais baixo e a piores condições de vida durante a infância em indivíduos não brancos.

A infecção pelo *H. pylori* está associada a numerosos distúrbios gastrointestinais superiores comuns. Nos Estados Unidos, os doadores de sangue normais apresentam uma prevalência global de cerca de 20% a 55%, com variações pela idade e etnia da população. A infecção pelo *H. pylori* está quase sempre presente no caso de uma gastrite crônica ativa, e aparece na maioria dos pacientes com úlceras duodenais (>90%) e gástricas (60% a 90%). Os pacientes com úlcera gástrica, não infectados, tendem a ser usuários de AINE. Há uma associação menos forte da dispepsia não ulcerosa, que provavelmente fica em torno de aproximadamente 50%. Além disso, a grande maioria dos pacientes com câncer gástrico mostra evidências de infecção prévia pelo *H. pylori*. No entanto, apesar de a associação ser forte, não se provou nenhuma relação causal. Há também uma forte associação entre o linfoma do tecido linfoide associado à mucosa (MALT) e a infecção pelo *H. pylori*. A regressão desses linfomas foi demonstrada após a erradicação dos organismos; por isso, a erradicação do *H. pylori* é tentada antes da quimioterapia.

Dados limitados estão disponíveis para se estimar o risco, ao longo da vida, para o desenvolvimento de uma úlcera em pacientes com infecção pelo *H. pylori*. No entanto, em um estudo sorológico realizado na Austrália, com um período médio de avaliação de 18 anos, 15% dos indivíduos positivos para o *H. pylori* desenvolveram úlcera duodenal constatada, comparados com 3% dos indivíduos soronegativos. Outro estudo avaliou os pacientes após 10 anos na Escandinávia. Esse estudo esteve relacionado com a presença ou ausência de gastrite histológica no momento da sua avaliação inicial. Pelo fato de o *H. pylori* causar a maior parte dos casos de gastrite histológica, essa observação foi usada como um marcador de infecção pelo *H. pylori*. Nesse estudo, 11% dos pacientes com gastrite histológica desenvolveram doença ulcerosa péptica ao longo de um período de 10 anos, comparados com apenas 1% daqueles sem gastrite. Outro fator implicando um papel de causa para *o H. pylori* e a formação de úlcera é que a erradicação do *H. pylori* reduz drasticamente a recidiva da úlcera. Numerosos ensaios prospectivos atualmente documentam que pacientes com infecção por *H. pylori* e e doença ulcerosa não AINE, que têm erradicação documentada do microrganismo, praticamente nunca (<2%) desenvolvem úlceras recidivantes. Pacientes que desenvolvem úlceras recidivantes em geral são usuários de AINE.

AINE

Após a infecção pelo *H. pylori*, a ingestão de AINE é a causa mais comum de doença ulcerosa péptica. Conforme mencionado, as hospitalizações para as lesões gastrointestinais superiores com sangramento estão aumentando conforme o aumento do emprego de AINE. A maior parte do aumento na utilização de AINE ocorreu em mulheres com mais de 50 anos de idade, que também é o grupo etário com o aumento nas úlceras gástricas sangrantes. O risco aumentado de sangramento foi documentado nos estudos controlados por placebo com a utilização crônica de aspirina para a prevenção de recorrência de um infarto do miocárdio ou de um acidente vascular cerebral (AVC). Além do mais, o risco aumentado de sangramento e de ulcerações é proporcional à dosagem diária de AINEs. Ademais, o risco de complicações aumenta com idade acima de 60 anos, em pacientes com um evento GI anterior, ou com o uso concomitante de esteroides ou anticoagulantes[13]. Consequentemente, a ingestão de AINE permanece como um fator importante na patogênese da úlcera, especialmente em relação ao desenvolvimento de complicações e morte[14]. O papel de AINE na doença ulcerosa péptica torna-se ainda mais significativo se se considerar que, genericamente, mais de 3 milhões de pessoas nos Estados Unidos tomam diariamente AINE e cerca de 1 em 10 pacientes que tomam AINE diariamente tem uma úlcera aguda. Além disso, 2% a 4% dos usuários de AINE apresentam complicações intestinais a cada ano, e mais de 3.000 mortes e 25.000 hospitalizações por ano são atribuíveis às complicações gastrointestinais induzidas pelos AINE. Além do mais, quando comparados com a população geral, os usuários de AINEs têm um aumento de 2 a 10 vezes do risco de complicações gastrointestinais.

A ingestão de AINE não apenas causa lesão gastroduodenal aguda, mas também está associada à lesão gastroduodenal crônica.[14] Esse risco de lesão ou ulceração da mucosa é grosseiramente proporcional ao efeito anti-inflamatório associado a cada AINE.[14] As lesões gastroduodenais agudas tipicamente aparecem dentro de uma a duas semanas de ingestão dos AINEs, e variam de hiperemia da mucosa até erosões gástricas superficiais. Em contrapartida, a lesão crônica tipicamente ocorre após um mês e pode ser visualizada no estômago como erosões ou ulcerações no antro gástrico ou no duodeno. Em comparação com as úlceras pelo *H. pylori*, que são mais encontradas no duodeno, as úlceras induzidas pelo AINE são mais encontradas no estômago. As úlceras pelo *H. pylori* também quase sempre estão associadas à gastrite crônica ativa, enquanto a gastrite não é frequentemente encontrada com uma úlcera induzida pelos AINE, ocorrendo em quase 25% das vezes. Além disso, quando o emprego do AINE é suspenso, as úlceras geralmente não recorrem, enquanto com as úlceras relacionadas ao *H. pylori* há uma taxa de recorrência de 50% a 80% em um ano, a menos que o organismo seja erradicado com a terapia.

Ácido

Há uma relação linear entre o DAM e o número de células parietais. No entanto, as taxas de secreção do ácido gástrico estão alteradas nos pacientes com doença do trato gastrointestinal superior. A secreção basal de ácido normalmente é de 1 a 8 mmol/hora, e a resposta à pentagastrina varia de 6 a 40 mmol/hora. Em doenças como anemia perniciosa, atrofia gástrica e câncer gástrico, tanto o débito gástrico basal quanto o estimulado pela pentagastrina estão diminuídos. Em contrapartida, as taxas secretórias de gastrina estão aumentadas em pacientes com úlcera duodenal e gastrinoma. De fato, um nível adequado de secreção ácida é um prerrequisito para as úlceras duodenais, e sua presença é rara em pacientes que têm DAM de menos de 12 a 15 mmol/hora. Para as úlceras gástricas dos tipos 1 e 4 (ver seção Fisiopatologia da Úlcera Gástrica), que não estão associadas a uma secreção excessiva de ácido, este age como um cofator importante, exacerbando o dano ulceroso subjacente e atenuando a capacidade do estômago em cicatrizar-se. Para os pacientes com úlceras gástricas tipos 2 e 3, a hipersecreção do ácido gástrico parece ser mais comum e, consequentemente, se comportam mais como úlceras duodenais do que como úlceras gástricas do tipo 1 ou 4. Entretanto, úlceras podem também ser causadas por distúrbios não ácidos como doença de Crohn, inatividade pancreática, sífilis, infecção por espécies de *Candida*, ou doenças malignas.

Fisiopatologia da Úlcera Duodenal

A úlcera duodenal é uma doença com múltiplas etiologias. As únicas exigências absolutas são a secreção de ácido e de pepsina, em combinação com a infecção pelo *H. pylori* ou a ingestão de AINE. Muitas anormalidades secretoras são encontradas em pacientes com doença ulcerosa duodenal, e nitidamente nem todos os pacientes têm a mesma anormalidade secretória (Tabela 47-3). As anormalidades secretórias mais comuns relacionam-se com a secreção diminuída de bicarbonato, aumento na secreção noturna de ácido, aumento da carga ácida duodenal e aumento na secreção diurna de ácido. Embora exista uma forte correlação entre número de célula parietal e DAM, apenas os pacientes com úlceras duodenais têm um aumento do número médio de célula parietal, enquanto os pacientes com úlcera gástrica não têm. Entretanto, aproximadamente 70% dos pacientes com úlcera duodenal têm DAM dentro da variação normal. Devido à superposição entre os pacientes com úlceras duodenais e os indivíduos normais ser tão grande, o teste secretor ácido tem pouco valor em estabelecer um diagnóstico de úlcera duodenal.

Fisiopatologia da Úlcera Gástrica

As úlceras gástricas podem ocorrer em qualquer região do estômago, apesar de geralmente estarem presentes na curvatura menor, próximas à incisura angular, conforme mostrado na Figura 47-10. Quase 60% das úlceras estão nessa localização e são classificadas como úlceras gástricas tipo I. Essas úlceras em geral não estão associadas a uma secreção excessiva de ácido e podem, de fato, apresentar um débito de ácido baixo a normal. A maior parte ocorre até 1,5 cm da zona de transição histológica entre a mucosa fúndica e a antral, e não está associada a anormalidades mucosas duodenais, pilóricas ou pré-pilóricas. Em contrapartida, as úlceras gástricas tipo II (quase 15%) estão localizadas no corpo do estômago, em combinação com uma úlcera duodenal. Esses tipos de úlceras geralmente estão associados a uma excessiva secreção de ácido. As úlceras gástricas do tipo III são úlceras pré-pilóricas e responsáveis por cerca de 20% das lesões. Essas úlceras também se comportam como úlceras duodenais e estão associadas à hipersecreção de ácido gástrico. As úlceras gástricas do tipo IV ocorrem em uma parte alta da curvatura menor, próxima à junção gastroesofágica. A incidência das úlceras gástricas do tipo IV é menor do que 10%, e elas não estão associadas a uma secreção excessiva de ácido. Finalmente, algumas úlceras podem aparecer na curvatura maior do estômago, mas a incidência é menor do que 5%.

Tabela 47-3 Frequência de Anormalidades Secretoras nos Pacientes com Úlceras Duodenais

Diminuição da secreção duodenal de bicarbonato: 70%
Aumento na secreção noturna de ácido: 70%
Aumento da carga de ácido duodenal: 65%
Aumento na secreção diurna de ácido: 50%
Aumento do débito máximo de ácido estimulado pela pentagastrina: 40%
Aumento da sensibilidade a gastrina: 35%
Aumento da gastrina basal: 35%
Aumento do esvaziamento gástrico: 30%
Diminuição da inibição do pH sobre a liberação da gastrina: 25%
Aumento da liberação pós-prandial de gastrina: 25%

As úlceras gástricas raramente se desenvolvem antes dos 40 anos de idade, e o pico de incidência ocorre entre 55 e 65 anos. Elas apresentam maior probabilidade de ocorrer em classes socioeconômicas inferiores, em relação às superiores, e são ligeiramente mais comuns na população não branca do que na população branca. A patogênese exata de uma úlcera gástrica benigna ainda é desconhecida. Algumas condições que podem predispor à ulceração gástrica são idade acima dos 40 anos, gênero (feminino:masculino, 2:1), ingestão de drogas que rompem a barreira, como a aspirina ou AINE, anormalidades na secreção de ácido ou de pepsina, estase gástrica pelo atraso no esvaziamento gástrico, úlcera duodenal coexistente, refluxo gastroduodenal de bile, gastrite e infecção pelo *H. pylori*.. Algumas condições clínicas que podem predispor à ulceração gástrica incluem ingestão crônica de álcool, tabagismo, terapia com corticosteroides de longa duração, infecção e terapia intra-arterial. No que concerne à secreção de ácido e de pepsina, a presença de ácido parece ser essencial à produção de uma úlcera gástrica; no entanto, o débito secretor total parece ser menos importante. Entretanto, deve-se notar que uma cicatrização rápida segue-se à terapia com antiácido, terapia antissecretora, ou vagotomia, mesmo quando a porção do estômago que contém a úlcera é deixada intacta porque, na presença de lesão da mucosa gástrica, o ácido é ulcerogênico mesmo quando presente em quantidades normais ou abaixo do normal.

Manifestações Clínicas

Úlcera Duodenal

Dor Abdominal

Os pacientes que sofrem de doença ulcerosa duodenal podem se apresentar de várias maneiras. O sintoma mais associado à doença ulcerosa duodenal é a dor abdominal mesoepigástrica, que geralmente é bem-localizada. A dor em geral é tolerável e com frequência alivia com a alimentação. Além do mais, a dor pode ser episódica, pode ser sazonal, na primavera e no outono, ou pode reaparecer durante períodos de estresse emocional. Por essas razões, e pelo fato de estar aliviada, muitos pacientes não procuram atendimento médico até que tenham tido a doença por muitos anos. Quando a dor se torna constante, isso sugere uma penetração mais profunda da úlcera, e a referência de dor para as costas geralmente é um sinal de penetração no pâncreas. A irritação peritoneal difusa é geralmente um sinal de perfuração livre.

Perfuração

Aproximadamente 5% das vezes uma úlcera terebrante penetrará através do duodeno para dentro da cavidade peritoneal livre e desencadeará uma peritonite química. O paciente tipicamente pode lembrar-se do momento exato do início da dor abdominal, que frequentemente é acompanhada de febre, taquicardia, desidratação e íleo. O exame abdominal revela dolorimento intenso, rigidez e sinal do rebote. Um sinal clássico de perfuração livre é a demonstração de ar livre sob o diafragma, em uma radiografia de tórax na posição ereta. Essa complicação da doença ulcerosa duodenal representa uma emergência cirúrgica. Uma vez que se tenha feito o diagnóstico, a operação deve ser realizada de maneira urgente após reanimação apropriada com líquidos.

Sangramento

A causa mais comum de morte nos pacientes com doença ulcerosa péptica é o sangramento em pacientes com problemas clínicos importantes ou que têm mais de 65 anos de idade[15]. Pelo fato de o duodeno apresentar um suprimento sanguíneo abundante e a artéria gastroduodenal encontrar-se diretamente

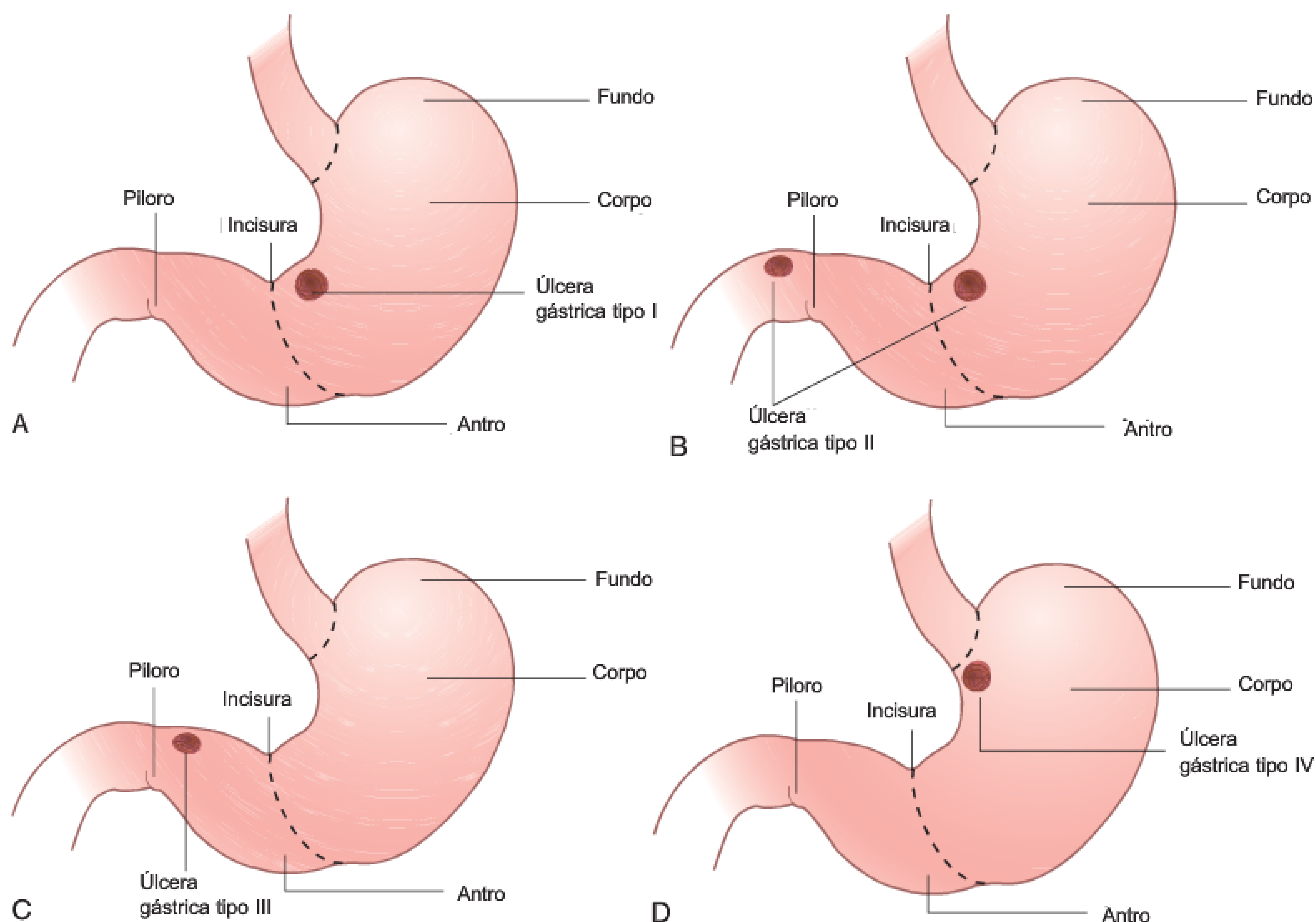


Figura 47-10 A, Localização da úlcera gástrica tipo I. B, Localização da úlcera gástrica tipo II. C, Localização da úlcera gástrica tipo III. D, Localização da úlcera gástrica tipo IV. (De Kauffman G Jr, Conter R: Stress ulcer and gastric ulcer. In Greenfield LJ, Mulholland MW [eds]: Surgery: Scientific Principles and Practice. Philadelphia, JB Lippincott, 1993.)

posterior ao bulbo duodenal, o sangramento gastrointestinal de uma úlcera duodenal é razoavelmente comum. A maioria dos casos de hemorragia gastrointestinal superior maciça é, de fato, secundária a uma úlcera duodenal sangrante após a penetração desta na artéria gastroduodenal. Felizmente, a maior parte das úlceras é superficial ou está localizada em porções do duodeno que não são adjacentes à grande artéria gastroduodenal ou aos seus ramos. Consequentemente, a maioria das úlceras duodenais apresenta-se apenas com pequenos episódios de sangramentos, que são detectados pela presença de fezes com melena ou positivas para o teste do guáiaco. As úlceras duodenais sangrantes são responsáveis por aproximadamente 25% de todos os pacientes com sangramento gastrointestinal superior que se apresentam ao hospital.

Obstrução

A inflamação aguda do duodeno também pode levar a uma obstrução mecânica, com uma obstrução funcional da saída do trato gástrico, manifestada por retardo no esvaziamento gástrico, anorexia ou náuseas acompanhadas de vômitos. Em casos de vômitos prolongados, os pacientes podem ficar desidratados e desenvolver alcalose metabólica hipoclorêmica e hipocalemia secundária à perda do suco gástrico rico em íons de hidrogênio, cloro e potássio. Nessa situação, a reanimação com líquidos requer a reposição das deficiências de cloro e de potássio, além da aspiração nasogástrica para o alívio do estômago obstruído. Além da inflamação aguda, a inflamação crônica do duodeno pode levar a episódios recorrentes de cicatrização, seguidos de reparo e cicatriz, por fim levando à fibrose e à estenose da luz duodenal. Nessa situação, a obstrução é acompanhada de vômitos indolores de grandes volumes de conteúdos gástricos, com anormalidades metabólicas similares, conforme se observa na situação aguda. O estômago pode ficar maciçamente dilatado, nesse caso, e rapidamente perde seu tônus muscular. Perda acentuada de peso e desnutrição também são comuns nessa situação.

Úlcera Gástrica

A úlcera gástrica representa um desafio clínico, pois frequentemente é impossível diferenciar entre carcinoma gástrico e úlcera benigna. Como as úlceras duodenais, as úlceras gástricas também se caracterizam por episódios recorrentes de quiescência e recaída. Elas também causam dor, sangramento e obstrução e podem perfurar. Em certas ocasiões, também se constatou que úlceras benignas resultam em fístulas gastrocólicas espontâneas. A intervenção cirúrgica é requerida em 8% a 20% dos pacientes que desenvolvem complicações de sua doença ulcerosa gástrica. A hemorragia ocorre em cerca de 35% a 40% das vezes em algum

momento durante a evolução da ulceração gástrica. Geralmente, os pacientes que desenvolvem um sangramento significativo de suas úlceras gástricas são mais velhos, apresentam menor probabilidade de pararem de sangrar e têm maiores taxas de morbidade e mortalidade do que os pacientes que sangram por úlcera duodenal. A hemorragia é mais observada em pacientes com úlceras gástricas tipos II e III, e os pacientes com úlceras gástricas do tipo IV podem também se apresentar com hemorragia ameaçadora à vida. A complicação mais frequente da ulceração gástrica, no entanto, é a perfuração. A maioria das perfurações ocorre ao longo da face anterior da curvatura menor. Em geral, pacientes mais velhos têm taxas aumentadas de perfuração, as úlceras grandes estão associadas a mais morbidade e maiores taxas de mortalidade. Analogamente à úlcera duodenal, a obstrução do trato de saída gástrico pode também ocorrer em pacientes com úlcera gástrica tipos II ou III. No entanto, deve-se diferenciar cuidadosamente entre a obstrução benigna e a obstrução secundária ao carcinoma antral.

Síndrome de Zollinger-Ellison

A síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) é uma tríade clínica, consistindo em hipersecreção do ácido gástrico, doença ulcerosa péptica grave e tumor de células não beta das ilhotas pancreáticas. Sabe-se que os tumores produzem gastrina e são denominados *gastrinomas*. Esses tumores geralmente estão localizados na cabeça do pâncreas, na parede duodenal ou nos linfonodos regionais. São múltiplos em quase metade dos casos, e em dois terços são malignos. Cerca de um quarto dos casos está associado à síndrome de neoplasia endócrina múltipla (NEM 1). As características fisiopatológicas da síndrome de Zollinger-Ellison que a distinguem da úlcera duodenal estão presentes e são todas explicadas quer pelas ações da gastrina para estimular a secreção do ácido gástrico e crescimento mucoso, quer pela associação da produção de outros hormônios na síndrome NEM 1.

A hipergastrenemia associada à SZE é responsável pela maioria, se não por todos os sintomas clínicos vivenciados pelos pacientes. Dor abdominal e doença ulcerosa péptica são as marcas da síndrome e ocorrem tipicamente em mais de 80% dos pacientes. Cerca de metade dos pacientes também apresenta diarreia secundária à secreção aumentada de ácido gástrico. Perda de peso e esteatorreia também ocorrem secundariamente ao pH duodenal e jejunal reduzido e inativação da lipase. Esofagite decorrente do refluxo gastroesofágico é também comum. A endoscopia com frequência demonstra pregas gástricas proeminentes, refletindo o efeito trófico da hipergastrinemia sobre o fundo gástrico, além de evidência de doença ulcerosa péptica. O gastrinoma e a SZE são sempre considerados e excluídos em pacientes que têm doença ulcerosa péptica recidivante ou intratável apesar de erradicação de *H. pylori* e terapia antissecretora apropriada; úlceras múltiplas ou atipicamente localizadas; doença ulcerosa péptica associada a diarreia significativa; doença ulcerosa péptica associada a sintomas de NEM 1 como hiperparatireoidismo ou ocorrendo em um parente de pacientes com NEM 1; rugas gástricas grandes na endoscopia; ou nos pacientes com outros tumores endócrinos pancreáticos. Da mesma forma, os pacientes submetidos a intervenção cirúrgica eletiva para doença ulcerosa péptica têm a possibilidade de gastrinoma ser incluído em sua avaliação pré-operatória.

Testes provocativos em geral não são exigidos para estabelecer o diagnóstico de SZE porque os níveis de gastrina plasmática em jejum e estimulados em geral estão elevados. A maioria dos pacientes com gastrinoma tem níveis de gastrina sérica em jejum elevados (>200 pg/mL), e valores acima de 1.000 pg/mL podem ser diagnósticos. Entretanto, a hipergastrinemia pode estar presente em outros estados de doença. O débito basal de ácido de mais de 15 mEq/h (ou >5 mEq/h naqueles com operação antiúlcera anterior) fundamenta o diagnóstico. O teste de secretina é o teste provocativo mais sensível e específico para gastrinoma e ajuda na diferenciação entre gastrinomas e outras causas de hipergastrinemia ulcerogênica (Tabela 47-2). A administração IV de secretina (2 U/kg) é feita e amostras de gastrina sérica são medidas antes e após a administração de secretina a intervalos de 5 minutos durante 30 minutos. Um aumento na gastrina sérica de mais de 200 pg/mL acima dos níveis basais é específico para gastrinoma, em comparação com outras causas de hipergastrinemia, que não demonstram essa resposta.

Após o diagnóstico de gastrinoma, inicia-se a terapia de supressão de ácido, preferencialmente com um inibidor de bomba de próton. O tratamento clínico é indicado no período pré-operatório e em pacientes com gastrinoma metastático ou irressecável. A localização do gastrinoma é realizada antes da intervenção cirúrgica. Métodos não invasivos incluem TC, RM, ultrassom endoscópico e cintilografia com octreotide-In^{111} (imagem do receptor de somatostatina). Modalidades invasivas podem ser usadas caso os métodos não invasivos falhem em localizar o tumor. Essas incluem angiografia visceral seletiva, amostragem venosa portal trans-hepática percutânea para gastrina e o teste de estimulação de secretina arterial seletivo. Em pacientes com gastrinomas ressecáveis, realiza-se ressecção cirúrgica que inclui a ressecção do tumor do duodeno, pâncreas e linfonodos regionais. A gastrectomia total raramente é indicada, sendo reservada para pacientes que não aderem à terapia de supressão de ácido ou quando o tumor não pode ser localizado.

Diagnóstico

O histórico e o exame físico são provavelmente de valor limitado para distinguir entre a ulceração gástrica e a duodenal. Os estudos laboratoriais de rotina incluem hemograma completo, bioquímica hepática, creatinina sérica e níveis de cálcio. Um nível de gastrina sérico também deve ser obtido em pacientes com úlceras que sejam refratárias à terapia clínica ou precisem de operação. Uma radiografia de tórax na posição ereta geralmente é realizada para se descartar uma perfuração. Os dois principais métodos de diagnóstico de úlceras pépticas são as radiografias do trato gastrointestinal superior e a endoscopia fibroscópica. A radiografia contrastada é menos dispendiosa, e a maioria (90%) pode ser diagnosticada com precisão. No entanto, aproximadamente 5% das úlceras que parecem radiologicamente benignas são malignas. O teste para o *H. pylori* (ver a seguir) também deve ser realizado em todos os pacientes com suspeita de doença ulcerosa péptica.

Teste do *Helicobacter pylori*

Os testes diagnósticos para o *H. pylori* são divididos em testes que precisam ou não de amostra da mucosa gástrica. Os testes não invasivos disponíveis são a sorologia, e o teste respiratório da ureia com carbono marcado. Os testes invasivos são o teste rápido da urease, a histologia e a cultura. Os testes não invasivos não precisam de endoscopia, enquanto os testes invasivos precisam.

Sorologia

Pelo fato de a infecção pelo *H. pylori* desencadear uma resposta local, bem como uma resposta imune sistêmica mediada pela imunoglobulina G (IgG), a sorologia pode ser usada para diagnosticar o *H. pylori*. Estão disponíveis vários testes laboratoriais com base no sistema ELISA (*enzyme-linked immunosorbent*

assay), assim como alguns radioimunoensaios rápidos para uso ambulatorial. A sorologia é o teste diagnóstico de escolha quando a endoscopia não é indicada e tem associada uma sensibilidade e uma especificidade de aproximadamente 90%. No entanto, a sorologia não é isenta de limitações, pois os títulos de anticorpos podem permanecer elevados por um ano ou mais e, portanto, esse teste não pode ser usado para avaliar a erradicação após a terapia.

Teste Respiratório da Ureia

Outro teste não invasivo usado para o diagnóstico do *H. pylori* é o teste respiratório da ureia com carbono marcado. Esse teste baseia-se na capacidade do *H. pylori* em hidrolisar a ureia. Sua sensibilidade e especificidade são maiores que 95%. O teste é realizado solicitando-se ao paciente para ingerir ureia marcada por um isótopo de carbono, usando-se quer o ^{14}C ou o ^{13}C. Se for usado o ^{13}C, é necessária a espectofotometria de massa, enquanto esta não é necessária para o ^{14}C, mas o ^{14}C está associado a um nível baixo de exposição radioativa. Após a ingestão do isótopo de carbono, a ureia será metabolizada a amônia e bicarbonato marcado se estiver presente uma infecção pelo *H. pylori*. O bicarbonato marcado é excretado pela respiração como dióxido de carbono marcado, que é então quantificado. O teste respiratório da ureia é menos dispendioso do que a endoscopia e representa amostras de todo o estômago. Podem ocorrer resultados falso-negativos se o teste for realizado muito precocemente após o tratamento, portanto em geral é melhor realizar o teste quatro semanas após a terapia ter terminado. O teste respiratório da ureia é o método de escolha para documentar a erradicação.

Ensaio Rápido da Urease

O método de escolha para o diagnóstico do *H. pylori*, se for empregada uma endoscopia, é o teste rápido da urease. Esse é outro teste com base na habilidade do *H. pylori* em hidrolisar a ureia. A enzima urease catalisa a degradação da ureia a amônia e a bicarbonato, criando um ambiente alcalino que pode ser detectado por um indicador do pH. Consequentemente, a endoscopia é realizada e a mucosa gástrica é biopsiada. Amostras de biopsia da mucosa são colocadas em um meio líquido ou sólido contendo ureia e um indicador do pH. A sensibilidade é de aproximadamente 90%, a especificidade é de 98%, e os resultados ficam disponíveis em horas.

Histologia

A endoscopia também pode ser realizada com coletas de amostras de biopsia da mucosa gástrica, seguida pela visualização histológica do *H. pylori*. O *H. pylori* é identificado pela sua aparência e sítios de colonização com as colorações de rotina com hematoxilina e eosina ou com colorações especiais, como a prata, Giemsa ou Genta, para melhor visibilidade. A sensibilidade é de quase 95% e a especificidade é de 99%. Esse teste está amplamente disponível e permite ao clínico avaliar a gravidade da gastrite, assim como confirmar a presença ou ausência do organismo.

Cultura

A cultura da mucosa gástrica obtida na endoscopia pode também ser realizada para o diagnóstico do *H. pylori*. A sensibilidade é de aproximadamente 80%, e a especificidade é de 100%. No entanto, ela requer uma grande experiência do laboratório e não está amplamente disponível, é relativamente dispendiosa e o diagnóstico requer três a cinco dias para ser realizado. No entanto, ela proporciona a oportunidade de se realizar testes de sensibilidade diagnóstica nos fragmentos isolados, se houver necessidade.

Resumo de Testes para o Helicobacter pylori

Em resumo, não é necessário realizar uma endoscopia para diagnosticar o *H. pylori*. A sorologia é o teste de escolha para o diagnóstico inicial, quando não se precisa de endoscopia. Se, no entanto, a endoscopia está para ser realizada, o ensaio rápido da urease e a histologia são ambos excelentes opções, mas as vantagens do custo permanecem com o ensaio rápido da urease. Após o tratamento, o teste respiratório da ureia é o método de escolha, mas, novamente, não deve ser realizado até quatro semanas após o término da terapia. Se o teste respiratório não estiver disponível, a endoscopia pode ser realizada em pacientes selecionados, como aqueles com úlceras sangrantes ou outras complicações da sua doença ulcerosa péptica.

Radiologia do Trato Gastrointestinal Superior

O diagnóstico de úlcera péptica pela radiografia do trato gastrointestinal superior requer a demonstração do bário dentro da cratera da úlcera, que geralmente é redonda ou oval e que pode ou não estar rodeada por edema. Esse estudo é útil para determinar a localização e a profundidade de penetração da úlcera, assim como a extensão da deformação pela fibrose crônica. Uma radiografia característica com bário de uma úlcera péptica é demonstrada na Figura 47-11. A capacidade para detectar úlceras nas radiografias exige habilidades técnicas do radiologista, mas depende também do tamanho e da localização da úlcera. Com as técnicas radiológicas de contraste único, até 50% das úlceras duodenais podem deixar de ser diagnosticadas, enquanto os estudos com duplo contraste 80% a 90% das crateras ulcerosas podem ser detectadas. A localização de uma úlcera gástrica é de pouco valor preditivo na caracterização de uma úlcea como benigna, e as úlceras malignas podem ocorrer em qualquer parte do estômago. No entanto, o tamanho da úlcera gástrica pode ter algum valor preditivo, pois as lesões maiores apresentam maior probabilidade de ser malignas do que as menores. Além disso, o achado de uma úlcera com massa associada, dobras mucosas interrompidas, fundidas ou

Figura 47-11 Há uma grande úlcera gástrica de aparência benigna fazendo protrusão medialmente da curvatura menor do estômago (*seta*) logo acima da incisura gástrica. (Cortesia de Agnes Guthrie, MD, Department of Radiology, University of Texas Medical School, Houston.)

nodulares que se aproximam das margens da cratera, ou uma úlcera com defeitos de enchimento irregulares na cratera ulcerosa é sugestivo de malignidade.

Endoscopia Fibroscópica

A endoscopia é o método mais confiável de diagnosticar uma úlcera gástrica. Quando são realizadas biopsias múltiplas e escovações para citologia, a probabilidade de se diagnosticar uma malignidade excede 90%. Em geral, as úlceras benignas apresentam bordas mais lisas, mais regulares e arredondadas, com uma base plana e lisa. A malignidade mais frequentemente está associada a uma massa que pode fazer uma protrusão para dentro do lúmen ou apresentar dobras que rodeiem a cratera ulcerosa e são nodulares, em bastão, fundidas ou param pouco antes da margem da úlcera. Novamente, são necessários múltiplos espécimes de biopsia para qualquer uma dessas úlceras, pois é obrigatória a exclusão de malignidade. Os sintomas ou sinais clínicos que podem estimular uma avaliação endoscópica precoce incluem grande perda de peso, sintomas de obstrução da saída do trato gástrico, uma massa abdominal palpável, fezes guáiaco-positivas ou anemia por perda de sangue. Além de proporcionar capacidades diagnósticas, a endoscopia proporciona a capacidade de se obterem amostras de tecido para o teste do *H. pylori*, e pode também ser usada para propósitos terapêuticos em situações de sangramento gastrointestinal (ver Abordagem ao Paciente com Sangramento pela Doença Ulcerosa Péptica) ou na terapia da obstrução (ver adiante).

Tratamento

Tratamento Clínico

Os medicamentos podem cicatrizar as úlceras de diversas formas. Alguns dos mecanismos pelos quais os medicamentos podem ser usados incluem a erradicação da infecção pelo *H. pylori*, neutralização ou inibição da secreção ácida, ou outros mecanismos. As modificações no estilo de vida também são necessárias. Demonstrou-se claramente que o tabagismo retarda a cicatrização da úlcera e deve ser evitado. A aspirina e os AINE devem ser suspensos, se possível. Pelo fato de o café estimular intensamente a secreção de ácido, e como o álcool pode danificar a mucosa, a ingestão destes deve ser moderada.

Antiácidos

Os antiácidos são a forma mais antiga de terapia para a doença ulcerosa péptica. Os antiácidos reduzem a acidez, reagindo com o ácido clorídrico, formando sal e água para inibir a atividade péptica pela elevação do pH. Os antiácidos diferem enormemente na sua capacidade de tamponamento, absorção, paladar e efeitos colaterais. Eles são mais efetivos quando ingeridos uma hora após uma refeição. Se tomados com o estômago vazio, os antiácidos são esvaziados rapidamente e apresentam apenas um efeito de tamponamento transitório. No entanto, se tomados após as refeições eles são retidos no estômago e exercem sua ação de tamponamento por um período mais longo. A dose mínima de antiácidos requerida para produzir excelentes taxas de cicatrização representa apenas uns poucos tabletes ou doses líquidas de antiácidos por dia, geralmente em doses de 200 a 1.000 mmol/dia. Esse nível de dosagem produz efeitos colaterais mínimos e resulta em aproximadamente 80% de cicatrização da úlcera em um mês. O mecanismo para a cicatrização da úlcera em doses menores não está esclarecido, pois a acidez gástrica é neutralizada apenas por breves períodos. Os antiácidos com magnésio tendem a ser os melhores neutralizantes, mas podem causar diarreia significativa por uma ação catártica. Em contrapartida, os ácidos do alumínio precipitam na presença de fósforo e, ocasionalmente, podem resultar em hipofosfatemia, e, algumas vezes, em constipação. Consequentemente, apesar de os antiácidos poderem cicatrizar as úlceras duodenais com eficácia comparável à observada com os antagonistas do receptor H_2, muitos pacientes consideram inaceitáveis as grandes e frequentes doses.

Antagonistas do Receptor H_2

Os antagonistas do receptor H_2 são estruturalmente similares à histamina. Variações na estrutura do anel e das cadeias laterais causam diferenças na potência e nos efeitos colaterais. Atualmente, os antagonistas do receptor H_2 disponíveis diferem na sua potência, mas apenas modestamente em meia-vida e biodisponibilidade. Todos sofrem metabolismo hepático e são excretados pelos rins. A famotidina provavelmente é a mais potente, e a cimetidina é a menos potente. A infusão intravenosa contínua dos antagonistas do receptor H_2 demonstrou produzir inibição mais uniforme dos ácidos do que a administração intermitente. Os efeitos flutuantes dos antagonistas do receptor H_2 administrados de modo intermitente provavelmente são causados pela meia-vida relativamente curta desses agentes, que varia de 1,5 a 3 horas. Muitos estudos randomizados e controlados indicam que todos os antagonistas do receptor H_2 resultam em taxas de cicatrização das úlceras duodenais de 70% a 80% após quatro semanas e de 80% a 90% após oito semanas de terapia. Doses divididas, uma à tarde, outra à noite, são eficazes, mas, novamente, a infusão intravenosa contínua produz a inibição mais uniforme de ácido.

Inibidores da Bomba de Prótons

Os mais potentes de agentes antissecretores são os imidazóis substituídos também, conhecidos como inibidores da bomba de prótons, diferente das benzimidazóis. Esses agentes ligam-se de maneira covalente à subunidade catalítica (α) da bomba de prótons e anulam todos os tipos de secreção de ácido proveniente de todos os tipos de secretagogos. Não surpreende que os inibidores da bomba de prótons proporcionem inibição mais completa da secreção de ácido do que os antagonistas do receptor H_2. A inibição da secreção de ácido é também mais prolongada do que com antagonismo do receptor H_2, em função da inibição irreversível da enzima, causada pela ligação covalente à bomba de prótons. Tanto os antagonistas do receptor H_2 quanto os inibidores da bomba de prótons são efetivos à noite, mas os inibidores da bomba de prótons são mais efetivos durante o dia. Os inibidores da bomba de prótons também produzem cicatrização mais rápida das úlceras do que os antagonistas do receptor H_2 padrões. De fato, dados provenientes de oito testes revelaram que uma dose de 20 mg de omeprazol apresentava uma vantagem de 14% em duas semanas e uma vantagem de 9% em quatro semanas, quando comparada com uma dose de 300 mg de cimetidina. Os inibidores da bomba de prótons apresentam uma taxa de cicatrização de 85% em quatro semanas e de 96% em oito semanas. É também importante mencionar que os inibidores da bomba de prótons precisam de um ambiente ácido dentro do lúmen gástrico para se tornarem ativados e se ligarem à bomba de ácido nos canalículos secretores. Portanto, a utilização de antiácidos ou de antagonistas do receptor H_2 em combinação com os inibidores da bomba de prótons poderia apresentar efeitos deletérios pela promoção de um meio alcalino, dessa forma impedindo a ativação do inibidor da bomba de prótons. Consequentemente, os antiácidos e os antagonistas do receptor H_2 não devem ser usados em combinação com os inibidores da bomba de prótons.

Sucralfato

O sucralfato é estruturalmente relacionado com a heparina, mas não tem qualquer efeito anticoagulante. Demonstrou-se que ele

é bastante eficaz no tratamento da doença ulcerosa, apesar de seu mecanismo exato de ação não ser completamente compreendido. Ele é um sal de alumínio de sacarose sulfatada que se desassocia sob as condições ácidas no estômago. Especula-se que a sacarose polimeriza-se e liga-se à proteína na cratera ulcerosa para produzir um tipo de revestimento protetor que pode durar até seis horas. Também foi sugerido que ele pode ligar-se e concentrar o fator de crescimento endógeno básico do fibroblasto, o que parece ser importante na cicatrização da mucosa. A cicatrização da úlcera duodenal após quatro a seis semanas de tratamento com sucralfato (1 g quatro vezes ao dia) é superior à do placebo e comparável com a dos antagonistas do receptor do H_2, como a cimetidina. Taxas similares de cicatrização foram relatadas com doses duas vezes ao dia (2 g duas vezes ao dia 30 minutos antes do café da manhã e ao deitar).

Tratamento da Infecção pelo Helicobacter pylori

O clínico tem três objetivos importantes quando se defronta com um paciente com doença ulcerosa:

1. Os sintomas precisam ser aliviados.
2. A úlcera precisa ser cicatrizada.
3. A recidiva precisa ser evitada.

Os agentes antissecretores, com a supressão do ácido, tradicionalmente têm conseguido os dois primeiros objetivos. Com as úlceras relacionadas com os AINEs, a suspensão dos AINEs atinge o terceiro objetivo. No entanto, no contexto das úlceras não AINE, que geralmente são secundárias ao *H. pylori*, a erradicação do *H. pylori* também pode quase completamente prevenir a recidiva de úlceras. Para as úlceras duodenais, a taxa de recidiva após uma cicatrização bem-sucedida é de aproximadamente 72%, se não for empregada nenhuma terapia adicional. Se forem utilizados os antagonistas do receptor H_2 como terapia de manutenção, os pacientes ainda assim apresentam uma taxa de recidiva de 25%. No entanto, se o *H. pylori* for erradicado, apenas 2% dos pacientes apresentam recidiva ulcerosa. Vários esquemas triplos para erradicação de *H. pylori* têm surgido. A maioria deles emprega um inibidor da bomba de prótons em combinação com antibióticos como metronidazol, claritromicina, ou amoxicilina. Esses esquemas em geral têm duas semanas de duração, têm a vantagem de não conter bismuto e são administrados apenas duas vezes ao dia. Alguns desses esquemas triplos estão atualmente disponíveis em uma embalagem como Pyloripac. As taxas de erradicação para esses novos esquemas triplos são de cerca de 90% (ainda não 100%). Para falhas, ou em pacientes com alta resistência ao metronidazol, recomenda-se uma terapia quádrupla com bismuto adicionado ao esquema triplo. Em fevereiro de 1994, o NIH convocou uma conferência de consenso sobre *H. pylori* na doença ulcerosa péptica. Nessa conferência, as seguintes recomendações foram feitas (Tabela 47-4). Todos os pacientes com úlceras gástricas ou duodenais infectados com *H. pylori*, independentemente de se tratar de primeira apresentação ou recidiva, deveriam ser tratados. Os pacientes com úlcera infectados por *H. pylori* recebendo tratamento de manutenção ou com história de doença complicada ou refratária também deveriam ser tratados. O NIH acrescentou que não há razão para valorizar a detecção ou o tratamento de rotina na ausência de úlceras e concluiu que o uso dos AINE não deveria alterar o tratamento. A AINE deve ser descontinuada se possível, mas se *H. pylori* estiver presente, o microrganismo deve ser tratado. Entretanto, como se tem mostrado que os inibidores da bomba de prótons são mais efetivos que os antagonistas do receptor H_2 em pacientes tomando AINEs, eles devem ser usados. Se os pacientes não puderem descontinuar os AINEs, então pode ser benéfica a coterapia com um agente antissecretor ou misoprostol, um análogo da prostaglandina. Essa mesma estratégia deve ser empregada para os pacientes tomando AINE e sob risco de complicações (isto é, idade > 60 anos, evento GI anterior, uso concomitante de esteroides ou anticoagulantes). Para pacientes com complicações como sangramento ou perfuração, a documentação da erradicação também era considerada imperativa. De novo, isso é mais facilmente realizado com o teste respiratório da ureia. Embora não recomendado pelo NIH, os pacientes positivos para *H. pylori* com linfoma MALT também devem ser tratados. Na dispepsia não decorrente de úcera, o paciente infectado que insiste na erradicação de *H. pylori* precisa ser advertido quanto aos benefícios ou à ausência de benefícios que a erradicação de *H. pylori* pode ter, porque é improvável que a erradicação venha a melhorar os sintomas, e é possível que venha a contribuir para o surgimento de resistência ao antibiótico. Também é importante lembrar que o sucesso da terapia para *H. pylori* depende do uso correto dos esquemas. Não se pode substituir amoxicilina por ampicilina, e não se pode substituir tetraciclina por doxiciclina. É necessário usar as dosagens apropriadas, aderir à frequência de administração recomendada e enfatizar a duração da terapia.

Tabela 47-4 Recomendações do Painel de Consenso do NIH para Tratamento de *Helicobacter pylori*

Pacientes com úlcera péptica ativa que são positivos para *H. pylori* Uso de drogas anti-inflamatórias não esteróides não deve alterar o tratamento Documentar erradicação naqueles com complicações
Pacientes com úlcera em remissão que são *H. pylori*-positivos, incluindo pacientes em terapia de manutenção com antagonista do receptor H_2
Pacientes *H. pylori*-positivos com linfoma de tecido linfoide associado a mucosa (MALT)
Questões controversas em pacientes *H. pylori*-positivos Parentes de primeiro grau de pacientes com câncer gástrico Imigrantes de países com alta prevalência de câncer gástrico Indivíduos com lesões precursoras de câncer gástrico (metaplasia intestinal) Pacientes com dispepsia não úlcera que insistem na erradicação (benefício × risco) Pacientes sob terapia antissecretora de longo prazo para doença de refluxo

Abordagem ao Paciente com Sangramento pela Doença Ulcerosa Péptica

Aproximadamente 80% dos sangramentos gastrointestinais superiores são autolimitados. A mortalidade global é de 8% a 10% para aqueles que continuam a sangrar ou nos quais a recorrência do sangramento não se modificou drasticamente ao longo das últimas décadas, apesar de uma população mais idosa e provavelmente mais enferma. O passo inicial no tratamento dos pacientes com hemorragia gastrointestinal superior aguda é uma reanimação inicial e continuada adequada. Após a reanimação, realiza-se uma endoscopia para se avaliar a causa e a gravidade do sangramento, o que determinará a intensidade da terapia necessária e predizer o risco de sangramento adicional e/ou morte. Vários fatores estão associados ao sangramento continuado ou recorrente e aumentam do risco de mortalidade. A maioria dos estudos demonstrou que a mortalidade aumenta

com a idade, como o estudo da American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), que constatou mortalidade de 8,7% em pacientes com 60 anos ou menos e de 13,4% naqueles com mais de 60 anos de idade[16]. A gravidade do sangramento inicial também é um fator prognóstico adverso, e isso pode incluir a presença de choque, grande necessidade de transfusão, ou presença de sangue vermelho vivo na sonda nasogástrica ou nas fezes. É interessante notar que o sangramento recorrente aumentou a taxa de mortalidade de 8% para 30% em um estudo e de 7% para 44% em outro. O início do sangramento no hospital esteve associado também a uma taxa de mortalidade maior (33%), comparada com o caso de pacientes que sangraram fora do hospital ou antes da admissão (7%). No estudo ASGE, oito categorias de doenças foram pesquisadas para avaliar sua contribuição para a taxa de mortalidade em pacientes com sangramento gastrointestinal superior. Esses estados mórbidos incluíram problemas cardíacos, do sistema nervoso central, gastrointestinais, hepáticos, neoplasias, pulmonares, renais e estresse. Na ausência de qualquer doença concomitante, a taxa de mortalidade foi de 2,5%. No entanto, havendo três doenças concomitantes, a taxa de mortalidade se elevava para 14,6%. Com seis doenças concomitantes, a taxa de mortalidade se elevava para 66,7%. Os estigmas da hemorragia recente por úlceras pépticas também predizem um sinal prognóstico adverso. Esses estigmas incluem um vaso visível na endoscopia, porejamento de sangue vermelho brilhante, e coágulo de sangue fresco ou antigo na base da úlcera. Quando se visualizava um vaso, ele estava associado a uma taxa de ressangramento de 50%, enquanto outros sinais estavam associados a uma taxa de ressangramento de quase 8%. No estudo ASGE, as lesões com bombeamento ou porejamento apresentaram mortalidade significativamente maior (16%) e maior necessidade de operação (24%), quando comparadas com aquelas com coágulo ou nenhum sangramento (mortalidade, 6,7%; operação, 11%). Além disso, os pacientes operados de emergência apresentavam taxa de mortalidade de 30%, comparados com 10% para aqueles submetidos à operação eletiva. A mortalidade também se eleva com o aumento da gravidade do sangramento, o qual se correlaciona com a necessidade de transfusão. Se não for transfundida nenhuma unidade, a taxa de mortalidade é de aproximadamente 2%; para uma a três unidades, cerca de 5%; para quatro a seis unidades, quase 12%; para sete a nove unidades, perto de 15%, e quando são empregadas mais de 10 unidades, a taxa de mortalidade eleva-se para aproximadamente 35%. Uma lesão em bombeamento ou porejamento no estudo ASGE esteve associada à necessidade transfusional de mais de cinco unidades (37,6%), que era significativamente diferente quando comparada com a de pacientes que tinham um coágulo ou não tinham sangue sobre a lesão. No último grupo, apenas 20% necessitam mais de cinco unidades de sangue. Lesões por bombeamento foram observadas em apenas 5,5% dos casos no estudo ASGE, em comparação com a frequência de 24,2% de lesões por porejamento. O risco de ressangramento em um paciente sem sangramento ativo e um coágulo superposto varia de 8% a 30%. O vaso visível é considerado como um sinal de hemorragia recente que está associado à mais alta incidência de novo sangramento. Em pacientes com um vaso visível, o ressangramento ocorreu em 56% em um estudo, comparados com 8% daqueles com porejamento e 0% daqueles sem sinais de hemorragia recente. A mortalidade também foi limitada àqueles pacientes com vasos visíveis.

A endoscopia permanece a investigação de escolha para os pacientes com sangramento gastrointestinal superior pela doença ulcerosa péptica. Conforme mencionado, a endoscopia fornece a oportunidade não apenas de diagnóstico, mas também de terapia. Os métodos hemostáticos atualmente empregados incluem a termoterapia (sonda de calor, eletrocoagulação multipolar ou bipolar), assim como as injeções de etanol ou de soluções de epinefrina. Quando o sangramento é controlado, a terapia clínica a longo prazo inclui os agentes antissecretores, geralmente sob a forma de um inibidor da bomba de prótons mais os testes para o *H. pylori* com tratamento, se positivo. Se estiver presente o *H. pylori*, deve-se realizar a documentação da erradicação após a terapia. Se o sangramento continuar ou recorrer, pode ser indicada uma operação; isso é discutido mais adiante nas seções Úlceras Duodenais Sangrantes e Úlceras Gástricas Sangrantes.

Procedimentos Cirúrgicos para a Doença Ulcerosa Péptica e Suas Complicações

Apesar dos avanços na terapia clínica para inibir a secreção de ácido e erradicar o *H. pylori*, a operação ainda é importante no tratamento desses pacientes. É notável que nas duas últimas décadas tenha ocorrido um aumento das operações de emergência realizadas para complicações de úlceras pépticas, enquanto o número de operações por indicação eletiva tem diminuído acentuadamente. Ainda mais, existe uma alta taxa de recidiva de ulcerações pépticas após a descontinuação da terapia clínica. Assim, há um interesse renovado no tratamento operatório dos pacientes com doença ulcerosa péptica. Embora as indicações para operação não tenham mudado extraordinariamente nas várias décadas passadas, o tipo de operação realizada tem mudado na era do *H. pylori*.[17]

As quatro indicações cirúrgicas clássicas nas úlceras pépticas são a intratabilidade, a hemorragia, a perfuração e a obstrução. A operação eletiva para a intratabilidade está se tornando cada vez mais rara, conforme a terapia clínica se torna mais eficaz. O reconhecimento do *H. pylori* e a sua erradicação sugerem que a intratabilidade como indicação operatória pode aplicar-se apenas aos pacientes nos quais os organismos não podem ser erradicados ou que não podem suspender os AINE. Em contrapartida com as úlceras não complicadas, a incidência de úlceras com complicações e que precisam de operação não parece ter se reduzido e, portanto, é essencial a familiaridade com os diversos métodos de tratamento do sangramento, da perfuração e da obstrução.

Um dos objetivos cirúrgicos para a úlcera é a prevenção da secreção do ácido gástrico. A gastrectomia subtotal era considerada um ótimo tratamento para as úlceras duodenais e gástricas até a descrição da vagotomia, por Dragstedt, e do seu impacto sobre a cicatrização e recidiva das úlceras. Conforme descrito adiante, existem três níveis de vagotomia que podem ser realizados, e estes são mostrados na Figura 47-4. A vagotomia reduz o pico do débito de ácido em aproximadamente 50%, enquanto a vagotomia mais antrectomia, que remove a porção secretora de gastrina do estômago, diminui o pico do débito de ácido em cerca de 85%.

Vagotomia Troncular

Conforme mostrado na Figura 47-4, a vagotomia troncular é realizada pela secção dos nervos vagos esquerdo e direito acima dos ramos hepático e celíaco, logo acima da junção gastroesofágica. A vagotomia troncular provavelmente é a operação mais realizada para a doença ulcerosa duodenal. A maioria dos cirurgiões emprega algum tipo de procedimento de drenagem em associação da vagotomia troncular. A vagotomia troncular clássica, em combinação com uma piloroplastia de Heineke-Mikulicz, é mostrada na Figura 47-12. Quando o bulbo duodenal está muito fibrosado, uma piloroplastia de Finney, ou uma gastroduodenostomia de Jaboulay, pode ser uma alternativa útil. Em geral, há pouca diferença nos efeitos colaterais associados ao tipo de procedimento de drenagem realizado, embora o refluxo

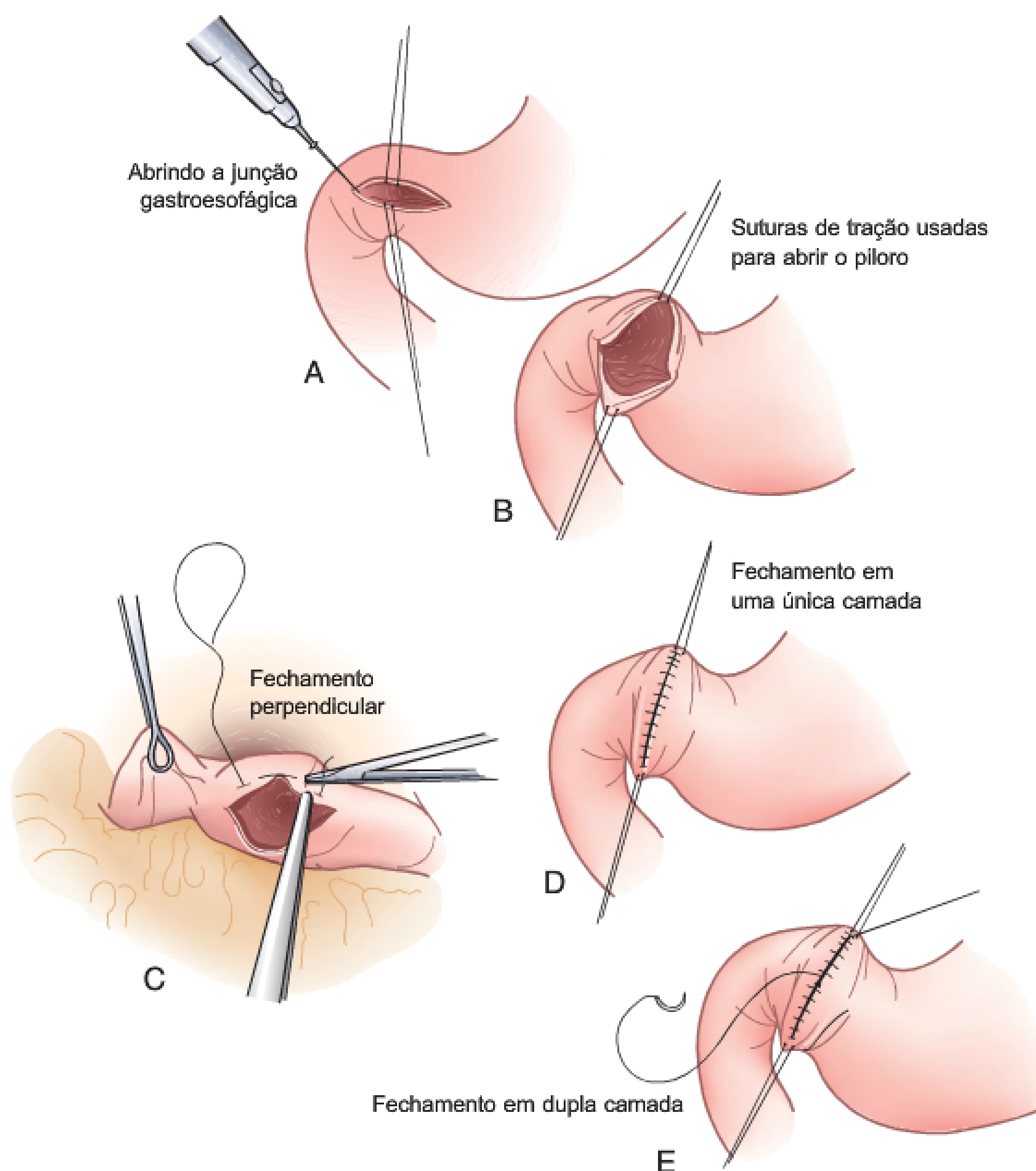


Figura 47-12 **A** a **E, Piloroplastia de Heineke-Mikulicz.** (De Soreide, JA, Soreide A: Pyloroplasty. Operative Techniques in General Surgery, 5:65-72, 2003.)

biliar possa ser mais comum após gastroenterostomia, e a diarreia é mais comum após a piloroplastia. A incidência de *dumping* é quase a mesma para ambos. De um ponto de vista técnico, a vagotomia troncular com piloroplastia representa um procedimento não complicado, que pode ser realizado rapidamente, tornando-o atraente para os pacientes que estejam hemodinamicamente instáveis devido às úlceras sangrantes.

Vagotomia Superseletiva (Vagotomia da Célula Parietal)

A vagotomia superseletiva também é chamada de *vagotomia de célula parietal* ou *vagotomia gástrica proximal*. Esse procedimento foi desenvolvido após se reconhecer que a vagotomia troncular, em combinação com um procedimento de drenagem ou uma ressecção gástrica, afetava adversamente a função de bombeamento antro pilórico. Esse procedimento divide apenas os nervos vagos que suprem a porção produtora de ácido do estômago no corpo e o fundo gástricos. Esse procedimento preserva a inervação vagal do antro gástrico, de modo que não há necessidade de procedimentos rotineiros de drenagem. Portanto, ocorrem menos complicações pós-operatórias. Em geral, identificam-se os nervos de Latarjet anterior e posteriormente, e a pata-de-ganso que inerva o fundo e o corpo do estômago é seccionada. Esses nervos são seccionados até um ponto aproximadamente 7 cm proximal ao piloro ou à área na vizinhança do antro gástrico. Na parte superior, a secção desses nervos é executada até um ponto pelo menos 5 cm proximal à junção gastroesofágica sobre o esôfago, que é mostrada na Figura 47-13. O ideal é que devem ser preservados dois ou três ramos para o antro e o piloro. O "nervo criminoso de Grassi" representa um ramo muito proximal do tronco posterior do vago, e é preciso prestar grande atenção para não deixar escapar esse ramo no processo de secção, pois ele frequentemente é citado como uma predisposição à recorrência da úlcera, se deixado intacto.

As taxas de recorrência após uma vagotomia superseletiva são variáveis e dependem da habilidade do cirurgião e da duração do acompanhamento. É necessário um acompanhamento longitudinal prolongado para avaliar os resultados desse procedimento, devido à elevação consistentemente relatada na recorrência das ulcerações com o passar do tempo. São relata-

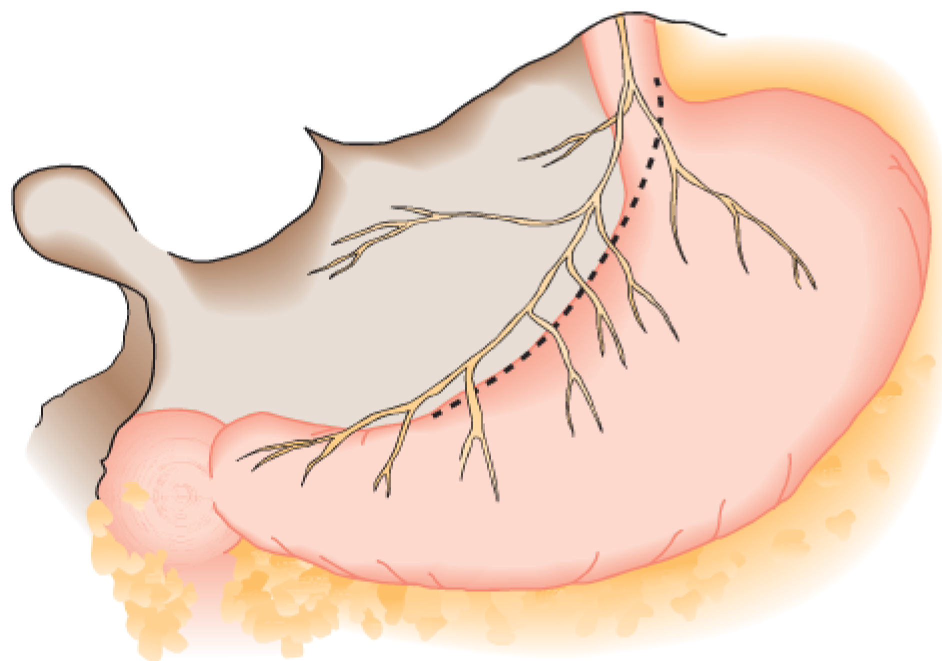


Figura 47-13 **Visualização anterior do estômago e do nervo anterior de Latarjet. A *linha tracejada* representa a linha de dissecção para a vagotomia de células parietais, ou superseletiva. Note que os últimos ramos principais do nervo são deixados intactos e que a dissecção começa 7 cm do piloro. Na junção gastroesofagiana, a dissecção está bem longe da origem dos ramos hepáticos do vago esquerdo.** (De Kelly KA, Teotia SS: Proximal gastric vagotomy. In Baker RJ, Fischer JE (eds): Mastery of Surgery. Philadelphia, Lippincott, Williams and Wilkins, 2001.)

das taxas de recorrência de 10% a 15% para esse procedimento quando realizado por cirurgiões habilidosos. Estas comparam-se muito favoravelmente ou são até mesmo ligeiramente superiores àquelas relatadas após a vagotomia troncular em combinação com a piloroplastia. No entanto, a vagotomia troncular com a piloroplastia está mais associada à síndrome de *dumping* pós-vagotomia e diarreia pós-vagotomia. A taxa moderada de recorrência de úlceras com a vagotomia superseletiva é considerada aceitável por muitos cirurgiões, pois as recorrências nesses casos geralmente respondem bem à terapia clínica com inibidores da bomba de prótons. Quando os resultados desse procedimento são analisados segundo a localização da úlcera no pré-operatório, parece haver dados poderosos sugerindo que as úlceras pré-pilóricas apresentam maior probabilidade de serem associadas à recorrência do que as úlceras duodenais, devido a razões obscuras. Como resultado, a vagotomia de células parietais pode não ser o procedimento de escolha para as úlceras pré-pilóricas.

Vagotomia Troncular e Antrectomia

As indicações mais comuns para antrectomia ou gastrectomia distal são a doença ulcerosa duodenal, úlcera gástrica e grandes tumores gástricos benignos. As contraindicações relativas são cirrose, cicatrizes extensas do duodeno proximal que levam a um fechamento duodenal difícil ou deficiente, e operações prévias no duodeno proximal, como uma coledocoduodenostomia. Quando executada em combinação com uma vagotomia troncular, ela é muito mais eficaz na redução da secreção ácida e na recidiva do que a vagotomia troncular, em combinação com um procedimento de drenagem ou uma vagotomia superseletiva. De fato, a taxa de recorrência para a ulceração após a vagotomia troncular e a antrectomia é de quase 0% a 2%, e provavelmente representa o padrão ouro no que concerne às taxas de recorrência. No entanto, essa baixa taxa de recidiva precisa ser contrabalançada com as síndromes pós-gastrectomia e pós-vagotomia (ver adiante), que raramente ocorrem após a vagotomia superseletiva, mas aparecem em 20% dos pacientes submetidos à antrectomia.

A gastrectomia distal ou a antrectomia precisam da reconstrução da continuidade gastrointestinal que pode ser realizada com uma gastroduodenostomia (Billroth I; Fig. 47-14) ou uma gastrojejunostomia (Billroth II) usando uma de várias modificações (Fig. 47-15). Para as doenças benignas, a gastroduodenostomia é geralmente favorecida, pois evita os problemas da síndrome do antro retido, a deiscência do coto duodenal e a obstrução da alça aferente associada à gastrojejunostomia após ressecção. Se o duodeno estiver significativamente fibrosado, a gastroduodenostomia pode ser tecnicamente mais difícil, precisando-se então de uma gastrojejunostomia. Se for realizada uma gastrojejunostomia, a alça do jejuno escolhida para a anastomose geralmente é trazida através do mesocólon transverso de um modo retrocólico, em vez de em frente do cólon transverso, de uma maneira antecólica. A anastomose retrocólica minimiza o comprimento da alça aferente e reduz a probabilidade de torção ou acotovelamento, o que poderia potencialmente levar a uma obstrução da alça aferente e predispor às devastadoras complicações de uma deiscência do coto duodenal. Apesar de a vagotomia e a antrectomia serem claramente eficazes no tratamento das úlceras, não são empregadas com frequência hoje no tratamento dos pacientes com doença ulcerosa péptica, conforme descrito a seguir. Em geral, as operações de menor magnitude são realizadas mais na era do *H. pylori*. A taxa de mortalidade global para antrectomia é de cerca de 2%, mas obviamente é maior em pacientes com comorbidades, como a diabetes dependente de insulina ou a imunossupressão. Aproximadamente 20% dos pacientes desenvolvem alguma forma de complicações pós-gastrectomia ou pós-vagotomia, e estas serão descritas nas seções a seguir.

Gastrectomia Subtotal

A gastrectomia subtotal raramente é realizada hoje para o tratamento dos pacientes com doença ulcerosa péptica. Ela em geral é reservada para os pacientes com doenças malignas subjacentes ou pacientes que desenvolveram ulcerações recorrentes após vagotomia troncular e antrectomia. Esse último cenário assume que a terapia clínica foi incapaz de cicatrizar a úlcera recorrente

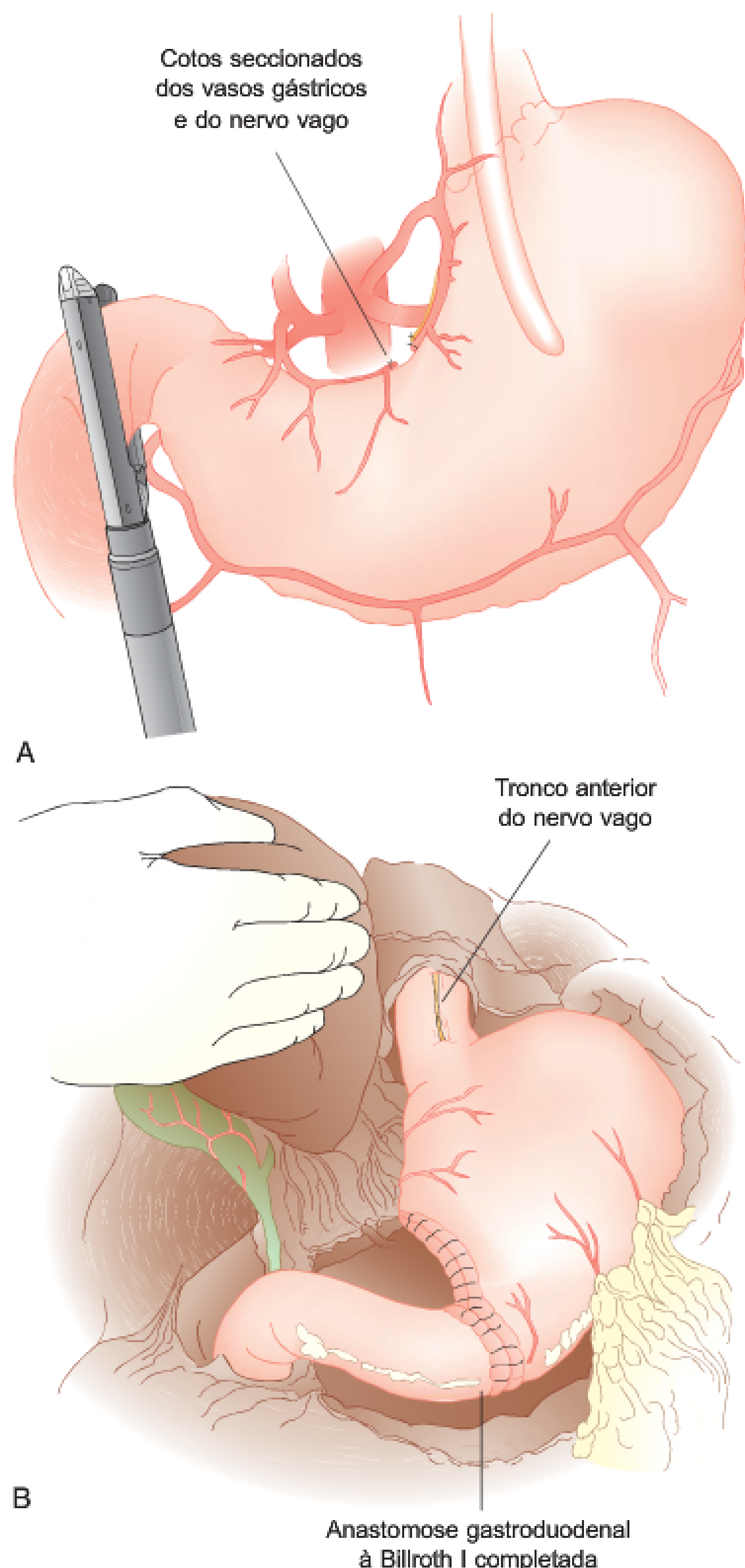


Figura 47-14 **Hemigastrectomia com anastomose à Billroth I (gastroduodenal).** (De Dempsey D, Pathak A: Antrectomy. Operative Techniques in General Surgery 5:86-100, 2003.)

e que a síndrome de Zollinger-Ellison foi excluída. Após uma gastrectomia subtotal, o restabelecimento da continuidade gastrointestinal pode ser conseguida com uma anastomose a Billroth II ou uma gastrojejunostomia em Y de Roux.

Procedimentos Laparoscópicos

Não é de surpreender que desde o advento da colecistectomia laparoscópica muitos cirurgiões tenham aplicado as abordagens cirúrgicas minimamente invasivas à operação gástrica. Tanto a vagotomia de células parietais quanto a vagotomia troncular posterior com seromiotomia anterior (procedimento de Taylor) podem ser executadas laparoscopicamente e representam operações antiulcerosas eficazes. No entanto, os resultados a longo prazo ainda não estão disponíveis para comparação com aqueles dos procedimentos abertos. A síndrome de *dumping* e a diarreia pós-vagotomia apresentam incidências similares às observadas após a vagotomia superseletiva por via aberta. As principais preocupações no que concerne a essa operação relacionam-se sobretudo com a sua eficácia e com a prevenção de recidiva das úlceras. Pelo fato de a inervação incompleta predispor os pacientes a ulcerações recorrentes após uma vagotomia superseletiva, uma seromiotomia anterior poderia colocar os pacientes sob risco de recidiva devido a uma falha na denervação completa da massa de células parietais. As abordagens laparoscópicas também podem ser usadas para reparar as perfurações simples e oferecem vantagens nítidas, comparadas com a laparotomia formal necessária para os procedimentos abertos.

Indicações Cirúrgicas

A intervenção cirúrgica é exigida em 8% a 20% dos pacientes que desenvolvem complicações de sua doença ulcerosa péptica. A terapia cirúrgica serve a vários propósitos. Ela salva os pacientes de complicações ameaçadoras à vida associadas à perfuração, à hemorragia e à obstrução da saída do trato gástrico. Ela fornece uma cura para a doença sob a forma de proteção contra recidivas, e descarta o potencial para malignidade no caso de ulcerações gástricas. As indicações cirúrgicas são a dor abdominal intratável, o sangramento, a perfuração e a obstrução. Para todos os pacientes com úlceras que estão sendo consideradas para operação eletiva, os agentes antissecretores devem provavelmente ser suspensos por aproximadamente 72 horas antes da operação para permitir que a acidez gástrica retorne aos valores normais, o que minimiza o hipercrescimento bacteriano e a extensão da contaminação. As operações recomendadas para os pacientes com complicações relacionadas com a doença ulcerosa péptica são mostradas na Tabela 47-5, e o fundamento é descrito mais adiante. Nos pacientes que vão se submeter à operação para doença ulcerosa péptica, recomenda-se que todos tenham teste para *H. pylori* e, se positivo, que recebam tratamento e documentação da erradicação. Os AINEs devem ser descontinuados. Pode-se aplicar cirurgia minimamente invasiva à maioria dos procedimentos, e os aspectos técnicos são resumidos por Dubois[18]. Deve-se lembrar ao leitor que grande parte da literatura cirúrgica é retrospectiva e anterior à terapia clínica moderna, ao uso de AINE e *H. pylori*. Entretanto, uma excelente revisão dos ensaios clínicos relevantes para o tratamento cirúrgico da doença ulcerosa péptica é proporcionada por Harbison e Dempsey.[19]

Úlcera Duodenal Intratável

A *intratabilidade* é definida de maneira pouco clara como a incapacidade de uma úlcera para cicatrizar após uma tentativa inicial de terapia durante 8 a 12 semanas ou se os pacientes apresentam recaída após a terapia ter sido suspensa. Isso é incomum para a doença ulcerosa duodenal na era do *H. pylori*; no entanto, ainda existe para as úlceras gástricas benignas, nas quais se precisa descartar uma malignidade. Para qualquer úlcera intratável, a duração adequada da terapia, a erradicação de *H. pylori* e a eliminação do uso de AINE devem ser confirmadas. Deve-se também obter um nível sérico de gastrina em pacientes com úlceras refratárias à terapia clínica, para excluir gastrinoma. Apesar de raramente ser observada hoje, a úlcera duodenal intratável deve ser tratada pela vagotomia de células parietais. Apesar de se poder realizá-la por via aberta, muitos preferem uma abordagem laparoscópica. A tecnologia laparos-

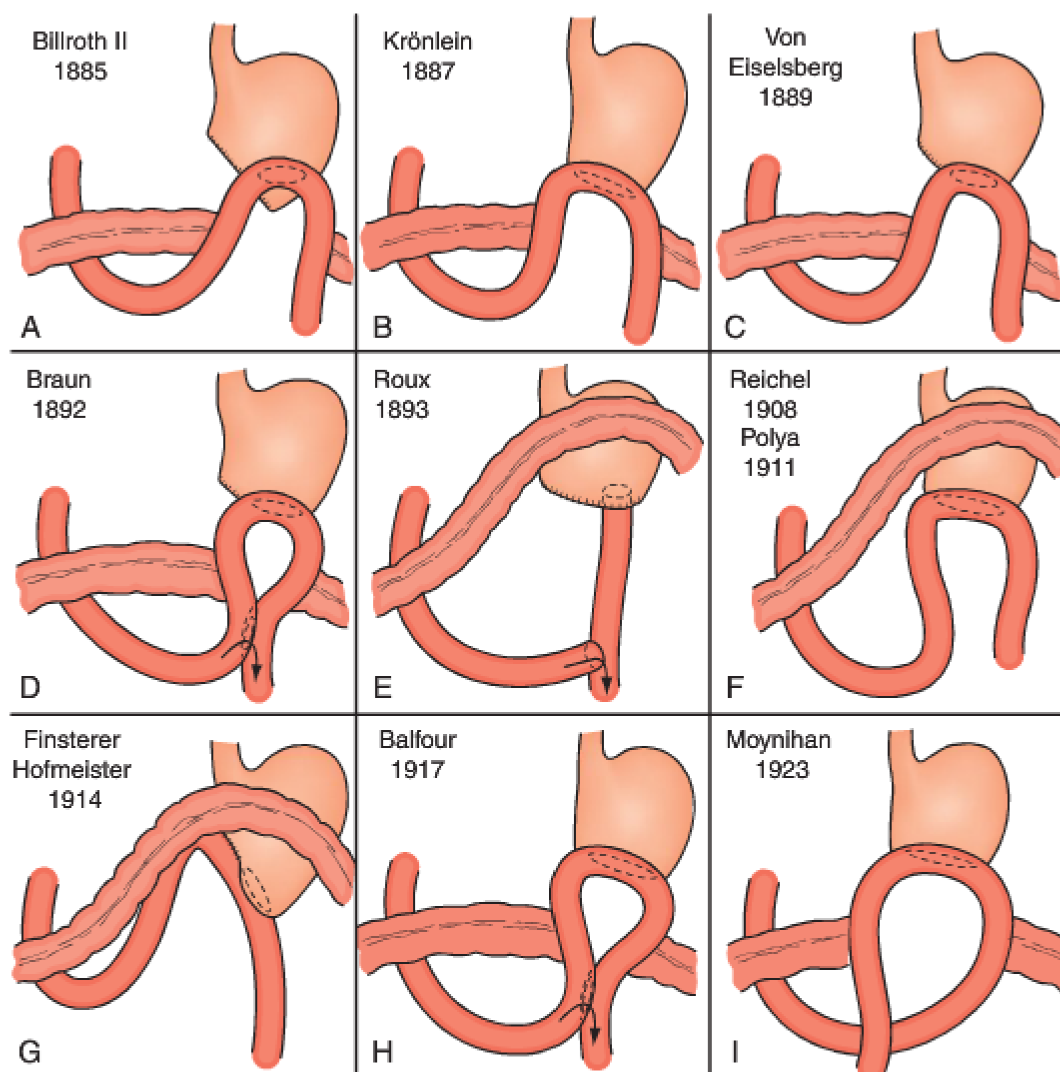


Figura 47-15 **Procedimento de Billroth II e algumas de suas modificações.** (De Soybel DI, Zinner MJ: Stomach and duodenum: Operative procedures. In Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis H [eds]: Maingot's Abdominal Operations, vol I, 10th ed. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1997.)

cópica atualmente disponível permite a realização de uma vagotomia de células parietais exatamente da mesma maneira que ela é realizada a céu aberto e, provavelmente, proporciona uma melhor visualização. A vagotomia gástrica proximal está associada a uma morbidade menor que 1% e uma morbidade menor que 0,5%. Infelizmente, a taxa de recidiva é de quase 5% a 25%. Alguns cirurgiões preferem um procedimento de Taylor, no qual se realiza uma vagotomia troncular posterior laparoscopicamente e então usa-se um gampeador endoscópico gastrointestinal para se realizar uma seromiotomia, através da porção anterior do estômago, para seccionar todas as fibras vagais que cursam através da camada seromuscular. Apesar de alguns cirurgiões ficarem preocupados quanto à secção da inervação vagal até o gânglio celíaco e para o restante das vísceras, existem evidências consideráveis de que a preservação da inervação vagal do eixo celíaco e intestino delgado pouco faz para reduzir os efeitos colaterais da vagotomia. Assim, o procedimento de Taylor parece ser equivalente à vagotomia de células parietais, e os efeitos colaterais não são maiores. Tem sido também sugerido que a seromiotomia da pequena curvatura anterior e a vagotomia troncular posterior resulta em uma supressão de ácido que é similar em magnitude à obtida após uma vagotomia superseletiva ou uma vagotomia troncular com drenagem. O esvaziamento gástrico após o procedimento de Taylor também é similar ao da vagotomia superseletiva (esvaziamento aumentado dos líquidos e esvaziamento normal dos sólidos), e o *dumping* e a diarreia são menos frequentemente observados do que após uma vagotomia troncular com drenagem.

Úlcera Gástrica Intratável

Úlcera Gástrica Tipo I

Para as úlceras gástricas tipo I, a malignidade permanece como uma preocupação maior, e é necessária a excisão da úlcera. Consequentemente, recomenda-se a gastrectomia distal (40%-50%) com anastomose à Billroth I. Não é necessário vagotomia, embora 15% das úlceras gástricas do tipo I possam ser tipo II, caso em que uma vagotomia troncular deve ser acrescentada. A morbidade associada a uma gastrectomia distal sem vagotomia, e reconstrução à Billroth I, é de aproximadamente 3% a 5% para o tratamento eletivo das úlceras gástricas tipo I. As taxas de mortalidade variam de 1% a 2%, e está associada a uma taxa de recidiva de menos de 5%. É importante lembrar, no entanto, que a apresentação de uma úlcera gástrica que não cicatriza na era do *H. pylori* deve levantar sérias preocupações quanto à presença de malignidade subjacente. Se for encontrada malignidade, deve ser realizada gastrectomia subtotal com uma gastrojejunostomia à Billroth II ou uma gastrojejunostomia em Y de Roux. A vagotomia geralmente não é necessária para a úlcera gástrica tipo I, pois ela não é dependente do ácido gástrico. Apesar de tecnicamente mais difícil, poderia também ser realizada uma vagotomia de células parietais com uma excisão em cunha da úlcera. Pelo fato de a doença ulcerosa

Tabela 47-5 Recomendações de Tratamento Cirúrgico para Complicações Relacionadas com Doença Péptica Ulcerosa

Úlcera Duodenal
Intratável: vagotomia de célula parietal
Sangramento: vagotomia troncular com piloroplastia e oclusão por sutura do vaso sangrante
Perfuração: fechamento com tampão e tratamento de *H. pylori*, com ou sem vagotomia de célula parietal (ver texto)
Obstrução: excluir processo maligno e vagotomia de célula parietal com gastrojejunostomia
Úlcera Gástrica
Intratável
• Tipo I: gastrectomia distal com Billroth I
• Tipo II ou III: gastrectomia distal com vagotomia troncular
Sangramento
• Tipo I: gastrectomia distal com Billroth I
• Tipo II ou III: gastrectomia distal com vagotomia troncular
Perfurada
• Tipo I, estável: gastrectomia distal com Billroth I
• Tipo I, instável: biopsia, tampão e tratamento para *H. pylori*
• Tipo II ou III: fechamento com tampão, com tratamento de *H. pylori*
Obstrução: excluir processo maligno e antrectomia com vagotomia
Tipo IV: depende do tamanho da úlcera, distância da junção gastroesofágica e grau de inflamação circundante (ver texto)
Úlceras gástricas gigantes: gastrectomia distal, com vagotomia reservada para úlceras gástricas do tipo II e III

péptica intratável ser tão incomum, é importante assegurar-se que tenha decorrido um período adequado e que tenha sido administrada uma terapia apropriada para que se permita que tenha ocorrido a cicatrização da úlcera. Isso inclui a confirmação de que o *H. pylori* foi erradicado e que foram eliminados os AINEs como potencial causa. A maior parte dos pacientes com uma úlcera gástrica do tipo I deveria, de fato, curar-se seguindo uma terapia clínica apropriada, como descrito na seção a respeito da terapia medicamentosa.

Úlceras Gástricas Tipo II ou III

Assumindo-se que a úlcera gástrica tenha tido um tempo adequado para cicatrizar e que o *H. pylori* foi erradicado, deve ser realizada uma gastrectomia distal combinada com vagotomia. Vários estudos demonstraram que os pacientes submetidos a uma vagotomia superseletiva para as úlceras gástricas tipo II ou III apresentam pior prognóstico do que aqueles que se submetem a uma ressecção. No entanto, ainda existem alguns que advogam a realização de uma vagotomia laparoscópica de células parietais e reservam a ressecção para aqueles que desenvolvem recidiva da úlcera. O tratamento das úlceras gástricas tipo IV será discutido separadamente.

Úlceras Duodenais Sangrantes

O tratamento endoscópico da doença ulcerosa péptica complicada por sangramento é bem-sucedido em mais de 75% dos pacientes. Novo sangramento ocorre em 10% a 30% dos casos, e quase todos os novos sangramentos fatais ocorrem nas primeiras 24 horas. A evidência disponível sugere que o novo sangramento também pode ser tratado endoscopicamente, embora em pacientes idosos ou que têm hipotensão, úlceras grandes (>2 cm), ou comorbidades, defendemos a intervenção cirúrgica[20]. Como resultado do tratamento endoscópico agressivo, os pacientes encaminhados para operação em geral estão mais doentes, são mais idosos e com mais probabilidade de ter complicações. Para os pacientes com sangramento de úlcera duodenal que requer operação, recomendamos sobrecosturar a úlcera com uma sutura em U junto com vagotomia troncular e piloroplastia. Pelo fato de a maioria desses pacientes ser de idosos, terem tido sangramento considerável e apresentarem um certo grau de hipotensão, a vagotomia de células parietais, que consome mais tempo, geralmente não é realizada. Apesar de não comprovado como bem-sucedido, existem alguns que defendem a abertura do duodeno, a ligadura do vaso gastroduodenal, o fechamento do duodeno e a erradicação do *H. pylori*. A nítida exceção seria o caso do paciente que já houvesse recebido terapia prévia para o *H. pylori* e ela tivesse falhado ou se o paciente fosse reconhecidamente *H. pylori*-negativo. Nessa situação, um procedimento redutor do ácido é claramente indicado. A maioria dos cirurgiões não realizaria qualquer forma de gastrectomia para uma úlcera duodenal sangrante.

Também é importante lembrar que naqueles pacientes que recebem tratamento endoscópico para a úlcera sangrante, o tratamento com endoscopia precisa ser tão imediato e agressivo quanto possível, e o paciente precisa ser observado atentamente para sinais de novo sangramento. Além disso, assumindo-se que o gastroenterologista ou o endoscopista cirúrgico pode parar o sangramento e está confiante de que ele pode ser tratado por endoscopia, o paciente ainda necessita ser tratado com um inibidor da bomba de prótons e submeter-se a terapia para *H. pylori* após teste.

Úlceras Gástricas Sangrantes

Para as úlceras gástricas tipo I sangrantes, uma gastrectomia distal com anastomose à Billroth I é recomendada. Alguns têm defendido o acréscimo de uma vagotomia para os pacientes que permanecem em uso de AINEs, apesar de os dados a esse respeito serem obscuros. No entanto, se os pacientes ainda necessitem permanecer em uso de AINEs, eles devem receber o misoprostol, um análogo da prostaglandina, pois se constatou que ele reduz em 40% as complicações gastrointestinais graves naqueles pacientes que devem permanecer em uso de AINE[21]. Para as úlceras gástricas sangrantes tipo II e III é indicada a gastrectomia distal em combinação com a vagotomia.

Úlceras Duodenais Perfuradas

O fechamento omental simples com tampão, o fechamento com tampão com vagotomia de célula parietal, ou o fechamento com tampão com vagotomia troncular e drenagem são opções para pacientes com úlcera duodenal perfurada. A simples colocação de um tampão na perfuração é recomendada em pacientes em condição clínica ruim, em pacientes hemodinamicamente instáveis e naqueles com peritonite exsudativa (>24 horas de contaminação) seguida de tratamento do *H. pylori*.[22] Caso se saiba que o paciente é *H. pylori*-negativo, apresenta-se com um histórico crônico, demanda o uso de AINE, ou caso se acredite que esteja sob risco de não aderir à terapia, recomendamos adicionar vagotomia de célula parietal. O fechamento com um tampão do duodeno pode ser realizado com um procedimento laparoscópico ou a céu aberto. Em alguns casos, os pacientes se apresentam com uma perfuração tamponada. Em um estudo de Hong Kong, esses pacientes foram tratados prospectivamente e com sucesso com tratamento não operatório.[23] Os pacientes tratados com successo estavam hemodinamicamente estáveis e sem sinais de toxicidade. Infelizmente, os pacientes nos quais isso falhou eram exatamente aqueles nos quais seria mais desejável utilizar um tratamento não cirúrgico (*i.e.*, os mais idosos e

o criticamente enfermos). Nessa situação, a radiografia do trato gastrointestinal superior precisa demonstrar que a úlcera realmente está tamponada. A terapia não cirúrgica nessa situação incluiria o tratamento para o *H. pylori* e a supressão do ácido. Para todos os pacientes com úlcera duodenal perfurada que sejam positivos para o *H. pylori* a documentação da erradicação do *H. pylori* com um teste respiratório da urease é obrigatória, e é primordial que esses pacientes sejam aderentes aos seus medicamentos para o tratamento do *H. pylori*, independentemente do fato de serem tratados com operação ou não.

Úlceras Gástricas Perfuradas

Para as úlceras gástricas tipo I perfuradas que ocorrem em pacientes hemodinamicamente estáveis, é recomendada a gastrectomia distal com anastomose à Billroth I. Nos pacientes instáveis, a simples colocação de um tampão na úlcera gástrica, com biopsia e o tratamento para o *H. pylori*, se positivo, é recomendado. Entretanto, mesmo que a biopsia seja negativa, o risco de processo maligno ainda necessita ser excluído; portanto, é necessária a documentação da cicatrização com repetição da endoscopia e da biopsia, se não houver cicatrização. Acrescentar-se a vagotomia para as úlceras gástricas perfuradas tipo I é improvável que tenha algum valor. As úlceras gástricas tipo II ou III, pelo fato de se comportarem como úlceras duodenais, podem ser simplesmente tratadas com fechamento com tampão, com ou sem vagotomia troncular e piloroplastia, dependendo das condições clínicas, estado hemodinâmico e extensão da peritonite, seguido pelo tratamento do *H. pylori*. Novamente, isso presume que os pacientes sejam *H. pylori*-positivos.

Obstrução do Trato de Saída Gástrico

A obstrução do trato de saída gástrico é a indicação menos comum para operação. Ela é mais comum nas úlceras duodenais e as úlceras gástricas tipo III e exige que seja excluído processo maligno. A obstrução é uma apresentação incomum para as úlceras gástricas do tipo I, e sua presença deve sugerir uma malignidade oculta. Todos os pacientes com obstrução do trato de saída gástrico precisam de descompressão nasogástrica pré-operatória durante vários dias, correção dos desequilíbrios hidroeletrolíticos, terapia antissecretora e endoscopia com biópsia antes da intervenção cirúrgica. O primeiro princípio é categorizar os pacientes como obstruídos aguda ou cronicamente. Se o paciente estiver agudamente obstruído, ele deve ser tratado sem operação com descompressão nasogástrica, líquidos intravenosos, suporte nutricional, conforme necessário, e terapia supressora de ácidos. O *H. pylori* deve ser testado e tratado. Para a obstrução crônica proveniente de uma úlcera duodenal benigna, recomendamos vagotomia de célula parietal com gastrojejunostomia seguida pelo tratamento do *H. pylori*. Também se tem tentado a dilatação por balão endoscópico nessa situação, embora aqueles que se beneficiam com esse procedimento provavelmente sejam os com obstrução aguda da saída gástrica e não aqueles com obstrução crônica da saída gástrica. O argumento fisiológico para realizar a vagotomia de célula parietal com uma gastrojejunostomia, em oposição à vagotomia troncular, é que ela mantém inervação para o antro obstruído cronicamente. Como resultado, o paciente pode ter menos problemas crônicos do que se uma vagotomia troncular fosse realizada. Para as úlceras gástricas do tipo II ou III que obstruem, recomendamos gastrectomia com vagotomia, seguida por tratamento para *H. pylori*.

Úlceras Gástricas Tipo IV

A úlcera gástrica tipo IV apresenta um problema de difícil tratamento.[24] O tratamento cirúrgico depende do tamanho da úlcera, da distância da junção GE e do grau de inflamação circunjacente. Sempre que possível, a úlcera deve ser excisada. A abordagem mais agressiva seria a realização de uma gastrectomia, que inclua uma pequena porção da parede esofagiana e da úlcera seguida por uma esofagogastrojejunostomia em Y de Roux para restabelecer a continuidade intestinal. Para as úlceras gástricas tipo IV que estejam localizadas 2 a 5 cm da junção GE, pode ser realizada uma gastrectomia distal com extensão vertical da ressecção para incluir a curvatura menor com a úlcera (*i.e.*, procedimento de Pauchet) (Fig. 47-16). Após a ressecção, a continuidade intestinal é restabelecida com uma gastroduodenostomia término-terminal. O procedimento de Csendes pode ser útil nos pacientes estáveis ou o procedimento de Kelling-Madlener nos instáveis. Alguns até mesmo advogaram deixar-se a úlcera no local ou excisá-la localmente, em conjunção com a vagotomia troncular e a piloroplastia.

Úlceras Gástricas Gigantes

As úlceras gástricas gigantes são definidas como úlceras com um diâmetro de 2 cm ou mais. Elas geralmente são encontradas na curvatura menor e têm maior incidência de processos malignos (10%) do que as menores. Não é incomum que essas úlceras penetrem nas estruturas contíguas, como o baço, o pâncreas, o fígado ou o cólon transverso, e sejam falsamente diagnosticadas como uma malignidade irressecável, apesar dos resultados normais da biópsia. A incidência de malignidade provavelmente varia de 6% a 30% e aumenta com o tamanho da úlcera. As úlceras gástricas gigantes apresentam uma grande probabilidade de desenvolver complicações (*i.e.*, perfuração, sangramento). A terapia clínica cicatriza 80% dessas úlceras, embora a repetição da endoscopia seja indicada em 6 a 8 semanas. Para complicações ou falha da cicatrização, a operação preferida é a gastrectomia incluindo o leito da úlcera, com vagotomia reservada para os tipos II e III de úlceras gástricas. No paciente de alto risco com comorbidades significativas, pode-se considerar uma excisão local combinada com vagotomia e piloroplastia; entretanto, a ressecção apresenta a maior chance de um resultado bem-sucedido.

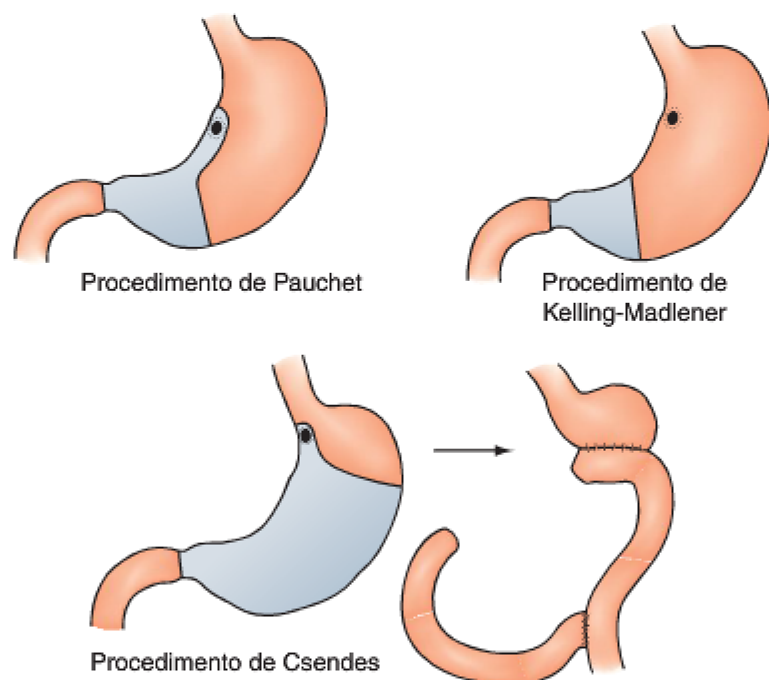


Figura 47-16 **Cirurgia para úlceras de localização alta próximo da junção gastroesofágica (tipo IV).** (Adaptada de Seymour NE: Operations for peptic ulcer and their complications. In Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH [eds]: Gastrointestinal and Liver Disease, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998.)

Síndromes Pós-gastrectomia

Complicações Pós-operatórias da Doença Ulcerosa Péptica

A taxa global de mortalidade para a vagotomia e a piloroplastia ou uma vagotomia com antrectomia é de aproximadamente 1% ou menos, enquanto para a vagotomia superseletiva fica em torno de 0,05%. As complicações pós-operatórias incluem o sangramento, a infecção e o retardo no esvaziamento gástrico, que pode ocorrer em cerca de 5% dos pacientes após vagotomia e piloroplastia ou vagotomia e antrectomia. A vagotomia superseletiva apresenta a menor taxa de complicações associadas, que ocorrem apenas em cerca de 1% dos pacientes. Além dessas complicações precoces, a operação gástrica resulta em numerosas alterações fisiológicas devido à perda da função de reservatório, interrupção do mecanismo pilórico esfincteriano, tipo de reconstrução gástrica e transecção do nervo vago.

Esses distúrbios são coletivamente denominados *síndromes pós-gastrectomia.* Apesar de as alterações fisiológicas serem responsáveis pela maioria dos sintomas, existem também alguns elementos psicológicos associados ao processo patológico que permanecem pouco compreendidos. Aproximadamente 25% dos pacientes que se submetem a uma operação para a doença ulcerosa péptica subsequentemente desenvolvem algum grau de síndrome pós-gastrectomia, apesar de essa frequência ser muito menor na vagotomia superseletiva. Felizmente, apenas cerca de 1% deles ficam permanentemente incapacitados pelos seus sintomas. Quando os sintomas pós-gastrectomia se desenvolvem, torna-se cada vez mais aparente que todas as tentativas devem ser feitas para se evitar a reoperação, já que muitos desses pacientes não possuem um defeito mecânico ou fisiológico claramente definido e pelo fato de muitos dos problemas persistirem, apesar da reoperação. Se for tentada a reoperação, ela não deve ser realizada até que uma adequada tentativa de terapia conservadora tenha sido feita por um período de tempo adequado.

Síndromes Pós-gastrectomia Secundárias à Ressecção Gástrica

Síndrome de Dumping

A *síndrome de* dumping refere-se a um complexo sintomático que ocorre após a ingestão de uma refeição, quando uma porção do estômago foi removida ou o mecanismo esfincteriano pilórico normal ficou alterado. A síndrome de *dumping* existe em uma forma tardia ou precoce, com a forma precoce ocorrendo mais frequentemente.

Dumping *Precoce*

A forma precoce da síndrome de *dumping* geralmente ocorre 20 a 30 minutos após a ingestão de uma refeição e é acompanhada de sintomas gastrointestinais e cardiovasculares. Os sintomas gastrointestinais incluem náuseas e vômitos, uma sensação de plenitude epigástrica, eructações, dor abdominal em cólicas e frequentemente diarreia explosiva. Os sintomas cardiovasculares incluem palpitações, taquicardia, diaforese, desmaios, tonturas, rubor e, ocasionalmente, visão turva. Os sintomas caracteristicamente ocorrem enquanto o paciente está sentado à mesa, comendo ou logo após alimentar-se. Esse complexo sintomático pode se desenvolver após qualquer operação do estômago. No entanto, ele é mais comum após a gastrectomia parcial com a reconstrução à Billroth II, na qual de 50% a 60% dos pacientes podem desenvolver essa complicação, especialmente se mais de dois terços do estômago tiverem sido removidos. Ele é muito menos comumente observado após a gastrectomia tipo Billroth I ou após vagotomia e procedimentos de drenagem. Geralmente, os sintomas gastrointestinais são mais comuns, e apenas raramente ocorre o complexo sintomático completo, com as aberrações cardiovasculares e vasomotoras mencionadas.

Apesar de a sequência exata dos eventos responsáveis por essa síndrome ainda precisa ser completamente definida, em geral se concorda que ela ocorre devido a uma passagem rápida de alimento de alta osmolaridade do estômago para o intestino delgado. Isso ocorre pelo fato de que a gastrectomia ou a interrupção do mecanismo esfincteriano pilórico impede o estômago de preparar os seus conteúdos e de liberá-los para o intestino proximal sob a forma de pequenas partículas em solução isotônica. O bolo alimentar hipertônico resultante passa para dentro do intestino delgado, o que induz um desvio rápido de líquido extracelular para dentro do lúmen intestinal para se obter isotonicidade. Após esse deslocamento de líquido extracelular, uma distensão luminar ocorre e induz as respostas autonômicas listadas previamente.

Os sintomas associados à síndrome de *dumping* precoce parecem ser secundários à liberação de vários agentes humorais, como serotonina, substâncias semelhantes à bradicinina, neurotensina e enteroglucagon. Em geral, os sintomas de *dumping* são suficientemente óbvios, de tal modo que o diagnóstico pode ser feito apenas com base neles; entretanto, se houver dúvidas, tomografia computadorizada do esvaziamento gástrico pode ser realizada, que demonstra um esvaziamento gástrico rápido. Alternativamente, também pode ser realizado um teste provocativo sob a forma de uma refeição de 200 mL de solução de glicose a 50% e água. Os pacientes com a síndrome de *dumping* precoce apresentam sintomas após a ingestão dessa solução de glicose.

A maioria dos pacientes submetidos a uma operação gástrica se queixa de sintomas semelhantes ao *dumping* após a intervenção cirúrgica. A maioria, no entanto, experimenta alívio espontâneo e não precisa de terapia específica. Nas situações em que os sintomas são prolongados, as medidas dietéticas geralmente são suficientes. Essas medidas dietéticas incluem evitar alimentos que contenham grande quantidade de açúcar, ingestão frequente de pequenas refeições ricas em proteínas e gordura, e separacão os líquidos dos sólidos durante uma refeição. No passado, administravam-se antagonistas da serotonina a esses pacientes, com benefícios marginais. No entanto, recentemente o análogo da somatostatina de ação longa, o acetato de octreotídeo (Sandostatin), demonstrou ser altamente eficaz na prevenção do desenvolvimento dos sintomas, tanto vasomotores quanto gastrointestinais. Demonstrou-se que esse análogo sintético inibe as respostas hormonais associadas a essa síndrome e abole completamente a diarreia associada. Esse peptídeo não apenas inibe o esvaziamento gástrico como também induz um padrão de motilidade do intestino delgado em jejum, ou interdigestivo, em pacientes com a síndrome de *dumping*, de tal modo que o trânsito intestinal da refeição ingerida seja prolongado. Os efeitos colaterais associados à administração desse peptídeo sintético são relativamente benignos; no entanto, o agente é um pouco caro.

A intervenção cirúrgica pode se tornar necessária em menos de 1% dos pacientes nos quais ocorre uma falha na resposta às medidas conservadoras mencionadas previamente. O argumento fisiológico para a correção cirúrgica é melhorar a função do reservatório gástrico, reduzir o esvaziamento gástrico rápido ou, idealmente, obter ambos os objetivos. Apesar de terem sido empregados diversos procedimentos cirúrgicos para tratar o *dumping* precoce, o emprego de segmentos jejunais isoperistálticos ou anisoperistálticos teve o maior sucesso em lidar com esse problema, na maioria dos centros. Esse procedimento é executado utilizando-se uma alça de 10 a 20 cm de jejuno, e interpondo-a entre o estômago e o intestino delgado de uma

maneira isoperistáltica. Essa alça dilata-se ao longo do tempo e, portanto, promove a função de reservatório. Na abordagem anisoperistáltica, é utilizado um segmento jejunal de 10 cm de comprimento e o jejuno é rodado em torno do seu mesentério, de modo que sua extremidade distal seja anastomosada ao estômago e sua extremidade proximal ao intestino delgado. Essa reversão da peristalse permite à alça agir como um piloro substituto e retardar a taxa de esvaziamento gástrico. Outra técnica é a criação de uma anastomose de alça longa em Y de Roux para retardar o esvaziamento gástrico. Ainda precisa ser determinado se essa abordagem é superior ao uso de segmentos jejunais isoperistálticos ou anisoperistálticos.

Dumping *Tardio*

A síndrome do *dumping* tardio aparece duas a três horas após uma refeição e é muito menos comum do que o *dumping* precoce. O defeito básico nesse distúrbio também é o esvaziamento gástrico rápido; no entanto, ele está relacionado especificamente com a liberação rápida dos carboidratos dentro do intestino delgado. Quando os carboidratos são liberados no intestino delgado, eles são rapidamente absorvidos, resultando em hiperglicemia, o que desencadeia a liberação de grande quantidade de insulina para controlar a elevação na glicose sanguínea. Isso resulta, na verdade, em uma extrapolação, de tal modo que ocorre uma hipoglicemia profunda em resposta à insulina. Isso ativa a glândula adrenal a liberar catecolaminas, o que resulta em diaforese, tremores, tonturas, taquicardia e confusão mental. O complexo sintomático é indistinguível do choque insulínico ou hipoglicêmico.

Esses pacientes devem receber a recomendação de ingerir pequenas refeições frequentemente e reduzir sua ingesta de carboidratos. Alguns pacientes apresentaram certo benefício com pectina quer isoladamente ou em combinação com acarbose, um inibidor da α-glicosídeo inibidor da hidrolase que retarda a absorção dos carboidratos, por meio da diminuição da digestão intraluminar de amidos e de sacarose. Se as medidas conservadoras fracassam, o emprego de uma alça anisoperistáltica do jejuno entre a bolsa gástrica residual e o intestino tem se mostrado efetiva na resolução desse problema. A alça anisoperistáltica leva a um retardo no esvaziamento gástrico e também resulta em um achatamento na curva de tolerância à glicose para aliviar a sintomatologia hipoglicêmica.

Distúrbios Metabólicos

Numerosas consequências metabólicas surgem após procedimentos gástricos, mas são mais comuns e sérias após gastrectomia parcial do que vagotomia. A incidência pós-gastrectomia é muito maior se um procedimento à Bilroth II, em comparação ao Bilroth I, é usado na reconstrução. Em relação ao *dumping*, a gravidade desses distúrbios está diretamente relacionada com a extensão da ressecção gástrica.

O distúrbio metabólico mais comum que aparece após uma gastrectomia é a anemia. Dois tipos foram identificados, e um está relacionado com uma deficiência de ferro e o outro com uma diminuição do metabolismo da vitamina B_{12}. A anemia por deficiência de ferro é mais comum do que a anemia por deficiência de vitamina B_{12}. Mais de 30% dos pacientes submetidos a uma gastrectomia sofrem de anemia por deficiência de ferro. A causa exata ainda não é completamente compreendida, mas parece estar relacionada com uma combinação de redução na ingestão de ferro, absorção prejudicada do ferro e perda crônica subclínica de sangue secundária a uma mucosa gástrica hiperêmica, friável, envolvendo sobretudo as margens do estoma onde o estômago se conecta ao intestino delgado. Em geral, o acréscimo de suplementos de ferro à dieta do paciente corrige esse problema metabólico.

A anemia megaloblástica também pode ocorrer após a gastrectomia, especialmente quando mais de 50% do estômago foram removidos, como ocorre durante a gastrectomia subtotal. A anemia megaloblástica pela deficiência de vitamina B_{12} apenas raramente se desenvolve após uma gastrectomia parcial. A deficiência da vitamina B_{12} ocorre secundariamente à má absorção da substância devido à ausência da secreção do fator intrínseco no suco gástrico. Se um paciente desenvolver anemia macrocítica, os níveis séricos de vitamina B_{12} devem ser dosados. Se o nível de vitamina B_{12} for anormal, o paciente deve ser tratado com injeções intramusculares de cianocobalamina a cada três a quatro meses indefinidamente, já que a via oral não é confiável para sua administração. A outra causa de anemia macrocítica é a deficiência de folato, que é rara após a ressecção gástrica, mas pode coexistir com uma deficiência de ferro ou de vitamina B_{12}. A deficiência de folato geralmente pode ser corrigida pela suplementação dietética.

Outro distúrbio metabólico comum após a ressecção gástrica é a absorção prejudicada de gordura. Ocasionalmente a esteatorreia pode ser observada após a gastrectomia à Billroth II, e pode ocorrer como resultado de uma mistura inadequada de sais biliares e de lipase pancreática com a gordura ingerida devido ao *bypass* duodenal. Se isso ocorre, também pode ocorrer deficiência na captação das vitaminas lipossolúveis. No caso de uma esteatorreia, as enzimas de reposição pancreática frequentemente são eficazes na redução da perda de gordura.

Foram observadas osteoporose e osteomalacia após a ressecção gástrica, e elas parecem ser causadas pela deficiência de cálcio. Se também estiver presente uma má absorção de gordura, a má absorção de cálcio é agravada ainda mais, porque os ácidos graxos ligam-se ao cálcio. A incidência desse problema também aumenta com a extensão da ressecção gástrica, e geralmente está associada a uma gastrectomia à Billroth II. O desenvolvimento de uma doença óssea geralmente ocorre cerca de quatro a cinco anos após a operação. O tratamento desse distúrbio geralmente requer suplementos de cálcio (1 a 2 g/dia) juntamente com a vitamina D (500 a 5.000 unidades diariamente).

Síndromes Pós-gastrectomia Relacionadas com a Reconstrução Gástrica

Numerosos distúrbios podem surgir após a ressecção gástrica, como resultado da técnica empregada para o restabelecimento da continuidade gastrointestinal. Os pacientes que se submeteram a uma gastrectomia à Billroth II apresentam maior probabilidade de apresentar esses problemas do que aqueles submetidos a outros tipos de reconstrução. As síndromes da alça aferente e da retenção do antro ocorrem apenas em pacientes com este tipo de gastrectomia.

Síndrome da Alça Aferente

A síndrome da alça aferente ocorre como resultado de uma obstrução parcial da alça aferente, que é incapaz de esvaziar os seus conteúdos. Conforme mostrado na Figura 47-17, a síndrome da alça aferente pode ocorrer por diversas causas. Ela pode surgir secundariamente a um acotovelamento e a uma angulação do ramo aferente, a uma herniação interna por trás da alça eferente, à estenose da anastomose gastrojejunal, a uma torção redundante do ramo aferente com um vólvulo resultante ou a aderências envolvendo o ramo aferente. A síndrome geralmente ocorre quando o ramo aferente tem mais de 30 a 40 cm de comprimento e foi anastomosado ao remanescente gástrico de uma maneira pré-cólica. Apesar de poder ocorrer a síndrome da alça aferente aguda, ela em geral é encontrada cronicamente.

Após a obstrução do ramo aferente, ocorre um acúmulo da

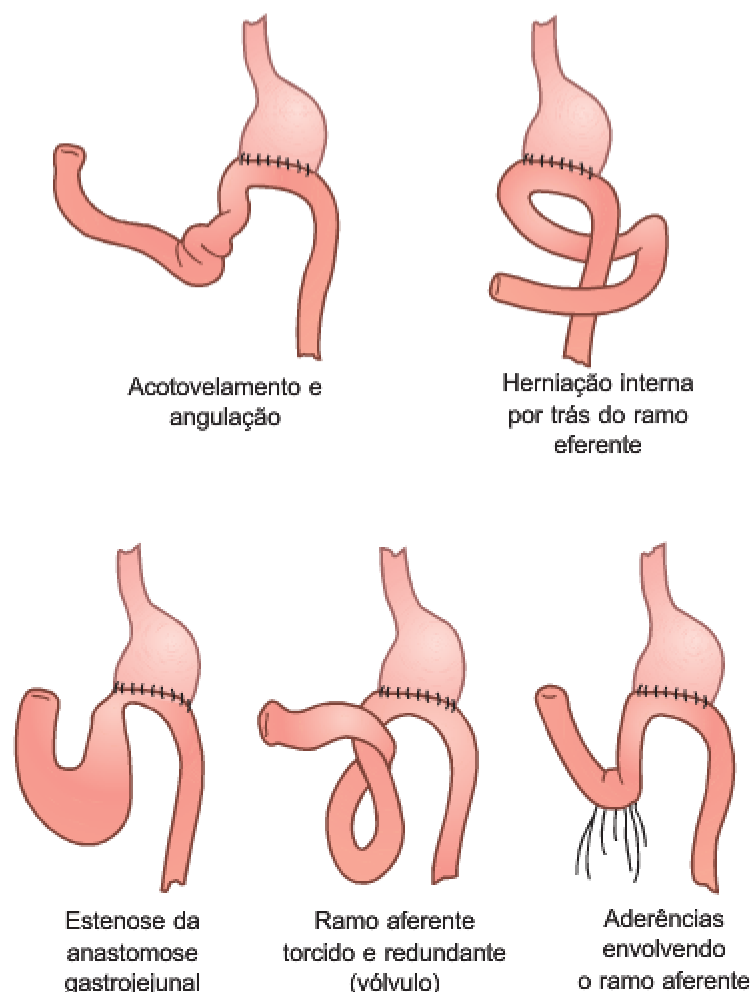


Figura 47-17 Causas da síndrome da alça aferente.

secreção pancreática e hepatobiliar dentro do ramo, resultando na sua distensão. Ocorrem secreções pancreática e hepatobiliar em resposta à ingestão de alimentos no remanescente gástrico ou passagem de alimento para dentro da alça eferente. O acúmulo dessas secreções resulta em distensão, o que causa desconforto epigástrico e cólicas. No caso de uma obstrução parcial, a pressão intraluminar aumenta para esvaziar de modo forçado os seus conteúdos dentro do estômago, resultando em vômitos biliosos, que frequentemente são em projétil, mas proporcionam alívio imediato dos sintomas. Não há alimento algum contido no vômito, pois a refeição ingerida já passou para dentro do ramo eferente. No caso de uma obstrução completa pode ocorrer necrose e perfuração da alça, pois a obstrução é uma alça fechada porque o duodeno proximalmente já foi fechado durante a gastrectomia à Billroth II. Nessa situação, nota-se uma dor abdominal constante, e ela pode ser mais pronunciada no quadrante superior direito, com irradiação para a área interescapular. Como qualquer obstrução intestinal completa, esta é uma emergência cirúrgica e requer atenção imediata. Na maioria dos pacientes com síndrome da alça eferente a obstrução é apenas parcial. A procura de atendimento médico pelo paciente dependente do grau de obstrução da alça aferente que está presente. Se a obstrução já está presente há um longo período, ela também pode ser agravada pelo desenvolvimento da síndrome da alça cega. Nessa situação, ocorre um hipercrescimento bacteriano na alça sem movimento, e as bactérias se ligam à vitamina B_{12} e aos ácidos biliares desconjugados. Isso resulta em uma deficiência sistêmica de vitamina B_{12}, com o desenvolvimento de anemia megaloblástica.

A forma aguda de obstrução da alça aferente, que é rara, pode ocorrer alguns dias após a intervenção cirúrgica ou pode se desenvolver de modo muito inesperado, anos após a gastrectomia à Billroth II. Em ambas as circunstâncias ela é causada pelo bloqueio agudo do ramo aferente, como o observado com o vólvulo ou com a herniação da alça aferente posterior ao ramo eferente. Se a obstrução resultante for do tipo em alça fechada, ela requer uma intervenção cirúrgica imediata. Uma massa abdominal palpável pode estar presente em aproximadamente um terço dos pacientes, apesar de a dor associada e o dolorimento em geral serem suficientemente fortes para indicar a necessidade de uma intervenção cirúrgica urgente.

Em contraste com o diagnóstico de obstrução aferente aguda, o diagnóstico de uma obstrução crônica da alça aferente pode ser mais problemática. Apesar de os sintomas poderem sugerir esse diagnóstico, algumas vezes é difícil estabelecê-lo. Ocasionalmente, a alça aferente dilatada pode ser visualizada nas radiografias simples do abdome ou um estudo contrastado com bário do estômago pode delinear a presença de uma alça obstruída. A incapacidade de se visualizar o ramo aferente na endoscopia também é sugestiva do diagnóstico. Os estudos por imagens da árvore hepatobiliar com radionuclídeos também têm sido empregados com certo sucesso no diagnóstico dessa síndrome. Normalmente, o radionuclídeo deve passar para dentro do estômago ou intestino delgado distal após ter sido excretado no ramo proximal. Se isso não ocorrer, deve ser considerada a possibilidade de uma obstrução de alça aferente. A utilidade médica dos estudos com radionuclídeos ainda permanece indeterminada.

Para ambas as formas de síndrome da alça aferente, aguda e crônica, indica-se a operação, pois trata-se de um problema mecânico, e não funcional. Um ramo aferente longo geralmente é o problema subjacente, e o tratamento, portanto, envolve a eliminação dessa alça. Alguns defendam a conversão da construção Billroth II em uma anastomose à Billroth I, enquanto outros advogaram uma êntero-enterostomia abaixo do estoma, o que é tecnicamente mais fácil. A criação de um Y de Roux também pode ser feito, mas uma vagotomia concomitante deve também ser realizada, para se prevenir uma ulceração marginal decorrente do desvio dos conteúdos duodenais por fora do estoma gastroentérico.

Obstrução da Alça Eferente

A obstrução da alça eferente é geralmente bastante rara. A causa mais comum de obstrução da alça eferente é a herniação do ramo por trás da anastomose da direita para a esquerda. Isso pode ocorrer tanto com as gastrojejunostomias pré-cólicas quanto retrocólicas. A preferência da herniação pela direção direita-esquerda provavelmente é o resultado do fato de que as gastrojejunostomias encontram-se à esquerda da massa principal do intestino delgado, tornando mecanicamente mais fácil a herniação ocorrer da direita para a esquerda. Com esse tipo de herniação, geralmente tudo o que ocorre é a obstrução do ramo eferente; no entanto, ela pode comprimir o mesentério do ramo aferente, comprometendo o seu suprimento sanguíneo ou obstruindo também o ramo aferente. A obstrução do ramo eferente pode ocorrer a qualquer momento após a operação; no entanto, mais de 50% dos pacientes ficam obstruídos no primeiro mês de pós-operatório. É difícil estabelecer o diagnóstico. As queixas iniciais podem incluir dor abdominal no quadrante superior esquerdo, que é de natureza em cólica, vômitos biliosos e distensão abdominal. O diagnóstico geralmente é estabelecido por um estudo contrastado do estômago com bário, com a impossibilidade de o bário penetrar no ramo eferente. A intervenção cirúrgica é quase sempre necessária, e consiste na redução da hérnia retroanastomótica e no fechamento do espaço retroanastomótico para prevenir a recorrência dessa condição.

Gastrite de Refluxo Alcalino

Após a gastrectomia, o refluxo de bile é razoavelmente comum. Em uma pequena percentagem de pacientes esse refluxo está associado a uma dor abdominal epigástrica grave, acompanhada de vômitos biliosos e perda de peso. Ela geralmente não é aliviada por alimentos ou antiácidos. O vômito pode ocorrer a qualquer momento durante o dia ou à noite, e pode até mesmo acordar os pacientes durante o sono. Apesar de o diagnóstico poder ser feito pela obtenção cuidadosa do histórico, a cintilografia com HIDA geralmente é diagnóstica, demonstrando a secreção biliar dentro do estômago e até mesmo dentro do esôfago em casos graves. A endoscopia pode também ser realizada, realizando-se múltiplas biópsias do estoma, e o líquido gástrico pode ser analisado para as concentrações de ácido biliar. Na endoscopia, a mucosa frequentemente é friável e de cor vermelho vivo, e ulcerações superficiais da mucosa podem ser notadas na microscopia. A anemia por deficiência de ferro e a perda de peso também são comuns.

A maior parte dos pacientes que sofrem de gastrite por refluxo alcalino foi submetida à ressecção gástrica com anastomose à Billroth II. A sintomatologia pode ocorrer a qualquer tempo após a operação. Apesar de o refluxo biliar parecer ser o evento incitante, numerosas questões permanecem sem resposta no que diz respeito ao papel da bile na sua patogênese. Por exemplo, muitos pacientes apresentam refluxo de bile para dentro do estômago após a gastrectomia sem nenhum sintoma. Além do mais, não há nenhuma correlação nítida entre o volume de bile ou sua composição e o desenvolvimento subsequente de gastrite por refluxo alcalino. Apesar de ser claro que a síndrome realmente existe, é preciso cautela para se estar seguro de que ela não seja superdiagnosticada. Uma vez que se faça um diagnóstico, a terapia é direcionada para o alívio dos sintomas. Infelizmente, a maior parte das terapias que foram tentadas para o tratamento da gastrite por refluxo alcalino não mostrou qualquer benefício constante. Portanto, para aqueles pacientes com sintomas intratáveis recomenda-se a intervenção cirúrgica. O procedimento cirúrgico de escolha geralmente significa a conversão da anastomose à Billroth II em uma gastrojejunostomia em Y de Roux, na qual o ramo de Roux é alongado de 41 para 46 cm.

Síndrome do Antro Retido

Pelo fato de a mucosa antral poder estender-se 0,5 cm além do músculo pilórico, a síndrome do antro gástrico retido pode ocorrer após gastrectomia parcial, mesmo se a ressecção for executada além do esfíncter pilórico. Uma anastomose à Billroth II, portanto, pode resultar no desenvolvimento de uma síndrome do antro retido, se for deixado antro residual no coto duodenal. Nessa situação, o antro retido é continuamente banhado em pH alcalino das secreções duodenais, pancreáticas e biliares que, por sua vez, estimulam a liberação de grande quantidade de gastrina, com um resultante aumento na secreção ácida. Essa circunstância altamente ulcerogênica é responsável por aproximadamente 9% das úlceras recorrentes após uma operação prévia para doença ulcerosa péptica e está associada a uma incidência de ulceração recorrente que chega a 80%. Ela pode ser eliminada se a confirmação por biópsia da mucosa duodenal for obtida após a ressecção da parte proximal do duodeno, no momento da gastrectomia à Billroth II.

Em pacientes que desenvolvem uma úlcera recorrente após gastrectomia prévia para a doença ulcerosa na qual foi realizada uma anastomose à Billroth II, uma cintilografia com tecnécio pode ser útil no diagnóstico de antro retido. Em pacientes com antro retido essa cintilografia demonstra um "ponto quente" adjacente à área onde ocorre a captação normal de tecnécio pela mucosa gástrica do restante do estômago. Se for diagnosticado um antro retido, o bloqueio do receptor H_2 ou os inibidores da bomba de prótons podem se mostrar úteis no controle da hipersecreção ácida. Se isso for ineficaz, é indicada a conversão do Billroth II em Billroth I ou a excisão do tecido antral retido no coto duodenal.

Síndromes Pós-vagotomia

Diarreia Pós-vagotomia

Aproximadamente 30% ou mais dos pacientes sofrem de diarreia após uma operação gástrica. Para a maioria dos pacientes ela não é grave e, geralmente, desaparece nos primeiros três a quatro meses. Para alguns pacientes, a diarreia é parte da síndrome de *dumping* previamente descrita. No entanto, a vagotomia também está associada a alterações na frequência das evacuações. Relatou-se que a vagotomia troncular resulta em um aumento na frequência das evacuações diárias em 30% a 70% dos pacientes. Em alguns, a diarreia pode ocorrer duas ou três vezes por semana ou manifestar-se uma ou duas vezes por mês. Em outros, ela pode ser mais explosiva e resultar em roupas sujas. Na maioria dos pacientes com diarreia pós-vagotomia os seus sintomas desaparecem com o passar do tempo. Nos pacientes nos quais os sintomas persistem, a colestiramina, uma resina de troca aniônica que absorve sais biliares e torna-os inabsorvíveis e inativos, pode diminuir significativamente a gravidade da diarreia. No entanto, pelo fato de que a diarreia pós-vagotomia ser geralmente autolimitada, o tratamento deve ser sintomático. O tratamento com a colestiramina deve mostrar sinais de melhoria uma a quatro semanas após o início do tratamento. Quatro gramas de colestiramina com as refeições, três vezes ao dia, seguidos por um ajuste para uma dose de manutenção, devem reduzir as evacuações a uma a duas vezes por dia. Apenas em raros casos a terapia cirúrgica é necessária para a diarreia pós-vagotomia. Quando a diarreia permanece incapacitante durante pelo menos um ano após a operação gástrica inicial, a diarreia falha em responder à terapia com colestiramina, e outras causas foram excluídas, indica-se a operação. Isso não deve envolver mais do que 1% de todos os pacientes que se submeteram à vagotomia. O procedimento cirúrgico de escolha é a interposição de 10 cm de um segmento anisoperistáltico de jejuno, 70 a 100 cm do ligamento de Treitz. Isso levou a um alívio sustentado da diarreia na maioria dos pacientes submetidos à operação.

Atonia Gástrica Pós-vagotomia

Após a vagotomia, o esvaziamento gástrico fica retardado. Isso é verdade tanto para as vagotomias tronculares quanto para as seletivas, mas não no caso da vagotomia superseletiva ou de células parietais. Com a vagotomia seletiva ou troncular, os pacientes perdem a função de bomba antral e, portanto, eles apresentam redução na sua capacidade de esvaziar os sólidos. Em contraste, o esvaziamento dos líquidos fica acelerado devido à perda do relaxamento receptivo no estômago proximal, que regula o esvaziamento de líquidos. Embora a maioria dos pacientes submetidos a uma vagotomia e a um procedimento de drenagem acabem por conseguir esvaziar adequadamente o estômago, alguns pacientes apresentam estase gástrica persistente que resulta em retenção do alimento dentro do estômago por várias horas. Isso pode ser acompanhado de uma sensação de plenitude e, ocasionalmente, dor abdominal. Em casos ainda mais raros, isso pode estar associado a uma osbtrução funcional do trato de saída gástrico. O diagnóstico de gastroparesia é confirmado pela avaliação cintigráfica do esvaziamento gástrico. No entanto, outras causas de atraso no esvaziamento gástrico, como a diabetes melito, o desequilíbrio eletrolítico, a toxicidade medicamentosa e os distúrbios neuromusculares, precisam também ser excluídas. Além disso, uma causa mecânica de obstrução da saída do trato gástrico, como as aderências pós-operatórias, a obstrução da alça aferente ou eferente e as

herniações internas, precisa ser descartada. O exame endoscópico do estômago também precisa ser realizado para se descartar qualquer obstrução anastomótica. Naqueles pacientes com obstrução funcional da saída do trato gástrico e gastroparesia documentada geralmente se emprega a farmacoterapia. Os agentes mais empregados são os pró-cinéticos, como a metoclopramida e a eritromicina. A metoclopramida exerce seu efeito pró-cinético agindo como antagonista da dopamina e tem efeitos intensificadores colinérgicos resultantes da facilitação da liberação de acetilcolina dos neurônios colinérgicos entéricos. Em contrapartida, a eritromicina acelera acentuadamente o esvaziamento gástrico pela sua ligação aos receptores da motilina nas células de músculos lisos gastrointestinais, onde ela age como um agonista da motilina. Um desses dois agentes geralmente é suficiente para intensificar o tônus gástrico e melhorar o esvaziamento gástrico.

Secção Vagal Incompleta

Quando se realiza uma vagotomia, é importante denervar a porção de secreção ácida do estômago. Se não for adequadamente realizada, a vagotomia predispõe o paciente ao possível desenvolvimento de úlcera recorrente. O tipo de vagotomia realizado influencia na probabilidade desse problema. Na vagotomia superseletiva, a vagotomia incompleta raramente é um problema devido à dissecção meticulosa durante esse procedimento. Em contrapartida, a vagotomia troncular pode estar associada a uma secção incompleta devido à variabilidade no tamanho dos dois troncos e das suas posições anatômicas. Cada um dos nervos vagos pode ser incompletamente seccionado durante a vagotomia troncular, apesar de o nervo vago direito ser mais seccionado de maneira inadequada do que o esquerdo. Em contrapartida com o nervo vago esquerdo, que em geral envolve a superfície anterior do esôfago, o nervo vago direito fica no interior do tecido periesofagiano, levando potencialmente a uma secção incompleta. A confirmação histológica da secção vagal diminui a incidência de vagotomia incompleta.

GASTRITE DE ESTRESSE

A gastrite de estresse tem sido denominada *ulcerações de estresse*, *gastrite erosiva de estresse* e *gastrite hemorrágica*. Essas lesões podem levar a um sangramento gástrico ameaçador à vida e, por definição, ocorrem após trauma físico, choque, sepse, hemorragia, insuficiência respiratória. Elas se caracterizam por múltiplas erosões superficiais (não ulcerantes) que começam na porção proximal ou secretora de ácido do estômago e progridem distalmente. Elas também podem ocorrer no caso de uma doença do sistema nervoso central, como a úlcera de Cushing, ou como resultado de uma lesão por queimadura térmica que envolva mais de 30% da superfície corporal (úlcera de Curling).

As lesões por gastrite de estresse tipicamente se modificam com o passar do tempo. Elas podem ser detectadas dentro de horas após as lesões e são consideradas precoces se aparecerem nas primeiras 24 horas. Essas lesões precoces tipicamente são múltiplas, rasas e com áreas discretas de eritema, juntamente com a hemorragia focal ou um coágulo aderente. Se a lesão apresentar uma erosão para dentro da submucosa, que contém o suprimento sanguíneo, isso pode resultar em um sangramento franco. Na microscopia, essas lesões aparecem como hemorragias mucosas em formato de cunha, com necrose de coagulação das células mucosas superficiais. Elas quase sempre são observadas no fundo do estômago e apenas raramente na parte distal do estômago. A gastrite de estresse aguda pode ser classificada como tardia se houver reação tecidual, organização ao redor de um coágulo, ou se um exsudato inflamatório está presente. Esse quadro pode ser visualizado pela microscopia 24 a 72 horas após o trauma. As lesões tardias parecem idênticas à mucosa em regeneração ao redor de uma úlcera gástrica em cicatrização. Ambos os tipos de lesão podem ser visualizados endoscopicamente.

Fisiopatologia

Apesar de os mecanismos precisos responsáveis pelo desenvolvimento de gastrite de estresse não serem completamente elucidados, as evidências atuais sugerem uma etiologia multifatorial. Essas lesões gástricas induzidas pelo estresse parecem precisar da presença de ácido. Outros fatores que podem predispor ao desenvolvimento dessas lesões incluem mecanismos de defesa da mucosa diminuídos em face do ácido luminar, como redução no fluxo sanguíneo, redução no muco, redução na secreção de bicarbonato pelas células mucosas ou redução nas prostaglandinas endógenas. Todos esses fatores tornam o estômago mais suscetível ao dano proveniente do ácido luminar, com a resultante gastrite hemorrágica. O estresse é considerado presente quando ocorre hipóxia, sepse ou falência dos órgãos. Quando está presente um estresse, acredita-se que a isquemia da mucosa seja o principal fator responsável pela degradação desses mecanismos de defesa normais. Nesse caso, o ácido luminar é então capaz de danificar a mucosa comprometida. Existem poucas evidências que sugiram que aumentada secreção gástrica de ácido ocorra nessa situação. No entanto, a presença de ácido luminar parece ser um prerrequisito para essa forma de gastrite se desenvolver. Além do mais, a neutralização completa do ácido luminar ou a terapia antissecretora impede o desenvolvimento de gastrite de estresse experimental.

A frequência da hemorragia ameaçadora à vida pela gastrite de estresse parece estar diminuindo, e isso pode estar relacionado com melhorias na nossa capacidade de tratar os pacientes criticamente enfermos. Portanto, existem poucos estudos bem-projetados, prospectivos, randomizados para identificar os fatores de risco para os pacientes sob ameaça de desenvolver esse processo patológico. Com os estudos que foram realizados com um número limitado de pacientes, outros fatores de risco ou condições clínicas predisponentes foram identificados. Estes incluem a presença de síndrome respiratória do adulto, múltiplos traumas, grande queimadura ultrapassando 35% da área de superfície corporal, insuficiência renal oligúrica, necessidade de grande transfusão, disfunção hepática, hipotensão, procedimentos cirúrgicos prolongados e sepse por qualquer fonte. Também se identificou uma correlação direta entre a hemorragia gastrointestinal superior aguda e a gravidade da doença crítica subjacente.

A maioria dos estudos provavelmente subestima a real incidência de gastrite de estresse, a menos que seja realizada uma endoscopia, pois pelo menos um estudo mostrou que as erosões gástricas estão presentes em quase todos os pacientes com lesão ameaçadora à vida. A principal condição predisponente parece ser a sepse. As grandes queimaduras térmicas também aumentam significativamente o risco para o desenvolvimento de gastrite de estresse. Em pacientes com queimaduras graves, um estudo demonstrou que as erosões gástricas estão presentes em 93% desses pacientes na endoscopia, e que a ocorrência de hemorragia gastrointestinal superior aguda e grave foi de cerca de 25% a 50%.

Manifestação e Diagnóstico

Mais de 50% dos pacientes desenvolvem sua gastrite de estresse um a dois dias após um evento traumático. O único sinal clínico pode ser um sangramento gastrointestinal superior indolor, que pode apresentar um início retardado. O sangramento geral-

mente é lento e intermitente, e pode ser detectado por apenas umas poucas gotas de sangue na sonda nasogástrica ou uma queda inexplicável da hemoglobina. Ocasionalmente, pode haver uma profunda hemorragia gastrointestinal superior que é acompanhada de hipotensão e hematêmese. As fezes geralmente são positivas para o teste do guáiaco, apesar de a melena e a hematoquezia serem raras. A endoscopia é necessária para confirmar o diagnóstico e diferenciar a gastrite de estresse de outras fontes de hemorragia gastrointestinal.

Terapia

Qualquer paciente com sangramento gastrointestinal superior precisa de reposição de líquidos imediata e definitiva, com a correção de qualquer anormalidade da coagulação ou plaquetária. Se for necessário sangue, ele então deve ser administrado sem demora, e se houver anormalidades específicas da coagulação ou deficiências plaquetárias, da mesma maneira devem ser administrados o plasma fresco congelado e as plaquetas. Em pacientes que estejam sendo tratados para sepse, deve-se administrar antibióticos de amplo espectro em conjunção com o controle da fonte de infecção. O tratamento da sepse subjacente exerce um papel importante no tratamento das erosões gástricas subjacentes. A lavagem do estômago com solução salina, por meio de uma sonda nasogástrica, ajuda a remover qualquer sangue represado e previne a distensão gástrica que estimula a liberação de gastrina. A descompressão nasogástrica também remove substâncias nocivas, como a bile e o suco pancreático, que, potencialmente, poderiam comprometer ainda mais o estômago. Mais de 80% dos pacientes que se apresentam com hemorragia gastrointestinal superior param de sangrar com o emprego dessa abordagem. Uma vez que o aspirado da sonda nasogástrica esteja limpo, indicando que o sangramento cessou, o pH gástrico intraluminar deve ser mantido acima de 5,0 com os agentes antissecretores. Geralmente isso envolve a utilização de inibidores da bomba de prótons ou, alternativamente, os antagonistas do receptor H_2, com ou sem terapia antiácida combinada. Existem poucas evidências sugerindo que a endoscopia com eletrocautério ou coagulação por sonda de aquecimento apresente qualquer benefício na terapia do sangramento pela gastrite aguda de estresse. No entanto, alguns estudos sugerem que o sangramento agudo pode ser eficazmente controlado pela infusão seletiva de vasopressina na circulação esplâncnica via artéria gástrica esquerda. A vasopressina é administrada por infusão contínua através do cateter a uma velocidade de 0,2 a 0,4 UI/min, durante um período máximo de 48 a 72 horas. Se o paciente tiver uma doença cardíaca ou hepática subjacente, não se deve utilizar a vasopresssina. Apesar de a vasopressina poder diminuir a perda de sangue, não se demonstrou que resulte em melhora da sobrevida. Outras técnicas angiográficas que podem ser empregadas incluem a embolização da artéria gástrica esquerda se o sangramento for identificado na angiografia. No entanto, o extenso plexo de vasos arteriais submucosos dentro do estômago torna essa abordagem menos atraente e não tão bem-sucedida.

O sangramento que recorre ou persiste precisando de mais de seis unidades de sangue (3.000 mL) é uma indicação para a operação. Pelo fato de a maioria das lesões estar na parte proximal ou no fundo do estômago, deve ser executada uma gastrotomia anterior longa nessa área. Deve-se remover completamente sangue do lúmen gástrico e inspecionar a superfície mucosa à procura de pontos de sangramento. As áreas de sangramento são suturadas com pontos de sutura em forma-de-oito, que penetram profundamente na parede gástrica. A maioria das erosões superficiais não está sangrando ativamente e, portanto, não precisa de ligadura, a menos que se visualize um vaso sanguíneo na sua base. A operação é completada fechando-se a gastrotomia anterior e, então, realizando-se uma vagotomia troncular e uma piloroplastia para reduzir a secreção ácida. A incidência de ressangramento é de menos de 5%, se os pontos sangrantes forem cuidadosamente pesquisados e suturados. Menos comumente, uma gastrectomia parcial em combinação com vagotomia é realizada. Raramente, e apenas em pacientes com hemorragia ameaçadora à vida, refratária a outras formas de terapia, a gastrectomia total deverá ser realizada.

Profilaxia

Devido à elevada mortalidade nos pacientes com gastrite aguda de estresse que desenvolvem hemorragia gastrointestinal superior maciça, os pacientes de alto risco devem ser tratados profilaticamente. Pelo fato de a isquemia mucosa poder alterar numerosos mecanismos de defesa que possibilitam ao estômago suportar os irritantes luminares e se proteger contra as lesões, deve-se empregar todos os esforços para corrigir qualquer déficit de perfusão proveniente do choque.

A sepse precisa ser controlada com antibióticos e controle da fonte; o suporte ventilatório precisa ser otimizado, além da correção de quaisquer anormalidades ácido-básicas ou eletrolíticas sistêmicas; e os pacientes precisam de nutrição adequada, preferivelmente por via enteral que é associada a menos complicações infecciosas. Além da otimização dos cuidados ao paciente, várias terapias clínicas estão disponíveis para a profilaxia, e a maioria visa a neutralização ou prevenção da secreção ácida.

Os pacientes sob risco para a gastrite de estresse na UTI parecem ser pacientes com falência respiratória e coagulopatia subjacente[25]. Para pacientes que não apresentam coagulopatia ou precisem de ventilação mecânica durante menos de 48 horas, um estudo sugeriu que a profilaxia da gastrite de estresse era desnecessária.[25]

Os antiácidos podem ser administrados como profilaxia para a gastrite de estresse, e apresentam uma eficácia de 96%. Isso geralmente requer a administração horária de antiácidos (30 a 60 mL) pela sonda nasogástrica para manter o pH gástrico acima de 3,5. Se o pH puder ser mantido acima de 5,0, mais de 99,9% do ácido será neutralizado e a pepsina ficará inativa. É interessante notar que em uma revisão de dados coletados de 16 estudos prospectivos (2.133 pacientes), 3,7% dos pacientes que receberam antiácidos apresentavam evidências de perda sanguínea *versus* 17,4% que receberam cimetidina para a profilaxia contra gastrite de estresse e 27,3% para aqueles que receberam placebo. Portanto, parece não haver vantagem significativa dos bloqueadores H_2 em relação aos antiácidos. De fato, a maioria dos estudos demonstrou que é mais fácil manter um pH maior que 5 com os antiácidos do que com as doses intermitentes padrão dos antagonistas do receptor H_2. No entanto, dados recentes sugerem que as infusões contínuas de antagonistas do receptor H_2 proporcionam manutenção mais consistente do pH gástrico intraluminar do que as infusões intermitentes padrão.

Permanece indeterminado se a infusão contínua dos antagonistas do receptor H_2 apresenta um melhor resultado clínico ou melhora a segurança da droga. No entanto, os antagonistas do receptor H_2 apresentam quase 97% de eficácia quando empregados como profilaxia clínica para a gastrite de estresse.

O sucralfato também tem sido usado como profilaxia contra a gastrite de estresse e, como os antiácidos e os antagonistas do receptor H_2, é muito eficaz, dentro de uma variação de 90% a 97%. O sucralfato, dado 1 g a cada seis horas, parece ser tão eficaz quanto os antiácidos ou a cimetidina. Essa forma de profilaxia apresenta o efeito adicional de permitir que o estômago mantenha seu pH normal e, portanto, previne o hipercrescimento bacteriano. Esse último efeito pode ser benéfico, pois vários estudos sugeriram que a alcalinização luminar gás-

trica predispõe o estômago ao hipercrescimento bacteriano e a uma subsequente pneumonia nosocomial. As prostaglandinas exógenas também foram utilizadas como uma forma de profilaxia contra a gastrite de estresse, apesar de sua eficácia parecer ser muito menor do que a dos demais agentes.

NEOPLASIA GÁSTRICA

Tumores Benignos

Pólipos Gástricos

Os pólipos gástricos são geralmente um achado incidental na endoscopia, detectados em 2% a 3% das avaliações endoscópicas. Os pólipos nas glândulas fúndicas constituem 47% de todos os pólipos gástricos e não apresentam potencial maligno. Tipicamente, eles apresentam-se como lesões sésseis de 2 a 3 mm no corpo e no fundo, mais comumente na mucosa gástrica saudável. Na maioria dos casos são esporádicos, mas podem ocorrer em 53% dos pacientes com polipose adenomatosa familiar ou síndrome de Gardner. Apesar de os pólipos em si mesmos serem não neoplásicos, estudos retrospectivos relataram neoplasias colorretais em mais de 60% dos pacientes com pólipos de glândulas fúndicas.[26]

Os pólipos hiperplásicos estão entre os mais observados e representam de 28% a 75% de todos os pólipos gástricos. As lesões tipicamente têm menos de 1,5 cm de tamanho e provêm de uma gastrite crônica atrófica em 40% a 75% das vezes. Mais comumente, a gastrite crônica atrófica é secundária à infecção pelo *H. pylori*, podendo seu tratamento resultar na regressão do pólipo. Apesar de o pólipo hiperplásico em si mesmo ser não neoplásico, ocasionalmente podem se desenvolver alterações displásicas no pólipo. Detecta-se um adenocarcinoma franco em 2% dos pólipos hiperplásicos. Quando detectados, indica-se uma polipectomia endoscópica para exame histológico.

Os pólipos adenomatosos apresentam um risco distinto para malignidade. Eles são responsáveis por 10% de todos os pólipos gástricos e, mais comumente, são antrais, sésseis, solitários e com erosões. Os adenomas podem apresentar-se como tubulares, túbulo-vilosos ou vilosos. O adenocarcinoma gástrico pode ser encontrado em 21% dos casos, tendo risco aumentado se o tamanho é maior e a histologia, vilosa. Os pólipos com mais de 4 cm de diâmetro podem abrigar um carcinoma em 40% das vezes. Constataram-se carcinomas focais em 6% dos adenomas tubulares achatados e em 33% dos adenomas vilosos e túbulo-vilosos. Além disso, a presença de adenomas gástricos é um marcador para o risco aumentado de desenvolvimento do adenocarcinoma em outra parte do estômago. Foram relatados carcinomas coincidentes em 8% a 59% dos casos.[27] A polipectomia endoscópica é um tratamento suficiente, se todo o pólipo for removido e não houver câncer invasivo no espécime. A excisão cirúrgica é recomendada para as lesões sésseis com mais de 2 cm, pólipos nos quais são encontradas áreas de tumores invasivos ou pólipos que sejam sintomáticos secundariamente à dor ou sangramento. Devido ao risco aumentado de carcinoma gástrico coincidente, esses pacientes devem ser acompanhados de perto por endoscopias seriadas.

Pâncreas Ectópico

O tecido pancreático ectópico surge durante o desenvolvimento embrionário, durante a fusão dos brotos pancreáticos dorsais e ventrais. O tecido pancreático ectópico é implantado na parede intestinal e levado para sua localização final. A incidência de tecido pancreático ectópico é de 1% a 2% nas séries de autópsia, com 70% dos casos ocorrendo no estômago, duodeno e jejuno. A maioria dos pacientes com tecido pancreático ectópico no estômago é assintomática, enquanto outros se apresentam com sintomas similares aos de uma doença ulcerosa péptica. Os sintomas de apresentação mais comuns são dor abdominal (45%), desconforto epigástrico (12%), náuseas e vômitos (10%) e sangramento (8%). A massa pode ser visualizada na endoscopia gastrointestinal superior; no entanto, o diagnóstico tissular pode ser difícil, devido a uma localização submucosa dos restos. A ultrassonografia endoscópica (USE) pode ser um coadjuvante útil para o diagnóstico, assim como para a biopsia orientada. Os restos pancreáticos que causam sintomas são tratados por excisão cirúrgica.

Tumores Malignos

Adenocarcinoma

Epidemiologia

O carcinoma gástrico era o câncer mais comum no mundo inteiro na década de 1980, e agora é ultrapassado apenas pelo câncer pulmonar como a principal causa de morte por câncer. Há variações geográficas substanciais na incidência de carcinoma gástrico internacionalmente, com taxas mais altas no Japão e algumas partes da América do Sul, e taxas menores na Europa Ocidental e nos Estados Unidos.

O câncer gástrico é o 14º câncer mais comum nos Estados Unidos, e sua incidência vem se reduzindo ao longo dos últimos 70 anos. Cerca de 22.000 pacientes são diagnosticados com câncer gástrico a cada ano, dos quais 11.500 morrerão. O câncer gástrico nos Estados Unidos é duas vezes mais comum em homens do que em mulheres, e a incidência é maior entre os homens negros americanos do que entre os homens brancos[28]. A incidência também aumenta com a idade, fazendo um pico na sétima década de vida. Estudos de populações migrantes de áreas de alta incidência para áreas de baixa incidência sugerem que a exposição ambiental, assim como outros fatores culturais ou genéticos, influencia na predisposição ao câncer gástrico. O risco de câncer gástrico em indivíduos que migraram de áreas de mais alto risco no Japão persistiu mesmo quando eles adotaram uma dieta ocidental. No entanto, os filhos que adotaram uma dieta no estilo ocidental tinham um risco acentuadamente diminuído. Houve um desvio considerável no sítio de câncer gástrico, do estômago distal para o estômago mais proximal, nas últimas décadas. A incidência de adenocarcinoma da cárdia gástrica aumentou progressivamente, enquanto reduziu-se a incidência de câncer em outros subsítios anatômicas. O aumento foi mais notável em homens brancos e, possivelmente, está ligado a um histórico de tabagismo ou alcoolismo inveterado.

Fatores de Risco

A maioria dos estudos epidemiológicos que investigam o papel da dieta em relação ao desenvolvimento do câncer gástrico associa as dietas a baixo teor de proteína e gordura animal, alto teor de carboidratos complexos, grande quantidade de carnes e peixes salgados e alto teor de nitratos ou *H. pylori* na água portável, a um risco aumentado de câncer gástrico. Parece que a ingesta por longo prazo de nitratos nos alimentos secos, defumados e salgados contribui para esse risco aumentado. Os nitratos são convertidos em um nitrito carcinogênico pelas bactérias. Tais bactérias podem ser introduzidas pelo consumo de alimentos parcialmente decompostos, uma prática mundialmente muito mais comum nos estratos socioeconômicos inferiores. Reciprocamente, o consumo de vegetais crus, frutas cítricas e pães com alto teor de fibras está associado a um risco menor de câncer gástrico. O ácido ascórbico e o β-caroteno encontrados em frutas e vegetais agem como antioxidantes, enquanto o ácido ascórbico pode também prevenir a conversão de nitratos a nitritos (Tabela 47-6).

Tabela 47-6 Fatores Associados a um Risco Aumentado de Desenvolvimento de Câncer do Estômago

Nutricional
Consumo baixo de gorduras ou de proteínas
Carne ou peixe salgados
Consumo elevado de nitratos
Elevado consumo de carboidratos complexos
Ambiental
Preparo alimentar pobre (defumado, salgado)
Falta de refrigeração
Água de bebida de má qualidade (água de poço)
Tabagismo
Social
Classe social baixa
Clínico
Operação gástrica prévia
Infecção pelo *Helicobacter pylori*
Atrofia gástrica e gastrite
Pólipos adenomatosos
Gênero masculino

Outros fatores associados a um risco aumentado de câncer gástrico incluem baixo estrato socioeconômico (exceto no Japão), tabagismo, sexo masculino e infecção pelo *H. pylori*. A presença de anticorpos IgG contra o *H. pylori* em uma determinada população correlaciona-se com a incidência local e as taxas de mortalidade do câncer gástrico. Diferentes cepas desse organismo desencadeiam níveis diferentes de resposta de anticorpos. Por exemplo, a infecção com a cepa cagA desencadeia mais inflamação mucosa do que as cepas cagA negativas e também confere um risco maior para o desenvolvimento de câncer gástrico[29]. Os fatores genéticos do hospedeiro também tendem a exercer um papel pelo qual os indivíduos com a infecção pelo *H. pylori* desenvolverão câncer gástrico. Os polimorfismos de agrupamento do gene interleucina-1, que intensificam a produção da interleucina-1β, estão associados a um risco aumentado de hipocloridria induzida pelo *H. pylori* e, logo, câncer gástrico[30]. Portanto, o agrupamento familiar de infecção pelo *H. pylori* associado aos polimorfismos genéticos herdados ligados à hipocloridria pode explicar o aumento no risco de câncer em indivíduos com histórico familiar de câncer gástrico.

Balfour foi o primeiro a descrever uma correlação entre operação gástrica para doença benigna e o subsequente desenvolvimento de câncer gástrico, em 1922. Meta-análises subsequentes corroboram a conclusão de que existe um risco aumentado de câncer no remanescente gástrico em pacientes com gastrectomia parcial prévia. No entanto, o risco é observado apenas após uma latência de 15 anos, e está aumentado em pacientes operados por úlceras gástricas, mas não duodenais. A incidência de processo maligno varia de 2% a 6% nos remanescentes gástricos, e uma variedade de fatores causadores foi proposta a incluir refluxo gástrico duodenal alcalino, bem como componentes de N-nitroso aumentados secundários ao supercrescimento bacteriano. O desenvolvimento de gastrite atrófica juntamente com gastrite cística profunda pode ser associado a displasia em 5% dos pacientes, para os quais é indicada a endoscopia de vigilância.

Os pacientes com anemia perniciosa também estão sob risco aumentado de desenvolvimento de câncer gástrico. A anemia perniciosa é uma gastrite autoimune da mucosa oxíntica e aumenta o risco de câncer gástrico, como fazem outros tipos de inflamação crônica. A acloridria é a característica definidora dessa condição, pois a reação autoimune destroi as células principais e parietais. A mucosa se torna muito atrófica e desenvolve metaplasia antral e intestinal. O risco relativo para um paciente com anemia perniciosa que desenvolve câncer gástrico é de aproximadamente 2,1 a 5,6.

A presença de pólipos gástricos pode aumentar o risco de um paciente para o câncer gástrico. Os pólipos hiperplásicos, o tipo histológico mais comum, são benignos. No entanto, sua presença está associada a um risco aumentado de câncer gástrico, pois eles formam-se em estômagos com gastrite estabelecida, um fator de risco conhecido para o carcinoma.

Os pólipos adenomatosos apresentam claro risco para o desenvolvimento de malignidade do pólipo. A atipia mucosa é frequente, e observou-se a progressão de displasia para o carcinoma *in situ*. O risco para o desenvolvimento de carcinoma é de aproximadamente 10% a 20% e aumenta com o tamanho crescente do pólipo. A remoção endoscópica indicada para as lesões pedunculadas é suficiente se o pólipo for completamente removido e não existirem focos de câncer invasivo no exame histológico. Se o pólipo for maior do que 2 cm ou for séssil, ou apresentar foco comprovado de carcinoma invasivo, justifica-se a excisão cirúrgica.

Recentemente foram identificadas várias alterações genéticas associadas ao adenocarcinoma gástrico. Essas alterações podem ser classificadas como a ativação de oncogenes, a inativação dos genes de supressão tumoral, a redução da adesão celular, a reativação da telomerase e a presença de instabilidade microssatélite. O proto-oncogene c-met é o receptor para o fator de crescimento do hepatócito, e frequentemente é hiperexpresso no câncer gástrico, assim como os oncogenes k-*sam* e c-*erbB2*. Relatou-se a inativação dos genes supressores tumorais *p53* e *p16* nos cânceres difuso e no tipo intestinal, enquanto os genes de mutação da polipose adenomatosa coli (*APC*) tendem a ser mais frequentes nos cânceres gástricos do tipo intestinal. Além disso, pode ser encontrada uma redução ou uma perda na molécula de adesão celular E-cadherina em aproximadamente 50% dos cânceres gástricos do tipo difuso[31]. A instabilidade microssatélite pode ser encontrada em cerca de 20% a 30% dos cânceres gástricos tipo intestinal. Os microssatélites são extensões de DNA nas quais um motivo curto (1 a 5 nucleotídeos) é repetido várias vezes. A instabilidade do microssatélite reflete um ganho ou uma perda de unidades de repetição em um alelo microssatélite da linhagem germinativa, indicando a expansão clonal típica de uma neoplasia.

Patologia

Noventa e cinco por cento de todas as neoplasias gástricas malignas são adenocarcinomas. Outros tipos histológicos incluem o carcinoma de células escamosas, o adenoacantoma, os tumores carcinoides, os tumores estromais gastrointestinais (GISTs) e o linfoma. Foram propostos numerosos esquemas de classificações patológicas do câncer gástrico. O sistema de classificação de Borrmann foi desenvolvido em 1926 e permanece útil atualmente, para a descrição dos achados endoscópicos. O sistema de Borrmann divide o carcinoma gástrico em cinco tipos, dependendo da aparência macroscópica da lesão. O tipo 1 de Borrmann representa lesões polipoides ou fungiformes; o tipo 2, as lesões ulceradas rodeadas por bordas elevadas; o tipo 3, as lesões ulceradas com infiltração na espessura da parede gástrica; o tipo 4, as lesões difusamente infiltrativas; e o tipo 5, as lesões que não se enquadram em nenhuma das outras categorias (Fig. 47-18). *Linite plástica* é o termo usado para descrever o carcinoma tipo 4 quando ele compromete todo o estômago. O sistema de classificação histológica original foi desenvolvido por Borders em 1942. Borders classificou os carcinomas gástricos de acordo com o grau de diferenciação celular, independente da morfologia, e variava de 1 (bem-diferenciado) até 4 (anaplásico).

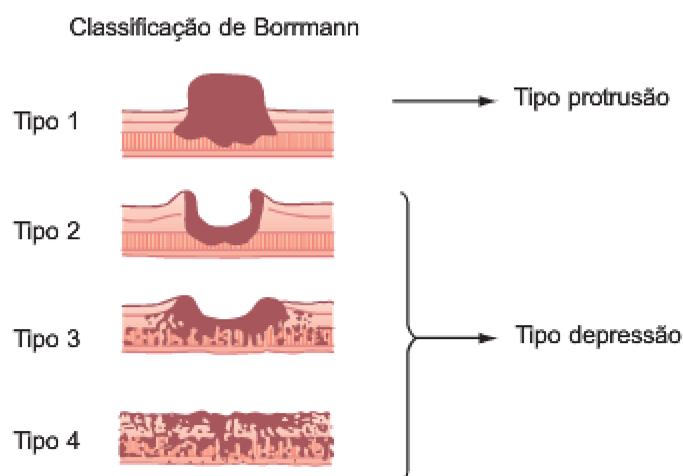


Figura 47-18 **Classificação patológica de Borrmann de câncer gástrico com base na aparência macroscópica**. (De Iriyama K, Asakawa T, Koike H, et al: Is extensive lymphadenectomy necessary for surgical treatment of intramucosal carcinoma of the stomach? Arch Surg 124:309, 1989. Copyright 1989, American Medical Association.)

Muitos outros sistemas de classificação foram propostos; no entanto, o sistema mais útil e mais amplamente utilizado permanece sendo o proposto por Lauren em 1965. O sistema de Lauren separa o adenocarcinoma gástrico em tipos intestinal ou difuso com base na histologia (Fig. 47-19). Esse esquema caracteriza duas variedades de adenocarcinoma gástrico que se manifestam com patologia, epidemiologia, patogênese e prognóstico diferentes (Tabela 47-7). A variante intestinal tipicamente aparece no contexto de uma condição pré-cancerosa reconhecível, como a atrofia gástrica ou a metaplasia intestinal. Os homens são mais afetados do que as mulheres e a incidência de adenocarcinoma gástrico tipo intestinal aumenta com o envelhecimento. A variedade intestinal é bem-diferenciada, com uma tendência à formação de glândulas. A disseminação metastática, geralmente, é hematogênica para os órgãos distantes.

O tipo intestinal é também a histologia dominante em áreas nas quais o câncer gástrico é epidêmico, sugerindo uma etiologia ambiental. Correa e colaboradores propuseram um modelo para a patogênese do tipo intestinal que se baseia na evolução de gastrite para carcinoma no curso de várias décadas (Fig. 47-20). Uma etapa intermediária no modelo de Correa para o desenvolvimento de câncer gástrico é a metaplasia intestinal. A metaplasia intestinal é definida pela substituição da mucosa gástrica por epitélio que se assemelha à mucosa do intestino delgado. Essa substituição é efetuada pelas células-tronco gástricas, que são desviadas das vias específicas das células gástricas para a via do intestino delgado secundariamente à irritação persistente da mucosa gástrica, mais comumente por infecção por *H. pylori*. A metaplasia intestinal pode ser subclassificada em tipo I completo e tipos II e III incompletos. Os tipos diferem com base nos padrões de expressão da proteína do núcleo de mucina (MUC), bem como na composição do tipo de célula. O tipo I caracteriza-se pela presença de células absortivas, células de Paneth e células caliciformes secretando sialomucinas,

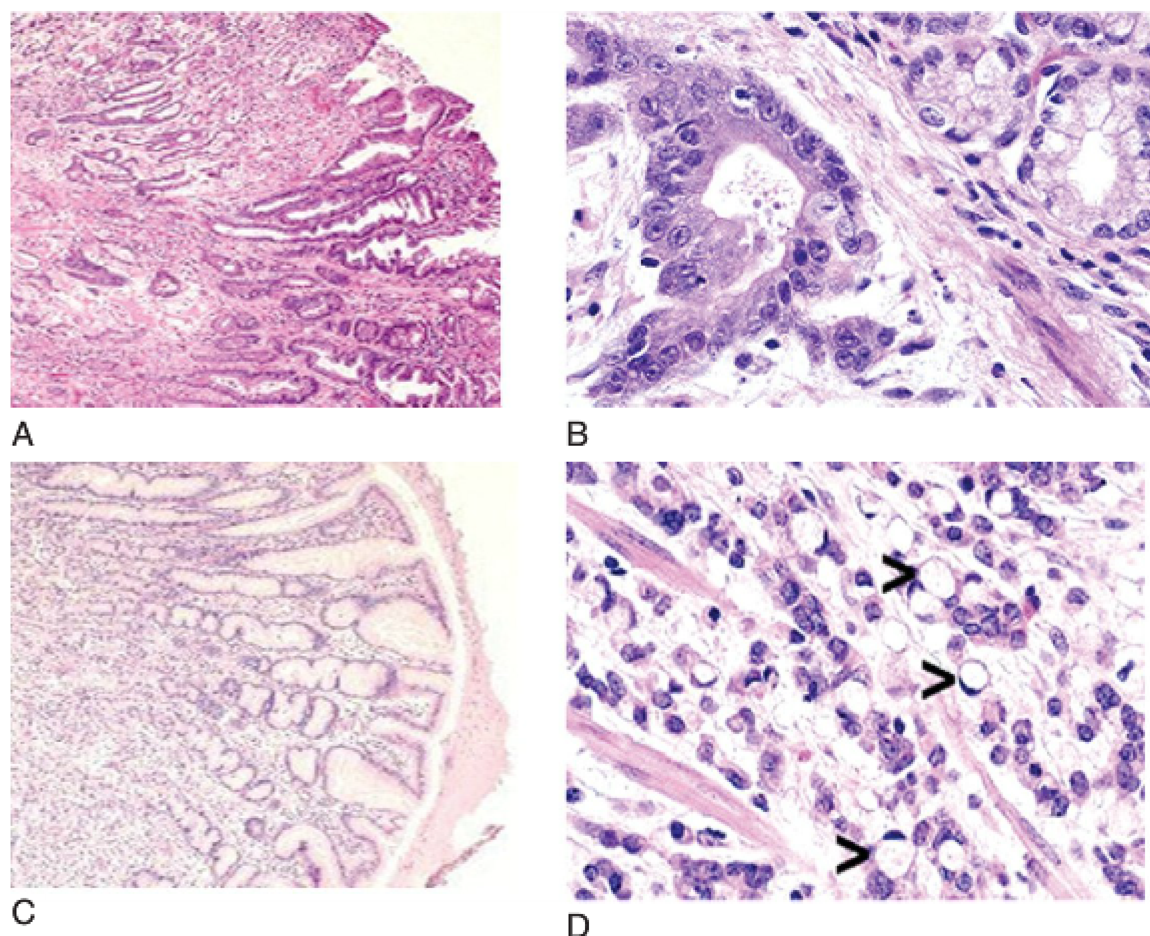


Figura 47-19 **Fotomicrografias de adenocarcinoma gástrico. A, Adenocarcinoma gástrico do tipo intestinal (H&E, 25 vezes). B, Adenocarcinoma gástrico do tipo intestinal (H&E, 400 vezes). C, Adenocarcinoma gástrico do tipo difuso (H&E, 25 vezes). D, Adenocarcinoma gástrico do tipo difuso (H&E, 400 vezes).** ***Setas*** **nas células em anel de sinete**. (Cortesia do Dra. Marylee Kott, Department of Pathology, University of Texas Health Science Center, Houston.)

Tabela 47-7 Sistema de Classificação de Lauren

INTESTINAL	DIFUSO
Ambiental	Familiar
Atrofia gástrica, metaplasia intestinal	Tipo sanguíneo A
Homens > mulheres	Mulheres > homens
Incidência aumentada com o envelhecimento	Grupo etário mais jovem
Formação de glândulas	Células pouco diferenciadas, em anel de sinete
Disseminação hematogênica	Disseminação transmural/ linfática
Instabilidade de microssatélites Mutações do gene *APC*	E-cadherina diminuída
Inativação do *p53, p16*	Inativação do *p53, p16*

APC, polipose adenomatosa do cólon (*adenomatous polyposis coli*).

enquanto os tipos incompletos caracterizam-se pela presença de células colunares e caliciformes secretando sialomucinas, sulfomucinas, ou ambas. O risco de evolução de metaplasia intestinal para câncer gástrico é mais alto no tipo III de metaplasia do que no tipo I[32]. Uma ampla variação de alterações moleculares na metaplasia intestinal foi descrita e pode afetar a transformação em câncer gástrico. Elas incluem superexpressão de ciclooxigenase 2 e ciclina D2, mutações de p53, instabilidade microssatélite, expressão reduzida de p27 e alterações em fatores de transcrição como CDX1 e CDX2.[33] Está claro que a metaplasia intestinal é um fator de risco para o desenvolvimento de carcinoma gástrico; no entanto, nem todos os pacientes com metaplasia intestinal desenvolvem câncer invasivo.

A descrição recente de uma linhagem de células metaplásicas expressando o peptídeo trefoil da mucosa intestinal, polipeptídeo espasmolítico, no remanescente gástrico de pacientes com displasia levou ao conceito de que a metaplasia que expressa polipeptídeo espasmolítico (SPEM) pode ser um precursor de adenocarcinoma gástrico. A SPEM associa-se a gastrite fúndica por *H. pylori* crônica e é expressa na mucosa gástrica adjacente aos adenocarcinomas gástricos.[34] Além disso, a identificação de SPEM no quadro de gastrite tem sido associada ao desenvolvimento subsequente de carcinoma gástrico.[35] Embora os estudos que avaliaram a prevenção de adenocarcinoma gástrico por erradicação de *H. pylori* tenham sido inconclusivos, é necessário melhor estratificação de risco para demonstrar efetividade. Adicional elucidação das alterações moleculares associadas à SPEM pode facilitar o desenvolvimento de estratégias quimiopreventivas alternativas.

A forma difusa de adenocarcinoma gástrico é pouco diferenciada, não possui formação de glândulas e é composta de células em anel de sinete. A variante difusa consiste em pequenos agrupamentos de células uniformes pequenas, tende a se disseminar pela submucosa, apresenta menos infiltração inflamatória e se metastatiza precocemente. A via de disseminação é geralmente por extensão transmural e pela invasão linfática. A forma difusa geralmente não aparece no caso de gastrite prévia, é mais comum em mulheres, e afeta um grupo de idade ligeiramente mais jovem. A forma difusa também apresenta uma associação do tipo sanguíneo A e ocorrências familiares, sugerindo uma etiologia genética. As metástases intraperitoneais são frequentes, e, em geral, o prognóstico é menos favorável para os pacientes com histologia do subtipo de difuso.

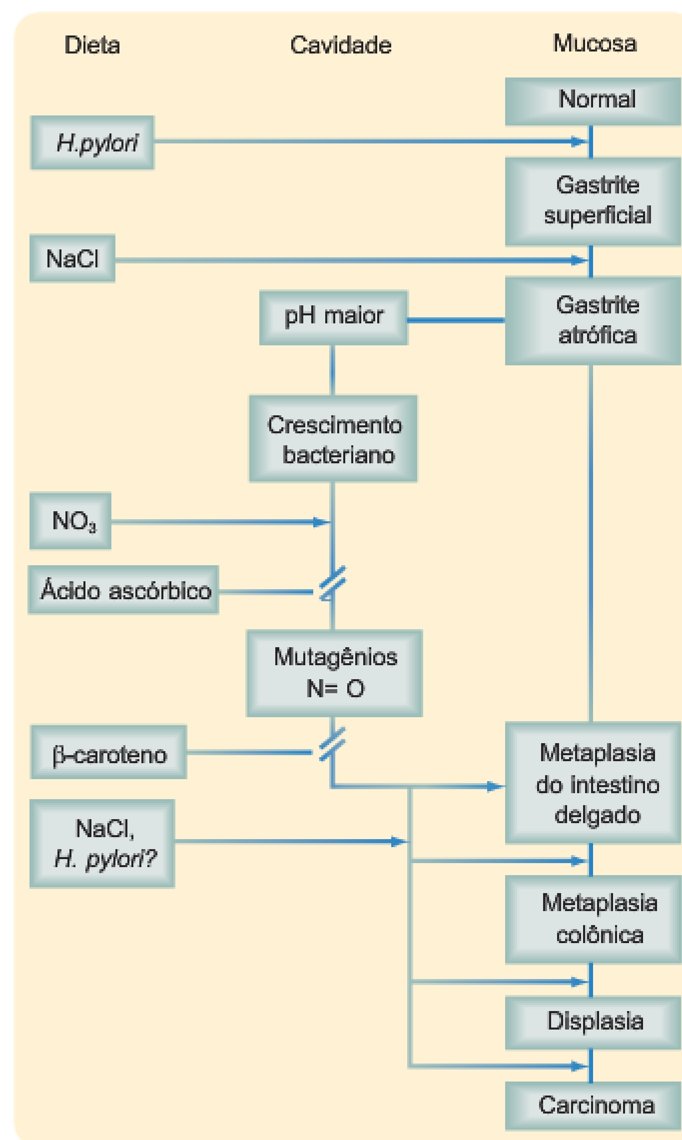


Figura 47-20 **Modelo de Correa da patogênese do adenocarcinoma gástrico humano.** (De Correa P: Human gastric carcinogenesis: A multistep and multifactoral process. First Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. Cancer Res 52:6735, 1992.)

Em 1990, a World Health Organization (WHO) recomendou outro sistema de classificação para os cânceres gástricos, que se baseia nas características morfológicas. No sistema da OMS, o câncer gástrico é dividido em cinco categorias principais: adenocarcinoma, carcinoma de células adenoescamosas, carcinoma de células escamosas, carcinoma indiferenciado e carcinoma não classificado. Os adenocarcinomas são subdivididos em quatro tipos, de acordo com seu padrão de crescimento: papilar, tubular, mucinoso e em anel de sinete. Cada tipo é subdividido pelo grau de diferenciação. Apesar de ser amplamente empregado, o sistema de classificação da OMS oferece pouco em termos de tratamento do paciente, e existe um número significativo de cânceres gástricos que não se encaixam nessas categorias. Existem poucas evidências de que qualquer um dos sistemas de classificação mencionados possa dar algum acréscimo à informação prognóstica fornecida pela American Joint Commission on Cancer (AJCC), o sistema de estadiamento tumor-linfonodo-metástase (TNM) (Tabela 47-8).

Quadro Clínico

O adenocarcinoma gástrico não apresenta sintomas específicos precocemente na evolução da doença. Os pacientes frequente-

Tabela 47-8 Classificação TNM do Carcinoma do Estômago

CATEGORIA	CRITÉRIOS		
Tumor Primário (T)			
TX	Não se pode avaliar o tumor primário		
T0	Nenhuma evidência de tumor primário		
Tis	Carcinoma *in situ*; tumor intraepitelial sem invasão da lâmina própria		
T1	Tumor invade a lâmina própria ou a submucosa		
T2	Tumor invade a muscular própria ou a subserosa		
T2a	Tumor invade a muscular própria		
T2b	Tumor invade a subserosa		
T3	Tumor penetra na serosa (peritônio visceral) sem invasão de estruturas adjacentes		
T4	Tumor invade estruturas adjacentes		
Linfonodos Regionais (N)			
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados		
N0	Nenhuma metástase em linfonodo regional		
N1	Metástases em 1 a 6 linfonodos regionais		
N2	Metástases em 7 a 15 linfonodos regionais		
N3	Metástases em mais de 15 linfonodos regionais		
Metástases a Distância (M)			
MX	Não se pode avaliar metástases a distância		
M0	Nenhuma metástase a distância		
M1	Metástases a distância		
Grupamento de Estadiamento			
Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio 1A	T1	N0	M0
Estádio IB	T1	N1	M0
	T2a/b	N0	M0
Estádio II	T1	N2	M0
	T2a/b	N1	M0
	T3	N0	M0
Estádio IIIA	T2a/b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Estádio IIIB	T3	N2	M0
Estádio IV	T4	N1–3	M0
	T1–3	N3	M0
	Qualquer T	Qualquer N	M1

De AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed., New York, Springer-Verlag, 2001.

mente ignoram o desconforto epigástrico vago e a indigestão, que são quase sempre confundidos com gastrite, levando a um tratamento sintomático durante 6 a 12 meses antes de serem solicitados estudos diagnósticos. A dor epigástrica é similar à dor causada pelas úlceras benignas e, da mesma maneira, pode simular angina. No entanto, tipicamente a dor é constante, não se irradia e não alivia com a ingestão de alimentos. A doença mais avançada pode se apresentar com perda de peso, anorexia, fadiga ou vômitos. Os sintomas frequentemente refletem o sítio de origem do tumor. Os tumores proximais envolvendo a junção GE frequentemente se apresentam com disfagia, enquanto os tumores distais antrais podem se apresentar como uma obstrução da saída do trato gástrico. O envolvimento mural difuso pelo tumor, como ocorre na linite plástica, leva a uma distensibilidade reduzida do estômago e a queixas de saciedade precoce. O sangramento gastrointestinal clinicamente significativo é raro, mas até 15% dos pacientes podem desenvolver hematêmese, e 40% dos pacientes estão anêmicos. Tumores muito grandes podem erodir através do estômago e para dentro do cólon transverso, apresentando-se como uma obstrução do intestino grosso.

Os sinais clínicos desenvolvem-se tardiamente no curso da doença e estão mais associados a uma doença localmente avançada ou doença metastática. Os pacientes podem se apresentar com uma massa abdominal palpável, um linfonodo supraclavicular palpável (de Virchow), ou periumbilical (de Irmã Maria José), metástases peritoneais palpáveis pelo exame retal (prateleira de Blummer), ou uma massa ovariana palpável (tumor de Krukenberg). Conforme a doença progride, os pacientes podem desenvolver hepatomegalia secundária a metástases, icterícia, ascite e caquexia.

Avaliação Pré-operatória

Uma vez que se suspeite de um câncer gástrico com base no histórico e no exame físico, a endoscopia superior flexível é a modalidade diagnóstica de escolha. Apesar de a radiografia gastrointestinal com duplo contraste de bário ser custo-eficaz, com uma precisão diagnóstica de 90%, sua incapacidade de distinguir as úlceras benignas das malignas torna a endoscopia preferível. Durante a endoscopia, múltiplas biopsias (sete ou mais) devem ser coletadas em volta da cratera ulcerosa para facilitar o diagnóstico histológico. A biopsia da própria cratera ulcerosa pode revelar apenas restos necróticos. Se forem coletadas múltiplas biopsias, a precisão diagnóstica do procedimento chega a 98%. O acréscimo da citologia por escovação direta às múltiplas biopsias pode aumentar a precisão diagnóstica do estudo. Além disso, o tamanho, a localização e a morfologia do tumor devem ser notados, e outras anormalidades mucosas devem ser cuidadosamente avaliadas. Em pacientes selecionados com doença avançada, a esofagogastroduodenoscopia fornece um meio de paliação pelo uso de ablação com *laser*, dilatação ou prótese do tumor. Apesar de a ultra-sonografia endoscópica (USE) não estar incluída nas diretrizes do National Comprehensive Cancer Network para a avaliação do adenocarcinoma gástrico, alguns centros estão utilizando esse procedimento para ajudar no estadiamento da doença. A USE pode calibrar a extensão da invasão da parede gástrica, assim como avaliar o estado dos linfonodos locais. No entanto, a USE não pode distinguir confiavelmente um tumor de uma fibrose; portanto, não é uma boa modalidade para avaliação da resposta à terapia. Globalmente, a precisão do estadiamento com a USE é de aproximadamente 75%. A especificação correta do estádio tumoral pela USE é ruim para as lesões AJCC T2 (38%), mas é melhor para as lesões T1 (80%) e T3 (90%). A acurácia global para o estadiamento ganglionar é de 77%.[36] Embora a precisão do estadiamento ganglionar possa ser melhorada pela biopsia aspirativa com uma agulha fina, a aplicação dessa técnica é limitada pelos desafios técnicos. Devido às limitações descritas, o emprego da USE na avaliação do câncer gástrico é, em grande parte, limitado aos centros de referência regionais.

Uma vez confirmado o diagnóstico de câncer gástrico, estudos adicionais devem incluir hemograma completo, bioquímica sanguínea devendo incluir os testes de função hepática, estudos de coagulação, radiografia de tórax e TC do abdome. Em mulheres, uma TC da pelve ou uma ultrassonografia pélvica também é recomendada. A TC do tórax pode ser necessária para os cânceres gástricos proximais. A TC pode detectar prontamente a presença de doença metastática visceral, assim como

ascite maligna. As principais limitações da TC são a avaliação das lesões gástricas primárias precoces, e a detecção de metástases pequenas (<5 mm) no fígado ou nas superfícies peritoneais. A precisão relatada para o estadiamento pela TC das metástases para os linfonodos varia de 25% a 86%.[37]

Devido à imprecisão da TC e de outras modalidades para a detecção de macrometástases de 5 mm ou menos na superfície peritoneal ou no fígado, recomenda-se a laparoscopia como o próximo passo na avaliação dos pacientes com doença locorregional. A laparoscopia pode detectar doença metastática em 23% a 37% dos pacientes que são julgados como elegíveis para uma ressecção potencialmente curativa pela TC de geração atual. Sarela e associados[38] definiram ademais as indicações para laparoscopia de estadiamento pela avaliação de fatores disponíveis no período pré-operatório que predizem doença M1. Em sua revisão institucional, descobriu-se doença metastática oculta na laparoscopia apenas em pacientes nos quais se detectou linfadenopatia com TC espiral de alta qualidade e em pacientes cujos tumores foram localizados na junção gastroesofágica ou difusamente em todo o estômago.

Para determinar a história natural dos pacientes com doença M1 detectada por laparoscopia, tratados sem ressecção primária, uma revisão retrospectiva foi realizada.[39] Nessa revisão institucional única de 97 pacientes com doença M1 detectada na laparoscopia e tratados com quimioterapia e sem ressecção, metade dos pacientes não exigiu intervenção paliativa, e apenas 12% por fim exigiram laparotomia. Procedimentos para obstrução gástrica ou da junção GE foram exigidos em 33%, enquanto 33% dos pacientes exigiram uma transfusão de sangue. O tempo médio de sobrevivência de 10 meses e a taxa de sobrevida em 1 ano estimada em 39%, com uma taxa de mortalidade relacionada com o procedimento de 1%, compara-se favoravelmente com outras séries de ressecção gástrica com doença M1, na qual a sobrevida média foi relatada como sendo de 8 a 12 meses, com uma taxa de sobrevida em 1 ano de 28% a 50% e uma taxa de mortalidade perioperatória de 2% a 19%. A laparoscopia pode, portanto, melhorar a paliação evitando uma laparotomia não terapêutica em pacientes nos quais se presume haver câncer gástrico localizado. A adição da ultrassonografia laparoscópica pode aumentar a sensibilidade do estadiamento laparoscópico no câncer gástrico como ocorre em outros processos malignos abdominais. Entretanto, em função das limitações dos dados disponíveis e da natureza dependente do operador da técnica, investigação adicional é necessária para se definir o papel do ultrassom no estadiamento do câncer gástrico.

A análise citológica do líquido peritoneal ou do líquido obtido por lavagem peritoneal pode revelar a presença de células de câncer gástrico intraperitoneais livres, identificando os pacientes com carcinomatose de outro modo oculta. Os pacientes com achados positivos na citologia peritoneal apresentam um prognóstico ruim, similar ao dos pacientes com doença estádio IV macroscópica. No entanto, resultados falso-positivos podem ser obtidos, e nem todos os estudos confirmam a significância prognóstica de achados positivos. Estão sob investigação métodos mais sensíveis de detecção de células de câncer gástrico intraperitoneais livres, como a imunocoloração e a reação em cadeia de polimerase com transcriptase reversa para o RNA mensageiro do antígeno carcinoembrionário.

Estadiamento

Foram propostos muitos sistemas de estadiamento para o adenocarcinoma gástrico. É necessária uma compreensão básica sobre os sistemas mais antigos, para se compreender a literatura. O sistema de estadiamento patológico atualmente em uso no mundo inteiro é o sistema TNM do AJCC. TNM significam tumor, linfonodo e metástase, respectivamente, e baseia-se na profundidade da invasão do tumor primário através da parede gástrica (Fig. 47-21), no número de linfonodos envolvidos e na

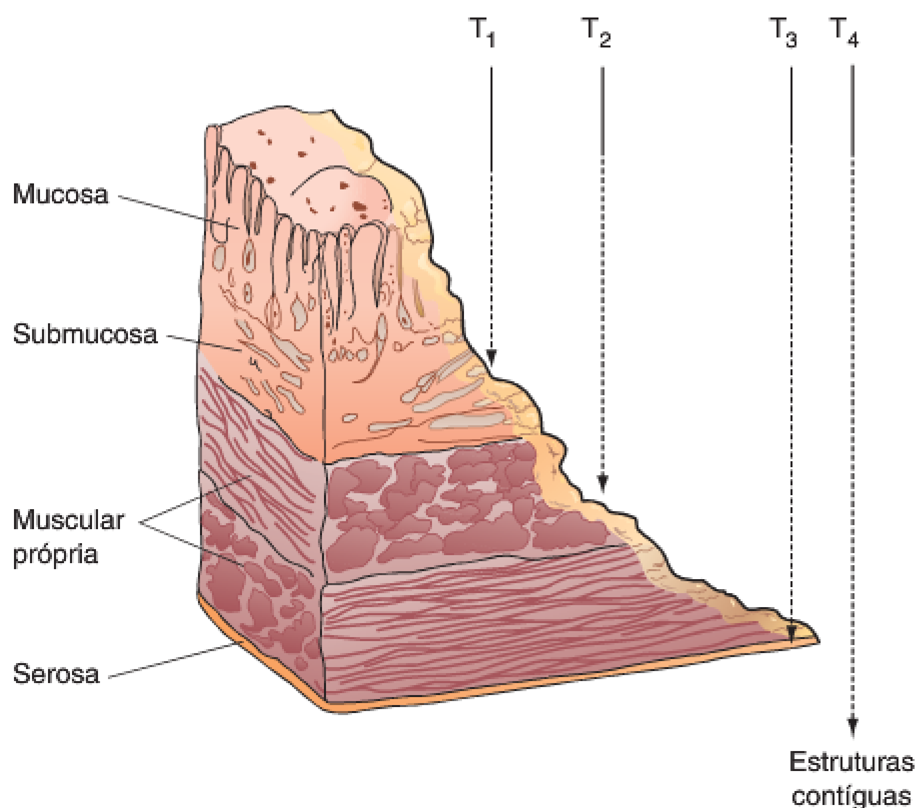


Figura 47-21 **Estádio T definido pela profundidade de penetração na parede gástrica.** (De Alexander HR, Kelsen DG, Tepper JC: Cancer of the stomach. In De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA [eds]: Cancer: Principles and Practice of Oncology, 5th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997.)

presença ou ausência de metástases a distância. O sistema TNM pode adequadamente estratificar os pacientes em grupos distintos com riscos diferentes para a morte relacionada com o tumor. Ocorreu uma grande revisão no sistema de estadiamento AJCC para câncer gástrico em 1997, quando a estratificação do *status* linfonodal foi modificada de localização dos linfonodos para o número de linfonodos positivos. No atual sistema de estadiamento, um mínimo de 15 linfonodos precisam ser avaliados para um estadiamento acurado. O estadiamento nodal então é determinado pelo número de linfonodos positivos, com N1p refletindo um a seis linfonodos positivos, N2p 7 a 15 linfonodos positivos e N3p mais de 15 linfonodos positivos. Alguns dados sugerem que a localização primária dos tumores (tumores da cárdia comparados com tumores distais) pode predizer independentemente a sobrevida. No entanto, o atual sistema de estadiamento AJCC não reflete o pior prognóstico dos tumores gástricos proximais observado em alguns estudos.

O termo *status R* foi descrito pela primeira vez por Hermaneck em 1994, e é usado para descrever o *status* tumoral após a ressecção. R0 descreve uma ressecção com margens microscopicamente negativas, na qual não permanece nenhum tumor macro ou microscópico no leito tumoral. R1 indica a remoção de toda a doença macroscópica, mas as margens microscópicas são positivas para o tumor. R2 indica doença macroscópica residual. Pelo fato de a extensão da ressecção poder influenciar na sobrevida, alguns autores incluem essa designação para complementar o sistema TNM. Sobrevida longa somente pode ser esperada após uma ressecção R0; portanto, deve-se fazer um esforço significativo para evitar ressecções R1 ou R2.

O conhecimento dos sistemas de estadiamento mais antigos e do sistema japonês é crucial para a compreensão sobre o debate concernente à linfadenectomia no câncer gástrico. Na edição prévia da Union Internationale Contre le Cancer (UICC), o sistema TNM, as categorias N eram definidas pela localização das metástases para os linfonodos relativos ao tumor primário. Em 1982, a UICC e a AJCC concordaram em definir N1p como 3 cm ou menos do primário e N2p como mais de 3 cm do primário ou metástases linfonodais ao longo de vasos sanguíneos nomeados. O Japanese Classification for Gastric Carcinoma (JCGC) foi projetado para descrever as localizações anatômicas dos linfonodos removidos durante a gastrectomia. Foram descritas 16 localizações anatômicas diferentes de linfonodos (Fig. 47-22), com a recomendação de dissecção da bacia nodal dependente da localização do tumor primário. As estações linfonodais, ou "escalões", são numeradas e então classificadas em grupos de escalões que correspondem à localização dos primários e refletem a probabilidade de abrigarem metástases (Tabela 47-9). A presença de metástases para cada grupo de linfonodos então determina a classificação N. Por exemplo, as metástases para qualquer um dos linfonodos do grupo 1, na ausência de doença em grupos de linfonodos mais distantes, são classificadas como N1.

Tratamento Cirúrgico

O melhor tratamento cirúrgico para o câncer gástrico deve ser adaptado à extensão e à localização da doença. Na ausência de disseminação metastática a distância, é justificada a ressecção cirúrgica agressiva do tumor gástrico. A extensão da ressecção gástrica é determinada pela necessidade de se obter uma margem de ressecção livre de doença microscópica. Pelo fato de os tumores gástricos se caracterizarem por extensa disseminação intramural, é necessária uma linha de ressecção de pelo menos 6 cm da massa tumoral para assegurar uma taxa reduzida de recorrência anastomótica. O procedimento cirúrgico apropriado deve ser determinado pela localização do tumor e do padrão conhecido de disseminação.

Os tumores da cárdia e da parte proximal do estômago são responsáveis por 35% a 50% de todos os adenocarcinomas

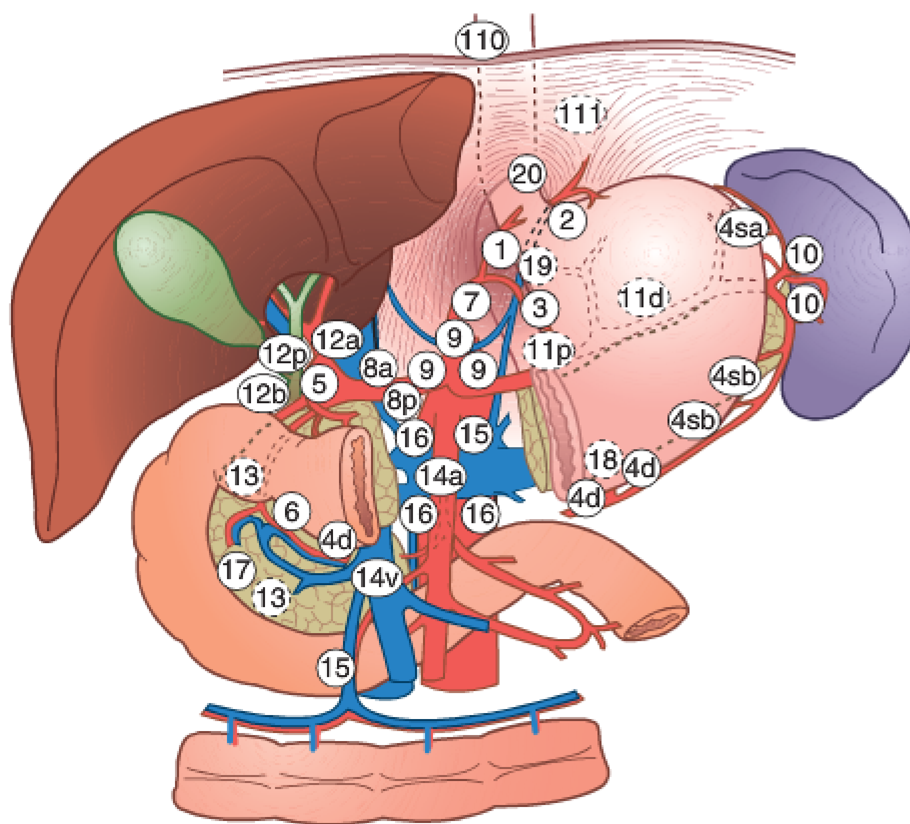


Figura 47-22 **Números de estação de linfonodos definidos pela Japonese Gastric Cancer Association.** (De Japanese Gastric Cancer Association: Japanese Classification of Gastric Carcinoma, 2nd English ed. Gastric Cancer 1:10-24, 1998.)

Tabela 47-9 Agrupamento de Linfonodos Regionais (Grupos 1-3) pela Localização do Tumor Primário de acordo com a Japanese Classification of Gastric Carcinoma

ESTAÇÃO DO LINFONODO (Nº)	DESCRIÇÃO	LOCALIZAÇÃO DO TUMOR PRIMÁRIO NO ESTÔMAGO		
		Terço Superior	Terço Médio	Terço Inferior
1	Paracárdico direito	1	1	2
2	Paracárdico esquerdo	1	3	M
3	Curvatura menor	1	1	1
4sa	Gástrica curta	1	3	M
4sb	Gastroepiploica E	1	1	3
4d	Gastroepiploica D	2	1	1
5	Suprapilórica	3	1	1
6	Infrapilórica	3	1	1
7	Artéria gástrica E	2	2	2
8a	Hepática comum anterior	2	2	2
8p	Hepática comum posterior	3	3	3
9	Artéria celíaca	2	2	2
10	Hilo esplênico	2	3	M
11p	Esplênica proximal	2	2	2
11d	Esplênica distal	2	3	M
12a	Hepatoduodenal E	3	2	2
12b,p	Hepatoduodenal posterior	3	3	3
13	Retropancreática	M	3	3
14v	V. mesentérica sup.	M	3	2
14a	A. mesentérica sup.	M	M	M
15	Cólica média	M	M	M
16al	Hiato aórtico	3	M	M
16a2,b1	Para-aórtico, medial	M	3	3
16b2	Para-aórtico, caudal	M	M	M

A.= artéria; E = esquerda; M = linfonodos considerados como metástases a distância; D = direita; sup.= superior; V. = veia.

gástricos. Em geral, os tumores proximais são mais avançados, quando vistos pela primeira vez, do que os tumores mais distais, de modo que são raras as ressecções curativas. Para as lesões proximais, a gastrectomia total ou a ressecção gástrica proximal é necessária para remover o tumor (Fig. 47-23).

Apesar de não existirem evidências de que uma operação seja melhor do que a outra para a remoção tumoral, existem evidências abundantes de que a ressecção gástrica proximal resulta em maior morbidade e mortalidade do que a gastrectomia total. Em uma série de Buhl, os pacientes com ressecção gástrica proximal apresentavam maiores taxas de incidência de *dumping*, pirose e redução do apetite do que os pacientes tratados com uma gastrectomia distal ou total[40]. No estudo Norwegian Stomach Cancer Trial, a incidência da morbidade e da mortalidade após as ressecções gástricas proximais foi de 52% e de 16%, respectivamente, comparada com 38% e 8% para a gastrectomia total. Portanto, a gastrectomia total deve ser considerada o procedimento de escolha para as lesões gástricas proximais. Os tumores distais são responsáveis por aproximadamente 35% de todos os cânceres gástricos. Já que estudos recentes não indicaram nenhuma diferença na sobrevida em cinco anos entre os pacientes submetidos a uma gastrectomia subtotal potencialmente curativa e uma gastrectomia total, a gastrectomia subtotal é apropriada para os pacientes nos quais pode ser conseguida uma margem de ressecção negativa. Estudos em pacientes com câncer gástrico recorrente notaram que a margem proximal mediana da ressecção em pacientes com recorrência era de 3,5 cm *versus* 6,5 cm em pacientes que não desenvolveram recorrência. Portanto, uma margem luminal de 5 a 6 cm é recomendada com análise por corte de congelação quando se realiza a gastrectomia subtotal para o adenocarcinoma.

O papel da linfadenectomia estendida no tratamento cirúrgico do câncer gástrico permanece controverso. As extensas dissecções linfonodais para o tratamento do câncer gástrico foram mais bem-descritas pelos japoneses e, portanto, usam-se as categorias JCGC D para definir a extensão da dissecção linfática realizada. No sistema JCGC, as bacias linfonodais são numeradas e subsequentemente agrupadas de acordo com a localização do tumor primário. Os agrupamentos de acordo com o sítio primário são listados na Tabela 47-9. Uma dissecção D1 refere-se à remoção dos linfonodos grupo 1, D2, à dissecção dos linfonodos grupos 1 e 2, e a ressecção D3, a uma ressecção D2 mais a remoção dos linfonodos para-aórticos. Para efetuar a remoção completa dos linfonodos da estação 10 (linfonodos paraesplênicos) e 11 (parapancreáticos), os cirurgiões japoneses realizam uma esplenectomia e uma pancreatectomia parcial durante as ressecções D2 para os tumores primários cujas drenagens incluam esses escalões (Tabela 47-9). Devido à maior

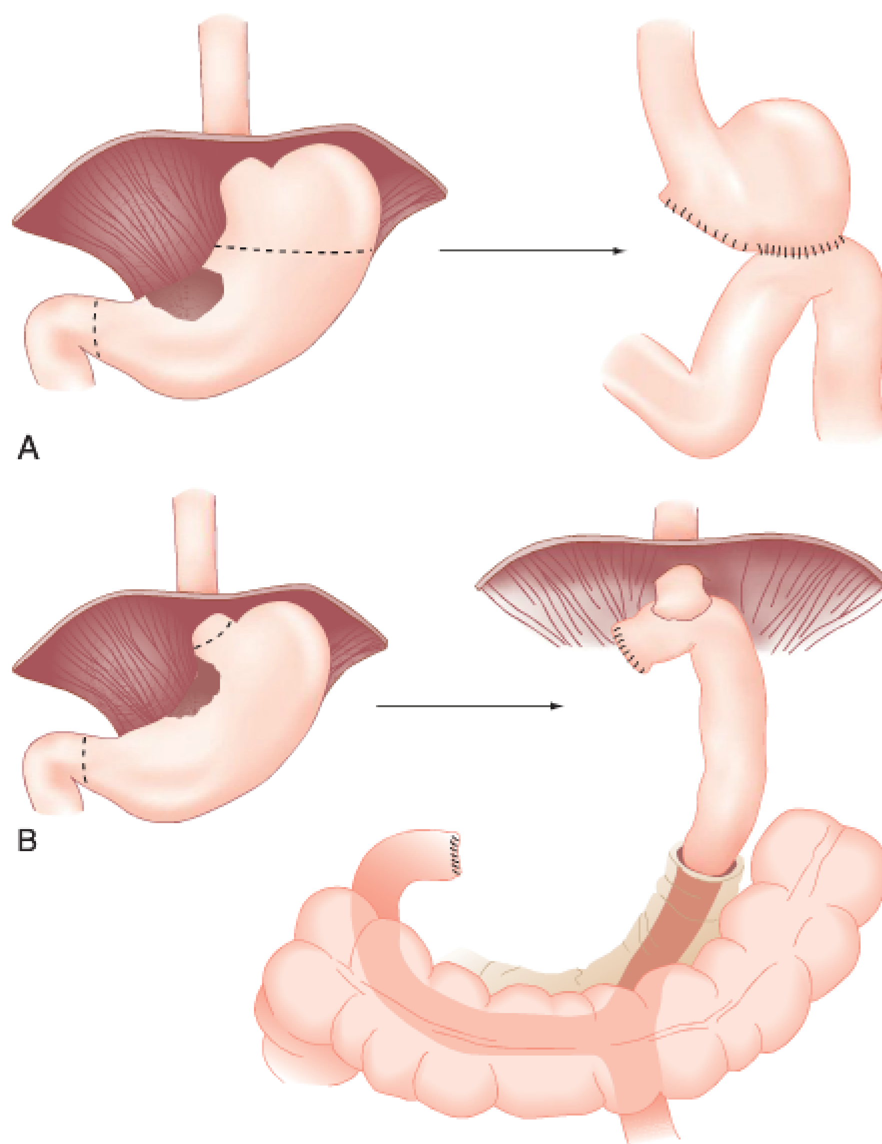


Figura 47-23 **A,** Gastrectomia subtotal com anastomose de Billroth II. **B,** Gastrectomia total com anastomose de Roux em Y.

morbidade nos pacientes que recebem essas ressecções adjuvantes, os cirurgiões ocidentais tipicamente não ressecam o baço ou o pâncreas, a menos que estes estejam diretamente envolvidos pela extensão de um tumor T4.

A esplenectomia não é mais defendida como um procedimento coadjuvante de rotina para a gastrectomia para o câncer. O propósito da esplenectomia no câncer gástrico, à parte o manuseio direto da extensão tumoral, é para a remoção dos linfonodos no hilo esplênico (estação 10) como parte de uma ressecção linfonodal extendida (D2) para o câncer gástrico proximal. No entanto, a análise multivariada no estudo holandês comparando as ressecções D1 e D2 para o câncer gástrico indicou que a esplenectomia acarretou risco aumentado para morte hospitalar (razão de chance 2,16) e complicações globais (razões de chance 2,13).[41] Está claro que qualquer ressecção extensa é acompanhada de um aumento na morbidade e na mortalidade sem melhorar a sobrevida. Portanto, a ressecção local de órgão, especialmente do baço, pâncreas ou cólon transverso, somente deve ser executada quando necessária para se obter uma ressecção R0.

As dissecções linfonodais D2 extensas são realizadas rotineiramente no Japão e demonstraram, em estudos realizados naquele país, proporcionar um benefício na sobrevida em relação às dissecções D1 mais limitadas. A primeira evidência de um benefício na sobrevida para uma dissecção estendida foi apresentada em 1981 por Kodama e colaboradores[42], que relataram uma taxa de sobrevida em cinco anos de 39% após uma dissecção D2, comparada com 18% para a D1. Muitos outros estudos japoneses confirmaram esses achados. No entanto, estudos controlados randomizados no Ocidente de dissecções D2 *versus* D1 para o câncer gástrico falharam em demonstrar um benefício na sobrevida para as dissecções estendidas. O estudo britânico relatou uma elevada morbidade pós-operatória (28% para D1 e 46% para D2) e mortalidade (6,5% para D1 e 13% para D2) no grupo D2 sem qualquer diferença na sobrevida em cinco anos (35% no grupo D1 e 32% para D2).[43] De maneira similar, o estudo holandês observou um aumento na morbidade (25% para D1 e 43% para D2) e mortalidade (6,5% para D1 e 13% para D2), sem nenhum benefício na sobrevida associada à ressecção estendida.[44] As extensas dissecções linfonodais para o câncer gástrico permanecem como uma opção de tratamento investigacional, e devem ser realizadas em centros especializados no contexto de um estudo clínico. Pelas orientações da National Comprehensive Cancer Network (NCCN), nos Estados Unidos, um mínimo de uma ressecção D1 é recomendado com excisão de pelo menos 15 linfonodos para avaliação.

Tratamento Paliativo

Pelo fato de 20% a 30% dos pacientes com câncer gástrico se apresentarem com uma doença em estádio IV, os clínicos devem

familiarizar-se com os diferentes métodos de tratamento paliativo. O objetivo do tratamento paliativo é o alívio dos sintomas com morbidade mínima. A paliação cirúrgica do câncer gástrico avançado pode incluir a ressecção ou um *bypass* isolado ou em conjunto com técnicas percutâneas, endoscópicas ou radioterapêuticas. É necessário um estadiamento completo para se determinar o método apropriado de paliação para cada paciente. Na presença de doença peritoneal, metástases hepáticas, metástases linfonodais difusas ou ascite seria preferível que a paliação do sangramento ou da obstrução gástrica proximal fosse obtida sem operação. As terapias não cirúrgicas incluem a recanalização com *laser* e a dilatação endoscópica, com ou sem colocação de prótese. Os pacientes submetidos à colocação de prótese para a obstrução da saída do trato gástrico são frequentemente capazes de tolerar alimentos sólidos e podem não precisar de intervenções adicionais.

Terapia Adjuvante

Em uma revisão de 1999 do National Cancer Database, Hundahl e colaboradores[45] relataram que apenas 29% dos pacientes submetidos à gastrectomia para o adenocarcinoma gástrico recebiam algum tipo de tratamento coadjuvante, enquanto 71% eram tratados apenas operatoriamente. Essas tendências nas práticas refletiam a falta de dados convincentes para dar suporte ao uso de quimioterapia ou radioterapia no tratamento do adenocarcinoma gástrico. No entanto, muitos investigadores acreditam que o padrão de cuidados tenha-se mudado com base no estudo do Southwest Cancer Oncology Group (INT-00116). Esse estudo avaliou dois ciclos de 5-fluorouracil e leucovorin, com subsequente quimioterapia e radioterapia associadas, usando os mesmos agentes quimioterapêuticos, como coadjuvantes após uma ressecção R0 do adenocarcinoma gástrico. A sobrevida média para o grupo cirúrgico foi apenas de 27 meses, comparada com 36 meses ($P = 0,005$) para o grupo de quimioterapia e radioterapia. As taxas de sobrevida de três anos foram de 41% no grupo apenas de pacientes operados, comparados com 50% no grupo com quimioterapia e radioterapia ($P = 0,005$)[46]. Esses dados apoiariam o acréscimo de quimiorradioterapia pós-operatória ao tratamento dos pacientes com adenocarcinoma gástrico ressecável. Mais recentemente, um ensaio randomizado MRC britânico (MAGIC) mostrou sobrevida global melhorada e livre de doença nos pacientes tratados com quimioterapia pré-operatória ou pós-operatória (epirrubicina, cisplatina e 5-fluorouracil). A taxa de sobrevida global em cinco anos foi de 23% no ramo de controle, em comparação com 39% ($P = 0,009$) nos pacientes que receberam quimioterapia[47].

A quimioterapia neoadjuvante atualmente está sob investigação e proporcionou alguns resultados promissores. Uns poucos estudos demonstraram toxicidades aceitáveis, com um número aumentado de pacientes completando toda a terapia planejada e submetendo-se a ressecções R0 comparadas com os controles históricos. Atualmente, as diretrizes da NCCN recomendam quimiorradiação adjuvante com um esquema baseado em 5-fluorouracil seguindo-se ressecção cirúrgica completa para pacientes com cânceres T3, T4, ou positivos para nódulos. Além disso, os pacientes com margens de ressecção positivas microscopicamente também devem receber terapia adjuvante.

Prognósticos

Globalmente, a sobrevida em cinco anos após o diagnóstico de câncer gástrico é de 10% a 21%. As taxas de sobrevida estratificadas em cinco anos para todos os pacientes e para aqueles submetidos a uma excisão cirúrgica são apresentadas nas Figuras 47-24 e 47-25. Os pacientes que se submetem a uma ressecção potencialmente curativa apresentam um melhor prognóstico, com uma taxa de sobrevida de cinco anos de 24% a 57%.

As taxas de recidiva após a gastrectomia permanecem altas, variando de 40% a 80%, dependendo das séries. A maior parte das recidivas ocorre nos primeiros três anos. As taxas de falha locorregional do tratamento variam de 38% a 45%, enquanto a disseminação peritoneal como um componente da falha ocorre em 54% dos pacientes em diversas séries. As metástases isoladas

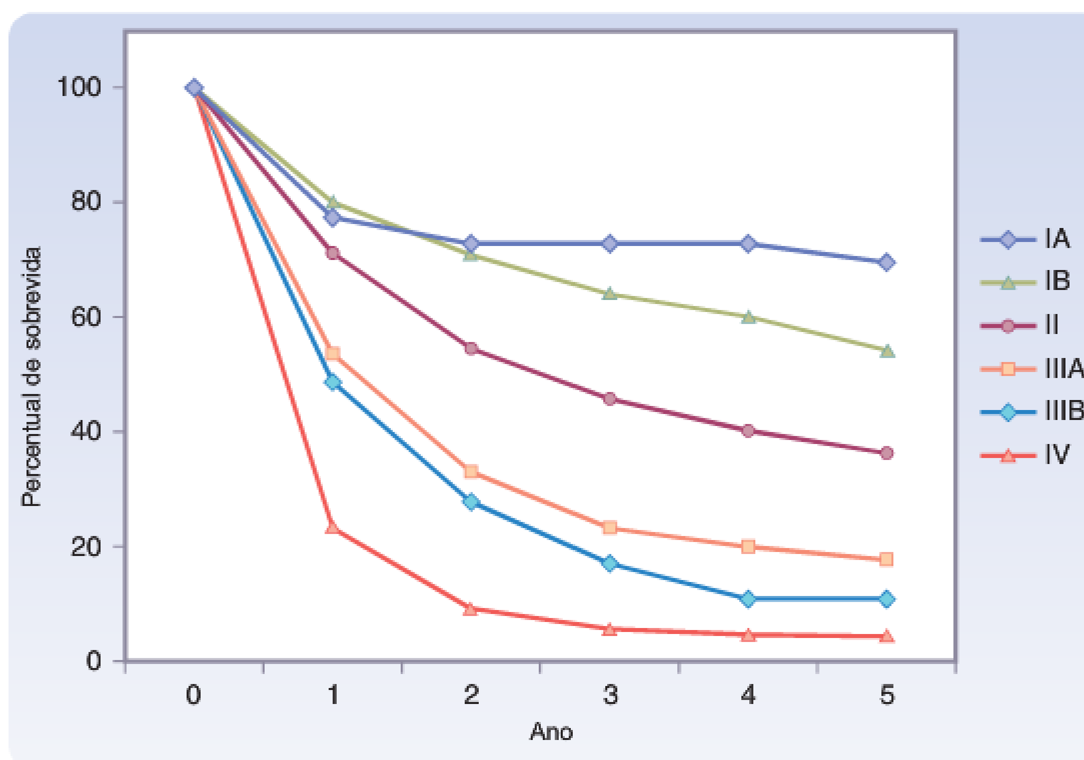


Figura 47-24 Taxas de sobrevida para todos os pacientes com carcinoma gástrico estratificadas por estádio combinado do American Joint Committee on Cancer (AJCC), 5th ed.

a distância são incomuns, pois a maioria dos pacientes com lesão a distância também apresenta recidiva locorregional. Os locais mais comuns de recidiva locorregional são o remanescente gástrico na anastomose e no leito gástrico, e nos linfonodos regionais. Disseminação hematogênica ocorre para o fígado, pulmão e osso.

Vigilância

Todos os pacientes devem ser acompanhados sistematicamente. Pelo fato de a maioria das recidivas ocorrerem nos primeiros três anos, os exames de vigilância são mais frequentes nos primeiros anos. O acompanhamento deve incluir histórico e exame físico completos a cada quatro meses durante um ano, então a cada seis meses por dois anos e, então, anualmente a seguir. Os exames laboratoriais, incluindo o hemograma completo e os testes de função hepática, devem ser obtidos conforme clinicamente indicados. Muitos clínicos obtêm radiografias de tórax, TC do abdome e da pelve rotineiramente, enquanto outros obtêm estudos apenas quando existem suspeitas clínicas de uma recidiva. A endoscopia anual deve ser considerada em pacientes que se submeteram a uma gastrectomia subtotal.

Linfoma Gástrico

Epidemiologia

O estômago é o sítio mais comum de linfomas no sistema gastrointestinal. No entanto, o linfoma gástrico primário é ainda relativamente incomum, sendo responsável por menos de 15% das malignidades gástricas e 2% dos linfomas. Os pacientes frequentemente se apresentam com sintomas vagos, isto é, dor epigástrica, saciedade precoce e fadiga. Os sintomas B constitucionais são muito raros. Apesar de o sangramento franco ser raro, mais da metade dos pacientes apresenta-se com anemia. Os linfomas ocorrem nos pacientes mais velhos, com um pico de incidência na sexta e na sétima décadas de vida, e são mais comuns em homens (relação homem:mulher de 2:1). Os linfomas gástricos, como os carcinomas, mais comumente ocorrem no antro gástrico, mas podem surgir em qualquer parte do estômago. Os pacientes são considerados como tendo linfoma gástrico se o estômago for o local exclusivo ou predominante da doença.

Patologia

No tratamento do linfoma gástrico, assim como no tratamento dos linfomas linfonodais, é importante determinar não somente o estádio da doença mas também o subtipo do linfoma. Existem múltiplos sistemas de classificação para os linfomas (Tabela 47-10). O linfoma gástrico mais comum é o linfoma de célula B grande e difuso (55%), seguido pelo linfoma de célula marginal extranodal (MALT) (40%), linfoma de Burkitt (3%) e linfomas das células do manto e foliculares (cada um <1%).

Os linfomas difusos e grandes de células B mais comumente são lesões primárias; no entanto, também podem ocorrer pela progressão de linfomas menos agressivos, como a leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico pequeno (CLL/SLL), linfoma folicular ou linfoma MALT. As imunodeficiências, assim como a infecção pelo *H. pylori*, são fatores de risco para o desenvolvimento do linfoma primário difuso de grandes células B.

Em 1983, Isaacson e Wright notaram que a histologia do linfoma gástrico primário de célula B de baixo grau assemelhava-se à do MALT[48]. Subsequentemente, o conceito de linfoma MALT foi estendido para incluir outros linfomas de células B extranodais de baixo grau das glândulas salivares, pulmão e tireoide. Esses órgãos não possuem tecido linfoide nativo; os linfomas nesses locais provêm do MALT adquirido como resultado de uma inflamação crônica. Os linfomas MALT foram recentemente reclassificados como *linfomas da zona marginal extranodal do tipo MALT*. O linfoma gástrico MALT é mais comumente precedido pela gastrite associada ao *H. pylori*. Podem ser encontradas evidências de infecção pelo *H. pylori* em quase todas as instâncias de linfoma gástrico MALT. Os estudos epidemiológicos também ligaram a infecção pelo *H. pylori* com os linfomas gástricos. Geneticamente, o linfoma MALT é caracterizado por translocações t(1;14)(p22; q32) e

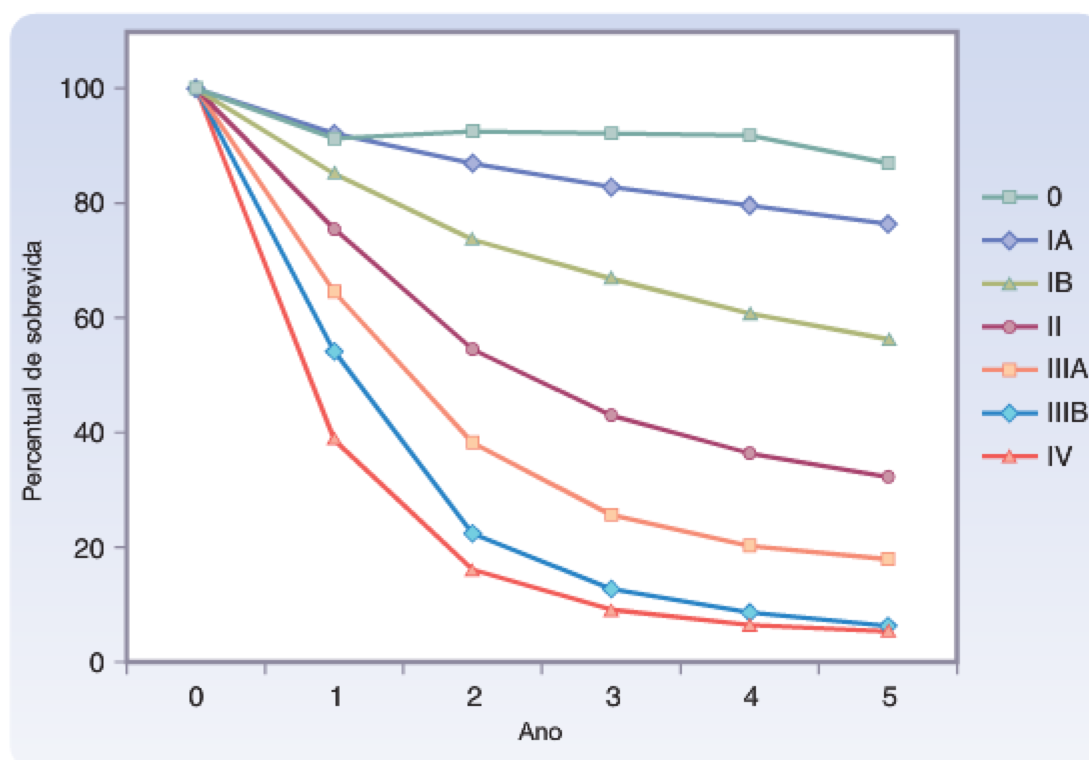


Figura 47-25 Taxas de sobrevida para pacientes submetidos a gastrectomia por câncer gástrico estratificado por estádio combinado do American Joint Committee on Cancer (AJCC), 5th ed.

Tabela 47-10 Comparação das Classificações de Linfoma Gastrointestinal

CLASSIFICAÇÃO DA WHO	REAL	WORKING	LUKES-COLLINS	KLEL	RAPPAPORT
Linfoma de zona marginal extranodal (linfoma MALT)	—	Tipo de célula clivada pequeno	Tipo de célula clivada pequeno	Imunocitoma	Linfocítico bem diferenciado
Linfoma folicular	Linfoma de centro folicular	Tipo de célula clivada pequeno	Tipo de célula clivada pequeno	Centroblástico/ centrocítico, folicular e difuso	Linfocítico nodular, pouco diferenciado
Linfoma de célula Mantle	—	—	—	Centrocítico	Linfocítico pouco ou intermediariamente diferenciado, difuso ou nodular
Linfoma de célula B grande difuso	Linfoma de célula B grande difuso	Célula de centro grande folicular e clivada	Célula de centro grande folicular e clivada	Centroblástico, imunoblástico B clivada	Linfocítico e histiocítico misto difuso
Linfoma de Burkitt	Linfoma de Burkitt	Célula de centro folicular pequeno e não clivada	Célula de centro folicular pequeno e não clivada	Linfoma de Burkitt com imunoglobulina intracitoplásmica	Linfoma indiferenciado, tipo Burkitt

MALT, tecido linfoide associado a mucosas; WHO, World Health Organization.

t(11;18) (q21;q21), ambos resultam em uma resposta prejudicada à sinalização apoptótica e um aumento na atividade do fator nuclear (NF)-κB. Evidências recentes sugerem que a expressão nuclear t(11;18) (q21;q21) e B 10 (Bcl-10) podem predizer a não resposta ao tratamento pela erradicação do *H. pylori* e regressão do linfoma.

Os linfomas de Burkitt do estômago estão associados às infecções pelo vírus Epstein-Barr, como ocorre em outras localizações. O linfoma de Burkitt é muito agressivo e tende a afetar uma população mais jovem do que os outros tipos de linfomas gástricos. O Burkitt é mais encontrado na cárdia e no corpo do estômago, ao contrário do que ocorre no antro.

Avaliação

A endoscopia em geral revela uma gastrite inespecífica ou ulcerações gástricas, sendo incomuns as lesões tipo massa. Ocasionalmente, um padrão de crescimento submucoso torna as biopsias endoscópicas não diagnósticas. A USE é útil para determinar a profundidade da invasão da parede gástrica, especificamente para identificar os pacientes sob risco de perfuração secundariamente a um comprometimento em toda a espessura da parede gástrica. Evidências de doença a distância devem ser pesquisadas por meio do exame das vias aéreas superiores, biópsias da medula óssea e TC do tórax e do abdome para detectar linfadenopatias. Qualquer linfonodo aumentado deve ser submetido a biopsia. Testes para o *H. pylori* devem ser realizados pela histologia e, se forem negativos, confirmados por sorologia.

Estadiamento

O melhor sistema de estadiamento permanece ainda controverso. Quando possível, o sistema de estadiamento TNM deve ser usado (com os critérios propostos para o carcinoma gástrico). Vários outros sistemas de estadiamento para o linfoma não Hodgkin primário gástrico estão disponíveis (Tabela 47-11).

Tratamento

A maioria dos centros emprega um programa de tratamento multimodal para os pacientes com linfoma gástrico. O papel da ressecção no linfoma gástrico permanece controverso, e muitos pacientes agora estão sendo tratados somente com quimioterapia mais radioterapia. O risco de perfuração em pacientes tratados com quimioterapia foi exageradamente valorizado no passado, e chega a 5%. A combinação quimioterápica mais comum é a CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona). Um estudo prospectivo, não randomizado, avaliando os pacientes com doença em estádio precoce (estádio IE, IIE), demonstrou taxas de sobrevida livre de doença em cinco anos similares em pacientes tratados operatoriamente, com quimioterapia, e radioterapia *versus* quimioterapia e radioterapia isoladas (82% *versus* 84,4%; NS)[49]. A radioterapia é limitada na sua utilidade para os tumores maiores, com taxas de controle local decaindo de 100% para os tumores com menos de 3 cm ou menos, para 60% a 70% para tumores maiores do que 6 cm[50]. As complicações tardias da radioterapia, como a estenose, a enterite e a formação secundária de tumores, podem ser significativas. O risco global de complicações graves pela radiação após o tratamento com 30 Gy para os tumores gastrointestinais pode chegar a 30% em 10 anos. Portanto, o tratamento deve ser individualizado, com uma cuidadosa consideração dada ao tratamento de um paciente mais jovem com radiação em altas doses no trato gastrointestinal.

Os pacientes que se apresentam com doença em estádio tardio não são passíveis de cura cirúrgica e devem ser encaminhados para a quimioterapia. O diagnóstico de um linfoma detectado inesperadamente durante a operação pode ser confirmado por corte de congelação. Ademais, deve-se enviar tecido fresco para a pesquisa de células ativadas por fluorescência, imuno-histoquímica e análise genética. Deve-se levar em consideração a realização da aspiração da medula óssea no momento da operação. Se for encontrado um linfoma isolado estádio IE ou IIE, a remoção cirúrgica de toda a doença macroscópica é ideal. Pacientes com linfoma disseminado não podem ser curados cirurgicamente, e a operação deve enfocar a obtenção de tecido suficiente para o diagnóstico e a reparação de perfurações.

Evidências recentes sugerem que os linfomas MALT em estádio precoce, assim como alguns pacientes com linfoma de grandes células B difuso muito limitado, podem ser eficazmente

Tabela 47-11 Sistemas de Estadiamento para o Linfoma Primário Não Hodgkin Gastrointestinal

ANN ARBOR*	RAO ET AL†	MUSSHOFF‡	DESCRIÇÃO	INCIDÊNCIA RELATIVA (%)
IE	IE	IE	Tumor confinado ao trato gastrointestinal	26
IIE	IIE	IIE	Tumor com disseminação para os linfonodos regionais	26
IIE	IIIE	IIE	Tumor com envolvimento linfonodal, além dos linfonodos regionais (paraórticos, ilíacos)	17
IIIE–IV	IVE	IIIE–IV	Tumor com disseminação para outros órgãos intra-abdominais (fígado, baço) ou além do abdome (tórax, medula óssea)	31

*Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al: Report on the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. Cancer Res 31:1860-1861, 1971.
†Rao AR, Kagan AR, Kagan AR, et al: Management of gastrointestinal lymphoma. Am J Clin Oncol 7:213-219, 1984.
‡Musshoff K: [Clinical staging classification of non-Hodgkin's lymphoma (author's trans., German). Strahlentherapie 153:218-221, 1977.
De Bozzetti F, Audisio RA, Giardini R, Gennari L: Role of surgery in patients with primary non-Hodgkin's lymphoma of the stomach: An old problem revisited. Br Surg 80:1102, 1993.

tratados apenas pela erradicação do *H. pylori*. A erradicação bem-sucedida resultou em remissão em mais de 75% dos casos. No entanto, é necessário um acompanhamento cuidadoso, com a repetição da endoscopia em dois meses para documentar a eliminação da infecção, assim como uma endoscopia bianual por três anos para documentar a regressão. Alguns pacientes continuarão a demonstrar o clone do linfoma após a erradicação do *H. pylori*, sugerindo que o linfoma se tornou adormecido, em vez de desaparecer.

A presença de uma extensão transmural do tumor, o comprometimento nodal, transformação em um fenótipo de grandes células, a transformação t(11;18) ou a expressão nuclear *BCL-10* todos predizem fracasso após a erradicação do *H. pylori* apenas. Além disso um pequeno subgrupo de pacientes com linfoma MALT será negativo para o *H. pylori*. Nesses pacientes, deve-se levar em consideração a ressecção cirúrgica, radioterapia e quimioterapia. A sobrevida em cinco anos livre de doença com o tratamento multimodal é maior do que 95% nas doenças estádio IE e 75% na doença estádio IIE.

Sarcomas Gásticos

Epidemiologia

Os sarcomas gástricos provêm de componentes mesenquimais da parede gástrica e constituem aproximadamente 3% de todas as malignidades gástricas. O tumor estromal gastrointestinal (GIST) é o tumor mesenquimal mais comum do trato gastrointestinal e está mais frequentemente localizado no estômago (60% a 70%). Os pacientes em geral apresentam-se após a quarta década, com uma idade média de 60 anos ao diagnóstico.

Patologia

Inicialmente considerados originários de células do músculo liso, os GISTs eram previamente classificados como leiomiomas ou leiomiossarcomas. Histologicamente eles parecem ser provenientes da muscular própria e, mais provavelmente, se originam das células de Cajal, células marcapassos gastrointestinais relacionadas a nervo autônomo, que regulam a motilidade intestinal. Os GISTs são definidos como tumores mesenquimais celulares, de células fusiformes ou, ocasionalmente, tumores mesenquimais pleomórficos localizadas no trato gastrointestinal e expressam a proteína Kit (CD117, receptor do fator de célula-tronco). Kit é um receptor transmembrana tirosina cinase, sendo o seu ligante um fator da célula-tronco. A proteína Kit é detectada pela imuno-histoquímica e pode distinguir confiavelmente os GISTs das neoplasias verdadeiras do músculo liso. A maioria dos GISTs (70% a 80%) também é positiva para o CD34, um antígeno da célula progenitora hematopoiética. Recentemente, foi detectada uma nova mutação ativadora nos GISTs. Um subgrupo de GISTs não possui mutações c-*kit* e tem mutações de ativação intragênicas em um receptor tirosina cinase relacionado, o fator á derivado das plaquetas.

Estadiamento

Não existe nenhum sistema atual de estadiamento para os GISTs; no entanto, foram identificados vários fatores que se correlacionam com o comportamento clínico. Os tumores que mostram baixa frequência mitótica (cinco ou menos mitoses por campos de grande aumento – *high-power fields*, HPF)) geralmente apresentam comportamento mais benigno. Os tumores com contagens mitóticas de mais de 5 por 50 HPF são considerados malignos, enquanto tumores com mais de 50 mitoses por 50 HPF são classificados como de alto grau de malignidades. A malignidade também está associada a tumores maiores que 5 cm, atipia celular, necrose ou invasão local. As mutações c-*kit* ocorrem predominantemente nos GISTs malignos e são um marcador prognóstico desfavorável. A maioria das mutações c-*kit* ocorre no éxon 11 e resulta na ativação do c-*kit*. Mais de 80% dos GISTs gástricos são classificados como benignos, de acordo com esses critérios. No entanto, muitas lesões de aparência maligna histologicamente nunca se metastatizam, enquanto raramente lesões de aparência benigna o fazem. Os GISTs gástricos benignos ocorrem mais do que os malignos (3:1 contra 5:1). Já que os GISTs com uma baixa contagem mitótica e comportamento maligno geralmente são maiores, isso levou à designação de *potencial maligno incerto* para um número significativo de GISTs.

Manifestações Clínicas e Avaliação

Os quadros clínicos mais comuns dos GISTs gástricos são o sangramento intestinal e a dor ou a dispepsia. A endoscopia pode ser o primeiro teste diagnóstico se os pacientes se apresentarem com sangramento; no entanto, como o tumor cresce intramuralmente, a verdadeira extensão do tumor pode ser mais bem-avaliada por TC. A série gastrointestinal superior com duplo contraste pode mostrar um defeito de enchimento com

bordas lisas. A biópsia endoscópica é diagnóstica em aproximadamente metade dos casos. A biópsia percutânea ou endoscópica deve ser realizada apenas se os resultados desaconselharem a necessidade de operação.

Tratamento

O objetivo da operação é uma ressecção com margens negativas que inclua a ressecção em bloco dos órgãos adjacentes, se envolvidos por extensão direta. Se no momento da ressecção cirúrgica a histologia for incerta, uma biopsia de congelação deve ser realizada, pois o diagnóstico de adenocarcinoma ou de linfoma modificaria o tratamento cirúrgico. A ruptura do tumor deve ser evitada para impedir a inoculação da cavidade peritoneal pelas células tumorais. Pelo fato de as metástases para os linfonodos serem raras (<10%), não há nenhum benefício adicional conhecido da linfadenectomia extensa. A maior parte das recidivas ocorre nos primeiros dois anos, apresentando-se como uma doença local frequentemente associada a metástases hepáticas. Outros padrões comuns de insucesso incluem as recidivas peritoneais. A operação de salvamento para ressecar a doença recidivada não demonstrou melhorar a sobrevida. Globalmente, a sobrevida em 5 anos para os GISTs gástricos é de 48% (19% a 56%), com a sobrevida após a ressecção cirúrgica completa variando de 32% a 63%. Índices que predizem independentemente a recidiva incluem a taxa mitótica de mais de 15 mitoses por 30 HPF, citomorfologia mista (célula fusiforme e epitelioide), presença de deleção/inserção de mutações do éxon 11 c-kit e gênero masculino.

Até recentemente, não havia nenhuma boa terapia coadjuvante para os GISTs. A radioterapia não mostrou ser eficaz no tratamento do GIST, e apenas 5% dos tumores respondem à quimioterapia citotóxica com base na doxorrubicina. O mesilato de imatinib (anteriormente ST1517, agora Gleevec [Novartisl]) é um inibidor competitivo de certas tirosinas cinases, incluindo as cinases associadas ao receptor transmembrana Kit e os receptores do fator de crescimento derivado das plaquetas. Estudos iniciais mostraram resultados muito encorajadores, com 54% dos pacientes exibindo pelo menos uma resposta parcial[51]. O mesilato de imatinib está aprovado para uso nos GISTs CD117-positivos irressecáveis e metastáticos. Estudos adicionais estão em andamento; pacientes com um diagnóstico de GIST poderão ser considerados para registro em um dos muitos estudos clínicos ativos.

OUTRAS LESÕES GÁSTRICAS

Gastrite Hipertrófica (Doença de Ménétrier)

A doença de Ménétrier (gastropatia hipertrófica hipoproteinêmica) é uma doença rara, adquirida, pré-maligna, caracterizada por rugas gástricas amplas no fundo e no corpo do estômago, dando à mucosa uma aparência de pedras de pavimentação ou cerebriforme. O exame histológico revela hiperplasia foveolar (expansão das células mucosas superficiais), com ausência de células parietais. A condição está associada a uma perda proteica do estômago, produção excessiva de muco e hipocloridria ou acloridria. A causa da doença de Ménétrier é desconhecida, mas foi associada a infecção pelo citomegalovírus em crianças e infecção pelo *H. pylori* em adultos. Além disso, notou-se um aumento no fator transformador de crescimento á na mucosa gástrica dos pacientes com a doença. Os pacientes frequentemente se apresentam com dor epigástrica, vômitos, perda de peso, anorexia e edema periférico. As alterações mucosas gástricas típicas podem ser detectadas pelo exame radiográfico ou endoscópico. A biópsia pode ser realizada para se eliminar um carcinoma gástrico ou um linfoma. A monitoração do pH durante 24 horas revela hipocloridria ou acloridria, e um teste de albumina marcado pelo crômio revela aumento na perda proteica gastrointestinal. O tratamento médico tem proporcionado resultados inconsistentes; no entanto, demonstrou-se certo benefício com o uso de drogas anticolinérgicas, supressão de ácidos, octreotídeo e erradicação do *H. pylori*. A gastrectomia total deve ser realizada nos pacientes que continuam a apresentar uma perda proteica maciça apesar de uma excelente terapia medicamentosa ou se ocorrer displasia ou carcinoma.

Laceração de Mallory-Weiss

As lacerações de Mallory-Weiss estão relacionadas com vômitos forçados, regurgitação, tosse ou esforço excessivo, que resultam na ruptura da mucosa gástrica em uma parte alta da curvatura menor na junção GE. Elas são responsáveis por 15% das hemorragias gastrointestinais superiores agudas e raramente estão associadas a um sangramento maciço. A mortalidade global para a lesão é de 3% a 4%, com o maior risco de hemorragia ocorrendo em alcoólatras com hipertensão porta preexistente. A maioria dos pacientes com sangramento ativo pode ser tratada com métodos endoscópicos, como a coagulação elétrica multipolar, a injeção de epinefrina, a ligadura com uma banda endoscópica ou a hemoclipagem endoscópica. A infusão intra-arterial angiográfica de vasopressina ou a embolização transcateter podem ser úteis em casos de alto risco muito selecionados. A necessidade de uma intervenção cirúrgica é rara. Se for necessária uma operação, a lesão na junção GE é abordada por uma gastrotomia anterior e o sítio de sangramento é suturado com várias suturas profundas de seda 2-0, para reaproximar a mucosa gástrica de maneira anatômica.

Lesão Gástrica de Dieulafoy

As lesões de Dieulafoy são responsáveis por 0,3% a 7% das hemorragias gastrointestinais não varicosas. O sangramento de uma lesão gástrica de Dieulafoy é causado por uma artéria tortuosa, anormalmente grande (1 a 3 mm), que faz um trajeto através da submucosa. A erosão da mucosa superficial sobrejacente à artéria ocorre secundariamente às pulsações do grande vaso submucoso. A artéria então é exposta aos conteúdos gástricos e ocorre erosão adicional e sangramento. Geralmente, o defeito mucoso tem um tamanho de 2 a 5 mm e é rodeado de mucosa gástrica de aparência normal. As lesões geralmente ocorrem 6 a 10 cm da junção GE, geralmente no fundo, próximas à cárdia. Em uma série, 67% estavam localizadas em região alta do corpo do estômago, sendo 25% no fundo gástrico. As lesões de Dieulafoy são mais comuns em homens (2:1), com um pico de incidência na quinta década. A maioria dos pacientes apresenta-se com hematêmese. A apresentação clássica de um paciente com uma lesão de Dieulafoy é o início súbito de hematêmese maciça, indolor e recorrente com hipotensão. A detecção e a identificação da lesão de Dieulafoy podem ser difíceis. A esofagogastroduodenoscopia é a modalidade diagnóstica de escolha, identificando corretamente a lesão em 80% dos pacientes. Devido à natureza intermitente do sangramento, podem ser necessárias endoscopias repetidas para identificar corretamente a lesão. Se a lesão puder ser identificada endoscopicamente, devem ser feitas tentativas para se interromper o sangramento utilizando-se modalidades endoscópicas, como a eletrocoagulação multipolar, a sonda de calor, a fotocoagulação com laser sem contato, a escleroterapia por injeção, a ligadura com fita ou a hemoclipagem endoscópica. A angiografia pode ser útil em casos em que a endoscopia não poderia identificar definitivamente a fonte. Os achados angio-

gráficos podem incluir uma artéria tortuosa, ectasiada na distribuição da artéria gástrica esquerda, com extravasamento de contraste associado no caso de um sangramento agudo. A embolização com gelfoam foi relatada como controlando com sucesso o sangramento em pacientes com lesão de Dieulafoy, apesar de a experiência relatada ser limitada.

A intervenção cirúrgica era antigamente a única terapia para uma lesão de Dieulafoy, mas agora ela é reservada aos pacientes nos quais outras modalidades fracassaram. O tratamento cirúrgico consiste em uma ressecção gástrica em cunha para inclusão do vaso responsável. A dificuldade no momento da operação é a localização da lesão, a menos que ela esteja sangrando ativamente. O procedimento cirúrgico pode ser muito facilitado solicitando-se ao endoscopista para tatuar o estômago quando a lesão for identificada. A abordagem cirúrgica tradicional tem sido por laparotomia com gastrotomia ampla para identificação da lesão, com subsequente ressecção ampla em cunha. A lesão também pode ser abordada laparoscopicamente, em combinacão com endoscopia intraoperatória. Uma ressecção em cunha é realizada com um dispositivo de grampeamento linear, usando-se transiluminação endoscópica para determinar a margem de ressecção.

Varizes Gástricas

As varizes gástricas são classificadas, genericamente, por Sarin em dois tipos: varizes gastroesofagianas e varizes gástricas isoladas. As varizes gástricas isoladas são subclassificadas em tipo 1 (varizes localizadas no fundo do estômago) e tipo 2 (varizes ectópicas isoladas localizadas em qualquer parte do estômago).

As varizes gástricas podem desenvolver-se secundariamente à hipertensão portal, em conjunção com as varizes esofagianas, ou secundariamente à hipertensão à esquerda devida à trombose da veia esplênica. Na hipertensão portal generalizada, a pressão portal aumentada é transmitida pela veia gástrica esquerda para as varizes esofagianas e pelas veias gástricas curtas e posteriores para o plexo fúndico e pelas veias cárdicas. As varizes gástricas isoladas tendem a ocorrer secundariamente à trombose da veia esplênica. O fluxo sanguíneo esplênico flui retrogradamente por meio das veias gástricas curtas e posteriores para dentro das varizes, então hepatopetalmente por meio da veia coronária para dentro da veia porta. O fluxo retrógrado da esquerda para a direita por meio da veia gastroepiploica para a veia mesentérica superior pode explicar o desenvolvimento de varizes ectópicas no estômago.

A incidência de sangramento pelas varizes gástricas foi relatada como de 3% a 30%, porém na maioria das séries ela é menor que 10%. No entanto, a incidência de sangramento pode chegar a 78% em pacientes com trombose da veia esplênica e varizes fúndicas. Existem dados limitados sobre os fatores de risco associados à hemorragia em pacientes com varizes gástricas, embora o aumento do tamanho das varizes ou um pior escore de Child aumente o risco de sangramento.

As varizes gástricas no caso de uma trombose da veia esplênica são facilmente tratadas por meio da esplenectomia. Os pacientes com varizes gástricas sangrantes devem ser submetidos à ultrassonografia abdominal para a documentação da trombose de veia esplênica antes da intervenção cirúrgica, pois as varizes gástricas mais frequentemente estão associadas a hipertensão portal generalizada.

As varizes gástricas no contexto de uma hipertensão porta devem ser tratadas como as varizes esofagianas. O paciente deve ser reanimado por meio de reposição de volume, prestando-se atenção à correção de perfis de coagulação anormais. O tamponamento temporário pode ser tentado com um balão de Sengstaken-Blakemore. A endoscopia serve como um recurso diagnóstico, assim como terapêutico. A erradicação bem-sucedida das varizes esofagianas pela ligadura ou da escleroterapia frequentemente resulta em obliteração das varizes gástricas. Como as varizes gástricas surgem na submucosa, a ulceração é uma complicação comum associada à escleroterapia das varizes gástricas. Um problema importante com as varizes gástricas é o ressangramento, que em 50% dos casos é secundário a úlceras. A ligadura elástica endoscópica das varizes pode obter hemostasia em aproximadamente 89% dos pacientes; no entanto, preocupações quanto às perfurações gástricas com essa técnica arrefeceu o seu uso. A derivação portossistêmica intra-hepática transjugular (*transjugular intrahepatic portosystemic shunting*, TIPS) pode ser eficaz no controle da hemorragia varicosa gástrica, com taxas de ressangramento em torno de 30%. Uma derivação gastrorrenal entre as varizes gástricas e a veia renal esquerda está presente em 85% dos pacientes com varizes gástricas. Essa derivação espontânea descomprime o sistema portal e reduz a eficácia do TIPS. Um cateter balão pode ser inserido na derivação gastrorrenal através da veia renal esquerda, e a derivação é ocluída inflando-se então o balão. Um esclerosante (oleato de etanolamina) é então injetado e deixado no local até que se tenham formado coágulos dentro das varizes. Relatou-se que a obliteração transvenosa retrógrada com oclusão por balão apresentava uma elevada taxa de sucesso (100%), com uma baixa taxa de recidiva (0% a 5%). A principal complicação desse procedimento é o agravamento das varizes esofagianas como consequência da oclusão da derivação gastrorrenal. Além disso, o oleato de etanolamina pode causar hemólise (tratada com a administração de haptoglobina) com um dano renal subsequente.

Vólvulo Gástrico

O vólvulo gástrico é uma ocorrência incomum. A torção ocorre ao longo do eixo longitudinal do estômago (organoaxial) em aproximadamente dois terços dos casos, e ao longo do eixo vertical (mesenteroaxial) em um terço dos casos (Fig. 47-26). Mais comumente, o vólvulo gástrico organoaxial ocorre agudamente e está associado a um defeito diafragmático, enquanto o vólvulo mesenteroaxial é parcial (<180 graus) e recorrente, e não está associado a um defeito diafragmático. Em adultos, os defeitos diafragmáticos são mais traumáticos ou hérnias paraesofagianas, enquanto em crianças os defeitos congênitos, como o forame de Bochdalek ou a eventração, estão envolvidos. Os principais sintomas na apresentação são a dor abdominal de início agudo, distensão, vômito e hemorragia gastrointestinal superior. O início repentino de dor intensa e constante no abdome superior, regurgitações recorrentes com a produção de pouco vômito e a impossibilidade de se passar uma sonda nasogástrica constituem a tríade de Borchardt. As radiografias simples do abdome revelam uma víscera cheia de gás no tórax ou no abdome superior. O diagnóstico pode ser confirmado por estudo contrastado com bário ou endoscopia gastrointestinal superior. O vólvulo agudo é uma emergência cirúrgica. Por uma abordagem transabdominal, o estômago é reduzido e destorcido. O defeito diafragmático é reparado considerando-se uma fundoplicatura no caso de uma hérnia paraesofagiana. No caso incomum em que tenha ocorrido um estrangulamento (5% a 28%), o segmento comprometido do estômago é ressecado. O vólvulo espontâneo, sem um defeito diafragmático associado, é tratado pela distorção e pela fixação do estômago por gastropexia ou gastrostomia com sonda.

Bezoares

Os bezoares são coleções de materiais indigeríveis, geralmente de origem vegetal (fitobezoar), mas também constituídos de

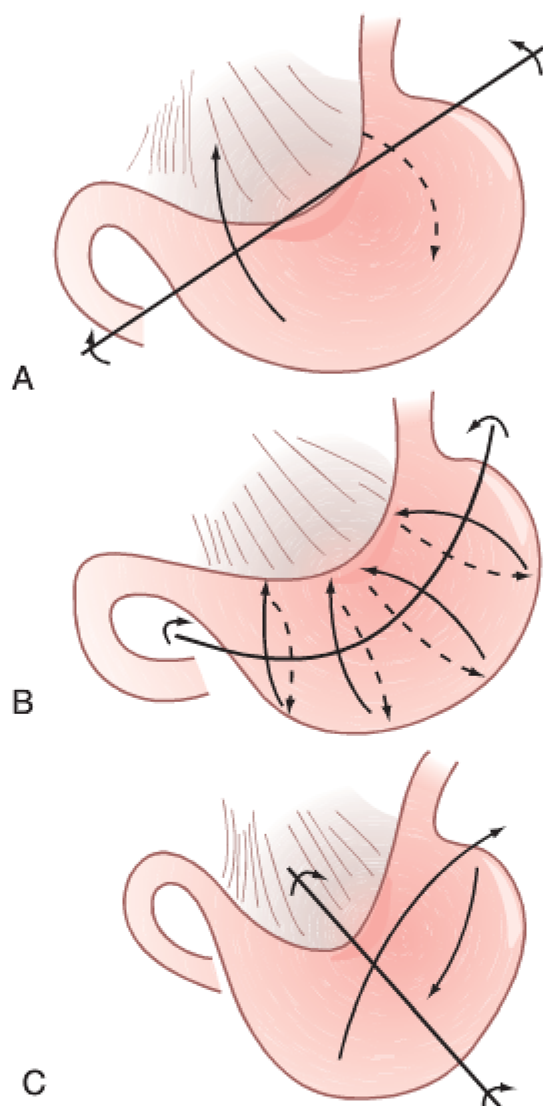


Figura 47-26 Torção do estômago ao longo do eixo longitudinal (organoaxial) (A e B) e ao longo do eixo vertical (mesoaxial) (C). (De Dalgaard JG: Volvulus of the stomach. Acta Chir Scand 103:131, 1952.)

cabelo (tricobezoar). Os fitobezoares mais comumente são encontrados nos pacientes submetidos a operação no estômago e que apresentam um retardo no esvaziamento gástrico. Os pacientes diabéticos com neuropatia autonômica também estão sob risco. Os sintomas de bezoares gástricos incluem saciedade precoce, náuseas, dor, vômitos e perda de peso. Uma grande massa pode ser palpada no exame físico, e o diagnóstico é confirmado pelo exame com bário ou pela endoscopia. Dan e colaboradores, em 1959, foram os primeiros a sugerir uma terapia enzimática para tentar a dissolução do bezoar. A papaína, encontrada na Adolph's Meat Tenderizer (AMT), é administrada na dose de uma colher de chá em 150 a 300 mL de água várias vezes ao dia. A concentração de sódio na AMT é alta, de modo que pode ocorrer hipernatremia se grandes quantidades forem administradas. Enzimas alternativas, como a celulase, foram usadas com algum sucesso. Geralmente, o desbridamento enzimático é seguido de uma lavagem agressiva com a sonda de Ewald ou pela fragmentação endoscópica. O fracasso dessas terapias exigirá a remoção cirúrgica.

Os tricobezoares são concreções de cabelos, geralmente encontradas nas garotas ou mulheres de cabelos longos, que frequentemente negam comer os seus próprios cabelos (tricofagia). Os sintomas incluem dor pela ulceração gástrica, plenitude pela obstrução da saída do trato gástrico, com perfurações gástricas ocasionais e obstrução do intestino delgado. Os tricobezoares tendem a formar um molde do estômago com fios de cabelo, tendo sido observados até mesmo no colo transverso. Os pequenos tricobezoares podem responder a uma fragmentação endoscópica, lavagem vigorosa, ou terapia enzimática. No entanto, essas técnicas são de utilidade limitada, e os tricobezoares maiores precisam de remoção cirúrgica. O intestino delgado deve ser examinado para se assegurar que não estão presentes bezoares adicionais. A tricofagia requer cuidados psiquiátricos, pois é comum a formação recorrente de bezoares.

Referências Selecionadas

Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJ: Extended lymph-node dissection for gastric cancer. Dutch Gastric Cancer Group. N Engl J Med 340:908-914, 1999.

Estudo prospectivo, randomizado, em 80 hospitais holandeses comparando a dissecção de linfonodos D1 com D2 para o câncer gástrico em termos de morbidade. Os resultados nos pacientes holandeses não corroboram o uso rotineiro da dissecção de linfonodos tipo D2 em pacientes com câncer gástrico.

Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, et al: Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med 330:377-381, 1994.

Um estudo prospectivo de coorte multicêntrico avaliando os fatores de risco em potencial para a ulceração de estresse em pacientes admitidos em unidades de terapia intensiva e a ocorrência de sangramento gastrointestinal clinicamente importante (definido como sangramento franco em associação de um comprometimento hemodinâmico ou a necessidade de transfusão sanguínea). Poucos pacientes criticamente enfermos apresentavam sangramento gastrointestinal clinicamente importante; portanto, a profilaxia contra as úlceras de estresse pode ser evitada com segurança em pacientes criticamente enfermos, a menos que eles tenham coagulopatia ou precisem de ventilação mecânica.

Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, et al: Patient surgical after D1 and D2 resections for gastric cancer: Long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. Br J Cancer 79:1522-1530, 1999.

Nesse estudo prospectivo, a ressecção D1 (remoção dos linfonodos perigástricos regionais) foi comparada com a ressecção D2 (linfadenectomia estendida para incluir os linfonodos regionais níveis 1 e 2). Em uma análise multivariável, os estádios clínicos II e III, a idade avançada, o sexo masculino e a remoção do baço e do pâncreas foram independentemente associados a uma péssima sobrevida. Esses achados indicam que a clássica ressecção D2 japonesa não oferece nenhuma vantagem de sobrevida em relação à operação D1. No entanto, a possibilidade de que a ressecção D2 sem pancreaticoesplenectomia possa ser melhor do que a ressecção D1 padrão não pode ser descartada pelos resultados desse estudo.

Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al: Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. N Engl J Med 347:472-480, 2002.

Estudo prospectivo, de rótulo aberto, randomizado, multicêntrico para avaliar a atividade do imatiniba em pacientes com tumor estromal gastrointestinal avançado. O imatinib induziu uma resposta objetiva sustentada em mais da metade dos pacientes com um tumor estromal gastrointestinal avançado irressecável ou metastático.

Driks MR, Craven DE, Celli BR, et al: Nosocomial pneumonia in intubated patients given sucralfate as compared with antacids or histamine type 2 blockers: The role of gastric colonization. N Engl J Med 317:1376-1382, 1987.

Um estudo prospectivo, randomizado, avaliando a taxa de pneumonia nosocomial entre 130 pacientes que receberam ventilação mecânica em uma unidade de terapia intensiva e que estavam recebendo profilaxia para úlcera de estresse com sucralfato (n = 61), que não eleva o pH gástrico, ou tratamento convencional com antiácidos, bloqueadores H2 ou ambos (n = 69). A taxa de pneumonia foi duas vezes maior no grupo de antiácidos-H_2, comparado com o grupo de sucralfato (intervalo de confiança de 95%, 0,89 a 4,58; P = 0,11). Em pacientes que estejam recebendo ventilação mecânica, o uso de um agente profilático contra o sangramento por uma úlcera de estresse que preserva a barreira natural ácida gástrica contra o hipercrescimento bacteriano pode ser preferível aos antiácidos e bloqueadores H_2.

Dubois F. New surgical strategy for gastroduodenal ulcer: laparoscopic approach. World J Surgery 24:270-6, 2000.

Resumo da aplicação de intervenção cirúrgica minimamente invasiva no tratamento cirúrgico da doença ulcerosa péptica.

Fries JF, Miller SR, Spitz PW, et al: Toward an epidemiology of gastropathy associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use. Gastroenterology 96:647-655, 1989.

A tese desse artigo é que a gastropatia associada às drogas anti-inflamatórias não esteroidais (AINE) é a mais frequente e tem o efeito colateral medicamentoso mais grave nos Estados Unidos. Os pacientes em uso de AINE apresentam uma taxa de possibilidade de hospitalização gastrointestinal que foi 6,45 vezes maior que a dos pacientes que não estavam em uso de AINE. A síndrome da gastropatia não associada às AINE pode ser estimada como responsável por pelo menos 2.600 mortes e 20.000 hospitalizações a cada ano em pacientes apenas com artrite reumatoide.

Harbison SP, Dempsey DT: Peptic Ulcer Disease: Current Problems in Surgery 42:335-454, 2005.

Excelente revisão dos ensaios clínicos relevantes para o tratamento cirúrgico da doença ulcerosa péptica.

Hundahl AS, Phillips JL, Menck HR, et al: The National Cancer Data Base Report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: Fifth Edition American Joint Committee on Cancer staging, proximal disease, and the "different disease" hypothesis. Cancer 88:921-932, 2000.

Uma revisão do tratamento dos pacientes com câncer gástrico nos Estados Unidos diagnosticados durante os anos de 1985-1996 e tratados com gastrectomia. Com base em uma revisão dos relatórios do National Cancer Data Base (NCDB).

Koch P, del Valle F, Berdel WE, et al: Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: II. Combined surgical and conservative or conservative management only in localized gastric lymphoma — results of the prospective German Multicenter Study GIT NHL 01/92. J Clin Oncol 19:3874-3883, 2001.

Estudo prospectivo, não randomizado, multicêntrico dos pacientes com linfomas gastrointestinais não Hodgkin primários submetidos a um tratamento cirúrgico e conservador combinado *versus* apenas tratamento conservador para o linfoma gástrico em estádios localizados. O estudo não mostrou nenhum benefício na sobrevida pelo acréscimo da operação. Apesar de o estudo não ser randomizado, pode ser favorecida uma abordagem conservadora do estômago.

Koniaris LG, Drugas G, Katzman PJ, Salloum R: Management of gastrointestinal lymphoma. J Am Coll Surg 197:127-141, 2003.

Excelente revisão sobre os linfomas gastrointestinais e seu tratamento.

Macdonald JS, Samalley SR, Benedetti J, et al: Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med 345:725-730, 2001.

Primeiro estudo a mostrar que a quimiorradioterapia coadjuvante era benéfica em pacientes com adenocarcinoma gástrico. A quimiorradioterapia pós-operatória deve ser considerada em todos os pacientes sob alto risco de recorrência de um adenocarcinoma do estômago ou da junção gastrointestinal que foram submetidos a uma ressecção curativa.

Ng EK, Lam YH, Sung JJ, et al: Eradication of Helicobacter pylori prevents recurrence of ulcer after simple closure of duodenal ulcer perforation: Randomized controlled trial. Ann Surg 231:153-158, 2000.

Um estudo randomizado para determinar se a erradicação do *Helicobacter pylori* poderia reduzir o risco de recorrência da úlcera após o fechamento simples de uma úlcera duodenal perfurada. Os dados sugerem que a erradicação do *H. pylori* previne a recorrência ulcerosa em pacientes com úlceras duodenais perfuradas associadas ao *H. pylori*. É desnecessária uma operação redutora de ácido imediata na presença de peritonite.

Referências

1. Saffouri B, Weir GC, Bitar KN, et al: Gastrin and somatostatin secretion by perfused rat stomach: Functional linkage of antral peptides. Am J Physiol 238:G495-501, 1980.
2. Mercer DW, Cross JM, Smith GS, et al: Protective action of gastrin-17 against alcohol-induced gastric injury in the rat: Role in mucosal defense. Am J Physiol 273:G365-373, 1997.
3. Carney JA, Go VL, Fairbanks VF, et al: The syndrome of gastric argyrophil carcinoid tumors and nonantral gastric atrophy. Ann Intern Med 99:761-766, 1983.
4. Queiroz DM, Mendes EN, Rocha GA, et al: Effect of *Helicobacter pylori* eradication on antral gastrin- and somatostatin-immunoreactive cell density and gastrin and somatostatin concentrations. Scand J Gastroenterol 28:858-864, 1993.
5. Driks MR, Craven DE, Celli BR, et al: Nosocomial pneumonia in intubated patients given sucralfate as compared with antacids or histamine type 2 blockers. The role of gastric colonization. N Engl J Med 317:1376-1382, 1987.
6. Abrahamsson H: Gastrointestinal motility disorders in patients with diabetes mellitus. J Intern Med 237:403-409, 1995.
7. Saslow SB, Thumshirn M, Camilleri M, et al: Influence of *H. pylori* infection on gastric motor and sensory function in asymptomatic volunteers. Dig Dis Sci 43:258-264, 1998.
8. Soll AH: Pathogenesis of peptic ulcer and implications for therapy. N Engl J Med 322:909-916, 1990.
9. Kurata JH: Ulcer epidemiology: An overview and proposed research framework. Gastroenterology 96:569-580, 1989.
10. Peterson WL, Barnett CC, Evans DJ Jr, et al: Acid secretion and serum gastrin in normal subjects and patients with duodenal ulcer: the role of *Helicobacter pylori*. Am J Gastroenterol 88:2038-2043, 1993.
11. Drumm B, Perez-Perez GI, Blaser MJ, et al: Intrafamilial clustering of *Helicobacter pylori* infection. N Engl J Med 322:359-363, 1990.
12. Dooley CP, Cohen H, Fitzgibbons PL, et al: Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. N Engl J Med 321:1562-1566, 1989.
13. Laine L: Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. Gastroenterology 120:594-606, 2001.
14. Fries JF, Miller SR, Spitz PW, et al: Toward an epidemiology of gastropathy associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use. Gastroenterology 96:647-655, 1989.
15. Kurata JH, Elashoff JD, Haile BM, et al: A reappraisal of time trends in ulcer disease: Factors related to changes in ulcer hospitalization and mortality rates. Am J Public Health 73:1066-1072, 1983.
16. Silverstein FE, Gilbert DA, Tedesco FJ, et al: The national ASGE survey on upper gastrointestinal bleeding. I. Study design and baseline data. Gastrointest Endosc 27:73-79, 1981.

17. Stabile BE: Redefining the role of surgery for perforated duodenal ulcer in the *Helicobacter pylori* era. Ann Surg 231:159-160, 2000.
18. Dubois F: New surgical strategy for gastroduodenal ulcer: Laparoscopic approach. World J Surg 24:270-276, 2000.
19. Harbison SP, Dempsey DT: Peptic ulcer disease. Curr Probl Surg 42:346-454, 2005.
20. Laine Il, Peterson WL. Bleeding peptic ulcer. N Engl J Med 331:717-727, 1994.
21. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, et al: Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti- inflammatory drugs: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 123:241-249, 1995.
22. Ng EK, Lam YH, Sung JJ, et al: Eradication of *Helicobacter pylori* prevents recurrence of ulcer after simple closure of duodenal ulcer perforation: Randomized controlled trial. Ann Surg 231:153-158, 2000.
23. Crofts TJ, Park KG, Steele RJ, et al: A randomized trial of non-operative treatment for perforated peptic ulcer. N Engl J Med 320:970-973, 1989.
24. Aoki T: Current status of and problems in the treatment of gastric and duodenal ulcer disease: Introduction. World J Surg 24:249-327, 2000.
25. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, et al: Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med 330:377-381, 1994.
26. Eidt S, Stolte M: Gastric glandular cysts—investigations into their genesis and relationship to colorectal epithelial tumors. Z Gastroenterol 27:212-217, 1989.
27. Oberhuber G, Stolte M: Gastric polyps: An update of their pathology and biological significance. Virchows Arch 437:581-590, 2000.
28. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ: American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2006. CA Cancer J Clin 56:11-25; quiz, 49-50, 2006.
29. Israel DA, Peek RM: Pathogenesis of *Helicobacter pylori*–induced gastric inflammation. Aliment Pharmacol Ther 15:1271-1290, 2001.
30. Figueiredo C, Machado JC, Pharoah P, et al: *Helicobacter pylori* and interleukin 1 genotyping: An opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. J Natl Cancer Inst 94:1680-1687, 2002.
31. Becker KF, Atkinson MJ, Reich U, et al: E-cadherin gene mutations provide clues to diffuse type gastric carcinomas. Cancer Res 54:3845-3852, 1994.
32. Leung WK, Sung JJ: Review article: Intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. Aliment Pharmacol Ther 16:1209-1216, 2002.
33. Leedham SJ, Schier S, Thliveris AT, et al: From gene mutations to tumours: Stem cells in gastrointestinal carcinogenesis. Cell Prolif 38:387-405, 2005.
34. Yamaguchi H, Goldenring JR, Kaminishi M, Lee JR: Identification of spasmolytic polypeptide expressing metaplasia (SPEM) in remnant gastric cancer and surveillance postgastrectomy biopsies. Dig Dis Sci 47:573-578, 2002.
35. Halldorsdottir AM, Sigurdardottrir M, Jonasson JG, et al: Spasmolytic polypeptide–expressing metaplasia (SPEM) associated with gastric cancer in Iceland. Dig Dis Sci 48:431-441, 2003.
36. Willis S, Truong S, Gribnitz S, et al: Endoscopic ultrasonography in the preoperative staging of gastric cancer: Accuracy and impact on surgical therapy. Surg Endosc 14:951-954, 2000.
37. Mani NB, Suri S, Gupta S, et al: Two-phase dynamic contrast-enhanced computed tomography with water-filling method for staging of gastric carcinoma. Clin Imaging 25:38-43, 2001.
38. Sarela AI, Miner TJ, Karpeh MS, et al: Clinical outcomes with laparoscopic stage M1, unresected gastric adenocarcinoma. Ann Surg 243:189-195, 2006.
39. Sarela AI, Lefkowitz R, Brennan MF, et al: Selection of patients with gastric adenocarcinoma for laparoscopic staging. Am J Surg 191:134-138, 2006.
40. Buhl K, Schlag P, Herfarth C: Quality of life and functional results following different types of resection for gastric carcinoma. Eur J Surg Oncol 16:404-409, 1990.
41. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al: Extended lymph-node dissection for gastric cancer. Dutch Gastric Cancer Group. N Engl J Med 340:908-914, 1999.
42. Kodama Y, Sugimachi K, Soejima K, et al: Evaluation of extensive lymph node dissection for carcinoma of the stomach. World J Surg 5:241-248, 1981.
43. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, et al: Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: Long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. Br J Cancer 79:1522-1530, 1999.
44. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, et al: Extended lymph node dissection for gastric cancer: Who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. J Clin Oncol 22:2069-2077, 2004.
45. Hundahl SA, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: Fifth Edition American Joint Committee on Cancer staging, proximal disease, and the "different disease" hypothesis. Cancer 88:921-32, 2000.
46. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al: Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med 345:725-730, 2001.
47. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al: Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med 355:11-20, 2006.
48. Isaacson P, Wright DH: Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. Cancer 52:1410-1416, 1983.
49. Koch P, del Valle F, Berdel WE, et al: Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma. II. Combined surgical and conservative or conservative management only in localized gastric lymphoma—results of the prospective German Multicenter Study GIT NHL 01/92. J Clin Oncol 19:3874-3883, 2001.
50. Koniaris LG, Drugas G, Katzman PJ, et al: Management of gastrointestinal lymphoma. J Am Coll Surg 197:127-141, 2003.
51. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al: Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. N Engl J Med 347:472-480, 2002.

CAPÍTULO 48

Intestino Delgado

B. Mark Evers, MD

O intestino delgado é uma maravilha de complexidade e eficiência. A sua função básica é a digestão e a absorção dos nutrientes, uma vez que eles tenham deixado o estômago. Este processo depende de diversos fatores estruturais, fisiológicos, endócrinos e químicos. As secreções exócrinas provenientes do fígado e do pâncreas possibilitam a digestão de alimentos. A área superficial aumentada da mucosa do intestino delgado, então, absorve estes nutrientes. Além da sua função na digestão e na absorção, o intestino delgado é o maior órgão endócrino no corpo e é um dos mais importantes órgãos da função imune. Dado este papel essencial e à sua complexidade, é de se surpreender que as doenças do intestino delgado não sejam tão frequentes. Neste capítulo, a anatomia e a fisiologia normais do intestino delgado são descritas, assim como os processos patológicos que envolvem o intestino delgado, o que inclui a obstrução, as doenças inflamatórias, as neoplasias, a doença diverticular e outros problemas diversos.

EMBRIOLOGIA

O intestino primitivo é formado durante a quarta semana de gestação.[1] A camada endodérmica dá origem ao revestimento epitelial do trato digestivo, e o mesoderma esplâncnico que envolve o endoderma dá origem ao tecido conjuntivo muscular e a todas as camadas do intestino. Exceto pelo duodeno, que é uma estrutura do intestino anterior primitivo, o intestino delgado deriva do intestino médio. Durante a quinta semana de desenvolvimento fetal, quando o comprimento intestinal está aumentando rapidamente, ocorre a herniação do intestino médio através do umbigo (Fig. 48-1). Esta alça de intestino médio apresenta tanto um ramo cranial quanto um caudal, com o ramo cranial se desenvolvendo no duodeno distal, jejuno e íleo proximal, e o ramo caudal tornando-se o íleo distal e os dois terços proximais do cólon transverso. A junção dos ramos craniais e caudais ocorre onde o ducto vitelínico se une ao saco vitelínico. Esta estrutura do ducto normalmente se oblitera antes do nascimento; no entanto, ela pode persistir como o divertículo de Meckel, em aproximadamente 2% da população. Esta herniação do intestino médio persiste até aproximadamente dez semanas de gestação fetal, quando o intestino retorna à cavidade abdominal. Após completar uma rotação de 270 graus, do seu ponto de início, o jejuno proximal retorna à cavidade abdominal e ocupa o lado esquerdo do abdome, com alças subsequentes ficando mais à direita. O ceco entra mais tardiamente e fica localizado temporariamente no quadrante superior direito; no entanto, com o passar do tempo, ele desce para a sua posição normal no quadrante inferior direito. As anomalias congênitas de má rotação e fixação intestinal podem ocorrer durante este processo.

O intestino delgado primitivo é revestido por uma bainha de células cuboides até cerca da nona semana de gestação, quando os vilos começam a formar-se no intestino proximal e então prosseguem de um modo caudal, até que a totalidade do intestino delgado, e até mesmo o cólon, por um curto período de tempo, sejam revestidos por estas projeções digitiformes. A formação de criptas começa na 10ª até a 12ª semanas de gestação. A camada de criptas do intestino delgado é um sítio contínuo de renovação e proliferação celulares. Conforme as células ascendem no eixo criptas-vilos, a proliferação cessa e as células se diferenciam em um dos seus quatro tipos principais: *enterócitos absortivos*, que compõem quase 95% da população celular intestinal; *células em cálice*; *células de Paneth* e *células enteroendócrinas*. As células finalmente são expelidas para dentro do lúmen intestinal. Surpreendentemente, todo este processo de renovação completa do revestimento intestinal ocorre em menos de uma semana nos humanos.

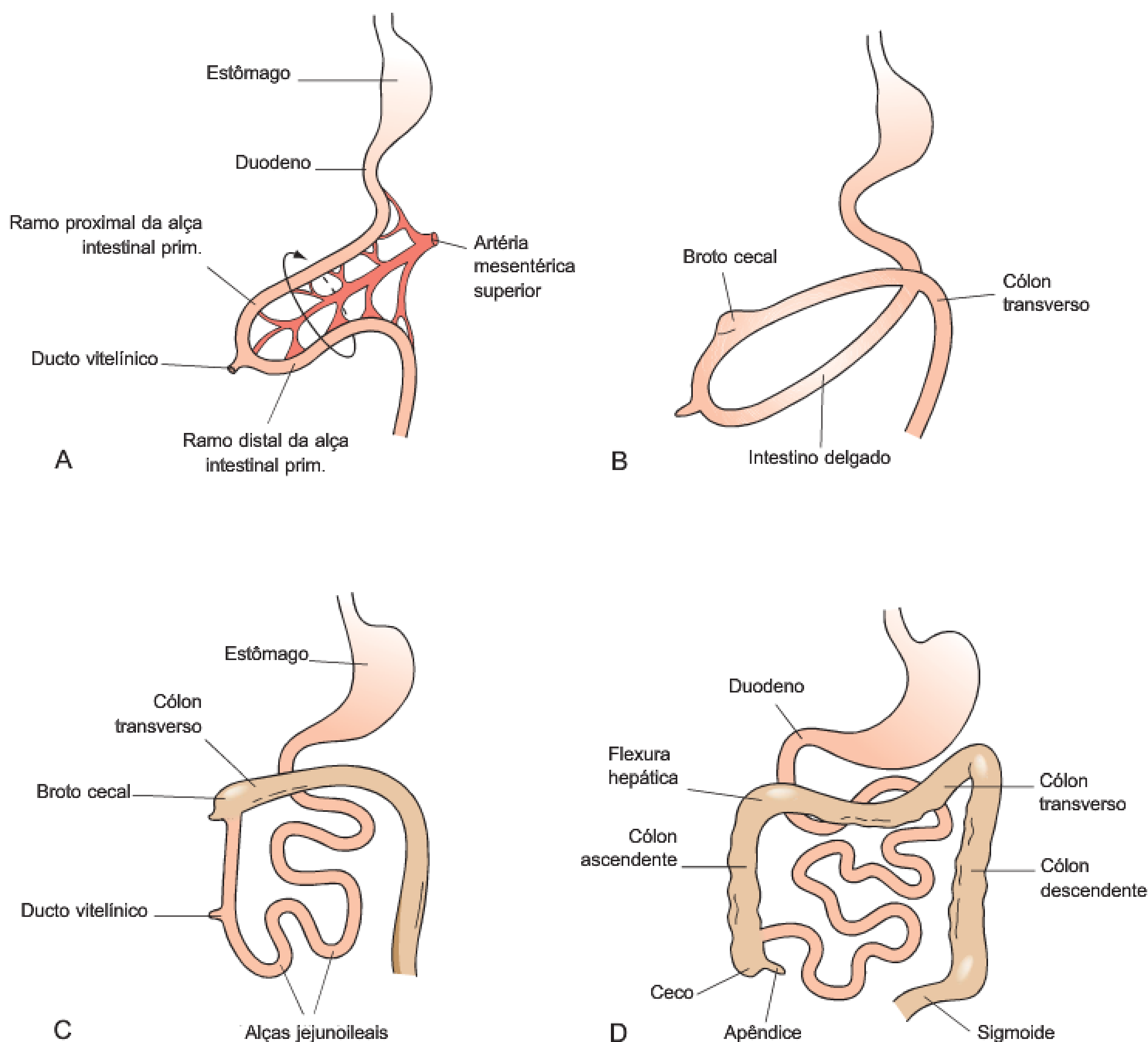


Figura 48-1 **Rotação do intestino. A, O intestino após uma rotação de 90 graus ao redor do eixo da artéria mesentérica superior, a alça proximal à direita e a alça distal à esquerda. B, A alça intestinal após uma rotação adicional de 180 graus. O cólon transverso passa em frente do duodeno. C, Posição das alças intestinais após a reentrada na cavidade abdominal. Observe o alongamento do intestino delgado, com formação das alças do intestino delgado. D, Posição final dos intestinos após descida do ceco para a fossa ilíaca direita.** (De Podolsky DK, Babyatshy MW: Growth and development of the gastrointestinal tract. In Yamada T [ed]: Texbook of Gastroenterology, Vol. 2. Philadelphia, JB Lippincott, 1995, Cap. 23, com permissão. Adaptado de Sadler TW [ed]: Langman's Medical Embryology, 5th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1985.)

ANATOMIA

Anatomia Macroscópica

Descrição Geral

Todo o intestino delgado, que se estende do piloro até o ceco, mede 270 a 290 cm, com o comprimento duodenal sendo estimado em aproximadamente 20 cm, o comprimento jejunal em 100 a 110 cm e o comprimento ileal em 150 a 160 cm. O jejuno começa no ângulo duodenojejunal, que é ancorado por uma dobra peritoneal conhecida como *ligamento de Treitz*. Não há nenhuma linha demarcatória óbvia entre o jejuno e o íleo; no entanto, o jejuno é comumente considerado como sendo composto dos dois quintos proximais do intestino delgado e o íleo compõe os três quintos restantes. O jejuno apresenta uma circunferência um pouco maior, é mais espesso do que o íleo e pode ser identificado durante a operação examinando-se os vasos mesentéricos (Fig. 48-2). No jejuno, apenas uma ou duas arcadas enviam vasos retos longos para a borda mesentérica, enquanto o suprimento sanguíneo para o íleo pode ter quatro ou cinco arcadas em separado, com vasos retos mais curtos. A mucosa do intestino delgado é caracterizada por dobras transversas (*plicas circulares*), que são proeminentes no duodeno distal e no jejuno.

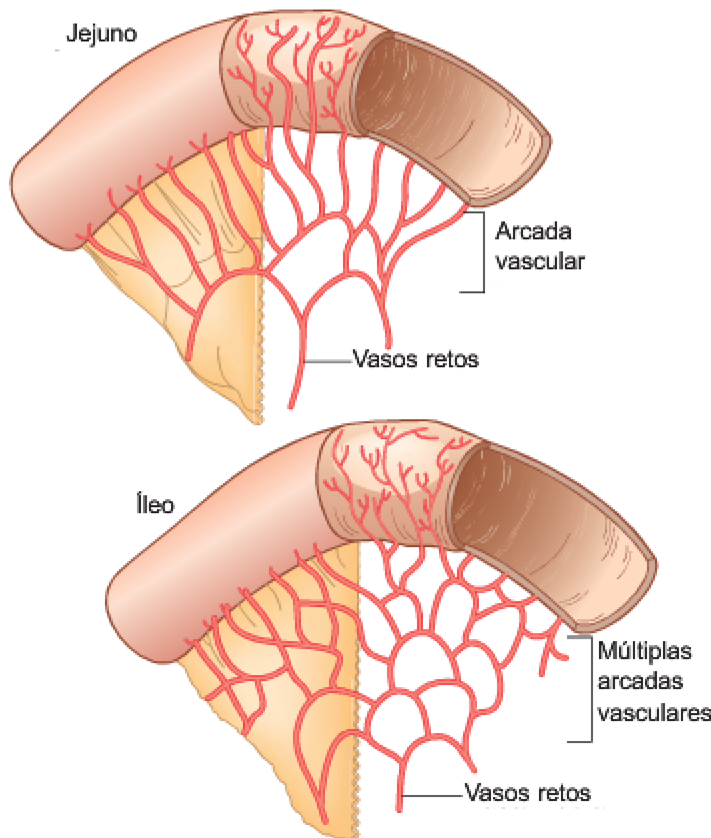


Figura 48-2 **A mucosa jejunal é relativamente espessa com plicas circulares proeminentes; os vasos mesentéricos formam apenas uma ou duas arcadas com longos vasos retos. O íleo é menor em circunferência e tem paredes mais finas; os vasos mesentéricos formam múltiplas arcadas vasculares com os vasos retos curtos.** (Adaptado de Thompson JC: Atlas of Surgery of the Stomach, Duodenum and Small Bowel. St. Louis, Mosby-Year Book, 1992, p. 263.)

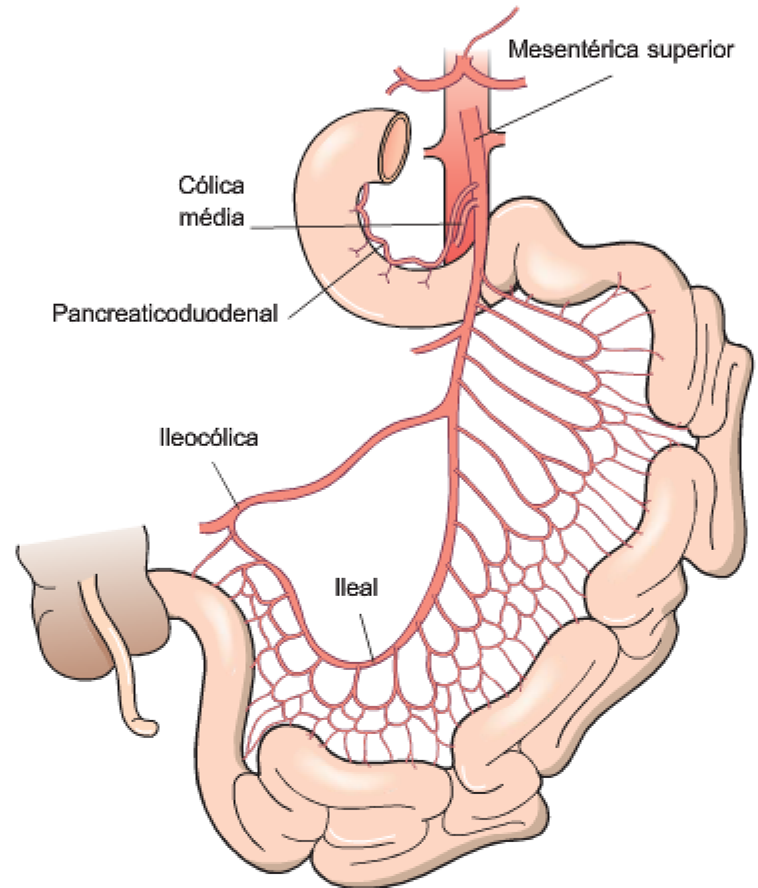


Figura 48-3 **O suprimento sanguíneo para o jejunoíleo e duodeno distal vem inteiramente da artéria mesentérica superior, que faz um trajeto anterior à terceira porção do duodeno. A artéria celíaca irriga o duodeno proximal.** (Adaptado de Thompson JC: Atlas of Surgery of the Stomach, Duodenum and Small Bowel. St. Louis, Mosby-Year Book, 1992, p. 265.)

Suprimento Neurovascular-Linfático

O intestino delgado é servido por ricos suprimentos vasculares, neurais e linfáticos, todos atravessando o mesentério. A base do mesentério se insere na parede abdominal posterior à esquerda da segunda vértebra lombar e passa obliquamente para a direita e inferiormente para a articulação sacroilíaca direita. O suprimento sanguíneo do intestino delgado, exceto pelo duodeno proximal que é irrigado pelos ramos do eixo celíaco, provém inteiramente da artéria mesentérica superior (Fig. 48-3). A artéria mesentérica superior faz um trajeto anterior ao processo uncinado do pâncreas e a terceira porção do duodeno, onde se divide para irrigar o pâncreas, o duodeno distal, todo o intestino delgado e o cólon ascendente e o transverso. Há um suprimento sanguíneo colateral abundante para o intestino delgado, fornecido pelas arcadas vasculares que fazem um trajeto pelo mesentério. A drenagem venosa do intestino delgado faz um paralelo com o suprimento arterial, com o sangue drenando para a veia mesentérica superior, que se une à veia esplênica, por trás do colo do pâncreas, para formar a veia porta.

A inervação do intestino delgado é feita pelas divisões parassimpáticas e simpáticas do sistema nervoso autônomo, que, por sua vez, fornece os nervos eferentes para o intestino delgado. As fibras parassimpáticas são derivadas do vago, e elas atravessam o gânglio celíaco e afetam a secreção, a motilidade e, provavelmente, todas as fases da atividade intestinal. As fibras aferentes vagais estão presentes, mas aparentemente não carregam impulsos dolorosos. As fibras simpáticas provêm de três grupos de nervos esplâncnicos e têm as suas células ganglionares em geral em um plexo ao redor da base da artéria mesentérica superior. Os impulsos motores afetam a motilidade do vaso sanguíneo e, provavelmente, a secreção e a motilidade intestinais. A dor proveniente do intestino é mediada por fibras aferentes viscerais gerais no sistema simpático.

Os linfáticos do intestino delgado são encontrados nos principais depósitos de tecido linfático, particularmente nas placas de Peyer do intestino delgado distal. A drenagem linfática prossegue da mucosa através da parede do intestino até um grupo de linfonodos adjacentes ao intestino no mesentério. A drenagem continua até um grupo de linfonodos regionais adjacentes às arcadas arteriais mesentéricas e então para um grupo na base dos vasos mesentéricos superiores, de onde a linfa flui para o interior da cisterna chyli e, então, até os ductos torácicos até, por fim, esvaziar-se no sistema venoso localizado no pescoço. A drenagem linfática do intestino delgado constitui uma das principais vias de transporte de lipídeos absorvidos para dentro da circulação e, da mesma forma, exerce um papel importante na defesa imune e também na disseminação das células provenientes dos cânceres intestinais.

Anatomia Microscópica

A parede do intestino delgado é constituída em quatro camadas: serosa, muscular própria, submucosa e mucosa (Fig. 48-4).

A *serosa* é a camada mais externa do intestino delgado e é constituída pelo peritônio visceral, uma única camada de células mesoepiteliais achatadas que circundam o jejunoíleo e a superfície anterior do duodeno.

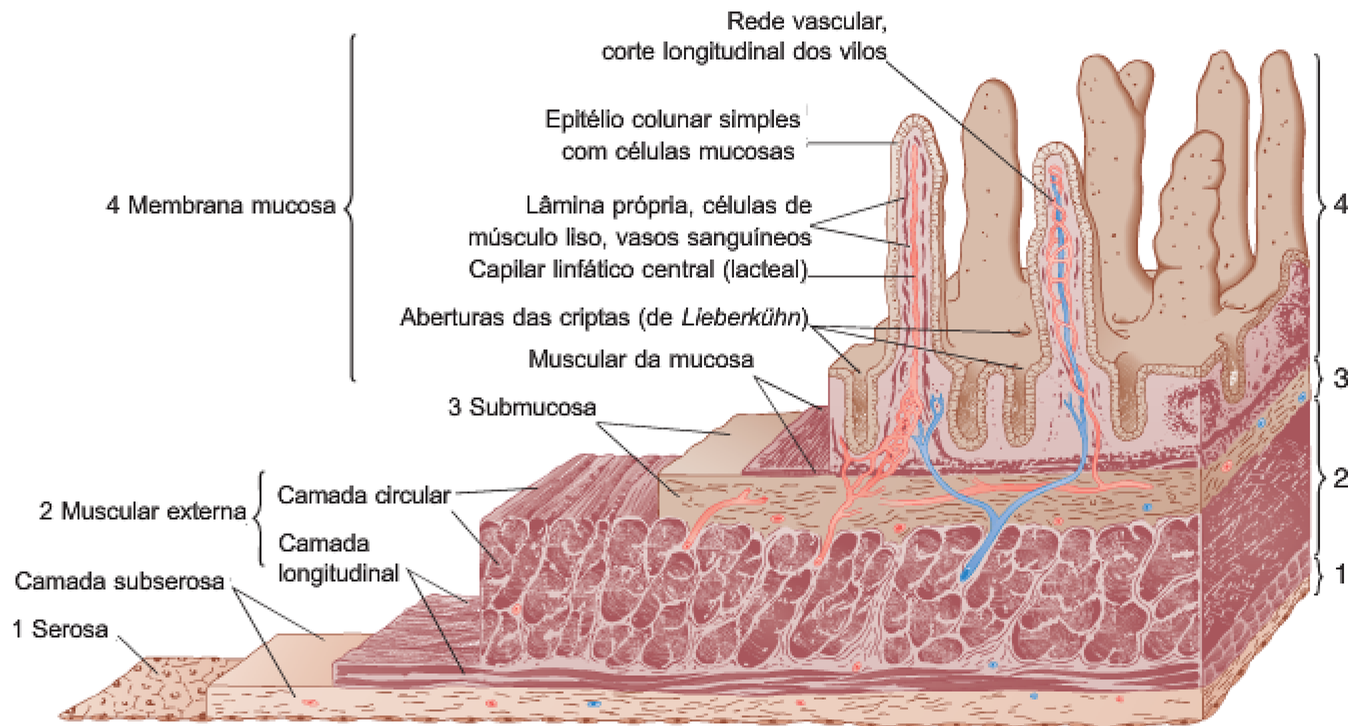


Figura 48-4 **Camadas do intestino delgado. Uma grande superfície é fornecida pelos vilos para a absorção dos nutrimentos necessários. Os folículos linfoides solitários na lâmina própria da membrana mucosa não foram marcados. No estroma de ambos os vilos seccionados mostram-se os vasos quilosos centrais (lacteais) ou os capilares vilosos.** (De Sobotta J, Figge FHJ, Hild WJ: Atlas of Human Anatomy. New York, Hafner, 1974.)

A *muscular* própria consiste em duas camadas musculares, uma camada longitudinal externa e uma camada circular interna, mais espessa, de músculo liso. As células ganglionares provenientes dos plexos mioentéricos (Auerbach) estão interpostas às camadas musculares e enviam fibras neurais para ambas as camadas, desta forma fornecendo uma continuidade elétrica entre as células de músculo liso e permitindo a condução através da camada muscular.

A *submucosa* consiste em uma camada de tecido conjuntivo fibroelástico contendo vasos sanguíneos e nervos. Ela é o componente mais resistente da parede intestinal e, portanto, precisa ser incluída nas suturas anastomóticas. Ela contém redes elaboradas de linfáticos, arteríolas e vênulas e um extenso plexo de células ganglionares (plexo de Meissner). Os nervos provenientes das camadas musculares mucosas/submucosas são interconectados por pequenas fibras nervosas, e foram descritas conexões cruzadas entre os elementos adrenérgicos e colinérgicos.

A *mucosa* pode ser dividida em três camadas: a muscular da mucosa, a lâmina própria e a camada epitelial (Fig. 48-5). A *muscular da mucosa* é uma camada fina de músculo que separa a mucosa da submucosa. A *lâmina própria* é uma camada de tecido conjuntivo entre as células epiteliais e a muscular da mucosa que contém uma variedade de células, incluindo plasmócitos, linfócitos, mastócitos, eosinófilos, macrófagos, fibroblastos, células musculares lisas e tecido conjuntivo não celular. A lâmina própria, a base na qual as células epiteliais se apoiam, atua como protetor do intestino para combater os microrganismos que penetram no epitélio sobrejacente, secundariamente a um rico suprimento de células imunes. Os plasmócitos sintetizam ativamente as imunoglobulinas e outras células imunes na lâmina própria e liberam vários mediadores (p. ex., citocinas, metabólitos do ácido araquidônico e histaminas) que podem modular diversas funções celulares do epitélio sobrejacente. A *camada epitelial* é uma bainha contínua de células epiteliais que cobrem os vilos e revestem as criptas. As principais funções do epitélio da cripta são a renovação celular e a secreção exócrina, endócrina, de água e de íons; as principais funções do epitélio viloso são a digestão e a absorção. Existem quatro tipos celulares principais na camada mucosa:

1. As células em cálice, que secretam muco.
2. As células de Paneth, que secretam lisozima, o fator de necrose tumoral (TNF) e as criptidinas, que são homólogas das defensinas dos leucócitos e supostamente estão relacionadas com o sistema de defesa do hospedeiro.
3. Os enterócitos absortivos.
4. As células enteroendócrinas, das quais existem mais de 10 populações distintas que produzem os hormônios gastrointestinais.

Microscopicamente, a mucosa é projetada para uma área absortiva máxima com os vilos fazendo protrusão para dentro do lúmen. Os vilos são mais altos no duodeno distal e no jejuno proximal, e mais curtos no íleo distal. Os enterócitos absortivos representam o principal tipo celular na mucosa e são responsáveis pela digestão e absorção. As suas superfícies luminais são recobertas por microvilos que repousam sobre uma teia terminal. Os microvilos aumentam a capacidade absortiva em 30 vezes. Para aumentar ainda mais a absorção, os microvilos são recobertos por uma capa de glicoproteínas, o *glicocálix*.

FISIOLOGIA

Digestão e Absorção

O complexo processo de digestão e eventual absorção de nutrientes, água, eletrólitos e minerais é o principal papel do intestino delgado. Litros de água e centenas de gramas de alimentos são liberados ao intestino delgado diariamente; e, com notável eficiência, quase todo o alimento é absorvido, exceto pela ce-

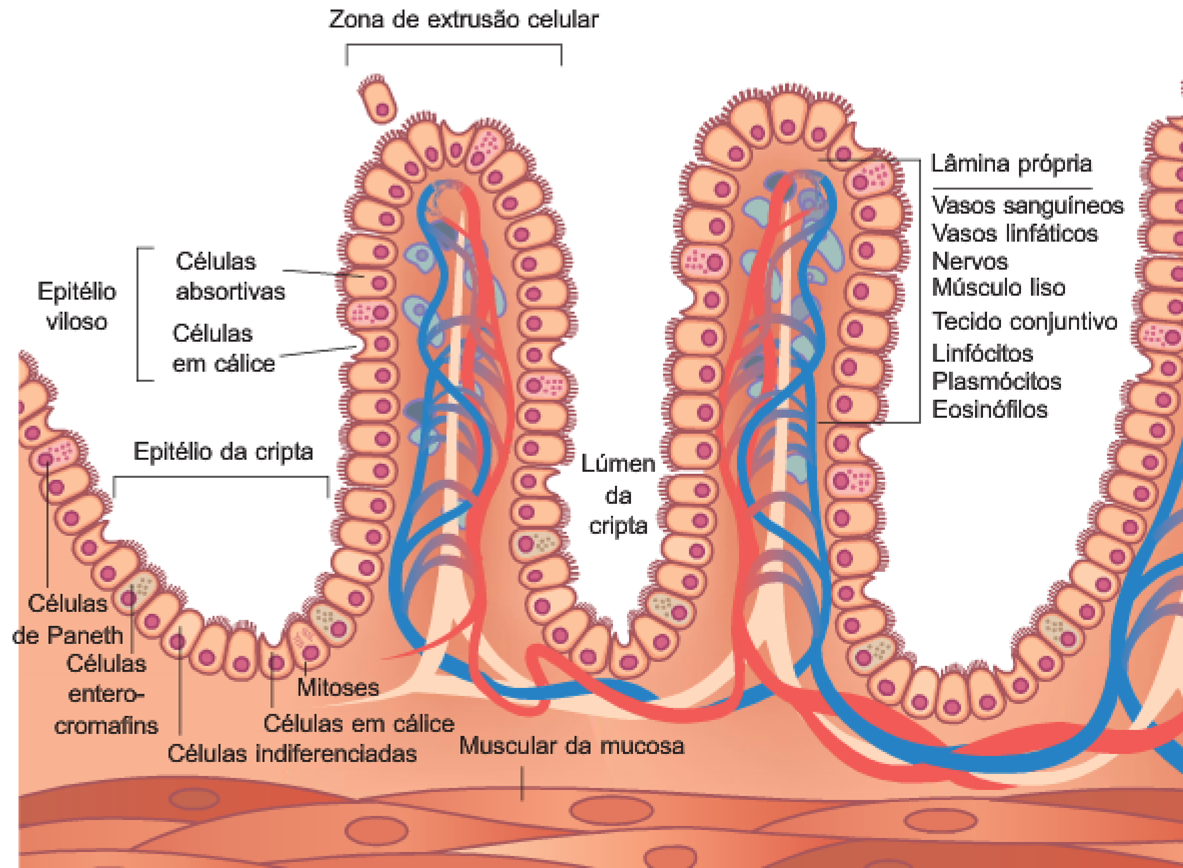


Figura 48-5 **Diagrama esquemático da organização histológica da mucosa do intestino delgado.** (Adaptado de Keljo DJ, Gariepy CE: Anatomy, histology, embriology and developmental anomalies of the small and large intestine. In Feldman M, Scharshmidt BF, Sleisenger MH [eds]: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathology/Diagnosis/Management. Philadelphia, WB Saunders, 2002, p. 1646.)

lulose indigerível. O estômago inicia o processo de digestão com a degradação dos sólidos até partículas de 1 mm, ou menos, que então são liberados para o duodeno, onde as enzimas pancreáticas, a bile e as enzimas da borda em escova continuam o processo de digestão e eventual absorção através da parede do intestino delgado.[2] O intestino delgado é sobretudo responsável pela absorção dos componentes dietéticos (carboidratos, proteínas e gorduras), assim como de íons, vitaminas e água.

Carboidratos

Um adulto que consome uma dieta ocidental normal ingerirá 300 a 350 g de carboidratos por dia, com aproximadamente 50% consumidos como amido, 30% como sacarose, 6% como lactose e o restante como maltose, trehalose, glicose, frutose, sorbitol, celulose e pectinas.[2] O amido dietético é um polissacarídeo que consiste em longas cadeias de moléculas de glicose (Fig. 48-6). A amilose compõe quase 20% do amido na dieta e é degradada nas ligações α-1,4 pelas amilases salivares (isto é, ptialina) e pancreáticas que convertem a amilose em maltotriose e maltose. A amilopectina, que compõe cerca de 80% do amido dietético, apresenta pontos de ramificação a cada 25 moléculas ao longo das cadeias de glicose longas; as ligações de glicose α-1,6 na amilopectina produz os produtos terminais da digestão da amilase: maltose, maltotriose e os sacarídeos em ramos residuais, as dextrinas. Em geral, os amidos são quase completamente convertidos em maltose e em outros polímeros de glicose pequenos antes de terem passado além do duodeno e do jejuno superior. O restante da digestão dos carboidratos ocorre como resultado das enzimas da borda em escova da superfície luminal.

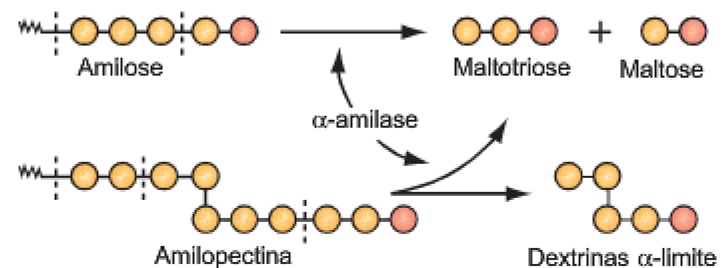


Figura 48-6 **Ação da α-amilase pancreática sobre as formas lineares (amilose) e ramificadas (amilopectina) do amido para produzir os produtos de degradação maltotriose, maltose e dextrinas.** (Adaptado de Alpers DH: Digestion and absorption of carbohydrates and proteins. In Johnson LR, Alpers DH, Christensen J, et al [eds]: Physiology of the Gastrointestinal Tract, 3rd ed, Vol. 2. New York. Raven Press, 1994, p. 1727.)

A borda em escova do intestino delgado contém as enzimas lactase, maltase, sacarose-isomaltase e trehalase, que dividem os dissacarídeos, assim como outros polímeros da glicose pequenos nos seus monossacarídeos componentes (Tabela 48-1). A lactase hidrolisa a lactose em glicose e galactose. A maltase hidrolisa a maltose para produzir monômeros de glicose. A sacarose-isomaltase possui duas subunidades da mesma molécula; a sucrose hidrolisa a sacarose para fornecer glicose e frutose e a isomaltase hidrolisa as ligações α-1,6 em dextrinas α-limite para fornecer glicose. A glicose representa mais de 80% dos produtos finais da digestão dos carboidratos, com a galactose e a frutose geralmente representando não mais do que 10% dos produtos da digestão de carboidratos.

Tabela 48-1 Características das Carboidrases da Membrana da Borda em Escova

ENZIMA	SUBSTRATO	PRODUTOS
Lactase	Lactose	Glicose Galactose
Maltase (glicoamilase)	Oligossacarídeos α-1,4 ligados até nove resíduos	Glicose
Sucrase-isomaltase (sacarose-α-dextrinase)		
Sucrase	Sucrose	Glicose Frutose
Isomaltase	Dextrina α-limite	Glicose
Ambas as enzimas	Dextrina α-limite	
	Ligação α-1,4 na extremidade não redutora	Glicose
Trehalase	Trehalose	Glicose

De Marsh MN, Riley SA: Digestion and absorption of nutrients and vitamins. In Feldman M, Sleisenger MH, Scharschmidt BF (eds): Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology/Diagnosis/Management, Vol. 2. Philadelphia, WB Saunders, 1998, p. 1480.

Os carboidratos são absorvidos sob a forma de monossacarídeos. O transporte das hexoses liberadas (glicose, galactose e frutose) é executado por mecanismos específicos que envolvem um transporte ativo. As principais vias de absorção são três mecanismos carreadores de membrana: o transportador de glicose e sódio 1 (SGLT-1), o transportador de glicose 5 (GLUT-5) e o transportador de glicose 2 (GLUT-2)[2] (Fig. 48-7). A glicose e a galactose são absorvidas por um mecanismo de transporte ativo mediado por carregadores, que envolve o cotransporte de Na^+ (transportador SGLT-1). Conforme o Na^+ difunde-se para dentro da célula, ela carrega a glicose ou a galactose com ele, desta forma proporcionando energia para o transporte do monossacarídeo. A saída da glicose do citosol para o espaço intracelular predominantemente deve-se a um carreador independente do Na^+ (transportador de GLUT-2), localizado na membrana basolateral. A frutose, o outro monossacarídeo importante, é absorvido do lúmen intestinal através de um processo de difusão facilitado. O carregador envolvido na absorção da frutose é o GLUT-5 que está localizado na membrana apical do enterócito. Este processo de transporte não depende do Na^+, ou de energia. A frutose sai da membrana basolateral por outro processo de difusão facilitada que envolve o transportador GLUT-2.

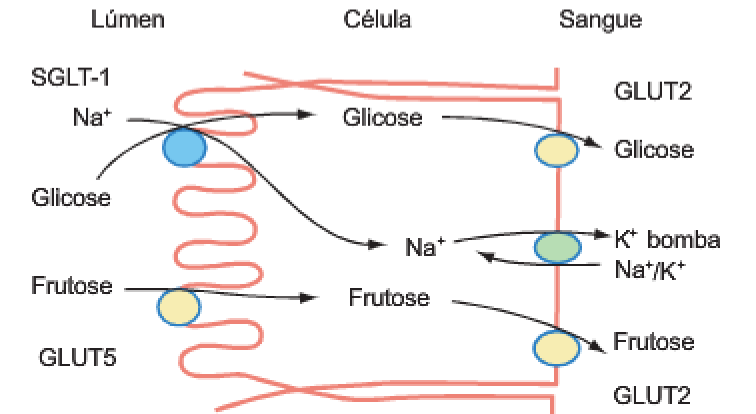


Figura 48-7 **Modelo para o transporte da glicose, galactose e frutose através do epitélio intestinal. A glicose e a galactose são transportadas para dentro do enterócito através da membrana da borda em escova pelo cotransportador Na^+/glicose (SGLT-1) e então transportado para fora através da membrana basolateral corrente abaixo dos seus gradientes de concentração pelo GLUT-2. O baixo impulso intracelular de Na^+ corrente acima do transporte de glicose através da borda em escova é mantido pela bomba Na^+/K^+ na membrana basolateral. A glicose e a galactose, portanto, estimulam a absorção de Na^+ através do epitélio. A frutose é transportada através da célula corrente abaixo do gradiente de concentração através da borda em escova e as membranas basolaterais. A GLUT-5 é o transportador de frutose da borda em escova, enquanto a GLUT-2 manuseia o transporte de glicose através da membrana basolateral.** (De Wright EM, Hirayama BA, Loo DDF, et al: Intestinal sugar transport. In Johnson LR, Alpers DH, Christensen J, et al [eds]: Physiology of the Gastrointestinal Tract, 3rd ed. New York, Raven Press, 1994, p. 1752.)

Proteína

A digestão de proteína é iniciada no estômago, onde o ácido gástrico desnatura as proteínas.[2] A digestão contínua no intestino delgado, no qual a proteína fica em contato com as proteases pancreáticas. O tripsinogênio pancreático é secretado no intestino pelo pâncreas em uma forma inativa, porém fica ativado pela enzima enterocinase, uma enzima da borda em escova no duodeno. A tripsina ativada então ativa as demais enzimas precursoras proteolíticas pancreáticas. As endopeptidases, que incluem a tripsina, a quimiotripsina e a elastase, agem nas ligações peptídeas no interior da molécula de proteína, produzindo peptídeos que são substratos para as exopeptidases (carboxipeptidases), que removem serialmente um único aminoácido da extremidade carboxil do peptídeo (Tabela 48-2). Isto resulta na divisão das proteínas complexas em dipeptídeos, tripeptídeos e algumas proteínas maiores, que são absorvidas do lúmen intestinal por um mecanismo de transporte ativo mediado pelo Na^+ e digerido ainda mais pelas enzimas na borda em escova e no citoplasma dos enterócitos (Fig. 48-8). Estas enzimas peptidases incluem as aminopeptidases, e várias dipeptidases, que dividem o restante dos polipeptídeos maiores em tripeptídeos e dipeptídeos e em alguns aminoácidos. Os aminoácidos, dipeptídeos e tripeptídeos são facilmente transportados através dos microvilos para dentro das células epiteliais, onde, no citosol, peptidases adicionais hidrolisam os dipeptídeos e os tripeptídeos em aminoácidos isolados, que então passam através da membrana celular epitelial para o sistema venoso portal. Em geral, nos humanos normais, a digestão e a absorção das proteínas estão 80% a 90% completas no jejuno.

Gorduras

Emulsificação das Gorduras

A maioria dos adultos na América do Norte consome 60 a 100 g/dia de gordura. Os triglicerídeos, as gorduras mais abundantes, são compostos de um glicerol, um núcleo e três ácidos graxos; pequenas quantidades de fosfolipídeos, colesterol e ésteres de colesterol também são encontrados na dieta normal.

Tabela 48-2 Principais Proteases Pancreáticas

ENZIMA	AÇÃO PRIMÁRIA
Endopeptidases	Hidrolisa as ligações peptídeas internas dos polipeptídeos e das proteínas
Tripsina	Ataca as ligações peptídias que envolvem os aminoácidos básicos; fornece produtos com aminoácidos básicos na extremidade terminal carboxil
Quimiotripsina	Ataca as ligações peptídeas envolvendo os aminoácidos aromáticos, leucina, glutamina e metionina; fornece produtos peptídicos com estes aminoácidos na extremidade terminal carboxil
Elastase	Ataca as ligações peptídeas que envolvem os aminoácidos alifáticos neutros; fornece produtos com aminoácidos neutros na extremidade terminal carboxil
Exopeptidases	Hidrolisa as ligações peptídeas externas dos polipeptídeos e proteínas
Carboxipeptidase A	Ataca os peptídeos com aminoácidos aromáticos e neutros alifáticos na extremidade terminal carboxil
Carboxipeptidase B	Ataca os peptídeos com aminoácidos básicos na extremidade terminal carboxil

De Castro GA: Digestion and absorption. In Johnson LR (ed): Gastrointestinal Physiology. St. Louis, CV Mosby, 1991, p. 108-130.

Essencialmente toda a digestão de gorduras ocorre no intestino delgado, onde o primeiro passo é a degradação dos glóbulos gordurosos em tamanhos menores, de modo a facilitar uma degradação adicional pelas enzimas digestivas hidrossolúveis, um processo chamado *emulsificação*.[2] Este processo é facilitado pela bile proveniente do fígado que contém sais biliares e a lecitina fosfolipídia. As partes polares dos sais biliares e das moléculas de lecitina são solúveis em água, enquanto as porções restantes são solúveis em gorduras. Portanto, as porções lipossolúveis dissolvem a camada superficial dos glóbulos de gordura, e as porções polares, projetando-se para fora, são solúveis nos líquidos aquosos circunjacentes. Este arranjo torna os glóbulos de gordura mais acessíveis à fragmentação pela agitação no intestino delgado. Portanto, uma das principais funções dos sais biliares, e especialmente da lecitina na bile, é permitir que os glóbulos gordurosos sejam prontamente fragmentados pela agitação do lúmen intestinal. Com o aumento na área superficial dos glóbulos de gordura resultando da ação dos sais biliares e da lecitina, as gorduras agora podem ser rapidamente atacadas pela lipase pancreática, a enzima mais crucial na digestão dos triglicerídeos, que divide os triglicerídeos em ácidos graxos livres e 2-monoglicerídeos.

Formação de Micelas

A digestão de gorduras é ainda mais acelerada pelos sais biliares, que, secundariamente à sua natureza anfipática, podem formar micelas. As micelas são pequenos glóbulos esféricos compostos de 20 a 40 moléculas de sais biliares com um núcleo esterol que é altamente lipossolúvel e um grupo polar hidrofílico que se projeta para fora. As micelas mistas então formadas são arranjadas de tal modo que o lipídeo insolúvel seja rodeado pelos sais biliares orientados com as suas extremidades de frente para a parte de fora. Portanto, tão rapidamente quanto os monoglicerídeos e os ácidos graxos livres são formados pela lipólise, eles se dissolvem na porção hidrofóbica central das micelas, que então agem para carregar estes produtos da hidrólise das gorduras para as bordas em escova das células epiteliais, onde ocorre a absorção.

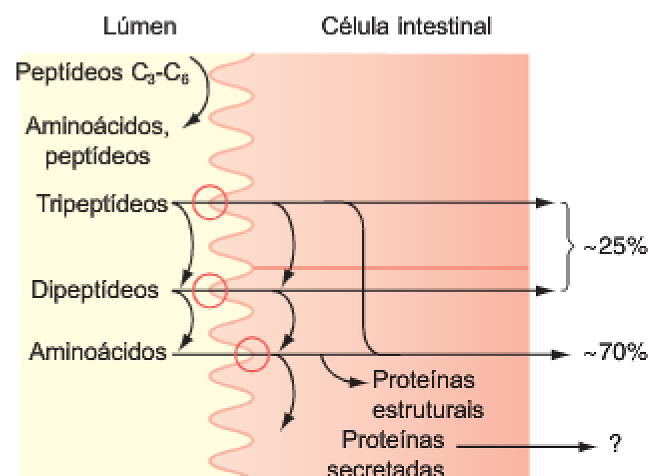


Figura 48-8 **Digestão e absorção de proteínas.** (Adaptado de Alpers DH: Digestion and absorption of carbohydrates and proteins. In Johnson LR, Alpers DH, Christensen J, et al [eds]: Physiology of the Gastrointestinal Tract. 3rd ed, Vol. 2. New York. Raven Press, 1994, p. 1733.)

Processamento Intracelular

Os monoglicerídeos e os ácidos graxos livres, que são dissolvidos na porção lipídica central das micelas de ácidos biliares, são absorvidos através da borda em escova devido à sua natureza altamente lipossolúvel e apenas difundem-se para o interior da célula.[2] Após a desagregação das micelas, os sais biliares permanecem no lúmen intestinal para entrarem na formação de novas micelas a fim para carregar mais monoglicerídeos e ácidos graxos para as células epiteliais. Os ácidos graxos liberados e os monoglicerídeos na célula tornam-se novamente novos triglicerídeos. Esta nova formação de um triglicerídeo ocorre na célula pelas interações das enzimas intracelulares que estão associadas ao retículo endoplasmático.

A principal via para a ressíntese envolve a síntese de triglicerídeos, de 2-monoglicerídeos e os ácidos graxos ativados pela coenzima A (CoA). A lipase microssomal acyl-CoA é necessária para a síntese de acyl-CoA, do ácido graxo antes da esterificação. Estes triglicerídeos reconstituídos então combinam-se com o colesterol, os fosfolipídeos e as apoproteínas para formarem quilomícrons que consistem em um núcleo interno contendo triglicerídeos e um núcleo membranoso externo de fosfolipídeos e apoproteínas. Os quilomícrons passam das células epiteliais para as lacteais, onde passam através dos linfáticos para dentro do sistema venoso. Cerca de 80% a 90% de toda a gordura é absorvida do intestino e transportada para o sangue por meio da linfa torácica sob a forma de quilomícrons. Pequenas quantidades de ácidos graxos de cadeia curta e média podem ser absorvidas diretamente para dentro do sangue portal, em vez de serem convertidos em triglicerídeos e absorvidos pelos linfáticos. Estes ácidos graxos de cadeia mais curta são mais hidrossolúveis, o que permite a sua difusão direta para a corrente sanguínea.

Circulação Êntero-hepática

O intestino proximal absorve a maior parte da gordura proveniente da dieta. Apesar de os ácidos graxos não conjugados serem absorvidos no jejuno por difusão passiva, os ácidos graxos conjugados que formam micelas são absorvidos no íleo por transporte ativo e são reabsorvidos do íleo distal. Os ácidos biliares então passam via sistema venoso porta para o fígado para a secreção como bile. O pool total de sais biliares que, em humanos é de 2 a 3 g, recircula aproximadamente seis vezes a cada 24 horas (a circulação êntero-hepática dos sais biliares).[2] Quase todos os sais biliares são absorvidos, com apenas cerca de 0,5 g perdido nas fezes diariamente; perdido nas fezes diariamente, quantidade esta substituída pela ressíntese do colesterol.

Água, Eletrólitos e Vitaminas

Oito a 10 L de água por dia entram no intestino delgado. Grande parte é absorvida, com apenas aproximadamente 500 mL, ou menos, deixando o íleo e entrando no cólon[2] (Fig. 48-9). A água pode ser absorvida pelo processo de difusão simples. Além disso, a água pode ser puxada para dentro e para fora da célula por um processo de pressão osmótica, resultante do transporte ativo de sódio, glicose ou aminoácidos para dentro das células.

Os eletrólitos podem ser absorvidos no intestino delgado pelo transporte ativo ou pelo acoplamento ao soluto orgânico.[2] O Na^+ é absorvido pelo transporte ativo através das membranas basolaterais. O Cl^- é absorvido na parte superior do intestino delgado por um processo de difusão passiva. Grande quantidade de HCO_3^- precisa ser reabsorvida, o que é obtido de modo indireto. Conforme o Na^+ é absorvido, o H^+ é secretado no lúmen intestinal. Ele então combina-se com o HCO_3^-, para formar ácido carbônico, que então dissocia-se para formar água e dióxido de carbono. A água permanece no quimo, mas o dióxido de carbono é logo absorvido no sangue e é expirado. O cálcio é absorvido, particularmente no intestino proximal (duodeno e jejuno), por um processo de transporte ativo; a absorção parece ser facilitada por um ambiente ácido e é intensificada pela vitamina D e pelo hormônio da paratireoide. O ferro é absorvido como heme, ou componente não heme, no duodeno, por um processo ativo. O ferro então é depositado no interior da célula como ferritina ou é transferido para a ligação plasmática para a transferrina. A absorção total do ferro é dependente das reservas corporais e da velocidade da eritropoiese; qualquer aumento na eritropoiese aumenta a absorção do ferro. O potássio, o magnésio, o fosfato e outros íons podem ser absorvidos ativamente através da mucosa.

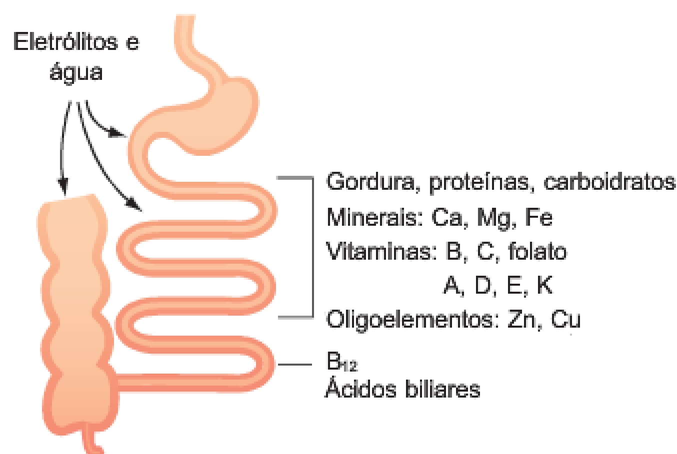


Figura 48-9 **Absorção de água e eletrólitos no intestino delgado e no cólon.** (Adaptado de Westergaard H: Short bowel syndrome. In Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH [eds]: Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. Philadelphia, WB Saunders, 1998, p. 1549.)

As vitaminas são lipossolúveis (A, D, E e K) ou hidrossolúveis (ácido ascórbico [vitamina C], biotina, ácido nicotínico, ácido fólico, riboflavina, tiamina, piridoxina [vitamina B_6] e cobalamina [vitamina B_{12}]).[2] As vitaminas lipossolúveis são carregadas em micelas mistas e transportadas em quilomícrons de linfa para o ducto torácico e para o sistema venoso. A absorção das vitaminas hidrossolúveis parece ser mais complexa do que originalmente se supunha. A vitamina C é absorvida por um processo de transporte ativo que incorpora um mecanismo acoplado ao sódio, assim como um sistema carregador específico. A vitamina B_6 parece ser rapidamente absorvida pela difusão simples para dentro do intestino proximal. A tiamina (vitamina B_1) é rapidamente absorvida no jejuno por um transporte ativo similar ao do sistema de transporte acoplado ao sódio para a vitamina C. A riboflavina (vitamina B_2) é absorvida pelo intestino superior pelo transporte facilitado. A absorção da vitamina B_{12} ocorre primariamente no íleo terminal. Ela é derivada da cobalamina, que é liberada do duodeno pelas proteases pancreáticas. A cobalamina liga-se ao fator intrínseco, secretado pelo estômago, e é protegida da digestão proteolítica. Os receptores específicos no íleo terminal captam o complexo fator intrínseco-cobalamina, provavelmente por translocação. No enterócito ileal, a vitamina B_{12} livre é ligada a um pool ileal de transcobalamina II, que a transporta para dentro da circulação porta.

MOTILIDADE

As partículas alimentares são propelidas através do intestino delgado por uma série complexa de contrações musculares.[2] A peristalse consiste em contrações intestinais que passam aboralmente a uma velocidade de 1 a 2 cm/s. A principal função da peristalse é o movimento do quimo intestinal através do intestino. Os padrões de motilidade no intestino delgado variam entre os estados alimentares e de jejum. Os potenciais de marcapasso, que supostamente originam-se do duodeno, iniciam uma série de contrações no estado alimentar que impulsionam o alimento através do intestino delgado.

Durante o período interdigestivo (jejum) entre as refeições, o intestino é regularmente varrido pelas contrações cíclicas que se movimentam aboralmente ao longo do intestino a cada 75 a 90 minutos. Essas contrações são iniciadas pelo complexo mioelétrico migratório (CMM), que está sob o controle de vias neurais e humorais. Os nervos extrínsecos para o intestino delgado são vagais e simpáticos. As fibras vagais têm dois efeitos funcionalmente diferentes: um é colinérgico e excitatório e o outro é peptidérgico e provavelmente inibitório. A atividade simpática inibe a função motora, enquanto a atividade parassimpática a estimula. Apesar de se saber que os hormônios intestinais afetam a motilidade do intestino delgado, o único peptídeo que claramente mostrou funcionar com este papel é a motilina, que é encontrada no seu nível plasmático de pico durante a fase III (surtos intensos de atividades mioelétricas resultando em contrações regulares e de alta amplitude) de CMMs.

FUNÇÃO ENDÓCRINA

Hormônios Gastrointestinais

Os hormônios gastrointestinais são distribuídos ao longo do intestino delgado em um padrão espacial específico. De fato, o

intestino delgado é o maior órgão endócrino no corpo.[3] Apesar de frequentemente serem classificados como hormônios, esses agentes nem sempre funcionam de uma maneira verdadeiramente endócrina (isto é, descarga na corrente sanguínea, onde uma ação é produzida em um local a distância) (Fig. 48-10). Algumas vezes, estes peptídeos são liberados e agem localmente de uma maneira parácrina ou autócrina. Além disso, estes peptídeos podem servir como neurotransmissores (p. ex., peptídeo intestinal vasoativo). Os hormônios gastrointestinais exercem um papel importante na secreção pancreaticobiliar e intestinal e na motilidade. Além disso, certos hormônios gastrointestinais exercem um efeito trófico sobre a mucosa intestinal e o pâncreas normal e neoplásico.[4] A localização, os principais estimulantes da liberação e os efeitos primários dos hormônios gastrointestinais mais importantes são resumidos na Tabela 48-3. Além disso, os empregos diagnósticos e terapêuticos dos hormônios gastrointestinais são listados na Tabela 48-4. (Para uma discussão mais aprofundada sobre estrutura, biologia molecular, funções e aplicações desses hormônios, ver referências 5 e 6.)

Receptores

Os hormônios gastrointestinais interagem com os seus receptores na superfície celular para iniciar uma cascata de eventos sinalizadores que finalmente culminam nos seus efeitos fisiológicos. Estes hormônios primariamente sinalizam por meio dos receptores acoplados à proteína G que atravessam a membrana plasmática sete vezes e representam o maior grupo de receptores encontrados no corpo. As proteínas G heteroméricas, que são compostas de subunidades α, β e γ, são os interruptores moleculares para a transdução do sinal. Acredita-se que a ligação do agonista ao receptor de domínio transmembrana sete cause uma alteração conformacional no receptor que permite que ele interaja com as proteínas G. Os segundos mensageiros intracelulares que podem então ser ativados incluem o monofosfato cíclico de adenosina, Ca^{2+}, monofosfato cíclico de guanosina e fosfato de inositol.

Além dos hormônios gastrointestinais, numerosos outros peptídeos e fatores de crescimento estão localizados na mucosa gastrointestinal, inclusive o fator de crescimento epidérmico, os fatores α e β transformadores do crescimento, o fator de crescimento semelhante à insulina, o fator de crescimento do fibroblasto e o fator de crescimento derivado da plaqueta. Estes peptídeos exercem um papel no crescimento e na diferenciação celular e agem por meio dos receptores da tirosina cinase, que tem um único domínio envolvendo a membrana.

Uma terceira classe de receptores de superfície, os receptores ligados aos canais iônicos, é encontrada com mais frequência nas células da linhagem neuronal, e em geral ligam neurotransmissores específicos. Exemplos incluem receptores para os neurotransmissores excitatórios (acetilcolina e serotonina) e neurotransmissores inibitórios (ácido γ-aminobutírico, glicina). Estes receptores sofrem uma modificação conformacional na ligação do mediador, o que permite a passagem dos íons através da membrana celular e resulta em modificações na voltagem do potencial.

FUNÇÃO IMUNE

Durante o curso de um dia normal, ingerimos numerosas bactérias, parasitas e vírus. A grande área de superfície da mucosa do intestino delgado representa uma porta de entrada para estes patógenos; o intestino delgado serve como uma grande barreira imunológica, além do seu importante papel na digestão e na função endócrina. Como resultado da exposição antigênica constante, o intestino possui células linfoides abundantes (isto é, linfócitos T e B) e células mieloides (macrófagos, neutrófilos, eosinófilos e mastócitos). Para lidar com a constante inundação de toxinas e antígenos em potencial, o intestino evoluiu por meio de um mecanismo altamente organizado e eficiente para o processamento antigênico, imunidade humoral e imunidade celular. O tecido linfoide associado ao intestino está localizado em três áreas: nas placas de Peyer, nas células linfoides da lâmina própria e nos linfócitos intraepiteliais.

As placas de Peyer são nódulos linfáticos não encapsulados que constituem um ramo aferente do tecido linfoide associado ao intestino que reconhece antígenos por um mecanismo especializado de amostragem das células das microdobras (M) contidas no epitélio associado ao folículo (Fig. 48-11). Os antígenos que obtêm acesso às placas de Peyer ativam e estimulam as células B e T nestes locais. As células M recobrem os folículos linfoides no trato gastrointestinal e fornecem um sítio para a amostragem seletiva dos antígenos intraluminais. Os linfócitos ativados dos folículos linfoides então deixam o trato intestinal e migram para dentro dos linfáticos aferentes que drenam para os linfonodos mesentéricos. Além do mais, estas células migram

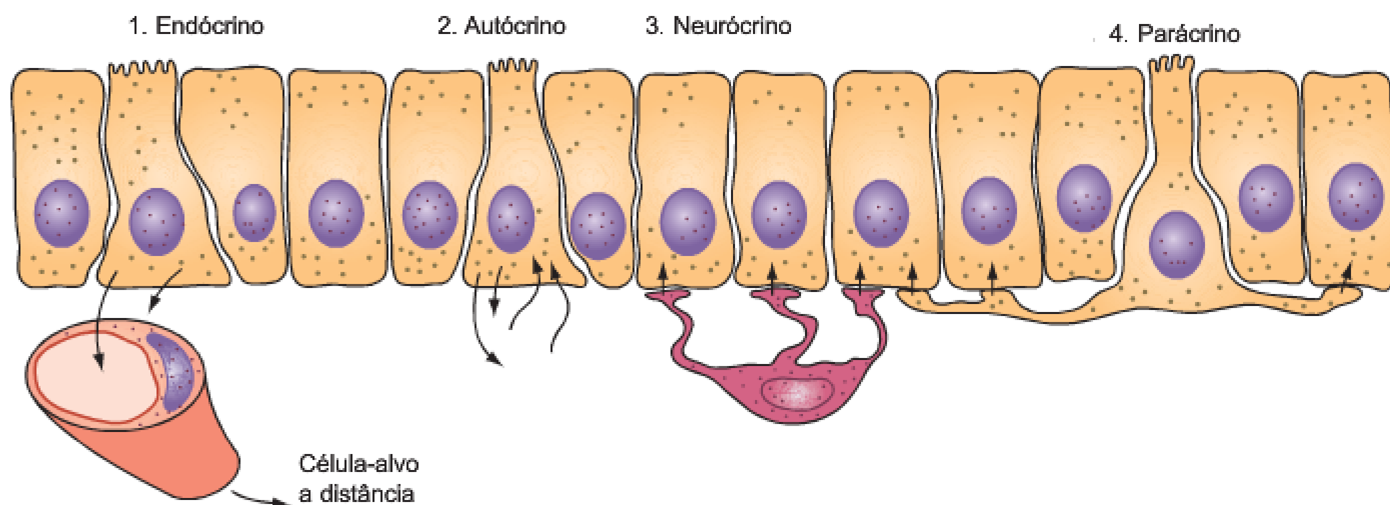


Figura 48-10 Ações dos hormônios intestinais podem ser via efeitos endócrinos, autócrinos, neurócrinos ou parácrinos. (Adaptado de Miller LJ: Gastrointestinal hormones and receptors. In Yamada T, Alpers DH, Laine L, et al [eds]: Texbook of Gastroenterology, 3rd ed, Vol. 1. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999, p. 37.)

Tabela 48-3 Hormônios Gastrointestinais

HORMÔNIO	LOCALIZAÇÃO	PRINCIPAIS SECREÇÕES PEPTÍDEAS	EFEITOS PRIMÁRIOS
Gastrina	Antro, duodeno (células G)	Peptídeos, aminoácidos, distensão antral, estimulação vagal e adrenérgica, peptídeo liberador da gastrina (bombesina)	Estimula o ácido gástrico e a secreção do pepsinogênio Estimula o crescimento da mucosa gástrica
Colecistoquinina	Duodeno, jejuno (células I)	Gorduras, peptídeos, aminoácidos	Estimula a secreção da enzima pancreática Estimula a contração da vesícula biliar Relaxa o esfíncter de Oddi Inibe o esvaziamento gástrico
Secretina	Duodeno, jejuno (células S)	Ácidos graxos, acidez luminal, sais biliares	Estimula a liberação de água e de bicarbonato das células ductais pancreáticas Estimula o fluxo e a alcalinidade da bile Inibe a secreção do ácido gástrico e a motilidade e inibe a liberação da gastrina
Somatostatina	Ilhotas pancreáticas (células D), antro, duodeno	Intestino: gordura, proteínas, ácidos, outros hormônios (p. ex., gastrina, colecistoquinina) Pâncreas: glicose, aminoácidos, colecistoquinina	Botão universal de "desligar" Inibe a liberação dos hormônios gastrointestinais Inibe a liberação do ácido gástrico Inibe a secreção de água e dos eletrólitos pelo intestino delgado Inibe a secreção dos hormônios pancreáticos
Peptídeo liberador de gastrina (equivalente mamífero da bombesina)	Intestino delgado	Estimulação vagal	Botão universal de "ligado": Estimula a liberação de todos os hormônios gastrointestinais (exceto a secretina) Estimula a secreção gastrointestinal e a motilidade Estimula a secreção do ácido gástrico e a liberação da gastrina antral Estimula o crescimento da mucosa intestinal e do pâncreas
Polipetídeo inibidor gástrico	Duodeno, jejuno (células K)	Glicose, gordura, estimulação adrenérgica proteica	Inibe o ácido gástrico e a secreção de pepsina Estimula a liberação pancreática de insulina em resposta à hiperglicemia
Motilina	Duodeno, jejuno	Distensão gástrica, gordura	Estimula a motilidade do trato gastrointestinal superior Pode iniciar o complexo motor migratório
Peptídeo intestinal vasoativo	Neurônios ao longo do trato gastrointestinal	Estimulação vagal	Primariamente funciona como um neuropeptídeo Potente vasodilatador Estimula a secreção pancreática e intestinal Inibe a secreção do ácido gástrico
Neurotensina	Intestino delgado (células N)	Gordura	Estimula o crescimento da mucosa dos intestinos delgado e grosso
Enteroglucagon	Intestino delgado (células L)	Glicose, gordura	Peptídeo 1 semelhante ao glucagon Estimula a liberação de insulina Inibe a liberação do glucagon pancreático Peptídeo-2 semelhante ao glucagon Potente fator enterotrófico
Peptídeo YY	Intestino delgado distal, cólon	Ácidos graxos, colecistoquinina	Inibe a secreção gástrica e pancreática Inibe a contração da vesícula biliar

Tabela 48-4 Empregos Diagnósticos e Terapêuticos dos Hormônios Gastrointestinais

HORMÔNIO	USOS DIAGNÓSTICOS/TERAPÊUTICOS
Gastrina	Pentagastrina (análogo da gastrina) usado para medir a secreção máxima do ácido gástrico
Colecistoquinina	Imagens biliares da contração da vesícula biliar
Secretina	Teste provocativo para o gastrinoma Medida da secreção máxima pancreática
Glucagon	Suprime a motilidade intestinal por espasmo endócrino Alivia o espasmo do esfíncter de Oddi Teste provocativo para a liberação da insulina, da catecolamina e do glucagon
Análogos da somatostatina	Tratamento da diarreia e do rubor carcinoide Diminui a secreção a partir das fístulas pancreáticas e intestinais Melhora os sintomas associados aos tumores endócrinos hiperprodutores de hormônios Tratamento do sangramento de varizes esofágicas

para a lamina própria. Os linfócitos B tornam-se linfoblastos carregadores da imunoglobulina de superfície (IgA), que desempenha uma função criticamente importante na imunidade mucosa.

Os linfócitos B e os plasmócitos, os linfócitos T, os macrófagos, as células dendríticas, os eosinófilos e os mastócitos estão dispersos ao longo do tecido conjuntivo da lâmina própria. Aproximadamente 60% das células linfoides são células T. Estes linfócitos T são um grupo heterogêneo de células e podem se diferenciar em um dos diversos tipos de células T eferentes. As células efetoras T citotóxicas danificam diretamente as células-alvo. As células T auxiliares são células efetoras que ajudam a mediar a indução de outras células T ou a indução de células B para produzirem anticorpos humorais. As células T supressoras desempenham exatamente a função oposta. Quase 40% das células linfoides na lâmina própria são células B, primariamente derivadas dos precursores nas placas de Peyer. Estas células B e a sua progênie, os plasmócitos, enfocam-se predominantemente na síntese da IgA e, em menor grau, na síntese da IgM, da IgG e da IgE.

Os linfócitos intraepiteliais estão localizados no espaço entre as células epiteliais que revestem a superfície mucosa e encontram-se próximas à membrana basal. Suspeita-se que a maior parte dos linfócitos intraepiteliais sejam células T. Na ativação, os linfócitos intraepiteliais podem adquirir uma função citolítica que pode contribuir para a morte da célula epitelial pela apoptose. Estas células podem ser importantes na imunovigilância contra as células epiteliais anormais.

Conforme já descrito, um dos principais mecanismos imunes protetores para o trato intestinal é a síntese e a secreção de IgA. O intestino contém mais de 70% das células produtoras de IgA no corpo. O IgA é produzido pelos plasmócitos na lâmina própria e é secretado no intestino, onde pode ligar-se a antígenos na superfície mucosa. O anticorpo IgA atravessa a célula epitelial para o lúmen por meio de um carregador proteico (o componente secretório) que não apenas transporta o IgA mas também o protege contra os lisossomas intracelulares. O IgA não ativa o complemento e não intensifica a opsonização mediada por células ou a destruição dos organismos infecciosos ou dos antígenos, o que contrasta agudamente com o papel de outras imunoglobulinas. O IgA secretório inibe a aderência das bactérias às células epiteliais e previne a sua colonização e multiplicação. Além disso, o IgA secretório neutraliza as toxinas bacterianas e a atividade viral, e bloqueia a absorção dos antígenos do intestino.

OBSTRUÇÃO

A descrição dos pacientes que se apresentam com uma obstrução do intestino delgado data do terceiro ou quarto século, quando Praxágoras criou uma fístula enterocutânea para aliviar uma obstrução intestinal. Apesar deste sucesso com a terapia cirúrgica, o tratamento não cirúrgico destes pacientes com tentativas de redução de hérnias, laxativos, ingestão de metais pesados (p. ex., chumbo ou mercúrio) e sanguessugas para remover os agentes tóxicos do sangue era a regra até o final dos anos de 1800, quando a antissepsia e as técnicas cirúrgicas assépticas tornaram a intervenção cirúrgica mais segura e mais aceitável. Uma maior compreensão da fisiopatologia da obstrução intestinal e o emprego da ressuscitação com líquidos isotônicos, descompressão com sonda intestinal e antibióticos reduziram enormemente a taxa de mortalidade para os pacientes com uma obstrução intestinal mecânica.[7] No entanto, os pacientes com uma obstrução intestinal ainda representam alguns dos problemas mais difíceis que os cirurgiões enfrentam para o diagnóstico correto, o melhor momento da terapia e o tratamento apropriado. As decisões clínicas definitivas concernentes ao tratamento desses pacientes exigem um histórico meticuloso, uma avaliação diagnóstica e uma percepção acurada sobre as complicações em potencial.

Etiologia

As causas de uma obstrução do intestino delgado podem ser divididas em três categorias (Quadro 48-1):

1. Obstrução proveniente de causas extraluminais, como aderências, hérnias, carcinomas e abscessos.
2. Obstruções intrínsecas à parede intestinal (p. ex., tumores primários).
3. Obstrução obturadora intraluminal (p. ex., cálculos biliares, enterólitos, corpos estranhos e bezoares).

A causa da obstrução do intestino delgado modificou-se drasticamente durante o último século.[8] Na virada do século XX, as hérnias eram responsáveis por mais da metade das obstruções intestinais mecânicas. Com o reparo eletivo rotineiro das hérnias, esta causa passou a ser a terceira mais comum de obstrução do intestino delgado nos países industrializados. As adesões secundárias a uma operação prévia são, de longe, a causa mais comum de obstrução do intestino delgado (Fig. 48-12).

As adesões, particularmente após as operações pélvicas (p. ex., procedimentos ginecológicos, apendicectomias e ressecções colorretais) são responsáveis por mais de 60% de todas as causas de obstrução intestinal nos Estados Unidos. Esta preponderância de procedimentos abdominais baixos em produzir adesões que resultam em obstruções, supostamente é devida ao fato de que o intestino é mais móvel na pelve e mais fixo na parte superior do abdome.

Os tumores malignos são responsáveis por cerca de 20% dos casos de obstrução do intestino delgado. A maioria desses tumores são lesões metastáticas que obstruem o intestino secun-

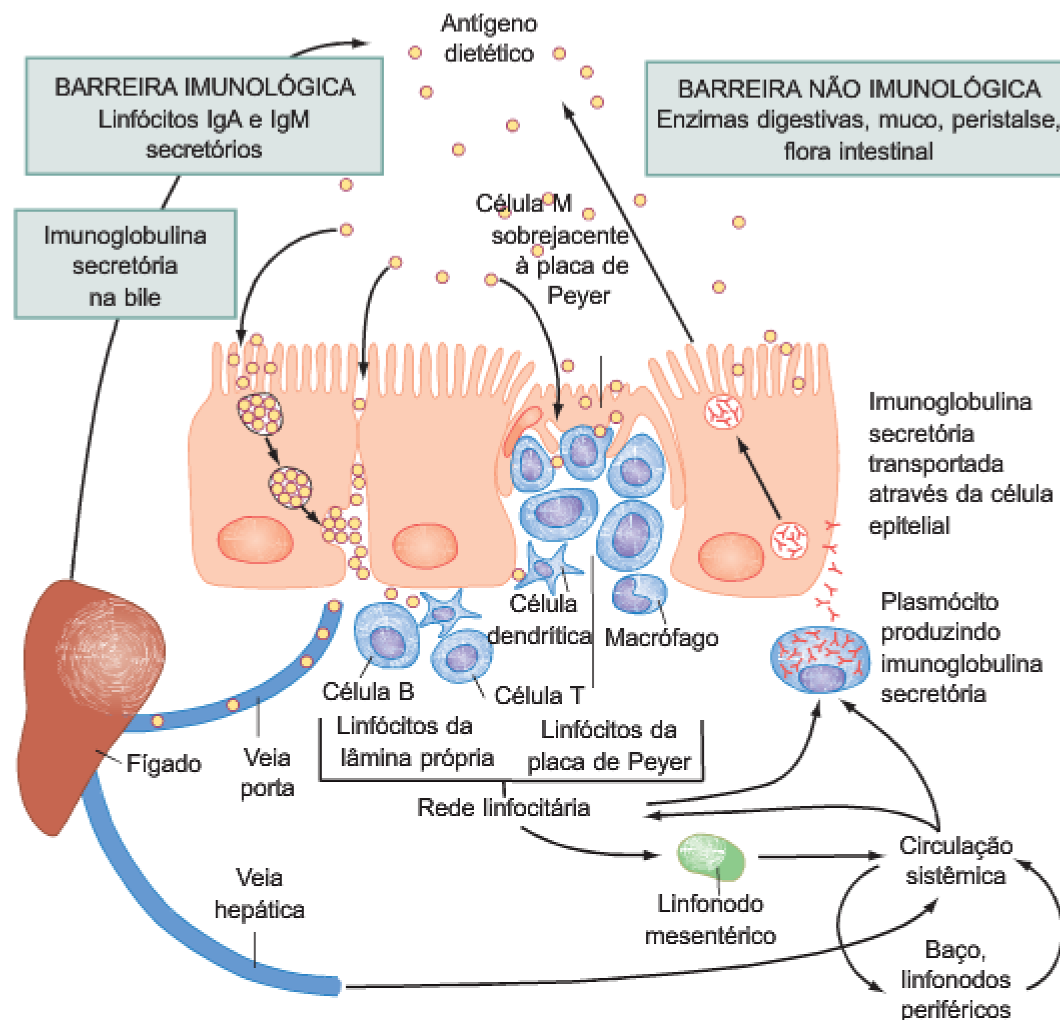


Figura 48-11 **A barreira mucosa do intestino. Os antígenos contactam células nas dobras especializadas (M) sobrejacentes às placas de Peyer, que então processam e apresentam o antígeno ao sistema imune. Quando os linfócitos B são estimulados pelo material antigênico, as células desenvolvem-se em células formadoras de anticorpos que secretam diversos tipos de imunoglobulinas (Igs), a mais importante das quais é a IgA.** (Adaptado de Duerr RH, Shanahan F: Food allergy. In Targan SR, Shanahan F [eds]: Immunology and Immunopathology of the Liver and Gastrointestinal Tract. New York. Igaku-Shoin, 1990, p. 510.)

dariamente a implantes peritoneais que se disseminaram de um tumor primário intra-abdominal, como ovariano, pancreático, gástrico ou colônico. Com menos frequência, as células malignas provenientes de locais a distância, como a mama, o pulmão e o melanoma, podem se metastatizar hematogenicamente, e são responsáveis pelos implantes peritoneais, que resultam em obstrução. Os grandes tumores intra-abdominais também podem causar obstrução do intestino delgado, pela compressão extrínseca do lúmen intestinal. Os cânceres colônicos primários (particularmente aqueles provenientes do ceco e do cólon ascendente) podem se apresentar como uma pequena obstrução do intestino delgado. Os tumores primários do intestino delgado podem causar obstrução, porém são excessivamente raros.

As hérnias são a terceira causa predominante de obstrução intestinal, e são responsáveis por quase 10% de todos os casos. Mais comumente, elas representam hérnias ventrais ou inguinais. As hérnias internas, em geral relacionadas com uma operação abdominal prévia, também podem resultar em obstrução do intestino delgado. Hérnias menos comuns também podem produzir obstrução, como as hérnias femorais, obturadoras, lombares e ciáticas.

A doença de Crohn é a quarta causa principal de obstrução do intestino delgado e é responsável por aproximadamente 5% de todos os casos. A obstrução pode resultar de uma inflamação e edema agudos, que podem ser trata clinicamente. Em pacientes com doença de Crohn de longa data, podem se desenvolver estreitamentos que venham precisar de ressecção e reanastomose ou estrituroplastia.

Uma causa importante de obstrução do intestino delgado que não é rotineiramente considerada é a obstrução associada a um abscesso intra-abdominal, comumente por um apêndice roto, divertículo ou deiscência de uma anastomose intestinal. A obstrução pode ocorrer como resultado de um íleo local no intestino delgado adjacente ao abscesso. Além disso, o intestino delgado pode formar uma porção da parede da cavidade do abscesso e ficar obstruído pelo acotovelamento do intestino neste ponto.

Causas diversas de obstrução intestinal podem ser responsáveis por 2% a 3% de todos os casos, mas devem ser consideradas no diagnóstico diferencial. Estes incluem a intussuscepção do intestino, que, no adulto, em geral é secundária a um ponto direcional patológico, como um pólipo ou um tumor (Fig. 48-13); cálculos biliares, que podem penetrar no lúmen intestinal por uma fístula colecistoentérica e causar obstrução; enterólitos originários de divertículos jejunais; corpos estranhos e fitobezoares.

Fisiopatologia

No início do curso de uma obstrução, a motilidade intestinal e a atividade contrátil aumentam em um esforço para propelir os conteúdos luminais além do ponto obstruído. O aumento na peristalse que ocorre precocemente no curso de uma obstrução

Quadro 48-1 Causas de Obstrução Mecânica do Intestino Delgado em Adultos

Lesões Extrínsecas à Parede Intestinal

Aderências (geralmente pós-operatórias)
Hérnia
  Externas (p. ex., hérnias inguinais, femurais, umbilicais ou ventrais)
  Internas (p. ex., defeitos congênitos como as hérnias paraduodenais, do forame de Winslow e as hérnias diafragmáticas ou pós-operatórias secundárias aos defeitos mesentéricos)
Neoplásicas
  Carcinomatoses
  Neoplasias extraintestinais
Abscesso intra-abdominal

Lesões Intrínsecas à Parede Intestinal

Congênita

Má rotação
Duplicações/cistos

Inflamatória

Doença de Crohn
Infecciosas
  Tuberculose
  Actinomicose
  Diverticulite

Neoplásicas

Neoplasias primárias
Neoplasias metastáticas

Traumáticas

Hematoma
Estenoses isquêmicas

Diversos

Intussuscepção
Endometriose
Enteropatia radioativa/estenose

Obstrução Intraluminal/Obturadora

Cálculo biliar
Enterólito
Bezoar
Corpo estranho

Adaptado de Tito WA, Sarr MG: Intestinal obstruction. In Zuidema GD (ed): Surgery of the Alimentary Tract. Philadelphia, WB Saunders, 1996, p. 375-416.

intestinal está presente tanto acima quanto abaixo do ponto da obstrução, sendo, desta forma, responsável pelo achado de diarreia que pode acompanhar a obstrução do intestino delgado parcial ou até mesmo completa na sua fase inicial. Posteriormente no curso da obstrução, o intestino fica fatigado e dilata-se, com contrações menos frequentes e menos intensas.

Conforme o intestino dilata-se, a água e os eletrólitos acumulam-se tanto intraluminalmente quanto na própria parede intestinal. Esta maciça perda de líquidos para o terceiro espaço

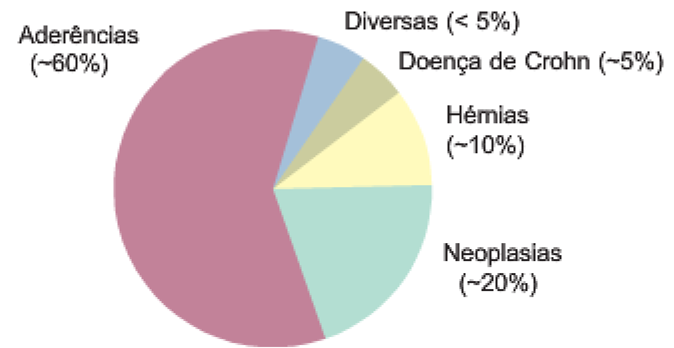


Figura 48-12 Causas comuns de obstrução do intestino delgado em países industrializados.

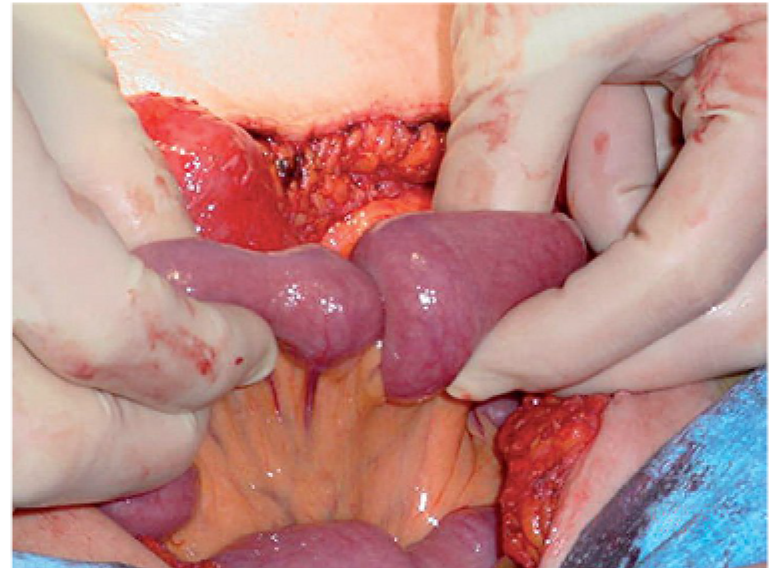


Figura 48-13 Intussuscepção jejunojenunal em paciente adulto. (Cortesia de Steven Willians, MD, Nampa, Idaho.)

é responsável pela desidratação e hipovolemia. Os efeitos metabólicos da perda de líquidos dependem do local e da duração da obstrução. Com uma obstrução proximal, a desidratação pode ser acompanhada de hipocloremia, hipopotassemia e alcalose metabólica associada a vômitos. A obstrução distal do intestino delgado pode resultar em maiores quantidades de líquido intestinal para dentro do intestino; no entanto, as anormalidades nos eletrólitos séricos em geral são menos drásticas. A oligúria, a azotemia e a hemoconcentração podem acompanhar a desidratação, seguido de hipotensão e choque. Outras consequências da obstrução intestinal incluem um aumento na pressão intra-abdominal, redução no retorno venoso e elevação no diafragma, comprometendo a ventilação. Estes fatores podem servir para potencializar ainda mais os efeitos da hipovolemia.

Conforme a pressão intraluminal aumenta, pode ocorrer uma redução no fluxo sanguíneo para a mucosa. Estas alterações são particularmente notadas em pacientes com uma obstrução em alça fechada, na qual são atingidas pressões intraluminais maiores. Uma obstrução em alça fechada, produzida comumente por uma torção do intestino, pode progredir para uma oclusão arterial e para isquemia, se deixada sem tratamento, e, potencialmente, pode levar a perfuração intestinal e peritonite.

Na ausência de uma obstrução intestinal, o jejuno e o íleo proximal são praticamente estéreis. No entanto, com a obstrução, a flora do intestino delgado modifica-se drasticamente, tanto no tipo de organismo (mais comumente *Escherichia coli*,

Streptococcus faecalis e *Klebsiella*) e na quantidade, com organismos atingindo concentrações de 10^9 a 10^{10}/mL. Os estudos mostraram um aumento no número de bactérias nativas translocando-se para os linfonodos mesentéricos e até mesmo órgãos sistêmicos. No entanto, a importância global desta translocação bacteriana no curso clínico ainda não foi inteiramente definida.

Apresentação Clínica e Diagnóstico

Um histórico e um exame clínico meticulosos são essenciais para estabelecer o diagnóstico e o tratamento do paciente com obstrução intestinal. Na maioria das vezes, histórico e exame físico meticulosos com radiografias simples do abdome são suficientes para estabelecer o diagnóstico e traçar um planejamento terapêutico. Estudos radiológicos mais sofisticados podem ser indispensáveis em alguns pacientes, nos quais o diagnóstico e a causa são incertos. No entanto, a tomografia computadorizada (TC) do abdome não deve ser o exame inicial da avaliação diagnóstica do paciente com obstrução intestinal.

Histórico

Os sintomas cardinais de obstrução intestinal incluem a dor abdominal em cólica, náuseas, vômitos, distensão abdominal e uma incapacidade de eliminar flatos e fezes (isto é, obstipação). Estes sintomas podem variar com o sítio e a duração da obstrução. A típica dor abdominal em cólica associada à obstrução intestinal ocorre em paroxismos a intervalos de quatro a cinco minutos e ocorre com menos frequência com a obstrução distal. Náuseas e vômitos são mais comuns com uma obstrução mais alta e podem ser os únicos sintomas em pacientes com obstrução do piloro ou intestinal alta. Uma obstrução localizada distalmente está associada a menos vômitos e o sintoma inicial mais proeminente é a dor abdominal em cólica. Ocorre distensão abdominal conforme a obstrução progride, e o intestino proximal torna-se cada vez mais dilatado. A obstipação ocorre tardiamente e é preciso reiterar que os pacientes, particularmente nos seus estádios preliminares de obstrução intestinal, podem relatar histórico de diarreia, que é secundária a uma peristalse aumentada. Portanto, o ponto importante a ser lembrado é que uma obstrução intestinal completa não pode ser descartada com base em histórico de evacuações intestinais amolecidas. O caráter do vômito também é importante para se obter o histórico. À medida que a obstrução se torna mais completa com bacteriano, o vômito fica mais fecaloide, indicando uma obstrução intestinal tardia e estabelecida.

Exame Físico

O paciente com obstrução intestinal pode se apresentar com taquicardia e hipotensão, demonstrando a grave desidratação existente. A febre sugere a possibilidade de estrangulamento. O exame abdominal demonstra um abdome distendido, com o grau de distensão sendo dependente do nível de obstrução. As cicatrizes cirúrgicas prévias devem ser notadas. No início do curso da obstrução intestinal, pode-se observar ondas peristálticas, particularmente nos pacientes magros, e a ausculta do abdome pode demonstrar peristalse hiperativa com ruídos audíveis associados a uma peristalse vigorosa (isto é, borborigmos). Mais adiante no curso da obstrução, nota-se peristalse mínima ou ausente. Pode estar presente um dolorimento abdominal leve, com ou sem massa palpável; no entanto, um dolorimento localizado, rebote ou defesa sugerem peritonite e a probabilidade de estrangulamento. Um exame cuidadoso deve ser realizado para se descartar hérnias encarceradas na virilha, no triângulo femoral e no forame obturador. Um exame retal deve ser realizado para a avaliação de massas intraluminais e para examinar as fezes quanto à presença de sangue oculto, que pode ser um indicador de doença maligna, intussuscepção ou infarto intestinal.

Exames Radiológicos e Laboratoriais

Em muitos casos, o diagnóstico de obstrução intestinal é imediatamente evidente após histórico e exame físico meticulosos. Portanto, as radiografias simples em geral confirmam a suspeita clínica e definem com maior precisão o sítio de obstrução. A precisão do diagnóstico de obstrução do intestino delgado nas radiografias simples do abdome é estimada como sendo de aproximadamente 60%, com um diagnóstico equívoco ou inespecífico sendo obtido no restante dos casos. Os achados característicos nas radiografias em posição supina são alças dilatadas no intestino delgado, sem evidências de distensão colônica. As radiografias em posição supina demonstram múltiplos níveis hidroaéreos, que frequentemente formam camadas à maneira de degraus de uma escada (Fig. 48-14). As radiografias simples do abdome também podem demonstrar a causa da obstrução (p. ex., corpos estranhos ou cálculos biliares) (Fig. 48-15). Em casos incertos ou quando não é possível diferenciar a obstrução parcial da completa, podem ser necessárias medidas diagnósticas adicionais.

No paciente mais complexo, no qual o diagnóstico não é prontamente aparente, a TC mostrou-se benéfica (Fig. 48-16). Uma TC é particularmente sensível para o diagnóstico de uma obstrução completa ou de alto grau do intestino delgado e para determinar a localização e a causa da obstrução. O exame de TC é menos sensível, no entanto, em pacientes com obstrução parcial do intestino delgado.[9] Além disso, a TC é útil se houver suspeita de uma causa extrínseca de obstrução intestinal (p. ex., tumores abdominais, doença inflamatória ou abscessos) (Fig. 48-17). A TC também foi considerada como sendo útil em determinar o estrangulamento intestinal. Infelizmente, os achados na TC, associados ao estrangulamento, são aqueles de isquemia irreversível e de necrose.

Os estudos com bário têm sido um coadjuvante útil em alguns pacientes com uma obstrução presumida. Em particular, a enteróclise, que envolve a colocação oral de uma sonda no duodeno para instilação de ar e de bário diretamente no intestino delgado e para acompanhar o movimento fluoroscopicamente, tem sido útil na avaliação da obstrução.[10,11] A enteróclise tem sido defendida como o estudo definitivo em pacientes nos quais o diagnóstico de obstrução intermitente, de baixo grau do intestino delgado, é clinicamente incerto. Além disso, os estudos com bário podem demonstrar com precisão o nível da obstrução, assim como a sua causa em certas circunstâncias (Fig. 48-18). As principais desvantagens da enteróclise são a necessidade de uma intubação nasoentérica, o trânsito lento de material de contraste em pacientes com um intestino delgado hipotônico e cheio de líquido e a maior experiência requerida pelo radiologista para a realização deste procedimento.

Relatou-se que o ultrassom é útil nas mulheres grávidas, nas quais a radiação é uma preocupação. A imagem por ressonância magnética (IRM) foi descrita em pacientes com obstrução; no entanto, parece não se tratar de um método melhor do que a TC.

Em resumo, as radiografias simples do abdome possibilitam o diagnóstico obstrução intestinal em mais de 60% dos casos, mas avaliações adicionais (possivelmente por TC ou radiografia com bário) podem ser necessárias em 20% a 30% dos casos. A TC é particularmente útil em pacientes obstruídos com histórico de doença maligna, no pós-operatório ou naqueles sem histórico de operação abdominal e com sintomas de obstrução intestinal. Os estudos com bário são recomendados em pacientes com histórico de obstrução recorrente ou obstrução mecânica de baixo grau, para definir com precisão o segmento obstruído, bem como o grau de obstrução.

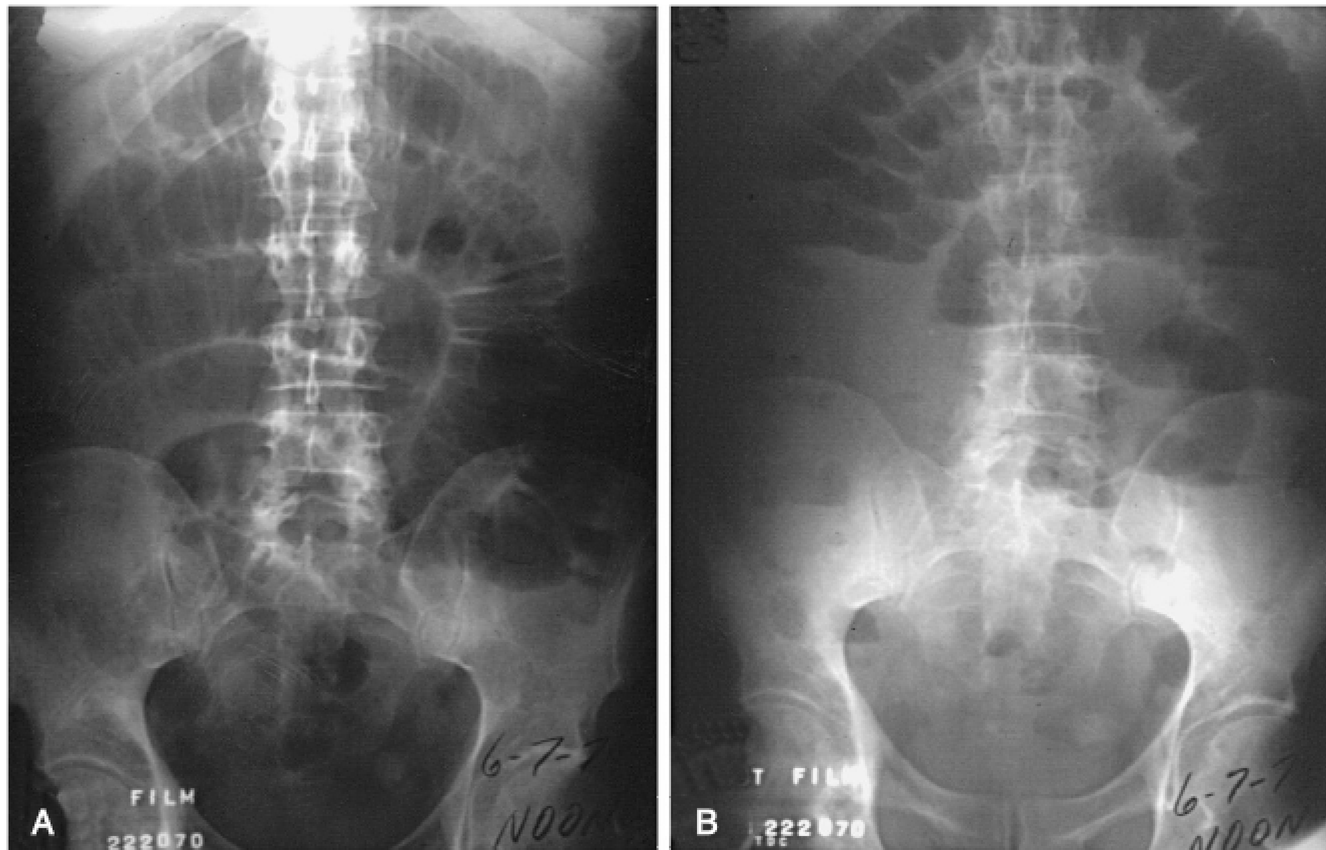


Figura 48-14 **Radiografias abdominais de paciente com obstrução completa do intestino delgado. A, A radiografia em posição supina mostra alças dilatadas do intestino delgado em uma distribuição ordenada, sem evidência de gás colônico. B, Na posição em pé, a radiografia mostra múltiplos níveis de ar-líquido dispostos em um padrão do tipo degraus de escada.** (Cortesia de Melvyn H Schereiber, Dr., The University of Texas Medical Branch.)

Os exames laboratoriais não são úteis no diagnóstico dos pacientes com obstrução do intestino delgado, mas são importantíssimos na avaliação do grau de desidratação. As dosagens séricas de sódio, cloroso, potássio, bicarbonato e creatinina devem ser rotineiras. A determinação seriada dos eletrólitos séricos deve ser realizada para avaliação da adequação da hidratação com líquidos. A desidratação pode resultar em hemoconcentração, levando a um hematócrito elevado, razão pela qual este valor deve ser monitorado, pois a hidratação com líquidos pode também resultar uma redução no hematócrito e alguns pacientes (p. ex., aqueles com doença maligna intestinal) podem precisar de transfusões de sangue no pré-operatório. Além disso, a leucometria deve ser avaliada. A leucocitose pode ser encontrada em pacientes com estrangulamento; apesar de que uma leucocitose não denota necessariamente estrangulamento. Da mesma forma, a ausência de leucocitose não descarta a possibilidade de complicação.

Obstrução Simples *versus* Estrangulamento

A maioria dos pacientes com obstrução do intestino delgado apresenta obstruções simples, que envolvem um bloqueio mecânico do fluxo do conteúdo luminal sem comprometimento da viabilidade da parede intestinal. Em contrapartida, a obstrução por estrangulamento, que em geral envolve uma obstrução em alça fechada, na qual o suprimento vascular a um segmento do intestino está comprometido, pode levar a um infarto intestinal. A obstrução por estrangulamento está associada a um maior risco de morbidade e de mortalidade e, portanto, o reconhecimento precoce de um estrangulamento é importante na diferenciação da obstrução intestinal simples. Os sinais clássicos de estrangulamento incluem taquicardia, febre, leucocitose e uma dor abdominal constante, que não é em cólica. No entanto, numerosos estudos mostraram de modo inequívoco que nenhum parâmetro clínico ou medidas laboratoriais pode detectar acuradamente ou excluir a presença de estrangulamento.[12]

A TC é útil apenas para a determinação dos estádios tardios de isquemia irreversível (p. ex., pneumatose intestinal, gás venoso portal). Dosagens séricas, da lactato desidrogenase, amilase, fosfatase alcalina e amônia, foram avaliadas sem nenhum benefício real. Os relatos iniciais descreveram algum sucesso em discriminar o estrangulamento medindo-se o lactato-*D* sérico e a isoenzima fosfocinase creatinina (particularmente a isoenzima BB) ou a proteína ligadora de ácido graxo intestinal; no entanto, estes procedimentos são apenas investigacionais e não podem ser amplamente utilizados aos pacientes com obstrução. Finalmente, as determinações não invasivas da isquemia mesentérica foram descritas, com o dispositivo magnetômetro de interferência quântico supercondutor (SQUID) para detectar de forma não invasiva a isquemia mesentérica. A isquemia intestinal está associada a alterações no ritmo elétrico basal do intestino delgado, cuja avaliação está em andamento.

É importante frisar que a isquemia intestinal e o estrangulamento não podem ser confiavelmente diagnosticados ou excluídos no pré-operatório em todos os casos por qualquer parâmetro clínico conhecido, combinação de parâmetros ou exames laboratoriais e radiológicos atuais.

Tratamento

Hidratação com Líquidos e Antibióticos

Os pacientes com obstrução intestinal, em geral, estão desidratados e depletados de sódio, cloreto e potássio, e necessitam de reposição intravenosa (IV) agressiva com uma solução salina

Figura 48-15 Radiografia abdominal mostrando obstrução completa do intestino causada por um grande cálculo biliar radiopaco (*seta*) obstruindo o íleo distal.

isotônica, como Ringer lactato. O débito urinário deve ser monitorado por caterização com sonda de Foley. Após o paciente ter eliminado um volume urinário adequado, o cloreto de potássio deve ser acrescentado à infusão, se necessário. As medidas seriadas de eletrólitos, assim como o hematócrito e a contagem leucocitária, são realizadas para avaliar a adequação da repleção de líquidos. Devido à grande necessidade de líquidos, particularmente os idosos podem precisar de uma cateterização venosa central e, em alguns casos, a utilização do cateter de Swan-Ganz. Os antibióticos de amplo espectro são utilizados profilaticamente por alguns cirurgiões a partir dos achados relatados de translocação bacteriana, que pode ocorrer até mesmo em simples obstruções mecânicas. Além disso, os antibióticos são administrados como profilaxia para uma possível ressecção ou uma enterotomia inadvertida durante a operação.

Descompressão com Sonda

Além da hidratação com líquido intravenoso, outro adjuvante importante nas medidas de suporte pré-operatório é a sondagem nasogástrica com uma sonda de Levin que, ao esvaziar o estômago, reduz os danos pulmonares do vômito e minimiza uma distensão abdominal adicional pelo ar deglutido. O uso de sondas intestinais longas (p. ex., sondas de Cantor ou de Baker) foi advogado por alguns grupos. No entanto, estudos randomizados prospectivos não demonstraram nenhuma diferença significativa no que concerne à descompressão obtida, ao sucesso do tratamento não operatório ou à taxa de morbidade após a intervenção cirúrgica comparada com o emprego de sondas nasogástricas. Além do mais, o emprego de tubos longos foi associado a uma pemanência hospitalar prolongada,

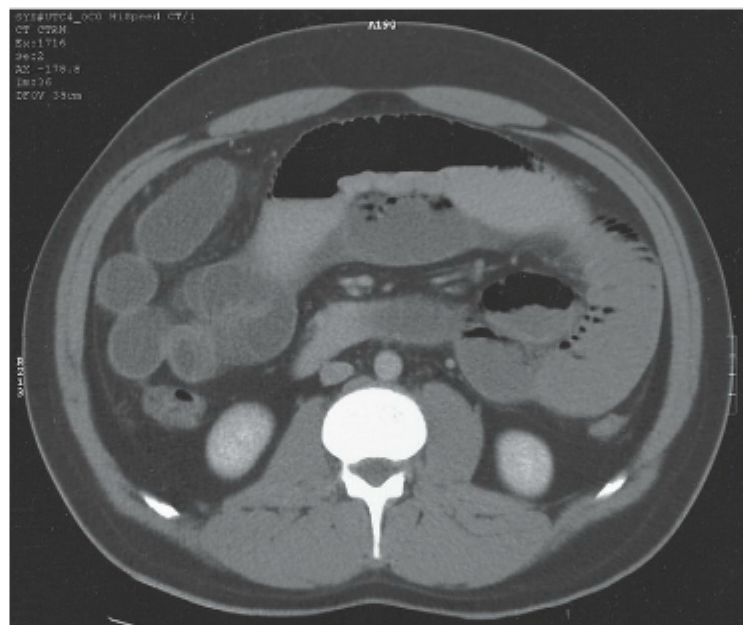


Figura 48-16 TC do meio do abdome mostrando alças de intestino delgado dilatadas cheias de líquido e cólon ascendente e descendente descomprimidos. Esses são achados típicos de TC na obstrução do intestino delgado. (Cortesia de Eric Walser, MD, The University of Texas Medical Branch.)

Figura 48-17 TC do abdome de um paciente com uma obstrução intestinal mecânica secundária a um abscesso no quadrante inferior direito (*seta*). Notam-se múltiplas alças de intestino delgado dilatadas e cheias de líquido. (Cortesia de Melvyn H. Schreiber, MD, The University of Texas Medical Branch.)

duração de íleo pós-operatório significativamente mais longa e complicações pós-operatórias em algumas séries. Portanto, parece que as sondas intestinais longas não oferecem qualquer benefício no contexto pós-operatório com relação às sondas nasogástricas.

Os pacientes com uma obstrução intestinal parcial podem ser tratados de formação operatória apenas com hidratação e descompressão, por meio de uma sonda. A resolução dos sintomas e a alta sem a necessidade de uma operação foram relatados em 60% a 85% dos pacientes com obstrução parcial.[8] A enteróclise pode ajudar a determinar o grau de obstrução, com obstruções parciais de maior grau demandando de uma

Figura 48-18 **Estudo com bário demonstra intussuscepção jejunojejunal.** (Cortesia de Melvyn H. Schreiber, MD, The University of Texas Medical Branch.)

intervenção cirúrgica mais precoce. Apesar de se justificar uma tentativa inicial de tratamento não operatório na maioria dos pacientes com obstrução parcial do intestino delgado, deve-se enfatizar que a piora do estado clínico distensão abdominal progressiva as radiografias do abdome durante a descompressão por meio de um tubo justifica uma intervenção operatória imediata. A decisão de continuar o tratamento não operatório, em um paciente com uma obstrução intestinal presumível, baseia-se no julgamento clínico e requer uma constante vigilância para assegurar que a evolução clínica não se modifique.

Tratamento Cirúrgico

Em geral, o paciente com obstrução completa requer uma intervenção operatória. Uma abordagem não operatória de pacientes selecionados com obstrução completa foi proposta por aqueles, que argumentam que a intubação prolongada é segura, contanto que não haja febre, taquicardia, dolorimento local ou leucocitose. No entanto, deve-se perceber que o tratamento não operatório envolve um risco calculado de não ser detectada uma obstrução por estrangulamento retardando o tratamento para um momento de irreversibilidade. Estudos retrospectivos relatam que um atraso de 12 a 24 horas na operação é seguro, mas que a incidência de estrangulamento e de outras complicações aumenta significativamente após este período.

A natureza do problema é que indica o tratamento do paciente obstruído. Os pacientes com uma obstrução secundária a aderências podem ser tratados com lise das aderências. Deve-se tomar muito cuidado no manuseio delicado do intestino para reduzir o trauma à serosa e evitar uma dissecção desnecessária e enterotomias inadvertidas. As hérnias encarceradas podem ser tratadas pela redução manual do segmento herniado do intestino e fechamento do defeito.

O tratamento dos pacientes com uma obstrução e histórico de tumor maligno costuma ser desafiador. No paciente terminal com metástases disseminadas, o tratamento não operatório, caso bem-sucedido, em geral é a melhor opção; no entanto, apenas uma pequena percentagem dos casos de obstrução completa pode ser tratada com sucesso desta forma. Neste caso, uma simples derivação da lesão obstrutiva, por qualquer meio, pode ser a melhor opção em vez de uma longa e complicada operação que pode envolver a ressecção intestinal.

Uma obstrução secundária à doença de Crohn em muitos casos será resolvida com o tratamento não operatório caso a obstrução seja aguda. Se a causa da obstrução for um estreitamento fibrótico crônico, uma ressecção intestinal ou uma estrituroplastia podem se necessárias.

Os pacientes com um abscesso intra-abdominal podem apresentar quadro clínico semelhante ao daqueles com obstrução intestinal mecânica. A TC é particularmente útil no diagnóstico da causa da obstrução; e a drenagem percutânea do abscesso pode ser suficiente para aliviar a obstrução.

A enteropatia pela radiação, uma complicação da radioterapia para as doenças pélvicas malignas, pode causar obstrução intestinal. A maioria dos casos pode ser tratada sem operação, com descompressão por tubo e possivelmente corticosteroides, particularmente em casos agudos. Nos casos crônicos, o tratamento não operatório raramente é eficaz e sendo necessária uma laparotomia para ressecção do intestino irradiado ou uma derivação da área afetada.

No momento da exploração, pode ser difícil avaliar a viabilidade intestinal após a liberação de um estrangulamento. Se a viabilidade intestinal for questionável, o segmento intestinal deve ser completamente liberado e colocado entre compressas mornas, umedecidas com solução salina por 15 a 20 minutos e então reexaminado. Se a coloração normal tiver retornado e estiver evidente uma peristalse, é seguro manter o intestino. Um estudo controlado prospectivo, comparando o julgamento clínico com o emprego do Doppler ou a administração de fluoresceína para a discriminação intraoperatória da viabilidade constatou que a sonda de fluxo Doppler, acrescentou pouco ao julgamento clínico convencional do cirurgião. Nos casos limítrofes, difíceis, a fluorescência com fluoresceína pode suplementar o julgamento clínico. Outra abordagem para a avaliação da viabilidade intestinal é a laparotomia para uma segunda olhada, 18 a 24 horas após o procedimento inicial e que é indicada nos pacientes cujas condições pioram após a operação inicial.

Alguns grupos avaliaram a eficácia do tratamento laparoscópico da obstrução aguda do intestino delgado que parece ser eficaz e leva a uma menor permanência hospitalar em um grupo selecionado de pacientes.[13,14] Os pacientes que se encaixam nos critérios para este tipo de tratamento são aqueles com os seguintes sintomas:

1. Distensão abdominal leve permitindo visualização adequada.
2. Obstrução proximal.
3. Obstrução parcial.
4. Suspeita de obstrução parcial.

Em particular, o tratamento laparoscópico foi bastante benéfico em pacientes submetidos a menos de três operações anteriores, que foram observados logo após o início dos sintomas e que se acreditava terem aderências como causa. Atualmente, os pacientes com obstruções avançadas, completas ou distais não são candidatos ao tratamento laparoscópico. Infelizmente, a maioria dos pacientes com obstrução está neste grupo. De modo similar, os pacientes com muitas aderências ou carcinomatose,

ou aqueles que permanecem distendidos após a intubação nasogástrica devem ser tratados por laparotomia convencional. Portanto, o papel futuro dos procedimentos laparoscópicos no tratamento destes pacientes ainda permanece indefinido.

Tratamento de Problemas Específicos

Obstrução Intestinal Recorrente

Todos os cirurgiões podem de imediato lembrar-se do paciente complicado com múltiplas operações abdominais prévias e um abdome "congelado" que se apresenta ainda com uma outra obstrução intestinal. Um tratamento não cirúrgico inicial em geral é desejável e, na maioria das vezes, seguro. Naqueles pacientes que não respondem ao tratamento conservador, é necessária uma reoperação. Esta muitas vezes pode ser um procedimento longo e árduo, tomando-se muito cuidado para evitar enterotomias. Nestes pacientes difíceis, foram tentados diversos procedimentos cirúrgicos e agentes farmacológicos em um esforço para prevenir aderências e obstruções recorrentes.

Foram descritos os procedimentos de plicadura externa nos quais o intestino delgado ou o seu mesentério é suturado em grandes alças suavemente curvas.[15] Complicações comuns incluíram o desenvolvimento de fístulas, deiscências, peritonite e morte. Por este motivo, e devido à reduzida taxa de sucesso global, estes procedimentos foram, em grande parte, abandonados. Várias séries relataram um sucesso relativo com a fixação interna ou procedimentos de colocação de prótese, usando-se um longo tubo intestinal inserido pelo nariz, uma gastrostomia ou até mesmo uma jejunostomia por duas semanas ou mais.[16] As complicações associadas a estas sondas incluem uma drenagem prolongada dos conteúdos intestinais do local de inserção da sonda, intussuscepção e dificuldade na remoção do tubo, que pode exigir uma reexploração cirúrgica.

Os agentes farmacológicos, como os corticosteroides e antiinflamatórios, drogas citotóxicas e anti-histaminas, foram utilizados com sucesso limitado. O emprego de anticoagulantes, como a heparina, as soluções de dextran, o dicumarol e o citrato de sódio, modificaram a extensão da formação de aderências, mas os seus efeitos colaterais superam a sua eficácia. A instilação intraperitoneal de diversas proteinases (p. ex., tripsina, papaína e pepsina), que causam digestão enzimática da matriz proteica extracelular, tem sido malsucedida. A hialuronidase parece ter valor questionável, e resultados conflitantes foram obtidos com agentes fibrinolíticos, como a estreptocinase, urocinase e os venenos fibrinolíticos de cobra. Em um estudo prospectivo, multicêntrico, Becker e colaboradores[17] relataram que o emprego de uma membrana reabsorvível com base na hialuronidase reduzia a incidência e a gravidade da formação pós-operatória de aderências. Outro estudo de Vrijland e colaboradores[18] constatou que a colocação desta membrana reduziu a gravidade, mas não a incidência de aderência pós-operatória em pacientes submetidos a um procedimento de Hartmann. Estudos randomizados de mais longo prazo serão necessários para determinar a eficácia desse material na prevenção de aderências e, por fim, impedir as obstruções intestinais. Isto poderia representar um avanço significativo caso a incidência de obstrução a longo prazo fosse reduzida.

Até o momento, o meio mais eficaz de limitar o número de aderências é uma boa técnica operatória, que inclui o manuseio delicado do intestino a fim de reduzir o trauma seroso, evitar uma dissecção desnecessária, a exclusão de um material estranho na cavidade peritoneal (o uso de material de sutura absorvível quando possível, evita o uso excessivo de compressas de gaze e a remoção de amido das luvas), a irrigação adequada e a remoção de restos infecciosos e isquêmicos e a preservação e o uso do omento ao redor do local da lesão ou na pelve desnuda.

Obstrução Pós-operatória Aguda

A obstrução do intestino delgado que ocorre no pós-operatório imediato apresenta um desafio tanto no diagnóstico quanto no tratamento.[19] O diagnóstico frequentemente é difícil, pois os sintomas primários de dor abdominal e náuseas ou vômitos podem ser atribuídos a um íleo pós-operatório. As deficiências eletrolíticas, particularmente a hipopotassemia, podem ser uma causa de íleo e devem ser corrigidas. As radiografias simples do abdome em geral não são úteis para distinguir um íleo de uma obstrução. A TC pode ser útil e estudos de enteróclise podem ser bastante úteis na determinação da existência ou não de uma obstrução e do nível da mesma. O tratamento clínico deve ser feito nas obstruções parciais, e a obstrução completa requer uma reoperação.

Íleo

O íleo é definido como uma distensão abdominal com dificuldade ou ausência da passagem dos conteúdos luminais sem uma obstrução mecânica demonstrável. Um íleo pode resultar de numerosos fatores, inclusive uso de drogas, causas metabólicas, neurogênicas e infecciosas (Quadro 48-2).

Os agentes farmacológicos que podem produzir um íleo incluem as drogas anticolinérgicas, os bloqueadores autonômicos, os anti-histamínicos e diversos agentes psicotrópicos, como o haloperidol e os antidepressivos tricíclicos. Uma das causas mais comuns de íleo induzido por drogas no paciente cirúrgico é o emprego de opiáceos, como a morfina ou a meperidina. As causas metabólicas de íleo são comuns e incluem a hipopotassemia, hiponatremia e hipomagnesemia. Outras causas metabólicas incluem a uremia, o coma diabético e o hipoparatireoidismo. As causas neurogênicas de um íleo incluem o íleo pós-operatório, que ocorre após operações abdominais. A lesão da medula espinhal, a irritação retroperitoneal e os procedimentos ortopédicos na coluna vertebral ou na pelve podem resultar em um íleo. Finalmente, numerosas causas infecciosas podem resultar em um íleo; causas infecciosas comuns incluem a pneumonia, a peritonite e a sepse generalizada de um foco não abdominal.

Os pacientes costumam se apresentar de maneira similar àqueles com uma obstrução mecânica. A distensão abdominal, em geral sem a dor abdominal em cólica, é o achado típico e mais notável. Náuseas e vômitos podem ou não ocorrer. Os pacientes com um íleo podem continuar a eliminar flatos e a ter diarreia e isto pode ajudar a distingui-los daqueles com uma obstrução mecânica.

Os estudos radiológicos podem ajudar a distinguir o íleo da obstrução do intestino delgado. As radiografias abdominais

Quadro 48-2 Causas de Íleo

Pós-laparotomia
Distúrbios metabólicos e eletrolíticos (p. ex., hipopotassemia, hiponatremia, hipomagnesemia, uremia, coma diabético)
Drogas (p. ex., opiáceos, agentes psicotrópicos, agentes anticolinérgicos)
Inflamação intra-abdominal
Hemorragia ou inflamação retroperitoneal
Isquemia intestinal
Sepse sistêmica

Adaptado de Turnage RH, Bergen PC: Intestinal obstruction and ileus. In Feldman M, Scharschmidt FG, Sleisenger MH (eds): Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology/Diagnosis/Management. Philadelphia, WB Saunders, 1998, p. 1799-1810.

simples podem revelar um intestino delgado distendido, assim como grandes alças intestinais. Nos casos em que é difícil diferenciá-los da obstrução, os estudos com bário podem auxiliar no diagnóstico.

O tratamento do íleo deve ser o suporte com descompressão nasogástrica e líquidos intravenosos. O tratamento mais eficaz para a correção da condição subjacente pode ser o tratamento agressivo da sepse, a correção das alterações metabólicas ou eletrolíticas e a suspensão das medicações que podem induzir ao íleo. Os agentes farmacológicos têm sido empregados, mas, na sua maioria, não mostraram eficácia. Drogas que bloqueiam o estímulo simpático (p. ex., guanetidina) ou estimulam a atividade parassimpática (p. ex., betanecol ou neostigmina) têm sido tentadas. Além disso, a manipulação hormonal, empregando-se a colecistoquinina ou a motilina, foi avaliada, mas com resultados inconsistentes. A eritromicina intravenosa foi ineficaz, e a cisaprida, apesar de aparentemente benéfica na estimulação da motilidade gástrica, não parece alterar o íleo intestinal.

DOENÇAS INFLAMATÓRIAS

Doença de Crohn

A doença de Crohn é uma doença inflamatória crônica, transmural do trato gastrointestinal, de causa desconhecida. Ela pode acometer qualquer porção do trato alimentar, da boca até o ânus, porém, mais comumente, afeta o intestino delgado e o cólon. As apresentações clínicas mais comuns são dor abdominal, diarreia e perda de peso. A doença de Crohn pode ser complicada pela obstrução intestinal ou pela perfuração localizada com formação de fístula. Tanto o tratamento clínico quanto o cirúrgico são paliativos; no entanto, a operação pode proporcionar um alívio sintomático eficaz para aqueles pacientes com complicações devidas à doença de Crohn e produzir um benefício razoável a longo prazo.

Histórico

O primeiro caso documentado de doença de Crohn foi descrito por Morgagni em 1761. Em 1913, o cirurgião escocês Dalziel descreveu nove casos de doença intestinal inflamatória. No entanto, foi o artigo clássico de Crohn, Ginzburg e Oppenheimer, em 1932, que descreveu em detalhes os achados clínicos e patológicos desta doença inflamatória em adultos jovens.[20] Este artigo clássico estabeleceu a descrição desta condição inflamatória. Apesar de muitos termos diferentes (e algumas vezes enganosos) terem sido empregados para descrever este processo patológico, a doença de Crohn foi universalmente aceita com este nome.

Incidência e Epidemiologia

A doença de Crohn é a doença cirúrgica primária que mais comumente afeta o intestino delgado, com uma incidência anual de três a sete casos por 100.000 da população geral; a incidência é maior na América do Norte e no norte da Europa.[21] Acomete primariamente adultos jovens na segunda e terceira décadas de vida. No entanto, existe aparente distribuição bimodal, com um segundo pico de ocorrência, menor, na sexta década de vida. A doença de Crohn é mais comum em habitantes das metrópoles, e apesar de os primeiros relatos terem sugerido uma prevalência feminina ligeiramente maior, os dois sexos são igualmente afetados. O risco de desenvolvimento da doença de Crohn é cerca de duas vezes maior em tabagistas do que em não tabagistas. Vários estudos indicaram uma incidência aumentada de doença de Crohn em mulheres usando contraceptivos orais; no entanto, estudos mais recentes não mostraram qualquer diferença. Apesar de a doença de Crohn ser incomum nos negros africanos, os negros residentes Estados Unidos apresentam taxas similares às dos brancos. Certos grupos étnicos, particularmente os judeus, apresentam uma maior prevalência do que indivíduos-controle pareados pela idade e o sexo. Há uma forte associação familiar, com o risco de desenvolvimento da doença aumentar aproximadamente em 30 vezes em irmãos e 14 a 15 vezes em todos os parentes em primeiro grau. Outras análises corroborando um papel genético mostram uma taxa de concordância de 67% nos gêmeos monozigóticos para a doença de Crohn.

Etiologia

A etiopatogenia da doença de Crohn permanece incerta. Numerosas causas foram propostas, com as possibilidades mais prováveis, sendo a infecciosa, a imunológica e a genética.[21,22] Sendo as menos prováveis os fatores ambientais e dietéticos, tabagismo e fatores psicossociais. Apesar de estes últimos fatores poderem contribuir para o processo patológico global, é improvável que eles representem o mecanismo etiológico primário da doença de Crohn.

Agentes Infecciosos

Embora tenham sido propostos diversos agentes infecciosos como potenciais causas da doença de Crohn existem dois mais prováveis o *Mycobacterium paratuberculosis*, e o vírus do sarampo. A existência de micobactérias atípicas como causa da doença de Crohn foi proposta por Dalziel, em 1913. Estudos subsequentes, empregando as técnicas de reação em cadeia da polimerase (PCR), confirmaram a presença de micobactérias nas amostras intestinais de pacientes com doença de Crohn. O transplante de tecidos de pacientes com doença de Crohn resultou em ileíte, mas a terapia antimicrobiana direcionada contra as micobactérias não foi eficaz na melhoria do processo patológico.

Fatores Imunológicos

As alterações imunológicas que foram demonstradas em pacientes com doença de Crohn incluíram reações humorais, assim como as reações imunes mediadas celularmente direcionadas contra as células intestinais, sugerindo um fenômeno autoimune. Grande enfoque tem sido dado ao papel das citocinas, como a interleucina (IL)-1, IL-2, IL-8 e TNF-α como fatores contribuintes na resposta inflamatória intestinal. O papel da resposta imune permanece controverso e pode representar um efeito do processo patológico em vez de ser a verdadeira causa.

Fatores Genéticos

Os fatores genéticos desempenham um papel importante na patogênese da doença de Crohn porque, de todos os fatores de risco para desenvolver esta doença, o mais forte de todos é ter um parente com doença de Crohn. Estudos europeus e americanos relataram a presença de um lócus no cromossomo 16q (chamado lócus *IBD1*).[23,24] Grupos de investigadores independentes identificaram o lócus *IBD1* com o gene *CARD15/NOD2*, um membro da superfamília CED4/APAF1 das proteínas reguladoras da apoptose, que medeia a resposta imune inata aos patógenos microbianos, levando a uma ativação do NF-κB.[23] Indivíduos com variantes alélicas do *CARD15/NOD2* apresentam um risco relativo 40 vezes maior de doença de Crohn comparados com a população geral; o lócus *IBD1* parece ser relativamente específico para a doença de Crohn, e não para a colite ulcerativa. Outras regiões genômicas para a doença inflamatória intestinal incluem o *IBD2* no cromossomo 12q (mais observado na colite ulcerativa) e o *IBD3*, contendo a principal região de histocompatibilidade localizada no cromos-

somo 6p. Supostos os lócus *IBD* foram identificados nos cromossomos 5q, 19p, 7q e 3p.

Mesmo com as poderosas evidências para um elo genético com a doença de Crohn, vale reiterar que há uma concordância substancialmente menor que 100% entre os gêmeos monozigóticos, sugerindo que a herança mendeliana simples não pode ser a responsável pelo padrão de ocorrência. Portanto, é provável que múltiplas causas (p. ex., fatores ambientais) contribuam para a etiologia e a patogênese desta doença.

Patologia

Os locais mais comuns de ocorrência de doença de Crohn são o intestino delgado e o cólon. O comprometimento tanto do intestino grosso quanto do delgado foi notado em aproximadamente 55% dos pacientes. Trinta por cento dos pacientes se apresentam apenas com doença do intestino delgado e em 15% a doença parece limitada ao intestino grosso. O processo patológico é descontínuo e segmentar. Em pacientes com doença colônica, o fato de o reto ser poupado é característico da doença de Crohn e ajuda a distingui-la da colite ulcerativa. Ocorre comprometimento perirretal e perianal em quase um terço dos pacientes com doença de Crohn, particularmente naqueles com comprometimento colônico. A doença de Crohn também pode envolver a boca, o esôfago, o estômago, o duodeno e o apêndice. O comprometimento destes locais pode acompanhar a doença nos intestinos delgado e grosso, mas apenas em raros casos estas localizações foram os únicos locais aparentes da doença.

Características Patológicas Macroscópicas

Na exploração, notam-se alças intestinais espessadas, róseo-acinzentadas ou vermelho-púrpura escuras, com áreas de um exsudato cinza-esbranquiçado espesso, ou fibrose da serosa. Áreas de intestino lesado separadas por áreas de intestino de aparência macroscopicamente normal, chamadas *áreas salteadas*, são encontradas comumente. Um achado notável na doença de Crohn é o comprometimento gorduroso extenso, causado pelo crescimento circunferencial da gordura mesentérica ao redor da parede intestinal (Fig. 48-19). Conforme a doença progride, a parede intestinal torna-se cada vez mais espessada, firme, emborrachada e quase incompressível. O intestino proximal não envolvido pode estar dilatado secundariamente à obstrução do segmento lesado. Em muitos casos, os segmentos envolvidos são aderentes a alças intestinais adjacentes ou outras vísceras, com fístulas internas sendo comuns nessas áreas. O mesentério do segmento envolvido em geral está espessado, muitas vezes notando-se linfonodos aumentados.

Na abertura do intestino, a lesão patológica macroscópica mais precoce é uma úlcera aftosa superficial, notada na mucosa. Conforme a doença progride, a ulceração torna-se pronunciada e resulta em uma completa inflamação transmural. As úlceras são caracteristicamente lineares e podem coalescer para produzirem seios transversais com ilhotas de mucosa normal entre elas, desta forma levando ao aspecto característico em "pedra de pavimentação de rua".

Características Microscópicas

Microscopicamente pode-se notar um edema mucoso e submucoso antes de qualquer modificação macroscópica. Um infiltrado inflamatório crônico aparece na mucosa e submucosa e estende-se transmuralmente. Esta reação inflamatória é caracterizada pelo edema extenso, hiperemia, linfangiectasia, intensa infiltração de células mononucleares e por hiperplasia linfoide. Lesões histológicas características da doença de Crohn são os granulomas não caseosos com células gigantes de Langerhans. Os granulomas aparecem mais tardiamente no curso da doença e são encontrados na parede ou nos linfonodos regionais em 60% a 70% dos pacientes (Fig. 48-20).

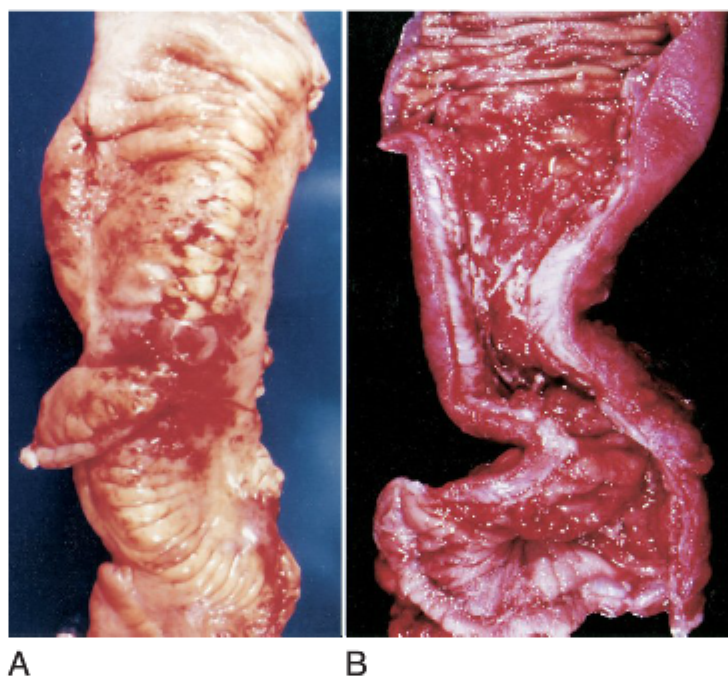


Figura 48-19 **Características patológicas macroscópicas da doença de Crohn. A, A superfície serosa demonstra um extenso "envoltório de gordura" e inflamação. B, Espécime ressecado demonstra uma fibrose acentuada da parede intestinal, estreitamento e inflamação segmentar da mucosa.** (Cortesia de Mary R. Schwartz, MD, Baylor College of Medicine.)

Apresentação Clínica

A doença de Crohn pode ocorrer em qualquer idade, mas o paciente típico é o adulto jovem na segunda ou na terceira década de vida. Muitas vezes, o início da doença é insidioso, com um curso longo e protraído. Caracteristicamente, há períodos sintomáticos de dor abdominal e diarreia intercalados com períodos assintomáticos de durações variáveis. Com o passar do tempo, os períodos sintomáticos gradualmente tornam-se mais frequentes, mais graves e apresentam duração mais longa. O sintoma mais comum é a dor abdominal intermitente e em cólica, mais comumente na parte inferior do abdome. A dor, no entanto, pode ser mais grave e localizada e pode simular os sinais e sintomas de apendicite aguda. A diarreia é o segundo sintoma mais frequente, e está presente, pelo menos intermitentemente, em cerca de 85% dos pacientes. Em contraste com a colite ulcerativa, os pacientes com doença de Crohn tipicamente apresentam menos evacuações, e é raro as fezes conterem muco, pus ou sangue. Os sintomas sistêmicos inespecíficos incluem febre de grau baixo (presente em aproximadamente um terço dos pacientes), perda de peso, perda de força e mal-estar.

As principais complicações intestinais incluem a obstrução e a perfuração. A obstrução ocorre como resultado das lesões crônicas fibrosantes, que, finalmente, estreitam o lúmen do intestino, produzindo uma obstrução parcial ou quase completa. As perfurações livres para a cavidade peritoneal, levando a uma peritonite generalizada, podem ocorrer em pacientes com doença de Crohn, mas este quadro é raro. Mais comumente, as fístulas ocorrem entre os locais de perfuração e órgãos adjacentes, como as alças do intestino delgado e grosso, a bexiga, a vagina, o estômago e, algumas vezes, a pele, em geral no local de uma laparotomia prévia. Podem ocorrer abscessos loca-

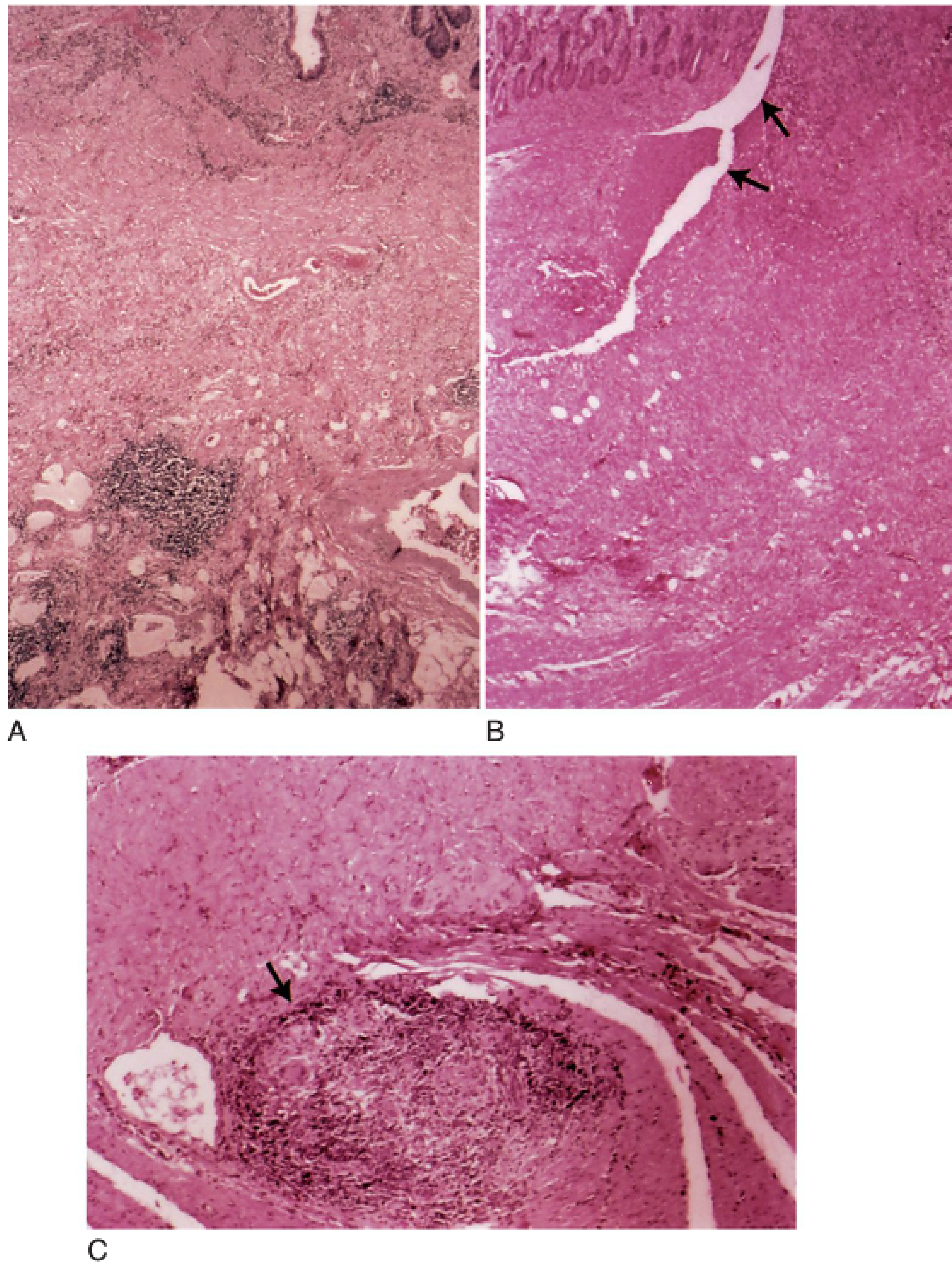


Figura 48-20 **Características microscópicas da doença de Crohn. A, Inflamação transmural. B, Úlcera de fissura (*setas*). C, Granuloma não caseoso localizado na camada muscular do intestino delgado (*seta*).** (Cortesia de Mary R. Schwartz, MD, Baylor College of Medicine.)

lizados próximos aos locais de perfuração. Os pacientes com colite de Crohn podem desenvolver megacólon tóxico e apresentam-se com uma acentuada dilatação colônica, dolorimento abdominal, febre e leucocitose.

A doença de Crohn de longa duração predispõe ao câncer, tanto do intestino delgado quanto do cólon.[25] O risco relativo para o adenocarcinoma de intestino delgado na doença de Crohn é pelo menos 100 vezes maior do que em indivíduos-controle pareados. Estes carcinomas tipicamente aparecem nos locais de doença crônica e ocorrem mais no íleo. A maioria não é detectada, a não ser em estádios avançados, e o prognóstico é péssimo. Apesar de este risco relativo de câncer do intestino delgado na doença de Crohn ser bastante elevado, o risco absoluto ainda é pequeno. De maior preocupação é o desenvolvimento de câncer colorretal em pacientes com envolvimento colônico e uma duração longa da doença. Apesar de o risco de câncer ser menor na doença de Crohn do que em pacientes com colite ulcerativa extensa, evidências recentes indicam que, com a mesma duração e com a mesma extensão anatômica da doença, o risco de câncer na doença de Crohn é pelo menos tão grande quanto na colite ulcerativa. A displasia é uma suposta lesão precursora para o câncer associado ao Crohn. Apesar de a sequência displasia-carcinoma não ter sido extensamente estudada na doença de Crohn quanto na colite ulcerativa, pacientes com doença de Crohn de longa data devem receber uma vigilância colonoscópica igualmente agres-

siva à dos pacientes com colite ulcerativa. O câncer extraintestinal, como o carcinoma de células escamosas da vulva e do canal anal e os linfomas de Hodgkin e não Hodgkin podem ser mais frequentes em pacientes com doença de Crohn.

A doença perianal (fissuras, fístulas, estenose ou abscessos) é comum e ocorre em 25% dos pacientes com doença de Crohn limitada ao intestino delgado, 41% dos pacientes com ileocolite e 48% dos pacientes com comprometimento colônico isolado. A doença perianal pode ser a única característica de apresentação em 5% dos pacientes e pode preceder o início da doença intestinal em meses e até mesmo anos. A doença de Crohn deve ser suspeitada em qualquer paciente com múltiplas fístulas perianais crônicas.

As manifestações extra-intestinais da doença de Crohn podem estar presentes em 30% dos pacientes (Quadro 48-3). Os sintomas mais comuns são as lesões cutâneas, que incluem o eritema nodoso e o pioderma gangrenoso, a artrite e as artralgias, a uveíte e a irite, a hepatite e a pericolangite, e a estomatite aftosa. Além disso, a amiloidose, a pancreatite e a síndrome nefrótica podem ocorrer nesses pacientes. Estes sintomas podem preceder, acompanhar ou sugir independentemente da doença intestinal subjacente.

Quadro 48-3 Manifestações Extraintestinais da Doença de Crohn

Pele

Eritema multiforme
Eritema nodoso
Pioderma gangrenoso

Olhos

Irite
Uveíte
Conjuntivite

Articulações

Artrite periférica
Espondilite anquilosante

Sangue

Anemia
Trombocitose
Flebotrombose
Trombose arterial

Fígado

Triadite inespecífica
Colangite esclerosante

Rim

Síndrome nefrótica
Amiloidose

Pâncreas

Pancreatite

Geral

Amiloidose

Diagnóstico

Um diagnóstico de doença de Crohn deve ser considerado em pacientes com episódios crônicos, recorrentes de dor abdominal, diarreia e perda de peso. Tipicamente, as modalidades diagnósticas mais comumente empregadas incluem os estudos com contraste baritado e a endoscopia.[26] Os estudos radiológicos com bário do intestino delgado revelam numerosos achados característicos, como uma aparência em pedras de pavimentação da mucosa composta de úlceras lineares, seios transversais e fendas. Longos comprimentos do íleo terminal estreitado (sinal do cordão de Kantor) podem estar presentes na doença de longa duração (Fig. 48-21). Padrões de envolvimento intestinal segmentares e irregulares podem ser notados. As fístulas entre alças intestinais e órgãos adjacentes podem ser aparentes (Fig. 48-22).

A TC pode ser útil na demonstração do acentuado espessamento transmural e pode auxiliar extraordinariamente no diagnóstico das complicações extramurais da doença de Crohn (Fig. 48-23). A ultrassonografia tem um valor limitado na avaliação dos pacientes com doença de Crohn, mas é útil na avaliação de uma dor não diagnosticada no quadrante inferior direito. Quando o cólon está envolvido, a sigmoidoscopia ou a colonoscopia podem revelar as características úlceras aftosas com granularidade e uma mucosa circunjacente de aparência normal. Com uma doença mais progressiva e grave, as ulcerações envolvem o lúmen intestinal e pode ser difícil distingui-las da colite ulcerativa. No entanto, a presença de úlceras definidas e um padrão em pedras de pavimentação, assim como os segmentos descontínuos do intestino envolvido, favorece um diagnóstico de doença de Crohn. A intubação da válvula ileocecal durante a colonoscopia permite o exame e a biopsia do íleo terminal. Os marcadores sorológicos também podem ser

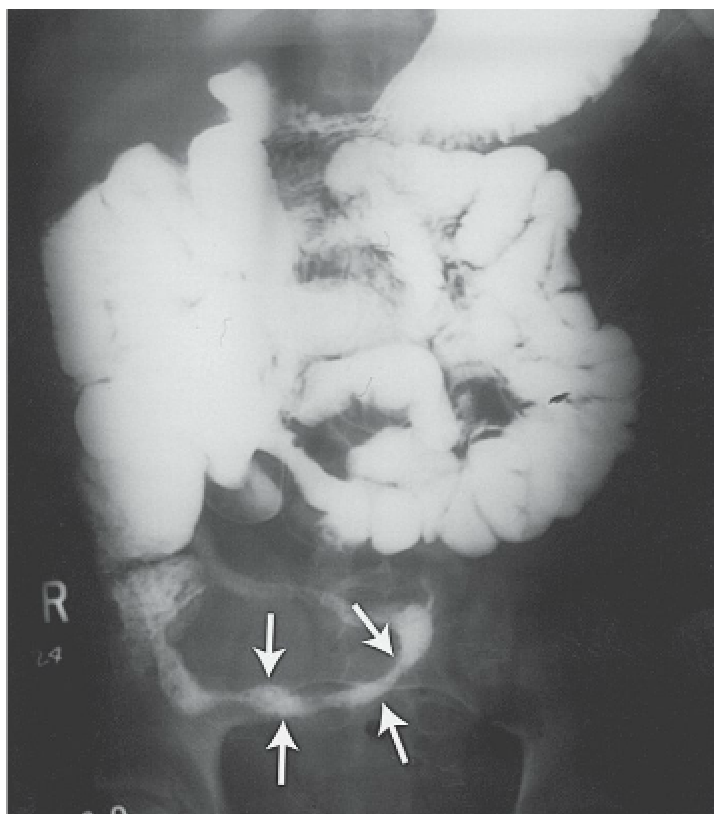


Figura 48-21 **Trânsito de intestino delgado em um paciente com doença de Crohn demonstra um íleo distal estreitado (*setas*) secundário a uma inflamação e fibrose crônicas.** (Cortesia de Melvin H. Schreiber, MD, The University of Texas Medical Branch.)

úteis no diagnóstico da doença de Crohn. Em particular, o anticorpo antineutrofílico perinuclear (ANCAp) e os anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) são dois autoanticorpos associados à doença inflamatória intestinal. Um grande estudo de coorte relatou uma especificidade de 92% para a doença de Crohn em pacientes que eram ASCA positivos/ANCAp negativos e 98% para a colite ulcerativa em pacientes que eram ASCA negativos/ANCAp positivos.

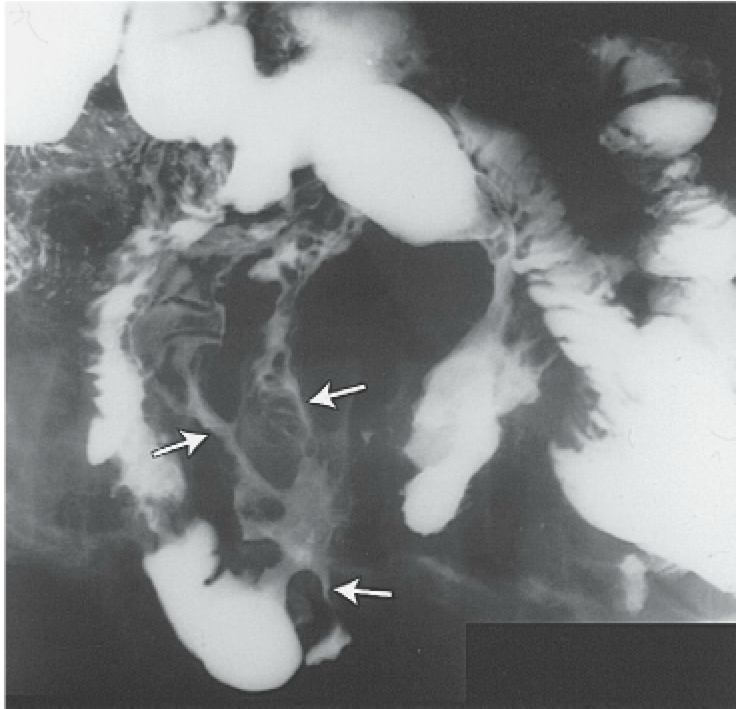


Figura 48-22 **Doença de Crohn com múltiplos trajetos fistulosos comunicando-se entre as alças distais do íleo e o cólon proximal (*setas*).** (Cortesia de Melvyn H. Schreiber, MD, The University of Texas Medical Branch; adaptado de Evers BM, Townsend CM Jr, Thompson JC: Small intestine. In Schwartz SI [ed]: Principles of Surgery, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 1999, p. 1233, com permissão da The McGraw-Hill Companies.)

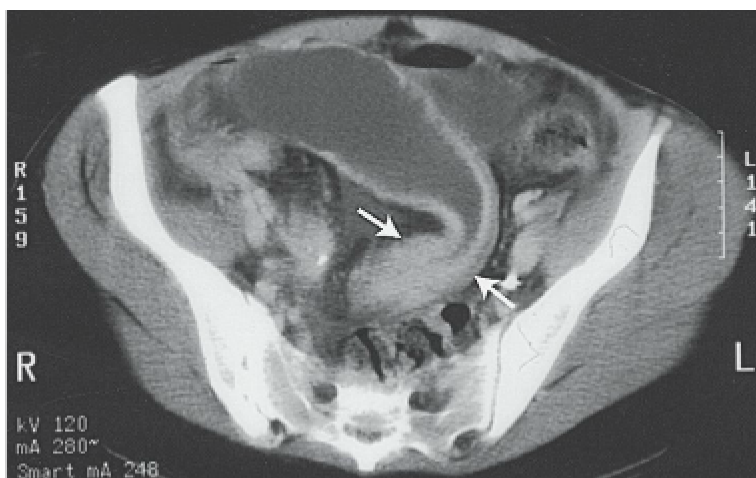


Figura 48-23 **TC de um paciente com doença de Crohn demonstra um acentuado espessamento do intestino (*setas*) com uma obstrução do intestino delgado de alto grau e intestino proximal dilatado.** (Cortesia de Melvyn H. Schreiber, MD, The University of Texas Medical Branch; adaptado de Evers BM, Townsend CM Jr, Thompson JC: Small intestine. In Schwartz SI [ed]: Principles of Surgery, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 1999, p.1233, com permissão da The McGraw-Hill Companies.)

O diagnóstico diferencial da doença de Crohn inclui tanto as causas específicas quanto as inespecíficas de inflamação intestinal. A inflamação bacteriana, como a causada pela *Salmonella* e *Shigella*, a tuberculose intestinal e as infecções por protozoários, como a amebíase, podem se apresentar como uma ileíte. No hospedeiro imunocomprometido, infecções raras, particularmente por micobactérias e citomegalovírus, tornaram-se mais comuns e podem causar ileíte. A ileíte distal aguda pode ser uma manifestação a fase precoce, mas pode não estar relacionada à doença especialmente quando ela é causada por um agente bacteriológico (p. ex., *Campylobacter* ou *Yersinia*). Os pacientes em geral apresentam-se de uma maneira semelhante aos portadores de apendicite aguda, com início súbito de dor no quadrante inferior direito, náuseas, vômitos e febre. Estas entidades normalmente resolvem-se espontaneamente mas, quando notadas durante a operação, não se deve realizar biopsia ou ressecção.

Na maioria das circunstâncias, a doença de Crohn do cólon pode ser prontamente distinguida da colite ulcerativa; no entanto, em 5% a 10% dos pacientes, a diferenciação pode ser muito difícil, ou até mesmo impossível (Tabela 48-5). A colite ulcerativa quase sempre envolve o reto com maior gravidade, com uma inflamação menor do reto até a área ileocólica. A doença de Crohn pode ser pior do lado direito do cólon do que do lado esquerdo, e algumas vezes o reto é poupado. A colite ulcerativa também demonstra envolvimento contínuo do reto até os segmentos proximais, enquanto a doença de Crohn é segmentar. Apesar de a colite ulcerativa envolver a mucosa do intestino grosso, ela não se estende profundamente para dentro da parede do intestino, como o faz a doença de Crohn. O sangramento é o sintoma mais comum na colite ulcerativa. O envolvimento perianal e as fístulas retovaginais são incomuns na colite ulcerativa, mas são mais comuns na doença de Crohn. Outras características endoscópicas da doença de Crohn são as lesões salteadas, o envolvimento assimétrico do intestino e a aparência em pedras de pavimentação, que resulta das ulcerações interpostas com ilhotas de mucosa edematosa.

Tratamento

Terapia Clínica

Não há nenhuma cura para a doença de Crohn; portanto, tanto a terapêutica clínica quanto a cirúrgica são principalmente paliativas e direcionadas para o alívio das exacerbações agudas ou das complicações da doença.[27,28] Drogas que se mostraram eficazes na indução e na manutenção da remissão incluem os aminossalicilatos (p. ex., sulfassalazina, mesalamina), corticosteroides, agentes imunossupressores (p. ex., azatioprina, 6-mercaptopurina e metotrexato), antibióticos e infliximab (um anticorpo anti-TNF-α). Outras terapias inovadoras, com base em alvos moleculares seletivos, atualmente estão sendo analisadas.

Aminossalicilato A sulfassalazina (Azulfidina), um aminossalicilato, é a droga mais prescrita para a doença de Crohn. O princípio ativo da sulfassalazina é o ácido 5-aminossalicílico. A sulfassalazina é tomada oralmente e mostrou-se eficaz, em estudos randomizados, controlados em pacientes com doença de Crohn. Nota-se um nítido benefício em pacientes com colite e com ileocolite, enquanto a eficácia da sulfassalazina isolada no tratamento da doença de Crohn limitada ao intestino delgado é controversa. Em contrapartida ao seu emprego na colite ulcerativa, não se provou conclusivamente que a sulfassalazina mantém a remissão na doença de Crohn ou previne recorrência após a operação. Estão sendo avaliadas novas drogas semelhantes à sulfassalazina (p. ex., mesalamina) que proporcionam uma liberação lenta do ácido 5-aminossalicílico durante a sua

Tabela 48-5 Diagnóstico da Colite de Crohn *versus* Colite Ulcerativa

	COLITE DE CROHN	COLITE ULCERATIVA
Sintomas e Sinais		
Diarreia	Comum	Comum
Sangramento retal	Menos comum	Quase sempre
Dor abdominal (em cólicas)	Moderada a grave	Leve a moderada
Massa palpável	Às vezes	Não (a menos que câncer grande)
Queixas anais	Frequente (>50%)	Infrequente (<20%)
Achados Radiológicos		
Doença ileal	Comum	Rara (ileíte de marola)
Nodularidade, flocosidade	Não	Sim
Distribuição	Áreas salteadas	Reto estendendo-se para cima e continuamente
Úlceras	Lineares, em pedras de pavimentação, fissuras	Em botão de colarinho
Dilatação tóxica	Rara	Incomum
Achados Proctoscópicos		
Fissura, fístula, abscesso anais	Comum	Rara
Poupa o reto	Comum (50%)	Rara (5%)
Mucosa granular	Não	Sim
Ulceração	Lineares, profundas, esparsas	Superficial, universal

passagem através do intestino delgado e o cólon. Os estudos clínicos demonstraram a eficácia da mesalamina em uma dosagem de 4 g/dia sem um aumento nos seus efeitos colaterais. Estão sendo conduzidos estudos para avaliação de dosagens até mesmo maiores. A mesalamina é considerada como uma terapia de primeira linha para a doença de Crohn.

Corticosteroides Embora os corticosteroides, particularmente a prednisona, sejam benéficos na indução da remissão na doença de Crohn ativa, são ineficazes na manutenção da remissão da doença de Crohn. Corticosteroides mais modernos foram avaliados, dos quais se constatou que a budesonida é a mais promissora. Em um estudo, a budesonida em altas doses foi mais eficaz do que o placebo na obtenção da remissão em pacientes com doença ativa. Apesar de se poder empregar a combinação da sulfassalazina com os corticosteroides, para manter os pacientes por períodos curtos, após a resolução da exacerbação inflamatória aguda, o uso a longo prazo destes compostos, isoladamente ou em combinação, não se mostrou benéfico na prevenção da recorrência da doença. Dada uma resposta relativamente satisfatória à mesalamina e a sua segurança relativa, a budesonida pode ser considerada como uma alternativa à mesalamina como terapia de primeira linha para os pacientes com doença de Crohn ativa.

Antibióticos Também constatou-se que determinados antibióticos eram eficazes na terapia primária da doença de Crohn.[29] O antibiótico mais empregado é o metronidazol, que demonstrou, em alguns estudos, resultar em uma melhora significativa na atividade da doença. Outros antibióticos empregados com um sucesso variável incluem a ciprofloxacina, a tetraciclina, a ampicilina e a clindamicina. O mecanismo de ação desses antibióticos na doença de Crohn não é claro, e os efeitos colaterais impede o seu emprego a longo prazo. Portanto, os antibióticos podem exercer um papel coadjuvante no tratamento da doença de Crohn e, em pacientes selecionados, podem ser úteis no tratamento da doença perianal, das fístulas enterocutâneas ou da doença colônica ativa.

Agentes Imunossupressores Os agentes imunossupressores azatioprina e 6-mercaptopurina são eficazes no tratamento da doença de Crohn. Apesar do potencial para toxicidade, estas drogas provaram ser relativamente seguras nesses pacientes, com os efeitos colaterais mais comuns incluindo a pancreatite, a hepatite, a febre e o exantema. As implicações mais desconcertantes destes imunossupressores são a supressão da medula óssea e o potencial para malignidade. Outros agentes imunossupressores que foram empregados com alguma eficácia incluem o metotrexato, a ciclosporina e o tacrolimus (FK-506). Este último inibe a produção do IL-2 pelas células T auxiliares e, em um recente estudo multicêntrico randomizado, constatou-se que ele era eficaz para a melhora da fístula, mas não para a remissão da fístula em pacientes com doença de Crohn perianal.[30]

Anticitocinas e Terapias com Citocinas Talvez a terapia mais promissora a emergir nos últimos anos tenha sido a introdução dos tratamentos imunomoduladores empregando as citocinas e as anticitocinas.[27] Os anticorpos monoclonais para o TNF-α mostraram-se promissores, com estudos clínicos mostrando um rápido controle da doença de Crohn ativa, cicatrização tissular e remissão em potencial. Um estudo randomizado, controlado, demonstrou que o infliximab, um anticorpo monoclonal quimérico para o TNF-α, é tanto seguro quanto eficaz no tratamento da doença de Crohn moderada a grave e resultou em fechamento das fístulas em 46% dos pacientes comparados com apenas 13% dos pacientes que estavam recebendo placebo.[31] Apesar de altamente eficaz em certos pacientes com doença de Crohn com fístulas, nem todos os pacientes respondem ao infliximab. Também há um risco aumentado de reativação de tuberculose, infecções invasivas fúngicas e outras infecções oportunísticas, lesões desmielinizantes do sistema nervoso central, ativação da esclerose múltipla latente e a exacerbação de uma doença cardíaca congestiva.[32] Resultados promissores também foram obtidos empregando-se a citocina antiinflamatória IL-10. Um estudo multicêntrico randomizado constatou que o IL-10 melhorava significativamente o estado clínico em 46% dos pacientes com doença de Crohn, comparados com 19% dos indivíduos-controle em uso de placebo.

Novas Terapias Outros agentes terapêuticos sob investigação incluem os antagonistas do receptor IL-1, os anticorpos anti-IL-2, anti-IL-18 e antiinterferon γ, anticorpos antiadesão de moléculas e fatores de crescimento. Também estão sendo avaliados compostos que bloqueiam certas vias sinalizadoras (p. ex., NF-κB, cinases MAP e PPARγ); em estudos limitados, alguns desses compostos mostraram melhoras clínicas.[33] Um estudo recente também foi relatado usando-se o natalizumab, um

anticorpo monoclonal recombinante humanizado contra a integrina α4, com eficácia em reduzir os sinais e sintomas da doença de Crohn que era pelo menos similar à do infliximab.

Terapia Nutricional

A terapia nutricional em pacientes com doença de Crohn tem sido empregada com sucesso variável. O uso de dietas elementares quimicamente definidas mostrou, em alguns estudos, reduzir a atividade da doença, particularmente em pacientes com doença localizada no intestino delgado.[34] As dietas líquidas poliméricas podem ser tão eficazes quanto as alimentações elementares e são mais aceitáveis para o paciente. Com poucas exceções, as dietas elementares padrão não foram eficazes na manutenção da remissão da doença de Crohn. A nutrição parenteral total (NPT) também se mostrou eficaz em pacientes com doença de Crohn ativa; no entanto, as taxas de complicações excederam as da nutrição enteral. Apesar de ser questionável o papel primário da terapia nutricional, em pacientes com doença intestinal inflamatória, há definitivamente um papel secundário para a suplementação nutricional para repor as reservas nutricionais depletadas, permitindo a síntese proteica e a cicatrização intestinal e para o preparo pré-operatório dos pacientes.

Tratamento Cirúrgico

Apesar de o tratamento clínico ser indicado durante as exacerbações agudas da doença, a maioria dos pacientes com doença de Crohn crônica precisará ser operada em algum momento durante o curso da sua doença. Em pacientes com mais de 20 anos de doença, a probabilidade cumulativa de uma operação era de 78%. As indicações cirúrgicas são limitadas às complicações, que incluem obstrução intestinal, perfuração intestinal com formação de fístulas ou abscessos, perfuração livre, sangramento gastrointestinal, complicações urológicas, câncer e doença perianal.[35] As crianças com doença de Crohn e sintomas sistêmicos resultantes, como retardo de crescimento, podem se beneficiar da ressecção. A complicação extraintestinal da doença de Crohn, apesar de não ser uma indicação cirúrgica primária, frequentemente diminui após a ressecção do intestino envolvido, com a exceção da espondilite anquilosante e complicações hepáticas.

A terapia cirúrgica em pacientes com doença de Crohn deve ser especificamente direcionada para a complicação, e apenas o segmento do intestino envolvido no processo complicado deve ser ressecado. Mesmo se áreas adjacentes de intestino estiverem nitidamente lesadas, elas devem ser ignoradas. Precocemente na história da terapia cirúrgica da doença de Crohn, os cirurgiões tendiam a realizar ressecções mais amplas, com a esperança de curarem ou levarem a uma remissão significativa. No entanto, ressecções amplas repetidas não resultaram num maior número de remissões ou de curas e levaram à síndrome do intestino curto, que é uma complicação devastadora. Os cortes de congelação para determinar a doença microscópica não são confiáveis e não são recomendados. *Portanto, o tratamento cirúrgico de uma complicação deve ser limitado ao do segmento envolvido e nenhuma tentativa deve ser feita para ressecar mais intestino, mesmo que uma doença macroscopicamente evidente possa ser aparente*.

O papel da operação laparoscópica para os pacientes com doença de Crohn tem ganho aceitação como uma abordagem cirúrgica alternativa. Em pacientes adequadamente selecionados, como aqueles com abscessos localizados, fístulas intra-abdominais simples, doença perianastomótica recidivante e doença limitada ao íleo distal em que a ileocectomia é indicada, essa técnica parece exequível e segura. No entanto, são necessários estudos clínicos randomizados para avaliar o papel futuro potencial da operação laparoscópica no tratamento destes pacientes.

Tratamento de Problemas Específicos

Ileíte Aguda

Os pacientes podem se apresentar com dor abdominal aguda localizada no quadrante inferior direito e sinais e sintomas consistentes com um diagnóstico de apendicite aguda. Na exploração, encontra-se um apêndice normal, mas o íleo terminal está edemaciado e extremamente avermelhado, com um mesentério espessado e linfonodos aumentados. Esta condição, conhecida como *ileíte aguda*, é uma doença autolimitada. A ileíte aguda pode ser uma manifestação precoce da doença de Crohn, porém, mais frequentemente, não está relacionada a ela. Agentes bacteriológicos, como o *Campylobacter* ou a *Yersinia*, podem resultar em ileíte aguda. Apesar de que no passado o tratamento do apêndice era controverso, ficou claro agora que, na ausência de um envolvimento inflamatório agudo do apêndice ou do ceco, a apendicectomia deve ser realizada o que elimina a suspeita de apendicite como uma causa de dor abdominal no futuro.

Obstrução

A obstrução intestinal é a indicação mais comum de terapia cirúrgica nos pacientes com doença de Crohn. Em muitos casos, a obstrução é parcial, e de início é indicado o tratamento não operatório. A intervenção cirúrgica é necessária em instâncias de obstrução completa e em pacientes com obstrução parcial cujas condições não se solucionam com o tratamento clínico. O tratamento de escolha da obstrução intestinal é a ressecção segmentar do segmento envolvido, com reanastomose primária. Isto pode envolver a ressecção segmentar e a anastomose primária de um segmento curto do íleo, se este for o local da complicação. Mais comumente, o ceco está envolvido por contiguidade com o íleo terminal, e, neste caso, a ressecção do íleo terminal e do cólon envolvidos é necessária, devendo o íleo ser anastomosado ao cólon ascendente ou transverso (Fig. 48-24).

Em pacientes selecionados com obstrução causada pelos estreitamentos (isolados ou múltiplos), uma das opções é a realização de uma estrituroplastia, que efetivamente amplie o lúmen, mas evite a ressecção intestinal. A estrituroplastia é realizada fazendo-se uma incisão longitudinal através da área estreitada do intestino, seguida pelo fechamento de um modo transversal similar ao da piloroplastia de Heineke-Mikulicz (Fig. 48-25A). Para segmentos lesados mais longos (>10 cm), a estrituroplastia

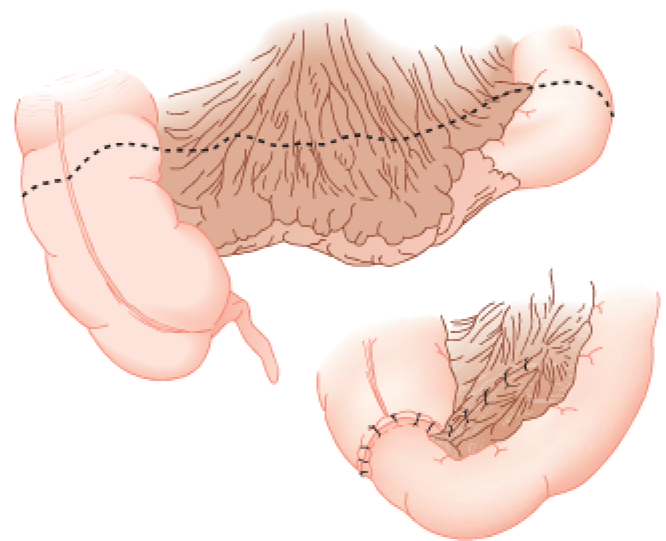


Figura 48-24 Ressecção do íleo, da válvula ileocecal, do ceco e do cólon ascendente pela doença de Crohn do íleo. Restabelece-se a continuidade intestinal pela anastomose terminoterminal.

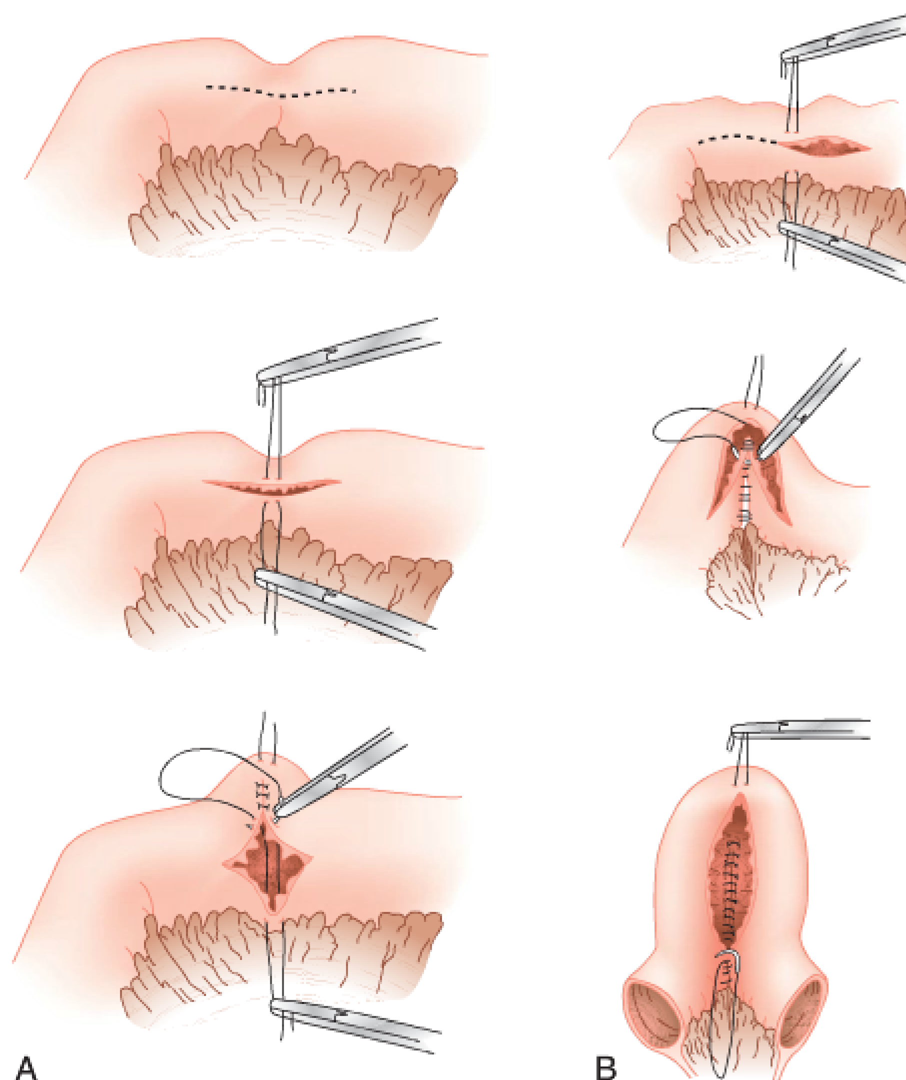


Figura 48-25 A, Técnica de estrituroplastia curta à maneira de uma piloroplastia de Heineke-Mikulicz. B, Para segmentos lesados mais longos, a estricturoplastia pode ser realizada de uma maneira similar a uma piloroplastia de Finney. (Adaptado com permissão de Alexander-Williams J, Haynes IG: Up-to-date management of small-bowel Crohn's disease. In Advances in Surgery. St. Louis, Mosby, 1987, p. 245-264.)

pode ser realizada de maneira similar à da piloroplastia de Finney (Fig. 48-25B) ou uma estrituroplastia isoperistáltica laterolateral. A estrituroplastia tem mais aplicações naqueles pacientes nos quais múltiplas áreas curtas de estreitamento estão presentes sobre longos segmentos do intestino, naqueles que já tiveram várias ressecções prévias do intestino delgado e quando as áreas de estreitamento são devidas à fibrose em vez de a uma inflamação aguda. Este procedimento preserva o intestino e está associado a taxas de complicações e de recorrências comparáveis com as observadas na ressecção e da reanastomose.

No passado, comumente empregava-se procedimentos de derivação. Atualmente, a derivação com a exclusão é empregada apenas nos pacientes idosos, de péssimo risco, nos que já tiveram várias ressecções prévias e não podem se dar ao luxo de perder mais intestino e naqueles nos quais a ressecção exigiria a penetração de um abscesso ou colocaria em risco estruturas normais.

Fístula

As fístulas em pacientes com doença de Crohn são relativamente comuns e geralmente estão adjacentes ao intestino delgado, ao cólon ou a outras vísceras circundantes (p. ex., bexiga). A presença de uma fístula enteroenteral radiologicamente demonstrável sem nenhum sinal de sepse ou de outras complicações não é, em si mesma, uma indicação cirúrgica. No entanto, muitos destes pacientes precisarão de uma eventual ressecção conforme a progressão da doença e aparecimento de dor abdominal progressiva. As fístulas enterocutâneas podem se desenvolver, mas raramente são espontâneas e mais provavelmente se seguem a uma ressecção ou a uma drenagem de uma fístula intra-abdominal. Via de regra, as fístulas enterocutâneas devem ser tratadas pela excisão do trajeto fistuloso ao longo do segmento lesado do intestino e realizando-se uma reanastomose primária. Se a fístula formar-se entre duas ou mais alças adjacentes de intestino lesado, os segmentos envolvidos devem ser excisados. Como alternativa, se a fístula envolve um órgão adjacente normal, como a bexiga ou o cólon, apenas o segmento do intestino delgado lesado e o trajeto fistuloso devem ser ressecados e o defeito no órgão normal simplesmente deve ser fechado. A maioria dos pacientes com fístulas ileossigmoides não precisa de ressecção do sigmoide, pois a doença geralmente é confinada ao intestino delgado. No entanto, se no segmento de sigmoide também se constatar a doença de Crohn, ele deve ser ressecado conjuntamente com o intestino delgado lesado.

Perfuração Livre

A perfuração livre na cavidade peritoneal ocorre ocasionalmente, mas não é comum em pacientes com doença de Crohn. Quando isto acontece, o segmento de intestino envolvido deve ser ressecado e, na presença de contaminação mínima, deve ser

realizada uma anastomose primária. Se houver peritonite generalizada, uma opção mais segura é a realização de enterostomias, até que a sepse intra abdominal esteja controlada e, então, possa ser feito o restabelecimento da continuidade intestinal.

Sangramento Gastrointestinal

Apesar de que a anemia pela perda crônica de sangue seja comum em pacientes com doença de Crohn, uma hemorragia gastrointestinal ameaçadora à vida é rara. A incidência de hemorragia é mais comum na doença de Crohn que envolve o cólon em vez de o intestino delgado. Conforme ocorre com as demais complicações, o segmento envolvido deve ser ressecado e a continuidade intestinal restabelecida. A arteriografia pode ser útil para a localização do sangramento antes da operação.

Complicações Urológicas

As complicações genitourinárias ocorrem em 4% a 35% dos pacientes com doença de Crohn. A complicação urológica mais comum é a obstrução ureteral, que em geral é secundária a uma doença ileocólica com abscesso retroperitoneal. O tratamento cirúrgico da doença intestinal primária é adequado na maioria dos pacientes. Raramente na doença inflamatória de longa data, pode estar presente uma fibrose periureteral que necessite de uma ureterólise.

Câncer

Os pacientes com doença de Crohn do intestino delgado de longa duração e, em particular, do cólon, apresentam uma incidência aumentada de câncer. O tratamento é o mesmo que o empregado para qualquer paciente (*i.e.*, a ressecção do câncer com as margens apropriadas e dos linfonodos regionais). Os pacientes com um câncer associado à doença de Crohn comumente têm um pior prognóstico do que aqueles que não têm Crohn, com base principalmente no fato de que o diagnóstico geralmente é retardado.

Doenças Colorretais

O mesmo princípio é aplicado aos pacientes com doença de Crohn limitada ao cólon e aqueles com doença no intestino delgado; isto é, a ressecção cirúrgica deve ser limitada ao segmento que produz as complicações. As indicações incluem ausência de resposta ao tratamento médico ou das complicações da colite de Crohn, que incluem obstrução, hemorragia, perfuração e megacólon tóxico. Dependendo dos segmentos lesados, as operações comumente incluem a colectomia segmentar com anastomose colocolônica, a colectomia subtotal com ileoproctostomia e, em pacientes com extensa doença perianal e retal, a proctocolectomia total com a ileostomia de Brooke. Os pacientes com megacólon tóxico devem submeter-se a uma colectomia, fechamento proximal do reto e ileostomia terminal.

Um problema particularmente incômodo após a proctocolectomia, é a cicatrização retardada da ferida perineal. Várias séries relataram que 25% a 60% das feridas perineais estão abertas seis meses após a intervenção cirúrgica. Feridas que persistentemente não cicatrizam precisam de uma excisão com fechamento secundário. Grandes cavidades ou seios podem ser preenchidos usando-se pedículos bem-vascularizados de músculos (o grácil, o semimembranoso ou o retoabdominal) ou omento ou empregando-se um enxerto miocutâneo glúteo inferior.

Apesar de controversas, operações preservadoras da continência, como as anastomoses do bolsão ileoanal ou as ileostomias continentes (bolsa de Koch) que foram empregadas em pacientes com colite ulcerativa, não são recomendadas para pacientes com colite de Crohn, devido à elevada taxa de recorrência da doença na bolsa, fístulas para a anastomose e abscessos peribolsa.

Doença Perianal

As doenças envolvendo a região perianal incluem as fissuras e as fístulas e são bastante comuns em pacientes com doença de Crohn, particularmente aqueles com comprometimento colônico. O tratamento da doença perianal deve ser conservador. Os antibióticos e os agentes imunossupressores (p. ex., azatioprina e 6-mercaptopurina) foram empregados com sucesso variável. Relatos encorajadores foram obtidos empregando-se o anticorpo TNF-α infliximab e o tacrolimus. Uma excisão ampla dos abscessos ou das fístulas não é indicada, mas intervenções mais conservadoras, como a colocação liberal de cateteres de drenagem e setons não cortantes são preferíveis. Indica-se uma fistulotomia definitiva na maioria dos pacientes com fístulas superficiais transesfincterianas baixas e fístulas interesfincterianas baixas, apesar de que se deve reconhecer que pode ocorrer um certo grau de estenose anal, como resultado da inflamação crônica. As fístulas transesfincterianas altas, as supra-esfincterianas e as extra-esfincterianas são geralmente tratadas com setons não cortantes. As fissuras em geral são laterais, relativamente indolores, grandes e indolentes e em geral respondem ao tratamento conservador. Os abscessos devem ser drenados, mas não devem ser realizadas grandes excisões de tecidos. Pode ser necessário, em algumas circunstâncias, o fechamento com um retalho de avanço das fístulas perineais. A construção seletiva de estomas para desvio tem bons resultados quando combinada com uma excelente terapia clínica para indução de remissão da inflamação. Em poucos casos, a proctectomia pode ser necessária em um subgrupo de pacientes que tem doença persistente e não remitente, apesar da terapia clínica conservadora e cirúrgica.

Doença Duodenal

A doença de Crohn do duodeno ocorre em 2% a 4% dos pacientes com doença de Crohn. A intervenção cirúrgica é incomum. A indicação cirúrgica primária nestes pacientes é a obstrução duodenal que não responde à terapia clínica. O emprego de uma gastrojejunostomia para derivar a doença, em vez de uma ressecção duodenal, é o procedimento de escolha. As estrituroplastias foram realizadas com sucesso em pacientes selecionados.

Prognóstico

As operações direcionadas à doença de Crohn não são curativas. Elas proporcionam ao paciente um alívio sintomático frequentemente significativo. Relata-se que as taxas de recorrência são muito elevadas na maioria das séries.[36] No entanto, é importante notar como a recorrência é definida nestes estudos. A evidência endoscópica de recorrência é detectada em aproximadamente 70% dos pacientes até um ano após a operação e em 85% em três anos. A maioria destas recorrências é assintomática. Se definidas exclusivamente pela necessidade de uma reoperação, no entanto, as taxas de recorrência são de apenas 25% a 30% em cinco anos e de 40% a 50% em 20 anos. Como perspectiva, após uma primeira ressecção para a doença de Crohn, aproximadamente 45% dos pacientes por fim precisarão de uma segunda operação, dos quais apenas 25% precisarão de uma terceira operação. Globalmente, quase 90% das pessoas que se submetem a uma intervenção cirúrgica devido à doença de Crohn nunca precisarão de mais de uma operação adicional. Apesar do risco de recorrência, muitos pacientes que foram operados para a doença de Crohn passaram a desejar que tivessem realizado a intervenção cirúrgica mais cedo. Realizada para as indicações apropriadas, a operação quase invariavelmente reabilita aqueles que estão incapacitados pela doença. A maioria dos pacientes relata alívio dos sintomas após a operação, restabelecimento de uma sensação de bem-estar e da capacidade de comer normalmente além de uma redução na necessidade de terapia clínica.

As taxas de mortalidade padrão em pacientes com doença de Crohn estão aumentadas naqueles pacientes cuja doença teve início antes dos 20 anos de idade e naqueles que têm a doença por mais de 13 anos. Os estudos de sobrevida a longo prazo sugeriram que os pacientes com doença de Crohn apresentam uma taxa de mortalidade que é aproximadamente duas a três vezes maior do que na população geral. O câncer gastrointestinal permanece como a causa principal de morte relacionada com a doença nos pacientes com doença de Crohn; outras causas de mortes relacionadas com a doença incluem a sepse, as complicações tromboembólicas e os distúrbios eletrolíticos.

Enterite Tifoide

A febre tifoide permanece como um problema significativo nos países em desenvolvimento, mais comumente em áreas com suprimentos de água contaminados e disposição inadequada de água. As crianças e os adultos jovens são os mais afetados. Melhorias sanitárias reduziram a incidência de febre tifoide em países industrializados; no entanto, aproximadamente 500 casos por ano ainda são relatados nos Estados Unidos.

A enterite tifoide é uma infecção sistêmica aguda de duração de várias semanas, causada primariamente pela *Salmonella typhosa*. Os eventos patológicos da febre tifoide são iniciadas no trato intestinal após a ingestão oral do bacilo tifoide. Estes organismos penetram na mucosa do intestino delgado fazendo o seu trajeto rapidamente para os linfáticos e então sistemicamente. A hiperplasia do sistema reticuloendotelial, incluindo os linfonodos, fígado e baço, é característica da febre tifoide. As placas de Peyer no intestino delgado tornam-se hiperplásicas e podem, subsequentemente, ulcerar-se com complicações da hemorragia ou perfuração.

O diagnóstico da febre tifoide é confirmado isolando-se o organismo do sangue (positivo em 90% dos pacientes durante a primeira semana da doença), medula óssea e cultura das fezes. Além disso, o achado de títulos altos de aglutininas contra os antígenos O e H é fortemente sugestivo de febre tifoide. Ensaios para o diagnóstico do *S. typhosa* usando-se o PCR foram desenvolvidos, mas ainda são experimentais.

O tratamento da febre tifoide e enterite tifoide não complicada é obtido pela administração de antibióticos. O cloranfenicol, ampicilina, a amoxacilina e o trimetoprim-sulfametoxazol foram todos usados como terapia com bons resultados. Além disso, as cefalosporinas de terceira geração têm sido usados com sucesso para tratar a febre tifoide.

As complicações que necessitam de intervenção cirúrgica em potencial incluem a hemorragia e a perfuração. A incidência de hemorragia foi relatada em cerca de 20%, em algumas séries, mas com a disponibilidade de tratamentos antibióticos este percentual reduziu-se. Quando ocorre hemorragia, a transfusão é indicada e, geralmente, é suficiente. Raramente, a laparotomia precisa ser realizada para a hemorragia incontrolável, ameaçadora à vida. A perfuração intestinal através de uma placa de Peyer ulcerada ocorre em aproximadamente 2% dos casos. Tipicamente, é uma perfuração única no íleo terminal e um simples fechamento da perfuração é o tratamento de escolha. Com múltiplas perfurações, que ocorrem em aproximadamente um quarto dos pacientes, pode ser necessária a ressecção com anastomose primária ou a exteriorização das alças intestinais.

Enterite no Hospedeiro Imunocomprometido

A epidemia de AIDS, assim como o uso disseminado de agentes imunossupressores após o transplante de órgãos, resultou em numerosos patógenos raros e exóticos infectando o trato gastrointestinal. Quase todos os pacientes com AIDS têm sintomas gastrointestinais durante a sua doença, sendo o mais comum a diarreia. No entanto, o cirurgião pode ser solicitado a avaliar o paciente imunocomprometido com dor abdominal, um abdome agudo ou hemorragia gastrointestinal e deve ter em mente que; numerosos organismos protozoários, bacterianos, virais e fúngicos podem ser responsáveis.

Protozoários

Os protozoários (p. ex., *Cryptosporidium*, *Isospora* e *Microsporidium*) são a classe mais frequente de patógenos que causam diarreia em pacientes com AIDS. O intestino delgado é o sítio mais comum de infecção. O diagnóstico é estabelecido mais frequentemente pela coloração com um corante ácido-resistente das fezes ou das secreções duodenais. O sintoma mais comumente relatado é a diarreia, que algumas vezes pode ser intratável. Os esquemas de tratamento atuais não têm sido totalmente eficazes.

Bactérias

As infecções pelas bactérias entéricas são mais frequentes e mais virulentas em indivíduos infectados pelo vírus pela imunodeficiência humana (HIV) do que nos hospedeiros saudáveis. *Salmonella*, *Shigella* e *Campylobacter* estão associados a maiores taxas de bacteremia e resistência a antibióticos no paciente imunocomprometido. O diagnóstico de Shigella ou Salmonella pode ser estabelecido pela cultura das fezes. O diagnóstico de Campylobacter, no entanto, pode ser mais difícil, com culturas de fezes frequentemente negativas. Estas infecções entéricas manifestam-se clinicamente com febre alta, dor abdominal e diarreia que pode ser sanguinolenta. Dor abdominal pode simular abdome agudo. A bacteremia deve ser tratada pela administração dos antibióticos parenterais; a ciprofloxacina é uma escolha atraente, caso os organismos sejam multirresistentes.

A diarreia causada pelo *Clostridium difficile* é mais comum entre os pacientes com AIDS, devido ao uso aumentado de antibióticos nesta população comparada com os hospedeiros saudáveis. O diagnóstico é confirmado pelos padrões de ensaio das fezes para a enterotoxina do *C. difficile*. O tratamento com metronidazol ou vancomicina em geral é eficaz.

Micobactérias

A infecção micobacteriana é uma causa frequente de doença intestinal nos hospedeiros imunocomprometidos, secundária a *Mycobacterium tuberculosis* ou ao complexo do *Mycobacterium avium* (MAC), que é uma micobactéria atípica relacionada com o tipo que causa adenite cervical (escrófula). A via habitual de infecção é a deglutição de organismos que penetram diretamente na mucosa intestinal. O trato gastrointestinal luminal está envolvido pelo MAC, e é comum notar-se um espessamento maciço do intestino delgado proximal (Fig. 48-26). Clinicamente, os pacientes com MAC apresentam-se com diarreia, febre, anorexia e emagrecimento progressivos.

O sítio mais frequente de envolvimento intestinal do *M. tuberculosis* é o íleo distal e o ceco, com 85% a 90% dos pacientes demonstrando doença neste local. A aparência macroscópica pode ser ulcerativa, hipertrófica ou úlcero-hipertrófica. A parede intestinal aparece espessada e, muitas vezes, uma massa inflamatória envolve a região ileocecal. A inflamação aguda é aparente, assim como as estenoses e até mesmo a formação de fístulas. A superfície serosa normalmente é coberta por múltiplos tubérculos, e em muitos casos os linfonodos mesentéricos estão aumentados e espessados; ao corte, nota-se uma necrose caseosa. A mucosa é hiperêmica, edematosa e, em alguns casos, ulcerada. Histologicamente, a lesão distinta é um granuloma, com granulomas caseosos encontrados mais comumente nos linfonodos. A maioria dos pacientes queixa-se

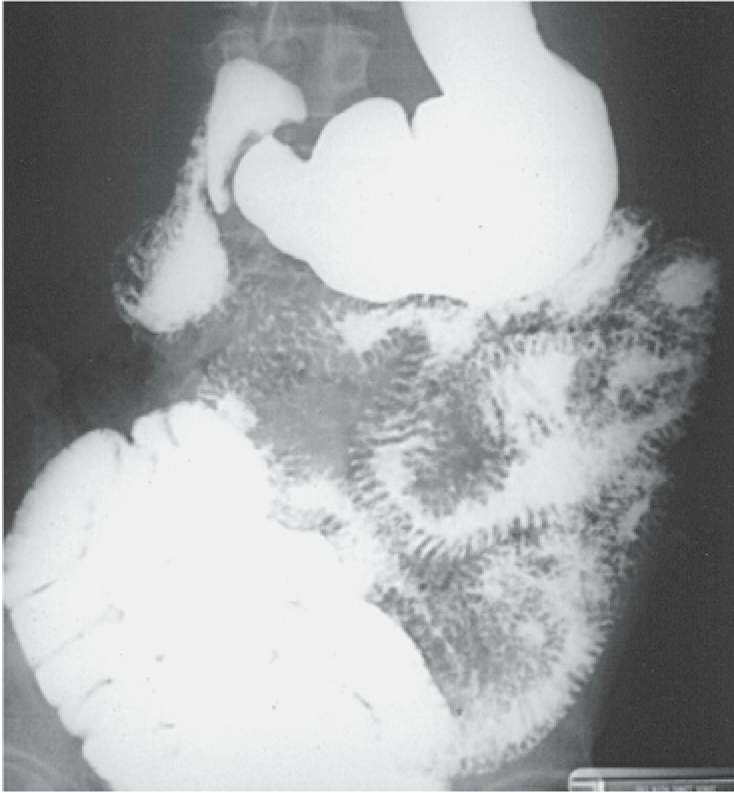


Figura 48-26 Radiografia com bário de um paciente com AIDS mostra dobras intestinais espessadas consistentes com enterite secundária a uma micobactéria atípica. (Cortesia de Melvyn H. Schreiber, MD, The University of Texas Medical Branch.)

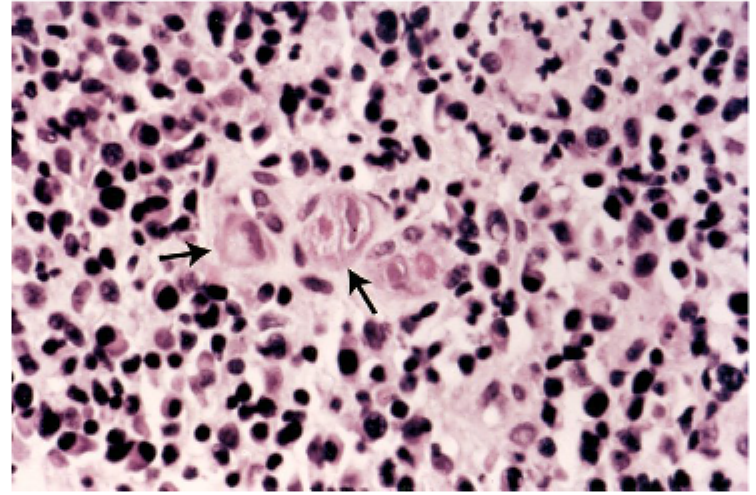


Figura 48-27 Corte microscópico do intestino delgado em um paciente com AIDS com enterite pelo citomegalovírus. Demonstram-se múltiplas células grandes com inclusões intranucleares e intracitoplasmáticas típicas do citomegalovírus (*setas*). (Cortesia de Mary R. Schwartz, MD, Baylor College of Medicine).

de dor abdominal crônica, que pode ser inespecífica, perda de peso, febre e diarreia.

O diagnóstico da infecção micobacteriana é feito pela identificação do organismo no tecido, por visualização direta com uma coloração ácido-resistente, pela cultura do tecido excisado ou pelas técnicas PCR. Em geral, os exames radiológicos revelam uma mucosa espessada com dobras mucosas distorcidas e ulcerações. A TC pode ser útil e mostra um espessamento da válvula ileocecal e do ceco.

O tratamento do *M. tuberculosis* é similar no hospedeiro imunocomprometido ou não imunocomprometido. O organismo em geral responde à terapia com múltiplas drogas antimicrobianas. A terapia para a infecção pelo MAC está em evolução; as drogas que têm sido utilizadas com sucesso *in vivo* e *in vitro* incluem a amicacina, a ciprofloxacina, a cicloserina e a etionamida. A claritromicina também foi usada com sucesso em combinação com outros agentes. A intervenção cirúrgica pode ser necessária para a tuberculose intestinal, particularmente a *M. tuberculosis*. A obstrução e a formação de fístulas são as principais indicações cirúrgicas; no entanto, com as evoluções na área terapêutica, a maioria das fístulas responde ao tratamento clínico. No que concerne às complicações ulcerativas, pode ser necessário operação quando ocorre perfuração livre, perfuração com abscesso ou hemorragia maciça. O tratamento em geral é a ressecção com anastomose.

Vírus

O citomegalovírus (CMV) é a causa viral mais comum de diarreia em pacientes imunocomprometidos. As apresentações clínicas incluem diarreia intermitente acompanhada por febre, perda de peso e dor abdominal. As manifestações da infecção entérica pelo CMV resultam das ulcerações isquêmicas mucosas, que são responsáveis pela elevada taxa de perfurações. Como resultado do envolvimento ulceroso difuso do intestino, os pacientes podem se apresentar com dor abdominal, peritonite ou hematoquezia. O diagnóstico de CMV é feito demonstrando-se inclusões virais. A forma mais característica é uma inclusão intranuclear, que frequentemente é rodeada por um halo, produzindo uma aparência em "olhos de coruja". Podem também existir inclusões citoplásmicas (Fig. 48-27). As culturas para o CMV geralmente são positivas, quando estão presentes corpos de inclusão, mas estas culturas são menos sensíveis e específicas do que a identificação histopatológica. Uma vez diagnosticado, o tratamento para o CMV geralmente é feito com o ganciclovir. Uma alternativa ao ganciclovir é o foscarnet, um análogo pirofosfato que inibe a replicação viral. Foram relatadas outras infecções virais menos comuns e incluem o adenovírus, o rotavírus e novos vírus entéricos, como os astrovírus e o picornavírus.

Fungos

As infecções fúngicas do trato intestinal são frequentes nos pacientes com AIDS. A histoplasmose gastrointestinal ocorre no caso de uma infecção sistêmica, com frequência em associação com a doença pulmonar e a hepática. O diagnóstico é feito pelo esfregaço fúngico e pela cultura do tecido infectado ou pela hemocultura. A infecção é mais tratada pela administração de anfotericina B. A coccidioidomicose do trato intestinal é rara e, como a histoplasmose, ocorre no contexto da infecção sistêmica.

NEOPLASIAS

Considerações Gerais

As neoplasias do intestino delgado são excessivamente raras, apesar do fato de que o intestino delgado representa cerca de 80% do comprimento total do trato gastrointestinal e mais de 90% da área de superfície mucosa.[37] Apenas 5% de todas as neoplasias gastrointestinais e apenas 1% a 2% de todos os tumores malignos do trato gastrointestinal ocorrem no intestino delgado. Quase 5.000 novos casos de câncer primário do intestino delgado ocorrem anualmente nos Estados Unidos (igualmente distribuídos entre homens e mulheres), com mais de 1.000 mortes estimadas por câncer. As razões para esta incidên-

cia diminuída de câncer, apesar da mucosa em rápida proliferação, são inteiramente especulativas, mas podem incluir fatores como o trânsito rápido dos conteúdos luminais; a elevada taxa de renovação das células epiteliais do intestino delgado, que pode minimizar a exposição aos carcinogênios; a alcalinidade dos conteúdos do intestino delgado; o nível elevado de IgA na parede intestinal; e a baixa contagem bacteriana dos conteúdos luminais do intestino delgado.

A média de idade na apresentação é de aproximadamente 59 anos; sendo de 62 anos para os tumores benignos e de quase 57 anos para as lesões malignas. Similar aos demais cânceres, parece haver uma distribuição geográfica, com as maiores taxas encontradas entre os Maori da Nova Zelândia e os havaianos étnicos. A incidência de câncer do intestino delgado é particularmente baixa na Índia, Romênia e em outras partes da Europa Oriental. Apesar de a incidência de câncer do intestino delgado ser excessivamente pequena, parece haver uma tendência a taxas crescentes desde a metade da década de 1980, possivelmente refletindo a disseminação da AIDS e o aumento das neoplasias, como os linfomas, que ocorrem no hospedeiro imunocomprometido.

A incidência de neoplasias do intestino delgado varia consideravelmente, com as lesões benignas sendo identificadas com mais frequência nas séries de autópsia. Em contraste, as lesões malignas são responsáveis por 75% das lesões sintomáticas que levam a uma operação. Isto reflete o fato de que a maioria das neoplasias benignas é assintomática, e, portanto, não são encontradas, a menos que por um achado incidental. Os leiomiomas e os adenomas são os tumores benignos mais comuns. As lesões benignas parecem ser mais encontradas no intestino delgado distal, mas estes números podem ser enganosos devido à extensão relativamente curta do duodeno. De fato, por unidade de área, os tumores duodenais são os mais frequentes. Dependendo das séries, o adenocarcinoma, ou o tumor carcinoide, é a neoplasia maligna mais comum. Os adenocarcinomas são mais numerosos no intestino delgado proximal, enquanto as demais lesões malignas são mais comuns no intestino distal. Os pacientes com doença de Crohn e polipose adenomatosa familiar estão sob maior risco de neoplasias do intestino delgado do que a população geral. Embora a genética molecular das neoplasias do intestino delgado não esteja inteiramente caracterizada, similar ao que ocorre com os cânceres colorretais, as mutações do gene K-*ras* são encontradas. As perdas alélicas, particularmente aquelas que envolvem os genes supressores tumorais nas localizações cromossomiais 5q (o gene *APC*), 17q (o gene *p53*), 18q (os genes *DCC* [Deletado no Câncer de Cólon] e o *DPC4* [*SMAD4*]), foram notadas em alguns cânceres do intestino delgado.

Foram descritos numerosos fatores de risco e doenças associadas em relação à neoplasia do intestino delgado. Estes incluem os pacientes com polipose adenomatosa familiar, câncer colorretal não polipoide hereditário (CCNPH), síndrome de Peutz-Jeghers, doença de Crohn, enteropatia sensível ao glúten (isto é, espru celíaco) e desvio biliar (p. ex., colecistectomia prévia). Fatores controversos que podem contribuir para os cânceres do intestino delgado incluem o tabagismo, um intenso consumo de álcool (>80 g/dia de etanol) e o consumo de carne vermelha ou alimentos em salmoura.

Diagnóstico

Devido à natureza insidiosa de muitas das neoplasias do intestino delgado, é necessário um elevado índice de suspeita para que estas neoplasias sejam diagnosticadas. Na maioria das séries, um diagnóstico pré-operatório correto é feito em apenas 20% a 50% dos pacientes sintomáticos. Um estudo de trânsito do trato gastrointestinal superior com contrastação do intestino delgado fornece um diagnóstico acurado em 50% a 70% dos pacientes com neoplasias malignas do delgado (Fig. 48-28). A enteróclise parece ser uma técnica ainda mais sensível, com uma precisão diagnóstica de aproximadamente 90%.[11]

A endoscopia flexível pode ser útil, particularmente no diagnóstico das lesões duodenais, e muitas vezes o colonoscópio pode ser avançado para o íleo terminal, para a visualização e realização da biopsia das neoplasias ileais. A enteroscopia de impulsão não tem sido usada rotineiramente, pois pode levar até oito horas para ser realizado e pode não visualizar todo o intestino delgado. O emprego de cápsulas de radiotelemetria deglutidas (p. ex., endoscopia com cápsulas) que transmitem imagens da parede intestinal pode ter valor diagnóstico à medida que esta técnica torna-se mais amplamente disponível.[38]

As radiografias simples podem confirmar a presença de uma obstrução; no entanto, na sua maior parte, elas são inúteis para fazer um diagnóstico das neoplasias do intestino delgado. A angiografia é de valor no diagnóstico e na localização dos tumores de origem vascular. A TC do abdome pode provar ser particularmente útil na detecção de tumores extraluminais, como os tumores estromais gastrointestinais (GISTs) e pode fornecer informações úteis concernentes ao estadiamento dos cânceres malignos (Fig. 48-29). A ultrassonografia não provou ser eficaz para o diagnóstico pré-operatório de neoplasia do intestino delgado. Apesar do imageamento sofisticado e das modalidades diagnósticas, em muitos casos o diagnóstico de um tumor do intestino delgado é obtido apenas no momento da exploração cirúrgica, realizado como um procedimento eletivo ou como um procedimento emergencial.

Figura 48-28 **Radiografia com bário demonstra uma lesão típica em "núcleo de maçã" (*setas*) causada pelo adenocarcinoma do intestino delgado, produzindo uma obstrução parcial com um intestino proximal dilatado.** (Cortesia de Melvyn H. Schreiber, MD, The University of Texas Medical Branch.)

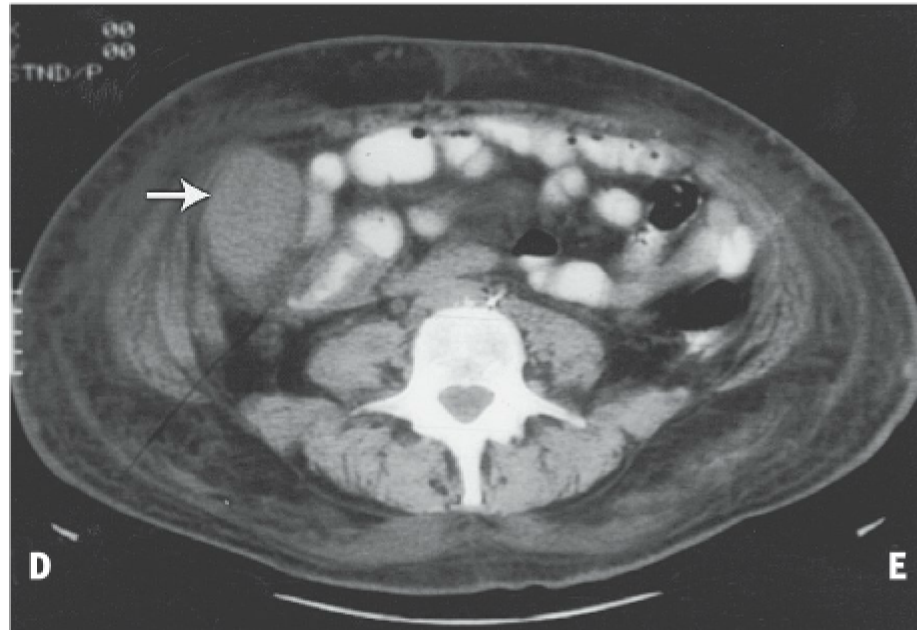


Figura 48-29 TC do abdome demonstra uma pequena neoplasia do intestino delgado (*seta*). (Cortesia de Melvyn H. Schreiber, MD, The University of Texas Medical Branch.)

Neoplasias Benignas

As neoplasias benignas mais comuns incluem os GISTs benignos, os adenomas e os lipomas. Os adenomas são os tumores benignos mais comuns relatados em séries de autópsia, mas os GISTs são as lesões do intestino delgado benignas mais comuns a produzirem sintomas.

Apresentação Clínica

Os sintomas associados às neoplasias do intestino delgado são com frequência vagos e inespecíficos, e podem incluir dispepsia, anorexia, mal-estar e uma dor abdominal surda (muitas vezes intermitente e em cólica). Estes sintomas podem estar presentes por meses ou anos antes da operação. A maioria dos pacientes com neoplasias benignas permanece assintomática, e as neoplasias somente são detectadas na autópsia ou como achados incidentais na laparotomia ou nos estudos radiológicos gastrointestinais superiores. No restante, a dor, na maioria das vezes relacionada com a obstrução, é a queixa mais comum. Com mais frequência, a obstrução é o resultado de uma intussuscepção, e os pequenos tumores benignos são a causa mais comum desta doença em adultos. A hemorragia é o segundo sintoma mais comum. Em geral, o sangramento é oculto; a hematoquezia ou a hematêmese pode ocorrer, apesar de ser rara a hemorragia que representa uma ameaça à vida.

Tratamento

O tratamento operatório dos tumores benignos quase sempre é indicado devido ao risco de complicações subsequentes e pelo fato de que o diagnóstico de doença benigna não pode ser feito sem a avaliação microscópica. As complicações das neoplasias benignas que com mais frequência precisam de tratamento incluem sangramento e obstrução. A ressecção segmentar e a anastomose primária são as mais empregadas, exceto pelas lesões muito pequenas, que podem ser excisadas pela enterotomia. Todo o intestino delgado deve ser pesquisado, procurando-se outras lesões, pois muitas vezes elas são múltiplas.

Patologia

Os leiomiomas, os tumores benignos de origem do músculo liso, são as neoplasias benignas sintomáticas mais comuns do intestino delgado. Recentemente, conforme a origem desses tumores ficou mais esclarecida, os patologistas começaram a evitar as designações como leiomioma ou leiomiossarcoma para o termo *tumores estromais* (*i.e.*, GISTs).[39] Atualmente, supõe-se que esses tumores surjam da célula intersticial de Cajal, uma célula marca-passos intestinal de descendência mesodérmica. Estes tumores são compostos de células fusiformes (70%) e epitelioides (30%) e os GISTs benignos são três a quatro vezes mais comuns do que os GISTs malignos. A maioria (>90%) dos GISTs expressa CD117, a proteína do protooncogene c-*kit*, que é um receptor transmembrana para o fator de crescimento da célula germinativa, e 70% a 80% expressam o CD34, o antígeno progenitor da célula humana; mais raramente, esses tumores coram-se positivamente para a actina e a desmina.[40] A incidência é igual em homens e mulheres e eles são com mais frequência diagnosticados na quinta década de vida. Macroscopicamente, são lesões firmes, cinza-esbranquiçadas com uma aparência em rodamoinho notada na superfície de corte; o exame microscópico demonstra células de músculo liso bem-diferenciadas. Estes tumores podem ter crescimento intramural e causar obstrução. De maneira alternativa, os tumores demonstram um crescimento intramural e extramural, algumas vezes atingindo um tamanho considerável e em alguns casos crescendo além do seu suprimento sanguíneo, que resulta em sangramentos, que é a indicação mais comum para a operação em pacientes com tumores estromais benignos. A ressecção cirúrgica é necessária para o tratamento apropriado. As contagens mitóticas acima de 2 por 50 campos de alta potência implicam risco aumentado de recorrência local.

Os adenomas são responsáveis por cerca de 15% de todos os tumores benignos do intestino delgado e são de três tipos primários: adenomas verdadeiros, adenomas vilosos e adenomas das glândulas de Brunner. Vinte por cento dos adenomas são encontrados no duodeno, 30% no jejuno e 50% no íleo. A maioria destas lesões é assintomática, muitas delas ocorrendo de forma isolada e encontradas incidentalmente na autópsia. Os sintomas de apresentação mais comuns são o sangramento e a obstrução. Os adenomas vilosos do intestino delgado embora raros, são mais encontrados no duodeno e podendo estar associados à síndrome de polipose familiar. Estas lesões têm uma propensão à degeneração maligna e podem ter um tamanho

relativamente grande em diâmetro (>5 cm). Em geral são notados secundariamente a uma dor abdominal ou a um sangramento; também pode ocorrer obstrução. O potencial maligno destas lesões é relatado como sendo de 35% a 55%. O tratamento de escolha é a ressecção segmentar, apesar de que, no duodeno, a polipectomia pode ser realizada caso o tumor seja histologicamente benigno. As alterações invasivas necessitam de uma ressecção mais extensa, como uma pancreatoduodenectomia. Os adenomas das glândulas de Brunner representam lesões hiperplásicas benignas, provenientes das glândulas de Brunner do duodeno proximal. Estes adenomas podem produzir sintomas que simulam os da úlcera péptica. Em geral, o diagnóstico pode ser obtido pela endoscopia e pela biopsia, e as lesões sintomáticas em uma região acessível devem ser ressecadas pela excisão simples. Não há nenhum potencial maligno para os adenomas das glândulas de Brunner e a ressecção radical não deve ser empregada.

Os lipomas, que também estão incluídos na categoria de tumores estromais, são mais comuns no íleo e se apresentam como lesões intramurais isoladas localizadas na submucosa. Eles costumam ocorrer na sexta e na sétima décadas de vida e são mais frequentes em homens. Menos de um terço destes tumores é sintomático; e, destes, as manifestações mais comuns são a obstrução e o sangramento por ulcerações superficiais. O tratamento de escolha para as lesões sintomáticas é a excisão. Os lipomas não apresentam um potencial maligno, e, portanto, quando constatados incidentalmente devem ser removidos apenas se a ressecção for simples.

Os hamartomas do intestino delgado ocorrem como parte da síndrome de Peutz-Jeghers, uma síndrome hereditária de pigmentação melanótica mucocutânea e pólipos gastrointestinais. O padrão de hereditariedade é mendeliano dominante simples, com um elevado grau de penetrância. As lesões pigmentadas clássicas são manchas pequenas, 1 a 2 mm, acastanhadas ou negras, localizadas na região perioral da face, mucosa bucal, palmas das mãos e solas dos pés, dígitos e área perianal. Todo o jejuno e o íleo são as porções mais envolvidas do trato gastrointestinal com estes hamartomas; no entanto, 50% dos pacientes também podem ter lesões retais e colônicas e 25% dos pacientes têm lesões gástricas. O sintoma mais comum é a dor abdominal em cólica recorrente, em geral como resultado da intussuscepção intermitente. Relatou-se que ocorria dor abdominal baixa associada a massa palpável em um terço dos pacientes. A hemorragia como resultado da autoamputação dos pólipos é rara, e manifesta-se com mais frequência por anemia. A hemorragia aguda, ameaçadora à vida, é incomum, mas pode ocorrer. Apesar de que anteriormente ela era considerada como uma doença puramente benigna, as alterações adenomatosas foram relatadas em 3% a 6% dos hamartomas. Os cânceres extracolônicos são comuns, ocorrendo em 50% a 90% dos pacientes (intestino delgado, estômago, pâncreas, ovário, pulmão, útero e mama). O intestino delgado representa o local mais frequente para o câncer, com um risco relativo de 520, comparado com a população geral. O tratamento das complicações da síndrome de Peutz-Jeghers é direcionado principalmente para as complicações da obstrução ou pelo sangramento persistente. A ressecção deve ser limitada ao segmento intestinal que está produzindo complicações e com mais frequência envolve uma ressecção limitada. Devido à natureza disssseminada do comprometimento intestinal, a cura não é possível, e não são indicadas ressecções extensas.

Os hemangiomas são malformações do desenvolvimento consistindo numa proliferação submucosa dos vasos sanguíneos. Eles podem ocorrer em qualquer nível do trato gastrointestinal e o jejuno é o segmento do intestino delgado mais afetado. Os hemangiomas são responsáveis por 3% a 4% de todos os tumores benignos do intestino delgado e são múltiplos em 60% dos pacientes. Os hemangiomas do intestino delgado podem ocorrer como parte de um distúrbio hereditário conhecido como doença de Osler-Weber-Rendu. Além do intestino delgado, os hemangiomas podem também estar presentes no pulmão, no fígado e nas membranas mucosas. Os pacientes com síndrome de Turner provavelmente também apresentam hemangiomas cavernosos do intestino. O sintoma mais comum dos hemangiomas do intestino delgado é o sangramento intestinal. A angiografia e a cintilografia com hemácias marcadas pelo Tc^{99m} são os estudos diagnósticos mais úteis. Se for localizado um hemangioma no pre operatório, justifica-se a ressecção do segmento intestinal envolvido. Se não for identificado, a transiluminação intraoperatória e a palpação podem ser úteis.

Neoplasias Malignas

As neoplasias malignas mais comuns do intestino delgado, em ordem aproximada de frequência, são os adenocarcinomas, os tumores carcinoides, os GISTs malignos e os linfomas. Devido à diferença na apresentação clínica, no diagnóstico e no tratamento, os tumores carcinoides são considerados em separado.

Apresentação Clínica

Em contraste com as lesões benignas, as neoplasias malignas quase sempre produzem sintomas, o mais comum deles sendo a dor e a perda de peso. A obstrução se desenvolve em 15% a 35% dos pacientes e, em contraste com a intussuscepção produzida pela lesão benigna, em geral é o resultado da infiltração tumoral e aderências. Pode ocorrer diarreia com tenesmo e passagem de grande quantidade de muco. Os adenocarcinomas podem produzir as lesões constritivas típicas em núcleo de maçã, similares às observadas no cólon. O sangramento gastrointestinal, manifestado por anemia e fezes guáiaco-positivas ou, ocasionalmente, melena ou hematoquezia, ocorre em graus variáveis com as lesões malignas e é mais comum com os leiomiossarcomas. Uma massa palpável pode ser sentida em 10% a 20% dos pacientes, e as perfurações desenvolvem-se em aproximadamente 10%, em geral secundárias a linfomas e sarcomas.

Patologia

Os adenocarcinomas constituem cerca de 50% dos tumores malignos do intestino delgado na maioria das séries relatadas. O pico de incidência é a sétima década de vida, e a maioria das séries mostra uma ligeira predominância masculina. A maioria destes tumores está localizada no duodeno e jejuno proximal (Fig. 48-30). Aqueles que surgem em associação da doença de Crohn tendem a ocorrer em uma faixa etária um pouco mais jovem e mais de 70% aparecem no íleo. Os tumores do duodeno tendem a se apresentar um pouco mais precocemente do que aqueles que ocorrem no intestino mais distal, com sintomas de icterícia e de sangramento crônico. Os adenocarcinomas do jejuno e do íleo em geral produzem sintomas que podem ser inespecíficos e incluem dor abdominal vaga e perda de peso. A obstrução intestinal e o sangramento crônico também podem ocorrer. A perfuração é incomum. Conforme ocorre com os adenocarcinomas em outros órgãos, a sobrevida dos pacientes com adenocarcinoma do intestino delgado está relacionada com o estádio da doença no momento do diagnóstico. Infelizmente, em muitos casos o diagnóstico é adiado e a doença está avançada no momento da operação, secundária a numerosos fatores (p. ex., o fato de os sintomas serem vagos, a ausência de achados clínicos e a falta de uma suspeita clínica devida à raridade dessas lesões).

Os GISTs malignos, que surgem do tecido mesenquimal, constituem aproximadamente 20% das neoplasias malignas do

intestino delgado (Fig. 48-31). Estes tumores são mais comuns no jejuno e no íleo, tipicamente diagnosticados na quinta e na sexta décadas de vida e ocorrem com uma preponderância ligeiramente masculina. Os GISTs malignos são maiores do que 5 cm no momento do diagnóstico, em 80% dos pacientes. Os GISTs em sua maior parte surgem da muscular própria e, em geral, crescem extramuralmente. As indicações cirúrgicas mais comuns incluem sangramento e obstrução, apesar de que a perfuração livre pode ocorrer como resultado de necrose hemorrágica em grandes massas tumorais. Os GISTs tendem a invadir localmente e disseminam-se por extensão direta para dentro dos tecidos adjacentes e hematogenicamente para o fígado, pulmões e ossos; as metástases linfáticas são raras. Os indicadores mais comuns de sobrevida e do risco de metástases incluem o tamanho do tumor na apresentação, o índice mitótico e as evidências de invasão tumoral para dentro da lâmina própria.

Os linfomas malignos comprometem o intestino delgado primariamente ou como uma manifestação da doença sistêmica. Os linfomas gastrointestinais primários, dos quais quase um terço ocorre no intestino delgado, são responsáveis por 5% de todos os linfomas.[41] Os linfomas representam 7% a 25% dos tumores malignos do intestino delgado no adulto; em crianças com menos de 10 anos de idade, eles constituem a neoplasia intestinal mais comum. Os linfomas são mais encontrados no íleo, onde existe a maior concentração de tecido linfoide associado ao intestino. Foi relatado um risco aumentado de desenvolvimento de linfoma primário do intestino delgado em pacientes com doença celíaca e estados de imunodeficiência (p. ex., AIDS). Macroscopicamente, os linfomas do intestino delgado em geral são grandes, sendo a maioria maiores que 5 cm; e podendo se eles podem estender além da mucosa (Fig. 48-32). Microscopicamente, muitas vezes há uma infiltração difusa da parede intestinal. Os sintomas incluem dor, perda de peso, náuseas, vômitos e modificação hábito intestinal. Pode ocorrer perfuração em até 25% dos pacientes (Fig. 48-33). A febre é incomum e sugere comprometimento sistêmico.

Tratamento

O tratamento dos adenocarcinomas e dos linfomas do intestino delgado é a ressecção ampla, incluindo os linfonodos regionais (Fig. 48-34). Isto pode requerer uma pancreatocoduodenectomia (procedimento de Whipple) para as lesões duodenais.

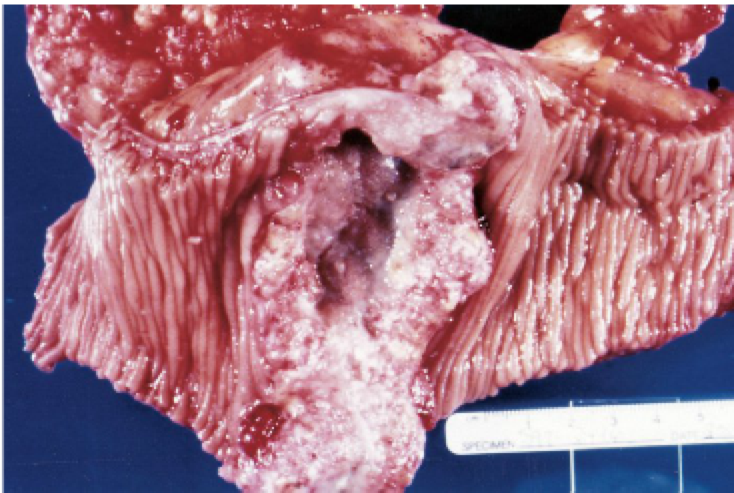


Figura 48-30 **Grande adenocarcinoma mucinoso circunferencial do jejuno.** (Cortesia de Mary R. Schwartz, MD, Baylor College of Medicine.)

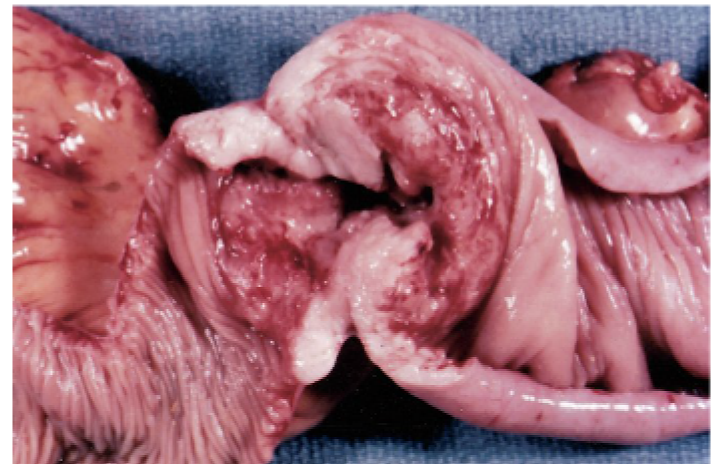


Figura 48-32 **Fotografia macroscópica de um linfoma primário do íleo mostra a substituição de todas as camadas da parede intestinal pelo tumor.** (Cortesia de Mary R. Schwartz, MD, Baylor College of Medicine.)

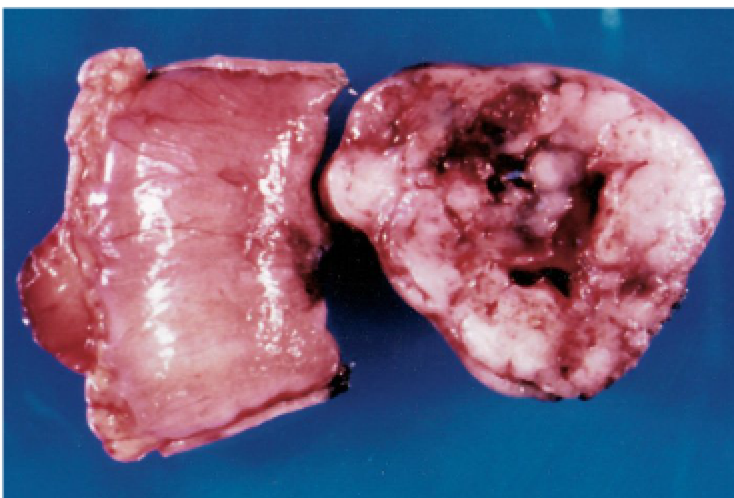


Figura 48-31 **Leiomiossarcoma do intestino delgado (tumor estromal maligno gastrointestinal) com necrose hemorrágica.** (Cortesia de Mary R. Schwartz, MD, Baylor College of Medicine.)

Figura 48-33 **Linfoma do intestino delgado apresenta-se como uma perfuração e peritonite.** (Cortesia de Mary R. Schwartz, MD, Baylor College of Medicine.)

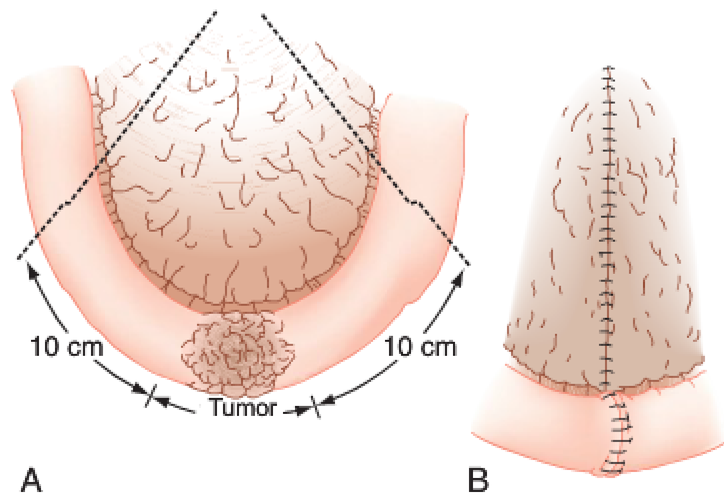


Figura 48-34 Tratamento cirúrgico do carcinoma do intestino delgado. **A, Tumores malignos devem ser ressecados com uma ampla margem de intestino normal e uma cunha de mesentério para remoção dos linfonodos de drenagem imediata. B, Anastomose terminoterminal do intestino delgado e reparo do mesentério.** (Adaptado de Thompson JC: Atlas of Surgery of the Stomach, Duodenum and Small Bowel. St. Louis, Mosby-Year Book, 1992, p. 299.)

Frequentemente, a ressecção cirúrgica curativa não é possível. Portanto, a ressecção paliativa deve ser realizada para prevenir complicações adicionais de sangramento, obstrução e perfuração. Se isto não for possível, a derivação do segmento envolvido pode proporcionar alívio sintomático. Para os GISTs, a ressecção segmentar do intestino é necessária; não são necessárias margens amplas e dissecção extensa dos linfonodos. A ressecção dos segmentos dos órgãos que foram invadidos com o tumor e das metástases hepáticas parece conferir uma melhoria na sobrevida.

A radioterapia e a quimioterapia coadjuvantes têm um papel muito pequeno no tratamento dos pacientes com adenocarcinomas do intestino delgado. Quando, combinadas com a excisão cirúrgica, fornecem as melhores taxas de sobrevida para os pacientes com linfomas. O tratamento coadjuvante dos GISTs pode ter um impacto favorável, de acordo com relatos recentes, demonstrando um efeito sobre a progressão do tumor GIST empregando-se o inibidor da tirosina quinase, o mesilato de imatinib (Gleevec, previamente denominado STI571), que bloqueia a tirosina quinase mutante c-*kit* desregulada (CD117).[42] O imatinib também inibe o Bcr-Abl e o receptor tirosina quinase do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF). As mutações no c-*kit* supostamente representam a causa primária da capacidade proliferativa e do potencial maligno do GIST. Os estudos clínicos estão em andamento empregando-se o imatinib para o GIST metastático e primário, e os resultados preliminares parecem encorajadores.

Prognóstico

Apenas a metade dos pacientes operados para os tumores malignos do intestino delgado tem lesões passíveis de uma ressecção curativa. Um terço tem metástases a distância no momento da operação inicial e a taxa de sobrevida global em cinco anos após o tratamento cirúrgico dos tumores malignos é de apenas 25%. Os adenocarcinomas têm o pior prognóstico, com uma taxa de sobrevida de 15% a 20%. As taxas de sobrevida globais em cinco anos para os GISTs variam de 7% a 56%.

Tumores Carcinoides

Os carcinoides do intestino delgado surgem das células enterocromafins (células de Kulchitsky) encontradas nas criptas de Lieberkühn.[43] Estas células também são conhecidas como *células argentafins*, devido à sua coloração pelos compostos de prata. Estes tumores foram primeiramente descritos por Lubarsch, em 1888; em 1907 Oberndorfer cunhou o termo *Karzinoide* para indicar a aparência semelhante à de um carcinoma e a presumível ausência de potencial maligno. Os tumores carcinoides foram relatados em numerosos órgãos, incluindo mais os pulmões, os brônquios e o trato gastrointestinal. A maioria dos pacientes com carcinoides do intestino delgado está na quinta década de vida.

Os carcinoides podem ser classificados pelo local embrionário de origem e pelo produto secretado. Os tumores carcinoides podem ser derivados do intestino anterior (trato respiratório, timo), intestino médio (jejuno, íleo e cólon direito, estômago e duodeno proximal) e intestino inferior (cólon distal e reto). Os carcinoides do intestino anterior caracteristicamente produzem baixos níveis de serotonina (5-hidroxitriptamina), mas podem secretar 5-hidroxitriptofano ou o hormônio adrenocorticotrópico. Os carcinoides do intestino médio são caracterizados por apresentarem elevados teores de produção de serotonina. Os carcinoides do intestino inferior raramente produzem serotonina, mas podem produzir outros hormônios, como a somatostatina e o peptídeo YY. O trato gastrointestinal é o local mais comum para os tumores carcinoides. Após o apêndice, o intestino delgado é o segundo local mais afetado no trato gastrointestinal. No intestino delgado, os carcinoides quase sempre ocorrem nos 60 cm terminais do íleo. Os tumores carcinoides apresentam um potencial variável de malignidade e são compostos de células multipotenciais com a capacidade de secretarem numerosos agentes humorais, os mais proeminentes dos quais são a serotonina e a substância P (Tabela 48-6). Além destas substâncias, constatou-se que os tumores carcinoides secretam a corticotropina, a histamina, a dopamina,

Tabela 48-6 Produtos Secretórios dos Tumores Carcinoides

AMINAS	TAQUICININAS	PEPTÍDEOS	OUTROS
5-HT	Calicreína	Polipeptídeo pancreático (40%)	Prostaglandinas
5-HIAA (88%)	Substância P (32%)	Cromograninas (100%)	
5-HTP	Neuropeptídeo K (67%)	Neurotensina (19%)	
Histamina		HCGα (28%)	
Dopamina		HCGβ	
		Motilina (14%)	

HCG, gonadotropina coriônica humana; 5-HIAA, ácido 5-hidroxi-indoleacético; 5-HT, 5-hidroxitriptamina; 5-HPT, 5-hidroxitriptofano.
Valores em parênteses representam a frequência percentual.

a neurotensina, as prostaglandinas, as quininas, a gastrina, a somatostatina, o polipeptídeo pancreático, a calcitonina e a enolase neurônio-específica.

A importância primária dos tumores carcinoides é o potencial de malignidade dos próprios tumores. Apesar de a síndrome carcinoide, que se caracteriza por ataques episódicos de rubor cutâneo, broncoespasmo, diarreia e colapso vasomotor, poder ocorrer e é bastante drástica na sua forma mais exuberante, ela ocorre em apenas uma pequena percentagem de pacientes com carcinoides malignos.

Patologia

Os tumores carcinoides podem aparecer em órgãos derivados do intestino anterior, do intestino médio e do intestino inferior. De 70% a 80% dos carcinoides são assintomáticos e são encontrados incidentalmente no momento da intervenção cirúrgica. No trato gastrointestinal, mais de 90% dos carcinoides são encontrados em três locais: apêndice (45%), íleo (28%) e o reto (16%) (Tabela 48-7). O potencial de malignidade (capacidade de gerar metástases) está relacionado com a localização, o tamanho, a profundidade da invasão e o padrão de crescimento. Apenas aproximadamente 3% dos carcinoides apendiculares metastatizam-se, mas cerca de 35% dos carcinoides ileais estão associados a metástases. A maioria dos carcinoides gastrointestinais (quase 75%) tem menos de 1 cm em diâmetro, e cerca de 2% destes estão associados a metástases. Em contraste, os tumores carcinoides de 1 a 2 cm em diâmetro e de mais de 2 cm estão associados a metástases em 50% e 80% a 90% dos casos, respectivamente.

Macroscopicamente, estes tumores são pequenos nódulos submucosos firmes, que em geral são amarelos na superfície de corte (Fig. 48-35). Eles tendem a crescer muito lentamente, mas, após a invasão da serosa, muitas vezes existe uma intensa reação desmoplástica produzindo fibrose mesentérica, angulação intestinal e obstrução intermitente. Os carcinoides do intestino delgado são multicêntricos em 20% a 30% dos pacientes. Esta tendência à multicentricidade excede a de qualquer outra neoplasia maligna do trato gastrointestinal. Outra observação incomum é a frequente coexistência de uma segunda neoplasia primária de um tipo histológico diferente. Isto em geral é um adenocarcinoma sincrônico (mais no intestino grosso) que pode ocorrer em 10% a 20% dos pacientes com tumores carcinoides. Os tumores carcinoides estão associados à neoplasia endócrina múltipla tipo 1 em aproximadamente 10% dos casos.

Apresentação Clínica

Tumores Carcinoides Na ausência da síndrome carcinoide, os sintomas dos pacientes com tumores carcinoides do intestino delgado são similares aos daqueles com tumores do intestino delgado de outros tipos histológicos. Os sintomas mais comuns incluem dor abdominal, que pode estar associada a uma obstrução do intestino delgado, parcial ou completa. Em muitos casos, os sintomas obstrutivos são causados pela intussuscepção, mas podem ser secundários a uma reação desmoplástica local, aparentemente produzida por agentes humorais elaborados pelo tumor. Também podem ocorrer diarreia e perda de peso. A diarreia é parte de uma obstrução parcial pelo tumor, em vez de ser uma diarreia secretória que é notada em pacientes com a síndrome carcinoide maligna.

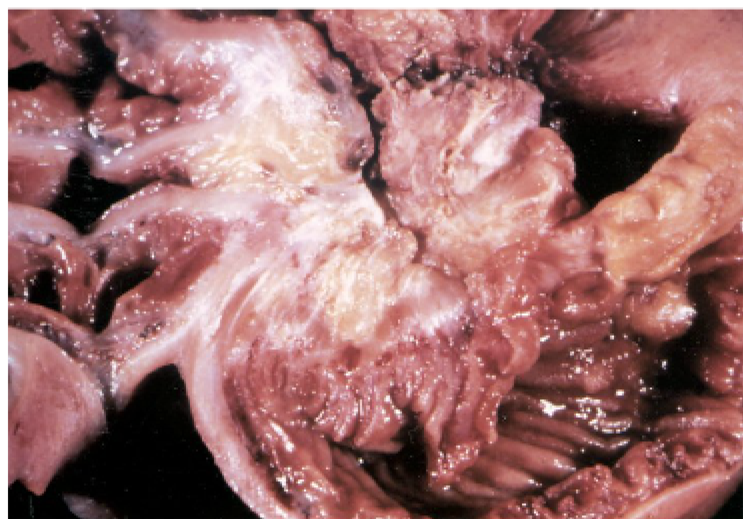
Síndrome Carcinoide Maligna A síndrome carcinoide maligna é uma doença relativamente rara, que ocorre em menos de 10% dos pacientes com tumores carcinoides. A síndrome está mais associada a tumores carcinoides do trato gastrointestinal, particularmente do intestino delgado, mas carcinoides em outras localizações, como brônquios, pâncreas, ovários e testículos, também foram descritos em associação desta síndrome. A descrição clássica da síndrome carcinoide tipicamente inclui manifestações vasomotoras, cardíacas e gastrointestinais. Numerosos fatores humorais são produzidos pelos tumores carcinoides, mas aqueles considerados como contribuintes para a síndrome carcinoide incluem a serotonina, o 5-hidroxitriptofano (um precursor da síntese da serotonina), a histamina, a dopamina, a calicreína, a substância P, a prostaglandina e o neuropeptídeo K. A maioria dos pacientes que exibem uma síndrome carcinoide maligna apresenta metástase hepática maciça. No entanto, os tumores que não acometem o fígado, especificamente os carcinoides ovarianos e retroperitoneais, podem produzir a síndrome na ausência de metástases hepáticas.

Sintomas e sinais comuns incluem rubor cutâneo (80%), diarreia (76%), hepatomegalia (71%), lesões cardíacas, mais comumente a doença valvular cardíaca direita (41% a 70%) e asma (25%). O rubor cutâneo na síndrome carcinoide pode ter quatro apresentações: eritematosa difusa, que é de curta duração e normalmente afeta a face, o pescoço e a parte superior do

Tabela 48-7 Distribuição dos Carcinoides Gastrointestinais: Incidência de Metástases e da Síndrome Carcinoide

LOCAL	CASOS	METÁSTASES MÉDIA (%)	CASOS DE SÍNDROME CARCINOIDE
Esôfago	1		0
Estômago	93 (2%)	23	8
Duodeno	135 (4%)	20	4
Jejunoíleo	1.032 (28%)	34	91
Divertículo de Meckel	42 (1%)	19	3
Apêndice	1.686 (45%)	2	6
Cólon	91 (2%)	60	5
Reto	592 (16%)	18	1
Ovário	34	6	17
Trato biliar	10	30	0
Pâncreas	2		1
Total	3.718		136

Adaptado de Cheek RC, Wilson H: Carcinoid tumors. Curr Probl Surg (November):4-31, 1970.



A

B

Figura 48-35 **Características patológicas macroscópicas do tumor carcinoide. A, Tumor carcinoide do íleo distal demonstra a intensa reação desmoplástica e fibrose da parede intestinal. B, Metástases mesentéricas de um tumor carcinoide do intestino delgado.** (Adaptado de Evers BM, Townsend CM Jr, Thompson JC: Small intestine. In Schwartz SI [ed]: Principles of Surgery, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 1999, p. 1245, com permissão da The McGraw-Hill Companies.)

tórax; violáceo, que é similar ao rubor eritematoso difuso, exceto pelo fato de que os ataques podem ser mais prolongados e os pacientes podem desenvolver um rubor cianótico permanente com olhos lacrimejantes e conjuntivas injetadas; rubores prolongados, que duram até dois a três dias e comprometem todo o corpo e estão associados a lacrimejamento profuso, hipotensão e edema facial; e um rubor em *mancha vermelho-brilhante*, que tipicamente é observado com os carcinoides gástricos. A diarreia associada à síndrome carcinoide é episódica (em geral ocorrendo após as refeições), aquosa e muitas vezes explosiva. Supõe-se que níveis aumentados de serotonina circulante sejam a causa da diarreia, pois o antagonista da serotonina, a metisergida, controla com eficácia os sintomas. As lesões cardíacas e os tumores carcinoides envolvem principalmente o coração direito e em geral são limitadas às valvas tricúspide e pulmonar. As três lesões cardíacas mais comuns são a estenose pulmonar (90%), a insuficiência tricúspide (47%) e a estenose tricúspide (42%). Em muitos casos, os ataques asmáticos são observados durante o sintoma de rubor, e tanto a serotonina quanto a bradicinina foram implicados neste sintoma. Às vezes, a má absorção e a pelagra (demência, dermatite e diarreia) estão presentes e supostamente são causadas por um desvio excessivo do triptofano dietético.

Diagnóstico

A elevação dos diversos fatores humorais forma a base para os testes diagnósticos em pacientes com tumor carcinoide e a síndrome carcinoide. Os tumor carcinoide produzem serotonina, que então é metabolizada no fígado e no pulmão na forma farmacologicamente inativa ácido 5-hidroxiindoleacético. Níveis urinários elevados de ácido 5-hidroxiindoleacético medidos ao longo de 24 horas com a cromatografia líquida de alto desempenho são altamente específicos. Um marcador potencialmente útil de tumores neuroendócrinos é a concentração plasmática de cromogranina A, uma proteína produzida nos grânulos secretórios, que está elevada em mais de 80% dos pacientes com tumores carcinoides. A serotonina plasmática, a substância P, a neurotensina, a neuroquinina A e o neuropeptídeo K podem ser medidos, mas estes peptídeos podem nem sequer estar elevados em todos os pacientes. Testes provocativos empregando a pentagastrina, o cálcio ou a epinefrina podem ser utilizados para reproduzir os sintomas dos tumores carcinoides. A administração de pentagastrina é o procedimento mais seguro e confiável, e o mais empregado; no entanto, com a precisão dos atuais testes diagnósticos, existem hoje em dia poucas indicações para os testes provocativos.

Os tumores carcinoides do intestino delgado raramente são diagnosticados no pré-operatório. Os estudos radiológicos com bário do intestino delgado podem exibir múltiplos defeitos de enchimento como resultado de dobraduras e fibrose do intestino (Fig. 48-36). Existem numerosas técnicas de imageamento usadas para diagnosticar a extensão e a disseminação dos tumores carcinoides. A angiografia e a ultrassonografia de alta resolução podem fornecer informações sobre o comprometimento mesentérico, assim como do comprometimento hepático. A angiografia pode mostrar um arranjo anormal de artérias mesentéricas e estreitamento dos seus ramos associados a pouco acúmulo do meio de contraste e pouca drenagem venosa da área tumoral. Além disso, pode-se notar o encaixamento e a formação de pseudoaneurismas, típicos de um processo maligno do mesentério. A TC é útil na detecção das metástases hepáticas e dos linfonodos e da extensão do comprometimento da parede intestinal e do mesentério. Um novo estudo de imagens que se aproveita do fato de que muitos destes tumores possuem receptores para a somatostatina é a cintilografia para o receptor da somatostatina, usando-se o pentetreotídeo marcado pelo ^{111}In. Este estudo de localização cintigráfica mostrou resultados encorajadores com uma maior sensibilidade relatada do que as técnicas convencionais de imageamento como a TC, na delineação e na localização dos tumores carcinoides.

Tratamento

O tratamento baseia-se no tamanho e na localização do tumor e na presença ou ausência de doença metastática.[43] Para os tumores primários de menos de 1 cm de diâmetro, sem evidências de metástases para os linfonodos regionais, uma ressecção intestinal segmentar é adequada. Para os pacientes com lesões maiores que 1 cm, com múltiplos tumores ou com metástases para os linfonodos regionais, independentemente do tamanho do tumor primário, é necessária a excisão ampla do intestino e do mesentério. O tratamento mais adequado para lesões do

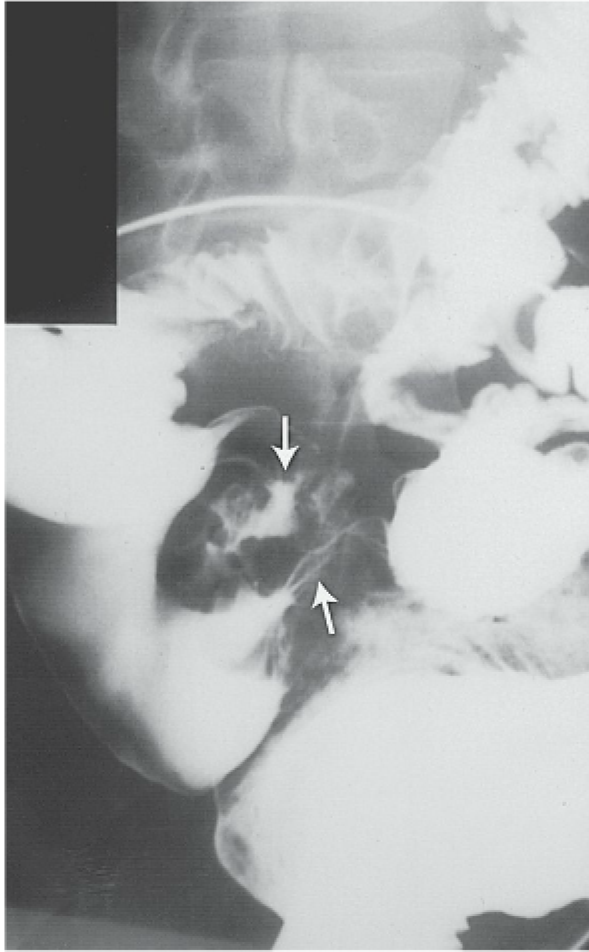


Figura 48-36 Radiografia com bário de um tumor carcinoide do íleo terminal demonstra fibrose com múltiplos defeitos de enchimento e obstrução parcial de alto grau (*setas*). (Cortesia de Melvyn H. Schreiber, MD, The University of Texas Medical Branch.)

íleo terminal é a hemicolectomia direita. Os pequenos tumores duodenais podem ser excisados localmente; no entanto, lesões mais extensas podem precisar de uma duodenopancreatectomia. Além do tratamento do tumor primário, é importante que o abdome seja meticulosamente explorado à procura de lesões multicêntricas.

Deve-se ter cautela na anestesia dos pacientes com tumores carcinoides, pois ela pode precipitar uma crise carcinoide, caracterizada por hipotensão, broncoespasmo, rubor e taquicardia, predispondo a arritmias. O tratamento da crise carcinoide é o octreotídeo intravenoso dado em bolo de 50 a 100 µg, que pode ser continuado como uma infusão a 50 µg/h. Além disso, o anti-histamínico intravenoso e a hidrocortisona podem ser benéficos.

Em pacientes com tumores carcinoides e doença metastática disseminada, a operação ainda é indicada. Em contraste com as metástases provenientes de outros tumores, há um papel definido para o desbastamento cirúrgico, que, em muitas séries, proporciona um alívio sintomático benéfico. Isto pode envolver a ressecção hepática por uma ressecção em cunha ou por uma lobectomia hepática clássica. No caso de múltiplas metástases hepáticas, a ligadura da artéria hepática ou a embolização percutânea produziu bons resultados. Outros relataram a regressão dos tumores quando a oclusão da artéria hepática era combinada com quimioterapia, concluindo que a terapia de modalidade combinada deve ser avaliada em seguida. O papel do transplante hepático no tratamento do tumor carcinoide metastático é obscuro, e o número de pacientes nos quais isto foi tentado é pequeno. Recente estudo multicêntrico relatou uma taxa de sobrevida em 5 anos de 69% entre os pacientes altamente selecionados que se submeteram ao transplante hepático para os tumores carcinoides metastáticos.

A terapia clínica para os pacientes com síndrome carcinoide maligna é primariamente direcionada para o alívio dos sintomas causados pela produção excessiva de fatores humorais.[43] Diversos análogos de ação longa da somatostatina, como o octreotídeo (Sandostatin), aliviam os sintomas (diarreia e rubor) da síndrome carcinoide na maioria dos pacientes. Além do alívio dos sintomas com octreotídeo, foi relatado regressão do tumor em alguns pacientes. Não há dúvidas quanto ao importante papel que os análogos da somatostatina desempenham no controle sintomático; no entanto, o seu papel potencial na inibição tumoral não foi solucionado. Os resultados do emprego de análogos da somatostatina mais novos com uma formulação de liberação mais lenta (p. ex., Sandostatina LAR) em pacientes com tumores carcinoides estão pendentes. O interferon-α também demonstrou ser capaz de proporcionar um alívio sintomático em pacientes com síndrome carcinoide. Um estudo clínico que avaliou o emprego do interferon-α em mais de 100 pacientes com síndrome carcinoide identificou reduções no ácido 5-hidroxiindoleacético urinário em 42% dos pacientes e regressão do tumor em 15%. No entanto, o aumento na incidência de efeitos colaterais (p. ex., febre, fadiga, anorexia e perda de peso) impede o emprego disseminado desta droga.

Os antagonistas do receptor da serotonina têm sido empregados com sucesso limitado. A metisergida não é mais usada devido à incidência de fibrose retroperitoneal. A ketanserina e a ciproeptadina mostraram exercer um certo controle sintomático, e outros antagonistas, como o ondansetron, podem ser ainda mais eficazes.

A quimioterapia citotóxica tem tido apenas sucesso limitado. O papel da quimioterapia é limitado predominantemente aos pacientes com doença metastática que estejam sintomáticos e não respondem a outras terapias. A combinação utilizada com mais frequência é a estreptozotocina e o 5-fluorouracil ou a ciclofosfamida, que pode resultar em certa regressão tumoral em mais de um terço dos pacientes. No entanto, a duração da resposta é de curta duração. O emprego da cisplatina e do etoposídeo mostrou-se pouco promissor apenas em pacientes com carcinoides bem-diferenciados. Os resultados usando a dacarbazina (DTIC) são conflitantes.

Em resumo, o tratamento dos tumores carcinoides requer uma abordagem multidisciplinar e as modalidades combinadas de tratamento podem ser a melhor opção, inclusive o desbastamento cirúrgico, a embolização da artéria hepática ou a quimioembolização e a terapia clínica. Além disso, estão sendo desenvolvidas terapias mais modernas que podem ser úteis no futuro.[43] A expressão dos receptores peptídicos neuroendócrinos sobre os tumores carcinoides e a sua ávida captação de ^{111}In-octreotídeo e a metaiodobenzilguanidina (MIBG) marcada com ^{123}I para o rastreamento cintigráfico levou ao desenvolvimento de uma nova terapia tendo estes receptores como alvos. Em uma pequena série de tumores carcinoides, esta terapia resultou em uma redução no tamanho e no débito de ácido 5-hidroxiindoleacético com altas doses repetidas de ^{111}In-octreotídeo. Estudos com a terapia MIBG-^{131}I mostrou uma resposta em mais de 60% nesses pacientes. Mais recentemente, relatou-se que o octreotídeo marcado com ^{90}Y tem um benefício terapêutico em um grupo limitado de pacientes; estudos controlados estão sendo planejados para o futuro.

Prognóstico

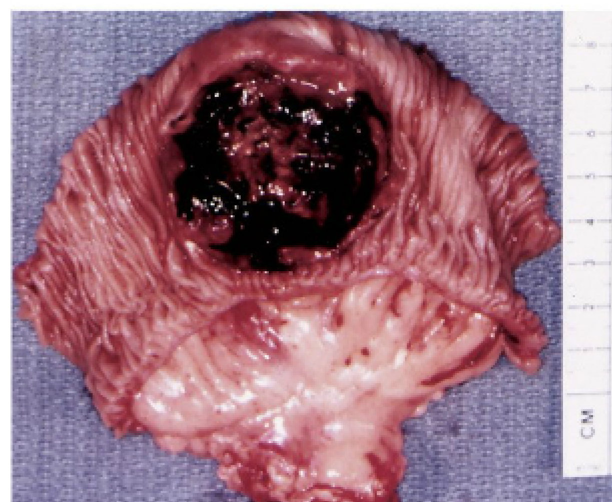
Os tumores carcinoides têm o melhor prognóstico de todos os tumores do intestino delgado, na forma localizada ou metastática. A ressecção de um tumor carcinoide localizado no seu

local primário chega a uma taxa de sobrevida de 100%. As taxas de sobrevida em cinco anos são de aproximadamente 65% entre os pacientes com doença regional e 25% a 35% entre aqueles com metástases à distância. Quando a doença metastática disseminada impede a cura, indica-se uma extensa ressecção para a paliação. De fato, com frequência a paliação a longo prazo pode ser obtida, pois estes tumores são de crescimento relativamente lento. Numerosos fatores foram avaliados na tentativa de identificar os pacientes com tumores carcinoides que têm um péssimo prognóstico. Provavelmente, o fator mais útil identificado é um nível elevado de cromogranina A, a qual constatou-se ser um previsor independente de prognóstico adverso.

Neoplasias Metastáticas

Os tumores metastáticos que envolvem o intestino delgado são muito mais comuns do que as neoplasias primárias. As metástases mais comuns para o intestino delgado são aquelas que surgem de outros órgãos intra-abdominais, como a cérvice uterina, os ovários, os rins, o estômago, o cólon e o pâncreas. O envolvimento do intestino delgado é feito por extensão direta ou pelo implante de células tumorais. As metástases provenientes de tumores extra-abdominais são raras, mas podem ser encontradas em pacientes com adenocarcinoma da mama e carcinoma do pulmão. O melanoma cutâneo é a fonte extra-abdominal que comumente envolve o intestino delgado, em mais da metade dos pacientes que morrem de melanoma maligno (Fig. 48-37). Os sintomas comuns incluem anorexia, perda de peso, anemia, sangramento e a obstrução parcial do intestino delgado. O tratamento é a ressecção paliativa para o alívio dos sintomas ou, ocasionalmente, uma derivação, se o tumor metastático for extenso e não passível de ressecção.

A



B

Figura 48-37 **A, Radiografia com bário mostra "lesões em alvo" consistentes com um melanoma metastático do intestino delgado (*seta*). B, Espécime macroscópico demonstrando um melanoma metastático para o intestino delgado.** (**A,** Cortesia de Melvyn H. Schreiber, Dr., The University of Texas Medical Branch. **B,** Cortesia de Mary R. Schwartz, Dra., Baylor College of Medicine.)

DOENÇA DIVERTICULAR

A doença diverticular do intestino delgado é relativamente comum. Ela pode se apresentar como divertículos verdadeiros ou falsos. Um divertículo verdadeiro contém todas as camadas da parede intestinal e em geral é congênito. Os falsos divertículos consistem em mucosa e submucosa fazendo uma protrusão através do defeito no revestimento muscular e normalmente são defeitos adquiridos. Os divertículos podem ocorrer em qualquer porção do intestino delgado. Os divertículos duodenais são os divertículos adquiridos mais comuns e o divertículo de Meckel é o mais comum dos divertículos congênitos do intestino delgado.

Divertículos Duodenais

Incidência e Etiologia

Primeiramente descritos por Chomel, um patologista francês, em 1710, os divertículos duodenais são relativamente comuns, representando o segundo local mais comum para a formação de divertículos depois do cólon. A incidência de divertículos duodenais é variável, dependendo da idade do paciente e do método diagnóstico. Os estudos radiológicos gastrointestinais superiores identificam divertículos duodenais em 1% a 5% de todos os estudos, enquanto algumas séries de autópsias relatam a incidência até 15% a 20%. Os divertículos duodenais ocorrem duas vezes mais em mulheres do que em homens e são raros em pacientes com menos de 40 anos. Eles foram classificados como congênitos ou adquiridos, verdadeiros ou falsos e intraluminais ou extraluminais. Dois terços a três quartos dos divertículos duodenais são encontrados na região periampular (em um raio de até 2 cm da ampola) e projetam-se da parede medial do duodeno (Fig. 48-38).

Apresentação Clínica

Um dado importante a ser lembrado é que a maioria dos divertículos duodenais é assintomática e em geral são notados incidentemente em um exame radiológico do trato digestiva alta realizado devido a um problema não relacionado (Fig. 48-39). O diagnóstico também pode ser obtido pela endoscopia digestiva alta superior ou sugerido pelas radiografias simples do abdome mostrando uma bolha gasosa atípica; a TC pode identificar grandes divertículos. Menos de 5% dos divertículos duodenais precisarão de uma operação devido a uma complicação do próprio divertículo. As principais complicações incluem a

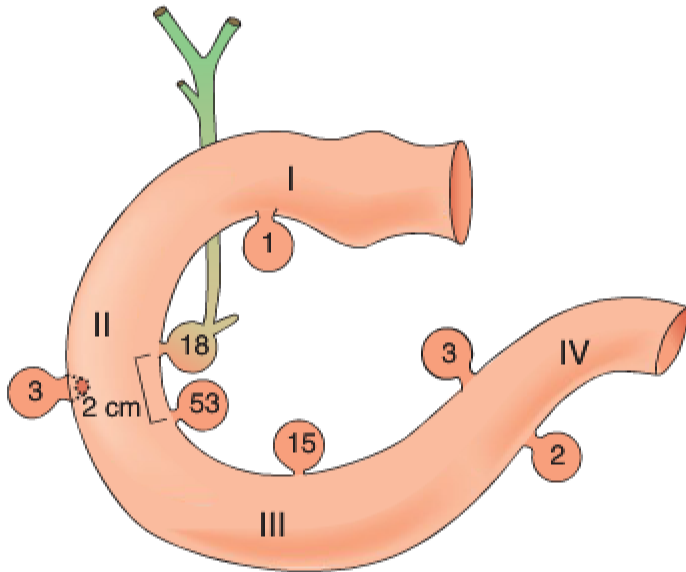


Figura 48-38 **Distribuição de 95 divertículos duodenais nas quatro porções do duodeno.** (De Eggert A, Teichmann W, Wittmann DH: The pathologic implication of duodenal diverticula. Surg Gynecol Obstet 154:62-64, 1982, com permissão.)

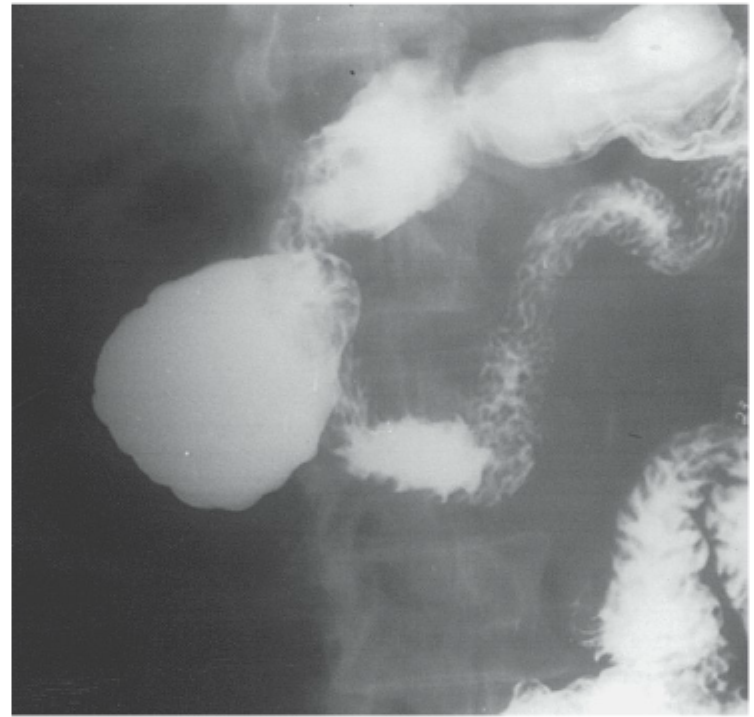


Figura 48-39 **Grande divertículo surgindo da segunda porção do duodeno.** (Cortesia de Melvin H. Schreiber, MD, The University of Texas Medical Branch.)

obstrução dos ductos biliar e pancreático, que pode contribuir para uma colangite ou uma pancreatite, respectivamente, perfuração ou, raramente, síndrome da alça cega.

Apenas os divertículos associados à ampola de Vater estão significativamente relacionados a complicações como colangite e pancreatite. Nestes pacientes, é comum a ampola penetrar no duodeno na margem superior do divertículo, em vez de através do próprio divertículo. O mecanismo proposto para um aumento na incidência de complicações do trato biliar é a localização dos divertículos perivaterianos que podem produzir uma distorção mecânica do ducto biliar comum conforme ele penetra no duodeno, resultando em uma obstrução parcial e em estase. A hemorragia pode ser causada pela inflamação, levando à erosão de um ramo da artéria mesentérica superior. A perfuração de um divertículo duodenal foi descrita, mas é rara. Finalmente, a estase dos conteúdos intestinais dentro de um divertículo distendido pode resultar em hipercrescimento bacteriano, má absorção, esteatorreia e anemia megaloblástica (isto é, síndrome da alça cega). Sintomas relacionados com os divertículos duodenais, na ausência de qualquer doença demonstrável, em geral são queixas epigástricas inespecíficas e, na verdade, podem ser o resultado de outro problema não relacionado com o próprio divertículo.

Tratamento

A maioria dos divertículos duodenais é assintomática e benigna; e quando eles são encontrados incidentalmente, não necessitam de tratamento. Vários procedimentos cirúrgicos foram descritos para o tratamento do divertículo duodenal sintomático. O tratamento mais comum e eficaz é a diverticulectomia, que pode ser mais facilmente obtida realizando-se uma ampla manobra de Kocher, que expõe o duodeno. O divertículo então é excisado, e o duodeno é fechado de uma maneira transversa ou longitudinal, aquela que produzir o menor grau de obstrução luminal. Devido à íntima proximidade da ampola, é essencial que ela seja cuidadosamente identificada, para impedir um dano ao ducto biliar comum e ao ducto pancreático. Para os divertículos que penetram profundamente na cabeça do pâncreas, realiza-se uma duodenotomia com a invaginação do divertículo para dentro do lúmen, que então é excisado e a parede é fechada (Fig. 48-40A a C). Métodos alternativos descritos para os divertículos duodenais associados à ampola de Vater incluem uma esfincteroplastia extensa através da parede comum da ampola no divertículo (Fig. 48-40D a F).

O tratamento de um divertículo perfurado pode precisar de procedimentos semelhantes aos descritos para os pacientes com defeitos maciços relacionados aos traumas na parede duodenal. O divertículo perfurado deve ser excisado e o duodeno deve ser fechado com um tampão seroso proveniente de uma alça jejunal. Se a inflamação circunjacente for grave, pode ser necessário desviar o fluxo entérico para longe do sítio da perfuração com uma gastrojejunostomia ou duodenojejunostomia. A interrupção da continuidade duodenal proximal ao divertículo perfurado pode ser obtida com uma fileira de grampos. Deve-se tomar um enorme cuidado caso a perfuração seja adjacente à papila de Vater. Os divertículos duodenais intraluminais foram descritos, mas são raríssimos e, se sintomáticos, podem ser completamente excisados se estiverem distantes da ampola. No entanto, se for encontrado um divertículo intraluminal sintomático em associação à ampola de Vater, a ressecção subtotal do divertículo deve ser executada para proteção da entrada dos ductos biliar-pancreático.

Divertículos Jejunais e Ileais

Incidência e Etiologia

Os divertículos do intestino delgado são muito menos comuns do que os divertículos duodenais, com uma incidência variando de 0,1% a 1,4% notados em séries de autópsia e 0,1% a 1,5% notados nos estudos gastrointestinais. Os divertículos jejunais são mais comuns e são maiores do que os do íleo. Estes são falsos divertículos, que ocorrem principalmente em um grupo etário mais idoso (após a sexta década de vida). Estes divertículos são múltiplos, geralmente fazem uma protrusão da borda mesentérica do intestino e podem deixar de ser observados durante a operação, pois estão entre as folhas do mesentério do intestino delgado (Fig. 48-41). Acredita-se que a causa da

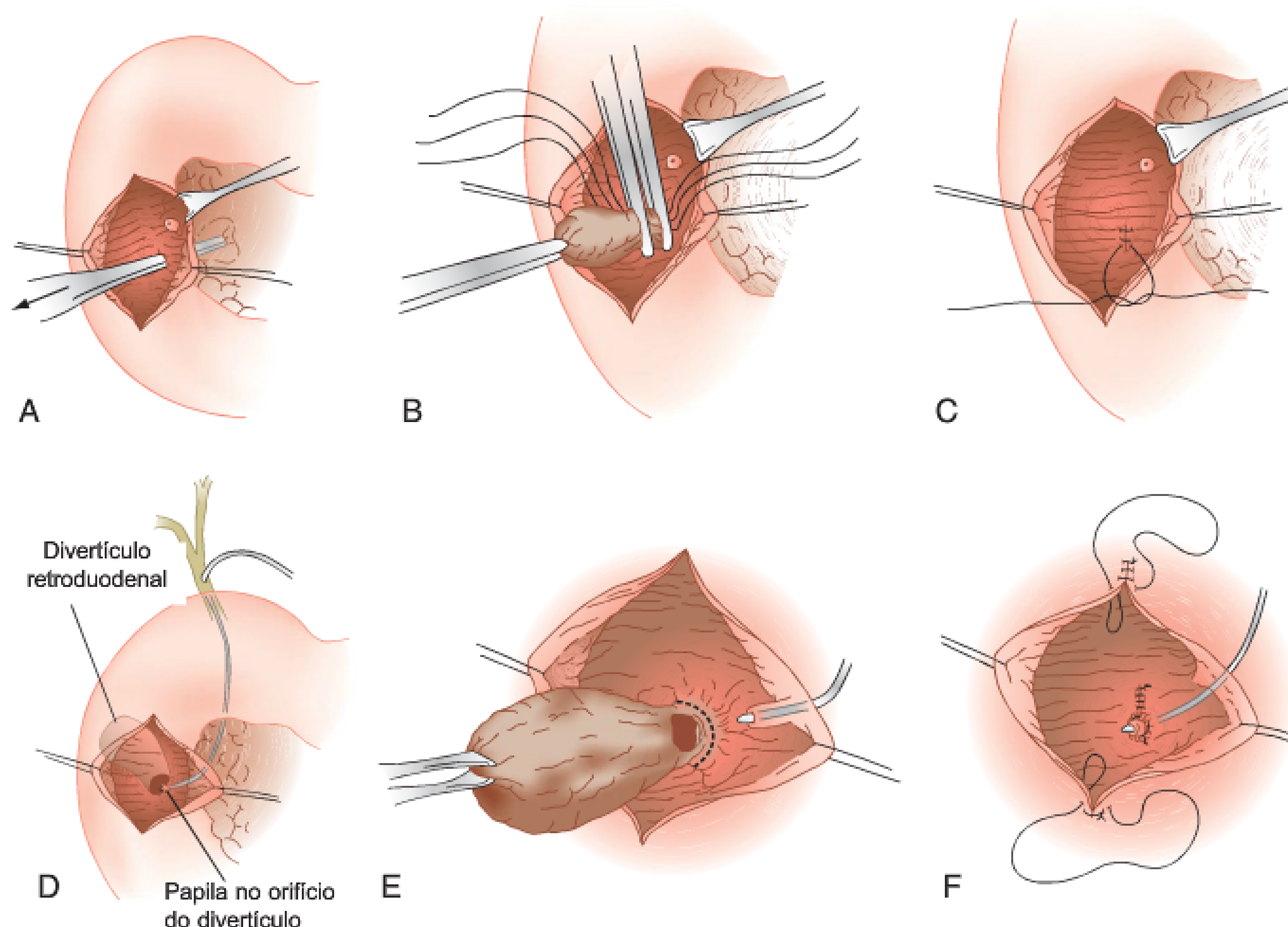


Figura 48-40 **A a C,** Tratamento de um divertículo que faz uma protrusão para dentro da cabeça do pâncreas. O duodeno é aberto verticalmente. Usa-se um clampe para inverter o divertículo para dentro do lúmen, onde ele é excisado e o defeito na parede posterior é fechado. **D a F,** Tratamento do divertículo duodenal incomum que surge na localização periampular. Uma prótese tubular deve ser colocada no ducto biliar comum e passada distalmente para dentro do duodeno para facilitar a identificação e uma dissecção subsequente do esfíncter de Oddi. O divertículo é invertido para dentro do lúmen do duodeno. A abertura arredondada na parede da base do divertículo é o local no qual as estruturas ampulares foram liberadas por uma incisão circunferencial. A *linha interrompida* bem-marcada em E mostra a linha de secção da base do divertículo, que é obtida por uma dissecção manual. Após o divertículo ter sido removido, a prótese e a papila de envoltório fazem protrusão dentro do defeito deixado pela secção da base do divertículo. A mucosa e a parede muscular da papila então são suturadas circunferencialmente à parede do duodeno. (Adaptado de Thompson JC: Atlas of Surgery of the Stomach, Duodenum and Small Bowel. St. Louis, Mosby-Year Book, 1992, p. 209-213.)

diverticulose jejunoileal seja uma disfunção motora do músculo liso ou do plexo mioentérico, resultando em contrações desordenadas do intestino delgado, gerando uma pressão intraluminal aumentada e resultando na herniação da mucosa e da submucosa através da porção mais fraca do intestino (isto é, o lado mesentérico).

Apresentação Clínica

Os divertículos jejunoileais costumam ser encontrados incidentalmente na laparotomia ou durante a realização de um estudo gastrointestinal superior (Fig. 48-42); permanecendo a maioria assintomática. Complicações agudas, como obstrução intestinal, hemorragia ou perfuração, podem ocorrer, mas são raras. A sintomatologia crônica inclui dor abdominal crônica e vaga, má absorção, pseudo-obstrução funcional e hemorragia gastrointestinal crônica de pequena monta. As complicações agudas são a diverticulite, com ou sem abscesso ou perfuração, a hemorragia gastrointestinal e a obstrução intestinal. A estase do fluxo intestinal com o hipercrescimento bacteriano (*i.e.*, síndrome da alça cega), devida a uma discinesia jejunal, pode levar a uma desconjugação dos sais biliares e captação da vitamina B_{12} pela flora bacteriana, resultando em esteatorreia e anemia megaloblástica, com ou sem neuropatia.

Tratamento

Para os divertículos jejunoileais achados incidentalmente, assintomáticos, não é necessário nenhum tratamento. O tratamento das complicações da obstrução, do sangramento e da perfuração em geral é feito pela ressecção intestinal e pela anastomose término-terminal. Em geral, os pacientes que se apresentam com má absorção secundária a uma síndrome de alça cega e hipercrescimento bacteriano dentro do divertículo podem receber antibióticos. A obstrução pode ser causada por enterólitos que se formam em um divertículo jejunal e são subsequentemente desalojados e obstruem o intestino distal. Esta condição pode ser tratada pela enterotomia e a remoção do enterólito, ou algumas vezes o enterólito pode ser ordenhado distalmente até o ceco. Quando o enterólito causa obstrução no nível do divertículo, é necessária uma ressecção intestinal. Quando se encontra uma perfuração de um divertículo jejunoileal, é necessária uma ressecção com reanastomose, pois procedimentos menores, como um fechamento simples, excisão ou invagina-

Figura 48-41 **Múltiplos grandes divertículos jejunais localizados no mesentério em um paciente idoso com obstrução secundária a um enterólito.** (Adaptado de Evers BM, Townsend CM Jr, Thompson JC: Small intestine. In Schwartz SI [ed]: Principles of Surgery, 7th ed. New York. McGraw-Hill, 1999, p. 1248, com permissão da The McGraw-Hill Companies.)

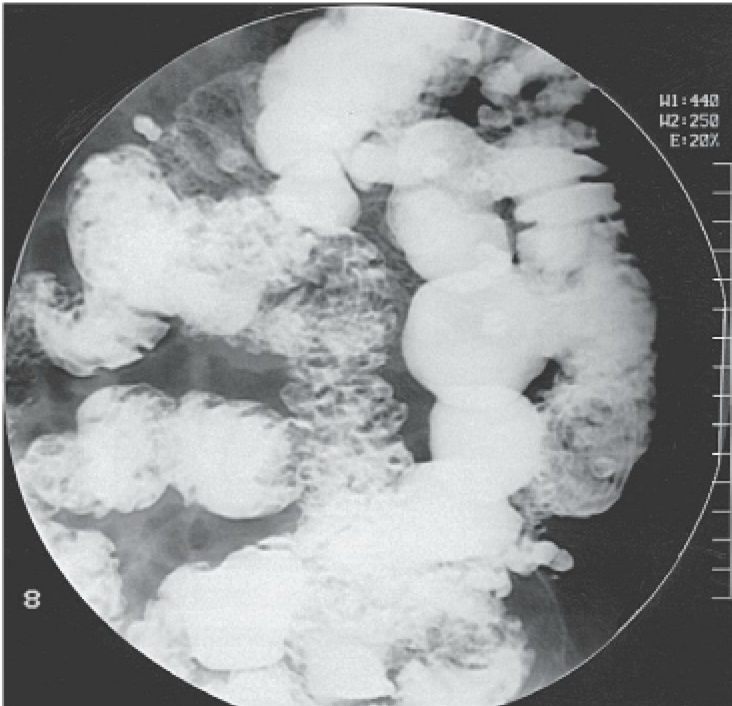


Figura 48-42 **Múltiplos divertículos jejunais demonstrados por um estudo de trânsito contrastado com bário gastrointestinal superior.** (Cortesia de Melvyn H. Schreiber, MD, The University of Texas Medical Branch.)

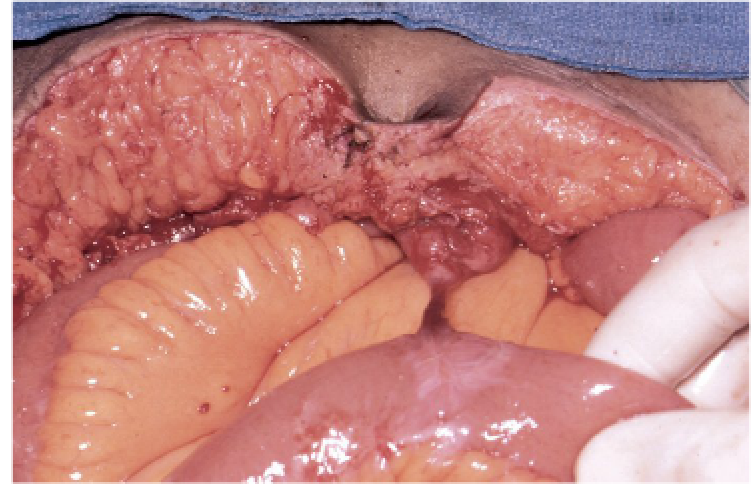


Figura 48-43 **Remanescente onfalomesentérico persistindo como um cordão fibroso do íleo até o umbigo.**

Figura 48-44 **Apresentação comum de um divertículo de Meckel projetando-se da borda antimesentérica do íleo.**

ção, estão associados a maiores taxas de mortalidade e de morbidade. Em casos extremos, como na peritonite difusa, as enterostomias podem ser necessárias se o cirurgião julgar que a reanastomose pode ser arriscada.

Divertículo de Meckel

Incidência e Etiologia

O divertículo de Meckel é a anomalia congênita mais encontrada no intestino delgado, ocorrendo em cerca de 2% da população. Foi relatado inicialmente em 1598 por Hildanus e descrito em detalhes por Johann Meckel, em 1809. O divertículo de Meckel está localizado na borda antimesentérica do íleo, 45 a 60 cm proximal à válvula ileocecal e resulta de um fechamento incompleto do ducto ônfalo-mesentérico, ou vitelínico. Uma incidência igual é encontrada em homens e mulheres. O divertículo de Meckel pode existir em diferentes formas, variando de um pequeno abaulamento que facilmente deixa de ser diagnosticado até uma projeção longa que se comunica com o umbigo por um cordão fibroso persistente (Fig. 48-43) ou, muito menos comumente, uma fístula. A manifestação habitual é um divertículo com uma boca relativamente larga, medindo cerca de 5 cm em comprimento, com um diâmetro de mais de 2 cm (Fig. 48-44). As células que revestem o ducto vitelínico são pluripotenciais; portanto, não é raro o encontro de um tecido heterotópico dentro do divertículo de Meckel, o mais comum destes sendo a mucosa gástrica (presente em 50% de todos os divertículos de Meckel). A mucosa pancreática é encontrada em quase 5% dos divertículos; menos comumente, estes divertículos podem abrigar uma mucosa colônica.

Apresentação Clínica

A maioria dos divertículos de Meckel é inteiramente benigna e são descobertos incidentalmente durante a autópsia, a laparotomia ou os estudos com bário (Fig. 48-45). A apresentação clínica mais comum é o sangramento gastrointestinal, que ocorre em 25% a 50% dos pacientes que se apresentam com complicações; a hemorragia é a apresentação sintomática mais comum em crianças com idade de 2 anos ou menos. Esta complicação pode se apresentar como uma hemorragia aguda maciça, como uma anemia secundária a um sangramento crônico ou como um evento episódico recorrente e autolimitado. A fonte habitual do sangramento é uma úlcera crônica induzida pelo ácido no íleo adjacente a um divertículo de Meckel que contém mucosa gástrica.

Outro sintoma de apresentação comum do divertículo de Meckel é a obstrução intestinal, que pode ocorrer como resultado de um vôlvulo do intestino delgado ao redor de um divertículo associado a uma brida fibrótica inserida na parede abdominal, intussuscepção ou, raramente, encarceramento do divertículo em uma hérnia inguinal (hérnia de Littre). Em geral, o vôlvulo é um evento agudo e, caso se permita que ele progrida, pode resultar em estrangulamento do intestino envolvido. Na intussuscepção, um divertículo de base larga invagina-se e então é carregado para adiante pela peristalse. Ele pode ser ileoileal ou ileocólico e apresenta-se como uma obstrução aguda associada a uma necessidade de evacuação, vômitos precoces e, ocasionalmente, passagem das clássicas fezes com aspecto de geleia de groselha. Pode estar presente uma massa palpável. Apesar de a redução de uma intussuscepção secundária a um divertículo de Meckel algumas vezes poder ser realizada com enema baritado, o paciente deve ser submetido à ressecção do divertículo para impedir a recorrência subsequente desta condição.

A diverticulite é responsável por 10% a 20% das apresentações sintomáticas. Esta complicação é mais comum em pacientes adultos. A diverticulite de Meckel, clinicamente indistinguível da apendicite, deve ser considerada no diagnóstico diferencial de um paciente com dor no quadrante inferior direito. A progressão da diverticulite pode levar à perfuração e peritonite. É importante recordar que, ao se encontrar um apêndice normal durante a exploração para uma suspeita de apendicite, o íleo distal deve ser inspecionado quanto à presença de um divertículo de Meckel inflamado. Finalmente, complicações muito mais raras dos divertículos de Meckel incluem as neoplasias, com os tumores benignos mais comuns relatados como leiomiomas, angiomas e lipomas. As neoplasias malignas incluem os adenocarcinomas, que comumente originam-se da mucosa gástrica, do sarcoma e do tumor carcinoide.

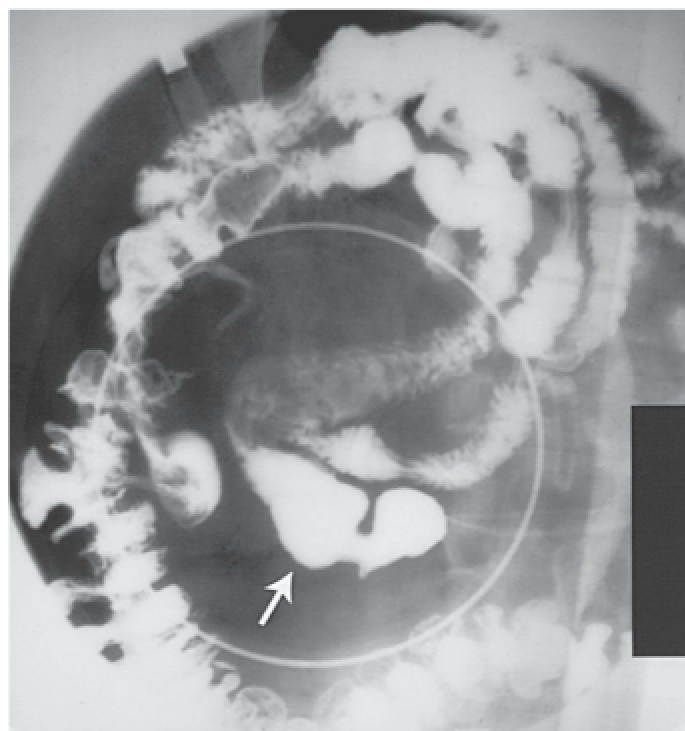


Figura 48-45 **Radiografia com bário demonstra um divertículo de Meckel assintomático (*seta*).** (Cortesia de Melvyn H. Schreiber, MD, The University of Texas Medical Branch.)

Estudos Diagnósticos

O diagnóstico de um divertículo de Meckel pode ser difícil. As radiografias simples do abdome, a TC e a ultrassonografia raramente são úteis. Em crianças, o teste diagnóstico isolado mais acurado para o divertículo de Meckel é a cintilografia com pertecnetato sódico de Tc^{99m}. O pertecnetato de Tc^{99m} é preferencialmente captado pelas células mucossecretoras da mucosa gástrica e do tecido gástrico ectópico no divertículo (Fig. 48-46). A sensibilidade diagnóstica desta cintilografia tem sido relatada como sendo tão elevada quanto 85%, com uma especificidade de 95% e uma precisão de 90% no grupo etário pediátrico.

No entanto, em adultos a cintilografia com pertecnetato de Tc^{99m} é menos acurada devido à menor prevalência de mucosa gástrica ectópica dentro do divertículo. A sensibilidade e a especificidade podem ser melhoradas com o emprego de agentes farmacológicos, como a pentagastrina e o glucagon, ou os antagonistas do receptor H_2 (p. ex., cimetidina). A pentagastrina indiretamente aumenta o metabolismo das células produtoras de muco, enquanto o glucagon inibe a diluição peristáltica e a eliminação do radionuclídeo intraluminal. A cimetidina pode ser usada para aumentar a sensibilidade da cintigrafia, pela redução na secreção peptídica, mas não a captação radionuclídea, e retardando a liberação do pertecnetato do lúmen diverticular, desta forma resultando em maiores concentrações na parede do divertículo. Nos pacientes adultos, quando os achados de medicina nuclear são normais, os estudos com bário devem ser realizados. Em pacientes com hemorragia aguda, a angiografia algumas vezes é útil.

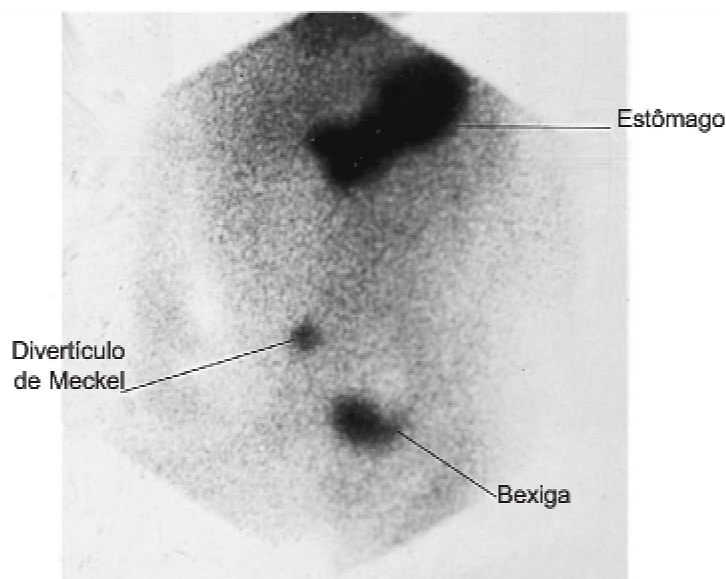


Figura 48-46 **Cintilografia com pertecnetato de Tc^{99m} em uma criança demonstrando um divertículo de Meckel nitidamente diferenciado do estômago e da bexiga.** (Cortesia de Melvyn H. Schreiber, MD, The University of Texas Medical Branch.)

Tratamento

O tratamento de um divertículo de Meckel sintomático deve ser a intervenção cirúrgica imediata, com ressecção do divertículo ou ressecção do segmento do íleo que porta o divertículo. A ressecção intestinal segmentar é necessária para o tratamento de pacientes com sangramento, pois o local do sangramento em geral está no íleo adjacente ao divertículo. A ressecção do divertículo para o divertículo de Meckel não sangrante pode ser realizada usando-se uma técnica com suturas manuais em uma linha diagonal ou transversal, ou um grampeamento através da base do divertículo em uma linha diagonal ou transversal, de modo a minimizar o risco de uma estenose subsequente. Relatos demonstraram a exequibilidade e a segurança da diverticulectomia laparoscópica. No entanto, não existem resultados prognósticos a longo prazo com este procedimento.

Apesar de o tratamento para o divertículo de Meckel complicado ser direto, ainda existem controvérsias quanto ao melhor tratamento de um divertículo de Meckel um achado de forma incidental. Em geral recomenda-se que os divertículos assintomáticos encontrados em crianças durante a laparotomia sejam ressecados. O tratamento do divertículo de Meckel encontrado no adulto, no entanto, permanece controverso. Em um artigo de Soltero e Bill[44], que formou a base do tratamento cirúrgico dos divertículos de Meckel assintomáticos em adultos durante anos, a probabilidade de um divertículo de Meckel tornar-se sintomático no paciente adulto era estimada como sendo de 2% ou menos; as taxas de morbidade pela remoção incidental, que foram relatadas como sendo tão elevadas quanto 12% em alguns estudos, excediam em muito o potencial para a prevenção da doença. No entanto, este estudo foi criticado, pois não era um estudo com base populacional. Um estudo com base populacional de Cullen e colaboradores[45] desafiou a prática de ignorar um divertículo de Meckel detectado incidentalmente. Calculou-se que ocorria uma taxa de 6,4% de desenvolvimento de complicações pelo divertículo de Meckel ao longo de toda a vida. Esta incidência não parece fazer um pico durante a infância, conforme se acreditava anteriormente. Portanto, a recomendação deste estudo foi que um divertículo de Meckel detectado incidentalmente deve ser removido em qualquer idade até os 80 anos, contanto que nenhuma condição adicional (p. ex., peritonite) torne a sua remoção prejudicial. As taxas de complicações pós-operatórias a curto e a longo prazos pela sua remoção profilática eram baixas (~ 2%) e a morte esteve relacionada com a operação primária ou com o risco cirúrgico do paciente, e não com a diverticulectomia. Portanto, este estudo, assim como outros estudos recentes, sugerem que a questão da diverticulectomia profilática em adultos deve ser reavaliada e que, em pacientes selecionados, a diverticulectomia no paciente assintomático possa ser benéfica e mais segura do que originalmente foi relatado.

PROBLEMAS DIVERSOS

Ulcerações do Intestino Delgado

As ulcerações do intestino delgado são relativamente incomuns e podem ser atribuídas à doença de Crohn, à febre tifoide, à tuberculose, ao linfoma e a úlceras associadas ao gastrinoma (Tabela 48-8). As ulcerações induzidas por drogas podem ocorrer e, no passado, foram atribuídas aos tabletes de cloreto de potássio revestidos entericamente e aos corticosteroides. Além disso, tem sido descritas ulcerações do intestino delgado nas quais nenhum agente causador pode ser identificado. Os relatos sugerem que as complicações no intestino delgado pelas drogas antiinflamatórias não esteroidais (DAINE) podem ser mais comuns do que originalmente consideradas. As úlceras induzidas pelos DAINE ocorrem mais comumente no íleo, notando-se ulcerações isoladas ou múltiplas. As complicações que precisam de uma intervenção cirúrgica incluem o sangramento, a perfuração e a obstrução. Além das ulcerações, os DAINE sabidamente induzem uma enteropatia caracterizada por uma permeabilidade intestinal aumentada, levando a uma perda proteica e hipoalbuminemia, má absorção e anemia. O tratamento das complicações pelas ulcerações do intestino delgado são a ressecção segmentar e a reanastomose intestinal.

Tabela 48-8 Causas de Ulcerações do Intestino Delgado

Infecções	Tuberculose, sífilis, citomegalovírus, tifoide, parasitas, hiperinfecção pelo *Strongyloides, Campylobacter, Yersinia*
Inflamatórias	Doença de Crohn, lúpus eritematoso sistêmico, doença celíaca, enterite ulcerativa
Isquemia	Insuficiência mesentérica
Idiopática	Úlcera primária, síndrome de Behçet
Induzida por drogas	Potássio, indometacina, fenilbutazona, salicilatos, antimetabólicos
Radiação	Terapêutica, acidental
Vascular	Vasculite, arterite por células gigantes, amiloidose (lesão esquêmica), linfoma angiocêntrico
Metabólica	Uremia
Hiperacidez	Síndrome de Zollinger-Ellison, divertículo de Meckel, ulceração estomal
Neoplásica	Linfoma, adenocarcinoma, melanoma
Tóxica	Jejunite aguda (*Clostridium perfringens* produtor de β-toxinas), arsênico
Lesões mucosas	Enterocolite linfocítica

Adaptado de Rai R, Bayless TM: Isolated and diffuse ulcers of the small intestine. In Feldman M, Scharshmidt BF, Sleisenger MH (eds): Gastrointestinal and Liver Disease: Pathology/Diagnosis/Management. Philadelphia, WB Saunders, 1998, p. 1771-1778.)

Ingestão de Corpos Estranhos

A ingestão de corpos estranhos que poderiam levar subsequentemente a uma perfuração ou uma obstrução do trato gastrointestinal é deglutida, em geral acidentalmente, por crianças ou adultos. Eles incluem fragmentos de vidro ou de metal, alfinetes, agulhas, palitos de dentes, ossos de peixes, moedas, apitos, brinquedos e lâminas de barbear quebradas, entre outros (Fig. 48-47). A ingestão intencional de corpos estranhos algumas vezes é observada em prisioneiros e nos que sofrem de perturbações mentais. Para a maioria dos pacientes, o tratamento é a observação, o que permite a passagem com segurança desses objetos através do trato intestinal. Se o objeto for radiopaco, o progresso pode ser acompanhado por radiografias abdominais seriadas. Agentes catárticos são contraindicados. Objetos afiados, pontiagudos, como agulhas, lâminas de barbear ou ossos de peixes, podem penetrar na parede intestinal. Se ocorrerem dor abdominal, febre ou leucocitose, a laparotomia imediata e a remoção cirúrgica do objeto são indicadas. A laparotomia também é necessária para a obstrução intestinal.

Figura 48-47 **Radiografia simples do abdome demonstrando numerosos corpos estranhos ingeridos em um paciente que se apresentou com uma obstrução do intestino delgado.** (Cortesia de Melvyn H. Schreiber, MD, The University of Texas Medical Branch.)

Fístulas do Intestino Delgado

Na maioria dos casos as fístulas enterocutâneas são iatrogênicas, em geral decorrentes de um insucesso da operação (p. ex., deiscência anastomótica, lesão ao intestino ou ao suprimento sanguíneo, laceração do intestino por uma tela de aço ou uma sutura de retenção).[46] Além disso, as fístulas podem resultar de erosão pelos cateteres de sucção, abscessos adjacentes ou trauma. Fatores contribuintes podem incluir radioterapia prévia, obstrução intestinal, doença intestinal inflamatória, doença vascular mesentérica ou sepse intra-abdominal. Menos de 2% das fístulas enterocutâneas ocorrem espontaneamente e em geral decorrem da doença de Crohn.

O reconhecimento das fístulas enterocutâneas geralmente não é difícil. A apresentação clínica típica é a de um paciente febril, no pós-operatório com uma ferida de aspecto eritematoso. Quando a sutura de pele é removida nota-se um corrimento purulento ou sanguinolento; o vazamento de conteúdos entéricos então ocorre, algumas vezes imediatamente, com maior frequência em um ou dois dias. Se o diagnóstico for duvidoso pode ser realizada a administração oral de um marcador não absorvível, como o carvão ou o vermelho-congo, ou a injeção de um meio de contraste hidrossolúvel no interior da fístula. Esta é a forma de apresentação de uma fístula do intestino delgado na qual o processo é mais ou menos emparedado na área imediata da lesão. Menos comumente, as fístulas podem resultar uma peritonite generalizada.

Quadro 48-4 Fatores que Impedem o Fechamento Espontâneo da Fístula

Alto débito (>500 mL/24 horas)
Grande ruptura da continuidade intestinal (>50% da circunferência intestinal)
Doença inflamatória intestinal ativa do segmento intestinal
Câncer
Enterite por radiação
Obstrução distal
Cavidade de abscesso não drenada
Corpo estranho no trajeto fistuloso
Trajeto fistuloso <2,5 cm de comprimento
Epitelização do trajeto fistuloso

As fístulas enterocutâneas são classificadas de acordo com a sua localização e o volume de débito diário. Estes fatores determinam tanto o tratamento quanto as taxas de morbidade/mortalidade. Em geral, quanto mais proximal a fístula no intestino, mais sério é o problema, com maior perda de líquido e eletrólitos. A drenagem tem uma maior capacidade digestiva, e o segmento distal não está disponível para a absorção de nutrientes. As fístulas de alto débito são aquelas que eliminam 500 mL ou mais em 24 horas. Os fatores que impedem o fechamento espontâneo das fístulas são mostrados no Quadro 48-4.

A investigação radiológica da fístula pela injeção de material de contraste hidrossolúvel através do trajeto fistuloso deve ser executada precocemente para delinear a presença e a extensão de qualquer cavidade abscedada; para se obter informação sobre o comprimento, a extensão da ruptura da parede intestinal e a localização da fístula; e para determinar se existe obstrução distal. A TC é útil em determinar se as coleções subjacentes de líquido ou de pus estão presentes. Muitas vezes, estas coleções podem ser drenadas pela via percutânea.

As principais complicações associadas às fístulas do intestino delgado incluem a sepse, a depleção de líquidos e eletrólitos, a necrose da pele no local da drenagem externa e a desnutrição. As taxas de mortalidade para os pacientes com fístulas enterocutâneas permanecem elevadas, com algumas séries relatando uma taxa de mortalidade de 15% a 20%.

Tratamento

O tratamento requer de uma drenagem controlada, em geral utilizando-se um aspirado para sucção, tratamento da sepse, prevenção da depleção de líquidos e eletrólitos, proteção da pele e uma nutrição adequada.[46] O controle do débito da fístula é mais facilmente obtido pela intubação do trato fistuloso com um dreno. A proteção da pele ao redor da abertura fistulosa é importante para prevenir a escoriação. Isto é realizado com mais facilidade utilizando-se aplicativos de Stomahesive com aplicações de óxido de zinco, unguento de pasta de alumínio ou pó de karaya. O cateter de sucção pode ser trazido para fora através da extremidade da bolsa de Stomahesive, que é cortada para se encaixar com precisão à abertura da fístula. Isto permitirá a coleta e a medida precisa do seu débito. O emprego da NPT foi um avanço importante no tratamento de pacientes com fístulas enterocutâneas e previne significativamente os problemas da desnutrição.

A depleção volumétrica que ocorre de uma fístula proximal do intestino delgado costuma representar um sério problema. Agentes que inibem a motilidade intestinal, como a codeína ou o difenoxilato, em geral não são úteis. O octreotídeo, análogo

da somatostatina de ação longa, tem sido usado em pacientes com fístulas enterocutâneas com uma redução bem-sucedida no volume de débito. Algumas séries relataram que o octreotídeo melhora significativamente a taxa de fechamento das fístulas. E, não há dúvida alguma de que o octreotídeo melhora muito os problemas associados a uma perda volumétrica maciça e permite um melhor controle do trajeto fistuloso.

Quando a sepse for controlada e a terapia nutricional for instituída, deve-se seguir um curso de tratamento clínico. Alguns advogaram um tratamento conservador por até três meses, para permitir um fechamento espontâneo. No entanto, outros mostraram que, após a sepse ser controlada, mais de 90% das fístulas do intestino delgado se fecharam num período de um mês. Menos de 10% das fístulas fecharam após dois meses e nenhuma sofreu fechamento espontâneo após três meses. Portanto, um plano razoável de tratamento seria seguir um curso conservador por quatro a seis semanas, e, neste período, se não se tiver obtido um fechamento, deve-se considerar o tratamento operatório. Este período de tratamento conservador não apenas permite que estas fístulas cicatrizem espontaneamente, mas também otimiza o estado nutricional e o controle dos locais de ferida e fístula, permitindo que a reação peritoneal e a inflamação desapareçam e desta forma tornando uma segunda operação mais fácil e segura.

A intervenção cirúrgica é realizada com mais facilidade utilizando-se como via de acesso a ferida cirúrgica prévia, tomando-se cuidado para evitar danos adicionais ao intestino aderente. A operação de preferência é a excisão do trajeto fistuloso e a ressecção segmentar do segmento do intestino envolvido e reanastomose. O fechamento simples da fístula após a remoção do trajeto fistuloso quase sempre resulta em uma recorrência da fístula. Se for encontrado um abscesso ou se a parede intestinal estiver rígida e distendida ao longo de uma grande distância, deste modo tornando a anastomose primária pouco segura, deve ser realizada a exteriorização de ambas as extremidades do intestino. Vários procedimentos de derivação também foram descritos como parte de uma abordagem em estádios, nos quais na primeira reoperação é feita a exclusão do segmento que contém a fístula e então é necessária uma outra operação para a ressecção do segmento envolvido e do trajeto fistuloso. Embora esta opção possa ser necessária em circunstâncias extremas, este certamente não é o tratamento de escolha.

Em resumo, as fístulas enterocutâneas ocorrem mais como resultado de um procedimento cirúrgico prévio. Uma vez identificadas, os estudos radiológicos precisam ser realizados para definir a localização, assim como outros fatores, como a cavidade de abscesso circunjacente ou a ruptura da parede intestinal. Isto é obtido mais diretamente por um fistulograma, apesar de que uma TC também pode ser útil em certos pacientes. Os elementos-chave para o tratamento de uma fístula enterocutânea incluem o controle da sepse, da depleção de líquidos e eletrólitos, necrose cutânea e da desnutrição. A maioria destas fístulas irá cicatrizar espontaneamente em quatro a seis semanas de tratamento clínico. Se não houver um fechamento após este período, a intervenção cirúrgica está indicada.

Pneumatose Intestinal

A pneumatose intestinal é uma doença incomum que se apresenta como múltiplos cistos cheios de gás no trato gastrointestinal. Os cistos podem estar localizados na subserosa, na submucosa e, raramente, na camada muscular e variam em tamanho, de microscópicos até vários centímetros em diâmetro. Eles podem ocorrer em qualquer porção do trato gastrointestinal, do esôfago até o reto; no entanto, são mais comuns no jejuno, seguidos pela região ileocecal e pelo cólon. As estruturas extra-intestinais, como o mesentério, o peritônio e o ligamento falciforme, também podem estar envolvidas. Há uma incidência igual entre homens e mulheres e esta condição ocorre com mais frequência da quarta até a sétima década de vida. A pneumatose nos neonatos em geral está associada à enterocolite necrosante. A causa da pneumatose intestinal não está completamente delineada. Numerosas teorias foram propostas, das quais as dos danos mecânico, mucoso, bacteriano e pulmonar parecem ser as mais promissoras.

A maioria dos casos de pneumatose intestinal está associada a doença pulmonar obstrutiva crônica ou a um estado de imunocomprometimento (p. ex., AIDS, pós-transplante, com associação de leucemia, linfoma, vasculite ou doença vascular por colagenose, e nos pacientes que recebem quimioterapia ou corticosteroides).[47] Outras doenças associadas incluem as doenças inflamatórias, obstrutivas ou infecciosas do intestino; os problemas iatrogênicos, como a endoscopia ou nos portadores de jejunostomia; a isquemia e doenças extraintestinais como o diabetes. A pneumatose que não está associada a outras lesões é denominada *pneumatose primária*.

Grosso modo, os cistos se assemelham aos linfangiomas císticos ou aos cistos hidáticos. No corte histológico, a porção envolvida tem uma aparência de colmeia. Os cistos têm paredes finas e rompem-se facilmente. A ruptura espontânea dá origem a um pneumoperitônio. Os sintomas são inespecíficos e na pneumatose associada a outros distúrbios os sintomas podem ser os da doença associada. Os sintomas na pneumatose intestinal primária, quando presentes, incluem mais comumente diarreia, dor abdominal, distensão abdominal, náuseas, vômitos, perda de peso e presença de muco nas fezes. A hematoquezia e a constipação também foram descritas. As complicações associadas à pneumatose intestinal ocorrem em aproximadamente 3% dos casos e incluem o vôlvulo, a obstrução intestinal, a hemorragia e a perfuração intestinal. Mais comumente, o pneumoperitônio ocorre nesses pacientes, em geral no intestino delgado. A peritonite é incomum. De fato, a pneumatose intestinal representa um dos poucos casos de pneumoperitônio estéril e deve ser considerada no paciente com ar livre na cavidade abdominal, mas sem evidências de peritonite.

O diagnóstico costuma ser feito radiologicamente pela radiografia simple do abdome ou pelo estudos com bário. Na radiografia simple, a pneumatose intestinal aparece como áreas radioluscentes na parede intestinal e que deve ser diferenciada do gás intestinal luminar (Fig. 48-48). A radioluscência pode ser linear ou curvilínea ou aparecer como agrupamentos semelhantes a cachos de uva ou pequenas bolhas. De qualquer maneira, os estudos contrastados com bário ou a TC podem ser utilizados para confirmar o diagnóstico. A visualização de cistos intestinais também foi descrita na ultrassonografia.

Nenhum tratamento é necessário, a menos que ocorra uma das complicações, que são raras, como sangramento retal, vôlvulo induzido pelo cisto ou pneumoperitônio. O prognóstico na maioria dos pacientes é o da doença subjacente. O ponto importante é reconhecer que a pneumatose intestinal é uma causa benigna de pneumoperitônio. O tratamento deve ser direcionado à causa subjacente e a intervenção cirúrgica deve ser indicada com base na evolução clínica do paciente.

Síndrome da Alça Cega

Esta é uma condição rara manifesta por diarreia, esteatorreia, anemia megaloblástica, perda de peso, dor abdominal e deficiências das vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K), assim como distúrbios neurológicos. A causa subjacente desta síndrome é o hipercrescimento bacteriano em áreas estagnantes do intestino delgado produzidas por estreitamentos, estenoses, fístulas ou divertículos (p. ex., jejunoileal ou divertículo de Meckel). Sob circunstâncias normais, o trato gastrointestinal superior contém

menos de 10^5 bactérias/mL, em grande parte aeróbios Gram-positivos e anaeróbios facultativos. No entanto, com a estase, o número de bactérias aumenta com proliferação excessiva de bactérias aeróbicas e anaeróbicas (bacteroides, lactobacilos anaeróbicos, coliformes e enterococos têm a possibilidade de estar presentes em números variáveis). As bactérias competem pela vitamina B_{12} produzindo deficiência sistêmica de vitamina B_{12} e anemia megaloblástica.

A síndrome pode ser confirmada por uma série de investigações laboratoriais. O crescimento bacteriano pode ser diagnosticado com culturas obtidas através de uma sonda intestinal ou por testes indiretos, como os testes respiratórios da ^{14}C-xilose ou ^{14}C-colilglicina. O uso bacteriano excessivo do substrato ^{14}C leva a um aumento no $^{14}CO_2$. Uma vez confirmado o hipercrescimento bacteriano e a esteatorreia, pode ser realizado um teste de Schilling (absorção de vitamina B_{12} marcada com ^{57}Co), o que deverá revelar um padrão de excreção urinária de vitamina B_{12} assemelhando-se ao da anemia perniciosa (uma perda urinária de 0% a 6% de vitamina B_{12} comparado com o normal de 7% a 25%). Em pacientes com uma síndrome de alça cega, a excreção da vitamina B_{12} não é alterada pelo acréscimo do fator intrínseco, mas o uso de um antibiótico de amplo espectro (p. ex., tetraciclina) deve induzir a absorção da vitamina B_{12} ao normal.

O tratamento dos pacientes com a síndrome da alça cega é a terapia com a vitamina B_{12} por via parenteral e um antibiótico de amplo espectro, mais comumente a tetraciclina ou a amoxacilina/clavulanato potássico (Augmentin). Uma alternativa é a combinação de uma cefalosporina (p. ex., cefalexina [Keflex]) e metronidazol. Se estes agentes não forem eficazes, o cloranfenicol pode ser empregado. Para a maioria dos pacientes, um curso único de terapia (sete a dez dias) é suficiente, e o paciente pode permanecer livre de sintomas por meses. Os agentes pró-cinéticos têm sido empregados sem nenhum sucesso. A correção cirúrgica da condição que produz a estagnação e a síndrome da alça cega proporciona cura permanente e é indicada naqueles pacientes que precisam uso frequente de antibióticos ou estão em terapia contínua.

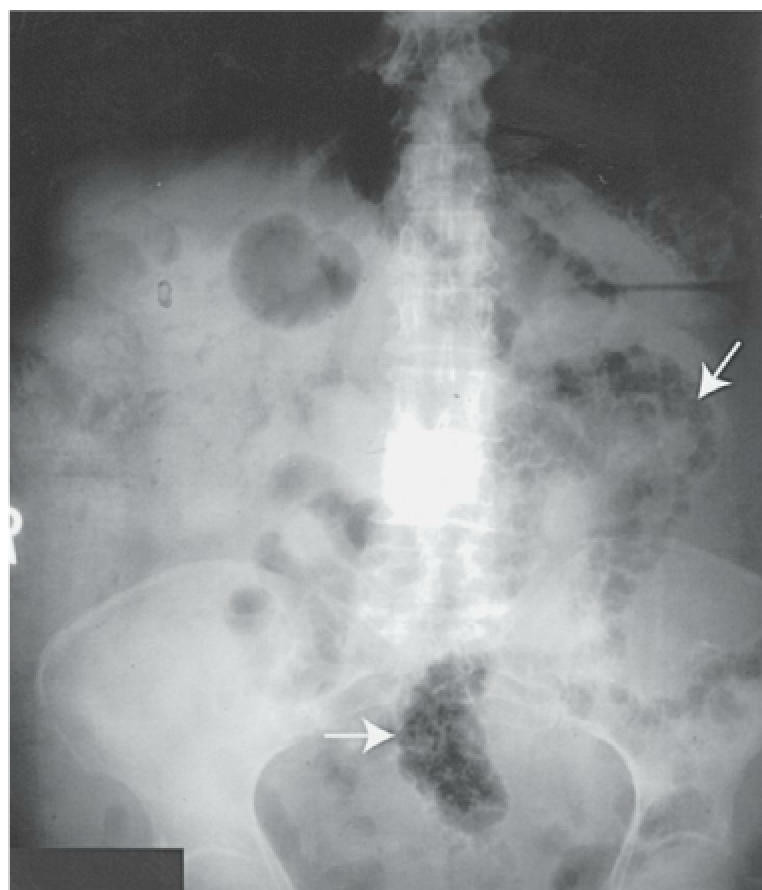


Figura 48-48 Radiografia abdominal simples demonstrando pneumomatose intestinal (*setas*). (Cortesia de Melvyn H. Schreiber, MD, The University of Texas Medical Branch.)

Enterite por Radiação

A radioterapia é comumente empregada como terapia coadjuvante para diversos cânceres abdominais e pélvicos. Além das células tumorais, no entanto, outras células de divisão rápida nos tecidos normais podem ser afetadas pela radiação. O tecido normal circunjacente como o epitélio do intestino delgado pode sofrer efeitos graves, agudos e crônicos deletérios. A quantidade de radiação parece se correlacionar com a probabilidade de desenvolvimento da enterite por radiação. Várias complicações tardias graves são incomuns se a dosagem total de radiação for menor do que 4.000 cGy; o risco de morbidade aumenta com as dosagens que excedem 5.000 cGy. Outros fatores, incluindo operações abdominais prévias, doença vascular preexistente, hipertensão, diabetes e tratamento coadjuvante com certos agentes quimioterápicos, como o 5-fluorouracil, a doxorrubicina, a dactinomicina e o metotrexato, contribuem para o desenvolvimento de enterite após os tratamentos radioativos. Um histórico prévio de laparotomia aumenta o risco de enterite, presumivelmente devido às aderências que fixam porções do intestino delgado no campo irradiado. O dano radioativo tende a ser agudo e autolimitado, com sintomas consistindo principalmente em diarreia, dor abdominal e má absorção. Os efeitos tardios da lesão pela radiação são o resultado de danos aos pequenos vasos sanguíneos da submucosa, com uma arterite obliterativa progressiva e fibrose submucosa, resultando eventualmente em trombose e em insuficiência vascular[48] (Fig. 48-49). Esta lesão pode produzir necrose e perfuração do intestino envolvido, porém, mais comumente, leva à formação de estreitamentos com sintomas de obstrução ou fístulas no intestino delgado.

A enterite pela radiação pode ser minimizada pelo ajuste dos portais e das dosagens de radiação para se administrar um

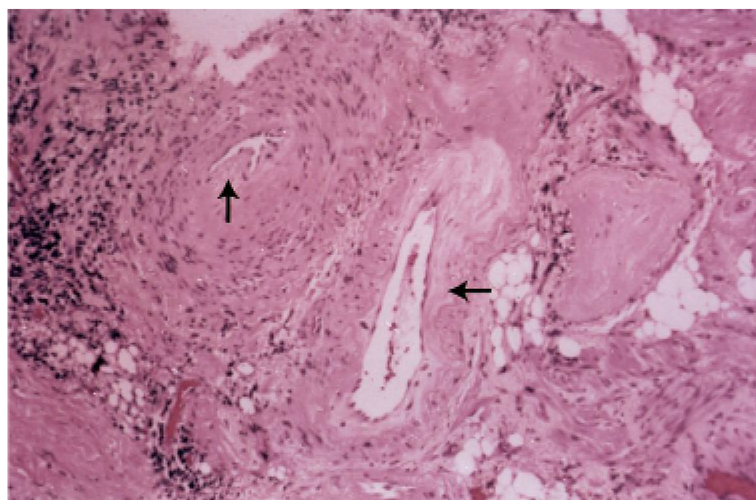


Figura 48-49 Fotomicrografia do íleo de um paciente com ulceração e estenose secundária a uma enterite por radiação. Note a arterite obliterativa, as paredes arteriais espessadas e a fibrose submucosa (*setas*), que são achados característicos da lesão crônica pela radiação. (Cortesia de Mary R. Schwartz, Dra., Baylor College of Medicine.)

tratamento específico ao tumor e não aos tecidos circunjacentes. A colocação de marcadores radiopacos, como os clipes de titânio, no momento da intervenção cirúrgica, facilita uma melhor delimitação do tratamento radioterápico. Os métodos utilizados para excluir o intestino delgado do campo de radiação incluem a reperitonealização, a transposição omental e a colocação de telas absorvíveis.

Também foram descritas numerosas intervenções farmacológicas para a redução dos efeitos colaterais da enterite pela radiação. O sucralfato mostrou-se valioso na prevenção da diarreia associada à radiação abdominal. A superóxido dismutase, um eliminador de radicais livres também, tem sido empregada com sucesso. Outros compostos incluem o glutation, os antioxidantes (p. ex., vitamina A, vitamina E, β-caroteno) e os antagonistas da histamina. O agente radioprotetor mais eficaz parece ser o amifostine (WR-2721), um composto sulfidrílico que é convertido intracelularmente em um metabólito ativo, o WR-1065, que, por sua vez, se liga aos radicais livres e protege a célula da lesão radioativa. Outros agentes que podem se mostrar úteis na prevenção dos sintomas agudos da enterite aguda pela radiação incluem as fórmulas enterais enriquecidas pela glutamina e os hormônios bombesina, hormônio do crescimento, peptídeo 2 semelhante ao glucagon e o fator de crescimento semelhante à insulina, que demonstraram eficácia em estudos experimentais na prevenção ou na redução dos sintomas associados à enterite radioativa.

O tratamento da enterite radioativa aguda é direcionado para o controle dos sintomas. Os antiespasmódicos e os analgésicos podem aliviar a dor abdominal e a cólica, e a diarreia em geral responde aos opiáceos ou outros agentes antidiarreicos. O emprego dos corticosteroides para a enterite de radiação aguda é de valor duvidoso. A manipulação dietética, inclusive uma dieta elementar oral, tem sido também defendida na melhora dos efeitos agudas da enterite por radiação, entretanto, apresenta resultados conflitantes.

A intervenção cirúrgica pode ser necessária em um subgrupo de pacientes com os efeitos crônicos da enterite pela radiação. Este subgrupo de pacientes representa apenas uma pequena percentagem (2% a 3%) do número total de pacientes que receberam uma irradiação abdominal ou pélvica. As indicações para a operação incluem obstrução, formação de fístulas, perfuração e sangramento, com a obstrução sendo a apresentação mais comum. Os procedimentos cirúrgicos incluem uma derivação ou uma ressecção com reanastomose. Os defensores dos procedimentos de derivação acreditam que este procedimento seja mais seguro e controla melhor os sintomas do que a ressecção. Os defensores da ressecção julgam que as elevadas taxas de morbidade e mortalidade previamente relatadas com a ressecção e reanastomose refletem ressecção inadequada e anastomose de um intestino lesado. Em pacientes que se apresentam com obstrução, deve ser evitada uma lise extensa das aderências. Quando a obstrução é devida a alças intestinais rígidas e fixas na pelve é melhor derivá-las. Se a ressecção e a reanastomose forem planejadas, pelo menos uma das extremidades da anastomose deve ser proveniente do intestino fora do campo de irradiação. Uma incidência tão elevada quanto 50% de deiscência anastomótica foi relatada após a ressecção e a anastomose envolvendo segmentos lesados do intestino, devido à péssima qualidade de cicatrização do tecido irradiado. Os achados macroscópicos podem não ser precisos na avaliação da extensão completa do dano radioativo. Cortes de congelação e a fluxometria com Doppler laser foram empregados para ajudar na ressecção e na anastomose. No entanto, os relatos da utilidade clínica destas técnicas foram conflitantes. A perfuração intestinal deve ser tratada com ressecção e anastomose. Quando se acredita que a reanastomose não é segura, as extremidades devem ser exteriorizadas.

A enterite pela radiação pode ser um processo patológico inexorável. Quase a metade dos pacientes que sobrevivem à sua primeira laparotomia para uma lesão intestinal por radiação necessita de uma operação adicional. Mais de 25% destes pacientes morrem devido à enterite ou pelas complicações do tratamento.

Síndrome do Intestino Curto

A síndrome do intestino curto resulta de um comprimento total de intestino delgado que é inadequado para manter a nutrição. Setenta e cinco por cento dos casos ocorrem após uma ressecção intestinal maciça.[49] No adulto, a oclusão mesentérica, o vôlvulo do intestino médio e a ruptura traumática dos vasos mesentéricos superiores são as causas mais frequentes. Múltiplas ressecções sequenciais, mais associadas à doença de Crohn recorrente, são responsáveis por 25% dos casos. Em neonatos, a causa mais comum é a ressecção intestinal secundária à enterocolite necrosante. Os achados clínicos da síndrome do intestino curto incluem diarreia, deficiência de líquidos e eletrólitos, e desnutrição. Outras complicações incluem aumento na incidência de cálculos biliares, devido a uma interrupção da circulação êntero-hepática e de nefrolitíase pela hiperoxalúria. Deficiências nutricionais específicas precisam ser prevenidas, e os níveis têm de ser monitorados; estes nutrientes incluem o ferro, magnésio, zinco, cobre e as vitaminas. A probabilidade de que um paciente com síndrome do intestino curto fique permanentemente dependente de uma NPT supostamente é influenciada pelo comprimento, localização e viabilidade do intestino remanescente. Nos pacientes com síndrome do intestino curto, os níveis pós-absortivos de citrulina plasmática, um aminoácido não proteico produzido pela mucosa intestinal, podem fornecer um indicador para diferenciar a falência intestinal transitória de uma permanente.

O intestino tem a notável capacidade de se adaptar após a ressecção; em muitas instâncias, este processo de adaptação, chamado *hiperplasia adaptativa*, previne de forma efetiva complicações graves resultantes da área de superfície acentuadamente diminuída que fica disponível para a absorção e digestão. No entanto, qualquer mecanismo adaptativo pode ser sobrepujado e a adaptação pode ser inadequada, houver grande perda intestinal. Apesar de haver uma considerável variação individual, a ressecção de até 70% do intestino delgado em geral pode ser tolerada se o íleo terminal e a válvula ileocecal forem preservados. Mas o comprimento, no entanto, não é o único fator determinante das complicações relacionadas com a ressecção do intestino delgado. Por exemplo, se os dois terços distais do íleo, inclusive a válvula ileocecal, forem ressecados, podem ocorrer anomalias significativas na absorção dos sais biliares e da vitamina B_{12}, resultando em diarreia e anemia, apesar de apenas 25% do comprimento total do intestino delgado terem sido removidos. A ressecção do intestino proximal é muito mais bem tolerada do que a ressecção distal, pois o íleo pode adaptar-se e aumentar a sua capacidade absortiva de forma mais eficiente do que o jejuno.

Tratamento

O aspecto mais importante a ser considerado é a prevenção. Em pacientes com doença de Crohn, devem ser realizadas as ressecções limitadas à complicação em particular. Além disso, durante a operação para problemas relacionados com a isquemia intestinal, a menor ressecção possível deve ser realizada, e, se necessário, devem ser executadas intervenções cirúrgicas para uma segunda visualização para permitir que o intestino isquêmico se demarque, desta forma prevenindo uma ressecção desnecessariamente extensa.

Após uma ressecção maciça do intestino delgado, o curso do tratamento pode ser dividido em fases precoce e tardia. Na fase precoce, o tratamento é primariamente direcionado para o controle da diarreia, reposição de líquidos e eletrólitos e instituição imediata de NPT.[50] As perdas volumétricas podem exceder 5 L/dia, e deve haver uma monitoração da ingesta e do débito, com uma reposição adequada. A diarreia nesta fase aguda pode ter múltiplas causas. Por exemplo, a hipergastrinemia e a hipersecreção gástrica ocorrem após uma resssecção intestinal maciça e contribuem para a diarreia após uma ressecção intestinal delgada maciça. A hipersecreção ácida pode ser tratada com antagonistas do receptor H_2 ou os bloqueadores da bomba de prótons, como o omeprazol. A diarreia também pode ser causada pela ressecção ileal, resultando em uma perturbação na circulação êntero-hepática e quantidades excessivas de sais biliares no cólon. A colestiramina pode ser benéfica quando a diarreia está relacionada com os efeitos catárticos dos sais biliares não absorvidos no cólon. Além disso, o emprego judicioso de agentes que inibem a motilidade intestinal (p. ex., codeína e difenoxilato) pode ser útil. O análogo da somatostatina de ação longa, o octreotídeo, também parece reduzir a diarreia durante a fase inicial da síndrome de intestino curto. Alguns estudos sugerem que o octreotídeo pode inibir a adaptação do intestino; no entanto, outros estudos não confirmaram este efeito deletério.

Assim que o paciente se recuperar, a nutrição enteral deve ser iniciada, de modo que a adaptação intestinal possa ser iniciada precocemente e prosseguir com sucesso.[51] Os tipos mais comuns de dietas enterais são as dietas elementares (Vivonex, Flexical) ou poliméricas (Isocal, Ensure). Existe controvérsia quanto à melhor dieta para estes pacientes. Inicialmente uma dieta com alto teor de carboidratos e alto teor proteico é apropriada para maximizar a absorção. Os produtos derivados do leite devem ser evitados, e a dieta deve ser iniciada a concentrações iso-osmolares e com pequenas quantidades. Conforme o intestino se adapta, a osmolalidade, o volume e o conteúdo calórico podem ser aumentados. A provisão de nutrientes nas suas formas mais simples é uma parte importante do tratamento. Os açúcares simples, os dipeptídeos e os tripeptídeos são rapidamente absorvidos do trato gastrointestinal. A redução na gordura dietética há muito tem sido considerada como importante no tratamento dos pacientes com síndrome do intestino curto. A suplementação da dieta com 100 g ou mais de gordura, no entanto, deve ser realizada, com o uso de triglicerídeos de cadeia média, que são absorvidos no intestino proximal. Deve-se fornecer uma suplementação de vitaminas, especialmente das vitaminas lipossolúveis, assim como de cálcio, magnésio e zinco. O papel dos hormônios administrados sistemicamente e da glutamina por via enteral está sendo avaliado. Os hormônios neurotensina, bombesina e o peptídeo semelhante ao glucagon-2 (GLP-2) demonstraram um acentuado crescimento da mucosa em vários estudos experimentais e mostraram prevenir a atrofia intestinal associada à NPT; a terapia de combinação parece mais eficaz do que a administração dos agentes isolados. Além disso, estudos clínicos limitados usando o GLP-2 mostram melhor absorção intestinal e melhor status nutricional em pacientes com síndrome do intestino curto.[52]

Dois outros hormônios não derivados do intestino que foram extensamente avaliados em diversos estudos experimentais e clínicos incluem o hormônio do crescimento e o fator de crescimento I semelhante à insulina.[53] Em um estudo não controlado, Byrne e colaboradores empregaram uma combinação de hormônio do crescimento, glutamina e uma dieta modificada e demonstraram uma redução ou eliminação da necessidade da NPT em alguns pacientes refratários com síndrome do intestino curto grave e dependência da NPT.[54] No entanto, em um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, Scolapio e colaboradores demonstraram apenas discreta melhora na absorção dos eletrólitos, porém nenhuma melhora na morfologia do intestino delgado, perdas nas fezes, ou absorção de macronutrientes usando a combinação de glutamina e hormônio do crescimento.[55] Em contraste, um estudo feito por Seguy e colaboradores sugeriu que um curso de três semanas de hormônio do crescimento, em baixas doses, melhorava significativamente a absorção intestinal nos pacientes dependentes de NPT.[56] Devido aos resultados conflitantes nestes estudos, a eficácia potencial deste tratamento nos pacientes dependentes de NPT permanece indefinida. A combinação de diversos hormônios tróficos com a glutamina e uma dieta modificada podem se mostrar mais eficazes neste grupo de pacientes.

Numerosas estratégias cirúrgicas foram tentadas em pacientes que estejam cronicamente dependentes da NPT com sucesso limitado; estas incluem procedimentos para retardar o trânsito intestinal, para aumentar a área absortiva e além do transplante do intestino delgado.[57] Métodos para retardar o trânsito intestinal incluem a construção de diversas válvulas e esfíncteres, mas com resultados inconsistentes. Foram contruídos segmentos antiperistálticos do intestino delgado para lentificar o trânsito, desta forma permitindo um tempo adicional de contato para a absorção de nutrientes e de líquidos. Foram descritos sucessos relativos com esta técnica. Outros procedimentos, como a interposição colônica, criação de bolsas intestinais e o marca-passo elétrico retrógrado, foram tentados, mas constatou-se que eles não apresentavam sucesso em humanos e foram, em sua maior parte, abandonados. Os procedimentos cirúrgicos para aumentar a área absortiva incluem o afilamento do intestino e o procedimento de alongamento originalmente descrito por Bianchi.[57] Este procedimento melhora a função intestinal pela correção da dilatação e da peristalse ineficaz do intestino remanescente, assim como duplicando o comprimento intestinal enquanto se preserva a área de superfície mucosa. Apesar de ser benéfica em pacientes selecionados, as complicações em potencial podem incluir a necrose de segmentos seccionados e deiscências anastomóticas.

O transplante intestinal melhorou com a introdução do novo agente imunossupressor tacrolimus (FK506).[58] Os procedimentos de transplante intestinal têm incluído primariamente enxertos isolados de intestino delgado e enxertos combinados de intestino delgado-fígado com alguns enxertos de grupo mais extensos em uma grande série relatada pelo International Intestinal Transplant Registry. Sob o tratamento com tacrolimus, as taxas de sobrevida em 1 ano do enxerto e do paciente foram de 65% e de 83%, respectivamente para o transplante intestinal isolado, e 65% e 68% para o transplante de fígado/intestino delgado. Setenta e oito por cento dos 86 sobreviventes nesta série interromperam a NPT e estavam recebendo nutrição oral. A maior experiência nos Estados Unidos provém da Universidade de Pittsburgh, onde a taxa relatada de sobrevida do paciente foi de 72% em um ano, 53% em dois anos e 42% em três anos. Atualmente, o transplante do fígado/intestino delgado tem uma taxa de sobrevida similar à dos transplantes renal e cardíaco. Os desafios do transplante do intestino delgado continuam sendo a necessidade de melhor imunossupressão e uma detecção mais precoce da rejeição. Uma alternativa ao transplante intestinal é o transplante de célula-tronco mucosa, que envolve o transplante de enterócitos em uma biomatriz e a obtenção da regeneração da mucosa intestinal. Este procedimento, no máximo, é preliminar, mas mostrou-se promissor em estudos experimentais.

Compressão Vascular do Duodeno

A compressão vascular do duodeno, também conhecida como *síndrome da artéria mesentérica superior* ou *síndrome de*

Wilkie, é uma condição rara caracterizada pela compressão da terceira porção do duodeno pela artéria mesentérica superior, conforme ela passa sobre esta porção do duodeno. Os sintomas incluem náuseas e vômitos, distensão abdominal, perda de peso e dor epigástrica pós-prandial, que varia de intermitente a constante, dependendo da gravidade da obstrução intestinal. A perda de peso costuma ocorrer antes do início dos sintomas e contribui para a síndrome.

Esta síndrome é observada com mais frequência em indivíduos astênicos jovens, com as mulheres sendo mais comumente afetadas do que os homens. Os fatores predisponentes para a compressão vascular do duodeno, exceto a perda de peso, incluem a imobilização em posição supina, a escoliose e a colocação de um molde de gesso corporal (algumas vezes chamada de *síndrome do gesso*). Observou-se uma associação entre a compressão vascular do duodeno e a úlcera péptica. A compressão vascular do duodeno foi relatada em associação de anorexia nervosa, e após proctocolectomia e anastomose anal em bola em J, ressecção de uma malformação arteriovenosa da medula espinhal, reparo de um aneurisma aórtico abdominal e procedimentos ortopédicos, em geral operações da coluna vertebral. Um relato da literatura descreve uma família com preponderância à compressão vascular do duodeno.

O diagnóstico desta condição é feito por meio de séries gastrointestinais superiores contrastadas com bário (Fig. 48-50) ou duodenografia hipotônica, que demonstra uma cessação abrupta ou quase total do fluxo do bário do duodeno para o jejuno. A TC tem sido útil em certas circunstâncias. O tratamento desta síndrome varia. As medidas conservadoras são tentadas inicialmente e têm sido cada vez mais bem-sucedidas como tratamento definitivo. O tratamento cirúrgico de escolha para a compressão vascular do duodeno é a duodenojejunostomia.

Figura 48-50 **Radiografia com bário demonstra obstrução da terceira porção do duodeno secundária a uma compressão pela artéria mesentérica superior, como consequência de uma lesão por queimaduras.** (Adaptado de Reckler JM, Bruck HM, Munster AM et al: Superior mesenteric artery syndrome as a consequence of burn injury. J Trauma 12:979-985, 1972.)

Referências Selecionadas

Becker JM, Dayton MT, Fazio VW, et al: Prevention of post-operative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane.: A prospective, randomized, double-blind multicenter study. J Am Coll Surg 183:297-306, 1996.

Estudo prospectivo mostrando menos aderências com uma membrana baseada em hialuronato. Esse é o primeiro estudo clínico randomizado a sugerir uma redução da formação de aderência usando essas membranas.

Bianchi A: From the cradle to enteral autonomy: The role of autologous gastrointestinal reconstruction. Gastroenterology 130:S138-146, 2006.

Revisão concisa do papel de procedimentos de extensão do intestino como estratégia operatória para o tratamento da síndrome do intestino curto. Essa revisão é escrita por um dos inovadores dessas técnicas.

Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD: Regional ileitis: A pathologic and clinical entity. JAMA 99:1323-1329, 1932.

Esse artigo fundamental cristaliza sucintamente o curso clínico, o diagnóstico diferencial e os achados patológicos da ileíte regional em adultos jovens. Apesar de outros termos terem sido empregados para este processo patológico, com base nas descrições deste artigo clássico, a doença de Crohn se tornou universalmente aceita com este nome.

Cullen JJ, Kelly KA, Moir CR, et al: Surgical management of Meckel's diverticulum: An epidemiologic, population-based study. Ann Surg 220: 564-569, 1994.

Esse estudo, que foi uma análise cuidadosamente realizada, epidemiológica, com base populacional, desafia o dogma prévio de ressecção seletiva de um divertículo de Meckel incidentalmente descoberto no paciente adulto.

DeCosse JJ, Rhodes RS, Wentz WB, et al: The natural history and management of radiation induced injury of the gastrointestinal tract. Ann Surg 170:369-384, 1969.

Esse relato, apresentado no encontro anual do American Surgical Association, em 1969, é um artigo fundamental que delineia claramente as características clínicas, as complicações e o tratamento dos pacientes com enterite por radiação.

Hayanga AJ, Bass-Wilkins K, Bulkley GB: Current management of small-bowel obstruction. Adv Surg 39:1-33, 2005.

Essa revisão recente resume as modalidades atuais para diagnóstico e tratamento da obstrução do intestino delgado.

Korzenik JR, Podolsky DK: Evolving knowledge and therapy of inflammatory bowel disease. Nat Rev Drug Discov 5:197-209, 2005.

Revisão recente sucinta que oferece uma sinopse atualizada do tratamento atual e emergente da IBD.

Sarr MG, Bulkley GB, Zuidema GD: Preoperative recognition of intestinal strangulation obstruction: Prospective evaluation of diagnostic capability. Am J Surg 145:176-182, 1983.

Importante estudo que mostra claramente que nenhum teste diagnóstico ou estudo pode predizer acuradamente estrangulamento do intestino. Todos os estagiários em cirurgia deveriam ler este estudo.

Thomas RP, Hellmich MR, Townsend CM Jr, Evers BM: Role of gastrointestinal hormones in the proliferation of normal and neoplastic tissues. Endocr Rev 24:571-599, 2003.

Essa revisão resume os efeitos dos diversos hormônios gastrointestinais sobre o crescimento dos tecidos normais e dos cânceres gastrointestinais; são discutidas as possíveis opções de tratamento.

Woodside KJ, Townsend CM, Jr., Evers BM: Current management of gastrointestinal carcinoid tumors. J Gastrointest Surg 8:742-756, 2004.

Visão completa dos tumores carcinoides gastrointestinais e as estratégias atuais de tratamento.

Referências

1. Moore KL, Persaud TVN: The digestive system. In Moore KL, Persaud TVN (eds): The Developing Human: Clinically Oriented Embryology, 7th ed. Philadelphia, Elsevier, 2003, pp 255-286.
2. Chung DH, Evers BM: The digestive system. In O'Leary J (ed): The Physiologic Basis of Surgery, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002, pp 457-490.
3. Englander EW, Greeley JGH: Postpyloric gastrointestinal peptides. In Johnson LR (ed): Physiology of the Gastrointestinal Tract, 4th ed. San Diego: Elsevier, 2005, pp 121-160.
4. Thomas RP, Hellmich MR, Townsend CM Jr, et al: Role of gastrointestinal hormones in the proliferation of normal and neoplastic tissues. Endocr Rev 24:571-599, 2003.
5. Dockray GJ: Gastrointestinal hormones: Gastrin, cholecystokinin, somatostatin, and ghrelin. In Johnson LR (ed): Physiology of the Gastrointestinal Tract, 4th ed. San Diego, Elsevier, 2005, pp 91-120.
6. Gariepy CE, Dickinson CJ: Translation and posttranslation processing of gastrointestinal peptides. In Johnson LR (ed): Physiology of the Gastrointestinal Tract, 4th ed. San Diego, Elsevier, 2005, pp 31-62.
7. Wangensteen OH: Historical aspects of the management of acute intestinal obstruction. Surgery 65:363-383, 1969.
8. Hayanga AJ, Bass-Wilkins K, Bulkley GB: Current management of small-bowel obstruction. Adv Surg 39:1-33, 2005.
9. Mak SY, Roach SC, Sukumar SA: Small bowel obstruction: Computed tomography features and pitfalls. Curr Probl Diagn Radiol 35:65-74, 2006.
10. Maglinte DD, Heitkamp DE, Howard TJ, et al: Current concepts in imaging of small bowel obstruction. Radiol Clin North Am 41:263-283, 2003.
11. Schmidt S, Felley C, Meuwly JY, et al: CT enteroclysis: Technique and clinical applications. Eur Radiol 16:648-660, 2006.
12. Sarr MG, Bulkley GB, Zuidema GD: Preoperative recognition of intestinal strangulation obstruction: Prospective evaluation of diagnostic capability. Am J Surg 145:176-182, 1983.
13. Nagle A, Ujiki M, Denham W, et al: Laparoscopic adhesiolysis for small bowel obstruction. Am J Surg 187:464-470, 2004.
14. Szomstein S, Lo Menzo E, Simpfendorfer C, et al: Laparoscopic lysis of adhesions. World J Surg 30:535-540, 2006.
15. Childs WA, Phillips RB: Experience with intestinal plication and a proposed modification. Ann Surg 152:258-265, 1960.
16. Sprouse LR 2nd, Arnold CI, Thow GB, et al: Twelve-year experience with the Thow long intestinal tube: A means of preventing postoperative bowel obstruction. Am Surg 67:357-360, 2001.
17. Becker JM, Dayton MT, Fazio VW, et al: Prevention of postoperative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane: A prospective, randomized, double-blind multicenter study. J Am Coll Surg 183:297-306, 1996.
18. Vrijland WW, Tseng LN, Eijkman HJ, et al: Fewer intraperitoneal adhesions with use of hyaluronic acid-carboxymethylcellulose membrane: a randomized clinical trial. Ann Surg 235:193-199, 2002.
19. Sajja SB, Schein M: Early postoperative small bowel obstruction. Br J Surg 91:683-691, 2004.
20. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD: Regional ileitis: A pathologic and clinical entity. JAMA 99:1323-1329, 1932.
21. Sartor RB: Mechanisms of disease: Pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 3:390-407, 2006.
22. Hanauer SB: Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. Inflamm Bowel Dis 12(Suppl 1):S3-9, 2006.
23. Gaya DR, Russell RK, Nimmo ER, et al: New genes in inflammatory bowel disease: Lessons for complex diseases? Lancet 367:1271-1284, 2006.
24. Ahmed FE: Role of genes, the environment and their interactions in the etiology of inflammatory bowel diseases. Expert Rev Mol Diagn 6:345-363, 2006.
25. Jess T, Gamborg M, Matzen P, et al: Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: A meta-analysis of population-based cohort studies. Am J Gastroenterol 100:2724-2729, 2005.
26. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, et al: European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. Gut 55(Suppl 1):i1-15, 2006.
27. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P: Emerging biological treatments in inflammatory bowel diseases. Dig Dis 24:131-136, 2006.
28. Domenech E: Inflammatory bowel disease: Current therapeutic options. Digestion 73(Suppl 1):67-76, 2006.
29. Gionchetti P, Rizzello F, Lammers KM, et al: Antibiotics and probiotics in treatment of inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 12:3306-3313, 2006.
30. Sandborn WJ: What's new: Innovative concepts in inflammatory bowel disease. Colorectal Dis 8(Suppl 1):3-9, 2006.
31. Hommes DW, Oldenburg B, van Bodegraven AA, et al: Guidelines for treatment with infliximab for Crohn's disease. Neth J Med 64:219-229, 2006.
32. Bratcher JM, Korelitz BI: Toxicity of infliximab in the course of treatment of Crohn's disease. Expert Opin Drug Saf 5:9-16, 2006.
33. Korzenik JR, Podolsky DK: Evolving knowledge and therapy of inflammatory bowel disease. Nat Rev Drug Discov 5:197-209, 2006.
34. O'Sullivan M, O'Morain C: Nutrition in inflammatory bowel disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol 20:561-573, 2006.
35. Hancock L, Windsor AC, Mortensen NJ: Inflammatory bowel disease: The view of the surgeon. Colorectal Dis 8(Suppl 1):10-14, 2006.
36. Rutgeerts P: Strategies in the prevention of post-operative recurrence in Crohn's disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol 17:63-73, 2003.
37. Blanchard DK, Budde JM, Hatch GF 3rd, et al: Tumors of the small intestine. World J Surg 24:421-429, 2000.
38. Eliakim AR: Video capsule endoscopy of the small bowel (PillCam SB). Curr Opin Gastroenterol 22:124-127, 2006.
39. Berman J, O'Leary TJ: Gastrointestinal stromal tumor workshop. Hum Pathol 32:578-582, 2001.
40. DeMatteo RP: The GIST of targeted cancer therapy: A tumor (gastrointestinal stromal tumor), a mutated gene (c-kit), and a molecular inhibitor (STI571). Ann Surg Oncol 9:831-839, 2002.
41. Jackson LN, Evers BM: Gastrointestinal lymphomas. In Yeo CJ (ed): Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2007, pp 1199-1212.
42. van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, et al: Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: A phase I study. Lancet 358:1421-1423, 2001.
43. Woodside KJ, Townsend CM Jr, Evers BM: Current management of gastrointestinal carcinoid tumors. J Gastrointest Surg 8:742-756, 2004.
44. Soltero MJ, Bill AH: The natural history of Meckel's diverticulum and its relation to incidental removal: A study of 202 cases of

diseased Meckel's diverticulum found in King County, Washington, over a fifteen year period. Am J Surg 132:168-173, 1976.
45. Cullen JJ, Kelly KA, Moir CR, et al: Surgical management of Meckel's diverticulum: An epidemiologic, population-based study. Ann Surg 220:564-569, 1994.
46. Evenson AR, Fischer JE: Current management of enterocutaneous fistula. J Gastrointest Surg 10:455-464, 2006.
47. Braumann C, Menenakos C, Jacobi CA: Pneumatosis intestinalis: A pitfall for surgeons? Scand J Surg 94:47-50, 2005.
48. DeCosse JJ, Rhodes RS, Wentz WB, et al: The natural history and management of radiation-induced injury of the gastrointestinal tract. Ann Surg 170:369-384, 1969.
49. Buchman AL: Etiology and initial management of short bowel syndrome. Gastroenterology 130:S5-S15, 2006.
50. Matarese LE, Steiger E: Dietary and medical management of short bowel syndrome in adult patients. J Clin Gastroenterol 40:S85-93, 2006.
51. Tappenden KA: Mechanisms of enteral nutrient-enhanced intestinal adaptation. Gastroenterology 130:S93-99, 2006.
52. Jeppesen PB: Glucagon-like peptide-2: Update of the recent clinical trials. Gastroenterology 130:S127-131, 2006.
53. Scolapio JS: Short bowel syndrome: Recent clinical outcomes with growth hormone. Gastroenterology 130:S122-126, 2006.
54. Byrne, TA, Morrissey TB, Nattakom TV, et al: Growth hormone, glutamine, and a modified diet enhance nutrient absorption in patients with severe short bowel syndrome. JPEN 19:296-302, 1995.
55. Scolapio JS, Camilleri M, Fleming CR, et al: Effect of growth hormone, glutamine, and diet on adaptation in short bowel patients: A randomized, controlled study. Gastroenterology 113:1074-1081, 1997.
56. Seguy D, Vahedi K, Kapel N, et al: Low-dose growth hormone in adult home parenteral nutrition–dependent short bowel patients: A positive study. Gastroenterology 124:293-302, 2003.
57. Bianchi A: From the cradle to enteral autonomy: The role of autologous gastrointestinal reconstruction. Gastroenterology 130:S138-146, 2006.
58. Abu-Elmagd KM: Intestinal transplantation for short bowel syndrome and gastrointestinal failure: Current consensus, rewarding outcomes, and practical guidelines. Gastroenterology 130:S132-137, 2006.

49 CAPÍTULO

O Apêndice

John Maa, MD e Kimberly S. Kirkwood, MD

Cerca de 8% das pessoas nos países ocidentais têm apendicite em algum momento de suas vidas, com uma incidência máxima entre 10 e 30 anos de idade.[1] A apendicite aguda é a emergência cirúrgica geral mais comum, e a intervenção cirúrgica precoce melhora os resultados. O diagnóstico de apendicite pode ser enganoso, sendo importante um alto grau de suspeita para prevenir complicações graves dessa doença.

EMBRIOLOGIA E ANATOMIA

O apêndice, o íleo e o cólon ascendente derivam todos do intestino médio. O apêndice aparece primeiro na oitava semana de gestação como uma bolsa para fora do ceco e gradualmente gira para uma localização mais medial, conforme o intestino gira e o ceco torna-se fixo no quadrante inferior direito.

A artéria apendicular, um ramo da artéria ileocólica, supre o apêndice. O exame histológico do apêndice indica que as células caliciformes, que produzem muco, estão espalhadas por toda a mucosa. A submucosa contém folículos linfoides, o que leva à especulação de que o apêndice deve ter uma função imunológica importante, ainda que indefinida, no início do desenvolvimento. Os linfáticos drenam para os linfonodos ileocólicos anteriores. Em adultos, o apêndice não tem nenhuma função conhecida.

O comprimento do apêndice varia de 2 a 20 cm, e o comprimento médio em adultos é de 9 cm. A base do apêndice localiza-se na convergência da tênia ao longo da face inferior do ceco, e essa relação anatômica facilita a identificação do apêndice na operação. A ponta do apêndice pode situar-se em uma variedade de locais. A localização mais comum é retrocecal, mas dentro da cavidade peritoneal. Ela é pélvica em 30% e retroperitoneal em 7% da população.[2] A variedade de localizações da ponta do apêndice provavelmente explica a miríade de sintomas que são atribuíveis ao apêndice inflamado.

APENDICITE

Perspectiva Histórica

Em 1886, Reginald Fitz, de Boston, identificou corretamente o apêndice como a causa primária de inflamação do quadrante inferior direito. Ele cunhou o nome *apendicite* e recomendou tratamento cirúrgico precoce da doença. Richard Hall relatou a primeira sobrevivência de um paciente após a remoção de um apêndice perfurado, o que lançou atenção focalizada sobre o tratamento cirúrgico da apendicite aguda. Em 1889, Chester McBurney descreveu dor migratória característica, bem como localização da dor ao longo de uma linha oblíqua a partir da espinha ilíaca superior anterior até o umbigo. McBurney descreveu uma incisão que divide músculo do quadrante inferior direito para retirada do apêndice em 1894. A taxa de mortalidade da apendicite melhorou com a disseminação do uso de antibióticos de amplo espectro na década de 1940. Avanços recentes têm incluído melhores estudos diagnósticos pré-operatórios, procedimentos radiológicos intervencionistas para drenar abscessos periapendiculares estabelecidos e o uso da laparoscopia para confirmar o diagnóstico e excluir outras causas de dor abdominal. A apendectomia laparoscópica foi relatada primeiro pelo ginecologista Kurt Semm, em 1982, mas só ganhou aceitação ampla nos últimos anos.

Fisiopatologia

Acredita-se que a obstrução da luz seja a maior causa de apendicite aguda.[2] Isso pode dever-se a fezes espessadas (fecalito e apendicolito), hiperplasia linfoide, matéria vegetal ou sementes, parasitos ou uma neoplasia. A luz do apêndice é pequena com relação ao seu comprimento, e essa configuração pode predispor a obstrução de alça fechada. A obstrução da luz apendicular contribui para o supercrescimento bacteriano, e a secreção continuada de muco causa distensão intraluminal e maior pressão da parede. A distensão luminal produz a sensação de dor visceral experimentada pelo paciente como dor periumbilical. O dano subsequente da drenagem venosa e linfática leva a isquemia mucosa. Esses achados em combinação promovem um processo inflamatório localizado que pode evoluir para gangrena e perfuração. A inflamação do peritônio adjacente dá origem a dor localizada no quadrante inferior direito. Embora exista variabilidade considerá-

vel, a perfuração ocorre tipicamente após pelo menos 48 horas do início dos sintomas e se acompanha por uma cavidade de abscesso emparedada pelo intestino delgado e pelo omento. Raramente, ocorre perfuração livre do apêndice na cavidade peritoneal que pode ser acompanhada de peritonite e choque séptico e pode ser complicada pela formação subsequente de múltiplos abscessos intraperitoneais.

Bacteriologia

A flora no apêndice normal é muito semelhante à do cólon, com uma variedade de bactérias aeróbicas e anaeróbicas facultativas. A natureza polimicrobiana da apendicite perfurada está bem estabelecida. *Escherichia coli, Streptococcus viridans* e espécies de *Bacteroides* e *Pseudomonas* são frequentemente isolados, e muitos outros microrganismos podem ser cultivados (Tabela 29-1). Entre os pacientes com apendicite não perfurada aguda, as culturas do líquido peritoneal em geral são negativas e têm uso limitado. Entre os pacientes com apendicite perfurada, as culturas do líquido peritoneal têm mais probabilidade de serem positivas, revelando bactéria colônica com sensibilidades previsíveis.[3] Como é raro que os achados alterem a seleção ou a duração do uso de antibiótico, alguns autores têm desafiado a prática tradicional de obter culturas.[3,4]

Diagnóstico

História

A apendicite precisa ser considerada no diagnóstico diferencial de quase todo paciente com dor abdominal aguda. O diagnóstico precoce ainda é o objetivo clínico mais importante em pacientes com suspeita de apendicite e pode ser feito primariamente com base no histórico e no exame físico na maioria dos casos. A apresentação típica começa com dor periumbilical (decorrente da ativação dos neurônios aferentes viscerais), seguida por anorexia e náusea. A dor localiza-se, então, no quadrante inferior direito conforme o processo inflamatório evolui para envolver o peritônio parietal sobrejacente do apêndice. Esse padrão clássico de dor migratória é o sintoma mais confiável de apendicite aguda.[5] Um acesso de vômito pode ocorrer, ao contrário dos acessos repetidos de vômito que tipicamente acompanham a gastroenterite viral ou a obstrução do intestino delgado. Surge febre, seguida pelo desenvolvimento de leucocitose. Essas características clínicas podem variar. Por exemplo, nem todos os pacientes tornam-se anoréxicos. Em consequência, a sensação de fome no paciente adulto com suspeita de apendicite não deve necessariamente impedir alguém de fazer a intervenção cirúrgica. Pacientes ocasionais têm sintomas urinários ou hematúria microscópica, talvez devido à inflamação dos tecidos periapendiculares adjacentes ao ureter ou bexiga, e isso pode ser enganador. Embora a maioria dos pacientes com apendicite desenvolva um íleo adinâmico e ausência de movimentos intestinais no dia da apresentação, pacientes ocasionais podem ter diarreia. Outros podem apresentar-se com obstrução do intestino delgado relacionada com a inflamação regional contígua. Desse modo, a apendicite precisa ser considerada como causa possível de obstrução do intestino delgado, em especial entre pacientes sem operação abdominal anterior.

Tabela 49-1 Bactérias Comumente Isoladas na Apendicite Perfurada

ANAERÓBICAS	PACIENTES (%)
Bacteroides fragilis	80
Bacteroides thetaiotaomicron	61
Bilophila wadsworthia	55
Espécies de *Peptostreptococcus*	46
AERÓBICAS	
Escherichia coli	77
Streptococcus viridans	43
Streptococcus do grupo D	27
Pseudomonas aeruginosa	18

Adaptada de Bennion RS, Thompson JE: Appendicitis. In Fry DE (ed): Surgical Infections. Boston, Little, Brown, 1995, pp 241-250.

Exame Físico

Os pacientes com apendicite aguda tipicamente parecem doentes e ficam deitados no leito. É comum febre alta (~38°C). O exame do abdome em geral revela sons intestinais reduzidos e sensibilidade focal com retraimento voluntário. A localização exata da sensibilidade é diretamente sobre o apêndice, que é mais comumente no ponto de McBurney (localizado a um terço da distância ao longo da linha traçada da espinha ilíaca superior anterior até o umbigo). O apêndice normal é móvel, de modo que ele pode tornar-se inflamado em qualquer ponto em um círculo de 360 graus em torno da base do ceco. Assim, o local de dor máxima e sensibilidade pode variar. A irritação peritoneal pode ser desencadeada no exame físico pelos achados de retraimento voluntário e involuntário, percussão, ou sensibilidade de rebote. Qualquer movimento, inclusive tosse (*sinal de Dunphy*), pode causar aumento da dor. Outros achados podem incluir dor no quadrante inferior direito durante a palpação do quadrante inferior esquerdo (*sinal de Rovsing)*, dor com rotação interna do quadril (*sinal obturador*, sugerindo um apêndice pélvico) e dor na extensão do quadril direito (*sinal do iliopsoas*, típico de um apêndice retrocecal).

Os exames retal e pélvico têm mais probabilidade de serem negativos. Entretanto, se o apêndice estiver localizado dentro da pelve, a sensibilidade no exame abdominal pode ser mínima, enquanto sensibilidade anterior pode ser provocada durante o exame retal conforme o peritônio pélvico é manipulado. O exame pélvico com movimento cervical também pode produzir sensibilidade nesse quadro.

Caso o apêndice perfure, a dor abdominal torna-se intensa e mais difusa, e o espasmo muscular abdominal aumenta, produzindo rigidez. A frequência cardíaca aumenta, com uma elevação de temperatura acima de 39°C. O paciente pode parecer doente e exige um breve período de ressuscitação com líquido e antibióticos antes da indução da anestesia. Algumas vezes, a dor pode melhorar um pouco após ruptura do apêndice, embora um verdadeiro intervalo sem dor seja incomum.

Estudos Laboratoriais

A contagem de leucócitos é elevada, com mais de 75% de neutrófilos na maioria dos pacientes. Uma contagem de leucócito completamente normal e diferencial é encontrada em cerca de 10% dos pacientes com apendicite aguda. Uma contagem de leucócitos alta (> 20.000/mL) sugere apendicite complicada com gangrena ou perfuração. A urinálise pode também ser útil na exclusão de pielonefrite ou nefrolitíase. Piúria mínima, frequentemente observada em mulheres idosas, não exclui apendicite do diagnóstico diferencial porque o ureter pode estar irritado adjacente ao apêndice inflamado. Embora a hematúria microscópica seja comum na apendicite, a hematúria macroscópica é incomum e pode indicar a presença de um cálculo renal. Outros exames de sangue em geral não são úteis e não são indicados no paciente com suspeita de apendicite.

Radiografia

Embora elas sejam comumente obtidas, o uso indiscriminado de *radiografias simples do abdome* na avaliação dos pacientes com dor abdominal aguda é injustificado. Em um estudo de 104 pacientes com início agudo de dor no quadrante inferior direito, a interpretação da radiografia mudou o tratamento de apenas seis pacientes (6%), e em um caso contribuiu para uma laparotomia desnecessária.[6] Um apendicolito calcificado é visível nas radiografias simples em apenas 10% a 15% dos pacientes com apendicite aguda; entretanto, sua presença apoia fortemente o diagnóstico em um paciente com dor abdominal. As radiografias abdominais podem ser úteis para a detecção de cálculos ureterais, obstrução do intestino delgado ou úlcera perfurada, mas tais condições raramente são confundidas com apendicite. A falha do apêndice de encher-se durante um *enema de bário* tem sido associada à apendicite, mas esse achado carece de sensibilidade e especificidade porque até 20% dos apêndices normais não se enchem.

Entre os pacientes com dor abdominal, a *ultrassonografia* tem uma sensibilidade de cerca de 85% e uma especificidade de mais de 90% para o diagnóstico de apendicite aguda. Os achados sonográficos compatíveis com apendicite aguda incluem um apêndice de 7 mm ou mais no diâmetro ântero-posterior, uma estratura luminal não compressível e de parede espessada vista em secção cruzada, referida como *lesão em alvo*, ou a presença de um apendicolito (Fig. 49-1). Em casos mais avançados, líquido periapendicular ou uma massa podem ser encontrados. A ultrassonografia tem as vantagens de ser uma modalidade não invasiva que não exige preparação do paciente e que evita exposição à radiação ionizante. Por essas razões, é comumente usada em crianças e em gestantes com achados clínicos equívocos sugestivos de apendicite aguda. As desvantagens da ultrassonografia incluem acurácia dependente do operador e dificuldade na interpretação das imagens por outros que não o operador. Como o desempenho do estudo pode exigir a participação experiente do radiologista, a ultrassonografia pode não estar rapidamente disponível à noite ou em finais de semana. O *ultrassom pélvico* pode ser especialmente útil na exclusão de doença pélvica, como abscesso tubo-ovariano ou torção ovariana, que pode imitar a apendicite aguda.

A tomografia computadorizada (TC) é comumente usada na avaliação de pacientes adultos com suspeita de apendicite aguda. Técnicas melhoradas de imagem, incluindo o uso de cortes de 5 mm, têm resultado em maior acurácia da TC,[7] que tem uma sensibilidade de cerca de 90% e uma especificidade de 80% a 90% para o diagnóstico de apendicite aguda entre pacientes com dor abdominal. Ainda existe controvérsia sobre a importância do contraste intravenoso, oral gastrointestinal e retal na melhora da acurácia do diagnóstico. Em geral, os achados da TC de apendicite aumentam com a gravidade da doença. Achados clássicos incluem um apêndice distendido com mais de 7 mm de diâmetro e espessamento circunferencial da parede, que pode dar a aparência de um halo ou alvo (Fig. 49-2). Conforme a inflamação evolui, pode-se ver gordura periapendicular retorcida, edema, líquido peritoneal, fleimão ou um abscesso periapendicular. A TC detecta apendicolitos em cerca de 50% dos pacientes com apendicite e também em uma pequena percentagem de pessoas sem apendicite. Entre os pacientes com dor abdominal, o valor preditivo positivo do achado de um apendicolito à TC permanece alto, em cerca de 75%.

A TC deveria ser usada *rotineiramente* na avaliação diagnóstica dos pacientes com suspeita de apendicite? Em nossa opinião, não. No quadro de dor no quadrante inferior direito típica e sensibilidade com sinais de inflamação em um paciente jovem, a TC é desnecessária, despende tempo valioso e expõe o paciente aos riscos de reação alérgica ao contraste, nefropatia, pneumonite por aspiração e radiação ionizante. A última implica maior risco em crianças nas quais a taxa de câncer induzido por radiação tem sido estimada em 0,18% seguindo uma TC abdominal.[8] Ainda mais, um estudo negativo pode ser enganoso, particularmente no início do processo inflamatório. A TC provou-se mais valiosa entre pacientes idosos nos quais o diagnóstico diferencial é longo, os achados clínicos podem ser confusos e a apendectomia implica maior risco.[9,10] Entre os pacientes com sintomas atípicos, a TC pode reduzir a taxa de apendectomia negativa (*i. e.*, a fração de apêndices patologicamente normais que são removidos). O uso seletivo da TC parece mais apropriado, e como sempre, o estudo necessita ser obtido apenas em quadros nos quais há um potencial significativo para alterar o tratamento.

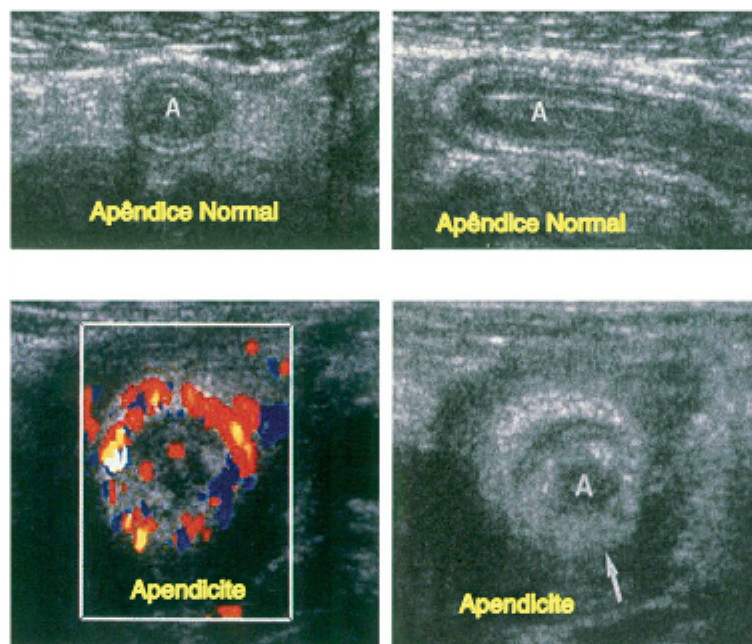


Figura 49-1 Ultrassom de um apêndice normal (alto) ilustrando a fina parede tanto nos planos coronal (à *esquerda*) quanto longitudinal (à *direita*). Na apendicite, existe distensão e espessamento da parede (embaixo, à direita) e o fluxo sanguíneo está aumentado, levando à denominada aparência de anel de fogo. A, apêndice.

A morbidade da apendicite perfurada excede muito aquela de uma apendectomia negativa. Assim, a estratégia tem sido estabelecer um limiar baixo o suficiente para remoção do apêndice de modo a minimizar os casos de apendicite esquecidos. Com o maior uso da TC, a frequência de explorações negativas tem declinado nos últimos anos, sem uma elevação no número de perfurações. Uma análise recente de mais de 75.000 pacientes em 1999 a 2000 revelou uma taxa de apendectomia negativa de 6% em homens e de 13,4% em mulheres.[9]

Laparoscopia Diagnóstica

Embora a maioria dos pacientes com apendicite venha a ser acuradamente diagnosticada com base na história, exame físico, estudos laboratoriais e, se necessário, técnicas de imagem, existe um pequeno número no qual o diagnóstico permanece indefinível. Para esses pacientes, a laparoscopia diagnóstica pode proporcionar tanto um exame direto do apêndice como uma pesquisa da cavidade abdominal para outras possíveis causas de dor. Usamos essa técnica primariamente para mulheres em idade reprodutiva nas quais o ultrassom ou a TC pélvica pré-operatória falham em fornecer um diagnóstico. Preocupações sobre possíveis efeitos adversos de uma perfuração e

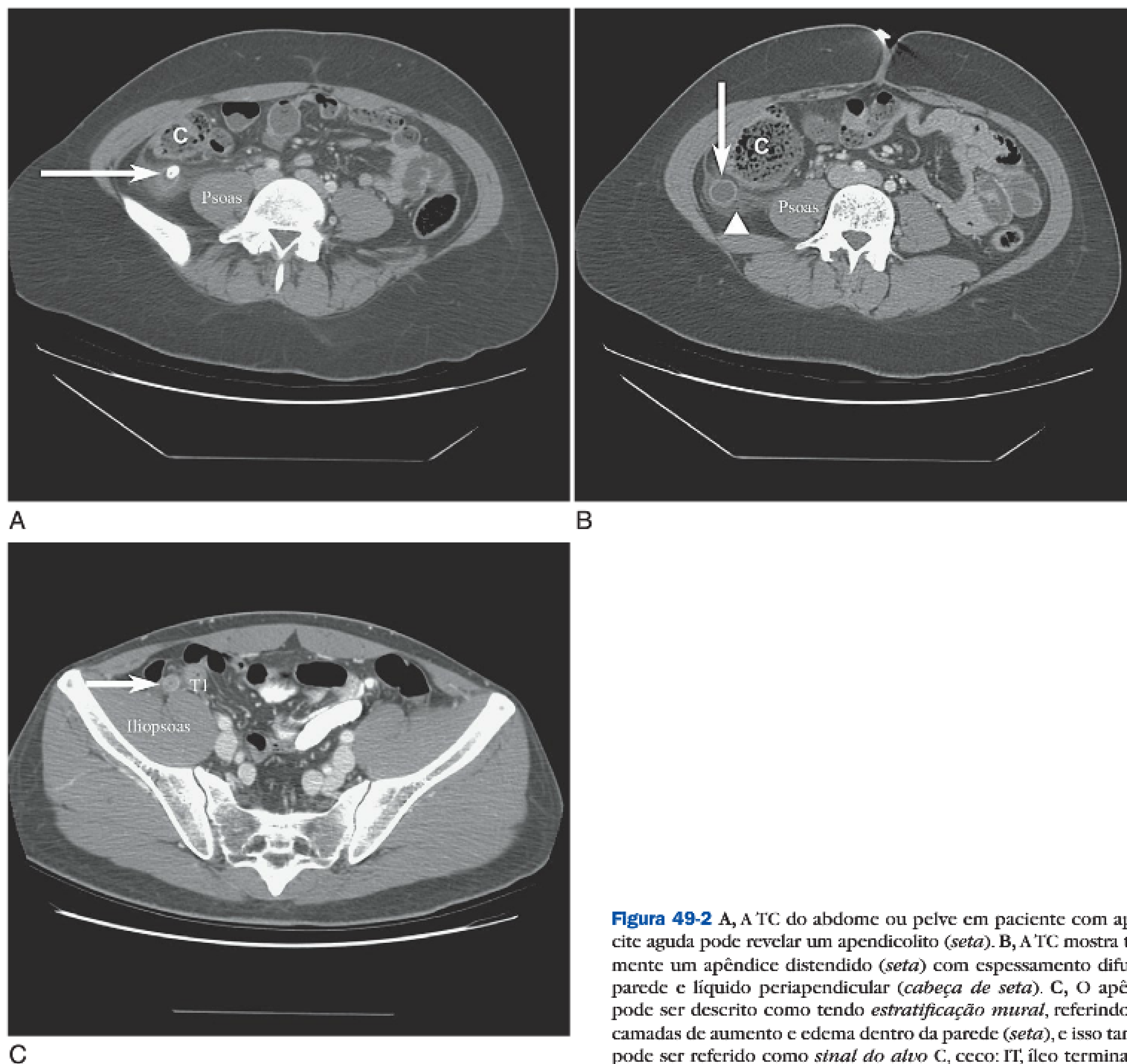


Figura 49-2 **A,** A TC do abdome ou pelve em paciente com apendicite aguda pode revelar um apendicolito (*seta*). **B,** A TC mostra tipicamente um apêndice distendido (*seta*) com espessamento difuso da parede e líquido periapendicular (*cabeça de seta*). **C,** O apêndice pode ser descrito como tendo *estratificação mural*, referindo-se às camadas de aumento e edema dentro da parede (*seta*), e isso também pode ser referido como *sinal do alvo* C, ceco; IT, íleo terminal.

peritonite sobre a futura fertilidade algumas vezes levam à intervenção precoce nessa população de pacientes.

Diagnósticos Diferenciais

O diagnóstico diferencial da apendicite pode incluir quase todas as causas de dor abdominal, conforme descrito no clássico tratado "*Cope's Early Diagnosis of the Acute Abdomen*".[11] Uma regra útil é nunca colocar a apendicite abaixo de segundo no diagnóstico diferencial de dor abdominal aguda em uma pessoa anteriormente saudável. O diagnóstico de apendicite é particularmente difícil na pessoa muito jovem e no idoso. É nesses grupos que o diagnóstico com mais frequência é adiado e ocorre perfuração mais frequentemente. Os estudos de imagem são fortemente considerados aqui. Em função da crescente preocupação sobre cânceres induzidos por radiação entre crianças,[8] a ultrassonografia é a modalidade de imagem inicial preferida nesse grupo. Mostrou-se que a ultrassonografia muda a disposição de 59% das crianças com dor abdominal que já foram avaliadas pela equipe cirúrgica.[12] Para pacientes mais velhos, a TC tem as vantagens de detecção de série mais ampla de condições, como diverticulite e processo maligno, encontrada no diagnóstico diferencial.

Em *neonatos*, achados não focais como letargia, irritabilidade e anorexia podem estar presentes nos estádios iniciais, com vômito, febre e dor aparente conforme a doença evolui. O ultrassom é útil na avaliação de apendicite e outras emergências abdominais agudas, como estenose pilórica, em neonatos.

Em *crianças em idade pré-escolar*, o diagnóstico diferencial inclui intussuscepção, diverticulite de Meckel e gastroenterite aguda. A intussuscepção pode ser diferenciada pela natureza em cólica da dor, com períodos sem dor, e a ausência de peritonite. A diverticulite de Meckel é relativamente incomum, mas sua apresentação é semelhante à da apendicite, com a exceção de que a dor e a sensibilidade tipicamente se localizam na região periumbilical. Pode ser difícil distinguir gastroenterite de

apendicite aguda em qualquer grupo etário. Tipicamente, ocorrem diarreia e vômito precoce e persistentemente na gastroenterite, e sensibilidade abdominal focal e sinais peritoneais são incomuns. Entretanto, é recomendável discutir com os pais de uma criança com suspeita de ter gastroenterite a importância de reavaliação em 12 a 24 horas caso a criança desenvolva piora da dor abdominal ou outros sinais de deterioração clínica, porque a apendicite com diagnóstico errado permanece alta na lista de considerações.

Em *crianças em idade escolar*, a gastroenterite em geral apresenta-se com dor abdominal e diarreia sem febre ou leucocitose. O mais comum simulador de apendicite nessa população é a linfadenite mesentérica, que pode ser causada por uma ampla variedade de infecções entéricas.[13] A ultrassonografia pode ser útil na identificação de linfonodos aumentados na região do mesentério ileal, em conjunto com espessamento da parede ileal e um apêndice normal, em cujo caso a apendectomia pode ser evitada. É importante ter em mente que linfonodos mesentéricos aumentados podem, também, ser o resultado de apendicite aguda. A doença inflamatória intestinal também é considerada em crianças, particularmente se existir uma história de episódios recidivantes de dor abdominal. Constipação e dor funcional são comuns nesse grupo etário. Embora a constipação possa ser associada à dor relativamente grave, não existem sinais peritoneais, febre ou leucocitose, e o diagnóstico é apoiado por uma história recente de fezes duras. A dor funcional em geral é um pouco mais branda, recidivante e autolimitada.

Em *adultos*, é importante considerar outras condições inflamatórias regionais, como pielonefrite, colite e diverticulite. A dor e a sensibilidade da pielonefrite são tipicamente localizadas no flanco e são acompanhadas por febre e contagem de leucócitos altas, bem como por piúria. A colite em geral é acompanhada de diarreia, e a localização da dor tipicamente esboça a trajetória do cólon. Na colite de Crohn, a diarreia é incomum, mas em geral existe um padrão de sintomas recidivantes. O início de diverticulite do lado direito é tipicamente insidioso, piorando em um período de dias, e envolve uma área maior do abdome inferior direito do que a apendicite. A TC é útil para identificar os divertículos inflamados e o aumento do espessamento da parede cecal que acompanha esse diagnóstico.

O diagnóstico diferencial de apendicite entre *mulheres* em seus anos reprodutivos é amplo e responde pela incidência mais alta de diagnósticos falso-positivos nesse grupo. Os distúrbios pélvicos que podem imitar a apendicite aguda inclui doença inflamatória pélvica (DIP), abscessos tubo-ovarianos, cisto do ovário rompido ou torção ovariana e gravidez ectópica, entre outros.[14] Essas condições são tipicamente distinguidas da apendicite aguda pela ausência de sintomas gastrointestinais. O *ultrassom pélvico* é especialmente útil nessas pacientes devido às suas altas sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de doença pélvica. Se um apêndice normal também for visto, é improvável a apendicite.

A apendicite é a doença cirúrgica não obstétrica mais comum do abdome durante a *gravidez*. O diagnóstico pode ser difícil porque sintomas de náusea, vômito e anorexia, bem como contagem de leucócitos elevada, são comuns durante a gravidez. Ainda mais, a localização da sensibilidade varia com a gestação. Após o quinto mês de gestação, o apêndice é deslocado superiormente acima da crista ilíaca, e a ponta apendicular é rodada medialmente no quadrante superior direito pelo útero grávido. O ultrassom é útil tanto para estabelecer o diagnóstico como a localização do apêndice inflamado. Nos casos nos quais o ultrassom tenha sido duvidoso, a ressonância magnética (RM) tem sido usada com sucesso, evitando assim a exposição do feto em desenvolvimento à radiação ionizante. O principal desafio é reconhecer a possibilidade de apendicite em pacientes grávidas e intervir prontamente porque a peritonite aumenta significativamente a taxa de perda fetal (2,6%-10,9% em uma metanálise).[15] A apendectomia laparoscópica tem sido realizada no segundo trimestre de gravidez, embora estejam faltando dados que comparem a segurança dessa abordagem com o procedimento aberto.

A apendicite no *idoso* pode ser difícil de diagnosticar porque muitos pacientes demoram em procurar assistência e apresentam-se de forma atípica. Febre é incomum, a contagem de leucócitos pode ser normal e muitos pacientes idosos com apendicite não experimentam dor no quadrante inferior direito. Cerca de metade dos pacientes idosos é incorretamente diagnosticada no momento da admissão, e esses pacientes têm uma taxa muito mais alta de perfuração no momento da operação em função de demora na intervenção operatória.[10] Mais de 50% dos pacientes idosos têm apendicite perfurada, em comparação com menos de 20% dos pacientes mais jovens. Diverticulite e obstrução intestinal são diagnósticos errados comuns nessa população de pacientes, e o diagnóstico diferencial também inclui processos malignos do trato gastrointestinal e sistema reprodutor, úlceras perfuradas e colecistite, entre outros. A TC tornou-se uma ferramenta valiosa na avaliação de dor abdominal entre pacientes idosos e seu uso encurtou a protelação pré-operatória.[10]

Algoritmo Diagnóstico

Os pacientes nos quais o diagnóstico de apendicite está sendo considerado devem ter uma avaliação cirúrgica (Fig. 49-3). O envolvimento precoce da equipe cirúrgica na avaliação diagnóstica desses pacientes pode melhorar a acurácia diagnóstica e ajudar a evitar estudos diagnósticos caros e desnecessários.[16] Médicos experientes diagnosticam apendicite acuradamente com base em uma combinação de anamnese, exame físico e estudos laboratoriais em cerca de 80% das vezes. Estratificamos os pacientes com base em seus achados clínicos começando com os extremos, que são mais fáceis de identificar. Os pacientes com uma *alta* probabilidade de apendicite não complicada submetem-se à operação. Os pacientes com suspeita de ter um abscesso apendicular submetem-se a estudo de imagem adicional, tipicamente ultrassonografia para crianças ou TC para adultos. A etapa seguinte na avaliação dos pacientes nos quais se acredita que a probabilidade de apendicite é *baixa* é determinada pela probabilidade e gravidade dos diagnósticos alternativos sob consideração. Muitos desses pacientes receberão alta com uma visita de acompanhamento planejada ou telefonema no dia seguinte. A maioria dos pacientes idosos com dor abdominal submete-se a TC antes da alta em função da alta prevalência de doenças que demandam intevenção cirúrgica nessa população de pacientes. Acredita-se que os pacientes restantes têm uma probabilidade *intermediária* de ter apendicite. As crianças e as gestantes nessa categoria submetem-se, tipicamente, à ultrassonografia abdominal. As mulheres em idade reprodutiva podem submeter-se a ultrassonografia pélvica ou TC dependendo do grau de suspeição de doença pélvica. Entre os pacientes que deveriam ser de outro modo admitidos ao hospital para observação, a TC pode reduzir os custos hospitalares reduzindo a extensão da permanência. Após os estudos de imagem serem completados, o paciente é reexaminado para determinar se a dor e a sensibilidade se localizaram no quadrante inferior direito. Se o diagnóstico continuar incerto nesse ponto, os pacientes se submetem a laparoscopia diagnóstica, especialmente em mulheres férteis, são admitidos para observação e reexame, ou recebem alta com acompanhamento no dia seguinte.

Tratamento

A maioria dos pacientes com apendicite aguda é tratada por remoção cirúrgica imediata do apêndice. Um breve período

de ressuscitação geralmente é suficiente para assegurar a indução segura da anestesia geral. Antibióticos pré-operatórios cobrem a flora colônica aeróbica e anaeróbica. Para pacientes com apendicite não perfurada, uma dose única pré-operatória de antibióticos reduz as infecções pós-operatórias da ferida e a formação de abscesso intra-abdominal.[17] Os antibióticos orais pós-operatórios não reduzem adicionalmente a incidência de complicações infecciosas nesses pacientes.[18] Para pacientes com apendicite perfurada ou gangrenosa, continuamos com antibióticos intravenosos no período pós-operatório até o paciente estar afebril.[19,20]

Vários estudos randomizados prospectivos têm comparado a apendicectomia laparoscópica e a aberta, e as diferenças globais nos resultados ainda são pequenas. A percentagem de apendicectomias realizadas por laparoscopia continua a aumentar.[21] Os pacientes obesos têm menos dor e menor permanência hospitalar após apendectomia laparoscópica *versus* aberta.[22] Os pacientes com apendicite perfurada têm taxas mais baixas de infecções da ferida seguindo-se à remoção laparoscópica do apêndice.[23,24] Os pacientes tratados por laparoscopia têm escores de qualidade de vida melhorados 2 semanas após a operação[25] e taxas mais baixas de readmissão.[21] Em comparação com a apendicectomia aberta, a abordagem laparoscópica envolve custos mais elevados da sala de operação, mas estes são compensados, algumas vezes, por períodos de internação mais curtos. Para pacientes nos quais o diagnóstico continua incerto após avaliação pré-operatória, a laparoscopia diagnóstica é útil porque permite que o cirurgião examine o restante do abdome, inclusive a pelve, à procura de anormalidades. Nossa prática é realizar apendectomias por laparoscopia em mulheres férteis, pacientes obesos e casos de incerteza diagnóstica; de outro modo, a abordagem é determinada pela preferência do paciente ou cirurgião.

A *apendicectomia aberta* em geral é realizada com mais facilidade por uma incisão transversa do quadrante inferior direito (Davis-Rockey) ou uma incisão oblíqua (McArthut-McBurney) (Fig. 49-4, detalhe). Nos casos com um grande fleimão ou incerteza diagnóstica, uma incisão de linha média subumbilical pode ser usada. Para casos não complicados, preferimos uma incisão transversa divisora de músculo lateral ao músculo reto do abdome sobre o ponto de McBurney. A anestesia local, administrada antes da incisão, reduz a dor pós-operatória.[26] Após entrar-se no peritônio, o apêndice inflamado é identificado por sua consistência firme e liberado no campo. Atenção particular é dada à manipulação suave dos tecidos inflamados para minimizar o risco de ruptura durante o procedimento. Nos casos difíceis, o aumento da incisão e o trabalho para baixo da trajetória da tênia no ceco em geral facilitarão a localização e liberação do apêndice. O mesoapêndice é dividido entre pinças e fios (Fig. 49-4A). A base do apêndice é esqueletizada em sua junção com o ceco. Um fio absorvível pesado é colocado em torno da base do apêndice, e a amostra é clampeada ou dividida (Fig. 49-4B). Uma sutura em bolsa de tabaco absorvível ou uma sutura em Z é colocada na parede cecal (Fig. 49-4C) e o coto apendicular é invertido em uma prega na parede do ceco (Fig. 49-4D). A ligação simples e a inversão provavelmente têm resultados equivalentes. Se a base do apêndice e o ceco adjacente estiverem extensamente indurados, realiza-se uma ressecção ileocecal. A ferida é fechada primariamente na maioria dos casos porque a taxa de infecção da ferida é inferior a 5%.

A *apendicectomia laparoscópica* oferece a vantagem da laparoscopia diagnóstica combinada com o potencial de recuperação mais curta e incisões que são menos conspícuas. Caso uma TC seja realizada no período pré-operatório, ela necessita ser revista pelo cirurgião para informação útil sobre a posição do apêndice com relação ao ceco. Após a injeção do anestésico local, colocamos uma porta de 10 mm no umbigo, seguida de uma porta de 5 mm na região de linha média suprapúbica e uma porta de 5 mm a meio caminho entre as duas primeiras portas e para a esquerda do músculo reto do abdome (Fig. 49-5, detalhe). O escópio de 5 mm a 30 graus é movido para a porta central com o cirurgião e o assistente à esquerda do paciente.

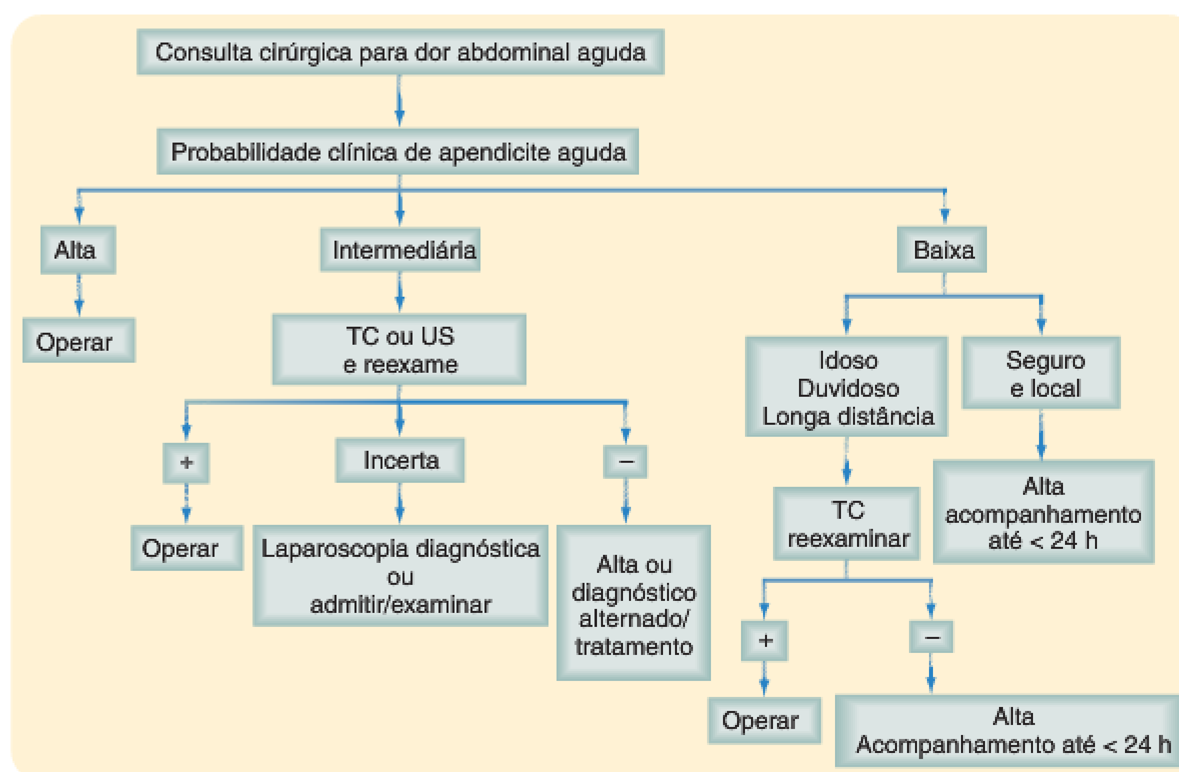


Figura 49-3 Algoritmo para a avaliação e tratamento dos pacientes com possível apendicite aguda com base na avaliação cirúrgica da probabilidade clínica do diagnóstico.

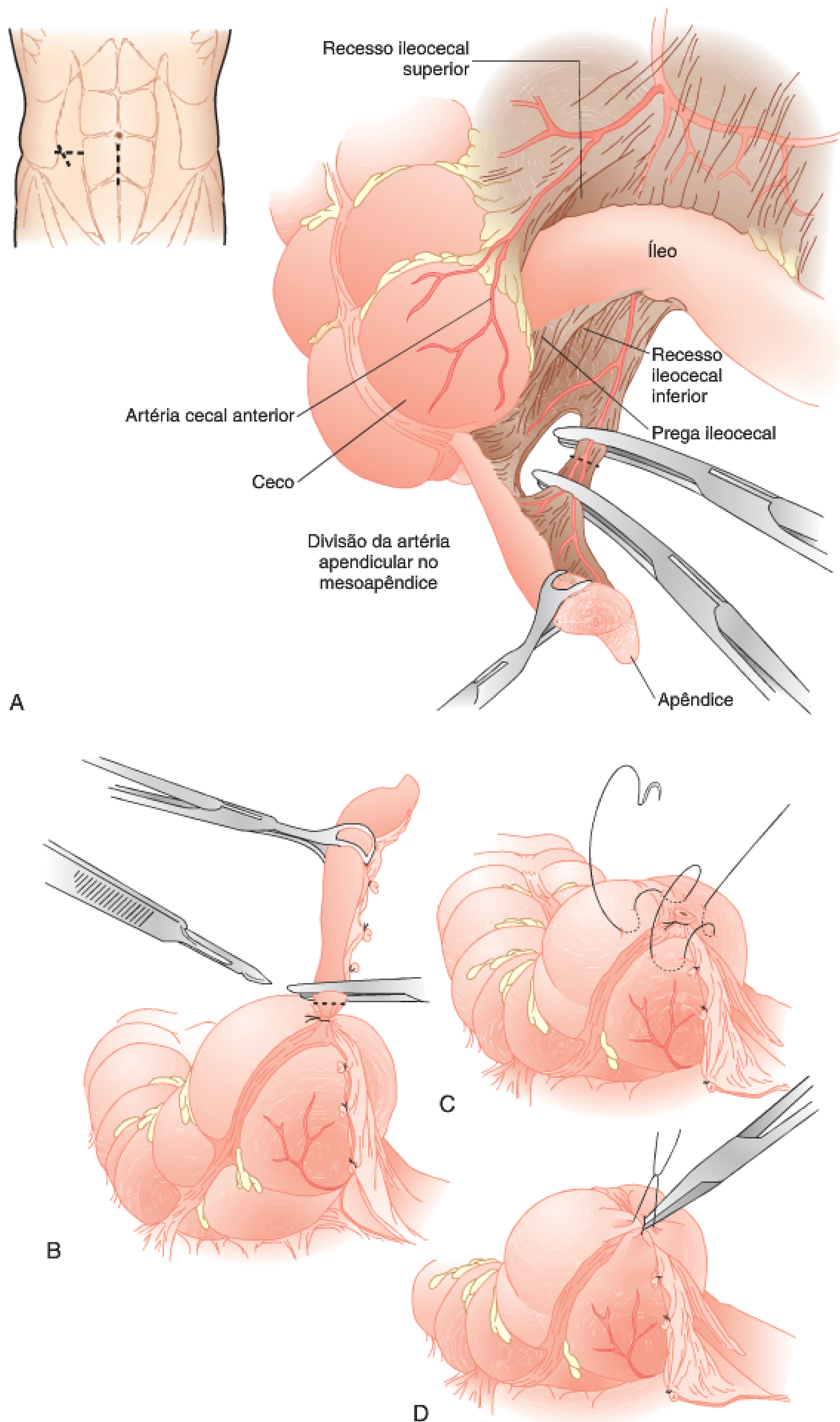


Figura 49-4 **A,** *Esquerda,* Localização de possíveis incisões para uma apendectomia aberta. *Direita,* Divisão do mesoapêndice. **B,** Ligação da base e divisão do apêndice. **C,** Colocação de sutura em bolsa de tabaco ou sutura em Z. **D,** Inversão do coto apendicular. (De Ortega JM, Ricardo AE: Surgery of the appendix and colon. In Moody FG [ed]: Atlas of Ambulatory Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1999.)

Com o paciente na posição de Trendelenburg e rodado para o lado esquerdo, esquadrinhamos suavemente o íleo terminal medialmente e seguimos a tênia do ceco caudal para localizar o apêndice, que é, então, elevado. O mesoapêndice é dividido usando-se um bisturi harmônico de 5 mm ou Liga-Sure, ou entre clipes, dependendo da espessura desse tecido (Fig. 49-5A). Cercamos tipicamente o apêndice com dois *Endoloops* absorvíveis em cilha para baixo na base do apêndice e então colocamos um terceiro *Endoloop* cerca de 1 cm distalmente e dividimos o apêndice (Fig. 49-5B e C). Nos casos em que a base está indurada e friável, usamos um grampeador endoscópico de 30 mm para dividir o apêndice. Para a maioria dos casos, entretanto, o custo adicional considerável do grampeador é injustificado. Qualquer líquido derramado é prontamente aspirado e, da mesma forma, qualquer apendicolito identificado é removido para evitar formação de abscesso pós-operatório. O apêndice é colocado em uma bolsa de amostra e removido com a porta pela ferida umbilical (Fig. 49-5D). A fáscia a 10 mm do local do trocarte é fechada, e todas as feridas são fechadas primariamente.

Aos pacientes oferecem-se uma dieta sem restrições e medicamento oral para dor após a intervenção cirúrgica. A maioria dos pacientes com apendicite não perfurada recebe alta em 24 horas do procedimento.

Apendicite Perfurada

Os pacientes com perfuração do apêndice podem estar muito doentes e exigem várias horas de ressuscitação com líquido antes da indução segura da anestesia geral. Antibióticos de amplo espectro direcionados contra aeróbios e anaeróbicos do intestino são iniciados precocemente na fase de avaliação e ressuscitação. Em crianças, uma abordagem laparoscópica do apêndice perfurado parece reduzir a incidência de infecções pós-operatórias da ferida e íleo e se associa a menores permanências hospitalares e custos mais baixos.[27] Estudos recentes em adultos sugerem que os pacientes tratados com sucesso por laparoscopia obtêm benefícios semelhantes, embora com maior risco de conversão para um procedimento aberto do que para pacientes com apendicite simples.[28,29] Geralmente, iniciamos com uma laparoscopia diagnóstica e uso de uma gaze enrolada para empurrar suavemente alças aderentes de intestino delgado para longe do ceco, expondo, assim, o apêndice. Dependendo da facilidade de completar essa tarefa, decide-se sobre converter ou não para uma apendectomia aberta. Qualquer pus encontrado durante a dissecção é aspirado e enviado para cultura e coloração de Gram. A exsudação do retroperitônio gravemente inflamado é facilmente controlada com coagulação de feixe de argônio, se disponível. O mesoapêndice inflamado e indurado é dividido usando-se o Liga-Sure ou o bisturi harmônico. A tênia do ceco é seguida para a base do apêndice, e o coto é dividido entre *Endoloops* ou com um grampeador, dependendo da integridade dos tecidos. Quando o mesoapêndice é densamente aderente ao ceco ou retroperitônio, é útil dividir o coto do apêndice com um grampeador antes de dividir o mesoapêndice. O abdome e a pelve são irrigados e o líquido, aspirado. Deixamos um dreno de sucção fechado no lugar apenas se existir uma cavidade de abscesso residual bem definida após reflexão do intestino delgado distante do leito apendicular. Os antibióticos podem ser alterados, se necessário, com base nos resultados da cultura e são continuados até o paciente estar afebril após a intervenção cirúrgica.

Abscesso Apendicular

Os pacientes que se apresentam tardiamente no curso da apendicite com massa e febre podem beneficiar-se de um período de tratamento não operatório, que reduz as complicações e a permanência geral no hospital[30,31] (Fig. 49-6). Os estudos por imagem são úteis para confirmar o diagnóstico e para avaliar o tamanho de qualquer abscesso presente. Os pacientes com abscessos grandes, de mais de 4 a 6 cm de tamanho, e especialmente os pacientes com abscesso e febre alta, beneficiam-se da drenagem do abscesso. Isso pode ser conseguido pela rota transretal ou transvaginal usando-se orientação ultrassônica se o abscesso for convenientemente localizado,[32] ou por uma abordagem percutânea orientada por imagem. Esses pacientes com abscessos menores ou fleimão e que não estão doentes podem ser tratados inicialmente, com sucesso, com antibióticos isoladamente. Os pacientes que continuam a ter febre e leucocitose após vários dias de tratamento não operatório têm probabilidade de exigir apendectomia durante a mesma hospitalização, enquanto aqueles que melhoram prontamente podem ser considerados para apendectomia com intervalo.[33]

Após o tratamento não operatório de apendicite tardia suspeitada, os adultos se submetem a *colonoscopia* ou enema de bário, uma vez que câncer de cólon é detectado em cerca de 5% dos casos.[34] O risco de *apendicite recidivante* é de cerca de 15% a 25% após tratamento não operatório e justifica a consideração de *apendicectomia com intervalo*. Realizamos tipicamente esse procedimento com laparoscopia cerca de 6 semanas após o acesso inicial de apendicite. A apendicectomia com intervalo associa-se à baixa morbidade e à curta permanência hospitalar. O procedimento é rotineiramente realizado em crianças. A decisão sobre proceder com apendectomia com intervalo para pacientes adultos inclui fatores como idade do paciente, condições comórbidas e operação abdominal anterior.

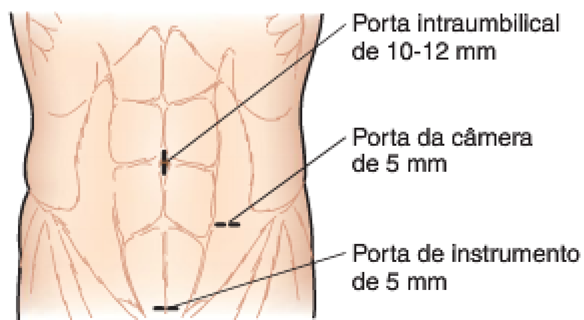
Apendicite Crônica ou Recidivante

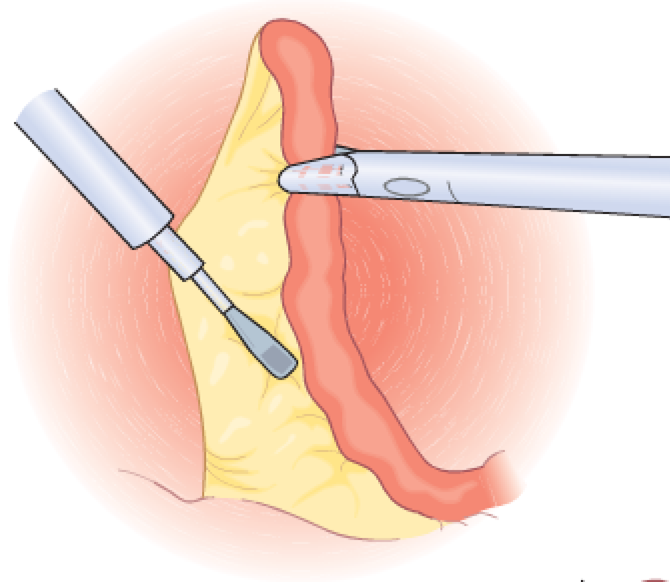
Um pequeno número de pacientes relata acessos episódicos de dor abdominal inferior direita na ausência de uma doença febril aguda. Em alguns, descobrem-se apendicolitos à TC[35] ou evidência sonográfica de um diâmetro apendicular aumentado;[36] a maioria desses terá evidência cirúrgica e patológica de inflamação crônica do apêndice e alívio dos sintomas após apendectomia. Esses achados apoiam a noção de que a apendicite representa um espectro de alterações inflamatórias que pode, em casos raros, aumentar e diminuir.

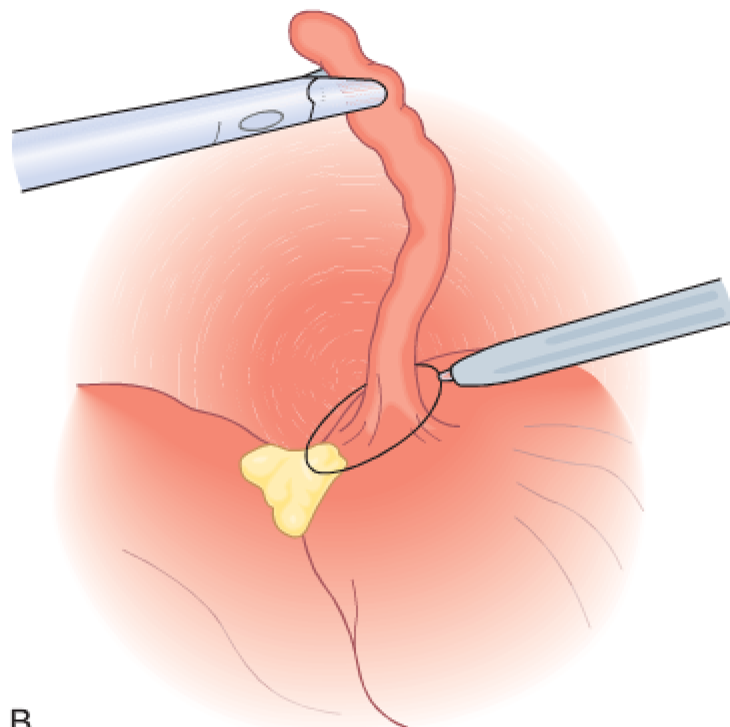
O dilema é mais difícil quando o relato de dor não se acompanha de outros achados clínicos ou radiográficos. Esses pacientes caem na categoria daqueles com dor abdominal crônica, e inflamação apendicular confirmada patologicamente raramente é encontrada nesses pacientes. Procuramos evidência de doença apendicular antes da apendectomia para dor crônica usando o ultrassom, TC, ou ambos, em combinação com colonoscopia para excluir outras causas de dor.

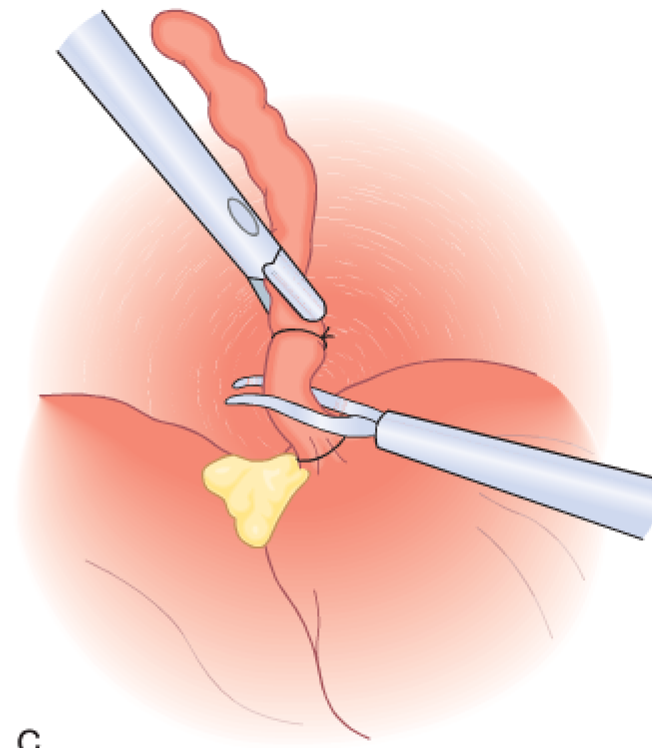
Apêndice de Aparência Normal

Se um apêndice de aparência normal for identificado no momento da operação, ele deve ser removido? Essa questão surgiu de novo após a introdução da abordagem laparoscópica; falta consenso sobre esse ponto. Embora seja difícil saber como muitos pacientes se beneficiam dessa prática, a remoção do apêndice acrescenta pequena morbidade ao procedimento. Em alguns casos, anormalidades patológicas que não eram evidentes à inspeção visual são identificadas.[37-39] Nossa prática é remover o apêndice e realizar uma pesquisa completa para outras causas dos sintomas do paciente. Examinamos especificamente o intestino delgado à procura de divertículo de Meckel e doença de Crohn, o mesentério à procura de linfadenopatia e a pelve em busca de abscessos, torção ovariana e hérnias.









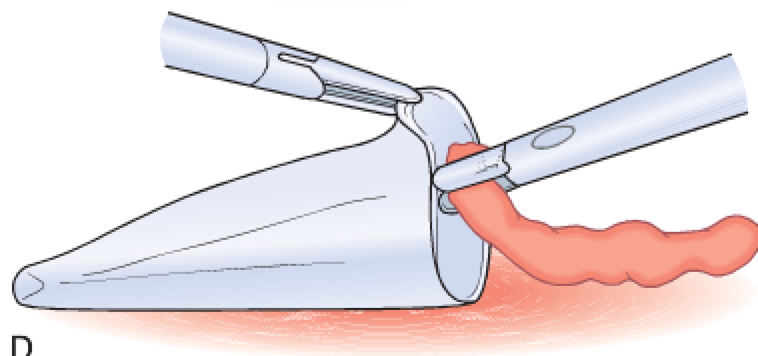


Figura 49-5 **A,** *Superior Esquerdo*, Localização de locais de porta para apendectomia laparoscópica. *Direita*, Divisão do mesoapêndice usando o bisturi harmônico. **B,** Colocação de um Endoloop absorvível cercando a base do apêndice. **C,** Divisão do apêndice entre *Endoloops*. **D,** Colocação do apêndice em uma bolsa de amostra antes da remoção do apêndice com a porta umbilical.

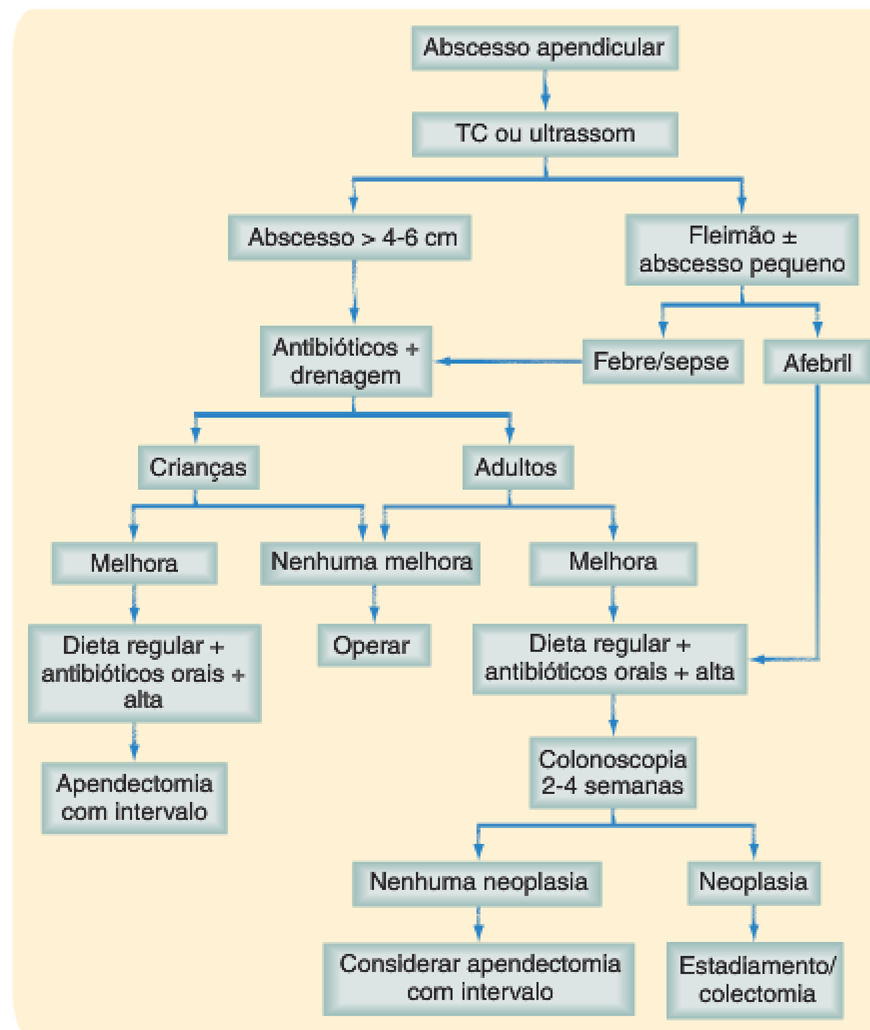


Figura 49-6 Algoritmo para o tratamento do abscesso apendicular.

Apendicite nos Pacientes Idosos

Os pacientes idosos com apendicite são mais prováveis de retardar a busca por tratamento, apresentar-se com achados atípicos e ter uma taxa mais alta de perfuração no momento da apresentação (ver Diagnóstico Diferencial, anteriormente). A TC é amplamente usada no idoso tanto para estabelecer o diagnóstico de apendicite como para excluir neoplasia, diverticulite e outras condições confundidoras. A perfuração e a formação de abscesso são achados operatórios relativamente comuns entre os pacientes idosos com apendicite.[40] A pessoa idosa tem maior incidência de complicações cardiovasculares, renais e pulmonares após apendectomia. A análise de um grande banco de dados administrativos mostrou que a abordagem laparoscópica associava-se a menor hospitalização e probabilidade mais alta de alta para casa (em vez de uma instituição de enfermagem experiente) do que a apendectomia aberta para pacientes idosos tanto com apendicite perfurada como não perfurada.[41] Seguindo o ajuste de risco entre grupos, os benefícios da apendectomia laparoscópica parece ser mais pronunciado para pacientes idosos que para suas contrapartes mais jovens.[42]

Algoritmo para Tratamento

Nossa abordagem do tratamento da apendicite está resumida na Figura 49-7. Os pacientes são considerados como tendo a denominada apendicite simples se a duração dos sintomas for inferior a 48 horas ou os estudos de imagem mostrarem ausência de um abscesso grande ou fleimão. Esses pacientes tipicamente se submetem à apendicectomia. Para pacientes com uma história atípica ou longa e para aqueles que se apresentam durante a fase de recuperação, são obtidos estudos de imagem. A TC é tipicamente selecionada para não grávidas e o ultrassom para gestantes e crianças. Algumas vezes, descobre-se que esses pacientes têm características radiográficas de apendicite simples e submetem-se à apendectomia. Mais comumente, um fleimão é encontrado. Um abscesso grande associado (> 4-6 cm) é drenado por via percutânea, caso se localize na fossa ilíaca, ou por via transretal, se estiver na pelve inferior. Os pacientes que estão sistematicamente doentes são tratados com antibióticos e repouso intestinal e reavaliados. Se não melhorarem, realizamos uma apendicectomia aberta. Da mesma forma, os pacientes doentes com um fleimão ou um pequeno abscesso são tratados com antibióticos e repouso intestinal e reavaliados à procura de sinais de melhora, como descrito inicialmente. Alguns pacientes apresentam-se durante a fase de recuperação da doença aguda e podem ser tratados como pacientes ambulatoriais. Adultos que são tratados não operatoriamente durante sua apresentação inicial se submetem à colonoscopia 2 a 4 semanas após sua doença aguda para excluir colite ou neoplasia. Removemos tipicamente o apêndice nesses pacientes 6 a 8 semanas após a apresentação inicial. O procedimento é realizado por laparoscopia como paciente ambulatorial.

Resultados

A taxa de mortalidade após apendicectomia é inferior a 1%. A morbidade da apendicite perfurada é mais alta que a dos casos

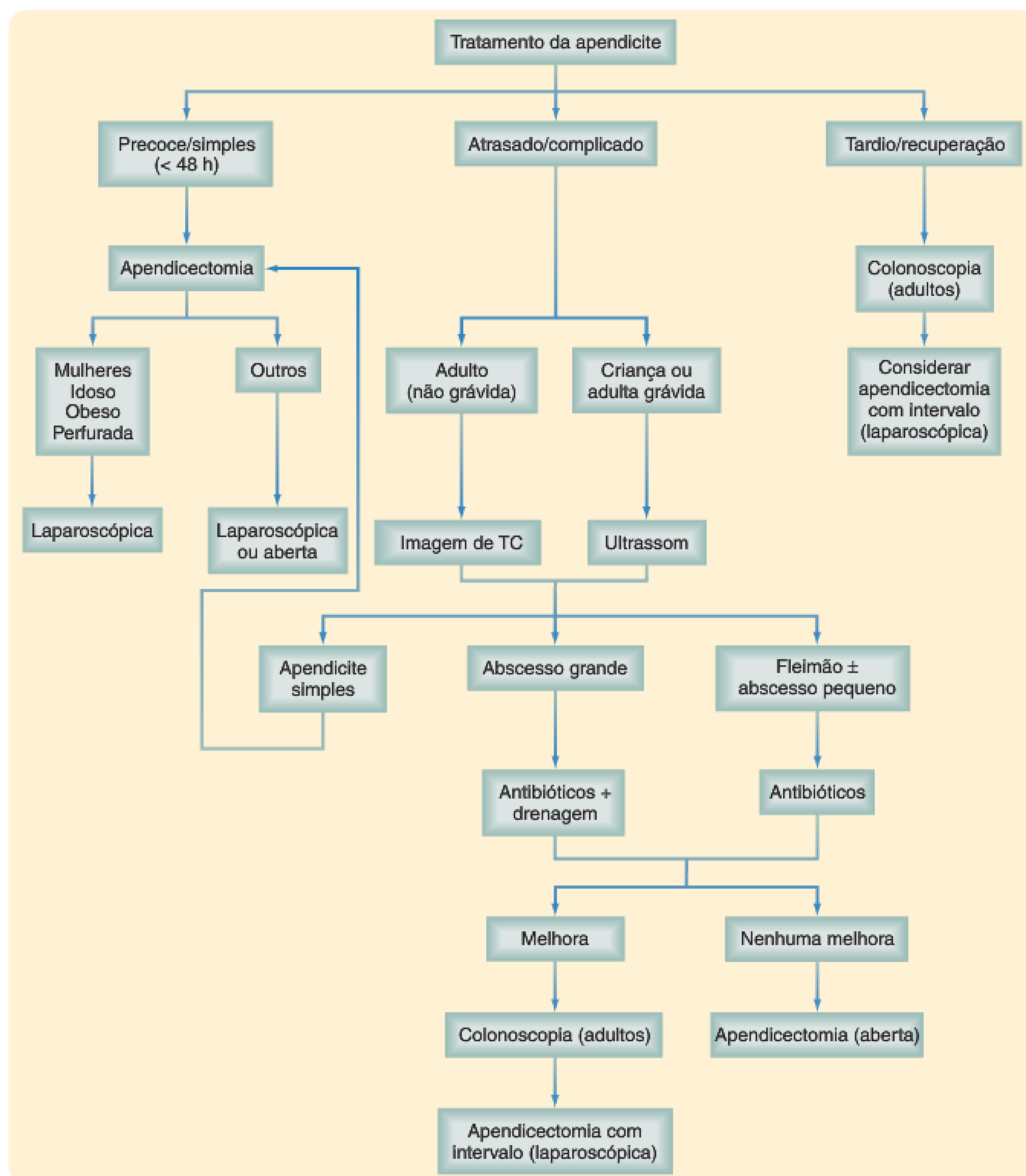


Figura 49-7 Algoritmo resumindo o tratamento da apendicite aguda.

não perfurados e relaciona-se com maiores taxas de infecção da ferida, formação de abscesso intra-abdominal, maior permanência hospitalar e retorno demorado à atividade plena.

As *infecções do local da ferida* são as complicações mais comuns vistas após apendectomia. Cerca de 5% dos pacientes com apendicite não complicada desenvolvem infecções da ferida após apendicectomia aberta. A apendicectomia laparoscópica associa-se a uma incidência mais baixa de infecções da ferida; essa diferença é magnificada entre grupos de pacientes com apendicite perfurada (14% *versus* 26%).[43] Os pacientes com febre e leucocitose e uma ferida de aparência normal após apendicectomia submetem-se a TC ou ultrassonografia para excluir abscesso intra-abdominal. Da mesma forma, se sair pus de uma abertura fascial durante a inspeção da ferida, obtém-se um estudo de imagem para identificar qualquer coleção líquida intra-abdominal sem drenagem. Nessa situação, colocamos um dreno percutâneo na coleção para afastar o material infectado para longe da fáscia e facilitar a cicatrização da ferida. Para abscessos pélvicos que se localiza na proximidade do reto ou da vagina, preferimos drenagem transretal ou transvaginal orientada por ultrassom, evitando, assim, o desconforto de um dreno perineal percutâneo.[32]

Ocorre *obstrução do intestino delgado* em menos de 1% dos pacientes após apendectomia para apendicite não complicada

e em 3% dos pacientes com apendicite perfurada que são acompanhados por 30 anos.[44] Cerca da metade desses pacientes apresenta-se com obstrução intestinal durante o primeiro ano.

O risco de *infertilidade* seguindo-se à apendectomia na infância parece ser pequeno.[45] Uma história de apendicite simples ou perfurada foi pesquisada em uma grande coorte de pacientes inférteis e comparada com a frequência de apendicite em gestantes; não foram encontradas diferenças significativas.[46]

Existem raros relatos de *fístulas* apendicocutâneas ou apendicovesicais após apendicectomia, tipicamente para apendicite perfurada. As fístulas para a pele geralmente se fecham após qualquer infecção local ser tratada. As fístulas para a bexiga têm sido diagnosticadas com sucesso e tratadas por laparoscopia nos últimos anos.

NEOPLASIAS

Tumores primários do apêndice são raros. Em geral, são diagnosticados após inspeção patológica do apêndice removido por suspeita de apendicite. Embora se acreditasse antes que os tumores carcinoides fossem as neoplasias apendiculares mais comuns, a análise do banco de dados do *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) indica que os tumores mucinosos do apêndice são mais comuns.[9]

Os *carcinoides* apendiculares são tumores neuroendócrinos que, em geral, são do tipo de célula enterocromafim. Eles frequentemente contêm células sustentaculares que expressam S-100.[47] Embora eles sejam classificados como processos malignos, a maioria dos carcinoides apendiculares exibe padrões de comportamento benigno. Esses tumores tendem a ocorrer em pacientes em seus 40 anos de idade, e a maioria se localiza para o apêndice no momento da apresentação.[9] Para lesões com menos de 1 cm que se localizam na ponta do apêndice, a apendectomia é curativa em quase 100% das vezes.[9] Os carcinoides apendiculares com mais de 1 a 2 cm, que envolvem a base do apêndice ou invadem o mesoapêndice, podem exibir um comportamento biológico mais agressivo e justificam a consideração de hemicolectomia direita. Um estudo grande com base na população mostrou que a histologia da célula caliciforme associava-se a um prognóstico particularmente ruim entre os carcinoides.[48] Como com outros tumores neuroendócrinos, os pacientes com carcinoides apendiculares podem apresentar-se com segundos tumores primários, especialmente dos tratos gastrointestinal e genitourinário, e essa probabilidade foi recém-estimada em 18,2%.[49] Assim, esses pacientes se submetem a colonoscopia e outros procedimentos de rastreamento, conforme apropriado, com base na idade do paciente e nos fatores de risco adicionais.

Os *tumores não carcinoides* do apêndice são tumores raros que se apresentam tipicamente como apendicite no paciente idoso. A duração dos sintomas em geral é mais longa. Uma anemia branda pode estar presente;[50] entretanto, o diagnóstico não é, em geral, feito pré-operatoriamente. O tipo de célula do adenocarcinoma mucinoso é mais comum e tem melhor prognóstico após ressecção do que o cólon ou o tipo de célula anel de sinete, com taxas de sobrevida em 5 anos aproximando-se de 50%.[9] Alguns pacientes com tumores mucinosos apresentam-se com um apêndice distendido contendo muco, denominado *mucocele*. A hemicolectomia direita é recomendada para tumores não carcinoides com mais de 1 cm.

Uma *mucocele* do apêndice é o resultado de obstrução do orifício apendicular com distensão do apêndice causada por acúmulo intraluminal de material mucoide. A mucosa do apêndice pode conter epitélio benigno associado a retenção de cisto, hiperplasia mucosa ou atipia de baixo grau observada nas neoplasias mucinosas apendiculares de baixo grau. Entretanto, o epitélio também pode exibir alterações malignas como com o adenocarcinoma mucinoso.[51] As mucoceles intactas com menos de 2 cm são quase sempre benignas.[52] Um *cisto de retenção* resulta de obstrução crônica da luz proximal, em geral por tecido fibroso, que leva a uma mucocele simples que é revestida por epitélio cuboide plano e se cura por apendectomia. Mucoceles grandes são mais prováveis de serem neoplásicas. Todo esforço é feito para manter a mucocele intacta durante a extração, incluindo colocar a amostra na bolsa ou converter um procedimento laparoscópico para aberto, se necessário.[52] O mesoapêndice é removido com o apêndice para determinar o estado do linfonodo, mas uma hemicolectomia direita não está indicada a menos que haja invasão da base do apêndice pelo tumor.[53]

As mucoceles que se romperam são mais prováveis de se associarem à disseminação de células epiteliais no líquido mucoide por toda a cavidade peritoneal, o denominado pseudomixoma do peritônio, ou carcinomatose mucinosa de origem apendicular. O apêndice é a fonte mais comum de coleções líquidas mucoides no abdome. Os pacientes podem apresentar-se com apendicite ou, de maneira menos aguda, com faixa abdominal aumentada, massa ovariana ou hérnia inguinal (em homens) decorrente de acúmulo intraperitoneal de material mucoide. Os estudos de imagem pré-operatórios podem revelar aumento dos ovários devido a aprisionamento de células tumorais mucinosas dentro do tecido ovariano, ou coleções líquidas mucinosas focais na pelve, goteira paracólica esquerda, espaço sub-hepático, hilo esplênico e omento. As neoplasias mucinosas apendiculares têm várias características singulares que o cirurgião precisa conhecer. Embora quase todos os pacientes tenham disseminação peritoneal de células tumorais no momento do diagnóstico, a maioria dessas neoplasias é não invasiva.[53] Metástases para o fígado e nodais são incomuns, enquanto a recidiva locorregional dos tumores mucinosos, que por fim prejudica a função do intestino delgado, é típica. O volume do tumor peritoneal é um fator prognóstico importante independente do grau histológico.[51] Uma abordagem cirúrgica agressiva envolvendo remoção extensa do peritônio e quimioterapia intraperitoneal perioperatória podem melhorar a sobrevida desses pacientes, especialmente se realizadas precocemente no curso dessa doença, antes que as células tumorais sejam capturadas no tecido fibroso que envolve a víscera.[53]

Referências Selecionadas

Guller U, Hervey S, Purves H, et. al: Laparoscopic versus open appendectomy: Outcomes comparison based on a large administrative database. Ann Surg 239(1), 43-52, 2004.

Com base em um banco de dados grande representativo de todos os EUA, essa foi a primeira investigação que mostrou que a apendectomia laparoscópica tem vantagens significativas sobre a abordagem aberta com relação à extensão da permanência hospitalar, taxa de alta rotineira e morbidade pós-operatória no hospital. As vantagens da laparoscopia para o subgrupo específico de pacientes idosos foram tratadas nessa publicação bem como em um segundo artigo desse grupo publicado em Surgery 2004;135:479-488.

Mazuski JE, Sawyer RG, Nathens AB, et. at: The Surgical Infection Society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: Evidence for the recommendations. Surg Infect (Larchmt) 3(3), 175-233, 2002.

Uma revisão abrangente de vários antibióticos e seus usos para vários processos infecciosos do abdome é apresentada, com base no consenso da Surgical Infection Society. Os quadros que resumem agentes apropriados e durações recomendadas de terapia são particularmente úteis.

McGory ML, Maggard MA, Kang H, et al: Malignancies of the appendix: Beyond case series reports. Dis Colon Rectum 48(12), 2264-2271, 2005.

Com base em uma revisão do banco de dados da SEER de 1973 a 2001, esse estudo é uma das poucas análises baseadas na população dos carcinomas apendiculares. Ele contém informação epidemiológica importante sobre a incidência relativa de carcinoide e tumores apendiculares não carcinoides. As recomendações de tratamento cirúrgico também são discutidas.

Prystowsky JB, Pugh CM, Nagle AP: Current problems in surgery: Appendicitis. Curr Probl Surg 42(10), 688-742, 2005.

Uma revisão eloquente e interessante de ler do assunto, este artigo oferece uma discussão particularmente séria da fisiopatologia da inflamação apendicular aguda.

Silen W: Cope's Early Diagnosis of the Acute Abdomen, 20th ed. New York, Oxford University Press, 2000.

Esse pequeno tratado proporciona nuances das manifestações clínicas entre os pacientes com processos inflamatórios abdominais agudos.

Referências

1. Addiss DG, Shaffer N, Fowler BS, et al: The epidemiology of appendicitis and appendectomy in the United States. Am J Epidemiol 132:910-925, 1990.
2. Prystowsky JB, Pugh CM, Nagle AP: Current problems in surgery: Appendicitis. Curr Probl Surg 42:688-742, 2005.
3. Gladman MA, Knowles CH, Gladman LJ, et al: Intra- operative culture in appendicitis: Traditional practice challenged. Ann R Coll Surg Engl 86:196-201, 2004.
4. Soffer D, Zait S, Klausner J, et al: Peritoneal cultures and antibiotic treatment in patients with perforated appendicitis. Eur J Surg 167:214-216, 2001.
5. Lee SL, Ho HS: Acute appendicitis: Is there a difference between children and adults? Am Surg 72:409-413, 2006.
6. Boleslawski E, Panis Y, Benoist S, et al: Plain abdominal radiography as a routine procedure for acute abdominal pain of the right lower quadrant: Prospective evaluation. World J Surg 23:262-264, 1999.
7. Weltman DI, Yu J, Krumenacker J Jr, et al: Diagnosis of acute appendicitis: Comparison of 5- and 10-mm CT sections in the same patient. Radiology 216:172-177, 2000.
8. Brenner D, Elliston C, Hall E, et al: Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. AJR Am J Roentgenol 176:289-296, 2001.
9. McGory ML, Maggard MA, Kang H, et al: Malignancies of the appendix: Beyond case series reports. Dis Colon Rectum 48:2264-2271, 2005.
10. Storm-Dickerson TL, Horattas MC: What have we learned over the past 20 years about appendicitis in the elderly? Am J Surg 185:198-201, 2003.
11. Silen W: 20. New York: Oxford University Press, 2000.
12. Kaiser S, Jorulf H, Soderman E, et al: Impact of radiologic imaging on the surgical decision-making process in suspected appendicitis in children. Acad Radiol 11:971-979, 2004.
13. Macari M, Hines J, Balthazar E, et al: Mesenteric adenitis: CT diagnosis of primary versus secondary causes, incidence, and clinical significance in pediatric and adult patients. AJR Am J Roentgenol 178:853-858, 2002.
14. Bau A, Atri M: Acute female pelvic pain: Ultrasound evaluation. Semin Ultrasound CT MR 21:78-93, 2000.
15. Cohen-Kerem R, Railton C, Oren D, et al: Pregnancy outcome following non-obstetric surgical intervention. Am J Surg 190:467-473, 2005.
16. Kosloske AM, Love CL, Rohrer JE, et al: The diagnosis of appendicitis in children: Outcomes of a strategy based on pediatric surgical evaluation. Pediatrics 113:29-34, 2004.
17. Andersen BR, Kallehave FL, Andersen HK: Antibiotics versus placebo for prevention of postoperative infection after appendicectomy. Cochrane Database Syst Rev CD001439, 2005.
18. Taylor E, Berjis A, Bosch T, et al: The efficacy of postoperative oral antibiotics in appendicitis: A randomized prospective double-blinded study. Am Surg 70:858-862, 2004.
19. Mazuski JE, Sawyer RG, Nathens AB, et al: The Surgical Infection Society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: Evidence for the recommendations. Surg Infect (Larchmt) 3:175-233, 2002.
20. Taylor E, Dev V, Shah D, et al: Complicated appendicitis: Is there a minimum intravenous antibiotic requirement? A prospective randomized trial. Am Surg 66:887-890, 2000.
21. Nguyen NT, Zainabadi K, Mavandadi S, et al: Trends in utilization and outcomes of laparoscopic versus open appendectomy. Am J Surg 188:813-820, 2004.
22. Enochsson L, Hellberg A, Rudberg C, et al: Laparoscopic vs open appendectomy in overweight patients. Surg Endosc 15:387-392, 2001.
23. Bendeck SE, Nino-Murcia M, Berry GJ, et al: Imaging for suspected appendicitis: Negative appendectomy and perforation rates. Radiology 225:131-136, 2002.
24. Towfigh S, Chen F, Mason R, et al: Laparoscopic appendectomy significantly reduces length of stay for perforated appendicitis. Surg Endosc 20:495-499, 2006.
25. Katkhouda N, Mason RJ, Towfigh S, et al: Laparoscopic versus open appendectomy: A prospective randomized double-blind study. Ann Surg 242:439-448; discussion 448-450, 2005.
26. Lohsiriwat V, Lert-akyamanee N, Rushatamukayanunt W: Efficacy of pre-incisional bupivacaine infiltration on postoperative pain relief after appendectomy: Prospective double-blind randomized trial. World J Surg 28:947-950, 2004.
27. Aziz O, Athanasiou T, Tekkis PP, et al: Laparoscopic versus open appendectomy in children: A meta-analysis. Ann Surg 243:17-27, 2006.
28. Ball CG, Kortbeek JB, Kirkpatrick AW, et al: Laparoscopic appendectomy for complicated appendicitis: An evaluation of postoperative factors. Surg Endosc 18:969-973, 2004.
29. Bresciani C, Perez RO, Habr-Gama A, et al: Laparoscopic versus standard appendectomy outcomes and cost comparisons in the private sector. J Gastrointest Surg 9:1174-1180; discussion 1180-1171, 2005.
30. Brown CV, Abrishami M, Muller M, et al: Appendiceal abscess: Immediate operation or percutaneous drainage? Am Surg 69:829-832, 2003.
31. Vane DW, Fernandez N: Role of interval appendectomy in the management of complicated appendicitis in children. World J Surg 30:51-54, 2006.
32. Sudakoff GS, Lundeen SJ, Otterson MF: Transrectal and transvaginal sonographic intervention of infected pelvic fluid collections: A complete approach. Ultrasound Q 21:175-185, 2005.
33. Nadler EP, Reblock KK, Vaughan KG, et al: Predictors of outcome for children with perforated appendicitis initially treated with non-operative management. Surg Infect (Larchmt) 5:349-356, 2004.
34. Lai HW, Loong CC, Chiu JH, et al: Interval appendectomy after conservative treatment of an appendiceal mass. World J Surg 30:352-357, 2006.
35. Giuliano V, Giuliano C, Pinto F, et al: Chronic appendicitis "syndrome" manifested by an appendicolith and thickened appendix presenting as chronic right lower abdominal pain in adults. Emerg Radiol 12:96-98, 2006.
36. Cobben LP, de Van Otterloo AM, Puylaert JB: Spontaneously resolving appendicitis: Frequency and natural history in 60 patients. Radiology 215:349-352, 2000.
37. Chiarugi M, Buccianti P, Decanini L, et al: "What you see is not what you get." A plea to remove a 'normal' appendix during diagnostic laparoscopy. Acta Chir Belg 101:243-245, 2001.

38. Greason KL, Rappold JF, Liberman MA: Incidental laparoscopic appendectomy for acute right lower quadrant abdominal pain. Its time has come. Surg Endosc 12:223-225, 1998.
39. Teh SH, O'Ceallaigh S, McKeon JG, et al: Should an appendix that looks 'normal' be removed at diagnostic laparoscopy for acute right iliac fossa pain? Eur J Surg 166:388-389, 2000.
40. Hui TT, Major KM, Avital I, et al: Outcome of elderly patients with appendicitis: Effect of computed tomography and laparoscopy. Arch Surg 137:995-998; discussion 999-1000, 2002.
41. Harrell AG, Lincourt AE, Novitsky YW, et al: Advantages of laparoscopic appendectomy in the elderly. Am Surg 72:474-480, 2006.
42. Guller U, Hervey S, Purves H, et al: Laparoscopic versus open appendectomy: Outcomes comparison based on a large administrative database. Ann Surg 239:43-52, 2004.
43. So JB, Chiong EC, Chiong E, et al: Laparoscopic appendectomy for perforated appendicitis. World J Surg 26:1485-1488, 2002.
44. Andersson RE: Small bowel obstruction after appendicectomy. Br J Surg 88:1387-1391, 2001.
45. Andersson R, Lambe M, Bergstrom R: Fertility patterns after appendicectomy: Historical cohort study. BMJ 318:963-967, 1999.
46. Urbach DR, Marrett LD, Kung R, et al: Association of perforation of the appendix with female tubal infertility. Am J Epidemiol 153:566-571, 2001.
47. Carr NJ, Sobin LH: Neuroendocrine tumors of the appendix. Semin Diagn Pathol 21:108-119, 2004.
48. McCusker ME, Cote TR, Clegg LX, et al: Primary malignant neoplasms of the appendix: A population-based study from the surveillance, epidemiology and end-results program, 1973-1998. Cancer 94:3307-3312, 2002.
49. Modlin IM, Lye KD, Kidd M: A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. Cancer 97:934-959, 2003.
50. Todd RD, Sarosi GA, Nwariaku F, et al: Incidence and predictors of appendiceal tumors in elderly males presenting with signs and symptoms of acute appendicitis. Am J Surg 188:500-504, 2004.
51. Misdraji J, Yantiss RK, Graeme-Cook FM, et al: Appendiceal mucinous neoplasms: A clinicopathologic analysis of 107 cases. Am J Surg Pathol 27:1089-1103, 2003.
52. Dhage-Ivatury S, Sugarbaker PH: Update on the surgical approach to mucocele of the appendix. J Am Coll Surg 202:680-684, 2006.
53. Sugarbaker PH: New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome? Lancet Oncol 7:69-76, 2006.

50 CAPÍTULO

Cólon e Reto

Robert D. Fry, MD, Najjia Mahmoud, MD, David J. Maron, MD, Howard M. Ross, MD e John Rombeau, MD

EMBRIOLOGIA DO CÓLON E DO RETO

Nenhuma discussão abrangente sobre a anatomia colorretal está completa sem uma compreensão total da gênese do trato gastrointestinal. O conhecimento da anatomia do desenvolvimento do intestino anterior, médio e posterior estabelece um contexto para considerar as relações anatômicas estruturais e funcionais maduras.

O assoalho endodérmico do saco vitelínico dá origem ao tubo do intestino primitivo. No começo da terceira semana do desenvolvimento, o tubo intestinal é dividido em três regiões: o *intestino médio*, que se abre ventralmente, posicionado entre o *intestino anterior* na dobra cefálica e o *intestino posterior* na dobra caudal. O desenvolvimento progride ao longo dos estádios: herniação fisiológica, retorno ao abdome e fixação. A aquisição do comprimento e a formação de suprimentos sanguíneos e linfáticos dedicados a estas regiões ocorrem durante este período (Fig. 50-1).

As estruturas derivadas do intestino anterior terminam na segunda porção do duodeno e dependem da artéria celíaca para o seu suprimento sanguíneo. O intestino médio, que se estende da ampola duodenal até o cólon transverso distal, depende da artéria mesentérica superior. O terço distal do cólon transverso, o cólon descendente e o reto evoluem da dobra do intestino posterior e são supridos pela artéria mesentérica inferior. Os canais venosos e linfáticos espelham as suas contrapartes arteriais e acompanham as mesmas divisões embrionárias. Na linha denteada, os tecidos derivados do endoderma fusionam-se com o *proctodeum* derivado do ectoderma ou a invaginação proveniente da fossa anal.

O desenvolvimento da parte distal do reto é complexo. A cloaca é uma área especializada do reto distal primitivo composta tanto de tecidos derivados do endoderma quanto do ectoderma. Esta área é incorporada na zona transicional anal, que rodeia a linha denteada no adulto. A cloaca existe em um *continuum* com o intestino inferior, mas, aproximadamente por volta da sexta semana, ela começa a dividir-se e diferenciar-se em elementos urogenital anterior e anal e esfincteriano posterior. Ao mesmo tempo, os tratos urogenital e gastrointestinal são separados pela migração caudal do septo urogenital. Durante a 10ª semana de desenvolvimento, o esfíncter anal externo é formado pela cloaca posterior, conforme se completa a descida do septo urogenital. O esfíncter anal interno é formado por volta da 12ª semana, das camadas musculares circulares alargadas do reto.

ANATOMIA DO CÓLON, DO RETO E DO SOALHO PÉLVICO

O cólon e o reto consistem em um tubo de diâmetro variável de cerca de 150 cm de comprimento. O íleo terminal esvazia-se no ceco via uma invaginação espessada, em formato de um mamilo, a válvula ileocecal. O ceco é um segmento espaçoso, semelhante a um saco do cólon proximal, com um diâmetro médio de 7,5 cm e um comprimento de 10 cm. Apesar de ser bastante distensível, a dilatação aguda do ceco até um diâmetro maior que 12 cm, um evento que pode ser medido por uma radiografia simples do abdome, pode resultar em uma necrose isquêmica e em perfuração da parede intestinal. A intervenção cirúrgica pode ser necessária quando este grau de distensão cecal é causado por obstrução ou pseudo-obstrução (Fig. 50-2).

O apêndice estende-se do ceco aproximadamente 3 cm abaixo da válvula ileocecal como um tubo alongado com ter-

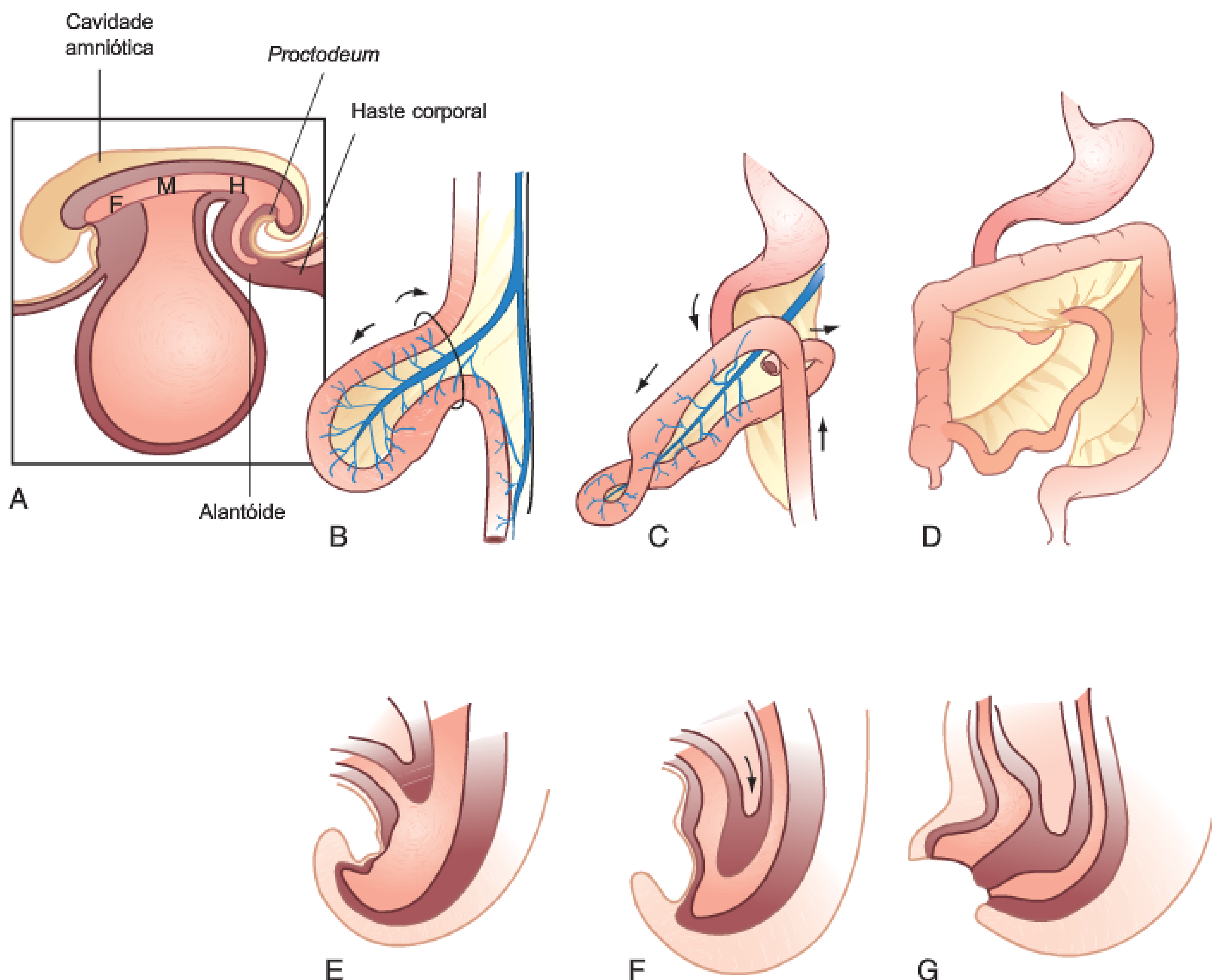


Figura 50-1 **A, Na terceira semana de desenvolvimento, o tubo primitivo pode ser dividido em três regiões: o intestino anterior na dobra cefálica, o intestino posterior, com o seu bolsão ventral alantoico na dobra caudal menor e o intestino médio, entre estas duas porções. Estádios do desenvolvimento do intestino médio: herniação fisiológica (B), retorno ao abdome (C), fixação (D). Na sexta semana, o septo urogenital migra caudalmente (E) e separa os tratos intestinal e urogenital (F, G).** (De Corman ML [ed]: Colon and Rectal Surgery, 4th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998, p. 2.)

minação cega de 8 a 10 cm de comprimento. O apêndice proximal é razoavelmente constante em sua localização, enquanto a sua extremidade pode estar localizada em uma grande variedade de posições relativamente ao ceco e ao íleo terminal. Mais comumente, ele é retrocecal (65%), seguido pelas posições pélvica (31%), subcecal (2,3%), pré-ileal (1,0%) e retroileal (0,4%). Clinicamente, o apêndice é encontrado na convergência das tênias do colo. Outro auxílio clínico útil para a detecção da localização do apêndice através de uma pequena incisão abdominal é a identificação da dobra de Treves, o único apêndice epiploico antimesentérico normalmente encontrado no intestino delgado, que marca a junção do íleo com o ceco.

O cólon ascendente, com quase 15 cm de comprimento, corre para cima na direção do fígado; assim como o cólon descendente, a superfície posterior é fixada contra o retroperitônio, enquanto as superfícies lateral e anterior são estruturas intraperitoneais verdadeiras. A *linha branca de Toldt* representa a fusão do mesentério com o peritônio posterior. Este ponto de referência peritoneal sutil serve ao cirurgião como um guia para a mobilização do cólon e do mesentério do retroperitônio.

O cólon transverso tem aproximadamente 45 cm de comprimento. Pendurado entre posições fixas nas flexuras hepática e esplênica, ele é completamente revestido pelo peritônio visceral. O ligamento nefrocólico segura a flexura hepática e superpõe-se diretamente ao rim direito, ao duodeno e à porta hepatis. O ligamento frenocólico encontra-se ventralmente ao baço e fixa a flexura esplênica no quadrante superior esquerdo. O ângulo da flexura esplênica está mais alto, é mais agudo e está mais profundamente situado do que o da flexura hepática. A flexura esplênica é abordada pela dissecção do cólon descendente ao longo da linha de Toldt de baixo e então penetrando no saco menor e refletindo-se o omento do cólon transverso. Esta manobra permite que se obtenha a mobilização da flexura com uma tração mínima necessária para esta exposição. Inserido ao aspecto superior do cólon transverso está o omento maior, uma dupla camada fusionada de peritônio visceral e parietal (quatro camadas no total) que contém quantidades variáveis de gordura armazenada. Clinicamente, ele é bastante útil na prevenção de aderências entre as feridas abdominais cirúrgicas e o intestino subjacente, e com frequência é usado para cobrir os conteúdos intraperitoneais conforme as

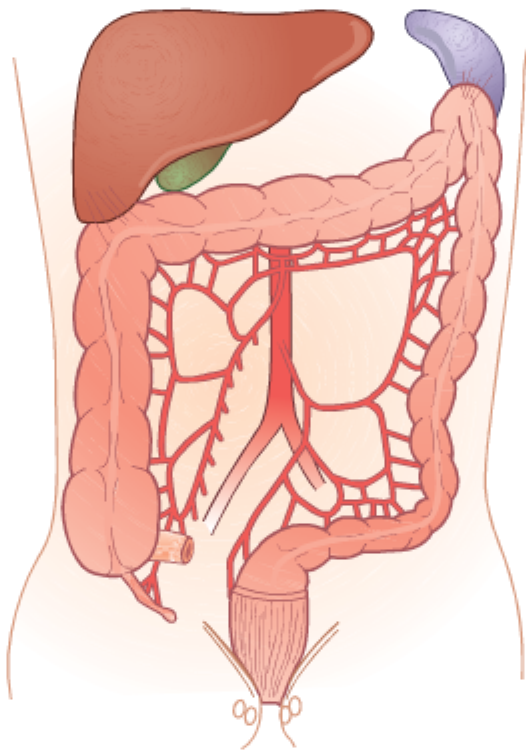


Figura 50-2 **Anatomia do cólon e do reto: visualização coronal. O diâmetro do cólon direito é maior do que o diâmetro do lado esquerdo. Note a localização mais alta da flexura esplênica, em comparação com a flexura hepática, e a localização extraperitoneal do reto.**

incisões são fechadas. O omento pode ser mobilizado e colocado entre o reto e a vagina após o reparo de uma fístula retovaginal alta ou usado para preencher o espaço pélvico e perineal deixado após a excisão do reto. O tecido vivo do omento maior torna-o um bom tampão em situações difíceis, como no tratamento de um duodeno perfurado, onde o fechamento de tecidos inflamados e friáveis é impossível ou pouco recomendável.

O cólon descendente encontra-se ventralmente ao rim esquerdo e estende-se para baixo da flexura esplênica por quase 25 cm. Ele tem um diâmetro menor do que o cólon ascendente. No nível da borda pélvica, há uma transição entre o cólon descendente, de paredes relativamente finas, fixas, e o cólon sigmoide, mais espesso e mais móvel. O cólon sigmoide apresenta comprimento variável, de 15 a 50 cm (em média, 38 cm) e é muito móvel. Ele é um tubo muscular, de diâmetro pequeno em um mesentério longo e frouxo, que com frequência forma uma alça em ômega na pelve. Muitas vezes, o mesossigmoide está inserido na parede lateral pélvica esquerda, produzindo um pequeno recesso no mesentério conhecido como *fossa intersigmoide*. Esta dobra mesentérica é um ponto de referência cirúrgico para o ureter esquerdo subjacente.

O reto, juntamente com o cólon sigmoide, serve como reservatório fecal. Há uma certa controvérsia quanto à definição da extensão proximal e distal do reto. Alguns consideram a junção retossigmoide como estando no nível do promontório sacral, enquanto outros consideram-na como estando no ponto no qual as tênias convergem. Anatomistas consideram a linha denteada a extensão distal do reto, enquanto os cirurgiões tipicamente encaram esta união entre o epitélio colunar e escamoso como existindo dentro do canal anal e consideram o canal anal como a borda proximal do complexo esfincteriano anal. O reto tem um comprimento de 12 a 15 cm e não possui tênias *coli* ou apêndices epiploicos. Ele ocupa a curva sacral na pelve verdadeira e a sua superfície posterior é quase completamente extraperitoneal, pois ela é aderente aos tecidos moles pré-sacrais e, portanto, está fora da cavidade peritoneal. A superfície anterior do terço proximal do reto é recoberta pelo peritônio visceral. A reflexão peritoneal está 7 a 9 cm da margem anal, em homens, e 5 a 7,5 cm, em mulheres. O espaço peritonializado anterior é denominado *saco de Douglas* ou *fundo-de-saco pélvico*, e pode servir como local de metástases de queda provenientes dos tumores viscerais. Estas metástases peritoneais podem formar uma massa no fundo-de-saco (*prateleira de Bloomer*), que pode ser detectada por um exame retal digital.

O reto possui três involuções ou curvas, conhecidas como *valvas de Houston*. As valvas mediais dobram-se para a esquerda e as proximais e distais para a direita. Estas valvas são mais apropriadamente chamadas *dobras*, pois não possuem qualquer função específica como impedimento ao fluxo. Elas são perdidas após uma completa mobilização cirúrgica do reto, uma manobra que pode proporcionar quase 5 cm de comprimento adicional ao reto, um processo que facilita muito a capacidade do cirurgião em confeccionar uma anastomose profundamente na pelve.

O aspecto posterior do reto é revestido por um mesorreto espesso, intimamente aderido. Uma camada fina de fáscia revestidora (fáscia própria) reveste o mesorreto e representa uma camada distinta em relação à fáscia pré-sacra contra a qual ela se encontra. No curso de uma protectomia para um câncer retal, a mobilização do reto consegue o desenvolvimento de um espaço em potencial entre a fáscia pré-sacra e a fáscia própria. A excisão mesorretal total é uma manobra oncológica bem-descrita que faz um bom emprego dos planos tissulares que revestem o reto, para se obter uma dissecção retal e mesorretal relativamente exangue. Os linfáticos estão contidos dentro do mesorreto, e a excisão total do mesorreto adere ao princípio básico da operação oncológica de remoção do câncer em continuidade com o seu suprimento sanguíneo e linfático. A resseção do reto utilizando esta técnica com base na compreensão meticulosa da sua anatomia mostrou reduzir acentuadamente a incidência de recorrência local subsequente do câncer retal.

Fáscia Pararretal

A fáscia endopélvica é uma camada espessa de peritônio parietal que reveste as paredes e o assoalho da pelve. A porção que está intimamente aplicada ao periósteo do sacro anterior é a fascia pré-sacra. A fáscia própria do reto é uma fina condensação da fáscia endopélvica que forma um envoltório ao redor do mesorreto e continua distalmente para ajudar a formar as asas retais laterais. As asas retais laterais ou ligamentos são, na verdade, estruturas ântero-laterais contendo a artéria retal média. As asas estão em íntima proximidade com os nervos autônomos mistos (que contêm tanto nervos simpáticos quanto parassimpáticos), e a secção destas estruturas próximas à parede lateral da pelve pode resultar na lesão destes nervos, resultando em impotência e em disfunção da bexiga (Fig. 50-3).

A fáscia retossacra, ou fáscia de Waldeyer, é uma condensação espessa de fáscia endopélvica conectando a fáscia pré-sacra à fáscia própria no nível de S4 e estendendo-se até o anel anorretal. A fáscia de Waldeyer é um ponto de referência cirúrgico importante, e a sua secção durante a dissecção, de uma abordagem abdominal, proporciona a entrada para a pelve retro-retal profunda. A dissecção entre a fáscia própria e a fáscia pré-sacra acompanha os princípios da oncologia cirúrgica e minimiza os riscos de lesões vasculares e neurais. A ruptura da fáscia pré-sacra pode levar à lesão do plexo venoso basivertebral, resultando em uma hemorragia maciça. A ruptura da fáscia própria durante uma operação para um

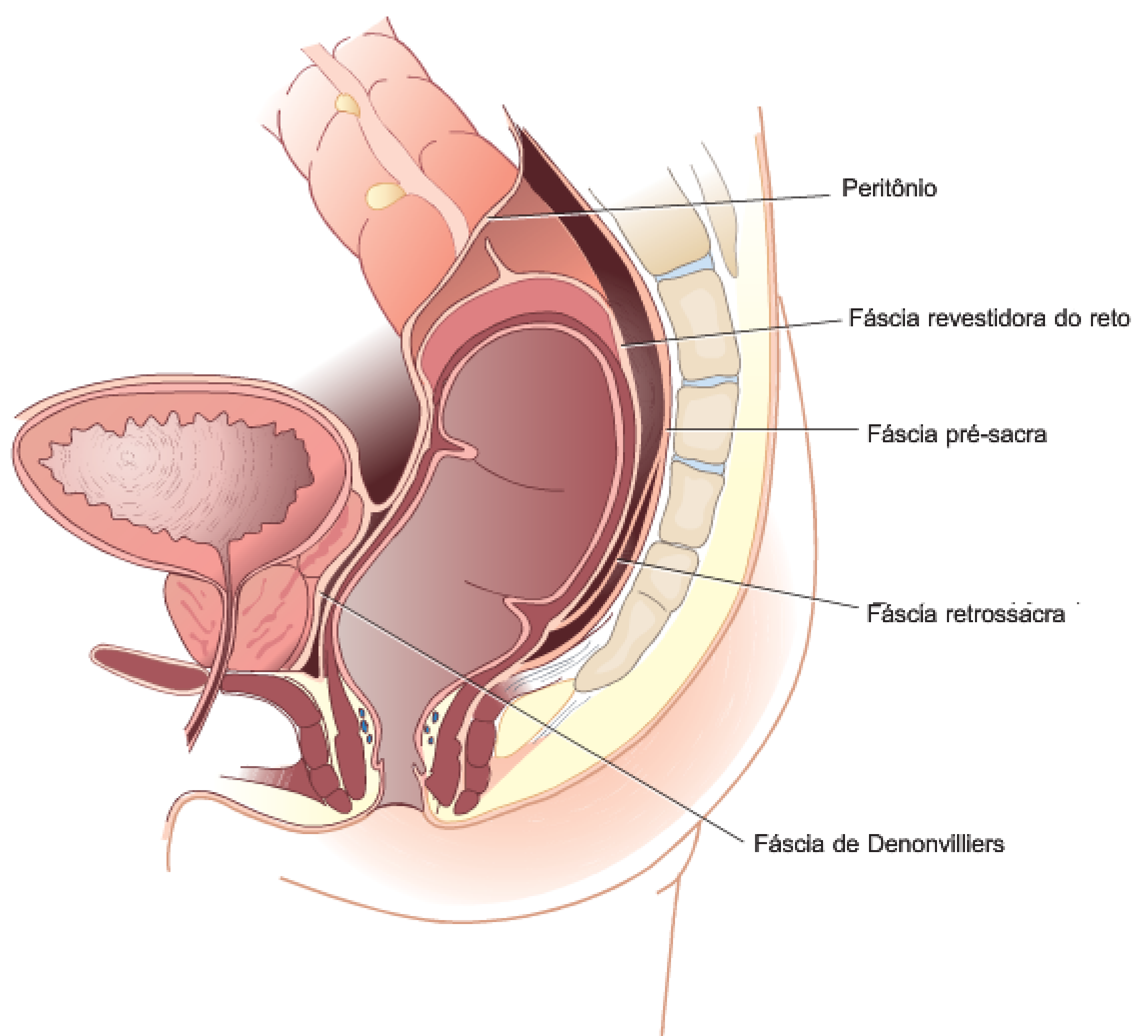


Figura 50-3 **Fáscias endopélvicas.** (De Gordon PH, Nivatvongs S [eds]: Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum and Anus, 2nd ed. St. Louis. Quality Medical Publishing, 1999, p.10.)

câncer retal aumenta significativamente a incidência de uma recorrência subsequente de câncer na pelve.

O Soalho Pélvico

Os músculos do soalho pélvico, como aqueles do mecanismo esfincteriano anal, provêm da cloaca primitiva. O soalho ou diafragma pélvico consiste nos músculos pubococcígeos, iliococcígeos e puborretais, um grupo muscular que em conjunto forma o elevador do ânus. O diafragma pélvico encontra-se entre o sacro, a fáscia obturadora, as espinhas isquiáticas e o púbis. Ele forma um soalho resistente que suporta os órgãos pélvicos e, em conjunto com o esfíncter anal externo, regula a defecação. O hiato do elevador é uma abertura entre as fibras decussantes do pubococcígeo que permite o egresso do canal anal, da uretra e da veia dorsal, em homens, e do canal anal, da uretra e da vagina, em mulheres. O puborretal é uma tipoia resistente em formato de U de músculo estriado que faz um trajeto ao redor do reto, logo acima do nível dos esfíncteres anais. O relaxamento do puborretal fortalece o ângulo anorretal e permite a descida das fezes; a sua contração produz o efeito oposto. O puborretal está em um estado de contração contínua, um fator vital para a manutenção da continência. A disfunção do puborretal é uma causa importante de distúrbios na defecação. O pubococcígeo e o ileococcígeo mais provavelmente participam da continência pela aplicação de uma pressão lateral para estreitar o hiato elevador (Figs. 50-4 e 50-5).

Suprimento Arterial e Venoso e Drenagem Linfática

O conhecimento a respeito do desenvolvimento embrionário do trato intestinal fornece fundamentos excelentes para a compreensão do suprimento sanguíneo anatômico. O intestino anterior é irrigado pela artéria celíaca, o intestino médio pela artéria mesentérica superior (AMS) e o intestino inferior pela artéria mesentérica inferior (AMI) (Figs. 50-6 e 50-7). A redundância anatômica confere vantagens na sobrevida e, no trato intestinal, esta característica é proporcionada pela extensa comunicação entre as grandes artérias e o suprimento sanguíneo colateral (Fig. 50-8). O território da AMS termina na porção distal do cólon transverso e o da AMI começa na região da flexura esplênica. Um grande vaso colateral, a artéria marginal, conecta estas duas circulações e forma uma arcada contínua ao longo da borda mesentérica do cólon. Os vasos retos provenientes desta artéria ramificam-se a curtos intervalos e irrigam diretamente a parede intestinal (Fig. 50-9). A AMS irriga todo o intestino delgado, dando 12 a 20 ramos jejunais e ileais para a esquerda e até três ramos colônicos principais à direita. A artéria ileocólica é a mais constante destes ramos e irriga o íleo terminal, o ceco e o apêndice. A artéria cólica direita está ausente em 2% a 18% dos espécimes; quando presente, ela pode originar-se diretamente da AMS como um ramo da artéria ileocólica ou da artéria cólica média. Ela irriga o cólon ascendente e a flexura hepática e comunica-se com a artéria cólica

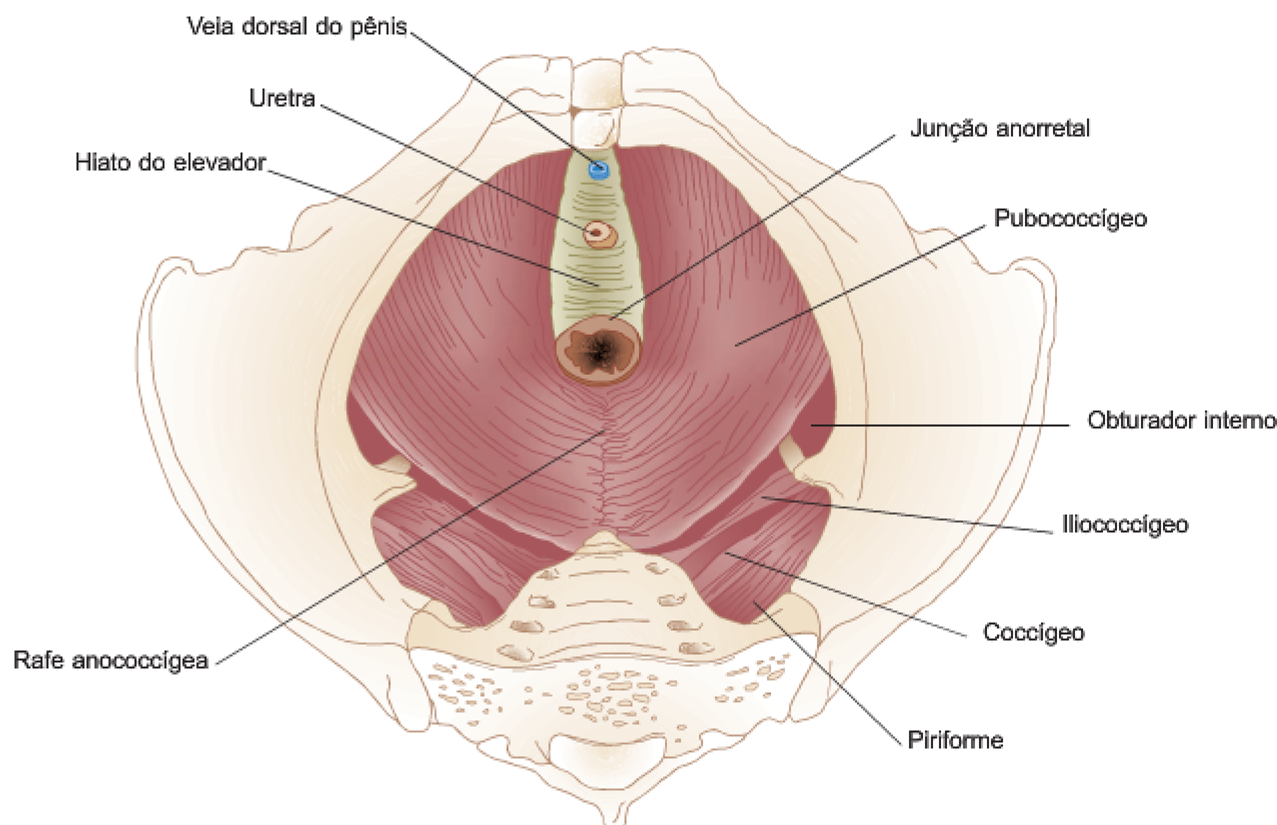


Figura 50-4 **Músculos elevadores.** (De Gordon PH, Nivatvongs S [eds]: Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum, and Anus, 2nd ed. St. Louis. Quality Medical Publishing, 1999, p. 18.)

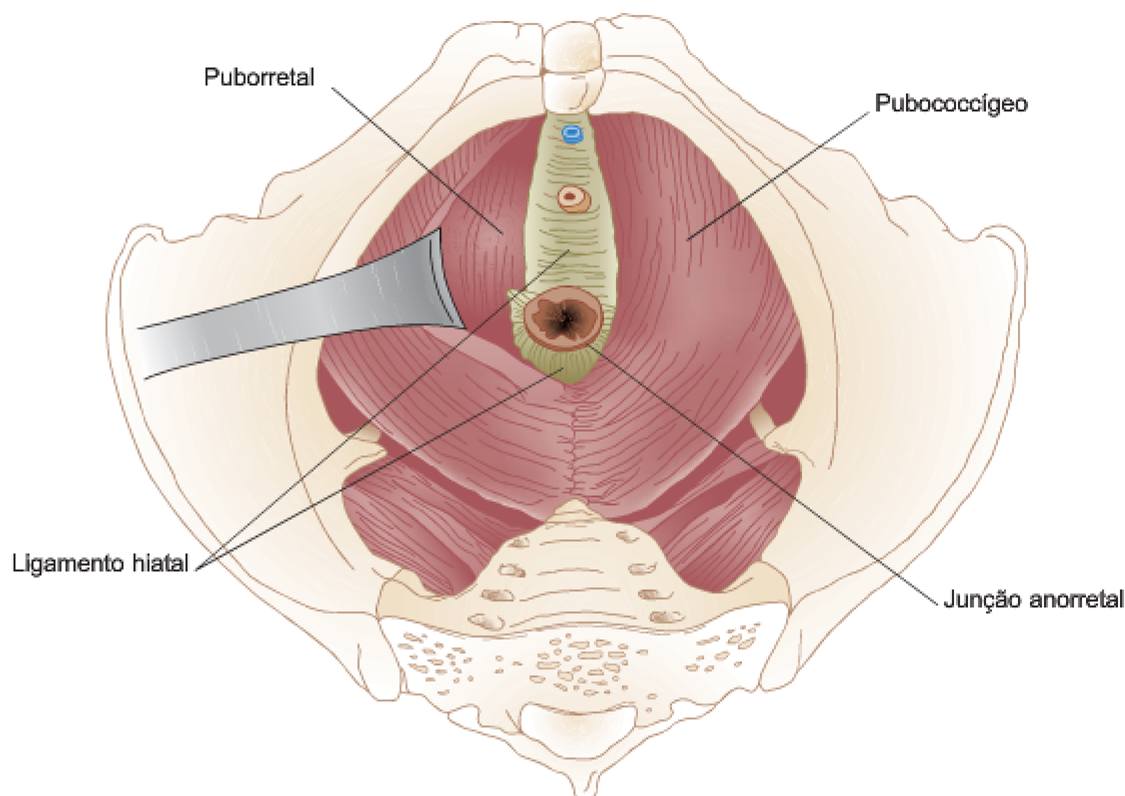


Figura 50-5 **Ligamento hiatal.** (De Gordon PH, Nivatvongs S [eds]: Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum, and Anus, 2nd ed. St. Louis. Quality Medical Publishing, 1999, p. 18.)

média pelas arcadas arteriais marginais colaterais. A artéria cólica média é um ramo proximal da AMA. Em geral, ela se divide em um ramo direito e em um esquerdo, que irrigam o cólon transverso proximal e distal, respectivamente. Variações anatômicas da artéria cólica média incluem a ausência completa em 4% a 20% e a presença de uma artéria cólica média em 10% dos espécimes. O ramo esquerdo da artéria cólica média pode irrigar o território também irrigado pela artéria cólica esquerda ao longo do canal colateral da artéria marginal. Esta circulação colateral na área da flexura esplênica é a mais inconstante de

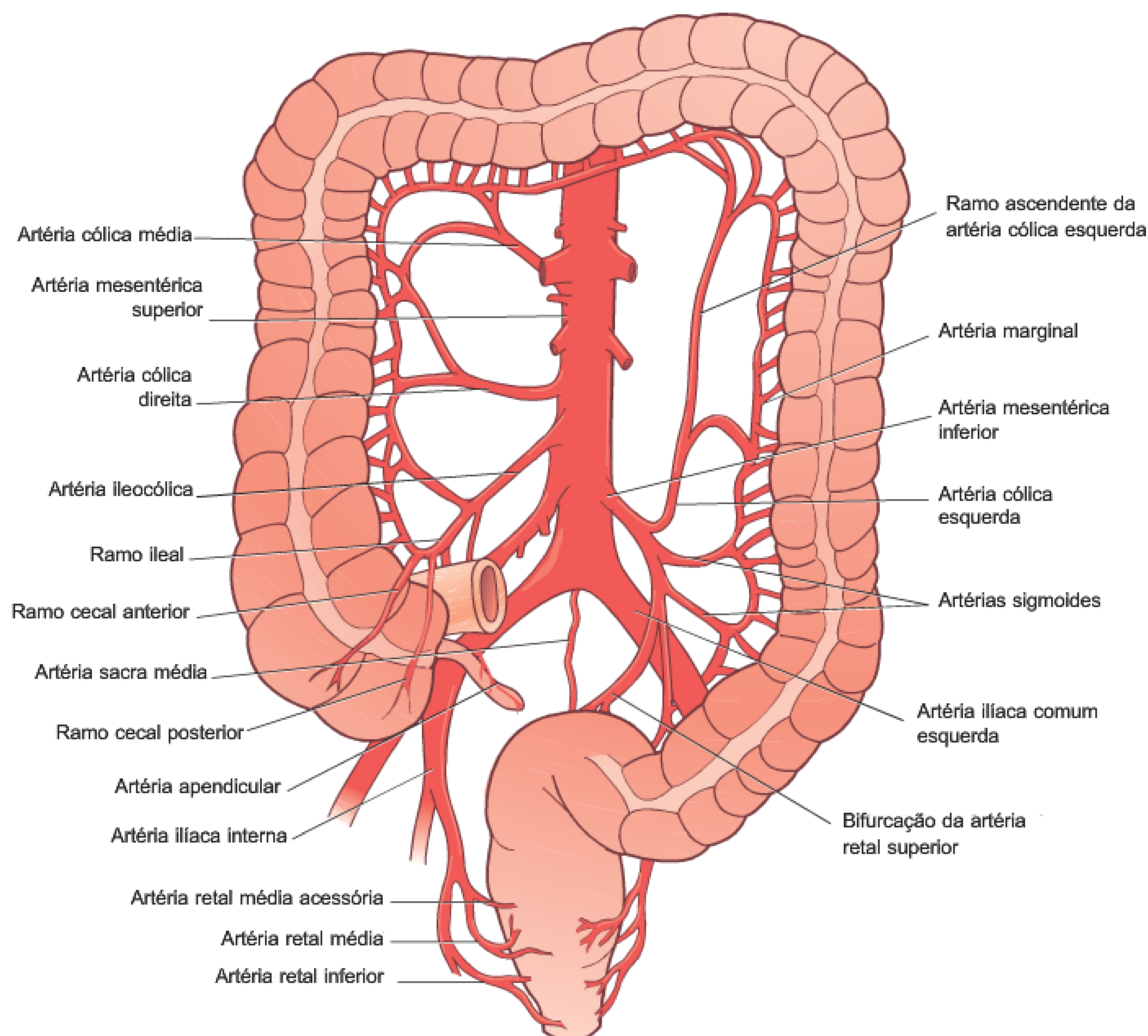


Figura 50-6 **Suprimento arterial do cólon**. (De Gordon PH, Nivatvongs S [eds]: Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum, and Anus, 2nd ed. St. Louis. Quality Medical Publishing, 1999, p. 23.)

todo o cólon, e foi considerada como uma área de *divisor de águas*, vulnerável à isquemia na presença de hipotensão. Em alguns estudos, mais de 50% dos espécimes não possuem artérias nitidamente identificadas em um pequeno segmento do cólon na confluência dos suprimentos sanguíneos do intestino médio e do intestino inferior. Estes indivíduos dependem dos *vasa recta* adjacentes nesta área para o suprimento arterial à parede do intestino. Na prática, os cirurgiões evitam fazer anastomoses na região da flexura esplênica, por temerem que o suprimento sanguíneo não seja suficiente para permitir a cicatrização da anastomose, uma situação que poderia levar a uma deiscência anastomótica e sepse.

A AMI origina-se da aorta, no nível de L2-L3, aproximadamente 3 cm acima da bifurcação aórtica. A artéria cólica esquerda é o ramo mais proximal, irrigando o cólon transverso distal, a flexura esplênica e o cólon descendente. Dois a seis ramos sigmoides colateralizam-se com a artéria cólica esquerda e formam arcadas que irrigam o cólon sigmoide e contribuem para a artéria marginal.

O arco de Riolan é uma artéria colateral que foi primeiramente descrita por Jean Riolan (1580-1657) e conecta diretamente a AMS proximal com a AMI proximal e pode servir como um conduto vital quando uma ou outra destas artérias está ocluída. Ele também é conhecido como *artéria mesentérica sinuosa* e tem um tamanho altamente variável. O fluxo pode ser anterógrado (estenose da AMI) ou retrógrado (estenose da AMS), dependendo do local da obstrução. Tal obstrução resulta em um aumento no tamanho e na tortuosidade desta artéria sinuosa que pode ser detectada pela arteriografia; a presença de um grande arco de Riolan, portanto, sugere a oclusão de uma das artérias mesentéricas principais (Fig. 50-10).

A AMI termina na artéria retal superior (hemorroidária superior) que faz um trajeto por trás do reto no mesorreto, ramificando-se, e então penetrando na submucosa retal. Aqui os capilares formam um plexo submucoso no reto distal, no nível das colunas anais. O canal anal também recebe sangue arterial das artérias retais médias (hemorroidária) e retal inferior (hemorroidária). A artéria retal média é um ramo da artéria ilíaca interna. Ela apresenta um tamanho variável e penetra no reto ântero-lateralmente, passando ao longo e ligeiramente anterior às asas retais laterais. Relatou-se que ela está ausente em 40% a 80% dos espécimes estudados. A artéria retal inferior é um

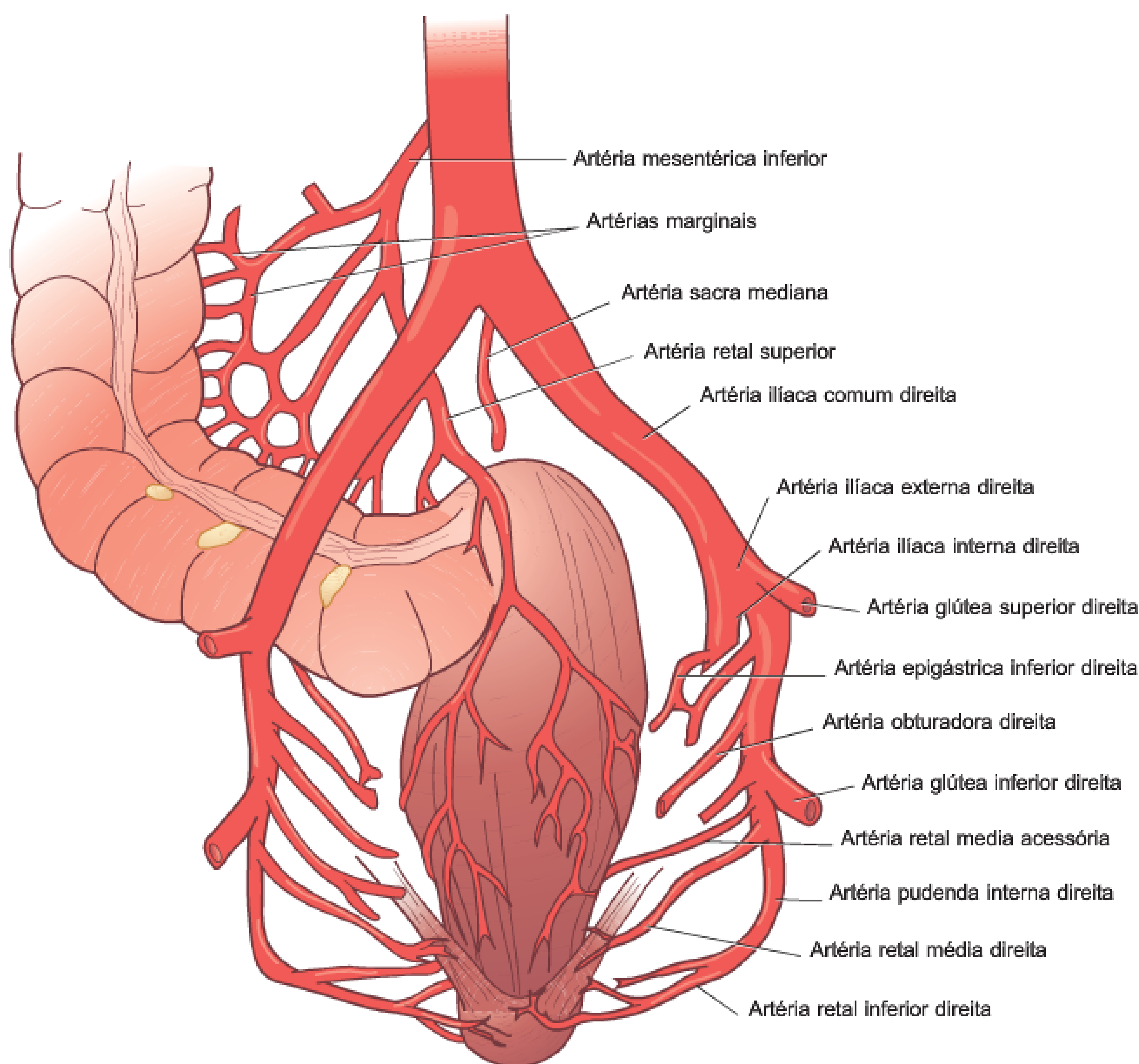


Figura 50-7 **Suprimento arterial do reto.** (De Gordon PH, Nivatvongs S [eds]: Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum, and Anus, 2nd ed. St. Louis. Quality Medical Publishing, 1999, p. 24.)

ramo da artéria pudenda que é, ela mesma, um ramo mais distal da ilíaca interna. Do canal obturador, ela atravessa a fáscia obturadora, a fossa isquiorretal e o esfíncter anal externo para chegar ao canal anal. Este vaso é encontrado durante a dissecção perineal de uma ressecção abdominoperineal.

A drenagem venosa do cólon e do reto espelha o seu suprimento sanguíneo arterial. A drenagem venosa do cólon direito e transverso proximal esvazia-se na veia mesentérica superior, que drena para a veia esplênica para tornar-se a veia porta. O cólon transverso distal, o cólon descendente, o sigmoide e a maior parte do reto drenam para a veia mesentérica inferior, que se lança na veia esplênica à esquerda da aorta. O canal anal é drenado pelas veias retais médias e inferiores para a veia ilíaca interna e subsequentemente para a veia cava inferior. A drenagem venosa bidirecional do canal anal é responsável pelas diferenças nos padrões de metástases dos tumores que aparecem nesta região (Fig. 50-11).

A drenagem linfática também acompanha a anatomia arterial. A parede do intestino delgado é irrigada por uma rica rede de capilares linfáticos que drenam para canais extramurais que fazem um paralelo com o suprimento arterial. Os linfáticos do cólon e dos dois terços proximais do reto, por fim, drenam para a cadeia ganglionar para-aórtica, que se esvazia na cisterna do quilo. A drenagem linfática para o reto distal e para o canal anal pode drenar para os linfonodos para-aórticos ou, lateralmente, via sistema ilíaco interno, para a bacia linfonodal inguinal superficial. Apesar de a linha denteada marcar, macroscopicamente, o nível onde a drenagem linfática diverge, estudos clássicos, de Block e Enquist, usando injeção de corantes, demonstram que a disseminação através dos canais linfáticos até os órgãos pélvicos adjacentes, como a vagina e o ligamento largo, ocorre quando as injeções são administradas até 10 cm proximalmente à linha denteada (Figs. 50-12 e 50-13).

Os linfonodos comumente são agrupados em níveis, dependendo da sua localização. Os linfonodos epiploicos estão localizados ao longo da parede intestinal e nos apêndices epiploicos. Os linfonodos adjacentes à artéria marginal são os paracólicos. Os linfonodos intermediários estão localizados ao longo dos ramos principais dos grandes vasos sanguíneos; os linfonodos primários estão localizados na AMS ou na AMI. A invasão dos linfonodos pelo câncer metastático é um fator prognóstico importante para os pacientes com câncer colorretal. Uma avaliação pato-

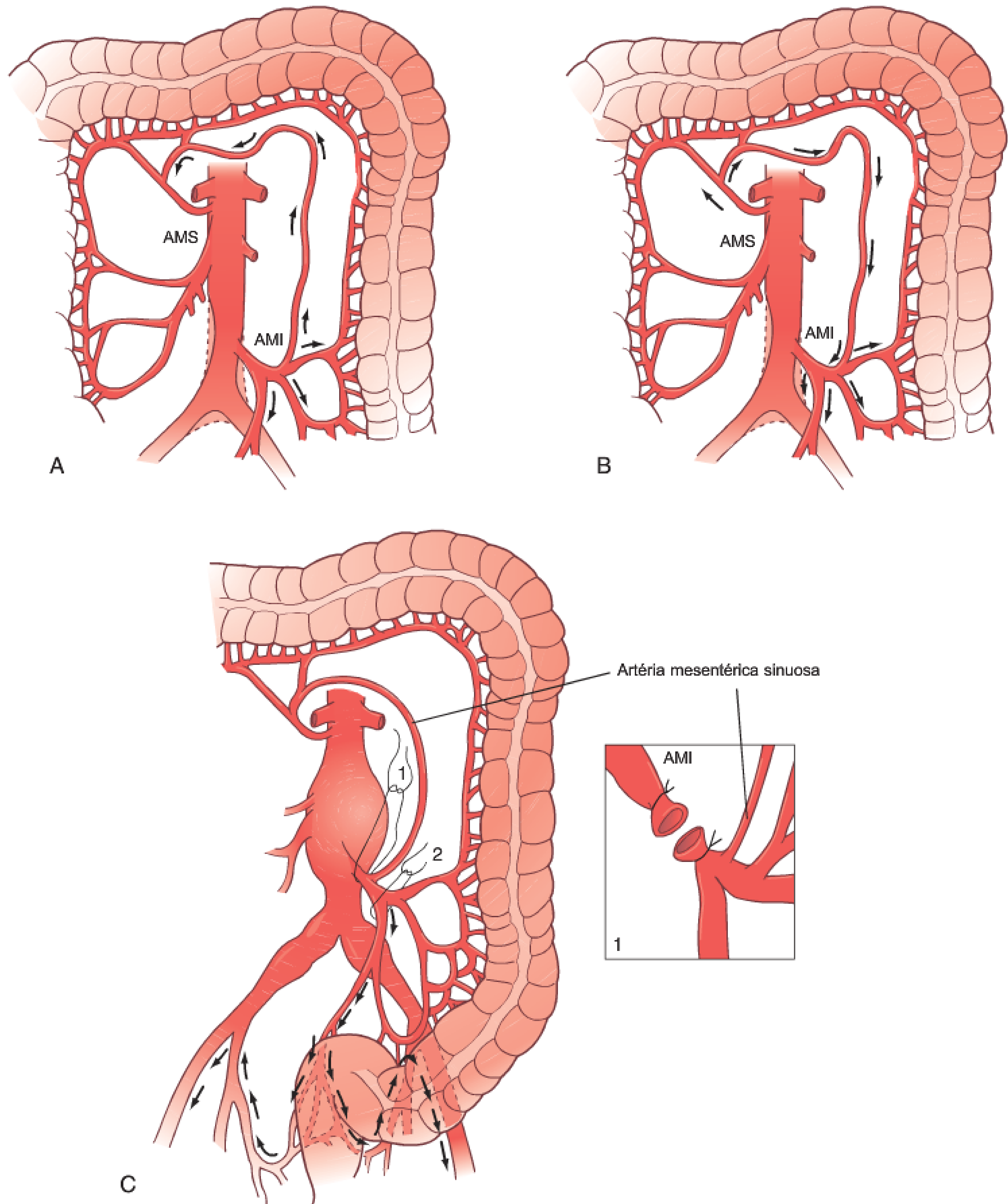


Figura 50-8 Anatomia patológica e oclusão da artéria mesentérica superior (AMS) e da artéria mesentérica inferior (AMI). A, Oclusão da AMS. B, Oclusão da AMI. C, Localização para a ligadura da AMI: 1, localização correta da ligadura (*ver quadro menor*); 2, localização incorreta da ligadura. (De Gordon PH, Nivatvongs S [eds]: Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum and Anus, 2nd ed. St. Louis. Quality Medical Publishing, 1999, p. 28.)

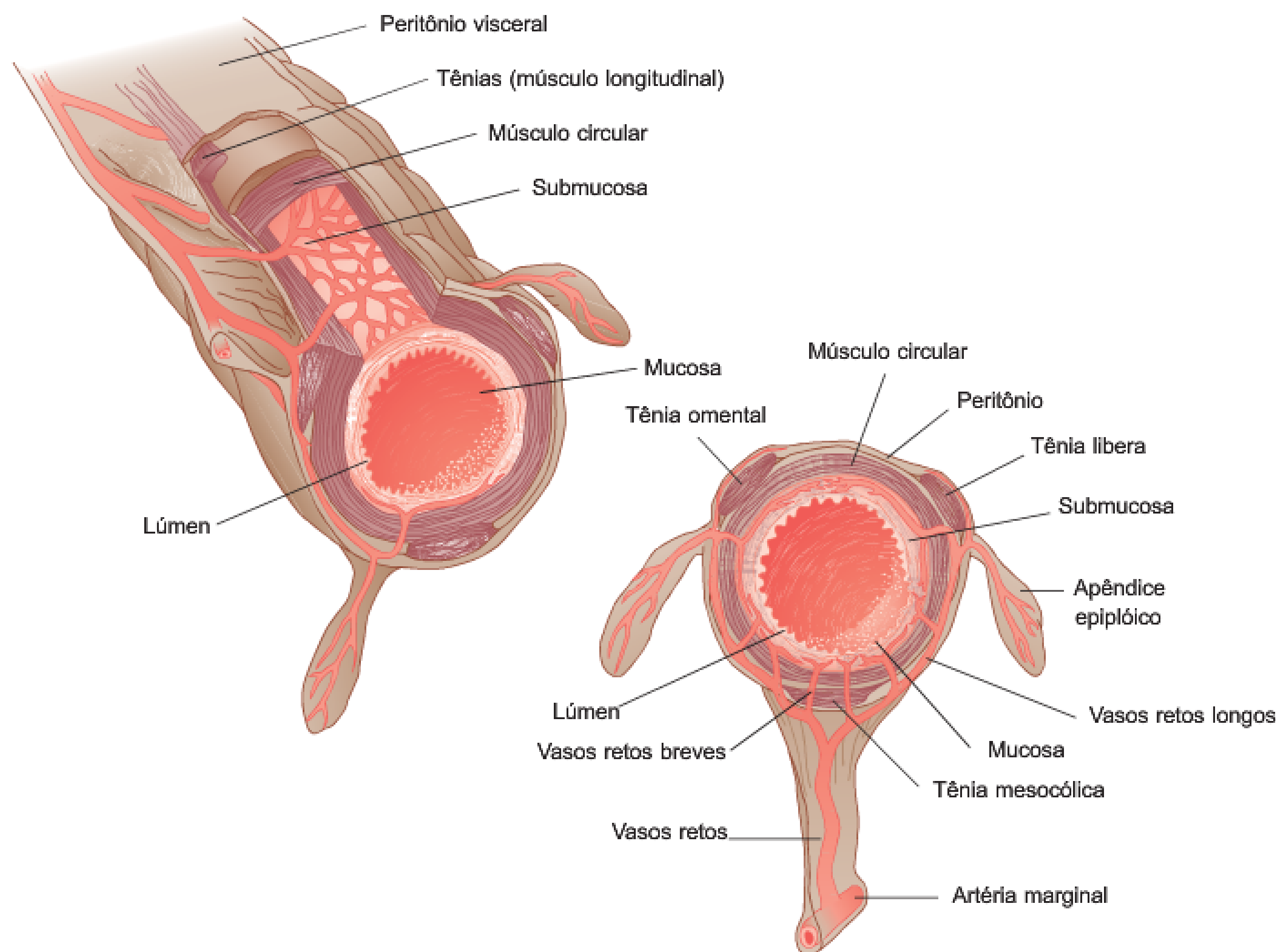


Figura 50-9 **Anatomia em corte transversal do cólon, com os vasos breves e os vasos retos.** (De Gordon PH, Nivatvongs S [eds]: Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum, and Anus, 2nd ed. St. Louis. Quality Medical Publishing, 1999, p. 26.)

lógica acurada dos linfonodos é essencial para um estadiamento preciso, que serve como um determinante para o tratamento dos pacientes com câncer colorretal.

Nervos

Os nervos simpáticos pré-ganglionares de T6 a T12 fazem sinapses nos gânglios pré-aórticos. As fibras pós-sinápticas então fazem um trajeto ao longo dos vasos sanguíneos para atingirem o cólon direito e o transverso. A inervação parassimpática do cólon direito e do transverso provém do nervo vago direito. As fibras parassimpáticas acompanham os ramos da AMS para fazerem sinapse na parede intestinal. O cólon esquerdo e o reto recebem um suprimento simpático a partir dos nervos esplâncnicos lombares pré-ganglionares de L1 a L3. Estes fazem sinapse no plexo pré-aórtico localizado acima da bifurcação aórtica, e os elementos pós-ganglionares acompanham os ramos da AMI e da artéria retal superior até o cólon esquerdo, o sigmoide e o reto. O reto inferior, o soalho pélvico e o canal anal recebem nervos simpáticos pós-ganglionares simpáticos do plexo pélvico. O plexo pélvico é aderente às paredes laterais pélvicas e é adjacente às asas laterais. Ele recebe ramos simpáticos provenientes do plexo pré-sacro, que se condensam no promontório pré-sacro em nervos hipogástricos esquerdo e direito. Estes nervos simpáticos, que descem para dentro da pelve dorsalmente à artéria retal superior, são responsáveis pela liberação do sêmen para a uretra prostática posterior. A incapacidade de se preservar pelo menos um dos nervos hipogástricos durante a dissecção retal resulta em uma disfunção ejaculatória nos homens.

Os nervos parassimpáticos pélvicos, ou nervos eretores, provêm de S2 a S4. Os nervos parassimpáticos pré-ganglionares mesclam-se com os nervos simpáticos pós-ganglionares, após estes últimos emergirem do forame sacral. Estas fibras nervosas, via plexo pélvico, rodeiam e inervam a próstata, a uretra, as vesículas seminais, a bexiga e os músculos do soalho pélvico. A dissecção retal pode perturbar o plexo pélvico e as suas subdivisões, resultando em uma bexiga neurogênica e em disfunção sexual. As taxas de disfunção vesical e de disfunção erétil após operação retal chegam a até 45%. O grau e o tipo de disfunção são afetados pelo nível de lesão neural. Uma ligadura alta da AMI, separando os nervos hipogástricos próximo ao promontório sacro, resulta em uma disfunção simpática, caracterizada pela ejaculação retrógrada e por disfunção vesical. A lesão nos plexos mistos parassimpáticos e simpáticos resulta em impotência e em uma bexiga atônica.

FISIOLOGIA DO CÓLON

Em um sentido mais amplo, a função do cólon é a reciclagem de nutrientes, enquanto a função do reto é a eliminação das fezes. A reciclagem dos nutrientes depende da atividade metabólica da flora colônica, da motilidade colônica e da absorção e secreção da mucosa. A eliminação das fezes envolve a desidratação dos conteúdos colônicos e a defecação.

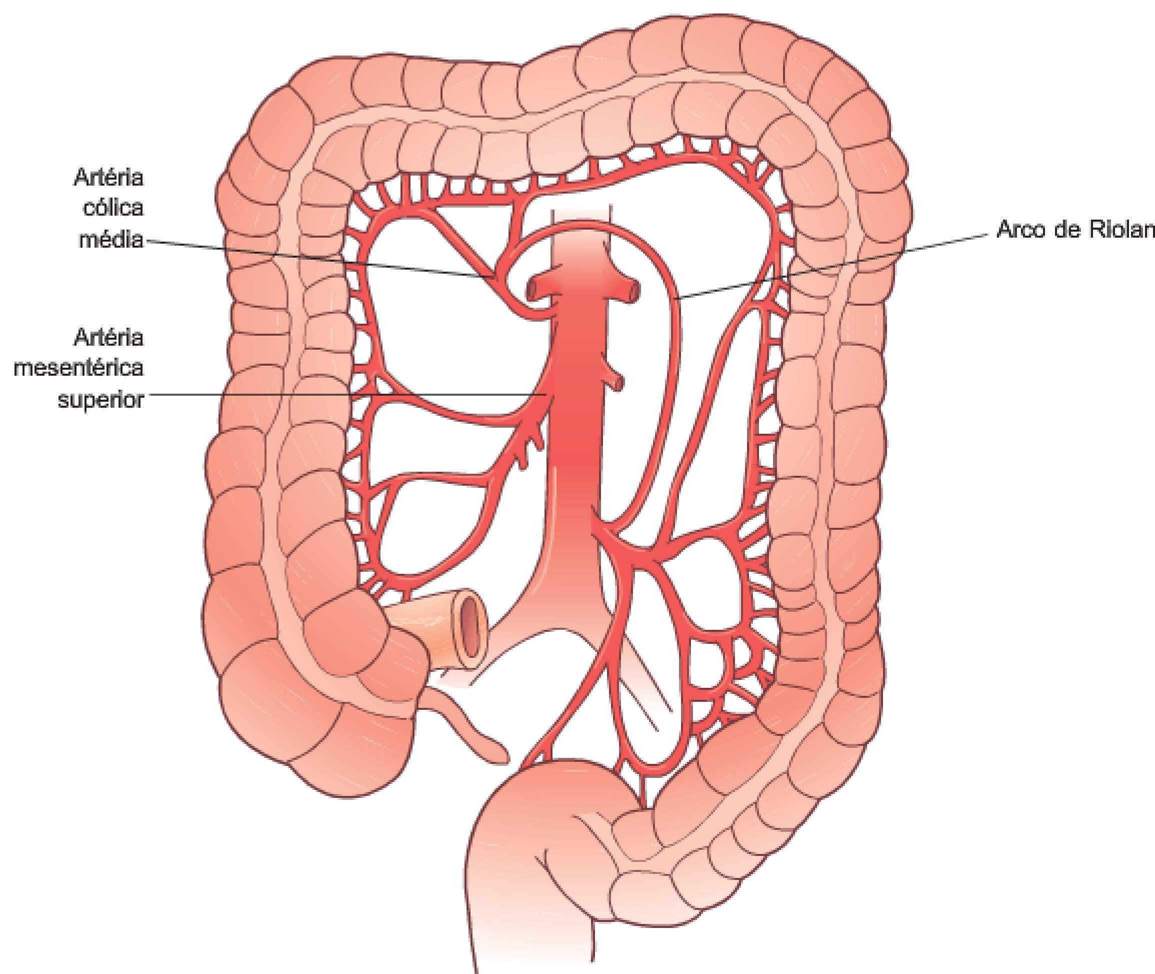


Figura 50-10 **Arco de Riolan.** (De Gordon PH, Nivatvongs S [eds]: Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum and Anus, 2nd ed. St. Louis. Quality Medical Publishing, 1999, p. 27.)

Reciclagem de Nutrientes

Durante o processo digestivo, os nutrientes ingeridos são diluídos dentro do lúmen intestinal pelas secreções biliopancreáticas e gastrointestinais (GI). O intestino delgado absorve a maior parte dos nutrientes ingeridos, assim como parte do líquido e dos sais biliares secretados dentro do lúmen. No entanto, o líquido ileal é ainda rico em água, eletrólitos e nutrientes que resistem à digestão. O cólon tem a função de recuperar estas substâncias e evitar perdas desnecessárias de líquidos, eletrólitos, nitrogênio e energia. Para conseguir isto, o cólon depende muito da sua flora bacteriana.

Flora Colônica

A microbiota colônica exerce um papel importante em várias áreas da fisiologia humana. Este complexo congregado de microrganismos confere um grande potencial metabólico ao cólon, primariamente através das suas capacidades degradadoras. Existem muitas centenas de tipos diferentes de bactérias, variando amplamente na sua fisiologia e bioquímica, nos diversos micro-hábitats do cólon: o lúmen, a camada de mucina e a superfície mucosa. As culturas provenientes das biopsias colonoscópicas revelam contagens aeróbicas (organismos aeróbicos e facultativos) que variam de $2,4 \times 10^3$ a $1,3 \times 10^6$ unidades formadoras de colônias (ufc)/amostra de biopsia (5,6 mg) e contagens anaeróbicas totais de 10 a 10^2 vezes maior a $1,4 \times 10^5$ a 10^7 ufc/amostra. As espécies *Bacteroides* predominam ao longo do cólon (variação $8,6 \times 10^4$ a $1,4 \times 10^7$ ufc/amostra), compondo 66% das contagens totais do cólon proximal e 68,5% do reto.

Fermentação

Tanto a microbiota quanto o hospedeiro obtêm nítidos benefícios desta associação. Apesar de o hospedeiro fornecer substratos energéticos provenientes da dieta e de restos celulares descamados, juntamente com um ambiente relativamente estável para as bactérias proliferarem, as bactérias suprem *butirato* ao hospedeiro, um produto da fermentação bacteriana que tornou-se o principal combustível para as células epiteliais colônicas. Além do mais, os produtos da fermentação bacteriana também são absorvidos e usados sistematicamente como uma fonte energética. Uma população de pacientes que pode se beneficiar da absorção colônica de energia é a dos pacientes com a síndrome do intestino curto. A preservação do cólon nesses pacientes pode fornecer até 0,8 MJ (megajoules) por dia e reduzir a excreção de carboidratos em cinco vezes.

As principais fontes energéticas para as bactérias intestinais são os carboidratos complexos: polissacarídeos amidos e não amido (PNAs), também conhecidos como *fibras dietéticas*. O metabolismo dos carboidratos é de grande importância no cólon porque, genericamente, e em termos de números absolutos, a grande maioria de microrganismos cultiváveis é sacarolítica. No entanto, os carboidratos mais complexos são degradados em um processo de múltiplos passos por um grupo de bactérias, em vez de por uma espécie bacteriana específica. Apesar de os PNAs serem o principal substrato para a fermentação bacteriana no cólon, nem todos os tipos de PNAs são igualmente fermentados. A *lignina* é um componente não carboidrato das plantas que não é fermentado pela flora colônica humana e atrai água, portanto produzindo volume. As *celuloses*, que são primariamente

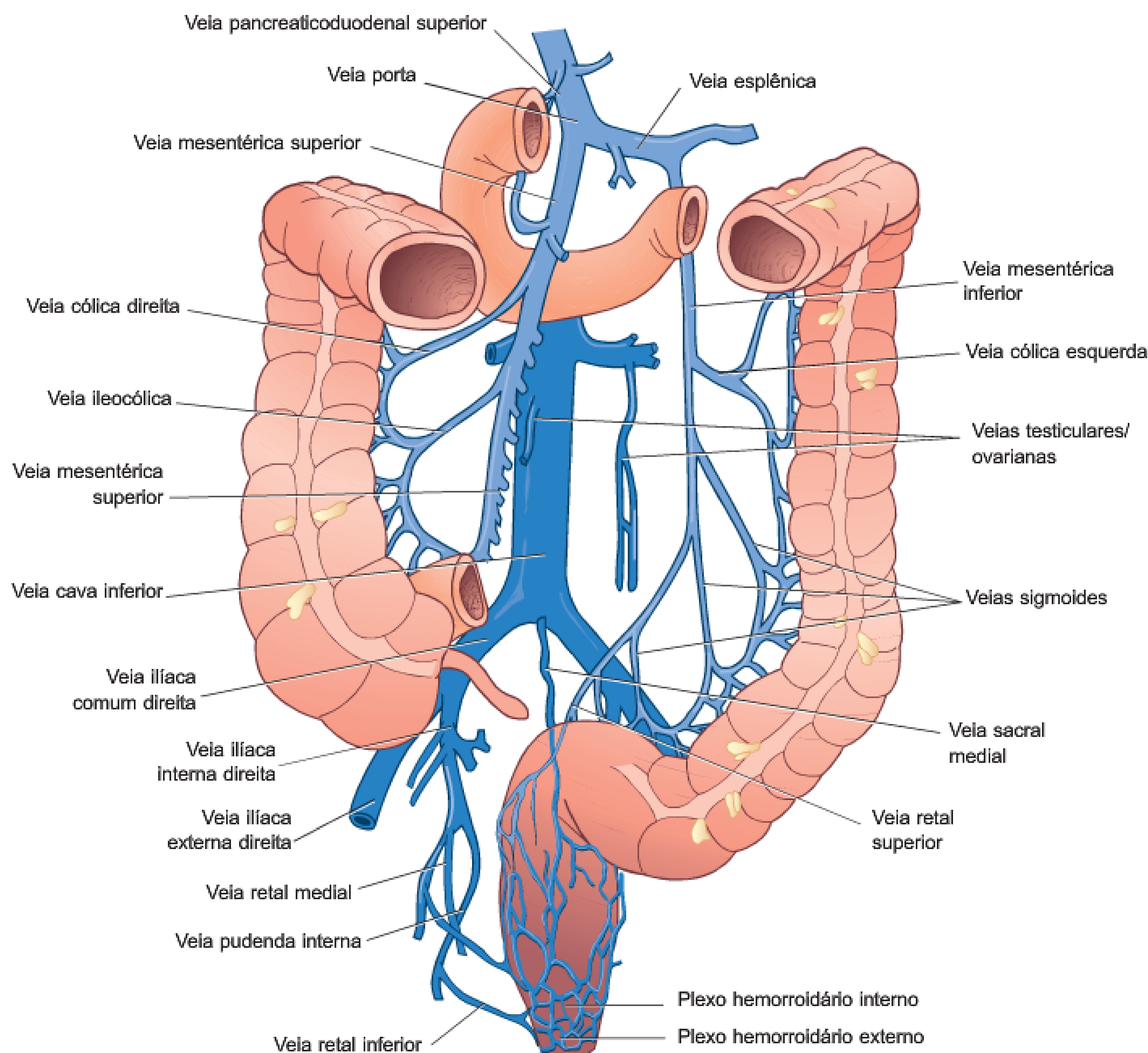


Figura 50-11 **Drenagem venosa do cólon e do reto.** (De Gordon PH, Nivatvongs S [eds]: Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum and Anus, 2nd ed. St. Louis. Quality Medical Publishing, 1999, p. 30.)

encontradas em vegetais folhosos, são apenas em parte fermentadas, enquanto as *pectinas das frutas* são completamente fermentadas por bactérias colônicas. O tempo de trânsito colônico e a formação do volume de fezes depende da fermentabilidade dos diversos PNAs ingeridos. Os PNAs mal digeridos aumentam o volume luminal e aceleram o tempo de trânsito. Os PNAs altamente fermentáveis fornecem um volume mínimo e lentificam o tempo de trânsito. Consequentemente, o tipo de PNA tem um impacto sobre a causa e o tratamento das doenças colônicas. A constipação, a diverticulose e o câncer de cólon são incomuns em populações com uma elevada ingesta de substâncias indigeríveis para a alimentação (*i.e.*, PNAs insolúveis em água). Portanto, as fibras insolúveis em água são usadas para o tratamento da constipação. Reciprocamente, os PNAs hidrossolúveis são facilmente fermentáveis pelas bactérias colônicas, fornecendo ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs). Pelo fato de a ausência de AGCCs no lúmen colônico ter sido ligada a uma absorção prejudicada, os PNAs hidrossolúveis, como a pectina, são empregados para o tratamento da diarreia.

Além dos PNAs, as bactérias colônicas fermentam o amido mal absorvido e a proteína. A fração de amido que não é bem digerida e absorvida no trato GI superior é conhecida como amido resistente (AR). Desta maneira, o conteúdo calórico do amido mal absorvido e das proteínas é transferido para os AGCCs, que então podem ser absorvidos pelo cólon e, portanto, recuperados como suprimento calórico. Estima-se que cerca de 10% dos gastos energéticos diários de um indivíduo normal sejam obtidos da absorção de AGCCs pelo cólon.

Em indivíduos alimentados com uma dieta com um elevado teor de AR, o hidrogênio da respiração e os AGCCs séricos estão aumentados, comparados com indivíduos que se alimentam com uma dieta com baixo teor de AR. Outros gases produzidos pela fermentação bacteriana são o CO_2, o metano (CH_4) e o nitrogênio (N_2), assim como gases odoríficos contendo súlfur. Os gases produzidos pela fermentação bacteriana compõem aproximadamente 74% dos flatos. A produção excessiva de gases provenientes de um elevado consumo de fibras fermentáveis pode ocasionar uma sensação de empastamento, embora

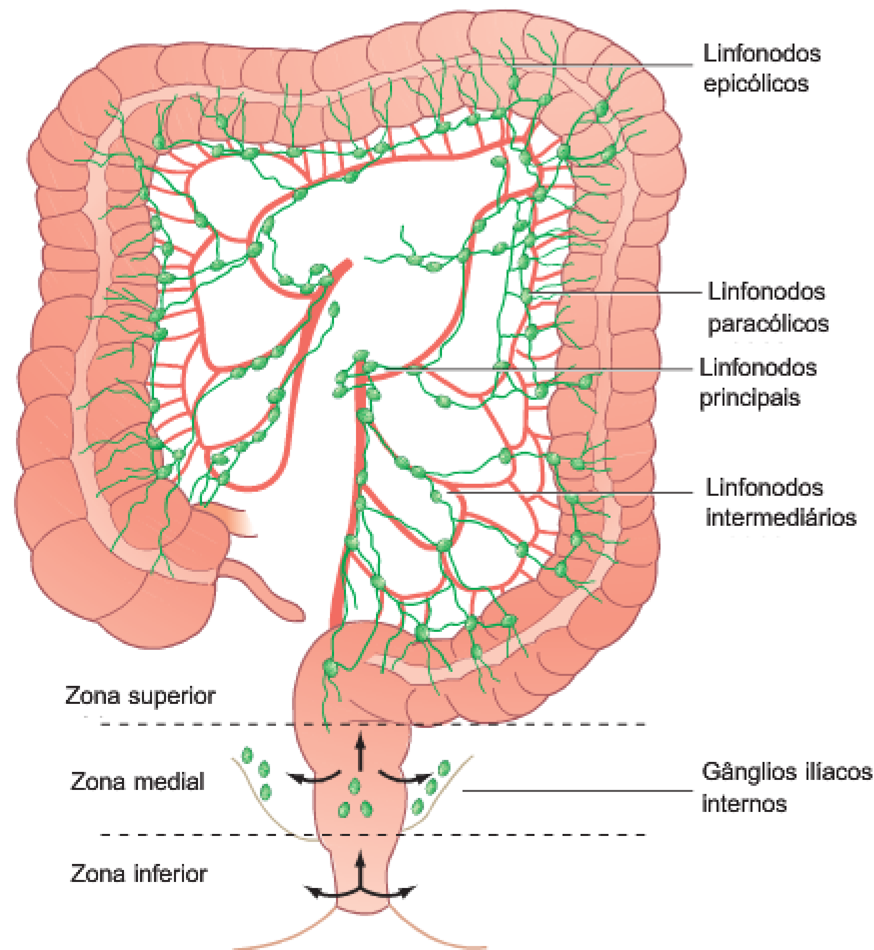


Figura 50-12 **Drenagem linfática do cólon**. (De Corman ML [ed]: Colon and Rectal Surgery, 4th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998, p. 21.)

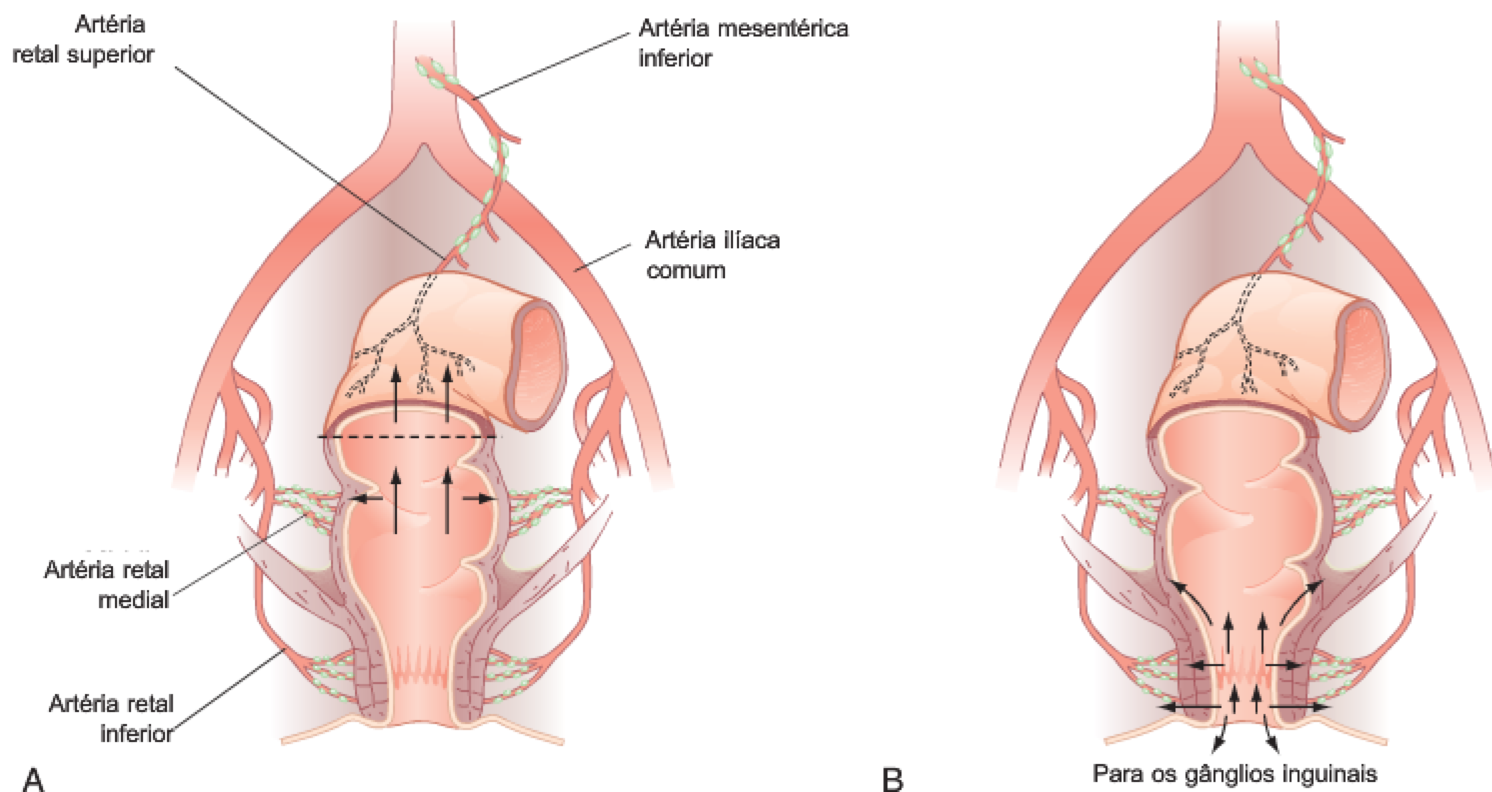


Figura 50-13 **Drenagem linfática do reto (A) e do canal anal (B)**. (De Gordon PH, Nivatvongs S [eds]: Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum and Anus, 2nd ed. St. Louis. Quality Medical Publishing, 1999, p. 32.)

o empastamento seja mais um sinal de síndrome do cólon irritável do que da fermentação excessiva de fibras.[1]

As quantidades e os tipos de produtos da fermentação formados pelas bactérias colônicas dependem das quantidades relativas de cada substrato disponível, das suas estruturas e composições químicas e das estratégias de fermentação (características bioquímicas e mecanismos catabólicos regulatórios) das bactérias. A fermentação de proteínas, ou putrefação, resulta na formação de numerosos metabólitos potencialmente tóxicos, como os fenóis, os indóis e as aminas. A produção destas substâncias é inibida ou reprimida em muitos microrganismos intestinais por uma fonte fermentável de carboidratos. Devido à anatomia e à fisiologia do cólon, os processos putrefativos tornam-se quantitativamente mais importantes no cólon distal, onde os carboidratos são mais limitados. A localização mais distal do câncer de cólon, provavelmente, se deve a uma exposição maior aos carcinogênios formados pela putrefação das proteínas. Apesar de os carboidratos e as proteínas que penetram no cólon poderem ser salvos pelas bactérias e reciclados em benefício do hospedeiro, o metabolismo bacteriano dos lipídeos mal absorvidos pode ser prejudicial ao hospedeiro. Propôs-se que os metabolismos bacterianos lipídicos podem agir como detergentes no cólon, levando a uma lesão da mucosa e a uma hiperproliferação reativa, que, por sua vez, podem promover o desenvolvimento tumoral.[2]

Ácidos Graxos de Cadeia Curta

Os AGCCs constituem aproximadamente dois terços da concentração de ânions colônicos (70 a 130 mmol/L), principalmente como acetato, propionato e butirato. Além das suas ações sobre a morfologia e a função do intestino, os AGCCs influenciam na motilidade GI. Os AGCCs estão envolvidos no chamado freio ileocolônico (isto é, a inibição do esvaziamento gástrico pelos nutrientes que atingem a junção ileocolônica). Eles podem envolver mensageiros hormonais, como o peptídeo YY, e as vias neurais, assim como reflexos locais e respostas miogênicas.

O butirato exerce efeitos tróficos sobre os colonócitos normais, tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Em contraste, o butirato detém o crescimento dos colonócitos neoplásicos e inibe a hiperproliferação pré-neoplásica induzida por alguns promotores tumorais *in vitro*. Os seus efeitos seletivos sobre a ativação da proteína G explicam este paradoxo dos efeitos do butirato em colonócitos normais *versus* neoplásicos.[3] As células do carcinoma colônico humano expostas ao butirato acumulam-se simultaneamente do G_0 para o G_1 e do G_2 para o M do ciclo celular. Durante esta transição de G_0 para G_1 para G_2 até a parada em M, o transporte eletrônico mitocondrial é intensificado. Esta alteração na atividade mitocondrial é seguida por modificações no potencial de membrana e na parada do crescimento celular. O butirato também regula a expressão das moléculas envolvidas na adesão dos colonócitos. A diferenciação estimulada pelo butirato inibe a proliferação celular através do colágeno I, colágeno IV e laminina e diminui a expressão da subunidade superficial β_1, β_1 e α_2 da integrina.

Reciclagem da Ureia

Durante muitos anos supôs-se que a ureia era o produto final do metabolismo do nitrogênio em humanos. Isto é verdade no sentido de que os humanos, e os mamíferos em geral, não produzem urease. No entanto, as colônias bacterianas são ricas em urease. Se a ureia for marcada com um traçador (radioisótopo ou isótopo pesado) e injetada por intravenosa, 10% do nitrogênio da ureia não é recuperado na urina, mas, em vez disso, é incorporado às proteínas corporais. As bactérias que aderem firmemente ao epitélio colônico medeiam este processo de reciclagem da ureia, que produz urease. Uma dieta com baixo teor de proteínas e elevado teor de fibras, como a dos montanheses de Papua, Nova Guiné, aumenta ainda mais a reciclagem da ureia. Estes indivíduos ingerem apenas 10 mg de proteínas por quilograma por dia e apresentam uma saúde normal, com uma massa muscular e proteínas séricas normais. A adaptação a esta dieta com um baixo teor de proteínas tornou o cólon muito eficiente na reciclagem de proteínas até o ponto em que ele pode até mesmo absorver alguns aminoácidos essenciais (lisina). A reciclagem da ureia foi explorada como uma terapia para a insuficiência renal, pela exclusão dos aminoácidos não essenciais da dieta para promover uma reciclagem máxima de ureia e diminuir a necessidade de diálise. A única condição patológica na qual a reciclagem da ureia não é benéfica é na insuficiência hepática. Quando o fígado não pode reutilizar o nitrogênio ureico absorvido pelo cólon, a amônia penetra na barreira hematoencefálica e produz falsos neurotransmissores, o que resulta em coma hepático.

Absorção

Estima-se que a área absortiva total do cólon é de aproximadamente 900 cm². De 1.000 a 1.500 mL de líquidos são derramados no ceco pelo efluente ileal diariamente. O volume total de água nas fezes é de apenas 100 a 150 mL/dia. Esta redução em 10 vezes na água através do cólon representa o local mais eficiente de absorção no trato GI por área de superfície corporal. A absorção líquida de sódio é ainda maior. Apesar de o efluente ileal conter 200 mEq/L de sódio, as fezes contêm apenas 25 a 50 mEq/L. Uma das principais diferenças entre a absorção de sódio e de água no cólon é que, apesar de a água ser absorvida passivamente, o sódio requer transporte ativo. O sódio é transportado contra um gradiente químico e elétrico à custa de consumo energético.

O epitélio colônico pode utilizar vários tipos de combustível; no entanto, o *n*-butirato é oxidado de preferência à glutamina, glicose ou corpos cetônicos. Pelo fato de as células dos mamíferos não produzirem *n*-butirato, o epitélio colônico depende das bactérias luminares para produzi-lo pela fermentação das fibras dietéticas. A ausência do *n*-butirato, como a que resulta de uma inibição da fermentação pelos antibióticos de amplo espectro, leva a uma menor absorção de sódio e de água e, portanto, à diarreia. De maneira oposta, a perfusão do lúmen colônico com o *n*-butirato estimula a absorção de sódio e de água. O *n*-butirato, o acetato e o propionato são AGCCs produzidos pela fermentação bacteriana; estes constituem os principais ânions nas fezes. Outros efeitos fisiológicos dos AGCCs sobre o cólon incluem a estimulação do fluxo sanguíneo, a renovação das células da mucosa e a regulação do pH intraluminar para a homeostasia da flora bacteriana.

Além da recuperação de sódio e de água, a mucosa colônica absorve ácidos biliares. O cólon absorve os ácidos biliares que escapam à absorção pelo íleo terminal, portanto tornando o cólon parte da circulação êntero-hepática. Os ácidos biliares são passivamente transportados através do epitélio colônico pela difusão não iônica. Quando a capacidade absortiva colônica é excedida, as bactérias colônicas desconjugam os ácidos biliares. Os ácidos biliares desconjugados podem, então, interferir na absorção de sódio e de água, levando a uma diarreia secretória ou colerética. A diarreia colerética é observada precocemente após a hemicolectomia direita como um fenômeno transitório e, mais permanentemente, após uma extensa ressecção ileal.

Secreção

O papel fisiológico do cólon é demonstrado em pacientes com insuficiência renal crônica. Os pacientes urêmicos podem permanecer normopotassêmicos, mesmo ingerindo quantidades

normais de potássio antes de precisarem de diálise. Este fenômeno está associado a um aumento compensatório na secreção colônica e na excreção fecal de potássio. Este efeito é bloqueado pela espironolactona, o que ilustra o efeito da aldosterona sobre a secreção colônica de potássio. A secreção de potássio necessita tanto de Na^+, K^+ ATPase quanto de Na^+, K^+ 2Cl de cotransporte na membrana basolateral e de um canal apical de potássio.

Muitas formas de colite estão associadas a uma secreção aumentada de potássio, como a doença inflamatória intestinal (DII), a cólera e a shigelose. Além disso, algumas formas de colite prejudicam a absorção colônica ou produzem a secreção de cloreto; exemplos são a colite colagenótica e a colite microscópica e a cloridorreia congênita. O cloro é secretado pelo epitélio colônico a uma velocidade basal, que aumenta em condições patológicas como a fibrose cística e a diarreia secretória. A secreção de cloro também necessita de conjugação de Na^+, K^+ ATPase e a Na^+, K^+ 2Cl cotransporte para sair passivamente através da membrana apical. O cálcio e a adenosina monofosfato cíclica estimulam a secreção de cloro, enquanto o bicarbonato e os AGCCs inibem sua secreção de cloro.

A secreção colônica de H^+ e de bicarbonato é acoplada à absorção de Na^+ e de Cl–, respectivamente. É por meio destes trocadores que o cólon está ligado ao metabolismo ácido-básico sistêmico. O suprimento de H^+ e de bicarbonato para essas trocas é mantido pela hidratação de CO_2 catalisado pela anidrase carbônica colônica. Alterações no pH sistêmico induzem alterações na atividade da anidrase carbônica, desencadeando a eliminação do H^+ ou do bicarbonato, conforme necessário para trazer o pH sistêmico de volta ao normal.

Motilidade

A fermentação no cólon torna-se possível pela sua morfologia distinta. O cólon pode ser dividido em três segmentos anatômicos: o cólon direito, o cólon esquerdo e o reto. O cólon direito é a câmara de fermentação do trato GI humano, com o ceco sendo o segmento colônico onde as bactérias estão mais metabolicamente ativas. O cólon esquerdo é um local de armazenamento e de desidratação das fezes. A velocidade de trânsito colônico é uma determinante da concentração do AGCC nas fezes, inclusive do butirato e do pH colônico distal. Isto pode explicar as inter-relações entre o câncer de cólon, a ingesta de fibras dietéticas, a eliminação das fezes e o pH das fezes.[4] O trânsito através do cólon é controlado pelo sistema nervoso autônomo. As fibras nervosas parassimpáticas inervam o cólon através dos nervos vagos e pélvicos. As fibras nervosas que chegam ao cólon arranjam-se em vários plexos: os plexos subserosos, mioentéricos (de Auerbach), submucosos (de Meissner) e mucosos. Os neurônios do plexo mioentérico concentram-se ao longo das tênias mas esparsamente entre elas, onde a camada de músculo longitudinal é fina. As fibras nervosas simpáticas originam-se dos gânglios mesentéricos superiores e inferiores e atingem o cólon via plexos perivasculares.

O padrão de motilidade é diferente nos três segmentos anatômicos. No cólon direito, ondas antiperistálticas, ou retropulsivas, geram um fluxo retrógrado de conteúdos colônicos de volta para o ceco. No cólon esquerdo, os conteúdos são propelidos caudalmente pelas contrações tônicas, separando-os em uma série de massas globulares. Um terceiro tipo de contração, chamado *peristalse em massa*, é interposto às contrações propulsivas e retropulsivas e ocorre a intervalos variáveis, com mais frequência após as refeições. Cada contração peristáltica em massa é capaz de avançar uma coluna de conteúdos colônicos através de um terço do comprimento colônico.

O cólon responde à ingestão de uma refeição com um aumento do número de surtos, em longos picos migratórios e não migratórios, de potenciais máximos atingidos 15 minutos após a alimentação.[5] Este aumento na atividade elétrica é seguido por um aumento no tônus colônico. O aumento na atividade contrátil pós-prandial é maior no cólon sigmoide do que no cólon transverso. Os efeitos de uma refeição sobre a motilidade colônica são comumente denominados *reflexo gastrocólico*.

Formação das Fezes

A frequência de defecação é tão variável entre os indivíduos quanto a sua percepção da frequência anormal de evacuação. Um indivíduo que tem mais de três evacuações por dia é considerado como tendo diarreia, enquanto menos de três evacuações semanais são consideradas constipação. Qualquer frequência que recaia dentro desta variação é considerada normal, embora muitos indivíduos ainda procurem cuidados médicos para o que eles pensam ser diarreia ou constipação. Muitos fatores influenciam na velocidade de trânsito colônico. O trânsito colônico é mais longo em mulheres com relação aos homens e mais longo em mulheres após a menopausa do que na pré-menopausa. De maneira oposta, o tempo colônico está encurtado em tabagistas. Em indivíduos normais, a suplementação com APN não encurta o trânsito colônico, apesar de aumentar o peso fecal. Em pacientes com constipação idiopática, no entanto, os APNs sob a forma de sementes de *psyllium* encurtam o trânsito colônico e aumentam o peso fecal.[6]

Defecação

A defecação normal requer um tempo de trânsito colônico adequado, consistência fecal e continência fecal. A continência fecal implica adiamento da eliminação de fezes; discriminação entre gás, fezes líquidas ou sólidas e uma eliminação seletiva de gás sem fezes. Há uma certa controvérsia concernente ao papel real do reto sob condições em repouso. Alguns propõem que o reto seja simplesmente um conduto que, sob condições de repouso, deva estar vazio. Se fezes chegarem ao reto, o reflexo inibitório anorretal é disparado, forçando o indivíduo a segurar a defecação pela contração voluntária do esfíncter externo. No entanto, qualquer cirurgião que realiza protossigmoidoscopias rígidas de rotina no seu consultório está bem-consciente de que um paciente pode ter o reto cheio de fezes sem qualquer consciência disso. Isto leva ao ponto de vista oposto, que encara o reto como um reservatório. Assim como as fezes disparam um reflexo inibitório anorretal, elas também disparam um reflexo retocólico. Este reflexo permite o enchimento contínuo do reto com material fecal, até que o cólon esteja vazio.

Os mecanismos envolvidos na continência fecal não são completamente compreendidos. Uma certa capacidade reservatória é necessária para obter-se continência fecal. Um reto rígido, não distensível, como ocorre na proctite por radiação, pode produzir incontinência, mesmo quando os músculos esfincterianos são competentes. Parte das fibras musculares dos esfíncteres interno e externo é necessária para uma continência adequada, embora muitos pacientes tenham parte do seu esfíncter rompido durante uma fistulotomia e ainda permaneçam continentes. Provavelmente, o único fator que sem dúvida é necessário para a continência fecal é a inervação do esfíncter. Não apenas as fibras motoras, que produzem a contração das fibras esfincterianas, mas também toda a inervação sensorial são importantes para o esvaziamento adequado do reto.

PREPARO INTESTINAL ANTES DA OPERAÇÃO

A purgação das fezes e a redução na concentração de bactérias colônicas intraluminais antes das operações no cólon há muito

tempo têm sido orientações básicas da operação. Os organismos microbianos normais, ou autóctones, no cólon constituem mais de 90% do peso seco de fezes, atingindo concentrações de mais de 10^9 organismos/mL de fezes. O *Bacteroides* anaeróbico é o micróbio colônico mais comum, enquanto a *Escherichia coli* é o aeróbio mais comum. As espécies *Pseudomonas*, *Enterococcus*, *Proteus*, *Klebsiella* e *Streptococcus* também estão presentes em grande número.

O processo do preparo do cólon para uma operação eletiva tradicionalmente tem envolvido dois fatores: a purgação dos conteúdos fecais (preparação mecânica) e a administração de antibióticos eficazes contra as bactérias colônicas. A experiência mostra que um cólon não preparado (que contenha fezes intraluminais) impõe uma taxa inaceitavelmente alta de fracassos na cicatrização das anastomoses. No entanto, experiências recentes com o reparo primário das lesões colônicas pelos cirurgiões de trauma e relatos de cirurgiões europeus descrevendo operações eletivas conduzidas com segurança sem o emprego de purgação pré-operatória levaram a uma reconsideração concernente ao verdadeiro valor da purgação do cólon antes da operação. Pelo fato de os colonócitos receberem nutrição proveniente dos ácidos graxos livres intraluminais produzidos pela fermentação realizada pelas bactérias colônicas, existem preocupações de que esta purgação possa, na realidade, ser prejudicial à cicatrização de uma anastomose colônica. No entanto, nos Estados Unidos, até o presente momento, o cólon geralmente é limpo em preparação para operações colônicas. Uma limpeza eficaz é obrigatória para uma colonoscopia ou um clister opaco adequados.

Embora o emprego de antibióticos parenterais no pré-operatório seja bem-aceito e validado, a questão relacionada com o uso de antibióticos orais no pré-operatório é controversa. Uma variedade de regimes de preparo intestinal e combinações de antibióticos está atualmente em uso. Não há uma nítida superioridade de um em relação a outro; no entanto, para alguns pacientes, certos preparos intestinais podem apresentar efeitos fisiológicos adversos. São úteis o conhecimento da história das práticas de preparo intestinal, as atuais controvérsias e dados.

Os métodos mecânicos para a limpeza do cólon são empregados tanto para a colonoscopia quanto para a operação eletiva. A obstrução completa do intestino e a perfuração livre são contraindicações absolutas ao preparo intestinal. Para a colonoscopia, as propriedades das diversas preparações são julgadas com relação à segurança, tolerância do paciente e eficácia ou qualidade da preparação. No passado, quatro a cinco dias de dieta com líquidos, juntamente com laxativos como a sena, o óleo de rícino e o bisacodil; uma irrigação completa com uma sonda nasogástrica; a irrigação com manitol e enemas repetidos estavam entre os regimes empregados. A tolerância do paciente a estes métodos é péssima e está associada a desidratação, anormalidades eletrolíticas e cólicas abdominais graves, em geral não bem-toleradas pelos pacientes idosos ou enfermos.

Na década de 1980, a solução de polietilenoglicol (PEG), um líquido com base em sulfato de sódio, não absorvível, foi desenvolvido como uma preparação oral para preparo intestinal mecânico. Solicita-se que os pacientes bebam pelo menos 2 a 4 L da solução além de líquidos adicionais. Cólicas abdominais, náuseas e vômitos são efeitos colaterais comuns da preparação, e os antieméticos profiláticos, com frequência, são administrados rotineiramente. A solução de fosfato de sódio (Fleet's Phospho-soda) foi desenvolvida em resposta à insatisfação do paciente com o grande volume de líquido necessário com a preparação PEG e constatou-se, na maioria dos estudos, que ela é uma preparação mais tolerável, com taxas mais elevadas de satisfação e aderência do paciente. O menor volume (45 mL tomados duas vezes) parece ser o principal benefício, pois os efeitos colaterais são similares. As pílulas de fosfato de sódio (Visicol®) foram recentemente introduzidas como uma alternativa aos líquidos. O regime consiste em ingerir um total de 40 pílulas, com três pílulas sendo tomadas a cada 15 minutos com 300 mL de líquido. O fosfato de sódio, em forma líquida, ou em pílula, foi ligado com mais frequência do que a PEG a raros, porém graves, desequilíbrios eletrolíticos. Em pacientes com função renal prejudicada, podem ocorrer hiperfosfatemia, hipernatremia, hipopotassemia e hipocalcemia. Por esta razão, a PEG é a preparação intestinal recomendada em pacientes com insuficiência renal, cirrose, ascite ou insuficiência cardíaca congestiva. Investigações recentes avaliando a eficácia do preparo intestinal mecânico enfocaram comparações entre a PEG e as soluções de fosfato de sódio.

Cohen e colaboradores demonstraram uma preparação intestinal 90% "excelente" ou "boa" com o fosfato de sódio *versus* 70% com 4 L de PEG.[7] Frommer constatou que o fosfato de sódio resulta em um intestino mais limpo do que com a PEG, sem nenhuma diferença nas complicações infecciosas.[8] Por sua vez, Poon e colaboradores concluíram que não havia nenhuma diferença na limpeza intestinal quando o volume de PEG era reduzido para 2 L e comparado com 90 mL de fosfato de sódio e que o volume reduzido intensificava a aderência do paciente.[9] Em um estudo canadense, o emprego do fosfato de sódio foi associado a uma maior aderência do paciente e uma redução em oito vezes no custo, quando comparado com PEG.[10] Por fim, o conforto do paciente e fatores econômicos podem determinar as práticas de preparação mecânica do cólon, se a eficácia for similar.

Para pacientes que irão se submeter a uma colonoscopia, a qualidade do preparo intestinal é essencial para a obtenção de um exame acurado. No entanto, para a resseção segmentar, a necessidade de um preparo intestinal mecânico está em escrutínio. Um estudo comparando as complicações infecciosas no intestino preparado mecanicamente (solução PEG) *versus* intestino não preparado em pacientes submetidos a ressecção segmentar, falhou em revelar diferenças em qualquer tipo de complicação infecciosa.[11] Ambos os grupos receberam antibióticos parenterais. Zmora e colaboradores pesquisaram as anastomoses somente do lado esquerdo e constataram que não ocorreu diferença significativa entre as taxas globais de infecção no intestino não preparado (13,2%) *versus* preparado (12,5%).[12] As taxas de infecção da ferida neste estudo não diferiram de forma expressiva, sendo de 6,6% no grupo preparado e 10% no grupo não preparado. Embora os estudos deste tipo tenham sido relativamente pequenos e sem peso estatístico, eles apontam para uma futura possibilidade de evitar-se o desconforto da preparação intestinal e do pequeno risco associado de irregularidades eletrolíticas e desidratação.

O uso de antibióticos na operação colorretal é uma prática bem-estabelecida que reduz as complicações infecciosas. Os casos colorretais eletivos são classificados como limpos-contaminados e, como tal, beneficiam-se da administração de uma dose única de rotina de antibióticos parenterais, 30 minutos antes da incisão. Existem evidências que mostram que, quando os tempos cirúrgicos são prolongados, doses adicionais a intervalos de quatro horas reduzem a infecção da ferida. Uma vez completada a operação, a administração pós-operatória de antibióticos para um caso limpo-contaminado, como uma ressecção segmentar de rotina, não reduz as complicações infecciosas e pode promover colite pelo *Clostridium difficile*, infecção pela *Candida* e a emergência de resistência antibiótica bacteriana. Polk e Lopez-Mayer mostraram uma redução nas taxas de infecção pós-operatória de 30% para 8% com o uso rotineiro de antibióticos parenterais pré-operatórios.[13] Gomez-Alonzo e colaboradores repetiram estes resultados, mostrando uma queda de 39% para 9%.[14] Antibióticos ativos contra aeróbios e anae-

róbios são ideais: cefalosporinas de segunda ou terceira geração, isoladamente ou em combinação com uma fluoroquinolona mais metronidazol ou clindamicina, são esquemas clássicos. O emprego de antibióticos orais adicionais para teoricamente reduzir ainda mais a carga bacteriana é amplamente aceito, mas não é tão bem-validado. Em uma pesquisa com cirurgiões de cólon e reto, 87% indicavam o emprego tanto de antibióticos orais quanto parenterais, como parte do seu preparo rotineiro para operações eletivas do cólon.[15] Uma preparação com frequência empregada consiste em uma base de eritromicina (1 g) e neomicina (1 g) dadas em três doses pré-operatórias, no dia anterior da operação. No entanto, este regime está associado a uma incidência elevada de náuseas e cólicas abdominais, e alguns cirurgiões preferem prescrever ciprofloxacina ou metronidazol orais.

Em estudos comparando a eficácia dos antibióticos orais com os parenterais, foi observada uma redução na taxa de infecção da ferida de 36% para 6,5% com a administração intravenosa, enquanto outros, comparando uma combinação de antibióticos orais mais parenterais *versus* apenas orais, constataram que o acréscimo dos antibióticos intravenosos reduzia as complicações infecciosas pela metade (de 22% para 11%). É notável que não tenha havido nenhum estudo prospectivo randomizado examinando esta questão e que a maioria das revisões retrospectivas tenha um valor estatístico tão baixo. Enquanto ficou claro que os antibióticos parenterais pré-operatórios reduzem as taxas de infecção da ferida, os antibióticos orais não beneficiam nitidamente o paciente, nem pela redução na infecção da ferida cirúrgica nem pela redução nos abscessos ou fístulas intra-abdominais. Talvez a taxa de formação de abscessos intra-abdominais seja mais dependente de fatores técnicos que afetem a integridade da anastomose do que da profilaxia antibiótica.

DOENÇA DIVERTICULAR

Um divertículo é um saco ou um bolsão anormal que faz uma protrusão da parede de um órgão oco, que é, para os propósitos desta discussão, o cólon. Um *divertículo verdadeiro* é composto por todas as camadas da parede intestinal, enquanto um *falso divertículo*, ou *pseudodivertículo*, não possui uma das porções da parede intestinal. Os divertículos que comumente ocorrem no cólon humano são protrusões da mucosa através das camadas musculares do intestino. Pelo fato de estas herniações mucosas serem destituídas de camadas musculares normais, eles são pseudodivertículos (Fig. 50-14).

Diverticulose ou *doença diverticular* são termos empregados para indicar a presença de divertículos colônicos. A diverticulose é uma condição comum na sociedade ocidental e parece ser um infeliz produto da Revolução Industrial. É interessante que parece não haver nenhum espécime de diverticulose colônica nos arquivos dos museus anatômicos ou médicos na Europa anteriores à Revolução Industrial. O processo de trituração da farinha de trigo foi introduzido na Europa aproximadamente um quarto de século anterior ao aparecimento da diverticulose, que foi inicialmente observada na primeira década do século XX. Postulou-se que o consumo diminuído de cereais não processados e o aumento do consumo de açúcar e de carne pela população geral foram os fatores que, em grande parte, tornaram-se responsáveis pelo aparecimento da diverticulose. Nos últimos 75 anos, a quantidade de fibras consumidas por indivíduos na América do Norte e na Europa Ocidental diminuiu, enquanto a prevalência da diverticulose tem aumentado significativamente. A formação dos divertículos também está relacionada com o envelhecimento. Os divertículos são raros nos indivíduos com menos de 30 anos, mas pelo menos dois

Figura 50-14 Clister opaco com extensa diverticulose do sigmoide.

terços dos americanos desenvolverão divertículos colônicos por volta dos 80 anos.

Evidências adicionais de que uma dieta com baixo teor em fibra e elevado teor de carboidratos e carne contribui para a incidência de diverticulose é a observação de que a diverticulose é rara em negros subsaarianos africanos, que consomem uma dieta com alto teor de fibras; no entanto, os negros em Johannesburg que consomem um baixo teor de fibras apresentam a mesma incidência dos brancos sul-africanos.

Patogênese

Os divertículos, na realidade, são herniações da mucosa através do cólon nos locais de penetração da parede muscular pelas arteríolas. Estes locais estão no lado mesentérico das tênias antimesentéricas. Em alguns casos, a arteríola que penetra na parede pode ser deslocada para ficar sobre o domo do divertículo. Esta estrita relação entre a artéria e o divertículo é responsável pela hemorragia maciça que ocasionalmente pode complicar a diverticulose (Fig. 50-15).

Frequentemente, ocorre uma notável hipertrofia das camadas musculares da parede colônica associada à diverticulose. Este espessamento da parede colônica, mais comumente afetando o cólon sigmoide, pode preceder o aparecimento de divertículos. Os divertículos afetam mais o cólon sigmoide e são confi-

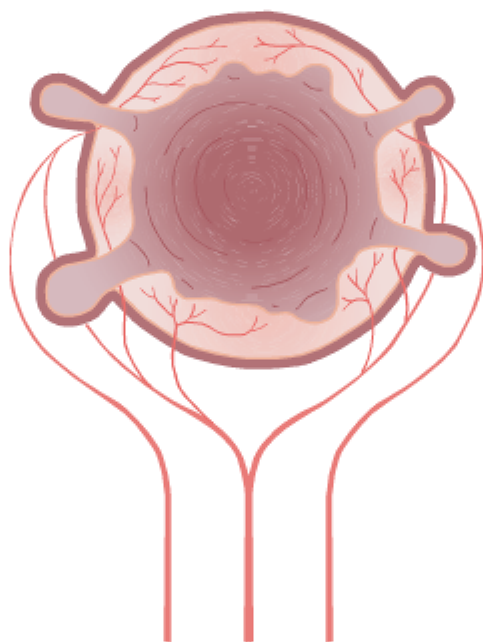


Figura 50-15 Patogênese da doença diverticular. Os divertículos são herniações da mucosa através dos pontos de entrada dos vasos sanguíneos pela parede muscular. Pelo fato de estes divertículos serem formados apenas por mucosa em vez de o serem por toda a parede do intestino, eles são chamados *falsos divertículos*. Note que os divertículos formam-se apenas entre as tênias mesentéricas e cada uma das duas tênias laterais. Pelo fato de não haver vasos perfurantes, os divertículos não se formam no lado antimesentérico do cólon.

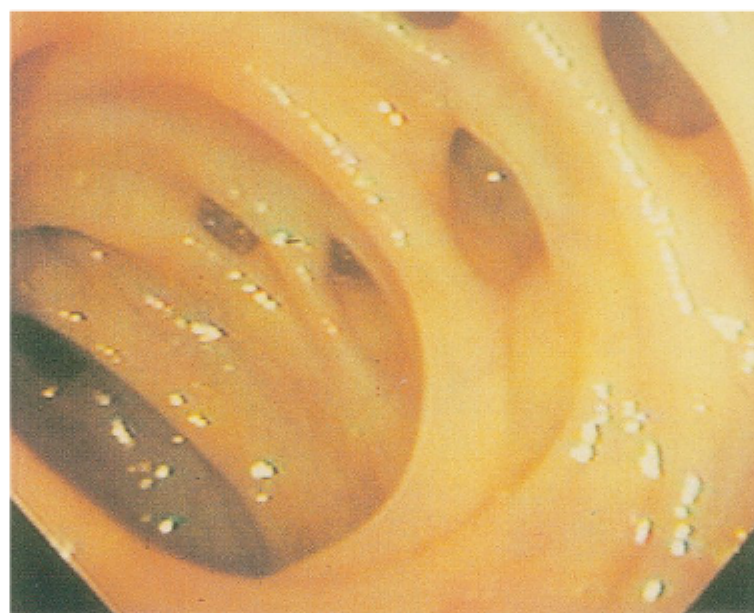


Figura 50-16 Visualização colonoscópica dos divertículos.

nados ao sigmoide em quase metade dos pacientes com diverticulose. A segunda área mais envolvida é o cólon descendente (cerca de 40% dos indivíduos afetados), e a totalidade do cólon apresentará divertículos em 5% a 10% dos pacientes com diverticulose. Mesmo em pacientes com divertículos envolvendo todo o cólon, é comum o espessamento muscular característico da doença estar confinado ao sigmoide (Fig. 50-16).

O cólon sigmoide, o local mais comum de formação diverticular, também é o segmento do cólon com o menor diâmetro luminar. Se o lúmen colônico contém um grande volume de fibras, a pressão contrátil requerida para propelir as fezes para adiante é baixa. Em tais circunstâncias, a pressão colônica no sigmoide está apenas ligeiramente acima da pressão atmosférica. No entanto, com a quantidade diminuída de fibras habitualmente fornecida pelos regimes dietéticos típicos dos dias de hoje, há um conteúdo luminar colônico diminuído, exigindo a geração de pressões colônicas aumentadas para impulsionar as fezes para adiante. Pressões colônicas tão elevadas quanto 90 mmHg podem ser geradas pela contração de um cólon sigmoide estreitado. Supõe-se que estas pressões intraluminais aumentadas sejam responsáveis pelas herniações da mucosa através dos pontos anatomicamente fracos na parede colônica.

Diverticulite

A diverticulite é o resultado da perfuração de um divertículo colônico. O termo é, sem dúvida, uma denominação errônea, pois a doença, na realidade, é uma infecção pericólica extraluminar, causada pelo extravasamento de fezes através do divertículo perfurado. *Peridiverticulite* seria o termo que mais apropriadamente descreveria o processo infeccioso. O reconhecimento de que a infecção na verdade é causada pela perfuração do cólon, um evento que com frequência é controlado pelas defesas naturais do corpo, fornece uma base para a compreensão dos sinais e sintomas da doença, assim como os argumentos para a determinação dos testes diagnósticos apropriados e do seu tratamento.

O cólon sigmoide é o segmento do intestino grosso com a maior incidência de divertículos e é, de longe, o local mais frequente para o comprometimento pela diverticulite. Muitos pacientes com diverticulite queixam-se de dor no quadrante inferior esquerdo do abdome, que pode irradiar-se para a área suprapúbica, virilha esquerda ou para as costas. Alterações nos hábitos intestinais são uma queixa muito comum. Este é um processo infeccioso, inflamatório, e o sangramento retal, em geral, não está associado a um ataque de diverticulite.

Os achados físicos dependem do local da perfuração, da quantidade de contaminação e da presença ou ausência de infecção secundária de órgãos adjacentes. O achado físico mais comum é um dolorimento na parte inferior esquerda do abdome. Pode haver uma defesa voluntária da musculatura abdominal inferior, e uma massa dolorosa no abdome inferior à esquerda é sugestiva de fleimão ou de abscesso. Pode ser detectada uma distensão da parede abdominal se houver íleo associado ou obstrução do intestino delgado secundária ao processo inflamatório. Um exame vaginal ou retal pode revelar uma massa flutuante dolorosa típica de um abscesso pélvico.

A diverticulite do sigmoide deve ser distinguida do câncer do retossigmoide, embora raramente seja necessário estabelecer a distinção em casos emergenciais. No entanto, a abordagem cirúrgica da diverticulite é significativamente diferente da que é necessária para um câncer de sigmoide perfurado, e se for indicada uma operação de urgência deve-se fazer um esforço para excluir o diagnóstico de câncer. Algumas vezes, um exame sigmoidoscópico limitado pode ser útil em tais circunstâncias. No entanto, o ar não deve ser insuflado através do endoscópio devido à distensão do cólon e à possibilidade de que a pressão colônica possa forçar mais bactérias através da perfuração para dentro da cavidade peritoneal. O sigmoidoscópio raramente pode ser avançado além de 12 cm em um paciente com diverticulite, e o exame costuma ser útil apenas para excluir um câncer do reto como uma causa dos sintomas.

Em muitos casos, o diagnóstico de uma diverticulite pode ser presumido com um razoável grau de confiabilidade por uma história e um exame físico cuidadosos, e é razoável começar o tratamento com antibióticos apenas com estas evidências. No entanto, se o diagnóstico for duvidoso, podem ser considerados

quatro testes diagnósticos: a tomografia computadorizada (TC) do abdome, as imagens por ressonância magnética (RM), a ultrassonografia abdominal e o clister opaco com contraste hidrossolúvel. A TC e a IRM fornecem essencialmente as mesmas informações e vantagens. Há mais experiência com a TC, e esta é considerada pela maioria dos cirurgiões como o teste preferido para se confirmar uma suspeita de diverticulite. Ela confiavelmente revela a localização da infecção, a extensão do processo inflamatório, a presença e a localização de um abscesso, e o comprometimento compassivo de outros órgãos, com complicações secundárias, como a obstrução ureteral ou uma fístula para a bexiga. Além disso, um abscesso detectado pela TC pode frequentemente ser drenado com uma abordagem percutânea, com o auxílio de orientação pela TC.

O ultrassom do abdome oferece muitas das vantagens da TC, inclusive a possibilidade de drenagem percutânea de um abscesso, com orientação ultrassonográfica. A seleção do exame, com a escolha de uma TC, uma IRM ou um ultrassom varia consideravelmente entre as instituições, mas todos demonstraram ser úteis em estabelecer o diagnóstico de diverticulite, especialmente quando um abscesso complicou a doença.

O emprego do clister opaco na avaliação de um paciente com suspeita de ter uma diverticulite diminuiu consideravelmente, devido às vantagens oferecidas pelos testes não invasivos descritos previamente. Um clister acarreta um risco de aumentar a pressão colônica e causar um extravasamento adicional de fezes através do divertículo perfurado. Alguns estudos mostraram uma vantagem do clister opaco em distinguir a diverticulite aguda do câncer perfurado, porém muitos cirurgiões acham que o risco associado a um clister opaco supera o ganho potencial. Se for usado um clister opaco, o agente de contraste deve ser hidrossolúvel. Os clisteres opacos realizados com contrastes hidrossolúveis não acarretam risco de peritonite fecal por bário, mas ainda há um risco considerável de extravasamento do material de contraste do cólon, o que pode agravar a infecção e disseminar a extensão da peritonite.

A diverticulite, obviamente, apresenta-se de várias formas, com um amplo espectro de gravidade, de um único episódio de doença leve autolimitada a episódios repetidos que respondem a antibióticos até uma doença complicada fulminante, caracterizada pela sepse ameaçadora à vida. Hinchey e colaboradores[16] descreveram um sistema de classificação prático que fornece uma certa organização do amplo espectro clínico da doença:

- Estádio I: abscesso pericólico ou mesentérico
- Estádio II: abscesso pélvico emparedado
- Estádio III: peritonite generalizada purulenta
- Estádio IV: Peritonite fecal generalizada

É evidente que o tratamento apropriado deve ser individualizado com base na gravidade da doença.

Diverticulite Não Complicada

A diverticulite não complicada (doença não associada a perfuração intraperitoneal livre, formação de fístula ou obstrução) em muitos casos pode ser tratada com antibióticos ou ambulatorialmente. Se o paciente tiver dor significativa e característica de peritonite localizada, são indicados a hospitalização e os antibióticos intravenosos. O uso da morfina deve ser evitado, devido ao aumento na pressão intracolônica associado a esta droga; relatou-se que a meperidina diminui a pressão intraluminar e é um analgésico mais apropriado.

Os pacientes com diverticulite não complicada costumam responder imediatamente ao tratamento antibiótico, com melhora acentuada nos sintomas em 48 horas. Após os sintomas terem desaparecido durante pelo menos três semanas, devem ser conduzidos estudos investigacionais para se estabelecer a presença de divertículos e excluir câncer, que pode simular diverticulite. O teste preferido é um exame colonoscópico, que pode diretamente visualizar o lúmen colônico, mesmo na presença de numerosos divertículos. Um clister opaco pode demonstrar a extensão da doença diverticular, mas um câncer do sigmoide pode ficar oculto pelos numerosos divertículos cheios de contraste do cólon sigmoide, um fato que diminui consideravelmente o valor do clister opaco na avaliação do paciente com diverticulose (Fig. 50-17).

Uma primeira crise de uma diverticulite não complicada que responde à terapia antibiótica em geral é tratada não cirurgicamente, com a introdução de uma dieta com alto teor de fibra. Um estudo recente baseado na população demonstrou que apenas uma pequena percentagem (5,5%) dos pacientes que se recuperaram do episódio inicial de diverticulite não complicada exigiu colectomia ou colostomia de emergência subsequente.[17] As possibilidades de uma segunda crise de diverticulite são relativamente baixas, menos de 25%. O tratamento de pacientes com menos de 45 anos de idade afetados por um ataque de diverticulite não complicada é um tanto controverso. Muitos cirurgiões recomendam uma sigmoidectomia eletiva após a recuperação em pacientes jovens, pois a história natural da diverticulite no jovem não é bem-compreendida e pode haver um elevado risco de recorrência da doença durante a duração de vida longa esperada. No entanto, Vignati e colaboradores estudaram 40 pacientes com menos de 50 nos de idade que foram hospitalizados com diverticulite e acompanharam-nos durante nove anos.[18] Dois terços desses pacientes não precisaram de operação durante o período de acompanhamento. Esses resultados são similares às expectativas para os pacientes com mais de 50 anos, e os autores concluíram que os pacientes mais jovens devem ser tratados da mesma maneira que os pacientes cuja primeira crise de diverticulite ocorre após a idade de 50 anos.

Se o paciente sofre ataques recorrentes de diverticulite, o tratamento cirúrgico deve ser considerado. Em geral, tem-se recomendado oferecer a sigmoidectomia após duas crises não

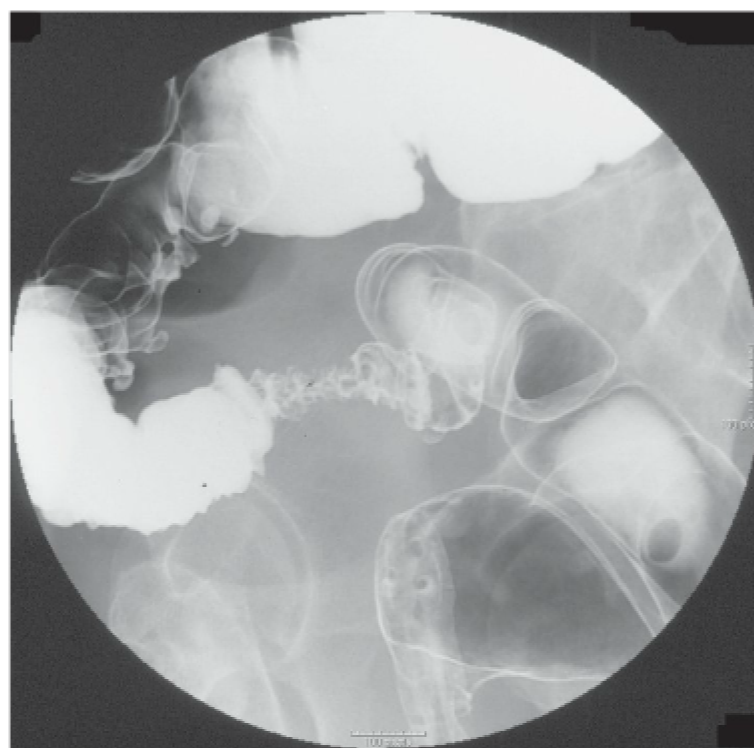


Figura 50-17 Clister opaco em um paciente com uma crise prévia de diverticulite. Note o estreitamento no sigmoide. A colonoscopia foi necessária para excluir câncer.

complicadas de diverticulite para evitar um futuro episódio complicado que poderia exigir operação de emergência ou uma colostomia. Entretanto, estudos recentes têm lançado alguma dúvida sobre esse conceito. Parece que a necessidade de confeccionar uma colostomia é maior com a primeira crise de diverticulite, e a recomendação de oferecer a sigmoidectomia após duas crises para evitar uma colostomia no futuro precisa ser reconsiderada à luz da evidência recente. Champman e associados descobriram que os pacientes com mais de dois episódios de diverticulite não estão sob maior risco de resultados ruins se desenvolverem subsequentemente diverticulite complicada, e que a morbidade e a mortalidade não era significativamente diferente entre os pacientes com múltiplos episódios de diverticulite em comparação com aqueles vivenciando apenas um ou dois antes das crises.[19] Salem e colegas determinaram que a realização de colectomia após o quarto episódio de diverticulite, em vez de após o segundo episódio, em pacientes com mais de 50 anos resultou em 0,5% menos mortes, 0,7% menos colostomias e em uma redução no custo por paciente.[20] A recomendação para sigmoidectomia devido a crises recidivantes de diverticulite obviamente precisa considerar a saúde geral do paciente e o estilo de vida, a frequência das crises e a debilidade associada a cada crise.

A diverticulite no hospedeiro imunocomprometido representa um desafio especial para o cirurgião. Acreditamos que a sigmoidectomia eletiva após uma única crise de diverticulite deve ser considerada em tais pacientes devido a sua capacidade diminuída para combater uma lesão infecciosa. Presume-se que a terapia clínica seja menos eficaz nesses pacientes, resultando em uma incidência aumentada de operações de emergência. Infelizmente, as taxas de mortalidade após a operação são maiores quando comparadas com os pacientes cujo sistema imune não está comprometido.

Uma tendência que está aumentando na operação eletiva para a doença diverticular é a utilização de uma abordagem laparoscópica. A maioria dos estudos revela uma estadia hospitalar dois a três dias menor para os pacientes submetidos a uma sigmoidectomia por uma abordagem laparoscópica, quando comparados com pacientes que realizaram uma incisão de linha média padrão. Um procedimento laparoscópico auxiliado manualmente foi defendido por alguns cirurgiões que acreditam que esta técnica facilita a secção dos planos tissulares fusionados e a dissecção romba de trajetos fistulosos.

Diverticulite Complicada

Abscesso

Conforme já discutido, um abscesso complicando a diverticulite em geral se limita à pelve. Quase sempre os pacientes com abscessos pélvicos causados pela diverticulite têm dor significativa, febre e leucocitose. Os exames abdominal, pélvico ou retal podem detectar uma massa dolorosa, flutuante, e a TC, a IRM ou a ultrassonografia confirmarão o diagnóstico e a localização do abscesso. A menos que o abscesso seja bastante pequeno (<2 cm em diâmetro), ele deve ser drenado, e o método preferido de drenagem é pela via percutânea orientada pela TC ou pelo ultrassom. Ocasionalmente, um abscesso pélvico pode ser drenado para dentro do reto através de uma abordagem transanal. Estes métodos de drenagem são preferíveis a uma abordagem transabdominal via laparotomia, que leva a um risco de disseminar os conteúdos do abscesso por toda a cavidade peritoneal (Fig. 50-18).

A drenagem adequada de um abscesso, acompanhada da administração de antibióticos intravenosos, resulta em uma rápida melhora clínica. Apesar de poder ocorrer uma fístula do cólon sigmoide até o local de inserção do cateter percutâneo que forneceu a drenagem, isto pode ser facilmente manuseado no momento da operação eletiva, quando a intensa infecção intra-abdominal tiver se reduzido.

A operação eletiva deve ser executada após o paciente ter se recuperado por completo da infecção, em geral cerca de seis semanas após a drenagem do abscesso. Neste momento, geralmente é exequível excisar-se o cólon sigmoide doente e confeccionar uma anastomose entre o cólon descendente e o reto, desta maneira evitando-se uma colostomia. É essencial remover todo o cólon que esteja anormalmente espessado e incorporar o reto que não esteja inflamado ou espessado no componente distal da anastomose. Uma das principais causas de diverticulite recorrente, após a sigmoidectomia, é a não remoção completa de todo o intestino anormalmente espessado que está associado a esta doença. Se o cólon sigmoide distal não for ressecado, a taxa de diverticulite recorrente é desnecessariamente elevada. Benn e colaboradores constataram que a taxa de diverticulite recorrente era de 12% se o sigmoide distal não era ressecado, comparada com 6% se a anastomose era feita na parte superior do reto.[21] Raramente é necessário mobilizar o reto mais do que 2 cm abaixo do promontório sacro, para se obter intestino normal para uma anastomose satisfatória. Apesar de os divertículos poderem estar presentes ao longo de todo o cólon, não é necessário excisar todo o cólon em tais circunstâncias; apenas o cólon que esteja espessado e friável (geralmente todo o sigmoide) precisa ser ressecado.

Fístulas

Uma fístula entre o cólon sigmoide e a pele (que pode resultar da drenagem percutânea de um abscesso, bexiga, vagina ou intestino delgado) é uma complicação relativamente comum da diverticulite. Tal fístula costuma formar-se quando um abscesso é drenado ou envolve um órgão adjacente ou a pele. A fonte da infecção (o divertículo perfurado) continua a suprir a fístula, e não se obterá uma cura até que a fonte seja erradicada pela excisão do cólon sigmoide doente. A diverticulite é uma causa mais comum de fístula entre o cólon e a bexiga do que a doença de Crohn ou câncer. As fístulas sigmoideo-vesicais são mais comuns em homens do que em mulheres, pois o útero impede o sigmoide de aderir à bexiga nas mulheres. As mulheres com fístulas sigmoides geralmente já fizeram uma histerectomia prévia.

Figura 50-18 TC da pelve mostra diverticulite com abscesso.

Os sintomas de uma fístula sigmoideovesical incluem a pneumatúria (com a passagem de ar pela uretra classicamente notada ao final da micção), fecalúria e infecções recorrentes do trato urinário. A fístula pode causar urossepse significativa em homens, com a hipertrofia prostática ocasionando uma obstrução relativa do trato urinário distal. O teste mais confiável para se confirmar uma suspeita de fístula entre o intestino e a bexiga é a TC, que pode demonstrar ar dentro da bexiga (Fig. 50-19). Um clister opaco não mostrará uma fístula na metade das vezes, e uma urografia excretora é ainda menos precisa. Em geral, a cistoscopia revela cistite e edema bolhoso no local da fístula, mas o teste é útil para excluir o câncer (de cólon ou da bexiga) como a causa da fístula.

O tratamento inicial de qualquer fístula causada pela diverticulite é o controle da infecção e a redução da inflamação associada. Uma fístula que seja proveniente do cólon raramente é uma causa de operação de emergência; de fato, a condição do paciente com frequência melhora quando a drenagem de um abscesso resulta na formação de uma fístula. Os antibióticos devem ser administrados para se reduzir a celulite adjacente, e medidas para avaliação diagnóstica devem ser tomadas para confirmar a causa da fístula, antes que seja realizada uma operação definitiva. Deve ser realizada uma colonoscopia, para examinar a mucosa do sigmoide e excluir o câncer do cólon (ou a doença de Crohn) como a causa da fístula. Devem ser empregados todos os esforços para se descartar câncer, pois a operação para uma fístula sigmoideovesical secundária a um câncer do sigmoide requer uma excisão em bloco dos órgãos envolvidos, uma operação mais extensa do que é necessário para se interromper a fístula não maligna e excisar-se o cólon sigmoide doente (porém benigno).

As fístulas causadas pela diverticulite podem ser tratadas com uma operação em um único estádio, retirando-se a fístula e excisando-se o cólon sigmoide, e então confeccionando-se uma anastomose entre o cólon descendente e o reto. Os órgãos secundários envolvidos (normalmente a bexiga) cicatrizarão assim que a fonte da infecção, o cólon sigmoide, for removida. Em geral, o defeito na bexiga é tão pequeno que nenhum fechamento é necessário, e ocorrerá uma cicatrização se a bexiga for drenada com um cateter de Foley ou uma cistostomia suprapúbica durante sete dias após a operação. Aberturas maiores na bexiga podem precisar de um fechamento com suturas absorvíveis (cromadas) combinadas com drenagem. Se houver inflamação significativa no abdome e na pelve, apesar de um período de "esfriamento", o uso de próteses ureterais colocadas pré-operatoriamente pode facilitar a identificação dos ureteres e minimizar uma lesão inadvertida aos ureteres. Uma técnica de identificação precoce do ureter e dissecção na direção proximal até a distal do cólon sigmoide facilita a ressecção quando um fleimão causado por uma diverticulite oblitera a anatomia normal.

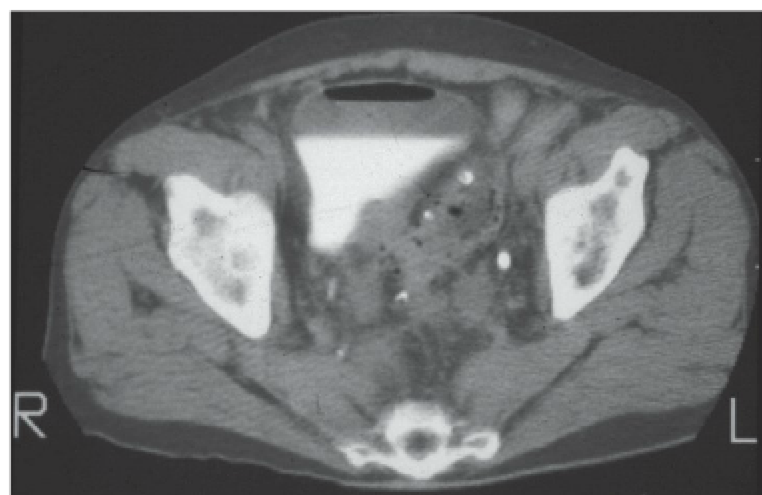


Figura 50-19 TC da pelve. O paciente tem diverticulite, e o ar na bexiga indica uma fístula entre o sigmoide e a bexiga.

Peritonite Generalizada

A peritonite generalizada causada pela diverticulite pode ocorrer de duas maneiras: (1) um divertículo pode perfurar para a cavidade peritoneal e a perfuração não ser tamponada pelas defesas normais do organismo ou (2) um abscesso que esteja inicialmente localizado expande-se e subitamente rompe para dentro da cavidade peritoneal desprotegida. Na primeira circunstância, a cavidade peritoneal é contaminada por fezes; na última, a contaminação é proveniente do pus contendo bactérias entéricas. Em qualquer uma das duas situações, o resultado é uma infecção avassaladora que requer uma intervenção cirúrgica imediata. Felizmente, ambas as circunstâncias não são comuns.

Os pacientes com peritonite generalizada causada por um divertículo perfurado exibem dolorimento abdominal difuso, com defesa voluntária ou involuntária por todo o abdome. As radiografias abdominais ou as TCs podem revelar ar livre intraperitoneal, mas a ausência de ar extra-intestinal não exclui o diagnóstico. Os sinais de sepse generalizada incluem leucocitose, febre, taquicardia e hipotensão. A celiotomia imediata é obrigatória para a identificação e a excisão do segmento do cólon que contém a perfuração. Em tais circunstâncias, não é seguro restabelecer-se a continuidade intestinal, devido à elevada probabilidade de a anastomose intestinal não cicatrizar, quando confeccionada em um ambiente infectado. A operação apropriada nesta situação é a ressecção do cólon sigmoide doente, a construção de uma colostomia usando-se o cólon descendente não inflamado e a sutura da extremidade distal do reto. Este procedimento é chamado *operação de Hartmann*, em homenagem a Henri Hartmann, cirurgião francês que descreveu esta técnica em 1921. A operação de Hartmann, apesar de ter sido inicialmente descrita para o tratamento do câncer, agora é a técnica mais comum para as operações de emergência necessárias ao controle de uma infecção secundária à diverticulite.

A eliminação da fonte infecciosa pela excisão do cólon sigmoide perfurado, estabelecendo um desvio para as fezes com uma colostomia e controlando a infecção peritoneal pela irrigação da cavidade peritoneal e administração de antibióticos intravenosos, juntamente com um suporte generalizado e nutricional apropriados, deve resultar na resolução da infecção. Quando o paciente já tiver se recuperado completamente da doença, em geral após um período de dez semanas, desfaz-se a colostomia e confecciona-se uma anastomose entre o cólon descendente e o reto para o restabelecimento da continuidade intestinal.

Obstrução

A obstrução intestinal associada a doença diverticular ocorre em duas circunstâncias. A primeira é relativamente incomum e tem como causa o estreitamento do sigmoide em função de hipertrofia muscular da parede do intestino. Esse tipo de estreitamento raras vezes provoca obstrução mecânica anterógrada, mas às vezes apresenta um problema diagnóstico se um estudo com contraste revelar um estreitamento do signoide em uma área contendo numerosos divertículos. Pode ser impossível para o radiologista excluir um câncer como causa do estreitamento. Em tais casos, a estenose pode impedir a passagem de um colonoscópio para avaliação adequada, e a sigmoidectomia pode ser a única solução se não se puder excluir câncer.

O tipo mais comum de obstrução intestinal é obstrução do intestino delgado associada ao aspecto infeccioso e inflamatório da diverticulite. O intestino delgado pode tornar-se aderente ao fleimão ou abscesso, com obstrução causada pelo processo infeccioso. Em tais circunstâncias, o tratamento adequado é a passagem de uma sonda nasogástrica para abrandar as secreções da parte superior do intestino enquanto se cuida da obstrução com antibioticoterapia para a infecção e drenagem percutânea do abscesso.

VÔLVULO COLÔNICO

O vôlvulo descreve uma condição na qual o intestino fica torcido sobre o seu eixo mesentérico, uma situação que resulta em obstrução parcial ou completa do lúmen intestinal e de um grau variável do seu suprimento sanguíneo. A condição afeta com mais frequência o cólon. Embora o vôlvulo do cólon seja relativamente raro nos Estados Unidos, ficando estatisticamente abaixo do câncer e da diverticulite, ele é responsável por quase 5% dos casos de obstrução do intestino grosso. No entanto, na Rússia, o vôlvulo é responsável por cerca de metade de todas as causas de obstrução colônica, e é uma causa comum no Irã, na Índia e em algumas partes da África.

Qualquer porção do intestino grosso pode sofrer torção caso este segmento esteja ancorado a um mesentério longo e frouxo que seja fixo ao retroperitônio por uma base estreita. No entanto, a anatomia mesentérica é tal que o vôlvulo é mais comum no cólon sigmoide, com ocorrências menos frequentes envolvendo o cólon direito e o íleo terminal (em geral denominado *vôlvulo cecal*), o ceco isoladamente (a condição permitida por um ceco muito móvel, chamada *báscula cecal*, que é móvel em uma direção caudal-cefálica) e, mais raramente, o cólon transverso.

O vôlvulo do sigmoide é responsável por dois terços a três quartos de todos os casos de vôlvulo colônico. Esta condição ocorre devido à existência de um segmento alongado de intestino acompanhado de um mesentério longo com uma inserção parietal muito estreita, uma situação que permite que as duas extremidades do segmento móvel se aproximem e se torçam em torno da base mesentérica estreita. Fatores associados incluem a constipação crônica e o envelhecimento, com a média de idade na apresentação começando na sétima ou oitava década de vida. Há um aumento na incidência desta condição em pacientes institucionalizados portadores de doenças neuropsiquiátricas e tratados com drogas psicotrópicas. Estas medicações podem predispor ao vôlvulo por afetarem a motilidade intestinal. A incidência aumentada de vôlvulo nos países do Terceiro Mundo foi atribuída a uma dieta com elevado teor de fibras e de vegetais.

Os pacientes com vôlvulo de sigmoide podem apresentar uma obstrução intestinal aguda ou subaguda, com sinais e sintomas indistinguíveis daqueles causados por um câncer do cólon distal. Em geral, há um início agudo de dor abdominal grave, vômitos e obstipação. O abdome costuma estar acentuadamente distendido e timpânico, com a distensão sendo muitas vezes mais drástica do que a associada a outras causas de obstrução. Sempre há possibilidade de que a condição possa estar relacionada com uma isquemia, causada por uma isquemia mural associada a uma tensão aumentada da parede intestinal distendida ou pela oclusão arterial causada pela torção do suprimento arterial mesentérico; portanto, uma forte dor abdominal, uma dor por rebote e taquicardia são sinais de péssima evolução.

Pode haver histórico de episódios prévios de vôlvulo agudo que resolveram-se espontaneamente, e, em tais circunstâncias, pode ocorrer uma acentuada distensão abdominal com dolorimento mínimo.

Os achados radiográficos costumam ser drásticos e capacitam um diagnóstico e um tratamento imediatos (Fig. 50-20). Eles em geral revelam um cólon sigmoide acentuadamente dilatado, com a aparência de um tubo interno dobrado com o seu ápice no quadrante superior direito. Um nível hidroaéreo pode ser visualizado na alça de cólon dilatada, e quase sempre não há ar no reto. A TC revela uma dobra mesentérica característica, embora o diagnóstico geralmente possa ser estabelecido com base na apresentação clínica e na radiografia simples do abdome (Fig. 50-21). Um clister opaco demonstra o ponto da obstrução com a deformidade patognomônica em "bico de pássaro", revelando a torção que obstrui o lúmen do sigmoide (Fig. 50-22).

O tratamento do vôlvulo do sigmoide começa com uma hidratação apropriada, e, na maioria dos casos, envolve a descompressão não operatória. A descompressão alivia o problema agudo e permite a ressecção como um procedimento eletivo, que pode ser executado com uma morbidade e mortalidade reduzidas. Os pacientes com sinais de necrose colônica não são elegíveis para uma descompressão não operatória.

A descompressão pode ser realizada com a colocação de um tubo retal por meio de um proctoscópio ou com o uso de um colonoscópio. Frequentemente, pode-se inserir um tubo retal macio sob visão direta, através da torção do vôlvulo, enquanto o paciente está na sala de emergência. A descompressão resulta em um jato súbito de gás e de líquido, com uma redução na distensão abdominal. A redução deve ser confirmada pela radiografia do abdome. O tubo retal deve ser fixado à coxa e deixado no local por um a dois dias, para permitir uma descompressão contínua e para prevenir a recorrência imediata do vôlvulo. O intestino, então, pode ser limpo

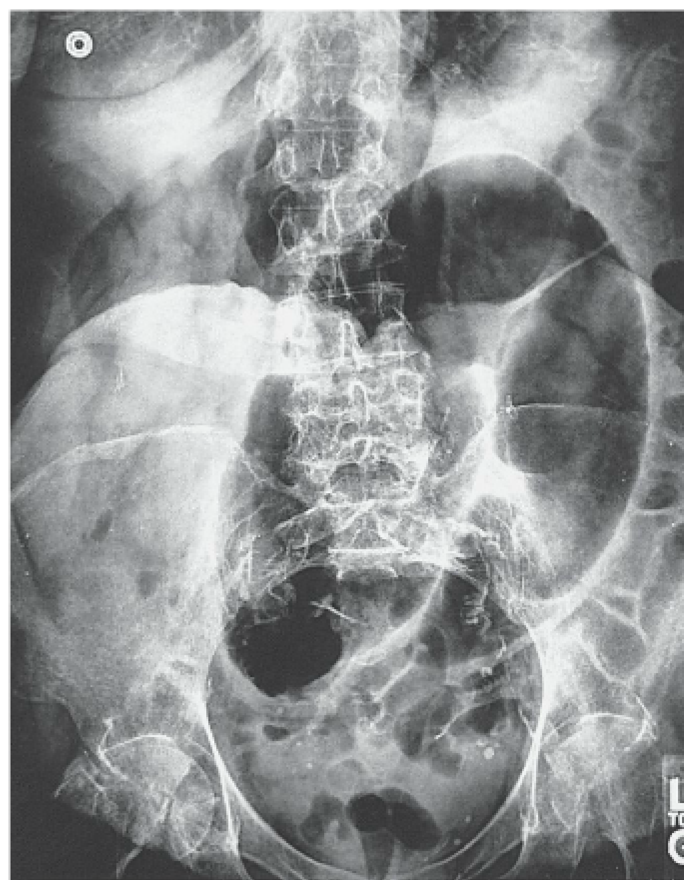


Figura 50-20 Radiografia simples de um vôlvulo do sigmoide. Note a aparência de um "tubo interno dobrado".

com catárticos para que se realize um exame colonoscópico completo. Se não for possível passar o tubo retal, a destorção do vôlvulo com o colonoscópio deve ser tentada. Se a destorção do vôlvulo não puder ser executada com um tubo retal ou com um colonoscópio, é necessária uma laparotomia com ressecção do cólon sigmoide (operação de Hartmann).

Mesmo se a distorção do sigmoide for bem-sucedida, a ressecção eletiva do sigmoide é indicada, na maioria dos casos, devido à taxa de recorrência elevadíssima (que chega a 50%). A operação pode ser conduzida através de uma incisão pequena no quadrante inferior esquerdo ou por uma abordagem laparoscópica. Pelo fato de o cólon e do mesentério alongados não precisarem de quase nenhuma mobilização, a ressecção com anastomose primária é facilmente executada. A colonoscopia deve ser realizada antes da ressecção eletiva para se excluir uma neoplasia associada.

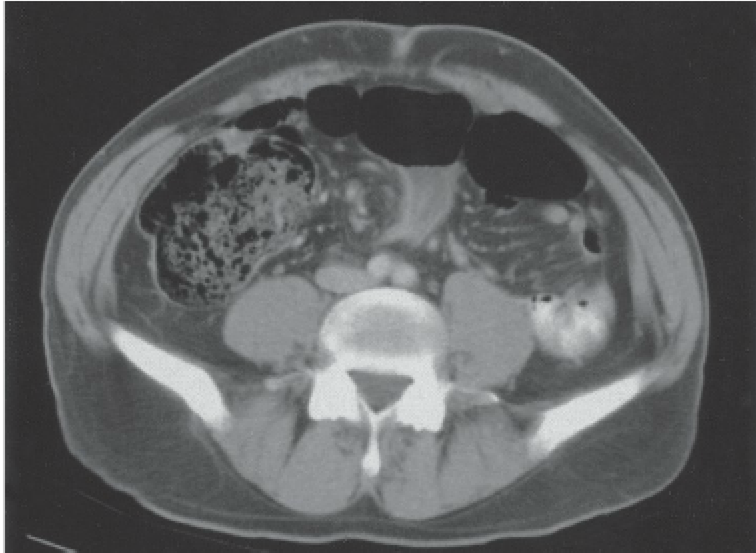


Figura 50-21 TC do abdome em um paciente com vôlvulo do sigmoide. Note o rodamoinho característico no mesentério.

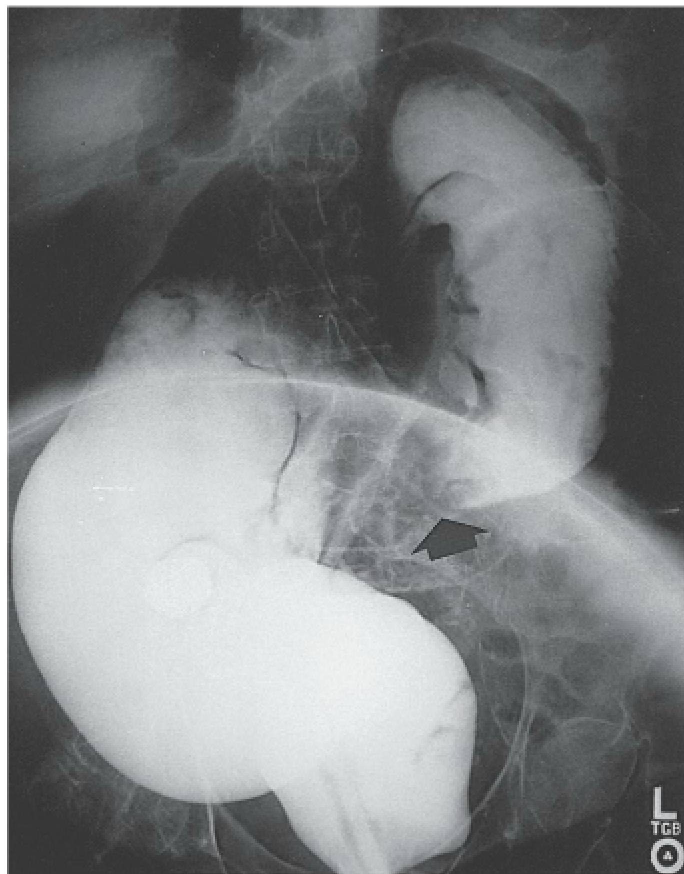


Figura 50-22 Clister opaco de um vôlvulo do sigmoide. O agente de contraste e o ar enchem o reto e o cólon sigmoide distal. O agente de contraste para abruptamente no ponto de torção.

Apesar de o termo *vôlvulo cecal* estar arraigado na literatura, um vôlvulo verdadeiro do ceco provavelmente nunca ocorre. Há uma doença bem-reconhecida na qual o ceco se dobra em uma direção cefálica anteriormente sobre um cólon ascendente fixo. Apesar de ser possível o desenvolvimento de uma gangrena, isto é muito raro, pois não há nenhuma obstrução de nenhum grande vaso. Esta báscula cecal comumente causa crises intermitentes de dor abdominal, conforme o ceco móvel permite episódios intermitentes de obstrução cecal isolada, que são espontaneamente aliviados quando o ceco retorna à sua posição normal.

A condição comumente denominada vôlvulo cecal é, na verdade, um vôlvulo cecocólico e consiste em uma rotação axial do íleo terminal, do ceco e do cólon ascendente, com torção concomitante do mesentério associado. Esta é uma condição relativamente rara, sendo responsável por menos de 2% de todos os casos de obstrução intestinal em adultos e cerca de um quarto de todos os casos de vôlvulo colônico nos Estados Unidos. O vôlvulo cecocólico ocorre devido a uma falta de fixação do ceco ao retroperitônio. Estudos em cadáveres mostraram que 11% a 22% das pessoas têm um cólon direito suficientemente móvel para permitir a ocorrência de um vôlvulo. Os fatores que foram implicados em provocar um vôlvulo cecal incluem operação prévia, gravidez, má rotação e lesões obstrutivas do cólon esquerdo. O vôlvulo cecocólico é um pouco mais comum em mulheres, enquanto o vôlvulo do sigmoide ocorre com igual frequência em ambos os sexos. O vôlvulo cecocólico afeta um grupo etário mais jovem (mais comumente ao final dos 50 anos) comparado com o vôlvulo do sigmoide.

A apresentação típica é o início súbito de dor abdominal e distensão. Nas fases iniciais, a dor é leve ou de moderada intensidade. Se a condição não for aliviada e ocorrer isquemia, a dor aumenta significativamente. O exame físico revela uma distensão assimétrica do abdome, com uma massa timpânica palpável no quadrante superior esquerdo ou no mesoabdome. As radiografias simples do abdome revelam um ceco dilatado, que em geral está deslocado para o lado esquerdo do abdome. Muitas vezes o ceco distendido assume um formato em vírgula cheio de gás, cuja concavidade fica de frente inferiormente e para a direita. Às vezes, o ceco distendido aparecerá como um formato circular, com uma densidade triangular estreita apontando superiormente e para a direita. Marcas de haustrações na alça distendida indicam que a alça dilatada é o cólon. A torção resulta em uma obstrução do intestino delgado, e o padrão radiológico de um intestino delgado dilatado pode causar dificuldades diagnósticas.

Apesar de existirem relatos de distorção do vôlvulo cecocólico com um colonoscópio, na maioria dos casos será necessária uma operação para a correção do vôlvulo e prevenção da isquemia. Se a isquemia já ocorreu, obviamente é necessária uma operação imediata. O clister opaco é útil para a confirmação do diagnóstico e para a exclusão de um carcinoma do intestino distal como causa precipitante do vôlvulo (Fig. 50-23).

A colectomia direita é o procedimento de escolha. A anastomose primária geralmente é preferida, a menos que o vôlvulo tenha causado necrose, quando então a ressecção do intestino gangrenoso com uma ileostomia é uma abordagem mais segura.

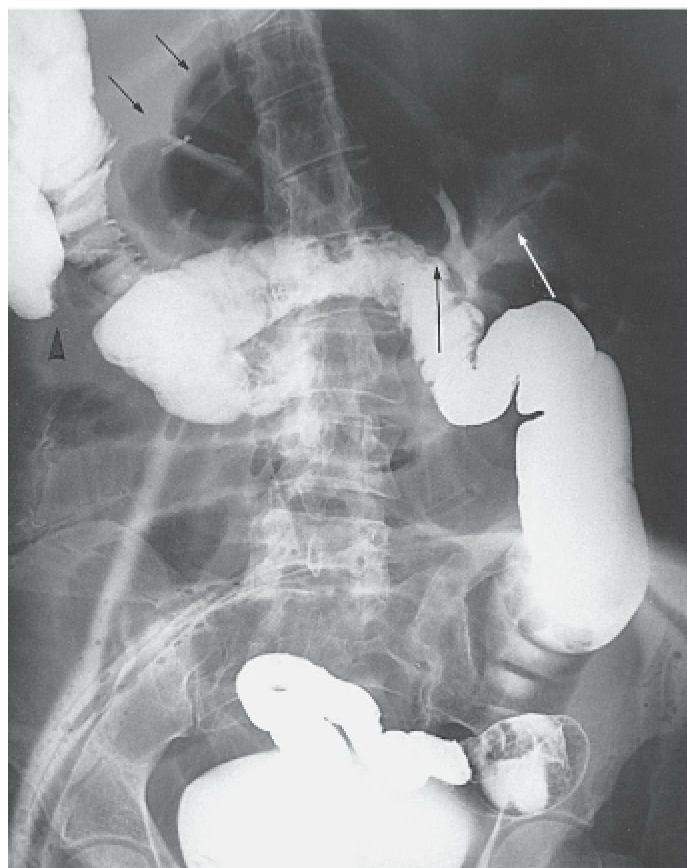


Figura 50-23 **Clister opaco em um paciente com vôlvulo cecal. O contraste se interrompe abruptamente na extremidade proximal da flexura hepática (*ponta de seta*). O ceco dilatado, cheio de ar, cruza a linha média do abdome na direção do quadrante superior esquerdo (*setas*).** (Cortesia de Dina F. Caroline, MD, PhD, Temple University Hospital.)

Houve muitos relatos de correção de um vôlvulo cecocólico com cecopexia, o que evitaria a complicação associada a uma anastomose. No entanto, a operação para proporcionar a fixação do ceco na verdade é bastante extensa, envolvendo a elevação e o ancoramento de um retalho de peritônio sobre a superfície do ceco e do cólon ascendente. As taxas de recorrência são elevadas com a cecopexia, e a colectomia direita permanece como o procedimento de escolha para a maioria dos cirurgiões.

O vôlvulo do cólon transverso é raríssimo e tende a estar associado a outras anormalidades, como bandas congênitas, lesões obstrutivas distais e gravidez. As características clínicas são indistinguíveis das outras causas de obstrução do intestino grosso. O exame radiológico não é particularmente útil, pois muitos casos são erroneamente diagnosticados como um vôlvulo de sigmoide. Um estudo contrastado pode mostrar uma deformidade em bico de pássaro, indicando um vôlvulo. Em tais casos, a redução pela colonoscopia pode resultar em destorção e alívio da obstrução. A ressecção eletiva deve seguir-se para prevenir recorrências.

OBSTRUÇÃO E PSEUDO-OBSTRUÇÃO DO INTESTINO GROSSO

A obstrução do intestino grosso pode ser classificada como dinâmica (mecânica) ou adinâmica (pseudo-obstrução). A obstrução mecânica caracteriza-se por bloqueio do intestino grosso (luminal, mural ou extramural), resultando em maior contratilidade intestinal como resposta fisiológica para aliviar a obstrução. A pseudo-obstrução caracteriza-se pela ausência de contratilidade intestinal, em geral asssociada a motilidade ausente ou reduzida do intestino delgado e do estômago.

O câncer colorretal é a causa mais comum de obstrução do intestino grosso nos Estados Unidos, enquanto o vólvulo colônico é a causa mais comum na Rússia, Europa oriental e África. Cerca de 2% a 5% dos pacientes norte-americanos com câncer colorretal apresentam-se com obstrução completa. As causas intraluminais de obstrução colorretal incluem impactação fecal, bário inspissado e corpos estranhos. As causas intramurais, além de carcinoma, incluem inflamação (diverticulite, doença de Crohn, linfogranuloma venéreo, tuberculose e esquistossomose), doença de Hirschsprung (aganglionose), isquemia, radiação, intussuscepção e estreitamento anastomótico. As causas extraluminais incluem aderências (a causa mais comum de obstrução do intestino delgado, mas raramente uma causa de obstrução colônica), hérnias, tumores em órgãos adjacentes, abscessos e vólvulo.

Os sinais e sintomas de obstrução do intestino grosso dependem da causa e da localização da obstrução. Os cânceres com origem no reto ou cólon esquerdo têm mais probabilidade de obstruir do que os com origem no cólon proximal mais amplo. Independentemente da causa do bloqueio, as manifestações clínicas de obstrução do intestino grosso incluem a falha em evacuar e os flatos associados a maior distensão abdominal e dor abdominal em câimbras.

O cólon torna-se distendido conforme gás (cerca de dois terços por gás deglutido, o restante inclui os produtos de fermentação bacteriana), fezes e líquido se acumulam proximal ao local de bloqueio. Se a obstrução for consequente a um segmento do cólon aprisionado por uma hérnia ou por um vólvulo, o suprimento sanguíneo pode ficar comprometido, ou estrangulado; inicialmente, o retorno venoso é bloqueado, causando tumefação localizada que pode, por sua vez, ocluir o suprimento arterial com resultante isquemia que, se não for corrigida, pode evoluir para necrose ou gangrena. Inicialmente, o estrangulamento envolve apenas o segmento aprisionado ou encarcerado do intestino, mas o cólon proximal a este segmento torna-se progressivamente dilatado em função da obstrução.

Outra via para o comprometimento vascular do cólon obstruído ocorre caso o intestino proximal ao ponto de obstrução se distenda tanto que a pressão intramural no interior da parede intestinal venha a exceder a pressão capilar, privando o intestino de oxigenação adequada. Essa via para necrose isquêmica pode ocorrer tanto com obstrução mecânica quanto com pseudo-obstrução.

Ocorre uma *obstrução em alça fechada* quando as partes proximal e distal do intestino estão ocluídas. Uma hérnia estrangulada ou vôlvulo quase sempre acarreta essa condição. A forma mais comum de obstrução de alça fechada, entretanto, é observada quando um câncer oclui a luz do cólon na presença de uma valva ileocecal continente. Nessa situação, a maior distensão colônica faz com que a pressão no ceco se torne tão alta que os vasos na parede do intestino são ocluídos, podendo ocorrer necrose e perfuração.

O tratamento da obstrução do intestino grosso obviamente depende da causa da obstrução, e tratamentos específicos são abordados na discussão dessas entidades. Entretanto, alguns princípios de diagnóstico e tratamento podem ser generalizados. A obstrução precisa ser aliviada com rapidez antes que o comprometimento do suprimento sanguíneo resulte em isquemia e gangrena. O diagnóstico deve ser estabelecido para orientar o tratamento adequado. A anamnese e o exame físico dão indicações importantes. O abdome deve ser palpado à procura de massas, as virilhas inspecionadas para hérnias, e um toque retal deve ser realizado para excluir câncer retal. A radiografia do abdome fornece informação considerável com relação à locali-

zação da obstrução e, em algumas situações, pode ser diagnóstica de um vôlvulo. A TC pode ser útil para revelar um processo inflamatório como um abscesso associado à diverticulite. Caso se suspeite de um vôlvulo ou câncer sigmoide distal, um enema com contraste hidrossolúvel pode estabelecer o diagnóstico. As opções de tratamento variam consideravelmente, dependendo do diagnóstico, sendo muito útil estabelecer o diagnóstico antes de uma operação para orientar adequadamente a terapia. Se a causa da obstrução for um câncer do reto distal ou médio, o tratamento preferido é o alívio da obstrução com uma colostomia em alça, depois o tratamento do câncer com quimiorradiação neoadjuvante, com o plano de ressecar a lesão primária posteriormente. Por sua vez, se o câncer localizar-se no cólon sigmoide, as opções cirúrgicas incluem a operação de Hartmann (sigmoidectomia com colostomia descendente e fechamento do coto retal), sigmoidectomia com anastomose colorretal primária (com ou sem lavagem colônica intraoperatória), ou colectomia abdominal com anastomose ileorretal.

A obstrução colônica localizada à direita, por câncer ou vôlvulo, é geralmente tratada por ressecção e anastomose primária entre o íleo e o cólon transverso.

A pseudo-obstrução do cólon (também chamada *síndrome de Ogilvie*, devido a sua descrição feita por *Sir* William Heneage Ogilvie em 1948) descreve uma doença com distensão do cólon, com sinais e sintomas de obstrução colônica, na ausência de uma causa física real de obstrução. Ogilvie descreveu dois pacientes com quadro clínico de obstrução colônica, apesar de um clister opaco normal. Ambos os pacientes submeteram-se a uma laparotomia para este distúrbio, e em nenhum havia obstrução mecânica, porém ambos apresentavam uma doença maligna não suspeitada envolvendo a área do eixo celíaco e gânglio semilunar. A causa da dilatação foi atribuída a uma infiltração maligna dos gânglios simpáticos. Subsequentemente, foram mencionadas numerosas descrições de casos de distensão colônica na ausência de obstrução mecânica e sem comprometimento maligno dos nervos autonômicos viscerais. Muito poucos casos de pseudo-obstrução apresentam infiltração maligna dos nervos autonômicos como causa; de fato, a patogênese exata da síndrome permanece desconhecida e está associada a um grupo heterogêneo de condições.

A pseudo-obstrução primária é um distúrbio da motilidade devido a uma miopatia visceral familiar (síndrome da miopatia de víscera oca) ou um distúrbio difuso da motilidade que envolve a inervação autônoma da parede intestinal. Esta última pode ser modificada por um distúrbio nos hormônios intestinais ou pode ser principalmente devida a uma alteração na inervação autônoma.

A pseudo-obstrução secundária é mais comum e está associada a medicações neurolépticas, opiáceos, doença metabólica grave, mixedema, diabetes melito, uremia, hiperparatireoidismo, lúpus, esclerodermia, doença de Parkinson e hematomas retroperitoneais traumáticos. Um dos mecanismos que supostamente exerce um papel na patogênese é a hiperatividade simpática que sobrepuja o sistema parassimpático. O suporte indireto a esta teoria derivou do sucesso no tratamento da síndrome com neostigmina, um agente parassimpaticomimético. Um apoio adicional provém de relatos de uma resolução imediata da síndrome após a administração de um anestésico epidural, que proporciona um bloqueio simpático.

A pseudo-obstrução pode se apresentar sob as formas aguda ou crônica. A variedade aguda mais comumente afeta os pacientes com doença renal, respiratória, cerebral ou cardiovascular. Ela costuma envolver apenas o cólon, enquanto a forma crônica afeta outras partes do trato gastrointestinal, e em geral se apresenta com surtos de obstrução intestinal subaguda e parcial e tende a recorrer periodicamente.

A pseudo-obstrução colônica aguda deve ser suspeitada quando um paciente clinicamente enfermo subitamente desenvolve distensão abdominal. O abdome é timpânico e não costuma ser doloroso, e habitualmente os movimentos peristálticos estão presentes. As radiografias simples do abdome revelam um cólon distendido, com os segmentos direito e transverso apresentando uma tendência a serem os mais afetados. O aspecto radiológico é a de uma obstrução do intestino grosso.

A investigação mais útil é um clister opaco com contraste hidrossolúvel, que deve ser realizado quando se suspeita do diagnóstico, contanto que a sua condição esteja estável o suficiente para justificar o procedimento. O clister opaco pode diferenciar a obstrução mecânica da pseudo-obstrução, uma diferenciação essencial para orientar uma terapia apropriada.

A colonoscopia é a intervenção diagnóstica alternativa para a pseudo-obstrução e tem a vantagem de poder ser usada para tratamento. No entanto, no momento, o clister opaco com um contraste hidrossolúvel geralmente é o teste inicial preferido.

Uma vez que se suspeite de uma pseudo-obstrução aguda, o tratamento deve acompanhar a avaliação diagnóstica. O tratamento inicial inclui a descompressão nasogástrica, a reposição de déficits de líquidos extracelulares e a correção das anormalidades eletrolíticas. Todas as medicações que inibem a motilidade intestinal, como os opiáceos, devem ser suspensas. A resposta do paciente é monitorada pelos exames abdominais seriados e pelas radiografias. A maioria dos pacientes melhorará com este regime. Até o meio da década de 1990, o tratamento utilizado com mais frequência quando a distensão colônica não se resolvia com medidas de suporte com mais frequência era a descompressão colonoscópica. Enquanto esta abordagem habitualmente era bem-sucedida, ela exigia uma equipe habilidosa e instrumentos adequados e apresentava um risco de perfuração colônica pelo trauma da instrumentação e pela insuflação. Além disso, em muitos casos o procedimento precisava ser repetido devido à recorrência da distensão colônica.

No momento atual, a tendência tem sido tratar a condição com a neostigmina, um agente parassimpaticomimético. Obviamente, é imperativo que a obstrução mecânica seja excluída (por um clister opaco com contraste hidrossolúvel ou pela colonoscopia) antes da administração de neostigmina, ou as pressões elevadas subsequentes no cólon contra uma obstrução distal podem causar perfuração colônica.

A neostigmina intensifica a atividade parassimpática pela competição com a acetilcolina pelos sítios de ligação da acetilcolinesterase. No tratamento da pseudo-obstrução colônica, 2,5 mg de neostigmina são administrados por intravenosa durante três minutos. A resolução desta condição é indicada em menos de 10 minutos após a administração da droga, pela eliminação de fezes e flatos pelo paciente. As taxas de recorrência após a administração de neostigmina parecem ser muito menores do que aquelas associadas a uma descompressão colonoscópica, com a descompressão satisfatória sendo alcançada em cerca de 90% dos pacientes após a administração da medicação.[22]

Um efeito colateral significativo da neostigmina é a bradicardia, e todos os pacientes precisam ser monitorados pela telemetria durante a administração da droga. A atropina deve estar disponível imediatamente, e os pacientes com uma doença cardíaca significativa não são candidatos a este tratamento.

DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

Doença inflamatória intestinal (DII) é um termo geralmente usado para denotar duas doenças de etiologia desconhecida com características gerais semelhantes: *colite ulcerativa* e *doença de Crohn*. A distinção entre as duas entidades em geral

pode ser estabelecida com base em critérios clínicos e patológicos, incluindo anamnese e exame físico, estudos radiológicos e endoscópicos, aparência macroscópica e histologia. Entretanto, em cerca de 10% a 15% dos pacientes com doença inflamatória confinada ao cólon, uma distinção clara não pode ser feita, e a doença é rotulada como *colite indeterminada*. O tratamento clínico e cirúrgico da colite ulcerativa e da doença de Crohn em geral difere significativamente, de modo que cada entidade é discutida separadamente aqui. A Tabela 50-1 faz uma comparação das características da colite ulcerativa e da doença de Crohn.

Tabela 50-1 Comparações entre a Colite Ulcerativa e a Colite de Crohn

	COLITE ULCERATIVA	COLITE DE CROHN
Aparência Macroscópica		
Parede espessada	0	4+
Mesentério espessado	0	3+
"Envoltório gorduroso" da serosa	0	4+
Doença segmentar	0	4+
Aparência Microscópica		
Transmural	0	4+
Agregados linfoides	0	4+
Granulomas	0	3+
Características Clínicas		
Sangramento pelo reto	3+	1+
Diarreia	3+	3+
Sintomas obstrutivos	1+	3+
Doença anal/perianal	Rara	4+
Risco de câncer	2+	3+
Doença do intestino delgado	0	4+
Características Colonoscópicas		
Distribuição	Contínua	Descontínua
Doença retal	4+	1+
Friabilidade	4+	1+
Úlceras aftosas	0	4+
Úlceras longitudinais profundas	0	4+
Padrão em pedras de pavimentação	0	4+
Pseudopólipos	2+	2+
Tratamento Cirúrgico		
Proctocolectomia total	Curativa	Doença combinada: cólon + reto
Ressecção segmentar	Rara	Ausência de doença anorretal
Bolsão ileal	Preferida pela maioria dos pacientes	Contraindicada
Complicações		
Recorrência pós-operatória	0	4+
Fístulas	Rara	4+
Colangite esclerosante	1+	Rara
Colelitíase	0	2+
Nefrolitíase	0	2+

Colite Ulcerativa

Epidemiologia e Etiologia

A colite ulcerativa ocorre mais nos países desenvolvidos e é relativamente incomum na Ásia, África e América do Sul. Parece existir uma variação sazonal na atividade da doença, com início e recidiva ocorrendo estatisticamente com mais frequência em Agosto e Janeiro. A incidência da doença tem-se mantido relativamente estável nos últimos 20 anos, com 4 a 6 novos casos relatados por 100.000 adultos brancos por ano, com uma prevalência entre 40 e 100 casos por 100.000. Todas as faixas etárias são suscetíveis, mas a doença afeta mais pacientes com menos de 30 anos de idade. Um pequeno pico secundário na incidência ocorre na sexta década de vida. Ambos os sexos são igualmente afetados, mas a condição é mais comum em brancos, judeus e pessoas com ancestrais do norte da Europa.

Embora a causa da colite ulcerativa seja ignorada, sua prevalência nos países industrializados e a maior incidência entre indivíduos que migram de áreas de baixo risco para de alto risco sugere uma influência ambiental. A especulação sobre a influência de fatores dietéticos tem incluído ingesta inadequada de fibras, aditivos químicos dos alimentos, açúcares refinados e leite de vaca. Entretanto, não se demonstrou que qualquer um deles desempenhe um papel definitivo. Agentes infecciosos, incluindo *C. difficile* e *Campylobacter jejuni*, têm sido implicados na patogênese, mas seu papel não foi confirmado.

O tabagismo parece conferir um efeito protetor contra o desenvolvimento de colite ulcerativa, bem como uma influência terapêutica; foi relatado que a nicotina induz remissão em alguns casos. Isso contrasta com a doença de Crohn, que é mais comum em tabagistas e parece ser agravada pelo vício. Tanto a colite ulcerativa como a doença de Crohn são mais comuns entre mulheres que usam contraceptivos orais em comparação com aquelas que não usam. Os pacientes submetidos à apendicectomia parecem estar sob maior risco de desenvolvimento de colite ulcerativa.[23]

Um histórico familiar de DII é um fator de risco significativo. Vários estudos têm demonstrado a existência de agregados da família com colite ulcerativa e um alto grau de concordância em gêmeos monozigóticos. A predisposição genética para colite ulcerativa não é herdada em um padrão mendeliano clássico, sugerindo a influência de fatores ambientais sobre a suscetibilidade do indivíduo. Duas anormalidades genéticas encontradas em associação de colite ulcerativa são variações nos genes de reparo do DNA e genes do complexo de histocompatibilidade principal da classe II. Os pacientes com colite ulcerativa exibem alelos específicos do grupo HLA e DR2 (HLA-DRB1), com uma associação entre determinados alelos e a expressão da doença. O alelo DR1501 associa-se a um curso mais benigno, enquanto o alelo DR1502 está associado a uma forma mais grave da doença.

Outra teoria da etiologia da DII considera uma resposta imunológica alterada a antígenos externos e do hospedeiro. Embora anticorpos anticólon tenham sido identificados no sangue e tecido dos pacientes com DII, existe pouca evidência de que desempenhem um papel patogênico. Outros estudos mostraram que imunidade mediada por célula deficiente, dano quimiotático de leucócito e anormalidades das células auxiliares específicas de antígeno e T supressoras podem estar envolvidos na patogênese.

Características Patológicas

Aparência Macroscópica

A colite ulcerativa é uma doença na qual os processos patológicos principais envolvem a mucosa e a submucosa do cólon, sem comprometimento da camada muscular. Apesar do nome da doença, nem sempre ocorre ulceração da mucosa. Na verdade, a aparência macroscópica típica da colite ulcerativa é mucosa hiperêmica. É comum mucosa friável e granular nos casos mais graves, e a ulceração pode não ser prontamente evidente, em especial no início do curso da doença. Entretanto, a ulceração pode aparecer e varia amplamente, de pequenas erosões superficiais à ulceração desigual de toda a espessura da mucosa (Fig. 50-24). O reto invariavelmente é envolvido pelo processo inflamatório. De fato, o envolvimento retal (proctite) é o *sine qua non* da doença, e o diagnóstico deve ser questionado caso a mucosa retal não seja afetada. A inflamação da mucosa estende-se de uma maneira contínua por uma distância variável no cólon mais proximal. Pseudopólipos, ou pólipos inflamatórios, representam regeneração da mucosa inflamada e são compostos de uma mistura variável de mucosa colônica não neoplásica e lâmina própria inflamada (Fig. 50-25).

Como dito antes, um diagnóstico característico de colite ulcerativa é contínuo, inflamação ininterrupta da mucosa colônica começando no reto distal e estendendo-se proximalmente por uma distância variável. Isso se opõe à doença de Crohn, na qual segmentos normais do cólon (áreas salteadas) podem ser intercalados entre segmentos distintos de inflamação colônica. Todo o cólon, incluindo o ceco e o apêndice, pode ser envolvido na colite ulcerativa. Ao contrário da doença de Crohn, a colite ulcerativa não envolve o íleo terminal exceto em casos de ileíte por contracorrente, quando a mucosa ileal pode parecer inflamada na presença de envolvimento colônico proximal extenso. Entretanto, em tais casos, os estudos com contraste em geral revelam dilatação do íleo inflamado, ao contrário do íleo frequentemente estreitado e contraído característico da doença de Crohn.

Ocorrem estenoses em 5% a 12% dos pacientes com CU de longa duração. Embora tais estenoses sejam benignas com mais frequência e causadas por hipertrofia da muscular, deve-se excluir câncer como causa de qualquer estenose colônica que ocorra no quadro de colite ulcerativa. Três características importantes são diagnósticas de estenoses malignas:

1. Aparecimento tardio no curso da doença (60% após 20 anos da doença *versus* 0% antes de 10 anos de doença).
2. Localização proximal à flexura esplênica (86%).
3. Causa de obstrução do intestino grosso (Fig. 50-26).

Aspecto Histológico

O achado microscópico típico na colite ulcerativa é inflamação da mucosa e da submucosa. A lesão mais característica é o abscesso da cripta, no qual coleções de neutrófilos enchem e expandem a luz de criptas individuais de Lieberkühn (Fig. 50-27). Abscessos da cripta, entretanto, não são específicos de colite ulcerativa e podem ser vistos na doença de Crohn e na colite infecciosa. A hematoquezia em geral resulta da acentuada congestão vascular. Pode ser vista ramificação da cripta na colite ulcerativa crônica o que é uma característica importante. O número de células caliciformes nas criptas está reduzido, bem como a produção de muco.

Tem-se enfatizado que o processo inflamatório na colite ulcerativa poupa as camadas musculares do cólon, uma característica que diferencia a entidade da doença de Crohn (a última se caracteriza por inflamação transmural, ou envolvimento de todas as camadas da parede intestinal). Entretanto, nos raros casos de inflamação grave característica de megacólon tóxico em pacientes com colite ulcerativa, todas as camadas do cólon podem ser envolvidas, e pode ocorrer perfuração se o tratamento for retardado. No entanto, o processo inflamatório em tais circunstâncias é atípico e pode relacionar-se com fatores como distensão colônica prolongada com comprometimento vascular.

Vários estudos têm demonstrado que anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA) com um padrão de coloração perinuclear (pANCA) são vistos em até 86% dos pacientes com colite ulcerativa mucosa. A presença de pANCA tem sido usada como teste diagnóstico para ajudar a diferenciar colite ulcerativa de doença de Crohn.

Figura 50-24 Colite ulcerativa, aparência macroscópica de colite do lado esquerdo. O lado esquerdo do cólon apresenta uma doença contínua manifestando-se como um eritema e uma granularidade da superfície mucosa, enquanto o cólon direito aparece normal.

Figura 50-25 Colite ulcerativa, aparência macroscópica de pancolite. Pelo fato de a totalidade do cólon estar envolvida nas alterações inflamatórias, este espécime representa um caso de colite universal ou pancolite. O cólon distal mostra uma grande úlcera longitudinal com mucosa adjacente empilhada. Na porção medial do cólon, a mucosa é relativamente achatada e sem características. No lado direito do cólon existem múltiplas projeções ou pseudopólipos, criando uma aparência de pedras de pavimentação. A válvula ileocecal está edemaciada e irregular, enquanto o íleo terminal foi poupado. (Cortesia de M. Markowitz Haber, MD, Hahnemann University Hospital.)

Figura 50-26 Estreitamento na colite ulcerativa crônica. A colonoscopia revelou inflamação crônica, mas nenhuma displasia ou câncer.

Figura 50-27 Colite ulcerativa ativa. As glândulas são irregulares, com ramificações, e, focalmente, o eixo longo da glândula é horizontal em vez de ser perpendicular. Um abscesso central da cripta está presente. Há um número aumentado de células inflamatórias crônicas ao longo da lâmina própria.

Apresentação Clínica

A colite ulcerativa e a doença de Crohn colônica em geral têm manifestações clínicas semelhantes. Ambas podem apresentar-se com diarreia e passagem de muco. Os pacientes com colite ulcerativa tendem a ter mais urgência do que aqueles com doença de Crohn, provavelmente porque a colite ulcerativa é invariavelmente associada a proctite distal. Também é comum o sangramento retal na colite ulcerativa; embora ele possa estar presente em pacientes com doença de Crohn, em geral não é grave. Os pacientes com início agudo de colite ulcerativa em geral se queixam de desconforto abdominal, mas a dor raras vezes é grave como a encontrada em pacientes com doença de Crohn. Uma massa abdominal sensível é sugestiva de um fleimão ou abscesso mais comumente associado à doença de Crohn.

Doença perianal é um achado incomum em pacientes com doença ulcerativa, enquanto pode ser o único sintoma de apresentação da doença de Crohn. É um fato interessante e igualmente paradoxal que o envolvimento retal esteja presente em praticamente 100% dos pacientes com colite ulcerativa, enquanto o envolvimento anal é muito raro. Em contrapartida, os pacientes com doença de Crohn podem ter mucosa retal normal, embora a doença anal (fissuras, fístulas, abscessos) seja comum.

Manifestações Extraintestinais

As manifestações extra-intestinais da colite ulcerativa incluem artrite, espondilite anquilosante, eritema nodoso, pioderma gangrenoso e colangite esclerosante primária. A artrite, em particular dos joelhos, tornozelos, quadris e ombros, ocorre em cerca de 20% dos pacientes, tipicamente em associação de maior atividade da doença intestinal. Ocorre espondilite anquilosante em 3% a 5% dos pacientes e é mais prevalente em pacientes positivos para HLA-B27 ou que têm histórico familiar de espondilite anquilosante. Surge eritema nodoso em 10% a 15% dos pacientes com colite ulcerativa e ocorre com frequência junto com artropatia periférica. O pioderma gangrenoso manifesta-se em geral na região pré-tibial como placa eritematosa que evolui para uma ferida ulcerada e dolorosa. A maioria dos pacientes que desenvolve essa condição tem doença intestinal inflamatória ativa subjacente. A artrite, a espondilite anquilosante, o eritema nodoso e o pioderma gangrenoso melhoram tipicamente ou se curam completamente após colectomia.

Ocorre colangite esclerosante primária (CEP) em 5% a 8% dos pacientes com colite ulcerativa. A maioria dos pacientes com doença intestinal inflamatória que desenvolve CEP constitui-se de indivíduos com menos de 40 anos de idade, e a maioria é formada por homens. A genética provavelmente tem participação na doença porque os pacientes com colite ulcerativa que têm haplótipo HLA-B8 ou HLA-DR3 são 10 vezes mais prováveis de desenvolver CEP. Os pacientes com CEP e colite ulcerativa têm tipicamente um curso de doença mais quiescente; entretanto, o risco de câncer do cólon nesses pacientes é até cinco vezes maior que em pacientes com colite ulcerativa isolada. Esses tumores têm mais probabilidade de se originar próximo à flexura esplênica. A colangite esclerosante primária pode ser assintomática e diagnosticada apenas por estudos laboratoriais anormais, ou pode apresentar-se com sintomas de icterícia obstrutiva e dor abdominal. A doença é progressiva e por fim fatal, a menos que se realize transplante de fígado. A colectomia não tem efeito sobre o curso da CEP.

Diagnóstico

O exame endoscópico do cólon e reto é essencial no diagnóstico da doença intestinal inflamatória. Na fase aguda da doença, a proctossigmoidoscopia em geral é suficiente porque o reto invariavelmente está inflamado nos pacientes com colite ulcerativa. A colonoscopia oferece pouca informação adicional no quadro agudo e aumenta o risco de perfuração colônica. A presença de doença difusa, confluente, simétrica começando na linha denteada proximalmente é compatível com colite ulcerativa, e a aparência da mucosa pode variar de perda do padrão de vaso normal secundária a edema nos estádios iniciais da doença até ulceração franca na doença mais avançada. Se a inflamação se estender além do nível do sigmoidoscópio, uma colonoscopia completa deve ser obtida após a doença estar sob controle.

Outras condições que não colite ulcerativa podem manifestar-se com sintomas semelhantes de diarreia e sangramento, e é importante identificá-las porque o tratamento pode ser consideravelmente diferente. A doença de Crohn têm características semelhantes à colite ulcerativa; entretanto, o reto é poupado em 40% dos pacientes com colite de Crohn, mesmo na presença de doença perianal. Uma radiografia gastrointestinal superior com acompanhamento completo do intestino delgado deve ser obtida para excluir a possibilidade de envolvimento do intestino delgado, um achado que poderia sugerir doença de Crohn. A colite colagenosa é uma condição que em geral ocorre em mulheres com mais de 50 anos de idade. Apresenta-se com diarreia aquosa profusa e caracteriza-se histologicamente por espessamento acentuado da membrana basal subepitelial colônica. Na avaliação endoscópica, a mucosa parece normal na maioria dos pacientes, e o diagnóstico é feito por biopsia endoscópica. O tratamento da colite colagenosa é basicamente clínico.

Além de múltiplas amostras de biopsia da mucosa provenientes de locais seriados, amostras de fezes devem ser enviadas ao laboratório à procura de bactéria e ovos de parasitas. As condições infecciosas que imitam a colite ulcerativa incluem a colite causada por *C. difficile*, *Entamoeba histolytica*, *C. jejuni* e *Salmonella enteritidis*.

Figura 50-28 Clister opaco demonstrando estreitamento no cólon transverso de um paciente com colite ulcerativa há 15 anos.

Risco de Carcinoma

Uma das sequelas mais graves da colite ulcerativa mucosa é o desenvolvimento de carcinoma colorretal. Os fatores de risco mais importantes incluem duração prolongada da doença, doença pan-colônica, doença continuamente ativa e gravidade da inflamação. O risco cumulativo de câncer aumenta com a duração da doença, atingindo 25% em 25 anos, 35% em 30 anos, 45% em 35 anos e 65% em 40 anos.[24] Os pacientes com doença confinada ao lado esquerdo do cólon têm menor risco de desenvolvimento de carcinoma do que os pacientes com doença envolvendo todo o cólon. Os carcinomas que surgem na colite ulcerativa tendem a ser tumores pouco diferenciados e altamente agressivos. Como discutido, deve-se presumir que uma estenose colônica no paciente com colite ulcerativa é um carcinoma até prova contrária. Se não for possível excluir um processo maligno por endoscopia, a presença de uma estenose é uma indicação para intervenção operatória (Figs. 50-28 a 50-30).

Existe grande controvérsia com relação ao método ótimo de colonoscopia de vigilância em pacientes com colite ulcerativa. As diretrizes da American Cancer Society recomendaram colonoscopia de vigilância a cada 1 a 2 anos começando 8 anos após o início de pan-colite e 12 a 15 anos após o início de colite localizada à esquerda. Essa estratégia baseia-se na premissa de que uma lesão displásica pode ser detectada por endoscopia antes do desenvolvimento de carcinoma invasivo (Fig. 50-31). Tradicionalmente, dez amostras randômicas de biopsia foram recomendadas; entretanto, vários estudos sugeriram recentemente que pelo menos 30 amostras sejam obtidas.

O risco de câncer varia com o grau de displasia, com carcinoma encontrado em 10% dos cólons exibindo displasia de grau baixo, em 30% a 40% com displasia de grau alto, e em mais de 50% dos cólons com displasia associada a lesão ou massa (DALM). As lesões neoplásicas do cólon de pacientes com colite ulcerativa podem desenvolver-se em uma lesão DALM ou em um adenoma coincidente, e cerca de 25% dos carcinomas em pacientes com colite ulcerativa não se associam a displasia em outro lugar no cólon.[25]

Uma metanálise de dez estudos prospectivos foi realizada para determinar se a vigilância colonoscópica de displasia era uma alternativa razoável à colectomia profilática.[26] Menos de 3% dos pacientes que não tiveram displasia durante a avaliação inicial desenvolveram evidência de displasia. Nos pacientes com displasia de alto grau, entretanto, descobriu-se que 32% tinham carcinoma invasivo no momento da colectomia. Esses tumores tendem a ser de estados iniciais quando comparados a tumores nos quais o diagnóstico foi feito antes da colectomia. Outros estudos não mostraram benefício da vigilância colonoscópica. Dessa forma, os pacientes necessitam ser aconselhados sobre o potencial de displasia de modo a poderem participar racionalmente de seu tratamento. Quando se descobre displasia

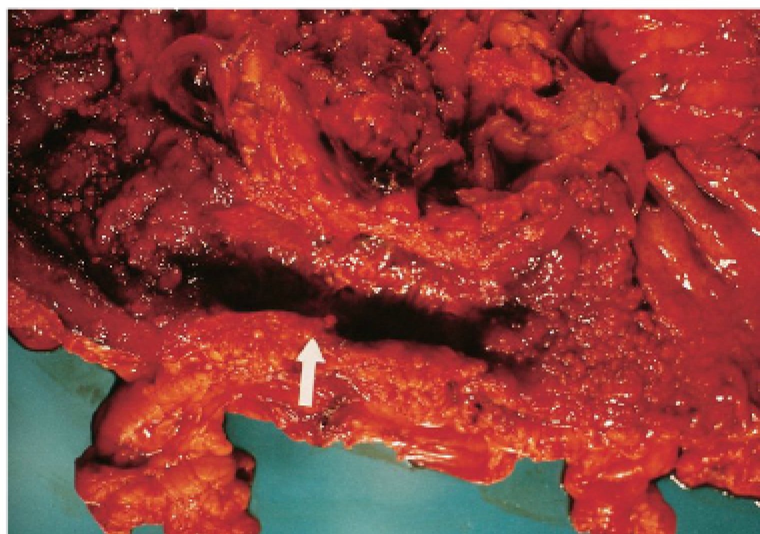


Figura 50-29 Fotografia do cólon ressecado do paciente na Figura 50-28, revelando que o estreitamento (*seta*) era um câncer invasivo. O paciente apresentava metástases hepáticas.

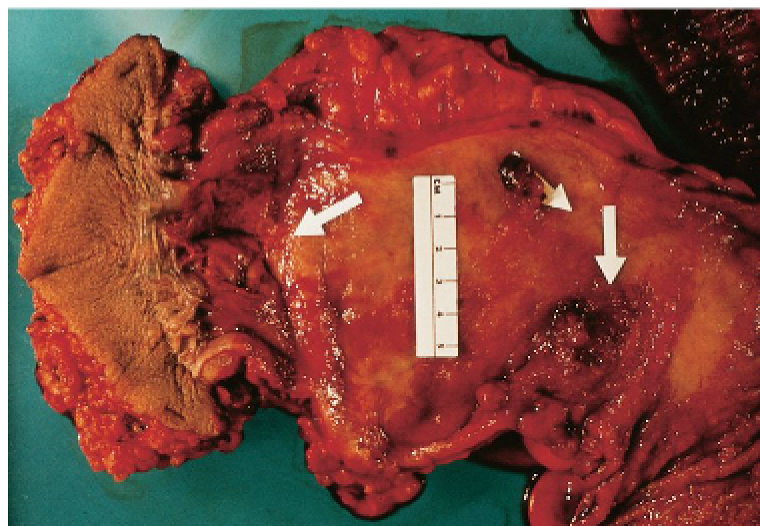


Figura 50-30 Reto ressecado do paciente na Figura 50-28 mostrando cânceres invasivos no reto (*setas*).

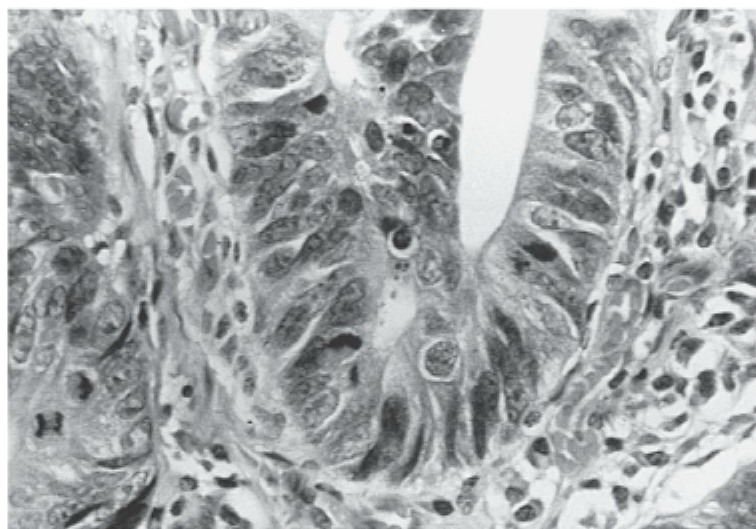


Figura 50-31 Displasia colônica de alto grau na colite ulcerativa. Os núcleos são grandes, pleiomórficos, hipercromáticos e amontoados. As células apresentam uma relação grande entre núcleo e citoplasma. As figuras mitóticas são facilmente identificadas. Note o lúmen tubular é irregular, com uma fileira de células sendo visualizadas centralmente, sugerindo uma transição para um carcinoma intramucoso. (Cortesia de M. Markowitz Haber, MD, Hahnemann University Hospital.)

de alto grau, a proctocolectomia deve ser recomendada. Isso também é verdadeiro para pacientes que têm DALM. Se for confirmada displasia de baixo grau, também se deve considerar a proctocolectomia.

A citometria de fluxo de biopsias colonoscópicas também pode ser útil na detecção de displasia. Vários estudos demonstraram forte correlação entre aneuploidia DNA e poliploidia e a presença de displasia. Embora a presença dessas anormalidades não devesse servir como indicação para colectomia, elas podem indicar a necessidade de vigilância colonoscópica mais frequente.

Terapia Clínica

Existem múltiplos medicamentos disponíveis para uso no tratamento da colite ulcerativa. Esses medicamentos podem ser agrupados em três categorias amplas: aminosalicilatos, corticosteroides e drogas imunomoduladoras.

A terapia mais comum no tratamento da colite ulcerativa branda a moderada abrange os aminosalicilatos. A sulfasalazina é composta de uma molécula de ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) ligada por uma ligação de diazo à sulfapiridina. O 5-ASA é liberado no cólon quando redutases de azo bacterianas clivam a ligação de diazo; suas ações envolvem bloqueio da vias de ciclo-oxigenase e lipo-oxigenase do metabolismo do ácido araquidônico e varredura de radicais livres na mucosa colônica. Sua utilidade é limitada pela toxicidade, grande parte da qual é atribuída à porção sulfapiridina da droga. Medicamentos 5-ASA mais novos, incluindo Asacol e Pentasa, foram desenvolvidos e não contêm sulfapiridina, minimizando assim os efeitos colaterais. Os salicilatos podem ser usados no tratamento da doença ativa em doses mais altas e também desempenham um papel na manutenção da remissão em doses mais baixas.

Os corticosteroides são altamente eficazes no tratamento da colite ulcerativa ativa e podem ser administrados por via oral, intravenosa ou tópica através de enemas. Os esteroides atuam bloqueando a fosfolipase A_2, reduzindo assim as prostaglandinas e os leucotrienos. Os efeitos colaterais da esteroideterapia, inclusive hipertensão, diabetes melito, osteoporose e maior suscetibilidade a infecção, inviabilizam a terapia a longo prazo com esses medicamentos. Os enemas de hidrocortisona liberados duas a três vezes por dia em geral são muito eficazes no tratamento da doença limitada ao reto e ao lado esquerdo do cólon; eles têm o benefício de menor absorção e portanto menos efeitos colaterais sistêmicos. Análogos mais novos de esteroide foram desenvolvidos e atuam localmente no cólon e são então inativados durante a primeira passagem no fígado. A budesonida, um análogo hidrossolúvel da hidrocortisona, tem-se revelado tão efetiva quanto a prednisolona com bem menos efeitos colaterais, incluindo menor supressão adrenal.

Os medicamentos imunomoduladores em geral são usados no tratamento a longo prazo dos pacientes com colite ulcerativa. A 6-mercaptopurina (6-MP), um análogo da purina, e seu precursor azatioprina, agem causando rupturas cromossômicas e inibindo a proliferação de células que se dividem rapidamente como linfócitos (células T mais que células B). A azatioprina e a 6-MP são úteis na indução de remissão em pacientes refratários a 5-ASA, e seu uso permite que o uso de esteroides seja minimizado em mais da metade dos pacientes. Os efeitos colaterais

desses medicamentos incluem supressão reversível da medula óssea e pancreatite, e a medida dos metabólitos da 6-MP foi proposta como um método para orientar a dosagem de modo a evitar toxicidade. A ciclosporina é um imunossupressor usado frequentemente em transplante de órgão sólido que inibe a transcrição do gene da interleucina 2 (IL-2), reduzindo assim a ativação de linfócitos. A ciclosporina tem sérios efeitos colaterais, como nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, convulsões e distúrbios linfoproliferativos, e é tipicamente reservada para uso na colite ulcerativa grave aguda e na doença de Crohn refratária.

Indicações para Operação

As indicações para tratamento cirúrgico da colite ulcerativa mucosa incluem colite fulminante com megacólon tóxico, sangramento maciço, doença intratável e displasia ou carcinoma (Quadro 50-1). A má nutrição e o atraso do crescimento podem demandar ressecção nos pacientes pediátricos e adolescentes.

Colite Fulminante e Megacólon Tóxico

Os pacientes com colite fulminante apresentam-se com febre alta, dor abdominal grave, sensibilidade, taquicardia e leucocitose. Esses pacientes exigem hospitalização com hidratação intravenosa, descompressão nasogástrica, esteroides intravenosos em dose alta se o paciente for dependente de esteroide, e antibióticos de amplo espectro. Pode ser útil a alimentação intravenosa, dependendo do estado nutricional e da duração da doença antes do episódio fulminante. Deve haver monitoração com exames abdominais seriados e contagens de leucócito. A deterioração ou ausência de melhora em 24 a 48 horas do início do tratamento clínico justifica um procedimento urgente porque a taxa de mortalidade aumenta quatro vezes nos pacientes com perfuração colônica.

O megacólon tóxico é uma condição séria, potencialmente letal que pode ocorrer em pacientes com colite ulcerativa, colite de Crohn e colite infecciosa como colite pseudomembranosa, na qual a infiltração bacteriana das paredes do cólon cria uma dilatação do mesmo que evolui ao ponto de perfuração iminente. Essa descompensação resulta em um intestino necrótico de parede fina no qual com frequência se observa pneumatose na radiografia. Embora alguns pacientes com megacólon tóxico tenham sido tratados clinicamente com sucesso, uma alta taxa de recidiva com subsequente operação de emergência foi relatada. São necessários estabilização pré-operatória agressiva, usando ressuscitação de volume com soluções de cristaloide para impedir desidratação secundária a perdas de líquido para o terceiro espaço, esteroides de dose de estresse para pacientes previamente em esteroidoterapia e antibióticos de amplo espectro.

Embora a proctocolectomia restauradora com anastomose ileal de bolsa anal (IPAA) como procedimento em etapa única tenha sido relatada para o megacólon tóxico, a proctectomia e anastomose em geral são pouco recomendadas no paciente agudamente doente com um intestino não preparado. A proctocolectomia total na urgência implica uma taxa de mortalidade proibitivamente alta, com taxas de deiscência de anastomose inaceitavelmente altas. Embora o objetivo da operação eletiva seja remover toda a mucosa colônica ou displásica, na operação emergencial tentativa de salvar o paciente de uma situação que ameaça a vida. A colectomia total com ileostomia e preservação do reto é, portanto, a operação preferida para essa condição, e pode ser realizada com morbidade e mortalidade relativamente baixas, atingindo o objetivo principal de remover o cólon doente e evitar uma dissecção pélvica difícil e mórbida.

A preservação do reto deixa a opção de se confeccionar uma anastomose ileorretal no futuro (Fig. 50-32). Isso tem particular importância nos pacientes nos quais o diagnóstico não está claro pois bolsa ileoanal subsequente pode ser contraindicada (p. ex., na doença de Crohn). Existe alguma controvérsia com relação ao tratamento do segmento distal do intestino. O reto remanescente ou retossignoide pode ser liberado como uma fístula mucosa no subcutâneo, ou fechada como uma bolsa de Hartmann. Cada estratégia de tratamento tem seus proponentes, mas nenhum ensaio prospectivo randomizado foi realizado até hoje mostrando superioridade de qualquer uma dessas opções.

O denominado procedimento *blow-hole* foi defendido no passado para tratamento de pacientes com megacólon tóxico grave nos quais a parede colônica distendida era tão fina e frágil que qualquer manuseio durante a condução de uma operação corria risco de perfuração com contaminação peritoneal maciça. Atualmente, é raro a intervenção operatória ser retardada a tal ponto, mas a operação pode ser vantajosa em tais circunstâncias. A técnica consiste em realizar uma colostomia transversa na pele (*blow-hole*) (e algumas vezes o cólon esquerdo é descomprimido com uma segunda e simultânea colostomia no sigmoide). A confecção de uma ileostomia em alça é um componente essencial dessa operação. A operação em geral foi recompensada com melhora extraordinária da condição do paciente. Após a recuperação da doença aguda

Quadro 50-1 Colite Ulcerativa — Indicações para a Operação

Intratabilidade
Displasia-carcinoma
Sangramento colônico maciço
Megacólon tóxico

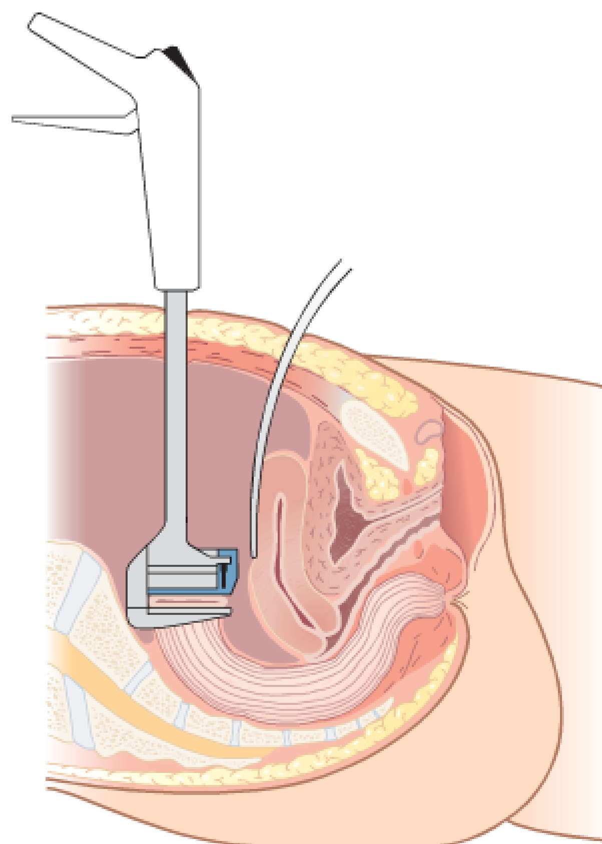


Figura 50-32 Fechamento do coto retal após ressecção do cólon abdominal.

(em geral em um período de vários meses), o paciente pode então ser tratado com proctocolectomia restauradora com IPAA, ou proctocolectomia total, dependendo das circunstâncias.

Sangramento Maciço

A hemorragia maciça proveniente da colite ulcerativa é um evento raro, ocorrendo em menos de 5% dos pacientes que exigem operação. Os pacientes obviamente exigem ressuscitação e estabilização antes da intervenção cirúrgica, com reabastecimento do volume extracelular e transfusões conforme necessário. A colectomia subtotal é o procedimento preferido e via de regra suficiente. Entretanto, se o sangramento ocorrer na mucosa retal remanescente, pode ser necessária a protectomia de emergência.

Intratabilidade

A colite com sintomas refratários à terapia clínica é a indicação mais comum para terapia operatória. Os pacientes com doença intratável têm sintomas persistentes como dor abdominal em câimbra, evacuações frequentes, urgência de evacuar e anemia, que podem resultar em deterioração das relações sociais e profissionais. Foi demonstrado que a qualidade de vida após operação para colite ulcerativa melhora, independente do procedimento realizado. As complicações da esteroidoterapia a longo prazo, como diabetes melito, necrose avascular da cabeça femoral, catarata, problemas psiquiátricos, osteoporose e ganho de peso, são uma indicação frequente para ressecção cirúrgica, mesmo que os sintomas possam ser controlados pela esteroidoterapia. A operação eletiva também deve ser considerada em pacientes com manifestações extracolônicas significativas e refratárias às medidas não operatórias.

Displasia ou Carcinoma

O achado de alterações displásicas no cólon ou carcinoma é uma indicação para intervenção cirúrgica, como discutido. A presença de câncer pode influenciar o procedimento escolhido ou a sequência de procedimentos. Ele não exclui a possibilidade de realização de uma bolsa ileoanal, mas a localização e estádio do câncer devem ser levados em consideração.

Operações

As opções cirúrgicas eletivas para a colite ulcerativa incluem proctocolectomia total com ileostomia, proctocolectomia restauradora com IPAA e proctocolectomia total com um reservatório ileal continente (bolsa de Kock). A colectomia segmentar da colite ulcerativa (ao contrário da doença de Crohn) tem-se revelado um procedimento inadequado para controle da doença. Por exemplo, no caso de colite confinada ao lado esquerdo, uma proctossigmoidectomia com colostomia descendente terminal ou anastomose coloanal invariavelmente resulta na recidiva da doença no cólon remanescente em um período curto e é contra-indicada.

No passado, a colectomia abdominal com anastomose ileorretal foi defendida para pacientes com colite ulcerativa e poupança do reto. Entretanto, tais pacientes são muito raros. O processo inflamatório típico de colite ulcerativa praticamente sempre envolve o reto, e uma anastomose do íleo ao reto inflamado invariavelmente resulta em diarreia intratável. Os pacientes nos quais o reto é de fato poupado e com colite à esquerda mais provavelmente têm doença de Crohn. Nessa situação, uma colectomia segmentar ou colectomia subtotal com anastomose retal é um procedimento apropriado.

Proctocolectomia Total com Ileostomia Terminal

A proctocolectomia total tem a vantagem de remover toda a mucosa doente, evitando assim inflamação adicional ou o potencial de evolução para displasia ou carcinoma. A maior desvantagem desse procedimento é a necessidade de uma ileostomia permanente. Além disso, apesar das melhorias no preparo do intestino, antibióticos e técnica cirúrgica, a proctocolectomia total ainda tem uma taxa de morbidade alta, que se relaciona com cicatrização da ferida perineal, aderências, ileostomia e complicações da dissecção pélvica. Os problemas com a ferida perineal podem ser reduzidos caso seja realizada uma proctectomia interesfincteriana. Essa abordagem envolve uma dissecção entre os esfíncteres interno e externo, preservando o esfíncter externo e o elevador do ânus para um fechamento mais seguro da ferida perineal.

A proctocolectomia total com ileostomia terminal foi uma das primeiras operações realizadas para colite ulcerativa, e apesar dos avanços nos procedimentos salvadores do esfíncter, continua a desempenhar algum papel. Os pacientes idosos, aqueles com função esfincteriana deficiente e os pacientes com carcinomas no reto distal podem ser candidatos a esse procedimento. Todos os pacientes devem ser avaliados quanto ao local da ileostomia no período pré-operatório nas posições sentada e em pé. O local preferido do estoma é entre o corpo do músculo reto do abdome, no topo da elevação da gordura infraumbilical no lado direito, distante das proeminências ósseas, umbigo e da incisão da linha média.

Proctocolectomia Total com Ileostomia Continente

A ileostomia continente foi introduzida por Kock em 1969 e tornou-se popular na década de 1970 por oferecer controle das evacuações. Um reservatório de câmera única é confeccionado suturando-se vários membros do íleo juntos após a margem antimesentérica ter sido dividida. Promove-se a intussuscepção do trato de saída de fluxo para o reservatório para criar uma valva que proporciona obstrução para os conteúdos da bolsa (continência). Conforme a bolsa se distende, a pressão sobre a valva provoca seu fechamento e a retenção de fezes, permitindo que os pacientes usem uma bandagem simples sobre o estoma no nível da pele. De duas a quatro vezes por dia, o paciente introduz um tubo pela valva para evacuar a bolsa.

O principal problema com a bolsa de Kock é a alta taxa de complicação demandando reoperação em até metade dos pacientes. O problema mais comum é o deslizamento da valva, que ocorre quando o membro com intussuscepção vira pelo avesso, e o mamilo "continente" é perdido. Isso faz com que a bolsa seja incapaz de permanecer continente ou leve à inabilidade de intubar a bolsa, ocasionando esvaziamento espontâneo conforme ela transborda. A revisão do mamilo da valva corrige esse problema. Outras complicações incluem inflamação a mucosa da bolsa ileal ("bolsite") em 15% a 30% dos casos, formação de fístula (10%) e estreitamento do estoma (10%).

Desde a introdução da proctocolectomia restauradora e IPAA, a utilização da ileostomia continente tem declinado, sendo raramente usada. Taxas de complicação e reoperação altas reduziram o entusiasmo pela técnica. Embora os pacientes com colite ulcerativa nos quais a IPAA é contra-indicada possam ser candidatos, na verdade apenas alguns poucos centros utilizam esta operação. Hoje, a operação mais comum relacionada com ileostomias continentes é a operação revisional. O procedimento de Kock não deve ser realizado em pacientes obesos, debilitados ou em qualquer paciente com incapacidade física ou mental que venha a impedir a cateterização segura do reservatório. O procedimento é contra-indicado em portadores de doença de Crohn, em função da alta incidência de recidiva da doença causando falha da bolsa.

Proctocolectomia Total com Anastomose Ileal de Bolsa Anal

A proctocolectomia restauradora com IPAA tornou-se a operação definitiva mais comum para tratamento cirúrgico da colite ulce-

rativa, que envolve uma proctocolectomia quase total com preservação do complexo esfíncter anal. Uma bolsa de câmera única é confeccionada de 30 cm distais do íleo (Fig. 50-33) e suturada ao ânus usando uma técnica de grampeamento duplo (Fig. 50-34). Alternativamente, uma anastomose realizada à mão pode ser confeccionada entre a bolsa e o ânus após desnudamento da mucosa retal distal do esfíncter anal interno (mucosectomia) (Fig. 50-35).

Existem controvérsias com relação as vantagens de realizar uma mucosectomia, em especial como componente rotineiro do procedimento. A técnica de grampeamento duplo pode deixar um pequeno remanescente de mucosa retal na anastomose, que, em teoria, está sob risco de desenvolvimento de displasia e câncer. Uma grande análise retrospectiva de longo prazo dos resultados dessa técnica falhou em testemunhá-la. Entretanto, a mucosectomia tem sido complicada por câncer surgindo na anastomose e extraluminalmente na pelve, proveniente de ilhas de glândulas que permaneceram após a mucosa ser incompletamente removida. Embora o câncer seja raro, a técnica de mucosectomia pode ocultar mucosa retal retida em mais de 20% dos pacientes. A técnica de grampeamento duplo permite vigilância e biopsia da mucosa remanescente. Evitando-se a mucosectomia, preserva-se a zona de transição anal, que contém terminações nervosas envolvidas na diferenciação de fezes líquidas e sólidas de gás, e acredita-se que isso proporcione continência pós-operatória superior.

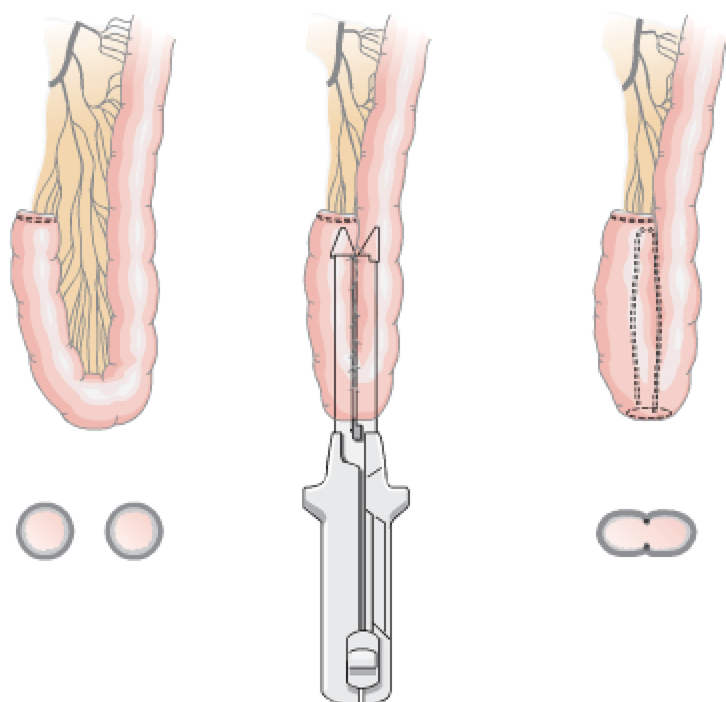


Figura 50-33 Criação de bolsa ileal em J usando-se um grampeador linear cortante. Para a substituição do reto, cria-se um reservatório do íleo distal. O grampeador une os dois segmentos do intestino com grampos enquanto secciona a parede interposta. O diâmetro do bolsão assim criado é duas vezes maior do que o diâmetro original do íleo.

Também existe controvérisa com relação ao desvio fecal temporário. A bolsa e anastomose foram tradicionalmente protegidas com uma ileostomia em alça para desvio; entretanto, existem alguns proponentes do procedimento de estádio único sem desvio. Essa abordagem tem a vantagem de uma operação única que evita as complicações que acompanham uma ileostomia. As desvantagens, entretanto, incluem maior risco de sepse pélvica causada, em geral, por deiscência de uma linha de sutura da bolsa ou da anastomose anal. A maioria dos cirurgiões realiza rotineiramente uma operação em dois estádios nos pacientes de alto risco, particularmente naqueles em esteroidoterapia pré-operatória.

Os pacientes que se submetem a proctocolectomia total e IPAA tipicamente têm entre cinco e sete evacuações em um período de 24 horas. A função continua a melhorar com o tempo, com diversos estudos demonstrando uma redução do número de evacuações diárias durante os 3 a 24 meses seguintes após o reestabelecimento do trânsito.

A proctocolectomia restauradora e IPAA associa-se a complicações precoces e tardias. Uma complicação comum é obstrução do intestino delgado, ocorrendo em até 27% dos pacientes. A obstrução intestinal após IPAA tende a ser grave e exige operação em quase metade dos casos. Outra complicação significativa é a sepse pélvica. Deiscência da linha de sutura da bolsa são complicações devastadoras que podem levar a abscesso pélvico e ameaçar seriamente a integridade e a funcionalidade da bolsa. O tratamento da sepse pélvica secundário a vazamentos da bolsa em geral exige uma ileostomia de

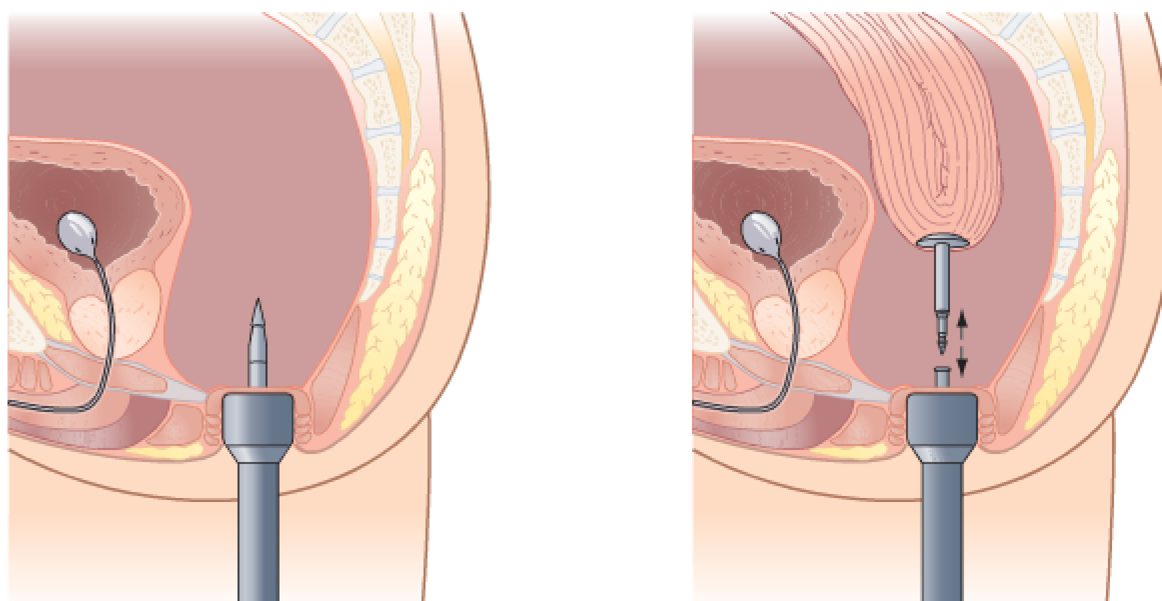


Figura 50-34 Confecção de uma anastomose anal com o bolsão ileal com grampos.

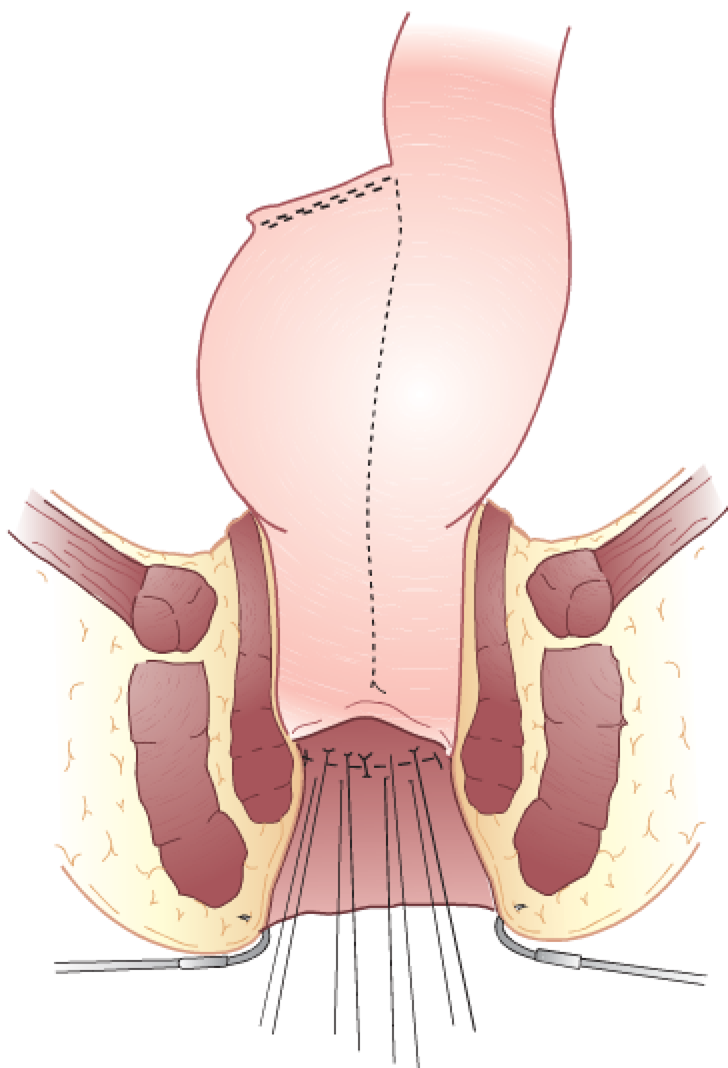


Figura 50-35 Anastomose de bolsa ileal anal suturado a mão, após uma mucosectomia anorretal.

desvio e drenagem de eventual abscesso. O fechamento demorado da ileostomia após resolução das complicações da IPAA não tem efeitos funcionais deletérios. Uma fístula vaginal da bolsa é uma forma de sepse pélvica que é difícil de tratar e ocorre em até 7% das mulheres. A persistência da fístula após fechamento cirúrgico (e, em geral, desvio temporário) geralmente significa doença de Crohn subjacente e pode resultar na perda da bolsa em um número significativo de pacientes.

A inflamação da mucosa da bolsa ileal, ou *bolsite*, ocorre em 7% a 33% dos pacientes com colite ulcerativa tratada por IPAA. Ela se manifesta tipicamente com maior frequência de evacuações, febre, sangramento, câimbras e desidratação. A causa não é conhecida mas pode relacionar-se com proliferação bacteriana, isquemia mucosa ou outros fatores locais. Os episódios em geral respondem à rehidratação e aos antibióticos orais (em geral metronidazol ou ciprofloxacina). Foi relatado recentemente que os probióticos proporcionam cura extraordinária em alguns casos de bolsite resitente à antibioticoterapia. O diagnóstico da doença de Crohn também deve ser cogitado nos pacientes com bolsite significativa que não respondem ao tratamento clínico.

Em alguns casos, a distinção pré-operatória entre doença de Crohn e colite ulcerativa pode ser difícil, e o patologista pode rotular a doença como "colite indeterminada". Os pacientes com doença de Crohn não são candidatos a IPAA, em função da incidência muito alta de inflamação recidivante na bolsa, que pode causar abscessos, fístulas e perda do reservatório. Os pacientes com colite indeterminada que se submetem a proctocolectomia restauradora e IPAA e que não desenvolvem doença de Crohn têm resultados que são mais encorajadores, e os pacientes com colite indeterminada são em geral considerados candidatos a IPAA se compreenderem que estão sob maior risco de complicações da bolsa relacionadas com doença de Crohn subjacente.

Resumo das Operações Eletivas

Um resumo do algoritmo sugerido para as operações eletivas para os pacientes com CU intratável está incluído na Fig. 50-36. Os pacientes mais velhos e/ou aqueles com incontinência fecal devem ser submetidos a uma proctocolectomia total com ileostomia terminal. Os pacientes mais jovens sem evidência de displasia retal devem se submeter a proctocolectomia restauradora e IPAA com uma anastomose de grampeamento duplo e ileostomia com alça de divisão. Os pacientes com displasia retal confirmada devem ser tratados com mucosectomia e uma IPAA realizada manualmente. Os pacientes com risco elevado devem submeter-se a colectomia abdominal total com um fechamento de Hartmann muito baixo e ileostomia terminal.

Cuidados Pós-operatórios

O tratamento pós-operatório após proctocolectomia restauradora com IPAA é semelhante a outros procedimentos colorretais significativos. A sonda nasogástrica em geral é removida quando se completa o procedimento, e oferece-se dieta líquida no período inicial de recuperação. A dieta progride com o retorno da função intestinal como evidenciado por função da ileostomia. Caso se use dreno pélvico, ele é removido após 48 a 72 horas. Os cateteres da bexiga são mantidos por 3 a 4 dias, dependendo da dificuldade da dissecção pélvica. Um enema com contraste hidrossolúvel é realizado cerca de 10 semanas de pós-operatório para assegurar uma IPAA intacta. Se o enema mostrar vazamento, o exame com contraste é repetido em 6 semanas; quase 95% dos vazamentos anastomóticos cicatrizam na ausência de sepse pélvica. Se a radiografia não mostrar vazamento, a ileostomia de divisão é fechada.

Colite de Crohn

Originalmente descrita como *ileíte regional*, a doença de Crohn é uma doença intestinal inflamatória inespecífica que pode afetar qualquer segmento do trato gastrointestinal. Quinze por cento dos pacientes com Crohn têm doença limitada ao cólon. O processo inflamatório pode afetar todo o cólon e imitar colite ulcerativa, ou ele pode afetar apenas segmentos do cólon (Fig. 50-37). Esta seção discute a colite de Crohn; discussões adicionais sobre a doença de Crohn são encontradas em outras partes deste texto.

Epidemiologia e Etiologia

Um aumento rápido da incidência da doença de Crohn ocorreu entre 1965 e 1980, e desde então, a incidência tem aumentado a passos lentos. Isso se opõe à incidência de colite ulcerativa, que tem sido relativamente constante ao longo do tempo. A incidência de doença de Crohn varia entre 1% e 10% por 100.000, dependendo da localização geográfica, com a mais alta incidência ocorrendo nos países escandinavos e na Escócia, seguidos pela Inglaterra e América do Norte. Semelhante à colite ulcerativa, existe uma distribuição bimodal de idade com picos entre as idades de 15 e 30 anos e um segundo pico, menor, entre 55 e 80 anos de idade. A doença de Crohn é mais comum entre judeus e ocorre mais frequentemente em residentes urbanos.

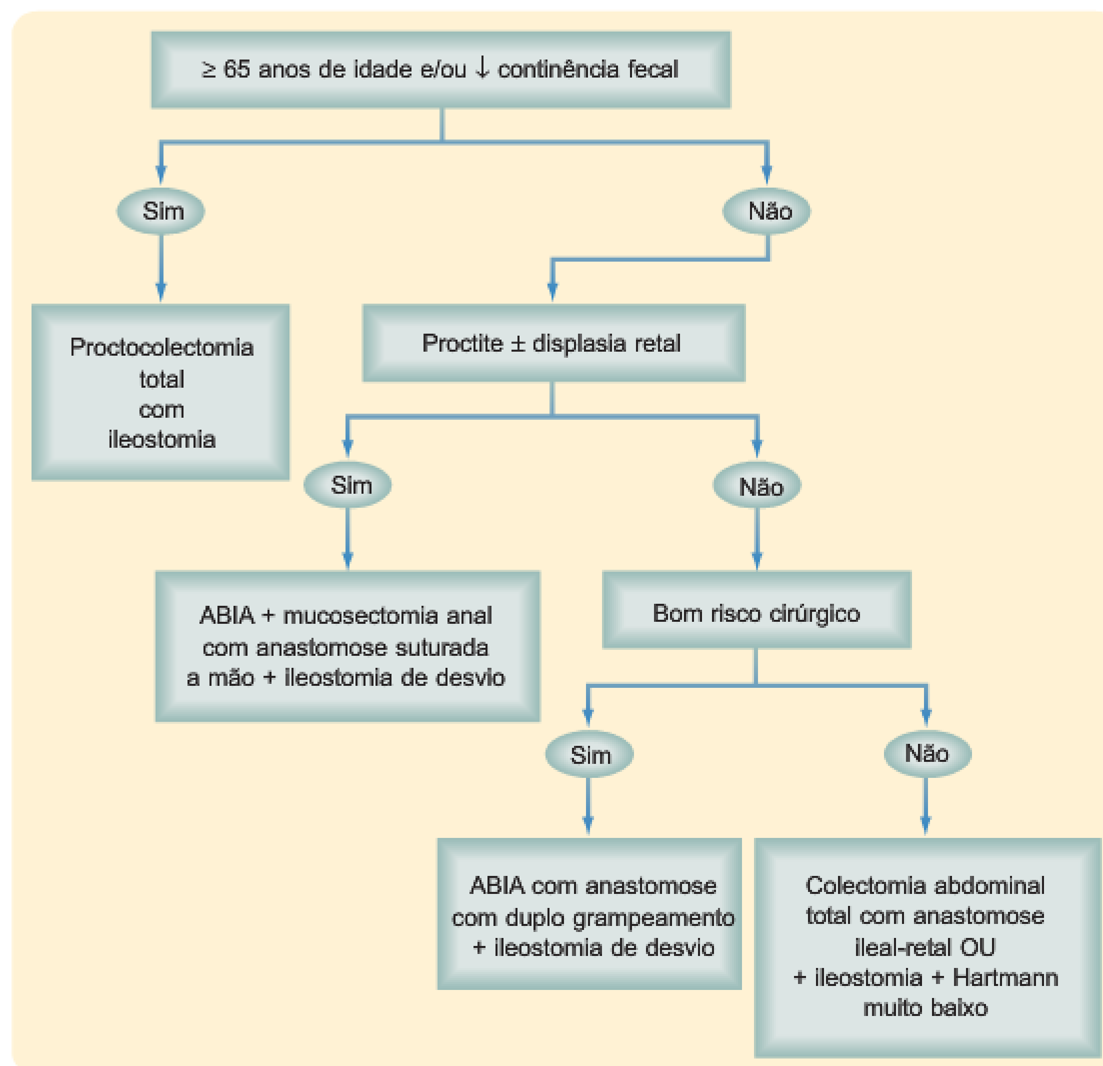


Figura 50-36 Operações eletivas para a colite ulcerativa. ABIA, anastomose bolsa ileal-anal.

A etiologia da doença de Crohn ainda não foi determinada. Três teorias prevalentes incluem resposta a um agente infeccioso específico, uma barreira mucosa deficiente que permite maior exposição aos antígenos, e uma resposta anormal do hospedeiro aos antígenos dietéticos. Um agente infeccioso que tem gerado algum interesse é *Mycobacterium paratuberculosis*, que foi isolado em até 65% de amostras de tecido provenientes dos pacientes com Crohn. Uma associação estatisticamente significativa entre o início da doença de Crohn e uso anterior de antibióticos também foi observada. O tabagismo parece ser um fator de risco, e após ressecção intestinal, o risco de recidiva é muito aumentado em tabagistas. Vários estudos também mostraram maior risco nas pacientes que tomam contraceptivos orais.

Avanços recentes na biologia molecular têm intensificado a pesquisa de fatores genéticos e mecanismos patogenéticos na doença de Crohn. Tem-se mostrado que o gene *NOD2/CARD15*, localizado no cromossomo 16, está envolvido na ativação do fator nuclear kapa-B (NF-κB), um fator de transcrição que tem participação significativa na doença de Crohn. Genótipos específicos também podem determinar suscetibilidade, localização e comportamento da doença de Crohn.[27]

Características Patológicas

Aparência Macroscópica

A doença de Crohn é uma inflamação predominantemente submucosa caracterizada por uma parede colônica espessada. A mucosa afetada observada por endoscopia em geral é descrita como tendo uma aparência de pedra arredondada. Na doença grave, a parede do intestino pode ser totalmente coberta por deslocamento de gordura do mesentério, e estreitamentos podem se desenvolver no intestino delgado e grosso. A mucosa pode demonstrar grandes úlceras lineares profundas que se assemelham a "trilho de estrada-de-ferro" ou "garras de urso" (Fig. 50-38). A mucosa normal pode interpor-se entre áreas de inflamação, causando "áreas de salto" características da doença.

Aparência Histológica

A doença de Crohn caracteriza-se microscopicamente por inflamação transmural, edema submucoso, agregação linfoide e por fim fibrose. A característica histológica patognomônica da doença de Crohn é o granuloma não caseante, um agregado bem-formado e localizado de histiócitos epitelioides circundados por linfócitos e células gigantes (Fig. 50-39). Granulomas são encontrados em 50% dos espécimes ressecados; entretanto, o número identificado por biopsia colonoscópica é bem menor.

Apresentação Clínica

Os pacientes com doença de Crohn podem se apresentar com um amplo espectro de gravidade, de sintomas sutis até doença fulminante. A tríade característica de sintomas — dor abdominal, diarreia e perda de peso — imita a gastroenterite viral ou síndrome do intestino irritável. Outros sintomas podem incluir anorexia, febre e úlceras aftosas orais recidivantes. Os pacientes

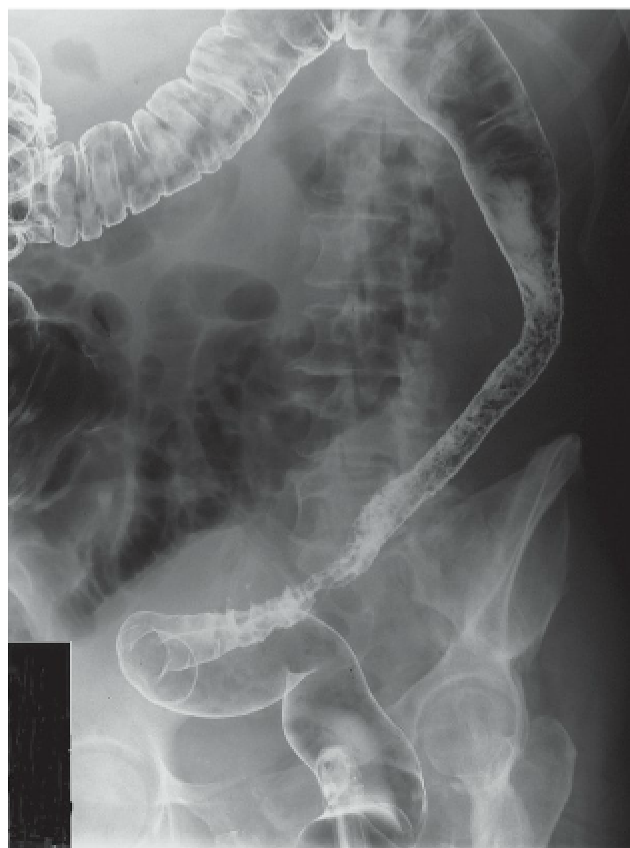


Figura 50-37 Colite de Crohn. O clister opaco demonstra uma inflamação segmentar do cólon esquerdo, característica da doença de Crohn. O reto é poupado, um achado clínico que é útil para distinguir a colite de Crohn da colite ulcerativa. A mucosa retal é quase sempre afetada em pacientes com colite ulcerativa, enquanto o padrão de inflamação colônica é variável na colite de Crohn.

Figura 50-38 Colite de Crohn. A ulceração linear da mucosa, dando uma aparência de "trilha de estrada de ferro" ou "úlceras em garras de urso".

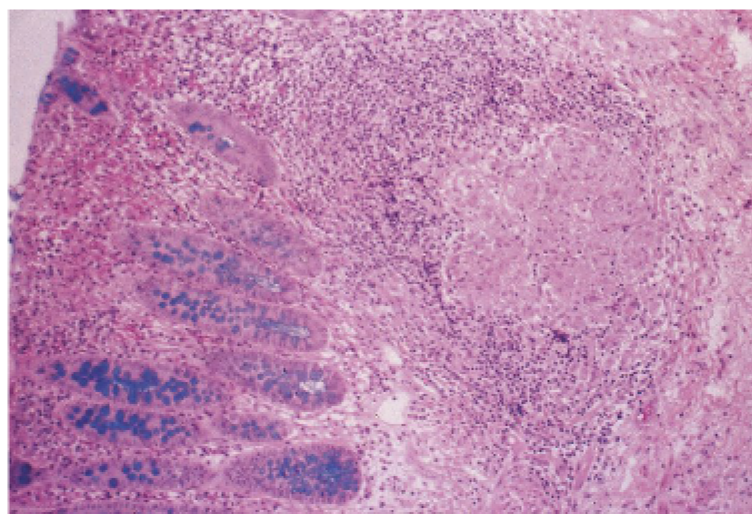


Figura 50-39 Colite de Crohn com granuloma não caseoso.

com histórico familiar de doença de Crohn tendem a apresentar-se com doença mais extensa. Ao contrário da colite ulcerativa, na qual o reto invariavelmente é envolvido, apenas metade dos pacientes com colite de Crohn tem doença retal. Dois terços dos pacientes com colite de Crohn têm envolvimento de todo o cólon.

A doença anal, incluindo fístulas, fissuras e estreitamentos anais, pólipos cutâneos edematosos e erosão do anoderma, ocorre em até 30% dos pacientes com doença de Crohn do íleo terminal e em mais de 50% dos pacientes com doença colônica. A doença anal em um paciente com colite sugere o diagnóstico de doença de Crohn, pois a doença anal primária não é comum em pacientes com colite ulcerativa.

Diagnóstico

O diagnóstico diferencial da colite de Crohn inclui colite ulcerativa e vários agentes infecciosos. Como com os pacientes com colite ulcerativa, as fezes podem ser enviadas para cultura e examinadas à procura de ovos e parasitas. O diagnóstico da colite de Crohn é feito por uma combinação de características clínicas, endoscópicas e radiológicas. O clister opaco pode não demonstar quaisquer anormalidades na doença branda e inicial e a colonoscopia é a modalidade diagnóstica mais sensível. A doença em geral tem distribuição desigual; entretanto, alguns pacientes podem apresentar mucosa granular e friável em um padrão contínuo envolvendo o cólon inteiro e o reto. Edema da mucosa e úlceras aftosas estão presentes na fase inicial da doença, com úlceras lineares profundas apresentando-se na doença mais grave e estreitamentos mais prevalentes na doença crônica. Às vezes é difícil distinguir a doença de Crohn da colite ulcerativa, particularmente se o reto estiver envolvido. Amostras de biopsia devem ser obtidas. Entretanto, a menos que um granuloma seja identificado, a distinção entre as duas doenças ainda pode ser difícil.

Um enema com contraste de ar pode proporcionar informação útil para o diagnóstico e determinar a extensão da doença. Achados radiológicos característicos na colite de Crohn são lesões em salto, defeitos de contorno, úlceras longitudinais e transversas, um padrão mucoso do tipo pedra arredondada, estreitamentos, espessamento da margem haustral e defeitos nodulares irregulares. Uma série de intestino delgado ou enteróclise deve ser realizada em todos os pacientes com suspeita de doença de Crohn ou colite ulcerativa. O envolvimento do intestino delgado favorece o diagnóstico de doença de Crohn (Fig. 50-40). A TC pode demonstrar espessamento do cólon, adenopatia ou abscesso intra-abdominal.

Terapia Clínica

O tratamento clínico da doença de Crohn é semelhante ao da colite ulcerativa e inclui aminosalicilatos, esteroides e medica-

Figura 50-40 Estudo contrastado de trânsito do intestino delgado demonstrando o "sinal do cordão" causado pela inflamação e estreitamento do íleo terminal.

Quadro 50-2 Colite de Crohn — Indicações para a Operação

Intratabilidade
Obstrução intestinal
Abscesso intra-abdominal
Fístulas
Colite fulminante
Megacólon tóxico
Sangramento maciço
Câncer
Retardo no crescimento

mentos imunomoduladores (6-MP, azatioprina e ciclosporina). Uma droga imunomoduladora que merece menção no tratamento da doença de Crohn é o infliximab, um anticorpo monoclonal do fator á de necrose antitumoral (anti-TNF-α) destinado a bloquear o receptor de TNF-α em um esforço de reduzir inflamação. O infliximab é administrado como infusão intravenosa para tratar a doença de Crohn em pacientes dependentes de esteroides ou intratáveis e tem se revelado útil em pacientes com fístulas drenantes crônicas. Embora as taxas de resposta inicial tenham sido favoráveis, ainda não está claro se a administração a longo prazo é efetiva, e taxas mais altas de linfoma têm sido relatadas nos pacientes tratados com infliximab.

Indicações para Operação

As indicações para operação nos pacientes com colite de Crohn são apresentadas no Quadro 50-2. O tratamento operatório visa aliviar os sintomas quando o tratamento clínico falhou, corrigir as complicações e impedir o desenvolvimento de câncer. Deve ser lembrado que a doença de Crohn é uma doença pan-gastrointestinal, e portanto a intervenção cirúrgica pode não curar o paciente.

Intratabilidade

Os pacientes que não respondem à terapia clínica e permanecem debilitados, em geral são candidatos à intervenção cirúrgica. Como com a colite ulcerativa, isso representa a indicação mais comum para tratamento operatório da doença de Crohn.

Obstrução Intestinal

A obstrução intestinal na doença de Crohn pode ser causada por inflamação ativa, um estreitamento fibrótico proveniente da doença crônica, ou um abscesso ou fleimão causando um efeito de massa. Aderências de operações abdominais prévias também precisam ser consideradas. A obstrução envolve o intestino delgado, embora a obstrução do intestino grosso proveniente de estreitamentos também possa ocorrer. O tratamento inicial inclui repouso do intestino, descompressão nasogástrica, líquidos intravenosos e medicamentos anti-inflamatórios, em geral esteroides. A obstrução causada por uma anastomose estreitada pode ser tratada por dilatação endoscópica com balão.

Abscesso Intra-abdominal

Um abscesso intra-abdominal na doença de Crohn é o resultado de perfuração intestinal causada por inflamação transmural. Um abscesso em geral é diagnosticado por TC e pode, em geral, ser tratado sem operação com drenagem percutânea orientada por TC e antibióticos. Se a drenagem percutânea não for exequível ou se o paciente não responder a essa terapia, é indicada laparotomia para drenagem do abscesso e ressecção do intestino envolvido.

Fístulas

Podem se desenvolver fístulas entre o intestino e qualquer outro órgão intra-abdominal, incluindo a bexiga, o intestino, o útero, vagina e estômago. Até 35% dos pacientes com doença de Crohn desenvolvem tais fístulas, a maioria das quais envolve o intestino delgado. As fístulas enteroentéricas ou enterocólicas assintomáticas podem não exigir terapia operatória. Uma fístula comum associada à doença de Crohn é uma fístula ileossigmoide. Isso geralmente tem como causa doença ileal com envolvimento secundário do sigmoide. Os pacientes sintomáticos devem ser submetidos a ressecção do íleo terminal. Quando a inflamação no cólon sigmoide é mínima, o defeito do sigmoide pode ser primariamente fechado. A inflamação extensa, entretanto, exige ressecção do cólon sigmoide também. As fístulas colovesicais e colovaginais exigem ressecção do intestino doente e fechamento da bexiga ou vagina com interposição do omento entre o intestino e o órgão contíguo.

As fístulas enterocutâneas na doença de Crohn podem desenvolver-se espontaneamente (em geral com doença ileal) ou como consequência de uma deiscência anastomótica precoce. Os pacientes são inicialmente tratados com repouso intestinal e drenagem de eventual abscesso intra-abdominal. A nutrição parenteral e o tratamento clínico podem resultar em fechamento espontâneo da fístula; entretanto, o tratamento operatório em geral é necessário.

Colite Fulminante e Megacólon Tóxico

Os pacientes com doença de Crohn podem apresentar-se com colite fulminante de uma forma semelhante a pacientes com colite

ulcerativa apresentando megacólon tóxico, que se manifesta com febre alta, dor abdominal intensa, sensibilidade, taquicardia e leucocitose. Os pacientes devem ser monitorados em uma unidade de tratamento intensivo e receber líquidos intravenosos, repouso intestinal, antibióticos e esteroides. Se houver evidência de deterioração clínica, ou se não houver melhora significativa em um curto período, a colectomia subtotal com uma ileostomia terminal é indicada. Os pacientes com megacólon tóxico devido a doença de Crohn são submetidos a tratamento cirúrgico semelhante ao daqueles com megacólon tóxico decorrente de colite ulcerativa. Como o processo patológico na doença de Crohn envolve inflamação de toda a parede do intestino, a dilatação colônica característica de megacólon tóxico pode não ocorrer nos pacientes com doença de Crohn, mas a toxicidade da colite pode não ser menos grave.

Sangramento Maciço

Pode ocorrer sangramento maciço, embora menos comum na doença de Crohn que na colite ulcerativa, em até 13% dos pacientes em algumas séries. O íleo terminal representa o local mais comum de sangramento. Se a doença envolver o cólon e poupar o íleo, e o sangramento não responder à terapia clínica, deve ser realizada sigmoidoscopia ou proctoscopia para excluir uma fonte retal. O tratamento operatório apropriado nas raras circunstâncias de sangramento colônico para a colite de Crohn é a colectomia abdominal e ileostomia ou anastomose ileorretal caso o reto não esteja inflamado.

Câncer

O risco de desenvolvimento de carcinoma do cólon não é tão alto como o risco na colite ulcerativa crônica de longa duração, mas existe; portanto, os pacientes com doença ativa crônica exigem vigilância colonoscópica periódica e biopsia, pois a presença de displasia de alto grau é uma indicação para colectomia. Os pacientes que se submeteram a derivação intestinal para doença de Crohn têm maior risco de desenvolver carcinoma; portanto, um segmento derivado de doença de Crohn deve ser ressecado sempre que possível.

Manifestações Extracolônicas

As manifestações extra-intestinais da doença de Crohn são semelhantes àquelas associadas à colite ulcerativa. Com exceção de colangite esclerosante primária, cirrose e espondilite anquilosante, a maioria das manifestações extracolônicas da doença de Crohn melhora após ressecção do intestino doente.

Atraso do Crescimento

Os pacientes jovens com doença de Crohn e colite ulcerativa talvez tenham desenvolvimento mental e de crescimento comprometido. O atraso do crescimento em geral é o resultado de ingesta calórica inadequada por período prolongado; portanto, o suporte nutricional é um componente importante no tratamento desses pacientes. A ressecção de segmentos doentes do intestino antes da puberdade pode ajudar a eliminar o atraso do crescimento e o fechamento prematuro das epífises ósseas.

Operações

Como a intervenção cirúrgica não é curativa, a terapia clínica é a base do tratamento da doença de Crohn. As taxas de recidiva após operação são altas, e o risco continua com a passagem do tempo. Assim, um princípio importante no tratamento cirúrgico da doença de Crohn é a ressecção apenas de intestino suficiente para melhorar os sintomas ou corrigir complicações, com o objetivo de obter margens livres de doença por inspeção macroscópica. As secções por congelamento das margens de ressecção não são necessárias porque resultados positivos não são preditivos de recidiva pós-operatória. A ressecção de intestino de aparência macroscopicamente normal pode acabar levando à síndrome do intestino curto, com superfície absortiva insuficiente para manter a nutrição. Um algoritmo sugerido para operações eletivas para pacientes com doença de Crohn intratável é apresentado na Figura 50-41.

Ressecção Ileocecal

A ressecção ileocecal é indicada para pacientes com doença grave do íleo terminal resultando em obstrução ou perfuração. Ela propõe ressecção de cerca de 15 a 30 cm do íleo terminal e ceco, com uma anastomose criada entre o íleo e o cólon ascendente. O íleo terminal é seccionado 2 cm próximo à doença de Crohn evidente macroscopicamente. A técnica de sentir uma margem intestinal-mesentérica aguda correlaciona-se bem com a doença intraluminal e previne remoção adicional do intestino delgado envolvido. Na maioria das séries, a taxa de recidiva da doença de Crohn demandando nova ressecção em pacientes que se submeteram a ressecção ileocólica é de cerca de 50% em 10 anos.

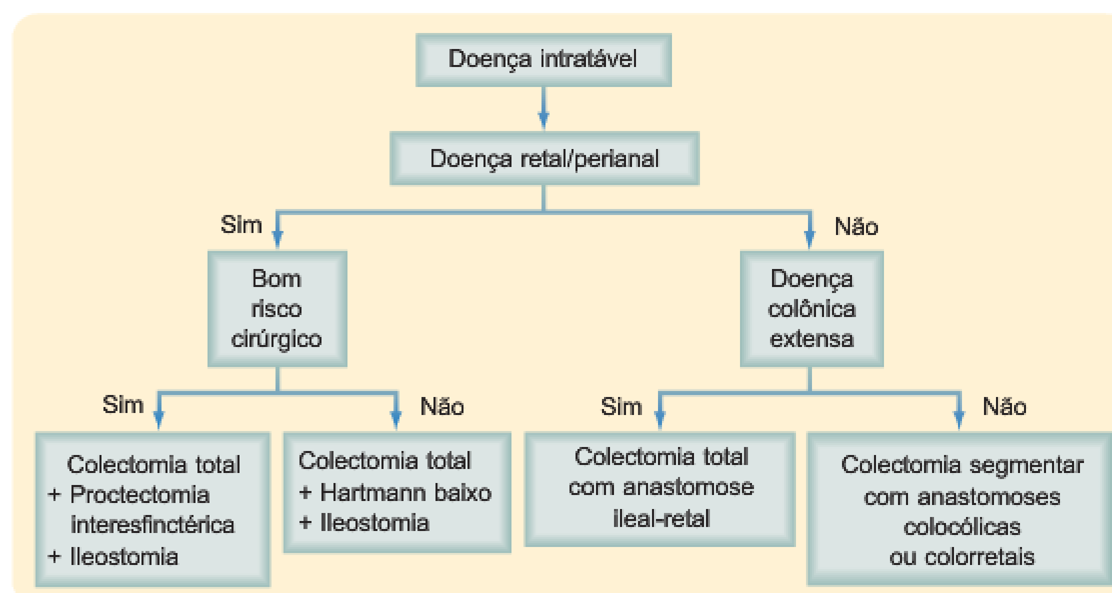


Figura 50-41 Operações eletivas para a doença de Crohn.

Algumas vezes, os pacientes que apresentam doença ileal distal aguda (febre, dor abdominal no quadrante inferior direito, leucocitose) são diagnosticados incorretamente com apendicite. A terapia tradicional para pacientes com ileíte terminal descoberta durante a operação para apendicite tem sido realizar uma apendicectomia quando o ceco é normal, deixar o íleo no lugar e tratar com terapia clínica após a operação. Uma experiência contraditória, entretanto, relatou que 92% dos pacientes com ileíte terminal no momento da operação e que não se submeteram a ressecção exigiram ressecção ileocólica para complicações da doença em 12 anos.[28] A ileíte terminal também pode ser causada por *Yersinia enterocolitica* e espécies de *Campylobacter*, sendo a distinção entre esses processos e a doença de Crohn muito difícil no período intraoperatório.

Proctocolectomia Total com Ileostomia Terminal

A proctocolectomia total com ileostomia terminal envolve a remoção de todo o cólon, reto e ânus e é indicada nos pacientes com doença de Crohn envolvendo o cólon inteiro e o reto, ou quando a incontinência fecal é tão grave que justifique a preservação do reto. As desvantagens desse procedimento incluem cicatrização demorada, a ferida perineal e problemas com má absorção. A protectomia interesfincteriana reduz a incidência de complicações da ferida perineal. Trânsito rápido do intestino delgado e má absorção de nutrientes podem ocorrer com frequência após esse procedimento em pacientes com doença de Crohn, em comparação com pacientes com colite ulcerativa, porque quantidades variáveis de íleo terminal podem estar envolvidas no processo da doença.

Colectomia Abdominal Total com Anastomose Ileorretal ou Ileostomia Terminal

A colectomia abdominal total com anastomose ileorretal é indicada nos pacientes com colite de Crohn que poupa o reto e o ânus, oferece os melhores resultados funcionais nos pacientes que desejam manter a continuidade intestinal. Após esse procedimento, os pacientes podem esperar ter entre quatro a seis evacuações por dia. A maior desvantagem da intervenção cirúrgica é a alta probabilidade de recidiva demandando protectomia e ileostomia completares. Vários estudos mostraram que aproximadamente 50% dos pacientes necessitam de protectomia em dez anos. Os pacientes de alto risco evoluem melhor após colectomia total e protectomia proximal com fechamento da Hartmann e ileostomia terminal.

Ressecção Segmentar do Cólon

Entre 10% e 20% dos pacientes com colite de Crohn têm doença limitada a um segmento do cólon. A ressecção segmentar do cólon pode portanto ser uma opção em pacientes com doença colônica limitada, associada a estreitamento ou obstrução. Ela é contra-indicada em pacientes com doença retal ou anal grave. Como com a colectomia abdominal e a anastomose ileorretal, a maior desvantagem da ressecção segmentar do cólon é a alta taxa de recidiva demandando operações subsequentes. Em 5 anos, as taxas de recidiva variam entre 30% e 50%, com 60% dos pacientes exigindo reoperação por volta de dez anos. Apesar dessas altas taxas de recidiva, a colectomia segmentar pode ser uma boa opção em pacientes com doença limitada que desejam evitar uma estomia.

Recidiva Pós-operatória

Vários fatores de risco têm sido identificados para recidiva da doença de Crohn após ressecção, inclusive duração e gravidade da doença antes da ressecção inicial, tabagismo e a presença de granulomas no espécime ressecado. Margens mais longas de ressecção livres de doença e vários tipos de anastomose (*i.e.*, terminal para lado e lado para lado) não têm sido implicados nas taxas de recidiva. A taxa de reoperação para pacientes com doença de Crohn é de 4% a 5% por ano. Nos pacientes com doença de Crohn limitada ao cólon, a proctocolectomia total tem a mais baixa recidiva, com taxas variando entre 10% e 25%, dependendo da duração do acompanhamento.

A manutenção da remissão da doença de Crohn após ressecção ainda é uma área de investigação ativa. As opções incluem tratamento com compostos de 5-ASA, antibióticos e as tiopurinas azotioprina e 6-MP. Uma metanálise demonstrou uma redução de 18% na recidiva pós-operatória em pacientes tratados com 4 g/dia de 5-ASA.[29] Também se mostrou que o metronidazol administrado por 3 meses após a operação reduz a recidiva: entretanto, os efeitos colaterais do tratamento a longo prazo com essa medicação inviabilizam seu uso rotineiro. Em comparação com 5-ASA, a azotioprina revela uma redução igual da recidiva pós-operatória, com maior benefício nos pacientes que se submeteram a pelo menos uma ressecção prévia.[30] A profilaxia é iniciada em 2 semanas após a intervenção cirúrgica.

COLITE INFECCIOSA

Várias formas de enterite infecciosa despertam a atenção do cirurgião porque podem apresentar-se como um abdome agudo, mascarar doença de Crohn ou colite ulcerativa, resultar de tratamento-padrão para um procedimento cirúrgico (antibióticos profiláticos para operações do intestino), ou evoluir ao ponto de ser necessário tratamento cirúrgico. A avaliação inicial do paciente com diarreia sob suspeita de ter doença intestinal inflamatória deve incluir amostras de fezes a serem avaliadas para *C. jejuni*, *Y. enterocolitica*, *Salmonella typhi* e *C. difficile*.

C. jejuni é a principal causa de colite infecciosa no mundo todo e tem se tornado uma das principais causas de diarreia infecciosa nos Estados Unidos. *C. jejuni* é um bastonete Gram-positivo microaerofílico curvo. Os sintomas e achados de enterite por *Campylobacter* são semelhantes a outro IBD inespecífico e incluem diarreia sanguinolenta, dor abdominal, febre, náusea e vômito. O megacólon tóxico que resulta de *C. jejuni* é raro mas tem sido relatado. A avaliação endoscópica em geral mostra uma mucosa edematosa e inflamada, e o exame histológico em geral é inespecífico; a microscopia em campo escuro pode identificar o microrganismo. O tratamento da enterite por *Campilobacter* é feito com ciprofloxacin.

Y. enterocolitica também pode causar infecção entérica, mais em neonatos, crianças pequenas e adultos jovens. Ocorre na região ileocecal, mimetizando assim apendicite bem como doença de Crohn. Os pacientes infectados com *Yersinia* se apresentam com diarreia sanguinolenta e dor abdominal. O diagnóstico é feito por isolamento da bactéria das fezes. Radiograficamente, o íleo terminal pode demonstar um padrão mucoso nodular, irregular, grosseiro com ulcerações; entretanto, como a doença é confinada à mucosa e submucosa, o característico sinal de cordão visto na doença de Crohn está ausente. A enterite por *Yersinia* em geral será curada com tratamento de apoio isolado; entretanto, nos casos mais graves, os pacientes devem ser tratados com aminoglicosídeos ou trimetoprim-sulfametoxazol.

S. typhi causa enterocolite infecciosa em 16 milhões de pessoas no mundo anualmente e representa a causa de febre tifoide. A invasão da mucosa e submucosa do intestino delgado e cólon provoca uma reação inflamatória e liberação de uma endotoxina da célula bacteriana. Pode ocorrer septicemia grave se o microrganismo entrar na corrente sanguínea. Foi relatado megacólon tóxico e perfuração intestinal com infecção por *S. typhi*, e em raras ocasiões, os pacientes podem desenvolver hemorragia digestiva baixa maciça. Também foi relatada cole-

cistite gangrenosa com febre tifoide. O diagnóstico baseia-se na cultura do microrganismo proveniente de fezes ou sangue. O tratamento clínico inclui tratamento com fluoroquinolonas ou cefalosporinas de terceira geração. A intervenção cirúrgica se justifica em casos de peritonite secundária à perfuração e geralmente exige ressecção do intestino afetado ou desvio.

C. difficile é um microrganismo anaeróbico Gram-positivo formador de esporo relacionado com a bactéria que causa tétano e botulismo. O microrganismo tem duas formas: uma ativa, forma infecciosa que é difícil de cultivar e que não pode sobreviver no ambiente por períodos prolongados, e um esporo inativo que pode sobreviver por longos períodos e pode ser encontrado em hospitais, salas de operação, e instituições de assistência. Os esporos podem entrar no trato intestinal e se transformar na forma ativa do microrganismo. Em geral, o crescimento do microrganismo ativo é suprimido pela bactéria normal (autóctone) do cólon, mas os antibióticos que suprimem a flora colônica permitem a proliferação do *C. difficile,* que libera toxinas que causam diarreia.

Produz duas toxinas (A e B), ambas importantes na patogênese da colite pseudomembranosa. A toxina A, a toxina que leva diretamente ao desenvolvimento de colite, é liberada pela bactéria e liga-se ao receptor de glicoproteína colonócito. Isso promove a destruição do colonócito e à liberação de mediadores inflamatórios. A toxina A também é um quimioatraente de neutrófilos e ativa macrófagos e mastócitos, resultando em inflamação adicional e sintomas sistêmicos de sepse. A toxina B também é uma citotoxina potente e tem o potencial de causar colite mesmo em cepas de *C. difficile* que não produzem toxina A.

A colite por *C. difficile* começa tipicamente em 4 a 9 dias após o início de antibióticos, embora 25% dos pacientes possam não se tornar sintomáticos até dez semanas após o curso de antibióticos. Clinicamente, ela pode apresentar-se como diarreia, colite autolimitada, colite pseudomembranosa, megacólon por toxina, ou colite fulminante. A diarreia em geral acompanha-se de dor abdominal em câimbra e anorexia, e os pacientes também podem ter febre, leucocitose e anormalidades eletrolíticas.

O diagnóstico laboratorial pode ser feito pela demonstração de toxinas nas fezes com um ensaio ligado a enzima (ELISA). Esse exame pode ser realizado em horas; entretanto, sua precisão não é 100%. Portanto, um exame negativo não exclui a doença. O exame preferido para confirmar o diagnóstico é o exame de citotoxina das fezes, que tem uma alta sensibilidade (94%-100%) e especificidade (99%). Uma amostra de fezes é filtrada e adicionada a fibroblastos cultivados. Um efeito citopático que é neutralizado por anti-soro específico confirma o diagnóstico. O exame é caro e exige incubação à noite e um equipamento para cultura de tecido. Se o diagnóstico continuar duvidoso, a proctoscopia ou a sigmoidoscopia flexível pode revelar mucosa inflamada coberta por membranas do tipo placa amareladas, ou *pseudomembranas.* Essas pseudomembranas são compostas de uma mistura de células inflamatórias, fibrina e componentes bacterianos e celulares; ela são vistas em aproximadamente 25% dos pacientes com doença branda e em 87% dos pacientes com colite fulminante.

O tratamento é norteado pela gravidade da doença. Para os casos brandos (pacientes sem febre, dor abdominal ou leucocitose), a suspensão dos antibióticos pode ser a única medida necessária. Os pacientes com diarreia mais grave ou sintomas tóxicos devem ser tratados pela descontinuação dos antibióticos causadores e administração de antibióticos direcionados contra *C. difficile.* A vancomicina (oral) ou o metronidazol (oral ou intravenoso) são igualmente eficazes contra o microrganismo, e a melhora em geral é observada em 3 dias do início da terapia. O tratamento em geral estende-se por dez dias, mas ocorre recaída em cerca de 25% dos casos após a parada do tratamento. A recidiva é tratada com um curso repetido de vancomicina ou metronidazol.

Os casos graves de colite por *C. difficile* podem evoluir para uma doença fulminante e megacólon tóxico. Nessas circunstâncias, a colectomia abdominal com ileostomia é indicada. Infelizmente, a taxa de mortalidade associada à colite por *C. difficile* de tal gravidade para exigir colectomia é maior que 50%.

Foram feitos relatos de surtos de colite por *C. difficile* especialmente grave que são associados a taxa de mortalidade mais alta do que a esperada com as cepas usuais. Essas cepas têm um gene defeituoso, *TxcD,* que se associa a produção altíssima de toxina pela bactéria. Os exames diagnósticos atualmente usados não distinguem essa cepa da cepa usual, mas ela responde ao tratamento com metronidazol ou vancomicina.

ISQUEMIA COLÔNICA

A isquemia colônica (IC) é a forma mais comum de isquemia intestinal. A maior parte das crises é transitória e resolve-se espontaneamente; o que justifica. Enquanto a etiologia de muitos casos de IC é obscura, parece haver relação com operação aórtica, a doença aterosclerótica e as condições que provocam hipotensão transitória. Outros fatores associados à doença incluem o uso de contraceptivos orais, o abuso de cocaína, coagulopatias hereditárias, certos patógenos bacterianos, como o citomegalovírus (CMV) e *E. coli O157:H7.*[31]

Conforme descrito, o cólon é irrigado com sangue arterial proveniente da AMS e da AMI. Podem se desenvolver canais colaterais entre estas duas grandes artérias; não sendo incomum que a artéria marginal ou o arco de Riolan forneça uma circulação colateral adequada para sustentar o cólon esquerdo, caso a AMI seja ocluída pela aterosclerose. Na verdade, a AMI com frequência é ocluída em condições que exigem uma operação aórtica, e em tais circunstâncias a secção da AMI não requer reimplante. No entanto, nesta situação, o cólon esquerdo fica dependente do suprimento sanguíneo colateral, e a hipotensão transitória no momento do procedimento vascular ou imediatamente após a operação pode resultar em uma lesão isquêmica à mucosa colônica vulnerável.

O espectro da IC inclui isquemia transitória, isquemia crônica e gangrena. A doença costuma ser segmentar. Se a isquemia for limitada à camada mais vulnerável do intestino, a mucosa, a doença pode ser transitória e a recuperação pode ser completa. Uma isquemia mais significativa envolvendo a muscular pode resultar em cicatrizes e uma estenose crônica. A isquemia que afeta a espessura total da parede intestinal pode resultar em gangrena com perfuração e peritonite fecal.

Os sinais e sintomas de isquemia colônica incluem dor abdominal, hematoquezia e febre. Estes sintomas variam consideravelmente, dependendo da gravidade da isquemia e do comprimento, assim como da espessura do cólon que é afetado. A isquemia limitada a um pequeno segmento de mucosa pode causar dor abdominal em cólica e passagem de uma pequena quantidade de sangue; uma isquemia mucosa mais significativa pode resultar em dor abdominal mais grave e dolorimento na região sobre o segmento de cólon afetado, translocação bacteriana, febre, leucocitose e acidose. O comprometimento do suprimento sanguíneo para toda a espessura da parede colônica resultará em dor abdominal grave, febre, leucocitose, acidose e sinais de peritonite.

Um diagnóstico rápido e acurado permite a instituição de medidas de suporte ou a suspensão das medicações (*i.e.*, anticonceptivos orais) a fim de conter a progressão da doença e impedir que a isquemia da mucosa progrida até uma gangrena transmural. O diagnóstico precoce obviamente é facilitado por

um elevado grau de suspeita para isquemia colônica, no caso de dor abdominal leve a moderada, febre e diarreia sanguinolenta.

A investigação radiológica da IC em geral começa com uma radiografia simples do abdome. O quadro resultante frequentemente é inespecífico, mas achados sugestivos de isquemia colônica incluem íleo, um segmento isolado de cólon distendido ou, mais especificamente, uma *impressão digital* — um sinal causado pelo edema da parede intestinal ou hemorragia submucosa. Ar intraperitonial livre pode resultar de gangrena, causando perfuração intestinal.

O emprego de clister opaco para o diagnóstico de uma isquemia colônica aguda tornou-se obsoleto. O risco de perfuração e de peritonite por bário nesta circunstância é inaceitável. Os estudos com contrastes hidrossolúveis também acarretam um risco de perfuração do intestino comprometido e devem ser evitados no quadro agudo. No entanto, os clisteres contrastados são bastante úteis e aceitáveis para a detecção e avaliação de uma estenose que pode ter se desenvolvido devido a uma isquemia.

A sigmoidoscopia flexível proporciona a vantagem da visualização direta da mucosa colônica. As culturas bacterianas ou virais podem ser obtidas, e os espécimes de biopsia podem ser coletados. Infelizmente, as biopsias da mucosa neste caso são inespecíficas e pouco informativas. O segmento do intestino grosso que apresenta maior tendência à isquemia é o sigmoide. Foram relatados casos de proctite isquêmica isolada, porém são raros. Todos os segmentos do cólon podem estar envolvidos, mas raramente é necessário visualizar o cólon além do nível da flexura esplênica para estabelecer o diagnóstico. É típico o achado de uma mucosa hemorrágica, escura. Áreas de inflamação podem estar intercaladas com uma mucosa de aparência saudável. A principal desvantagem do diagnóstico endoscópico da IC é a incapacidade de distinguir entre a gangrena mucosa e a transmural.

A TC contrastada com um meio de contraste intravenoso é útil nestas circunstâncias. Esta modalidade também pode permitir a visualização do suprimento arterial para todo o intestino. A arteriografia não é indicada, a menos quando se suspeite que a isquemia mesentérica aguda envolva o intestino delgado. A arteriografia não modifica o tratamento ou o prognóstico da isquemia colônica clinicamente aparente.

O tratamento da IC depende da apresentação e da gravidade dos sinais e sintomas (Fig. 50-42). A admissão hospitalar, os líquidos intravenosos, o repouso intestinal e as medidas gerais de suporte até que o paciente esteja livre da dor geralmente são as medidas adequadas para a isquemia da mucosa. Pelo fato de que a perda da integridade da mucosa pode resultar em translocação bacteriana, em geral são empregados antibióticos

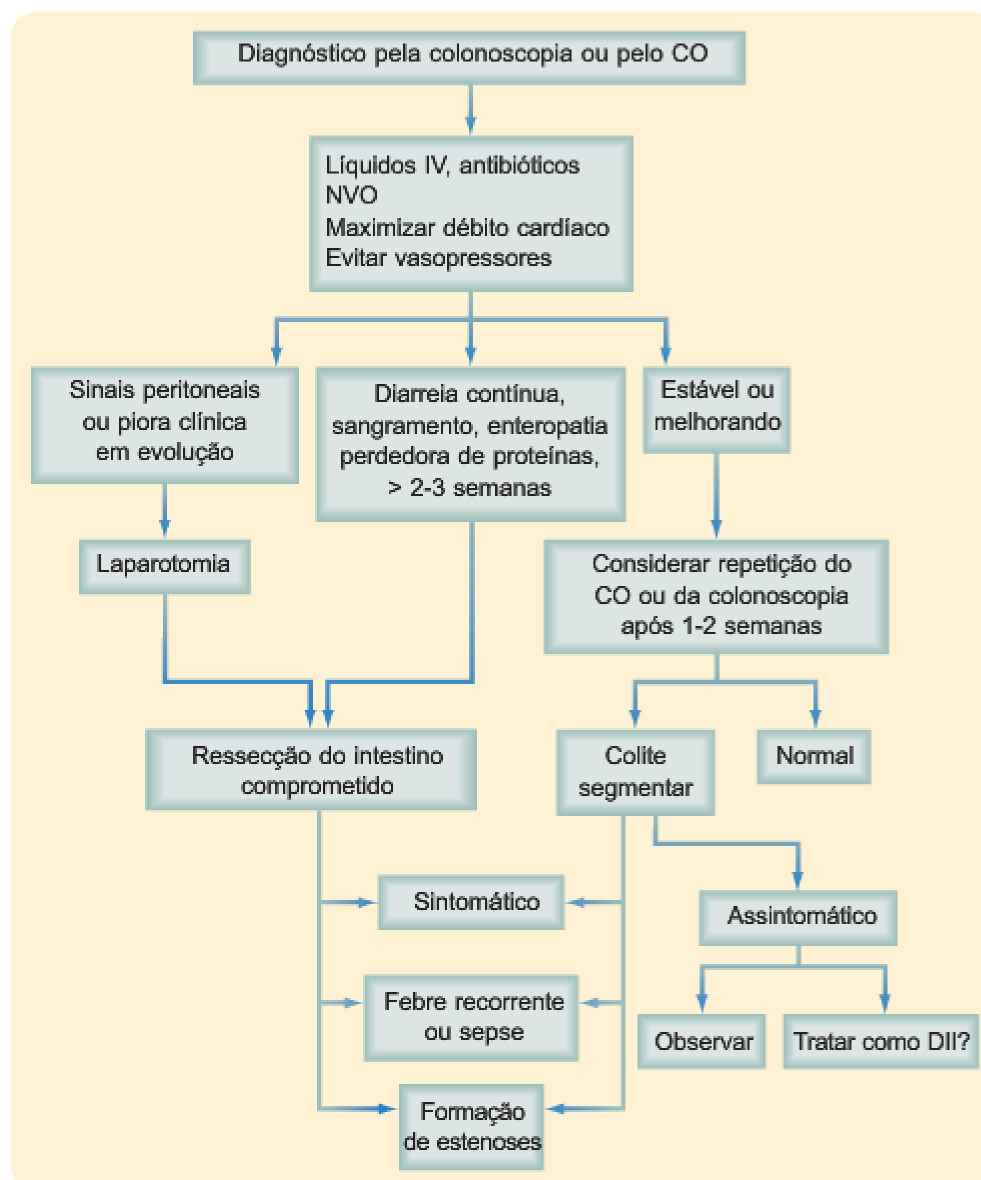


Figura 50-42 Tratamento da isquemia colônica. CO, clister opaco; IV, intravenoso; NVO, nada via oral; DII, doença inflamatória intestinal.

de amplo espectro para o tratamento da IC. Evidências nível 1 para o tratamento antibiótico em humanos são inexistentes, mas os antibióticos estão associados a uma maior sobrevida em modelos de IC em ratos.

Há um risco reconhecível de IC após as operações na aorta abdominal, e o diagnóstico deve ser considerado quando dor abdominal, febre, leucocitose ou acidose ocorrem após este tipo de operação. A sigmoidoscopia flexível é indicada para estabelecer o diagnóstico. A monitoração inclui exames abdominais seriados e registros dos sinais vitais, do débito urinário, pH sanguíneo e dos leucócitos. As medidas de suporte são fornecidas conforme já descrito. Quando se suspeita de uma gangrena transmural, é indicada uma operação imediata.

Embora a intervenção cirúrgica para a IC seja relativamente rara, quando indicada o procedimento de escolha é a colectomia parcial ou total, com ou sem estoma terminal (Quadro 50-3). Diferente da isquemia mesentérica que compromete o intestino delgado, os procedimentos de revascularização para o estabelecimento do fluxo sanguíneo ao cólon não são indicados. As indicações para a operação na IC são bem-definidas. A perfuração colônica é uma clara indicação de laparotomia e ressecção do segmento isquêmico, com uma ileostomia ou uma colostomia terminal. A isquemia colônica total é rara, mas foram relatados casos que simulam uma colite fulminante ou um megacólon tóxico. Tais casos necessitam de tratamento com colectomia total e ileostomia terminal. Apesar de bastante raro, o sangramento maciço no contexto de uma isquemia colônica aguda é uma ocorrência grave e ameaçadora à vida. A colectomia subtotal com uma ileostomia terminal é indicada nesta situação, a menos que o segmento especificamente envolvido do cólon possa ser identificado e ressecado com precisão.[32]

As indicações para a operação nas situações subagudas são incomuns. No entanto, os pacientes que permanecem sintomáticos, com dor, sangramento, diarreia ou surtos recorrentes de sepse durante duas a três semanas após a apresentação, sem nenhuma melhora, podem precisar de operação. Ainda não se sabe quando se deve confeccionar uma anastomose neste contexto. A natureza da doença e o potencial para complicações sépticas graves argumentam a favor da indicação de um estoma.

As sequelas crônicas da IC incluem a formação de estenoses, assim como de uma colite segmentar crônica. As estenoses podem ser sintomáticas, dependendo da sua localização e diâmetro. A condição mais comumente afeta o cólon sigmoide. As indicações para o tratamento incluem os sintomas obstrutivos, a dúvida diagnóstica (suspeita de um câncer como uma causa da estenose) e o impedimento a um exame endoscópico das lesões colônicas suspeitas no cólon proximal à estenose. As estenoses isquêmicas podem ser dilatadas com sucesso pelas técnicas endoscópicas e próteses. No entanto, a ressecção do segmento estreitado com anastomose primária geralmente é defendida para os pacientes de baixo risco cirúrgico.

Os pacientes com uma colite segmentar crônica normalmente têm sintomas intermitentes de dor e sangramento. O exame endoscópico revela inflamação limitada a um segmento do cólon (geralmente o descendente ou sigmoide). As biopsias do tecido friável são pouco reveladoras, mas podem descartar causas infecciosas. Frequentemente, o exame colonoscópico após uma crise de CI, revela uma mucosa completamente normal, corroborando a natureza transitória e intermitente das crises. É raro que os ataques recorram de uma maneira intermitente que demande intervenção cirúrgica.

Quadro 50-3 Isquemia Colônica — Indicações para Operação

Indicações Agudas

Sinais peritoneais
Sangramento maciço
Colite fulminante universal com ou sem megacólon tóxico

Indicações Subagudas

Incapacidade de uma colite isquêmica segmentar responder em 2 a 3 semanas, com sintomas contínuos ou com uma colopatia perdedora de proteínas
Aparentemente em cicatrização mas com surtos recorrentes de sepse

Indicações Crônicas

Estenose colônica sintomática
Colite isquêmica segmentar sintomática

NEOPLASIA

O adenocarcinoma do cólon e do reto é o terceiro local de novos casos de câncer e de morte em homens (seguindo a próstata e pulmão/brônquio) e mulheres (seguindo mama e pulmão/brônquio) nos Estados Unidos. Calcula-se que em 2007, existissem 112.340 novos casos de câncer do cólon (55.290 homens e 57.050 mulheres) e 41.420 novos casos de câncer retal (23.840 homens e 17.580 mulheres) diagnosticados. Em 2007, previa-se que 52.180 americanos (26.000 homens e 26.180 mulheres) morressem de câncer colorretal. O risco de desenvolvimento de câncer colorretal nos Estados Unidos é de 5,79% (1 em 17) para homens e de 5,37% (1 em 19) para mulheres. O risco de desenvolvimento de câncer colorretal invasivo aumenta com a idade, com mais de 90% de casos novos diagnosticados em pacientes com mais de 50 anos de idade. A incidência global de câncer colorretal diminuiu a uma taxa de 2,1% por ano, de 1998 a 2003, e a taxa de morte reduziu 2,8% anualmente no período de 2001 a 2003.[33]

O câncer colorretal ocorre em formas hereditárias, esporádicas ou familiares. As formas hereditárias foram extensamente descritas e caracterizam-se pelo histórico familiar, no início da doença na idade jovem e a presença de outros tumores e defeitos específicos. A polipose adenomatosa familiar (PAF) e o câncer colorretal não polipótico hereditário (CCNPH) têm sido o objeto de muitas investigações recentes que proporcionaram hipóteses significativas quanto à patogênese do câncer colorretal.

O câncer colorretal esporádico ocorre na ausência de histórico familiar, em geral afeta uma população mais idosa (60 a 80 anos de idade) e costuma se apresentar como uma lesão colônica ou retal isolada. As mutações genéticas associadas ao câncer são limitadas ao próprio tumor, ao contrário da doença hereditária, na qual a mutação específica está presente em todas as células do indivíduo afetado. No entanto, a genética do início do câncer colorretal e a sua progressão prosseguem ao longo de vias muito similares, tanto nas formas hereditárias quanto nas esporádicas da doença. Estudos dos modelos de herança relativamente raros da doença intensificaram a compreensão a respeito da genética da forma esporádica, muito mais comum, do câncer.

O conceito de câncer colorretal familiar é relativamente novo. O risco de ocorrência de câncer colorretal aumenta para os membros da família nas quais o caso-índice é jovem (<50 anos de idade) e o parente é próximo (primeiro grau). O risco aumenta conforme o número de membros da família com

Tabela 50-2 Risco Familiar e Câncer de Cólon

CONTEXTO FAMILIAR	RISCO APROXIMADO DURANTE TODA A VIDA DE CÂNCER DE CÓLON
População geral dos Estados Unidos	6%
Um parente em primeiro grau* com câncer de cólon	Aumento em duas a três vezes
Dois parentes em primeiro grau* com câncer de cólon	Aumento em três a quatro vezes
Um parente em primeiro grau* com câncer de cólon diagnosticado ≤50 anos	Aumento em três a quatro vezes
Um parente em segundo grau ou terceiro grau†‡ com câncer de cólon	Aumento em 1,5 vez
Dois parentes em segundo grau ou terceiro grau†‡ com câncer de cólon	Aumento em duas a três vezes
Um parente em primeiro grau* com pólipo adenomatoso	Aumento em duas vezes

*Parentes em primeiro grau incluem pais, irmãos e filhos.
†Parentes em segundo grau incluem avós, tios e tias.
‡Parentes em terceiro grau incluem bisavós e primos.
De Burt RW: Colon Cancer Screening. Gastroenterology 119:837-853, 2000, com permissão.

câncer colorretal aumenta (Tabela 50-2). Um indivíduo que tem um parente em primeiro grau com diagnóstico de câncer colorretal antes dos 50 anos de idade, tem risco duas vezes maior de desenvolver câncer do que a população em geral. Esta forma mais sutil de hereditariedade está sob muita investigação. Os polimorfismos genéticos, os modificadores genéticos e os defeitos nas tirosina cinases têm sido implicados nas diversas formas de câncer colorretal familiar.

Genética do Câncer Colorretal

O campo da genética do câncer colorretal foi revolucionado em 1988 pela descrição das alterações genéticas envolvidas na progressão de um pólipo adenomatoso benigno para um carcinoma invasivo.[34] Desde então, houve uma explosão de informações adicionais sobre as vias moleculares e genéticas que podem resultar em um câncer colorretal. Os genes de supressão tumoral, os genes de reparo do não pareamento do DNA e os protooncogenes contribuem para a neoplasia colorretal, tanto da forma esporádica quanto da hereditária. O modelo em múltiplos passos de adenocarcinoma de Fearon-Volgestein de neoplasia colorretal representa um dos modelos mais bem conhecidos de carcinogênese (Fig. 50-43). Esta sequência de progressão tumoral envolve danos aos protooncogenes e aos genes de supressão tumoral. O modelo de carcinogênese em múltiplos passos pode servir para ilustrar como certas mutações precoces produzem defeitos acumulados que resultam em uma neoplasia. As mutações contribuintes específicas em genes como o *APC* foram intensamente estudadas. É importante encarar este e outros modelos como evolutivos conforme vias de controle do ciclo celular interconectadas e novas funções para genes bem-conhecidos passam a ser conhecidas (Tabela 50-3).

Mutações Específicas

Genes de Supressão Tumoral

Os genes de supressão tumoral produzem proteínas que inibem a formação do tumor pela regulação da atividade mitótica, proporcionando um controle inibitório do ciclo celular. Ocorre formação tumoral quando estes controles inibitórios são desregulados pela mutação. As mutações em pontos, a perda da heterozigosidade (LOH), as mutações do desvio de moldura e a hipermetilação promotora são todos tipos de alterações genéticas que podem causar uma falha no gene de supressão tumoral. Muitas vezes, estes genes são denominados *genes aduaneiros*, pois eles fornecem uma inibição do ciclo celular e um controle regulatório em pontos de checagem específicos na divisão celular. A falha na regulação da função celular normal pelos genes de supressão tumoral é apropriadamente descrita pelo termo *perda de função*. Ambos os alelos do gene devem ser não funcionantes para iniciar a formação tumoral.

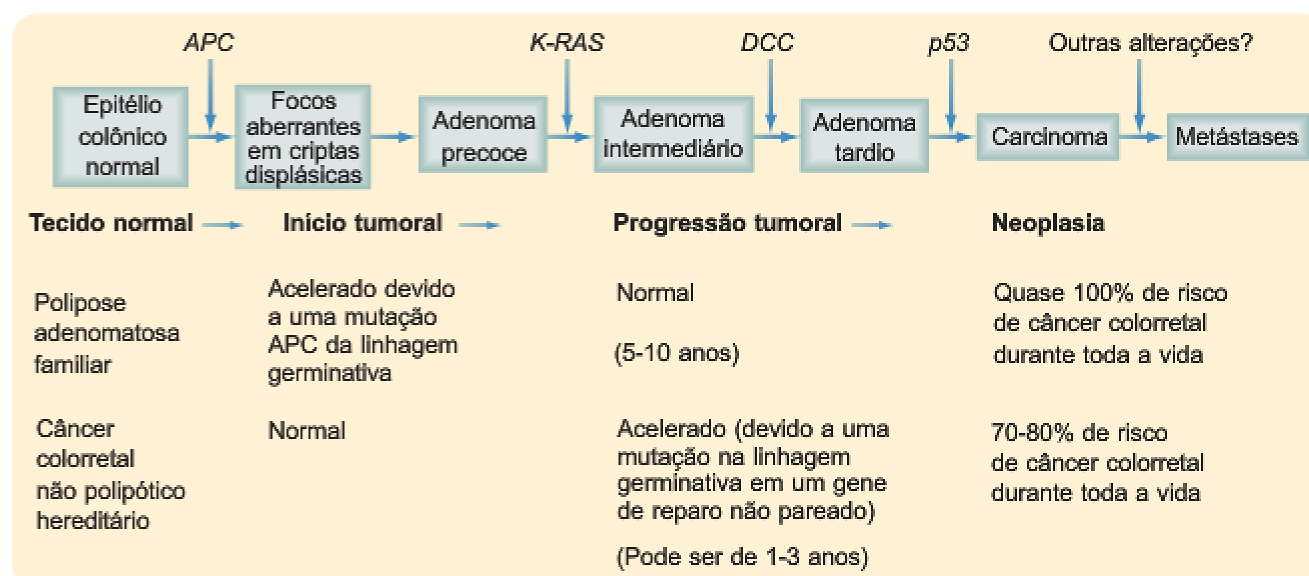


Figura 50-43 A sequência adenoma-carcinoma no câncer colorretal esporádico e hereditário. (De Ivanovich JL, Read TE, Ciske DJ et al.: Am J Med 107:68-77, 1999.)

Tabela 50-3 Mutação Genética que Causa Câncer de Cólon

TIPO DE MUTAÇÃO	GENES ENVOLVIDOS	TIPOS DE DOENÇAS CAUSADAS
Linhagem germinativa	*APC* MMR	Polipose adenomatosa familiar CCNPH (síndrome de Lynch)
Somática	Oncogenes *myc* *ras* *src* *erbB2* Genes supressores tumorais *TP53* *DCC* *APC* Genes MMR *MSH2-b* *MLH1b* *PMS1b* *PMS2b* *MSH6b* *MSH3b*	Doença esporádica
Polimorfismo genético	*APC*	Câncer de cólon familiar em pessoas judias asquenazes

DCC, molécula deletada no câncer colorretal, CCNPH, câncer colorretal não polipótico hereditário; MMR, genes de reparo de não pareamento.

O gene da polipose adenomatosa coli (*APC*) é um gene de supressão tumoral localizado no cromossomo 5q21. O seu produto tem 2.843 aminoácidos em comprimento e forma um complexo citoplásmico com o GSK-3β (uma serina-treonina cinase), a β-catenina e a axina. A β-catenina, uma proteína multifuncional, é um componente estrutural das junções aderentes das células epiteliais e do citoesqueleto actina; ela também se liga no citoplasma ao Tcf/LEF e, então, é transportada para dentro do núcleo onde ela ativa a transcrição de genes como o *c-myc* e outros que regulam o crescimento e a proliferação celular. O *APC*, portanto, participa do controle do ciclo celular pela regulação do conjunto intracitoplasmático de β-catenina.

As proteínas sinalizadoras Wnt estão intimamente associadas à via *APC*/β-catenina. O *APC* também influencia a proliferação do ciclo celular pela regulação da expressão Wnt. Os produtos do gene Wnt são moléculas sinalizadoras extracelulares que ajudam a regular o desenvolvimento do tecido por todo o organismo. As proteínas sinalizadoras do Wnt estão intimamente associadas à via *APC*-β-catenina. Sob condições normais, níveis de β-catenina intracitoplásmicos reduzidos inibem a expressão de Wnt. No entanto, quando o *APC* está mutado, os níveis de β-catenina se elevam e o Wnt é ativado. A hiperexpressão do Wnt leva à ativação dos genes-alvo Wnt como a ciclina D1 e a *Myc*, que estimulam a proliferação celular e a formação tumoral.[35]

As mutações mais precoces na sequência adenoma-carcinoma ocorrem no gene *APC*. A alteração fenotípica mais precoce presente é conhecida como *formação aberrante da cripta*, e as aberrações genéticas mais consistentes dentro destas células são proteínas anormalmente curtas, conhecidas como truncagens do *APC*. A maioria das perturbações clinicamente relevantes no *APC* são mutações de truncagem criadas pela transcrição inapropriada de códons de terminação prematura.

Uma mutação de truncagem *APC* de linhagem germinativa é responsável pela doença hereditária autosssômica dominante, a polipose adenomatosa familiar, PAF. Trinta por cento dos casos de PAF são mutações de novo da linhagem germinativa e, portanto, os pacientes apresentam-se sem histórico familiar da doença. A PAF é rara, com uma incidência estimada de 1/8.000 nos Estados Unidos, ocorrendo sem predileção sexual. Ela classicamente se caracteriza por mais de 100 pólipos adenomatosos presentes no cólon e no reto. Estes pólipos, frequentemente chegando a milhares, quase sempre se manifestam por volta do final da segunda ou início da terceira década de vida (Fig. 50-44). Pelo fato de alguns destes pólipos prosseguirem ao longo da sequência adenoma-carcinoma, a maioria dos pacientes com PAF morrerá de câncer de cólon por volta da quinta década de vida, na ausência de uma intervenção cirúrgica. A PAF é de grande interesse para aqueles que estudam o câncer colorretal esporádico, pois as mutações de truncagem *APC* similares às encontradas nos pacientes *APC* ocorrem em 85% dos cânceres colaterais esporádicos.

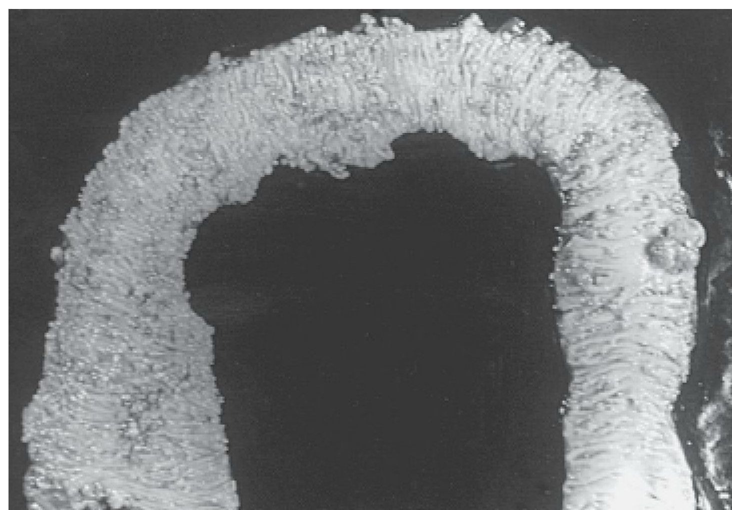


Figura 50-44 **Polipose adenomatosa familiar, aparência macroscópica. O cólon foi aberto longitudinalmente, expondo a mucosa. Milhares de pequenos pólipos são visualizados através do cólon (note o grande do lado esquerdo).** (Cortesia de M. Markowitz Haber, MD, Hahnemann University Hospital.)

A maior parte das mutações de truncagem *APC* ocorre na *região de agrupamento mutacional do gene*, uma área responsável pela ligação da β-catenina. No entanto, existem correlações entre o genótipo e o fenótipo com mutações em outras regiões do gene. Por exemplo, mutações próximas à extremidade 5' do gene produzem uma proteína truncada e muito curta que causa a síndrome conhecida como *PAF atenuada* ou PAFA. Estes pacientes geralmente têm muito menos do que centenas de pólipos geralmente associados a PAF, e a doença apresenta uma tendência a poupar o reto.

A PAF clássica caracteriza-se pelas mutações de truncagem que ocorrem no gene do códon 1250 ao códon 1464. As mutações que ocorrem mais distantes ao longo do gene na direção da extremidade 3' são bastante raras e mais provavelmente resultam em um fenótipo muito mais atenuado ou em nenhuma anormalidade detectável (Fig. 50-45).

A variabilidade do fenótipo PAF também é expressa pela presença ou ausência das manifestações extra-intestinais da doença. No passado, o termo *síndrome de Gardner* era usado para descrever a coexpressão de pólipos adenomatosos colônicos profusos, juntamente com osteomas da mandíbula e do crânio, tumores desmoides do mesentério e neoplasias periampulares.

Muitos outros distúrbios associados foram subsequentemente descritos, como os tumores papilares da tireoide, meduloblastomas, pólipos fúndicos gástricos hipertróficos e a hipertrofia congênita do epitélio retiniano pigmentado da íris (HCERPI). A expressão das manifestações extra-intestinais da PAF é dependente da localização da mutação, com a grande maioria destes sinais observados apenas quando a truncagem ocorre em uma área muito pequena da região de agrupamento mutacional.

Outra mutação *APC* implicada em aproximadamente 25% dos cânceres colorretais que afligem os descendentes de judeus asquenazes é a mutação de ponto I1307, causada pela substituição de uma lisina pela isoleucina no códon 1307. Inicialmente, supôs-se que este fosse um polimorfismo genético — uma substituição que não afetava a estrutura da proteína. No entanto, agora, ela é reconhecida como provavelmente a causa mais importante de câncer colorretal familiar nesta população.

Mutações de *MYH* e Polipose Associada a *MYH*

Recentemente, várias famílias foram caracterizadas com um fenótipo assemelhando-se ao de FAP ou AFAP, mas sem um defeito do gene *APC* descoberto. Em 2002, foi publicado um relato de uma família galesa ("família N") com herança recessiva evidente de múltiplos pólipos colorretais e um câncer. Na análise do tumor *APC*, foram encontradas mutações somáticas frequentes caracterizadas por substituições G:C a T:A tipicamente causadas por lesão oxidativa do DNA. Os outores descobriram que os membros da família afetados tinham duas mutações distintas no gene *MYH*, um gene responsável por reparo-excisão de base e usado para reparar a lesão oxidativa do DNA. Das várias pesquisas subsequentes de parentes com câncer colorretal familiar ou padrões de herança de pólipos, ficou claro que existem múltiplas mutações de *MYH*, e podem coexistir no mesmo paciente.[36] A mutação tem sido caracterizada em populações no norte da Europa, Índia e Paquistão, parece afetar a produção de pólipos e tumores promovendo defeitos de *APC*, e é denominada *polipose associada a MYH* (PAM). Embora a proporção de cânceres colorretais atribuível a mutações de *MYH* de linhagem germinativa seja desconhecida, todos os pacientes com mutações bialélicas de *MYH* estão

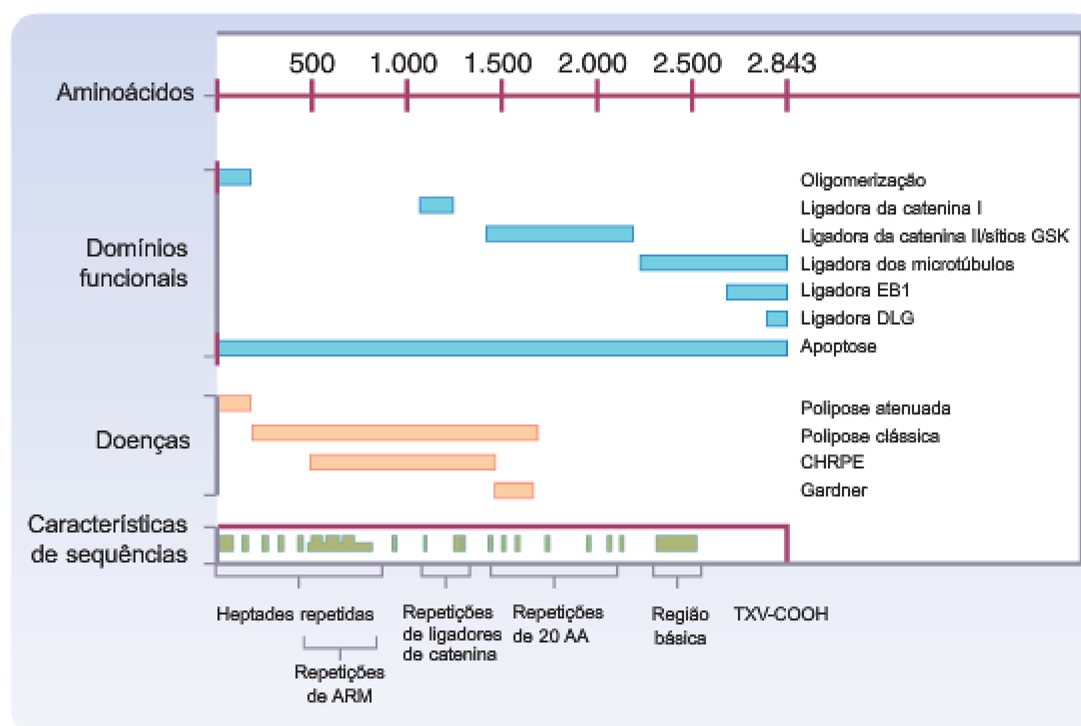


Figura 50-45 Propriedades funcionais e patogênicas do *APC*. O APC é uma proteína heterodímera de 2.843 aminoácidos em comprimento. A figura apresenta os domínios funcionais do APC esquematicamente como barras *azuis* onde as mutações regionais resultam em perda da ligação proteica, conforme descrito na coluna da direita da figura. As mutações nestas regiões resultam em truncagem que pode afetar a estrutura celular e a sinalização celular, como a incapacidade de ligar cateninas e a interferência com a ligação de microtúbulos. Os processos celulares como a apoptose são afetados pelas mutações que ocorrem em muitos sítios ao longo do gene. Alguns efeitos mutacionais são desconhecidos, como aqueles que previnem a ligação EB1 e DLG (proteínas com funções obscuras). As doenças são, da mesma maneira, apresentadas por barras *esverdeadas*. As mutações dentro das regiões apresentadas resultam nos fenótipos doentes descritos na coluna à direita, inclusive a polipose atenuada, a polipose clássica, a hipertrofia congênita do epitélio de pigmento da retina (CHRPE), e a síndrome de Gardner (manifestações extra-intestinais da polipose adenomatosa familiar). (De Kinzler KW, Volgestein B: Lessons from hereditary colorectal cancer. Cell 87:159-170, 1996.)

sob maior risco de câncer colorretal. Maiores números de pólipos (100-1.000) e mesmo manifestações extracolônicas como adenomas duodenais são associados à presença de mais de uma mutação de *MYH* de linhagem germinativa em um único paciente.[36]

É evidente que o fenótipo da PAM é altamente variável e que o tratamento clínico, por enquanto, deve seguir orientações previamente estabelecidas para FAP e AFAP. A operação nos portadores que têm pólipos é IPAA ou anastomose ileorretal, dependendo do estado do reto. A vigilância colonoscópica e duodenal a cada 1 ou 2 anos para aqueles com mutações bialélilcas se justifica dada a incerteza da história natural da doença.

Ainda não está claro se heterozigotos correm maior risco de câncer colorretal; todos os filhos daqueles com a doença podem ser razoavelmente assegurados de que são herterozigotos a menos que tenham múltiplos pólipos (um evento extremamente improvável). Entretanto, é certo que os pacientes com PAM necessitam ser distinguidos daqueles com FAP ou AFAP porque isso implica maior risco em parentes que na prole. Para aqueles com mutações bialélicas, a companheira também pode ser testada no improvável evento de ambos os esposos possuírem um alelo de *MYH* recessivo.[37]

O gene supressor tumoral mais frequentemente mutado na neoplasia humana é o *p53* (*TP53*), localizado no cromossomo 17p. As mutações no *p53* estão presentes em 75% dos cânceres colorretais e ocorrem bastante tardiamente na sequência adenoma/carcinoma. Sob condições normais, o *p53* age pela indução da apoptose, em resposta ao dano celular, ou por causar uma parada do ciclo celular G_1, permitindo que ocorram os mecanismos de reparo do DNA. Uma das características do *p53* mutado é que ele é incapaz de ativar o gene *BAX* a induzir apoptose. Pelo seu papel na regulação da apoptose, o *p53* é conhecido como o *guardião do genoma*. A minoria dos pacientes com câncer colorretal que tem um *p53* intacto nos seus tumores pode ter uma vantagem na sobrevida. Vários estudos recentes indicaram uma importância prognóstica que pode estar relacionada com o *status p53* do tumor.[38]

Numerosos genes do cromossomo 18q foram implicados no câncer colorretal, inclusive o *SMAD2*, o *SMAD4* e o *CDD*. As proteínas SMAD estão envolvidas na via de transdução do sinal TGFβ. O *SMAD2* e o *SMAD4* estão mutados em 5% a 10% dos cânceres colorretais esporádicos. O *DCC* é codificado por um gene grande e está envolvido nas inter-relações célula a célula ou célula-matriz. Não está claro como o *DCC* está diretamente envolvido na neoplasia colorretal. O *DPC4* é um gene adjacente ao *DCC* e pode ser o gene de supressão tumoral deletado nas mutações 18q.

Genes de Reparo de Não Pareamento

Os genes de reparo de não-pareamento (*MMR*) são denominados genes *guardiões*, devido ao seu papel importante no policiamento da integridade do genoma e da correção nos erros de replicação do DNA. Os genes *MMR* que sofrem uma perda de função contribuem para a carcinogênese pela aceleração da progressão tumoral. As mutações nos genes *MMR* (como a *MHL1h*, *MSH2h*, *MSH3h*, *PMS1h*, *PMS2h* e *MSH6h*) resultam na síndrome de câncer colorretal não polipótico hereditário (CCNPH). Aproximadamente 3% dos cânceres colorretais nos Estados Unidos são causados pelo CCNPH. As mutações nos genes *MMR* produzem instabilidade de microssatélites. Os microssatélites são sequências repetitivas de DNA que parecem estar randomicamente distribuídas ao longo do genoma. A estabilidade destas sequências é uma boa medida da integridade geral do genoma. As mutações do gene *MMR* resultam em erros na fase S, onde o DNA é recém-sintetizado e copiado. Existe instabilidade de microssatélite em 10% a 15% dos tumores esporádicos e em 95% dos tumores em pacientes com CCNPH. Mesmo assim, apenas 50% dos pacientes com o diagnóstico de CCNPH apresentam mutações *MMR* prontamente identificáveis.

Oncogenes

Os protooncongenes são genes que produzem proteínas que promovem o crescimento e a proliferação celular. As mutações nos protooncogenes tipicamente produzem um ganho de função e podem ser causadas pela mutação em apenas um de dois alelos. Após a mutação, o gene é chamado *oncogene*. A hiperexpressão destes genes orientados para o crescimento contribui para a proliferação descontrolada das células associadas ao câncer. Os produtos do oncogene podem ser divididos em categorias. Por exemplo, os fatores de crescimento (TGFβ, EGF, fator de crescimento semelhante à insulina); os receptores do fator de crescimento (*erbB2*), os transdutores de sinais (*src*, *abl*, *ra*) e os protooncogenes nucleares e os fatores de transcrição (*myc*) são todos produtos de oncogenes que parecem ter um papel no desenvolvimento da neoplasia colorretal. O protooncogene *ras* está localizado no cromossomo 12, e supõe-se que as mutações ocorram bem precocemente na sequência adenoma-carcinoma. O *ras* mutado foi encontrado nos focos de criptas aberrantes, assim como nos pólipos adenomatosos. O *ras* ativado leva a uma atividade constitutiva da proteína que estimula o crescimento celular. Cinquenta por cento dos cânceres de cólon esporádicos possuem mutações *ras*, e estudos em andamento dos inibidores da farnesil-transferase, que bloqueiam um passo na modificação *ras* pós-translacional, podem ser terapeuticamente promissores.[35]

A Sequência Adenoma-Carcinoma

A sequência adenoma-carcinoma agora é reconhecida como o processo pelo qual a maioria dos carcinomas colorretais se desenvolve. Observações clínicas e epidemiológicas há muito tempo têm sido citadas para corroborar a hipótese de que os carcinomas colorretais evoluem através de uma progressão de pólipos benignos até o carcinoma invasivo, e a elucidação das vias genéticas para o câncer descritas previamente confirmaram a validade desta hipótese. No entanto, antes que a gênese molecular do câncer colorretal fosse apreciada, houve uma considerável controvérsia se o câncer colorretal surge de novo ou evolui de um pólipo que inicialmente era um precursor benigno. Apesar de haver alguns poucos casos documentados de minúsculos cânceres colônicos reaparecendo da mucosa normal, estes casos são raros, e a validade da sequência adenoma-carcinoma é agora aceita por quase todas as autoridades. As observações históricas que levam à hipótese são de interesse, devido às implicações terapêuticas implícitas em uma compreensão da sequência adenoma-carcinoma. As observações que proporcionam um apoio a hipótese incluem o seguinte:

- Constata-se que os adenomas maiores abrigam o câncer com mais frequência do que os menores e, quanto maior o pólipo, maior o risco de câncer. Enquanto as características celulares do pólipo são importantes, com os adenomas vilosos acarretando um risco maior do que os adenomas tubulares, o tamanho de cada pólipo também é importante. O risco de câncer em um adenoma tubular menor que 1 cm em diâmetro é de menos de 5%, enquanto o risco de câncer em um adenoma tubular com mais de 2 cm é de 35%. Um adenoma viloso maior que 2 cm acarreta uma chance de 50% de conter um câncer.
- Encontra-se tecido adenomatoso benigno residual na maioria dos cânceres colorretais invasivos, sugerindo a progressão de câncer das células benignas remanescentes para as predominantemente malignas.

- Observou-se que os pólipos benignos podiam evoluir para neoplasia. Houve relatos de observações diretas dos pólipos benignos que não foram removidos progredindo ao longo do tempo para malignidade.
- Os adenomas colônicos ocorrem com mais frequência em pacientes que têm câncer colorretal. Quase um terço de todos os pacientes com câncer colorretal apresentará um pólipo colorretal benigno.
- Os pacientes que desenvolvem adenomas apresentam um risco aumentado de desenvolver câncer colorretal.
- A remoção dos pólipos diminui a incidência de câncer. Os pacientes com pequenos adenomas apresentam um risco 2,3 vezes maior de câncer após a remoção do pólipo comparado com um aumento de 8 vezes na incidência de câncer colorretal, em pacientes com pólipos que não se submeteram à polipectomia.
- As populações sob alto risco de câncer colorretal também apresentam uma elevada prevalência de pólipos colorretais.
- Os pacientes com polipose adenomatosa familiar desenvolverão câncer colorretal em praticamente 100% das vezes, na ausência de uma intervenção cirúrgica. Os adenomas que caracterizam esta síndrome são histologicamente os mesmos que os adenomas esporádicos.
- O pico de incidência para a descoberta dos pólipos colorretais benignos é de 50 anos. O pico de incidência para o desenvolvimento do câncer colorretal é de 60 anos de idade. Isto sugere um intervalo de tempo de dez anos para a progressão de um pólipo adenomatoso para um câncer. Estimou-se que um pólipo maior do que 1 cm tem um risco de câncer de 2,5% em cinco anos, 8% em dez anos e 24% em 20 anos.

Essas observações e os estudos de biologia molecular comprovam que a mucosa colônica progride ao longo de estádios até o desenvolvimento eventual de um câncer invasivo. As células epiteliais colônicas perdem a sua progressão normal para a maturidade e a morte celular e desenvolvem a proliferação de uma maneira descontrolada. Assim, as células acumulam-se na superfície do lúmen intestinal como um pólipo. Com maior proliferação e uma desorganização celular aumentada, as células estendem-se através da muscular da mucosa para tornarem-se um carcinoma invasivo. Mesmo no estádio avançado, o processo da carcinogênese colorretal em geral acompanha uma sequência ordenada de invasão da muscular da mucosa, do tecido pericólico, linfonodos e, finalmente, metástases à distância (Figs. 50-46 e 50-47).

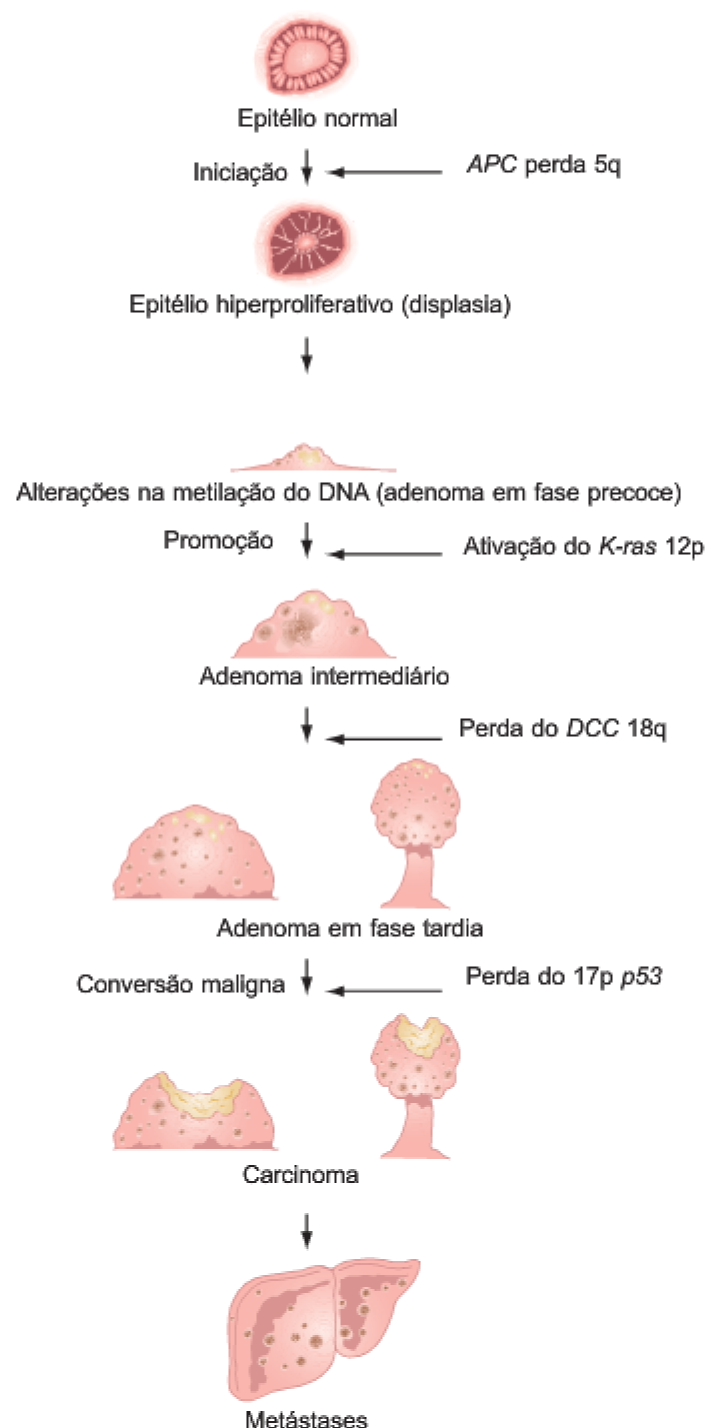


Figura 50-46 **Modelo de carcinogênese colorretal.** (Modificado de Corman ML [ed]: Colon and Rectal Surgery, 4th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998, p. 593; depois Fearon ER, Volgelstein B: A genetic model of colorectal cancer tumorigenesis. Cell 61:759, 1990. Com permissão.)

Pólipos Colorretais

Um pólipo colorretal é qualquer massa que se projeta o lúmen do intestino, acima da superfície do epitélio intestinal. Os pólipos que aparecem da superfície mucosa, geralmente, são classificados pela sua aparência macroscópica como pediculados (com uma haste) (Fig. 50-48) ou sésseis (achatados, sem uma haste) (Fig. 50-49). Eles são classificados pela sua aparência histológica como adenoma tubular (com glândulas tubulares ramificadas), adenoma viloso (com longas projeções digitiformes do epitélio superficial) (Fig. 50-50) ou adenoma tubuloviloso (com elementos de ambos os padrões celulares). O pólipo benigno mais comum é o adenoma tubular, que perfaz 65% a 80% de todos os pólipos removidos. Cerca de 10% a 25% dos pólipos são tubulovilosos e 5% a 10% são adenomas vilosos. Os adenomas tubulares são com maior frequência pediculados, e os adenomas vilosos são mais comumente sésseis. O grau de atipia celular é variável, mas em geral há menos atipia nos adenomas tubulares e encontra-se grande atipia ou displasia (alterações celulares pré-cancerosas) com mais frequência nos adenomas vilosos. A incidência de carcinoma invasivo encontrado em um pólipo depende do tamanho e do tipo histológico do pólipo. Conforme mencionado, há menos de 5% de incidência de carcinoma em um pólipo adenomatoso menor que 1 cm, enquanto há uma possibilidade de 50% de que um adenoma viloso maior que 2 cm contenha um câncer.

O tratamento do pólipo adenomatoso ou viloso é a remoção, geralmente pela colonoscopia. A presença de qualquer lesão polipoide é uma indicação para colonoscopia e polipectomia, se exequível. Os pólipos pediculados são removidos por uma alça passada através de um colonoscópio, enquanto os pólipos sésseis (achatados) apresentam problemas técnicos com esta

Figura 50-47 Carcinoma de cólon, aparência microscópica. **A,** Glândulas neoplásicas apresentam-se com estroma desmoplástico. **B,** Glândulas neoplásicas na região da superfície ulcerada. **C,** Glândulas neoplásicas com extensa necrose central presente no interior do estroma desmoplástico. (Cortesia de M. Markowitz Haber, MD, Hahnemann University Hospital.)

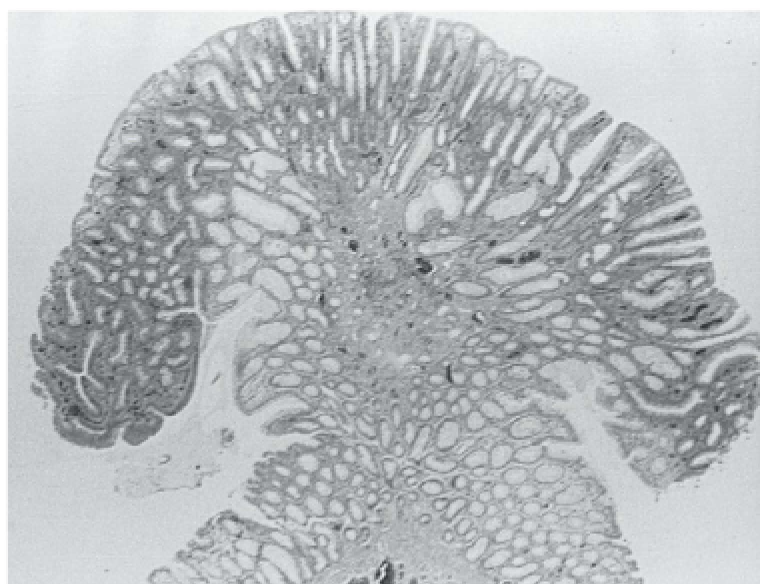


Figura 50-48 Pólipo adenomatoso pediculado, aparência microscópica em magnificação de baixa potência. A cabeça do pólipo é revestida com o epitélio displásico, enquanto a haste é revestida com o epitélio não displásico. (Cortesia de M. Markowitz Haber, MD, Hahnemann University Hospital.)

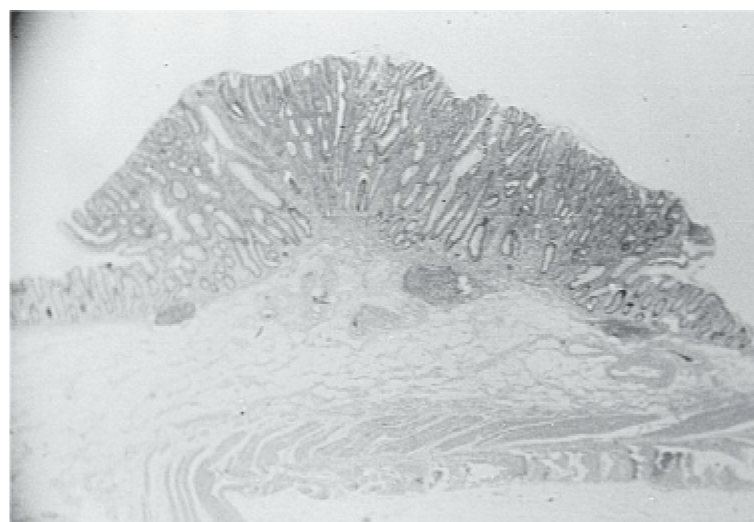


Figura 50-49 Pólipo adenomatoso séssil, aparência microscópica em magnificação de baixa potência. Este pequeno adenoma tubular é chamado *séssil* devido à sua base larga, à preservação da muscular da mucosa subjacente e à ausência de uma haste. (Cortesia de M. Markowitz Haber, MD, Hahnemann University Hospital.)

Figura 50-50 Adenoma viloso. Esta fotomicrografia revela as projeções digitiformes que dão a aparência de vilos. (Cortesia de M. Markowitz Haber, MD, Hahnemann University Hospital.)

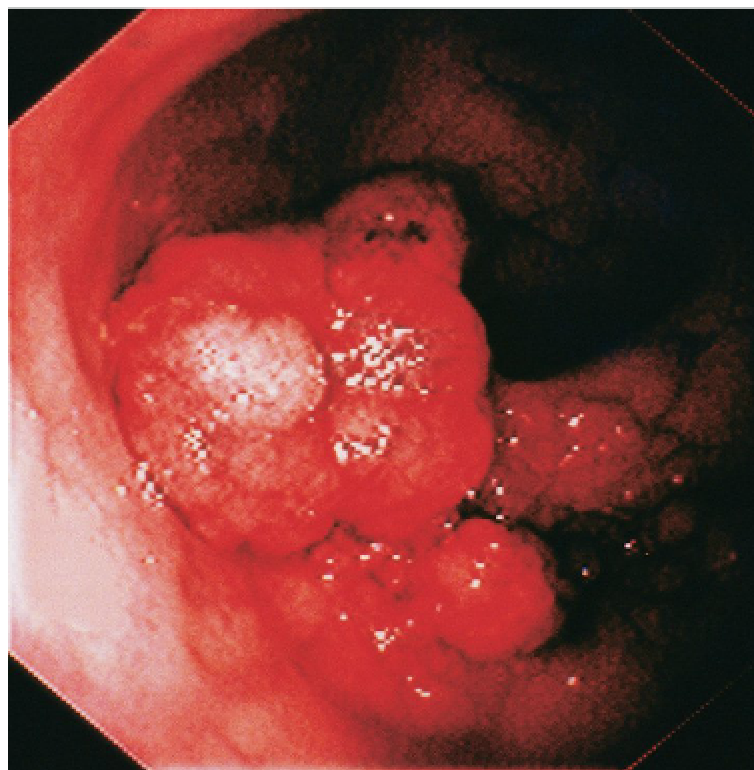


Figura 50-51 Visualização colonoscópica de um pólipo séssil. Este pólipo demonstrou ser um carcinoma após ter sido removido por ressecção segmentar.

técnica, devido ao risco de perfuração associado à técnica de alça. Apesar de ser exequível elevar o pólipo séssil da muscular subjacente com a injeção de solução salina, permitindo uma excisão endoscópica subsequente, a maioria das lesões sésseis requer colectomia segmentar para a sua remoção completa (Fig. 50-51).

Conforme já descrito, os pólipos adenomatosos devem ser considerados como precursores do câncer; e o câncer que surge em um pólipo exige uma conduta cuidadosa, para assegurar a adequação do tratamento. O *carcinoma invasivo* representa uma situação na qual as células malignas se estendem através da muscular da mucosa do pólipo, ou lesão pediculada ou séssil. O carcinoma confinado à muscular da mucosa não se metastatiza, e as anormalidades celulares devem ser descritas como atipia. A excisão completa deste tipo de pólipo é o tratamento adequado.

Se o carcinoma invasivo penetra a muscular da mucosa é necessária a consideração do risco das metástases para os linfonodos e da recorrência local para determinar se é necessária uma ressecção mais extensa. Haggitt e colaboradores[39] propuseram uma classificação para pólipos contendo câncer de acordo com a profundidade da invasão conforme a seguir (Fig. 50-52):

- Nível 0: Carcinoma não invade a muscular da mucosa (carcinoma *in situ* ou carcinoma intramural).
- Nível 1: Carcinoma invade através da muscular da mucosa para dentro da submucosa, mas é limitado à cabeça do pólipo.
- Nível 2: Carcinoma invade o nível do colo do pólipo (junção entre a cabeça e a haste).
- Nível 3: Carcinoma invade qualquer parte da haste.
- Nível 4: Carcinoma invade para dentro da submucosa da parede do intestino abaixo da haste do pólipo, mas acima da muscular própria.

Por definição, todos os pólipos sésseis com carcinoma invasivo são nível 4 pelos critérios de Haggitt.

Se um pólipo contém um carcinoma invasivo pouco diferenciado histologicamente ou se há células cancerosas observadas nos espaços linfovasculares, existe uma chance de mais de 10% de metástases, e estas lesões devem ser tratadas agressivamente.

Um pólipo pedunculado com invasão para níveis 1, 2 e 3 tem baixo risco de metástase para linfonodo ou recidiva local, e a excisão completa do pólipo é adequada se os fatores prognósticos deficientes mencionados não estiverem presentes. Um pólipo séssil contendo câncer invasivo tem no mínimo uma chance de 10% de metástase para linfonodos regionais, caso lesão seja bem ou moderadamente diferenciada, não haja invasão linfovascular, a lesão tenha sido completamente excisada, a profundidade de invasão pelo câncer pode proporcionar informação prognóstica útil. Há um alto risco de metástase para linfonodo a distância associado a cânceres sésseis no reto, e essas lesões devem ser tratadas agressivamente.

Os pólipos hiperplásicos são os pólipos colônicos mais comuns, mas costumam ser muito pequenos e compostos de células mostrando desmaturação e hiperplasia. Os pequenos e diminutos pólipos foram considerados como de natureza benigna, sem nenhum potencial neoplásico. A aparência histológica destes pólipos é serrilhada (Fig. 50-53). Noventa por cento têm menos de 3 mm, e estas lesões diminutas em geral não são consideradas como portadoras de potencial maligno. No entanto, as alterações adenomatosas podem ser encontradas nos pólipos hiperplásicos, e por esta razão eles devem ser excisados para o exame histológico. Recentemente, estes adenomas serrilhados foram observados como associados ao desenvolvimento de cânceres que predominam no lado direito do cólon, com mais frequência nas mulheres idosas e tabagis-

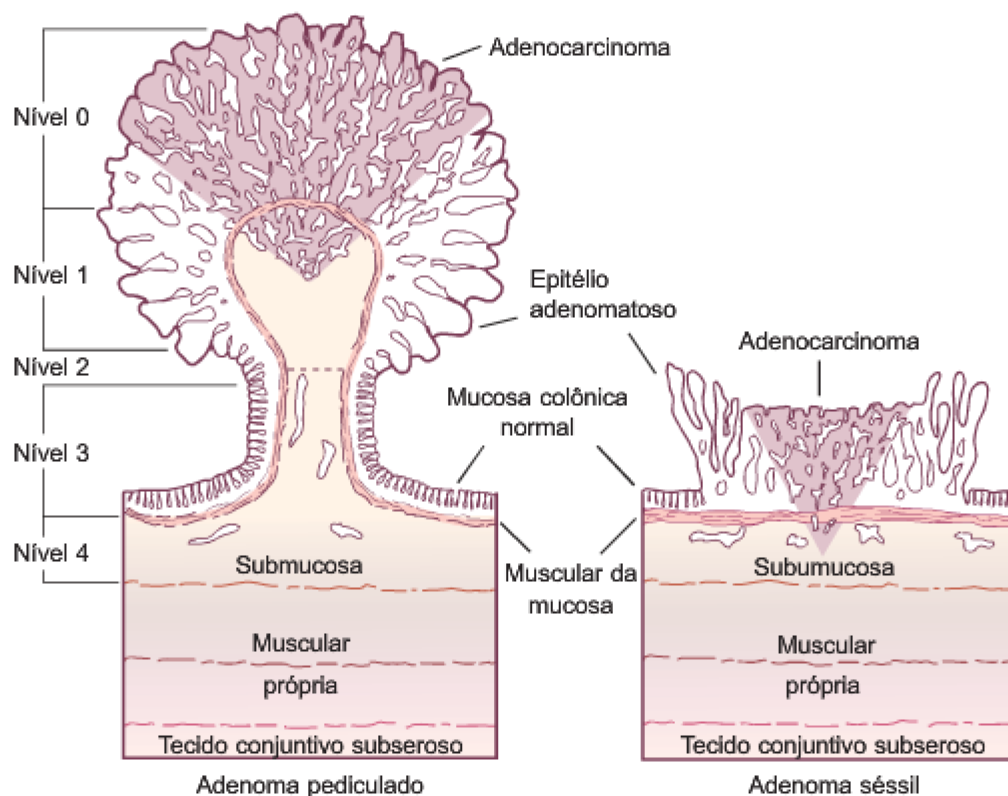


Figura 50-52 **Pontos de referência anatômicos de adenomas pediculados e sésseis.** (De Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, et al: Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: Implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. Gastroenterology 89:328-336, 1985.)

tas. Os adenomas serrilhados parecem estar associados à instabilidade de microssatélite dos defeitos nos mecanismos de reparo do DNA.[40]

Síndromes de Câncer Hereditário

A síndrome de Peutz-Jeghers é uma síndrome autossômica dominante, caracterizada pela combinação de pólipos hamartomatosos do trato intestinal e hiperpigmentação da mucosa bucal, dos lábios e dos dígitos (Tabela 50-4). Os defeitos na linhagem germinativa no gene supressor tumoral serina/treonina cinase 11 (*STK11*) estão implicados nesta doença rara, hereditária, de maneira autossômica dominante. Apesar de a síndrome ter sido descrita por Hutchinson, pela primeira vez, em 1896, descrições subsequentes em separado feitas por Peutz e depois por Jeghens, na década de 1940, levaram ao reconhecimento da patologia. A síndrome está associada a um aumento no risco de câncer (2% a 10%) do trato intestinal, do estômago até o reto. Ocorre também risco aumentado de malignidades extra-intestinais, como o câncer da mama, do ovário, da cérvice, das trompas uterinas (de Falópio), da tireoide, do pulmão, da vesícula biliar, dos ductos biliares, do pâncreas e dos testículos.

Os pólipos podem causar sangramento ou obstrução intestinal (pela intussuscepção). Se for necessária uma operação para estes sintomas, deve-se fazer uma tentativa de remover o máximo possível de pólipos com o auxílio de uma endoscopia e uma polipectomia intra-operatória. Qualquer pólipo maior do que 1,5 cm deve ser removido, se possível. É razoável realizar colonoscopia a cada dois anos, e rastreamento periódico para presença de malignidades da mama, da cérvice, do ovário, dos testículos, do estômago e do pâncreas.

Os pólipos juvenis são pólipos benignos compostos de dilatações císticas de estruturas glandulares dentro do estroma fibroblástico da lâmina própria. Eles são relativamente incomuns mas; ainda assim, podem causar sangramento ou intussuscepção. Por estas razões devem ser tratados pela remoção endoscópica.

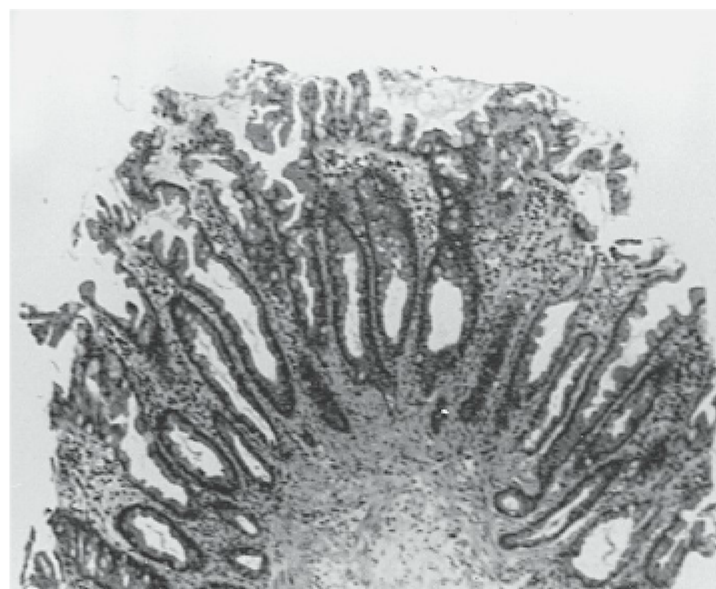


Figura 50-53 **Pólipo hiperplásico. Glândulas tubulares alongadas são revestidas pelo epitélio com um citoplasma róseo abundante e uma aparência em tufo, observada predominantemente na superfície e na porção luminar da glândula. Isto proporciona às glândulas um aspecto serrilhado ou em dentes de serra.** (Cortesia de M. Markowitz Haber, MD, Hahnemann University Hospital.)

A polipose do colo múltipla é uma síndrome autossômica dominante com alta penetrância que acarreta um risco aumentado de câncer, tanto gastrointestinal quanto extraintestinal. A síndrome costuma ser detectada devido ao sangramento GI, intussuscepção ou hipoalbuminemia associada à perda de pro-

teínas através do intestino. Os pólipos juvenis nesta síndrome são predominantemente hamartomas, mas estes últimos podem conter elementos adenomatosos, e pólipos adenomatosos também são comuns. Ocorre um aumento no risco de câncer nos indivíduos afetados, com um potencial de malignidade de pelo menos 10% em pacientes com pólipos juvenis múltiplos. Supõe-se que as mutações no gene supressor tumoral *SMAD4* causem mais de 50% dos casos relatados.

Em pacientes com um número relativamente pequeno de pólipos juvenis, deve ser realizada a polipectomia endoscópica. No entanto, os pacientes com pólipos numerosos devem ser tratados com colectomia abdominal, anastomose ileorretal e vigilância endoscópica frequente do reto. Se a forma difusa de polipose envolver a mucosa retal, deve-se considerar uma proctocolectomia de restabelecimento com anastomose do bolsão ileal.

O PAF é a síndrome de polipose hereditária prototípica. A descoberta do gene responsável pela transmissão da doença, o gene *APC* (adenomatose *polyposi coli*), localizado no cromossomo 5q21, atrasou-se em relação às primeiras descrições dos casos de PAF em um século. Em 1863, Virchow relatou um menino de 15 anos com múltiplos pólipos colônicos. Em 1882, Cripps descreveu a ocorrência de numerosos pólipos colônicos em múltiplos membros de uma família. Em 1927, Cockayne demonstrou que a PAF era geneticamente transmitida de uma maneira autossômica dominante. Dukes foi o primeiro a registrar alguma forma de registro tumoral familiar, que ele relatou com Lockhart-Mummery, em 1930. Durante todo o século XX muitos relatos descreveram diversas manifestações extraintestinais associadas a PAF. Em 1986, Lemuel Herrera demonstrou que a anomalia genética subjacente era uma mutação do gene *APC*.

A expressão comum da síndrome é a presença invariável de múltiplos pólipos colônicos, a ocorrência frequente de pólipos gástricos, duodenais e periampulares e a associação ocasional de manifestações extraintestinais, inclusive cistos epidermoides, tumores desmoides no abdome, osteomas e tumores cerebrais. Ocorrerão pólipos gástricos e duodenais em aproximadamente metade dos indivíduos afetados. A maior parte dos pólipos gástricos representa uma hiperplasia das glândulas fúndicas, em vez de pólipos adenomatosos, e apresentam um potencial limitado de malignidade. No entanto, os pólipos duodenais são adenomatosos e devem ser considerados como pré-malignos. Os pacientes com PAF apresentam risco aumentado de câncer ampular. Os pólipos adenomatosos e o câncer também foram encontrados no jejuno e no íleo dos pacientes com PAF. Malignidades extraintestinais raras em pacientes com PAF incluem os cânceres dos ductos biliares extra-hepáticos, da vesícula biliar, do pâncreas, das adrenais, da tireoide e do fígado. Um marcador interessante para o PAF é a hipertrofia congênita do epitélio pigmentar retiniano (HCEPR), que pode ser detectada pela oftalmoscopia indireta, em cerca de 75% dos indivíduos afetados.

O gene é expresso em 100% dos pacientes com a mutação. A dominância autossômica resulta em expressão em 50% dos descendentes. Há um histórico familiar negativo em 10% a 20% dos indivíduos afetados que aparentemente adquirem a síndrome como resultado de uma mutação espontânea. Todos os pacientes com o gene defeituoso desenvolverão câncer de cólon, se deixados sem tratamento. A média de idade para a detecção de um novo paciente com PAF é 29 anos. A média de idade de um paciente no qual se detectou recentemente um câncer colorretal relacionado com o PAF é de 39 anos. As síndromes de polipose com epônimos agora são reconhecidas como pertencentes ao distúrbio de PAF, inclusive a síndrome de Gardner (pólipos colônicos, cistos de inclusão epidermoide, osteomas) e a síndrome de Turcot (pólipos colônicos e tumores cerebrais).

Em geral, os osteomas estão presentes e são proeminências palpáveis no crânio, mandíbula e tíbia dos indivíduos com PAF. Eles são quase sempre benignos. As radiografias do maxilar e da mandíbula podem revelar cistos ósseos, molares supranumerários e impactados ou dentes congenitamente ausentes. Os tumores desmoides podem se apresentar no retroperitônio e na parede abdominal dos pacientes afetados, em geral após uma intervenção cirúrgica. Estes tumores raramente metastatizam, mas com frequência são localmente invasivos e a invasão direta dos vasos mesentéricos, dos ureteres ou das paredes do intestino delgado pode resultar em morte.

O tratamento cirúrgico dos pacientes com PAF é direcionado à remoção de toda a mucosa colônica e retal afetada. A proctocolectomia de restabelecimento com bolsão ileal e anastomose (ABIA) tornou-se a operação mais recomendada. O procedimento costuma ser acompanhado de uma mucosectomia retal distal, para assegurar que toda a mucosa colônica pré-maligna seja removida e que a ABIA seja confeccionada entre o bolsão ileal e a linha denteada do canal anal. Os pacientes que se submetem a este procedimento devido à PAF apresentam um melhor resultado funcional do que os pacientes similarmente tratados para a colite ulcerativa, pois a incidência de inflamação no bolsão ileal (bolsite) é muito menor em pacientes com PAF do que nos pacientes com colite ulcerativa.

Uma abordagem alternativa, a colectomia abdominal total com anastomose ileorretal era empregada frequentemente antes do desenvolvimento da técnica de ABIA, com certas vantagens. Se um paciente com PAF apresenta relativamente poucos pólipos no reto, deve-se considerar esta opção. O cólon é ressecado e confecciona-se uma anastomose entre o íleo e o reto. Tecnicamente, esta é uma operação mais simples de ser realizada e evita-se uma dissecção pélvica. Isto elimina a complicação potencial de lesão aos nervos autonômicos que poderiam resultar em impotência. Além disso, há teoricamente menos risco de uma deiscência da anastomose ileorretal, de confecção relativamente simples na cavidade peritoneal, comparada com a longa linha de sutura (ou de grampos) necessária para formar o bolsão ileal e então para confeccionar a anastomose entre o bolsão ileal e o ânus.

Um argumento adicional a favor da colectomia abdominal e a anastomose ileorretal é a observação de que o sulindac e o celecoxib causam a regressão dos pólipos adenomatosos em alguns pacientes com PAF.[41] As desvantagens são que o reto permanece sob alto risco de formação de novos pólipos pré-cancerosos, um exame proctoscópico é necessário a cada seis meses, para detectar e eliminar qualquer novo pólipo, e há um risco definitivamente aumentado de câncer do reto com o passar do tempo.

Sugeriu-se que o teste genético pode ajudar a se tomar a decisão entre a proctocolectomia de restabelecimento com ABIA e uma colectomia abdominal com anastomose ileorretal. Observou-se que o risco de câncer retal é quase três vezes maior em pacientes com PAF com uma mutação após o códon 1250 do que em pacientes com mutações antes deste códon. Este fato pode influenciar a decisão de oferecer-se uma colectomia abdominal com anastomose ileorretal para pacientes cujas mutações ocorrem proximais ao códon 1250, se o exame proctoscópico não revelar pólipos ou só houver poucos pólipos no reto.

Os pacientes que optaram por ser tratados pela colectomia abdominal com a anastomose ileorretal devem saber que o risco de desenvolvimento de câncer retal é real e demonstrou ser de 4%, 5,6%, 7,9% e 25% em 5, 10, 15 e 20 anos após a operação, respectivamente.[42] Embora o sulindac e o celecoxib possam produzir uma regressão parcial dos pólipos, é necessária uma vigilância semi-anual da mucosa retal, e aproximadamente um terço dos pacientes tratados pela colectomia abdominal e a anastomose ileorretal desenvolverá uma polipose extensa do reto que precisará de uma protectomia (e ileostomia ou ABIA) em 20 anos.

Texto continua na pág. 1318

Tabela 50-4 Síndromes de Câncer Hereditárias

	SÍNDROMES ADENOMATOSAS POLIPOIDES HEREDITÁRIAS		SÍNDROMES DE POLIPOSES HAMARTOMATOSAS HEREDITÁRIAS			
CÂNCER DE CÓLON NÃO POLIPOIDE HEREDITÁRIO	**Polipose Adenomatosa Familiar/Síndrome de Gardner**	**Síndrome de Turcot**	**Doença de Cowden**	**Polipose Juvenil Familiar**	**Síndrome de Peutz-Jeghens**	**Síndrome de Ruvalcaba Myhre-Smith (Síndrome de Bannayan-Zonana)**
Características GI						
Pequeno número de pólipos colorretais	Centenas a milhares de pólipos colorretais; adenomas duodenais e pólipos gástricos, geralmente das glândulas do fundo	Pólipos colorretais que podem ser poucos ou assemelharem-se a polipose adenomatosa familiar clássica	Pólipos mais comumente afetam o cólon e o estômago	Pólipos juvenis principalmente no cólon, mas ao longo de todo o trato GI Definido pela presença de $\geq$ 10 pólipos juvenis	Um pequeno número de pólipos ao longo do trato GI, porém mais comum no intestino delgado	Pólipos GI hamartomatosos, geralmente lipomas, hemangiomas ou linfangiomas
Outras Características Clínicas						
Variante de Muir-Torre: adenomas sebáceos, queratoacantomas, epiteliomas sebáceos e epiteliomas de células basais	Osteomas, tumores desmoides, cistos epidermoides e hipertrofia congênita do epitélio retiniano	Tumores cerebrais, inclusive os meduloblastomas cerebelares e os glioblastomas	Lesões mucocutâneas, adenomas tireoidianos e bócio, fibroadenomas e doença fibrocística da mama, leiomiomas uterinos e macrocefalia	Anormalidades congênitas em pelo menos 20%, inclusive má rotação, hidrocefalia, lesões cardíacas, divertículo de Meckel e linfangioma mesentérico	Lesões pigmentadas na pele; tumores genitais benignos e malignos	Características faciais dismórficas, macrocefalia, convulsões, danos intelectuais e máculas pigmentadas da haste e da glande do pênis
Risco de Malignidade						
Risco de 70%-80% de câncer colorretal durante toda a vida; 30%-60% de risco durante toda a vida de câncer endometrial; ↑ risco de câncer ovariano, carcinoma gástrico, carcinoma de células transicionais dos ureteres e pelve renal, câncer do intestino delgado e carcinomas sebáceos	O risco de câncer colorretal chega a 100%; ↑ risco de malignidade periampular, carcinoma da tireoide, tumores do sistema nervoso central e hepatoblastoma	Carcinoma colorretal e tumores cerebrais	10% de risco de câncer da tireoide e até 50% de risco de adenocarcinoma da mama em mulheres afetadas	9% a 25% de risco de câncer colorretal; ↑ risco de câncer gástrico, duodenal e pancreático	↑ Risco de malignidade GI e câncer pancreático e adenoma maligno da cérvice; risco desconhecido de câncer da mama	Tumores GI malignos identificados, porém risco durante toda a vida desconhecido de malignidade

Recomendações de Rastreamento						
Colonoscopia na idade de 20-25 anos; repetir a cada 1-3 anos Ultrassonografia transvaginal ou aspirado endometrial na idade de 20-25 anos; repetir anualmente (apenas opinião do especialista)	Protossigmoidoscopia flexível na idade de 10-12 anos; repetir a cada 1-2 anos até a idade de 35 anos; após a idade de 35 anos repetir a cada 3 anos Endoscopia GI superior a cada 1-3 anos, começando quando os pólipos são primeiramente identificados	O mesmo que para a polipose adenomatosa familiar especial para a tireoide Também considerar realizar imagens do cérebro	Exame físico anual com atenção especial a tiroide Mamografia com a idade de 30 ou 5 anos antes do primeiro caso de câncer de mama na família Vigilância de rotina do câncer de cólon (apenas opinião do especialista)	Rastreamento por volta de 12 anos, do intestino delgado tiverem surgido Colonoscopia com múltiplas biopsias ao acaso a cada vários anos (apenas opinião do especialista)	Endoscopia GI superior, radiografia e colonoscopia a cada 2 anos; ultrassonografia pancreática e níveis de hemoglobina anualmente; exame ginecológico, esfregaço cervical e ultrassonografia pélvica anualmente; exame clínico da mama com a idade de 25 anos; exame clínico testicular e ultrassonografia testicular em homens com características feminizantes (apenas opinião do especialista)	Nenhuma recomendação publicada conhecida
Bases Genéticas						
AD *MLH1* (cromossomo 3p) *MSH2* (cromossomo 2p) *MSH6/GTMP* (cromossomo 2p) *PMS1* (cromossomo 2q) *PMS2* (cromossomo 7q)	AD *APC* (cromossomo 5q)	AD Mutações *APC* identificadas predominantemente nas famílias com meduloblastoma cerebelar *MLH1*, *PMS2* mutações identificadas em famílias com predominância de glioblastomas	AD *PTEN* (cromossomo 10q)	Herança AD em algumas famílias Subgrupo de famílias com mutação no *SMAD4* (*DRC4*) (cromossomo 10q)	AD *STK11* (cromossomo 19p)	AD *PTEN* (cromossomo 10q) em algumas famílias
Testes Genéticos						
Testes clínicos dos genes *MLH1* e *MSH2* disponíveis	Teste clínico do gene *APC* disponível	Testes clínicos dos genes *APC* e *MLHI* disponíveis	Teste de pesquisa do gene *PTEN* disponível	Famílias sendo coletadas apenas para estudos de pesquisa	Teste de pesquisa do gene *STK11* disponível	Teste de pesquisa do gene *PTEN* disponível

GI, gastrointestinal; AD, autossômica dominante; ↑, aumentada.

Conforme já discutido, os pólipos do estômago e do duodeno não são incomuns em pacientes com PAF. Os pólipos gástricos em geral são hiperplásicos e não precisam de remoção cirúrgica. No entanto, os pólipos duodenais e ampulares em geral são neoplásicos e precisam de atenção. É aconselhável realizar endoscopia digestiva alta a cada dois anos, após os 30 anos e polipectomia endoscópica, se possível, para remover todos os adenomas do duodeno. Se forem identificados pólipos numerosos, a endoscopia, obviamente, deve ser repetida numa frequência maior. Se for detectado um câncer ampular, em um estádio precoce, está indicada uma pancreatoduodenectomia (procedimento de Whipple).

O tumor desmoide abdominal pode ser uma manifestação extraintestinal e difícil avaliação pela PAF. Após os procedimentos cirúrgicos, forma-se um tecido fibroso denso no mesentério do intestino delgado ou dentro da parede abdominal do intestino delgado em alguns pacientes com PAF. Se o mesentério for comprometido, o intestino pode ficar encurtado ou ser diretamente comprometido pelo tumor. O tumor localmente invasivo também pode comprimir o suprimento vascular do intestino. Os tumores desmoides pequenos, confinados à parede abdominal, são apropriadamente tratados pela ressecção, mas o tratamento cirúrgico dos desmoides mesentéricos é de risco e em geral inútil. Houve relatos esporádicos de regressão dos tumores desmoides após o tratamento com sulindac, tamoxifen, radioterapia e diversos tipos de quimioterapia. Em geral, o tratamento inicial consiste na administração de sulindac ou tamoxifen.[43]

A capacidade de se identificar uma mutação genética na maioria dos pacientes com PAF (embora a mutação não possa ser identificada em até 20% dos pacientes com uma síndrome de PAF bem-documentada, transmissível) permite um método de rastreamento dos membros da família que estejam sob risco de herdarem a mutação. É imperativo que a mutação *APC* seja claramente identificada no DNA de um membro da família que sabidamente tem a doença. O DNA de outros membros da família pode então ser analisado diretamente, exigindo apenas uma punção venosa. Se a análise demonstrar que não se herdou o gene *APC* mutado, o indivíduo pode evitar o rastreamento endoscópico anual e deve precisar apenas de colonoscopia ocasional.

O CCNPH é a síndrome de câncer colorretal hereditário que com mais frequência ocorre nos Estados Unidos e na Europa Ocidental. Ele é responsável por cerca de 3% de todos os casos de câncer colorretal e por aproximadamente 15% de tais cânceres em pacientes com histórico familiar de câncer colorretal. O Dr. Alder S. Warthin, catedrático de patologia da Universidade de Michigan, inicialmente reconheceu esta síndrome hereditária em 1985. A costureira do Dr. Warthin profetizara que iria morrer de câncer devido ao seu forte histórico familiar de câncer endometrial, gástrico e de cólon. As investigações do Dr. Warthin sobre os registros médicos da família dela revelaram um padrão de transmissão autossômico dominante do risco de câncer. Esta família (Família G) foi mais bem estudada e caracterizada pelo Dr. Henry Lynch, que descreveu as características proeminentes da síndrome, inclusive o início do câncer em uma idade relativamente jovem (média de 44 anos), distribuição proximal (70% dos cânceres estão localizados no cólon direito), predominância de adenocarcinomas mucinosos ou pouco diferenciados (células em sinete), um número aumentado de cânceres sincrônicos e metacrônicos, e, apesar de todos estes péssimos indicadores prognósticos, um resultado relativamente bom após a operação. Duas síndromes hereditárias foram inicialmente descritas. A síndrome Lynch I caracteriza-se pelo câncer do cólon proximal ocorrendo em uma idade relativamente jovem, enquanto a síndrome Lynch II caracteriza-se por famílias sob risco de câncer colorretal e cânceres extracolônicos, como os cânceres endometriais, ovarianos, gástricos, do intestino delgado, pancreáticos, ureterais e de origem na pelve renal.

Antes de serem compreendidos os mecanismos genéticos subjacentes às síndromes de Lynch, a síndrome era definida pelos critérios de Amsterdã, que requeriam três critérios para o seu diagnóstico:

1. Câncer colorretal em três membros da família (parentes em primeiro grau).
2. Comprometimento de pelo menos duas gerações.
3. Pelo menos um indivíduo afetado tendo menos de 50 anos, no momento do diagnóstico.

Esses requisitos foram reconhecidos como sendo excessivamente restritivos, e os Critérios de Amsterdã modificados expandiram os cânceres para incluir não apenas os cânceres colorretais, mas também os cânceres endometriais, ovarianos, gástricos, pancreáticos, do intestino delgado, ureterais e da pelve renal. Uma liberalização adicional para a identificação dos pacientes com CCNPH ocorreu com a introdução dos critérios de Bethesda (Quadro 50-4).

Os biólogos moleculares demonstraram que o risco aumentado de câncer nestas síndromes deve-se a um mau funcionamento do mecanismo de reparo do DNA. Os genes específicos que demonstraram ser responsáveis pela síndrome incluem o *MSH2b* (localizado no cromossomo 2p21), o *MLH1b* (3p21), o

Quadro 50-4 Critérios Clínicos para o Câncer Colorretal Hereditário Não Polipótico (CCNPH)

Critérios de Amsterdã

Pelo menos três parentes com câncer de cólon e todos os seguintes:
- Uma das pessoas afetada é um parente em primeiro grau das outras duas pessoas afetadas
- Duas gerações sucessivas afetadas
- Pelo menos um caso de câncer de cólon diagnosticado antes dos 50 anos
- Exclusão de polipose adenomatosa familiar

Critérios de Amsterdã Modificados

Mesmos critérios de Amsterdã, exceto que o câncer deve ser associado a CCNPH (cólon, endométrio, intestino delgado, ureter e pelve renal) em vez de especificamente câncer de cólon

Critérios de Bethesda

Os critérios de Amsterdã ou um dos seguintes:
- Dois casos de câncer associado a CCNPH em um paciente, inclusive câncer sincrônico ou metacrônico
- Câncer de cólon e um parente em primeiro grau com câncer associado a CCNPH e/ou adenoma colônico (um caso de câncer diagnosticado antes dos 45 anos e adenoma diagnosticado antes dos 40 anos)
- Câncer de cólon ou endometrial diagnosticado antes dos 45 anos
- Câncer de cólon do lado direito que tem um padrão não diferenciado (sólido-cribriforme) ou características histopatológicas de células em sinete diagnosticadas antes dos 45 anos
- Adenomas diagnosticados antes dos 40 anos

CCNPH, câncer colorretal não polipótico hereditário.

MSH6b (2p16-21) e o *PMS2b* (7p21). Uma mutação no *MSH2b* mostrou-se responsável pela prevalência do câncer no Cancer Family G. Mutações no *MSH2b* ou no *MLH1b* são responsáveis por mais de 90% das mutações identificáveis em pacientes com CCNPH. A diferença inicialmente relatada nos tipos de câncer que ocorreram nas síndromes Lynch I e Lynch II não podem ser responsáveis pelas mutações em genes de reparo de não-pareamento específicos. A síndrome de câncer familiar envolvendo o *MSH6b* caracteriza-se por uma maior incidência de carcinoma endometrial.

A pedra angular do diagnóstico de CCNPH é um histórico familiar detalhado. Ainda assim, deve ser lembrado que até 20% dos casos recém-descobertos de CCNPH são causados por mutações espontâneas nas linhas germinativas, de modo que um histórico familiar pode não refletir acuradamente a natureza genética da síndrome. O câncer colorretal ou qualquer câncer relacionado com o CCNPH que apareça em uma pessoa com menos de 50 anos de idade deve levantar a suspeita desta síndrome. Podem ser oferecidos aconselhamento genético e testes genéticos. Se for comprovado que o indivíduo tem um CCNPH pela identificação de uma mutação em um dos genes de reparo de não-pareamento conhecidos, então outros membros da família podem ser testados após receberem aconselhamento genético. No entanto, a incapacidade de se identificar uma mutação de um gene de reparo genético de não pareamento em um paciente com um histórico sugestivo não exclui o diagnóstico de CCNPH. Em até 50% dos pacientes com um histórico familiar que nitidamente demonstra uma suscetibilidade à transmissão do câncer do tipo CCNPH, o teste de DNA falhará em identificar o gene causal.

O tratamento dos pacientes com CCNPH é controverso, mas é óbvia a necessidade de uma estrita vigilância em pacientes que sabidamente são portadores da mutação. Geralmente, recomenda-se que seja iniciado um programa de colonoscopia de vigilância por volta dos 20 anos de idade. A colonoscopia é repetida a cada dois anos, até os 35 anos de idade e, a seguir, anualmente. Em mulheres, uma curetagem a vácuo periódica é iniciada por volta dos 25 anos, assim como uma ultrassonografia pélvica e a determinação dos níveis de CA-125. Testes anuais para o sangue oculto na urina também devem ser realizados devido ao risco de câncer ureteral e da pelve renal (Tabela 50-5).

Demonstrou-se que a colonoscopia anual e a remoção dos pólipos, quando encontrados, diminuirá a incidência de câncer de cólon em pacientes com CCNPH. No entanto, houve casos bem-documentados de cânceres de cólon invasivos relatados um ano após uma colonoscopia negativa. É óbvio que a evolução lenta de um pólipo benigno até um câncer invasivo não é uma das características na patogênese nos pacientes com CCNPH, e este fenômeno de carcinogênese acelerada exige exames colonoscópicos frequentes (anuais). Mesmo com exames colonoscópicos anuais, há um risco documentado de câncer de cólon, mas se um câncer aparecer enquanto um paciente está sob um programa intensivo de vigilância o estádio do câncer geralmente é favorável (Fig. 50-54).

Quando se detecta um câncer de cólon em um paciente com CCNPH, uma colectomia abdominal e uma anastomose ileorretal é o procedimento de escolha. Se o paciente for uma mulher sem nenhum plano de nova gravidez, recomenda-se uma histerectomia abdominal total e salpingooforectomia bilateral profiláticas. O reto permanece sob risco de desenvolvimento de câncer, e são obrigatórios os exames proctoscópicos anuais, após uma colectomia abdominal. Outras formas de câncer associadas a CCNPH são tratadas de acordo com os mesmos critérios, como nos casos não hereditários. O papel da colectomia profilática para os pacientes com CCNPH foi considerado em alguns casos, mas este conceito não recebeu aceitação universal. É um fato interessante, porém bem-documentado, que o prognóstico é melhor para os pacientes com câncer com CCNPH do que para os pacientes sem CCNPH com um câncer no mesmo estádio.

Câncer de Cólon Esporádico

É muito importante o reconhecimento do risco aumentado de câncer em pacientes com síndromes de câncer hereditárias, mas, de longe, a forma mais comum de câncer colorretal é esporádica, sem nenhum forte histórico familiar associado.

Embora a causa e a patogênese do adenocarcinoma sejam similares em todo o intestino grosso, diferenças significativas no emprego de modalidades diagnósticas e terapêuticas separam os cânceres colônicos dos retais. Esta distinção deve-se em grande parte ao confinamento do reto pela pelve óssea. Esta

Tabela 50-5 Recomendações para Rastreamento para PAF e CCNPH

RISCO DE CÂNCER DURANTE TODA A VIDA		RECOMENDAÇÕES PARA O RASTREAMENTO
Polipomatose Adenomatosa Familiar (PAF)		
Câncer colorretal	100%	Colonoscopia anualmente, começando aos 10-12 anos
Câncer duodenal ou periampular	5%-10%	Endoscopia GI superior a cada 1-3 anos, começando aos 20-25 anos
Câncer pancreático	2%	Possível ultrassonografia abdominal periódica
Câncer tireoidiano	2%	Exame anual da tireoide
Câncer gástrico	<1%	Endoscopia GI superior como para o duodenal e periampular
Câncer do sistema nervoso central	<1%	Exame físico anual
Câncer Colorretal Não Polipótico Hereditário (CCNPH)		
Câncer colorretal	80%	Colonoscopia, a cada 2 anos, começando aos 20 anos, anualmente após os 40, ou 10 anos antes do que no primeiro caso na família
Câncer endometrial	40%-60%	Exame pélvico, ultrassonografia transvaginal, aspirado endometrial a cada 1-2 anos, começando aos 25-35 anos
Câncer do trato urinário superior	4%-10%	Ultrassonografia e exame de urina (EAS) a cada 1-2 anos começando aos 30-35 anos
Câncer da vesícula biliar e do sistema biliar	2%-18%	Nenhuma recomendação
Câncer do sistema nervoso central	<5%	Nenhuma recomendação
Câncer do intestino delgado	<5%	Nenhuma recomendação

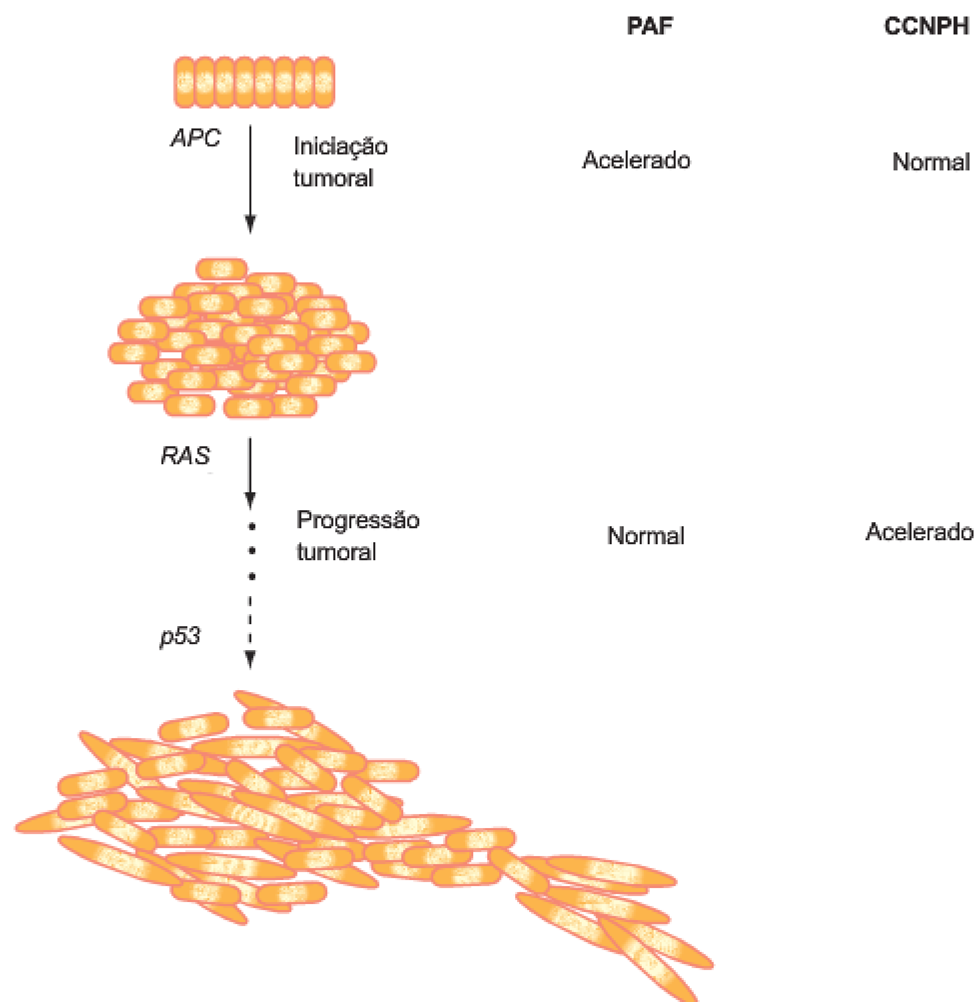


Figura 50-54 Comparação do desenvolvimento do câncer em pacientes com polipose adenomatosa familiar (PAF) e câncer colorretal não polipótico hereditário (CCNPH). (De Kinzler KW, Volgestein B: Lessons from hereditary colorectal cancer. Cell 87:159-170, 1996.)

mobilidade limitada do reto permite que a IRM gere melhores imagens e aumente a sua sensibilidade. Além disso, a proximidade do reto com o ânus permite um fácil acesso das sondas ultrassonográficas para uma avaliação mais acurada da extensão da penetração da parede intestinal e do comprometimento dos linfonodos adjacentes. A acessibilidade limitada do reto, a proximidade com o esfíncter anal e a íntima associação dos nervos autonômicos que inervam a bexiga e a genitália requerem uma consideração especial e única quando se planeja o tratamento para o câncer do reto. Portanto, os adenocarcinomas do cólon e do reto são discutidos em separado.

Os sinais e sintomas do câncer de cólon são variados, inespecíficos e algo dependentes da localização do tumor no cólon, assim como da extensão da constrição do lúmen causada pelo câncer. Nas últimas décadas, a incidência de câncer no cólon direito aumentou em comparação com o câncer do cólon esquerdo e no reto. Isto é uma consideração importante, pois pelo menos metade de todos os cânceres de cólon está localizada proximalmente à área que pode ser visualizada pelo sigmoidoscópio flexível. Os cânceres colorretais podem sangrar, causando o aparecimento de sangue vermelho-vivo nas fezes. O sangramento proveniente de tumores do cólon direito pode causar fezes escuras, em alcatrão (melena). Frequentemente, o sangramento pode ser assintomático e detectado apenas pela anemia, descoberta por uma determinação rotineira de hemoglobina. A anemia por deficiência de ferro em homens ou em uma mulher que não menstrua deve levar à pesquisa de uma fonte de sangramento proveniente do trato gastrointestinal. Em muitos casos, o sangramento está associado a câncer de cólon, mas em cerca de um terço dos pacientes com um câncer de cólon comprovado a hemoglobina será normal e as fezes apresentarão testes negativos para sangue oculto.

Os cânceres localizados no lado esquerdo do cólon com frequência são constritivos. Os pacientes com câncer de cólon do lado esquerdo podem notar uma modificação nos seus hábitos intestinais, a maioria relatando constipação progressiva. Os cânceres do sigmoide podem simular uma diverticulite, apresentando-se como dor, febre e sintomas obstrutivos. Pelo menos 20% dos pacientes com câncer do sigmoide também apresentarão doença diverticular, o que torna às vezes difícil o diagnóstico correto. Os cânceres sigmoides também podem causar fístulas colovesicais ou colovaginais. Tais fístulas são muito mais causadas pela diverticulite, mas é imperativo que o diagnóstico correto seja estabelecido, pois o tratamento do câncer de cólon é substancialmente diferente do tratamento da diverticulite.

Os cânceres no cólon direito com mais frequência se apresentam como melena, fadiga associada à anemia ou, se o tumor estiver avançado, dor abdominal. Apesar de os sintomas obstrutivos serem mais associados a cânceres do cólon esquerdo, qualquer câncer colorretal avançado pode causar uma modificação nos hábitos intestinais e obstrução intestinal (Figs. 50-55 e 50-56).

A colonoscopia é o padrão ouro para o estabelecimento do diagnóstico do câncer de cólon. Ela permite uma biopsia do tumor para a verificação do diagnóstico, enquanto permite a inspeção de todo o cólon para serem excluídos pólipos ou cânceres metacrônicos (a incidência de um câncer metacrônico é

Figura 50-55 **Clister opaco demonstrando uma lesão em "núcleo da maçã" ou "anel de guardanapo" causada por um carcinoma constritor.**

Figura 50-56 **Clister opaco demonstrando um carcinoma polipoide que apareceu no ceco de uma mulher de 35 anos (*setas*).** (Cortesia de Dina F. Caroline, MD, PhD. Temple University Hospital.)

de aproximadamente 3%). A colonoscopia em geral é realizada mesmo após um câncer ser detectado pelo clister opaco, para se obter uma biopsia e para se detectar (e remover) pequenos pólipos que possam deixar de ser diagnosticados pelo estudo contrastado (Fig. 50-57).

Em pacientes com tumores que causem obstrução completa, o diagnóstico é mais apropriadamente estabelecido pela ressecção do tumor sem o benefício de uma colonoscopia pré-operatória. Em muitos casos, um clister opaco com um contraste hidrossolúvel é útil para estabelecer o nível da obstrução. A anastomose primária entre o cólon proximal e o cólon distal ao tumor era evitada no passado na presença de obstrução devido a um elevado risco de deiscência anastomótica associada a tal abordagem. Portanto, tais pacientes em geral eram tratados pela ressecção do segmento do cólon que continha o câncer obstrutivo, fechamento por sutura do sigmoide distal ou do reto e a construção de uma colostomia (procedimento de Hartmann). A continuidade intestinal poderia ser restabelecida subsequentemente, após o cólon ter sido limpo com purgativos, pela retirada da colostomia e a confecção de uma anastomose colorretal.

Alternativas a esta abordagem têm sido a ressecção do segmento do cólon esquerdo que contém o câncer e então a limpeza do cólon remanescente com lavagem salina pela inserção de um cateter através do apêndice ou do íleo para dentro do ceco e pela irrigação dos conteúdos do cólon. Uma anastomose primária entre o cólon preparado e o reto então pode ser confeccionada sem a necessidade de uma colostomia temporária. Uma terceira abordagem, às vezes utilizada para os cânceres obstrutivos do cólon sigmoide, é a ressecção do tumor e de todo o cólon proximal ao tumor e a confecção de uma anastomose entre o íleo e o cólon sigmoide distal (colectomia subtotal e anastomose ileossigmoide). Esta abordagem tem a vantagem de evitar uma colostomia temporária e elimina a necessidade de se procurarem lesões sincrônicas no cólon proximal ao câncer. No entanto, os pacientes tratados por esta abordagem podem apresentar evacuações mais frequentes.

Mais recentemente, foram desenvolvidas técnicas endoscópicas que permitem a colocação de uma prótese introduzida com o auxílio de um colonoscópio que atravessa o tumor obstruído e expande-se, recriando um lúmen, aliviando a obstrução e pemitindo uma preparação intestinal e operação eletiva com anastomose colorretal primária.[44]

As abordagens acima discutidas referem-se à obstrução do cólon esquerdo. A obstrução completa do cólon direito ou do ceco pelo câncer ocorre com menos frequência. Estes pacientes apresentam-se com sinais e sintomas de uma obstrução do intestino delgado. Quando se suspeita de uma obstrução do cólon proximal, um estudo com um contraste hidrossolúvel é útil para verificar o diagnóstico e avaliar o cólon distal quanto à presença de uma lesão sincrônica. O câncer obstrutivo do cólon proximal é tratado pela colectomia direita com anastomose primária entre o íleo e o cólon transverso.

Figura 50-57 Cólon direito ressecado contendo um grande pólipo benigno séssil adjacente a um carcinoma ulcerado.

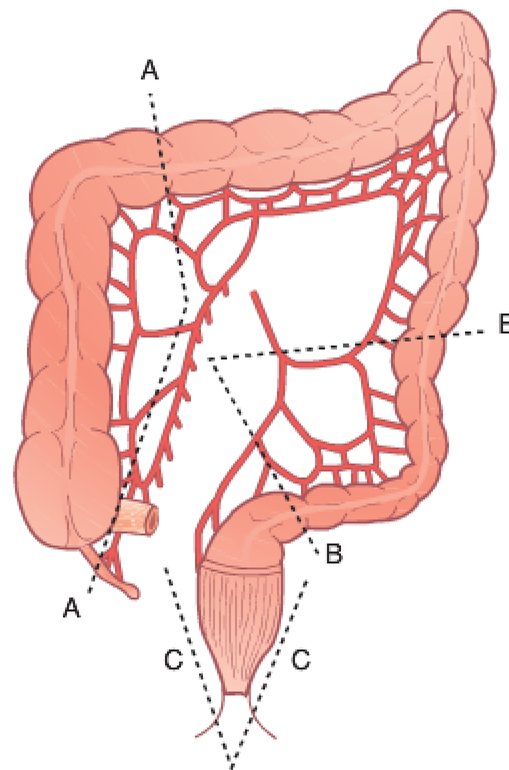


Figura 50-58 Procedimentos cirúrgicos para o câncer do cólon direito, diverticulite do sigmoide e câncer retal baixo. Uma hemicolectomia direita (A) envolve a ressecção de uns poucos centímetros de íleo terminal e de cólon até a divisão dos vasos cólicos mediais em direitos e esquerdos. Uma sigmoidectomia (B) consiste na remoção do cólon entre o cólon descendente parcialmente retroperitoneal e o reto. Uma ressecção abdominoperineal do reto (C) é realizada em uma abordagem combinada através do abdome e do períneo para a ressecção da totalidade do reto e do ânus.

Os pacientes com tumores que não sejam obstrutivos devem submeter-se a uma avaliação detalhada para uma doença metastática. Isto inclui um exame físico detalhado, uma radiografia de tórax, testes de função hepática e dosagem do nível do antígeno carcinoembriônico (CEA). Atualmente, a maioria dos cirurgiões solicita a TC ou a IRM para uma inspeção mais meticulosa do fígado para metástases e para a pesquisa de outros problemas intra-abdominais.

A presença de doença metastática hepática não impede a excisão cirúrgica do tumor primário. A menos que a doença metastática hepática seja extensa, a excisão do tumor primário pode proporcionar excelente paliação. O sangramento e a obstrução causados pelo tumor podem ser evitados, e, se a doença metastática hepática for ressecável, o paciente ainda pode ser curado.

O objetivo da operação para o adenocarcinoma do cólon é a remoção do câncer primário, com margens adequadas, uma linfadenectomia regional e o restabelecimento da continuidade do trato gastrointestinal por uma anastomose. A extensão da ressecção é determinada pela localização do câncer, do seu suprimento sanguíneo e do sistema de drenagem linfática, e a presença ou ausência de uma extensão direta para os órgãos adjacentes. É importante ressecar os linfáticos (que fazem um paralelo com o suprimento arterial) na maior extensão possível, para tornar o abdome livre de metástases linfáticas, se possível. Se forem detectadas metástases hepáticas subsequentemente, elas ainda podem ser ressecadas para a cura em alguns casos, se a doença abdominal tiver sido completamente erradicada.

Para se restabelecer a continuidade do trato gastrointestinal, confecciona-se uma anastomose com suturas ou grampos, unindo as extremidades do intestino (grosso ou delgado). É importante que ambos os segmentos do intestino usados para a anastomose apresentem um excelente suprimento sanguíneo e que não haja tensão sobre a anastomose. Para as lesões que envolvem o ceco, o cólon ascendente e a flexura hepática, uma hemicolectomia direita é o procedimento de escolha. Isto envolve a remoção do intestino de 4 a 6 cm proximal à válvula ileocecal até a porção do cólon transverso irrigado pelo ramo direito da artéria cólica média (Fig. 50-58). Confecciona-se uma anastomose entre o íleo terminal e o cólon transverso. Uma hemicolectomia direita estendida é o procedimento de escolha para a maioria das lesões no cólon transverso e envolve a secção das artérias cólicas direita e média nas suas origens, com a remoção do cólon direito e do transverso irrigado por estes vasos. A anastomose é confeccionada entre o íleo terminal e o cólon esquerdo proximal. Uma hemicolectomia esquerda (*i.e.* a ressecção da flexura esplênica até a junção retossigmoide) é o procedimento de escolha para os tumores do cólon descendente, enquanto uma sigmoidectomia é apropriada para os tumores do cólon sigmoide. A maioria dos cirurgiões prefere evitar incorporar o cólon sigmoide proximal numa anastomose devido ao quase sempre tênue suprimento sanguíneo proveniente da AMI e o comprometimento frequente do sigmoide com a doença diverticular.

A colectomia abdominal (algumas vezes chamada *colectomia subtotal* ou *colectomia total*) envolve a remoção de todo o cólon do íleo ao reto, com o restabelecimento da continuidade pela anastomose ileorretal. Devido à perda da capacidade absortiva e de armazenamento do cólon, este procedimento causa um aumento na frequência das evacuações. Em geral, os pacientes com menos de 60 anos de idade toleram isto bem, com uma adaptação gradual da mucosa do intestino delgado, aumento na absorção da água e uma frequência evacuatória aceitável de uma a três evacuações diárias. No entanto, em indivíduos mais velhos, a colectomia abdominal pode resultar em uma diarreia crônica significativa. A colectomia abdominal é indicada para os pacientes com múltiplos tumores primários, para indivíduos com CCNPH e, ocasionalmente, para os pacientes com cânceres sigmoides completamente obstrutivos.

As chances de que o paciente tenha se curado com uma operação realizada para a remoção de um câncer colorretal dependem de vários fatores, inclusive de aspectos técnicos da operação, como a remoção completa de todo o tumor, certas

propriedades biológicas do câncer, que são pouco compreendidas, e do estádio da doença.

O estadiamento pode ser definido como um processo pelo qual dados objetivos são reunidos para tentar-se definir o estado da progressão da doença. São somados itens em separado de dados para fornecer um estádio designado para a doença de um paciente, da qual podem ser feitas inferências concernentes à probabilidade relativa de doença residual e, portanto, à possibilidade de cura sem tratamento adicional e a prudência de se considerar um tratamento adicional. O sistema ideal de estadiamento fornece informação definitivamente importante e simples: A operação curou o paciente ou ele morrerá a menos que uma intervenção adicional previna isto? Portanto, só existem duas categorias: os curados e aqueles destinados a morrer da sua doença. Infelizmente, nenhum sistema existente se aproxima deste objetivo. Ainda assim, devem ser feitas todas as tentativas de se avaliar com precisão a extensão da doença, para fornecer uma orientação quanto ao prognóstico e a necessidade de um tratamento adicional.

No momento presente, o estádio do tumor é avaliado indicando-se a profundidade de penetração do tumor na parede intestinal (estádio T), a extensão de comprometimento dos linfonodos (estádio N) e a presença ou ausência de metástases a distância (estádio M). Durante a maior parte da última metade do século passado, o sistema de estadiamento padrão baseou-se em um sistema desenvolvido e modificado por Cuthbert Dukes, um patologista do St. Mark's Hospital, em Londres. Esta classificação foi desenvolvida para o câncer retal, mas geralmente era usada para também descrever o estádio do câncer de cólon. A classificação de Dukes é simples de ser lembrada e ainda é muito utilizada. O câncer estádio A de Dukes é limitado à parede intestinal. O câncer estádio B penetra na parede intestinal, e o câncer estádio C indica metástases para os linfonodos. Kirklin e colaboradores, da Mayo Clinic, estabeleceram uma distinção entre os tumores que penetraram parcialmente na muscular própria (B1) e aqueles que penetraram completamente nesta camada (B2). Astler e Coller separaram ainda mais estes tumores que invadiram os linfonodos mas que não penetraram na totalidade da parede intestinal (C1) dos tumores que invadiram os linfonodos e penetraram em toda a parede (C2). Turnbull e colaboradores, da Cleveland Clinic, acrescentaram um estádio D para os tumores com metástases à distância. Todas estas modificações em diversas combinações ainda estão em uso e com frequência são chamadas de *classificações de Dukes modificadas*.

A classificação em uso na maioria dos hospitais nos Estados Unidos foi desenvolvida pelo American Joint Committee on Cancer (AJCC) e foi aprovada pela International Union Against Cancer (UICC).[45] Esta classificação, conhecida como sistema TNM (tumor, linfonodo, metástase) combina informações clínicas obtidas pré-operatoriamente com dados obtidos durante a operação e após o exame histológico do espécime. Houve algumas modificações no sistema desde a sua introdução, em 1987. O cirurgião agora é encorajado a estabelecer um escore para a totalidade da ressecção, como a seguir: R0 para a ressecção tumoral completa com todas as margens negativas; R1, para a ressecção tumoral incompleta com comprometimento microscópico de uma margem; e R2 para a ressecção tumoral incompleta com tumor residual macroscópico ressecável (Tabela 50-6).

Existem quatro estádios possíveis de câncer colorretal dentro do sistema AJCC. No estádio I, não há metástases para os linfonodos, e o tumor é ou T1 ou T2 (até a muscular própria). Os pacientes que se submetem a uma ressecção apropriada do câncer de cólon T estádio 1 apresentam uma taxa de sobrevida de cinco anos de aproximadamente 90%. O estádio II agora é subdividido em IIA (se o tumor primário for T3) e em IIB (para as lesões T4), sem nenhuma metástase para os linfonodos. A taxa de sobrevida de cinco anos para os pacientes com câncer de cólon estádio II tratados por ressecção cirúrgica apropriada é de quase 75%. O câncer estádio III caracteriza-se pelas metástases para os linfonodos e agora é subdividido em IIIA (T1 a T2, N1, M0), IIIB (T3 a T4, N1, M0) e IIIC (qualquer T, N2, M0). Na última versão do sistema de estadiamento (2003), nódulos metastáticos lisos na gordura pericólica ou perirretal são considerados metástases para linfonodos e devem ser incluídos no estadiamento N. Nódulos metastáticos com contornos irregulares na gordura peritumoral são considerados invasão vascular. A sobrevida estimada para o câncer estádio III tratado apenas pela operação é de quase 50%. Com a presença de metástases à distância (o estádio IV), a taxa de sobrevida de cinco anos é menor que 5%.

O tratamento e o acompanhamento adicionais dos pacientes tratados por colectomia segmentar para câncer do cólon é direcionado pelo estádio da doença. Cerca de 85% das recidivas são detectadas em 2 anos do momento da ressecção, de modo que a estratégia de acompanhamento deve ser especialmente intensiva durante esse período.

Uma estratégia razoável para acompanhar os pacientes com estádio I de câncer de cólon é um exame colonoscópico 1 ano após a operação, para inspecionar a anastomose mas também para detectar qualquer pólipo novo ou esquecido. A colonoscopia deve ser repetida anualmente se quaisquer pólipos forem detectados e removidos, até um exame revelar a ausência de pólipos. Assim a colonoscopia deve ser oferecida a cada 5 anos a menos que um forte histórico familiar ou outro fator de risco genético esteja presente, caso em que exames endoscópicos mais frequentes são obviamente indicados. Um nível de CEA deve ser obtido a cada 3 meses durante os dois primeiros anos, mesmo que o CEA pré-operatório estivesse normal. Uma elevação do nível de CEA exige exames adicionais para pesquisar doença metastática, incluindo TC (ou RM) doa abdome e tórax, e possível tomografia com emissão de pósitron (PET). O objetivo do exame de acompanhamento estrito é detectar recidiva precoce que é tratável. Metástases hepática ou pulmonar isoladas são receptivas a ressecção, com uma taxa de sobrevida em 5 anos de 20%. Metástases múltiplas ou irressecáveis podem responder aos modernos agentes quimioterápicos.

O tratamento pós-operatório dos pacientes com estádio II de câncer do cólon é um pouco controvertido. Até hoje, nenhum grande ensaio randomizado mostrou benefício da quimioterapia adjuvante para esse grupo heterogênio de pacientes. Uma tentativa de estratificar os pacientes pode identificar um subgrupo que se beneficiaria da quimioterapiia. A taxa de sobrevida em 5 anos dos pacientes com estádio IIA da doença é de 85%, em comparação com 72% para o estádio IIB da doença, que é de fato pior que para aqueles pacientes com estádio IIIA da doença positiva para nódulo. A American Society of Clinical Oncology (ASCO) sugere atualmente um curso de quimioterapia adjuvante com base em 5-flurouracil (5-FU) para pacientes em estádio II com pelo menos um indicador prognóstico ruim incluindo amostragem insuficiente de linfonodo (< 12 nódulos ressecados com o espécime), lesões T4, histologia pouco diferenciada, ou perfuração intestinal. Se esquemas baseados em oxaliplatina devem ser usados na doença em estádio II além de 5-FU/leucovorin ainda é assunto controvertido, mas a prática atual em muitas áreas parece favorecer a adição de oxaliplatina no estádio inicial da doença. O acompanhamento adicional dos pacientes em estádio II inclui nível de CEA a cada 3 meses durante 2 anos, depois a cada 6 meses por um total de 5 anos, e TC do abdome e tórax anualmente, pelo menos nos 3 primeiros anos.

Os pacientes com estádio III da doença claramente se beneficiam da quimioterapia adjuvante. A adição de oxaliplatina ao esquema de 5-FU/leucovorin (FOLFOX) tem resultado em

Tabela 50-6 Sistema de Estadiamento TNM AJCC para o Câncer Colorretal

Tumor Primário (T)	
TX	Não se pode avaliar o tumor primário
T0	Nenhuma evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma *in situ*; intraepitelial ou invasão da lâmina própria*
T1	Tumor invade a submucosa
T2	Tumor invade a muscular própria
T3	Tumor invade através da muscular própria para dentro da subserosa ou para dentro dos tecidos pericólicos ou perirretais não peritonializados
T4	Tumor invade diretamente outros órgãos ou estruturas e/ou perfura o peritônio visceral†
Linfonodos Regionais (N)‡	
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Nenhuma metástase para linfonodo regional
N1	Metástases em 1-3 linfonodos regionais
N2	Metástases em 4 ou mais linfonodos regionais
Metástases a Distância (M)	
MX	Não se podem avaliar metástases a distância
M0	Nenhuma metástase a distância
M1	Metástases a distância

Grupamento de Estadiamento

ESTÁDIO	T	N	M	DUKES§	MAC§
0	Tis	N0	M0		
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-T2	N1	M0	C	C1
IIIB	T3-T4	N1	M0	C	C2/C3
IIIC	Qualquer T	N2	M0	C	C1/C2/C3
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1		D

Grau Histológico (G)	
GX	O grau não pode ser diferenciado
G1	Bem diferenciado
G2	Moderadamente diferenciado
G3	Pouco diferenciado
G4	Indiferenciado

*Isto inclui as células cancerosas dentro da membrana basal glandular (intraepitelial) ou da lâmina própria (intramucosa) sem nenhuma extensão através da muscular da mucosa para dentro da submucosa.

†A invasão direta no T4 inclui a invasão de outros segmentos do colorreto por meio da serosa; por exemplo, invasão do cólon sigmoide por um carcinoma do ceco. O tumor que é aderente a outros órgãos ou estruturas macroscopicamente é classificado como T4. No entanto, se nenhum tumor estiver presente na aderência microscopicamente, a classificação deve ser pT3. Os subestadiamentos V e L devem ser empregados para identificar a presença ou ausência de invasão vascular ou linfática.

‡Um nódulo tumoral no tecido adiposo pericolorretal de um carcinoma primário sem evidências histológicas de um linfonodo residual no nódulo é classificado na categoria pN como metástase para linfonodo regional se o nódulo tiver a forma e o contorno liso de um linfonodo. Se o nódulo tiver um contorno irregular, ele deve ser classificado na categoria T e também deve ser codificado como V1 (invasão venosa microscópica) ou como V2 (se ele for grosseiramente evidente), pois existe uma forte possibilidade de que ele represente uma invasão venosa.

§O Duke B é um composto de grupos de melhor (T3N0M0) e pior (T4N0M0) prognósticos, assim como o Duke C (Qualquer TN1M0 e Qualquer TN2M1). MAC é a classificação modificada de Astler-Coller.

Nota: O prefixo y deve ser usado para aqueles cânceres que são classificados após o pré-tratamento, enquanto o prefixo r é para ser usado para aqueles cânceres que apresentaram recorrência. Usado com permissão do American Joint Commitee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. A fonte original e primária para esta informação é o *AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition* (2002) publicado pela Springer-Verlag New York. (Para mais informações, visite www.cancerstaging.net.) Qualquer citação deste material deve ser creditada ao AJCC como sua fonte primária. A inclusão desta informação aqui não autoriza qualquer reutilização ou distribuição adicional sem a permissão expressa, por escrito, da Springer-Verlag, New York, Inc., em nome da AJCC.

melhora da taxas de sobrevida sem doença em 3 anos para 78% (em comparação com 73% com 5-FU/leucovorin isoladamente). O irinotecan (Camptosar) tem sido investigado como adição à terapia baseada em 5-FU no quadro adjuvante, com base em seu benefício contra doença metastática. Infelizmente, o irinotecan não demonstrou eficácia no quadro adjuvante e não é atualmente usado para o tratamento dos pacientes em estádio III.

O método de liberação dos agentes quimioterapêuticos está evoluindo. A infusão contínua de 5-FU é agora em geral considerada como superior às infusões de bolo, com menos toxicidade. Recentemente, uma fluoropirimidina oral, capecitabina

(Xeloda), mostrou ser pelo menos equivalente ao 5-FU intravenoso e pode ter eficácia superior.

O tratamento dos pacientes em estádio IV depende da localização e extensão das metástases. Lesões hepáticas ou pulmonares isoladas podem ser tratadas com ressecção. A quimioterapia é indicada, com novos agentes excitadores complementando os esquemas de 5-FU, que ainda é a pedra angular da terapia. Os agentes mais novos que se têm mostrado efetivos para doença metastática e são agora estudados no cenário adjuvante são os anticorpos monoclonais bevacizumab (Avastin) e cetuximab (Erbitux). O cetuximab liga-se ao receptor do fator de crescimento epidérmico e o inibe, o qual é superexpresso em 60% a 80% dos cânceres colorretais e se associa a tempo de sobrevida mais curto. Esse agente mostrou eficácia clínica nos pacientes com câncer colorretal metastático, tanto como monoterapia quanto em combinação com irinotecan e FOLFOX. O bevacizumab, um inibidor do fator de crescimento endotelial vascular, também melhorou a sobrevida quando adicionado a esquemas que incluem irinotecan, 5-FU/leucovarin, ou oxaliplatina. Ambas as drogas, junto com quimioterapia com FOLFOX, estão sendo estudadas no cenário adjuvante.

Câncer Retal

Os cânceres que surgem nos 15 cm distais do intestino grosso partilham muitas das características genéticas, biológicas e morfológicas dos cânceres do cólon. Entretanto, a anatomia singular do reto, com sua localização retroperitoneal na pelve estreita e proximidade dos órgãos urogenitais, nervos autonômicos e esfíncteres anais, faz com que o acesso cirúrgico seja relativamente difícil. Além disso, a dissecção precisa nos planos anatômicos apropriados é essencial porque a dissecção medial para a fáscia endopélvica que reveste o mesorreto pode condenar o paciente a recidiva local da doença, e a dissecção lateral ao espaço anatômico avascular corre o risco de lesionar os nervos autonômicos mistos, causando impotência em homens e disfunção da bexiga em ambos os sexos.

Além disso, as propriedades biológicas do reto, combinadas com sua distância anatômica do intestino delgado, conferida por sua localização pélvica retroperitoneal, fornece uma oportunidade de tratamento por radioterapia que não é exequível em tumores do cólon. O intestino grosso pode tolerar doses de radiação apropriadamente liberadas de até 6.000 cGy, enquanto tais níveis de radiação objetivando tumores do cólon incluiriam o intestino delgado no campo de tratamento. O intestino delgado não pode suportar doses de radiação desse nível sem complicações de enterite por radiação, incluindo estreitamento, hemorragia e perfuração.

O tratamento do câncer retal mudou de maneira significativa nos últimos 20 anos, e existe controvérsia considerável hoje em dia com relação ao papel preciso da operação, radioterapia e quimioterapia e o tempo ideal de cada modalidade com relação aos outros. Embora a informação dos ensaios clínicos tenha proporcionado dados que apoiam o tratamento multimodal do câncer retal, os critérios para seleção de pacientes ainda são controvertidos. Entretanto, algumas generalidades podem ser feitas no momento:

- A radioterapia oferece benefício significativo para muitos pacientes com câncer retal, e a radiação pré-operatória é superior à radiação pós-operatória. Até recentemente, a radiação pré-operatória (combinada com quimioterapia) tinha em geral sido reservada para cânceres retais distais avançados localmente (em 10 cm da borda anal, estádio II ou mais alto), mas uma análise recente baseada em um ensaio cooperativo de 7 anos do National Research Council (NRC) do Reino Unido e do National Cancer Institute of Canada (NCIC) mostrou que a radiação pré-operatória de curto prazo (25 Gy durante 5 dias) resulta em uma redução significativa da taxa de recidiva local e melhorou a sobrevida sem doença para todos os estádios de câncer retal.[46]
- A quimioterapia que mostrou eficácia no cenário adjuvante no tratamento do câncer de cólon também é benéfica no cenário adjuvante para pacientes com câncer retal. A combinação de radiação (pré-operatória) neoadjuvante (em geral 4.500-5.040 cGy) com infusão de 5-FU/leucovorin (e mais recentemente com a adição de oxaliplatina) em geral resulta em redução extraordinária do tamanho do tumor (estadiamento para baixo), e pode resultar em erradicação completa evidente do tumor em até 25% dos casos.
- A quimiorradiação neoadjuvante pode aumentar a capacidade do cirurgião de preservar continência por estadiamento para baixo do câncer, em alguns casos reduzindo o tamanho do tumor para permitir a realização de uma margem livre de câncer na extensão distal da ressecção, quando uma margem limpa que permitiria uma anastomose no canal anal poderia não ser realizada sem essa redução.
- O melhor curso do tratamento neoadjuvante ainda não foi determinado. Na Europa, o curto curso de radiação (25 Gy), seguido por operação extirpativa (ou ressecção anterior baixa ou ressecção abdominoperineal), é a abordagem mais comum. Nos Estados Unidos, os cânceres retais em estádio II ou mais alto são mais tratados com quimiorradiação pré-operatória consistindo em 4.500 a 5.040 cGY de radiação junto com quimioterapia infusional baseada em 5-FU. A radiação é liberada durante um período de 5 a 6 semanas, e a operação (ressecção anterior baixa ou ressecção abdominoperineal) é realizada 6 a 10 semanas após ser completada a radioterapia. Um estoma de desvio (ileostomia ou colostomia transversa) é geralmente confeccionado (com reto irradiado) para proteger a anastomose, e o estoma é então fechado 10 semanas mais tarde, quando estudos mostram cicatrização satisfatória da anastomose. Na Europa, um estoma de desvio em geral não é feito, e as taxas de vazamento anastomótico parecem ser baixas.
- A terapia neoadjuvante não é um substituto para o procedimento cirúrgico realizado adequadamente. Como discutido mais adiante, a dissecção no plano próprio é essencial para atingir margens adequadas e remover os linfáticos retais que podem abrigar metástases. Uma ressecção mesorretal total é adequada para câncer do reto médio e distal, mas o mesorreto pode ser dividido abaixo de um câncer do reto proximal (> 10 cm acima do ânus) para permitir preservação do reto distal para anastomose. Se uma excisão mesorretal total for realizada e os esfínteres anais forem preservados, a anastomose para estabelecer continência necessitará juntar o cólon ao ânus.

O sintoma mais comum de câncer retal é a enterorragia. Infelizmente, isso em geral é atribuído a hemorroidas, e o diagnóstico correto é consequentemente adiado até o câncer ter atingido um estádio avançado. Outros sintomas incluem secreção de muco, tenesmo e alteração nos hábitos intestinais.

O diagnóstico diferencial de câncer retal inclui colite ulcerativa, proctocolite de Crohn, proctite por radiação e procidentia. Algumas vezes, o denominado prolapso retal oculto ou intussuscepção recidivante do sigmoide no reto pode produzir uma úlcera retal solitária que imita um câncer que ulcera. Acredita-se que o trauma crônico da intussuscepção recidivante resulta em ulceração da mucosaq retal. Em vez de uma úlcera retal solitária, esse trauma mucosa proveniente da intussuscepção algumas vezes pode produzir a entidade *colite cística profunda*, uma lesão polipoide que se caracteriza pela presença de epitélio colunar benigno e cistos mucosos localizando-se profundos à muscular da mucosa. Esse padrão histológico pode ser confun-

dido com adenocarcinoma invasivo, sendo obviamente importante reconhecer essa entidade completamente benigna.

A avaliação pré-operatória dos pacientes com câncer retal é semelhante à descrita para pacientes com câncer de cólon, com algumas diferenças significativas: a exigência de caracterização precisa do câncer com relação à proximidade dos esfíncteres anais e a extensão de invasão conforme determinada pela profundidade de penetração na parede do intestino e disseminação para linfonodos adjacentes. Um exame colonoscópico completo deve ser realizado para excluir tumores sincrônicos no cólon, mas a localização precisa do tumor retal é mais bem determinada por exame com um proctossigmoidoscópio rígido. Esse exame deve ser feito mesmo que o tumor tenha sido diagnosticado com um exame colonoscópico, porque o escópio flexível pode não medir acuradamente a distância exata do tumor para o esfíncter anal. A profundidade de penetração pode ser estimada com exame retal digital (tumores superficialmente invasivos são móveis, enquanto as lesões tornam-se acorrentadas e fixas com maior profundidade de penetração), e o ultrassom endorretal (USE) ou RM com espiral endorretal pode proporcionar avaliação bastante acurada da extensão da invasão da parede do intestino (Fig. 50-59).

Os tumores localizados nos 3 a 5 cm distais do reto representam o maior desafio para o cirurgião. A avaliação adequada e completa dos tumores nessa localização é mandatória para seleção do tratamento adequado. Se o tumor estiver confinado à submucosa (uT1, N0), a excisão por uma aboradagem transanal é uma apção atraente. Em tais circunstâncias, a incidência de metástases linfáticas e inferior a 8%, um fator que deve ser considerado ao se contemplar a mortalidade e morbidade que poderia se associar a uma ressecção abdominoperineal no paciente frágil ou idoso. Os cânceres nessa localização que invadem ou penetram a parede muscular do reto têm uma alta incidência de recidiva local após excisão transanal (> 20%), e deve-se considerar o tratamento que é mais agressivo que a excisão local. O curso preferido de tratamento exige consideração de muitos fatores, inclusive a saúde geral do paciente e preferências. Entretanto, deve-se considerar o tratamento mais agressivo para o câncer retal T2: ou quimioterapia ou excisão cirúrgica formal (proctectomia com excisão mesorretal total).

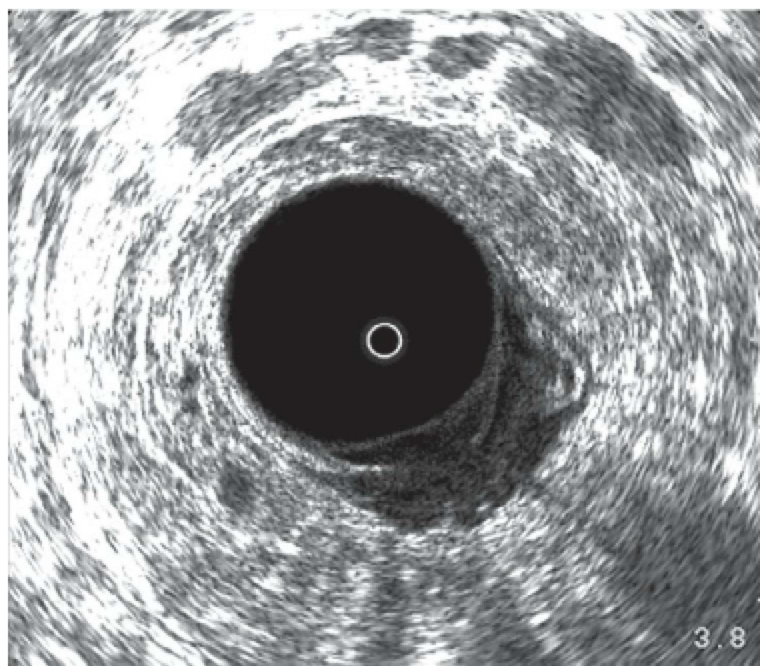


Figura 50-59 Ultrassonografia endorretal de um paciente com câncer retal T3, N1. O câncer penetrou através de todas as camadas da parede retal e um linfonodo aumentado é nitidamente visível.

Após a localização e estadiamento do câncer serem determinados, várias opções precisam ser consideradas para o tratamento do câncer retal. Outras considerações importantes incluem a presença ou ausência de condições comórbidas e o hábito corporal do paciente (um homem obeso com pelve estreita apresenta dificuldades técnicas diferentes de uma mulher com uma pelve ampla). A operação apropriada deve ser realizada para erradicar o tumor e preservar a função na maior extensão possível. Os seguintes procedimentos são úteis em determinadas circunstâncias.

Excisão Local

A excisão local de um câncer retal é uma excelente operação para um pequeno câncer no reto distal que não tenha penetrado na muscular. Isto é realizado por uma abordagem transanal e em geral envolve a excisão em toda a espessura da parede retal subjacente ao tumor. As excisões locais não permitem a remoção completa dos linfonodos no mesorreto, e, portanto, o estadiamento operatório é limitado. A operação é indicada para os tumores móveis que tenham menos de 4 cm de diâmetro, que comprometem menos de 40% da circunferência da parede retal e que estejam localizados até 6 cm da borda anal. Estes tumores devem ser estádio T1 (limitados à submucosa) ou T2 (limitados à muscular própria), bem ou moderadamente diferenciados à histologia e sem nenhuma invasão vascular ou linfática. Não deve haver evidências de doença linfonodal na ultrassonografia pré-operatória ou na IRM. A aderência a estes princípios resulta em taxas de recorrência locais aceitáveis, comparadas com o tratamento pela ressecção abdominoperineal. A excisão local também é útil para a paliação de um câncer mais avançado, em pacientes com grandes comorbidades, nos quais uma operação extensa acarreta um elevado risco de morbidade ou de mortalidade. Diversas abordagens técnicas foram descritas para se obter uma excisão local transanal, inclusive o emprego de um proctoscópio especial equipado com uma câmara de magnificação (microcirurgia endoscópica transanal), mas todas as abordagens precisam da excisão completa do câncer com margens adequadas de tecido normal. Embora muitos cirurgiões suturem o defeito retal após a excisão local, este procedimento não é obrigatório, pois o local da operação está abaixo da reflexão peritoneal. Infelizmente, conforme a experiência tem se acumulado com esta abordagem, ficou claro que é obrigatório um estrito acompanhamento, pois aproximadamente 8% das lesões T1 recidivarão, e a taxa de recorrência para as lesões T2, em algumas séries, excedeu 20%.[47] A maioria dos clínicos supõe que a excisão local não seja um tratamento adequado para um câncer retal T2 e que é necessário um tratamento adicional, radioterapia ou quimioterapia coadjuvantes, ou uma excisão radical (uma resecção anterior baixa ou uma ressecção abdominoperineal), como já discutido.

Microcirurgia Endoscópica Transanal

A microcirurgia endoscópica transanal (MET) é uma abordagem para excisão local de tumores retais favoráveis (cânceres T1 e pólipos sésseis) por um instrumento projetado para proporcionar acesso ao reto médio e proximal. O instrumento endocirúrgico é um proctoscópio grande (4 cm de diâmetro) por meio do qual quatro funções (insuflação com dióxido de carbono, irrigação com água, sucção e monitoramento da pressão intraretal) são simultaneamente reguladas. O próprio aparelho da MET é fechado e selado, de modo que o reto se distende quando o dióxido de carbono é insuflado no sistema. A distensão facilita a visualização que é produzida por lentes binoculares fixadas ao sistema.

O aparelho é inserido no ânus e posicionado de uma maneira que proporciona visualização e acesso ao tumor. O posiciona-

mento é crítico para o sucesso da operação, e o paciente precisa ser colocado na posição apropriada na mesa de operação para permitir que o aparelho seja seguro adequadamento em uma posição estável. Os instrumentos de operação são, então inseridos, através de portas no sistema e usados para excisar o tumor sob visão direta. As vantagens da técnica incluem excelente exposição de tumores em uma área de difícil acesso. Entretanto, a técnica é um pouco difícil de realizar, o equipamento é caro e o número de lesões acessíveis a essa abordagem é relativamente pequeno. As complicações associadas à técnica são as mesmas da excisão local transanal padrão: sangramento, retenção urinária, perfuração na cavidade peritoneal e sujeira de fezes. A dilatação dos esfíncteres anais pelo anuscópio pode associar-se a incontinência fecal subsequente, mas isso parece ser um problema transitório na maioria das circunstâncias.

Fulguração

Essa técnica, que erradica o câncer usando um dispositivo de eletrocautério que destroi o tumor, criando uma escara em toda a espessura no sítio tumoral, requer uma extensão da escara para dentro da gordura perirretal, desta forma destruindo tanto o tumor quanto a parede retal. O procedimento pode ser usado apenas para as lesões abaixo da reflexão peritoneal. As complicações associadas a esta abordagem são febre pós-operatória e sangramento significativo, que pode ocorrer até dez dias após a operação. Obviamente, esta técnica não pode fornecer um espécime para avaliar o estádio patológico, já que o tumor e as margens tumorais são desintegradas pela fulguração. Este procedimento é reservado a pacientes com um risco cirúrgico proibitivo e uma expectativa de vida limitada, tem sido substituído largamente pela excisão transanal, que apresenta a vantagem do exame e do estadiamento mais adequado do espécime.

Ressecção Abdominoperineal

A excisão completa do reto e do ânus, pela dissecção concomitante através do abdome e do períneo, com o fechamento através de suturas do períneo e a criação de uma colostomia, permanente foi primeiramente descrita por Ernest Miles e por isso algumas vezes é denominada *procedimento de Miles*. O reto e o cólon sigmoide são mobilizados através de uma incisão abdominal. A dissecção pélvica, realizada através da incisão abdominal, mobiliza o mesorreto em continuidade com o reto, que porta o tumor. A dissecção pélvica é executada no nível dos músculos elevadores do ânus. A porção perineal da operação excisa o ânus, os esfíncteres anais e o reto distal. A operação pode ser realizada em sequência ou simultaneamente empregando-se um cirurgião abdominal e um cirurgião no campo perineal. Uma ressecção abdominoperineal é indicada quando o tumor compromete os esfíncteres anais, quando o tumor está próximo demais dos esfíncteres para se obter margens adequadas ou em pacientes nos quais a operação preservadora dos esfíncteres não seja possível, devido a um hábito corporal desfavorável ou a um péssimo controle esfincteriano pré-operatório.

Ressecção Anterior Baixa

A ressecção do reto através de uma abordagem abdominal oferece a vantagem de remover completamente a porção do intestino que contém o câncer e o mesorreto, a qual contém os canais linfáticos que drenam o leito tumoral. O termo *ressecção anterior* (uma abreviação do termo mais correto *proctossigmoidectomia anterior com anastomose colorretal*) indica a ressecção do reto proximal ou do retossigmoide acima da reflexão peritoneal. O termo *ressecção anterior baixa* indica que a operação envolve uma ressecção do reto abaixo da reflexão peritoneal através de uma abordagem abdominal. O cólon sigmoide quase sempre é incluído com o espécime ressecado, pois a diverticulose com frequência envolve o sigmoide, e em muitos casos o suprimento sanguíneo ao sigmoide não é adequado para manter uma anastomose, se a AMI for seccionada. Para os cânceres comprometendo a metade inferior do reto, todo o mesorreto (que contém os canais linfáticos que drenam o leito tumoral) deve ser excisado em continuidade com o reto. Esta técnica, *excisão total do mesorreto*, produz a ressecção completa de um pacote intacto do reto e do seu mesorreto adjacente, envolvido dentro da fascia pélvica visceral com margens circunferenciais não envolvidas. O emprego da técnica da excisão total do mesorreto resultou em um aumento significativo nas taxas de sobrevida de cinco anos (50% a 75%), redução na taxa de recorrência local (de 30% para 5%) e uma diminuição na incidência de impotência e disfunção da bexiga (de 85% para menos de 15%).

A continuidade intestinal é restabelecida confeccionando-se uma anastomose entre o cólon descendente e o reto, uma tarefa que foi enormemente facilitada pela introdução dos dispositivos de grampeamento circular. Após se completar a anastomose colorretal, ela deve ser inspecionada com um proctoscópio inserido através do ânus. Se houver alguma preocupação quanto à integridade da anastomose ou se o paciente tiver recebido uma quimiorradioterapia em altas doses no pré-operatório, deve ser feita uma colostomia proximal temporária para permitir a cicatrização completa da anastomose. A colostomia pode ser fechada em aproximadamente dez semanas, se a proctoscopia e os estudos contrastados verificarem a integridade da anastomose.

Uma anastomose termino-terminal entre o cólon descendente e o reto distal ou o ânus pode resultar em uma alteração significativa do hábito intestinal atribuídos à perda da capacidade retal normal (Fig. 50-60). Os pacientes tratados com esta operação muitas vezes experimentam frequentes evacuações em pequenas quantidades (síndrome da ressecção anterior baixa ou empilhamento). Este problema é resolvido confeccionando-se uma bolsa em J colônica como o componente proximal da anastomose (Fig. 50-61). Conforme a experiência tem-se acumulado com esta abordagem, parece que a melhora na função intestinal é significativa para os cânceres localizados na parte distal do reto, mas se a anastomose for criada acima de 9 cm da borda anal, há pouco benefício do bolsão em J, comparado com uma anastomose termino-terminal. Os ramos do bolsão em J devem ser relativamente curtos (6 cm), pois os pacientes com bolsões em J maiores apresentam uma incidência significativa de dificuldade com a evacuação.

Em pacientes obesos ou com uma pelve estreita, pode não ser tecnicamente exequível confeccionar um bolsão em J como o componente proximal da anastomose pélvica inferior, pois o volume do bolsão simplesmente não se encaixará dentro da pelve estreita. Em tais circunstâncias, pode ser projetado um reservatório com uma coloplastia. Esta técnica proporciona um reservatório distal fazendo-se uma colotomia de 8 a 10 cm, 4 a 6 cm da extremidade seccionada do cólon. A colotomia é fechada transversalmente, para proporcionar um espaço e uma capacitância retal maiores (Figs. 50-62 e 50-63).[48]

Ressecção Abdominoperineal Poupadora de Esfíncter com Anastomose Coloanal

A ressecção abdominoperineal às vezes é necessária porque um câncer no reto distal não pode ser ressecado com margens adequadas e ao mesmo tempo preservar o esfíncter anal. Entretanto, tem-se mostrado que, em alguns casos, o uso de radiação pré-operatória e quimioterapia contrai o tumor em uma extensão que margens aceitáveis podem ser atingidas. Se os esfíncteres anais não precisarem ser sacrificados para se atingir margens

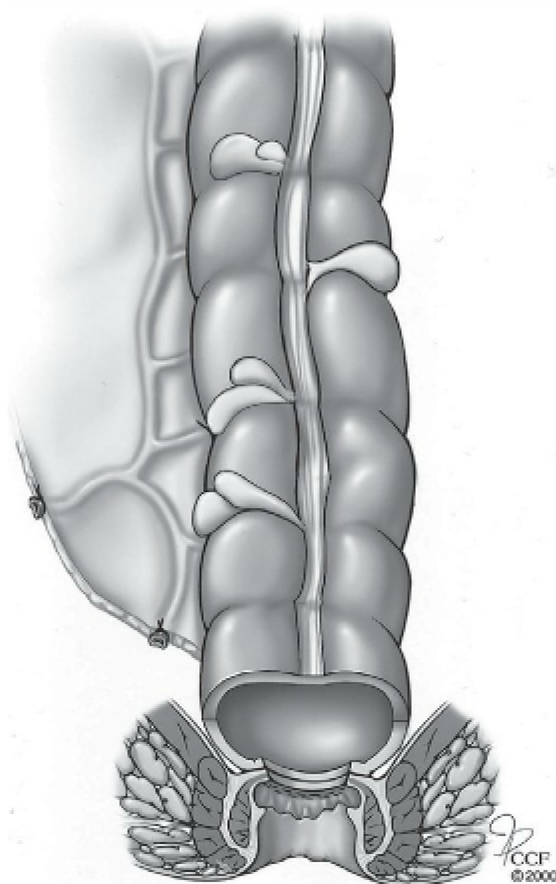


Figura 50-60 **Anastomose entre o cólon descendente e o ânus, após a ressecção completa do reto. Em muitos pacientes, a ausência do reto resulta em movimentos frequentes do intestino delgado, um fenômeno conhecido como "empilhamento" ou "síndrome da ressecção anterior baixa".** (Copyright © Cleveland Clinic Foundation, 2000.)

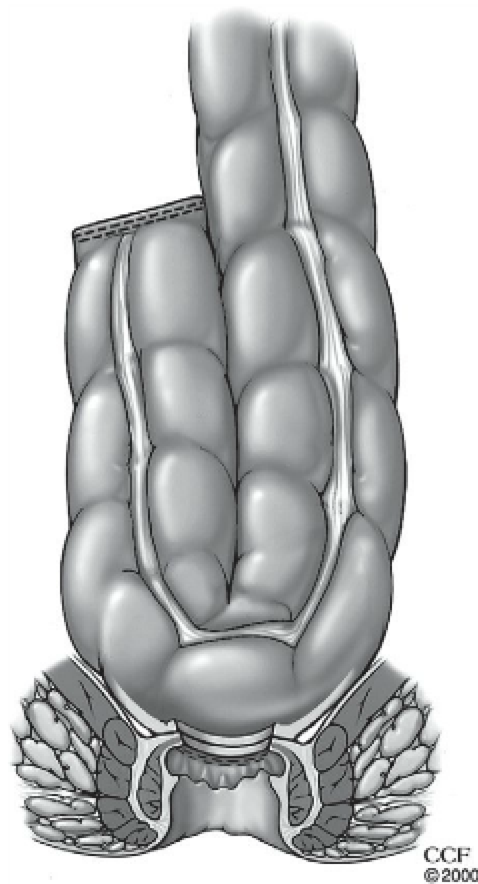


Figura 50-61 **Bolsão em J confeccionado do cólon descendente para formar a porção proximal da anastomose cólon-anal. Isto aumenta a "capacitância" para reduzir a frequência dos movimentos intestinais.** (Copyright © Cleveland Clinic Foundation, 2000.)

adequadas com base nos princípios oncológicos, um estoma permanente pode ser evitado com uma ressecção abdominoperineal poupadora de esfíncter com uma anastomose entre o cólon e o canal anal. Essa operação tem particular aplicação para pacientes jovens com tumores retais que têm hábitos corporais favoráveis e boa função esfincteriana pré-operatória. A operação pode ser conduzida de várias formas, mas todos os métodos envolvem a mobilização do cólon sigmoide e do reto pélvico por uma abordagem abdominal, dissecando a mucosa retal dos esfíncteres anais no nível da linha denteada, e completando a ressecção do reto mais distal com a abordagem anal. Uma anastomose é então confeccionada entre o cólon descendente e o ânus, com frequência usando uma bolsa em J ou o procedimento de coloplastia descrito para a anastomose colorretal baixa. A anastomose é feita com suturas colocadas com uma abordagem transanal pelo cirurgião no campo perineal.

Prevenção e Rastreamento do Câncer Colorretal

A prevenção do câncer pode ser dividida em uma discussão da prevenção primária e da prevenção secundária.

Prevenção primária é a identificação dos fatores ambientais responsáveis pelo câncer e então a modificação destes fatores para reduzir o risco. Exemplos desta estratégia incluem a modificação dietética, evitar prejuízos ambientais e a quimioprevenção.

Prevenção secundária envolve encontrar uma lesão precursora ou um câncer em um estádio no qual podem ser prevenidas as metástases e a morte.

O rastreamento do câncer é a pedra angular da prevenção secundária. O câncer colorretal é uma doença prevenível. É essencial uma compreensão sobre os fatores de risco definidos e das opções de rastreamento para todos os profissionais de saúde. A nossa compreensão a respeito da história natural do câncer colorretal, das condições pré-cancerosas, dos fatores de risco do paciente e da eficácia das opções de rastreamento, atualmente, estão em fluxo. Mesmo assim, obter uma flexibilidade básica com as evidências atuais deve ser o objetivo.

O câncer colorretal é um candidato ideal para as estratégias de rastreamento:

1. É um problema comum e grave.
2. Existem lesões precursoras.
3. Tem um crescimento lento.
4. Estão disponíveis testes.

Em 1993, o National Polyp Study Workgroup publicou um estudo magistral documentando uma redução de 76% a 90% na incidência de câncer colorretal, comparada com as populações de referência quando os pólipos adenomatosos do cólon são removidos endoscopicamente. Um ano antes disto, tanto Selby quanto Newcomb demonstraram, independentemente, uma redução de 60% a 70% na mortalidade por câncer retal após a sigmoidoscopia e a polipectomia. Nitidamente, a intervenção resultou em redução na mortalidade.

Muito mais controversa é a escolha do método de rastreamento. Esta área de prevenção está se modificando com rapidez, e atualizações das recomendações ocorrem a todo instante. Os pacientes são estratificados pelo risco de acordo com a frequência e o método de rastreamento ditado pela

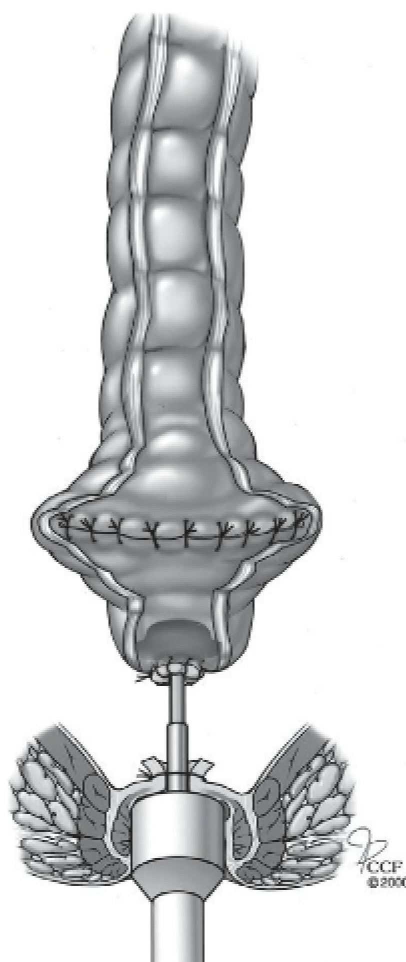


Figura 50-62 **Realiza-se uma coloplastia fazendo-se uma colotomia de 8-10 cm a 4-6 cm da extremidade seccionada do cólon. A colotomia longitudinal é feita entre as tênias no lado antimesentérico. Ela é fechada transversalmente com suturas absorvíveis. Uma anastomose término-terminal com grampeamento então une o cólon ao reto ou ânus distal.** (Copyright © Cleveland Clinic Foundation, 2000.)

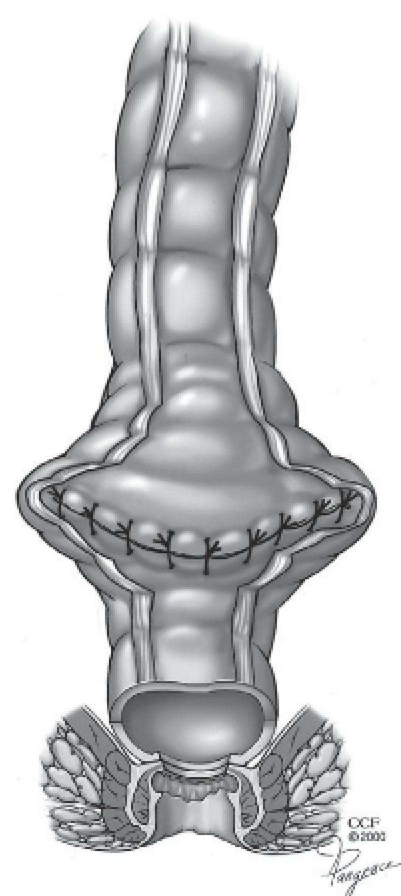


Figura 50-63 **Coloplastia grampeada completada com a anastomose.** (Copyright © Cleveland Clinic Foundation, 2000.)

categoria (Tabela 50-5). De longe, a maioria dos pacientes (70%) é de risco mediano: estes pacientes não têm histórico pessoal ou familiar de câncer colorretal ou de pólipos e nenhuma doença predisponente, como colite ulcerativa ou doença de Crohn.

A categoria de risco de mais difícil definição é a do grupo de risco moderado. O American College of Gastroenterologists estratificou-os em dois grupos.[49] Os pacientes com um parente em primeiro grau com câncer colorretal, diagnosticado após os 60 anos, apresentam duas vezes a possibilidade de um risco mediano de desenvolver câncer colorretal em si mesmos. Além do mais, o seu risco de câncer colorretal por volta dos 40 anos é o mesmo risco da população geral com a idade de 50 anos. Portanto, estes indivíduos são considerados como de risco moderadamente aumentado - recomendações para o rastreamento são as mesmas das utilizadas no paciente de risco mediano, mas devem começar em torno dos 40 anos. Os pacientes com um forte histórico familiar de câncer colorretal incluem aqueles com múltiplos parentes em primeiro grau com câncer colorretal ou um único parente em primeiro grau com câncer diagnosticado quando tinha menos de 60 anos de idade. O risco global de desenvolvimento de câncer para esta coorte é de três a quatro vezes, em média. Os pacientes sob alto risco de desenvolvimento de um câncer colorretal são aqueles com uma síndrome de câncer hereditária, como a PAF ou o CCNPH, ou aqueles com colite ulcerativa ou de Crohn.

Talvez o teste de rastreamento mais frequentemente empregado e o menos bem-compreendido seja a pesquisa de sangue oculto nas fezes (PSOF). Ele tem a vantagem de ser barato, fácil de ser usado e interpretável pelos médicos de cuidados primários. Em estudos randomizados, o uso de PSOF, isoladamente, anualmente, com três fezes consecutivas, produziu uma redução da taxa de mortalidade específica para o câncer de 33%. Infelizmente, a taxa de falso-negativo, utilizando-se o PSOF isoladamente, é inaceitavelmente alta. Apenas 30% a 50% dos cânceres foram detectados na maioria das séries. Um estudo conduzido pelo Veterans Administration Study Group documentou que apenas 24% dos cânceres colorretais produziam um resultado positivo.[50] Apenas 7% dos pacientes com pólipos produziam um PSOF positivo (comparados com 6,4% dos pacientes sem pólipos). Em resumo, o PSOF isoladamente não foi um teste adequado para os pólipos ou para o câncer colorretal em qualquer grupo de risco.

Para os indivíduos de risco mediano, a combinação do PSOF com a sigmoidoscopia flexível a intervalos de cinco anos é considerada aceitável como uma opção de rastreamento. Em 2001, o Veterans Administration Cooperative Study Group publicou os resultados de um grande estudo (2.885 pacientes) comparando o PSOF e a sigmoidoscopia flexível com a colonoscopia.[51] Todos os pacientes submeteram-se a um PSOF seguido por uma colonoscopia completa. A porção de sigmoidoscopia flexível do exame foi cuidadosamente documentada. Apesar de a sigmoidoscopia isoladamente ter identificado 70,3% de todos os cânceres, a combinação de PSOF e de sigmoidoscopia flexível falhou em detectar 24% dos cânceres proximais. A sigmoidoscopia flexível é um instrumento valioso, que pode ser realizada em um consultório ou ambulatorialmente pelos médicos generalistas sem um preparo intestinal completo. No

entanto, o péssimo preparo, o desconforto do paciente e uma técnica variável podem limitar a precisão do exame. Os pólipos detectados pela sigmoidoscopia flexível devem estimular um exame colonoscópico completo. A sigmoidoscopia flexível isolada ou com PSOF não é um exame adequado para aqueles com histórico familiar forte ou em um grupo de alto risco.

O clister opaco com duplo contraste (CODC), antigamente, era a pedra angular do diagnóstico para a doença do trato gastrointestinal inferior. O advento dos fibroscópios flexíveis suplantou em grande parte o seu uso. Mesmo assim, ele manteve o seu lugar no armamentário de rastreamento para o paciente de risco mediano. Em 2000, o National Polyp Study Work Group comparou o CODC e a colonoscopia em um estudo prospectivo duplo-cego em pacientes com uma história de pólipos.[52] Todos os 862 pacientes estudados submeteram-se a ambos os tipos de exame. Os colonoscopistas não conheciam os resultados do clister opaco prévio. Quarenta e cinco por cento dos colonoscopistas revelaram um pólipo adenomatoso contra apenas 26% do CODC. A taxa de detecção do CODC é enormemente influenciada pelo tamanho. Apenas 48% dos pólipos com 1,0 cm ou mais em tamanho foram detectados no CODC.

A colonoscopia é considerada o padrão ouro para o rastreamento. É o teste de escolha para os pacientes com um risco maior do que o médio e apresenta a vantagem de fornecer um meio para se intervir na história natural do câncer colorretal, facilitando a polipectomia endoscópica. No entanto, ela apresenta várias desvantagens. É o método de rastreamento mais invasivo. Podem ocorrer perfuração colônica (1/2.000-1 a 1/2.500 exames), assim como sangramento significativo (<1% de exames). A colonoscopia requer preparo intestinal completo acompanhado de jejum, sedação e um endoscopista habilidoso. Finalmente, a colonoscopia é o teste de rastreamento disponível mais dispendioso. Mesmo considerando-se essas limitações, o emprego da colonoscopia tornou-se de uso rotineiro. Ela está entre os testes de rastreamento recomendados para os indivíduos de risco mediano. Na verdade, pode ser o teste de custo-benefício mais eficaz, se for administrado uma vez a cada dez anos, conforme é recomendado. Para aqueles com um risco maior do que o normal, a colonoscopia é obrigatória, tanto para o rastreamento inicial quanto para o acompanhamento. Vários bons estudos esforçaram-se em estabelecer estatísticas de acurácia confiáveis para a colonoscopia. Estudos de pareamento de colonoscopias dorso-para-dorso têm demonstrado uma taxa de perda de pólipo de 15%.[53] No estudo do National Polyp Study Work Group, o exame colonoscópico revelou uma taxa global de não detecção do pólipo de 20%. É claro que o padrão ouro poderia ser melhorado, particularmente para os pólipos menores que 1,0 cm.

DISTÚRBIOS DO SOALHO PÉLVICO E CONSTIPAÇÃO

Os distúrbios do soalho pélvico podem ser classificados como primariamente colorretais, urológicos ou ginecológicos. Com frequência, os problemas que exigem a atenção de vários especialistas se apresentam de forma sincrônica, uma condição conhecida como *prolapso complexo*. O prolapso retal (procidência), a enterocele, a retocele e os distúrbios funcionais dos músculos do soalho pélvico (*anismus*, espasmo do elevador) estão entre os distúrbios do soalho pélvico que os cirurgiões tratam. Um *distúrbio funcional* é definido pela presença associada de uma anatomia normal e uma função anormal. Os cirurgiões frequentemente são consultados a respeito de distúrbios funcionais do intestino grosso ou do soalho pélvico. Em geral, esses problemas não precisam de intervenção cirúrgica; de fato, a literatura cirúrgica está repleta de exemplos de fracassos cirúrgicos para a correção desses problemas. No entanto, os sinais e sintomas destes distúrbios simulam doenças cirúrgicas e precisam de um reconhecimento e um tratamento adequados. Apesar de a constipação crônica ser quase sempre considerada um exemplo de problema funcional, a indicação cirúrgica é uma consideração em um número selecionado de pacientes nos quais o tratamento clínico fracassa. A avaliação cirúrgica e o tratamento destes distúrbios são discutidos nesta seção.

Testes e Avaliação

Laboratório de Fisiologia Anorretal

Os testes de fisiologia anorretal referem-se à avaliação sistemática das pressões do canal anal em repouso e após compressão, dos reflexos anais, das velocidades de condução do nervo pudendo e do recrutamento da fibra muscular pela eletromiografia (EMG). As medidas das pressões do canal anal (manometria) envolvem o emprego de balões cheios de água, ligados a cateteres e transdutores colocados no canal anal. A medida das pressões em repouso e após compressão em diversos pontos do canal anal reflete a potência, o tônus e a função dos esfíncteres interno e externo. Os valores em repouso e após compressão são de 40 a 80 mmHg. As pressões em repouso refletem a função do esfíncter interno, enquanto a pressão de compressão mede as contribuições do esfíncter externo (músculo voluntário). A medida das pressões do canal anal é útil na avaliação das condições que variam da incontinência até a defecação obstrutiva. O *recrutamento EMG* refere-se ao potencial de ação da unidade motora do músculo puborretal e é comparado para repouso, compressão e empuxo (simulação da defecação). Um aumento nas fibras de recrutamento durante o esforço é patognomônico da síndrome do puborretal paradoxal ou contração inapropriada do puborretal. Os tempos de latência do nervo motor terminal pudendo (TLNMTP) são medidos com um transdutor especial ligado a um aparelho semelhante a uma luva projetado para ser usado sobre o dedo e a mão. Um exame retal digital é necessário com a aplicação do eletrodo no dedo à direita e à esquerda do complexo elevador do ânus. Valores entre 1,8 e 2,2 ms são normais. Valores prolongados são observados em lesões traumáticas da vagina e do canal anal (de etiologia obstétrica), dano às raízes nervosas sacrais ou em doenças crônicas como o diabetes.

Defecografia

A defecografia é uma modalidade extremamente útil para determinar a natureza precisa das diversas anormalidades do soalho pélvico. A pasta de bário é colocada tanto na vagina quanto no reto, após o paciente ingerir um contraste hidrossolúvel para opacificar o intestino delgado. Conforme o paciente evacua a pasta de bário retal, podem ser registradas anomalias que ocorrem durante o ato da defecação com um videoteipe fluoroscópico. Uma grande quantidade de informações funcionais e anatômicas pode ser coletada com este teste. A presença de múltiplas anormalidades anatômicas, como retocele, enterocele e prolapso do vestíbulo vaginal, pode ser avaliada eficientemente. Problemas funcionais, como a síndrome paradoxal do puborretal, apresentam padrões de defecografia muito característicos e podem ser avaliados desta maneira. Muitos problemas anatômicos que contribuem para isto podem ser prontamente identificados.

Prolapso Retal (Procidência)

Etiologia e Sintomas

A maior parte das informações relativas a como os pacientes desenvolvem um prolapso retal baseia-se na observação das

características clínicas daqueles que sofrem deste problema. A condição foi documentada no *Corpus Hippocraticus* e desde então as descrições sobre a etiologia e os procedimentos de retificação foram numerosos. No entanto, evoluíram duas teorias competitivas acerca do prolapso retal. Alexis Moschcowitz propôs, em 1912, que um prolapso retal era causado por uma herniação por deslizamento do fundo-de-saco de Douglas, através da fáscia do soalho pélvico, para dentro do aspecto anterior do reto. A sua teoria baseou-se no fato de que o soalho pélvico dos pacientes com prolapso é móvel e não possui um suporte e na observação de que outras estruturas adjacentes ocasionalmente podem ser visualizadas ao longo do componente retal do prolapso. Com o advento da defecografia, em 1968, no entanto, Broden e Snellman foram capazes de demonstrar, convincentemente, que a procidência basicamente era uma intussuscepção retal em toda a espessura, começando aproximadamente 7,5 cm acima da linha denteada e estendendo-se além da borda anal. Ambas as explicações levam em consideração a fragilidade do soalho pélvico nos casos de prolapso retal, o conceito de herniação e a observação de que estas são características anatômicas anormais que caracterizam esta condição.

As mulheres com 50 anos ou mais têm seis vezes mais probabilidade em relação aos homens de apresentar prolapso retal. O pico de incidência é a sétima década, em mulheres, enquanto os relativamente poucos homens que são afligidos por esta síndrome podem desenvolver prolapso com a idade de 40 anos ou menos. Uma das características marcantes dos pacientes homens jovens é a tendência a apresentar distúrbios psiquiátricos, e muitos estão institucionalizados. Os pacientes jovens do sexo masculino com procidência também têm a tendência a tomar medicações constipantes e relatam sintomas significativos relacionados com a função intestinal.

Anatomia e Fisiopatologia do Prolapso

Frequentemente, constata-se nos pacientes com prolapso características anatômicas específicas. A diástase do elevador do ânus, um fundo-de-saco anormalmente profundo, um cólon sigmoide redundante, um esfíncter anal patuloso e a perda das inserções sacrais retais são comumente descritos.

Grandes revisões de casos, com o objetivo de elucidar outros fatores predisponentes, corroboram várias observações. A constipação crônica ou de longa data com um componente de esforço está presente em mais de 50% dos pacientes. Quinze por cento apresentam diarreia. Contrário à presunção comum de que o prolapso retal é consequência da multiparidade, 35% das pacientes com prolapso retal são nulíparas. Uma vez que o prolapso seja aparente, a incontinência fecal torna-se uma característica sintomática predominante, ocorrendo em 50% a 75% dos casos. A neuropatia pudenda bilateral proximal está presente em pacientes com um prolapso incorporado e é responsável pela atrofia por denervação da musculatura esfincteriana externa. Este achado está ausente em controles normais. Especula-se que o dano ao nervo pudendo é responsável pelo enfraquecimento do soalho pélvico e do esfíncter anal e pode ser a causa subjacente de um espectro de distúrbios do soalho pélvico. O dano ao nervo pudendo pode resultar de um trauma direto (lesão obstétrica), doenças crônicas, como o diabetes, e processos neoplásicos causando dano à raiz dos nervos sacros.

Os sintomas de prolapso progridem conforme o prolapso se desenvolve. Com frequência, o prolapso inicialmente ocorre com a defecação ou o esforço, apenas para se reduzir de forma espontânea depois. Os pacientes descrevem uma massa ou um grande bolo que eles precisam empurrar de volta após a defecação (Fig. 50-64). A queixa de apresentação pode ser a incontinência fecal associada que resulta do prolapso ou uma sensação de umidade crônica e drenagem mucosa na área perineal. Prolapsos mínimos ou espontaneamente redutíveis podem progredir até um reto cronicamente prolapsado, que precisa de uma redução digital. A mucosa retal cronicamente prolapsada pode ficar espessada, ulcerada e causar um sangramento significativo. Ocasionalmente, a apresentação do prolapso retal pode ser bastante drástica, quando o segmento prolapsado fica encarcerado abaixo do nível do esfíncter anal. É indicada nesta situação uma terapia cirúrgica emergencial.

Diagnóstico Diferencial e Investigação

Um obstáculo comum no diagnóstico é o potencial para a confusão com as hemorroidas internas encarceradas prolapsadas. Estas condições podem ser distinguidas pela inspeção da direção das dobras de tecido prolapsado. No caso de um prolapso retal, as dobras sempre são concêntricas, enquanto o tecido hemorroidário desenvolve invaginações radiais que definem os coxins hemorroidários. As hemorroidas prolapsadas e encarceradas produzem uma dor extrema e podem ser acompanhadas de febre e retenção urinária. A menos que encarcerado, o prolapso retal é facilmente redutível e indolor.

Antes da intervenção cirúrgica, deve-se realizar uma história, exame físico e colonoscopia cuidadosas. Trinta e cinco por cento dos pacientes com prolapso retal queixam-se de incontinência urinária e outros 15% apresentam um prolapso significativo do vestíbulo vaginal. Estes sintomas precisarão de avaliação e de uma potencial intervenção cirúrgica multidisciplinar.

Caso se suspeite do diagnóstico pelo histórico, mas este não for detectado no exame físico, pode-se obter uma confirmação solicitando ao paciente que produza o prolapso pelo esforço sentado em um vaso sanitário. A inspeção do períneo com o paciente em uma posição sentada ou acocorada é útil para este propósito. No evento em que o prolapso ainda não foi determinado, uma defecografia, uma técnica descrita previamente, pode revelar o problema.

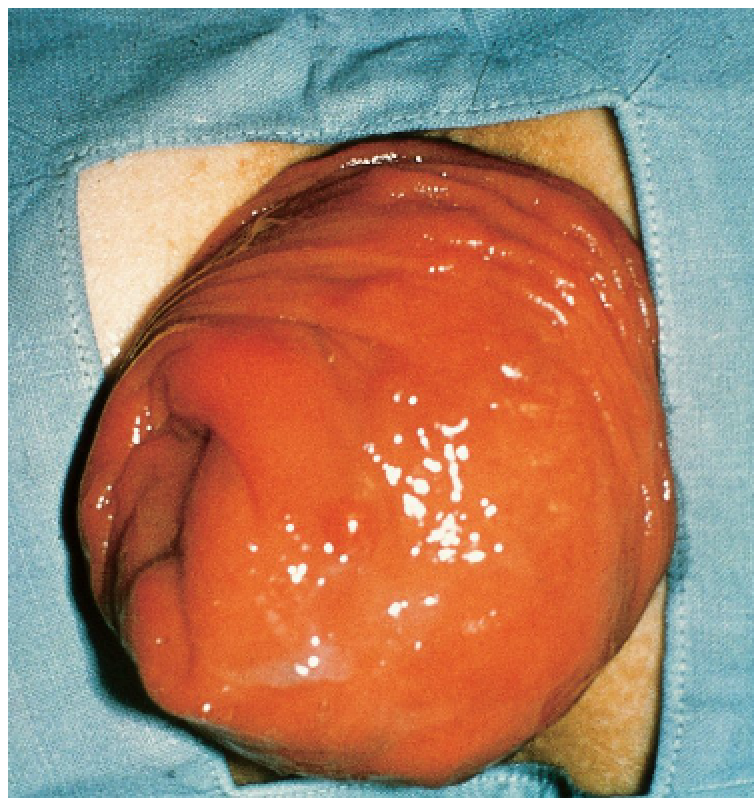


Figura 50-64 Procidência ou prolapso retal. Todo o reto fez protrusão através do canal anal.

Apesar de incomum, uma neoplasia pode formar o ponto direcional de uma intussuscepção retal. Por esta razão e pelo fato de os pacientes mais velhos apresentarem um risco significativo de neoplasia colorretal, uma colonoscopia ou um clister opaco devem preceder a operação. Um achado significativo na inspeção colonoscópica pode modificar a abordagem cirúrgica.

A manometria anal e o tempo de resposta do nervo motor terminal pudendo podem ser solicitados no pré-operatório para avaliar ainda melhor os sintomas de incontinência. No entanto, raramente estes resultados de testes modificam a estratégia cirúrgica. Um achado de períodos de condução nervosa aumentados (dano ao nervo) pode representar uma significância pós-operatória expressiva para a continência, apesar de que mais estudos são necessários para confirmar isto. Aqueles pacientes com evidências de danos ao nervo podem apresentar uma taxa maior de incontinência após a correção cirúrgica do prolapso. Esperam-se pressões de compressão ou de repouso anal diminuídas nesta condição e podem anteceder o desenvolvimento real do prolapso. Os estudos manométricos de rotina para um prolapso óbvio em geral não são realizados.

Reparo Cirúrgico

O número de procedimentos descritos na literatura, historicamente e em anos recentes, é assombroso. Mais de 50 tipos de reparos foram documentados, a maior parte apenas de interesse histórico. As abordagens incluíram de maneira geral a cerclagem anal, a ressecção da mucosa, a proctossigmoidectomia perineal, a ressecção anterior, com ou sem retopexia, apenas a retopexia e uma grande quantidade de procedimentos envolvendo o emprego de uma tela sintética afixada à fáscia pré-sacra. O aparente entusiasmo e engenhosidade dos cirurgiões na sua busca para definir a operação ideal para o prolapso apenas serve para delinear a sua evasividade. Duas abordagens predominantes, a abdominal e perineal, são consideradas no reparo cirúrgico do prolapso retal. A abordagem cirúrgica é ditada pelas comorbidades do paciente, a preferência e experiências do cirurgião e a idade do paciente. Geralmente, supõe-se que a abordagem perineal resulta em menor morbidade perioperatória e menos dor e uma duração hospitalar reduzida. Estas vantagens foram, até recentemente, consideradas como superadas por uma maior taxa de recorrência. No entanto, dados recentes são obscuros neste ponto, e uma operação perineal apropriadamente executada pode proporcionar os mesmos resultados a longo prazo dos procedimentos abdominais. Este ponto será esclarecido pelos estudos a longo prazo em andamento. O advento das opções laparoscópicas também pode fornecer vantagens, mas por ora os dados sobre recidiva são escassos.

O reparo de Ripstein tem muitos defensores e envolve a colocação de uma tela protética ao redor do reto mobilizado com a fixação de uma tela à fáscia pré-sacra, abaixo do promontório sacro. As taxas de recorrência para este procedimento variam de 2,3% a 5%. O intestino é preparado mecanicamente para este procedimento com polietilenoglicol ou solução de fosfato de sódio. O procedimento envolve a mobilização do reto de ambos os lados posteriormente até o cóccix. Ripstein descreveu a secção da porção superior dos ligamentos retais laterais, mas outros advogam deixá-los completamente intactos, devido às taxas de constipação pós-operatória serem 50% maiores em pacientes com as asas laterais seccionadas. Após a mobilização do reto, uma banda de 5 cm de uma tela retangular é colocada ao redor da sua face anterior no nível da reflexão peritoneal, e ambos os lados da tela são suturados com uma sutura não absorvível à fascia pré-sacra, cerca de 1 cm da linha média. As suturas são usadas para ancorar a tela ao reto anteriormente e o reto é puxado para cima e posteriormente. Vários materiais têm sido recomendados para firmar o reto, inclusive fáscia lata autóloga, produtos não absorvíveis sintéticos como Marlex (Davol, Inc. subsidiária da C. R. Bard, Inc. Craston, RI), Teflon (E. I duPont de Nemours & Co., Wilmington, DE) e próteses absorvíveis como ácido poliglicólico. As taxas de recidiva para todos os materiais é inferior a 10%, embora os tempos de acompanhamento e os critérios de avaliação entre estudos tenham variado, não sendo possível fazer comparações estritas. As complicações incluem a obstrução do intestino grosso, a erosão da tela através do intestino, a lesão ou a fibrose ureteral, a obstrução do intestino delgado, a fístula retovaginal e a impactação fecal. As taxas de morbidade pós-operatória são de 20%, porém a maioria destas complicações são mínimas. Apesar de a retopexia com tela resultar em melhora significativa na incontinência fecal (50%), nenhuma operação de prolapso retal deve ser advogada como um procedimento para se restabelecer a continência; especialmente aqueles pacientes com prolapso durante mais de dois anos devem ser advertidos quanto à possibilidade de que a incontinência poderá persistir.

Uma complicação significativa desta operação é a incidência de constipação de início recente ou de piora de uma já preexistente. Quinze por cento dos pacientes experimentam constipação pela primeira vez após a retopexia de Ripstein e pelo menos 50% daqueles que estão constipados no pré-operatório pioram. Enquanto algumas destas dificuldades são atribuídas às complicações do procedimento, como um estreitamento pela tela, a obstrução no nível do reparo ou uma disfunção retal após a secção da asa lateral, será encontrado um subgrupo de pacientes com uma constipação de trânsito lento, caracterizando um distúrbio global da motilidade. Alguns autores defendem estudos de trânsito pré-operatórios de rotina para selecionar os pacientes, mas em geral uma boa história sobre os hábitos intestinais será suficiente. A etiologia de qualquer problema de defecação ou de obstrução grave ininterrupta no pós-operatório será investigada com um clister opaco e, talvez, com um estudo do intestino delgado. Estenoses, obstruções, aderências e fístulas podem ser identificadas pela radiografia.

As fibras, os líquidos e os amaciantes das fezes são úteis no tratamento da constipação funcional, após os reparos do prolapso retal de qualquer tipo. Ocasionalmente, laxativos leves, como o leite de magnésia, o citrato de magnésio ou as terapias com base no polietileno podem ser necessários por curtos períodos de tempo. Tratamentos mais modernos para a constipação envolvem a administração oral de agonistas do receptor 5-HT_4 (maleato de tegaserod) e podem ser valiosos no tratamento a curto prazo deste problema.

O procedimento de Wells é uma técnica alternativa utilizando tela que reduz a incidência de obstrução retal pela eliminação da colocação anterior da tela. A tela é fixada à face posterior da fáscia retal própria e depois à fáscia pré-sacra, conforme descrito. A esponja de Ivalon (álcool polivinil) é um método que, em certo período, foi muito popular entre os cirurgiões europeus, mas desde então foi desfavorecido. A esponja é colocada posteriormente na parte profunda da pelve, de maneira similar à da técnica de Wells. De fato, Wells inicialmente descreveu este procedimento. Apesar de os resultados das taxas de recorrência pós-operatórias terem sido tão bons quanto aqueles que envolviam uma rede sintética não absorvível e os distúrbios de evacuação relatados terem sido poucos, uma característica perturbadora da esponja de Ivalon é uma taxa elevada de abscesso pélvico, necessitando da remoção da esponja. Apesar de o polivinillcool ser um carcinógeno produtor de sarcomas em ratos, este efeito não foi demonstrado em humanos.

A retopexia com ressecção é uma técnica que foi em primeiro lugar descrita por Frykman e Goldberg, em 1969, e popularizada nos Estados Unidos nos últimos 30 anos (Fig. 50-65). A ausência de uma rede artificial, a facilidade da ope-

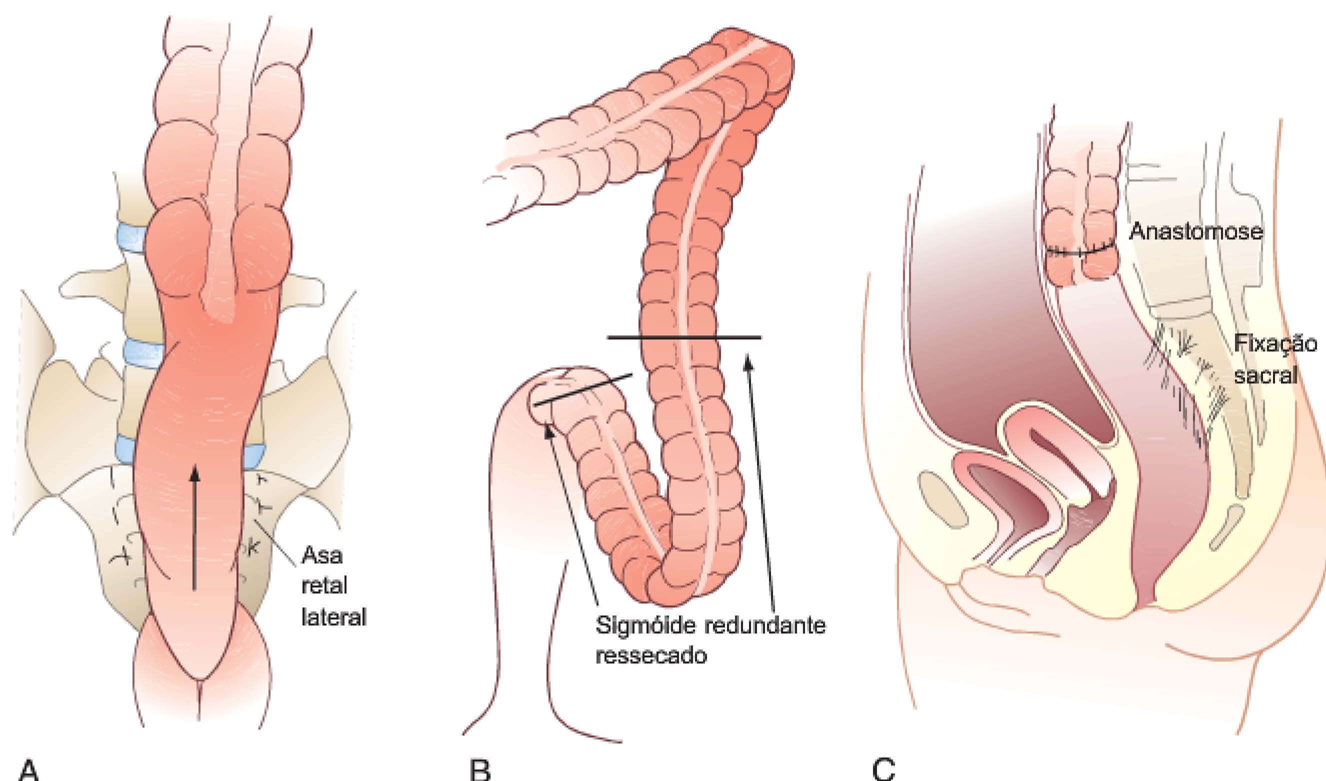


Figura 50-65 **Ressecção anterior com rectopexia ou o procedimento de Frykman Goldberg para o prolapso retal. A, Após mobilização completa pela dissecção romba, os tecidos laterais à parede retal são removidos lateralmente. B, Ressecção do cólon sigmoide redundante. C, A anastomose é completada e são colocadas as suturas de retopexia.** (De Gordon PL, Nivatvongs S [eds]: Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum, and Anus, 2nd ed. St. Louis, Quality Medical Publishing, 1999.)

ração e a redução do cólon sigmoide redundante são as principais atrações do procedimento. As taxas de recorrência são baixas, variando de 2% a 5%, e as principais taxas de complicações variam de 0% a 20% e se relacionam com uma obstrução ou uma deiscência anastomótica. Basicamente, o cólon sigmoide e o reto são mobilizados no nível dos elevadores. Os ligamentos laterais são seccionados, elevados da parte profunda da pelve e suturados à fáscia pré-sacra. O mesentério do cólon sigmoide então é seccionado, com a preservação da AMI, e cria-se uma anastomose livre de tensão. Uma versão revisada deste procedimento envolve a preservação das asas laterais e o ancoramento unilateral do mesentério retal ao sacro, no nível do promontório sacral. A ressecção do sigmoide é uma característica singular e controversa deste procedimento. Ele parece reduzir a constipação em 50% naqueles que se queixam deste sintoma, em alguns estudos. Outros argumentaram que a sigmoidectomia é uma operação inadequada para um problema crônico de motilidade que afeta todo o intestino, e estes pacientes devem ser formalmente avaliados no pré-operatório, e recomenda-se uma colectomia subtotal, se for detectada inércia colônica. Digno de nota, em pacientes que se queixavam de incontinência antes da operação, este sintoma consistentemente melhorava em quase 35%, mesmo com a ressecção do sigmoide. Uma variante deste procedimento envolve dispensar a ressecção do sigmoide naqueles que não relatam histórico algum de constipação e cuja queixa predominante seja a incontinência fecal.

A proctossigmoidectomia perineal foi primeiro introduzida por Mikulicz, em 1899, e permaneceu sendo o tratamento de eleição para o prolapso na Europa durante muitos anos. Miles defendia este procedimento no Reino Unido e ele foi promovido nos Estados Unidos por Altemeier na Universidade de Cincinnati. Conforme as abordagens abdominais obtiveram favorecimento, principalmente devido às taxas de recorrência reduzidas, a abordagem perineal foi cada vez mais reservada apenas para aqueles com um maior risco cirúrgico. No entanto, um interesse pela técnica acompanhou estudos que mostraram recentes reduções nas taxas de recorrência, e existem cirurgiões que consideram esta técnica quando se repara o prolapso em homens jovens que estão sob um risco maior de lesão de nervos autonômicos que resulte em impotência.

O procedimento de Altemeier combina uma proctossigmoidectomia perineal com uma levatoroplastia anterior (Fig. 50-66). Este último procedimento é realizado para corrigir a diástase do elevador comumente associada a esta condição. Teoricamente, o restabelecimento da continência fecal é intensificado por esta manobra adicional. Como sempre, o intestino grosso é limpado mecanicamente. O paciente é colocado em uma posição prona em canivete e coloca-se um cateter de Foley. A mucosa retal é agarrada serialmente com clampes de Babcock ou de Allis até que se demonstre um prolapso em toda a espessura. Faz-se uma incisão circunferencial em toda a espessura, 1,5 cm proximal à linha denteada. A reflexão peritoneal baixa em geral pode ser incisada anteriormente e penetra-se na cavidade peritoneal. Os mesentérios do reto e do cólon sigmoide são clampeados em sequência e ligados, até que nenhum intestino permaneça redundante. O cólon é secionado neste ponto e confecciona-se uma anastomose entre o cólon e o canal anal com suturas ou grampos.

Os pacientes submetidos a uma proctossigmoidectomia perineal em geral são mais velhos, com significativamente mais comorbidades do que aqueles que são considerados para o reparo abdominal. As taxas de complicações ficam abaixo de 10% e as taxas de recorrência foram relatadas como sendo tão elevadas quanto 16%, embora, conforme mencionado, séries recentes tenham demonstrado taxas de recorrência significativamente mais baixas. As complicações incluem o sangramento, proveniente da linha de grampeamento, ou de sutura, abscesso

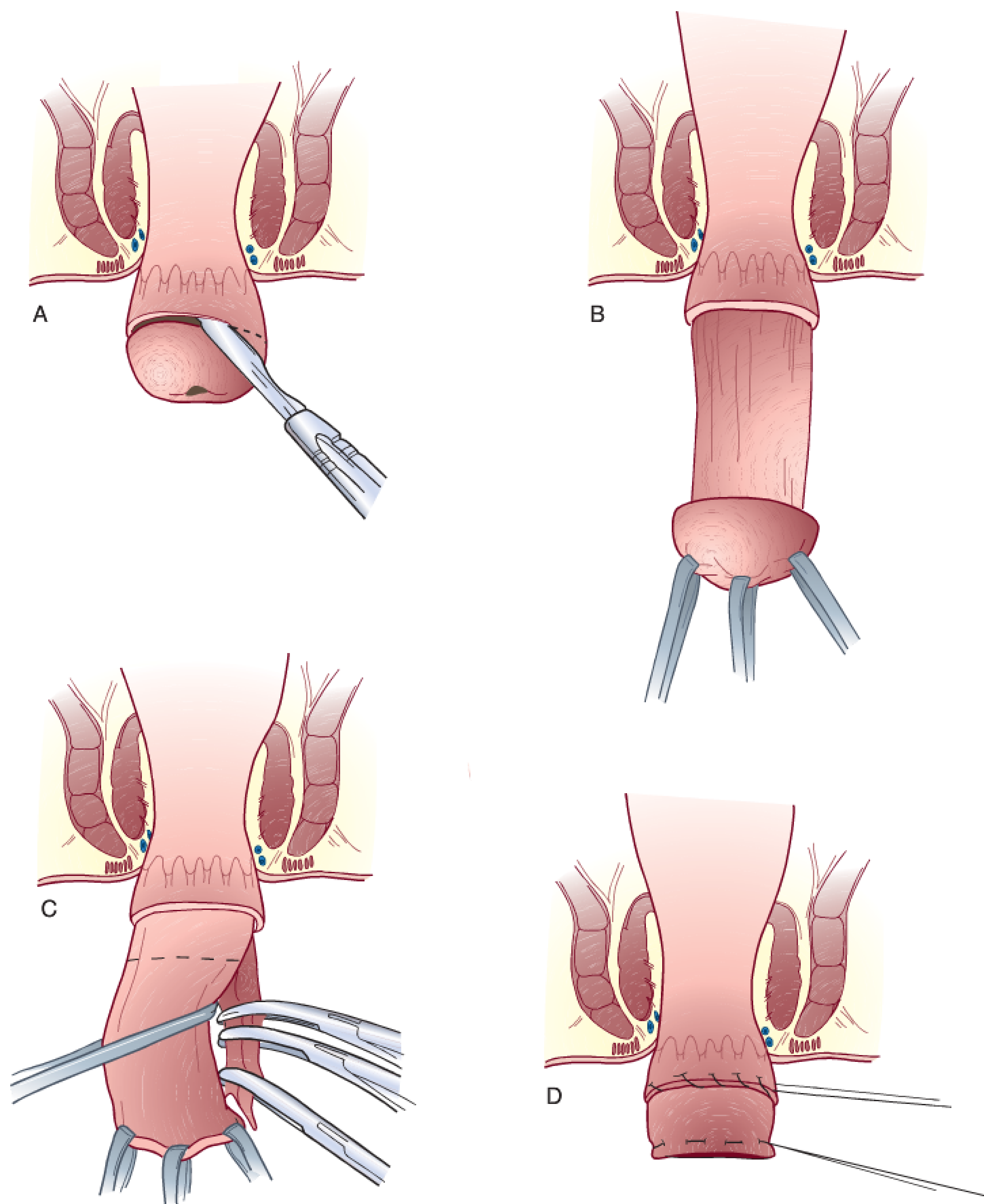


Figura 50-66 Retossigmoidectomia perineal de Altemeier. **A,** Incisão circunferencial do reto proximal à linha denteada. **B,** Liberação do reto e do cólon sigmoide redundantes. **C,** Ligadura do suprimento sanguíneo para o reto. **D,** Colocação de uma sutura em bolsa no intestino proximal e excisão do cólon e reto redundantes. Ponto de Whip colocado no coto retal.

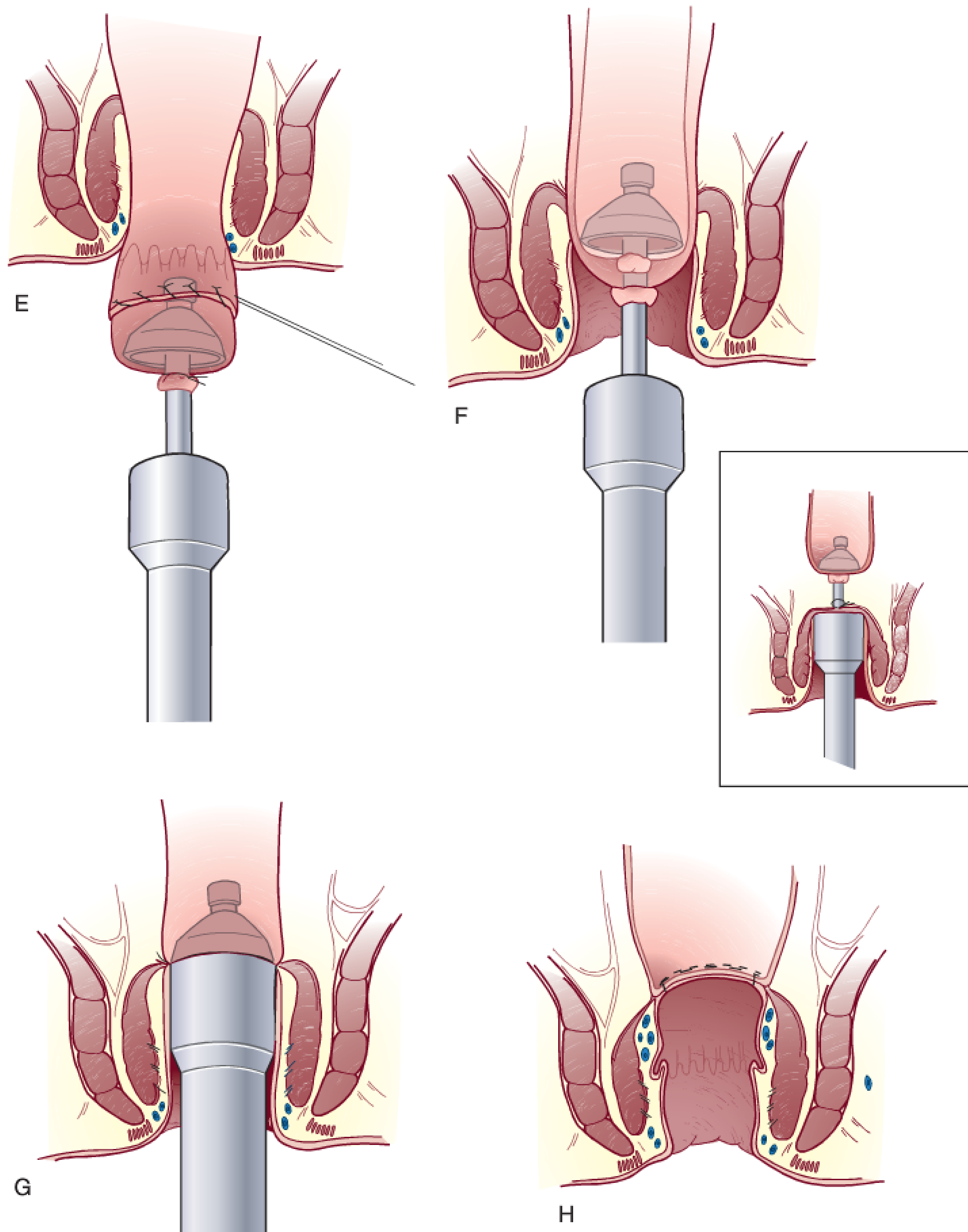


Figura 50-66, cont. E, Sutura proximal em bolsa ancorada ao redor da asa central. **F,** Intestino proximal avançado através do ânus e pontos em bolsa distais são amarrados. **G,** Aproximação da bigorna à cápsula e ativação do grampeador. **H,** Anastomose completada. (De Gordon PL, Nivatvongs S [eds]: Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum, and Anus, 2nd ed. St. Louis: Quality Medical Publishing, 1999.)

pélvico e, raramente, deiscência da linha de sutura, com evisceração perineal. Ausência de incisão abdominal, redução na dor e duração reduzida na hospitalização tornam este procedimento uma opção atraente.

A cerclagem anal é uma das técnicas cirúrgicas mais antigas descritas para o prolapso retal. Thiersch descreveu a cerclagem anal com fio de prata em 1891. Desde então, ela foi tentada com uma ampla gama de materiais, como o fio de aço inoxidável, a tela não absorvível, pequenas bandas de Silastic, a sutura de náilon e o polipropileno. Esta técnica é reservada pela maioria dos cirurgiões aos pacientes de maior risco cirúrgico, pois ela pode ser feita sob anestesia local. Com o paciente em posição prona em canivete, ou em posição de litotomia, é feita a anti-sepsia da área anal e colocados campos. São feitas duas pequenas incisões laterais, e então o fio ou a sutura são introduzidos com uma agulha curva dentro de uma e trazido para fora através da outra. Isto é repetido e amarra-se um nó que é sepultado lateralmente. O orifício deve ser apertado, mas deve admitir com facilidade um dedo indicador. A cerclagem anal não corrige a incontinência fecal associada ao prolapso, e a taxa de recorrência é muito alta (>30%). Além disso, apesar de a taxa de mortalidade ser de 0%, a morbidade é muito alta. Podem ocorrer erosão do fio de aço para dentro do esfíncter, formação de uma fístula anovaginal, encarceramento do prolapso retal, impactação fecal e infecção. Taxas de reoperação de 7% a 59% são relatadas na literatura. A segurança das atuais técnicas anestésicas e a baixa morbidade e o relativo sucesso funcional da protectomia perianal tornaram a cerclagem anal, em grande parte, uma coisa do passado.

Prolapso Interno e Síndrome da Úlcera Retal Solitária

Duas áreas de controvérsia relacionadas com o prolapso retal envolvem o tratamento da síndrome de úlcera retal solitária (SURS) e a intussuscepção interna da mucosa retal. Apesar de ser identificada como uma úlcera, a patologia macroscópica da SURS pode variar de uma úlcera típica em formato de cratera com uma depressão fibrinosa central a uma lesão polipoide. Ela sempre está localizada na face anterior do reto, 4 a 12 cm da borda anal, e supostamente corresponde à localização da "tipoia" anal. Em muitos casos, ela está, apesar de não exclusivamente, associada à intussuscepção interna ou a um prolapso retal em toda a espessura. No entanto, os pacientes tipicamente são jovens e mulheres, com uma média de 25 anos e um histórico de esforço e dificuldade de evacuação.

A úlcera retal em geral é encontrada na proctoscopia ou sigmoidoscopia flexível e comumente se apresenta com sangramento retal, no caso de um esforço excessivo, ou de constipação. A etiologia da SURS permanece algo obscura, mas a especulação se centraliza na isquemia crônica. Supõe-se que a dobra com a úlcera forma o ponto de direção de uma intussuscepção para dentro do canal anal. O esforço crônico, repetido, ou o prolapso deste ponto de direção produz isquemia, degradação tissular e ulceração. Uma possível autodesimpactação digital também pode ser um fator contribuinte. A histologia revela uma camada espessa de fibrose obliterando a lâmina própria. Outros achados patológicos comuns incluem a presença de glândulas cheias de muco numa localização não convencional na submucosa e revestidas pelo epitélio colônico normal (*i.e.*, colite cística profunda). Diferenciar a SURS da doença maligna, da infecção ou da doença de Crohn é importante, mas não difícil. A localização anterior no contexto dos sintomas clássicos e os achados patológicos são conclusivos.

A avaliação diagnóstica pela defecografia é o procedimento radiológico de escolha e em geral revela o distúrbio subjacente. O prolapso retal em espessura plena, o prolapso interno, a síndrome puborretal paradoxal (incapacidade de relaxamento da musculatura do soalho pélvico ao esforço) e dobras retais espessadas são achados comuns.

Dados concernentes ao tratamento deste distúrbio incomum são retrospectivos e os estudos são pequenos, mas foram feitas várias observações em comum. Em geral, um terço dos pacientes com SURS também sofre de um prolapso retal em toda a espessura. Os reparos do prolapso abdominal resultaram em uma taxa de cura de 80% em pacientes com SURS e prolapso retal em toda a espessura. No mesmo estudo, os pacientes tratados com o mesmo procedimento para o prolapso da mucosa e SURS evoluíram muito pior — apenas 25% dos pacientes responderam à intervenção cirúrgica. Na maioria dos estudos, o tratamento dietético, a restrição do soalho pélvico (*biofeedback*) e o uso a curto prazo de medicações anti-inflamatórias tópicas contendo mesalamina resultam na remissão para aqueles com prolapso interno ou disfunção da musculatura pélvica. O diagnóstico imediato do problema subjacente e o tratamento apropriado podem ser difíceis, mas são as chaves para a cura. Em geral, a excisão local resulta em uma ferida maior, que não cicatriza e realmente não tem nenhum papel no tratamento. Muito raramente, os sintomas de sangramento intenso, dor e espasmo podem precisar de uma colostomia sigmoide temporária de desvio.[54]

A intussuscepção interna foi pela primeira vez descrita no final da década de 1960, quando a defecografia foi desenvolvida e passou a ser usada de forma disseminada. A condição também é chamada *prolapso interno* ou *oculto* e é limitada à mucosa e à submucosa retal, que se separa da camada muscular da mucosa e desliza para baixo ao longo do canal anal (Fig. 50-67). A intussuscepção interna pode ser identificada em uma proporção significativa da população assintomática e parece representar uma variante do normal. No entanto, existem defensores do reparo do prolapso interno quando este é encontrado em pacientes que se queixam de disfunção na defecação. O procedimento de ressecção mucosa transanal de Delorme envolve a remoção circunferencial do canal anal redundante e da mucosa retal distal e a imbricação da camada muscular com suturas verticais seriadas. Embora resultados satisfatórios tenham sido relatados para esse procedimento na década de 1990, a experiência recente tem sido desencorajadora, tendo diminuído o entusiasmo relativo ao procedimento.

Os reparos abdominais, como o de Ripstein, também foram considerados como uma alternativa para os pacientes sintomáticos. Infelizmente, os resultados destes estudos não são conclusivos. Em pacientes que receberam reparos por uma abordagem abdominal, apenas 24% a 38% relataram qualquer tipo de melhora, enquanto um número significativo apresentou piora. Como o SURS, o tratamento dos pacientes com defecação incompleta ou obstruída inicialmente deve ser avaliado com a defecografia. Os dados atualmente não corroboram a intervenção cirúrgica para estes distúrbios quando apenas está presente uma intussuscepção interna.[55]

Retocele

Uma retocele é uma projeção sacular anormal do reto anterior que se estende do reto distal para o canal anal distal. Ela geralmente começa logo acima do complexo esfincteriano (Figs. 50-68 e 50-69). A etiologia da retocele é multifatorial. O estiramento da fáscia endopélvica, de uma lesão prévia do soalho pélvico, seguida por uma pressão intra-abdominal cronicamente aumentada, causa uma herniação em toda a espessura do reto para dentro da vagina. As pressões retais tendem a ser maiores do que as presentes na vagina; portanto, as pressões tendem a empurrar o reto anteriormente e estirar e desviar também o septo retovaginal. O principal sintoma da retocele é o *aprisio-*

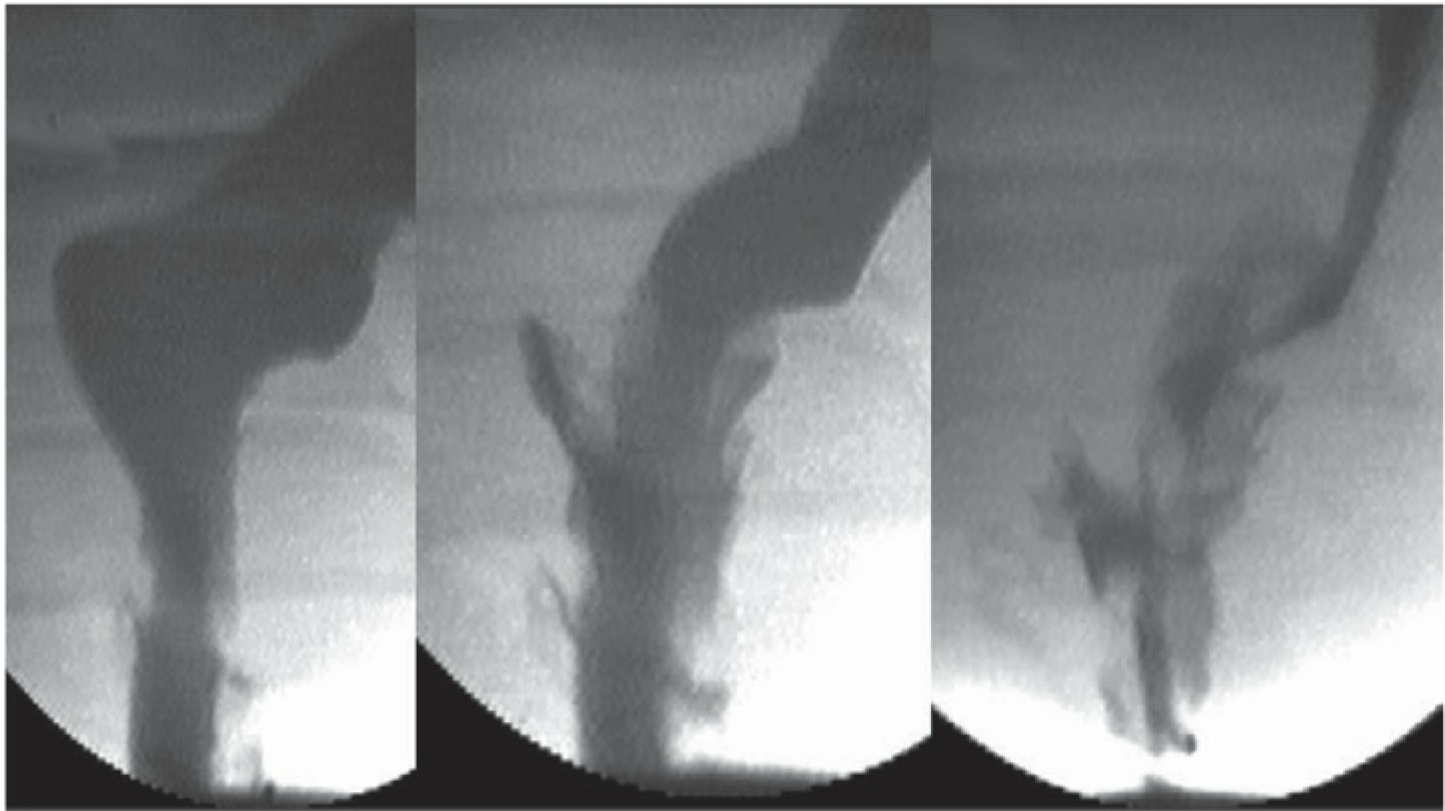


Figura 50-67 Defecografia mostrando a progressão da intussuscepção interna.

Figura 50-68 Exame anorretal digital demonstrando uma retocele anterior fazendo protrusão do introito vaginal.

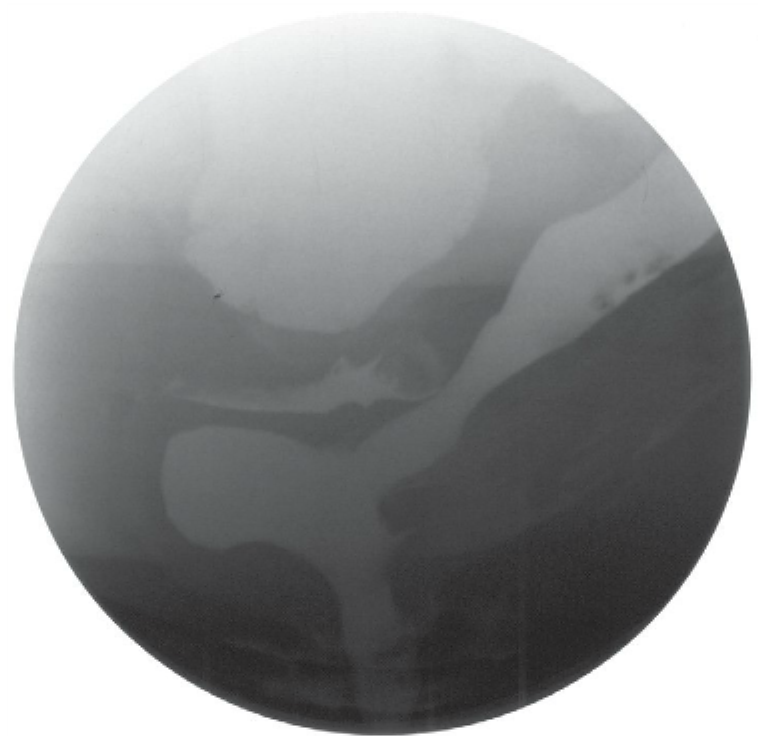


Figura 50-69 Radiografia com triplo contraste demonstrando uma grande retocele anterior. O material de contraste também é observado na vagina e no intestino delgado.

namento das fezes, uma forma de obstrução à defecação. As mulheres descrevem precisar de uma pressão vaginal para reduzir o abaulamento, estirando eficazmente o reto anterior e possibilitando a defecação.

Os critérios para a intervenção cirúrgica incluem um aprisionamento sintomático das fezes que precise de uma evacuação digital ou de um suporte vaginal, e uma retocele grande fazendo protrusão e que empurra a mucosa vaginal para além do introito, produzindo secura, ulcerações e desconforto. Embora pequenas retoceles sejam comuns, é raro que uma retocele com menos de 2 cm seja sintomática.

Existem duas abordagens cirúrgicas principais para as retoceles: transanal e transvaginal. Apesar de a abordagem transva-

ginal ter sido criticada pelos cirurgiões devido ao fato de o reparo ser feito no lado de baixa pressão do septo retovaginal, ela apresenta determinadas vantagens. O intestino é preparado completamente e a paciente é colocada em posição de litotomia. Após a injeção submucosa de lidocaína com 1% de epinefrina, uma faixa da vagina é excisada, começando-se no introito vaginal e continuando-se até o ápice vaginal. O tamanho deste segmento é determinado pela extensão da retocele. O objetivo é excisar um segmento em toda a espessura da vagina, dissecar e reduzir uma enterocele, se esta for encontrada no septo retovaginal, e então obliterar o profundo fundo-de-saco suturando-se e fechando-se as bordas seccionadas da vagina e permitindo-se que o espaço contraia-se por fibrose.

De maneira alternativa, foram descritas várias abordagens para a correção transanal da retocele. Esta técnica, provavelmente, foi mais bem descrita por Sullivan, que espera que 80% dos pacientes apresentem resultados de bons a excelentes. Executa-se uma incisão longitudinalmente no reto sobre o abaulamento acima dos esfíncteres. O comprimento da incisão varia com o tamanho da retocele. A vagina subjacente é exposta e imbricada para obliterar o saco, e o reto é separadamente imbricado e fechado sobre este com suturas absorvíveis. Infelizmente, estão ausentes comparações diretas na literatura entre estas duas técnicas. No entanto, os cirurgiões apresentam um argumento bastante pouco substanciado de que um reparo com base no lado de alta pressão ou retal, do abaulamento, pode reduzir a recorrência. Não importa qual a técnica, a seleção do paciente e o seu acompanhamento é crucial. Em um estudo, apenas 54% dos pacientes que se submeteram a um reparo da retocele obtiveram um alívio dos seus sintomas de defecação obstruída. A síndrome do puborretal paradoxal não foi descartada e foi responsável pela continuação dos problemas. A terapia pós-operatória com *biofeedback* é apropriada nestes casos. A avaliação com a defecografia é muito útil para distinguir estes problemas no pré-operatório.

Constipação

A constipação é um sintoma muitas vezes usado pelos pacientes para descrever problemas muito diferentes. Ela ocorre com frequência em populações mais idosas; em uma pesquisa, 50%, das mulheres e 30% dos homens com mais de 65 anos estavam afetados. Embora a constipação funcional pareça ocorrer com mais frequência nos idosos, um pequeno subgrupo de pacientes se apresenta em uma idade muito jovem com sintomas graves e sem remissão. Estes pacientes são avaliados diferentemente e são discutidos em detalhes subsequentemente. Apesar de a maioria dos indivíduos descrever a constipação em termos de frequência reduzida de evacuações, mais de 25% usam este termo para descrever o esforço, esforço excessivo ou uma sensação de defecação incompleta. As frequências normais de evacuação variam de três vezes por semana para três vezes ao dia. As causas da constipação são numerosas, mas a avaliação da constipação é relativamente direta, e são poucas as indicações para operação (Fig. 50-70). A avaliação inicial da constipação deve fornecer informações quanto ao início dos sintomas (se são agudos), frequência de evacuações, alterações na conformação das fezes, presença ou ausência de sangue nas fezes, novas medicações e qualquer doença recém-diagnosticada. O exame físico sempre deve incluir um exame retal e uma proctoscopia. Uma constipação de início recente pode ser dividida em categorias para considerações diagnósticas adicionais. Estas categorias são depressão ou debilitação, medicações novas, doenças endócrinas como hipotireoidismo e obstrução da defecação. Para os propósitos deste capítulo enfocaremos as causas cirurgicamente corrigíveis, enquanto reconhecemos que, de longe, a maioria das constipações tem caráter crônico e funcional e é tratada simplesmente pelo acréscimo de líquidos e fibras à dieta.

Um paciente cujos sintomas sejam compostos de esforço e defecação incompleta com uma frequência normal de evacuações deve ser avaliado quanto a uma defecação obstrutiva. O melhor meio de se obter mais informações é pelo exame físico e com a defecografia. As retoceles sintomáticas são aquelas que não conseguem se esvaziar completamente durante a defecografia. Anormalidades anatômicas associadas (p. ex., prolapso do vestíbulo vaginal e enterocele) podem ser corrigidas associadamente. A manometria anal com o recrutamento eletromiográfico é um instrumento investigatório inestimável para o paciente com uma anatomia normal e suspeita de uma síndrome puborretal paradoxal. A terapia de *biofeedback* é indicada nestes casos. Às vezes, coexistem a retocele cirurgicamente corrigível e os distúrbios defecatórios funcionais. Nesta situação, o *biofeedback* em geral é iniciado e então realiza-se subsequentemente o reparo da retocele.

A preocupação do médico que avalia a constipação de início recente é descartar uma malignidade do intestino grosso. Um paciente que se apresenta com queixas de alteração aguda nos hábitos intestinais deve ser avaliado com a colonoscopia na ausência de causas óbvias, como uso de narcóticos. As medicações suspeitas devem ser imediatamente interrompidas, e em seguida feita nova avaliação. Nenhuma melhora ou a presença de fezes guáiaco-positivas devem levar a um exame colonoscópico. O clister opaco é aceitável também, porém a sigmoidoscopia flexível, mesmo combinada com o teste com guáiaco nas fezes, falha em detectar 25% das malignidades do lado direito.[50] Um exame colonoscópico normal é tranquilizador e deve levar a uma tentativa de terapia dietética. A ingesta de líquidos deve ser aumentada para 2 L/dia, no mínimo, e a terapia com fibras deve ser instituída. Deve-se evitar bebidas com cafeína. Existem muitas outras estratégias com base em laxativos para o tratamento a curto prazo da constipação funcional. O fracasso a longo prazo na resposta a estas estratégias requer uma investigação adicional.

Estudos de Trânsito

A medida do tempo de trânsito colônico é um auxílio valioso no estabelecimento do diagnóstico de constipação de trânsito lento ou inércia colônica. Apesar de existirem muitas técnicas diferentes para avaliar os tempos de trânsito colônicos, dois dos principais objetivos do teste são estabelecer os valores de trânsito do intestino total e segmentar. Um teste muito comum e simples foi projetado por Martelli, para fazer ambas as coisas. Solicita-se ao paciente que evite o uso de laxativos ou medicações constipantes, como os suplementos de ferro, por três a quatro dias antes do teste. O paciente ingere uma cápsula contendo 20 marcadores radiopacos e é realizada uma radiografia abdominal em cada dia subsequente, durante um total de sete dias, ou até que os marcadores sejam expelidos. As cápsulas são quantificadas em três áreas do cólon: direito, esquerdo e retossigmoide. Os indivíduos normais expelem 80% dos marcadores até cinco dias após a sua ingestão. A constipação de trânsito lento é diagnosticada em pacientes que não satisfazem estes critérios.

Constipação de Trânsito Lento (Inércia Colônica)

Estima-se que 2% da população sofre de constipação funcional crônica, sem remissão. A maioria dos pacientes é do sexo feminino, com uma média de idade inferior a 30 anos. A maioria destes indivíduos relatará que já eram constipados quando crianças e que a constipação piorou durante a adolescência e o início da idade adulta. A frequência das evacuações é amplamente variável e oscila de uma a duas vezes por semana a uma

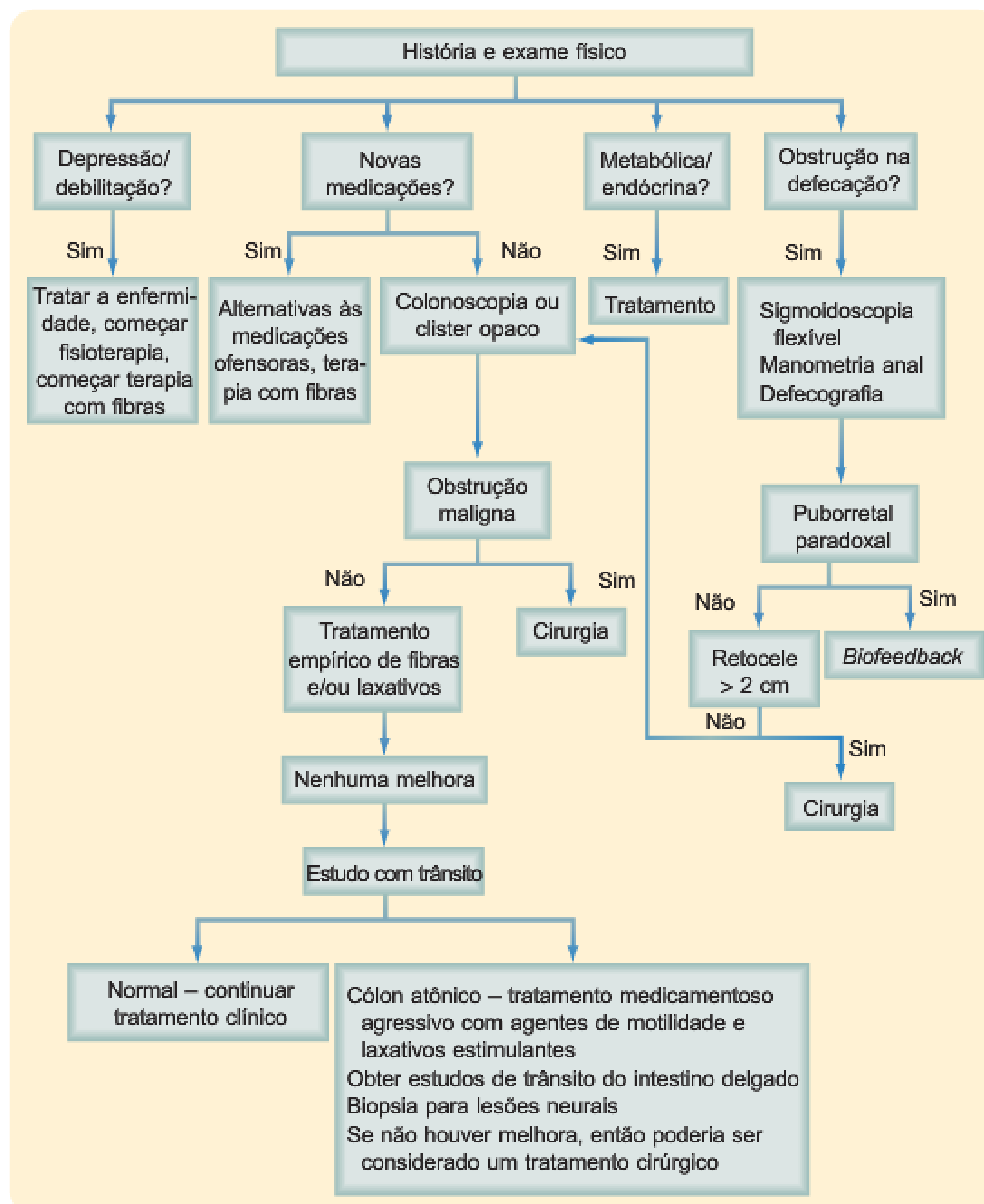


Figura 50-70 Algoritmo para o tratamento dos pacientes com constipação.

a cada duas a três semanas. A dor abdominal, o inchaço e as naúseas acompanham a constipação e fazem com que o paciente se sinta indisposto. O uso frequente de laxativos sem prescrição médica e enemas caracteriza este grupo, e são comuns condições psiquiátricas associadas, como depressão. Como a doença maligna neste grupo é excessivamente rara, ela deve ser descartada. Um clister opaco é um exame inicial útil. Não somente ele faz um rastreamento das lesões grandes e óbvias, mas a morfologia do cólon e a presença de dilatação também podem ser avaliadas. Um estudo de trânsito é o passo diagnóstico seguinte. As biopsias em geral não são indicadas, a menos que haja uma forte suspeita de constipação neuropática. Pode ser encontrada uma perda do plexo argirófilo com um aumento acentuado nas células de Schwann, que indicam um dano extrínseco ao plexo mioentérico. Supõe-se que esta lesão resulte do abuso crônico de laxativos. Um atraso no esvaziamento gástrico e e do intestino delgado tem sido observado em alguns pacientes, implicando um problema de motilidade global. Este problema de motilidade pode ser responsável pelos resultados cirúrgicos variáveis notados na literatura.

Um regime intestinal agressivo é sempre o primeiro curso de ação após o diagnóstico de uma constipação com trânsito lento. Uma combinação de laxativos, fibras e soluções com base no polietileno-glicol pode ser útil. Uma nova classe de laxativos foi aprovada para uso a curto prazo: os agonistas do receptor 5-HT_4. Estes podem se mostrar benéficos e merecem investigação.

A indicação cirúrgica para a inércia colônica idiopática é controversa. O procedimento mais descrito é a colectomia subtotal com anastomose ileorretal. Tradicionalmente, apenas os pacientes com sintomas em casos de megacólon ou megarreto foram considerados para a intervenção cirúrgica. Mais e mais pacientes com cólon de calibre normal e constipação refratária grave foram encaminhados para seroperados. Os custos e a inconveniência associada à terapia clínica para a constipação crônica grave não são pouco consideráveis. Intuitivamente, a intervenção cirúrgica pode parecer uma opção atraente. No

entanto, os dados concernentes a uma cura duradoura são pouco claros. Na maioria das séries que incluíram mais de 20 pacientes e que tinham mais de dois anos de acompanhamento, os resultados variaram de 33% a 94% de sucesso (defecação regular sem o emprego de laxativos). A ampla variação dos resultados é preocupante. Notou-se que, com frequencia, os sintomas de náusea, empachamento e dor abdominal podem persistir e podem ser acompanhados de uma diarreia persistente. Assim, muitos pacientes trocam um complexo sintomático por outro. Houve alguns pequenos estudos prospectivos exercendo um critério de seleção bastante estrito para a operação, que incluía resultados de defecografia normais e atraso difuso no tempo de trânsito. Estes pacientes parecem sentir-se melhor no acompanhamento, apresentando uma taxa de sucesso de 94%, conforme definido pelos escores de satisfação do paciente, de bom ou excelente.[56] A colectomia subtotal com anastomose ileorretal é uma opção para os pacientes com inércia colônica de calibre normal, mas não deve ser defendida como uma solução perfeita. Critérios de seleção cuidadosos aplicados a indivíduos motivados e psicologicamente bem-ajustados levam aos melhores resultados cirúrgicos a longo prazo.

Constipação de Trânsito Lento (Inércia Colônica) com Megacólon

Um subgrupo pequeno, porém importante, da constipação é o de origem neural. Em contraste com a inércia colônica com um cólon normal, como um grupo, 50% destes pacientes são homens. A intervenção cirúrgica em geral é indicada nestes casos, pois a terapia clínica eventualmente fracassa. Entre estas entidades, a doença de Chagas, a doença de Hirschprung do adulto e a displasia intestinal neuronal serão consideradas. Comumente, todas estas etiologias se apresentarão como uma constipação de trânsito lento na presença de um cólon dilatado. Um reto dilatado é um achado variável e tipicamente está ausente na doença de Hirschprung.

Às vezes, a doença de Hirschprung é diagnosticada em adultos. Estes pacientes tipicamente são homens jovens, com cerca de 20 anos, e com queixas de problemas de evacuação durante toda a vida. É comum, nestes casos, estar envolvido um segmento muito curto e distal do reto. O restante do cólon está dilatado pela obstrução parcial crônica distal. É típica a ausência das fezes do reto distal, similar ao achado no exame físico em crianças. Outra característica é o clister opaco demonstrar um reto distal estreito, com um cólon proximal dilatado. Os achados na manometria anal revelam um reflexo inibitório retoanal (RIRA) ausente, indicando que o reto perdeu a sua capacidade mediada por via nervosa de relaxar-se em resposta a uma carga de fezes. O diagnóstico histológico é feito com a biopsia da mucosa do reto distal, pelo menos 3 cm acima da linha denteada, para evitar o segmento normalmente aganglionar nesta área. Biopsias de sucção da mucosa e em saca-bocado superficiais são diagnósticas e podem ser realizadas no consultório. A coloração da submucosa e da lâmina própria com a acetilcolinesterase revela um número aumentado de fibras nervosas coradas de marrom e é considerado como 99% precisa para se estabelecer o diagnóstico. Uma discussão das intervenções cirúrgicas para este problema é encontrada no capítulo sobre operação pediátrica.

O megacólon é a complicação mais comum da tripanossomíase intestinal. O organismo envolvido é o *Trypanosoma cruzi*, um parasita endêmico na América do Sul. O dano nervoso que resulta da tripanossomíase causa megacólon e megarreto. A impactação fecal e o vôlvulo do sigmoide são as complicações mais comuns. A colectomia subtotal para este problema resulta em um reto discinético residual; portanto, procedimentos de abaixamento com excisão do cólon e do reto e a criação de um reservatório ileal (bolsa em J ileal ou bolsa de Park) são preferíveis.

A displasia intestinal neuronal descreve dois tipos distintos de defeitos congênitos dos gânglios murais intestinais. O tipo A é observado principalmente em crianças e consiste em hipoplasia da inervação simpática. O tipo B está presente tanto em crianças quanto em adultos e caracteriza-se pela displasia do plexo submucoso, resultando em uma propulsão anterógrada fraca das fezes. Histologicamente, estão presentes hiperplasia e gânglios gigantes, com sete a dez células nervosas. A coloração pela acetilcolinesterase mostra um plexo denso de fibras parassimpáticas com uma atividade aumentada. A terapia laxativa nestes indivíduos é em geral uma estratégia a curto prazo e, na maioria dos pacientes, o tratamento fracassa. A ressecção cirúrgica com anastomose ileorretal é o tratamento de escolha.

RESSECÇÃO LAPAROSCÓPICA DO CÓLON

As primeiras ressecções colônicas laparoscópicas foram realizadas em 1991. A experiência reunida pelos cirurgiões que realizaram a colecistectomia laparoscópica proporcionou o estímulo para o desenvolvimento da ressecção colônica laparoscópica. Os pacientes submetidos a uma colecistectomia laparoscópica tinham incisões menores, menos dor no pós-operatório, estadias hospitalares mais curtas e retornavam mais rápido ao trabalho. Estes benefícios foram obtidos enquanto se preservavam os aspectos técnicos da remoção da vesícula biliar consagrados pelo tempo. Os objetivos da colectomia laparoscópica são similares aos da colecistectomia laparoscópica. Os requisitos técnicos e os princípios da ressecção colônica não podem ser comprometidos em um esforço de se evitar os prejuízos de uma incisão-padrão na linha média. O retorno mais rápido à atividade física precisa ser proporcionado com confiança. Em quase todos os estudos que investigaram a implementação da ressecção colônica laparoscópica para diversas doenças, os pacientes receberam alta dois a três dias antes em relação aos pacientes que foram tratados com ressecção colônica a céu aberto. A colectomia laparoscópica não foi associada à incidência aumentada de complicações. Os dados sugerem que a função pulmonar e do sistema imune são mais bem preservadas após a operação laparoscópica. A satisfação com a imagem corporal consequente ao menor tamanho da incisão foi bem-documentada. Os benefícios da ressecção colônica laparoscópica foram constatados em todos os grupos etários, inclusive nos idosos.

O retorno acelerado da função intestinal facilitou a alta hospitalar mais precoce. O movimento propulsivo do intestino em um paciente cirúrgico não alimentado é dependente do complexo motor migratório. O complexo motor migratório é inibido pela manipulação intestinal, ingesta de opiáceos e níveis de catecolaminas (hormônio de estresse). Formulou-se a hipótese de que a ressecção colônica laparoscópica proporciona um retorno mais precoce da função intestinal, pois ocorre menor manuseio do intestino e o benefício de incisões menores inclui uma menor liberação de catecolaminas e menor exigência de narcóticos.

Praticamente, todas as doenças do cólon e do reto que são passíveis de tratamento cirúrgico são passíveis de tratamento por uma abordagem laparoscópica. A ileocecectomia para a doença de Crohn, a ressecção do cólon direito, esquerdo e anterior baixa para os pólipos e para o câncer de cólon, a ileostomia e a criação de uma colostomia ou para o seu fechamento, a resssecção sigmoide para a diverticulite e a proctocolectomia com a formação de bolsa em J ileoanal para a colite ulcerativa são todos realizados regularmente em centros com cirurgiões de cólon e de reto que têm um treinamento avançado

em laparoscopia. As indicações cirúrgicas são as mesmas, para a abordagem feita por uma incisão-padrão ou pela técnica laparoscópica. O cirurgião laparoscópico essencialmente realiza uma operação comprovada por uma técnica que reduz o comprimento da incisão abdominal.

Existem várias nuances das técnicas empregadas pelos cirurgiões laparoscópicos. As técnicas laparoscópicas de ressecção do cólon envolvem a mobilização laparoscópica do(s) segmento(s) colônico(s) lesado(s). O benefício da recuperação pós-operatória da ressecção colônica laparoscópica não é alterado se forem empregadas técnicas assistidas manualmente ou se a secção e a anastomose intestinais forem realizadas intracorporalmente ou extracorporealmente.

Na primeira década após o desenvolvimento da colectomia laparoscópica, existia uma preocupação de que a ressecção laparoscópica do cólon para câncer pudesse não atingir taxas de cura estabelecidas pelas operações oncológicas padrão. Tais preocupações pareciam especialmente pertinentes em vista de um relato da Europa em 1994 de uma alta taxa de recidiva de câncer do local da porta. Conforme a experiência se acumula, a recidiva do local da porta parece equivalente à recidiva de câncer na incisão dos pacientes tratados pela operação convencional.

Se a intervenção cirúrgica for conduzida corretamente, as margens de ressecção proximal e distal e a colheita de linfonodos são as mesmas, se usada uma abordagem de incisão laparoscópica ou convencional. Um ensaio randomizado prospectivo multi-institucional de referência de pacientes submetidos a ressecção curativa de câncer de cólon foi relatado em 2004.[57] Esse estudo demonstrou que a colectomia laparoscópica não é inferior em comparação com a operação conduzida através de uma incisão de linha média convencional. Nas mãos de cirurgiões experientes, a colectomia laparoscópica revelou-se não só segura mas também igualmente eficaz com relação a sobrevida. O estudo também demonstrou menor demanda de medicamentos para dor e menor permanência hospitalar dos pacientes no grupo laparoscópico.

Os cirurgiões que participaram nesse ensaio têm experiência de pelo menos 20 ressecções laparoscópicas do cólon anteriores e têm de apresentar um vídeo documentando o procedimento técnico. Em um esforço para ter esses resultados reproduzidos pelos cirurgiões no mundo todo, as sociedades cirúrgicas sugerem que os cirurgiões deveriam ter realizado pelo menos 20 ressecções laparoscópicas do cólon para doença benigna antes de realizar uma ressecção laparoscópica de câncer.

Ressecção Laparoscópica do Cólon — Notas Técnicas e Destaques

Equipamento

A realização de uma ressecção laparoscópica do cólon exige instrumentos que permitirão o manuseio suave do intestino delgado e grosso. Usamos uma pinça de Babcock atraumática de 5 mm. Um instrumento selante de vaso permite a divisão eficiente das estruturas vascularizadas no interior do abdome. Embora nem sempre necessários, temos acesso imediato aos instrumentos endoscópicos de ligadura de alça se os pedículos vasculares sangrarem após divisão.

Posicionamento e Colocação de Portais

Embora existam muitas posições de portais relatadas, as preferências individuais determinam a prática. Existem algumas constantes importantes. Antes de tudo está o desenvolvimento e a utilização de uma estrutura e rotina operatória padronizadas. Desenvolvem-se competências que são benéficas para toda a equipe operatória se cada operação não for realizada como se fosse a primeira do cirurgião. Em geral, todos os portais deveriam ser separados por largura de 4 dedos. A visualização é otimizada pela colocação do portal da câmera tão distante quanto possível de um instrumento de mão. A posição do paciente com pernas separadas permite que o cirurgião fique de pé entre as pernas do paciente e aumenta a capacidade de alcançar todos os quadrantes do abdome.

Conversão

Às vezes, independentemente da experiência do cirurgião, a conclusão de uma operação exige que se faça uma incisão maior. Existem muitas razões para conversão, inclusive aderências de operação anterior, sangramento, obesidade, incapacidade de identificar estruturas-chave (como o ureter). Consideramos a conversão não como uma imperfeição técnica, mas, ao contrário, como uma etapa eventualmente necessária para assegurar uma intervenção cirúrgica adequada. Pacientes cujas operações foram convertidas de laparoscopia para a céu aberto não experimentaram resultados a longo e curto prazos adversos. Nosso conselho é converter precocemente em uma intervenção cirúrgica para minimizar o tempo operatório. Parte da curva de aprendizado na colectomia laparoscópica é o reconhecimento precoce da necessidade de converter uma operação laparoscópica.

Ressecção do Cólon Direito

Nossa técnica emprega quatro portais, com um deles para câmera criada através de uma incisão infrumbilical de 10 mm. Duas portas de 5 mm são colocadas no quadrante inferior esquerdo. O primeiro é 2 a 3 dedos superior e medial à espinha ilíaca superior anterior. O seguinte é 4 dedos superior a esta. A mobilização começa no íleo terminal e prossegue para a flexura hepática. O omento é então removido do cólon transverso. As conexões da flexura hepática são divididas com um instrumento selante de tecido. Uma vez mobilizado, geralmente criamos uma janela em torno do pedículo ileocólico em direção a sua origem e dividimos o pedículo dentro do corpo. Uma extensão inferior de 3 a 5 cm do local de inserção da câmera é criada e um protetor de ferida colocado na ferida. O íleo terminal, cólon direito, flexura hepática e cólon transverso são liberados na ferida. A divisão do intestino e a anastomose grampeada são realizadas fora do corpo da maneira-padrão. Retornamos a anastomose para o abdome.

A Figura 50-71 ilustra a colocação padrão do portal. A Figura 50-72 ilustra o cólon direito mobilizado ressecado para excisar um pólipo endoscopicamente irressecável descoberto na colonoscopia. Vale observar a tatuagem de tinta que marcou a localização do pólipo. A Figura 50-73 representa doença de Crohn ileocecal, mobilizada e então liberada através de uma ferida de 4 cm. A Figura 50-74 representa o resultado cosmético pós-operatório típico de uma ressecção laparoscópica do cólon direito.

Ressecção Laparoscópica do Cólon com o Auxílio da Mão

Mesmo que o cirurgião tenha habilidade e deseje mobilizar completamente o cólon e dividir toda a vasculatura dentro do corpo, o espécime precisa ser removido. Os cirurgiões e os fabricantes de instrumento têm tirado vantagem da necessidade de fazer uma incisão de alguns centímetros para extração do espécime. Os instrumentos de mão permitem que o cirurgião coloque uma única mão no abdome do paciente através dessa ferida sem perda do pneumoperitônio. Essas técnicas trazem de volta o sentido de toque para o cirurgião, facilitando manobras como rotura de um fleimão diverticular fora da parede colateral pélvica, divisão de uma fístula colovesical e rapidez da divisão das estruturas vasculares. Os instrumentos de mão

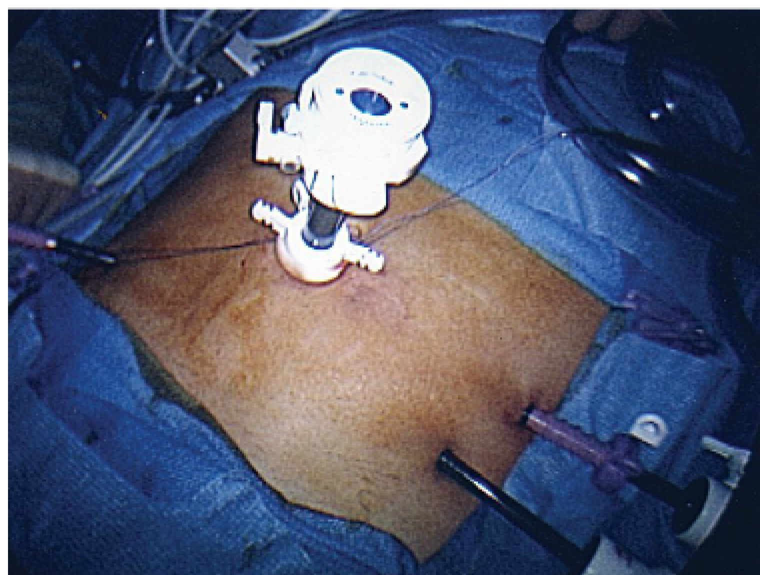


Figura 50-71 Colocação de porta-padrão.

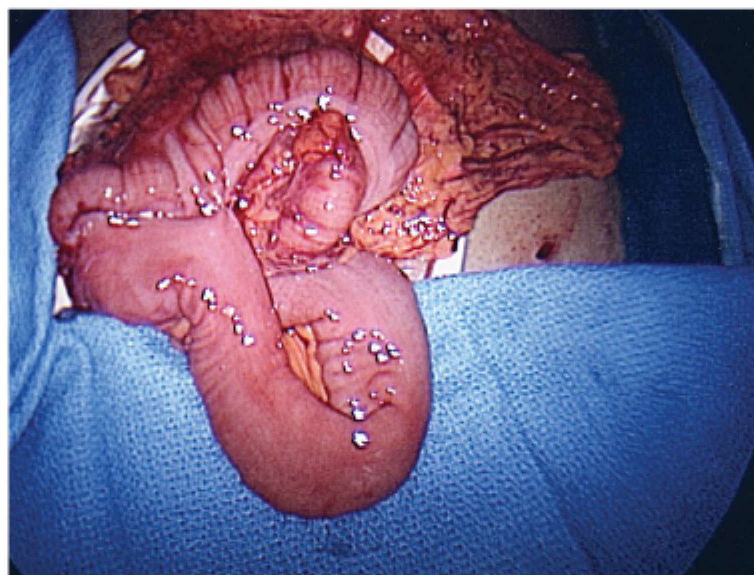


Figura 50-73 Representa uma ressecção do cólon direito completada com anastomose ileotransversa do cólon. A anastomose exteriorizada está pronta para retornar ao abdome.

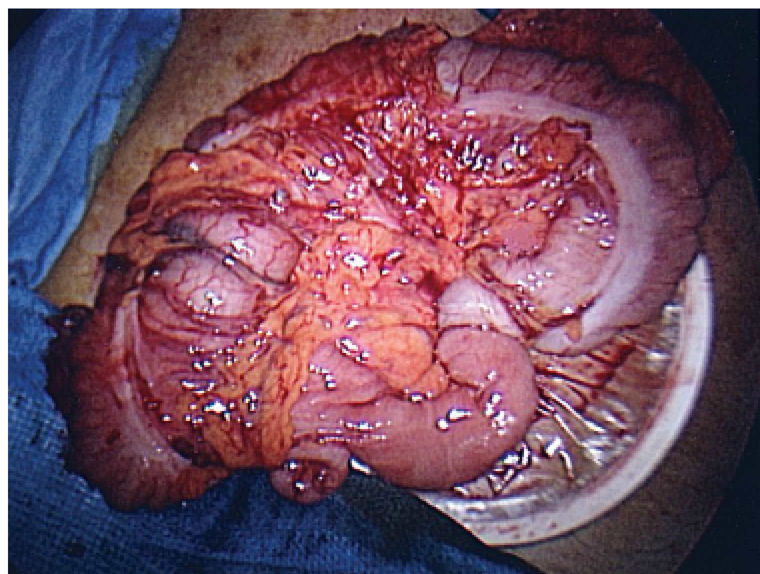
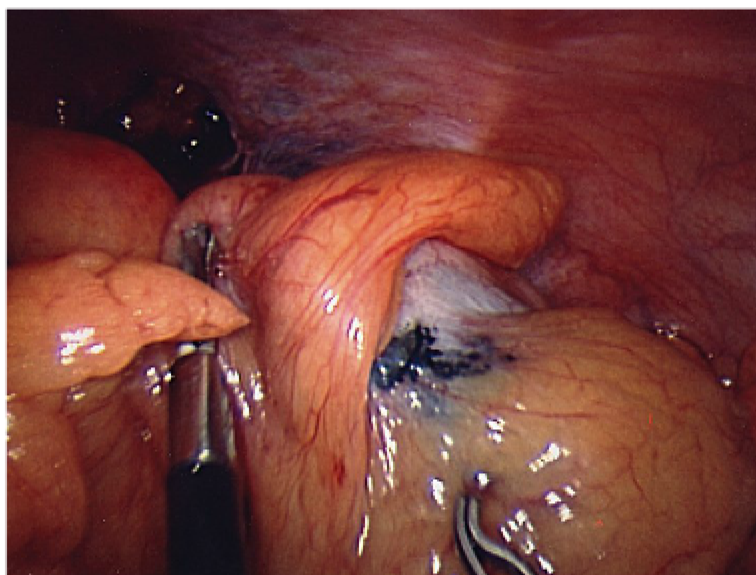


Figura 50-72 A figura ilustra o cólon direito, mobilizado e liberado por uma pequena ferida de linha média. O cólon direito está sendo ressecado para excisão de um pólipo irressecável endoscopicamente descoberto na colonoscopia. É importante notar a tatuagem de tinta que marcava o local do pólipo.

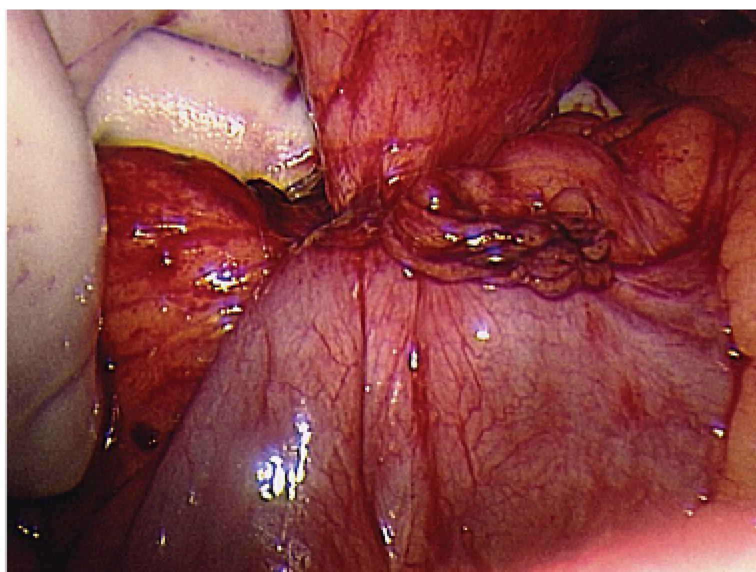
Figura 50-74 Representa o resultado cosmético pós-operatório imediato após colectomia abdominal total.

reduzem o limiar dos cirurgiões de tentar técnicas laparoscópicas. A Figura 50-75 ilustra a divisão de uma fístula colovesical que se formou em resposta a diverticulite. Os benefícios da recuperação são semelhantes quer ténicas laparoscópicas com o auxílio da mão sejam empregadas quer seja realizada uma operação laparoscópica "pura".

Claramente, existem muitas abordagens para colectomia. Muitos cirurgiões realizam uma abordagem medial para lateral quando o pedículo vascular é dividido precocemente na intervenção cirúrgica. Acreditamos que seja importante para o cirurgião estar seguro com todas as técnicas de mobilização.



A



B

Figura 50-75 **A,** A identificação laparoscópica de uma "tatuagem" colônica. A tinta na parede do cólon corresponde à localização endoluminal de um pólipo. **B,** Divisão auxiliada com a mão de uma fístula colovesical.

Referências Selecionadas

Gordon PL, Nivatvongs S (eds): Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum and Anus, 2nd ed. St. Louis, Quality Medical Publishing, Inc., 1999.

Esse texto fornece excelentes ilustrações anatômicas e descrições detalhadas da doença diverticular e de distúrbios colorretais comuns.

Corman MI, (ed): Colon and Rectal Surgery, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.

Descreve procedimentos operatórios colorretais em detalhes com excelentes ilustrações.

Pemberton JH, Swash M, Henry MM (eds): The Pelvic Floor, Its Funcion and Disorders. Philadelphia, WB Saunders, 2002.

Excelente e profunda discussão sobre os distúrbios do soalho pélvico e distúrbios da motilidade colônica.

Zinzler KW, Vogelstein B: Lessons from hereditary colorectal Cancer. Cell 87:159-170, 1996.

Excelente e ampla discussão da genética do câncer colorretal.

Referências

1. Levitt MD, Furne J, Olsson S: The relation of passage of gas and abdominal bloating to colonic gas production. Ann Intern Med 124:422-424, 1996.
2. Vonk RJ, Kalivianakis M, Minich DM, et al: The metabolic importance of unabsorbed dietary lipids in the colon. Scand J Gastroenterol Suppl 222:65-67, 1997.
3. Velazquez OC, Lederer HM, Rombeau JL: Butyrate and the colonocyte: Implications for neoplasia. Dig Dis Sci 41:727-739, 1996.
4. Lewis SJ, Heaton KW: Increasing butyrate concentration in the distal colon by accelerating intestinal transit. Gut 41:245-251, 1997.
5. Medeiros JA, Pontes FA, Mesquita OA: Is colonic electrical activity a similar phenomena to small-bowel electrical activity? Dis Colon Rectum 40:93-99, 1997.
6. Ashraf W, Park F, Lof J, et al: Effects of psyllium therapy on stool characteristics, colon transit and anorectal function in chronic idiopathic constipation. Aliment Pharmacol Ther 9:639-647, 1995.
7. Cohen SM, Wexner SD, Binderow SR, et al: Prospective, randomized, endoscopic-blinded trial comparing precolonoscopy bowel cleansing methods. Dis Colon Rectum 37:689-696, 1994.
8. Frommer D: Cleansing ability and tolerance of three bowel preparations for colonoscopy. Dis Colon Rectum 40:100-104, 1997.
9. Poon CM, Lee DW, Mak SK, et al: Two liters of polyethylene glycol-electrolyte lavage solution versus sodium phosphate as bowel cleansing regimen for colonoscopy: A prospective randomized controlled trial. Endoscopy 34:560-563, 2002.
10. Vanner SJ, MacDonald PH, Paterson WG, et al: A randomized prospective trial comparing oral sodium phosphate with standard polyethylene glycol-based lavage solution (Golytely) in the preparation of patients for colonoscopy. Am J Gastroenterol 85:422-427, 1990.
11. Miettinen RP, Laitinen ST, Makela JT, et al: Bowel preparation with oral polyethylene glycol electrolyte solution vs. no preparation in elective open colorectal surgery: Prospective, randomized study. Dis Colon Rectum 43:669-675; discussion 675-667, 2000.
12. Zmora O, Pikarsky AJ, Wexner SD: Bowel preparation for colorectal surgery. Dis Colon Rectum 44:1537-1549, 2001.
13. Polk HC Jr, Lopez-Mayer JF: Postoperative wound infection: A prospective study of determinant factors and prevention. Surgery 66:97-103, 1969.
14. Gomez-Alonso A, Lozano F, Perez A, et al: Systemic prophylaxis with gentamicin-metronidazole in appendicectomy and colorectal surgery: A prospective controlled clinical study. Int Surg 69:17-20, 1984.
15. Solla JA, Rothenberger DA: Preoperative bowel preparation: A survey of colon and rectal surgeons. Dis Colon Rectum 33:154-159, 1990.
16. Hinchey EJ, Schaal PG, Richards GK: Treatment of perforated diverticular disease of the colon. Adv Surg 12:85-109, 1978.
17. Anaya DA, Flum DR: Risk of emergency colectomy and colostomy in patients with diverticular disease. Arch Surg 140:681-685, 2005.
18. Vignati PV, Welch JP, Cohen JL: Long-term management of diverticulitis in young patients. Dis Colon Rectum 38:627-629, 1995.
19. Chapman JR, Dozois EJ, Wolff BG, et al: Diverticulitis: A progressive disease? Do multiple recurrences predict less favorable outcomes? Ann Surg 243:876-883, 2006.

20. Salem L, Veenstra DL, Sullivan SD, et al: The timing of elective colectomy in diverticulitis: A decision analysis. J Am Coll Surg 199:904-912, 2004.
21. Benn PL, Wolff BG, Ilstrup DM: Level of anastomosis and recurrent colonic diverticulitis. Am J Surg 151:269-271, 1986.
22. Trevisani GT, Hyman NH, Church JM: Neostigmine: Safe and effective treatment for acute colonic pseudo-obstruction. Dis Colon Rectum 43:599-603, 2000.
23. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG, Kouroumalis EA: Role of appendicitis and appendectomy in the pathogenesis of ulcerative colitis: A critical review. Inflamm Bowel Dis 8:277-286, 2002.
24. Ohman U: Colorectal carcinoma in patients with ulcerative colitis. Am J Surg 144:344-349, 1982.
25. Mayer R, Wong WD, Rothenberger DA, et al: Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: A continuing problem. Dis Colon Rectum 42:343-347, 1999.
26. Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM: Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? Lancet 343:71-74, 1994.
27. Ahmad T, Armuzzi A, Bunce M, et al: The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease. Gastroenterology 122:854-866, 2002.
28. Weston LA, Roberts PL, Schoetz DJ Jr, et al: Ileocolic resection for acute presentation of Crohn's disease of the ileum. Dis Colon Rectum 39:841-846, 1996.
29. Camma C, Viscido A, Latella G: Mesalamine in the prevention of clinical and endoscopic post-operative recurrence of Crohn's disease: A meta-analysis. Dig Liver Dis 34:A86, 2002.
30. Ardizzone S, Maconi G, Sampietro GM, et al: Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease. Gastroenterology 127:730-740, 2004.
31. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Guidelines on intestinal ischemia. Gastroenterology 118:951-953, 2000.
32. Brandt LJ, Boley SJ: AGA technical review on intestinal ischemia. American Gastrointestinal Association. Gastroenterology 118:954-968, 2000.
33. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al: Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin 57:43-66, 2007.
34. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al: Genetic alterations during colorectal-tumor development. N Engl J Med 319:525-532, 1988.
35. Neibergs HL, Hein DW, Spratt JS: Genetic profiling of colon cancer. J Surg Oncol 80:204-213, 2002.
36. Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, et al: Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. N Engl J Med 348:791-799, 2003.
37. Sampson JR, Jones S, Dolwani S, et al: MutYH (MYH) and colorectal cancer. Biochem Soc Trans 33:679-683, 2005.
38. Calvert PM, Frucht H: The genetics of colorectal cancer. Ann Intern Med 137:603-612, 2002.
39. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, et al: Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: Implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. Gastroenterology 89:328-336, 1985.
40. Jass JR, Young J, Leggett BA: Evolution of colorectal cancer: Change of pace and change of direction. J Gastroenterol Hepatol 17:17-26, 2002.
41. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, et al: The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. N Engl J Med 342:1946-1952, 2000.
42. Heiskanen I, Jarvinen HJ: Fate of the rectal stump after colectomy and ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis. Int J Colorectal Dis 12:9-13, 1997.
43. Soravia C, Berk T, McLeod RS, et al: Desmoid disease in patients with familial adenomatous polyposis. Dis Colon Rectum 43:363-369, 2000.
44. Dauphine CE, Tan P, Beart RW Jr, et al: Placement of self-expanding metal stents for acute malignant large-bowel obstruction: A collective review. Ann Surg Oncol 9:574-579, 2002.
45. Greene FL, Page, DL, Fleming ID, et al: AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed. New York, Springer-Verlag, 2002.
46. Quirke P, Sebag-Montefiore D, Steele R, et al: Local recurrence after rectal cancer resection is strongly related to the plane of surgical dissection and is further reduced by pre-operative short course radiotherapy: Preliminary results of the Medical Research Council (MRC) CR07 trial [abstract]. J Clin Oncol 24(149S):3512, 2006.
47. Steele GD Jr, Herndon JE, Bleday R, et al: Sphincter-sparing treatment for distal rectal adenocarcinoma. Ann Surg Oncol 6:433-441, 1999.
48. Mantyh CR, Hull TL, Fazio VW: Coloplasty in low colorectal anastomosis: Manometric and functional comparison with straight and colonic J-pouch anastomosis. Dis Colon Rectum 44:37-42, 2001.
49. Rex DK, Johnson DA, Lieberman DA, et al: Colorectal cancer prevention 2000: Screening recommendations of the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol 95:868-877, 2000.
50. Lieberman DA, Weiss DG: One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. N Engl J Med 345:555-560, 2001.
51. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, et al: Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. N Engl J Med 343:162-168, 2000.
52. Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG, et al: A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group. N Engl J Med 342:1766-1772, 2000.
53. Hixson LJ, Fennerty MB, Sampliner RE, et al: Prospective study of the frequency and size distribution of polyps missed by colonoscopy. J Natl Cancer Inst 82:1769-1772, 1990.
54. Lawler LP, Fleshman JW: Solitary rectal ulcer, rectocele, hemorrhoids and pelvic pain. In Pemberton JH, Swash M, Henry MM (eds): The Pelvic Floor: Its Function and Disorders. Philadelphia, WB Saunders, 2002, pp 358-384.
55. Fleshman JW, Kodner IJ, Fry RD: Internal intussusception of the rectum: a changing perspective. Neth J Surg 41:145-148, 1989.
56. Wexner SD, Daniel N, Jagelman DG: Colectomy for constipation: Physiologic investigation is the key to success. Dis Colon Rectum 34:851-856, 1991.
57. The Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group: A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. N Engl J Med 350:2050-2059, 2004

CAPÍTULO 51

Ânus

Heidi Nelson, MD e Robert R. Cima, MD

DISTÚRBIOS DO CANAL ANAL

O canal anal pode ser o sítio de lesões raras. No entanto, a maioria das doenças que aparecem nesta área são comuns e benignas, porém podem ser incapacitantes e interferir na qualidade de vida dos pacientes. Além do mais, em muitos casos, esses distúrbios são erroneamente diagnosticados ou tratados de forma inadequada, levando, às vezes, a consequências desastrosas. Um melhor conhecimento sobre a anatomia funcional desta porção do trato gastrointestinal, assim como das recentes modificações na nossa compreensão sobre a sua fisiologia e a do soalho pélvico, deve facilitar o diagnóstico e o tratamento desses distúrbios e resultar em prognósticos mais favoráveis.

Anatomia

O canal anal, que se estende por uma distância de aproximadamente 4 cm do anel anorretal até a pele do sulco anal, é a porção mais distal do canal alimentar. O seu revestimento, assim como a sua musculatura, tem características importantes que, juntamente com as estruturas do soalho pélvico, contribuem significativamente para a regulação da defecação e da continência. As suas bordas incluem o cóccix posteriormente, a fossa isquiorretal e os seus conteúdos, bilateralmente, e o corpo perineal e a vagina, em mulheres, e a uretra, nos homens, anteriormente.

Revestimento do Canal Anal

O epitélio que reveste o canal anal difere em vários níveis. A linha denteada, caracteristicamente serrilhada (ou linha pectínea) é composta de valvas anais que anatomicamente demarcam a mucosa cefálica, pregueada da mucosa caudada, lisa, anodérmica. A mucosa proximal é corrugada para dentro de uma série de 12 a 14 colunas de Morgagni, com as criptas correspondentes entre cada uma destas dobras. Abrindo-se para dentro destas criptas, há um número variável de glândulas anais, que atravessam a submucosa e penetram no esfíncter interno para terminarem no plano interesfincteriano. Portanto, a infecção destas estruturas criptoglandulares pode resultar em fístulas, as quais pode-se esperar que se comuniquem com a área da linha denteada.

A mucosa da parte superior do canal anal, assim como a do reto, é rósea e é revestida por um epitélio colunar, enquanto a mucosa distal à linha denteada é mais pálida e é revestida por epitélio escamoso, destituído de pelos e de glândulas. A transição entre os dois tipos de epitélio, no entanto, não é abrupta, e a mucosa da chamada zona transicional, que se encontra imediatamente proximal à linha denteada, consiste em camadas de células cuboides interpostas com linguetas de epitélio colunar, que apresentam uma coloração purpúrea. Diferenças entre o revestimento mucoso colunar retal e o revestimento escamoso anal têm várias implicações clínicas importantes. Por exemplo, doenças que afetam a mucosa retal, como a colite ulcerativa, podem se estender dentro da área da zona transicional, mas não distal à linha denteada.[1] Os cânceres proximais à linha denteada são tipicamente adenocarcinomas, e aqueles distais são escamosos ou cloacogênicos. No sulco anal, o revestimento adquire as características de pele normal, com as suas glândulas apócrinas, e é aí onde ocorrem as complicações infecciosas das glândulas apócrinas, a hidradenite supurativa. Além do mais, esta diferenciação também demarca as diferenças na percepção sensorial, que influencia nas abordagens cirúrgicas às doenças anorretais. Por exemplo, as hemorroidas internas podem ser tratadas com ligaduras com elásticos emborrachados, sem a necessidade de uma anestesia local. A excisão das hemorroidas externas requer a aplicação de anestesia local à sensível pele perianal.

Musculatura do Canal Anal

A musculatura do canal anal com o seu aparelho esfincteriano é o canal muscular terminal do trato gastrointestinal e pode ser conceitualizada como duas estruturas tubulares superpondo-se uma à outra. O componente interno é a continuação da camada circular lisa do reto, formando o esfíncter espessado e arredondado que termina 1,5 cm abaixo da linha denteada, ligeiramente

cefálica ao esfíncter anal (sulco interesfincteriano). O componente externo é uma bainha contínua de músculo estriado que constitui o soalho pélvico, que se compõe dos músculos elevadores do ânus, do músculo puborretal e do esfíncter externo (Fig. 51-1). Este último é elíptico e envolve o canal anal e o esfíncter interno, além do qual ele termina em uma porção subcutânea. As outras duas porções, isto é, as divisões superficial e profunda, constituem uma única unidade muscular, que é contínua superiormente com os músculos puborretal e elevador do ânus. O esfíncter externo, os músculos bulboesponjosos e o perineal transverso encontram-se centralmente no períneo para formarem o corpo perineal. A configuração em formato de funil dos músculos elevadores do ânus pareados formam a maior parte do assoalho pélvico, e as suas fibras se decussam medialmente com o lado contralateral para se fusionarem com o corpo perineal ao redor da próstata ou da vagina.

O esfíncter interno, inervado pelo sistema nervoso autônomo, é independente do controle voluntário, enquanto o esfíncter externo, inervado pelo ramo retal inferior do nervo pudendo interno e pelo ramo perineal do quarto nervo sacro, está sob controle voluntário.

Fisiologia

A fisiologia do canal anal e do soalho pélvico é complexa, mas o advento de meios mais sofisticados de avaliação da sua função, como a manometria, a defecografia, o teste da evacuabilidade e a eletromiografia, apurou a compreensão a respeito deles. A principal função do canal anal é a regulação da defecação e a manutenção da continência. A capacidade de controlar a defecação depende das funções coordenadas das atividades sensoriais e musculares do ânus; da complacência, do tônus e da evacuabilidade do reto; das atividades musculares do soalho pélvico; e da consistência, do volume e do momento dos movimentos fecais colônicos. As perturbações em qualquer uma destas funções críticas podem resultar em uma incontinência fecal (Tabela 51-1).

O canal anal, que tem um comprimento médio de 4 cm, alonga-se com a compressão do esfíncter interno e encurta-se com o esforço.[2] A pressão em repouso, ou tônus, que depende, em grande parte, do esfíncter interno, é, em média, de 90 cm H_2O, e é menor em mulheres e em pacientes idosos do que em homens e pacientes jovens. Esta zona de alta pressão aumenta a resistência à passagem das fezes. A pressão de compressão, gerada pela contração do esfíncter anal externo e do músculo puborretal, mais do que duplica a pressão em repouso do canal intra-anal. Este aumento máximo dura no máximo um minuto e, consequentemente, a pressão de compressão serve apenas para impedir o vazamento na apresentação do conteúdo retal ao canal anal proximal em momentos inapropriados. O principal mecanismo que proporciona continência é a diferencial de pressão entre o reto (6 cm H_2O) e o canal anal (90 cm H_2O).[3] O ângulo anorretal é produzido pela tração anterior do músculo puborretal, conforme ele circunda o reto no anel anorretal e contribui para a continência fecal. Este ângulo pode agir como um retalho valvular[4], ou tem uma função semelhante a um esfíncter.[5] Manobras que tornam este ângulo mais agudo aumentam a continência, enquanto aquelas que o retificam favorecem a defecação.

A sensação anorretal permite a discriminação do caráter do conteúdo entérico (gás, líquido ou sólidos) e a detecção da necessidade de eliminar aquele conteúdo por meio de receptores sensoriais localizados na parede muscular retal ou na musculatura do soalho pélvico. O fato de que tais sensações persistem após a proctectomia e a anastomose ileoanal[6] sugere que os receptores estão situados no soalho pélvico. Para o conteúdo entérico atingir o canal anal para a sua discriminação, o esfíncter interno precisa relaxar-se enquanto o reto se distende e se contrai (reflexo inibitório anal retal). Este reflexo envolve neurônios inibitórios do plexo mioentérico, que inervam o esfíncter interno e os nervos intramurais, e os neurotransmissores. O relaxamento transitório do esfíncter anal interno traz o conteúdo retal em contato com a mucosa sensorial do canal anal proximal, de modo que este possa ser reconhecido. Outros fatores importantes para a continência incluem a complacência, o tônus e a capacidade retais; o enchimento e o esvaziamento retais; e o volume e a consistência das fezes.

Avaliação Diagnóstica do Ânus

A avaliação sistemática dos distúrbios anorretais inclui histórico e exame físico meticulosos da área do canal anal antes de testes laboratoriais elaborados.

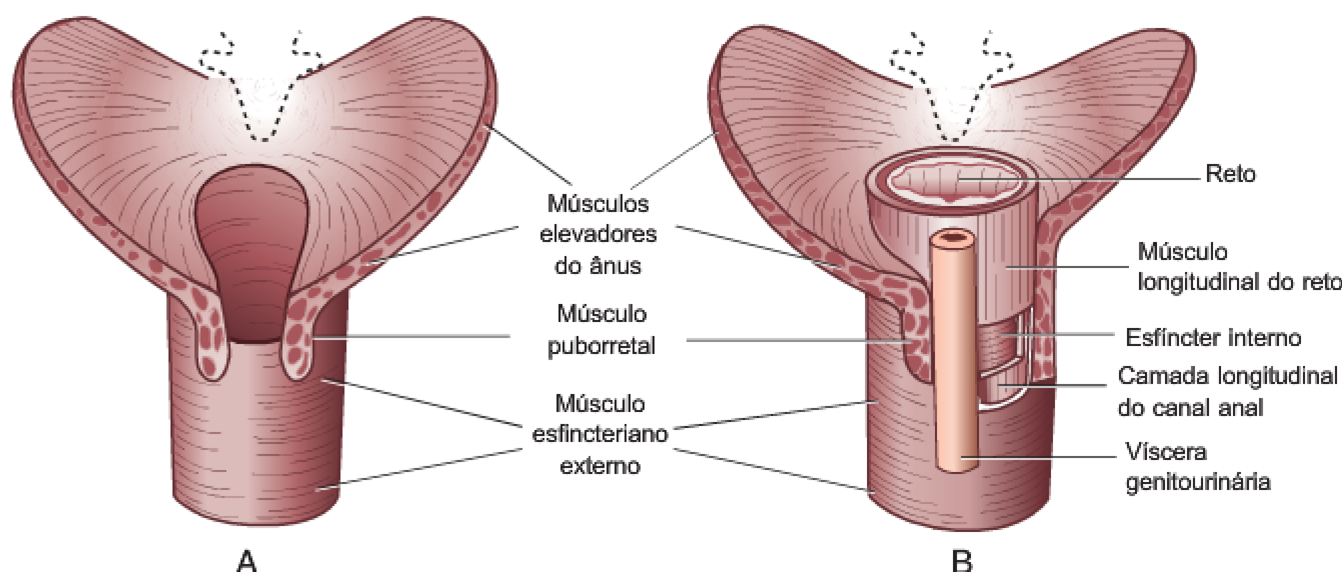


Figura 51-1 **O mecanismo do canal anal compõe-se de dois componentes, visceral e somático, cada um dos quais é tubular. O tubo visceral é envolvido por um tubo de músculo esquelético, por meio do qual a continência é mantida. A, Representação diagramática do componente muscular esquelético. B, Composição após a inserção de um simples componente visceral.** (De Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD: A classification of fistula-in-ano. Br J Surg 63:1-12, 1976.)

Tabela 51-1 Causas Comuns de Incontinência Fecal

CATEGORIA	MECANISMO	CAUSAS COMUNS
Funcional	Impactação fecal; esfíncter anal interno dilatado	Dissinergia do soalho pélvico (esfíncter de relaxamento quando se defeca), efeito colateral de medicamentos, idiopático, lesão de medula espinhal
	Diarreia; trânsito rápido e/ou grande volume	Síndrome do cólon irritável; causas infecciosas e metabólicas de diarreia
	Cognitivo/psicológico; indiferença social	Demência, psicose, extravasamento por vontade própria
Fragilidade esfincteriana	Lesão do músculo esfincteriano	Trauma obstétrico, acidente com veículos motorizados, trauma por corpo estranho
	Lesão do nervo pudendo	Trauma obstétrico, neuropatia periférica, esclerose múltipla, idiopática
	Lesão do SNC	*Espinha bífida*, lesão traumática da medula espinhal, acidente cerebrovascular, esclerose múltipla
Perda sensorial	Lesão do nervo aferente; incapaz de detectar o enchimento retal	Neuropatia diabética, lesão da medula espinhal, esclerose múltipla

SNC = Sistema Nervoso Central.
Adaptado de Whitehead WE, Wald A, Norton NJ: Treatment options for fecal incontinence. Dis Colon Rectum 44:134, 2001.

Histórico

Sintomas importantes incluem sangramento, dor, corrimentos (mucoide, purulento ou fecal) e modificações nos hábitos intestinais. Também é de importância primordial conhecer doenças associadas, medicações, história familiar, tendência hemorrágica e a exposição durante viagens ou contatos sexuais.

O sangramento é um sintoma de apresentação comum tanto de doenças benignas quanto de malignas do ânus e do intestino grosso. Detalhes quanto ao tipo do sangramento podem ajudar a diferenciar as doenças anorretais das do intestino grosso. A anamnese quanto ao tipo de sangramento deve incluir se o sangue é escuro ou vermelho-vivo ou está associado a coágulos, se ele está misturado a fezes ou está separado, e se ele pinga dentro do vaso sanitário ou apenas aparece no papel higiênico. O sangue que goteja é separado das fezes, é vermelho-vivo e é mais comumente observado com as hemorroidas internas sangrantes. O sangue no papel higiênico pode estar associado a uma doença hemorroidária mínima, mas também a fissuras anais. Coágulos ou melena indicam sangramento colônico ou mais proximal, respectivamente. Embora um histórico cuidadoso sobre o sangramento possa sugerir uma etiologia específica, sempre se deve levar em consideração uma avaliação do intestino mais proximal, para excluir a possibilidade de doenças mais graves, como o câncer. Isto é particularmente importante quando o exame não pode confirmar uma fonte de sangramento; quando os pacientes estão sob um maior risco de câncer devido à idade ou pelo histórico familiar; e quando o sangramento não pára imediatamente após o tratamento da fonte presumida. Quando existem dúvidas, avaliar o intestino proximal.

A dor anorretal que ocorre imediatamente após a evacuação é descrita como forte e em geral está associada a uma fissura anal. A dor que pode ou não estar relacionada com a evacuação é de natureza pulsátil e com mais frequência é observada com um abscesso ou uma fístula de drenagem escassa. É provável que a dor sem nenhuma relação com a evacuação esteja associada à proctalgia fugaz ou à síndrome do elevador do ânus, uma condição relacionada com episódios dolorosos de duração curta (< 20 a 30 minutos) que muitas vezes ocorrem durante a noite e aliviam com caminhada, banhos quentes ou outras manobras. Para assegurar-se das modificações nos hábitos intestinais, é necessário estabelecer por meio de perguntas cuidadosas o padrão prévio do hábito intestinal. Na verdade, a constipação pode significar condições diferentes para pacientes diferentes, e é importante saber se a condição é recente ou crônica para determinar o curso da investigação.

Exame Físico

A posição lateral esquerda, com as nádegas projetando-se ligeiramente além da borda da mesa, e a posição prona, em canivete, são adequadas para a avaliação das doenças anais. A inspeção com uma boa iluminação deve preceder qualquer outro tipo de exame. Rótulos cutâneos, escoriações, cicatrizes ou quaisquer modificações na coloração ou aparência da pele perianal são facilmente reconhecíveis. Um ânus pátulo pode indicar incontinência e possível prolapso. A inspeção enquanto se faz esforço pode ajudar a determinar a presença de um prolapso hemorroidário ou retal em mulheres multíparas, e um ânus que faz uma protrusão pode ser indicação de uma síndrome do períneo descendente. Um exame digital cuidadoso e sistemático com dedo indicador bem-lubrificado gradualmente inserido dentro do canal anal ajuda o examinador a apreciar qualquer massa, enduração ou estreitamento, assim como avaliar o tônus em repouso e a força da pressão de compressão do esfíncter anal. Em homens, a próstata deve ser palpada; em mulheres, a parede vaginal posterior deve ser empurrada para a frente para se detectar retocele.

Após a avaliação preliminar ter sido completada, a proctossigmoidoscopia após preparo com enemas possibilita uma visão satisfatória do anorreto. Os sinais precoces de inflamação mucosa incluem perda do padrão vascular com eritema, granularidade, friabilidade e até mesmo ulcerações. Lesões macroscópicas, como pólipos ou carcinomas, devem ser prontamente identificadas. Qualquer área ou massa suspeita deve ser colhida para biopsias, com a permissão do paciente, de modo que possa se estabelecer um diagnóstico histopatológico preciso. Ao se retirar o endoscópio, a área anorretal pode ser avaliada quanto ao prolapso mucoso, hemorroidas, fissuras, pólipos e assim por diante. O anoscópio também pode ser utilizado para o mesmo propósito; ele otimiza a avaliação das lesões confinadas ao ânus.

Outras investigações podem incluir o clister opaco, a sigmoidoscopia ou colonoscopia flexível e o exame das fezes, especialmente quando se suspeita de uma diarreia infecciosa ou de uma doença sexualmente transmissível (DST). Estudos especiais, como a manometria, a defecografia e a eletromiografia, podem ajudar na avaliação da incontinência anorretal, na constipação

ou em qualquer outro distúrbio do soalho pélvico. Mais recentemente, a utrassonografia e a imagem por ressonância magnética (IRM) mostraram-se promissoras na avaliação dos processos supurativos anorretais. As indicações e a utilidade destes testes serão discutidos posteriormente sob os distúrbios específicos.

DISTÚRBIOS DO SOALHO PÉLVICO

Incontinência

Avaliação Clínica

O controle voluntário da defecação é obviamente desejável; em muitos casos, a incontinência fecal é uma condição incapacitante. A determinação da extensão e da natureza do problema deve começar pela distinção entre a incontinência verdadeira (isto é, a perda completa de fezes sólidas) e uma incontinência mínima, (isto é, saída ocasional de fezes por vazamento ou urgência). O vazamento do muco proveniente das hemorroidas com prolapso ou de um grande pólipo viloso secretor, urgência por colite ou proctite e incontinência por transbordamento pela impactação fecal podem ser confundidos com a incontinência verdadeira. Após a incontinência verdadeira ser estabelecida, a gravidade da incapacitação deve ser avaliada pesquisando-se informações sobre o controle de flatos, fezes líquidas ou sólidas e o efeito sobre o estilo de vida e as atividades[7] (Fig. 51-2). A incontinência fecal pode ser multifatorial; portanto, detalhes concernentes a possíveis causas e distúrbios gastrointestinais associados devem ser pesquisados no histórico do paciente (Tabela 51-1).

Defeitos no esfíncter podem ser resultado de um trauma por procedimentos cirúrgicos prévios para as hemorroidas, fissuras ou fístulas; uma dilatação forçada do canal anal; uma lesão por impalamento; ou lesões obstétricas diretamente decorrentes de uma laceração ou de uma ruptura de um reparo por episiotomia, ou indiretamente pelo estiramento do nervo pudendo durante o parto, que pode se desenvolver décadas depois. Outras causas possíveis incluem danos pela radiação, doenças anais primárias, envelhecimento e processos neurogênicos. Quando associado a outros achados neurais ou fatores de risco, devem ser realizadas avaliações neurológicas mais extensas. Distúrbios gastrointestinais associados, como a diarreia, podem agravar os distúrbios da continência.[8] O exame físico deve confirmar um tônus em repouso fraco e uma pressão de compressão, ou um ânus patuloso e a presença de cicatrizes, defeitos, deformidades ou anormalidades em buraco-de-fechadura. O exame também pode excluir a presença de prolapso, hemorroidas ou outras anormalidades anorretais contribuintes ou associadas. A endoscopia exclui os diagnósticos de proctite, impactação fecal, pólipos retais e colite cística profunda.

Testes adicionais podem ser restritos a uns poucos testes, dependendo da extensão dos achados no exame.[8,9] A manometria anal confirma a extensão de lesão do esfíncter interno e externo medindo-se, respectivamente, as pressões em repouso e de contração. A manometria também pode identificar uma assimetria, sugerindo defeitos anatômicos passíveis de reparo. A ultrassonografia endoanal foi recomendada para serem detectados defeitos ocultos e, em alguns centros experientes, é considerada como mais acurada do que os métodos clínicos ou convencionais de avaliação. Finalmente, a eletromiografia do soalho pélvico pode ser usada para diferenciar das fontes ana-

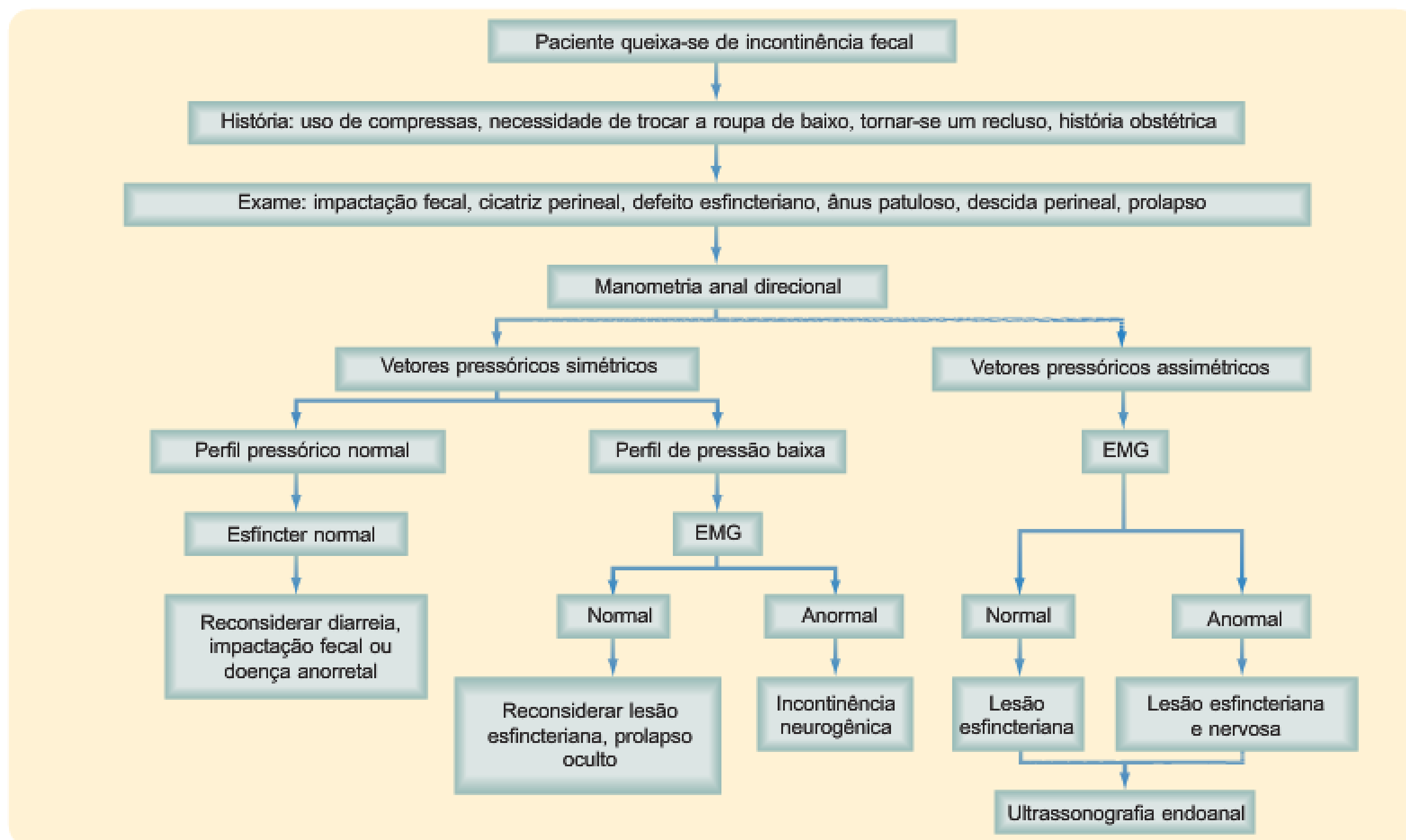


Figura 51-2 **Investigação da incontinência fecal. EMG, eletromiografia.** (De Sagar PM, Pemberton JH: Anorectal and pelvic floor function: Relevance to continence, incontinence, and constipation. Gastroenterol Clin North Am 25:173, 1996.)

tômicas neurogênicas da incontinência, e o teste de latência do nervo pudendo motor terminal pode predizer a probabilidade de um reparo bem-sucedido.[8,9]

Tratamento Médico

O tratamento pode ser clínico, incluindo-se medicações para lentificar o trânsito ou aumentar a consistência das fezes ou dieta, e exercícios esfincterianos, mas, em geral, os resultados dessas abordagens foram desapontadores, exceto nos casos de incontinência discreta.[8] O treinamento por *biofeedback* para o fortalecimento da musculatura anal e a melhora da sensação anorretal foi amplamente aplicado, particularmente em casos de fraqueza generalizada na qual os defeitos anatômicos reparáveis não são identificados. Taxas variáveis de sucesso foram relatadas, com tipicamente 75% experimentando pelo menos uma redução modesta na frequência da incontinência e 50% obtendo continência completa.[8] O *biofeedback* pode também ser utilizado antes ou após o reparo cirúrgico para otimizar os resultados. Outra abordagem não cirúrgica é a maximização da regularidade da evacuação; isto pode ser conseguido com a ajuda de supositórios ou enemas diários com água morna.[8] As eliminações acidentais são minimizadas se o reto estiver vazio entre as evacuações.

Reparo Cirúrgico

Um número em expansão de opções cirúrgicas está disponível para a correção da incontinência fecal, incluindo desde o reparo esfincteriano direto até o implante de um esfíncter artificial e desvio por colostomia. Para defeitos anatômicos bem-definidos, a abordagem cirúrgica mais comum é a esfincteroplastia direta, na qual as extremidades musculares são dissecadas, reaproximadas e suturadas[10] (Fig. 51-3). O desvio fecal não é tipicamente necessário para esses reparos, a menos que haja circunstâncias extenuantes. A esfincteroplastia está associada a taxas baixas de morbidade e de mortalidade e taxas razoáveis de sucesso com resultados bons a excelentes obtidos em 55% a 68% dos pacientes,[8] mas pode-se esperar que o reparo direto dos defeitos esfincterianos anteriores provenientes de lesões obstétricas restabeleça a continência fecal em 59% dos pacientes. Para os defeitos não anatômicos, o reparo pós-anal foi defendido por algumas autoridades como uma opção cirúrgica útil. Pelo fato de se relatarem que as taxas de continência com o reparo pós-anal são tão baixas quanto 35% em centros especializados, ela tem um papel muito limitado no tratamento global da incontinência.[11]

A cerclagem anal como a que é feita pelo fio de aço de Thiersch ou por outro material prostético é desencorajada como uma estratégia definitiva e foi em grande parte substituída pelo emprego dos esfíncteres artificiais implantáveis ou pela aplicação de esfíncteres musculares neoanais, ou, ainda, pela estimulação do nervo sacro.[12] Os resultados preliminares provenientes dessas abordagens são encorajadores. Em raras ocasiões, um paciente pode estar tão incapacitado pela incontinência e refratário às terapias médicas e cirúrgicas que uma colostomia terminal pode ser aceitável.

Prolapso do Reto

Patogênese e Apresentação Clínica

O prolapso do reto, ou procedência, é um problema incomum de etiologia obscura, caracterizado pela eversão em toda a espessura da parede retal através do ânus. A causa exata é obscura, mas o distúrbio tende a predominar em mulheres, naqueles que se esforçam excessivamente e nos portadores de doenças mentais crônicas. A gravidez e o parto não podem ser importantes, pois a condição pode ocorrer em homens e em mulheres nulíparas. Os estudos corroboram fortemente o con-

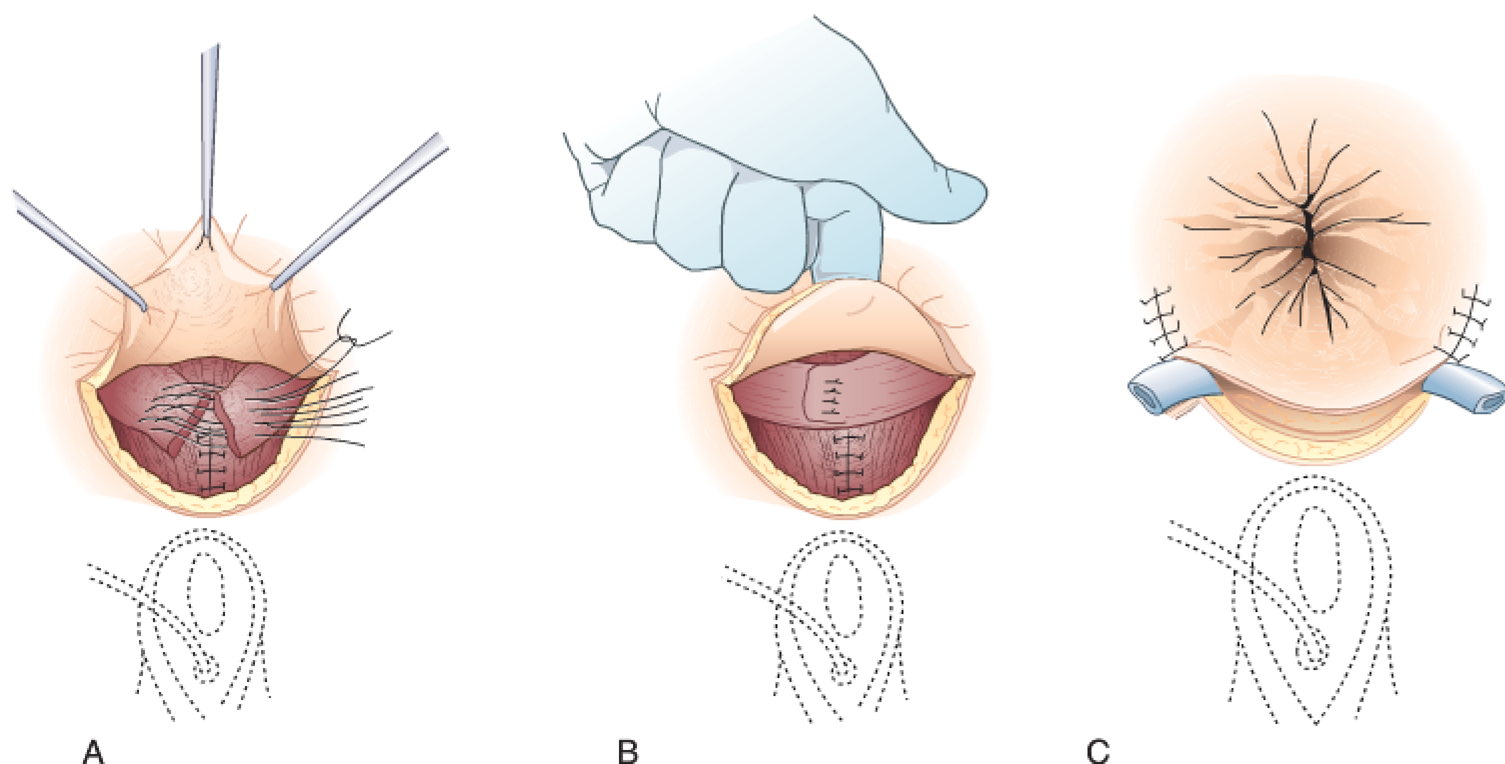


Figura 51-3 Esfincteroplastia de superposição. **A,** Faz-se uma incisão curvilínea no meio do caminho entre o ânus e o introito, limitada na sua extensão posterolateral para evitar uma lesão ao nervo pudendo. As extremidades do esfíncter externo são dissecadas, a cicatriz é excisada, quando é extensa, e as extremidades musculares são reaproximadas usando-se a técnica de suturas de superposição. Os músculos elevadores do ânus também são reaproximados. **B,** Julga-se o grau de firmeza pelo exame digital retal. **C,** As bordas da ferida cirúrgica são fechadas sobre drenos, às vezes utilizando-se uma configuração em Y para alongar o corpo perineal. (Com permissão da Mayo Foundation.)

ceito que o prolapso retal é o resultado de uma intussuscepção ou de uma dobradura para dentro do reto ou do retossigmoide.[13] Conforme a intussuscepção progride caudalmente, o intussuscepto gradualmente puxa a parede retal superior para longe das amarras sacrais e laterais. Com o esforço continuado, o intestino continua a rolar-se de dentro para fora ou até que inicialmente a junção mucocutânea e, por fim, a parede retal everta-se completamente. Este fenômeno progressivo pode explicar por que alguns pacientes têm prolapso oculto e por que o mesentério sigmoide pode alongar-se, o fundo-de-saco pode aprofundar-se e a musculatura do soalho pélvico pode progressivamente se enfraquecer. Tais achados foram implicados como causais, mas é mais provável que eles sejam o resultado de um processo prolongado de prolapso gradual do reto.

Os sintomas de prolapso precoce podem ser vagos, incluindo-se o desconforto ou uma sensação de evacuação incompleta durante a defecação. É comum longo histórico de constipação e esforço excessivo. Quando o prolapso é completo, nota-se a protrusão do reto como uma massa durante e após a defecação. Em pacientes com prolapso oculto, uma sensação de pressão e uma sensação de evacuação incompleta podem ser os únicos sintomas.

Avaliação Pré-operatória

A avaliação pré-operatória do paciente deve enfocar o estabelecimento da extensão do prolapso; o estado geral de saúde; a presença de doenças intestinais associadas, como a constipação; e complicações como a incontinência. Todos estes fatores influenciam na estratégia cirúrgica. No histórico, quase a metade dos pacientes[14] apresenta constipação, e a maioria deles tem incontinência fecal.[15-17] Observando-se o paciente enquanto faz esforço na cômoda, a presença e a extensão do prolapso podem ser verificados. O prolapso completo demonstra uma protrusão retal em toda a extensão com anéis concêntricos (Fig. 51-4). Pacientes idosos e frágeis e aqueles sob alto risco de comorbidades ou com expectativa de vida limitada são ideais para os procedimentos perianais. Os pacientes jovens, particularmente aqueles com constipação ou evidências de distúrbios da defecação, evoluem melhor com a ressecção e a fixação, usando-se as abordagens a céu aberto ou a laparoscopia.

As avaliações gastrointestinais inferiores completas são realizadas conforme indicadas. Na endoscopia, podem estar presentes uma vermelhidão da mucosa retal anterior ou uma úlcera retal solitária, 6 a 8 cm anteriormente. Numerosos testes adicionais podem ser solicitados, mas apresentam um valor limitado e não são tipicamente necessários. A manometria documenta a presença de danos esfincterianos, mas não prediz recuperação. Uma latência anormal do nervo pudendo motor terminal prediz um elevado risco de incontinência anal pós-operatória, mas raramente influencia no tratamento.[15] A defecografia pode demonstrar a extensão do prolapso, e os estudos de trânsito, a extensão da constipação. Pelo fato de um paciente com prolongamento significativo no tempo de trânsito poder responder melhor a uma ressecção colônica mais extensa, isto pode ser indicado em pacientes selecionados com constipação.

Correção Cirúrgica

Empregam-se duas abordagens gerais para se obter uma correção cirúrgica do prolapso retal: a abordagem perineal, que inclui os procedimentos de Delorme e o de Altemeier, e a abordagem abdominal, que inclui mas não é limitada à ressecção anterior, com ou sem retopexia e fixação com uma tela. A abordagem perineal é menos lesiva para o paciente mas, ainda assim, apresenta uma elevada taxa de recorrência; portanto, ela é ideal para os pacientes com elevado risco cirúrgico e uma expectativa de vida limitada. Uma abordagem abdominal é preferida para os pacientes jovens e saudáveis, pois eles podem tolerar o procedimento com um baixo risco e apresentam menor possibilidade de sofrerem uma recorrência que precise de uma reoperação.

Procedimentos Perineais

O procedimento de Delorme é essencialmente uma proctectomia mucosa e um procedimento de plicatura da mucosa (Fig.

Figura 51-4 **Prolapso retal completo. A parede retal evertida aparece como uma massa tubular composta de várias dobras mucosas concêntricas.** (Com permissão da Mayo Foundation.)

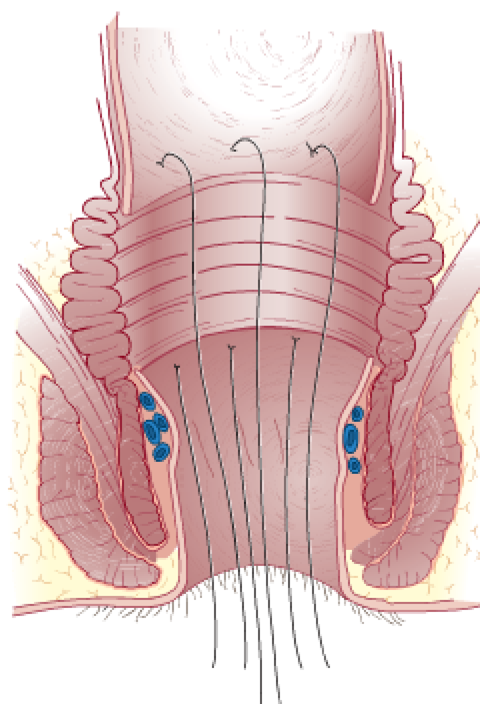


Figura 51-5 **Representação esquemática do reparo de Delorme do prolapso retal completo. A protectomia mucosa é seguida por uma plicatura muscular, anastomosando a extensão proximal do sítio de ressecção mucoso à mucosa distal, logo proximal à linha denteada.** (Com permissão da Mayo Foundation.)

51-5). Ela é ideal para ser aplicada a pacientes com mais de 3 a 4 cm de prolapso, mesmo que o tubo mucoso ressecado se estenda por até 15 cm. Mesmo em pacientes frágeis, idosos, o procedimento de Delorme está associado a baixas taxas de mortalidade e de grande morbidade, cerca de 1% e 14%, respectivamente.[17] A incontinência melhora em até 69% dos pacientes.[17] A recorrência do prolapso não é incomum, e provavelmente é subestimada, pois este procedimento é realizado em pacientes com expectativas de vida limitadas e, portanto, períodos de acompanhamento curtos.

O procedimento de Altemeier é similar ao de Delorme, mas, em vez de ser uma ressecção mucosa, realiza-se uma ressecção retal em espessura completa, começando 1 a 2 cm acima da linha denteada. O intestino e o mesentério associado são ressecados. Pelo fato de se penetrar na cavidade pélvica, é preciso evitar lesionar o intestino delgado. É realizada uma anastomose em toda a espessura, após se completar uma ressecção em extensão completa. Para os pacientes com incontinência, pode-se acrescentar uma plástica dos elevadores à ressecção. Os resultados são similares aos descritos para o procedimento de Delorme.[16]

Procedimentos Abdominais

As opções abdominais incluem a ressecão intestinal e a retopexia, com ou sem tela, realizada isolada ou conjuntamente. É necessária a mobilização completa do reto para os procedimentos abdominais; há divergências se os ligamentos laterais devem ser preservados.[18] Acredita-se que a preservação dos ligamentos proporciona melhores resultados funcionais, mas aumenta o risco de recorrência.[14] Embora a totalidade do reto seja mobilizada no nível dos elevadores, se estiverem sendo realizadas ressecção e anastomose, elas devem ser realizadas em um nível alto em vez de baixo no reto, essencialmente uma ressecção anterior. Isto minimiza o risco para as complicações anastomóticas. A retopexia é realizada ancorando-se o reto aos tecidos pré-sacrais. A ressecção com a retopexia está associada a baixas taxas de recorrência (0% a 9%)[14,15] e pode ser realizada com segurança, com taxas de morbidade e de mortalidade compatíveis com qualquer ressecção do intestino grosso. A constipação melhora em até a metade dos pacientes, e a incontinência, na maioria deles.[14]

Apenas a retopexia com a fixação por tela é um procedimento bem-descrito, de eleição em alguns centros. Os riscos de ressecção e de anastomose são evitados, e as taxas de recorrência em geral são baixas. No entanto, as complicações podem resultar da presença de corpo estranho, e os sintomas de constipação com frequência são agravados. Os procedimentos abdominais podem ser realizados por meio de uma laparotomia-padrão ou com a utilização de técnicas laparoscópicas. Os resultados sugerem que a recuperação pós-operatória tem a característica de ser mais rápida após a ressecção laparoscópica com retopexia. Além do mais, as taxas de morbidade, de mortalidade, de recorrência e de melhora funcional são as mesmas com as técnicas laparoscópica e a céu aberto.[19]

Incontinência e *Biofeedback*

Como a incontinência resultante de um estiramento crônico pode ou não causar um dano permanente ao nervo pudendo, muitos pacientes notam melhora na continência após o reparo do prolapso. O papel do *biofeedback* para o tratamento da incontinência pós-operatória persistente ou para a prevenção da recorrência do prolapso em pacientes com disfunção óbvia do soalho pélvico e uma tendência a estiramentos excessivos não foi bem-estabelecido. Isto pode ser benéfico para alguns pacientes, e o fato de não ser um procedimento invasivo encoraja o seu emprego em casos selecionados.

Retocele

Avaliação Clínica

Os pacientes com uma retocele apresentam-se com um abaulamento ou um prolapso da parede retal anterior para dentro da vagina. Os sintomas atribuíveis à retocele incluem a apresentação de um abaulamento vaginal, a incapacidade de evacuar completamente durante a defecação e, na maioria dos casos, a necessidade de evacuação digital através da vagina ou do reto, ou do períneo. A etiologia das retoceles permanece obscura e é provável que seja multifatorial, pois está associada a uma constelação de numerosas doenças pélvicas, inclusive constipação, contração muscular paradoxal e neuropatias, ou às consequências anatômicas do trabalho de parto.[20] A retocele pode coexistir com outros distúrbios da defecação, como a constipação de trânsito lento ou a disfunção do soalho pélvico, como o prolapso de órgãos pélvicos, em que fatores como idade, paridade, obesidade, constipação, operação pélvica e numerosas doenças pulmonares e clínicas podem exercer um papel.[20] Distúrbios associados precisam ser analisados para se obter a resolução de todos os sintomas. Um exame físico cuidadoso revelará o tamanho do defeito onde o reto faz um prolapso estendendo-se até a vagina.

A defecografia, que pode demonstrar uma informação dinâmica sobre o processo do esvaziamento retal, é o único teste especificamente diagnóstico para uma retocele.[20] É provável que ele seja o teste mais útil para a compreensão da relevância da retocele no processo de defecação, mesmo porque não existe correlação exata entre qualquer achado isolado no teste e os resultados cirúrgicos.[20] Avaliações e testes colorretais adicionais podem ser solicitados conforme apropriados para os demais sintomas ou distúrbios coexistentes.

Tratamento

A otimização da função intestinal pela dieta adequada, suplementos de fibras e bons hábitos intestinais sempre é apropriada como terapia complementar. As terapias clínicas, especificamente o *biofeedback*, apresentaram um sucesso limitado, proporcionando alívio apenas parcial, na maioria dos pacientes, mas um grande alívio em apenas uma minoria de pacientes.[21]

Tratamento Cirúrgico

As pacientes com retocele devem ser consideradas para a correção cirúrgica se a retocele for maior do que 2 cm e a paciente precisar realizar uma defecação digitalmente assistida.[22] Apesar de os cirurgiões ginecologistas realizarem com frequência um reparo transvaginal, o defeito entre a vagina e o reto pode ser corrigido utilizando-se uma abordagem transperineal (com ou sem tela e incluindo-se uma plástica dos elevadores) ou utilizando-se um reparo transanal, com um retalho de mucosa anal e uma técnica de plicatura sem tela.[22] O reparo deve se estender 7 a 10 cm acima do canal anal. Pode-se antecipar uma melhora sintomática em 73% a 79% das pacientes apropriadamente selecionadas.[22] Pode-se esperar os melhores resultados em pacientes com uma pequena retocele, que precisem de uma evacuação digitalmente assistida, não apresentem evidências de *anismus* e que sejam reparados usando-se uma abordagem transperineal.[22,23]

DISTÚRBIOS ANAIS BENIGNOS COMUNS

Hemorroidas

Apresentação Clínica e Avaliações Diagnósticas

Dentro do canal anal normal existem "almofadas" especializadas, altamente vascularizadas, formando massas definidas de

submucosa espessa contendo vasos sanguíneos, músculo liso e tecido elástico e conjuntivo.[24] Elas estão localizadas nos quadrantes laterais esquerdo, anterior direito e posterior direito do canal para auxiliarem na continência anal. O termo *hemorroidas* deve ser restrito às situações clínicas nas quais estas "almofadas" são anormais e causam sintomas. A causa das hemorroidas permanece desconhecida. Elas podem não passar de um deslizamento para baixo das almofadas anais, associado a gravidade, esforço e hábitos intestinais irregulares. As hemorroidas podem ser consideradas como externas ou internas; o diagnóstico baseia-se no histórico, no exame físico e na endoscopia. As hemorroidas externas são revestidas com anoderma e são distais à linha denteada; elas podem dilatar-se, causando desconforto e dificuldades de higiene, mas causam forte dor apenas se estiverem verdadeiramente trombosadas. As hemorroidas internas causam um sangramento indolor, vermelho-vivo, ou um prolapso associado à defecação. As hemorroidas internas são classificadas de acordo com a extensão do prolapso, que influencia nas opções de tratamento (Tabela 51-2). O paciente pode relatar gotejamento ou até mesmo esguicho de sangue no vaso sanitário. O sangramento oculto crônico, levando a uma anemia, é raro, e outras causas de anemia devem ser excluídas. O prolapso abaixo da área da linha denteada pode ocorrer, especialmente com o esforço, e pode causar vazamentos mucoso e fecal e prurido. A dor em geral não está associada a hemorroidas não complicadas, porém, com mais frequência, a fissuras, abscessos ou trombose das hemorroidas externas.

O exame físico deve incluir a inspeção durante o esforço, preferivelmente em um lavatório; o exame retal digital; e a anuscopia (Fig. 51-6). O exame digital capacita a avaliação de uma doença hemorroidária interna e externa e do tônus do canal anal e a exclusão de outras lesões, especialmente neoplasias retais ou do canal anal baixas. Devido ao fato de que praticamente todos os sintomas anorretais são atribuídos a "hemorroidas" pelos pacientes, é essencial que outras doenças anorretais sejam consideradas e excluídas. A anoscopia é o exame definitivo, mas uma proctossigmoidoscopia flexível sempre deve ser acrescentada para excluir inflamação proximal ou uma neoplasia. A colonoscopia ou o clister opaco devem ser acrescentados se a doença hemorroidária for branda, o histórico for pouco característico, o paciente tiver mais de 40 anos ou se houver fatores de risco para o câncer de cólon, como histórico familiar. Dependendo do grau da doença, o tratamento recai em duas categorias principais: não cirúrgico e hemorroidectomia.

Tratamento Não Cirúrgico

Em muitos pacientes, os sintomas hemorroidários podem ser melhorados, ou aliviados por medidas simples, como melhor higiene local, evitar esforços excessivos e melhores hábitos dietéticos suplementados pela medicação para manter as fezes macias e regulares (Tabela 51-2). Uma ampla gama de suplementos de fibras agora estão disponíveis sem prescrição médica. Os sintomas de sangramento, mas não de prolapso, podem ser significativamente reduzidos ao longo de um período de 30 a 45 dias com o emprego de suplementos de fibras. Os supositórios sem prescrição médica e as pomadas anais, apesar de populares, nunca foram testados quanto à sua eficácia. Mesmo que todos os pacientes devam receber aconselhamento sobre as recomendações dietéticas e de fibras, os pacientes com prolapso e hemorroidas internas e externas beneficiam-se de intervenções adicionais.

Na ausência de hemorroidas externas sintomáticas, as hemorroidas internas de segundo e algumas de terceiro grau podem ser tratadas com procedimentos de consultório que produzem fixação mucosa. Embora tenham sido descritas a escleroterapia, a coagulação com infravermelho, a sonda de calor e a eletrocoagulação bipolar, o procedimento mais simples, mais eficaz e mais amplamente aplicado é a ligadura com um elástico. A ligadura com elástico pode ser realizada no consultório, sem sedação, através de um anoscópio, usando-se uma ligadura (Fig. 51-7). Preferivelmente, apenas um único sítio deve receber a ligadura de cada vez. Pelo fato de terem sido relatadas sepse perineal grave e até mesmo morte, após a ligadura com elásticos, os pacientes devem ser instruídos para retornarem ao setor de emergência caso haja dor permanente, ou indevida, incapacidade de urinar ou febre.[25] Com uma ou mais aplicações, os sintomas são aliviados em 79% das vezes.[26] Devido aos riscos de sangramento e de sepse, é preferível que os pacientes não estejam tomando medicações antiplaquetárias ou que levem a um afilamento do sangue e que uma profilaxia para a endocardite bacteriana subaguda seja administrada aos pacientes de risco. A ligadura com elástico deve ser evitada em pacientes imunodeficientes.

Tratamento Cirúrgico

A hemorroidectomia é o melhor meio de curar a doença hemorroidária e deve ser considerada sempre que os pacientes fracassarem em responder satisfatoriamente a tentativas repetidas de medidas conservadoras; se as hemorroidas estão muito prolapsadas e precisam de uma redução manual; se as hemorroidas se complicam pelo estrangulamento ou doenças associadas,

Tabela 51-2 Hemorroidas Internas: Graduação e Tratamento

GRADUAÇÃO	SINTOMAS E SINAIS	TRATAMENTO
Primeiro grau	Sangramento; sem prolapso	Modificações dietéticas*
Segundo grau	Prolapso com redução espontânea Sangramento, vazamento	Ligadura com elásticos Coagulação Modificações dietéticas
Terceiro grau	Prolapso precisando de redução digital Sangramento, vazamento	Hemorroidectomia cirúrgica Ligadura com elásticos Modificações dietéticas
Quarto grau	Prolapsada, não pode ser reduzida Estrangulada	Hemorroidectomia cirúrgica Hemorroidectomia de urgência Modificações dietéticas

*As modificações dietéticas incluem um aumento de consumo de fibras, farelo, ou *psyllium* e água. As modificações dietéticas são sempre apropriadas para o tratamento das hemorroidas, se não no cuidado agudo, então no tratamento crônico e para a prevenção da recorrência após bandagem e/ou operação.

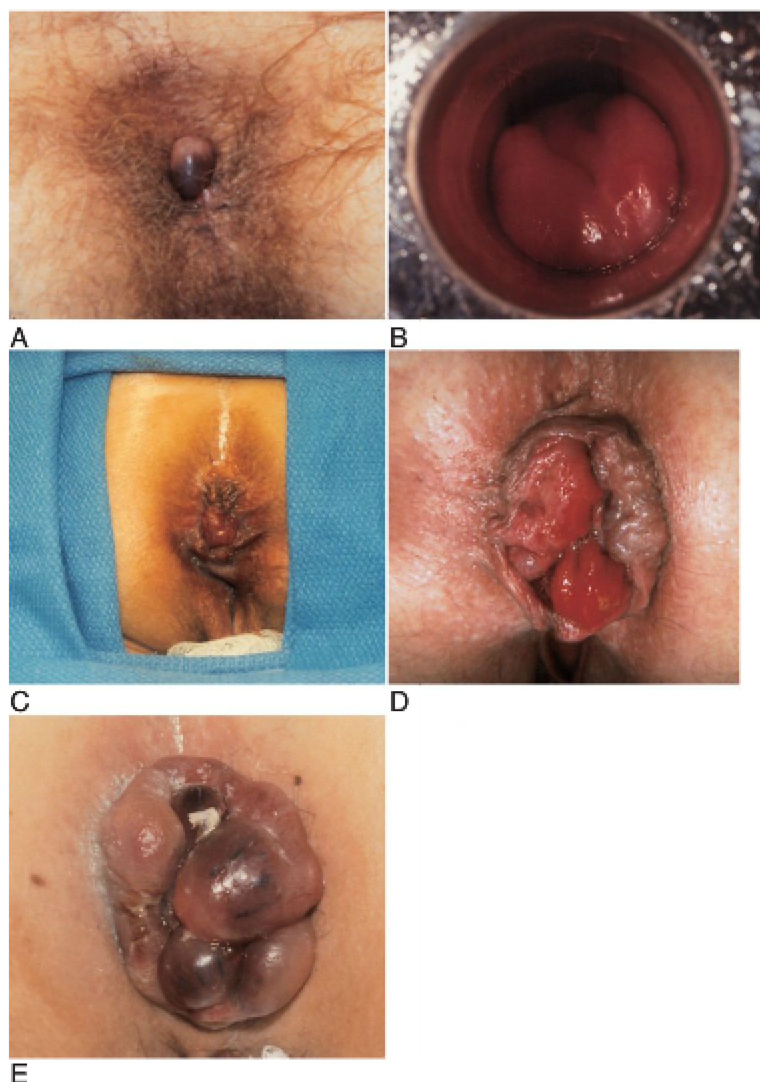


Figura 51-6 Hemorroidas. **A,** Externa trombosada. **B,** De primeiro grau, vista por meio de um anoscópio. **C,** De segundo grau, com prolapso interno, reduzida espontaneamente. **D,** Interna, prolapsada, de terceiro grau, precisando de uma redução manual. **E,** Estrangulada interna de quarto grau e trombosada externamente. (Com permissão da Mayo Foundation.)

como ulcerações, fissuras, fístulas; ou se as hemorroidas estão associadas a hemorroidas externas sintomáticas ou grandes plicas anais. A escolha da anestesia deve ser individualizada, com base na preferência do paciente, constituição e estado clínico. Na maioria dos casos, a anestesia local ou regional com uma sedação leve pode ser usada eficazmente. Para uma hemorroida externa simples trombosada, a excisão no consultório é melhor realizada precocemente no curso da doença, durante o período de dor máxima (Fig. 51-8). Para remover hemorroidas internas e/ou externas complexas, pode-se realizar uma hemorroidectomia aberta ou fechada como um procedimento ambulatorial.

A hemorroidectomia fechada proporciona uma excisão simultânea de hemorroidas internas e externas (Fig. 51-9). As avaliações pré-operatória e intraoperatória determinam o número e a localização das hemorroidas que precisam de excisão; tipicamente, três ramos são identificados nas posições anterior direita, posterior direita e lateral esquerda. O emprego de um grande anuscópio cirúrgico, como o de Fansler, assegura que seja preservado anoderma suficiente para se evitar a complicação a longo prazo da estenose anal. As complicações pós-operatórias incluem impactação fecal, infecção, retenção urinária e, raramente, sangramento arterial. É uma característica os pacientes recuperarem-se o suficiente para voltar ao trabalho em uma a duas semanas.[27] Como alternativa à técnica fechada, as feridas cirúrgicas podem ser deixadas abertas para reduzir a dor pós-operatória, mas à custa de períodos mais longos de cicatrização.

Técnicas e tecnologia mais recentes têm sido aplicadas ao tratamento cirúrgico das hemorroidas com a promessa de menos dor pós-operatória. As duas categorias principais de tratamentos mais recentes envolvem a aplicação ou de energia elétrica utrassônica ou controlada, como os Sistemas *Harmonic Scalpel* e *Liga-Sure*, respectivamente, ou de uma nova abordagem cirúrgica à excisão do tecido hemorroidário. Ambas as modalidades de aplicação de energia removem o tecido hemorroidário em excesso e coagulam ou vedam os vasos sanguíneos simultaneamente, com lesão térmica lateral mínima ao tecido vizinho. Acredita-se que a redução no trauma à mucosa do canal anal ao redor e o esfincter anal subjacente diminuirão o edema pós-operatório e a dor. Vários relatórios institucionais resumidos e isolados já avaliaram essas duas técnicas em comparação à

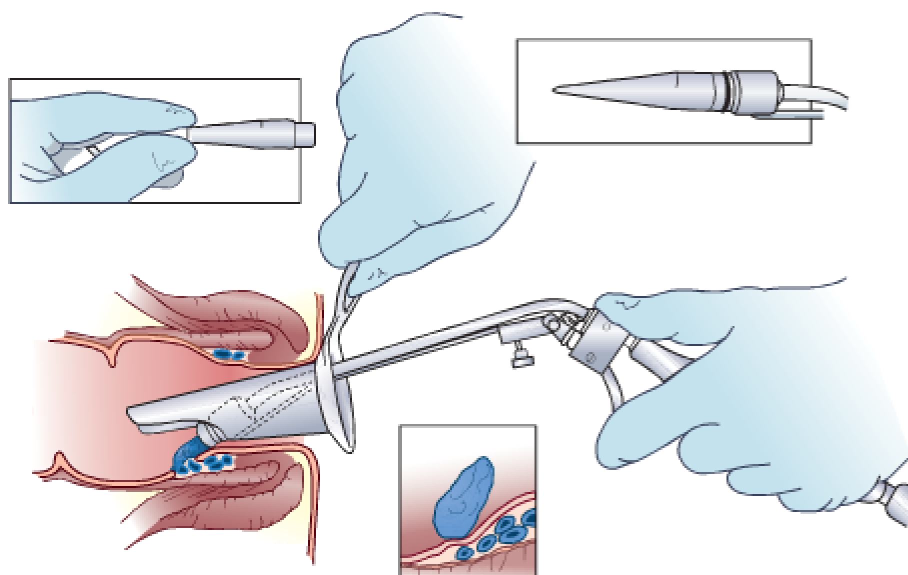


Figura 51-7 A faixa é avançada para dentro da extremidade do instrumento ligador usando-se um ancoramento cônico (*quadros menores*). A hemorroida é identificada em um nível proximal à linha denteada; esta área é testada quanto à sensação antes da bandagem. A oclusão do portal de sucção do instrumento de ligação traz a hemorroida para a extremidade aberta do ligador, e, neste momento, o instrumento é disparado. A hemorroida com uma bandagem tipicamente se encolhe em uma semana. (Com permissão da Mayo Foundation.)

hemorroidectomia excisional tradicional.[28] Todos esses estudos demonstraram redução da dor pós-operatória e, consequentemente, do consumo de analgésicos nos grupos submetidos ao Sistemas *Harmonic Scalpel* e *Liga-Sure*, em comparação com as técnicas tradicionais com taxas de sucesso semelhantes a curto prazo.

Uma outra técnica operatória desenvolvida para tratar hemorroidas circunferenciais em prolapso ou sangrantes foi descrita pela primeira vez por Longo.[29] A técnica de Longo, conhecida como *hemorroidectomia por stapler* ou *hemorroidopexia por stapler*, excisa uma porção circunferencial da mucosa e da submucosa do canal anal superior e retal inferior e executa a reanastomose com um dispositivo circular de clampeamento (*stapler*). Como resultado, as almofadas anais prolapsadas são retraídas para sua posição anatômica normal dentro do canal anal. Além disso, os ramos terminais da artéria hemorroidária inferior são rompidos, reduzindo-se assim o fluxo de sangue para dentro das almofadas. O principal apelo fisiológico dessa intervenção cirúrgica é a preservação, intacta, do tecido do canal anal ricamente inervado e da pele perianal, diminuindo assim a dor geralmente associada à hemorroidectomia excisional. No início, a hemorroidopexia por *stapler* era executada com um grande grampo (*stapler*) padrão ponta a ponta (EEA, *end-to-end anastomosis*). Entretanto, mais recentemente, foi introduzido na prática clínica um dispositivo de clampeamento dedicado, especificamente desenhado para essa operação. A hemorroidopexia por *stapler* consiste em cinco passos:

1. Reduzir o tecido prolapsado.
2. Dilatar suavemente o canal anal para permitir a introdução do instrumento.
3. Efetuar uma sutura em bolsa de tabaco (*purse string*) (Fig. 51-10).
4. Introduzir e ativar o grampo (*stapler*) (Fig. 51-11).
5. Controlar qualquer sangramento proveniente da linha de clampeamento.

A consideração técnica mais importante é, de longe, a execução correta da sutura em bolsa de tabaco, que deverá ficar pelo menos 3 a 4 cm acima da linha denteada; se a sutura ficar muito baixa, corre-se o risco de excisar uma porção dessa linha, o que poderá levar a uma síndrome de dor intensa e prolongada ou à urgência fecal persistente. Além disso, a sutura em bolsa de tabaco deve ser executada de modo a incorporar todo o tecido redundante ao redor; a não execução correta desse procedimento pode resultar na excisão incompleta e predispor

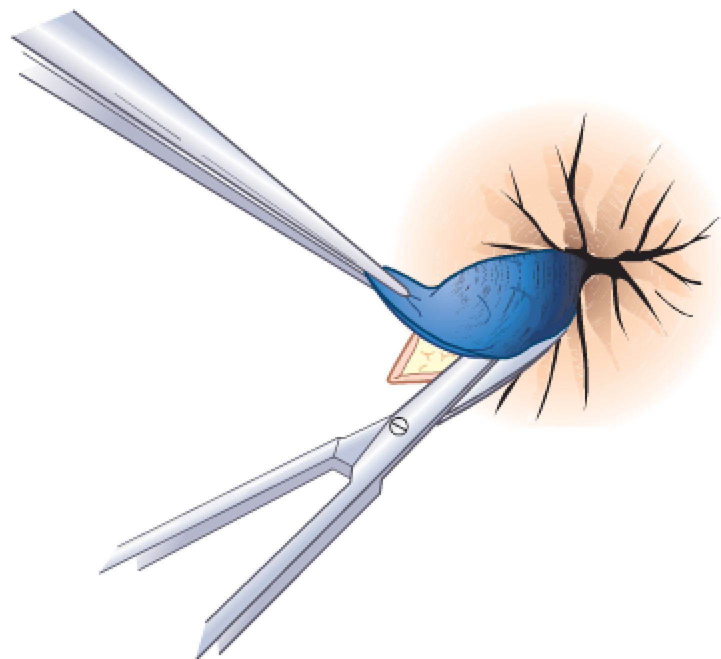


Figura 51-8 Excisão de uma hemorroida trombosada externa. A área é infiltrada com anestésico local e a hemorroida trombosada é excisada. A ferida cirúrgica é deixada aberta. (Com permissão da Mayo Foundation.)

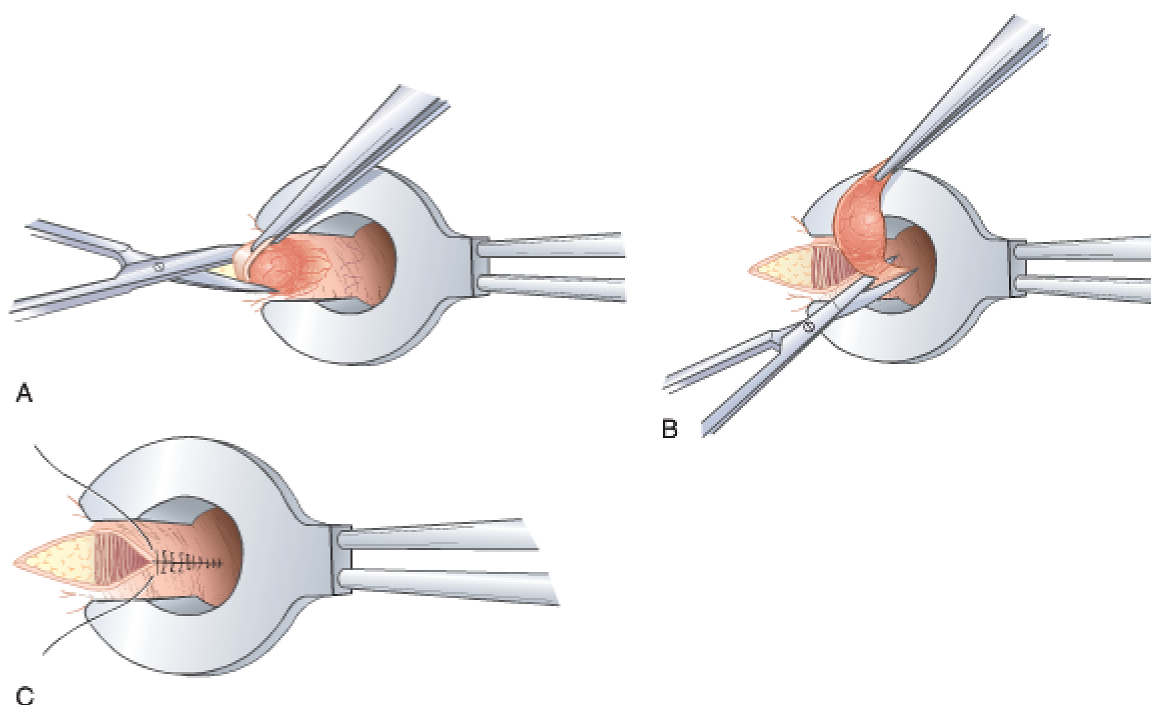
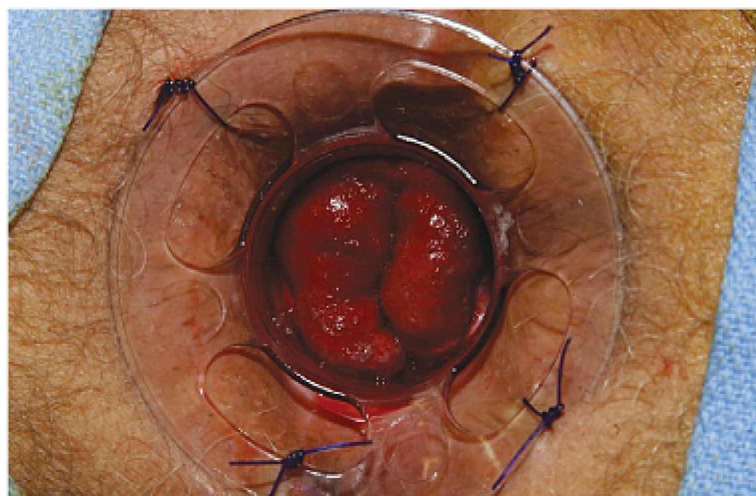


Figura 51-9 Hemorroidectomia fechada. A, O tecido hemorroidário é excisado com instrumentos, começando-se logo além do seu componente externo e trabalhando-se proximalmente; termina-se com a ressecção do componente interno. B, Os músculos esfincterianos são preservados, dissecando-se apenas os tecidos proximais a eles. C, O pedículo é transfixado e o defeito é fechado com uma sutura contínua absorvível. (Com permissão da Mayo Foundation.)



A B

Figura 51-10 **A,** Hemorroidas Grau 4 antes da redução. **B,** Colocação do obturador do dispositivo de grampeamento.

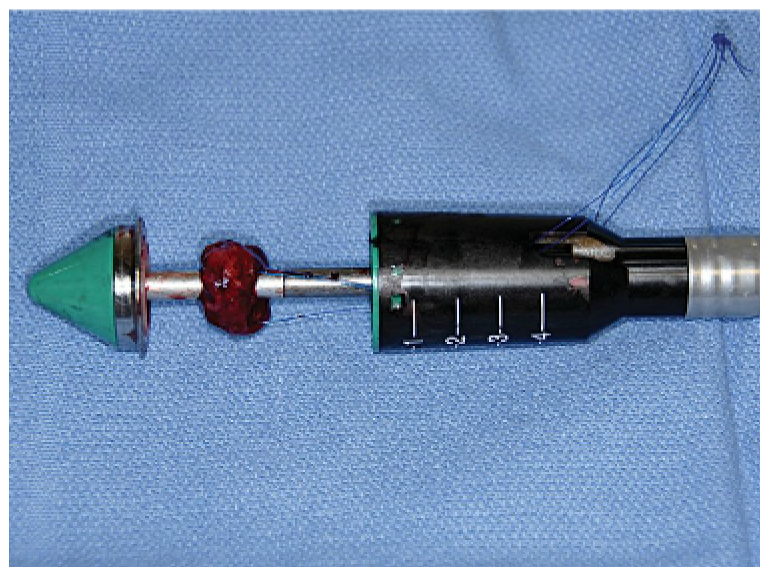


Figura 51-11 Dispositivo de grampeamento com excisão circunferencial do canal anal e da mucosa hemorroidária.

o paciente ao prolapso recorrente. Por fim, extremo cuidado deve ser dedicado ao se executar essa sutura em mulheres, para que a vagina não fique confinada na porção anterior.

Vários estudos clínicos randomizados e controlados comparando a hemorroidopexia por stapler com a hemorroidectomia excisional convencional já foram conduzidos.[30-33] A hemorroidopexia por *stapler* foi associada a menos dor pós-operatória em geral, menos dor com a primeira evacuação e retomada precoce das atividades normais. Em nenhum desses estudos houve diferença significativa entre os dois procedimentos com relação ao prejuízo da continência, que era a preocupação inicial, em virtude do tamanho do *stapler*. Em 2003, foi informado o acompanhamento em longo prazo dos pacientes em um dos estudos clínicos sobre a hemorroidoscopia por *stapler* original.[34] Em um acompanhamento mínimo de 33 meses, não se observaram diferenças significativas entre os dois procedimentos quanto à qualidade de vida, sintomas ou efeitos funcionais. Embora a hemorroidopexia por *stapler* pareça simples, ela já foi associada a várias complicações graves, incluindo a deiscência da anastomose, que exigiu colostomia, perfuração do reto, infecção pélvica grave e obstrução retal aguda. Portanto, recomenda-se fortemente o treinamento intenso antes do uso desse dispositivo.

Fissuras Anais

Apresentação Clínica e Avaliações Diagnósticas

Uma fissura anal é uma úlcera linear da metade inferior do canal anal, em geral localizada na comissura posterior na linha média (Fig. 51-12). Com frequência, é denominada erroneamente *fissura retal*, mas, de fato, estas lesões na verdade envolvem apenas os tecidos anais e tipicamente são mais bem observadas inspecionando-se o sulco anal com uma delicada separação da fenda glútea. A localização pode variar, e é observada uma fissura na linha média anterior, com mais frequência em mulheres, embora a maioria das fissuras em mulheres e em homens esteja localizada na linha média posterior. Os achados associados característicos incluem uma hemorroida-sentinela ou uma plica, externamente, e uma papila anal alargada, internamente. As fissuras longe destas duas localizações devem levantar a possibilidade de doenças associadas, especialmente doença de Crohn, hidradenite supurativa ou DSTs. Pelo fato de envolver o epitélio escamoso, altamente sensível, as fissuras no ânus com frequência são uma doença dolorosa. Com a defecação, a úlcera estira-se, causando dor e ligeiro sangramento.

O diagnóstico é assegurado pelo histórico típico de dor e sangramento com a defecação, especialmente se associada à constipação prévia e confirmada pela inspeção após suavemente se afastar o ânus posterior. Um exame digital, assim como um exame proctoscópico, pode desencadear forte dor, interferindo na capacidade para se observar a úlcera. Deve ser realizado um exame endoscópico, mas ele pode ser retardado por quatro a seis semanas, até que a dor se resolva com o tratamento médico, ou até que o paciente seja operado naqueles casos refratários à terapia clínica.

Patogênese

A causa exata das fissuras anais é desconhecida, mas muitos fatores parecem prováveis, como a passagem de fezes grandes e duras, que pode ser o fator iniciante, dieta inapropriada, operação anal prévia, trabalho de parto e abuso de laxativos. Numerosos autores documentaram pressões no canal anal maiores do que o normal e fluxo sanguíneo anal reduzido na linha média posterior.[35] Portanto, supõe-se que as fissuras anais são o resultado de uma hipertonia do esfíncter anal e isquemia

Figura 51-12 Fissura anal posterior. (Com permissão da Mayo Foundation.)

mucosa subsequente. Novas informações concernentes à patogênese das fissuras anais levaram à introdução de várias novas abordagens médicas, inclusive a aplicação dos doadores de óxido nítrico (como nitroglicerina), bloqueadores do canal de cálcio (como diltiazem e nifedipina) e injeções botulínicas, todas permitindo um relaxamento esfincteriano interno.

Tratamento Médico

As terapias médicas para as fissuras anais estão obtendo popularidade, particularmente para as fissuras agudas, isto é, aquelas que se apresentam três a seis semanas após o início dos sintomas. A terapia de primeira linha tradicional para as fissuras agudas é o tratamento com banhos de assento quentes e fibras ou agentes de formação de volumes com taxas de cura de fissuras relatadas como 87%.[36] Hidrocortisona e lidocaína foram defendidas como terapias tópicas locais para as fissuras agudas; no entanto, avaliações prospectivas, randomizadas, não mostram benefício algum com relação ao banho de assento e as fibras.[36] Como a melhora dos hábitos dietéticos e de evacuação intestinal dos pacientes é uma boa estratégia a longo prazo para a redução dos problemas colônicos, retais e anais, em geral, e para a redução do risco de fissuras especificamente, é sempre indicado o aconselhamento apropriado sobre a dieta e a instituição de agentes comerciais de formação de volume fecal (p. ex., sementes de *psyllium*).

Os pacientes com fissuras crônicas devem iniciar um tratamento agudo da fissura, mas tipicamente também iniciam outras terapias simultaneamente, incluindo nitroglicerina ou dinitrato de isossorbida, teoricamente produzindo uma "esfincterotomia química reversível". Para a nitroglicerina, os efeitos colaterais limitantes são as cefaleias e as taquifilaxias, que podem ser reduzidas instruindo-se o paciente a deitar-se enquanto aplica o unguento. A aplicação tópica dos produtos do diltiazem (2%) produz menos efeitos colaterais e eficácia similar à da nitroglicerina.[37] A cicatrização da fissura pode ser antecipada em cerca de 70% dos pacientes com fissura crônica em uso de nitroglicerina ou diltiazem.[37]

O conceito de esfincterotomia química reversível também foi utilizado em relação à técnica da injeção esfincteriana interna de toxina botulínica (Botox), uma técnica que causa denervação transitória do músculo estriado,[38] levando à paralisia muscular e ao relaxamento. Esse conceito foi recomendado como tratamento não cirurgico de fraturas, com baixo risco para complicações. Acredita-se que, no tratamento da fissura anal crônica, esse relaxamento do esfíncter anal interno promova aumento do fluxo sanguíneo para a pele perianal prejudicada, permitindo a cicatrização da fissura. A literatura documenta taxa variável de sucesso, mas já se atingiu a marca de 60% a 80%.[39,40] A revisão de Cochrane da literatura sobre terapias não cirúrgicas para fissura anal demonstrou, entretanto, não haver evidências convincentes de que as injeções de toxina botulínica tenham sido mais eficazes que o placebo.[41] O efeito colateral mais comum associado a essas injeções é a incontinência temporária ao flato em até 10% dos pacientes, com quaisquer eventos raros de incontinência fecal temporária. Infelizmente, não existe um modelo padronizado já oferecido para a administração de toxina botulínica em termos de dose apropriada, sítio da injeção ou de número ou do ritmo das injeções, que possa contribuir para o sucesso variável sendo comunicado. Entretanto, para os pacientes que não responderam às medidas dietéticas padronizadas e à terapia clínica, como a nitroglicerina tópica ou os bloqueadores dos canais de cálcio e que estejam em alto risco de complicações da operação, ou para aqueles que querem evitar a operação, a injeção de toxina botulínica pode ser um tratamento alternativo razoável.

Tratamento Cirúrgico

Os pacientes com fissuras crônicas que apresentam fracassos na terapia clínica para a doença persistente ou recorrente e aqueles que desenvolvem complicações podem se beneficiar de uma terapia cirúrgica. O procedimento de estiramento anal, denominado procedimento de Lord, não é mais preconizado, e o procedimento mais realizado é a esfincterectomia interna lateral parcial. Uma abordagem cirúrgica alternativa é o retalho de avanço anorretal. O procedimento de retalho é particularmente atraente para os pacientes com pressões anais baixas, isto é, aqueles nos quais a esfincterectomia prévia fracassou, apesar de uma redução pós-operatória na pressão anal, e para aqueles com acentuada estenose anal. O manuseio das fissuras, no caso de uma doença de Crohn, é discutido na seção sobre a doença de Crohn perianal.

A esfincterotomia interna lateral parcial pode ser realizada usando-se a técnica fechada ou aberta (Fig. 51-13), dependendo da preferência do cirurgião, do seu treinamento e da sua experiência. Apesar de a esfincterotomia aberta ser mais atraente de um ponto de vista de treinamento, pois o esfíncter interno pode ser visto diretamente e a extensão da secção pode ser mais prontamente quantificada, os resultados da literatura não corroboram maiores taxas de melhora para a técnica aberta e em geral descrevem uma maior frequência de complicações. No passado, a excisão da fissura era descrita como parte do procedimento da esfincterotomia; agora, aceita-se que a excisão da fissura não é necessária para se obter a sua cicatrização completa. Quando a esfincterotomia aberta ou fechada são consideradas em conjunto, grandes séries confirmam as elevadas taxas de sucesso, com taxas de não cicatrização da fissura e de recorrência tão baixas quanto 0% a 10%.[42] Podem ocorrer complicações precoces e tardias após uma esfincterotomia interna lateral, como retenção urinária, sangramento e formação de abscessos ou de fístulas, assim como vazamento e, raramente, incontinência.[42]

Supuração Anorretal

Embora a supuração anorretal possa ter muitas causas, de longe a mais comum é uma infecção inespecífica de origem cripto-

glandular. Outras causas são raras, exceto pela doença de Crohn e a hidradenite supurativa. A patogênese dos abscessos e fístulas em geral é a mesma, com o abscesso representando a fase aguda, e a fístula, a sequela crônica.

Abscesso

As infecções originam-se no plano interesfincteriano, mais provavelmente em uma das glândulas anais. Isto pode resultar em um abscesso interesfincteriano simples, ou ele pode estender-se verticalmente para cima ou para baixo (Fig. 51-14), horizontalmente (Fig. 51-15) ou circunferencialmente (Fig. 51-16), resultando em numerosas apresentações clínicas.

Apresentação Clínica: Tipos de Abscessos

Um abscesso interesfincteriano é limitado ao sítio primário de origem, e pode ser assintomático ou resultar em dor pulsátil, forte, que se assemelha à dor de uma fissura. A dor que persiste após o tratamento adequado de uma fissura coexistente deve levantar suspeita de um abscesso interesfincteriano subjacente, não reconhecido. Um abscesso perianal resulta da disseminação vertical para baixo da infecção interesfincteriana para a margem anal e se apresenta como um edema doloroso, que pode ser erroneamente interpretado como uma hemorroida externa trombosada.

Se a infecção se espalhar verticalmente para cima, pode desenvolver-se um abscesso intermuscular dentro da parede

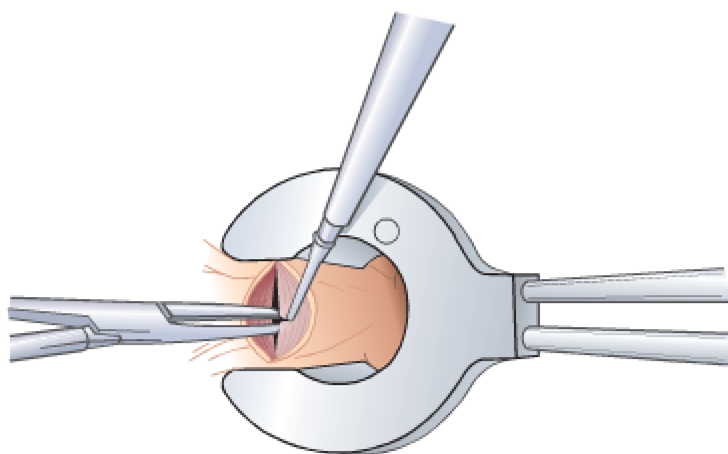


Figura 51-13 **Esfincterectomia interna lateral parcial, técnica fechada. Com um anascópio cirúrgico no local, faz-se uma pequena incisão transversal ao longo do sulco interesfincteriano. A mucosa é elevada e o esfíncter interno subjacente é elevado e seccionado para liberar a banda apertada.** (Com permissão da Mayo Foundation.)

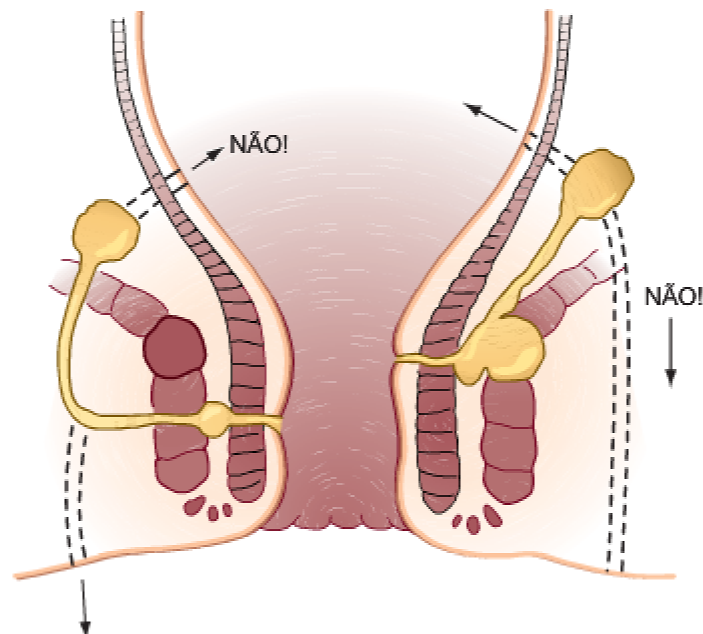


Figura 51-15 **O diagrama demonstra os dois modos de formação de um abscesso pararretal agudo. É essencial que a drenagem seja executada de uma maneira apropriada ao tipo. Se for realizada incorretamente, pode seguir-se uma fístula extraesfincteriana ou supraesfincteriana diferente.** (De Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD: A classification of fistula-in-ano. Br J Surg 63:10, 1976.)

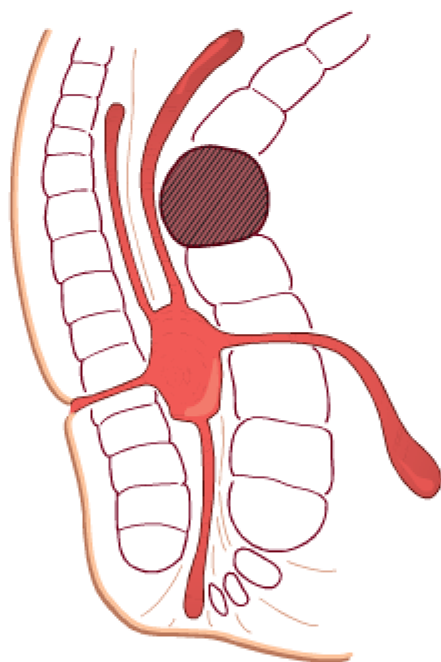


Figura 51-14 **Os diversos modos de disseminação do lócus primário na zona interesfincteriana do meio do canal anal. O músculo puborretal foi *bachuriado* para o seu fácil reconhecimento.** (De Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD, et al: A classification of fistula-in-ano. Br J Surg 63:4, 1976.)

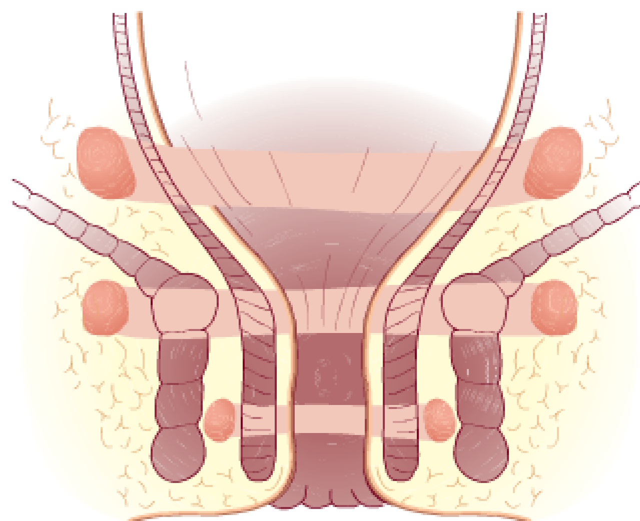


Figura 51-16 **O diagrama ilustra os três planos nos quais pode ocorrer a disseminação circunferencial ou em "ferradura".** (De Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD: A classification of fistula-in-ano. Br J Surg 63:11, 1976.)

retal ou um abscesso supra-elevador, dependendo do lado do músculo longitudinal que a infecção fez o seu trajeto. Estes abscessos são de difícil diagnóstico, pois o paciente pode queixar-se de um desconforto vago, as manifestações externas estão ausentes e a presença de uma enduração retal e edema pode ser claramente estabelecida apenas com o auxílio de um exame sob anestesia.

A disseminação horizontal da infecção pode fazer um trajeto através do esfíncter interno para dentro do canal anal, ou na direção oposta, através do esfíncter interno, para dentro da fossa isquiorretal, para formar um abscesso isquiorretal. O abscesso pode ser grande, especialmente se for negligenciado ou tratado apenas com antibióticos, e se permitir que ele se expanda até o assoalho da fossa, ou até mesmo através dela para dentro do espaço supraelevador, após atravessar os músculos elevadores do ânus, e para baixo, até a pele perianal. O paciente pode queixar-se de dor e de febre antes de se detectar uma massa eritematosa. Por fim, é visível uma massa óbvia, vermelha e flutuante. O processo infeccioso pode se disseminar circunferencialmente de um lado para o outro do espaço interesfincteriano, do espaço supraelevador ou da fossa isquiorretal, produzindo o complexo abscesso em ferradura.

Tratamento

Os abscessos devem ser drenados quando são diagnosticados. Na maioria dos casos, os abscessos simples e superficiais podem ser drenados sob anestesia local no consultório, em pacientes saudáveis. Os pacientes que manifestam sintomas sistêmicos, os imunocomprometidos por qualquer motivo, inclusive os com síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS), diabetes, terapias para câncer ou imunossupressão medicamentosa crônica e os com abscessos complicados e complexos têm indicação para tratamento hospitalar.

Um abscesso interesfincteriano é drenado seccionando-se o esfíncter interno no nível do abscesso. Para um abscesso perianal, uma simples excisão da pele é tudo o que é necessário (Fig. 51-17). Tanto um abscesso intermuscular quanto um abscesso supraelevador, contanto que não tenham uma extensão de abscesso isquiorretal, precisam ser drenados para a parte inferior do reto e canal anal superior. Um abscesso isquiorretal requer uma drenagem local imediata e ampla, através de uma incisão cruciforme apropriada, através da pele e do tecido subcutâneo sobrejacente ao espaço infectado. Às vezes, estes abscessos são bem-profundos e pode ser necessária a localização por agulha do material purulento para orientar o cirurgião de modo a otimizar o local da incisão cutânea. A cavidade deve ser explorada delicadamente com o dedo, para romper as loculações. Abscessos negligenciados podem levar a infecções devastadoras, necrosantes do períneo, que podem disseminar-se e tornar-se letais. O fracasso da resposta ao tratamento local ou abscessos recorrentes podem sugerir uma drenagem inadequada com pus residual, a presença de uma fístula ou imunoincompetência. Nestas circunstâncias, os antibióticos podem ser úteis, juntamente com o exame sob anestesia, após a avaliação preliminar pela tomografia computadorizada (TC) da pelve e do períneo. Para o abscesso em ferradura, o espaço pós-anal profundo deve ser drenado posteriormente, através de uma incisão posterior na linha média, que se estende da porção subcutânea do esfíncter externo sobre o abscesso até a ponta do cóccix, separando o esfíncter externo superficial e, desta forma, removendo o soalho do espaço pós-anal e a sua extensão isquioanal (Fig. 51-18). As incisões paraanais podem ser feitas e os sedenhos podem ser colocados para a drenagem de extensões anteriores de um abscesso em ferradura.

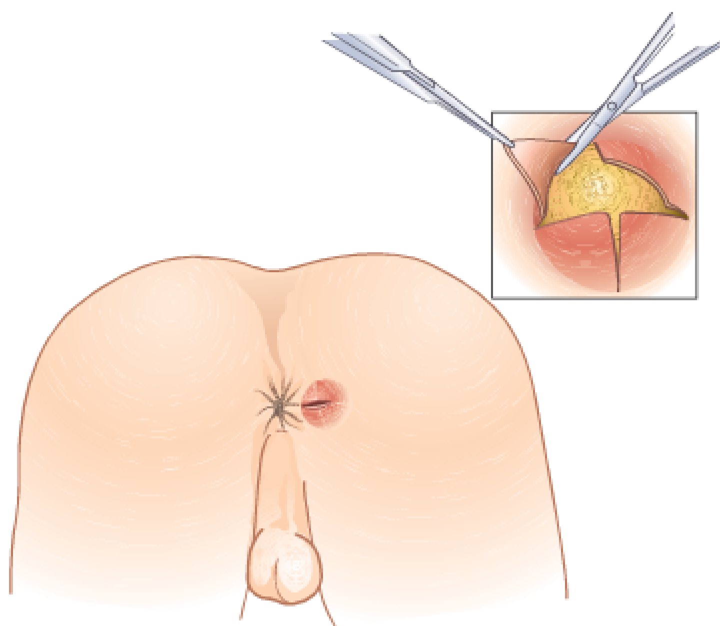


Figura 51-17 **Incisão e drenagem do abscesso anorretal. Executa-se uma incisão crucial, e a ferida cirúrgica é explorada para loculações. As bordas da ferida cirúrgica são mantidas abertas para facilitar uma drenagem apropriada pela excisão das bordas cruciais (*quadro pequeno*) e tamponamento da cavidade.** (Com permissão da Mayo Foundation.)

Fístula Anal

A sepse anorretal pode ser complicada por uma fístula anal em aproximadamente 25% dos pacientes durante a fase aguda da sepse ou nos seis meses subsequentes.[43] A maioria das fístulas deriva de uma sepse que se origina nas glândulas do canal anal, na linha denteada. O trajeto de uma fístula é determinado pela anatomia local; mais comumente, elas fazem um trajeto para dentro dos planos fasciais ou gordurosos, especialmente o espaço interesfincteriano entre o esfíncter interno e externo, para dentro da fáscia isquiorretal. Em tais casos, o trajeto passa diretamente para a pele perineal. Em alguns casos também pode ocorrer uma disseminação circunferencial na fossa isquiorretal, com o trajeto passando de uma fossa para a contralateral, através do reto posterior, uma fístula conhecida como fístula em ferradura. As fístulas em geral recaem em uma das quatro categorias anatômicas principais, conforme descrito por Parks e colaboradores em 1976[44] (Tabela 51-3 e Fig. 51-19).

Apresentação Clínica: Tipos de Fístulas

As fístulas interesfincterianas são as fístulas anais mais comuns, e, na maioria dos casos, a infecção passa diretamente para baixo até a margem anal. No entanto, existem algumas variantes deste tipo de fístula que são menos comuns e mais complexas de serem tratadas. Por exemplo, o trajeto pode ser feito para cima na parede retal (trajeto mais superior), com ou sem uma abertura perineal. Raramente, uma fístula interesfincteriana se origina na pelve a partir do cólon.[44] Nas fístulas transesfincterianas, o trajeto atravessa o esfíncter externo para passar através da fossa isquiorretal e terminar na pele perineal. Se ela passar através do músculo em um nível mais baixo, ela não é complicada, e é facilmente tratável; se, no entanto, ela penetrar na porção superior do esfíncter (trajeto alto às cegas), constitui um dilema terapêutico mais difícil. Na verdade, ela pode ser palpada digitalmente através da parede do reto, e pode levar o cirurgião a criar uma conexão artificial com o reto pela sua exploração forçada, uma situação que pode ser de difícil correção. As fístulas

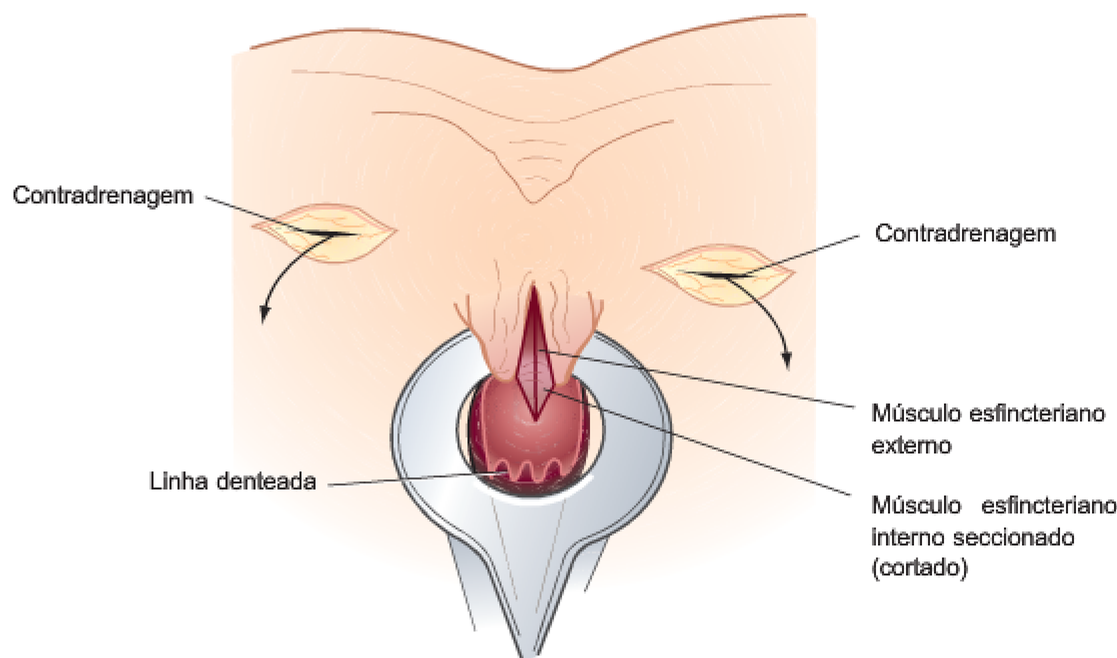


Figura 51-18 **Modificação da técnica de Hanley para incisão e drenagem de um abscesso em ferradura**. (De Gordon PH: Anorectal abscesses and fistula-in-ano. In Gordon PH, Nivatvongs S [eds]: Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum and Anus. 2nd ed, St. Louis, Quality Medical, 1992, p. 232).

Tabela 51-3 Classificação das Fístulas Anorretais

Interesfincterianas (as mais comuns): O trajeto fistuloso é confinado ao plano interesfincteriano
Transesfincteriana: A fístula conecta o plano interesfincteriano com a fossa isquiorretal, perfurando o esfíncter externo
Supraesfincteriana: Similar à transesfincteriana, mas o trajeto forma uma alça sobre o esfíncter externo e perfura o elevador do ânus
Extra-esfincteriana: O trajeto passa do reto para a pele perianal, completamente externa ao complexo esfincteriano

Adaptado da classificação de Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD: A classification of fistula-in-ano. Br J Surg 63:1, 1976.

supraesfincterianas são raras, de difícil tratamento e podem ser prejudiciais se forem tratadas por cirurgiões inexperientes.

O trajeto pode primeiro seguir para cima no plano interesfincteriano, antes de assumir uma direção lateral sobre o topo do puborretal e, finalmente, para baixo, através da fossa isquiorretal para a pele perineal. Pelo fato de a sua trajetória ser feita acima de todos os músculos de importância para a continência, a secção de todos os músculos externos resulta em incontinência. Além do mais, a fístula pode ter uma extensão adicional para dentro da pelve que corre em paralelo com o reto (trajeto alto e cego). Nesta circunstância, pode ser palpada uma área endurada através da parede retal. Finalmente, a fístula extra-esfincteriana é rara, e o seu tratamento é também arriscado. Ela faz um trajeto da pele do períneo para a parede retal acima do elevador do ânus, que ela perfura. O trajeto está completamente por fora do aparelho esfincteriano. As causas tipicamente incluem trauma, externo ou interno (p. ex., perfuração pelo osso de um peixe de uma das paredes do reto), carcinoma ou doença de Crohn. O tratamento é difícil, longo e costuma envolver uma colostomia.

Tratamento

Uma fístula pode, em primeiro lugar, se apresentar como um abscesso agudo ou, algumas vezes, apenas como um orifício de drenagem que pode irritar a pele perineal. No exame, a enduração subcutânea pode ser traçada da abertura externa até o canal anal. O exame digital pode revelar um nódulo palpável na parede do canal anal, uma indicação para abertura primária. Uma sonda pode ser introduzida suavemente (e não com força) pela abertura cutânea externa até a abertura interna do canal anal.

O tratamento da fístula no ânus deve incluir os seguintes passos:

1. Sob anestesia, a palpação de uma enduração, anoscopia para inspeção e uma exploração suave ao longo da linha denteada para as aberturas internas permitem uma definição acurada da anatomia anormal. A regra de Goodsall (Fig. 51-20) é útil para antecipar a anatomia das fístulas simples. Se a abertura interna não puder ser identificada pela exploração direta, ela deve ser identificada explorando-se a abertura externa, ou injetando-se uma mistura de azul de metileno e de peróxido no trajeto, usando-se uma sonda de alimentação pediátrica (Fig. 51-21A).
2. A drenagem de uma infecção interesfincteriana primária em todos os tipos de fístulas, assim como dos trajetos primários através do esfíncter externo e trajetos secundários dentro da fossa anorretal, é uma peça-chave. Para as fístulas superficiais, envolvendo pequenas quantidades de músculo esfincteriano, a fistulotomia primária é simples e definitiva. Para as fístulas anteriores, em mulheres, e as fístulas que envolvem mais do que um quarto à metade do volume dos músculos esfincterianos, a colocação de um sedenho deve ser preferido em vez de uma fistulotomia primária (Fig. 51-21 B a D).
3. Um acompanhamento estrito e cuidados da ferida cirúrgica por uma equipe de médicos e enfermeiros envolve banhos de assento e curativos da ferida para assegurar a cicatrização da profundidade da ferida até a superfície. Um seton de náilon monofilamentar, amarrado frouxamente ao redor do trajeto fistuloso, pode ser usado para drenar o trajeto tran-

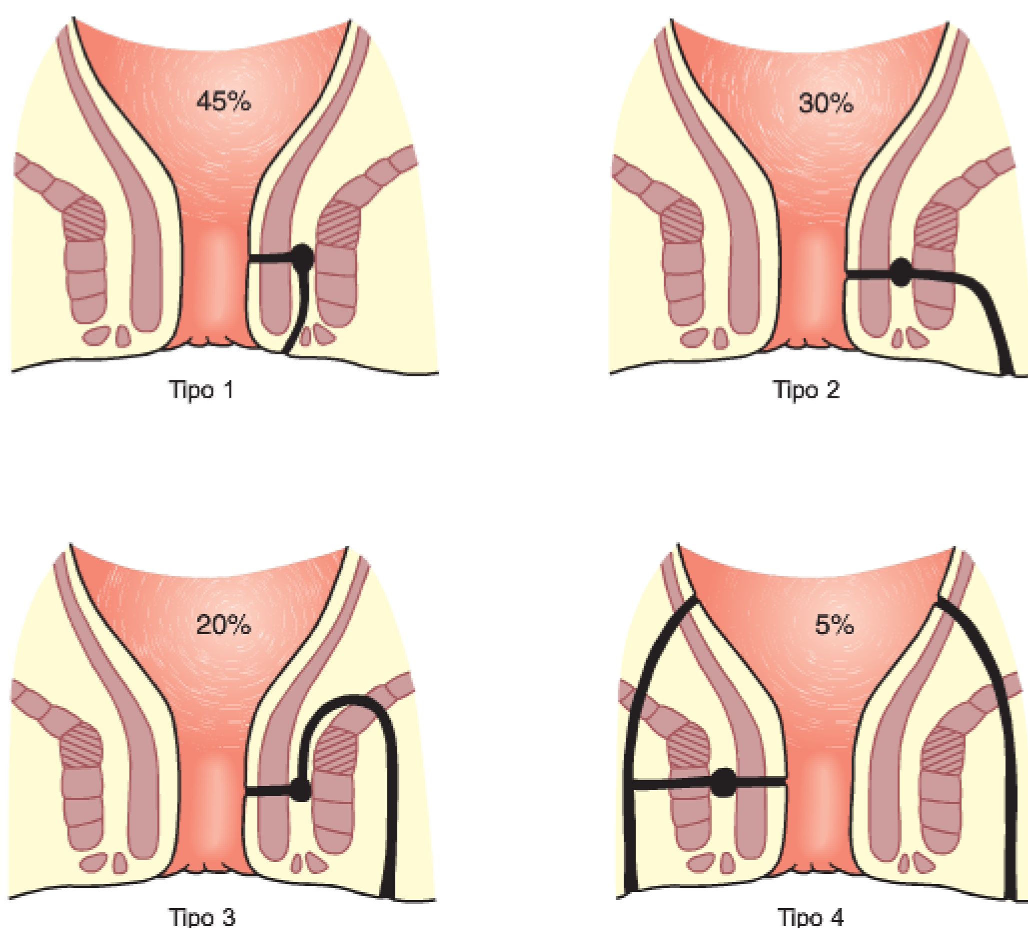


Figura 51-19 **Os quatro tipos anatômicos principais de fístulas. A massa esfincteriana externa é encarada como a pedra angular, e os prefixos trans, supra e extra referem-se a isto. O músculo puborretal foi *bachuriado* para o seu fácil reconhecimento. Tipo 1, interesfincteriano; tipo 2, transesfincteriano; tipo 3, supraesfincteriano; tipo 4, extraesfincteriano.** (De Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD: A classification of fistula-in-ano. Br J Surg 63:5, 1976.)

sesfincteriano acima das válvulas anais para uma fístula supraesfincteriana. O fio pode ser removido dois a três meses depois, e, neste momento, o trajeto pode ter cicatrizado espontaneamente. Se não, o trajeto pode ser seccionado, pois a fibrose pode causar uma separação mínima das extremidades seccionadas. Para fístulas transesfincterianas mais diretas, pode ser colocado um fio cortante na operação e amarrado no consultório. Isto divide o trajeto gradualmente ao longo de várias semanas e minimiza o defeito esfincteriano e o risco de uma incontinência fecal significativa.

Em circunstâncias raras envolvendo fístulas complexas, profundas ou recorrentes, são recomendadas alternativas mais recentes à fistulotomia, para evitar a complicação da incontinência fecal. Atualmente, há duas terapias que usam material biológico para promover o fechamento de fístulas sem dividir o músculo do esfíncter: a injeção de cola de fibrina no trato da fístula e inserção de um pequeno plugue de submucosa intestinal de suíno (SIS, *small intestinal submucosa*). Acredita-se que esses dois produtos promovam a cicatrização do trato ao fornecer matriz extracelular de origem natural para atuar como armação, permitindo a invaginação do tecido do hospedeiro para incorporação e remodelagem. A cola de fibrina é um sistema multicompetente e os agentes primários são o fibrinogênio do plasma humano acumulado e a trombina. Uma vez preparados, os componentes da cola de fibrina são injetados no trato da fístula anal. Em alguns minutos, a cola endurece e preenche todo o trato. No início, foram informadas taxas de fechamento bem sucedido de fístulas de quase 70%.[45] Mais recentemente, uma revisão abrangente da literatura informou que a injeção de cola de fibrina resultava em uma faixa ampla de fechamento bem-sucedido de fístulas de 14% a 60%.[39] Essa revisão incluiu um estudo clínico randomizado de controle da cola de fibrina comparada ao tratamento padrão de fístulas, o qual demonstrou não haver diferença na taxa de fechamento ou na satisfação do paciente com o procedimento.[45] A única diferença real foi o fato de que os pacientes tratados com cola de fibrina voltaram ao trabalho mais cedo que aqueles tratados pelo método tradicional.

Com base nessa premissa de proporcionar uma armação para a invaginação dos tecidos, um novo produto biológico tornou-se disponível recentemente: o Plug Para Fístula Anal SurgiSis. Esse dispositivo em forma de cone é feito de SIS de suíno. Ele é inserido na fístula e, a seguir, fixado à abertura interna e externa da fístula anal com sutura absorvível. Com o tempo, o tecido da parede da fístula crescerá para o interior do plugue de SIS e substituirá a matriz do plugue com tecido novo e viável que oblitera o trato da fístula. Existe apenas um relatório recentemente publicado do uso de um plugue de SIS no tratamento de fístulas anais benignas.[46] Nessa série pequena, os pacientes foram tratados ou com cola de fibrina ou com plugue SIS. O fechamento da fístula após 3 meses chegou a 60% no grupo tratado com cola e em 87% no grupo tratado com o plugue SIS. Embora a taxa de sucesso de fechamento da fístula para os dois produtos seja variável ou relativamente desconhecida em virtude de sua introdução recente, o benefício é a não ocorrência de lesão permanente ao mecanismo do esfíncter anal e, portanto, não há risco de incontinência relacionado ao tratamento. Caso nenhuma das modalidades funcione para fechar a fístula, pelo menos o paciente não será prejudicado.

As fístulas altas difíceis e persistentes podem ser tratadas pelo avanço de um retalho deslizante composto de mucosa, submucosa e músculo circular para recobrir a abertura interna. A regra de Goodsall (Fig. 51-20) é de pouca ajuda na definição da anatomia de fístulas complexas e recorrentes. Os testes diagnósticos, como a IRM pélvica ou o utrassom endorretal, e o tratamento feito por um especialista podem ser úteis.

Doença Pilonidal

As infecções pilonidais e os seios pilonidais crônicos tipicamente ocorrem na linha média da pele sacrococcígea de homens jovens. Apesar de a patogênese exata da doença pilonidal permanecer sem definição e ser controversa, o pelo parece exercer um papel central no processo de infecção e na perpetuação do tecido de granulação nos seios. Isto é compatível com a observação clínica de que muitos pacientes pilonidais são hirsutos e que as doenças pilonidais raramente ocorrem em populações com menos pelos corporais.[47] É incomum que a doença pilonidal seja confundida com doenças clínicas, como as fístulas anais, as doenças cutâneas, doenças malignas subjacentes ou seios sacrococcígeos verdadeiros.

Tratamento Agudo

Os pacientes que se apresentam agudamente com doença de início recente podem ter um abscesso doloroso, flutuante, ou um orifício de drenagem infectado. Ambos podem ser tratados com terapias simples em consultório, com os procedimentos mais definitivos sendo reservados a pacientes que sofrem de uma recorrência. Os abscessos podem ser drenados no consultório ou na emergência com anestesia local. Tipicamente, a flutuação estende-se de cada lado da fenda na linha média, e a incisão e a drenagem até os tecidos subcutâneos fora da linha média proporcionam a melhor drenagem e cicatrização mais rápida. Para os abscessos e os trajetos, o pelo deve ser removido da ferida, e a pele local deve ser raspada semanalmente para impedir a reintrodução do pelo. A depilação com *laser* também pode ser usada para se obter uma remoção a um prazo mais longo, porém temporária. O ideal seria que esses pacientes fossem observados semanalmente no consultório para cuidados da ferida, até que ocorra uma cicatrização completa. A maioria não precisa de cuidados adicionais; os que necessitam podem ser tratados conforme descrito na seção a seguir.

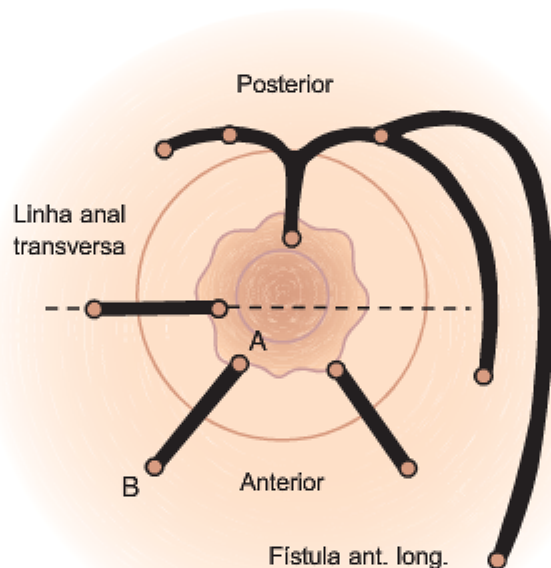


Figura 51-20 **A regra de Goodsall. A relação habitual dos orifícios fistulosos primários e secundários é diagramada. O orifício interno (orifício primário) é marcado como A. A regra prediz que se uma linha for traçada transversalmente através do ânus, uma abertura externa (B) anterior a esta linha levará a um trajeto radial reto, enquanto uma abertura externa que se encontre posterior à linha levará a um trajeto curvo e a uma abertura interna na comissura posterior. A longa fístula anterior é uma exceção a esta regra.** (De Schrock TR: Benign and malignant disease of the anorectum. In Fromm O [ed]: Gastrointestinal Surgery. New York, Churchill Livingstone, 1985, p. 612.)

Tratamento Cirúrgico

Para aqueles pacientes que têm infecções recorrentes, justifica-se um tratamento cirúrgico definitivo. Foram descritos numerosos procedimentos na literatura, variando de uma incisão simples com drenagem até complexos retalhos de plástica para a obliteração da fenda.[47]

A incisão e a curetagem são defendidos por alguns como a abordagem mais simples à doença pilonidal. Após ser inserida uma sonda no trajeto, faz-se uma incisão sobre a sonda, incisando-se as criptas sobrejacentes, acompanhada da curetagem do tecido de granulação.[47] São necessários cuidados diários com curativos secos e visitas semanais ao consultório, para o tratamento pós-operatório. A cicatrização da ferida requer em geral quatro a sete semanas, e as taxas de recorrência variam de 1% a 20%.[47] Uma abordagem mais comum é a excisão simples sem o fechamento. O cisto é totalmente removido, e a ferida é deixada aberta para o fechamento por segunda intenção, tipicamente precisando de 8 a 21 semanas. As taxas de recorrência são baixas com esta técnica, sendo de 2% a 3%.[47] É atraente considerar-se a excisão com o fechamento imediato da ferida, pois a cicatrização da ferida leva apenas duas a sete semanas; no entanto, as recorrências apresentam maior probabilidade de ocorrerem em taxas de 11% a 29%.[47] Uma técnica intermediária à excisão com ou sem fechamento é a da marsupialização, na qual as bordas da ferida são aproximadas à base fibrosa do cisto. A redução do tamanho da ferida diminui os tempos de cicatrização para menos de cinco semanas e mantém as taxas de recorrência baixas, entre 1% e 4%.[47]

A maior parte dos demais procedimentos descritos para a doença pilonidal enfoca procedimentos fora da linha média, como o de Bascom,[48] ou uma reconstrução plástica com retalho, como a de Limberg[49] ou de Karydakis.[47] O procedimento de Bascom envolve a excisão das criptas da linha média acoplada a uma incisão lateral para a drenagem fora da linha média dos abscessos subjacentes.[48] Com um cuidado pós-operatório mínimo, estas feridas cicatrizam em quatro semanas e as taxas de recorrência são tão baixas quanto 10%.[48] A excisão romboide e o retalho de Limberg são exemplos de uma técnica de retalho para a remoção completa do sítio da doença e fechamento tissular primário subsequente.[49] A desvantagem das técnicas de retalho inclui a complexidade dos procedimentos, a necessidade de hospitalização, em geral menos de uma semana, e o fato de que as recorrências ainda podem ocorrer em 5% dos casos.[49]

DISTÚRBIOS ANAIS BENIGNOS MENOS COMUNS

Fístula Retovaginal

Uma fístula retovaginal é uma comunicação entre as superfícies revestidas por um epitélio do reto e da vagina. As pacientes em geral se queixam que eliminam gás, muco, sangue e/ou fezes através da vagina. As fístulas retovaginais podem ser

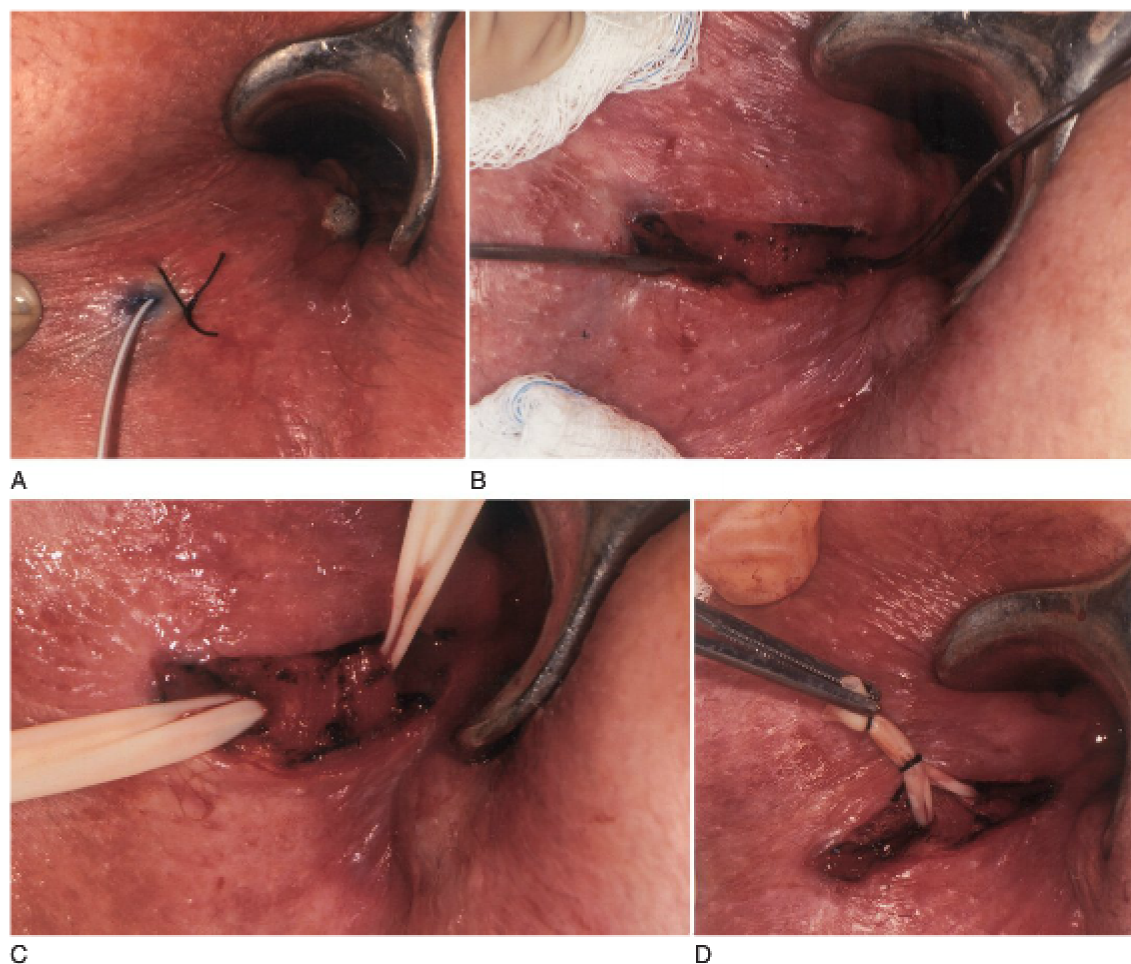


Figura 51-21 Colocação de sedenho. **A,** Se a abertura primária não puder ser identificada por uma exploração delicada ao longo da linha denteada, as injeções de azul de metileno mais peróxido podem delinear melhor a fonte interna da fístula. **B,** Uma sonda é passada das aberturas primárias para as secundárias, e a pele sofre incisão para revelar o trajeto e o músculo esfincteriano interposto. **C,** Um seton cortante elástico pode ser colocado quando um músculo amplo requer secção. **D,** O sedenho é apertado na sala de operação e novamente uma ou duas vezes no consultório para permitir a fibrose e a transecção gradual do esfíncter. (Com permissão da Mayo Foundation.)

congênitas ou adquiridas por trauma, doença inflamatória intestinal, radiação, neoplasia, infecção ou outras causas raras. Para aquelas fístulas associadas ao histórico de trauma, a manometria anal e o ultrassom endoanal podem determinar a gravidade do esfíncter subjacente e ajudar a orientar as terapias cirúrgicas. As fístulas retovaginais são classificadas como altas ou baixas, dependendo se podem ser corrigidas por abordagem transabdominal ou transperineal, respectivamente.

Reparo Cirúrgico

As fístulas retovaginais não precisam ser corrigidas de imediato, e o retardo depende da doença subjacente, do tamanho da fístula, da presença de inflamação ativa e da gravidade dos sintomas. Algumas fístulas podem fechar-se espontaneamente, enquanto outras, como aquelas associadas à doença inflamatória intestinal, podem cicatrizar apenas com uma terapia clínica. As fístulas retovaginais altas precisam de uma abordagem transabdominal, enquanto as fístulas retovaginais baixas podem ser abordadas pelas vias transvaginal, transretal, transperineal, transesfincteriana ou transanal.

As abordagens cirúrgicas mais comuns para a fístula baixa (em geral uma verdadeira fístula anovaginal) são o retalho de avanço endorretal, a esfincteroplastia e os procedimentos transperineais.[50] Um retalho de avanço endorretal consiste em um retalho elevado de mucosa retal e do esfíncter interno subjacente que é avançado para cobrir a abertura primária do esfíncter no reto ou no ânus, após a abertura da fístula ter sido excisada, e o músculo subjacente, reaproximado. O retalho é mais adequado para a primeira tentativa de reparo e/ou em pacientes sem evidências de um defeito esfincteriano subjacente e, consequentemente, associado a uma taxa de cicatrização de 50%. O reparo transperineal excisa completamente o trajeto fistuloso e obtém uma reaproximação primária dos músculos interno, externo e elevadores em camadas definidas. As taxas de sucesso chegam a 85% a 100% em pacientes com defeitos esfincterianos associados, nos quais outros procedimentos já falharam.[50]

Para as fístulas retovaginais altas, é necessária uma abordagem transabdominal. Se uma porção ou a totalidade do reto é sacrificado depende da natureza e da extensão da doença subjacente. Esta abordagem envolve a mobilização do septo retovaginal, a secção da fístula e um fechamento em camadas dos defeitos retais e vaginais. Em alguns casos, não é necessária ressecção retal, e um pedículo de tecido vivo pode ser interposto às duas estruturas anastomóticas para suplementar o reparo. Quando os tecidos retais estão envolvidos por grandes alterações radioativas, doença inflamatória intestinal ou neoplasia, é necessária a excisão retal. Sempre que possível, o aparelho esfincteriano pode ser preservado, usando-se uma ressecção anterior baixa ou uma anastomose coloanal.[50] Se o resultado de tais procedimentos é favorável ou não depende da doença subjacente, da seleção dos pacientes e da experiência e da habilidade do cirurgião.

No caso da doença de Crohn, a fístula anovaginal baixa representa um desafio singular. O reparo primário evita a necessidade de um estoma permanente e pode ser obtido em até 68% dos pacientes usando-se uma diversidade de retalhos de avanço horizontais, lineares e em manguito.

Condiloma Acuminado

O condiloma acuminado é uma doença verrucosa perineal, causada pelo papilomavírus humano (HPV); alguns tipos são transmitidos por contato sexual. Certos tipos, como o HPV-6 e o HPV-11, são encontrados nas verrugas benignas, enquanto outros, como o HPV-16 e HPV-18, são mais agressivos e estão mais associados a displasia e malignidades. A sua incidência aumentou consideravelmente desde a metade da década de 1960, e ela é a DST mais observada pelos cirurgiões cólon-retais, com um milhão de novos casos observados anualmente. A maioria dos pacientes com condilomas anais tem histórico de intercurso anal, e a ocorrência de uma infecção anal pelo HPV está fortemente relacionada com a imunossupressão associada ao vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Apresentação Clínica

Os sintomas habituais incluem prurido anal, sangramento, dor, corrimento e umidade local. O exame revela verrugas róseo-esbranquiçadas que podem coalescer para formar uma massa, frequentemente com odor fétido (Fig. 51-22). A anoscopia pode revelar a extensão ao canal anal. Uma forma gigante da doença raramente é observada (doença de Buschke-Löwenstein). Tais lesões podem invadir, fistular e estar associadas a um carcinoma verrucoso e a carcinomas de células escamosas. O diagnóstico baseia-se na inspeção direta do períneo e dos órgãos genitais; a anoscopia e a protossigmoidoscopia precisam ser realizadas, pois a doença se estende intra-analmente e uma pequena percentagem de pacientes apenas apresenta doença intra-anal. O diagnóstico é confirmado histologicamente. As verrugas anais precisam ser diferenciadas dos condilomas do *molluscum contagiosum*, da sífilis secundária e da papila anal alargada.

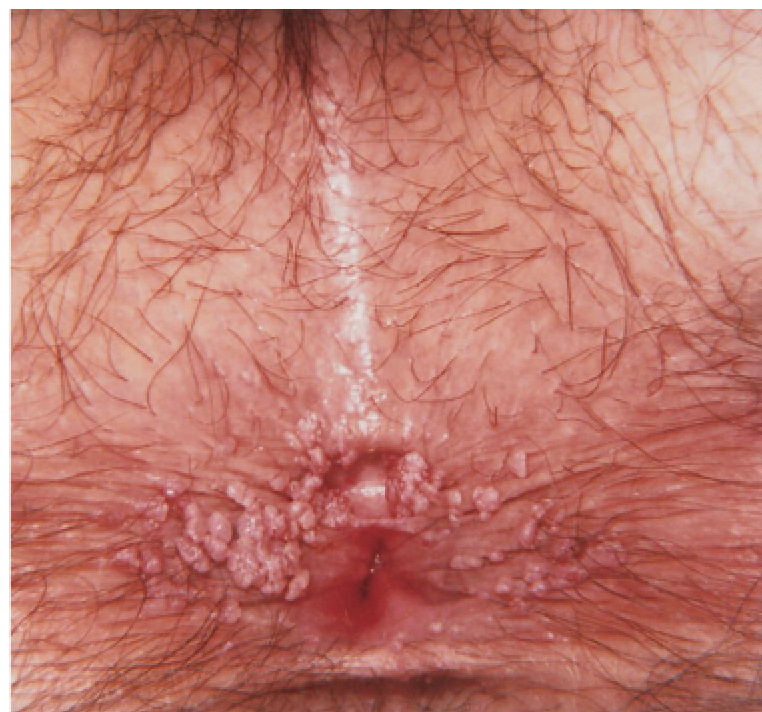


Figura 51-22 **Condiloma acuminado perianal.** (Com permissão da Mayo Foundation.)

Tratamento

Muitos tratamentos foram propostos e empregados, mas nenhum oferece uma resolução completa do processo patológico. A podofilina, que é citotóxica aos condilomas, mas irritante para a pele normal, precisa ser aplicada às verrugas. O seu uso deve ser limitado a uma doença mínima e às verrugas extra-anais, e não deve ser repetido devido às complicações locais e à potencial toxicidade sistêmica. Ela não precisa de anestesia e é barata, mas os resultados com frequência são desapontadores. O ácido dicloroacético (ácido bicloroacético) pode ser usado para destruir tanto as verrugas perianais quanto intra-anais e é menos irritante do que a podofilina. A taxa de recorrência com ambos os agentes é muito maior do que com a excisão cirúrgica. O interferon-β intramuscular ou intralesional é algo eficaz, mas pode ser complicado por sintomas sistêmicos e uma síndrome semelhante à influenza.

A eletrocauterização com a ponta de uma agulha é eficaz e extensamente empregada, com frequência em combinação com uma incisão. É necessária anestesia local, regional ou geral. O *laser* com dióxido de carbono também pode ser eficaz, mas é mais caro e não oferece benefícios adicionais. Com qualquer uma das técnicas, os vapores devem ser aspirados. A excisão com tesouras pequenas é preferida, pois ela é precisa, fornece um diagnóstico tissular, minimiza a destruição da pele sobrejacente e pode ser usada em lesões maiores (Fig. 51-23). É necessária anestesia geral ou regional.

Nenhuma das opções terapêuticas é completamente satisfatória; todas estão associadas a uma possibilidade significativa de recorrência. A combinação dos tratamentos pode ser valiosa. Pelo fato de a recorrência ser frequente, recomenda-se um acompanhamento estrito dos pacientes.

Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS

As DSTs, previamente denominadas doenças venéreas, são excedidas em frequência apenas pelo resfriado comum e pela influenza. Parceiros múltiplos e um intercurso anal aumentam o risco de transmissão de DSTs.[51] As DSTs podem ser bacterianas, virais ou de origem parasitária (Tabela 51-4), e uma variedade de práticas sexuais pode favorecer o seu desenvolvimento.

Figura 51-23 **A excisão de um condiloma perianal é facilitada com a elevação da lesão com a injeção de um agente anestésico local.** (Com permissão da Mayo Foundation.)

Tabela 51-4 Organismos que Causam Doenças Sexualmente Transmissíveis

Bacterianas
Neisseria gonorrhoeae
Treponema pallidum
Haemophilus ducreyi
Espécies de *Chlamydia*
Shigella flexneri
Espécies de *Campylobacter*
Virais
Herpes simples
Papilomavírus humano
Molluscum contagiosum
Parasitária
Entamoeba histolytica
Giardia lamblia
Espécies de *Cryptococcus*
Isospora belli

Apresentação Clínica

Os pacientes com DSTs bacterianas podem não apresentar sintoma algum ou ter sintomas de prurido, corrimento retal sanguinolento ou mucopurulento, tenesmo, dor perineal ou retal, diarreia ou febre. Dependendo do agente etiológico, a proctoscopia pode revelar proctite, corrimento (mucopurulento na gonorreia ou na infecção pelas espécies *Campylobacter*, sanguinolento na infecção pelas clamídias), ulcerações anais e abscessos. O diagnóstico baseia-se nos sinais clínicos e no exame físico, incluindo a endoscopia e as culturas de fezes ou dos espécimes do corrimento. O tratamento baseia-se no agente causal.

Os pacientes com DSTs virais podem queixar-se de dor anorretal, corrimento, sangramento e prurido. No *molluscum contagiosum*, o paciente tem lesões dérmicas indolores que são achatadas, arredondadas e umbilicadas. A endoscopia pode revelar vesículas, úlceras e friabilidade difusa, como no herpes ou nas verrugas anais nos condilomas. O diagnóstico baseia-se nas culturas, nas raspagens ou na biopsia excisional. O tratamento ideal do herpes é o aciclovir, enquanto as demais lesões virais são tratadas pela destruição ou excisão.[51]

Os pacientes com DSTs parasitárias apresentam sintomas mais sistêmicos, como febre, cólicas abdominais e diarreia sanguinolenta. As ulcerações devidas a *Entamoeba histolytica* são tipicamente em formato de ampulheta, enquanto são mais difusas quando causadas pela *Giardia lamblia*. O diagnóstico baseia-se nos espécimes de biopsia ou em raspados e colorações específicas. A *E. histolytica* e a *G. lamblia* são tratadas com metronidazol, e a *Isospora belli* é tratada com cotrimoxazol.

Síndrome de Imunodeficiência Adquirida

A doença anorretal é comum em pacientes que são HIV-positivos, afetando aproximadamente um terço dos pacientes em algum momento da sua doença.[52] A dor anorretal, a presença de uma massa e o sangramento pelo reto são as queixas de apresentação mais comuns.[52] Em uma série consecutiva de 260 pacientes HIV-positivos, as doenças de ocorrência mais frequente foram os condilomas (42%), as fístulas (34%) e as fissuras (32%).[52] Para os distúrbios não infecciosos benignos, fissuras e úlceras são o problema de apresentação mais comum. Isto é singularmente diferente dos pacientes HIV-negativos, nos quais os diagnósticos de apresentação primários são as hemorroidas e as plicas cutâneas.[53] Ao se observar pacientes com HIV, é importante distinguir as fissuras anais passíveis de terapia medicamentosa e/ou a esfincterotomia lateral interna das úlceras anais que respondem melhor à avaliação cirúrgica, biopsia, cultura viral, desbridamento e terapia antiviral tópica.[53] O herpes, o citomegalovírus e a *Chlamydia* são os agentes infecciosos mais típicos.[52]

Os distúrbios neoplásicos em pacientes HIV-positivos incluem os condilomas, a neoplasia intra-epitelial anal, o carcinoma epidermoide e o sarcoma de Kaposi, e a incidência de cada um deles é maior nos pacientes HIV-positivos do que nos pacientes HIV-negativos.[52-54] Embora as terapias para o condiloma anal não sejam baseadas no estado do HIV, as taxas de recorrência parecem ser maiores em pacientes com HIV postivo do que naqueles com HIV negativo. Para o tratamento do carcinoma de células escamosas *in situ* e invasivo parece que a contagem de CD4 e o tratamento concomitante com a terapia antirretroviral são chaves para o sucesso com a excisão local e a radio/quimioterapia, respectivamente.

As estratégias de melhor prática para as condições anorretais que complicam o HIV, provavelmente evoluem conforme adquirimos terapias mais eficazes para o tratamento dos pacientes infectados pelo HIV.

Hidradenite Supurativa

A hidradenite supurativa é um processo inflamatório crônico que afeta as glândulas apócrinas da região perianal, caracterizada por abscessos e formações sinusais. Apesar de as recentes investigações dermatológicas questionarem o sítio de origem da hidradenite, implicando a infundibulofoliculite espongiforme oclusiva, uma doença folicular, a hidradenite, tradicionalmente tem sido considerada o resultado de restos queratóticos que formam tampões na glândula apócrina. O evento formador de tampões é seguido pela proliferação bacteriana, infecção supurativa, ruptura da glândula e disseminação da inflamação aos tecidos subcutâneos circunjacentes. Numerosos trajetos e criptas se desenvolvem e os tecidos tornam-se fibróticos e espessados pela resposta inflamatória persistente. Numerosos fatores foram implicados no desenvolvimento e na perpetuação da hidradenite, inclusive uso de depilatórios, barbear próximo ao local, péssima higiene pessoal, uso de roupas apertadas e sintéticas e antiperspirantes. Os organismos bacterianos mais comuns identificados incluem o *Streptococcus milleri* e o *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e o *Staphylococcus hominis*.[55]

Apresentação Clínica

Clinicamente, os pacientes podem queixar-se de queimação, coceira e hiperidrose. Os pacientes afetados com frequência apresentam pele seborreica e, algumas vezes, comprometimento de outras áreas onde as glândulas sudoríparas apócrinas estão presentes, como nas axilas e nas regiões mamárias, inguinais e genital. As áreas afetadas têm um aspecto purpúreo com drenagem de pus aquoso. Em casos avançados, são prontamente identificados numerosos trajetos fistulosos e a aparência é clássica (Fig. 51-24). Quando a condição se apresenta precocemente, e existem trajetos fistulosos limitados ao redor dos tecidos anais e perianais, a hidradenite precisa ser diferenciada de outros tipos de fístulas, como as que são provenientes da doença de Crohn ou de criptas infectadas. As fístulas provenientes da hidradenite surgem distalmente à linha denteada na pele anal, permitindo a sua diferenciação das fístulas criptoglandulares, que se comunicam com a linha denteada, e da doença de Crohn, que pode fazer um trajeto até o anorreto proximal à linha denteada[56] (Fig. 51-25). A hidradenite é mais comum em mulheres e em negros; no entanto, a hidradenite perianal é mais comum em homens.

Figura 51-24 **Hidradenite supurativa**. (Com permissão da Mayo Foundation.)

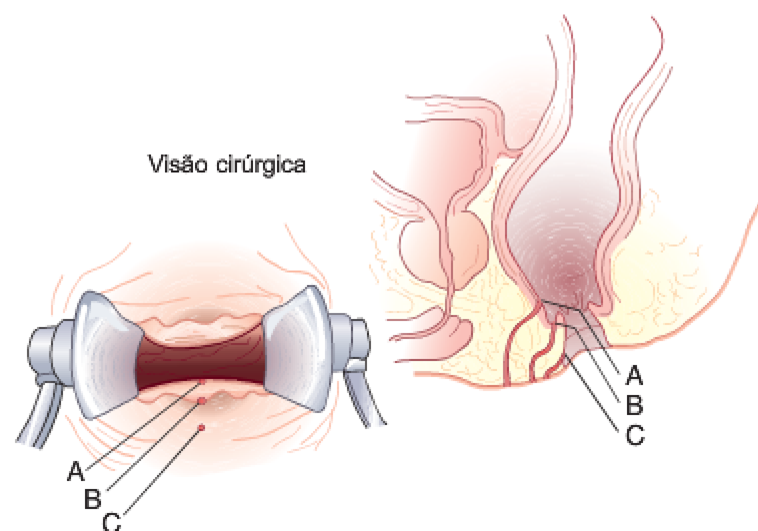


Figura 51-25 **Relações dos trajetos fistulosos na doença de Crohn, acima da linha denteada (A); doença com abscesso/fístula criptoglandular na linha denteada (B); e hidradenite supurativa distal à linha denteada (C).** (De Culp CE: Chronic hidradenitis suppurativa of the anal canal: A surgical skin disease. Dis Colon Rectum 26:669-676, 1983.)

Tratamento

A hidradenite perianal pode se apresentar em um de vários estados, desde uma forma aguda precoce até uma crônica tardia e formas graves, e pode se apresentar isoladamente ou com complicações associadas, como a fibrose anal grave e a incontinência, ou até mesmo a coapresentação com as malignidades escamosas.[55] Para excluir a possibilidade de câncer coexistente, devem ser realizadas biopsias com indicações liberais. Para uma doença em fase precoce, limitada, deve-se enfatizar a incisão e a drenagem de infecções e a prevenção de recorrências. O papel dos antibióticos orais, por exemplo, a eritromicina, não foi estabelecido, mas em muitos casos é recomendado. Apesar de não ser comprovado, a limpeza frequente, o mergulho em água quente, evitar roupas sintéticas e apertadas e irritantes químicos locais podem ajudar a prevenir doença adicional ou reduzir a gravidade da doença.

Quando os trajetos sinusais da hidradenite estão bem-estabelecidos, mas são relativamente superficiais, eles podem ter a sua parte superior removida ou ficar abertos.[56] Pelo fato de estes trajetos serem revestidos por epitélio, o soalho do trajeto pode ser preservado; isto facilita a cicatrização rápida e minimiza as cicatrizes. Para uma doença mais extensa e mais profunda, pode ser necessária uma excisão mais ampla. Embora se suponha que uma excisão ampla é mais eficaz para os casos avançados, ela está associada a taxas de recorrência de aproximadamente 50%, quando se considera a doença no mesmo local e em novos locais. Em casos de uma excisão ampla e agressiva, feridas grandes podem ser tratadas primariamente com uma cicatrização retardada, retalhos ou enxertos cutâneos. O fechamento da ferida pode ser adaptado às condições específicas de cada paciente. Os enxertos cutâneos oferecem a vantagem de uma cobertura precoce da ferida com redução na dor e tempo para completar a cicatrização, mas requer a adesão ao tratamento com um delicado cuidado pós-operatório da ferida cirúrgica. A cicatrização por segunda intenção requer um cuidado da ferida menos delicado, mas leva dois a três meses para ser obtida uma cicatrização completa.[55]

Doença de Crohn do Anorreto

Apresentação Clínica

As manifestações anais da doença de Crohn podem ser devastadoras, devido à sua natureza dolorosa e à sua ameaça à continência do paciente,[57] e elas ocorrem em quase 20% dos pacientes com doença de Crohn. Os pacientes podem sofrer de fissuras, fístulas e abscessos. Os sintomas e sinais da doença de Crohn anal podem incluir dor, edema, sangramento, vazamento ou incontinência franca e febre. A dor pode ser devida a escoriação e maceração cutâneas, hemorroidas, fissuras ou abscessos e doença fistulosa[57] (Fig. 51-26). Marcas edematosas, purpúreas, são características da doença. O sangramento pode ser proveniente de uma proctite distal, de fissuras, de hemorroidas ou de fístulas de granulação. O vazamento pode resultar de uma mucosa retal em prolapso, vazamento de fezes líquidas, drenagem de um abscesso ou péssima continência. Esta péssima continência pode ser resultado de um dano esfincteriano causado pela doença ou por uma operação agressiva, fístulas anoperineais, fístulas retovaginais ou perda da complacência retal.[57]

Avaliação e Tratamento

O exame anorretal deve incluir inspeção, exame digital, anoscopia e proctossigmoidoscopia. Se o exame não puder ser realizado satisfatoriamente, devido à dor, o paciente deve ser avaliado sob anestesia. O restante do trato gastrointestinal também deve ser avaliado. Apesar de o tratamento clínico ser de importância primordial, os pacientes não devem ser subtratados se o tratamento for indicado. Em geral, a operação é indicada para a dor resultante de um abscesso mal drenado ou não drenado. Com frequência, as fissuras causadas pela doença de Crohn são múltiplas e localizadas fora da linha média; costumam responder a medidas conservadoras, como banhos de assento, emolientes das fezes e analgésicos orais. Ocasionalmente, podem ser suficientes a excisão das marcas cutâneas que rodeiam as úlceras profundas, para favorecer uma melhor drenagem, e um estiramento suave. A esfincterotomia e a fissurectomia devem ser evitadas quando estiver presente uma doença de Crohn perianal. O metronidazol e as drogas imunossupressoras, como os esteroides, a 6-mercaptopurina, a azatioprina (Imuran) e a ciclosporina, produziram resultados mistos.[57] Entretanto, a introdução do infliximibe, um anticorpo do fator de necrose antitumoral, para o tratamento clínico da doença de

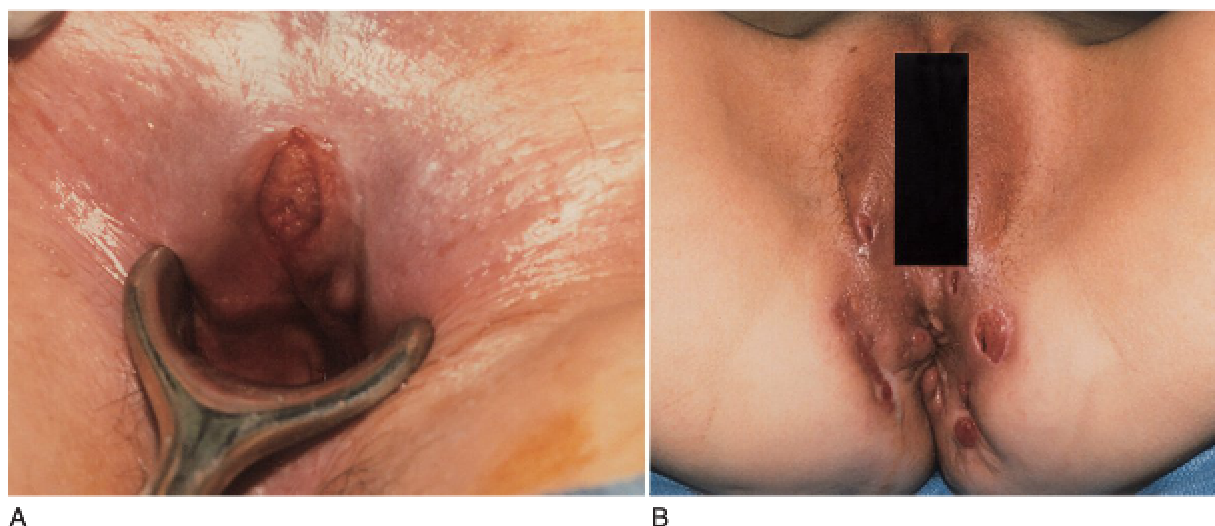


Figura 51-26 **Doença de Crohn perineal. A, Característica das fissuras de Crohn são as bordas irregulares, ulceração profunda e tecido de granulação. B, Crohn perianal fora de controle com múltiplas fístulas presentes que podem se apresentar como um períneo em "regador de água".** (Com permissão da Mayo Foundation.)

Crohn, alterou significativamente o tratamento dessa doença e, especificamemte, da doença perianal.[56]

As fístulas representam um desafio especial na doença de Crohn[59] (Fig. 51-27). Em vários estudos clínicos, infliximabe tem sido muito bem-sucedido, com taxas de fechamento entre 25% e 67%.[60] A estratégia mais bem-sucedida é a abordagem estadiada à doença perianal. O primeiro passo esencial é o controle da sepse local. Os abscessos precisam ser drenados e os tratos das fístulas exigem drenagem crônica com setons não cortantes. Uma vez controlada a sepse, inicia-se o tratamento com infliximabe e após duas a três infusões os setons são removidos para permitir o fechamento das fístulas. Se essas não se fecharem e a sepse local tiver sido resolvida, pode-se executar a terapia cirúrgica definitiva. Por meio dessa abordagem estadiada em uma pequena série de pacientes, van der Hagen e colaboradores informaram o fechamento total (100%) de uma fístula em um acompanhamento clínico de 19 meses.[61] Várias opções cirúrgicas definitivas para as fístulas perianais de Crohn já foram propostas. Para fístulas muito superficiais, a ressecção cirúrgica completa da cúpula do trato (conhecida como "*unroofing*") é altamente bem-sucedido, embora possa prolongar a cicatrização. O uso de retalhos de avanço da pele ou da mucosa local para fechar as aberturas da fístula vem sendo executado com sucesso variável. A maioria dos estudos informa taxa de fechamento em longo prazo de 60% a 75%.[62] Outras opções de tratamento incluem o uso de material biológico como a cola de fibrina ou os plugues de tecido. Embora esses produtos tenham sido usados em séries pequenas, o que dificulta a comprovação de sua eficácia, a facilidade de uso e a baixa morbidade tornam esses dispositivos muito atraentes como oções terapêuticas. Em alguns pacientes, a protectomia pode, por fim, ser necessária. A dissecção deve ser executada no plano interesfincteriano para favorecer uma melhor saúde perineal e ajudar a reduzir o risco de disfunção sexual.

Agora, sabe-se cada vez mais que os pacientes com doença de Crohn podem também se apresentar com doenças anorretais comuns, como fissuras, abscessos e fístulas. Na ausência de evidências de Crohn retal ou perianal, estas condições podem ser tratadas mais adequadamente usando-se abordagens-padrão. Embora se recomende cautela com relação a abordagens agressivas, quando se trata um paciente com Crohn e problemas anorretais, também é desencorajado um tratamento subótimo de condições sintomáticas.

DISTÚRBIOS NEOPLÁSICOS

As neoplasias da área anal são raras e representam um amplo espectro de tumores benignos e malignos. As lesões benignas podem variar da inócua doença de Bowen *in situ* até as lesões verrucosas clinicamente agressivas; as lesões malignas variam de cânceres de células escamosas em estádios iniciais da margem anal até o adenocarcinoma do canal anal e o melanoma.[63] Em todos os casos, é essencial para o clínico considerar a localização do tumor, no que refere a pontos de referências nítidos, como o sulco anal, a linha denteada e o anel anorretal. Por numerosas razões, a anatomia do ânus deve ser diferenciada em duas partes: a margem anal e o canal anal. Apesar de nem sempre ser possível determinar prontamente a origem anatômica exata de um grande e volumoso tumor anal, distinguir dos tumores da margem do canal anal é diretamente relevante para o tratamento destes tumores. Por exemplo, conforme é descrito com mais detalhes mais adiante, um tumor de células escamosas da margem é tratado com excisão, similar a qualquer câncer de pele, mas o câncer de células escamosas do canal é tratado com radioterapia e quimioterapia[64] (Tabela 51-5).

Historicamente, foram descritas duas linhas diferentes de diferenciação entre a margem anal e o canal anal: o canal cirúrgico e o canal anatômico. Para o canal anatômico, a linha denteada separa o canal da margem, com bases em diferenças na histologia e na drenagem linfática. Proximal ou cefalicamente à linha denteada, o epitélio é transicional e então colunar, e os linfáticos tipicamente drenam na direção dos vasos hemorroidários superiores para os vasos hemorroidários inferiores. Distais ou caudais à linha denteada, o epitélio é escamoso e a drenagem linfática está mais na direção dos linfáticos inguinais. Para o canal cirúrgico, o sulco anal separa o canal da margem. De um ponto de vista prático, o canal cirúrgico é fácil de ser aplicado, prediz o comportamento dos tumores anais e é incorporado na classificação do estadiamento TNM. Apesar de terem sido descritas numerosas classificações de estadiamento, a mais amplamente aplicada é a TNM (Tabela 51-6).

Avaliações Clínicas

A avaliação pré-operatória deve incluir histórico e exame físico completos. A natureza e a duração dos sintomas anais locais,

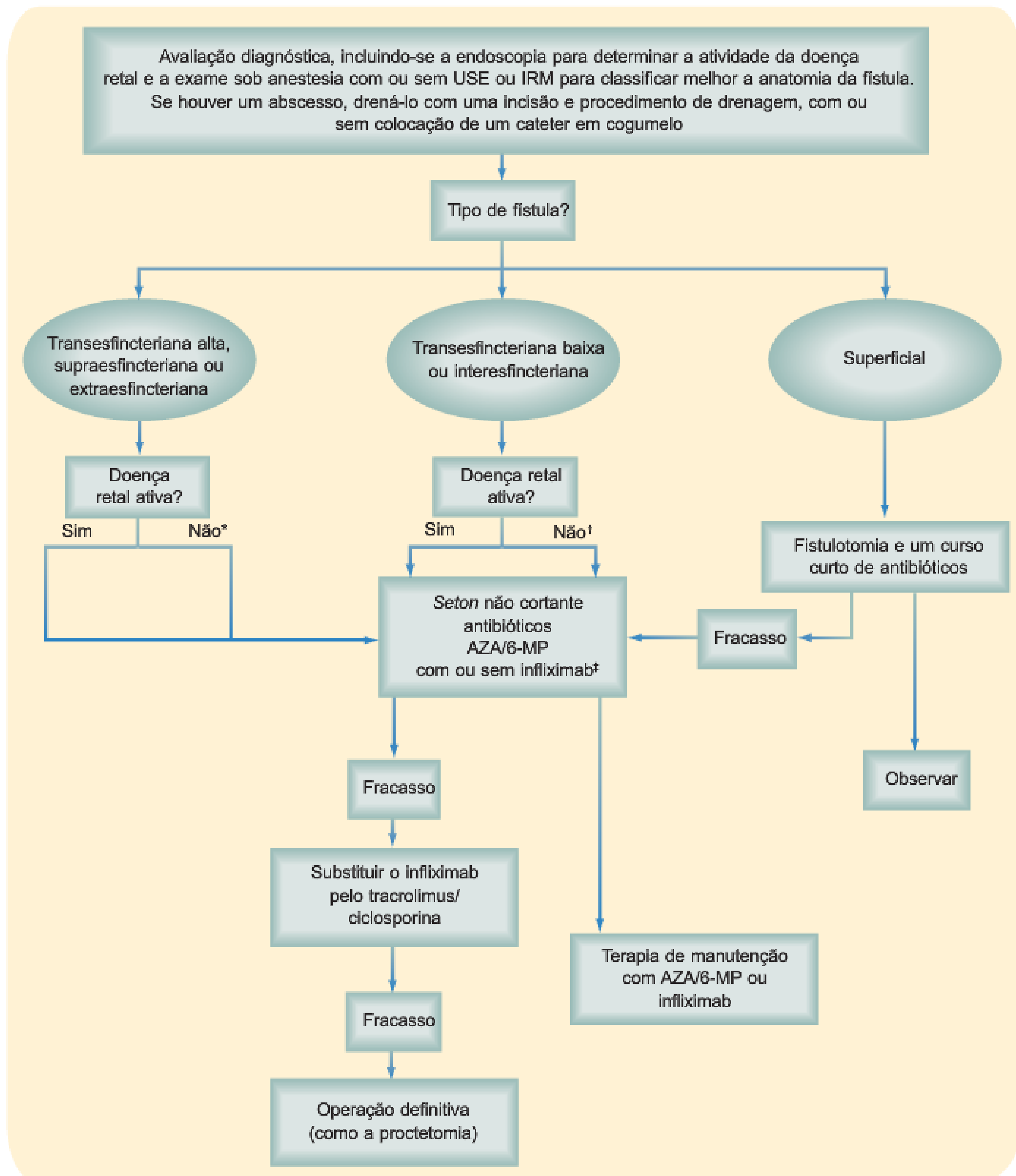


Figura 51-27 **Algoritmo de tratamento para a doença de Crohn perianal. Se a fístula for simples, o retalho de avanço endorretal (*) ou a fistulectomia (†) podem ser consideradas. O uso do infliximab deve ser favorecido se a fístula for complexa, recorrente ou associada à inflamação retal ativa (‡). 6-MP, 6-mercaptopurina; AZA, azatioprina; ESA, exame sob anestesia; USE, utrassonografia endoscópica; IRM, imagem por ressonância magnética.** (De Schwartz DA, Pemberton JH, Sandborn WJ: Diagnosis and treatment of perianal fistulas in Crohn disease. Ann Intern Med 135:906-918, 2001.)

como massa, sangramento e prurido, e as manifestações a distância, como perda de peso, devem ser documentadas. A área perianal deve ser inspecionada com meticulosidade quanto a alterações cutâneas. O exame digital ajuda a estabelecer a localização do tumor ou a sua fixação, e a integridade do mecanismo esfincteriano. A anoscopia ou a proctossigmoidoscopia rígida podem verificar o tamanho e a localização do tumor em relação à linha denteada, ao sulco anal ou ao anel anorretal. O exame visando à detecção da presença de organomegalia e adenopatia inguinal, assim como a realização de TC, radiografia de tórax e avaliações dos sintomas de localização, é importante quando se avalia uma lesão maligna.

Tabela 51-5 Resumo dos Tumores Anais e do seu Tratamento

Tumores da Margem Anal
Doença de Bowen
Mapeamento acurado da lesão
Excisão local ampla com reparo por retalho conforme indicado
Excluir presença de componente localmente invasivo ou malignidade ginecológica associada
Doença de Paget
Mapeamento acurado da lesão
Excisão local ampla com reparo por retalho conforme indicado
Excluir malignidade subjacente
RAP e quimioterapia/radioterapia se estiver presente um adenocarcinoma invasivo
Carcinoma de Células Basais e das Células Escamosas da Margem Anal
Excisão local com margens limpas
Radioterapia ou quimioterapia nas lesões de péssimo prognóstico ou recorrentes, conforme indicado
Carcinoma Verrucoso
Excisão local ampla; RAP, se extenso
Terapia com modalidades combinadas se tiver ocorrido uma transformação para câncer de células escamosas
Tumores do Canal Anal
Câncer Epidermoide
Excisão local se T1 favorável
Modalidade combinada, radioterapia com feixes externos mais 5-FU mais mitomicina
RAP, se incontinente, ou fracasso do tratamento local ou recorrência após quimioterapia/radioterapia combinadas
Terapia com tripla modalidade em lesões T3 ou T4 volumosas (papel da RAP é controverso)
Adenocarcinoma
RAP com 5-FU e radioterapia conforme indicado
Melanoma
RAP, se potencialmente curável
Excisão local, se metástases estabelecidas

RAP, ressecção abdominoperineal; 5-FU, 5-fluorouracil.

Adaptado de McMurrick PJ, Nelson H, Goldberg RM, Haddock MG: Cancer of the anal canal. In Torosian MH (ed): Integrated Cancer Management. New York, Marcel Dekker, 1999, p. 200.

Tabela 51-6 Classificações de Estadiamento TNM para as Malignidades Anais

Tumor Primário (T)	
Tx	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Nenhuma evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma *in situ*
T1	Tumor < 2,0 cm na sua maior dimensão
T2	Tumor > 2,0 cm, mas não > 5,0 cm
T3	Tumor > 5,0 cm
T4	Tumor de qualquer tamanho que invade órgão(s) adjacente(s)
Linfonodos Regionais (N)	
Nx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Nenhuma metástase para linfonodos regionais
N1	Metástases nos linfonodos perirretais
N2	Metástases unilaterais em linfonodos regionais ilíacos internos e/ou inguinais
N3	Metástases bilaterais nos linfonodos perirretais e inguinais e/ou linfonodos ilíacos internos e/ou inguinais
Metástases a Distância (M)	
Mx	Metástases a distância não podem ser avaliadas
M0	Nenhuma metástase a distância
M1	Metástases a distância
Grupos de Estadiamento	
Estádio 0	Tis, N0, M0
Estádio I	T1, N0, M0
Estádio II	T2, N0, M0
	T3, N0, M0
Estádio IIIA	T1, N1, M0
	T2, N1, M0
	T3, N1, M0
	T4, N0, M0
Estádio IIIB	T4, N1, M0
	Qualquer T, N2, M0
	Qualquer T, N3, M0
Estádio IV	Qualquer T, qualquer N, M1

De AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed. New York, Springer-Verlag, 2002.

Tumores da Margem Anal

Doença de Bowen e Neoplasia Intra-epitelial Anal

O quadro de carcinoma anal de células escamosas *in situ* (ou doença de Bowen) foi descrito pela primeira vez por John T. Bowen, em 1912, e descrito novamente como neoplasia intra-epitelial anal (NIA) em 1985.[65] A relação exata entre os dois quadros ainda não foi esclarecida: as histologias são as mesmas e as distinções clínicas são desafiadoras, pois trata-se de quadros raros. Do ponto de vista da perspectiva histórica, a doença de Bowen foi descrita antes do reconhecimento do HPV e antes da epidemia do HIV; assim, a contribuição das infecções virais à doença de Bowen original não está estabelecida.

Os pacientes com a doença de Bowen perianal se apresentam, tipicamente, sem sintomas ou com queixas mínimas, como queimação ou prurido. As alterações da pele variam (Fig. 51-28) e podem mostrar alterações eritematosas, espessamento e fissuras, ou placas marrom-avermelhadas ou mesmo nódulos. A diferenciação entre esses achados físicos sutis e a psoríase, eczema, leucoplaquia e infecções moniliais pode ser difícil. A descrição da NIA considera a doença tanto perianal quanto do canal anal. Ela pode ser completamente assintomática e detectada durante uma operação para tratamento de outros quadros como hemorroidas, ou como parte de um programa de triagem para indivíduos de alto risco. Menos importantes que a distinção entre a doença de Bowen e a AIN são os pontos sobre as estratégias diagnósticas e terapêuticas que deverão ser consideradas uma vez confirmada a histologia.

O histórico clínico apropriado, incluindo histórico sexual, deverá averiguar os riscos para a exposição a, ou para a presença conhecida de HIV e HPV. A subtipagem do HPV identificará os pacientes em alto risco para câncer, incluindo os subtipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51 e 52 e em baixo risco, 6, 11, 42, 43 e 44.[66] Os pacientes positivos para HPV deverão ser avaliados quanto a outros sítios genitais de dano viral e considerados para tratamento com imidazoquinolonas tópicas

Figura 51-28 **Doença de Bowen.** (Com permissão da Mayo Foundation.)

para doença perianal e, no futuro, com vacinas antivirais.[67] Os portadores de HIV deverão ser tratados e aqueles com doença ativa deverão ser acompanhados de perto. Pelo menos uma série em longo prazo de pacientes com imunossupressão mostrou risco aumentado para o desenvolvimento subsequente de carcinoma anal invasivo de células escamosas durante o acompanhamento.[68]

Além de se diagnosticar e tratar os quadros virais subjacentes, a doença neoplásica precisa, ela própria, ser apropriadamente diagnosticada com mapeamento, e tratada de acordo com sua extensão e localização. As lesões *in situ* que se mostram unifocais e visíveis podem ser tratadas com mapeamento e excisão, para atingir margens negativas. Os defeitos resultantes geralmente têm tamanho suficiente para precisar de fechamento do ferimento com outra aproximação que não a primária; os retalhos de avanço V-Y funcionam satisfatoriamente bem para a maioria desses defeitos (Fig. 51-29). A doença multifocal pode ser mapeada em vários níveis e em quatro quadrantes. A doença perianal multifocal pode ser tratada com imiquimod ou com ácido tricloroacético a 80%. A doença do canal anal multifocal é tratada tipicamente com ablação da lesão. Todos os casos devem ser cuidadosamente monitorados quanto à recorrência e doença invasiva. Cinco por cento dos casos da doença de Bowen se apresentam na forma de doença invasiva[63] e são tratados conforme descrito na seção sobre Carcinoma Epidermoide, posteriormente.

Doença de Paget

A doença de Paget extramamária do ânus é um adenocarcinoma intra-epitelial raro. A presença do adenocarcinoma intra-epitelial, em uma área de epitélio escamoso, levou à especulação quanto à origem das células de Paget. Numerosos conceitos foram propostos, inclusive a possibilidade de que elas são

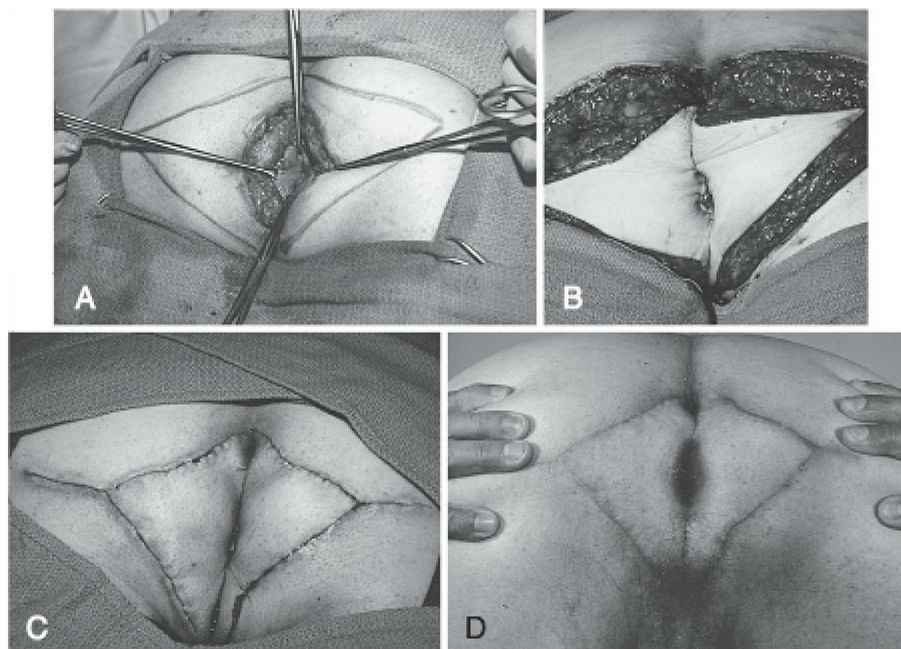


Figura 51-29 **Retalho de avanço V-Y para a doença de Bowen perianal. A, A excisão circunferencial é realizada com margens amplas, histologicamente negativas para a doença de Bowen. O defeito residual será fechado avançando-se as ilhotas circunjacentes em formato de V da pele e do tecido subjacente. Os *clamps* de Allis expõem o canal anal. B, Os retalhos em formato de V são avançados e anastomosados ao canal anal residual na linha denteada. C, O fechamento das feridas cirúrgicas com retalhos converte as feridas cirúrgicas em formato de V em linhas de suturas em formato de Y. D, Seis meses após a operação, as cicatrizes perianais estão macias, complacentes e sem estenoses. O paciente apresenta um tônus esfincteriano normal e um bom resultado funcional.** (De Nelson H, Dozois RR: Anal neoplasms. Perspect Colon Rectal Surg 7:22, 1994.)

derivadas de células-tronco epidérmicas pluripotenciais, surgem de glândulas apócrinas, ou sudoríparas, ou são metastáticas de adenocarcinomas subjacentes. Diferente da doença de Bowen, a doença de Paget é mais comum em pacientes mais idosos, está associada a carcinoma subjacente em 50% a 86% dos pacientes e tem um péssimo prognóstico.[63] A aparência típica da doença de Paget é a de uma placa eczematoide bem demarcada com ulcerações branco-acinzentadas ou lesões papilares[63] (Fig. 51-30). Conforme ocorre com a doença de Bowen, a doença de Paget pode apresentar uma aparência variável e, por vezes, sutil, e pode ser confundida com outras doenças dermatológicas, como a hiperceratose, eczema ou o líquen escleroso e atrófico. A histologia demonstra a presença de células de Paget positivas para o ácido periódico de Schiff, confirmando o diagnóstico.

O tratamento baseia-se na extensão local da doença e na presença ou ausência de malignidades subjacentes. Uma doença de Paget mais limitada pode ser amplamente excisada, e o defeito fechado primariamente ou com retalhos de avanço V-Y. As biopsias do canal anal proximal e das margens cutâneas anais distais podem ajudar a mapear a extensão da ressecção.[63] Uma alternativa para ampliar a excisão em pacientes sem câncer invasivo e considerados não adequados para a operação é um curso de ácido retinoico tópico (0,025%). A aplicação tópica é feita na área afetada até gerar desconforto; daí em diante a aplicação é feita em dias alternados. Recomenda-se a observação de perto e a biopsia para sintomas.[69] Os pacientes com adenocarcinoma retal subjacente devem submeter-se a uma RAP, enquanto aqueles com câncer epidermoide do canal anal podem ser tratados com radioterapia e quimioterapia combinadas.[70] Para os pacientes com um componente invasivo tratados com uma terapia radical, a taxa de sobrevida bruta de cinco anos é de apenas 54%.[71] Após a operação, os pacientes devem ser monitorados de perto quanto à recorrência.

Carcinoma de Células Basais

O carcinoma de células basais é um tipo raro de tumor do canal anal. Macroscopicamente, estas lesões apresentam as mesmas bordas peroladas com depressão central que os outros cânceres de células basais da pele (Fig. 51-31). Ocasionalmente, pode ser difícil diferenciar um carcinoma cloacogênico (ou basaloide) proveniente da zona transicional de um câncer de células basais proveniente da pele do ânus. A distinção é crucial, devido à enorme diferença de comportamento, e baseia-se na localização, assim como nas características histológicas.[63] Quase sempre, esses tumores podem ser adequadamente tratados pela ampla excisão local, reservando-se a RAP para as lesões extensas.[63] Pelo fato da recidiva em quase um terço dos pacientes, indica-se um acompanhamento estrito.

Carcinoma de Células Escamosas

Apesar de o comportamento oncológico do carcinoma de células escamosas assemelhar-se ao dos tumores cutâneos em outras partes do corpo, a localização destas lesões resulta em sintomas específicos do sítio, como uma massa, prurido crônico, sangramento, dor e fístulas, e condilomas associados.[63] É recomendada uma excisão local ampla para o carcinoma de células escamosas da margem anal em fase precoce com excelentes resultados. As recorrências podem ser tratadas pela reexcisão, ou pela RAP, especialmente se localmente avançado. A linfadenectomia é indicada para aqueles raros pacientes (<10%) que se apresentam com evidências de metástases para os linfonodos regionais.

Carcinoma Verrucoso

O carcinoma verrucoso, também denominado *condiloma acuminado gigante* ou *tumores de Buschke-Löwestein*, é mal definido e mais bem considerado como lesões intermediárias entre o condiloma acuminado e os carcinomas de células escamosas invasivas, com base na sua etiologia HPV em comum.[63] As grandes lesões semelhantes a verrugas são macias e de crescimento lento. Elas podem fistular, se infectar e sofrer transformação maligna.[63] Recomenda-se uma excisão local ampla e radical, ou uma RAP. Pode-se esperar um péssimo prognóstico para os tumores que progridem para um carcinoma invasivo de células escamosas, apesar de alguns poderem responder favoravelmente à radioterapia e quimioterapia combinadas.

Figura 51-30 Doença de Paget. (Com permissão da Mayo Foundation.)

Figura 51-31 Carcinoma de células basais da margem anal. (Com permissão da Mayo Foundation.)

Neoplasias do Canal Anal

Carcinoma Epidermoide

Os tumores que surgem no canal anal, ou na zona transicional que tem um epitélio escamoso, basaloide, cloacogênico ou mucoepidermoide compartilham um comportamento similar na apresentação clínica, na resposta ao tratamento e no prognóstico[63] e são considerados coletivamente. Eles se apresentam como uma massa, algumas vezes com sangramento e prurido (Fig. 51-32). No momento do diagnóstico, quase um quarto destes é superficial ou *in situ*; a metade tem menos de 3 cm em tamanho e, a outra metade é maior.[63] Aproximadamente 71% apresentam uma profunda penetração tumoral; 25% têm nódulos positivos e 6% apresentam-se com metástases a distância.

No passado, as modalidades de tratamento incluíam a operação isolada ou a radioterapia isolada. Os pacientes com tumores limitados ao tecido epitelial, ou subepitelial, foram tratados pela excisão local e os pacientes com lesões mais avançadas, pela RAP. A introdução de uma terapia multimodal, combinando a radioterapia e a quimioterapia, prometeu preservar a continência e evitar a colostomia, e oferece uma vantagem similar na sobrevida. Mantendo este conceito, a excisão local isolada permanece uma opção para as lesões superficiais em estádio precoce, que foram associadas a sobrevidas variáveis (61% a 87%; 100% em pelo menos um estudo) se a lesão for menor do que 2 cm. Apesar de algumas lesões pequenas e superficiais poderem ser tratadas com excisão local, a maioria dos pacientes é tratada com a quimioterapia e a radioterapia combinadas, por ser o tratamento mais adequado.

A terapia de modalidade combinada evoluiu como a alternativa preferida à operação radical, pois, em teoria, a mortalidade e a morbidade cirúrgicas são, em grande parte, evitadas, a continuidade intestinal é preservada, e a sobrevida compara-se favoravelmente com a que ocorre após a operação. Nigro e colaboradores[70] foram os primeiros a promover a radioterapia mais a quimioterapia como o tratamento definitivo para as malignidades epidermoides do canal anal. O atual protocolo de Nigro inclui a radioterapia com um feixe externo para o tumor pélvico e os linfonodos pélvicos e inguinais até uma dose total de 3.000 cGy, começando no dia 1, utilizando 15 frações (200 cGy/dia).[70] A quimioterapia sistêmica inclui o 5-fluorouracil (5-FU), 1.000 mg/m^2 por 24 horas como uma infusão contínua por quatro dias, começando no dia 1 e novamente no dia 28 (dois ciclos no total). A mitomicina C é administrada como um bolo intravenoso a 15 mg/m^2, começando apenas no dia 1. Muitas instituições modificaram as doses de radiação pélvica, aproximando-se das doses administradas ao câncer retal. Embora alguns relatos tenham descrito resultados comparáveis, utilizando radioterapia isoladamente, estudos atuais corroboram o uso contínuo de 5-FU e mitomicina C.[72] Apesar de a radioterapia mais a quimioterapia terem substituído em grande parte a necessidade de RAP nos cânceres do canal anal, existem subgrupos de pacientes nos quais a ressecção abdominoperineal pode ser considerada apropriada ou uma terapia de modalidade única, ou multimodal. Tais grupos incluiriam pacientes que já estejam precisando de um estoma para a incontinência fecal, aqueles para os quais a quimioterapia ou a radioterapia sejam contra-indicadas e aqueles cuja doença não se resolve completamente após a radioterapia mais quimioterapia.

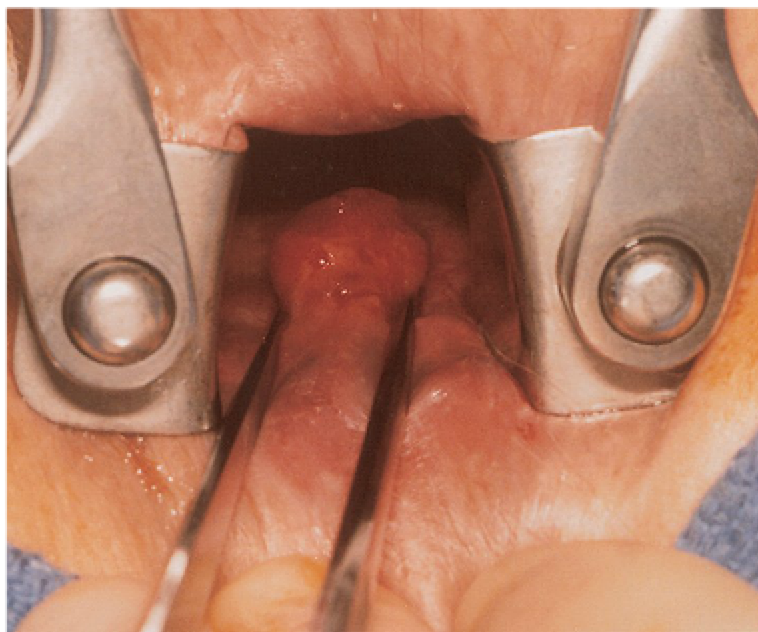


Figura 51-32 **Carcinoma de células escamosas do canal anal.** (Com permissão da Mayo Foundation.)

Apesar das altas taxas de sucesso com a combinação da radiação com a quimioterapia, alguns casos de doença localizada avançada sofrem recaída ou apresentam resposta incompleta no leito do tumor locorregional. O tratamento dos pacientes com doença recorrente ou persistente com intervenção cirúrgica ou com radiação e quimioterapia adicionais dependerá da disposição e habilidade desses pacientes em se submeterem à operação. O tratamento-padrão de candidatos cirúrgicos é a RAP. Entre 50% e 57% dos pacientes tratados com RAP de salvamento podem esperar a cura de 5 anos.[73,74] Ao contrário, só 27% dos pacientes tratados com radiação e quimioterapia concomitante à base de cisplatina de salvamento podem esperar a cura.[73]

Melanoma

O melanoma do canal anal pode produzir uma massa, dor ou sangramento e com frequência é amelanótico (Fig. 51-33). Globalmente, o prognóstico dos pacientes com tais tumores é péssimo, com uma taxa de sobrevida de 5 anos que se aproxima de 10% a, no máximo, 26%.[75] A sobrevida, no entanto, depende do estádio da doença. Em geral, a sobrevida é péssima se a operação é conservadora ou radical. A RAP parece razoável para as lesões avançadas quando se deseja obter uma ressecção completa e paliação. Resultados recentes da excisão local e da RAP parecem comparáveis. Alguns centros descrevem melhor sobrevida para a RAP e outros não mostram diferença alguma; isto permanece um assunto controverso.[75,76] A dissecção profilática dos linfonodos regionais não oferece benefício.

Adenocarcinoma

Os adenocarcinomas verdadeiros do canal anal são raros. Eles se originam dos ductos anais e muitas vezes são extramucosos. Devido à sua raridade, em muitos casos o seu diagnóstico é retardado. Como o melanoma, às vezes o tumor é encontrado acidentalmente durante a hemorroidectomia. Se o tumor é localmente excisado ou amplamente removido pela RAP, o prognóstico é péssimo.[63] Pelo fato de ser concebível que alguns adenocarcinomas surjam no reto, mas se pareçam com adenocarcinomas anais, é atraente tratar estes casos como um câncer retal primário, com uma terapia de tripla modalidade, isto é, operação mais radioterapia mais quimioterapia. Isto não apenas proporciona uma terapia apropriada para um tumor retal primário erroneamente diagnosticado, mas também pode melhorar os resultados para um adenocarcinoma anal primário que, de outro modo, está associado a prognósticos universalmente fatais.

Figura 51-33 Melanoma amelanótico do canal anal. (Com permissão da Mayo Foundation.)

Outros Tumores

Os sarcomas do tecido conjuntivo, como o leiomiossarcoma, o rabdomiossarcoma e o mioblastoma, são raros no canal anal. O linfoma do ânus é incomum. Às vezes, os tumores carcinoides podem originar-se das células endócrinas do canal anal, e a RAP pode ser necessária, especialmente para aqueles que excedem 2 cm em tamanho.

Referências Selecionadas

Abbasakoor F, Boulos PB: Anal intraepithelial neoplasia. Br J Surg 92:277-290, 2005.

Revisão abrangente de questões em evolução sobre diagnóstico e tratamento envolvendo neoplasia intraepitelial anal.

Billingham RP, Isler JT, Kimmins MH, et al: The diagnosis and management of common anorectal disorders. Curr Probl Surg 41:586-645, 2004.

Revisão profunda de abordagens diagnósticas e terapêuticas atuais aos quadros comuns do ânus e do reto distal.

Hulme-Moir M, Bartolo DC: Hemorrhoids. Gastroenterol Clin North Am 30:183-197, 2001.

Esse artigo proporciona uma revisão bem documentada, detalhada, da classificação, etiologia, anatomia, diagnóstico e tratamento das hemorroidas.

McMurrick PJ, Nelson H, Goldberg RM, Haddock MG: Cancer of the anal canal. In Torosian MH (ed): Integrated Cancer Management. New York, Marcel Dekker, 1999, p. 195-205.

A autoria multidisciplinar dessa publicação oferece de modo único uma descrição profunda sobre as práticas atuais no tratamento do câncer anal.

Nelson R: Operative procedures for fissure in ano. Cochrane Database Syst Rev Apr 18 (2): CD002199, 2005.

Revisão, baseada em evidências, dos melhores dados de cinco abordagens cirúrgicas diferentes à fissura anal crônica.

Nicholls RJ, Dozois RR (eds): Surgery of the Colon and Rectum. New York, Churchill Livingstone, 1997.

Esse compêndio bem ilustrado dos procedimentos colorretais e anais mais realizados é escrito com clareza e é detalhado.

Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD: A classification of fistula-in-ano. Br J Surg 63:1-12, 1976.

Uma descrição clássica da doença supurativa anorretal, esse artigo inclui a fase aguda (abscessos) e a fase crônica (fístulas). As descrições anatômicas, dados e esquema de classificação ainda são relevantes hoje em dia.

Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ: Carcinoma of the anal canal. N Engl J Med 342:792-800, 2000.

Revisão abrangente da associação epidemiológica, terapias primárias e resultados esperados para pacientes com carcinoma do canal anal.

Whitehead WE, Wald A, Norton NJ: Treatment options for fecal incontinence. Dis Colon Rectum 44:131-144, 2001.

Esse artigo representa uma revisão de resumo de uma Conferência de Consenso sobre as Opções de Tratamento da Incontinência Fecal (Consensus Conference on Treatment Options in Fecal Incontinence).

Referências

1. Ambroze WL, Pemberton JH, Dozois RR, et al: Does retaining the anal transition zone (ATZ) fail to extirpate chronic ulcerative colitis (CUC) after ileal-pouch anal anastomosis (IPAA)? Dis Colon Rectum 34:P20, 1991.
2. Kerremans R: Morphological and Physiological Aspects of Anal Continence and Defecation. Brussels, Arscia, Ultgavon, 1969.
3. Ferrara A, Pemberton JH, Levin KE, et al: Relationship between anal canal tone and rectal motor activity. Dis Colon Rectum 36:337-342, 1993.
4. Parks AG: Royal Society of Medicine, Section of Proctology; Meeting 27, November 1974. President's Address. Anorectal incontinence. Proc R Soc Med 68:681-690, 1975.
5. Bartolo DCC, Roe AM, Locke-Edmunds JC, et al: Flap-valve theory of anorectal continence. Br J Surg 73:1012-1014, 1986.
6. Beart RW Jr, Dozois RR, Wolff BG, et al: Mechanisms of rectal continence: Lessons from the ileoanal procedure. Am J Surg 149:31-34, 1985.
7. Sagar PM, Pemberton JH: Anorectal and pelvic floor function: Relevance of continence, incontinence, and constipation. Gastroenterol Clin North Am 25:163-182, 1996.
8. Whitehead WE, Wald A, Norton NJ: Treatment options for fecal incontinence. Dis Colon Rectum 44:131-144, 2001.
9. Rudolph W, Galandiuk S: A practical guide to the diagnosis and management of fecal incontinence. Mayo Clin Proc 77:271-275, 2002.
10. Gordon PH: Anal incontinence. In Gordon PH, Nivatvongs S (eds): Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum, and Anus. St Louis, Quality Medical, 1992, pp 337-359.
11. Matsuoka H, Mavrantonis C, Wexner SD, et al: Postanal repair for fecal incontinence: Is it worthwhile? Dis Colon Rectum 43:1561-1567, 2000.
12. Malouf AJ, Vaizey CJ, Nicholls RJ, et al: Permanent sacral nerve stimulation for fecal incontinence. Ann Surg 232:143-148, 2000.

13. Theuerkauf FJ Jr, Beahrs OH, Hill JR: Rectal prolapse: Causation and surgical treatment. Ann Surg 171:819-835, 1970.
14. Huber FT, Stein H, Siewert JR: Functional results after treatment of rectal prolapse with rectopexy and sigmoid resection. World J Surg 19:138-143, 1995.
15. Birnbaum EH, Stamm L, Rafferty JF, et al: Pudendal nerve terminal motor latency influences surgical outcome in treatment of rectal prolapse. Dis Colon Rectum 39:1215-1221, 1996.
16. Kimmins MH, Evetts BK, Isler J, et al: The Altemeier repair: Outpatient treatment of rectal prolapse. Dis Colon Rectum 44:565-570, 2001.
17. Lechaux JP, Lechaux D, Perez M: Results of Delorme's procedure for rectal prolapse: Advantages of a modified technique. Dis Colon Rectum 38:301-307, 1995.
18. Bachoo P, Brazzelli M, Grant A: Surgery for complete rectal prolapse in adults. Cochrane Database Syst Rev, Issue 4, 2002.
19. Stevenson ARL, Stitz RW, Lumley JW: Laparoscopic-assisted resection-rectopexy for rectal prolapse: Early and medium follow-up. Dis Colon Rectum 41:46-54, 1998.
20. Goh JT, Tjandra JJ, Carey MP: How could management of rectoceles be optimized? ANZ J Surg 72:896-901, 2002.
21. Mimura T, Roy AJ, Storrie JB, et al: Treatment of impaired defecation associated with rectocele by behavioral retraining (biofeedback). Dis Colon Rectum 43:1267-1272, 2000.
22. Van Laarhoven CJ, Kamm MA, Bartram CI, et al: Relationship between anatomic and symptomatic long-term results after rectocele repair for impaired defecation. Dis Colon Rectum 42:204-211, 1999.
23. Tjandra JJ, Ooi BS, Tang CL, et al: Transanal repair of rectocele corrects obstructed defecation if it is not associated with anismus. Dis Colon Rectum 42:1544-1550, 1999.
24. Hulme-Moir M, Bartolo DC: Hemorrhoids. Gastroenterol Clin North Am 30:183-197, 2001.
25. Shemesh EI, Kodner IJ, Fry RD, et al: Severe complication of rubber band ligation of internal hemorrhoids. Dis Colon Rectum 30:199-200, 1987.
26. Bayer I, Myslovaty B, Picovsky BM: Rubber band ligation of hemorrhoids: Convenient and economic treatment. J Clin Gastroenterol 23:50-52, 1996.
27. Gencosmanoglu R, Sad O, Koc D, et al: Hemorrhoidectomy: Open or closed technique? A prospective, randomized clinical trial. Dis Colon Rectum 45:70-75, 2002.
28. Khan S, Pawlak SE, Eggenberger JC, et al: Surgical treatment of hemorrhoids: Prospective, randomized trial comparing closed excisional hemorrhoidectomy and the Harmonic Scalpel technique of excisional hemorrhoidectomy. Dis Colon Rectum 44:845-849, 2001.
29. Longo A: Treatment of haemorrhoids disease by reduction of mucosa and haemorrhoidal prolapse with a circular-suturing device: A new procedure. Proceedings of the Sixth World Congress of Endoscopic Surgery, Rome, Italy, 1998, p 777.
30. Ho YH, Cheong WK, Tsang C, et al. Stapled hemorrhoidectomy: Cost and effectiveness. Randomized, controlled trial including incontinence scoring, anorectal manometry, and endoanal ultrasound assessments at up to three months. Dis Colon Rectum 43:1666, 2000.
31. Cheetham MJ, Mortensen NJ, Nystrom PO, et al: Persistent pain and faecal urgency after stapled haemorrhoidectomy. Lancet 356:730, 2000.
32. Ganio E, Altomare DF, Gabrielli F, et al: Prospective randomized multicentre trial comparing stapled with open haemorrhoidectomy. Br J Surg 88:669, 2001.
33. Palimento D, Picchoi M, Attasasio U, et al: Stapled and open hemorrhoidectomy: Randomized controlled trial of early results. World J Surg 27:203, 2003.
34. Smyth EF, Baker RP, Wilken BJ, et al: Stapled versus excision haemorrhoidectomy: Long-term follow up of a randomised controlled trial. Lancet 361:1437, 2003.
35. Lund JN, Binch C, McGrath J, et al: Topographical distribution of blood supply to the anal canal. Br J Surg 86:496-498, 1999.
36. Jensen SL: Treatment of first episodes of acute anal fissure: Prospective randomised study of lignocaine ointment versus hydrocortisone ointment or warm sitz baths plus bran. BMJ 292:1167-1169, 1986.
37. Kocher HM, Steward M, Leather AJ, et al: Randomized clinical trial assessing the side effects of glyceryl trinitrate and diltiazem hydrochloride in the treatment of chronic anal fissure. Br J Surg 89:413-417, 2002.
38. Minguez M, Herreros B, Espi A, et al: Long-term follow-up (42 months) of chronic anal fissure after healing with botulinum toxin. Gastroenterology 123:112-117, 2002.
39. Whiteford MH, Kilkenny J III, Hyman N, et al: The Standards Practice Task Force and the American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the treatment of perianal abscess and fistula-in-ano. Dis Colon Rectum 48:1337-1372, 2005.
40. Brisinad G, Maria G, Bentivoglio AR, et al: A comparison of injections of botulinum toxin and topical nitroglycerin ointment for the treatment of chronic anal fissure. N Engl J Med 341:65-69, 1999.
41. Mentes BB, Irkorucu O, Akin M, et al: Comparison of botulinum toxin injection and lateral internal sphincterotomy for the treatment of chronic anal fissure. Dis Colon Rectum 46:232-237, 2003.
42. Madoff RD, Fleshman JW: AGA technical review on the diagnosis and care of patients with anal fissure. Gastroenterology 124:235-245, 2003.
43. Henrichsen S, Christiansen J: Incidence of fistula-in-ano complicating anorectal sepsis: A prospective study. Br J Surg 73:371-372, 1986.
44. Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD: A classification of fistula-in-ano. Br J Surg 63:1-12, 1976.
45. Lindsey I, Smilgin-Humphreys MM, Cunningham C, et al: A randomized, controlled trial of fibrin glue versus conventional treatment for anal fistula. Dis Colon Rectum 45:1608-1615, 2002.
46. Johnson EK, Gau JU, Armstrong DN: Efficacy of anal fistula plug vs fibrin glue in closure of anorectal fistulas. Dis Colon Rectum 49:1-6, 2006.
47. da Silva JH: Pilonidal cyst: Cause and treatment. Dis Colon Rectum 43:1146-1156, 2000.
48. Senapati A, Cripps NP, Thompson MR: Bascom's operation in the day-surgical management of symptomatic pilonidal sinus. Br J Surg 87:1067-1070, 2000.
49. Urhan MK, Kucukel F, Topgul K, et al: Rhomboid excision and Limberg flap for managing pilonidal sinus: Results of 102 cases. Dis Colon Rectum 45:656-659, 2002.
50. Saclarides TJ: Rectovaginal fistula. Surg Clin North Am 82:1261-1272, 2002.
51. El-Attar SM, Evans DV: Anal warts, sexually transmitted diseases, and anorectal conditions associated with human immunodeficiency virus. Prim Care 26:81-100, 1999.
52. Barrett WL, Callahan TD, Orkin BA: Perianal manifesta- tions of human immunodeficiency virus infection: Experience with 260 patients. Dis Colon Rectum 41:606-612, 1998.
53. Nadal SR, Manzione CR, Galvao VM, et al: Perianal diseases in HIV-positive patients compared with a seronegative population. Dis Colon Rectum 42:649-654, 1999.
54. Place RJ, Gregorcyk SG, Huber PJ, et al: Outcome analysis of HIV-positive patients with anal squamous cell carcinoma. Dis Colon Rectum 44:506-512, 2001.
55. Mitchell KM, Beck DE: Hidradenitis suppurativa. Surg Clin North Am 82:1187-1197, 2002.
56. Culp CE: Chronic hidradenitis suppurativa of the anal canal: A surgical skin disease. Dis Colon Rectum 26:669-676, 1983.
57. Abcarian H: Perianal Crohn's disease. Semin Colon Rectal Surg 5:210, 1994.

58. Poupardin C, Lemann M, Gendre J, et al: Efficacy of infliximab in Crohn's disease. Results of a retrospective multicenter study with a 15-month follow-up. Gastroenterol Clin Biol 30:247-252, 2006.
59. Schwartz DA, Pemberton JH, Sandborn WJ: Diagnosis and treatment of perianal fistulas in Crohn disease. Ann Intern Med 135:906-918, 2001.
60. Poritz L: How should complex perianal Crohn's disease be treated in the Remicade era? J Gastrointest Surg 10(5):633-634, 2006.
61. van der Hagen S, Baeten C, Soeters P, et al: Anti-TNF-alpha (Infliximab) used as induction treatment in case of active proctitis in a multistep strategy followed by definitive surgery of complex anal fistulas in Crohn's disease: A preliminary report. Dis Colon Rectum 48:758-767, 2005.
62. Singh B, Mortensen N, Jewell D, George B: Perianal Crohn's disease. Br J Surg 91:801-814, 2004.
63. Nelson H, Dozois RR: Anal neoplasms. Perspect Colon Rectal Surg 7:16, 1994.
64. McMurrick PJ, Nelson H, Goldberg RM, et al: Cancer of the anal canal. In Torosian MH (ed): Integrated Cancer Management. New York, Marcel Dekker, 1999, pp 195-205.
65. McCance DJ, Clarkson PK, Dyson JL, et al: Human papillomavirus types 6 and 16 in multifocal intraepithelial neoplasias of the female lower genital tract. Br J Obstet Gynaecol 92:1093-1100, 1985.
66. Chang GJ, Berry JM, Jay N, et al: Surgical treatment of high-grade anal squamous intraepithelial lesions. Dis Colon Rectum 45:453-458, 2002.
67. Stanley M. Genital human papillomavirus infections: Current and prospective therapies. J Natl Cancer Inst Monogr 31:117-124, 2003.
68. Scholefeld JH, Castle MT, Watson NFS: Malignant transformation of high-grade anal intraepithelial neoplasia. Br J Surg 92:1133-1136, 2005.
69. McCarter DM, Quan SHQ, Busam K, et al: Long-term outcome of perianal Paget's disease. Dis Colon Rectum 46:612-616, 2003.
70. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B Jr: Dynamic management of squamous cell cancer of the anal canal. Invest New Drugs 7:83-89, 1989.
71. Jensen SL, Sjolin KE, Shokouh-Amiri MH, et al: Paget's disease of the anal margin. Br J Surg 75:1089-1092, 1988.
72. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party: UK Coordinating Committee on Cancer Research: Epidermoid anal cancer: Results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. Lancet 348:1049-1054, 1996.
73. Longo WE, Vernava AM, Wade TP, et al: Recurrent squamous cell carcinoma of the anal canal: Predictors of initial treatment failure and results of salvage therapy. Ann Surg 220; 40-49, 1994.
74. Pocard M, Tiret E, Nugent K, et al: Results of salvage abdominoperineal resection for anal cancer after radiotherapy. Dis Colon Rectum 41:1148-1493, 1998.
75. Brady MS, Kavolius JP, Quan SH: Anorectal melanoma: A 64-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Dis Colon Rectum 38:146-151, 1995.
76. Bullard KM, Tuttle TM, Rothenberger DA, et al: Surgical therapy for anorectal melanoma. J Am Coll Surg 196:206-211, 2003.

| CAPÍTULO 52

Fígado

Michael D'Angelica, MD e Yuman Fong, MD

HISTÓRICO

A anatomia de superfície do fígado foi descrita 2.000 anos a.C. pelos antigos babilônios. Até mesmo Hipócrates entendeu e descreveu a gravidade da lesão do fígado. Em 1654, Francis Glisson foi o primeiro médico a descrever, com precisão, a anatomia essencial dos vasos sanguíneos do fígado. As primeiras operações no fígado são descritas como ressecções rudimentares do fígado eviscerado a partir de um trauma penetrante. O primeiro caso documentado de hepatectomia parcial é atribuído a Berta, em 1716, que ressecou uma parte do fígado de um paciente que se apunhalou.[1,2]

No final dos anos 1800, enquanto eram realizadas as primeiras gastrectomias e colecistectomias na Europa, a operação do fígado era considerada perigosa, se não impossível. J. W. Elliot, em seu relatório sobre a cirurgia do fígado por trauma em 1897, afirmou que o fígado era tão "frágil, tão cheio de vasos que se desagarram facilmente e, evidentemente, tão incapaz de ser suturado que sempre pareceu impossível lidar-se com lesões extensas." Neste mesmo período cirurgiões europeus começaram a experimentar técnicas de operação eletiva de fígado em animais e, apesar da discussão sobre o crédito da primeira ressecção eletiva do fígado, esta certamente ocorreu durante aquele período.[1]

O início do século XX testemunhou alguns avanços pequenos, porém, significativos, com relação à operação do fígado. As técnicas para sutura de grandes vasos hepáticos e o uso do cautério para vasos pequenos eram aplicados e publicados. Provavelmente, o avanço mais significativo na época foi o de J. Hogarth Pringle que, em 1908, descreveu a compressão digital dos vasos hilares para controlar o sangramento hepático decorrente de lesões traumáticas. A era moderna da operação hepática iniciou com o melhor conhecimento da anatomia do fígado e da ressecção anatômica do fígado. A primeira ressecção anatômica do fígado foi atribuída a Lortat-Jacob, que realizou uma hepatectomia "direita" em 1952 na França. Pack, de Nova York, e Quattelbaum, da Geórgia, realizaram uma operação similar no ano seguinte, e era improvável que tivessem algum conhecimento sobre o relato de Lortat-Jacob. As descrições da anatomia segmentar do fígado dadas por Couinaud e por Goldsmith e Woodburne em 1957 abriram ainda mais as portas para a operação do fígado na era moderna.[1,2]

Apesar destes avanços, nas décadas de 1950 a 1980, a operação hepática estava marcada por uma grande morbidade e mortalidade operatória. Os índices de mortalidade operatória acima de 20% eram frequentes e geralmente estavam relacionados com hemorragia maciça.[1] Muitos cirurgiões relutassem em realizar operações hepáticas por causa destes resultados e era compreensível que muitos médicos relutassem em referenciar pacientes para hepatectomia. No entanto, com a coragem dos pacientes, de seus familiares e a persistência de alguns cirurgiões, a operação hepática segura foi realizada. Não é possível listar aqui todos eles, mas cirurgiões como Blumgart, Bismuth, Longmire, Fortner, Schwartz, Starzl e Ton merecem destaque. Avanços com relação a anestesia, cuidados intensivos e antibióticos também contribuíram muito para a segurança das operações hepáticas de grande porte. Atualmente, a hepatectomia total com transplante de fígado bem como a hepatectomia parcial de doadores vivos já são rotina em centros transplantadores. Hepatectomias parciais para muitas indicações são realizadas em centros especializados por todo o mundo, com índices de mortalidade de 5% ou menos. De fato, hepatectomia parcial realizada em fígados normais atualmente é realizada com taxas de mortalidade de 1% a 2%.[1-3]

Hoje, a operação hepática segura e a sua livre utilização no controle de uma grande variedade de doenças é uma realidade. No entanto, o futuro exige aperfeiçoamento e mais inovações. Abordagens minimamente invasivas para operação hepática foram desenvolvidas e usadas de forma significativa, mas as indicações para esta técnica merecem discussão. Técnicas de termoablação para tratar tumores hepáticos explodiram em popularidade, mas suas utilização em algumas situações necessita de melhores estudos. Por último, técnicas para aumentar

ainda mais a segurança da ressecção hepática, como embolização da veia porta para induzir hipertrofia pré-operatória do futuro fígado remanescente, têm sido desenvolvidas e usadas, mas também merecem definição de suas melhores indicações.

ANATOMIA E FISIOLOGIA

Anatomia Macroscópica

O conhecimento preciso da anatomia do fígado é um requisito imprescindível para a realização de operações no fígado ou na árvore biliar. Com o desenvolvimento da cirurgia hepática durante as últimas décadas, tem-se prestado mais atenção na anatomia hepática complexa por trás dos detalhes mínimos e enganadores de superfície do fígado. A utilização do ligamento falciforme como o único marcador dos lados direito e esquerdo do fígado é coisa do passado e as contribuições anatômicas de Couinaud com a descrição da natureza segmentar do fígado deveriam ser adotadas e estudadas pelos que querem aprender a cirurgia hepática.

Descrição Geral e Topografia

O fígado é um órgão sólido, cuja massa (1.200 a 1.600 g) ocupa quase completamente o quadrante superior direito do abdome. A margem costal coincide com a margem inferior do fígado e sua superfície é coberta pelo diafragma. Grande parte do fígado direito e a maior parte do fígado esquerdo são protegidas pela caixa torácica. O fígado estende-se superiormente até a altura da quinta costela à direita e da sexta costela à esquerda. A superfície posterior "cavalga" a veia cava inferior (VCI). Uma parte do fígado estende para a metade esquerda do abdome através do epigástrio, para situar-se sobre a superfície anterior do estômago e sob o diafragma central e esquerdo. A face superior do fígado é convexa e moldada pelo diafragma, enquanto a face inferior é ligeiramente côncava, terminando em uma borda anterior fina.

O fígado é envolvido pelo peritônio, exceto no leito da vesícula biliar, na *porta hepatis* e na face posterior, ao lado da VCI, (chamada de *área desnuada* do fígado). As reflexões peritoniais sobre a superfície do fígado são chamadas de *ligamentos*. As reflexões peritoniais diafragmáticas são conhecidas como o *ligamento coronariano*, cujas margens laterais em cada lado são os ligamentos triangulares direito e esquerdo. Do centro do ligamento coronariano surge o ligamento falciforme, que se estende anteriormente como uma fina membrana que liga a superfície do fígado ao diafragma, à parede abdominal e ao umbigo. O ligamento redondo (veia umbilical obliterada) corre pela borda inferior do ligamento falciforme do umbigo à fissura umbilical. A fissura umbilical fica na superfície inferior do fígado esquerdo e contém a tríade portal esquerda. Nas primeiras descrições da anatomia hepática o ligamento falciforme, a marcação de superfície mais evidente do fígado, era historicamente usado para marcar a divisão dos lobos direito e esquerdo do fígado. No entanto, esta descrição é incorreta e de pouca utilidade para o cirurgião hepatobiliar (ver adiante mais detalhes da anatomia segmentar). Sobre a superfície posterior do fígado esquerdo, indo da veia porta esquerda no hilo hepático em direção à veia hepática esquerda e a VCI, fica o ligamento venoso (seio venoso obliterado), que também corre em uma fissura (Fig. 52-1). O fluxo sanguíneo arterial hepático e venoso portal entram no fígado pelo hilo e dividem-se dentro do parênquima mantendo uma unidade única que também inclui os ductos biliares (tríade porta). Esta unidade é revestida por uma bainha peritoneal que tem origem no hilo hepático. A drenagem venosa ocorre através das veias hepáticas que drenam diretamente na VCI.[4]

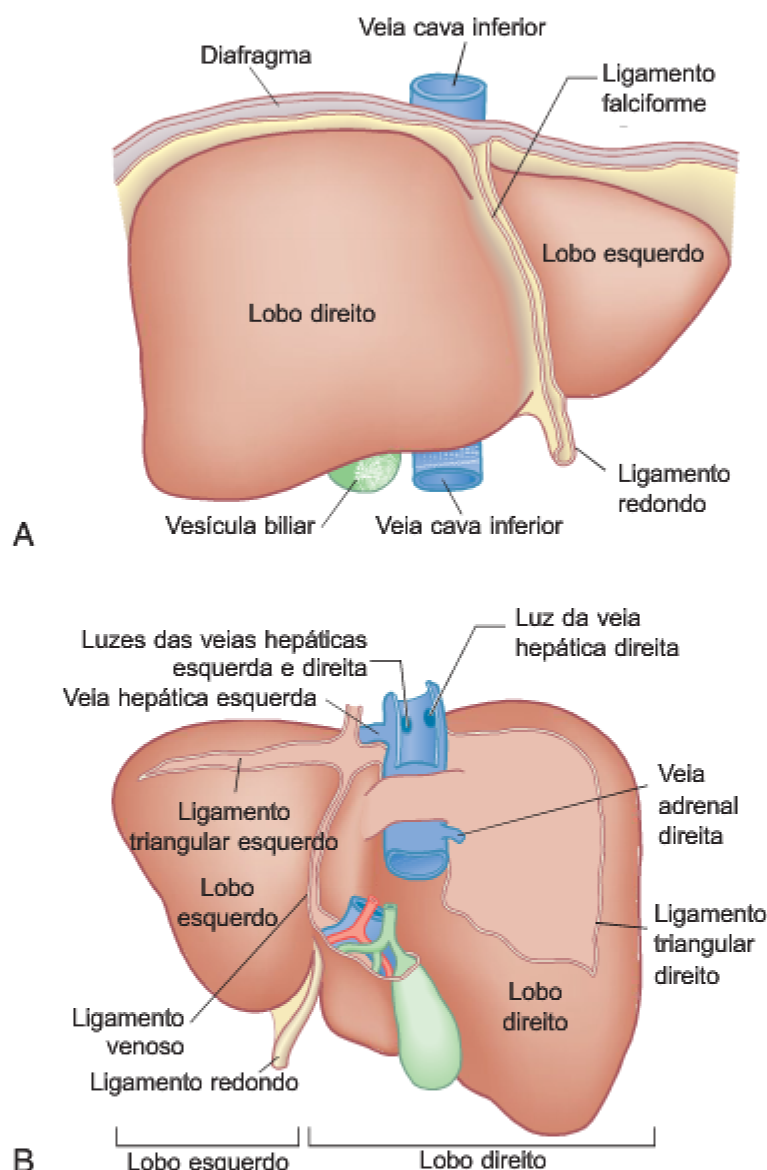


Figura 52-1 A, Historicamente, o fígado foi dividido em lobos direito e esquerdo pela marcação externa do ligamento falciforme. Sobre a superfície inferior do ligamento falciforme, o ligamento redondo pode ser visto entrando na fissura umbilical. B, A superfície posterior e inferior do fígado. O fígado envolve a veia cava inferior (VCI) posteriormente em uma ranhura. A luz das três maiores veias hepáticas (VHE, VHM, VHD) e a veia adrenal direita podem ser vistas diretamente entrando na VCI. A área nua, limitada pelos ligamentos triangulares direito e esquerdo, é ilustrada. À esquerda da VCI, encontra-se o lobo caudado que é limitado em seu lado esquerdo por uma fissura contendo o ligamento venoso. O omento menor termina junto à borda do ligamento venoso e, assim, o lobo caudado acha-se dentro do omento menor, e o restante do fígado localiza-se no compartimento supracólico. Uma camada de tecido fibroso pode ser vista ligando o lobo direito ao lobo caudado, posteriormente à VCI circundando-a. Este ligamento de tecido deve ser seccionado no lado direito, quando o fígado direito for isolado da VCI. (De Blumgart LH, Hann LE: Surgical and radiologic anatomy of the liver and biliary tract. In Blumgart LH, Fong Y [eds]: Surgery of the Liver and Biliary Tract. London, WB Saunders, 2000, pp. 3-34.)

Desenvolvimento Normal/Embriologia

O primórdio do fígado é formado na terceira semana de gestação, derivado do epitélio endodérmico (conhecido como *divertículo hepático* ou *botão do fígado*). A ligação entre o divertículo hepático e o futuro duodeno estreita-se para formar

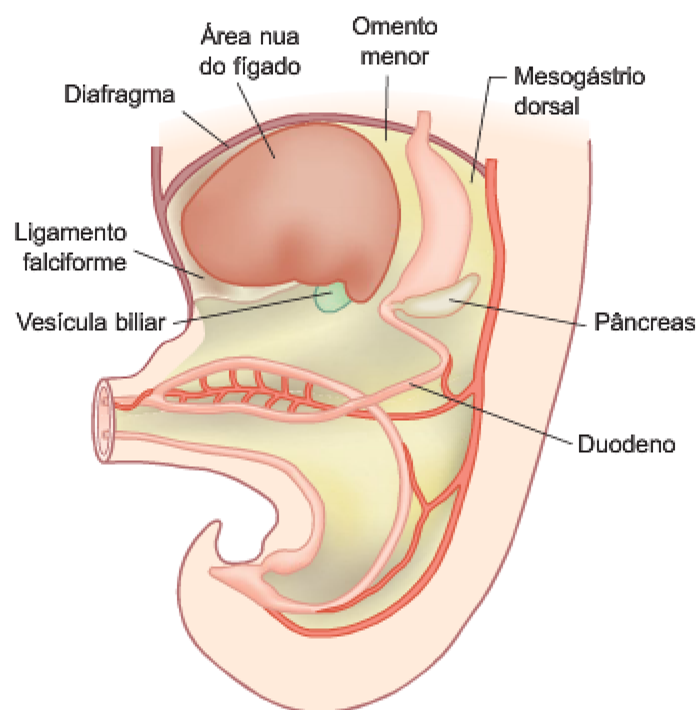


Figura 52-2 **Um embrião de aproximadamente 36 dias é mostrado. As extensões do septo transverso podem ser vistas desenvolvendo-se à medida que o fígado se protrui na cavidade abdominal, alongando-se e formando o omento menor e o ligamento falciforme. O fígado está completamente envolvido pelo peritônio visceral, exceto por uma pequena porção próxima ao diafragma, conhecida como, *área nua*** (De Sadler TW: Lagman's Medical Embriology, 5th ed. Baltimore, William & Wilkins, 1985.)

o ducto biliar, e uma evaginação do ducto biliar forma a vesícula biliar e o ducto cístico. As células hepáticas desenvolvem cordões e misturam-se com as veias vitelinas e umbilicais para formar os sinusoides hepáticos. Simultaneamente, as células hematopoiéticas, células de Kupffer e tecido conjuntivo formam-se a partir da mesoderme do septo transverso. A mesoderme do septo transverso liga o fígado à parede abdominal ventral e ao tubo digestivo anterior. Como o fígado se projeta na cavidade abdominal, estas estruturas são esticadas até finas membranas, formando o ligamento falciforme e o ligamento hepatogástrico, respectivamente. A mesoderme sobre a superfície do fígado em desenvolvimento diferencia-se em peritônio visceral, exceto na parte superior, onde é mantido o contato entre o fígado e a mesoderme (futuro diafragma), formando uma área nua, desprovida de peritônio visceral (Fig. 52-2).

O fígado primitivo desempenha um papel importante na circulação fetal. As veias vitelinas levam sangue do saco vitelino ao seio venoso e, por fim, formam uma rede de veias ao redor do tubo digestório anterior (futuro duodeno) que escoa dentro dos sinusoides hepáticos em desenvolvimento. Estas veias vitelinas se fundem para formar as veias porta, mesentérica superior e esplênica. O seio venoso, que desemboca no coração fetal, transforma-se no canal hepatocardíaco e depois nas veias hepáticas e na VCI pós-hepática. As veias umbilicais que estão emparelhadas desde o início levam o sangue oxigenado até o feto. No início, as veias umbilicais drenam para os seios venosos, mas depois de cinco semanas elas começam a drenar para os sinusoides hepáticos. A veia umbilical direita desaparece e a veia umbilical esquerda passa a drenar diretamente no canal hepatocardíaco, derivando os sinusoides hepáticos no ducto venoso. No fígado adulto, o restante da veia umbilical esquerda transforma-se no ligamento redondo, que estende-se pelo ligamento falciforme dentro da fissura umbilical, e o restante do ducto venoso transforma-se no ligamento venoso na inserção do omento menor, embaixo do lobo esquerdo do fígado (Fig. 52-3).

O fígado fetal desempenha um papel muito importante na hematopoiese. Na 10ª semana de gestação o fígado tem 10% do peso corporal, e isso se deve aos sinusoides hepáticos em desenvolvimento e à hematopoiese. Durante os dois últimos meses de vida intrauterina a hematopoiese hepática diminui e o peso do fígado diminui para 5% do peso corporal. Em torno da 12ª semana de gestação a bile forma-se nas células hepáticas, juntamente com o desenvolvimento simultâneo da vesícula biliar e do ducto biliar, permitindo a drenagem da bile para o tubo digestório anterior.[5]

Anatomia Funcional

Historicamente, o fígado era dividido em lobos direito e esquerdo, determinados pelos ramos das veias porta e hepáticas. Não somente esta descrição era muito simplificada, como também era anatomicamente incorreta em relação ao suprimento sanguíneo hepático. Posteriormente, descrições mais precisas da anatomia lobar do fígado foram desenvolvidas. Em resumo, um plano sem marcações de superfície indo da vesícula biliar ao lado esquerdo da VCI (conhecida como *fissura porta*, ou *linha de Cantlie*) divide o fígado em lobos direito e esquerdo. O lobo direito foi dividido em segmentos anterior e posterior. O lobo esquerdo foi dividido em segmento medial (também conhecido como *lobo quadrado*), localizado à direita do ligamento falciforme e da fissura umbilical, e um segmento lateral estendendo-se para a esquerda. Este sistema, embora anatomicamente mais correto, é somente suficiente para a mobilização do fígado e procedimentos hepáticos simples. Ele não compreende a anatomia segmentar mais intrincada e funcional que é essencial ser compreendida antes de se realizar uma operação hepatobiliar complexa.[1]

A anatomia funcional (Figs. 52-4 e 52-5) do fígado é composta de oito segmentos, cada um suprido por uma única tríade portal (*pedículo*), composta por uma veia porta, uma artéria hepática e um ducto biliar. Estes segmentos são organizados em quatro setores que são separados por cissuras contendo as três principais veias hepáticas. Os quatro setores são organizados em fígado direito e esquerdo (o termo *fígado direito e esquerdo* é preferível ao termo *lobo direito e esquerdo* porque não existe nenhuma marca externa que permita a identificação do fígado direito e esquerdo). Este sistema foi originalmente descrito em 1957, por Goldsmith, Woodburne, bem como por Couinaud, e define a anatomia hepática da forma mais relevante para a operação do fígado.[4] A anatomia funcional é mais frequentemente vista em cortes seccionais mostrados na Figura 52-6.

A cissura principal contém a veia hepática média, que corre em direção anteroposterior da fossa da vesícula biliar até o lado esquerdo da veia cava e divide o fígado em hemifígados direito e esquerdo. A linha da cissura principal também é conhecida como *linha de Cantlie.* O fígado direito é dividido em um setor anterior (segmentos V e VIII) e um posterior (segmentos VI e VII) pela cissura direita, que contém a veia hepática direita. O pedículo portal direito, composto pela artéria hepática direita, a veia porta e o ducto biliar, divide-se em pedículos anterior e posterior direito que suprem os segmentos do setor anterior e posterior.

O fígado esquerdo tem uma fissura visível ao longo de sua superfície inferior, chamada de *fissura umbilical.* O ligamento redondo (contendo o remanescente da veia umbilical) penetra esta fissura. O ligamento falciforme é contíguo à fissura umbilical e ao ligamento redondo. A fissura umbilical *não* é uma cissura,

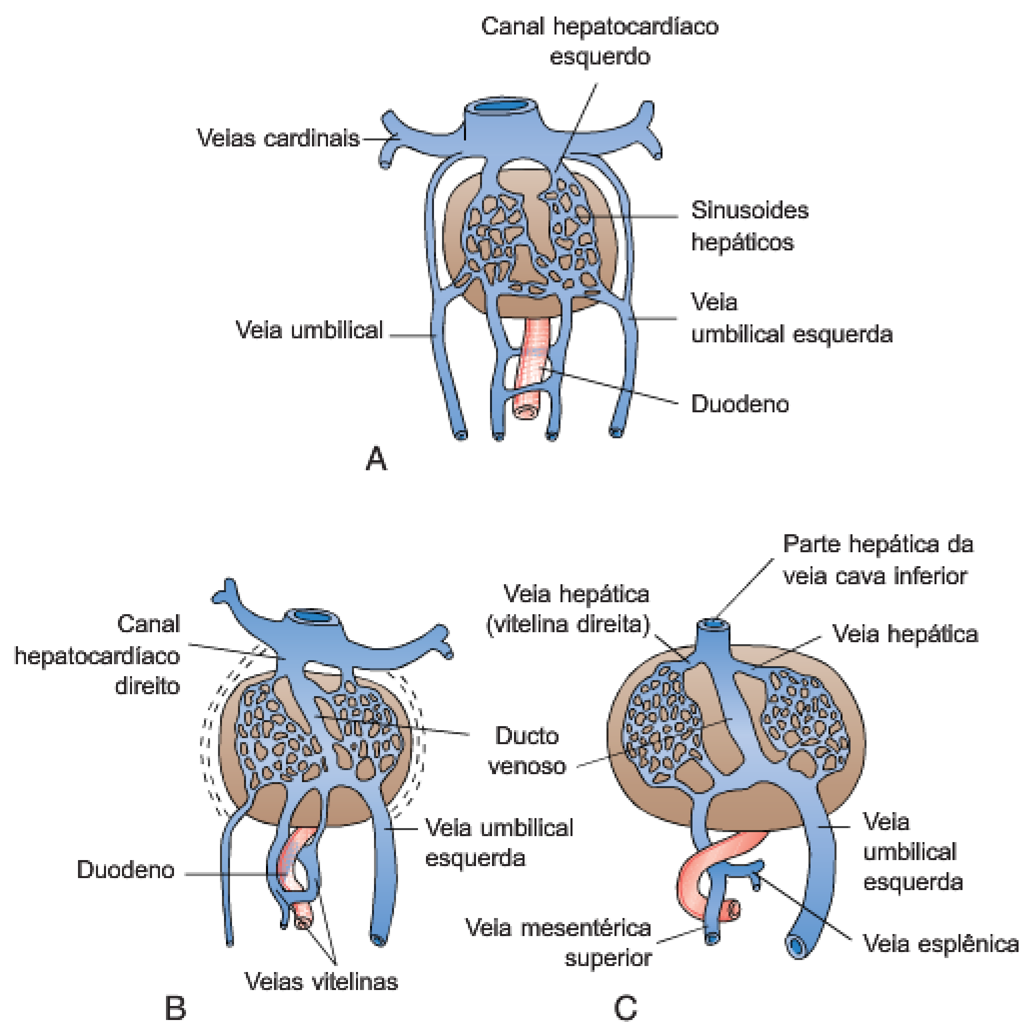


Figura 52-3 **A**, **Desenvolvimento das veias umbilical e vitelínicas de um embrião de 5 semanas. Os sinusoides hepáticos desenvolveram-se, e, embora existam canais que perpassam estes sinusoides, as veias vitelínicas e umbilical estão começando a drenar para eles. B, No segundo mês, as veias vitelínicas drenam diretamente para os sinusoides hepáticos. Os ductos venosos formaram e recebem sangue oxigenado da veia umbilical esquerda, perpassam os sinusoides hepáticos e entra diretamente no canal hepatocardíaco. C, Por volta do terceiro mês, as veias vitelínicas formam o sistema porta (veias esplênica, mesentérica superior e porta). A veia umbilical direita desapareceu, e a veia umbilical esquerda (futuro ligamento redondo) drena para os sinusoides venosos, perpassando os sinusoides hepáticos. Note o desenvolvimento da veia cava inferior e das veias hepáticas.** (De Sadler TW: Langman's Medical Embryology, 5th ed. Baltimore, William & Wilkins, 1985.)

não contém uma veia hepática e, na verdade, contém o pedículo portal esquerdo (tríade contendo a veia porta esquerda, a artéria hepática e o ducto biliar) que corre nesta fissura, dividindo-se para perfundir o fígado esquerdo. A cissura esquerda corre posterior ao ligamento redondo e contém a veia hepática esquerda. O fígado esquerdo divide-se em um setor anterior (segmentos III e IV) e outro posterior (segmento II – o único setor composto de um único segmento) pela cissura esquerda.

No hilo hepático, a tríade portal direita tem um pequeno curso extra-hepático de aproximadamente 1 a 1,5 cm, antes de penetrar no parênquima e ramificar-se nos ramos setoriais anterior e posterior. Diferentemente, a tríade portal esquerda tem um longo curso extra-hepático, de 3 a 4 cm, e corre em linha transversal, pela base do segmento IV, em uma bainha peritoneal que constitui a extremidade superior do omento menor. A tríade portal esquerda que corre pela base do segmento IV, é separada do parênquima hepático por um tecido conjuntivo conhecido como placa hilar (Fig. 52-7). A continuação da tríade portal esquerda corre anterior e inferiormente na fissura umbilical e dá ramos aos segmentos II, III e IV.

O lobo caudado (segmento I) é a porção dorsal do fígado, envolve a VCI com sua superfície posterior e localiza-se posteriormente à tríade portal esquerda, na parte inferior, e às veias hepáticas média e esquerda, na parte superior. A massa principal do lobo caudado fica à esquerda da VCI mas, na parte inferior, ela passa entre a VCI e a tríade portal esquerda e funde-se ao fígado direito (segmentos VI e VII). Esta parte do lobo caudado é conhecida como a porção direita ou processo caudado. A porção esquerda do lobo caudado localiza-se na bolsa omental menor e é coberta na parte anterior pelo ligamento gastro-hepático (omento menor) que a separa dos segmentos II e III na parte anterior. O ligamento gastro-hepático prende-se ao ligamento venoso (remanescente do seio venoso) ao longo da borda esquerda da tríade portal esquerda (Fig. 52-8).

O influxo vascular e a drenagem biliar para o lobo caudado provêm dos sistemas direito e esquerdo. O lado direito do caudado (processo caudado), em grande parte, obtém o suprimento venoso portal da veia porta direita, ou da bifurcação da veia porta principal, enquanto a porção esquerda do caudado tem o seu influxo venoso portal da veia porta esquerda. Em geral, o suprimento arterial e a drenagem biliar da porção direita ocorrem através do sistema setorial posterior direito, e o da porção esquerda dá-se através dos principais vasos esquerdos. A drenagem venosa hepática do caudado é única através de múltiplas pequenas veias diretamente para a VCI.

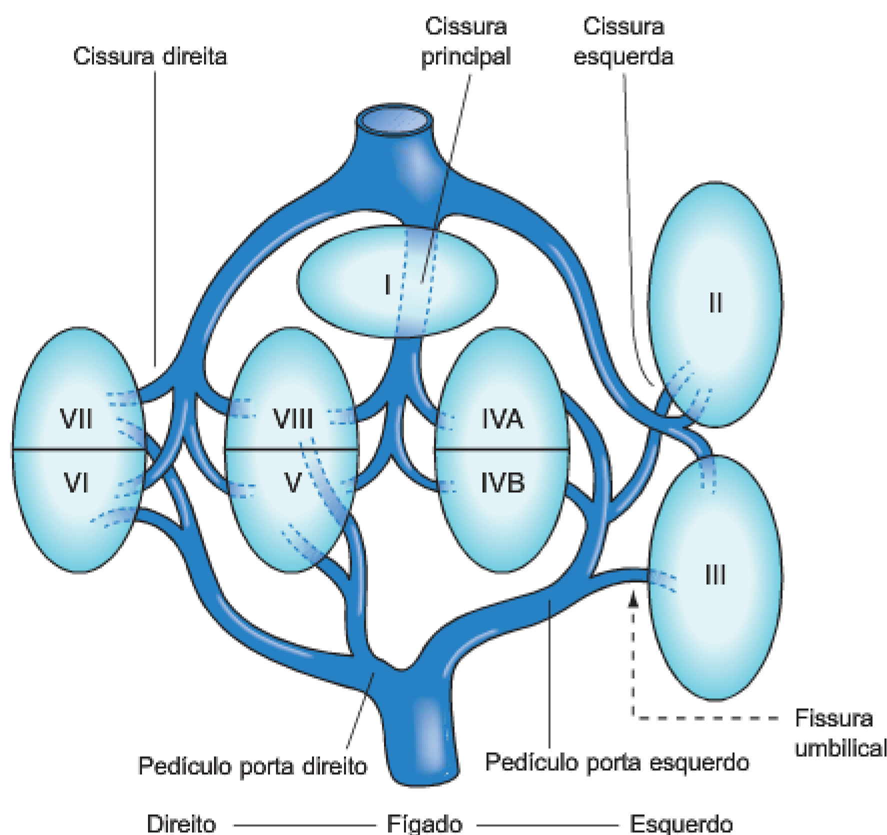


Figura 52-4 Demonstração esquemática da anatomia segmentar do fígado. Cada segmento recebe seu próprio pedículo portal (tríade formada por veia porta, artéria hepática e ducto biliar). Os oito segmentos estão ilustrados e os quatro setores, divididos pelas três veias hepáticas principais que correm nos sulcos, são mostrados. A fissura umbilical (não uma cissura) contém o pedículo portal esquerdo. (De Blumgart LH, Hann LE: Surgical and radiologic anatomy of the liver and biliary tract. In Blumgart LH, Fong Y [eds]: Surgery of the Liver and Biliary Tract. London, WB Saunders, 2000, pp. 3-34.)

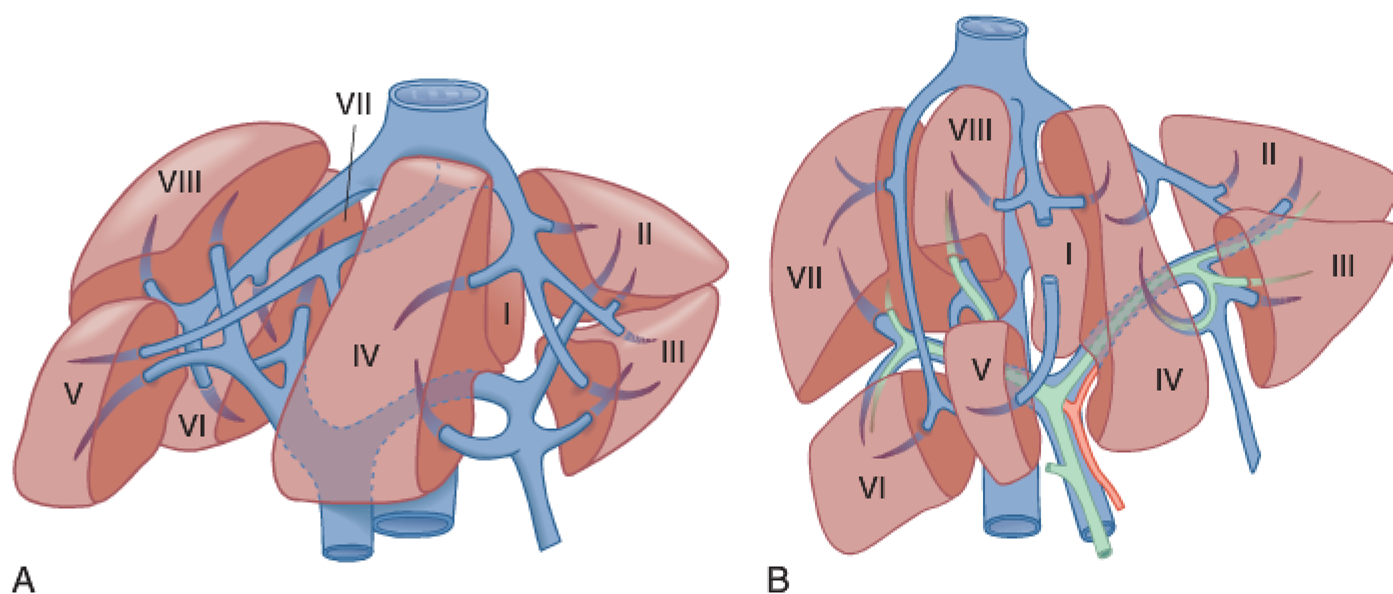
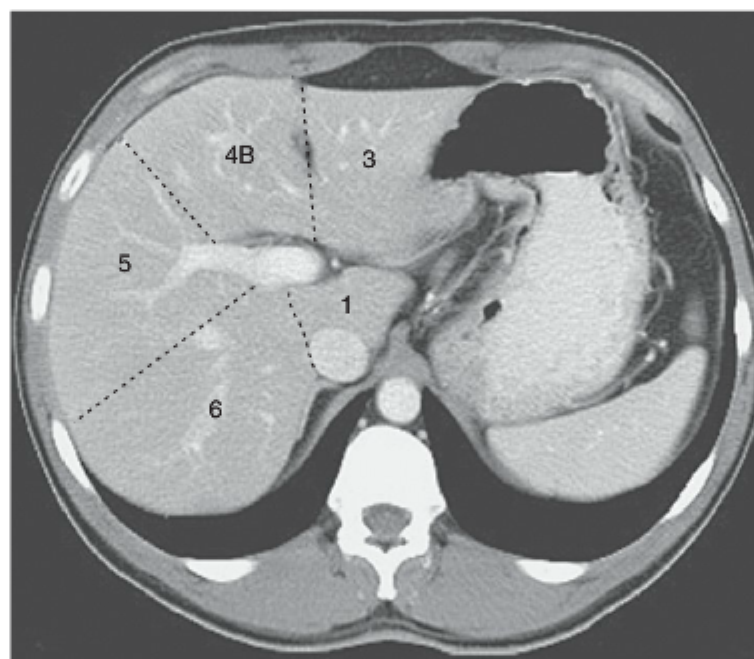


Figura 52-5 Anatomia segmentar do fígado como vista em laparotomia na posição anatômica (A) e na posição *ex vivo* (B). (De Blumgart LH, Hann LE: Surgical and radiologic anatomy of the liver and biliary tract. In Blumgart LH, Fong Y [eds]: Surgery of the Liver and Biliary Tract. London, WB Saunders, 2000, pp. 3-34.)

A borda posterior do lado esquerdo do caudado termina em um componente fibroso que se prende ao pilar direito do diafragma e também caminha, posteriormente, atrás da VCI e liga-se ao segmento VII do fígado direito. Em até 50% dos casos, este componente fibroso é composto parcial ou completamente de parênquima hepático, podendo envolver completamente a VCI. Esta importante estrutura é conhecida como o *ligamento da VCI* e é importante quando separamos o fígado direito ou o lobo caudado da veia cava inferior.

Raramente, encontram-se variações anatômicas no fígado. Já foi relatada a ausência completa do fígado esquerdo. Foi descrita uma língua de tecido que se estende para fora da parte



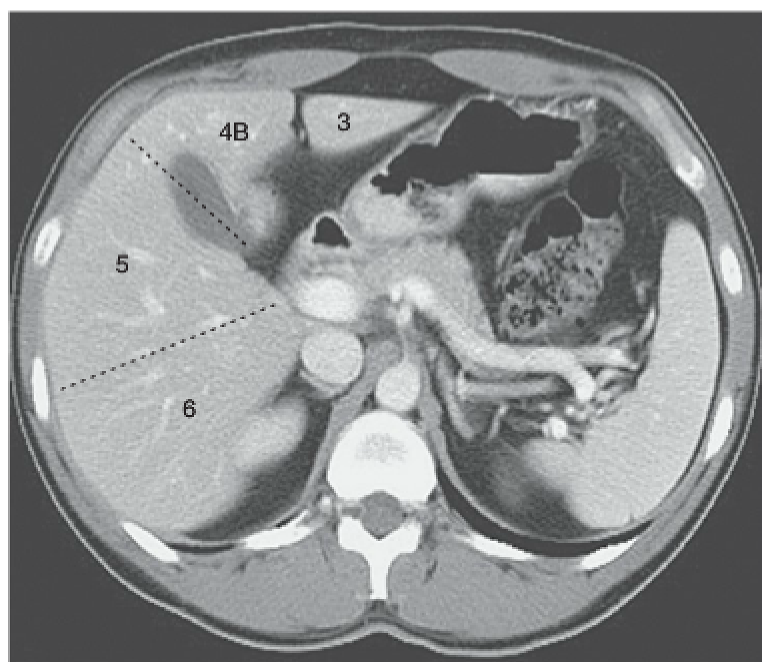


Figura 52-6 Anatomia segmentar do fígado é demonstrada em três níveis nas imagens de TC contrastadas. **A**, No nível das veias hepáticas, o segmento I é visto posteriormente "abraçando" a veia cava. O segmento II é separado do segmento IVA pela veia hepática esquerda. O segmento IVA é separado do segmento VIII pela veia hepática média e o segmento VIII é separado do segmento VII pela veia hepática direita. **B**, No nível da bifurcação da veia porta, o segmento III é visto, já que se fixa inferiormente em sua posição anatômica e é separado do segmento IVB pela fissura umbilical. Observe que o segmento II não é visto neste nível. Ramos terminais da veia hepática média separam o segmento IVB do segmento V, e ramos terminais da veia hepática direita separam o segmento V do segmento VI. Observe que os segmentos IVA, VIII, e VII não são vistos neste nível. Segmento I é visto posterior à veia porta e "envolvendo" a veia cava. **C**, Abaixo da bifurcação portal podem ser vistas as pontas inferiores dos segmentos III e IVB. Os ramos terminais da veia hepática média e a vesícula biliar marcam a separação do segmento IVB do segmento V. Segmentos V e VI são separados pelos ramos distais da veia hepática direita. Observe como o fígado direito localiza-se bem inferior em relação ao fígado esquerdo.

inferior do fígado direito (lobo de Riedel). Foram observados raros casos de fígado supradiafragmático, na ausência de um saco herniário.[4]

Veia Porta

A veia porta fornece cerca de 75% do fluxo sanguíneo hepático e, embora ele seja pós-capilar e extremamente desoxigenado, seu grande volume fornece 50% a 70% da oxigenação do fígado. A falta de válvulas no sistema venoso portal gera um sistema que pode acomodar um alto fluxo de baixa pressão devido à baixa resistência, e permite a medida da pressão venosa portal em qualquer lugar do sistema.

A veia porta forma-se atrás do colo do pâncreas, na confluência da veia mesentérica superior e da veia esplênica, na altura da segunda vértebra lombar. O comprimento da veia porta principal varia de 5,5 a 8 cm, e o seu diâmetro, em geral, é em torno de 1 cm. Em posição cefálica à sua formação, atrás do colo do pâncreas, a veia porta passa atrás da primeira porção do duodeno e no interior do ligamento hepatoduodenal, onde corre na margem direita do omento menor, geralmente atrás do ducto biliar e da artéria hepática.

A veia porta divide-se nos ramos principais direito e esquerdo no hilo hepático. O ramo esquerdo da veia porta corre em sentido transversal ao longo da base do segmento IV e para dentro da fissura umbilical, onde emite os ramos para os segmentos II e III e somente após emite ramo para o segmento IV. A veia porta esquerda também emite os ramos posteriores para o lado esquerdo do lobo caudado. A veia porta direita tem um pequeno curso extra-hepático e penetra no parênquima hepático, onde se divide em ramos setoriais anterior e posterior. Eventualmente estes ramos setoriais podem ser extra-hepáticos; saindo da veia porta principal antes da sua bifurcação. Em geral há um pequeno ramo da veia porta direita, ou na bifurcação da veia porta principal, que sai posteriormente para suprir o processo caudado[4] (Fig. 52-9).

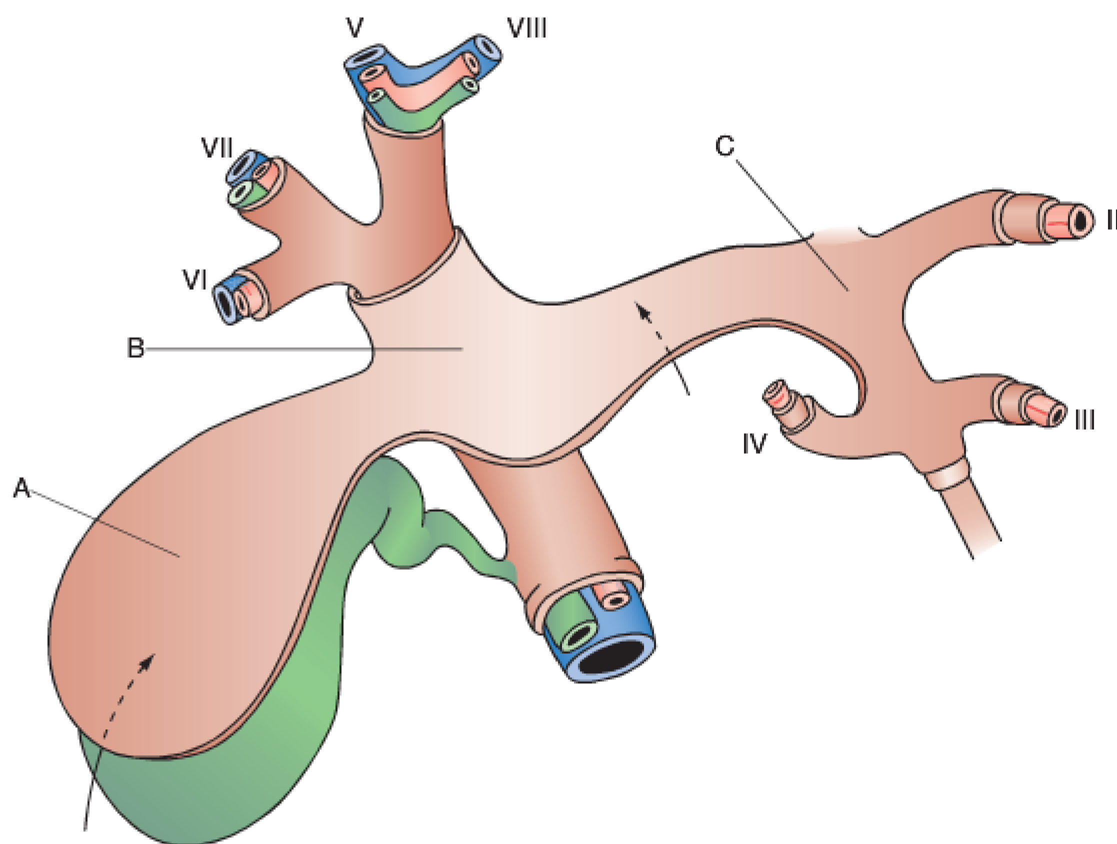


Figura 52-7 O sistema de placas está ilustrado. A, A placa cística entre a vesícula biliar e o fígado. B, A placa hilar na confluência biliar na base do segmento IV. C, A placa umbilical acima da porção umbilical da veia porta. As *setas* mostram o plano de dissecção da placa cística para colecistectomia e a placa hilar para exposição da confluência do ducto hepático e o ducto hepático principal esquerdo. (De Blumgart LH, Hann LE: Surgical and radiologic anatomy of the liver and biliary tract. In Blumgart LH, Fong Y [eds.]: Surgery of the Liver and Biliary Tract. London, WB Saunders, 2000, pp. 3-34.)

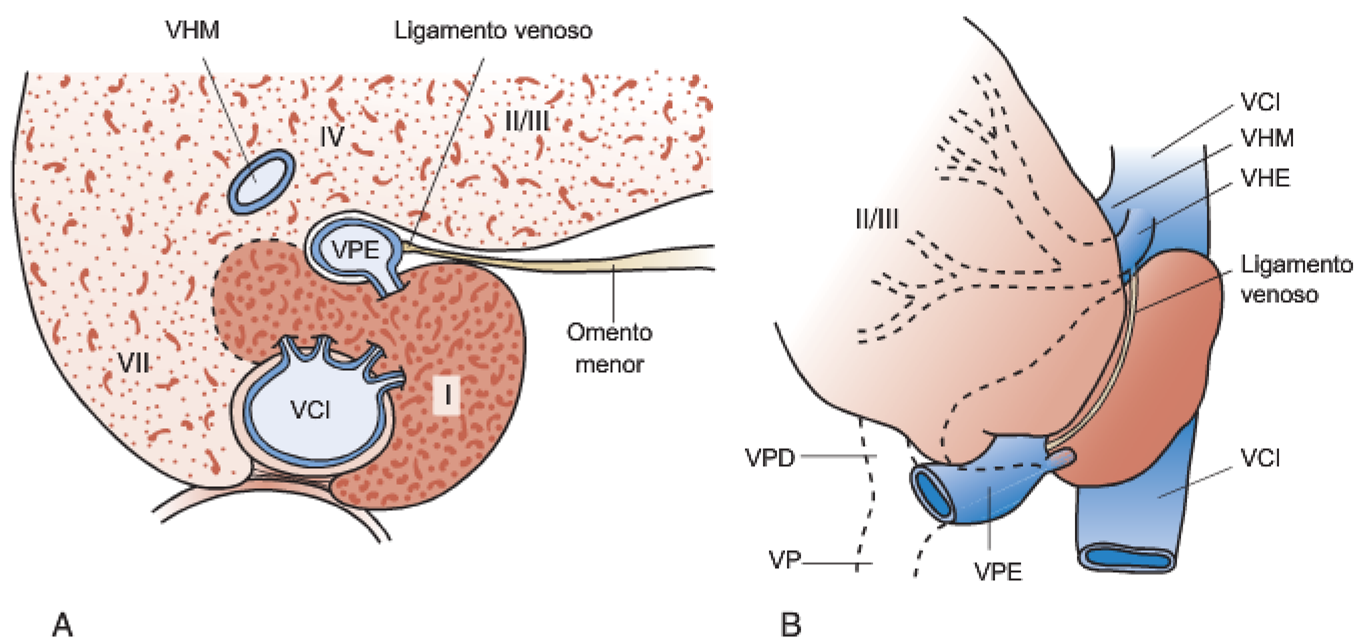


Figura 52-8 A anatomia do lobo caudado (segmento I) é mostrada. **A,** Visto em corte transversal, a maior parte do caudado está à esquerda da veia cava inferior (VCI) e localiza-se posterior ao omento menor, que separa o caudado dos segmentos II e III. A terminação do omento menor no ligamento venoso é demonstrada. O caudado cursa para a direita, insinuando-se entre a VCI e a veia porta esquerda (VPE), onde ele se une ao fígado direito. Observe a proximidade da veia hepática média (VHM) com estas estruturas. **B,** Segmentos II e III foram rodados para a direita do paciente, expondo o lado esquerdo do caudado. VHE, veia hepática esquerda; VP, veia porta. (De Blumgart LH, Hann LE: Surgical and radiologic anatomy of the liver and biliary tract. In Blumgart LH, Fong Y [eds.]: Surgery of the Liver and Biliary Tract. London, WB Saunders, 2000, pp. 3-34.)

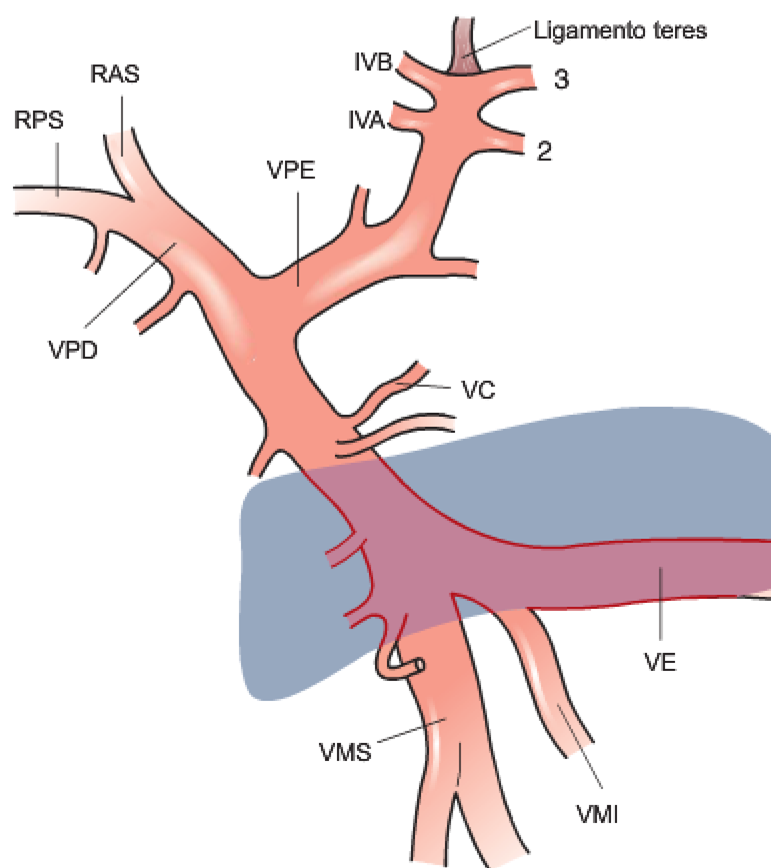


Figura 52-9 **A anatomia da veia porta é demonstrada. A veia mesentérica superior (VMS) une-se à veia esplênica (VE) posterior ao colo do pâncreas (*sombreado*) para formar a veia porta. Observe a entrada da veia mesentérica inferior (VMI) na veia esplênica — o arranjo anatômico mais comum. Em seu trajeto superior na borda do omento menor posterior ao ducto biliar comum e à artéria hepática, a veia porta recebe efluente venoso da veia coronária (VC). No hilo hepático, a veia porta bifurca-se em uma veia porta direita maior e uma veia porta esquerda menor. A veia porta esquerda corre transversalmente na base do segmento IV e entra na fissura umbilical para suprir os segmentos do fígado esquerdo. Logo antes da fissura umbilical, a veia porta esquerda (VPE) geralmente dá origem a um ramo considerável para o lobo caudado. A veia porta direita (VPD) entra no parênquima hepático e divide-se em um ramo setorial anterior direito (SAD) e setorial posterior direito (SPD). Ela também dá origem a um ramo posterior para o lado direito do lobo caudado/processo caudado.** (De Blumgart LH, Hann LE: Surgical and radiologic anatomy of the liver and biliary tract. In Blumgart LH, Fong Y [eds.]: Surgery of the Liver and Biliary Tract. London, WB Saunders, 2000, pp. 3-34.)

Existem várias conexões entre o sistema venoso portal e o sistema venoso sistêmico. Sob condições de alta pressão venosa portal, estas conexões portossistêmicas podem dilatar-se devido ao fluxo colateral. Este conceito é revisto com mais detalhes no Capítulo 53, mas as colaterais portossistêmicas mais importantes estão listadas abaixo:

1. Veias submucosas do estômago proximal e esôfago distal, que recebem o fluxo portal das veias gástricas curtas e da veia gástrica esquerda e podem resultar em varizes com potencial para hemorragia digestiva.
2. Veias da parede abdominal e umbilical que são recanalizadas pelo fluxo proveniente da veia umbilical no ligamento redondo, resultando no sinal da cabeça de medusa.
3. Plexo hemorroidário superior, que recebe o fluxo portal das tributárias da veia mesentérica inferior, podendo gerar grandes hemorroidas.
4. Outras comunicações retroperitoniais que produzem colaterais que podem tornar perigosas algumas operações abdominais.

A anatomia da veia porta e seus ramos é relativamente constante e tem muito menos variação do que os sistemas arterial e biliar hepáticos. A veia porta quase nunca é encontrada anterior ao colo do pâncreas e do duodeno. A entrada da veia porta diretamente na veia cava já foi descrita. Muito raramente uma veia pulmonar pode entrar na veia porta. Por último, pode haver ausência congênita do ramo esquerdo da veia porta, e neste caso o ramo direito segue através do fígado direito e perifericamente curva-se para suprir o fígado esquerdo.[4]

Artéria Hepática

A artéria hepática, representando alto fluxo arterial sistêmico oxigenado, fornece cerca de 25% do fluxo total de sangue hepático e 30% a 50% de sua oxigenação. Pequenas artérias periepáticas, oriundas das artérias frênica inferior e gastroduodenal também suprem o fígado. Estes vasos são fontes importantes de fluxo sanguíneo colateral, no caso de oclusão do influxo arterial hepático principal. No caso de ligadura da artéria hepática esquerda ou direita, as colaterais intra-hepáticas quase que imediatamente fornecem o fluxo sanguíneo nutriente.

A descrição anatômica mais comum do suprimento arterial e da árvore biliar só está presente em cerca de 60% dos casos (Fig. 52-10). O tronco celíaco nasce diretamente da aorta, logo abaixo do hiato aórtico do diafragma e dá origem a três ramos: artéria esplênica, artéria gástrica esquerda e artéria hepática comum. A artéria hepática comum passa adiante e para a direita junto à borda superior do pâncreas e vai para o lado direito do omento menor, onde ascende em direção ao hilo hepático, anteriormente à veia porta e à esquerda do ducto biliar. Do ponto em que a artéria hepática comum começa a se dirigir para cima em direção ao hilo hepático, ela dá origem a artéria gastroduodenal, seguida pela artéria supraduodenal e depois pela artéria gástrica direita. A artéria hepática comum após a origem da artéria gastroduodenal é chamada de *artéria hepática própria* e divide-se em ramos direito e esquerdo no hilo hepático. A artéria hepática esquerda dirige-se, verticalmente, em direção à fissura umbilical para suprir os segmentos I, II e III. A artéria hepática esquerda pode dar origem ao ramo da artéria hepática média que se dirige para o lado direito da fissura umbilical e supre o segmento IV. A artéria hepática direita geralmente dirige-se, posteriormente, ao ducto biliar hepático comum e entra no triângulo de Calot (delimitado pelo ducto cístico, o ducto hepático comum e a borda do fígado), onde dá origem à artéria cística, que irriga a vesícula biliar, e depois entra no parênquima do lobo direito.

Ao contrário da anatomia da veia porta, a anatomia da artéria hepática é extremamente variável (Fig. 52-11). Um vaso acessório pode ser descrito como uma origem aberrante de um ramo que é um acréscimo ao padrão de ramificação normal. Um vaso anômalo é descrito como uma origem aberrante de um ramo que substitui a ausência do ramo normal. Frequentemente a artéria hepática origina-se no tronco celíaco, mas ramos ou até todo o sistema arterial hepático podem se originar da artéria mesentérica superior (AMS). As artérias hepáticas direita e esquerda podem também se originar separadamente no tronco celíaco. Artérias hepáticas direitas substitutas ou acessórias originam-se da AMS e estão presentes em cerca de 10% a 20% das vezes.

Neste caso, o vaso substituto ou acessório passa atrás da cabeça do pâncreas, posteriormente, à veia porta no espaço porto caval. A artéria hepática direita, em seu padrão normal de ramificação, também pode correr anterior ao ducto hepático comum. Uma artéria hepática esquerda substituta ou acessória

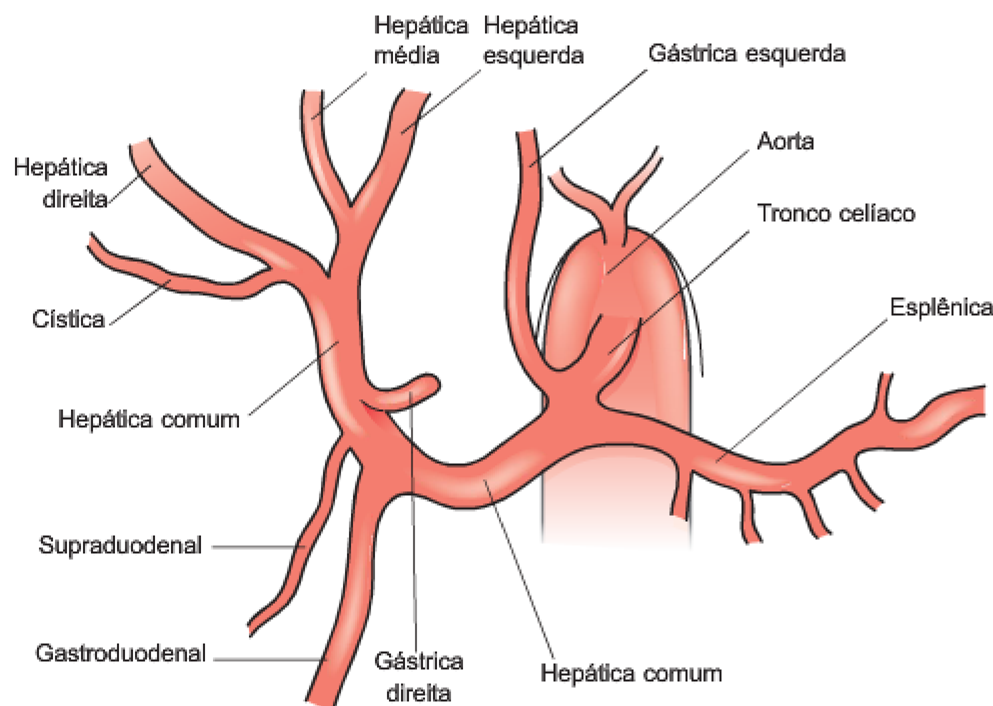


Figura 52-10 **A anatomia mais comum do tronco celíaco e sistema arterial hepático é demonstrada. O tronco celíaco, logo abaixo do hiato diafragmático, trifurca-se em artérias esplênica, gástrica esquerda e hepática comum. A artéria hepática comum dirige-se para a direita e volta-se, superiormente, em direção ao hilo. No ponto desta volta, a artéria gastroduodenal se origina e a artéria hepática própria é formada. A artéria hepática própria dá origem às artérias hepáticas direita e esquerda no hilo. Observe a artéria hepática média originando-se da artéria hepática esquerda proximal, que segue para suprir o segmento IV. A artéria cística mais comumente tem origem na artéria hepática direita dentro do triângulo de Calot.** (De Blumgart LH, Hann LE: Surgical and radiologic anatomy of the liver and biliary tract. In Blumgart LH, Fong Y [eds.]: Surgery of the Liver and Biliary Tract. London, WB Saunders, 2000, pp. 3-34.)

está presente em 7% a 18% das vezes, originando-se da artéria gástrica esquerda, correnndo no interior do omento menor em direção à fissura umbilical. Outras variações importantes incluem a origem da artéria gastroduodenal, a qual foi encontrada originando-se da artéria hepática direita e, às vezes, duplicada. A anatomia da artéria cística também é bastante variável, e o conhecimento destas variações é de especial importância na execução da colecistectomia (Fig. 52-12). Uma artéria cística acessória pode se originar da artéria hepática própria ou da artéria gastroduodenal, onde ela corre anterior ao ducto biliar. A artéria cística pode se originar em qualquer lugar da artéria hepática própria, da artéria gastroduodenal ou diretamente do tronco celíaco. Estas artérias císticas variantes podem correr anteriormente ao ducto biliar e não estão, necessariamente, presentes no triângulo de Calot. Todas estas variações na anatomia arterial hepática têm uma grande importância durante a ressecção hepática ou na execução de procedimentos de radiologia intervencionista.[4]

Veias Hepáticas

As três maiores veias hepáticas drenam da superfície posterior e superior do fígado diretamente para a VCI (Figs. 52-4, 52-5 e 52-6). A veia hepática direita corre na cissura direita (entre os setores anterior e posterior do fígado direito) e drena a maior parte do fígado direito tendo um curto (1 cm) trajeto extra-hepático no lado direito da VCI. Na maioria das vezes, as veias hepáticas esquerda e média juntam-se dentro do parênquima e entram no lado esquerdo da VCI como um vaso único, embora em alguns casos possam entrar separadamente. A veia hepática esquerda corre na cissura esquerda (entre os segmentos II e III) e drena os segmentos II e III, enquanto a veia hepática média corre na cisura portal (entre o segmento IV e o setor anterior do fígado direito), drenando o segmento IV e parte do setor anterior do fígado direito. A veia umbilical (veia adicional) corre embaixo do ligamento falciforme, entre as veias esquerda e média, e costuma ser ramo da veia hepática esquerda. Vários ramos venosos pequenos drenam posteriormente, diretamente para a VCI e, em geral, podemos encontrar uma veia hepática D acessória inferior, que pode ser de um calibre considerável. Há com frequência uma tributária venosa a partir do caudado que drena superiormente para a veia hepática esquerda.[4]

Sistema Biliar

Os ductos biliares intra-hepáticos são ramos terminais dos principais ramos ductais hepáticos direito e esquerdo que invaginam a cápsula de Glisson no hilo, juntamente com a veia porta correspondente e os ramos arteriais hepáticos que formam a tríade portal coberta por peritônio. Juntamente com esta tríade portal intra-hepática, os ramos ductais biliares geralmente são superiores à veia porta, enquanto os ramos arteriais hepáticos correm inferiormente. O ducto hepático esquerdo drena os segmentos II, III e IV, que constituem o fígado esquerdo. Os ramos ductais do fígado esquerdo juntam-se para formar o ducto principal esquerdo junto à fissura umbilical, onde, em sua base, ele corre em sentido transversal, em direção à base do segmento IV para se juntar ao ducto hepático direito no hilo. Em sua porção transversal o ducto hepático esquerdo drena um dos três pequenos ramos do segmento IV. O ducto hepático direito drena o fígado direito e é formado pela união entre o ducto setorial anterior (que drena os segmentos V e VIII) e o ducto setorial posterior (que drena os segmentos VI e VII). O ducto setorial posterior corre na direção horizontal e posterior, enquanto o ducto setorial anterior corre verticalmente. O ducto hepático direito principal bifurca-se bem acima do ramo D da veia porta. O ducto hepático direito, que é bem curto, encontra o ducto hepático

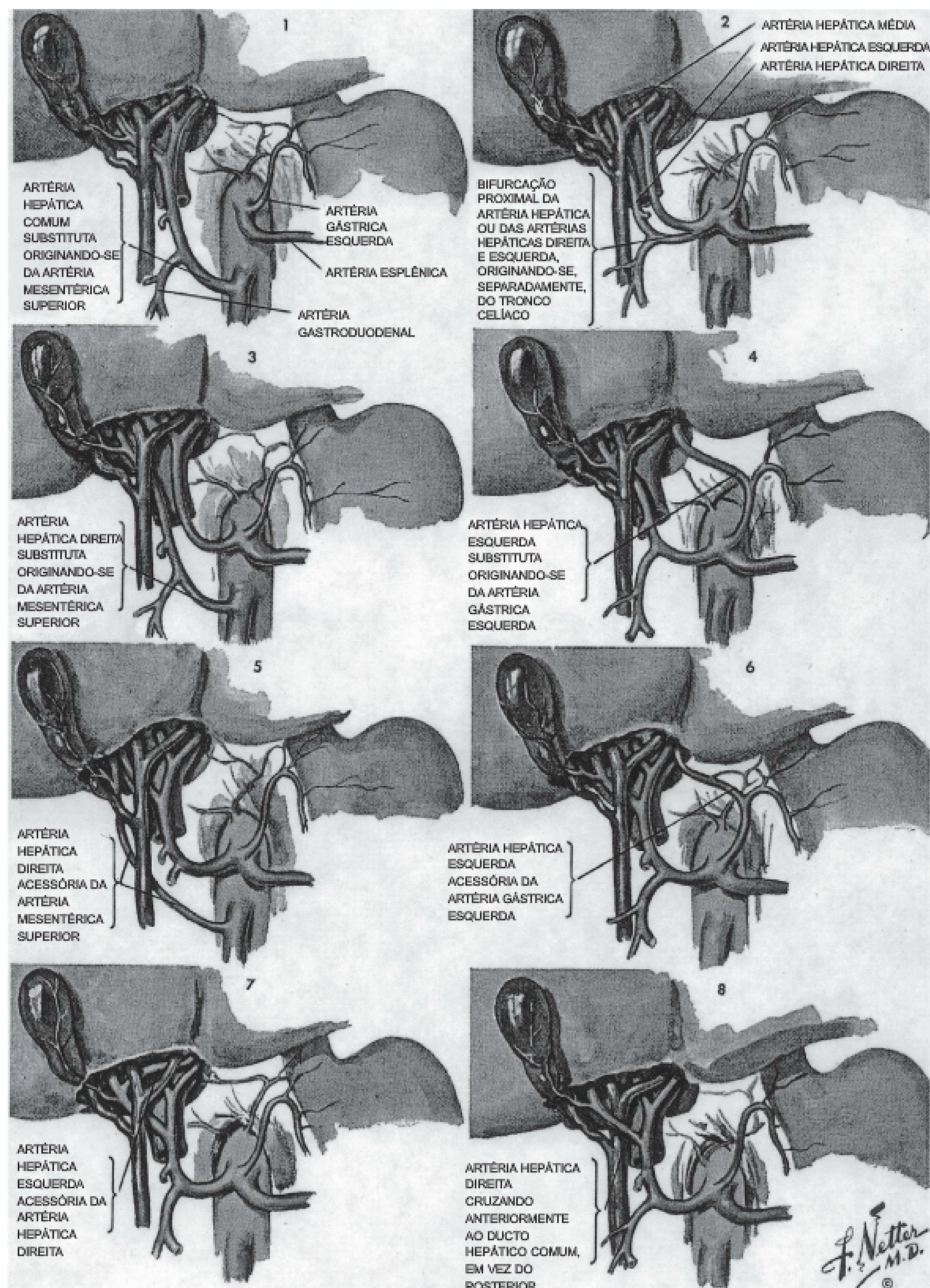


Figura 52-11 **A anatomia variável da artéria hepática é demonstrada. A artéria hepática comum pode se originar da artéria mesentérica superior, e não no tronco celíaco. Uma artéria hepática substituta ou acessória origina-se da artéria mesentérica superior e corre posterior à cabeça do pâncreas, para a direita da veia porta e atrás do ducto biliar comum, no interior do hilo. Uma artéria hepática esquerda substituta ou acessória origina-se da artéria gástrica esquerda e corre através do omento menor na fissura umbilical.** (De Netter FH: Liver, biliary tract and pancreas. In Netter FH: The Netter Collection of Medical Ilustrations. Teterboro, NJ, ICON Learning Systems, 2.001.)

esquerdo (mais longo), formando uma confluência anterior ao ramo D da veia porta, constituindo o ducto hepático comum. O lobo caudado (segmento I) tem a sua própria drenagem biliar, que costuma ocorrer através dos sistemas direito e esquerdo, embora em até 15% dos casos a drenagem se realize somente através do sistema esquerdo, e em 5% somente através do sistema direito.[4]

O ducto hepático comum tem direção inferior e, abaixo da implantação do ducto cístico, é denominado *ducto biliar comum ou colédoco.* O colédoco corre no lado direito do liga-

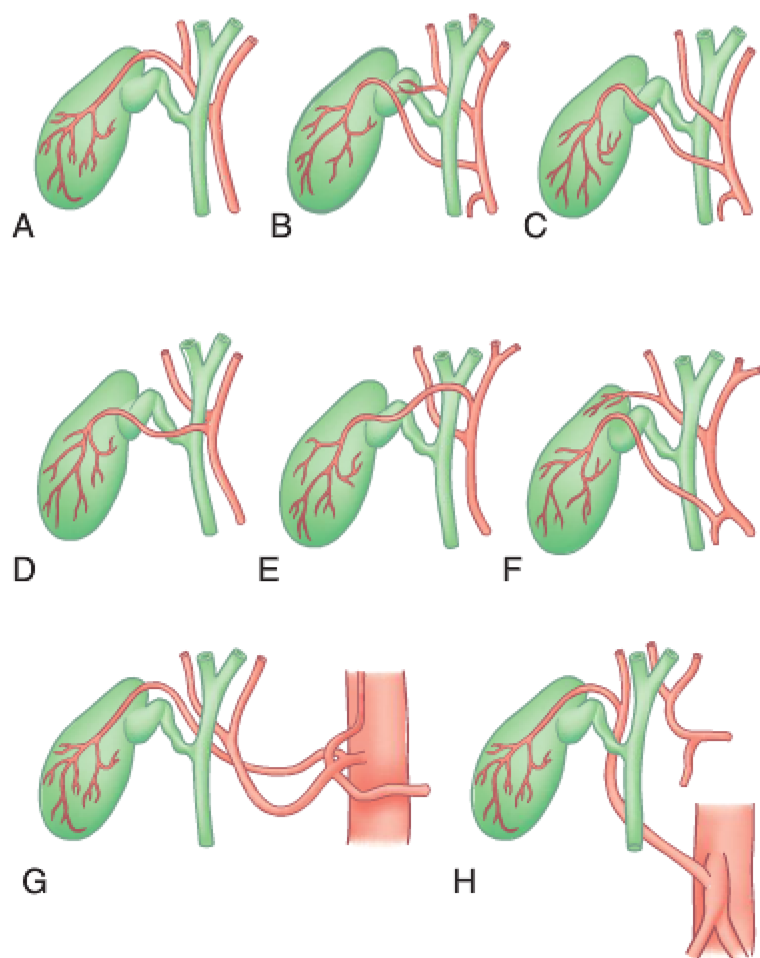


Figura 52-12 **Variações na antomia da artéria cística são demonstradas. A, Anatomia mais comum. B, Artéria cística dupla — uma originada da artéria hepática própria. C, Origem da artéria hepática própria e cursando anterior ao ducto biliar. D, Originando-se da artéria hepática direita e cursando anterior ao ducto biliar. E, Originando-se da artéria hepática esquerda e cursando anterior ao ducto biliar. F, Originando-se da artéria gastroduodenal. G, Originando-se do tronco celíaco. H, Originando-se de uma artéria hepática direita acessória.** (De Blumgart LH, Hann LE: Surgical and radiologic anatomy of the liver and biliary tract. In Blumgart LH, Fong Y [eds.]: Surgery of the Liver and Biliary Tract. London, WB Saunders, 2000, pp. 3-34.)

mento hepatoduodenal (borda livre do omento menor) à direita da artéria hepática e anterior à veia porta. O colédoco continua inferiormente (em geral, 10 a 15 cm de comprimento e 6 mm de diâmetro) atrás da primeira porção do duodeno e por dentro da cabeça do pâncreas, em direção inferior e levemente à direita. O colédoco distal intrapancreático junta-se com o ducto pancreático principal (Wirsung) formando ou não um canal comum e entra na segunda porção do duodeno através da papila duodenal maior de Vater. Na junção coledocoduodenal, um aparelho muscular complicado, conhecido como *esfíncter de Oddi*, regula o fluxo biliar e previne o refluxo de conteúdos duodenais para a árvore biliar. Este esfíncter é composto por partes: o esfíncter coledociano, um músculo circular que serve para regular o fluxo biliar e o esvaziamento da vesícula biliar; o esfíncter pancreático, presente em níveis variáveis e cerca o ducto pancreático intraduodenal; e o esfíncter ampolar, formado por fibras musculares longitudinais e que serve para prevenir o refluxo duodenal.[4]

A vesícula biliar é um reservatório localizado na superfície inferior dos segmentos IV e V do fígado e, em geral, faz uma impressão nesta superfície. Uma camada peritoneal cobre a maior parte da vesícula biliar, exceto a porção aderente ao fígado. Onde a vesícula biliar é aderente ao fígado, existe uma camada de tecido conjuntivo fibroso, conhecida como *placa cística*, que é uma extensão da placa hilar (Fig. 52-7). Com tamanhos variados, mas normalmente com cerca de 10 cm de comprimento e 3 a 5 cm de largura, a vesícula biliar é composta de um fundo, corpo, infundíbulo e cólon, que, por fim, continua como ducto cístico. Em geral o fundo projeta-se abaixo da borda do fígado anteriormente e, quando dobrado sobre si mesmo, é definido como um "*barrete frígio*". Continuando na direção do ducto biliar, o corpo da vesícula biliar costuma se localizar bem próximo da segunda porção do duodeno e do cólon transverso. O infundíbulo (ou bolsa de Hartmann) está suspenso para frente ao longo da borda livre do omento menor e pode recobrir o ducto cístico. A porção da vesícula biliar entre o infundíbulo e o ducto cístico é conhecida como colo. O ducto cístico é variável em seu comprimento, seu curso e sua inserção na via biliar principal. A primeira porção do ducto cístico em geral é tortuosa e contém duplicações mucosas conhecidas como *pregas espirais* (*Heister*) que regulam o preenchimento e esvaziamento da vesícula biliar. Normalmente o ducto cístico se junta ao ducto hepático para formar o ducto biliar comum ou colédoco.[4]

O conhecimento das múltiplas e frequentes variações na anatomia da árvore biliar é imprescindível para a realização de procedimentos hepatobiliares. São comuns as anomalias da confluência ductal hepática e anatomia normal descrita acima está presente em cerca de 2/3 dos casos. As anomalias mais comuns da confluência biliar incluem as variações na inserção dos ductos setoriais direitos (mais comumente o ducto setorial posterior). A confluência pode ser uma trifurcação do ducto setorial anterior direito, do ducto setorial posterior direito e dos ductos hepáticos esquerdos. Cada um dos ductos setoriais direitos pode drenar no ducto hepático esquerdo, no ducto hepático comum, no ducto cístico e raramente na vesícula biliar (Fig. 52-13). As anomalias da vesícula biliar são raras. A agenesia da vesícula biliar, a vesícula bilobular com dois ductos ou um único ducto, septações e o divertículo congênito da vesícula biliar foram todos descritos. As anomalias da posição da vesícula biliar são mais comuns e incluem uma posição intra-hepática ou, mais raramente, pode aparecer no lado esquerdo do fígado. A vesícula biliar também pode ter um longo mesentério que pode predispor à torção. A posição e a entrada do ducto cístico no sistema ductal principal são variáveis. Os ductos císticos duplos drenando uma vesícula biliar unilocular e a drenagem nos ramos de ductos hepáticos já foram registrados. Geralmente o ducto cístico se junta ao ducto hepático comum em um determinado ângulo, mas ele pode correr paralelo e entrar nele de maneira mais distal. Na última situação, o ducto cístico pode se fundir ao ducto hepático, ao longo do seu curso paralelo, pelo tecido conjuntivo interposto. O ducto cístico também pode seguir um curso espiral anterior ou posteriormente e entrar no lado esquerdo do ducto hepático. Por último, o ducto cístico pode ser muito curto, ou até ausente[4] (Fig. 52-14).

O ducto biliar infra-hilar e supraduodenal são predominantemente supridos por dois vasos axiais que seguem na posição de 3 e 9 horas. Os vasos têm origem nas artérias pancreaticoduodenal superior, hepática direita, cística, gastroduodenal e retroduodenal. Estimou-se que apenas 2% do suprimento arterial para esta porção do ducto biliar é segmentar e deriva diretamente da artéria hepática comum. O ducto biliar e sua bifurcação no hilo obtêm seu suprimento arterial de uma rica rede de múltiplos pequenos ramos dos vasos ao redor. Da mesma forma, o ducto biliar retropancreático obtém seu suprimento arterial da artéria retroduodenal, que fornece uma rica rede de múltiplos pequenos ramos[4] (Fig. 52-15). A drenagem venosa do ducto biliar assemelha-se ao suprimento

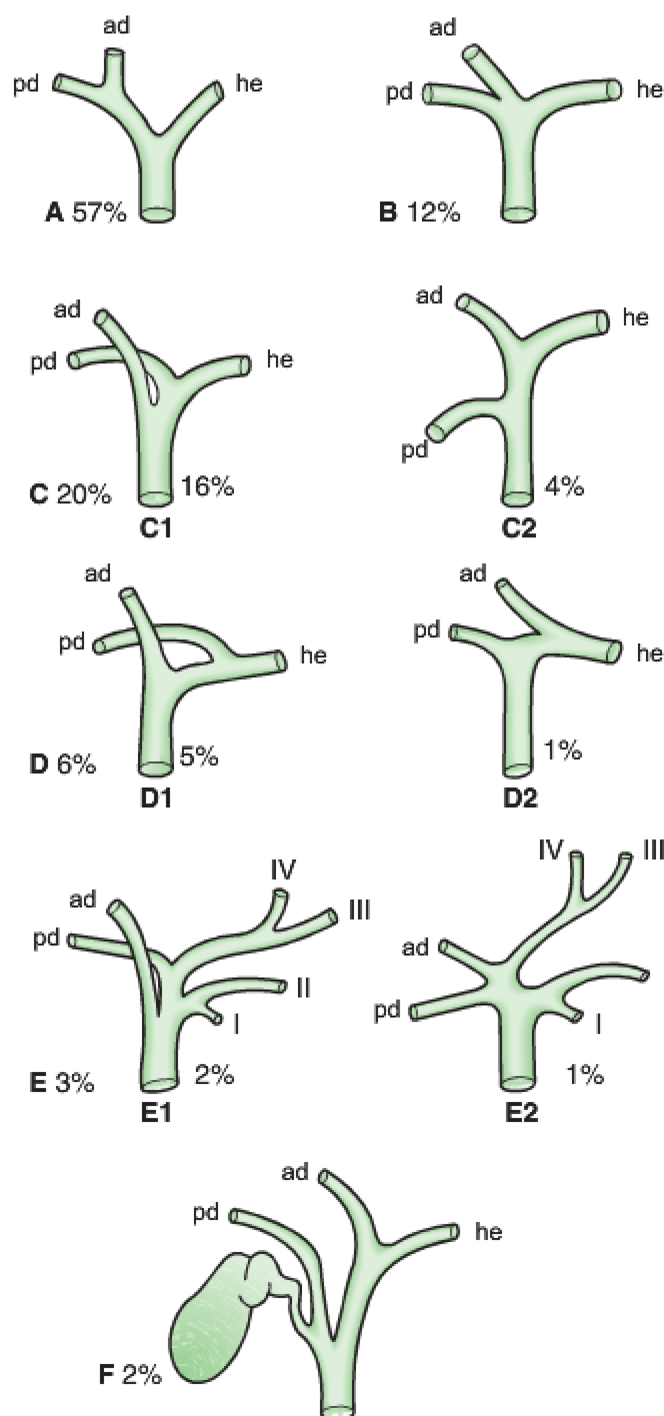


Figura 52-13 **Variações da confluência do ducto hepático. A, Anatomia mais comum. B, Trifurcação na confluência. C, Um dos ductos setoriais à direita drena para o ducto hepático comum. D, Um dos ductos setoriais à direita drena para o ducto hepático esquerdo. E, Ausência da confluência do ducto hepático. F, Ausência de ducto hepático direito e drenagem do ducto setorial posterior direito (pd) para o ducto cístico. ad, ducto setorial anterior direito; he, ducto hepático esquerdo.** (De Blumgart LH, Hann LE: Surgical and radiologic anatomy of the liver and biliary tract. In Blumgart LH, Fong Y [eds.]: Surgery of the Liver and Biliary Tract. London, WB Saunders, 2000, pp. 3-34.)

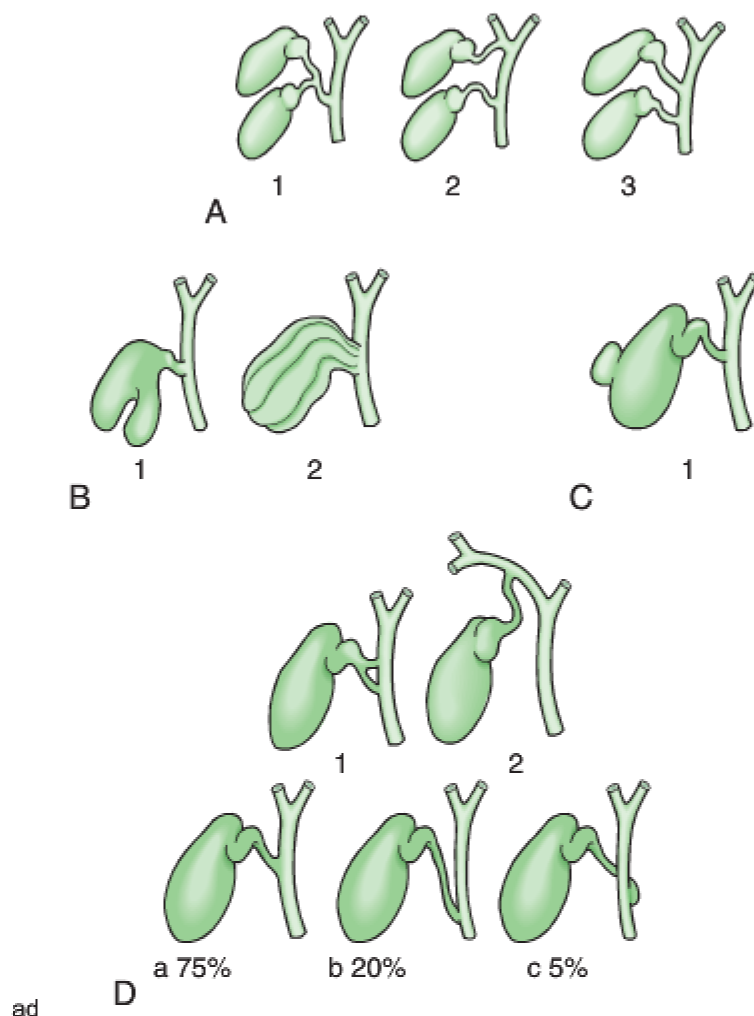


Figura 52-14 **Variações na anatomia da vesícula biliar e ducto cístico. A, Vesícula biliar bilobada. B, Septações da vesícula biliar. C, Divertículo da vesícula biliar. D, Variações na anatomia do ducto cístico. Os três tipos de união do ducto cístico e ducto hepático comum estão ilustrados.** (De Blumgart LH, Hann LE: Surgical and radiologic anatomy of the liver and biliary tract. In Blumgart LH, Fong Y [eds.]: Surgery of the Liver and Biliary Tract. London, WB Saunders, 2000, pp. 3-34.)

arterial e drena para o sistema venoso portal. A drenagem venosa da vesícula biliar escoa para as veias que drenam o ducto biliar e não flui diretamente para a veia porta.

Nervos

A inervação do fígado e do trato biliar ocorre por fibras simpáticas originárias de T7 até T10 e das fibras parassimpáticas de ambos os nervos vagos. As fibras simpáticas passam através dos gânglios celíacos, liberando as fibras pós-ganglionares para o fígado e os ductos biliares. O gânglio celíaco do lado direito e o nervo vago direito formam um plexo de nervos hepáticos anteriores que acompanham a artéria hepática. O gânglio celíaco do lado esquerdo e o nervo vago esquerdo formam um plexo hepático posterior que corre posterior ao ducto biliar e a veia porta. As artérias hepáticas são supridas pelas fibras simpáticas, enquanto a vesícula biliar e os ductos biliares extra-hepáticos recebem a inervação das fibras simpáticas e parassimpáticas. A importância clínica destes nervos ainda não é bem compreendida. A dor que advém da distensão aguda do fígado (e, assim, da sua cápsula) é dirigida ao ombro direito, em razão de inervação da cápsula a partir do nervo frênico.

Linfáticos

Grande parte da drenagem dos linfonodos do fígado é para o ligamento hepatoduodenal. Deste ponto a drenagem linfática geralmente continua junto à artéria hepática para os linfonodos celíacos, e daí para a cisterna quilosa. A drenagem linfática também pode seguir as veias hepáticas para os linfonodos na área da VCI supra-hepática e através do hiato diafragmático. Em geral

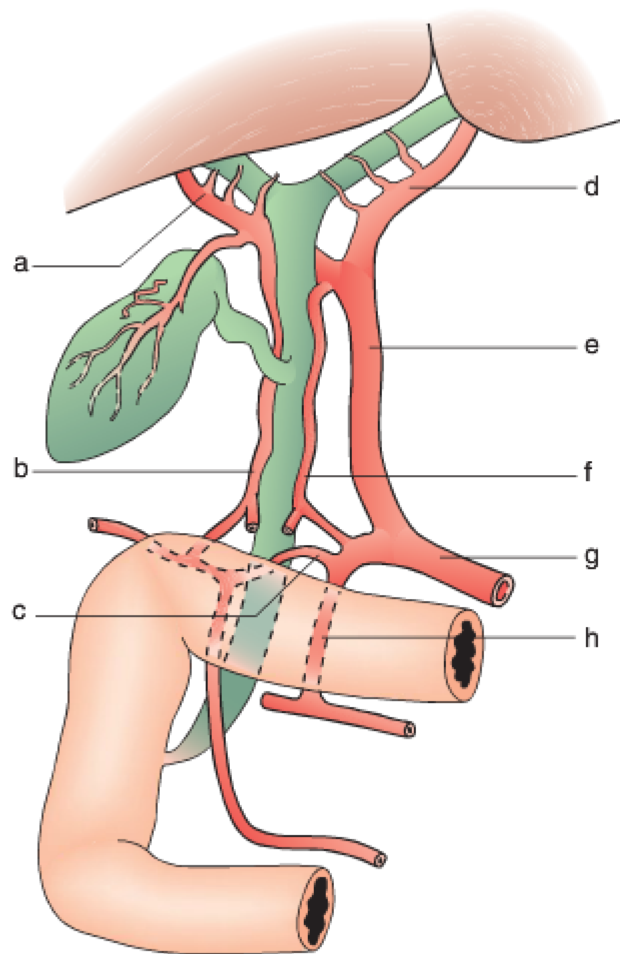


Figura 52-15 O suprimento sanguíneo para o ducto biliar comum e ducto hepático comum está ilustrado. a, Artéria hepática direita; b, artéria 9:00; c, artéria retroduodenal; d, artéria hepática esquerda; e, artéria hepática própria; f, artéria 3:00; g, artéria hepática comum; h, artéria gastroduodenal. (De Blumgart LH, Hann LE: Surgical and radiologic anatomy of the liver and biliary tract. In Blumgart LH, Fong Y [eds.]: Surgery of the Liver and Biliary Tract. London, WB Saunders, 2000, pp. 3-34.)

a drenagem linfática da vesícula biliar e da maior parte do trato biliar extra-hepático escoa para os linfonodos do ligamento hepatoduodenal. Esta drenagem também pode acompanhar a artéria hepática para os linfonodos celíacos, mas pode, também, correr para os linfonodos, atrás da cabeça do pâncreas ou no sulco interaortocaval.

Anatomia Microscópica

Unidade Funcional do Fígado

A organização do parênquima hepático nas unidades funcionais microscópicas tem sido descrita de várias maneiras e é conhecida como *ácino* ou *lóbulo* (Fig. 52-16). A primeira definição disso foi feita por Rappaport e, mais recentemente, foi modificada por Matsumoto e Kawakami.[6] Um lóbulo consta de uma vênula hepática central terminal rodeada por 4 a 6 tríades portais terminais, formando uma unidade poligonal. Esta unidade é forrada na sua periferia por ramos da tríade portal terminal. Entre as tríades portais terminais e a vênula hepática central, os hepatócitos são arrumados em placas, na espessura de uma célula, rodeada em cada um dos lados pelo endotélio e sinusoides cheios de sangue. O sangue flui pela tríade porta terminal através dos sinusoides para a vênula hepática terminal. A bile é formada nos hepatócitos e escoada nos canalículos terminais que se formam nas paredes laterais do hepatócito intercelular e, por último, coalesce nos ductos biliares e flui em direção às tríades portais. Esta unidade hepática funcional constitui a base estrutural para as muitas funções secretoras e metabólicas do fígado.

Entre a tríade portal terminal e a vênula hepática central existem três zonas que se diferenciam em sua composição enzimática, exposição aos nutrientes e ao sangue oxigenado. Embora haja divergências sobre a forma dessas zonas e seu relacionamento com a unidade lobular básica, em geral, as zonas 1 a 3 vão da tríade portal terminal em direção à vênula hepática central. A zona 1, conhecida como zona periportal, é exposta a um ambiente rico em nutrientes e oxigênio. As zonas 2 (zona intermediária) e 3 (zona perivenular) são expostas a ambientes menos ricos em oxigênio e nutrientes. As células das várias zonas diferem-se enzimaticamente e respondem de modo diverso à exposição a toxinas e à hipoxia. Esta disposição anatômica também explica o fenômeno da necrose centrolobular decorrente da hipotensão, com a zona 3 sendo a mais suscetível à diminuição da oferta de oxigênio.[7]

Microcirculação Hepática

Os vasos portais terminais suprem diretamente os sinusoides estabelecendo um constante, porém, mínimo fluxo dentro deste sistema de baixo volume. Os ramos arteriais hepáticos terminais tanto escoam dentro dos sinusoides como criam um plexo de vasos ao redor dos pequenos ductos biliares terminais, fornecendo nutrientes. Os ramos arteriais fornecem aos sinusoides um fluxo pulsátil, de baixo volume, que melhora o fluxo nos sinosoides. Os fluxos da veia porta e arterial variam inversamente nos sinusoides e podem ser compensatórios. É provável que o controle local do fluxo sanguíneo nos sinusoides dependa dos esfíncteres arteriolares, bem como da contração do alinhamento sinusoidal pelas células estreladas e endoteliais. O fluxo sanguíneo através dos sinusoides escoa diretamente para as vênulas hepáticas terminais, no centro de um lóbulo funcional.[8]

Os sinusoides do lóbulo hepático alinhados pelo endotélio, compõem a unidade funcional do fígado, onde o fluxo aferente do sangue é exposto ao parênquima funcional hepático antes de escoar para as vênulas hepáticas (Fig. 52-17). Os sinusoides hepáticos têm 7 a 15 μm de largura, mas podem aumentar cerca de 10 vezes seu tamanho produzindo um sistema de baixa resistência e baixa pressão (em geral, 2 a 3 mmHg). As células endoteliais sinusoidais são responsáveis por 15% a 20% do número total de células hepáticas. As células endoteliais sinusoidais são separadas dos hepatócitos pelo espaço de Disse, que é um compartimento de fluido extravascular dentro do qual os hepatócitos projetam microvilosidades. Os principais aspectos destas células endoteliais são que elas carecem de junções intercelulares, não têm membrana basal e contêm várias e grandes fenestrações. Esta disposição possibilita o contato máximo entre as membranas do hepatócito e do compartimento de fluido extravascular (espaço de Disse) com o sangue no espaço sinusoidal. Assim, este sistema permite um movimento livre bidirecional de solutos (substâncias de peso molecular alto e baixo) para dentro e para fora dos hepatócitos, promovendo um enorme potencial de filtração. As fenestrações das células endoteliais restringem o movimento das moléculas entre os sinusoides e os hepatócitos e variam em resposta aos mediadores exógenos e endógenos.[7,8]

Outros tipos de células são encontrados junto ao arranjo sinusoidal. As células de Kupffer, oriundas do sistema macrófago-monocítico, são células irregulares em forma de estrela que também margeiam os sinusoides, introduzindo-se entre as

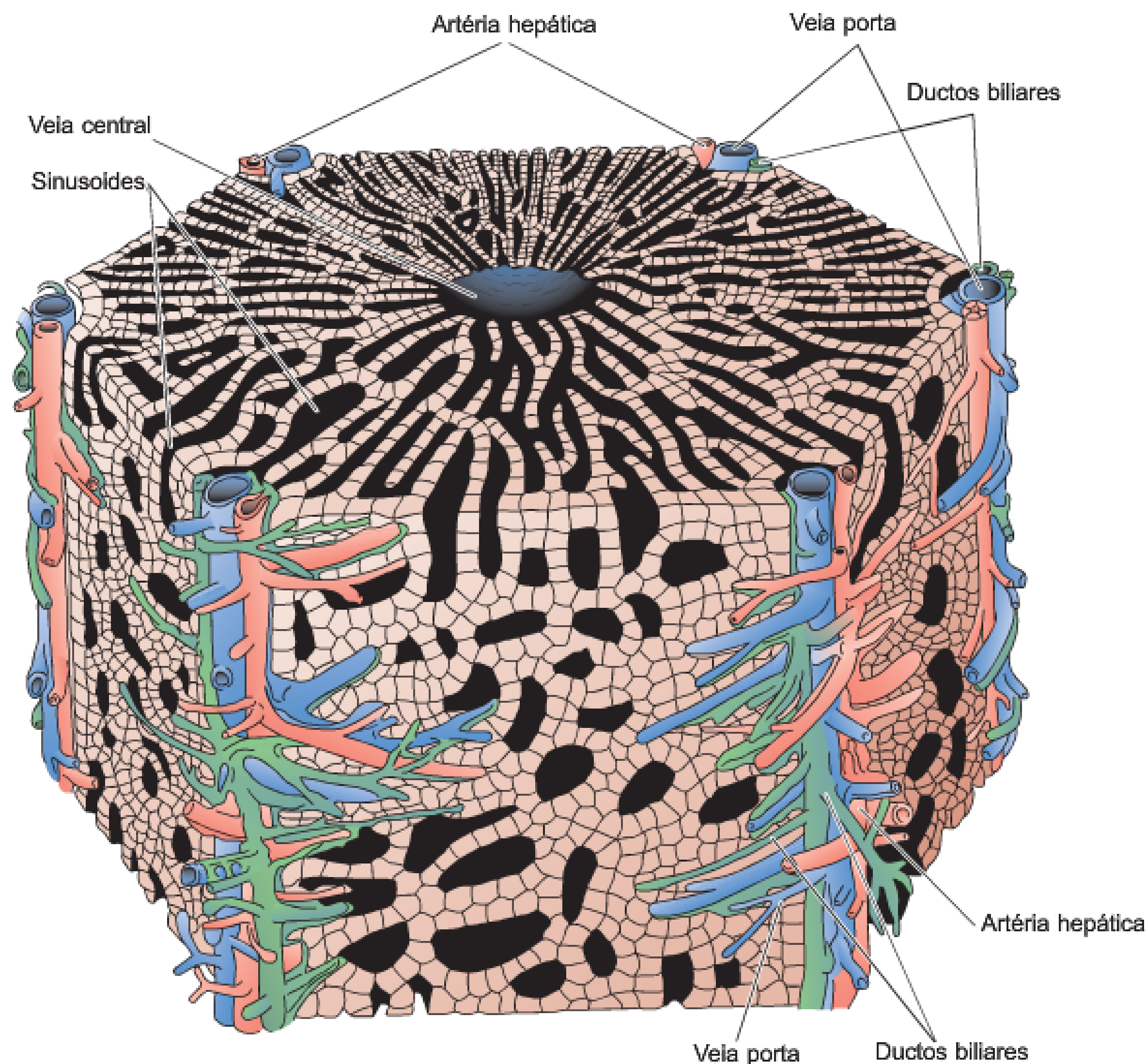


Figura 52-16 **Ilustração esquemática do lóbulo hepático visto como uma unidade poliédrica tridimensional. As tríades portais terminais (artéria hepática, veia porta e ducto biliar) estão em cada canto e dão origem a ramos junto às laterais do lóbulo. Hepatócitos estão em camadas de células únicas com sinusoides em cada extremidade, alinhados radialmente em direção a uma vênula hepática central.** (De Ross MH, Reith EJ, Romrell LJ: The liver. In Ross RH, Reith EJ, Romrell LJ: Histology: A Text and Atlas. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989, pp. 471-478.)

células endoteliais. As células de Kupffer são fagocíticas, podem migrar dos sinusoides para áreas lesadas e desempenham um papel importante no aprisionamento de substâncias estranhas e na inicialização de uma reação inflamatória. Importantes antígenos classe II do complexo de histocompatibilidade são expressos nas células de Kupffer, mas não fazem uma apresentação antigênica eficiente como fazem os macrófagos em outros locais do corpo. Outras células linfoides existem no parênquima hepático, como as células de defesa naturais e as células T (CD4 e CD8) que fornecem imunidade inata ao fígado. As células estreladas hepáticas (também conhecidas como células *Ito ou lipócitos*) são células com alto conteúdo em lipídeo (responsável pela sua identificação fenotípica) encontradas no espaço de Disse. Elas têm processos dendríticos que se comunicam com as microvilosidades dos hepatócitos e também se enrolam nas células endoteliais. A principal função destas células estreladas parece ser o armazenamento de vitamina A e a síntese de colágeno extracelular. Em estados inflamatórios hepáticos agudos e crônicos, estas células são ativadas para um estado do tipo miofibroblasto, que está associado a alterações morfológicas, contratilidade celular, diminuição de vitamina A intracelular e à produção de colágeno extracelular. As células estreladas parecem desempenhar um papel fundamental no desenvolvimento e na progressão da fibrose hepática.

Hepatócito

O hepatócito é uma célula complexa e multifuncional responsável por até 60% da massa celular e 80% da massa citoplasmática do fígado (Fig. 52-17). Morfologicamente, o hepatócito é poliédrico com um núcleo esférico central. Conforme já mencionado, os hepatócitos são dispostos em placas de camadas celulares únicas, forradas em cada lado por sinusoides cheios de sangue. Todo hepatócito tem contato com hepatócitos adjacentes, com o espaço biliar (canalículo biliar) e o espaço sinusoidal, permitindo a sua ampla gama de funções. Dentre as muitas funções essenciais desempenhadas pelo hepatócito estão a captação, o armazenamento e a liberação de nutrientes; a síntese de múltiplas proteínas plasmáticas, ácidos graxos, glicose e lipídeos; produção e secreção de bile (digestão de gorduras da dieta); e a degradação e inativação de toxinas.

A membrana plasmática do hepatócito organiza-se em três domínios específicos. A membrana sinusoidal é exposta ao espaço de Disse e tem múltiplas microvilosidades que fornecem uma superfície especializada no transporte ativo de substâncias entre o sangue e o hepatócito. O domínio lateral existe entre os hepatócitos vizinhos e contém as *gap junctions* que sustentam a comunicação intercelular. A membrana canalicular é um tubo contendo microvilosidades, formado por dois hepatócitos lado a lado. Esses canículos biliares são obliterados por zônulas

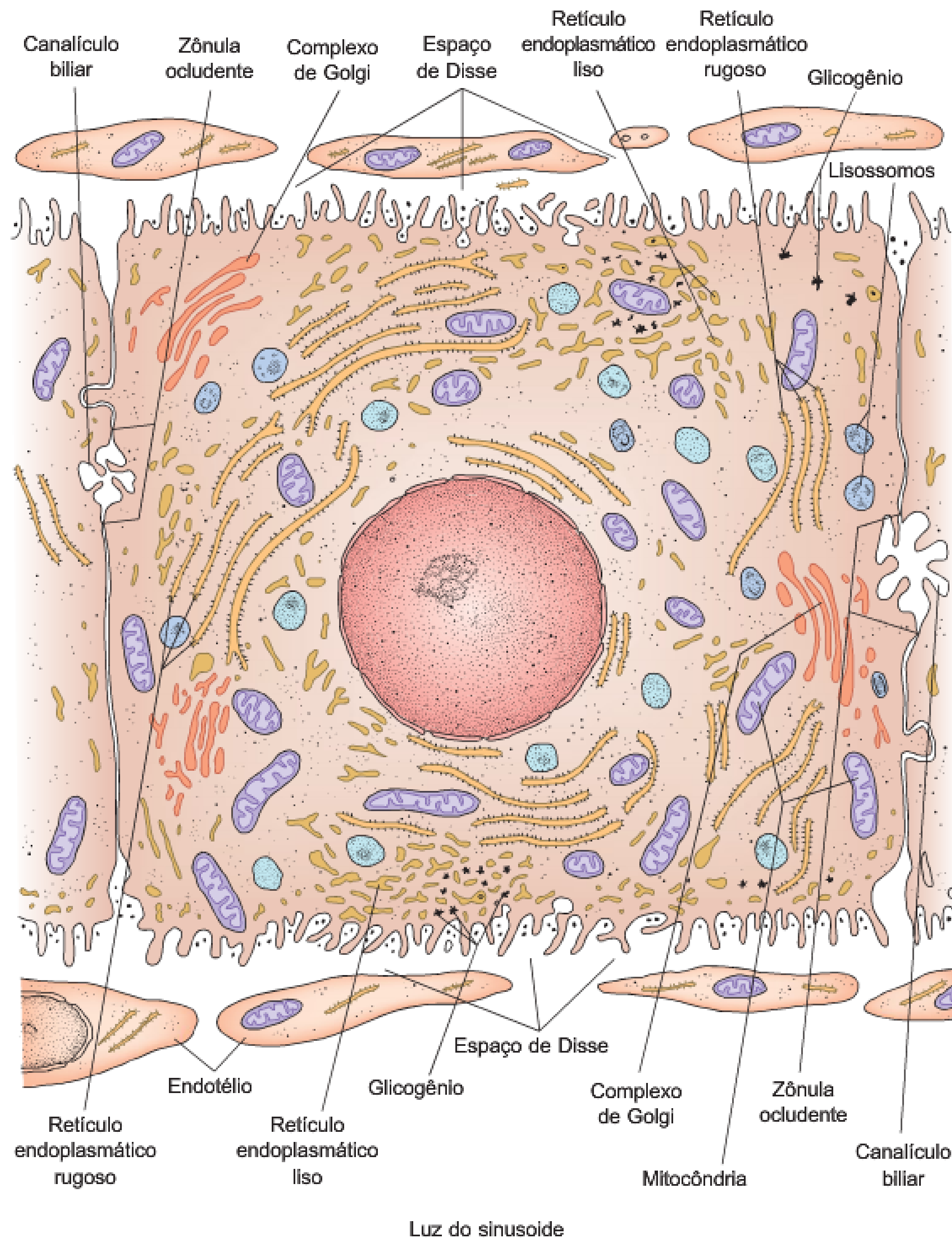


Figura 52-17 Ilustração de um hepatócito. Organelas intracelulares estão demonstradas. Os sinusoides revestidos de endotélio nos dois lados da célula são observados. Entre os microvilos da membrana plasmática do hepatócito e os sinusoides, o espaço de líquido extracelular de Disse é demonstrado. Junto à membrana plasmática intercelular lateral, canalículos biliares são formados pelas células em aposição onde os microvilos se estendem aos canalículos. Imaginando a célula em três dimensões, os canalículos biliares formam um anel ao redor de cada hepatócito. (De Ross MH, Reith EJ, Romrell LJ: The liver. In Ross RH, Reith EJ, Romrell LJ: Histology: A Text and Atlas. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989, pp. 471-478.)

ocludentes (junções íntimas), que impedem o escape da bile. O canalículo biliar forma um anel ao redor do hepatócito e drena para pequenos ductos biliares, conhecidos como *canais de Herring* que, por último, escoam em um ducto biliar na tríade portal. A membrana canalicular contém sistemas de transporte ativo dependentes da adenosina trifostato (ATP) que possibilitam aos solutos serem secretados na membrana canalicular mesmo contra elevados gradientes de concentração.[7]

O hepatócito é uma das células mais diversificadas e metabolicamente ativas no corpo, e isso se reflete em sua abundância de organelas. Existem 1.000 mitocôndrias por hepatócito, ocupando 20% do volume celular. As mitocôndrias geram energia (ATP) através da fosforilação oxidativa e produzem a energia para as necessidades metabólicas do hepatócito. As mitocôndrias do hepatócito também são essenciais para a oxidação do ácido graxo. Um sistema extenso de complexos de membrana interconectados compostos de retículo endoplasmático liso e rugoso e complexo de Golgi formam o que se chama de fração microssômica do hepatócito. Estes complexos têm uma gama variada de funções, incluindo a síntese de proteínas secretórias

e estruturais, metabolismo de lipídeos e glicose, produção e metabolismo do colesterol, glicolisação de proteínas secretórias, formação e secreção de bile e metabolismo de drogas. Os lisossomos são vesículas de membrana única intracelular que contêm uma quantidade de enzimas e armazenam e degradam substâncias exógenas e endógenas.[6,7] O anticorpo monoclonal HepPar-1 (hepatócito parafina-1) identifica um antígeno único na mitocôndria do hepatócito e é amplamente utilizado para identificar hepatócitos ou neoplasias hepatocelulares.

Função

A disposição anatômica singular do fígado, já descrita aqui, produz uma paisagem extraordinária sobre a qual as funções múltiplas centrais e críticas deste órgão podem ser executadas. O fígado é o centro da homeostasia metabólica. Ele serve como sítio regulador para o metabolismo da energia, coordenando a captação, o processamento e a distribuição de nutrientes e seus produtos energéticos. O fígado também sintetiza um grande número de proteínas, enzimas e vitaminas que participam de uma gama extremamente ampla de funções orgânicas. Por último, o fígado desintoxica e elimina muitas substâncias exógenas e endógenas, agindo como um grande filtro do corpo humano. As seções que se seguem resumem esta ampla gama de funções.

Energia

O fígado é o principal intermediário entre as fontes dietéticas de energia e os tecidos extra-hepáticos que requerem esta energia. A natureza crítica e central do fígado na regulação do metabolismo energético do corpo é evidenciada pelo fato de que, embora seja responsável por apenas 4% do peso corporal, o fígado consome cerca de 28% do fluxo sanguíneo corporal total e 20% do aporte de oxigênio. O fígado também gasta cerca de 20% do total de quilocalorias usadas por todo o corpo.

Através da circulação portal, o fígado recebe os subprodutos dietéticos que são selecionados, metabolizados e distribuídos para a circulação sistêmica. Também desempenha um papel importante na regulação das fontes sistêmicas de energia, como ácidos graxos e glicerol dos tecidos adiposos, lactato, piruvato e certos aminoácidos do músculo esquelético. As duas maiores fontes de energia que o fígado libera na circulação extra-hepática são a glicose e o acetoacetato. A glicose origina-se da glicogenólise do glicogênio armazenado e da gliconeogênese do lactato, piruvato, glicerol, propionato e alanina. O acetoacetato origina-se da oxidação dos ácidos graxos. Os lipídeos de acúmulo, como os triacilgliceróis e os fosfolipídeos são sintetizados e armazenados como lipoproteínas também pelo fígado, podendo ser devolvidos à circulação sistêmica para os tecidos periféricos. Estas funções complexas e essenciais são reguladas por hormônios, pelo estado nutricional geral do organismo e pelas necessidades dos tecidos que obrigatoriamente necessitam de glicose.[9]

Heterogeneidade Funcional

Para aumentar a complexidade metabólica do fígado, os hepatócitos variam em sua função, dependendo de sua localização dentro do lóbulo funcional. Esta heterogeneidade funcional dos hepatócitos está anatomicamente relacionada com a sua localização dentro das três zonas do lóbulo e está especialmente relacionada com a distância a partir da tríade portal. As células localizadas na zona periportal (zona 1) estão expostas à alta concentração de substrato e a captação de oxigênio e os solutos são maiores. Uma função importante dos hepatócitos é sua habilidade de mudar sua funcionalidade metabólica e serem recrutados para realizar funções específicas sob várias condições fisiológicas independente da localização anatômica. Os sinusoides também variam de acordo com a forma e a função. Os sinusoides na zona periportal são mais estreitos e mais tortuosos, facilitando a maior captação de substrato pelo hepatócito nesta área. Ao contrário, os sinusoides na zona 3 (perivenosos) têm fenestrações maiores, permitindo a captação de moléculas maiores.

O conjunto enzimático, as proteínas da membrana plasmática e a ultraestrutura também são heterogêneas entre a população hepatocítica. A variabilidade da proteína celular também ocorre com base na localização do hepatócito dentro do lóbulo. A captação e liberação de glicose, a formação da bile e a síntese de albumina e fibrinogênio acontecem na zona periportal, enquanto o catabolismo da glicose, o metabolismo xenobiótico, e a síntese de α1-antitripsina e α-fetoproteína (AFP) ocorrem na zona perivenosa. Outro exemplo da heterogeneidade enzimática conforme as zonas lobulares é a localização das enzimas cíclicas de ureia na zona 3 adjacente à veia hepática terminal. A heterogeneidade do hepatócito funcional e sua relação anatômica com a unidade lobular é responsável pelos padrões de danos decorrentes das lesões metabólicas ou fisiológicas no fígado.[8]

Fluxo Sanguíneo

O suprimento de sangue para o fígado é duplo e vem da veia porta e da artéria hepática. A veia porta fornece cerca de 75% do fluxo sanguíneo para o fígado, que é pobre em oxigênio porém rico em nutrientes. A artéria hepática fornece os 25% restantes de fluxo sanguíneo, rico em oxigênio, representando o fluxo arterial sistêmico. O grande volume de fluxo da veia porta é responsável por 50% a 70% da oxigenação que chega no fígado. No geral, o fluxo sanguíneo hepático representa cerca de um quarto do débito cardíaco, demonstrando o seu papel fundamental no metabolismo de todo o corpo. O fluxo sanguíneo hepático diminui durante a prática de exercícios e aumenta após a ingestão de alimento (carboidratos têm o maior efeito estimulador do fluxo sanguíneo hepático). A pressão arterial hepática é semelhante a pressão arterial sistêmica e normalmente a pressão portal é de 6 a 10 mmHg, sendo a pressão sinusoidal de 2 a 4 mmHg.

O fluxo sanguíneo hepático é regulado por vários fatores. As diferenças nas pressões do vaso aferente e eferente, bem como dos esfíncteres musculares localizados na entrada e na saída dos sinusoides, desempenham um papel importante. O tônus muscular do esfíncter é regulado pelo sistema nervoso autônomo, hormônios circulantes, sais biliares e metabólitos. Os fatores endógenos específicos conhecidos por alterar o fluxo sanguíneo hepático incluem glucagon, histamina, bradicinina, prostaglandinas, óxido nítrico e muitos hormônios do tubo digestivo como gastrina, secretina e colecistocinina. Os próprios sinusoides, inicialmente através da contração e expansão das suas células endoteliais, células de Kupffer e células estreladas também são reguladores primários do fluxo sanguíneo hepático.[8]

Foi demonstrada uma relação unilateral recíproca entre a artéria hepática e o fluxo da veia porta. O aumento do fluxo arterial hepático promove diminuição no fluxo da veia porta, mas o oposto não ocorre. No entanto, a compensação arterial hepática não oferece a completa nutrição do parênquima hepático no caso de oclusão total da veia porta. A evidência experimental sugere que o acúmulo de adenosina no fígado desempenha um papel importante nesta resposta compensatória arterial hepática.

Formação de Bile

A produção e a secreção de bile são as principais funções do fígado. A bile tem um duplo papel: (1) eliminação de certas subs-

tâncias nela secretadas e (2) produzir sais biliares entéricos para ajudar na digestão de gorduras. A bile é uma substância que contém solutos orgânicos e inorgânicos produzidos por um processo ativo de secreção e concentração subsequente desses solutos. A concentração dos solutos inorgânicos na bile na via biliar principal assemelha-se ao plasma (Tabela 52-1). No caso de perda de bile (p. ex., por uma fístula biliar externa), elevadas concentrações de proteína e eletrólitos devem ser repostas. A osmolaridade da bile é de aproximadamente 300 mOsm/kg devido aos solutos inorgânicos. Os principais solutos orgânicos da bile são ácidos biliares, pigmentos biliares, colesterol e fosfolipídeos.

Em geral os componentes da bile são absorvidos da corrente sanguínea através dos sinusoides para dentro do hepatócito, através da membrana sinusoidal. A bile é secretada pelos hepatócitos dentro de canalículos através das microvilosidades especiais nas membranas laterais dos hepatócitos que acabam formando estes canalículos. As junções íntimas ao longo das membranas canaliculares impedem o escape de bile no estado normal, mas também produzem uma via para secreção paracelular de solutos e água para a bile. Por último, os canalículos coalescem em ductos maiores contendo epitélio biliar, que depois formam a árvore biliar intra-hepática e extra-hepática. Portanto, o fígado serve, em parte, como uma estrutura epitelial que movimenta os solutos do sangue para a bile e propicia a via de escreção da bile para os intestinos.

Aproximadamente 1.500 mL de bile são secretados diariamente, 80% secretados pelos hepatócitos para os canalículos. O fluxo canalicular da bile decorre em grande parte do fluxo de água em resposta ao transporte ativo de solutos. Os ácidos biliares são transportados do sangue sinusoidal para o hepatócito por transporte ativo que requer ATP. O transporte intracelular para a membrana canalicular ocorre através das proteínas biliares acopladas aos ácidos, transportadas por um sistema vesicular derivado do complexo de Golgi. Os ácidos biliares são então ativamente bombeados para dentro dos canalículos através de um sistema de transporte ativo que requer ATP. Sabe-se que o fluxo biliar tem uma associação linear com a secreção de ácido biliar, conhecida como *fluxo biliar ácido-dependente*. Como os ácidos biliares são micelares na bile e não têm poder osmótico, é provável que o fluxo relacionado com a secreção do ácido biliar seja secundário aos íons que acompanham os ácidos biliares (contra-íons). O fluxo biliar pode também ocorrer na ausência da secreção do ácido biliar e é conhecido como *fluxo biliar ácido-independente*. A evidência experimental sugere que o fluxo biliar ácido-independente é, pelo menos em parte, resultado da secreção biliar de glutationa.

Tabela 52-1 Concentrações de Solutos na Bile Hepática

SOLUTO	CONCENTRAÇÃO
Na^+	132-165 mEq/L
K^+	4,2-5,6 mEq/L
Ca^{+2}	1,2-4,8 mEq/L
Mg^{+2}	1,4-3,0 mEq/L
Cl^-	96-126 mEq/L
HCO_3^-	17-55 mEq/L
Ácidos biliares	3-45 mM
Fosfolipídeos	25-810 mg/dL
Colesterol	60-320 mg/dL
Proteína	300-3.000 mg/dL

Uma vez que a bile tenha passado do canalículo para os dúctulos biliares e depois aos ductos biliares principais, ela sofre nova reabsorção e secreção. As células epiteliais do revestimento biliar reabsorvem e secretam, ativamente, água e eletrólitos. A secreção costuma processar-se através de um canal de cloreto, que é ativado pela secretina (o seu ativador mais poderoso) e sua subsequente ativação pela produção de monofosfato de adenosina cíclica (AMP). Habitualmente existe secreção de água e eletrólitos (responsáveis pelos outros 20% da secreção biliar), tornado a bile rica em íons bicarbonato. Muitas substâncias orgânicas, como a glutationa são degradadas na árvore biliar. Muitas drogas podem ser secretadas dentro da árvore biliar de uma forma altamente concentrada (p. ex., ceftriaxona). A vesícula biliar atua como um reservatório da árvore biliar, cuja função é armazenar a bile no estado de jejum. A vesícula biliar reabsorve água, concentra a bile armazenada e secreta mucina. A contração da vesícula biliar é mediada hormonalmente (amplamente através da colecistocinina) em resposta a uma refeição, com o simultâneo relaxamento do esfíncter de Oddi e liberação da bile no duodeno.[10]

Circulação Enteroepática

Os sais biliares são inicialmente produzidos no fígado e secretados para serem usados na árvore biliar e no intestino. Os sais biliares primários, ácidos cólicos e ácidos quenodesoxicólicos, são produzidos no fígado a partir do colesterol e depois conjugados com glicina ou taurina dentro do hepatócito. Uma vez lançados no intestino, os ácidos biliares primários são modificados pelas bactérias intestinais, formando os ácidos biliares secundários ácido desoxicólico e ácido litocólico. Os ácidos biliares são reabsorvidos passivamente no jejuno e ativamente no íleo para o sistema venoso porta, onde até 90% deles são extraídos pelos hepatócitos. Apenas uma pequena fração passa para a circulação sistêmica devido à eficiente extração hepática, responsável pelos baixos níveis de ácidos biliares plasmáticos. Após a extração hepática, os ácidos biliares são recirculados no canalículo e de volta para a árvore biliar, completando o circuito. Uma pequena parte dos ácidos biliares intestinais não é absorvida pelo sistema porta e é excretada nas fezes. Assim, a secreção ativa dos sais biliares pelo hepatócito para a bile e dos enterócitos ileais para a veia porta é o motor da circulação entero-hepática.

A circulação entero-hepática é mais do que um único mecanismo fisiológico de reutilizar os ácidos biliares valiosos. Esta circulação da bile é o mecanismo mais importante de eliminação do excesso de colesterol, consumindo este colesterol na produção de sais biliares, assim como acumulando o colesterol em micelas, formadas pelos solutos biliares orgânicos com eventual perda fecal. Os sais biliares também desempenham um papel crítico na absorção de gorduras dos alimentos, das vitaminas lipossolúveis e das drogas lipofílicas. O movimento da água dos hepatócitos para a bile e a absorção da água através do intestino delgado também são regulados pelos sais biliares. Assim, a circulação entero-hepática é fundamental para uma quantidade de funções de solubilização, transporte e reguladoras.[11]

Metabolismo da Bilirrubina

A bilirrubina é o resultado da degradação do heme. Uma fase inicial da degradação do heme, responsável por 20% da bilirrubina, ocorre a partir das hemoproteínas (enzimas contendo heme) e acontece dentro de três dias após a marcação com heme radioativo. Uma fase posterior da degradação do heme, responsável por 80% da bilirrubina, ocorre a partir dos eritrócitos senescentes e dura até 110 dias (a duração de vida dos eritrócitos) após a administração de heme radioativo marcado. Inicialmente, o heme é cindido em biliverdina, de cor esverde-

ada, pela heme oxigenase e, depois, é transformado em bilirrubina, de cor alaranjada, pela biliverdina redutase.

A bilirrubina circulante está ligada à albumina que protege muitos órgãos dos efeitos potencialmente tóxicos deste composto. O composto bilirrubina-albumina entra no sangue sinusoidal hepático, chegando no espaço de Disse através das grandes fenestrações sinusoidais, sendo desfeito neste espaço. A bilirrubina livre é então internalizada no hepatócito onde é conjugada à ácido glicurônico. Depois, a bilirrubina conjugada é secretada de uma forma dependente de energia na bile canalicular, vencendo um elevado gradiente de concentração. Em seguida a bilirrubina é secretada com bile no trato gastrointestinal. Dentro do trato gastrointestinal, a bilirrubina é desconjugada pelas bactérias intestinais para um grupo de compostos conhecido como *urobilinogênios*. Mais tarde, estes urobilinogênios são oxidados e reabsorvidos na circulação entero-hepática e secretados na bile. Um pequeno percentual dos urobilinogênios reabsorvidos é excretado na urina. Esses urobilinogênios são responsáveis pelos compostos coloridos que contribuem para a cor amarela da urina e a cor marrom das fezes.

Há muito tempo que a bilirrubina tem sido considerada um composto tóxico e é o agente responsável pela encefalopatia neonatal e o dano coclear secundário à grave hiperbilirrubinemia (*kernicterus*) não conjugada. A ligação da bilirrubina à albumina protege os tecidos da exposição à bilirrubina, mas os sítios de ligação podem ficar saturados pela grande quantidade de bilirrubina ou modificados por agentes de ligação como algumas drogas. O mecanismo da toxicidade da bilirrubina parece estar relacionado com seus efeitos. A bilirrubina livre pode desfazer a fosforilação oxidativa, inibir a ATPase, reduzir o metabolismo da glicose e inibir um amplo espectro de atividade da proteína cinase.

As derivações portossistêmicas, como as vistas na cirrose e hipertensão portal, diminuem a depuração hepática inicial da bilirrubina, resultando em um pequeno aumento da hiperbilirrubinemia não conjugada. Vários distúrbios podem ocorrer em virtude de hiperbilirrubinemia não conjugada: hiperbilirrubinemia neonatal, aumento da carga de bilirrubina (síndromes hemolíticas) e deficiências enzimáticas hereditárias, como a síndrome de Crigler-Najjar e a síndrome de Gilbert. Os distúrbios de hiperbilirrubinemia não conjugada incluem as síndromes colestáticas, a síndrome de Dubin-Johnson e a síndrome de Rotor.[12]

Metabolismo dos Carboidratos

O fígado é o centro do metabolismo do carboidrato porque é o maior regulador do armazenamento e da distribuição de glicose para os tecidos periféricos e, em particular, para os tecidos glicose-dependentes como o cérebro e os eritrócitos. Tanto o fígado quanto o músculo são capazes de armazenar glicose na forma de glicogênio, mas apenas o fígado é capaz de desdobrar o glicogênio para produzir glicose para a circulação sistêmica. O glicogênio muscular degradado só pode ser usado dentro do músculo e, portanto, não é uma fonte de glicose sistêmica.[13]

Após a alimentação, o carboidrato absorvido através dos intestinos (principalmente a glicose) circula sistemicamente. O carboidrato que chega ao fígado é rapidamente convertido para a sua forma de armazenamento, o glicogênio (até 65 g do glicogênio por quilograma do tecido do fígado). O excesso de carboidrato é convertido em ácidos graxos e armazenado no tecido adiposo. No estado pós-absortivo não existe mais nenhuma glicose sistêmica vindo diretamente do tubo digestório e o fígado torna-se fonte primária de glicose circulante pela degradação de glicogênio. Isto é fundamental para o cérebro e os eritrócitos que contam com a glicose para o seu próprio metabolismo. Muitos outros tecidos, no estado pós-absortivo, começam a contar com os ácidos graxos derivados do tecido adiposo como seu principal combustível. O músculo altamente ativo pode esgotar o seu próprio glicogênio e depender da glicose derivada do fígado como substrato no estado pós-absortivo. Após 48 horas de jejum, o glicogênio hepático é esgotado e o fígado passa da degradação de glicogênio para a gliconeogênese. O substrato para a gliconeogênese hepática vem, principalmente, dos aminoácidos (principalmente a alanina) derivados da degradação muscular, mas vem também do glicerol derivado da degradação do tecido adiposo. Durante um jejum prolongado, os ácidos graxos da degradação do tecido adiposo são β-oxidados no fígado, liberando corpos cetônicos que depois se transformam no principal combustível do cérebro.[13]

A transição para dentro e para fora destes vários estados metabólicos e a regulação do metabolismo do carboidrato advêm principalmente da concentração de glicose no sangue sinusoidal e da influência hormonal (insulina, catecolaminas e glucagon). No estado de jejum, durante o metabolismo anaeróbico, é produzido lactato, sobretudo pelo músculo. O fígado utiliza este lactato e, pela conversão para piruvato e pela entrada nas vias gliconeogênicas, produz glicose. Este ciclo é conhecido como *ciclo de Cori*.[13]

Nas doenças do fígado são comuns os distúrbios do metabolismo do carboidrato. Os cirróticos frequentemente demonstram tolerância anormal à glicose. Este mecanismo não é completamente claro, mas é provável que esteja relacionado com a resistência à insulina. Este fenômeno não se deve ao desvio de sangue glicosilado para fora do fígado. A hipoglicemia é uma entidade bastante incomum na doença crônica do fígado, em razão da elasticidade marcante do fígado e sua função metabólica. Somente com a perda maciça de hepatócitos na falência hepática fulminante é que a gliconeogênese falha e a hipoglicemia instala-se.[13]

Metabolismo dos Lipídeos

Os ácidos graxos são sintetizados no fígado durante os estados de excesso de glicose, quando se excedeu a capacidade do fígado para armazenar glicogênio. Os adipócitos têm uma capacidade limitada para sintetizar os ácidos graxos, assim, o fígado é a fonte predominante de ácidos graxos sintetizados, embora eles sejam armazenados em grandes proporções no tecido adiposo. Durante a lipólise os ácidos graxos livres são transportados para o fígado onde ocorre o seu metabolismo. Os ácidos graxos no fígado são esterificados com glicerol para formar os triglicerídeos para armazenamento ou transporte, ou são oxidados produzindo energia sob forma de ATP e corpos cetônicos. Em geral, este processo é regulado pelo estado nutricional, com o jejum favorecendo a oxidação e o estado pós-prandial favorecendo a esterificação.[13]

Existe um ciclo constante de ácidos graxos entre o fígado e o tecido adiposo, que está sob um delicado equilíbrio. Este equilíbrio pode ser facilmente alterado, resultando em infiltração gordurosa do fígado. Alguns fatores influenciam este equilíbrio. A captação hepática de ácidos graxos é uma função das concentrações plasmáticas. Como não existe um limite na capacidade do fígado para esterificar os ácidos graxos, sua habilidade para dispor ou degradar os ácidos graxos é limitada. O fígado também tem uma habilidade limitada para secretar os triglicerídeos na forma de lipoproteínas. Logo, as condições de aumento dos ácidos graxos circulantes podem facilmente exceder a habilidade do fígado para administrá-los, resultando em acúmulo de gordura no fígado, conhecida como *esteatose*, ou sua forma avançada, *esteato-hepatite*. Algumas condições foram associadas à esteatose hepática, como diabetes, uso de esteroides, fome, obesidade e quimioterapia citotóxica extensa. O fígado gorduroso associado ao consumo de álcool é multifatorial e está relacionado com o

aumento da lipólise, redução da oxigenação e aumento da esterificação dos ácidos graxos hepáticos, podendo, também, estar relacionado com fome relativa no alcoolismo crônico.[13]

Metabolismo das Proteínas

O fígado também é um sítio fundamental para o metabolismo de proteínas e está envolvido na síntese e no catabolismo de proteínas em energia ou formas de armazenamento, na administração do excesso de aminoácidos e eliminação de nitrogênio. A proteína ingerida é transformada em aminoácidos que circulam por todo o corpo, onde são usados como a base de fabricação de proteínas, enzimas, hormônios e nucleotídeos. O excesso de aminoácidos não utilizado nos tecidos periféricos é em geral administrado pelo fígado, onde é oxidado para liberar energia (produzindo 50% das necessidades energéticas do fígado) ou convertido em glicose, corpos cetônicos ou gorduras. Quando os aminoácidos são catabolizados para a produção de energia por todo o corpo, há produção de amônia, glutamina, glutamato e aspartato. Estes produtos são amplamente metabolizados no fígado, onde o nitrogênio eliminado é convertido em ureia, através do ciclo da ureia, que é eliminada na urina. Logo, o fígado é fundamental e crítico para o equilíbrio do nitrogênio em todo o corpo, bem como para o metabolismo dos aminoácidos.[14]

Como o fígado pode catabolizar grande parte dos aminoácidos produzindo energia ou outras formas de energia armazenável como a glicose ou gorduras, uma importante exceção são os aminoácidos de cadeia ramificada. Os aminoácidos de cadeia ramificada não podem ser catabolizados no fígado e são em grande parte metabolizados pelo tecido múscular. Tem-se afirmado que isso é um tipo de "rede de segurança" que ajuda a poupar o fígado de algumas das necessidades do metabolismo de proteínas e aminoácidos.[14]

O fígado também é o principal sítio de síntese para muitas proteínas envolvidas em funções abrangentes e importantes como coagulação, transporte, fixação de ferro e inibição da protease. Exemplos destas proteínas são a α_1-antitripsina, a ceruloplasmina e proteínas de armazenamento ou acoplamento do ferro. A albumina é fabricada exclusivamente no fígado e é uma proteína sérica predominante de acoplamento. A insuficiência hepática ou as anormalidades genéticas específicas podem resultar na alteração das quantidades e da função destas proteínas, com efeitos lesivos de larga escala.

O fígado também é responsável pela chamada resposta de fase aguda, uma síntese de proteínas pelo fígado nos casos de trauma e infecção. O propósito da resposta é restringir o dano ao órgão, manter a função hepática vital e controlar os mecanismos de defesa. Esta resposta é estimulada pelas citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-1 (IL-1), IL-6 e o fator de necrose tumoral (TNF), que induzem a expressão gênica das proteínas de fase aguda no fígado. Algumas das proteínas de fase aguda mais conhecidas são α_1, α_2 e β-globulina, proteína C-reativa e proteína amiloide sérica A. Uma parte igualmente importante desta resposta é a sua finalização. As citocinas anti-inflamatórias como o antagonista do receptor IL-1, IL-4 e IL-10 parecem desempenhar um papel importante. A resposta de fase aguda ocorre no período de 24 e 48 horas, mas, no contexto de lesão contínua, esse período pode se prolongar.

Metabolismo das Vitaminas

Juntamente com o intestino, o fígado é responsável pelo metabolismo das vitaminas lipossolúveis A, D, E e K. Estas vitaminas são obtidas de forma exógena e absorvidas no intestino. Sua absorção intestinal adequada é extremamente dependente da micelarização apropriada do ácido graxo, que requer ácidos biliares. A vitamina A é da família retinoide e está envolvida na visão normal, no desenvolvimento do embrião e na regulação do gene no adulto. O armazenamento de vitamina A só ocorre no fígado, e acredita-se que seja nas células estreladas (células Ito). O excesso de ingestão de vitamina A pode resultar em toxicidade hepática. A vitamina D é envolvida na homeostasia do cálcio e fósforo, e uma de suas etapas de ativação (25-hidroxilação) ocorre no fígado. A vitamina E é um poderoso antioxidante e protege as membranas da peroxidação lipídica e da formação de radicais livres. A vitamina K é um cofator importante na γ-carboxilação pós-translacional dos fatores de coagulação sintetizados no fígado: II, VII, IX, X, proteína C e proteína S (os chamados fatores dependentes de vitamina K), essencial para sua atividade. As síndromes colestáticas resultam em absorção inadequada destas vitaminas secundárias à reduzida micelarização no intestino. Consequentemente as síndromes de deficiências associadas a vitaminas como a doença óssea metabólica (D), os distúrbios neurológicos (E) e a coagulopatia (K) podem ocorrer.

O fígado também está envolvido na captação, armazenamento e metabolismo de várias vitaminas hidrossolúveis. Estas vitaminas incluem a tiamina, a riboflavina, a vitamina B_6, a vitamina B_{12}, o folato, a biotina e o ácido pantotênico. O fígado é responsável pela conversão de algumas destas vitaminas hidrossolúveis para ativar as coenzimas, transformando algumas em metabólitos armazenados, e algumas são envolvidas na circulação êntero-hepática (vitamina B_{12}).

Coagulação

O fígado é responsável pela síntese de quase todos os fatores de coagulação identificados, bem como de muitos dos componentes do sistema fibrinolítico e várias proteínas regulatórias plasmáticas de coagulação e fibrinólise. Conforme já mencionado, o fígado é fundamental na absorção da vitamina K, sintetiza os fatores de coagulação dependentes desta vitamina e contém a enzima que ativa estes fatores. Além disso, o sistema reticuloendotelial do fígado remove os fatores de coagulação ativados, os complexos ativados dos sistemas de coagulação e fibrinolítico e os produtos finais da degradação da fibrina. As doenças do fígado também estão frequentemente associadas à trombocitopenia, às anormalidades qualitativas de plaquetas, à deficiência de vitamina K, à alteração dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K e à coagulação intravascular disseminada. Não é novidade, porém, que a doença do fígado está fortemente associada aos distúrbios de coagulação que são um desafio constante.

A varfarina, um dos anticoagulantes mais administrados, atua no fígado bloqueando a ativação dos fatores II, VII, IX e X dependentes de vitamina K. O fator VII tem a menor meia-vida dos fatores de coagulação, e sua deficiência é manifestada, clinicamente, como anormalidades do tempo de protrombina. Os pacientes com disfunções sintéticas hepáticas têm tempos de protrombina anormais.

Metabolismo de Drogas e Toxinas (Xenobióticos)

Durante a vida, o corpo humano é exposto a uma grande quantidade de substâncias químicas estranhas, desafiando os nossos corpos a serem capazes de se desintoxicar e eliminar estas substâncias potencialmente prejudiciais. Muitas destas substâncias não são incorporadas no metabolismo celular e são conhecidas como *xenobióticos*. O fígado desempenha um papel fundamental na administração destas substâncias, através de um enorme e complexo número de enzimas e vias de reação que são cada vez mais reconhecidos, à medida que novas substâncias são descobertas.

De modo geral as reações hepáticas aos xenobióticos são classificadas nas reações de fase I e II. As reações de fase I,

através da oxidação, da redução e da hidrólise, aumentam a polaridade e, consequentemente, a solubilidade da água dos compostos. Em contrapartida, isto permite uma excreção mais fácil. É importante compreender que as reações de fase I nem sempre desintoxicam e podem, na verdade, criar metabólitos tóxicos. Um exemplo de reações de fase I é o sistema citocromo P-450. Em geral, as reações de fase II atuam para criar um subproduto menos tóxico ou menos ativo. Normalmente, isto ocorre através das reações de transferase na qual um composto é muitas vezes ligado a um conjugado, tornando os xenobióticos menos perigosos.[15]

Regeneração

O fígado possui a exclusiva qualidade de ajustar o seu volume às necessidades do corpo. Isto é clinicamente observado em sua regeneração após a hepatectomia parcial ou após uma lesão tóxica. Esta característica também pode ser vista em pacientes com transplante de fígado, em que o tamanho do fígado ajusta-se ao novo hospedeiro. Esta qualidade é conservada de forma evolutiva, devido às funções críticas do fígado e ao fato de que o fígado é a primeira linha de exposição para os agentes tóxicos ingeridos.

A regeneração do fígado é uma resposta hiperplásica de todos os tipos de célula do fígado nas quais, no final das contas, a anatomia microscópica funcional do fígado é mantida. Grande parte das informações que temos sobre a resposta regenerativa do fígado baseia-se em trabalhos experimentais em ratos. Em geral, os hepatócitos quiescentes rapidamente reentram no ciclo celular após a hepatectomia parcial. A síntese máxima de DNA do hepatócito ocorre de 24 a 36 horas após a hepatectomia parcial, e a síntese máxima de DNA dos outros tipos de célula ocorre 48 a 72 horas após. Grande parte do aumento da massa hepática em ratos é vista cerca de 3 dias após a hepatectomia parcial e, em geral, praticamente completa-se em 7 dias.[16]

No final dos anos de 1960 reconheceu-se que fatores circulantes eram responsáveis pela resposta regenerativa e, durante os últimos 35 anos, tem havido grande quantidade de pesquisas para o controle genético e humoral da regeneração hepática. Os principais fatores circulantes identificados (principalmente a partir de estudos com roedores) são o fator de crescimento do hepatócito, o fator de crescimento epidérmico, os fatores transformadores de crescimento, insulina, glucagon, bem como as citocinas TNF, IL-1 e IL-6. Estes fatores, quando introduzidos em um hospedeiro normal, não resultam em crescimento hepático, indicando que os hepatócitos devem ser preparados de alguma forma, antes de responder a estes fatores de crescimento. Progresso importante na compreensão da regeneração hepática tem sido alcançado como resultado de uma melhora das técnicas genéticas e de biologia molecular. Centenas de genes envolvidos em todos os estádios da regeneração foram identificados por técnicas de arranjo de DNA complementar (cDNA). Além disto, inúmeras vias citocina-dependentes e fator de crescimento-independentes já foram definidas. Uma descrição completa está além do escopo deste capítulo e muitas questões ainda permanecem.[16]

Futuros Progressos

O estudo do fígado e da sua fisiologia continua sendo um campo extraordinário e excitante. Assim como os campos da biologia molecular e da manipulação genética explodiram, o mesmo aconteceu com o campo da hepatologia. Em carência de opções alternativas ao transplante para pacientes no último estádio de falência do fígado, a engenharia dos tecidos e as tentativas para se produzir suporte funcional hepático exógeno continuam sendo investigadas. A repopulação do fígado com células transplantadas (hepatócitos ou células primordiais do fígado) podem também oferecer opções futuras para pacientes com falência do fígado.

Embora a identificação de marcadores específicos e confiáveis de células-tronco hepáticas tenha sido imprecisa, o conceito de células-tronco e células precursoras derivadas da medula óssea e sua utilidade potencial na repopulação hepática têm sido lentamente aceitos e é uma área excitante de pesquisa. Comparações genéticas em curso entre fígados normais e doentes utilizando-se tecnologia de arranjo cDNA fornecerão pistas para a regulação genética de doenças hepáticas. As progressivas comparações genéticas do fígado doente e do fígado normal darão sinais na regulação genética das doenças do fígado. Grandes avanços foram feitos quanto à efetividade da terapia do gene, e muitos grupos continuam a estudar as estratégias da terapia do gene direcionada ao fígado para o tratamento dos distúrbios adquiridos e hereditários. Estudos em andamento de biologia molecular estão pesquisando a regulação do ciclo celular hepático com implicações para a regeneração e a hepatocarcinogênese. Pesquisas sobre a patogênese da fibrose hepática e, talvez mais excitante, sobre a reversão deste processo estão em andamento e, provavelmente, resultarão em avanços significativos nas próximas décadas.

Avaliação da Função do Fígado

Uma grande variedade de testes está disponível para avaliar as doenças hepáticas. A triagem de doença hepática, a avaliação da função hepática, o diagnóstico dos distúrbios específicos e o prognóstico são fundamentais no tratamento da doença hepática. Para o cirurgião, a avaliação da função hepática e a estimativa da capacidade de um resíduo hepático ser suficiente após a ressecção do fígado também são de evidente importância. Infelizmente, a maioria das avaliações da doença hepática são grosseiras e carecem de sensibilidade, especificidade e precisão. Dividimos estes testes nas seguintes categorias: testes de triagem de rotina, testes diagnósticos específicos e testes quantitativos de função hepática.

Os exames laboratoriais de triagem costumam ser utilizados para simplesmente fazer a pergunta: Existe um processo patológico no sistema hepatobiliar? Em geral, os exames-padrão da função do fígado não são testes de função e nem sempre são específicos para a doença hepática. Mesmo assim, eles são importantes como um método de triagem geral que pode oferecer as ferramentas básicas para o reconhecimento da presença de doença hepática e dar sinais sobre a etiologia dessa doença. Os níveis de bilirrubina total, bilirrubina direta (conjugada) e bilirrubina indireta (desconjugada) podem ser afetados por uma gama de processos que estão relacionados com o metabolismo da bilirrubina. A hiperbilirrubinemia desconjugada pode ser um reflexo do aumento da produção de bilirrubina (p. ex., hemólise), efeitos das drogas, distúrbios enzimáticos hereditários e icterícia fisiológica do recém-nascido. Geralmente, a hiperbilirrubinemia conjugada é um resultado da colestase ou da obstrução biliar mecânica, mas também pode ser vista em alguns distúrbios hereditários, ou na doença hepatocelular.

As transaminases alanina aminotransferase (ALT) e a aspartato aminotransferase (AST) são os marcadores séricos mais comuns da necrose hepatocelular, mostrando a saída destas enzimas intracelulares para circulação no dano ao hepatócito. A AST é encontrada em vários outros órgãos (coração, músculo e rim), mas a ALT é específica do fígado. O nível de elevação destas enzimas nunca foi considerado como tendo alguma importância no prognóstico. A fosfatase alcalina (FA) aparece no fígado, ductos biliares, ossos, intestinos, placenta, rim e leucócitos. As determinações de isoenzimas podem às vezes ser úteis para distinguir a origem de uma FA elevada. Geralmente as elevações de FA nas doenças hepatobiliares são secundárias à

colestase ou à obstrução biliar e são causadas pelo aumento da produção da enzima. A FA também pode estar elevada na doença maligna do fígado. A γ-glutamil transpeptidase (GGT) é uma enzima presente em vários órgãos além do fígado (rim, vesícula seminal, baço, pâncreas, coração e cérebro) e pode ser elevada em doenças que afetam um destes órgãos. Ela é alterada pelo consumo de álcool e é elevada na obstrução biliar. Também é um marcador não específico de doença do fígado, mas pode ser útil para determinar se um nível elevado de FA é decorrente de uma doença hepática. A 5'-nucleotidase também é encontrada em muitos órgãos além do fígado, mas os níveis elevados são bem específicos da doença hepática. Como a GGT, ela pode ser útil para determinar se um nível elevado de FA é secundário à doença hepática.

A albumina é sintetizada exclusivamente no fígado e pode ser usada como uma medida geral da função de síntese hepática. Como a desnutrição crônica e a lesão/inflamação aguda podem diminuir a síntese de albumina, estes fatores devem ser levados em conta na avaliação de um baixo nível de albumina sérica. Devido a extraordinária capacidade de síntese proteica do fígado, a hipoalbuminemia como um marcador da doença hepática carece de sensibilidade, e são necessárias grandes diminuições na função hepática para que isso se reflita nos níveis de albumina. Em geral, é mais útil na doença hepática crônica. Os fatores de coagulação são na grande maioria sintetizados no fígado e as anormalidades de coagulação podem ser um marcador da diminuição da função hepática. As medidas dos fatores específicos de coagulação como os fatores V e VII, foram usadas para avaliar a função hepática na população transplantada. O tempo de protrombina é o melhor teste para medir os efeitos da doença hepática na coagulação e em geral é um marcador da doença hepática crônica avançada. A doença hepática também pode afetar a coagulação através da coagulação intravascular e da má absorção de vitamina K.[11,17]

Uma vez que os testes de triagem aliados às observações clínicas tenham indicado doença do fígado, os testes específicos podem ser utilizados para ajudar a elucidar a etiologia e guiar o tratamento caso necessário. Os estudos sorológicos para hepatite são importantes para determinar a presença de hepatite viral. Os anticorpos autoimunes são usados para diagnosticar a cirrose biliar primária (antimitocondrial), a colangite esclerosante primária (antineutrofílico) e hepatite autoimune. Os níveis de α_1-antitripsina e ceruloplasmina auxiliam no diagnóstico de deficiência de α_1-antitripsina e doença de Wilson, respectivamente. Os marcadores tumorais como alfafetoproteína (AFP) e antígeno carcinoembriônico (CEA) podem ajudar no diagnóstico e acompanhamento dos tumores primários e metastáticos do fígado.

Os testes funcionais hepáticos discutidos anteriormente em geral são grosseiros, não específicos, e contêm pouco ou nenhum valor prognóstico. Muitas tentativas foram feitas para a formulação de testes dinâmicos e quantitativos da função hepática, com base na capacidade do fígado para remover várias substâncias administradas de forma exógena. Apesar dos muitos anos de pesquisa, ainda não se tem certeza se estes testes de função hepática são melhores do que os sistemas de escores derivados dos testes simples de sangue e das observações clínicas.

O teste respiratório de aminopirina é baseado na depuração pelo sistema hepático P-450 de aminopirina radiomarcada. Um teste respiratório mensurando o CO_2 radiomarcado, como resultado da degradação da aminopirina, é executado após a administração, em tempo específico. Os resultados dependem muito da massa hepática funcional, que costuma não se esgotar até a doença hepática em estádio final. Existem resultados que variam nos estudos que comparam o teste respiratório de aminopirina com os testes de função hepática e os sistemas de escores. O seu principal valor parece ser o prognóstico na doença hepática crônica, mas certamente não se trata de um teste efetivo para a detecção da disfunção hepática subclínica. Substâncias como a antipirina e a cafeína podem avaliar a função do fígado de uma maneira similar, com resultados similares. O teste de depuração da lidocaína fornece informações similares ao teste da aminopirina porque tem como base a sua depuração pelo teste hepático P-450. A depuração da lidocaína é dependente do fluxo sanguíneo e um complexo processo de distribuição, mas a mensuração de um de seus metabólitos, a monoetilglicinaexilidida (MEGX), simplificou enormemente o teste. Este teste demonstrou ter algum valor prognóstico na população transplantada. O teste de eliminação de galactose baseia-se no papel do fígado na fosfolarização da galactose e na sua conversão em glicose. A taxa na qual a galactose é eliminada da corrente sanguínea pode ser uma medida da função hepática. Os problemas relacionados com este teste são o fato de que as enzimas envolvidas são geneticamente heterogêneas e que ocorre um considerável metabolismo extra-hepático. Além disso, são necessárias amostras múltiplas de sangue, tornando o teste incômodo. A importância deste teste tem sido, principalmente, avaliar o prognóstico na doença hepática crônica, mais do que a triagem. O verde de indocianina é um corante removido pelo fígado por um processo mediado por carreador e excretado na bile. Este corante é rapidamente captado da corrente sanguínea e não é metabolizado. Este é o único teste que mostrou ter algum significado prognóstico em paciente cirróticos submetidos à ressecção do fígado, embora isto não esteja universalmente demonstrado em estudos, nem seja universalmente aceito.[11,17]

Finalmente, foi proposta uma grande quantidade de sistemas de escores com base na observação clínica e nos testes sanguíneos padrão. O sistema mais usado é a modificação de Pugh dos escores de Child (Tabela 52-2). Embora todos estes sistemas não sejam perfeitos e não sejam universalmente aceitos, o escore de Child-Pugh é o mais usado em pacientes cirróticos que necessitam de uma operação no fígado. As taxas de mortalidade e sobrevivência após a hepatectomia mostram uma correlação com este escore, mas nem sempre estão relacionadas com a falência do fígado. Os pacientes classificados como Child B e C têm alta morbimortalidade após a hepatectomia parcial, quando comparados com os pacientes Child A, que podem suportar ressecções maiores. A presença de hipertensão portal tem demonstrado predizer resultados ruins após hepatectomia parcial. A presença de hipertensão portal em pacientes cirróticos geralmente se manifesta com trombocitopenia, esplenomegalia e presença de varizes intra-abdominais à imagem. A melhor evidência de hipertensão portal é a pressão encunhada na veia hepática superior a 10 mmHg, que tem sido fortemente correlacionada à falência hepática pós-operatória.[11,17]

Tabela 52-2 Classificação de Child-Pugh

FATOR	NÚMERO DE PONTOS		
	1	2	3
Bilirrubina (mg/dL)	< 2	2-3	> 3
Albumina (g/dL)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
Tempo de protrombina (segundos aumentados)	1-3	4-6	> 6
Ascite	Nenhuma	Discreta	Moderada
Encefalopatia	Nenhuma	Mínima	Avançada

Grau A, 5-6 pontos; grau B, 7-9 pontos; grau C, 10-15 pontos.

DOENÇAS INFECCIOSAS

Abscesso Piogênico

Epidemiologia

Em 1938, Ochsner e DeBakey, em seu clássico artigo sobre abscesso piogênico do fígado, descreveram 47 casos e revisaram a literatura mundial.[18] Esta foi a maior experiência da época e a primeira tentativa séria de se estudar a doença. Naquele tempo, o abscesso piogênico do fígado era mormente uma doença de pessoas na faixa etária entre 20 e 30 anos e principalmente resultado de apendicite aguda. Com a mudança marcante nos cuidados médicos dos últimos 60 anos, sobretudo com o advento dos antibióticos, os tratamentos de efeito imediato para as doenças inflamatórias agudas e o envelhecimento da população, o espectro desta doença mudou. Atualmente o abscesso piogênico do fígado é mais frequente em pacientes com idades entre 50 e 60 anos e está com mais frequência relacionado com a doença do trato biliar ou criptogênico.

A incidência do abscesso piogênico do fígado permaneceu a mesma durante 60 anos. Ochsner e DeBakey registraram uma incidência de 8 por 100.000 internações hospitalares em 1938[1] enquanto em 1975, Pitt e Zuidema registraram 13 por 100.000 internações hospitalares. Dois grandes estudos de autópsia, um de 1901 e outro de 1960, registram incidências similares de abscesso piogênico do fígado: 0,45% e 0,59% respectivamente.[3] Estudos mais recentes dos anos de 1980 e 1990 sugeriram pequenos mas significativos aumentos na incidência de abscesso piogênico do fígado (22 por 100.000 internações hospitalares).[19,20] Isto pode refletir técnicas de imagem de alta qualidade mais disponíveis e usadas com mais frequência. As práticas de admissão hospitalar seguramente afetam estas estatísticas também. Um estudo populacional recente na América do Norte calculou uma incidência anual de 2,3 casos por 100.000 indivíduos. Não existe nenhuma diferença significativa de gênero, etnia ou localização geográfica com relação à frequência da doença, e a proporção homem-mulher é de aproximadamente 1,5 para 1. Comorbidades associadas a abscesso piogênico são diabetes e história de neoplasia.[20]

Patogênese

É provável que o fígado seja exposto a uma carga bacteriana venosa portal constante e elimine esta carga bacteriana sem problemas numa circunstância habitual. O desenvolvimento de um abscesso hepático ocorre quando o inóculo da bactéria, independentemente da rota de exposição, excede a capacidade do fígado de eliminá-la. Isto resulta em invasão de tecido, infiltração de neutrófilos e formação de um abscesso organizado. As rotas potenciais de exposição hepática à bactéria são:

1. Árvore biliar
2. Veia porta
3. Artéria hepática
4. Extensão direta de um foco de infecção próximo
5. Trauma

Um resumo da contribuição relativa destas rotas para a formação do abscesso hepático encontra-se no Tabela 52-3.[21]

Atualmente, as infecções da árvore biliar são a causa mais comum de abscesso hepático. A obstrução biliar resulta na estase da bile, com o potencial para a colonização bacteriana, infecção e ascensão para o fígado. Este processo é conhecido como colangite supurativa ascendente. A natureza da obstrução biliar está mais relacionada com doença calculosa ou malignidade. Na Ásia, os cálculos intra-hepáticos e a colangite (colangite piogência recorrente – ver mais adiante) são uma causa comum, enquanto no mundo ocidental, a obstrução maligna está se tornando o fator mais predominante. Outros fatores associados ao aumento de risco incluem a dilatação congênita das vias biliares intra-hepáticas (doença de Caroli), a infecção biliar por *ascaris* e as operações na árvore biliar. Os pontos comuns entre todas as causas de abscesso hepático a partir da árvore biliar são a obstrução e a presença de bactérias na árvore biliar. A anastomose bilioentérica também tem sido associada à formação de abscesso hepático, provavelmente em virtude da livre exposição da árvore biliar aos germes entéricos.[19-21]

O sistema venoso portal drena o trato gastrointestinal, e assim qualquer doença infecciosa do trato gastrointestinal pode resultar na infecção ascendente da veia porta (pileflebite), com exposição do fígado a grande quantidade de bactérias. Historicamente, a apendicite não tratada foi considerada a causa mais comum do abscesso hepático mas, com o advento dos antibióticos e o desenvolvimento do tratamento efetivo e imediato das infecções abdominais agudas, as infecções provenientes da veia porta para o fígado tornaram-se menos comuns. As causas mais comuns de pileflebite são a diverticulite, apendicite, pancreatite, doença inflamatória do tubo digestório, doença inflamatória pélvica, víscera perfurada ou a onfalite no recém-nascido. O abscesso hepático também tem sido associado à malignidade colorretal.[21]

Qualquer infecção sistêmica (p. ex., endocardite, pneumonia, osteomielite) pode resultar em bacteremia e na infecção do fígado via artéria hepática. A formação de microabscessos múltiplos é uma descoberta relativamente comum na autópsia de pacientes com sepse, mas estes pacientes não costumam ser incluídos na análise do abscesso piogênico do fígado. O abscesso hepático a partir das infecções sistêmicas também pode refletir uma resposta imune alterada, como as que ocorrem em pacientes com doença maligna, com síndrome de deficiência imunoadquirida ou distúrbios da função granulocítica. As crianças com doença granulomatosa são particularmente suscetíveis.

O abscesso hepático pode ser o resultado da extensão direta de um processo infeccioso. Alguns exemplos disso incluem a

Tabela 52-3 Percentagem de Abscessos Piogênicos Atribuíveis a Causas Específicas

ANOS	Nº DE DOENTES	VEIA PORTA	ARTÉRIA HEPÁTICA	ÁRVORE BILIAR	EXTENSÃO DIRETA	TRAUMA	CRIPTOGÊNICO
1927-1938 1 estudo*	622	42	_	_	17	4	20
1945-1982 8 estudos	521	17	9	38	10	4	16
1970-1999 8 estudos	1.264	5	3	38	1	2	43

* 1927-1938 é o estudo clássico de Ochsner/DeBakey que revisou 575 casos previamente relatados e 47 casos novos.

colecistite supurativa, o abscesso subfrênico, o abscesso perinéfrico, ou até a perfuração do intestino diretamente no fígado.

Os traumas penetrantes ou contusos podem resultar em hematoma hepático ou em área de necrose hepática que podem posteriormente se transformar em um abscesso. A bactéria pode ter sido introduzida a partir do trauma ou a área afetada pode ser a fonte da bacteremia sistêmica. Os abscessos hepáticos associados a trauma podem se apresentar de forma tardia, até semanas após o trauma. Outros mecanismos de necrose hepática iatrogênica, como a embolização da artéria hepática ou mais recentemente os procedimentos ablativos térmicos, podem ser complicados com formação de abscesso. Esta é uma complicação incomum destes procedimentos, e é vista com mais frequência quando há anastomose bilioentérica prévia.

Em uma parte dos casos não se encontra uma causa para o abscesso hepático. Os abscessos criptogênicos predominam em muitas séries e são mais comuns em séries de casos recentes.[20,21] As explicações possíveis para o abscesso hepático criptogênico são a doença abdominal não diagnosticada, o processo infeccioso resolvido na época da apresentação ou fatores do hospedeiro, como o diabetes ou a malignidade, tornando o fígado mais suscetível às bacteremias pela veia porta ou pela artéria hepática. Em pacientes com abscesso hepático criptogênico que fizeram tomografia computadorizada (TC) e ultrassonografia, argumentou-se que deveria ser realizada uma pesquisa cuidadosa de sua causa. Em séries avaliando a colonoscopia e a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) em pacientes com abscesso criptogênico, o resultado tem sido baixo e frequentemente só se tornam positivas em pacientes com alguma descoberta objetiva que pudessem ter sugerido uma anormalidade subclínica (p. ex., a bilirrubina levemente elevada). Em geral estes pacientes deveriam se submeter a uma boa anamnese, um exame físico e detalhado exames laboratoriais minuciosos, à procura de anormalidades no trato intestinal ou na árvore biliar. Outros procedimentos invasivos devem ter como base suspeitas clínicas levantadas por estes exames minuciosos.

Patologia e Microbiologia

A maioria dos abscessos hepáticos compromete o lobo direito do fígado, responsável por três quartos dos casos. A explicação para isto não é conhecida, mas foi cogitada a existência de um fluxo sanguíneo laminar preferencial para o lado direito. O lobo esquerdo é envolvido em cerca de 20%, e o lobo caudado raramente é comprometido (5%). O comprometimento bilobar com abscessos múltiplos é raro. Cerca da metade dos abscessos hepáticos é solitária. O tamanho dos abscessos hepáticos pode variar desde menos de um milímetro até vários centímetros de diâmetro, e podem ser multiloculados ou uma cavidade única. Na exploração abdominal os abscessos hepáticos aparecem escurecidos e são flutuantes à palpação, embora abscessos mais profundos possam não ser visíveis e ser difíceis de serem sentidos. A inflamação ao redor pode causar aderência às estruturas locais.

Os estudos sobre a microbiologia dos abscessos hepáticos têm variado por várias razões. Nas primeiras séries, os abscessos estéreis eram comumente registrados, mas é provável que refletissem técnicas de cultura inadequadas, enquanto nas séries modernas muito poucos abscessos são pesquisados antes da administração de antibióticos. Além disso, a heterogeneidade das vias de infecção faz com que a microbiologia seja variada. Os abscessos decorrentes da pileflebite ou da colangite tendem a ser polimicrobianos, com uma alta preponderância de gram-negativos. As infecções sistêmicas, por outro lado, muitas vezes causam infecção com um único germe.[21]

Embora a taxa de esterilidade registrada por Ochsner em 1938 tenha sido de cerca de 50%, séries dos anos de 1990 registram abscessos estéreis em 10% a 20% dos casos. Muitos abscessos hepáticos são polimicrobianos e respondem por cerca de 40% dos casos. Alguns autores sugerem que abscessos solitários têm mais probabilidade de ser poliomicrobianos.[19,21] Os germes anaeróbios são a causa em 40% a 60% dos casos. Os germes mais comuns são a *Escherichia coli* e a *Klebsiella pneumoniae*. Outros germes comumente encontrados são o *Staphylococcus aureus*, a espécie *Enterococcus*, o *Streptococcus viridans* e a espécie *Bacteroides*. Muitas vezes a *Klebsiella* está associada aos abscessos de formadores de gás. Enterococos e *Streptococcus viridans* costumam ser encontrados nos abscessos polimicrobianos, enquanto infecções estafilocócicas são tipicamente, por germe único. Os organismos mais raramente encontrados (< 10% das culturas) incluem *Pseudomonas*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, estreptococos β-hemolíticos, estreptococos microaerofílicos, *Fusobacterium*, *Clostridium* e outros raros anaeróbios. As hemoculturas de sangue são positivas em 50% a 60% dos casos.[21] É digno de nota que os organismos altamente resistentes em pacientes com cateteres biliares, múltiplos episódios de colangite e uso repetido de antibióticos estão sendo encontrados com o uso mais frequente destes cateteres biliares. Os abscessos hepáticos fúngicos e micobacterianos são raros e estão quase sempre associados à imunossupressão associada à quimioterapia.

Quadro Clínico

A descrição clássica dos sintomas do abscesso hepático são febre, icterícia e dor referida no quadrante superior direito com dor ao toque ou palpação. Infelizmente, este quadro está presente apenas em 10% dos casos. A febre, os calafrios e a dor abdominal são os sintomas mais comuns, mas existe um grande número de sintomas não específicos que podem ser encontrados[19-21] (Tabela 52-4). Um estudo recente em Taiwan, de 133 pacientes, observou febre em 96% dos pacientes, calafrios em 80%, dor abdominal em 53% e icterícia em 20%. O comprometimento do diafragma pode resultar em tosse ou dispneia. Raramente, os pacientes podem apresentar peritonite secundária à ruptura do abscesso. Casos de ruptura para o espaço pleural ou pericárdio foram registrados, mas são bem raros. A apresentação dos sintomas é variável, abrangendo desde uma doença aguda até um quadro crônico que dure meses. Foi sugerido que o quadro agudo está associado à doença abdominal identificável, enquanto o quadro crônico está frequentemente associado ao abscesso criptogênico. Uma complicação rara específica dos abscessos hepáticos por *Klebsiella* é endoftalmite endógena, que ocorre em cerca de 3% dos casos. Esta grave complicação é mais comum em pacientes diabéticos, e o diagnóstico e tratamento precoces representam a melhor chance de preservar a função visual.

No exame físico, a febre e a dor à palpação do quadrante superior direito são os achados mais comuns, com a dor presente em 40% a 70% das vezes. A icterícia é encontrada em cerca de 25% dos casos e, muitas vezes, é secundária à doença biliar subjacente. Os achados do tórax são comuns e estão presentes em cerca de um quarto dos casos. A hepatomegalia também habitualmente é observada e está presente em cerca da metade dos casos. A ascite, a esplenomegalia e a sepse grave são raras.

As alterações não específicas dos exames de sangue são comuns em abscessos piogênicos. A leucocitose está presente em 70% a 90% dos pacientes e a anemia é encontrada com frequência. As alterações dos TFHs (testes funcionais hepáticos) geralmente estão presentes. A FA (fosfatase alcalina) fica levemente elevada em 80% dos casos, enquanto a bilirrubina total fica

Tabela 52-4 Percentagem de Sintomas Observados nos Abscessos Piogênicos

ANOS	Nº DE DOENTES	FEBRE, CALAFRIOS	SUOR NOTURNO	MAL-ESTAR	ANOREXIA, PERDA PONDERAL	NÁUSEAS, VÔMITOS	DIARREIA	DOR ABDOMINAL	DOR TORÁCICA	TOSSE
1927-1938 1 estudo*	333	94	–	–	–	33	–	92	–	–
1945-1982 8 estudos	494	88	8	58	62	40	17	66	14	13
1970-1995 10 estudos	1.314	72	9	25	33	30	14	59	16	16

* 1927-1938 é o estudo clássico de Ochsner/DeBakey que revisou 286 casos previamente relatados e 47 casos novos.

elevada em 20% a 50% dos casos. As transaminases ficam pouco elevadas em cerca de 60% dos casos. As grandes anormalidades dos TFHs estão quase sempre associadas à doença biliar subjacente. A hipoalbuminemia ou as pequenas elevações do tempo de protrombina podem estar presentes e refletirem um grau de cronicidade. Nenhum destes exames de sangue constitui uma ajuda específica para diagnosticar um abscesso hepático, mas sugerem uma anormalidade no fígado que sempre conduz a estudos de imagem.

O elemento mais importante para a elaboração do diagnóstico do abscesso hepático é o estudo dos exames de imagens radiográficas. As radiografias do tórax são anormais em cerca de 50% dos casos, e os achados costumam refletir uma doença subdiafragmática, como elevação do hemidiafragma direito, derrame pleural direito ou atelectasia. Eventualmente, estas alterações podem ser encontradas no lado esquerdo, no caso de um abscesso comprometendo o lobo esquerdo. As radiografias simples abdominais em raros casos podem ajudar. Elas podem mostrar níveis hidroaéreos ou gás na veia porta (Fig. 52-18).

O ultrassom e a TC são os principais exames para o diagnóstico do abscesso hepático. Em geral o ultrassom demonstra uma área redonda ou oval, menos ecogênica que o fígado, e pode distinguir com segurança as lesões sólidas das lesões císticas. As limitações do ultrassom consistem na sua capacidade de visualizar as lesões na parte superior (abóbada do fígado) e no fato de que é uma modalidade dependente do examinador. A sensibilidade do ultrassom no diagnóstico do abscesso hepático é de 80% a 95%. A TC demonstra achados similares ao ultrassom, e as lesões são de atenuação menor do que o parênquima hepático circundante. Uma TC de alta resolução pode demonstrar abscessos muito pequenos e pode detectar mais facilmente os múltiplos pequenos abscessos. Em geral, a parede do abscesso realça bastante o meio de contraste da TC. A sensibilidade da TC no diagnóstico de abscesso hepático é de 95% a 100%. Tanto a TC como o ultrassom são úteis no diagnóstico de outras doenças intra-abdominais, como a doença biliar (ultrassom) ou as doenças inflamatórias, como a apendicite ou a diverticulite (TC).[19-21] A ressonância magnética (RM) pode ser muito útil para distinguir a etiologia de muitas massas hepáticas, mas não parece ter nenhuma vantagem distinta sobre a TC no diagnóstico de abscesso hepático.

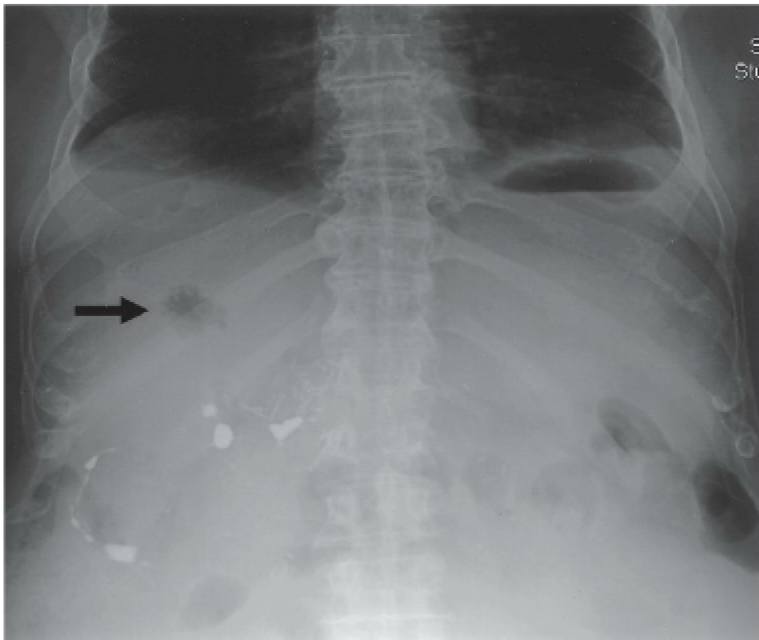


Figura 52-18 Radiografia simples do abdome demonstra uma quantidade anormal de ar no quadrante superior direito sugestivo de um abscesso hepático piogênico *(seta preta)*.

Diagnóstico Diferencial

Diferenciar o abscesso piogênico de outras doenças infecciosas císticas do fígado como abscesso amebiano ou cisto equinocócico é importante por causa das diferenças no tratamento. O abscesso piogênico (conforme já discutido) é na absoluta maioria das vezes tratado com antibióticos e drenagem. O abscesso amebiano é amplamente tratado por antibióticos, e os cistos equinocócicos sempre são tratados com operação. Felizmente os cistos equinocócicos podem ser diagnosticados geralmente pela história e pelos achados radiológicos característicos (ver adiante). O quadro clínico do abscesso amebiano e piogênico é praticamente idêntico com algumas exceções perceptíveis que são fundamentais para a distinção de ambos (Tabela 52-5). Em geral os abscessos amebianos incidem em homens jovens latinos da América do Norte, enquanto o abscesso piogênico tende a ocorrer em pacientes na faixa etária entre 50 e 60 anos, sem predominância de sexo ou raça. A febre é comum em ambos, mas os calafrios e os sintomas de uma bacteremia grave são mais comuns no abscesso piogênico. Os testes sorológicos revelam que os anticorpos contra a *Entamoeba histolytica* estão quase sempre presentes nos abscessos amebianos, mas são raros em pacientes com abscesso piogênico. Um estudo recente comparando 471 pacientes com abscesso amebiano e 106 pacientes com abscesso piogênico observou idade superior a 50 anos, achados pulmonares ao exame físico, abscessos múltiplos e baixos títulos de anticorpos séricos amebianos como sendo preditores independentes de abscesso piogênico.[22] Eventualmente, não é possível diferenciar os dois, podendo surgir a necessidade de um diagnóstico por aspiração ou um teste terapêutico com antibióticos antiamebianos. Infelizmente, a aspiração só diagnostica o abscesso amebiano em 10% a 20% dos casos.[23]

Tabela 52-5 Características dos Abscessos Hepáticos Amebianos *versus* Abscessos Piogênicos

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ABSCESSO AMEBIANO	ABSCESSO PIOGÊNICO
Idade (anos)	20–40	> 50
Razão homem:mulher	≥ 10:1	1,5:1
Solitário *vs.* múltiplo	Solitário 80%*	Solitário 50%
Localização	Geralmente fígado direito	Geralmente fígado direito
Viagem à área endêmica	Sim	Não
Diabetes	Incomum (~2%)	Mais comum (~27%)
Uso de álcool	Comum	Comum
Icterícia	Incomum	Comum
Bilirrubina elevada	Incomum	Comum
Fosfatase alcalina elevada	Comum	Comum
Hemocultura positiva	Não	Comum
Sorologia amebiana positiva	Sim	Não

*Em abscesso amebiano agudo, 50% são solitários.

Tratamento

Antes da utilização dos antibióticos e do uso de rotina dos procedimentos de drenagem, o abscesso piogênico hepático não tratado era sempre fatal. Somente com a clássica revisão de Ochsner e DeBakey em 1938, foi que a rotina de drenagem cirúrgica foi empregada e foram observadas reduções drásticas na mortalidade. A drenagem cirúrgica aberta dos abscessos piogênicos era o único tratamento (com o eventual acréscimo de antibióticos) para abscesso hepático até os anos de 1980. A partir dessa época foram empregadas técnicas menos invasivas de drenagem percutânea, juntamente com o uso de antibióticos intravenosos. Geralmente a laparotomia é reservada para os casos de fracasso da drenagem percutânea.

Uma vez suspeitado o diagnóstico de abscesso hepático piogênico deve-se, imediatamente, iniciar a administração de antibióticos intravenosos de amplo espectro, a fim de controlar a bacteremia progressiva e suas complicações associadas. As culturas de sangue e as culturas do abscesso a partir de aspiração, devem ser enviadas para culturas aeróbicas e anaeróbicas. Em pacientes com imunossupressão, devem ser consideradas as culturas micobacterianas e fúngicas do aspirado. Pacientes com risco de infecções amebianas devem ter o sangue coletado para estudos sorológicos amebianos. Até que as culturas identifiquem especificamente o(s) organismo(s) agressor(es), devem ser administrados antibióticos de amplo espectro, cobrindo organismos gram-negativos, gram-positivos e anaeróbios. São recomendadas combinações como ampicilina, aminoglicosídeos e metronidazol ou cefalosporina de terceira geração com metronidazol. A duração do tratamento antibiótico não é bem definida e deve ser individualizada de acordo com o sucesso do procedimento de drenagem. Deve-se continuar com os antibióticos enquanto houver evidência de infecção como febre, calafrios ou leucocitose. As recomendações costumam ser de duas semanas ou mais de tratamento.

O primeiro registro do procedimento de drenagem percutânea para abscessos hepáticos piogênicos foi feito em 1953, mas não houve uma ampla aceitação até os anos de 1980. Com o desenvolvimento das técnicas de imagem de alta resolução e a especialização em técnicas radiológicas intervencionistas, o tratamento por punção passou a ser o mais aceito.[24] Durante os últimos 20 anos, a drenagem percutânea por cateter tornou-se o tratamento de escolha para a maioria dos pacientes (Fig. 52-19). Taxas de sucesso abrangem 69% a 90%.[19-21,24] As vantagens óbvias são a simplicidade do tratamento (em geral executado na hora do diagnóstico radiológico) e o fato de se evitar a anestesia geral e a laparotomia. Contraindicações relativas à drenagem percutânea por cateter incluem a presença de ascite, coagulopatia ou a proximidade a estruturas vitais. A drenagem percutânea de abscessos múltiplos costuma ter uma taxa de insucesso maior, mas as publicações demonstram um alto índice de sucesso com as abordagens percutâneas realizadas em primeiro lugar, deixando a intervenção cirúrgica para os insucessos percutâneos. Um estudo retrospectivo recente comparando drenagem cirúrgica e drenagem percutânea de grandes abscessos (> 5 cm) mostrou maior taxa de sucesso com a drenagem cirúrgica. Apesar disso, dois terços dos tratamentos percutâneos foram bem-sucedidos, e as taxas de morbidade e mortalidade gerais foram semelhantes. Nunca foi feita uma comparação prospectiva randomizada entre a terapia percutânea e a cirúrgica para abscesso hepático, mas séries de casos sugerem índices similares de sucesso e mortalidade. As séries modernas tentando comparar estas duas técnicas retrospectivamente, devem ser interpretadas com cautela, porque a maioria dos pacientes tratados cirurgicamente não obteve sucesso com as técnicas menos invasivas. A operação deve ser reservada para os pacientes que necessitam de tratamento cirúrgico da doença primária (p. ex., a apendicite), ou para aqueles que não obtiveram sucesso com técnicas percutâneas. Os procedimentos de drenagem laparoscópica foram registrados com algum sucesso, e isso pode ser considerado uma opção razoável para ser utilizada em alguns casos selecionados.

A aspiração percutânea sem a colocação de um dreno foi investigada por vários grupos. Os índices de sucesso giram em torno de 60% a 90% e assemelham-se aos da drenagem percutânea com manutenção de cateter.[19,24] Entretanto, são necessárias mais de uma aspiração e um quarto dos pacientes necessita de três ou mais aspirações. Um estudo randomizado avaliou a aspiração percutânea *versus* a drenagem percutânea por cateter. Os índices de sucesso foram de 60% no grupo de aspiração e 100% no grupo de cateter, mas todos os pacientes do grupo de aspiração, exceto um, fizeram uma única aspiração. Um outro estudo randomizado recente comparou a aspiração somente com a drenagem por cateter. Sessenta e quatro pacientes randomizados foram analisados, e houve resultados semelhantes

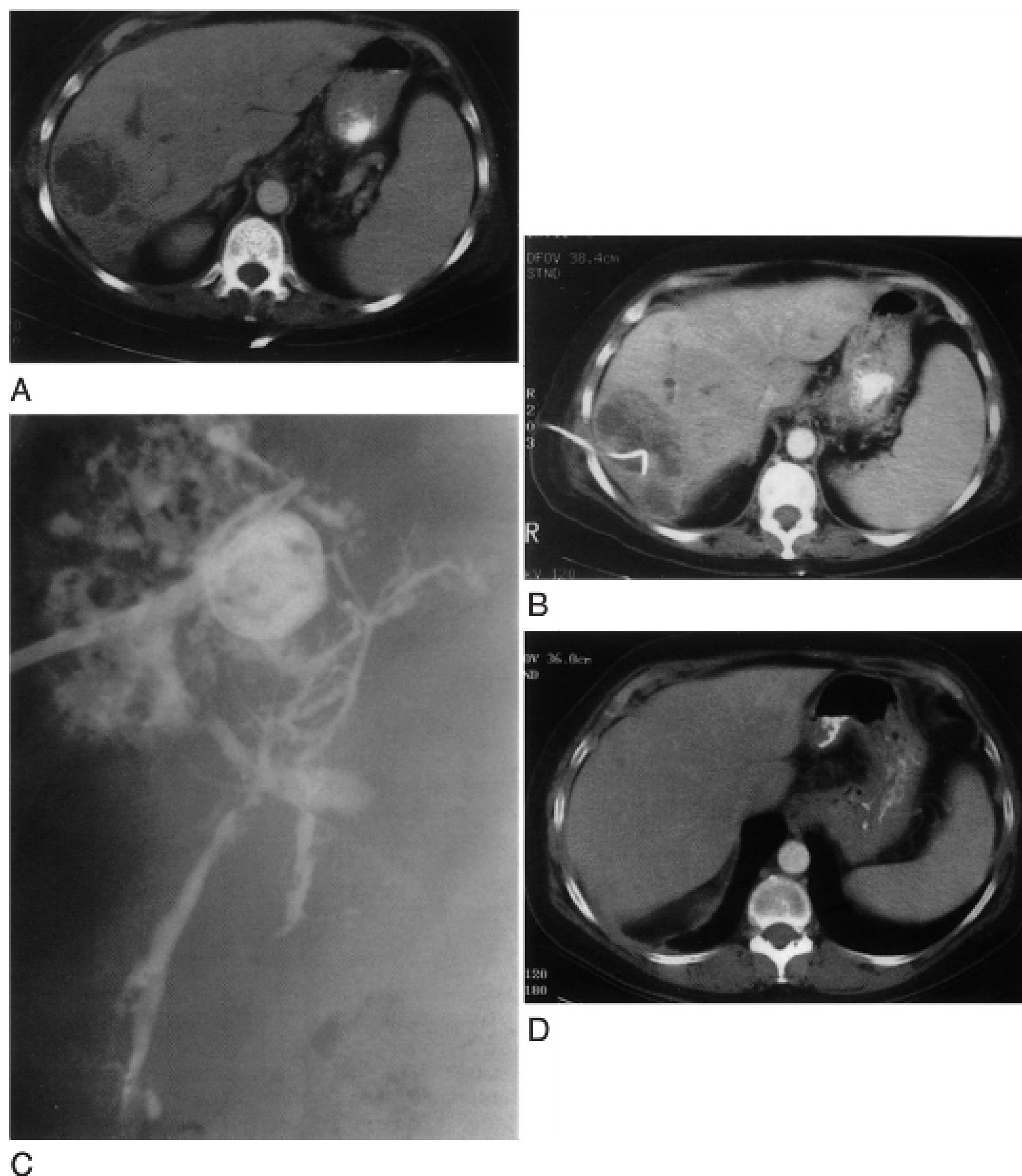


Figura 52-19 **A, TC demonstra abscesso hepático multiloculado no fígado direito. B, TC no momento da drenagem percutânea. C, Estudo com contraste através do cateter de drenagem demonstra aspecto típico irregular loculado, como também comunicação com a árvore biliar. D, TC de acompanhamento 3 meses após tratamento demonstra resolução completa do abscesso.** (De Brown KT, Getrajdman GI: Interventional radiologic techniques in the liver and biliary tract. In Blumgart LH, Fong Y [eds.]: Surgery of the Liver and Biliary Tract. London, WB Saunders, 2000, pp. 575-594.)

em termos de taxa de sucesso do tratamento, tempo de permanência hospitalar, duração da antibioticoterapia e mortalidade. No grupo somente com aspiração, 40% necessitaram de duas aspirações e 20% necessitaram de 3 aspirações.[24] Em geral a drenagem por cateter permanece o tratamento de escolha, embora o estudo de uma única aspiração é razoável de ser considerado.

Alguns pesquisadores relataram sucesso apenas com antibióticos, porém, a maioria dos seus pacientes tiveram uma aspiração diagnóstica e assim, pelo menos uma drenagem parcial. Além disso, outras séries relataram que o tratamento antibiótico sem drenagem apresenta um altíssimo índice de mortalidade (59% a 100%).[19] Em pacientes que não são candidatos a ser operados ou que terminantemente rejeitam qualquer procedimento invasivo, é razoável uma tentativa com tratamento antibiótico, no entanto isto não é recomendado em todas as situações.

Eventualmente, a ressecção do fígado é necessária no abscesso hepático. Isto pode acontecer devido a uma malignidade hepática infectada, hepatolitíase ou estenose biliar intra-hepática. Se a destruição hepática decorrente da infecção for grave, alguns pacientes poderão se beneficiar da ressecção.

Resultados

A mortalidade por abscesso hepático piogênico melhorou significativamente nos últimos 60 anos. Antes do uso de rotina da drenagem cirúrgica, o abscesso piogênico era sempre fatal. Com o uso de rotina da drenagem cirúrgica e de antibióticos intravenosos, a mortalidade foi reduzida para cerca de 50%, percentual que se manteve relativamente constante de 1945 até o início dos anos de 1980. A partir dessa época, a mortalidade tem sido relatada como de 10% a 20% e séries a partir de 1990 rotineiramente demonstram uma taxa de mortalidade menor que 10%.[19,21,24] Vários estudos analisaram os fatores preditivos de um pior resultado em pacientes com abscesso piogênico hepático. A presença de malignidade ou de fatores associados à malignidade (icterícia, TFHs extremamente elevados) parece ser um

sólido sinal de pior prognóstico. Sinais de doença crônica como hipoalbuminemia também estão frequentemente associados a um pior resultado. Por último, sinais de infecção grave, como elevada leucocitose, os escores do APACHE II, a ruptura do abscesso, bacteremia e choque também estão associados à mortalidade.[19,21]

Abscesso Amebiano

Epidemiologia

A amebíase é certamente uma doença dos países tropicais e em desenvolvimento, mas é também um problema significativo nos países desenvolvidos, por causa da imigração e das viagens entre países. A *E. histolytica* é endêmica no México, na Índia, na África e em algumas regiões das Américas Central e do Sul. Em 1995, a Organização Mundial de Saúde estimou que 40 a 50 milhões de pessoas no mundo sofrem de colite amebiana ou abscesso amebiano do fígado, resultando em 40.000 a 100.000 mortes por ano.[23] Antes disso, as estimativas de amebíase não eram confiáveis porque a *E. histolytica* (forma patogênica) não era diferenciada da *E. dispar* (forma não patogênica). Descobriu-se que os homossexuais do sexo masculino com diarreia, antes considerados como portadores de *E. histolytica* estavam na verdade infectados com a *E. dispar*, que não requer tratamento. Estudos epidemiológicos especialmente dirigidos a infecções por *E. histolytica* estimam que cerca de 55% da população de regiões endêmicas está infectada, embora menos da metade seja sintomática.[25]

Ao contrário dos abscessos hepáticos piogênicos, os pacientes com abscessos amebianos do fígado tendem a ser homens de origem latina, entre 20 e 40 anos de idade, com um histórico de viagem a (ou originários de) uma área endêmica. Condições de vida como a pobreza e as aglomerações populacionais estão associadas a taxas mais elevadas de infecção. Uma predominância de homens maior do que 10:1 foi registrada em quase todos os estudos. Devido a razões incertas, as mulheres que menstruam têm uma baixa incidência de amebíase e a gravidez parece eliminar esta resistência. É comum o relato de que o consumo frequente de álcool pode tornar o fígado mais suscetível à infecção amebiana. A imunidade diminuída do hospedeiro também parece ter uma certa participação nisso. Os pacientes com abscesso amebiano do fígado sem um histórico de viagem a nenhuma área endêmica, em geral têm uma imunossupressão associada com infecção viral, desnutrição, infecção crônica ou uso crônico de corticosteroides.[23,25]

Patogênese

A *E. histolytica* é um protozoário e existe como um trofozoíto ou como um cisto. Todas as demais espécies no gênero *Entamoeba* são consideradas não patogênicas e nem todas as linhagens da *E. histolytica* são consideradas virulentas. A ingestão de cistos de *E. histolytica* através de um ciclo fecal-oral é a causa da amebíase. Os humanos são os principais hospedeiros e a principal fonte de infecção é o contato humano com um portador do cisto. A água e os vegetais contaminados também são uma rota para infecção humana. Uma vez ingeridos os cistos não são degradados no estômago e passam para os intestinos, onde o trofozoíto é liberado e passa para o cólon. No cólon, o trofozoíto pode invadir a mucosa e resultar em doença.

Acredita-se que os trofozoítos atingem o fígado através do sistema venoso portal. Não há evidências de que os trofozoítos passem através dos linfáticos. Como o próprio termo indica, os trofozoítos *E. histolytica* têm a capacidade de desintegrar os tecidos através de uma complexa série de eventos como aderência celular, ativação celular e posterior liberação de múltiplas enzimas, resultando em necrose. O principal mecanismo talvez seja a hidrólise celular enzimática. Os abscessos amebianos do fígado são formados por uma necrose hepática progressiva e localizada, resultando em uma cavidade contendo detritos proteináceos acelulares cercados por borda de trofozoítos amebianos invasivos. O início de um abscesso hepático amebiano está associado a um acúmulo de leucócitos polimorfonucleares, que depois são desintegrados pelos trofozoítos.[23,25]

Anticorpos antiamebianos desenvolvem-se rapidamente em pacientes com doença invasiva ou abscesso hepático amebiano. Anticorpos imunoglobulina A (IgA) secretória mostraram inibir a aderência ao epitélio colônico *in vitro*, entretanto o desenvolvimento destes anticorpos não interrompe a progressão da doença. De forma curiosa, crianças que não apresentam IgG antiamebiana possuem resistência inata à infecção invasiva, sugerindo uma resposta alternativa imunomediada. Atualmente há evidência de que uma resposta celular mediada por T-*helper* é, provavelmente, o principal mecanismo de resistência.[25]

Patologia

O abscesso amebiano hepático é essencialmente o resultado da necrose de liquefação do fígado, produzindo uma cavidade cheia de sangue e tecido hepático liquefeito. O aspecto deste fluido é tipicamente descrito como "*molho de anchova*," e é inodoro, a menos que haja infecção bacteriana secundária. A necrose hepática progressiva continua até atingir a cápsula de Glisson, sendo esta cápsula resistente à hidrólise pela ameba, assim os abscessos amebianos tendem a se localizar ao lado da cápsula do fígado. Devido à resistência da cápsula de Glisson, a cavidade é entrelaçada pelas tríades portais, protegidas por esta bainha peritoneal. Desde o início, a cavidade formada é definida como doença, sem nenhuma resposta fibrosa real ao redor das bordas, mas um abscesso crônico pode ao final desenvolver uma cápsula fibrosa e pode até se calcificar. Como os abscessos piogênicos, os abscessos amebianos tendem a ocorrer, principalmente, no fígado direito.[25]

Quadro Clínico

Cerca de 80% dos pacientes com abscesso amebiano do fígado apresentam sintomas que duram desde alguns dias a 4 semanas. A maioria dos estudos recentes descrevem que a duração dos sintomas tipicamente é inferior a 10 dias. Os sinais e sintomas clínicos que aparecem estão resumidos na Tabela 52-6.[23,25] O quadro clínico típico é um paciente na faixa etária entre 20 e 40 anos de idade, que esteve em alguma área endêmica com febre, calafrios, anorexia, dor no quadrante superior direito, dor à palpação e hepatomegalia. A dor abdominal é tipicamente constante, acentuada e localizada no quadrante superior direito. Embora alguns estudos relatem números maiores, apenas um terço dos pacientes tem diarreia, apesar da infecção colônica obrigatória. O abscesso hepático sincrônico é encontrado em um terço dos pacientes com colite amebiana ativa. A icterícia, como resultado de um grande abscesso comprimindo a árvore biliar, não é tão rara quanto antes se pensava, com cerca de 22% dos pacientes apresentando esta característica no mundo todo. Perda de peso e mialgias podem ocorrer quando os sintomas já duram semanas. A dor pleurítica ou nos ombros pode sobrevir se houver irritação do diafragma. Os sintomas e a dor à palpação podem ser localizados no epigástrio ou no lado esquerdo, se o abscesso estiver no fígado esquerdo. Ruptura para o peritônio com peritonite ocorre de forma infrequente e mais comumente com abscessos do lado esquerdo. Casos raros de ruptura para o espaço pleural, pericárdio e outros órgãos intra-abdominais foram relatados.[25]

As alterações laboratoriais são comuns nos abscessos amebianos. Tipicamente os pacientes têm uma leucocitose sem eosinofilia. A anemia é comum. As alterações leves dos TFHs, incluindo

a dosagem de albumina, o tempo de protrombina, FA (fosfatase alcalina), AST (aspartato transaminase) e os níveis de bilirrubina são comuns. A alteração mais comum das provas de função hepática é um elevado tempo de protrombina.[23,25] Como mais de 70% dos pacientes com abscesso hepático amebiano não têm ameba detectável em suas fezes, a avaliação laboratorial mais importante é a mensuração dos anticorpos antiamebianos circulantes, que estão presentes em 90% a 95% dos pacientes. Muitos testes sorológicos foram criados ao longo dos anos. Um teste indireto de hemaglutinina foi amplamente usado no passado e tem uma sensibilidade de 90%. Este teste foi largamente substituído pelos imunoensaios enzimáticos (EIA) que são simples, de rápida realização e baratos. O EIA tem uma sensibilidade registrada de 99% e uma especificidade maior do que 90% em pacientes com abscesso hepático amebiano. Infelizmente, a presença de anticorpos pode refletir uma infecção antiga e a interpretação pode ser dificultada nas áreas endêmicas. Estudos progressivos estão voltados para a identificação específica dos antígenos *E. histolytia,* em uma tentativa de identificar uma infecção aguda.[23]

Os pacientes com manifestação aguda (sintomas com menos de 10 dias) e aqueles com manifestação crônica (com mais de duas semanas) diferem clinicamente. As manifestações agudas são tipicamente mais dramáticas com febre alta, calafrios e dor abdominal significativa. Na manifestação aguda, metade dos pacientes apresenta lesões múltiplas, enquanto na manifestação crônica mais de 80% dos pacientes têm uma única lesão no lado direito. Uma evolução mais complicada tende a continuar na manifestação aguda, mas a resposta à terapia é semelhante em ambos os grupos.

Os estudos por imagem são um elemento fundamental no diagnóstico do abscesso amebiano do fígado. As radiografias simples do tórax são alteradas em cerca da metade dos casos, em geral demonstrando o diafragma direito elevado, derrame pleural ou atelectasia.[25] A ultrassonografia abdominal tem uma precisão de cerca de 90%, quando combinado com a história típica e quadro clínico. Os achados típicos da ultrassonografia abdominal são uma lesão arredondada próxima à cápsula do fígado (ver comentários anteriores) sem ecos significativos nas bordas, interpretados como parede de abscesso. O conteúdo da cavidade é, em geral, hipoecoico e heterogêneo (Fig. 52-20). Os dados do ultrassom aparecem em 40% a 70% dos casos. Provavelmente a TC abdominal é mais sensível que o ultrassom e é útil na diferenciação entre abscesso amebiano e piogênico, com intensificação da borda observada no último (Fig. 52-21). A TC também pode ser útil na identificação de cistos simples e tumores necróticos. A RM do fígado não tem vantagem distinta sobre a TC ou o ultrassom em casos típicos, mas pode ser útil na diferenciação das lesões atípicas. Os estudos

Tabela 52-6 Sinais, Sintomas e Achados Laboratoriais em Abscesso Hepático Amebiano em uma Extensa Revisão de Literatura Recente

	MÉDIA	VARIAÇÃO	NÚMERO DE CASOS REVISADOS
Sinais e Sintomas			
Dor abdominal (%)	92	73-100	1.701
Febre (%)	90	72-100	2.192
Sensibilidade abdominal (%)	78	40-100	1.424
Hepatomegalia (%)	62	20-100	1.539
Anorexia (%)	47	28-89	499
Perda ponderal (%)	39	11-83	871
Diarreia (%)	23	12-40	1.426
Icterícia (%)	22	5-50	1.630
Exames Laboratoriais			
Cistos/trofozoítas nas fezes (%)	12	4-30	4.908
Ameba no aspirado do cisto (%)	42	30-76	1.402
Hemoglobina (g/dL)	12,1	10,2-12,8	229
Fosfatase alcalina (% > 120 U/L)	76	65-91	589
Bilirrubina total (g/dL)	1,4	0,8-2,4	509
Albumina (g/dL)	2,8	2,3-3,4	404
AST (× limite superior ao normal)	1,7	1,0-2,5	459

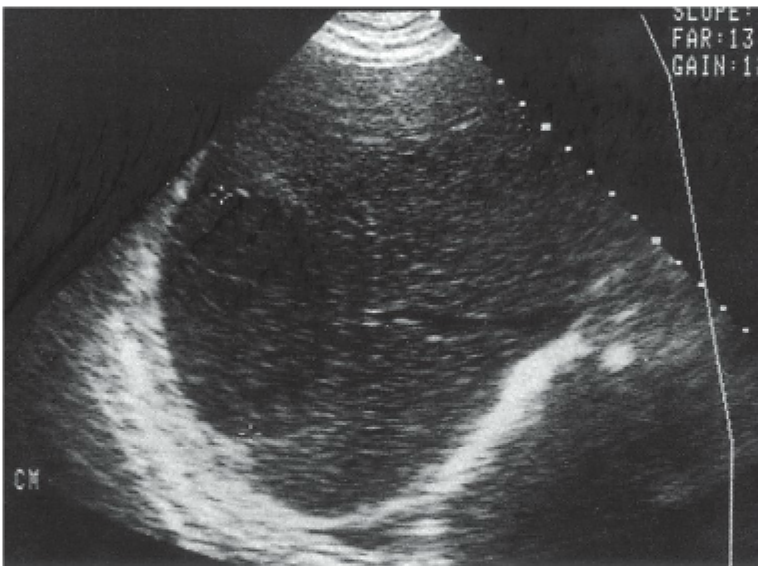


Figura 52-20 Ultrassonografia típica de um abscesso hepático amebiano. Observe a localização periférica, forma arredondada com discreta borda e ecos internos.(De Thomas PG, Ravindra KV: Amebiasis and biliary infection. In Blumgart LH, Fong Y [eds.]: Surgery of the Liver and Biliary Tract. London, WB Saunders, 2000, pp. 1147-1166.)

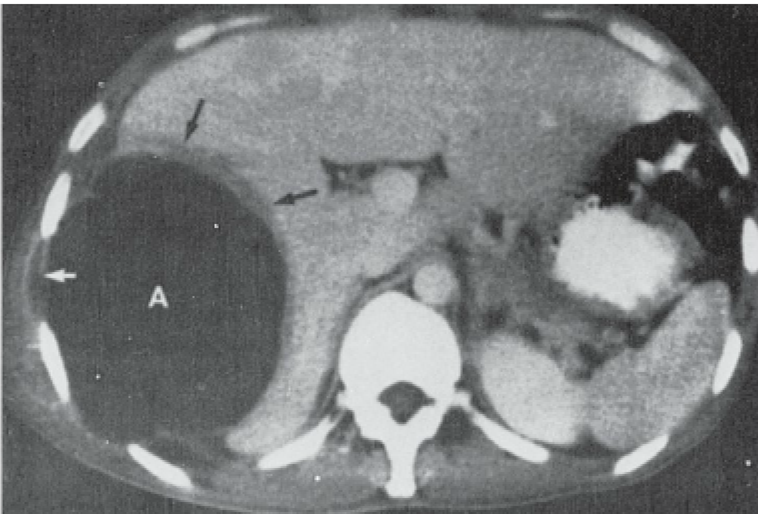


Figura 52-21 Imagem de TC de abscesso amebiano. A lesão apresenta localização periférica e é arredondada. A borda não exibe realce, mas há edema periférico *(setas pretas).* Observe a extensão para o espaço intercostal *(seta branca).*

de medicina nuclear, como a cintilografia com gálio ou a varredura com tecnécio 99m podem ajudar na diferenciação dos abscessos piogênicos dos amebianos, porque estes últimos normalmente não contêm leucócitos e, portanto, não aparecem nestas varreduras.[23,25]

Quando este exame ainda não é definitivo e persiste a incerteza diagnóstica, duas opções devem ser consideradas. Pode ser útil um teste terapêutico com drogas antiamebianas com as quais acontece uma rápida melhora na maioria dos casos de abscesso amebiano. Nas situações em que a sorologia amebiana é inconclusiva e o teste terapêutico dos antibióticos é considerado inadequado ou falhou em melhorar os sintomas, a atenção deve ser voltada para o diagnóstico por aspiração. Um abscesso piogênico teria bactérias e leucócitos, enquanto um abscesso amebiano conteria um típico aspecto de "molho de anchova". As culturas do abscesso amebiano em geral são negativas e não contêm leucócitos. Nos casos em que há possibilidade de neoplasia ou de doença hidática, a aspiração não deve ser realizada.

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial de um abscesso amebiano do fígado pode ser amplo e inclui doenças como hepatite viral, doença equinocócica, colangite, colecistite ou até outras doenças abdominais inflamatórias, como apendicite. As lesões malignas do fígado também podem ter manifestações similares, em situações atípicas. Eventualmente, as doenças pulmonares primárias devem ser consideradas. Na maior parte, a distinção mais importante a ser feita está entre o abscesso piogênico e o amebiano. Os elementos essenciais desta distinção encontram-se resumidos no Tabela 52-5 e na seção sobre abscesso piogênico.[23]

Tratamento

O antibiótico principal no tratamento dos abscessos amebianos é o metronidazol (750 mg via oral, 3 vezes ao dia durante dez dias), sendo curativo em mais de 90% dos pacientes. Em geral, a melhora clínica surge em 3 dias. Outros nitroimidazóis (secnidazol, tinidazol) também são eficazes e são muito usados fora dos Estados Unidos. Se a resposta ao metronidazol for baixa ou se a droga não for tolerada, outros agentes podem ser usados. A emetina é eficaz contra a amebíase invasiva (principalmente no fígado), mas requer injeções intramusculares e produz graves efeitos colaterais cardíacos. Uma opção mais atraente é a cloroquina, mas ela é um agente menos eficaz. Após o tratamento do abscesso do fígado, recomenda-se que os agentes luminais sejam administrados, para tratar o estado de portador. Os agentes luminais eficazes para a amebíase incluem o iodoquinol, a paramomicina e o fluorato de diloxanida.[23]

A aspiração terapêutica por agulha dos abscessos amebianos foi sugerida. Pequenos ensaios clínicos randomizados comparando o metronidazol com ou sem aspiração demonstraram benefícios com a aspiração, mas nenhuma grande melhoria para justificar a aspiração de rotina. Em geral, a aspiração é recomendada em caso de diagnóstico incerto (ver texto anterior), falta de resposta à terapia com metronidazol no prazo de três a cinco dias ou nos abscessos considerados como de alto risco de ruptura. Os abscessos maiores que 5 cm de diâmetro são considerados de alto risco de ruptura pericárdica e recomenda-se a aspiração terapêutica, principalmente quando estão localizados no lobo esquerdo.[23,26]

Resultados

Embora o abscesso amebiano do fígado em geral tenha uma evolução benigna, existem complicações incomuns que merecem a atenção do profissional. A complicação mais frequente do abscesso amebiano é a ruptura para o peritônio, para a cavidade pleural ou para o pericárdio.[23] O tamanho do abscesso parece ser o fator de risco mais importante para a ruptura, e a incidência geral de ruptura varia de 3% a 17%. A maioria das rupturas para o peritônio tende a ser contida pelo diafragma, pela parede abdominal e/ou omento, mas a ruptura pode fistulizar para uma víscera oca. Uma ruptura peritoneal costuma se manifestar em forma de dor abdominal, peritonite e/ou uma massa ou uma distensão generalizada. No passado, defendia-se a prática da laparotomia para este tipo de complicação, mas, atualmente, muitos casos são tratados com sucesso pela drenagem percutânea. A laparotomia é indicada em casos de diagnóstico duvidoso, perfuração de víscera oca, fistulização, resultando em hemorragia ou sepse e falha da terapia conservadora. A ruptura para o espaço pleural costuma resultar em um grande e rápido derrame, que colaba o pulmão comprometido. O tratamento consiste na toracentese, mas se há uma infecção bacteriana secundária, podem ser necessárias abordagens cirúrgicas mais agressivas. A ruptura pode ocorrer para os brônquios e, em geral, melhora com a drenagem postural e broncodilatores. Raramente, um abscesso no lado esquerdo pode romper para o pericárdio podendo apresentar-se como um derrame pericárdico assintomático, ou até um tamponamento.[26] Isto deve ser tratado com aspiração. Outras complicações raras incluem a compressão da árvore biliar ou VCI a partir de um abscesso muito grande e o desenvolvimento de um abscesso cerebral.

A taxa de mortalidade para todos os pacientes com abscesso amebiano do fígado é de 5% e não parece ser afetada pela inclusão da aspiração na terapia com metronidazol ou na cronicidade dos sintomas. Quando um abscesso se rompe, registra-se um índice de mortalidade que vai de 6% e chega aos 50%. Os fatores independentemente associados a um pior resultado são bilirrubina sérica elevada (> 3,5 mg/dL), encefalopatia, hipoalbuminemia (< 2,0 g/dL), múltiplas cavidades de abscessos, volume do abscesso maior do que 500 mL, anemia e diabetes.[23] Embora a melhora clínica após o tratamento adequado com agentes antiamebianos seja a regra, a resolução radiológica da cavidade do abscesso é sempre demorada. O tempo médio para a resolução radiológica é de 3 a 9 meses e em alguns pacientes pode levar anos. Estudos demonstraram que mais de 90% das lesões visíveis desaparecem radiologicamente, mas uma pequena percentagem de pacientes persistem com uma lesão residual clinicamente irrelevante.[26]

Cisto Hidático

A doença hidática ou equinococose é uma zoonose que ocorre primariamente nas áreas de criação de carneiros no mundo, mas pode ser comum no mundo todo porque o cachorro é hospedeiro definitivo. A equinococose é endêmica nos países do Mediterrâneo, Oriente Médio, leste da Ásia, América do Sul, Austrália, Nova Zelândia e leste da África. Os seres humanos contraem a doença do cachorro e não há a transmissão entre humanos.[27,28]

Há três espécies de *Echinococcus* que causam a doença hidática. O *E. granulosus* é o mais comum, enquanto o *E. multilocularis* e o *E. oligartus* são responsáveis por um pequeno número de casos. Os cachorros são os hospedeiros finais do *E. granulosus*, no qual a tênia adulta fica presa às vilosidades do íleo. Os ovos são eliminados (até centenas por dia) e depositados com as fezes do cachorro. O carneiro é o hospedeiro intermediário usual, mas os humanos são hospedeiros intermediários acidentais. Os humanos são o estádio final do parasita. No duodeno humano, o embrião parasítico libera uma oncosfera contendo pequenos ganchos que penetram na mucosa, permitindo o acesso à corrente sanguínea. No sangue, a oncosfera atinge o fígado (com mais frequência) ou pulmões, onde o parasita desenvolve seu estádio larvário conhecido como *cisto hidático*.[27,28]

Três semanas após a infecção, um cisto hidático visível desenvolve-se e depois cresce lentamente de uma forma esférica. Um pericisto — cápsula fibrosa derivada do tecido hospedeiro, desenvolve-se ao redor do cisto hidático. A própria parede do cisto tem duas camadas, uma membrana gelatinosa externa (ectocisto) e uma membrana germinal interna (endocisto). As cápsulas-filhas são pequenas massas celulares intracísticas dentro das quais as futuras cabeças dos vermes se desenvolvem em escóleces. Em um hospedeiro definitivo, os escóleces se desenvolveriam em tênia adulta, mas no hospedeiro intermediário eles só podem se diferenciar em um novo cisto hidático. As cápsulas-filhas livres e as escóleces são encontradas no fluido hidático e formam a chamada areia hidática. O cisto-filho é uma verdadeira réplica do cisto-mãe. Os cistos hidáticos podem morrer com a degeneração das membranas, o desenvolvimento dos vacúolos císticos e a calcificação da parede. A calcificação do cisto hidático nem sempre significa que o cisto esteja morto.[27,28]

Os cistos hidáticos são diagnosticados igualmente em homens e mulheres na idade média de 45 anos. Cerca de três quartos dos cistos hidáticos são localizados no fígado direito e são únicos. A manifestação clínica dos cistos hidáticos é extremamente assintomática, até ocorrerem as complicações. Os sintomas mais comuns que se apresentam são dor abdominal, dispepsia e vômito. O sinal mais frequente é a hepatomegalia. A icterícia e a febre estão presentes em cerca de 8% dos pacientes.[27,28] A infecção de um cisto hidático pode ocorrer e manifestar-se como um abscesso piogênico. Ruptura do cisto para a árvore biliar ou para a árvore brônquica ou ruptura livre para as cavidades peritoneal, pleural ou pericárdica podem ocorrer. As rupturas livres podem resultar em equinococose disseminada e/ou uma reação anafilática potencialmente fatal. Nos casos de diagnósticos incertos uma bateria de testes sorológicos está disponível para avaliar a resposta a anticorpos, mas todos são marcados pela baixa sensibilidade e especificidade.[27,28]

O ultrassom é comumente usado no mundo inteiro para o diagnóstico de equinococose devido à sua disponibilidade, preço e precisão. Várias descobertas ultrassonográficas podem ser diagnósticas e dependem do estádio do cisto no momento do exame. Um cisto hidático simples é bem delimitado com sinais de brotamento na membrana cística e pode conter areia hidática hiperecogênica de flutuação livre. Uma aparência em roseta é observada quando os cistos-filhos estão presentes. O cisto pode ser preenchido por uma massa amorfa que pode levar a um diagnóstico equivocado. As calcificações na parede do cisto são bastante sugestivas de doença hidática e podem ser úteis no diagnóstico (Fig. 52-22). Achados similares são detectados na TC e RM. Estes estudos também podem avaliar a doença extra-hepática e demonstrar relações anatômicas hepáticas detalhadas com o cisto. Nos pacientes com suspeita de comprometimento biliar, podem ser necessárias a CPRE ou a colangiografia transepática percutânea (CTP).

O tratamento dos cistos hidáticos hepáticos é primariamente cirúrgico. Em geral, a maioria dos cistos deveria ser tratada, mas em pacientes idosos com cistos pequenos, assintomáticos e calcificados, a conduta conservadora é adequada. No preparo de uma operação os corticosteroides pré-operatórios foram recomendados, mas não são usados universalmente. O anestesiologista deve ter epinefrina e corticosteroides disponíveis, para o caso de uma reação anafilática potencial. Muitas operações têm sido realizadas e em geral o abdome é completamente protegido, o fígado é mobilizado e o cisto é exposto. A proteção do abdome é importante porque pode ocorrer ruptura que resulta em anafilaxia e implante difuso. Em geral, o cisto é aspirado através de um sistema de sucção fechada e lavado com agente escolicida como a solução salina hipertônica. Em seguida o cisto é destelhado, o que pode, depois, ser seguido por várias possibilidades como a excisão (ou pericistectomia), procedimentos de marsupialização, deixando o cisto aberto, drenagem do cisto, omentoplastia ou até a ressecção do fígado. A pericistectomia total também pode ser realizada sem entrar no cisto[28] (Fig. 52-23). Abordagens cirúrgicas radicais (ressecção) e conservadoras (drenagem e evacuação) parecem ser igualmente eficientes no controle da doença, embora uma comparação prospectiva nunca tenha sido realizada.[29] Quando a comunicação do ducto biliar é diagnosticada durante ou antes da intervenção cirúrgica, deve-se realizar uma pesquisa minuciosa. Normalmente, a simples sutura é suficiente, mas podem ser necessários reparos biliares ou abordagens maiores através do ducto biliar comum.[28,29] As técnicas laparoscópicas para drenagem e destelhamento dos cistos foram relatados em várias séries, com resultados animadores. Os índices de recorrência após o tratamento cirúrgico abrangem de 1% a 20%, mas em geral são 5% ou menos em centros experientes.[29]

Antigamente, a aspiração dos cistos hidáticos era contraindicada devido ao risco de ruptura e derramamento descontrolado. Nos últimos anos, vários autores registraram a aspiração percutânea e a injeção de agentes escolicidas com bastante sucesso em casos muito bem selecionados. Esta técnica é conhecida como PAIR (punção, aspiração, injeção e reaspiração) e tem sido mais aceita em algumas instituições. Dois estudos randomizados, um comparando operação e PAIR (N=50) e outro comparando PAIR e tratamento medicamentoso, mostraram taxas de sucesso similares. Estes estudos são pequenos e apresentam problemas metodológicos significativos, chegar a conclusões definitivas.[30] Embora a intervenção cirúrgica permaneça como o tratamento de escolha, estudos prospectivos adicionais são claramente necessários para avaliar esta técnica interessante e potencialmente útil. Drogas para equinococose como albendazol ou mebendazol são eficientes para que os cistos encolham em muitos pacientes com *E. granulosus*, mas o desaparecimento do cisto ocorre em menos de 50% dos pacientes. Terapia pré-operatória pode reduzir o risco de que o cisto se espalhe e é uma prática razoável e segura.[29] Terapia medicamentosa sem ressecção definitiva ou drenagem é somente considerada em doença disseminada ou em pacientes com risco cirúrgico elevado.

Colangite Piogênica Recorrente

A colangite piogênica recorrente (CPR) é uma síndrome de surtos repetidos de colangite secundária a cálculos biliares e estenoses que comprometem os ductos extra e intra-hepáticos. A condição tem muitas denominações, mas habitualmente é conhecida como *colangio-hepatite oriental* ou *hepatolitíase*. A doença é encontrada quase exclusivamente entre os asiáticos, assim, é mais comum nos hospitais asiáticos, mas também em imigrantes asiáticos em todo o mundo. A doença afeta igualmente homens e mulheres e historicamente surge na juventude (entre os 20 e os 40 anos) em pacientes das classes socioeconômicas mais baixas.

A etiologia da CPR é desconhecida, mas está relacionada com a infecção recorrente dos ductos biliares com bactérias do tubo digestivo. Por último, os cálculos e estenoses desenvolvem-se na árvore biliar, mas não se sabe o que ocorre primeiro. Os cálculos são de bilirrubinato e em alguns pacientes nenhuma pedra é encontrada, apenas a lama biliar. Foi observada uma associação entre CPR e infecção por *Clonorchis sinensis* e *Ascaris lumbricoides*, mas nunca se provou uma verdadeira relação causal.

As estenoses podem ser encontradas em qualquer ponto da árvore biliar, mas surgem com mais frequência nos ductos intra-hepáticos principais, principalmente no ducto hepático esquerdo. A vesícula biliar só é comprometida em cerca de 20% dos casos. A cirrose e a insuficiência hepática só são observadas em

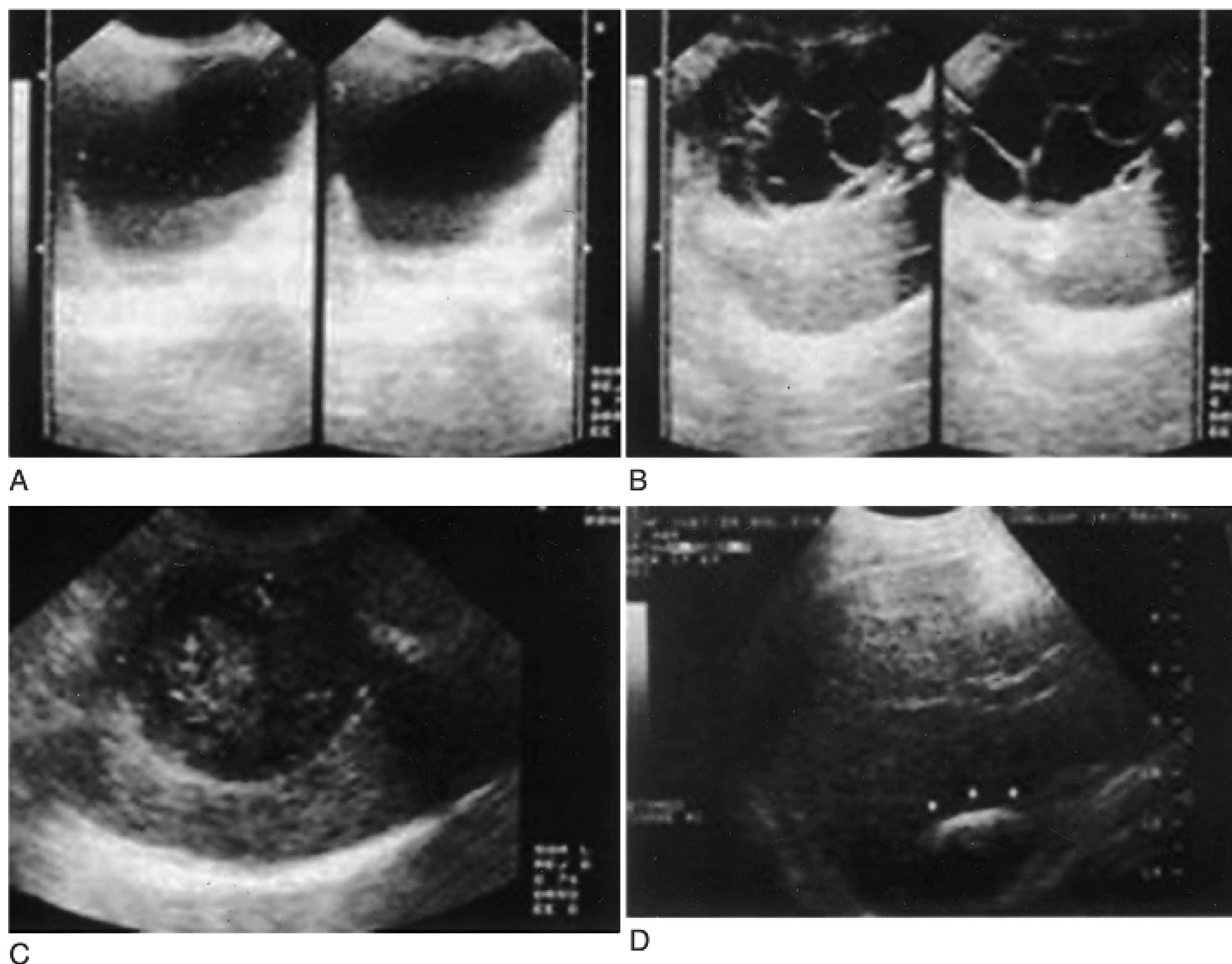


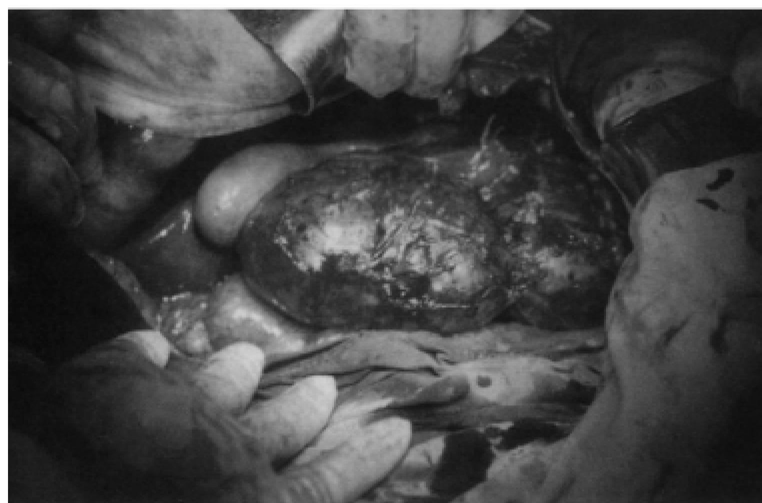
Figura 52-22 **Ultrassonografia demonstra características típicas de cisto hidático em estádios variados. A, Cisto hidático simples com "areia hidática". B, "Cistos-filhos e avôs" e aspecto típico de roseta. C, Cisto hidático preenchido por massa amorfa dando um aspecto sólido ou semissólido. D, Cisto calcificado com aspecto de "casca de ovo".** (De Thomas PG, Ravindra KV: Amebiasis and biliary infection. In Blumgart LH, Fong Y [eds.]: Surgery of the Liver and Biliary Tract. London, WB Saunders, 2000, pp. 1147-1166.)

doença de longa evolução, em geral após várias operações. Outras complicações incluem fístula coledocoduodenal e pancreatite aguda decorrentes de cálculos no ducto biliar comum. Foi observado um aumento na incidência de colangiocarcinoma, mas é difícil provar uma relação causal.

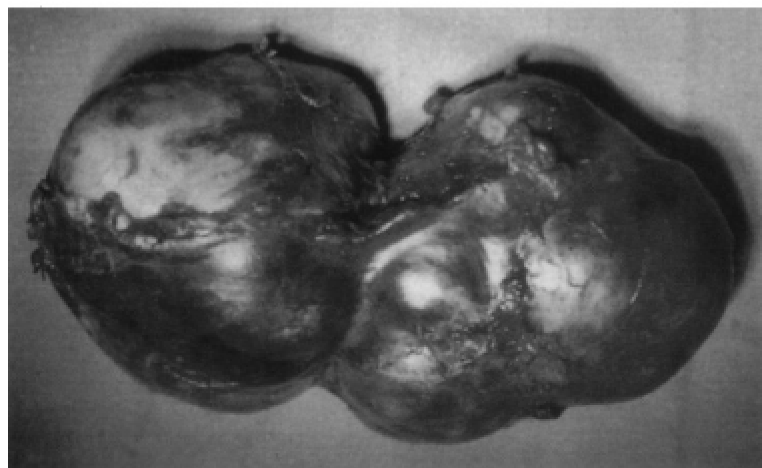
O paciente típico com CPR é jovem, asiático, pertencente a uma classe socioeconômica baixa e apresenta-se com surtos repetidos de colangite. Os sintomas e as manifestações são os mesmos da colangite: febre, dor abdominal no quadrante superior direito e icterícia. A obstrução biliar quase sempre é incompleta e portanto, a icterícia acentuada e o prurido não são comuns. Em geral há leucocitose e os resultados alterados dos TFHs são compatíveis com obstrução biliar. A avaliação da distribuição anatômica da doença é fundamental para a formulação de um plano terapêutico consistente. A combinação de ultrassom, TC, colangiografia direta e RM é, na maioria das vezes, necessária para uma avaliação completa destes pacientes. A colangiografia direta realizada endoscopicamente ou por via trans-hepática muitas vezes é um estudo fundamental e complementa os estudos de cortes por imagem. A colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) pode combinar a imagem em corte e a colangiografia em um exame não invasivo e pode substituir a colangiografia direta.

Na manifestação aguda, a maioria dos pacientes melhora com a conduta conservadora, dando tempo para os estudos radiológicos e para o planejamento de uma operação definitiva que é o tratamento de escolha. Se a intervenção for necessária durante a fase aguda, ela deve ter como foco a adequada descompressão da árvore biliar através da exploração do ducto biliar comum ou da papilotomia endoscópica.[31] Embora abordagens não cirúrgicas como litotomia colangioscópica transepática percutânea (LCTP) tenham sido desenvolvidas, a operação permanece o tratamento de escolha. LCTP geralmente é utilizada em pacientes com risco cirúrgico elevado e naqueles nos quais o tratamento cirúrgico não foi bem-sucedido. Taxas de resolução dos cálculos são elevadas (> 80%) e necessárias para um resultado bem-sucedido a longo prazo. Infelizmente, a recorrência de cálculos é comum e principalmente relacionada com a presença de estenoses biliares.[32]

Na operação definitiva, o objetivo é retirar os cálculos da árvore biliar e derivar ou alargar as estenoses. Muitos casos apenas requerem uma exploração do ducto biliar comum, com ou sem hepatojejunostomia. Em casos complicados, permitindo-se acesso permanente à árvore biliar para procedimentos radiológicos intervencionistas, pela extensão da extremidade da alça de hepaticojejunostomia em Y de Roux para a pele ou



A



B

Figura 52-23 A e B, Cisto hidático periférico do fígado esquerdo e espécime intacto após pericistectomia. Observe que todo o pericisto foi removido. (De Milicevic MN: Hydatic disease. In Blumgart LH, Fong Y [eds.]: Surgery of the Liver and Biliary Tract. London, WB Saunders, 2000, pp. 1167-1204.)

espaço subcutâneo tem sido uma abordagem bem- sucedida (Fig. 52-24). Outros procedimentos potencialmente necessários incluem a plástica da estenose e a hepatectomia parcial. Hepatectomia parcial é considerada para pacientes com estenoses intra-hepáticas, atrofia hepática, abscesso hepático ou suspeita de colangiocarcinoma.[31,32]

Em grandes séries na Ásia, onde a hepatectomia é livremente realizada, taxas de mortalidade cirúrgica são de 1% e com tratamento agressivo, há uma resolução de quase 100% dos cálculos. Resultado a longo prazo é excelente, com taxa de recorrência de cálculo inferior a 5%. A sobrevivência a longo prazo está relacionada principalmente com presença de colangiocarcinoma, que é encontrado em cerca de 10% dos casos. Particularmente, os casos complicados podem ter maior taxa de sintomas recorrentes.[31,32]

NEOPLASIAS

Neoplasias Benignas Sólidas

Estima-se que os nódulos benignos do fígado estejam presentes em cerca de 10% a 20% da população em países desenvolvidos. Com o uso crescente dos exames radiológicos que progridem rapidamente, estas entidades estão sendo encontradas com mais frequência. É fundamental que haja a familiaridade com características clínicas, evolução, características das imagens e as indicações cirúrgicas para estes tumores. Muitas lesões benignas podem ser corretamente caracterizadas pelos modernos exames por imagem como a TC, o ultrassom e a RM, mas em alguns casos deve-se recorrer aos marcadores tumorais séricos (AFP, CEA) e a uma investigação sobre um tumor primário (no caso de suspeita de metástase). Por último, pode ser necessária até a ressecção para o estabelecimento do diagnóstico definitivo. Técnicas laparoscópicas para avaliação, biopsia e ressecção tornaram-se, também, uma importante ferramenta diagnóstica.[33]

Adenoma Hepático

O adenoma hepático (AH) é uma proliferação benigna relativamente rara dos hepatócitos no contexto de um fígado normal. É predominantemente encontrado em mulheres jovens (com idade entre 20 e 40 anos), e o uso crônico de contraceptivo oral aumenta drasticamente a incidência desse tumor.[33] A taxa mulher-homem é de aproximadamente 11:1. O AH geralmente é único, mas foram registradas lesões múltiplas em 12% a 30% dos casos. A presença de 10 ou mais adenomas denomina-se *adenomatose*. Curiosamente, os casos com múltiplos adenomas não estão associados ao uso de contraceptivo oral e não têm uma predominância tão grande em mulheres. Histologicamente o AH é composto de cordões de hepatócitos benignos contendo grande quantidade de glicogênio e gordura. A arquitetura normal do fígado não está presente nestas lesões. Hemorragia e necrose são comumente vistas.[34] Estudos moleculares recentemente identificaram assinaturas genéticas com um maior risco de transformação maligna.

Os pacientes com AH apresentam sintomas em cerca de 50% a 75% dos casos. A dor abdominal superior é comum e pode estar relacionada com hemorragia no tumor ou com sintomas locais compressivos. O exame físico em geral é irrelevante e os marcadores tumorais são normais. Podem ocorrer dramáticas manifestações com ruptura intraperitoneal livre e sangramento. A TC costuma demonstrar uma massa heterogênea bem delimitada que exibe realce precoce na fase arterial. A RM do AH tem características específicas de imagem, incluindo nódulo bem demarcado contendo gordura ou hemorragia. Embora no passado os estudos de imagem carecessem de precisão para diagnosticar o AH, as técnicas modernas podem identificar a maioria destes tumores.[35] Por último, a ressecção pode até ser necessária para garantir o diagnóstico nos casos difíceis.

Os dois maiores riscos do AH são a ruptura (com hemorragia intraperitoneal que constitui ameaça potencial à vida) e a transformação maligna. É difícil quantificar o risco de ruptura, mas estima-se que seja de 30% a 50% e pode estar relacionado com o tamanho. Embora existam inúmeros registros de transformação do AH em carcinoma hepatocelular (CHC), o verdadeiro risco de transformação provavelmete é baixo.[33]

Os pacientes que apresentam hemorragia aguda necessitam ser operados de emergência embora a embolização da artéria hepática possa ser uma manobra temporária útil. Uma vez estabilizados e adequadamente reanimados, são necessárias laparotomia e ressecção do nódulo. Da mesma forma, os nódulos sintomáticos devem ser ressecados. As pacientes com AH assintomático devido a contraceptivos orais podem ser observadas após a interrupção do uso de pílulas, embora a progressão e a ruptura tenham sido observadas nesta situação. O comportamento do AH durante a gravidez é imprevisível, e é recomendada a ressecção antes de uma gravidez programada. Em geral,

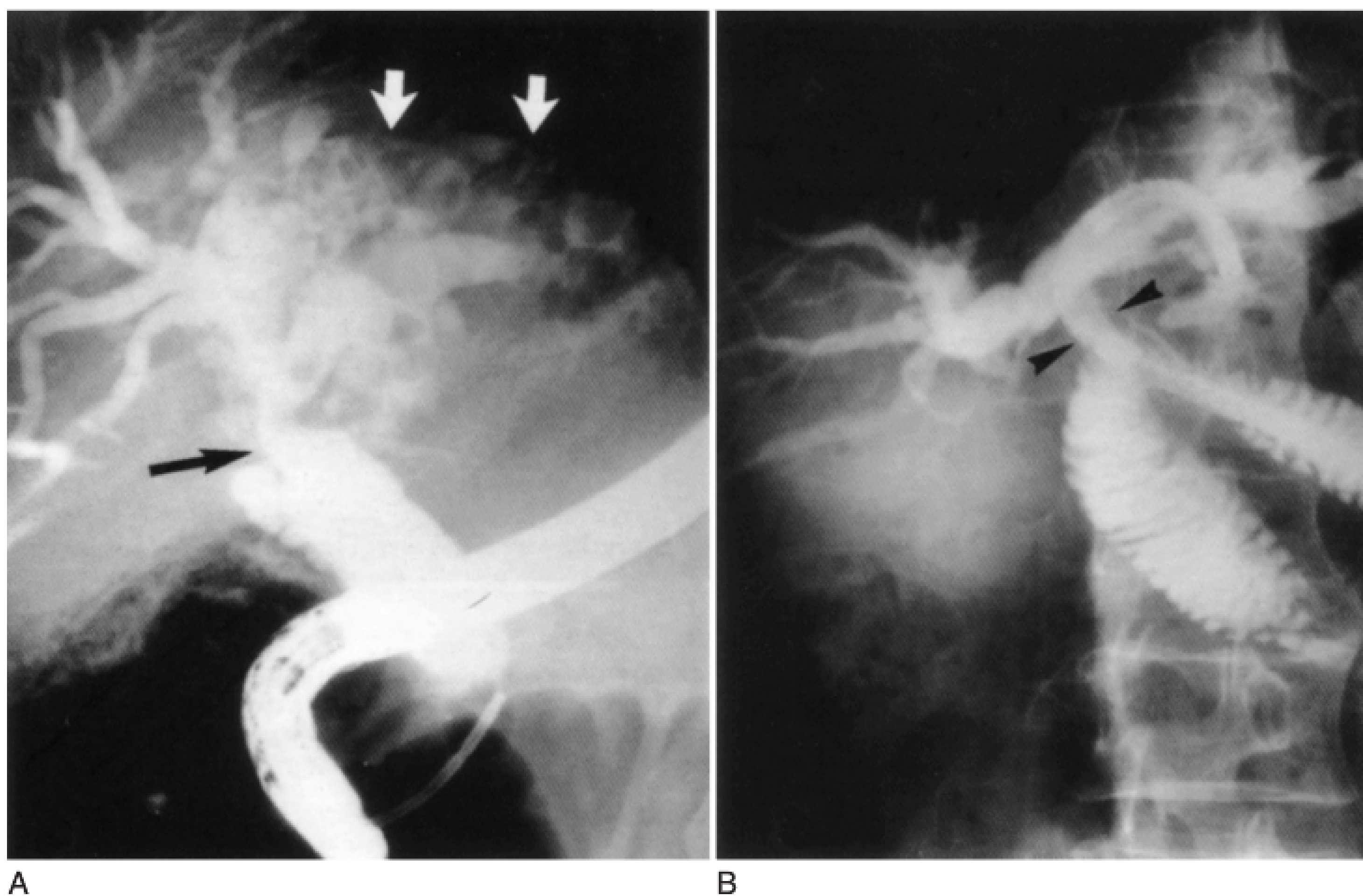


Figura 52-24 A, **Colangiografia de um paciente com colangite piogênica recorrente e uma estenose do ducto hepático comum *(seta preta).* Há vários cálculos no interior dos ductos esquerdos dilatados *(setas brancas).* B, Uma hepatojejunostomia para o ducto do segmento III *(cabeças de setas)* foi realizada, e um coledocoscópio flexível é mostrado passando através da anastomose nos ductos periféricos esquerdos. Todos os cálculos foram retirados.** (De Fan ST, Wong J: Recurrent pyogenic cholangitis. In Blumgart LH, Fong Y [eds.]: Surgery of the Liver and Biliary Tract. London, WB Saunders, 2000, pp. 1205-1225.)

o cirurgião deve comparar os riscos da conduta expectante e estudos em série por imagem e medidas de AFP, com os riscos da ressecção. Muitas autoridades no assunto recomendam a ressecção devido a baixa mortalidade em mãos experientes e os riscos da simples observação já mencionados. As condições da margem não são importantes nestas ressecções, podendo ser realizadas ressecções limitadas. O tratamento da adenomatose é controverso, mas grandes lesões devem, provavelmente, ser ressecadas devido ao risco de ruptura. Em alguns casos, o transplante de fígado é necessário nos pacientes com formas agressivas de adenomatose.[33]

Hiperplasia Nodular Focal

A hiperplasia nodular focal (HNF) é o segundo tumor benigno do fígado mais comum e é predominantemente encontrado em mulheres jovens. Em geral a HNF é uma pequena (< 5 cm) massa nodular crescendo em um fígado normal que compromete igualmente o fígado direito e esquerdo. O nódulo caracteriza-se por uma cicatriz fibrosa central com septos irradiados, embora esta não seja vista em cerca de 15% dos casos (Fig. 52-25). Microscopicamente a HNF contém cordões de hepatócitos benignos divididos por múltiplos septos fibrosos originários da cicatriz central. A típica vascularidade hepática não é observada, porém, um epitélio biliar atípico é encontrado espalhado por toda a lesão. Em geral a cicatriz central contém uma grande artéria que se ramifica em múltiplas artérias menores em um padrão radial.[33]

A etiologia da HNF não é conhecida e a teoria mais comum é que esteja relacionada com uma malformação vascular que se desenvolveu. Os hormônios femininos e os agentes contraceptivos orais foram implicados no desenvolvimento e crescimento da HNF, mas a associação é fraca e difícil de ser provada. Foram registrados casos ocasionais de resolução de sintomas após a interrupção do uso de agentes contraceptivos orais. Nos últimos anos, formas não clássicas de HNF foram descritas. HNF teleangiectásica com ou sem atipia e HNF mista hiperplásica e adenomatosa respondem por cerca de 20% dos casos, ocorrem mais frequentemente em homens e são mais difíceis de serem caracterizadas radiologicamente.[3]

Na maioria dos pacientes, a HNF apresenta-se como uma descoberta incidental na laparotomia ou, com mais frequência, nos estudos por imagem. Se os sintomas foram notados, eles são quase sempre vagas dores abdominais e foram descritos vários sintomas não específicos. Geralmente é difícil atribuir estes sintomas registrados à presença da HNF e portanto, outras causas possíveis devem ser investigadas.[5] Quase sempre o exame físico é normal e podem ser encontradas leves anormalidades de TFH. Os níveis de AFP sérica estão normais.

Com os progressos das imagens hepatobiliares, a maioria dos casos de HNF podem ser diagnosticadas radiologicamente com razoável segurança. A TC com meio de contraste e a RM tornaram-se métodos precisos de diagnóstico da HNF. Estes exames geralmente demonstram um nódulo homogênea com uma cicatriz central que rapidamente exibe realce durante a

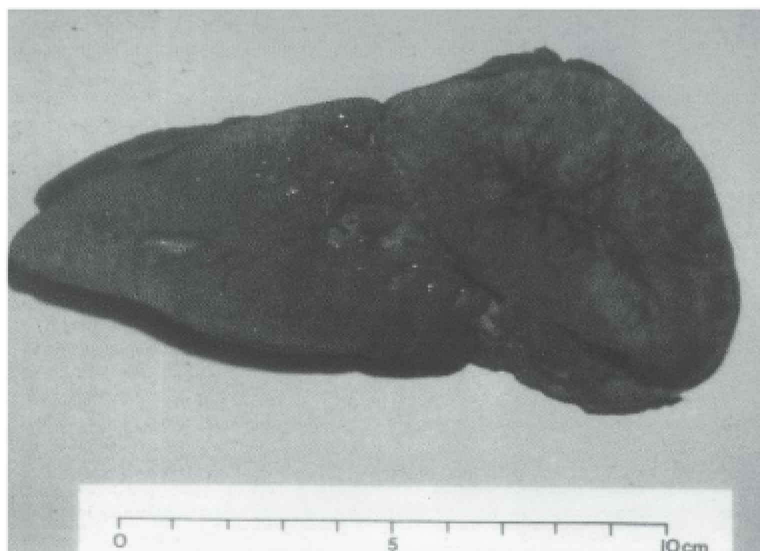


Figura 52-25 **Corte transversal de uma hiperplasia nodular focal ressecada. Note a cicatriz central bem definida.** (De Hugh TJ, Poston GJ: Benign liver tumors and masses. In Blumgart LH, Fong Y [eds.]: Surgery of the Liver and Biliary Tract. London, WB Saunders, 2000, pp. 1397-1422.)

Figura 52-26 **A e B, Imagens de TC de um grande hemangioma cavernoso mostrando o deslocamento das veias hepáticas esquerda e média e compressão da veia porta esquerda. O nódulo era sintomático e foi necessária uma hepatectomia direita estendida para que fosse removido.**

fase arterial pós-contraste. Entretanto, quando não se observa cicatriz central, o diagnóstico radiológico é difícil e a diferenciação com adenoma de células hepáticas ou um nódulo maligno (especialmente carcinoma hepatocelular fibrolamelar) pode algumas vezes ser impossível.[35] Em alguns casos a confirmação histológica é necessária e a ressecção é recomendada para se obter um diagnóstico definitivo. A aspiração por agulha fina para o diagnóstico da HNF em geral não é satisfatória.[33]

A história natural da HNF não é totalmente compreendida, mas em geral é um tumor benigno e de evolução lenta. Os pacientes assintomáticos permanecem assim por longos períodos de tempo. A ruptura, o sangramento e o infarto são extremamente raros e a degeneração maligna da HNF nunca foi registrada. O tratamento da HNF depende de um diagnóstico correto e dos sintomas. Os pacientes assintomáticos com características radiológicas típicas não exigem tratamento. Se o diagnóstico é impreciso, a ressecção pode ser necessária para a confirmação histológica. Os pacientes sintomáticos devem ser totalmente investigados quanto a outra doença, com o objetivo de explicar os sintomas. A observação cuidadosa dos doentes com HNF sintomática com estudos de imagem em série é razoável porque os sintomas melhoram em um número significativo de casos. Os pacientes com HNF sintomática persistente ou um nódulo que aumenta de tamanho, devem ser considerados para ressecção. Como a HNF é um diagnóstico benigno, a ressecção deve ser realizada com taxa mínima de morbidade e mortalidade.[33]

Hemangioma

O hemangioma é o tumor benigno mais comum do fígado e acomete as mulheres com mais frequência do que os homens (proporção de 3:1) na idade média de 45 anos. Os hemangiomas capilares pequenos não têm importância clínica, enquanto os grandes hemangiomas cavernosos chamam a atenção do cirurgião de fígado (Fig. 52-26). Os hemangiomas cavernosos estão associados à HNF e são considerados malformações vasculares congênitas. O crescimento do hemangioma dá-se pela ectasia e não pela neoplasia. Em geral os tumores são únicos, medem menos de 5 cm de diâmetro e ocorrem do mesmo modo no fígado direito e esquerdo. As lesões maiores que 5 cm são arbitrariamente denominadas *hemangiomas gigantes*. A involução ou trombose dos hemangiomas pode resultar em massas fibróticas densas que podem ser difíceis de diferenciar de lesão maligna. Microscopicamente eles são espaços formados por endotélio cheios de sangue que são separados por delgados septos fibrosos.[33]

Com muita frequência os hemangiomas são assintomáticos e encontrados incidentalmente. Grandes nódulos compressivos podem causar leves sintomas abdominais superiores. Os sintomas atribuídos a um hemangioma do fígado demandam uma investigação em relação a outra doença, porque em cerca da metade dos casos será encontrada outra causa dos sintomas. Uma rápida expansão ou trombose aguda podem às vezes causar sintomas. A ruptura espontânea dos hemangiomas do fígado é muito rara. Uma síndrome com associação de trombocitopenia e coagulopatia de consumo, conhecida como *síndrome de Kasabach-Merritt,* é rara mas bem definida.[33]

Os TFHs e os marcadores tumorais costumam ser normais nos hemangiomas hepáticos. A investigação radiológica pode seguramente dar o diagnóstico na maioria dos casos. A TC e a RM em geral são suficientes se for observado um típico padrão de peenchimento nodular periférico. A varredura com hemácias marcadas é um teste preciso mas raramente necessário se a TC de alta resolução e a RM estiverem disponíveis.[35] A biopsia

percutânea de um hemangioma suspeito é potencialmente perigosa e imprecisa, portanto não é recomendada.

Embora a história natural do hemangioma hepático não tenha sido bem documentada, parece que tudo continua estável ao longo do tempo, com um risco muito baixo de ruptura ou hemorragia. O crescimento e o aparecimento dos sintomas realmente ocorrem porém, eventualmente requerem ressecção. Nunca houve registro de degeneração maligna de hemangioma hepático. Um paciente assintomático com o diagnóstico confirmado pode ficar em simples observação. Os pacientes sintomáticos devem ser submetidos a uma avaliação global em busca de explicações alternativas para os sintomas, mas são elegíveis à ressecção caso nenhuma outra causa seja encontrada. A ruptura, a mudança de tamanho e o desenvolvimento da síndrome de Kasabach-Merritt são indicações para ressecção. Em raros casos de diagnóstico impreciso, a ressecção pode ser necessária para se elaborar um diagnóstico definitivo. A ressecção dos hemangiomas hepáticos deve ser realizada com o mínimo de morbidade e mortalidade. A ressecção é realizada com mais frequência pela enucleação com controle de influxo, mas as ressecções anatômicas têm sido defendidas por alguns cirurgiões. A intervenção cirúrgica em grandes hemangiomas centrais pode estar associada a uma significativa morbidade.[33]

Os hemangiomas hepáticos em crianças são muito comuns e são responsáveis por cerca de 12% de todos os tumores hepáticos infantis que, em geral, são multifocais e podem comprometer outros órgãos. Grandes hemangiomas em crianças podem resultar em insuficiência cardíaca congestiva secundária ao *shunt* arteriovenoso. Os hemangiomas infantis sintomáticos não tratados estão associados a 70% de mortalidade, mas os pequenos hemangiomas capilares resolvem-se na maioria das vezes. Os hemangiomas infantis sintomáticos devem ser clinicamente tratados pela insuficiência cardíaca congestiva, com embolização terapêutica. A radioterapia e quimioterapia têm sido usadas, mas a experiência é limitada. A ressecção pode ser necessária para as lesões sintomáticas e ruptura.[36]

Outros Tumores Benignos

A grande maioria dos tumores sólidos benignos do fígado são AH, HNF ou hemangiomas. Existe uma gama de outros tumores hepáticos benignos, mas eles são raros e podem ser difíceis de diferenciar da malignidade. Os nódulos macrorregenerativos ou *hiperplasia adenomatosa* são nódulos simples ou múltiplos, bem delimitados, corados pela bile, abaulados e que ocorrem primariamente em pacientes com doença crônica do fígado. Estas lesões possuem um potencial maligno variável e pode ser difícil distingui-las do CHC. A hiperplasia regenerativa nodular (HRN) é um processo micronodular difuso (em geral menor do que 2 cm), que pode estar associado a doenças linfoproliferativas, doenças vasculares do colágeno e ao uso de esteroides ou quimioterapia. A HRN não tem potencial maligno e não está associada à cirrose. A biopsia pode ser necessária para distingui-la de nódulos malignos.

Os hamartomas mesenquimais (HMs) são tumores solitários raros responsáveis por 5% dos tumores hepáticos em crianças. Em geral, são grandes massas císticas encontradas no fígado direito, que se apresentam com distensão abdominal indolor progressiva. A ressecção de HM pode ser necessária em casos de grandes lesões que causam efeito de massa. Os tumores gordurosos do fígado raramente são encontrados, mas geralmente podem ser identificados pelas características típicas de TC ou RM. Os tumores gordurosos do fígado incluem os lipomas primários, mielolipoma (contendo também tecido hematopoiético), angiolipoma (contendo também vasos sanguíneos) e angiomiolipoma (contendo, também, músculo liso). Da mesma forma, a alteração gordurosa focal no fígado pode ser confundida com um processo neoplásico e está se tornando mais comum pelo aperfeiçoamento dos estudos por imagem e pelo aumento da incidência de esteatose hepática. Os tumores fibrosos benignos do fígado existem e podem se tornar grandes e sintomáticos, exigindo ressecção. Os pseudotumores inflamatórios do fígado são uma massa localizada de células inflamatórias que podem simular uma neoplasia. A etiologia destas lesões inflamatórias não é conhecida, mas pode estar relacionada com vasos trombosados ou antigos abcessos. Outros tumores hepáticos benignos muito raros incluem os leiomiomas, mixomas, schwannomas, linfangiomas e teratomas.[36]

Os cistadenomas biliares intra-hepáticos ou adenomas do ducto biliar são extremamente raros, mas podem causar sintomas biliares. Os hamartomas biliares ou hiperplasia biliar costumam ser vistos como pequenas lesões de superfície branca que na investigação abdominal podem simular pequenos tumores metastáticos. Restos embriológicos das adrenais e pancreáticos também têm sido encontrados no fígado.

Neoplasias Primárias Sólidas Malignas

Carcinoma Hepatocelular

Epidemiologia

O CHC é o tumor maligno primário do fígado mais comum e um dos cânceres mais comuns no mundo, responsável por mais de 1 milhão de mortes por ano. A distribuição geográfica do CHC está claramente relacionada com a incidência da infecção pelo vírus da hepatite B (VHB). A maior incidência da doença (maior do que 10 a 20 por 100.000) é encontrada no sudeste da Ásia e na África tropical e a incidência mais baixa (1-3 por 100.000) é encontrada na Austrália, América do Norte e Europa. Em áreas de alta incidência, os índices são variáveis. Taiwan por exemplo, tem uma incidência de 150 por 100.000, enquanto Singapura tem uma incidência de 28 por 100.000. A evidência epidemiológica sugere, enfaticamente, que o CHC está extremamente relacionado com fatores ambientais, e a incidência em imigrantes pode assumir a mesma incidência da população local após várias gerações. Uma exceção a esta observação é que os brancos que vivem nas áreas de grande prevalência tendem a ter uma baixa incidência de CHC. Provavelmente, isto está relacionado com a continuação do estilo de vida e dos fatores ambientais de seu país de origem. É provável que a variação nos índices de incidência entre imigrantes esteja relacionada com os índices dos portadores de VHB. As recentes publicações registram um aumento significante na incidência de CHC nos Estados Unidos e outros países ocidentais durante os últimos 30 anos. A razão para este aumento na incidência nos Estados Unidos não é conhecida, mas foram sugeridos o aumento da infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) e os padrões de imigração.[37,38]

O CHC é 2 a 8 vezes mais comum em homens que em mulheres em áreas de baixa e alta incidências. Embora os hormônios sexuais possam desempenhar um pequeno papel no desenvolvimento do CHC, a maior incidência em homens provavelmente está relacionada com altas taxas dos fatores de riscos associados, como infecção por VHB, cirrose, fumo, abuso de álcool e a elevada síntese de DNA hepático na cirrose. Em geral a incidência de CHC aumenta com a idade, mas observou-se a tendência para desenvolver CHC mais cedo, em áreas de alta incidência. Em Moçambique, por exemplo, 50% dos pacientes com CHC têm menos de 30 anos de idade. Isto pode estar relacionado com a idade precoce da infecção e história natural das infecções por VHB e VHC.[37,38]

Etiologia

Foram observadas numerosas associações entre infecções virais hepáticas, exposições ambientais, consumo de álcool, fumo,

doenças metabólicas genéticas, cirrose e desenvolvimento do CHC. Em geral, 75% a 80% dos casos de CHC estão relacionados com infecção viral por VHB (50%-55%) ou HCV (25%-30%). Pesquisas deixam claro que o desenvolvimento do CHC é um processo complexo e de muitas etapas, podendo envolver qualquer um destes fatores de risco.

Muitos anos de pesquisa revelaram uma clara associação entre a infecção persistente por VHB e o desenvolvimento do CHC. Num estudo, observou-se uma incidência 5 a 100 vezes maior de CHC em indivíduos infectados com VHB comparados com indivíduos não infectados. Outra evidência inclui as seguintes observações: as áreas geográficas com elevados índices de infecção por VHB também têm altos índices de CHC, a infecção por VHB precede o aparecimento de CHC, a sequência da infecção por VHB para cirrose e para o CHC está bem documentada e o genoma do VHB é encontrado no genoma do CHC. O VHB não possui oncogenes conhecidos, mas a mutagênese insercional em hepatócitos pode ser um fator que contribui para o desenvolvimento do CHC. Outro mecanismo proposto está relacionado com cirrose e inflamação hepática crônica, que está presente em 60% a 90% dos pacientes com infecção por VHB e CHC. A cirrose, não é um pré-requisito para o desenvolvimento do CHC relacionado com o VHB. O risco de CHC não está simplesmente relacionado com a infecção por VHB, mas requer infecção crônica (*i.e.*, antígeno de superfície de hepatite B cronicamente positivo). Há um risco maior de infecção persistente (estado de portador) quando a infecção é adquirida no nascimento ou na primeira infância. A agregação familiar de CHC está provavelmente B relacionada com a transmissão vertical precoce do vírus B e com o estabelecimento do estado de portador crônico.

Descobriu-se que a hepatite C é a maior causa de doença crônica do fígado no Japão, Europa e Estados Unidos, onde existe um índice relativamente baixo de infecção por vírus B. Os anticorpos contra VHC são encontrados em 76% dos pacientes com CHC no Japão e na Europa e em 36% dos doentes nos Estados Unidos. A infecção por VHB e VHC são fatores de risco independentes para o desenvolvimento do CHC, mas podem agir sinergicamente quando um indivíduo está infectado por ambos os vírus. Embora a história natural da infecção por VHC não seja totalmente conhecida, ela parece ser uma infecção crônica com curso benigno inicial, mas com o desenvolvimento de cirrose e CHC. Estudos nas taxas de progressão para cirrose estimam um tempo médio de 30 anos, mas as taxas de progressão divergentes incluem uma variação de menos de 20 anos a mais de 50 anos. Fatores associados a progressão mais rápida incluem sexo masculino, uso crônico de álcool e idade mais avançada no momento da infecção. O VHC é um vírus RNA que não se integra no genoma do hospedeiro e, portanto, a patogenia do CHC relacionada com o VHC pode ser devida à inflamação crônica e à cirrose e não à carcinogênese diretamente.[37,38]

A verdadeira relação entre a cirrose e o CHC é muito difícil de se confirmar e sugestões causais continuam sendo especuladas. A cirrose não é requisito para o desenvolvimento de CHC, nem o CHC é um resultado inevitável da cirrose. A relação da cirrose e do CHC complica-se ainda mais pelo fato de que eles têm associações comuns. Além disso, algumas associações (p. ex., a infecção por VHB, a hemocromatose) estão relacionadas com o alto risco de CHC, enquanto as demais (p. ex., o álcool, a cirrose biliar primária) estão relacionadas a baixo risco de CHC. Trabalhos demonstram que os fígados cirróticos com taxas elevadas de replicação de DNA estão associados ao desenvolvimento de CHC.

O abuso crônico do álcool e do fumo está associado ao risco elevado de CHC, podendo existir um efeito sinérgico com a infecção por VHB e VHC. O álcool causa cirrose, mas nunca demonstrou ser diretamente carcinogênico para os hepatócitos e provavelmente age como um cocarcinógeno. O tabagismo foi associado ao desenvolvimento de CHC, mas a evidência não é consistente e o risco de contribuição independente da hepatite viral é provavelmente pequeno. A aflatoxina produzida pela espécie *Aspergillus* é uma poderosa hepatotoxina. Com a exposição crônica, a aflatoxina age como um carcinógeno e aumenta o risco de CHC. O fungo agressor cresce em grãos, amendoins e produtos alimentícios em regiões tropicais e subtropicais, e a ingestão destes alimentos contaminados resulta na exposição à aflatoxina. Nos Estados Unidos, os níveis de aflatoxina em alimentos potencialmente comprometidos são controlados. Vários produtos químicos foram considerados como carcinógenos relacionados com o CHC e incluem nitritos, hidrocarbonetos, solventes, pesticidas e cloreto de vinila. O Thorotrast (dióxido de tório coloidal) é um meio angiográfico usado nos anos de 1930, que emite altos níveis de radiação de longa duração e foi associado à fibrose hepática, ao angiossarcoma, ao colangiossarcoma e ao CHC. As associações a doenças hepáticas metabólicas hereditárias a como a hemocromatose hereditária, a deficiência de α_1-antitripsina e a doença de Wilson, também foram incluídas como fatores de risco para CHC. As associações com utilização de hormônios como o uso de agentes contraceptivos orais e os esteroides anabolizantes foram sugeridas, porém, sem muita ênfase e são provável e especificamente mais bem relacionadas com adenoma e CHC bem diferenciado. A pesquisa atual está focando as relações entre o CHC e diabetes, obesidade e doença hepática gordurosa não alcoólica.[38]

Quadro Clínico

Frequentemente os pacientes com CHC são homens com 50 a 60 anos de idade com queixas de dor abdominal no quadrante superior direito, perda de peso e massa palpável. Em países onde o VHB é endêmico, apresentação em idades mais jovens é comum e provavelmente relacionada com a infecção na infância. Infelizmente nas populações não rastreadas o CHC tende a dar sintomas em um estádio avançado, devido à falta de sintomas iniciais. A manifestação neste estádio avançado é sempre com leve dor abdominal no quadrante superior direito que às vezes se irradia para o ombro direito. Os sintomas não específicos de malignidade avançada como anorexia, náuseas, letargia e perda de peso são comuns. Outra manifestação habitual do CHC é a descompensação hepática em um paciente com cirrose inicial identificada ou até em pacientes sem cirrose previamente conhecida.

Raramente o CHC pode apresentar-se com ruptura, o paciente subitamente queixa-se de dor abdominal seguida por choque hipovolêmico secundário ao sangramento intraperitoneal. Outras manifestações raras incluem a oclusão da veia hepática (síndrome de Budd-Chiari), icterícia obstrutiva, hemobilia ou febre de origem desconhecida. Menos de 1% dos casos de CHC apresentam-se com síndrome paraneoplástica, que pode ser hipercalcemia, hipoglicemia e eritrocitose. Pequenos tumores descobertos por acaso estão se tornando manifestação mais comum devido ao conhecimento dos fatores de risco específicos, programas de rastreamento e o uso crescente de exames de imagem abdominais de alta resolução.[37,38]

Diagnóstico

A investigação radiológica é parte fundamental no diagnóstico de CHC. No passado, o rastreamento do fígado com radioisótopos e a angiografia eram métodos comuns de diagnóstico, mas o ultrassom, a TC e a RM substituíram totalmente estes estudos. O ultrassom desempenha um papel significativo no rastreamento e na detecção precoce do CHC mas, em geral, o diagnóstico definitivo e o planejamento de tratamento contam com

a TC e/ou a RM. A TC com meio de contraste e os protocolos por RM que têm como objetivo o diagóstico do CHC aproveitam a hipervascularidade destes tumores e tanto a imagem quanto os padrões de intensificação pelo contraste são fundamentais. A TC e a RM também avaliam a extensão da doença em termos de metástases peritoneais, metástases ganglionares e a extensão do comprometimento vascular e biliar. A detecção de trombo tumoral ou suspeito no sistema venoso portal também é muito importante e pode ser diagnosticado com qualquer uma das modalidades citadas anteriormente[35,37] (Fig. 52-27).

As dosagens de AFP podem ser muito úteis no diagnóstico de CHC. Observa-se um nível de AFP maior que 20 ng/mL em cerca de três quartos dos casos documentados de CHC. As elevações falso-positivas de AFP sérico podem ser observadas nas doenças inflamatórias do fígado, como a hepatite viral ativa crônica. A especificidade e os valores preditivos positivos de AFP melhoram com níveis elevados (> 400 ng/mL), mas em detrimento da sensibilidade. Com os avanços na tecnologia de imagem e a habilidade de detectar tumores menores, a AFP é amplamente usada como um teste adjunto em pacientes com nódulos hepáticos. De fato, um nódulo hipervascular compatível com CHC combinado com AFP maior que 400 ng/mL é diagnóstico. Os níveis de AFP são de suma importância na monitorização de pacientes tratados com normalização dos níveis, que apresentam recidiva da neoplasia.[37]

As biopsias percutâneas por agulha das lesões do fígado suspeitas de serem CHC só são necessárias em doentes onde estão sendo consideradas terapias não cirúrgicas. Os doentes com fatores de risco sabidos e imagens sugestivas (com ou sem uma AFP elevada) que são candidatos à terapia cirúrgica potencialmente curativa não requerem biopsia pré-operatória. A aspiração percutânea por agulha fina do CHC leva a um pequeno risco de implante celular tumoral (estimado em cerca de 1%) e ruptura/sangramento (sobretudo em fígados cirróticos).

Após a conclusão do diagnóstico de CHC, deve-se estadiar o tumor para elaborar um programa de tratamento adequado. Muitos pacientes com CHC têm duas doenças, e a sobrevida está tão relacionada com o tumor como também com a cirrose. O estadiamento deve incluir um exame minucioso da extensão da doença neoplásica, bem como um exame minucioso da "extensão da cirrose."

Figura 52-27 **Imagem de TC com contraste mostra carcinoma hepatocelular multifocal. A veia porta esquerda está invadida pelo tumor.** (De Roddie ME, Adam A: Computed tomography of the liver and biliary tree. In Blumgart LH, Fong Y [eds.]: Surgery of the Liver and Biliary Tract. London, WB Saunders, 2000, pp. 309-340.)

Ao avaliar a extensão da doença neoplásica, os sítios comuns de metástase devem ser considerados. O CHC gera metástases para o pulmão, ossos, peritônio e a história pré-operatória deve estar direcionada para os sintomas referentes a estas áreas. A extensão da doença neoplásica no fígado, inclusive a invasão macrovascular e a presença de múltiplos nódulos hepáticos também deve ser considerada. O exame de imagem abdominal em cortes conforme já mencionado, gera informações sobre a extensão da doença neoplásica no fígado bem como disseminação peritoneal. Uma radiografia do tórax antes da operação é mandatória e deve ser seguida de uma TC, caso seja encontrada alguma anormalidade. A rotina de rastreamento dos ossos não é realizada, a menos que existam sintomas ou sinais sugestivos.

A avaliação da função hepática é imprescindível no estudo das opções de tratamento para um doente com CHC. A ressecção do fígado é considerada o tratamento ideal para CHC e o risco de insuficiência pós-operatória do fígado e/ou morte deve ser considerado. Este risco está relacionado com o grau de cirrose, a área ressecada do fígado (reserva funcional hepática) e a resposta regenerativa. Outros tratamentos bem-sucedidos estão disponíveis para o CHC, como as técnicas ablativas, as técnicas de embolização e o transplante de fígado, devendo ser realizada uma avaliação completa do tumor e da função hepática. Vários tipos de avaliação da função hepática estão disponíveis e foram descritos anteriormente. Em geral, dividem-se em avaliação clínica e testes funcionais. Muitos esquemas de avaliação clínica foram aqui descritos, mas na maioria das vezes utiliza-se o escore de Child (modificado por Pugh). Os doentes com escore Child C não são indicados para ressecção, enquanto os com escore Child A costumam tolerar alguns tipos de ressecção hepática. Muitos consideram os doentes com escore Child B candidatos à operação, mas habitualmente eles estão na fronteira, e a terapia deve ser individualizada. Fora dos sistemas de escore foi recentemente demonstrado que hipertensão portal significativa, independente dos valores bioquímicos, é fortemente preditiva de insuficiência hepática pós-operatória e óbito. A hipertensão portal pode ser avaliada diretamente através da medida da pressão encunhada da veia hepática, mas é geralmente óbvia em estudos por imagem de alta qualidade na forma de esplenomegalia, fígado de aspecto cirrótico e varizes. O hemograma geralmente demonstra citopenias importantes, tipicamente trombocitopenia. Os testes funcionais hepáticos que foram descritos anteriormente não são usados como rotina na maioria dos centros, porque os resultados dos estudos de avaliação do valor preditivo foram inconclusivos.

A laparoscopia tem sido empregada como uma ferramenta de estadiamento no CHC, e 1 em cada 5 pacientes é poupado da laparotomia não terapêutica. A laparoscopia fornece informações adicionais sobre a extensão da doença no fígado, doença extra-hepática e a cirrose. A indicação da laparoscopia é ditada pela extensão da doença e é apenas seletivamente empregada. A presença de cirrose clinicamente aparente, evidência radiológica de invasão vascular ou tumores bilobares aumentou sua indicação para 30%, enquanto sem estes fatores apenas em 5% dos casos a laparoscopia deve ser empregada.

Existem vários sistemas de estadiamento para o CHC mas nenhum deles se mostrou superior e eles provavelmente dependem da população específica que está sendo estadiada e a etiologia do CHC nesta população em particular. O sistema de estadiamento TNM não é utilizado de rotina para o CHC pois ele não prediz de forma precisa a sobrevida, porque não leva em consideração a função hepática. O sistema de estadiamento de Okuda é mais antigo porém simples e eficaz, e leva em conta a função hepática e os fatores relacionados com o tumor. Ele adiciona um único ponto para a presença de envolvimento

tumoral maior que 50% do fígado, presença de ascite, albumina inferior a 3g/dL, a bilirrubina superior a 3 mg/DL e distingue de forma confiável pacientes com um prognóstico proibitivamente ruim daqueles com potencial de sobrevivência a longo prazo. O sistema de estadiamento mais bem validado é o Programa Italiano de Câncer de Fígado (CLIP), que foi rigorosamente desenvolvido e prospectivamente validado (Tabela 52-7). Um exemplo de um sistema de estadiamento que é provavelmente população-específico é o Índice Prognóstico da Universidade da China (IPUC), que leva em consideração o estadiamento TNM, sintomas, ascite, níveis de AFP, bilirrubina e fosfatase alcalina e parece ser amplamente aplicado ao CHC relacionado com o VHB na China.[37]

Patologia

Histologicamente o CHC é graduado em bem pouco ou moderadamente diferenciado. Todavia, o grau histológico do CHC nunca se mostrou preciso para prever resultados. A grosso modo, os padrões de crescimento de CHC foram classificados de várias formas. O esquema mais útil divide CHC em três padrões de crescimento distintos que mostram relação distinta com o resultado. O tipo pediculado de CHC está ligado ao fígado por um pequeno pedículo vascular e é facilmente ressecado sem sacrificar uma grande quantidade de tecido hepático não neoplásico. Este tipo de CHC pode crescer bastante, sem comprometer muito tecido normal do fígado. O tipo expansivo de CHC é bem demarcado e sempre contém uma cápsula fibrosa. Caracteriza-se pelo crescimento que desloca as estruturas vasculares, e não as invade. O tipo expansivo de CHC é geralmente ressecável. O outro tipo de CHC é o *infiltrativo*, que tende a invadir as estruturas vasculares mesmo sendo um nódulo de tamanho pequeno. Ressecar o tipo infiltrativo é possível, mas é comum serem encontradas margens histológicas positivas. Os tumores menores de 5 cm não são incluídos em nenhum destes grupos e são sempre abordados como entidades separadas. Por último, o CHC pode apresentar-se de maneira multifocal. É provável que muitos CHC comecem como um único tumor e múltiplas lesões-satélites podem se desenvolver secundárias à invasão da veia porta e a metástases intraparenquimatosas. É provável que os tumores multifocais no fígado representem o estádio final do CHC, com múltiplas metástases e vários tumores primários.[34]

Tratamento

Existe uma grande quantidade de opções de tratamento para doentes com CHC, o que reflete a heterogeneidade desta doença, bem como a falta de comprovação de um melhor tratamento, exceto a ressecção completa (Tabela 52-8). A decisão sobre o tipo de tratamento para qualquer doente deve levar em consideração o estádio da neoplasia, as condições do paciente, a condição do fígado e a experiência do médico.

A excisão completa do CHC, seja pela hepatectomia parcial, seja pela hepatectomia total e transplante é a única modalidade de tratamento com potencial curativo. No entanto, apenas 10% a 20% dos doentes são considerados como tendo doença ressecável. As taxas de mortalidade para a hepatectomia parcial variam de 1% a 20% mas, se realizada em doentes sem cirrose avançada, séries mais modernas apresentam taxa de mortalidade inferior a 5%. Os progressos na técnica cirúrgica têm permitido o desenvolvimento de ressecções segmentares limitadas, as quais preservam o funcionamento do fígado e melhoram a recuperação pós-operatório. A seleção do doente apropriado para a ressecção é importante e deve ser levada em consideração a condição do fígado como também a extensão da doença. Doentes com cirrose Child B ou C ou hipertensão portal não toleram ressecção. O volume de fígado remanescente futuro (FRF) é também uma consideração importante e está associado a complicações pós-operatórias e mortalidade. Embolização pré-operatória da veia porta é uma estratégia eficiente para aumentar o volume e a função do FRF e é usada livremente em pacientes com cirrose Child A, considerados para uma ressecção maior com um FRF pequeno. Os índices gerais de sobrevida pós-ressecção para CHC vão de 58% a 100% em um ano, de 28% a 88% em três anos, de 11% a 75% em 5 anos e 19% a 26% em 10 anos. Estes resultados obviamente dependem do estádio do tumor bem como do grau de cirrose, mas dão uma noção das possibilidades. Foi identificada uma variedade de fatores prognósticos preditivos de sobrevida após ressecção, mas nenhum deles detém unanimidade. Os fatores prognósticos negativos mais citados são: tamanho do tumor, cirrose, padrão de crescimento infiltrativo,

Tabela 52-7 Escore do Câncer de Fígado do Grupo Italiano (CLIP)*

PARÂMETROS CLÍNICOS	VALORES DE CORTE	PONTOS
Estádio de Child-Pugh	A	0
	B	1
	C	2
Morfologia do tumor	Uninodular, < 50% de extensão	0
	Multinodular, < 50% de extensão	1
	Maciço ou extensão > 50%	2
AFP (ng/dL)	< 400	0
	> 400	1
Trombose da veia porta	Não	0
	Sim	1

*Escores variam de 0 a 6; escores de 4 a 6 geralmente são considerados doença avançada, enquanto escores de 0 a 3 têm o potencial de sobrevida a longo prazo.

AFP, alfafetoproteína.

Tabela 52-8 Opções de Tratamento para Carcinoma Hepatocelular

Cirúrgico
Ressecção
Transplante hepático ortotópico
Ablativo
Injeção de etanol
Injeção de ácido acético
Termoablação (crioterapia, ablação por radiofrequência, micro-ondas)
Transarterial
Embolização
Quimioembolização
Radioterapia
Combinação de transarterial e ablativa
Radioterapia com feixes externos
Sistêmico
Quimioterapia
Hormonal
Imunoterapia

invasão vascular, metástase intra-hepática, tumores multifocais, metástase de linfonodos, margem inferior a 1 cm e a falta de uma cápsula. Os melhores resultados são encontrados em pacientes com pequenos tumores únicos, porém somente o tamanho não contra-indica ressecção. Tumores multifocais e invasão de vasos importantes estão geralmente associados a prognóstico ruim, mas alguns grupos defendem a ressecção em pacientes altamente selecionados.[37,39,40]

Teoricamente, o transplante de fígado é o tratamento ideal para CHC, porque resolve a hepatopatia crônica e o CHC. As limitações do transplante são a necessidade de imunossupressão crônica, bem como a falta de doadores de órgãos. Existe interesse crescente no uso de hepatectomia parcial de doadores vivos que resolve o último ponto, mas permanece uma abordagem um tanto controversa. As primeiras séries de transplante para CHC tiveram índices elevados de recidiva e índices relativamente baixos de sobrevida longa. Isto foi atribuído ao fato de que a maioria dos pacientes estava sendo transplantada com doença avançada. O cuidado na seleção de doentes, indicando o transplante em doentes com tumores únicos inferiores a 5 cm ou no máximo três tumores com 3 cm apresentou uma melhora nos resultados. Nos últimos anos, os índices de sobrevida atingiram de 50% a 85%. Estudos recentes começaram a expandir as indicações do transplante hepático sem uma mudança na sobrevida a longo prazo, mas provavelmente com um aumento nas taxas gerais de recidiva. É difícil comparar os resultados de ressecção com os de transplante, e ambos deveriam ser considerados como resultados complementares e não competitivos. Os doentes com cirrose avançada (escore de Child B e C) e no primeiro estádio de CHC devem ser elegíveis para transplante, enquanto aqueles com cirrose inicial Child A apresentam resultados similares com transplante e ressecção e, provavelmente, devem se submeter à ressecção.[40]

Várias outras terapias ablativas locais não cirúrgicas estão disponíveis para o tratamento de CHC. A injeção percutânea de etanol (PEI) é uma técnica útil para o tratamento de pequenos tumores. O tumor é eliminado pela combinação de desidratação celular, necrose de coagulação e trombose vascular. Muitos tumores inferiores a 2 cm podem ser eliminados com uma única aplicação de PEI, mas os tumores maiores podem exigir várias injeções. Foi registrada uma sobrevida que abrangia de 24% a 40% após PEI para tumores inferiores a 5 cm, mas nenhum estudo randomizado comparou a PEI com ressecção. A injeção percutânea de ácido acético é uma técnica semelhante à PEI, com poder necrosante maior, sendo útil em tumores septados.[41]

As técnicas termoablativas que congelam ou aquecem os tumores para destruí-los tornaram-se muito utilizadas nos últimos anos. A crioterapia utiliza uma criossonda especial para congelar e então derreter o tumor e o tecido circundante do fígado resultando em necrose. A crioterapia geralmente é realizada por laparotomia ou laparoscopia e, mais recentemente, tem sido realizada por técnicas percutâneas. Sua vantagem é que a bola de gelo que se forma é facilmente monitorada pelo ultrassom. As desvantagens incluem hipotermia, limitando a utilização do congelamento próximo aos grandes vasos sanguíneos, e um índice de complicação relativamente alto que vai de 8% a 41%. Foram registrados índices de sobrevida de dois anos para a crioablação do CHC, de 30% a 60%, mas não existe nenhum estudo comparativo com a ressecção. A ablação por radiofrequência (RFA) utiliza corrente alternada de alta frequência para criar calor em volta de uma agulha inserida, resultando em temperaturas superiores a 60°C e a morte imediata da célula. Embora inicialmente utilizada para tumores pequenos, os avanços na tecnologia têm criado agulhas de RFA comprovadamente capazes de tratar tumores medindo 7 cm. Todavia, a eficácia da RFA para CHCs maiores que 3 a 5 cm é limitada. A RFA também é limitada pelo efeito protetor dos grandes vasos sanguíneos que dissipam a energia, não realizando uma boa ablação nestas áreas. A RFA pode, facilmente, ser realizada de forma percutânea com índices muito baixos de complicação, e novas técnicas de orientação das punções estão sendo desenvolvidas. Estudos recentes sugeriram que RFA é superior à PEI para CHC localizado no controle local do tumor, mas não aumenta a sobrevida. Não existem dados a longo prazo quanto aos resultados de RFA no tratamento do CHC.[41]

A terapia transarterial para CHC baseia-se no fato de que a maior parte do suprimento de sangue do tumor origina-se da artéria hepática. A quimioterapia de infusão arterial hepática que utiliza cinco compostos à base de fluoruracil, cisplatina e doxorrubicina foi pouco estudada. Foram registrados índices de resposta de 25% a 60%, mas a necessidade de uma laparotomia para colocar a bomba e a toxicidade hepática associada limita a aplicabilidade desta abordagem a pacientes extremamente selecionados.[17] A embolização transarterial percutânea pode causar necrose isquêmica no CHC, resultando em taxas de resposta de 50% (Fig. 52-28). As tentativas para melhorar a eficácia da embolização arterial incluem a adição de agentes quimioterápicos (quimioembolização) às partículas de embolização e óleos como o lipiodol, que são seletivamente absorvidos pelo CHC. Os estudos randomizados não mostraram que a quimioembolização é superior à embolização somente. Sete estudos randomizados compararam embolização ou quimioembolização com tratamento paliativo. Dois destes estudos e uma meta-análise confirmaram vantagem na sobrevida geral para as estratégias de embolização. A seleção correta dos pacientes para embolização é importante, e o tratamento geralmente é limitado a pacientes com função hepática preservada e tumores multinodulares assintomáticos sem invasão vascular. Uma seleção incorreta resultará em uma maior incidência de insuficiência hepática induzida por tratamento, comprometendo os benefícios potenciais.

A radioterapia externa (EBRT) exerce um papel limitado no tratamento do CHC, embora possam aparecer algumas respostas ocasionais. A EBRT é limitada pela lesão ao parênquima normal do fígado e aos órgãos circundantes, mas os métodos mais recentes de radioterapia que respeita as bordas tumorais e técnicas de barreira respiratória estão aumentando a utilidade desta modalidade de tratamento. As injeções intra-arteriais de iodo-131 com lipiodol ou ítrio-90 em microesferas de vidro foram utilizadas para enviar a radiação localizada para o CHC, com registros de significativos índices de resposta. A radioterapia transarterial é uma terapia potencialmente promissora para o CHC como terapia primária ou terapia adjuvante.

A quimioterapia sistêmica com uma variedade de agentes foi ineficaz para o tratamento do CHC e tem um papel mínimo

Figura 52-28 Angiografia demonstrando carcinoma hepatocelular hipervascular antes (A) e após (B) embolização.

no seu tratamento. Os índices de resposta são em geral inferiores a 20% e de curta duração. A imunoterapia sistêmica e a terapia hormonal foram utilizadas em um pequeno número de pacientes com CHC com alguns resultados iniciais promissores, mas é necessário um estudo posterior para definir o papel dessas terapias.

Com a grande quantidade de estratégias de tratamento disponíveis para CHC, não é de se surpreender que foram tentadas combinações de terapias e estratégias adjuvantes ou neoadjuvantes, juntamente com a ressecção. Dois estudos randomizados demonstraram um benefício de sobrevida para as estratégias adjuvantes específicas, após a ressecção do CHC. A primeira é o uso de ácido poliprenoico retinoide e a segunda é o tratamento transarterial de iodo-131 com lipiodol. São esperados estudos mais amplos para confirmar estas estratégias promissoras.

Variantes Distintas de CHC

O CHC fibrolamelar (CHCF) é uma variante do CHC com características clínicas extremamente diferentes que estão resumidas no Tabela 52-9. Este tumor tem maior prevalência em doentes mais jovens, sem histórico de cirrose. Em geral o tumor é bem demarcado, encapsulado e pode ter uma área fibrótica central. A cicatriz central pode dificultar a distinção entre este tumor e a HNF. Histologicamente o CHCF é composto de grandes células tumorais poligonais, envolvidas em um estroma fibroso formando estruturas lamelares (Fig. 52-29). O CHCF não produz AFP, mas está associado a níveis elevados de neurotensina. Em geral, o CHCF tem um prognóstico melhor do que o CHC. Provavelmente isto tem relação com as altas taxas de ressecabilidade e com a ausência de doença crônica do fígado e uma evolução mais indolente. Sobrevida a longo prazo pode ser esperada em cerca de 50% a 75% dos pacientes após ressecção completa, mas a recidiva é comum e ocorre em pelo menos 80% dos pacientes. A presença de metástases para linfonodos prediz um pior prognóstico. Ressecção de metástases linfonodais e de doença recidivada tem sido defendida em razão da ausência de uma terapia alternativa e a possibilidade de sobrevida a longo prazo.[37]

Em alguns casos, o CHC pode se apresentar como uma mistura de tumor hepatocelular-colangiocelular, com a presença de diferenciação celular de ambos os tipos. Não se sabe se são dois tumores diferentes crescendo um dentro do outro, ou se são diferenciações misturadas no mesmo tumor. Estes tumores mistos tendem a assumir um prognóstico pior do que o padrão do CHC. Uma variante celular do CHC chamada de CHC de células claras existe quando as células do tumor apresentam um citoplasma claro. Estes tumores podem se assemelhar a neoplasias de células renais. Esta variante de células claras pode ter um prognóstico melhor do que o padrão do CHC, mas isso é objeto de discussão. Foi relatada uma variante celular pleomórfica ou gigante do CHC. As células deste tipo são multinucleadas, pleomórficas, grandes e provavelmente oriundas das células hepáticas primárias. Alguns CHCs mostram evidência de diferenciação sarcomatoide e são conhecidos como *variante sarcomatoide* ou *carcinossarcoma*. Estes tumores tendem a não produzir AFP e têm uma incidência elevada de metástases na sua apresentação.[34,37]

O CHC na infância é uma entidade distinta que totaliza quase um quarto dos tumores de fígado em crianças. Na Ásia, a hepatite viral está associada ao CHC infantil, mas não tanto como nos Estados Unidos. Outras doenças hepáticas metabólicas hereditárias em geral estão associadas ao CHC infantil. Assim como no CHC em adulto, a ressecção completa é o único tratamento potencialmente curativo. Existe uma grande incidência de multifocalidade, invasão vascular e metástases extra-hepáticas, resultando em índices de sobrevida relativamente baixos, de 10% a 20%.[36]

Tabela 52-9 Comparação entre Carcinoma Hepatocelular (CHC) Padrão e Carcinoma Hepatocelular Fibrolamelar (CHCF)

CARACTERÍSTICA	CHC	CHCF
Razão homem:mulher	2:1-8:1	1:1
Idade média (anos)	55	25
Tumor	Invasivo	Bem circunscrito
Ressecabilidade	< 25%	50%-75%
Cirrose	90%	5%
α-fetoproteína positiva	80%	5%
Hepatite B positiva	65%	5%

Colangiocarcinoma Intra-hepático

O colangiocarcinoma é uma neoplasia rara com incidência de 1 a 2 por 100.000 nos Estados Unidos e pode desenvolver-se em qualquer lugar ao longo da árvore biliar, a partir da ampola de Vater para os ductos biliares intra-hepáticos periféricos. A maioria (40% a 60%) destes tumores envolve a confluência biliar (tumor de Klatskin), mas aproximadamente 10% emanam dos

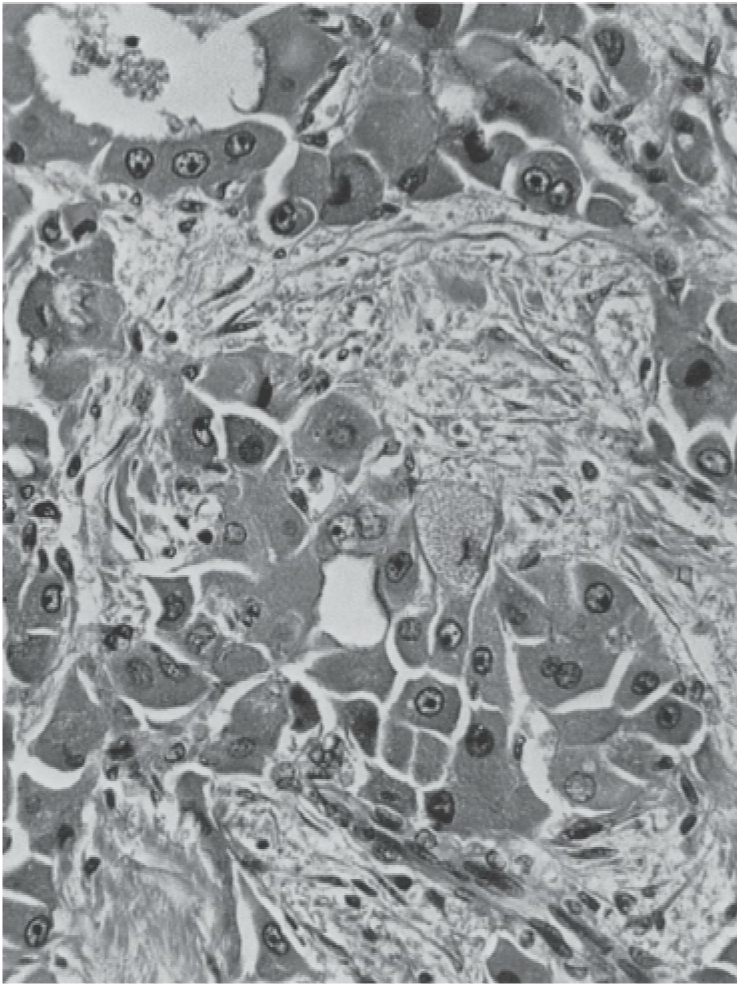


Figura 52-29 Carcinoma hepatocelular fibrolamelar. Colágeno em abundância é observado unindo os grupamentos de células. As células estão frequentemente em camadas de células únicas. Um ácino está presente no campo superior esquerdo.

ductos intra-hepáticos, apresentando-se como um nódulo hepático. O colangiocarcinoma intra-hepático (CIH) é a segunda neoplasia hepática primária mais comum e também é conhecida como *colangiocarcinoma periférico* ou *carcinoma colangiolar*. Estudos sobre a incidência e a história natural do CIH ficaram confusos pelo fato de que muitas séries incluem o colangiocarcinoma hepatocelular misto, conforme já mencionado. Além disso, é provável que no passado muitos destes tumores tenham sido erroneamente considerados adenocarcinoma metastático em virtude de a biopsia não conseguir diferenciar os dois. Os fatores de risco mais comuns para o desenvolvimento do colangiocarcinoma (todos os tipos) incluem colangite esclerosante primária, doença cística coledociana e colangite piogênica recorrente. Evidência epidemiológica recente associou CIH à infecção por VHC, infecção por HIV, cirrose e diabetes. Aumentos recentes no diagnóstico de CIH nos Estados Unidos estão provavelmente relacionados com um melhor reconhecimento da doença e talvez ao aumento das infecções por VHC nos anos 1960 e 1970.

A manifestação clínica do CIH é semelhante à do CHC. Os sintomas mais comuns são dor abdominal no quadrante superior direito e perda de peso. A icterícia ocorre em cerca de um quarto dos doentes. Nos últimos anos, os doentes têm manifestado nódulos no fígado encontrados incidentalmente em exames de imagens de corte seccional. Ao contrário do CHC, o nível de AFP será normal, embora os níveis de CEA possam estar elevados em alguns casos. Frequentemente, há pesquisa à procura de um tumor primário, feita através de endoscopia e exames de imagem do tórax, mas sem resultados positivos. Se for feita uma biopsia, ela pode ser interpretada como adenocarcinoma. Na TC e na RM, o CIH é visto como um nódulo hepático que pode estar associado à dilatação biliar periférica. Tipicamente o nódulo tem maior captação periférica ou central nas varreduras com meio de contraste de amplificação. Frequentemente são encontradas metástases intra-hepáticas, metástases para os linfonodos e o crescimento ao longo da árvore biliar.

A ressecção completa é o melhor tratamento para o CIH. Os índices de ressecabilidade em geral abrangem de 60% a 90%, e a sobrevida tardia em doentes não ressecados é rara. Se foi completamente ressecado, os índices de sobrevida de três anos são de 16% a 61% e os índices de sobrevida de 5 anos variam de 24% a 44%. Os fatores associados a um pior resultado incluem metástases intra-hepáticas, metástase para os linfonodos, invasão vascular e margens positivas. Pouco se sabe sobre a utilidade da radiação e da quimioterapia para o CIH, e a sua utilização não é uma prática de rotina. A quimioterapia é amplamente considerada ineficaz para o CIH, porém, melhoras na quimioterapia para outros tumores gastrointestinais poderão trazer melhores resultados. Quimioterapia intra-arterial na artéria hepática está em estudo e pode ser uma abordagem promissora.[42]

Outras Neoplasias Malignas Primárias

O hepatoblastoma é o tumor hepático primário mais comum em crianças. Nos Estados Unidos existem cerca de 50 a 70 casos por ano. Foram documentados raros casos de hepatoblastoma em adultos mas, em geral, a idade média de manifestação é 18 meses e quase todos os casos ocorrem antes dos 3 anos. Recentemente o hepatoblastoma foi associado à síndrome de polipose familiar. Existem vários subtipos histológicos, mas, na maioria dos casos, o tumor é originário dos hepatócitos fetais ou embriônicos e sempre existem elementos mesenquimatosos presentes. Muitas vezes este tumor se manifesta como uma massa assintomática. Leve anemia e trombocitose associadas são comuns. Os níveis de AFP séricos são elevados em 85% a 90% dos pacientes e podem servir como marcador importante para resposta terapêutica. A maioria dos estudos apoia o uso da quimioterapia seguida de ressecção, e a sobrevida parece depender da ressecção completa. A quimioterapia pode ser útil nos tumores de baixo estádio, facilitando a ressecção. Nos pacientes sem doença metastática ou naqueles com a variante anaplásica, podem ser esperados índices de sobrevida longos, de 60% a 70%, com a ressecção completa. Curiosamente 50% dos pacientes com metástase pulmonar podem ser curados com a ressecção do tumor hepático e quimioterapia e/ou ressecção da metástase pulmonar.[34,36]

Sarcomas raramente podem se manifestar como tumores primários do fígado e devem sempre ser considerados como lesões metastáticas até prova em contrário. É provável que o angiossarcoma seja o sarcoma hepático primário mais bem documentado, devido à sua conhecida associação à exposição ao cloreto de vinil ou ao Thorotrast. O angiossarcoma geralmente se manifesta como múltiplos nódulos hepáticos e pode ocorrer na infância. A sobrevida tardia é rara no angiossarcoma hepático primário. Uma variedade de outros sarcomas, incluindo o leiomiossarcoma, o histiocitoma fibroso maligno e o rabdomiossarcoma hepático primário foi registrada, mas são raros. As duas últimas lesões são tipicamente vistas na população pediátrica.

O linfoma não-Hodgkin pode se manifestar primariamente no fígado, com ou sem doença extra-hepática. O linfoma hepático primário deve ser tratado como qualquer outro linfoma, se o diagnóstico puder ser feito antes da ressecção. Os tumores neuroendócrinos hepáticos primários ou tumores carcinoides foram descritos. Distinguir o raro tumor neuroendócrino hepático primário de uma lesão metastática pode ser uma tarefa difícil, porque o tumor primário extra-hepático pode ficar radiologicamente oculto e o fígado é o sítio mais comum para metástases. Os tumores de células malignas germinais do fígado, incluindo os teratomas, os coriocarcinomas e os tumores do saco vitelino são muito raros e estão presentes sobretudo na população pediátrica. O hemangioendotelioma epitelioide do fígado é um tumor vascular maligno raro que se manifesta como múltiplos nódulos hepáticos bilaterais. As metástases extra-hepáticas ocorrem em cerca de um quarto dos pacientes, e o comportamento clínico é imprevisível. A maioria dos pacientes acaba morrendo de insuficiência hepática, mas foram registrados casos de transplantes bem-sucedidos.

Tumores Metastáticos

Os tumores malignos mais comuns do fígado são as lesões metastáticas. O fígado é um sítio comum de metástases oriundas dos tumores gastrointestinais, provavelmente devido à disseminação através do sistema venoso portal. Para o cirurgião, o tumor metastático mais relevante do fígado é o câncer colorretal, devido ao potencial para a ressecção curativa. No entanto, um grande número de outros tumores metastatiza para o fígado. Incluídos entre estes estão os tumores do sistema gastrointestinal superior (estômago, pâncreas, biliar), sistema genitourinário (rim, próstata), sistema neuroendócrino, mama, pele (melanoma), partes moles (sarcoma retroperitoneal) e sistema ginecológico (ovário, endométrio, colo de útero). É importante perceber que apenas um pequeno percentual desses outros tumores hepáticos metastáticos ocorre sem evidência de doença extra-hepática, limitando o papel do cirurgião para casos extremamente selecionados. É válido reforçar que o adenocarcinoma metastático no fígado, de um tumor primário desconhecido, é frequentemente, de fato, um colangiocarcinoma intra-hepático primário, devendo-se sempre ter em mente este diagnóstico.

Tradicionalmente, quando o câncer espalha-se para um sítio distante, consideramos a doença sistêmica, para a qual as tera-

pias locorregionais (*i.e.*, intervenções cirúrgicas) não são eficazes. Alguns tumores metastáticos para o fígado, sobretudo o câncer colorretal metastático, provaram ser uma exceção a esta regra. Quase 30 anos de pesquisa clínica documentaram que o câncer colorretal metastático isolado no fígado pode ser ressecado com potencial de sobrevida tardia e cura.[43] Os avanços no campo da quimioterapia hepática regional e sistêmica também ampliaram o número de doentes candidatos à terapia cirúrgica e provavelmente aumentaram a sobrevida a longo prazo. A seleção do doente é sem dúvida o aspecto mais importante da terapia cirúrgica para doença metastática no fígado, e o acompanhamento clínico dos pacientes ressecados identificou aqueles que teriam mais probabilidade de se beneficiarem. Embora sobrevida a longo prazo seja comum e ocorra em até 50% dos pacientes nas séries mais recentes, recidiva e terapia multimodal crônica são comuns, ocorrendo na maior parte dos pacientes. Então, expectativas realistas e informação sincera ao doente são importantes aspectos do tratamento. Outros tumores que se manifestam como metástase hepática isolada também podem ser ressecados com cura potencial, mas os dados sobre estes outros tumores são esparsos e menos convincentes do que os dados para câncer colorretal.

Colorretal

Nos Estados Unidos existem mais de 50.000 casos por ano de metástase colorretal no fígado. A maioria destes casos está associada à doença disseminada e/ou à doença hepática não ressecável e estima-se que apenas 5% a 10% destes doentes são candidatos a uma ressecção hepática potencialmente curativa. Com o aumento nas taxas de resposta à quimioterapia moderna e avanços na operação hepática, mais pacientes são atualmente candidatos à hepatectomia que no passado. No passado os pacientes com metástases colorretais hepáticas geralmente manifestavam sintomas e sinais de malignidade avançada como dor, ascite, icterícia, perda de peso e massa palpável. Na verdade, a manifestação de tais sintomas é sinal de mau prognóstico e entre estes doentes, muito poucos são candidatos à terapia fora da quimioterapia ou cuidado paliativo. Isto levou muitos profissionais a acompanhar cuidadosamente os pacientes com câncer colorretal primário ressecado que são potencialmente candidatos à terapia agressiva, com exame físico seriado, estudos por imagem, TFHs e níveis de CEA. Embora sem o suporte dos estudos randomizados, a observação clínica foi que os doentes cuidadosamente acompanhados com esses testes são aqueles portadores de doença ressecável e o maior potencial de sobrevida a longo prazo. É evidente que alguns doentes, às vezes, apresentam doença metastática sincrônica no momento do diagnóstico do câncer colorretal primário, quer seja no exame de imagem pré-operatório ou na própria laparotomia.[43]

O CEA normalmente é secretado apenas na vida intrauterina, mas também é secretado pela maioria dos cânceres colorretais. Embora o CEA elevado não seja específico para a recidiva do câncer colorretal, o aumento do CEA em exames seriados e um novo nódulo sólido nos estudos de imagem são diagnósticos de doença metastática. Os TFHs elevados são comuns no câncer colorretal metastático no fígado, mas não são eficazes como ferramenta de rastreamento. Os testes elevados mais comuns são fosfatase alcalina, GGT e desidrogenase lática (DHL).[25] Estudo por imagem das metástases hepáticas é geralmente adequado com TC de boa qualidade. A maior parte dos protocolos de estudo utilizam técnicas helicoidais de alta resolução, com cortes finos (5 mm) e estudos dinâmicos com contraste. Imagens são obtidas com contraste venoso na fase venosa portal para maximizar o realce do parênquima hepático, o que aumenta a disparidade entre o parênquima e o tumor. RM com contraste pode ser útil para caracterizar lesões hepáticas de significado incerto (ver anteriormente).

Quando um doente manifestando metástase colorretal hepática é considerado candidato para terapia cirúrgica, deve ser realizado um exame completo da extensão da doença. A colonoscopia deve ser realizada caso o último exame para controlar a recorrência local ou as lesões metacrônicas tenha mais de um ano. Devem ser obtidas imagens de cortes completa do abdome e da pelve. A TC do tórax geralmente é realizada mas apresenta baixo resultado, sendo a radiografia simples do tórax suficiente. Muitos estudos avaliaram o benefício adicional do PET scan em detectar doença extra-hepática oculta. Cerca de 25% dos pacientes sofrem alteração no seu tratamento baseada nos achados do PET scan, porém, isto é altamente variável, dependendo da qualidade da imagem seccional e da seleção do paciente (Fig. 50-30). Laparoscopia para estadiamento antes da laparotomia

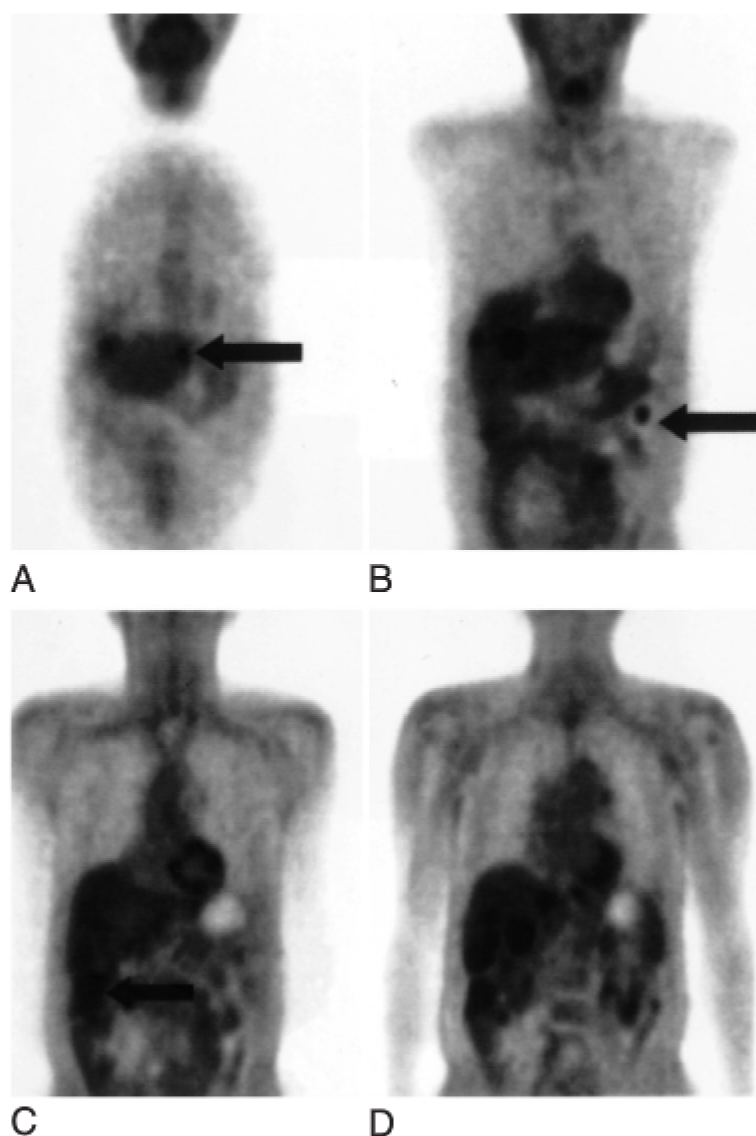


Figura 52-30 **Tomografia por emissão de pósitrons em um doente com câncer colorretal sincronicamente metastático para o fígado após ressecção do tumor colônico. A imagem demonstra atividade hipermetabólica em todo o fígado, mas também mostra duas áreas no quadrante superior esquerdo sugestivas de uma lesão de omento, como também recidiva na anastomose. Uma TC recente demonstrou somente doença hepática.** (De Akhurst T, Larson SM: The role of nuclear medicine in the diagnosis and management of hepatobiliary diseases. In Blumgart LH, Fong Y [eds.]: Surgery of the Liver and Biliary Tract. London, WB Saunders, 2000, pp. 271-308.)

definitiva identifica cerca de metade dos pacientes não ressecáveis. No geral, 10% dos pacientes são poupados de uma laparotomia não-terapêutica e o alcance da laparoscopia correlaciona-se com o número de fatores prognósticos ruins presentes, podendo ser usada seletivamente.

Nunca foi realizado estudo prospectivo comparando operação à ausência de tratamento ou quimioterapia (e é provável que nunca seja realizado). Então, a razão para a ressecção hepática vem de comparações retrospectivas entre estas estratégias de tratamento. O cirurgião tem que compreender a história natural das metástases hepáticas do câncer colorretal que são deixadas sem tratamento ou tratadas com quimioterapia sistêmica com o objetivo de interpretar de forma correta os dados de sobrevida associados à hepatectomia. Antes dos anos de 1980, a maioria das metástases hepáticas era deixada sem tratamento. Dois estudos-chave identificaram, retrospectivamente, pacientes com metástases únicas isoladas ou tumores múltiplos mas ressecáveis que não receberam tratamento. Um estudo documentou sobrevida de 10% em três anos e o outro sobrevida de 2% em cinco anos para pacientes com doença limitada e potencialmente ressecável. Esses estudos deixaram claro que a sobrevida a longo prazo é extremamente rara sem tratamento e também está estreitamente relacionada com o volume de doença no fígado. No passado, a quimioterapia sistêmica baseada no 5-FU foi extremamente ineficaz como terapia única para metástases colorretais hepáticas, com sobrevida média de cerca de 12 meses e índices parciais de resposta de 20% a 30%. Avanços importantes na quimioterapia sistêmica para metástases de câncer colorretal foram alcançados atualmente. A combinação da quimioterapia, incluindo 5-FU com irinotecan ou oxaliplatina, combinados com anticorpos antiangiogênicos como bevacizumab (anticorpo antiangiogênico contra o fator de crescimento endotelial), tem resultado em taxas de resposta superiores a 50% e tempos médios de sobrevida de 20 meses ou mais para doentes com doença avançada.[44] Embora as taxas de resposta e sobrevida tenham aumentado, resposta completa durável e sobrevida em 5 anos são extremamente raras com o uso somente de quimioterapia.

Embora fosse realizada esporadicamente antes dos anos de 1980, a ressecção hepática para metástases colorretais isoladas era vista com grande ceticismo. As elevadas morbidade e mortalidade da operação hepática naquela época e a razão questionável para a ressecção das metástases hematogênicas eram os pontos principais. Durante os últimos 25 anos, grandes séries demonstraram que a operação do fígado pode ser praticada com um índice aceitável de segurança e que os doentes com metástase isolada ou metástases ressecáveis têm potencial para sobrevida tardia. Os índices de sobrevida de cinco anos vão de 25% a 58%, e há uma clara tendência de sobrevida maior nas séries mais atuais (Tabela 52-10). Mortalidade perioperatória em centros experientes é consistentemente inferior a 5% e em muitas séries atuais é inferior a 2%. Quase todas as séries demonstram que cerca da metade dos pacientes que se submetem à ressecção do fígado por câncer colorretal metastático terá uma sobrevida de três anos, e um em cinco pacientes sobreviverá por 10 anos. Apesar da baixa mortalidade cirúrgica, deve-se registrar que a operação do fígado está, ainda, associada a índices significativos de morbidade de 30% a 50%. As complicações mais comuns são sangramento, fístula biliar, abscesso e outras complicações cardiorrespiratórias. Com o avanço na quimioterapia, uma proporção maior de doentes submetidos à hepatectomia têm sido tratada pré-operatoriamente, e estudos atuais mostraram que a quimioterapia estava associada a toxicidade hepática e taxas mais elevadas de insuficiência hepática pós-operatória.[43,45]

Com estas grandes séries aprendemos muito sobre os fatores prognósticos e quais pacientes têm mais probabilidade de se beneficiar da ressecção hepática por metástase colorretal. Embora nem todos os estudos concordem, existe uma lista de outros fatores prognósticos inexpressivos que inclui linfonodos positivos no tumor colorretal primário, manifestação sincrônica (ou

Tabela 52-10 Resultados de Ressecção Hepática para Metástases Hepáticas de Câncer Colorretal em Séries Selecionadas com mais de 100 Pacientes

AUTOR	NÚMERO DE DOENTES	TAXA DE MORTALIDADE OPERATÓRIA (%)	TAXA DE SOBREVIDA EM 1 ANO (%)	TAXA DE SOBRE-VIDA EM 5 ANOS (%)	TAXA DE SOBREVIDA EM 10 ANOS (%)	SOBREVIDA MÉDIA (MESES)
Adson, 1984	141	2	82	25	–	24
Hughes, 1986	607	–	–	33	–	–
Schlag, 1990	122	4	85	30	–	32
Doci, 1991	100	5	–	30	–	28
Gayowski, 1994	204	0	91	32	–	33
Scheele, 1995	469	4	83	33	20	40
Fong, 1995	577	4	85	35	–	40
Jenkins, 1997	131	4	81	25	–	33
Rees, 1997	150	1	94	37	–	–
Jamison, 1997	280	4	84	27	20	33
Fong, 1999	1.001	3	89	37	22	42
Minagawa, 2000	235	0	–	35	26	37
Scheele, 2000	597	–	–	36	–	35
Choti, 2002	226	1	–	40*	26	46
Abdalla, 2004	190	–	–	58	–	NA

*A taxa de sobrevida em 5 anos em pacientes operados no período de tempo mais recente deste estudo foi de 58%.
NA, não avaliada.

intervalo menor livre de doença), número maior de tumores, comprometimento bilobar, elevação de CEA superior a 200 ng/mL, maior tumor hepático medindo mais de 5 cm e margens histológicas comprometidas.[43] Em nossas recentes séries de 1.001 ressecções hepáticas do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), uma análise multivariada identificou cinco fatores como os de maior influência sobre o resultado. Tamanho superior a 5 cm, intervalo livre de doença inferior a um ano, mais de um tumor, lesão primária linfonodo-positiva e CEA superior a 200 ng/mL. Utilizando estes cinco fatores, desenvolvemos um escore de risco que prevê a recidiva após a ressecção do fígado[45] (Tabela 52-11).

Tradicionalmente, a presença de doença extra-hepática, quatro ou mais metásatases hepáticas, margens exíguas e incapacidade de ressecar a doença por completo no fígado têm sido consideradas contraindicações à hepatectomia. A única destas contraindicações históricas que permanece atualmente é a incapacidade de ressecar toda a doença. Publicações recentes mostraram que a hepatectomia de quatro ou mais metástases está associada a uma taxa aproximada de sobrevida em 5 anos de 33%, apesar de uma taxa de recidiva de pelo menos 80%. Embora a da margem cirúrgica exígua tenha se mostrado associada ao resultado, ela é frequentemente confundida por sua relação com o mau prognóstico geral do tumor (*i.e.*, tumores sincrônicos múltiplos). Entretanto, margens exíguas ou comprometidas não parecem excluir a possibilidade de sobrevida a longo prazo. Todavia as tentativas de margens superiores a 1 cm são apropriadas quando possíveis. Ressecção de metástases extra-hepáticas que se apresentem simultaneamente com metástases hepáticas têm recentemente se mostrado associadas à sobrevida a longo prazo em casos altamente selecionados. Os locais que parecem estar associados a melhores resultados nesta situação são metásatases pulmonares limitadas, recorrências locorregionais do tumor primário e linfonodos portais. A seleção do doente é importante e geralmente requer quimioterapia pré-operatória para excluir progressão e estabelecer o quadro sistêmico da doença.

Embora a sobrevida tardia após a ressecção hepática por metástase colorretal seja claramente possível, a recidiva da doença é muito comum. No geral, cerca de dois terços dos casos recidiva e ainda, em situações de alto risco (*i.e.*, quatro ou mais tumores, doença extra-hepática), as taxas de recidiva são geralmente superiores a 80% ou mais. Cerca da metade das recidivas é isolada no fígado e um pequeno número destes doentes (cerca de 5% de todos os doentes que se submetem à ressecção hepática) é candidato a uma segunda ressecção. Estes doentes altamente selecionados que passam por uma segunda ressecção do fígado com completa remoção de toda a doença podem esperar maiores índices de sobrevida de cinco anos, variando de 30% a 40%. Recidivas pulmonares limitadas e isoladas também podem ser ressecadas com potencial de maior sobrevida a longo prazo. Além disso, múltiplas linhas eficazes de quimioterapia estão atualmente disponíveis e estão associadas ao prolongamento da sobrevida. Devido ao potencial para futuras intervenções terapêuticas eficazes após a ressecção do fígado, os pacientes elegíveis para tal tratamento devem ser acompanhados com CEA seriados e estudos por imagem para detectar as recidivas em uma fase precoce e potencialmente tratável.

A quimioterapia sistêmica adjuvante após a ressecção hepática por câncer colorretal metastático está disponível, mas não recebe o apoio dos estudos prospectivos. Várias comparações retrospectivas foram realizadas, mas nenhum dado definitivo sustenta o uso rotineiro da quimioterapia sistêmica pós-operatória. Entretanto, com a eficácia aumentada da quimioterapia sistêmica e o benefício conhecido da terapia adjuvante para câncer de cólon primário com linfonodos positivos, esta também pode ser eficaz pós-hepatectomia. Na prática, a quimioterapia sistêmica é frequentemente utilizada após ressecção hepática e provavelmente contribui para a melhora geral da sobrevida a longo prazo. Quimioterapia neoadjuvante para metástases ressecáveis é também uma estratégia comum para tratar doença sistêmica oculta e pode também ser útil na seleção de pacientes para ressecção, porque pacientes que progridem durante a quimioterapia apresentam um pior prognóstico após hepatectomia. O argumento mais convincente para a terapia adjuvante é a quimioterapia com infusão intra-arterial hepática (IAH). A lógica para a quimioterapia na artéria hepática baseia-se no fato de que o suprimento de sangue dos tumores do fígado deriva da artéria hepática, e a infusão regional de agentes quimioterápicos, como a fluorodesoxiuridina (FUDR) tem índices de extração hepática de 90%, oferecendo altas concentrações locais com toxicidade sistêmica mínima. Além disto, cerca de metade de todas as recidivas após hepatectomia envolve o fígado e então, o controle do fígado com quimioterapia provavelmente afeta o resultado a longo prazo. Existe, claramente, um alto índice de resposta com quimioterapia IAH, comparado com a quimioterapia sistêmica. Um estudo do MSKCC comparando a quimioterapia IAH associada à quimioterapia sistêmica e apenas a quimioterapia sistêmica, demonstrou índices significativamente baixos de recidiva (9% e 36%, respectivamente) e uma vantagem na sobrevida de dois anos (86% *vs.* 72%, respectivamente).[46] Outros estudos mostraram que a quimioterapia IAH com FUDR foi mais eficaz que a hepatectomia isolada, com melhora significativa da sobrevida livre de doença.

Para pacientes com doença irressecável, a quimioterapia pré-operatória tem mostrado tornar alguns doentes passíveis de ressecção completa. Alguns autores estão utilizando a aborda-

Tabela 52-11 Escore de Risco Clínico e Sobrevida em 1.001 Pacientes Submetidos à Ressecção Hepática para Metástase de Câncer Colorretal*

ESCORE	TAXA DE SOBREVIDA EM 1 ANO (%)	TAXA DE SOBREVIDA EM 3 ANOS (%)	TAXA DE SOBREVIDA EM 5 ANOS (%)	SOBREVIDA MÉDIA (MESES)
0	93	72	60	74
1	91	66	44	51
2	89	60	40	47
3	86	42	20	33
4	70	38	25	20
5	71	27	14	22

*Cada um dos 5 seguintes fatores de risco ganha 1 ponto: linfonodo positivo primário, intervalo livre de doença inferior a 12 meses, mais de 1 tumor, tamanho superior a 5 cm, nível de antígeno carcinoembriogênico superior a 200 ng/mL. Escore é o número total de pontos em um único paciente.

gem quimioterápica pré-operatória e demonstraram que alguns doentes com tumores inicialmente considerados não ressecáveis tornaram-se elegíveis para ressecção pela quimioterapia pré-operatória. As estratégias para estender os limites na ressecção do fígado utilizaram ressecções segmentares com preservação de parênquima, operações em dois estádios e técnicas ablativas térmicas como a crioablação ou RFA. Assim, tumores bilobares múltiplos podem ser extirpados pela combinação de ablação e ressecção com preservação de parênquima hepático suficiente. Em nossa série de doentes com doença hepática extensa tratada com combinação de ressecção e ablação, a taxa de sobrevida em três anos foi de 47%.

Em resumo, o tratamento de metástases hepáticas colorretais está evoluindo a passos largos e melhorias na operação hepática e quimioterapia aumentaram de forma significativa as perspectivas dos pacientes. A quimioterapia melhorou, porém a sobrevida a longo prazo somente com esta modalidade é extremamente rara. Combinações entre quimioterapia e ressecção completa das metástases hepáticas estão associadas à sobrevida a longo prazo de até 50% dos pacientes em séries recentes. Sobrevida a longo prazo também parece ser possível em pacientes submetidos à ressecção de metástases hepáticas extensas e doença extra-hepática limitada. Ressecção completa das metástases hepáticas parece ser uma modalidade de tratamento extremamente importante que é necessária para a sobrevida a longo prazo.

Neuroendócrinos

As metástases hepáticas decorrentes dos tumores neuroendócrinos são comuns, mas variam de acordo com o tipo de tumor primário. Exemplos de tumores primários que geralmente metastatizam para o fígado são os gastrinomas, os glucagonomas, os somatostatinomas e os neuroendócrinos não funcionais. Os insulinomas e carcinoides funcionais metastatizam para o fígado com menos frequência. Existem duas questões a considerar quando se planeja a terapia para os tumores neuroendócrinos metastáticos. Primeiro, estes tumores são indolentes e de crescimento lento, e a sobrevida tardia é comum, mesmo na ausência de tratamento. Logo, avaliar os efeitos de qualquer tratamento é muito difícil. Segundo, estes tumores em geral secretam neuropeptídeos funcionais que podem criar síndromes debilitantes de excesso hormonal. Logo, o objetivo do tratamento sempre está mais voltado para a qualidade de vida do que para o prolongamento da vida.

Existem várias terapias não cirúrgicas eficazes para a metástase neuroendócrina no fígado. Os análogos da somatostatina de longa duração são muito úteis para aliviar os sintomas hormonais e podem desempenhar também um papel terapêutico. Os tumores do fígado também podem ser tratados pela embolização arterial hepática ou abordagens termoablativas. As combinações destas terapias podem ser muito eficazes como citorredutoras para aliviar os sintomas de excesso hormonal.

A ressecção hepática pode ter papel nos doentes cujo tumor pode ser completamente ressecado. Como estes tumores são indolentes, qualquer terapia deve ser conduzida com o mínimo de mortalidade, e esta foi a conduta dos centros hepatobiliares especializados. Podem ser esperados índices de sobrevida de cinco anos acima de 50% a 75%, caso seja realizada a ressecção completa. Comparações retrospectivas sugeriram que esta sobrevida é melhor do que a sobrevida dos pacientes não tratados, mas o viés de seleção responde por pelo menos uma parte desta diferença. Devido a raridade deste diagnóstico não existem dados prospectivos. Outro papel desempenhado pela operação é nos doentes que falharam na terapia medicamentosa e têm sintomas importantes de excesso hormonal. Se o estadiamento pré-operatório sugere que pelo menos 90% dos tumores podem ser removidos sem risco cirúrgico proibitivo, a citorredução cirúrgica é razoável. A melhora do sintoma pode ser esperada na maioria dos doentes, caso a citorredução adequada seja realizada. As ressecções formais com amplas margens não são necessárias para os tumores neuroendócrinos, e as técnicas como enucleações ou ressecções em cunha são boas opções.[47] As abordagens termoablativas como a crioablação ou a ablação por radiofrequência também são alternativas atrativas neste tipo de tratamento citorredutor. Recentemente, a RFA laparoscópica tem sido utilizada, embora o acompanhamento a longo prazo não esteja disponível.

Não Colorretal, Não Neuroendócrino

Vários outros tumores podem manifestar-se como metástase isolada no fígado, mas estas situações são raras e os dados são esparsos. Há uma longa lista de tumores primários que podem manifestar-se, assim como mama, pulmão, melanoma, sarcoma de tecidos moles, tumor de Wilms, melanoma ocular, gastrointestinal superior (gástrico, pâncreas, esôfago, vesícula biliar), adrenocortical, tumores urológicos (bexiga, célula renal, próstata, testículo) e tumores ginecológicos (útero, cérvix, ovário). Alguns princípios gerais devem ser considerados ao lidar com estes tumores, pois o comportamento das metástatases isoladas no fígado são semelhantes àquelas do câncer colorretal metastático. O prognóstico tende a ser sombrio se houver doença extra-hepática, tumores múltiplos, grandes tumores ou um pequeno intervalo livre de doença, e os doentes necessitam ser cuidadosamente selecionados para a operação baseados nestes fatores.

Embora existam alguns raros registros de sobrevida tardia após ressecção de metástases isoladas do fígado a partir de tumor gastrointestinal superior, geralmente estes doentes têm um prognóstico sombrio e a ressecção hepática não é recomendada. Na maioria das séries, a ressecção de metastases hepáticas de tumores genitourinários tem o melhor prognóstico e, para doentes bem selecionados, esta ressecção deve ser considerada. Câncer de mama, melanoma e sarcoma raramente se manifestam como metástases isoladas no fígado e, em caso de um longo intervalo livre de doença e/ou uma longa estabilidade em quimioterapia, a ressecção hepática deve ser considerada. Em geral, a ressecção hepática de tumores metastáticos não colorretais e não neuroendócrinos tem de ser considerada como citorredutora e deve ser realizada apenas na situação mais favorável, conforme já descrito. A ressecção hepática também pode ser uma terapia eficaz para tumores sintomáticos em pacientes que tenham uma razoável expectativa de vida e nenhuma outra terapia eficaz.

Neoplasias Císticas

Cistos Simples

Os cistos simples do fígado contêm líquido seroso, não se comunicam com a árvore biliar e não possuem septações. Em geral eles são esféricos ou ovoides e podem chegar ao tamanho de 20 cm. Grandes cistos podem comprimir o fígado normal induzindo à atrofia regional e às vezes à hipertrofia compensatória. Em 50% dos casos os cistos são únicos. Histologicamente, uma camada única de células cuboides ou colunares que não têm nenhuma atipia alinham-se a estes cistos. Na maioria dos casos os cistos simples são considerados malformações congênitas.

Os cistos simples são uma descoberta relativamente comum em adultos, em geral descobertas radiológicas assintomáticas acidentais. Eventualmente um cisto grande causará sintomas. Embora a TC demonstre relações anatômicas, o ultrassom é o melhor exame para confirmar um cisto único simples de parede fina. A doença hidática, o cistadenoma e o tumor neuroendócrino metastático são os diagnósticos diferenciais mais importantes a se considerar. Uma parede espessa ou nodular levanta

a suspeita de um cistoadenoma, mas pode representar hemorragia. A complicação mais comum é o sangramento intracístico, mas em geral elas são raras. O tratamento de cistos hepáticos simples só é indicado se eles forem sintomáticos ou se houver dúvidas no diagnóstico. Como muitos cistos são assintomáticos, deve ser realizada uma avaliação completa da etiologia dos sintomas antes de atribuí-los ao cisto. O tratamento não cirúrgico consiste na aspiração e injeção de um agente esclerosante. Poucos estudos documentaram o acompanhamento a longo prazo da escleroterapia para cistos hepáticos. A terapia cirúrgica é realizada pela fenestração ou pelo "destelhamento" da porção do cisto que é extra-hepática. Isto pode ser realizado na laparotomia com bons resultados a longo prazo ou através de abordagens laparoscópicas. Esta parece ser melhor, mas a eficácia a longo prazo não está bem documentada.[48]

Cistadenoma e Cistadenocarcinoma

O cistadenoma do fígado é uma neoplasia rara, que costuma se manifestar como um grande nódulo cístico (em geral de 10 a 20 cm). O cisto tem uma superfície externa globular com múltiplos cistos proeminentes e lóculos de vários tamanhos. O fluido contido nesses cistos quase sempre é mucinoso. Microscopicamente as células cuboides e colunares atípicas repousam sobre uma membrana basal que cobre os cistos. O epitélio geralmente forma projeções polipoides ou papilares.

O cistadenoma do fígado afeta sobretudo as mulheres acima de 40 anos. Embora muitos cistadenomas sejam assintomáticos, os sintomas podem incluir dor abdominal, anorexia, náusea e distensão abdominal. Em muitos casos, o diagnóstico é suspeito por uma combinação de imagens de cortes (TC ou RM) e ultrassom. O ultrassom quase sempre demonstra uma estrutura cística com uma espessura da parede variável, nodularidade, septações e lóculos cheios de fluido. Por outro lado, a TC com contraste demonstra um aumento de captação na parede do cisto e nos septos. A doença hidática deve sempre ser considerada no diagnóstico diferencial. Os cistadenomas tendem a crescer de forma lenta, mas podem às vezes progredir para sua forma maligna, o cistadenocarcinoma. Cistadenocarcinoma é uma malignidade extremamente rara com mínima documentação de sua história natural e prognóstico após ressecção. A degeneração maligna é sugerida com frequência nas imagens com grandes projeções e uma parede claramente espessada. O tratamento do cistadenoma ou cistadenocarcinoma é a excisão completa e pode ser realizada com uma enucleação se não houver evidência de malignidade invasiva. A falta de ressecção completa pode propiciar a recidiva e o desenvolvimento de cistadenocarcinoma.[48]

Doença Policística do Fígado

Os cistos múltiplos do fígado costumam ser encontrados em pacientes adultos com doença renal policística autossômica dominante hereditária. Histologicamente, os cistos múltiplos são semelhantes a um cisto simples e a principal diferença entre as duas entidades é a quantidade de cistos. Quando os cistos de fígado estão presentes em pacientes adultos com doença renal policística, esses cistos são sempre múltiplos. Além disso, em geral existem numerosos cistos hepáticos microscópicos, além dos macrocistos visíveis a olho nu. Apesar da grande quantidade de cistos no fígado, o parênquima e a função hepática quase sempre são preservados. Todos os cistos do fígado são precedidos pelos cistos renais, e a prevalência de cistos do fígado em doença renal policística de adulto aumenta com a idade. Abaixo dos 20 anos de idade, a prevalência dos cistos de fígado é 0%, enquanto em pessoas com mais de 60 anos a prevalência é de 80%.

Os cistos do fígado em pacientes adultos com doença renal policística em geral são assintomáticos mas, em alguns pacientes, numerosos cistos grandes podem causar dor e distensão abdominal. Os resultados dos TFHs são quase sempre normais. Raras complicações podem ocorrer e incluem a infecção ou o sangramento intracístico. O ultrassom e a TC mostram múltiplos cistos simples por todo o fígado e rins. O tratamento da doença policística é reservado para os sintomas graves relacionados com grandes cistos e complicações. O tratamento é a aspiração percutânea, com ou sem escleroterapia, fenestração (via laparotomia ou laparoscopia), ressecção hepática ou transplante ortotópico do fígado. O transplante de fígado só é utilizado em doença progressiva, após fenestração ou ressecção com disfunção do fígado. No contexto de falência renal, um transplante combinado de rim e fígado pode ser apropriado.[48]

Cistos do Ducto Biliar

Os cistos do ducto biliar ou cistos coledocianos são dilações congênitas da árvore biliar, que na maioria dos casos são diagnosticadas na infância, mas podem se manifestar na idade adulta. Devido ao risco de malignidade e colangite recorrente, o tratamento é a excisão com o restabelecimento da continuidade bilioentérica. A maioria dos cistos do ducto biliar envolve a árvore biliar extra-hepática, mas nos cistos do tipo IV há o envolvimento do ducto biliar extra-hepático e dos ductos intra-hepáticos, enquanto a doença de Caroli (tipo V) caracteriza-se pelos múltiplos cistos intra-hepáticos. Assim, os cistos do ducto biliar devem ser considerados no diagnóstico diferencial de um paciente com múltiplas lesões císticas hepáticas. A lesão intra-hepática dos cistos do ducto biliar do tipo IV e da doença de Caroli é a dilação multifocal dos ductos biliares segmentares que são separados por partes de ductos biliares de calibre normal. Cerca da metade dos casos de doença de Caroli está associada à fibrose hepática congênita, e os cistos estão difusamente localizados por todo o fígado. Na outra metade dos casos, as dilações podem ser confinadas a uma parte do fígado, em geral o fígado esquerdo. A colangite bacteriana recorrente normalmente domina o curso clínico destas doenças, e a morte quase sempre se segue dentro de 5 a 10 anos sem o tratamento adequado. Quando os cistos intra-hepáticos do ducto biliar são localizados, a ressecção hepática com ou sem reconstrução biliar é o melhor tratamento. O tratamento do comprometimento hepático difuso é inexpressivo e, provavelmente, o único tratamento eficaz nos casos complicados seja o transplante.[48]

Princípios da Ressecção Hepática

Embora as ressecções do fígado já fossem realizadas no final dos anos de 1800, só em 1952 Lortat-Jacob registrou a primeira e verdadeira hepatectomia direita anatômica. Este evento foi a introdução da cirurgia hepática na era moderna, mas as primeiras séries foram marcadas pela alta morbidade e mortalidade, que eram muito relacionadas à perda sanguínea maciça intraoperatória. As séries dos anos de 1970 e de 1980 sempre registraram índices de mortalidade superiores a 10%, chegando a 20% sobretudo nas grandes ressecções. Esta mortalidade elevada limitava o uso da ressecção do fígado e havia muita relutância em indicar um doente para essas operações. Durante as duas últimas décadas, vários progressos melhoraram muito o resultado peroperatório para grandes operações hepáticas. A compreensão de que a maior parte da perda sanguínea durante uma ressecção hepática é proveniente das veias hepáticas induziu que os cirurgiões realizassem esta operação com uma baixa pressão venosa central (PVC). Nós realizamos hepatectomia parcial com um acesso venoso central, o paciente posicionado em leve posição de Trendelenburg, com restrição de líquidos e venodilatadores, se necessário, para manter uma PVC abaixo de 5. A outra principal vantagem tem sido a melhor compreensão da anatomia segmentar do fígado, tornando a dissecção

hepática mais segura e precisa. Há várias técnicas para seccionar o tecido hepático e muitos métodos para coagular e controlar vasos, porém o conceito mais importante é que seccionar o tecido hepático é uma dissecção que requer conhecimento total da anatomia vascular dentro do fígado.[1,2]

Em centros experientes, a mortalidade peroperatória é sempre de 5% ou menos e depende de alguns fatores. Os três fatores mais críticos relacionados com a morbidade perioperatória são perda sanguínea, quantidade de fígado normal ressecado, e condição do fígado (p. ex., cirrose). Uma hepatectomia parcial deve ser realizada com estes três fatores em mente para se minimizar a morbidade. No MSKCC, em uma recente revisão de mais de 1.800 ressecções hepáticas durante um período de dez anos, a mortalidade cirúrgica foi de 3,1%. A perda média de sangue foi de 600 mL e 2/3 dos pacientes não necessitaram de transfusão de sangue. A morbidade geral pós-cirúrgica foi de 45%, mas a permanência média no hospital foi de oito dias. Morbidade esteve principalmente relacionada à perda sanguínea e à extensão da ressecção. Ressecções menores foram associadas a uma taxa de mortalidade de 1%. A maior parte das complicações e óbitos foram observados em pacientes com tumores biliares complexos, cirrose mais CHC e ressecções extensas.[3] Resultados após hepatectomia parcial continuam melhorando e centros hepatobiliares experientes relatam taxas de mortalidade que se aproximam de 1% a 2%, com cada vez menos pacientes necessitando de transfusões sanguíneas perioperatórias. Como resultado da crescente segurança da operação hepática, a ressecção do fígado tornou-se o melhor tratamento para muitas condições hepáticas malignas e benignas.

Fístulas biliares são um problema nos casos que requerem reconstrução biliar complexa, mas também podem ocorrer em cerca de 10% a 20% das hepatectomias sem reconstrução biliar. Ligadura cuidadosa dos canalículos biliares apresenta importância óbvia para minimizar esta complicação. Devido à capacidade de regeneração do fígado, ressecções de até 80% de fígados não cirróticos podem ser realizadas com compensação funcional dentro de poucas semanas. Muitas ressecções incluem tumores, fígado normal, e os conceitos de parênquima hepático funcional e volume hepático futuro remanescente são importantes. Frequentemente há hipertrofia compensatória do fígado normal quando os tumores ocupam uma quantidade significativa do volume hepático. O risco de disfunção hepática é mínimo caso a redução do parênquima funcional do fígado seja inferior a 50%, mas começa a crescer quando este número se aproxima de 75% ou 80%. Os pacientes com cirrose têm índices muito mais altos de disfunção pós-operatória do fígado, devido à reduzida capacidade regenerativa, bem como à reduzida função primária do fígado. A insuficiência hepática, insuficiência de múltiplos orgãos e a morte são sérios riscos para a realização de grandes ressecções hepáticas em paciente cirróticos. Em geral, pacientes com cirrose Child B, C ou hipertensão porta não toleram ressecções hepáticas, e a seleção de paciente é primordial. A ascite e as complicações infecciosas também são problemas comuns após ressecção do fígado. Uma estratégia para minimizar a disfunção hepática pós-operatória e a morbidade após hepatectomia extensa é embolizar percutaneamente a veia porta do lado do fígado a ser ressecado. Após cerca de 4 semanas ocorre atrofia do parênquima hepático a ser ressecado e hipertofia do futuro fígado remanescente, aumentando o volume relativo remanescente. Um estudo prospectivo mostrou que esta é uma estratégia benéfica em pacientes cirróticos.

As técnicas de ressecção do fígado diferem de acordo com a doença que está sendo tratada. Nas doenças hepáticas benignas que necessitam de ressecção, as indicações para operação são os sintomas ou a infecção. A remoção do fígado normal deve ser deixada como a última alternativa nestes casos, sendo as técnicas como a enucleação adequadas, embora grandes ressecções sejam eventualmente necessárias. Para a doença maligna, uma margem de tecido normal é fundamental e as ressecções anatômicas formais produzem os melhores resultados. As técnicas como as ressecções em cunha quase sempre resultam em altos índices de comprometimento das margens e recidiva da doença e devem ser utilizadas com cautela e de forma limitada.

O conhecimento detalhado da anatomia do fígado é fundamental para a prática da operação hepática segura e foi revista na seção anterior. Infelizmente, as descrições da anatomia do fígado e das ressecções comuns do fígado têm produzido uma quantidade enorme de nomes que podem confundir o estudante. Uma conferência de consenso recente, conduzida em Brisbane, com a assistência da American Hepato-Pancreato-Biliary Association (AHPBA), publicou novos parâmetros para esta terminologia (Tabela 52-12; Fig. 52-31). Em geral, o termo *lobectomia* não é preferido porque não há marcas externas no fígado que denotem um lobo. Em caso de dúvida, deve-se sempre voltar para a anatomia segmentar do fígado para a descrição da ressecção. Vale lembrar que o fígado direito é composto dos segmentos V ao VIII, e que a *hepatectomia direita* e a *lobectomia hepática direita* são termos apropriados para a ressecção destes segmentos. Os segmentos II ao IV compõem o fígado esquerdo e a *hepatectomia esquerda* ou a *lobectomia hepática esquerda* são termos apropriados para a ressecção destes segmentos. A hepatectomia direita pode ser mais estendida para a esquerda, para incluir o segmento IV, e a hepatectomia esquerda pode ser estendida para a direita, para incluir os segmentos V e VIII. Em geral, termos como *hepatectomia direita/esquerda estendida, trissetorectomia direita/esquerda e trissegmentectomia* são utilizados para descrever estas ressecções (Tabela 52-12, Fig. 52-31). A ressecção dos segmentos II e III é uma ressecção sublobular realizada com frequência e é quase sempre conhecida como *segmentectomia lateral esquerda* e *setorectomia lateral esquerda*. Outras ressecções sublobares comuns, tais como aquelas do setor posterior direito (segmentos VI e VII) ou o setor anterior direito (segmentos V e VII) são chamadas de *setorectomia posterior direita* e *setorectomia anterior direita*, respectivamente. Ressecções de um único segmento ou bissegmentares podem sempre ser simplesmente referidas por uma descrição numérica dos segmentos a serem ressecados.

Uma discussão detalhada das técnicas de ressecção do fígado está além do escopo deste capítulo, mas alguns princípios gerais devem ser mencionados. Uma ressecção hepática deve considerar a doença a ser tratada e os objetivos da operação, podendo ser uma ressecção com margens livres de malignidade ou a remoção de tecido benigno para aliviar os sintomas. A porção do fígado a ser ressecada deve ser removida com segurança, considerando-se o influxo (veia porta, artéria hepática e ducto biliar), o fluxo (veias hepática) e a secção do parênquima com preservação do fígado remanescente de tamanho adequado e com aporte arterial, drenagem biliar e drenagem venosa intactos. A abordagem mais comum para uma ressecção anatômica, bem como a sequência ideal, seria mobilização do fígado a ser ressecado, dissecção das estruturas hilares de afluxo e das vias de drenagem venosa, ligadura das estruturas na mesma sequência e depois a secção do parênquima.

A mobilização do fígado envolve secção dos ligamentos triangulares direito ou esquerdo, livrando o fígado do diafragma. Frequentemente o fígado deve ser mobilizado completamente e separado da veia cava inferior (que é fixa) e isto requer dissecção cuidadosa e secção de múltiplos ramos venosos retroperitoneais da cava retro-hepática. Para ressecções maiores, a veia hepática da porção do fígado ressecado é frequentemente

Tabela 52-12 Nomenclatura das Principais Ressecções Hepáticas Anatômicas mais Comuns*

SEGMENTOS	COUINAUD, 1957	GOLDSMITH E WOODBURNE, 1957	BRISBANE, 2000
V-VIII (Fig. 52-31A)	Hepatectomia direita	Lobectomia hepática direita	Hemi-hepatectomia direita
IV-VIII† (Fig. 52-31C)	Lobectomia direita	Lobectomia hepática direita estendida	Trissetorectomia direita
II-IV (Fig. 52-31B)	Hepatectomia esquerda	Lobectomia hepática esquerda	Hemi-hepatectomia esquerda
II, III (Fig. 52-31D)	Lobectomia esquerda	Segmentectomia lateral esquerda	Setorectomia lateral esquerda
II, III, IV, V, VIII† (Fig. 52-31E)	Hepatectomia esquerda estendida	Lobectomia esquerda estendida	Trissetorectomia esquerda

*A terminologia original é baseada nas descrições anatômicas de Couinaud e de Goldsmith e Woodburne. A terminologia de 2000 de Brisbane da conferência de consenso da American Hepato-Pancreatico-Biliary Association (AHPBA) também é listada.
†Outro nome comum para estas operações é tissegmentectomia direita ou esquerda.

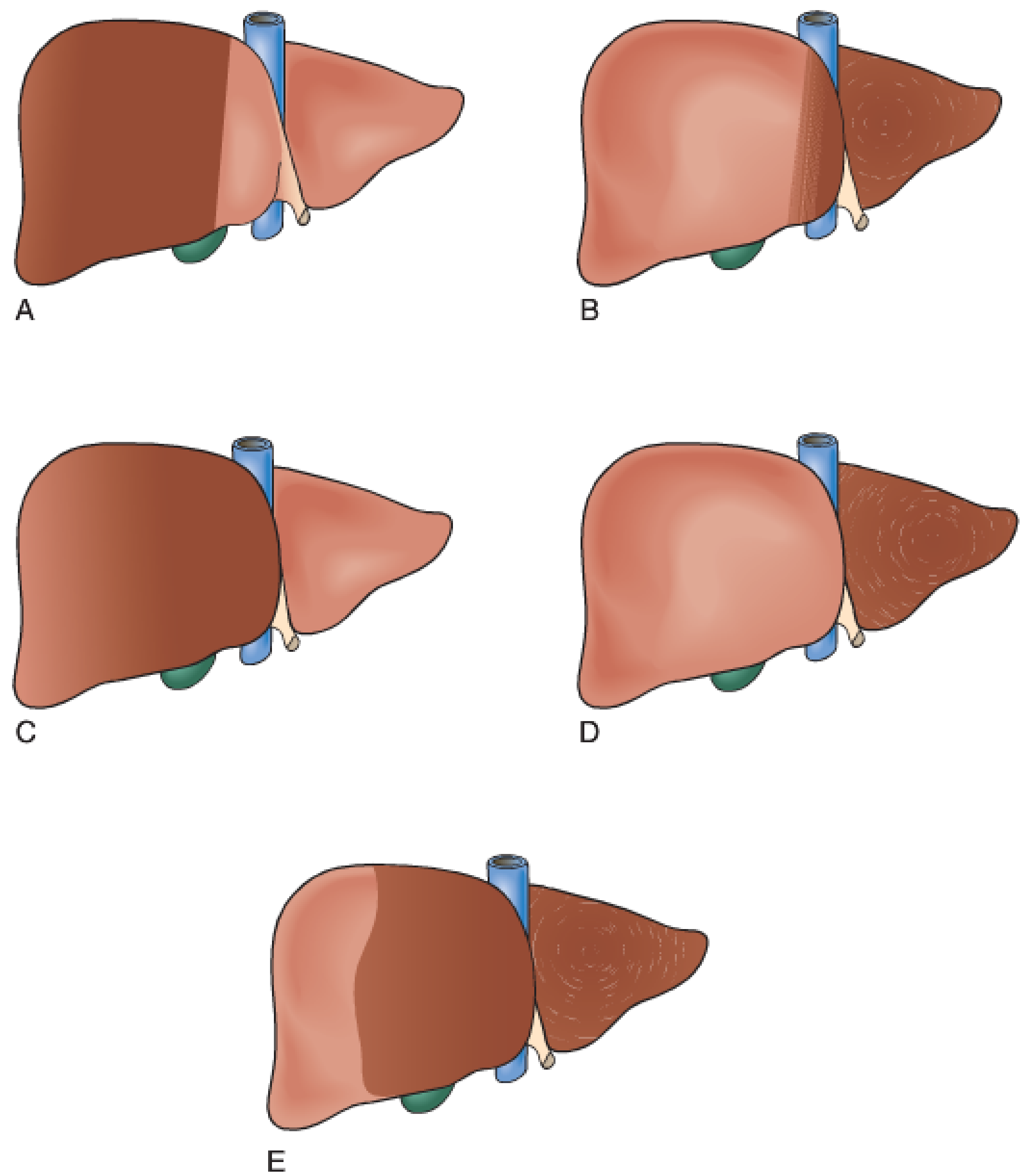


Figura 52-31 As principais ressecções hepáticas comumente realizadas estão indicadas pelas *áreas sombreadas.* **A,** Hepatectomia direita, lobectomia hepática direita, ou hemi-hepatectomia direita (segmentos V-VIII). **B,** Hepatectomia esquerda, lobectomia hepática esquerda, ou hemi-hepatectomia esquerda (segmentos II-IV). **C,** Lobectomia direita, lobectomia hepática direita estendida ou trissetorectomia direita (trissigmentectomia) (segmentos IV-VIII). **D,** Lobectomia esquerda, segmentectomia lateral esquerda ou setorectomia lateral esquerda (segmentos II-III). **E,** Hepatectomia esquerda estendida lobectomia esquerda estendida ou trissegmentectomia esquerda (segmentos II, III, IV, V, VIII) . Ver Tabela 52-12. (De Blumgart LH, Jarnagin W, Fong Y: Liver resection for benign disease and for liver and biliary tumors. In Blumgart LH, Fong Y [eds.]: Surgery of the Liver and Biliary Tract. London, WB Saunders, 2000, pp. 1639-1714.)

isolada antes da ressecção. Há uma grande variedade de técnicas de dissecção, controle e secção dos vasos de influxo. O controle clássico do influxo é obtido por dissecção do hilo hepático com controle da veia porta e artéria hepática para o hemifígado a ser ressecado. Podem ser ligados por sutura ou podem ser divididos com grampeadores vasculares. A não ser que a proximidade do tumor obrigue, nós defendemos a secção do ducto biliar no interior do parênquima hepático para minimizar completamente lesões biliares contralaterais relacionadas com anomalias anatômicas. Controle do influxo pode também ser obtido pela dissecção do pedículo portal intra-hepático para a secção anatômica do fígado a ser ressecado. Lembre-se de que as estruturas de influxo invaginam com o peritônio no hilo hepático e cursam intra-hepaticamente como um pedículo revestido composto por três estruturas de influxo. O pedículo de influxo pode ser isolado realizando-se hepatotomias em flancos ou por secção do parênquima para o pedículo de interesse. O pedículo pode ser dividido com um grampeador vascular, mas a ligadura com sutura é algumas vezes necessária. Classicamente, a veia hepática é seccionada em sua porção extra-hepática, podendo também ser feito por um grampeador vascular. A veia hepática pode também ser dividida no interior do parênquima hepático durante sua secção. Há vários métodos de secção do parênquima, variando de bisturis ultrassônicos complexos a coaguladores com energia de radiofrequência ou uma simples técnica de "esmagamento" com pinça hemostática e ligadora. Todos estes métodos em mãos experientes podem ser utilizados de forma eficiente para minimizar a perda sanguínea, e é importante se desenvolver uma técnica específica com a qual você se sinta confortável. Finalmente, a secção parenquimatosa é a dissecção da anatomia intra-hepática, controle das estruturas vasculares e biliares, diminuição da perda sanguínea e principalmente, evitar lesão ao futuro fígado remanescente.[49]

HEMOBILIA

Um caso de hemobilia letal secundária a um trauma abdominal penetrante foi descrito por Glisson em 1654. Somente em 1948 Sandblom cunhou o termo *hemobilia* em seu artigo sobre o tema. A hemobilia é definida como o sangramento para a árvore biliar decorrente de uma comunicação anormal entre um vaso sanguíneo e o ducto biliar. Trata-se de uma condição rara, que é sempre difícil de ser distinguida das causas comuns de sangramento gastrointestinal. Os casos mais comuns de hemobilia são trauma iatrogênico, trauma acidental, cálculo biliar, tumores, doenças inflamatórias e doenças vasculares. Uma volumosa hemobilia é algo raro, enquanto a pequena hemobilia sem consequência hemodinâmica é um problema comum da doença litiásica biliar ou de procedimentos hepáticos intervencionistas.[50-53]

Etiologia

Nos últimos anos a causa mais comum de hemobilia tornou-se o trauma iatrogênico do fígado e da árvore biliar. Antes dos anos de 1980 a proporção de hemobilia atribuída ao trauma acidental comparado com o trauma iatrogênico era de 2:1. As recentes revisões colocam o trauma iatrogênico como a causa de hemobilia em 40% a 60% dos casos. A biópsia percutânea resulta em hemobilia em menos de 1% dos casos, mas os procedimentos de drenagem biliar transepática percutânea (DBTP) trazem uma incidência de 2% a 10%. Da mesma forma, a exploração cirúrgica da árvore biliar pode resultar em hemobilia por lesão direta ou pela formação de pseudoaneurisma arterial. Vários casos de hemobilia após colecistectomia têm sido registrados nos últimos anos. A hemobilia secundária a trauma acidental é mais comum no trauma abdominal fechado do que no penetrante. A incidência de hemobilia documentada após um grande trauma hepático varia de 0,2% a 3%. Os fatores de risco para o desenvolvimento da hemobilia após trauma acidental são ruptura hepática central com uma cavidade, uso de tamponamento abdominal e drenagem inadequada. A vesícula biliar pode ser a causa do sangramento decorrente de trauma, cálculos biliares ou colecistite alitiásica. A doença vascular primária como o aneurisma, a angiodisplasia ou os hemangiomas são causas incomuns de hemobilia. Os tumores malignos do fígado, árvore biliar, vesícula biliar e pâncreas, infecção parasitária, abscesso hepático e colangite são causas raras de hemobilia.[50-52]

Quadro Clínico

O sangramento venoso portal para a árvore biliar é raro, pequeno e autolimitado, a menos que a pressão portal esteja elevada. A hemobilia arterial, sendo a mais comum, pode tornar-se dramática. As sequelas clínicas da hemobilia estão relacionadas com a perda de sangue e a formação de coágulos potencialmente obstrutivos na árvore biliar. A clássica tríade de sintomas e sinais de hemobilia são dor abdominal superior, hemorragia gastrointestinal alta e icterícia. Em uma recente revisão as três estavam presentes em 22% dos pacientes. A pequena hemobilia, em geral, segue evolução clínica assintomática. Os sintomas e sinais de uma volumosa hemobilia são melena (90% dos casos), hematêmese (60% dos casos), cólica biliar (70% dos casos) e icterícia (60% dos casos). O sangramento gastrointestinal alto visto em conjunto com sintomas biliares, deve sempre aumentar a suspeita de hemobilia. Um aspecto interessante da hemobilia é a tendência para as manifestações tardias (até semanas) e o sangramento recorrente durante meses e até anos. Os coágulos na árvore biliar podem se mascarar como cálculos, podendo causar colangite, pancreatite e colecistite.[50,52]

Exames Diagnósticos

Uma vez levantada a suspeita de hemobilia a primeira avaliação deve ser pela endoscopia digestiva alta, que afasta outras causas de hemorragia e pode identificar o sangramento a partir da papila duodenal. A endoscopia apenas diagnostica hemobilia em cerca de 10% dos casos. Caso ela seja diagnóstica e a conduta conservadora seja planejada, não é necessário mais nenhum estudo. O ultrassom ou a TC podem ser úteis para demonstrar um tumor intra-hepático ou um hematoma. Uma evidência de sangramento ativo dentro da árvore biliar pode ser vista na TC com contraste na forma de coágulos intraluminares e dilatação biliar. A TC também pode mostrar os fatores de risco associados à hemobilia, como as lesões cavitárias centrais e aneurismas. Atualmente a angiografia arterial é considerada a melhor alternativa quando se suspeita de hemobilia e revelará a causa do sangramento em cerca de 90% dos casos. A colangiografia mostra coágulos na árvore biliar, os quais podem aparecer como estenoses ou pequenas falhas esféricas, que podem ser difíceis de diferenciar dos cálculos.

Tratamento e Resultado

O tratamento da hemobilia deve concentrar-se em parar o sangramento e reparar a obstrução biliar. Muitos casos de pequena hemobilia podem ser tratados de forma conservadora, com a correção da coagulopatia, adequada drenagem biliar (somente se necessário) e observação cautelosa. Em uma recente revisão de 171 casos registrados de 1996 a 1999, 43% dos casos foram tratados de forma conservadora e com êxito.

A primeira linha de terapia para uma hemobilia volumosa é a embolização transarterial (ETA), e foram registrados índices de sucesso em 80% a 100% dos casos. A angiografia com ETA é indicada para uma hemobilia volumosa que requer transfusão de sangue[51] (Fig. 52-32).

A intervenção cirúrgica é indicada quando a terapia conservadora e a ETA não surtiram efeito. É importante observar que o tratamento cirúrgico de hemobilia é raramente necessário e, até mesmo em casos nos quais a laparotomia pode ser indicada por outras razões, a ETA ainda é a terapia adequada para a hemobilia devido à baixa morbidade. Em geral, as abordagens cirúrgicas envolvem a ligadura de vasos sangrantes, excisão do aneurisma ou a ligadura não seletiva de uma artéria hepática principal. A ressecção hepática pode ser necessária após uma ligadura arterial malsucedida ou para casos de trauma grave ou tumor. A hemorragia da vesícula biliar ou a colecistite hemorrágica exigem a colecistectomia. Existem relatos isolados de conduta bem-sucedida na hemobilia com coagulação endoscópica, somatostatina e vasopressina. O tratamento da hemobilia após DBTP em geral consiste na remoção do cateter ou na substituição por cateteres mais longos.[51]

Na época do relato de Sandblom em 1972, a mortalidade por hemobilia era de pelo menos 25%.[52] Um relato de 1987 mostrou mortalidade de 12%. Em uma revisão de casos de 1996 a 1999, apenas quatro mortes foram registradas.[51] É óbvio que houve redução na mortalidade por hemobilia, provavelmente relacionada com dois fatores. Primeiro, a incidência das pequenas hemobilias aumentou devido ao crescente número de procedimentos hepáticos percutâneos. Segundo, os progressos na angiografia seletiva e ETA contribuíram muito para a melhora do tratamento.

Bilhemia

A bilhemia é uma condição extremamente rara na qual a bile flui para a corrente sanguínea, seja através das veias hepáticas, seja através dos ramos da veia porta. Este fluxo ocorre no contexto de pressão intrabiliar elevada, que excede a pressão do sistema venoso. A causa pode ser a erosão de cálculos biliares para a veia porta ou trauma acidental/iatrogênico. A condição pode ser fatal pela embolização de grandes quantidades de bile nos pulmões. No entanto, o fluxo biliar quase sempre é baixo e a fístula espontaneamente se fecha. A manifestação clínica é o rápido aumento da icterícia, a acentuada hiperbilirrubinemia direta sem elevação das enzimas hepatocelulares, e septicemia. O melhor exame para este diagnóstico é a CPRE. O tratamento é direcionado para a redução das pressões intrabiliares através de próteses ou papilotomia.[50]

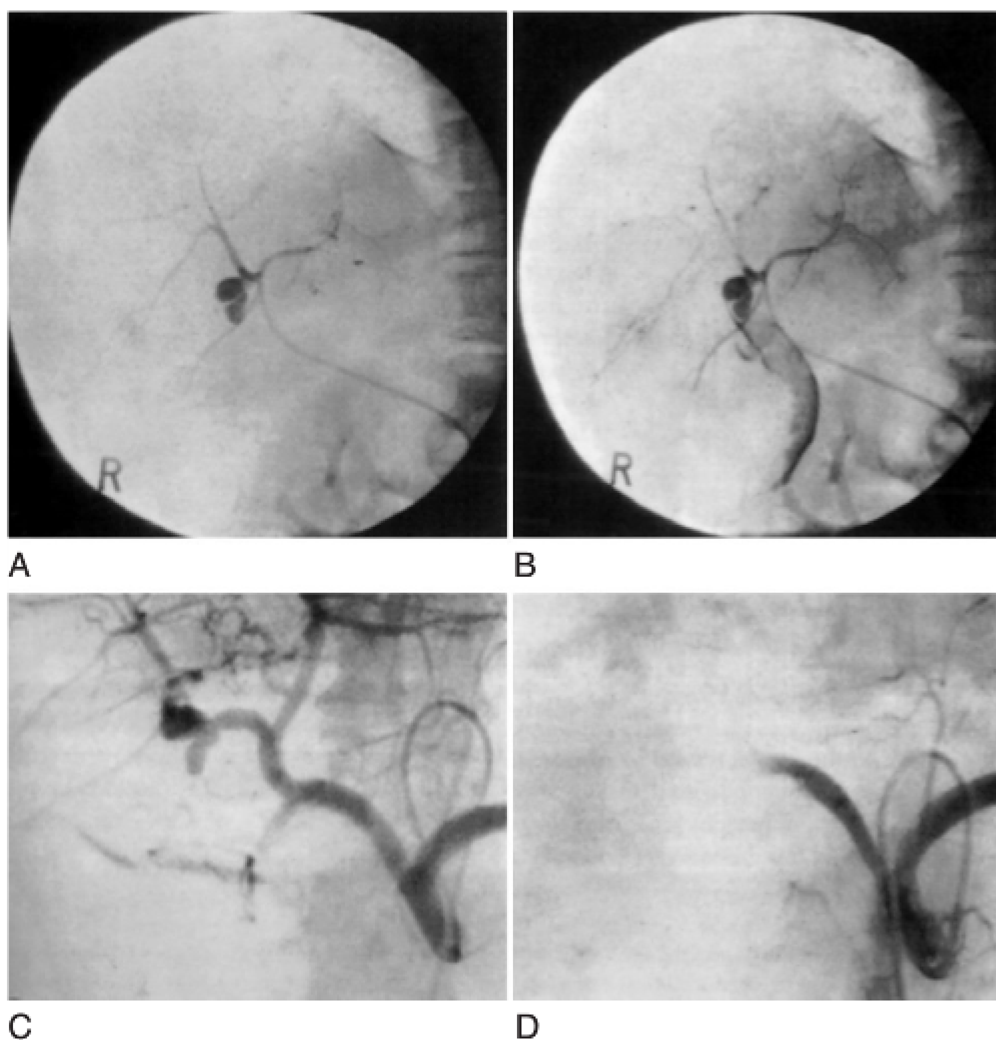


Figura 52-32 Achados clássicos de hemobilia são demonstrados. Após uma colecistectomia complicada, um pseudoaneurisma iatrogênico desenvolveu-se e rompeu para a árvore biliar. Hemobilia importante foi o resultado. O diagnóstico foi feito por endoscopia e, por embolização arterial. **A,** Arteriografia demonstrando um pseudonaeurisma da artéria hepática no hilo. **B,** Poucos segundos após, o contraste é visto entrando no ducto hepático com evidência de coágulo na árvore biliar. **C** e **D,** O mesmo aneurisma antes e após embolização bem-sucedida. (De Sandblom JP: Hemobilia and bilhemia. In Blumgart LH, Fong Y [eds.]: Surgery of the Liver and Biliary Tract. London, WB Saunders, 2000, pp. 1319-1342.)

HEPATITE VIRAL E O CIRURGIÃO

As epidemias de icterícia foram observadas nas civilizações antigas e registradas por Hipócrates. Durante a Segunda Guerra Mundial estas epidemias eram denominadas *icterícia catarral*, e mais de 28.000 casos foram documentados na época. Os estudos epidemiológicos dos anos de 1940 documentaram a diferença entre a hepatite de origem sanguínea (hepatite B) e a hepatite entérica (hepatite A). A descoberta mais importante foi a do antígeno Austrália por Blumberg e colaboradores em 1965. Este antígeno foi comprovado como o antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) e forneceu meios de diferenciar os dois tipos de hepatite, além de caracterizar a epidemiologia desta doença. Esta descoberta também levou ao desenvolvimento das vacinas para hepatite B baseadas neste antígeno, com óbvios e profundos efeitos em todo o mundo. Outras pesquisas levaram à descoberta do vírus delta (hepatite D) e da hepatite C (explicando os casos de hepatite não A e não B). A hepatite E foi descoberta como uma forma entérica única de hepatite infecciosa e recentemente foi descoberto o vírus da hepatite G, que no momento está sendo definido.[53-55]

A hepatite viral é um grande problema de saúde e é a causa mais comum de doença hepática em todo mundo. Embora a hepatite aguda fulminante seja rara, existem mais de 5 milhões de pessoas que sofrem de hepatite crônica. Nos Estados Unidos, estima-se que mais de 15.000 doentes morrem de hepatite viral a cada ano. A hepatite viral não é uma doença cirúrgica, mas tem importantes consequências para os cirurgiões e os pacientes cirúrgicos. Para qualquer cirurgião que realiza operações hepáticas, o estado funcional do fígado é de extrema importância. Os pacientes com hepatite viral crônica demandam uma atenção especial antes de qualquer intervenção cirúrgica. Além disso, a hepatite viral crônica é uma causa comum de carcinoma hepatocelular. Por último, o risco de transmissão do paciente para o cirurgião e vice-versa é uma questão que todos os cirurgiões devem estar familiarizados.

Definição

A hepatite viral é uma infecção do fígado por um dos seis vírus conhecidos que têm composições e estruturas genéticas diferentes. Os vírus da hepatite A, C, D, E e G têm genomas RNA, enquanto o da hepatite B tem genoma DNA que se reproduz através de intermediários de RNA. Os vírus da hepatite A (VHA) e da hepatite E (VHE) são responsáveis por formas de hepatites epidêmicas e são transmitidos pela via fecal-oral. O vírus da hepatite B (VHB) é o único com potencial para integrar-se com os genomas dos hospedeiros, embora isso não seja necessário para sua reprodução. O vírus da hepatite C (VHC) reproduz-se no citoplasma dos hepatócitos e tem mecanismos complexos de evitar a imunidade do hospedeiro através de áreas hipervariáveis em seu genoma. O vírus da hepatite D (VHD) exige a presença da infecção por VHB para reprodução e infectividade e pode alterar o curso clínico da infecção por VHB. O vírus da hepatite G (VHG) foi descoberto recentemente e apresenta semelhanças com o VHC, mas não tem associação definitiva com a hepatite clínica.[53-55]

Diagnóstico

O Tabela 52-13 resume os testes sorológicos e suas implicações para o VHA, VHB e VHC. O diagnóstico da infecção do VHA depende da determinação dos anticorpos para o VHA. Os anticorpos IgM e IgG estão presentes no início da infecção, mas apenas o IgG persiste por longo tempo. O antígeno do VHA e os testes para o RNA do VHA foram desenvolvidos, mas costumam ser restritos aos laboratórios de pesquisa.[53]

A infecção por VHB foi caracterizada por muitos antígenos e anticorpos (Fig. 52-33). O antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) é o definidor do diagnóstico da infecção pelo VHB e aparece no soro de 1 a 10 semanas após a infecção. O HBsAg geralmente desaparece em 4 a 6 meses, mas a persistência no soro implica infecção crônica. Os anticorpos anti-HBs em geral aparecem após o desaparecimento do HBsAg e marcam a cura após a infecção por VHB. Os anticorpos anti-HBs também são induzidos pela vacina contra o VHB. O antígeno *core* da hepatite B (HBcAg) é um antígeno intracelular que não é detectável no soro. Os anticorpos anti-HBc porém, são detectáveis logo após a infecção e persistem após a cura e nas infecções crônicas. O antígeno "e" da hepatite B (HBeAg proteína secretora) é um marcador da reprodução e da infectividade do VHB. Esta proteína está presente desde o início e pode persistir por anos em infecção crônica, mas costuma desaparecer em alguns meses na ausência de infecção crônica. A soroconversão para anticorpos anti-HBe, em geral, está associada à resolução da infecção, entretanto estudos recentes mostraram que muitos pacientes que soroconverteram frequentemente tinham HBV DNA mensurável, mesmo em baixos níveis. Quantificação do HBV DNA no soro tornou-se a forma mais precisa de avaliar a atividade do HBV. Evidência recente tem mostrado que muitos pacientes que se pensava terem resolvido a HBV aguda podem ter infecção viral persistente e podem estar em risco de desenvolver hepatite crônica ou reativação.[54]

O diagnóstico da infecção por VHC depende da detecção dos anticorpos para os múltiplos antígenos do VHC. Os imunoensaios mais atuais são altamente específicos e sensíveis. Não existe nenhum teste de antígeno para o VHC, mas estão disponíveis vários testes quantitativos e qualitativos para o RNA do VHC. Estes testes de RNA do VHC tornaram-se muito importantes na confirmação do diagnóstico bem como na avaliação das respostas à terapia.[55]

A coinfecção por VHD nos pacientes infectados com o VHB recebe um diagnóstico melhor pela detecção do RNA do VHD, que pode ser medido no soro. O antígeno do VHD pode ser

Tabela 52-13 Avaliação Sorológica das Hepatites Virais mais Comuns

VÍRUS	NOME DO ANTÍGENO	INTERPRETAÇÃO	NOME DO ANTICORPO	INTERPRETAÇÃO
Hepatite A (VHA)	Antígeno VHA	Infecção aguda	Anti-VHA IgM Anti-VHA IgG	Infecção aguda Imunidade
Hepatite B (VHB)	HBsAg HbeAG	Infecção aguda ou crônica Replicação do VHB, infectividade	Anti-HBs Anti-HBc Anti-Hbe	Imunidade Todas as fases de infecção Convalescência tardia
Hepatite C (VHC)	Nenhum	–	Anti-HCV	Convalescência tardia ou infecção crônica

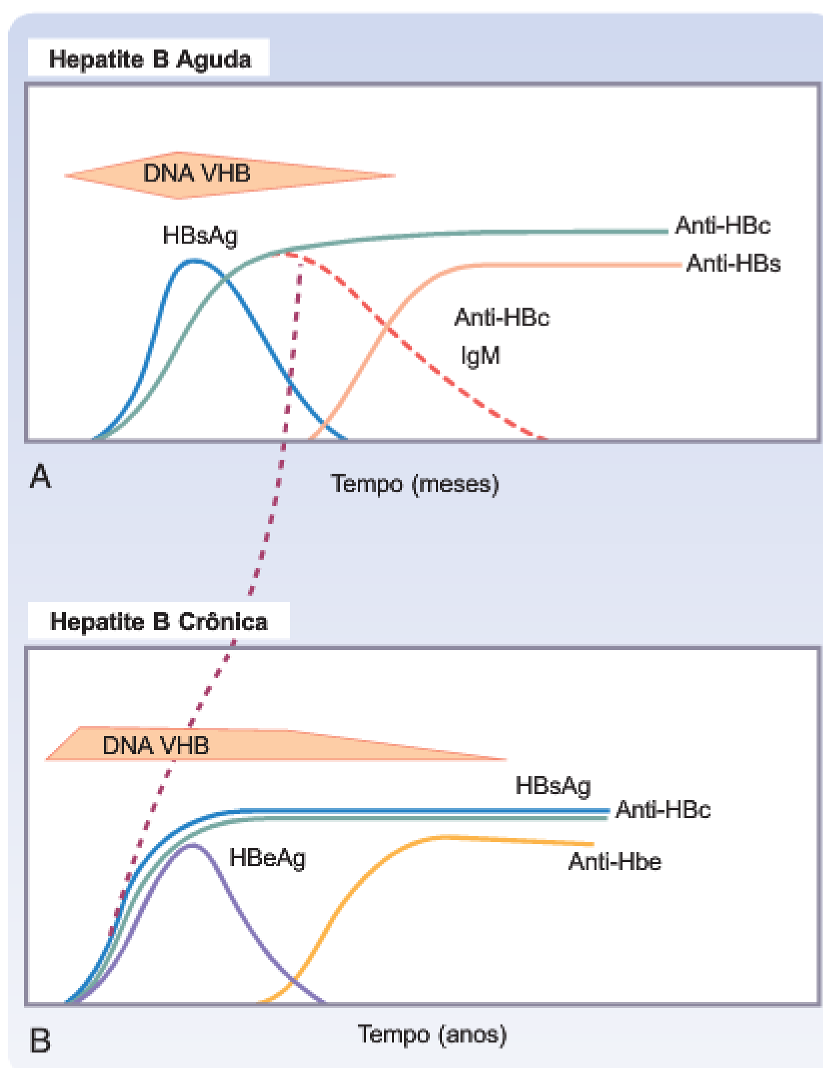


Figura 52-33 **Marcadores sorológicos na hepatite aguda pelo vírus B (VHB) (A) e infecção crônica pelo VHB (B).** (De Doo EC, Lian TJ: The hepatitis viruses. In Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC [eds.]: Schiff's Diseases of the Liver. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1999, pp. 725-744.)

detectado nos espécimes de fígado. A infecção pelo VHE pode ser diagnosticada pela medição dos anticorpos no soro ou pela detecção do vírus ou seus componentes nas fezes, no soro ou no fígado.[54]

Epidemiologia e Transmissão

A incidência de VHA tem reduzido drasticamente desde a introdução de vacinas eficazes, porém a vacinação não é rotina em todos os países. A hepatite A é muito comum nos países do Terceiro Mundo, com índices soropositivos beirando os 100% em algumas populações. A infecção ocorre na infância e é facilitada pela falta de higiene e condições sanitárias. Os índices de infecção são muito mais baixos nos países desenvolvidos. Nos Estados Unidos, cerca de 10% das crianças e 35% dos adultos foram infectados pelo VHA. Apesar da disponibilidade da vacinação, 6.000 casos foram relatados nos Estados Unidos em 2004, provavelmente representando 60.000 casos estimados em todo o país. A via primária de infecção pelo VHA é a fecal-oral. A ingestão de água ou alimento contaminado, bem como o contato pessoal, é a causa da maioria dos casos. A transmissão parenteral é possível, mas incomum. A transmissão sexual foi documentada em homens homossexuais.[53]

A hepatite B é um grave problema de saúde em todo o mundo. Existem mais de 300 milhões de portadores e 250.000 mortes por ano associadas a essa doença. A prevalência da infecção pelo VHB tem uma considerável variação geográfica. As áreas de baixa prevalência como os Estados Unidos e o oeste da Europa, apresentam índices de portadores de 0,1% a 2%, e a transmissão ocorre em geral pelo contato sexual ou através do uso de drogas intravenosas. Os índices de portadores em áreas de prevalência intermediária, como Japão e Singapura são de 3% a 5%. Em áreas de alta prevalência, como o sudeste da Ásia e a África subsaariana, os índices de portadores variam de 10% a 20%. Nas áreas de alta prevalência, a transmissão ocorre em grande escala no período perinatal e na transmissão horizontal na infância.[54]

A infecção pelo VHB associada à transfusão de hemoderivados era muito comum nos anos de 1960, e naquela época o risco foi estimado em 50%. Atualmente os programas de rastreamento e limitação de doação de sangue para doadores voluntários diminuiram o risco de contrair o VHB pela transfusão de sangue para 1 em 100.000. A transmissão percutânea através do uso de agulha contaminada é a maior rota de infecção pelo VHB e é muito comum entre os usuários de droga intravenosa. Nos países de baixa prevalência, a transmissão sexual é muito comum e estima-se que nos Estados Unidos seja responsável por cerca de 30% dos casos. Existe uma incidência particularmente grande em homens homossexuais e em homens heterossexuais com múltiplas parceiras sexuais. A infecção perinatal pelo VHB é responsável por menos de 10% dos casos nos Estados Unidos, mas é muito comum em áreas endêmicas, com

índices de transmissão de 90% em alguns lugares. A transmissão horizontal entre crianças é comum e é provável que esteja relacionada com pequenas rachaduras na pele ou nas mucosas. O VHB é o vírus transmitido com maior frequência entre os profissionais de saúde, e a transmissão geralmente ocorre de paciente para paciente ou de paciente para profissional. Foram registrados casos raros de transmissão de médico para paciente. O risco de acidente com agulhas está relacionado com a positividade de HBeAg.

Nos Estados Unidos, a hepatite C é a causa mais comum de doença crônica do fígado com uma prevalência estimada de 1,8%, sendo responsável por 3,9 milhões de pessoas infectadas. A infecção ocorre tipicamente na juventude (dos 20 aos 39 anos) e o fator de risco mais comum é o uso de drogas intravenosas. Os profissionais de saúde têm maiores índices como portadores do que o público em geral. A transmissão entre os profissionais de saúde geralmente está relacionada a acidentes com agulhas, e o risco de transmissão é maior do que o de HIV e VHB. No passado, a transfusão de sangue era a maior causa de infecção pelo VHC e responsável por pelo menos 85% dos casos. Atualmente menos de 2% das infecções agudas devem-se a transfusões, cujo risco estimado está entre 0,001% e 0,0001%. Embora o VHC nunca tenha sido registrado em sêmen, estima-se que cerca de 20% das infecções por VHC sejam causadas pela transmissão sexual. O risco para transmissão sexual parece estar relacionado com outras doenças sexualmente transmissíveis. Alguns parceiros sexuais monogâmicos que têm relações sexuais com pessoas infectadas pelo VHC apresentam resultado positivo ao teste do VHC na ausência de outros fatores de risco, mas isso é bastante raro. A transmissão perinatal tem sido documentada, mas é rara. Cerca de 30% a 40% dos casos de VHC não têm nenhum fator de risco identificável.[55]

A infecção por VHD ocorre no mundo inteiro, com uma distribuição variável que se iguala à infecção pelo VHB. Cerca de 5% dos doentes HBsAg positivos também contraem a infecção pelo VHD. A transmissão do VHD é parenteral e só pode ocorrer em pacientes previamente infectados pelo VHB.[54]

O VHE é endêmico nas regiões sudeste e central da Ásia e ocorre com baixa frequência em outras áreas do mundo. Em geral os distúrbios do VHE são grandes, afetando centenas a milhares de pessoas ao mesmo tempo, quase sempre após grandes chuvas e inundações. Existe um índice de infecção e mortalidade particularmente alto em mulheres grávidas. A transmissão é fecal-oral e costuma estar relacionada com a ingestão de água ou alimento contaminado. A transmissão pessoa a pessoa bem como a transmissão vertical são raras.[53]

Patogênese e Características Clínicas

A patogênese da lesão hepática a partir destas infecções virais não é totalmente compreendida. Para todos os vírus discutidos nesta seção, a inflamação hepática parece ser decorrente da toxicidade direta ou de fenômeno relativo à imunologia. É provável que a combinação destes dois mecanismos seja a base da etiologia dos danos hepáticos.

Os seres humanos são os únicos hospedeiros do VHA e nenhum reservatório de infecção foi identificado. Após ingestão oral o VHA sobrevive ao pH ácido gástrico, mas o mecanismo de captação hepática não é conhecido. A infecção pelo VHA resulta na inflamação aguda do fígado e não tem nenhuma sequela crônica associada. Os dados mais recentes sugerem que a lesão ao hepatócito é mais por uma resposta imunopatológica em vez de hepatotoxicidade direta. A maioria das crianças com idade inferior a 2 anos com infecção pelo VHA é assintomática, enquanto 80% dos doentes com mais de 5 anos de idade desenvolve sintomas. A hepatite fulminante pelo vírus A está presente em 1% a 5% dos casos e a mortalidade, em geral, está abaixo de 1%.[53]

Cerca de 70% dos pacientes com infecção aguda por VHB têm hepatite subclínica ou anictérica, os outros 30% apresentam hepatite ictérica. O período de incubação por VHB varia de um a quatro meses. A síndrome prodrômica de aparente doença sorológica pode desenvolver-se, e isso é acompanhado de uma infinidade de sintomas como mal-estar, anorexia e náusea. Os sintomas duram cerca de dez dias e depois são seguidos por icterícia em 30% dos pacientes. Os sintomas clínicos geralmente desaparecem em três meses. Insuficiência hepática fulminante pelo vírus B desenvolve-se em 0,1% a 0,5% dos casos. Cerca de 80% dos pacientes com hepatite fulminante relacionada com o VHB morrerão, a menos que seja realizado o transplante hepático.[54]

O risco de infecção crônica pelo VHB está relacionado com a competência imunológica e a idade. Os adultos imunocompetentes apresentam um risco inferior a 5%, enquanto 30% das crianças e 90% dos bebês desenvolverão doença crônica. Muitos pacientes com infecção crônica por VHB são assintomáticos, mas alguns podem experimentar exacerbações de sintomas. Os exames laboratoriais podem ser totalmente normais em portadores do VHB ou pequenas elevações das transaminases podem ser as únicas descobertas. A progressão para cirrose é marcada pela disfunção da síntese hepática e pelas frequentes citopenias relacionadas com hiperesplenismo. As manifestações extra-hepáticas da infecção por VHB decorrentes dos complexos imunes circulantes ocorrem em 10% a 20% dos pacientes e incluem poliarterite nodosa, glomerulonefrite, crioglobulinemia essencial mista e acrodermatite papular. As sequelas da infecção por VHB variam de nenhuma a cirrose, CHC, falência hepática ou morte. Foi observado que doentes que se pensava terem resolvido suas infecções podem passar por uma reativação, especialmente durante um período de imunossupressão. Embora em áreas não endêmicas o risco a longo prazo pareça ser baixo, em áreas endêmicas a infecção crônica por VHB é uma causa significativa de morbidade e mortalidade.[54]

A infecção aguda por VHC geralmente se apresenta com pequena elevação das enzimas hepatocelulares e 80% dos casos ocorrem entre 5 e 12 semanas após a infecção. Os sintomas ocorrem em menos de 30% dos pacientes e geralmente são tão leves e inespecíficos que não afetam a vida diária. A icterícia ocorre em menos de 20% dos pacientes e a falência hepática fulminante decorrente do VHC é extremamente rara. A infecção crônica por VHC desenvolve-se em dois terços dos pacientes, enquanto o outro terço parece resolver a infecção. A maioria dos pacientes com infecção crônica por VHC é assintomática, sem evidência de doença hepática manifesta, e só se apresenta com as enzimas hepatocelulares levemente elevadas. Apesar deste tranquilo curso clínico, os pacientes com infecção por VHC têm risco de desenvolverem cirrose e CHC. Estimativas definem o risco de cirrose em 2% a 20% em um intervalo de 20 a 30 anos. O risco de desenvolver CHC a partir desse ponto tem sido estimado em 1% a 4% por ano. Progressão para lesão hepática pode ser muito variável e vários fatores parecem afetar a taxa de progressão. Fatores associados a progressão mais rápida incluem sexo masculino, idade mais avançada no momento da infecção, imunossupressão (p. ex., infecção pelo HIV), coinfecção pelo VHB, ingesta moderada de álcool e obesidade. Uma variedade de manifestações extra-hepáticas como distúrbios autoimunes e linfoma pode ocorrer com a infecção por VHC e provavelmente estão relacionadas com complexos imunes circulantes.[55]

A manifestação clínica da infecção por VHD está relacionada com a complexa relação entre o grau da infecção por VHB e por VHD. A coinfecção com alta expressão de VHB e VHD pode

resultar em uma hepatite fulminante, e a superinfecção em portador prévio de HBV geralmente resulta em lesão hepática crônica rapidamente progressiva. Ao contrário, as formas mais leves de infecção por VHD estão associadas à menor expressão do VHD e à repressão da infecção por VHB.[54]

A hepatite E tem um quadro histológico diferente das outras hepatites virais, sendo visto um tipo colestático de hepatite em mais da metade dos pacientes. O VHE é introduzido oralmente, e não se sabe como chega até o fígado. O período de incubação do VHE varia de duas a nove semanas. A forma mais comum da doença é a hepatite ictérica aguda e a maioria das séries registra a icterícia em mais de 90% dos casos. As formas assintomáticas da doença ocorrem e, provavelmente, são mais comuns do que a forma ictérica, mas a real incidência não é conhecida. Em geral a doença é autolimitada, mas insuficiência hepática fulminante pode ocorrer em um pequeno percentual de pacientes. No total, é provável que a taxa de mortalidade seja significativamente menor do que 1%. As mulheres grávidas tendem a ter um curso clínico mais grave com taxas de mortalidade variando de 5% a 25%.[53]

Prevenção

A profilaxia do VHA baseia-se nas medidas sanitárias e na administração de imunoglobilina sérica. No entanto, recentes progressos nas vacinas seguras e eficazes contra VHA tornaram desnecessário o uso da pré-exposição à imunoglobulina. A imunoglobilina sérica ainda é a melhor terapia para a profilaxia pós-exposição e pode ser administrada com segurança com a imunização ativa. Nos Estados Unidos, os Centros para Controle e Prevenção de Doenças (CDC) recomendaram recentemente vacinação universal de crianças baseados na segurança e eficácia da vacina em populações de alto risco. As políticas de saúde pública vigentes estão trabalhando nos esquemas de vacinação para erradicar o VHA nas populações de alto risco em todo o mundo, mas as análises de custo-benefício não têm defendido a vacinação universal em todos os países. Da mesma forma, a profilaxia do VHE tem como foco as medidas sanitárias, em particular, as estratégias direcionadas à água que se bebe. A imunoglobilina não tem tido êxito na prevenção pré ou pós-exposição da infecção por VHE, mas os anticorpos anti-VHE parecem eficazes para se atenuar a síndrome clínica. As vacinas para a infecção por VHE foram desenvolvidas e estão sendo avaliadas.[53]

Avanços notáveis foram feitos na prevenção da infecção pelo VHB. No passado, a prevenção da infecção por VHB era limitada à imunização passiva com imunoglobulina contendo altos títulos de anticorpo para HBsAg. Atualmente, a imunização com imunoglobulina só é usada na profilaxia pós-exposição. As vacinas que contêm HBsAg foram desenvolvidas com um perfil de boa segurança e eficácia. Estas vacinas são usadas primeiramente para profilaxia pré-exposição, mas podem também ser usadas em uma situação pós-exposição, juntamente com a imunoglobilina. A vacinação VHB é recomendada para grupos de alto risco, como os profissionais de saúde. Existem também esquemas para vacinação VHB para prevenir a transmissão perinatal e, hoje em dia, todas as crianças de 11 ou 12 anos devem ser vacinadas caso não tiverem sido vacinadas anteriormente. As vacinas contra o VHB baseadas em DNA, foram desenvolvidas, e a vacina combinada de VHB e VHA foi aprovada. Embora nenhuma vacina esteja disponível para o VHD, a prevenção eficaz do VHB evita a infecção por VHD.[54]

A única estratégia preventiva eficaz para a infecção por VHC é baseada nos princípios de saúde pública voltados para os grandes fatores de risco de transmissão. Convencionalmente preparada, a imunoglobulina anti-VHC tem sido avaliada em vários estudos e nunca provou evitar a hepatite não A e não B relacionada com a transfusão. Hoje em dia, o rastreamento dos doadores de sangue tornaram esta questão irrelevante. Infelizmente, devido a vários obstáculos, uma vacina bem-sucedida contra VHC não foi produzida.[55]

Tratamento

O tratamento da infecção por VHA ou VHE é de suporte e, geralmente, tem como objetivo a correção da desidratação e o fornecimento de absorção calórica adequada. Embora a fadiga possa demandar períodos significativos de descanso, a hospitalização geralmente não é necessária, exceto em casos de falência hepática fulminante.

O tratamento da infecção por VHB é extremamente voltado para pacientes com doença ativa crônica. As duas terapias autorizadas são o interferon-α (IFN-α) e o nucleosídeo análogo lamivudina. O IFN-α é um agente imunomodulador com algumas propriedades antivirais que pode induzir uma resposta virológica em 35% a 40% dos pacientes. O benefício a longo prazo com a terapia IFN-α não está definitivamente provado. Muitos nucleosídeos análogos para o tratamento do VHB têm sido desenvolvidos e é provável que atuem através da inibição da síntese de DNA. Eles têm índices de resposta viral similares ao IFN-α, não são caros, são administrados via oral e apresentam poucos efeitos colaterais. Por outro lado, os nucleosídeos análogos sempre demandam uma terapia longa (> 1 ano) e foi registrado o desenvolvimento de mutantes resistentes de VHB. Estudos randomizados mostraram que a lamivudina oral foi eficaz na redução do risco de progressão a cirrose e CHC. Novos agentes antivirais estão em desenvolvimento com chance de melhorar os resultados.[54]

Durante os últimos 15 anos ocorreram enormes avanços no tratamento da infecção por VHC. Um benefício para o IFN-α no tratamento das hepatites não A e não B foi demonstrado na íntegra em 1986, antes da descoberta do VHC. Com o atual regime de tratamento com IFN-α, uma *resposta viral completa* (definida como a perda sustentada do RNA sérico viral) ocorre em 12% a 20% dos pacientes. A adição de ribavirina ao IFN-α resultou em índices de resposta de 35% a 45%. Nos estudos mais recentes, o tratamento PEG-IFN-α e ribavirina por 48 semanas resultou em depuração viral em 55% dos pacientes. O genótipo específico parece ser preditor da resposta com alguns tipos resultando em taxas de resposta de 80% e outros de 45%. A recidiva pode ocorrer contudo, em geral acontece com a monoterapia e a terapia reduzida. Como a terapia com IFN apresenta efeitos colaterais significativos, controvérsias, como as indicações de tratamento e doses/duração ideais de tratamento ainda estão sendo avaliadas.[55]

Referências Selecionadas

Blumgart LH, Fong Y: Surgical options in the treatment of hepatic metastasis from colorectal cancer. Curr Probl Surg 32:333-421, 1995.

Embora publicada em 1995, esta revisão completa do assunto define claramente a razão para ressecção de metástases hepáticas colorretais e permanece relevante à prática do cirurgião hepatobiliar atualmente.

Blumgart LH, Hann LE: Surgical and radiologic anatomy of the liver and biliary tract. In Blumgart LH, Fong Y (eds): Surgery of the Liver and Biliary Tract. London, WB Saunders, 2000, pp 3-34.

Uma revisão ampla e clinicamente orientada da anatomia hepatobiliar. O texto é especificamente voltado à operação do fígado e da árvore biliar.

Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al: Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Analysis of 1001 consecutive cases. Ann Surg 230:309-318, 1999.

Uma das maiores séries de uma única instituição de ressecção hepática para câncer colorretal metastático. Encontra-se aqui um sistema de escore prognóstico muito importante.

Foster JH, Berman MM: Solid Liver Tumors. Philadelphia, WB Saunders, 1977.

Uma monografia clássica e ampla contendo uma história completa da operação do fígado.

Green MHA, Duell RM, Johnson CD, et al: Haemobilia. Br J Surg 88:773-786, 2001.

Uma recente revisão, ampla e concisa, do tema.

Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, et al: Improvement in perioperative outcome after hepatic ressection: Analysis of 1.803 consecutive cases over the past decade. Ann Surg 236:397-406; discussion 406-407, 2002.

Uma das maiores séries de ressecções hepáticas que documenta a melhora importante nos resultados perioperatórios.

Johannsen EC, Sifri CD, Madoff LC: Infections of the liver: Pyogenic liver abscesses. Infect Dis Clin N Am 14:547-563, 2000.

Uma excelente e moderna revisão de todos os aspectos do abscesso piogênico do fígado.

Lau WY: Primary hepatocellular carcinoma. In Blumgart LH, Fong Y (eds): Surgery of the Liver and Biliary Tract. London, WB Saunders, 2000, pp 1423-1450.

Uma revisão ampla do tema a partir de um pesquisador pioneiro na área.

Ochsner A, DeBakey M, Murray S: Pyogenic abscess of the liver. Am J Surg 40:292-319, 1938.

Um clássico estudo de referência sobre os abscessos piogênicos do fígado. Esta foi a primeira tentativa séria de estudar os abscessos hepáticos e que conduziu à moderna era do tratamento.

Saxena R, Zucker SD, Crawford JM: Anatomy and physiology of the liver. In Zakim D, Boyer TD (eds): Hepatology: A Textbook of Liver Disease. Philadelphia, WB Saunders, 2003, pp 3-30.

Uma excelente visão geral da anatomia microscópica do fígado e da fisiologia hepática básica, a partir de um compêndio completo sobre hepatologia.

Referências

1. Foster JH, Berman MM: Solid Liver Tumors. Philadelphia: WB Saunders, 1977.
2. Fortner JG, Blumgart LH: A historic perspective of liver surgery for tumors at the end of the millennium. J Am Coll Surg 193:210-222, 2001.
3. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, et al: Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: Analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. Ann Surg 236:397-406; discussion 406-407, 2002.
4. Blumgart LH, Hann LE: Surgical and radiologic anatomy of the liver and biliary tract. In Blumgart LH, Fong Y (eds): Surgery of the Liver and Biliary Tract. London, WB Saunders, 2000, pp 3-34.
5. Sadler TW: Langman's Medical Embryology, 5th ed. Baltimore, William & Wilkins, 1985.
6. Rappaport AM, Wanless IR: Physioanatomic considerations. In Schiff L, Schiff ER (eds): Diseases of the Liver. Philadelphia, JB Lippincott, 1993.
7. Saxena R, Zucker SD, Crawford JM: Anatomy and physiology of the liver. In Zakim D, Boyer TD (eds): Hepatology: A Textbook of Liver Disease. Philadelphia, WB Saunders, 2003, pp 3-30.
8. McCuskey RS, Reilly FD: Hepatic microvasculature: Dynamic structure and its regulation. Semin Liver Dis 13:1, 1993.
9. Seifert S, England S: Energy metabolism. In Arias IM (ed): The Liver: Biology and Pathobiology. New York, Raven Press, 1994.
10. Muller M, Jansen PLM: Mechanisms of bile secretion. In Zakim D, Boyer TD (eds): Hepatology: A Textbook of Liver Disease. Philadelphia, WB Saunders, 2003, pp 271-290.
11. Zimmermann H, Reichen J: Assessment of liver function in the surgical patient. In Blumgart LH, Fong Y (eds): Surgery of the Liver and Biliary Tract. London, WB Saunders, 2000, pp 35-64.
12. Chowdhury JR, Chowdhury NR, Jansen PLM: Bilirubin metabolism and its disorders. In Zakim D, Boyer TD (eds): Hepatology: A Textbook of Liver Disease. Philadelphia, WB Saunders, 2003, pp 233-270.
13. Zakim D: Metabolism of glucose and fatty acids by the liver. In Zakim D, Boyer TD (eds): Hepatology: A Textbook of Liver Disease. Philadelphia, WB Saunders, 2003, pp 49-80.
14. Cooper AJL: Amino acid metabolism and synthesis of urea. In Zakim D, Boyer TD (eds): Hepatology: A Textbook of Liver Disease. Philadelphia, WB Saunders, 2003, pp 81-126.
15. Vessey DA: Hepatic metabolism of xenobiotics in humans. In Zakim D, Boyer TD (eds): Hepatology: A Textbook of Liver Disease. Philadelphia, WB Saunders, 2003, pp 185-232.
16. Taub R: Liver regeneration: from myth to mechanism. Nat Rev Mol Cell Biol 5:836-847, 2004.
17. Schneider PD: Preoperative assessment of liver function. Surg Clin North Am 84:355-373, 2004.
18. Ochsner A, DeBakey M, Murray S: Pyogenic abscess of the liver. Am J Surg 40:292-319, 1938.
19. Pope IM, Poston GJ: Pyogenic liver abscess. In Blumgart LH, Fong Y (eds): Surgery of the Liver and Biliary Tract. London, WB Saunders, 2000, pp 1135-1145.
20. Kaplan GG, Gregson DB, Laupland KB: Population-based study of the epidemiology of and the risk factors for pyogenic liver abscess. Clin Gastroenterol Hepatol 2:1032-1038, 2004.
21. Johannsen EC, Sifri CD, Madoff LC: Infections of the liver: Pyogenic liver abscess. Infect Dis Clin N Am 14:547-563, 2000.
22. Lodhi S, Sarwari AR, Muzammil M, et al: Features distinguishing amoebic from pyogenic liver abscess: A review of 577 adult cases. Trop Med Int Health 9:718, 2004.
23. Hughes MA, Petri WA: Infections of the liver: Amebic liver abscess. Infect Dis Clin N Am 14:565-582, 2000.
24. Yu SCH, Ho SSM, Lau WY, et al: Treatment of pyogenic liver abscess: Prospective randomized comparison of catheter drainage and needle aspiration. Hepatology 39:932-938, 2004.
25. Wells C, Arguedas M: Amebic liver abscess. South Med J 97:673, 2004.
26. Blessmann J, Khoa ND, Van An L, et al: Ultrasound patterns and frequency of focal liver lesions after successful treatment of amebic liver abscess. Trop Med Int Health 11:504-508, 2006.
27. Dziri C: Hydatid disease: Continuing serious public health problem. Introduction. World J Surg 25:1-3, 2001.
28. McManus DP, Zhang W, Li J, et al: Echinococcosis. Lancet 362:1295-304, 2003.
29. Dziri C, Haouet K, Fingerhut A: Treatment of hydatid cyst of the liver: Where is the evidence? World J Surg 28:731-736, 2004.
30. Moghaddam N, Abrishami A, Malekzadeh R: Percutaneous needle aspiration, injection and reaspiration with or without benzimidazole coverage for uncomplicated hepatic hydatid cysts. Cochrane Database Syst Rev 2:CD003623, 2006.
31. Chen D, Poon R, Liu CL, et al: Immediate and long-term outcomes of hepatectomy for hepatolithiasis. Surgery 135:386-393, 2004.
32. Chen C, Huang M, Yang J, et al: Reappraisal of percutaneous transhepatic cholangioscopic lithotomy for primary hepatolithiasis. Surg Endosc 19:505-509, 2005.

33. Gibbs JF, Litwin AM, Kahlenbert MS: Contemporary management of benign liver tumors. Surg Clin N Am 84:463-480, 2004.
34. Zimmerman A: Tumors of the liver—pathologic aspects. In Blumgart LH, Fong Y (eds): Surgery of the Liver and Biliary Tract. London, WB Saunders, 2000, pp 1343-1396.
35. Fulcher AS, Sterling RK: Hepatic neoplasms: Computed tomography and magnetic resonance imaging features. J Clin Gastroenterol 34:463-471, 2002.
36. LaQuaglia MP: Liver tumors in children. In Blumgart LH, Fong Y (eds): Surgery of the Liver and Biliary Tract. London, WB Saunders, 2000, pp 1397-1422.
37. Lau WY: Primary hepatocellular carcinoma. In Blumgart LH, Fong Y (eds): Surgery of the Liver and Biliary Tract. London, WB Saunders, 2000, pp 1423-1450.
38. Bosch FX, Ribes J, Cleries R, et al: Epidemiology of hepatocellular carcinoma. Clin Liver Dis 9:191-211, 2005.
39. Ribero D, Abdalla EK, Thomas MB, et al: Liver resection in the treatment of hepatocellular carcinoma. Expert Rev Anticancer Ther 6:567-579, 2006.
40. Sutcliffe R, Maguire D, Portmann B, et al: Selection of patients with hepatocellular carcinoma for liver transplantation. Br J Surg 92:11-18, 2006.
41. Lencioni R, Crocetti L: A critical appraisal of the literature on local ablative therapies for hepatocellular carcinoma. Clin Liver Dis 9:301-314, 2005.
42. Weber SM, Jarnagin WR, Klimstra D, et al: Intrahepatic cholangiocarcinoma: Resectability, recurrence pattern, and outcomes. J Am Coll Surg 193:384-391, 2001.
43. Blumgart LH, Fong Y: Surgical options in the treatment of hepatic metastasis from colorectal cancer. Curr Probl Surg 32:333-421, 1995.
44. Kelly H, Goldberg RM: Systemic therapy for metastatic colorectal cancer: Current options, current evidence. J Clin Oncol 23:4553-4560, 2005.
45. Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al: Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Analysis of 1001 consecutive cases. Ann Surg 230:309-318, 1999.
46. Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, et al: Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. N Engl J Med 341:2039-2048, 1999.
47. Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, et al: Surgical treat- ment of neuroendocrine metastases to the liver: Plea for resection to increase survival. J Am Coll Surg 197:29-37, 2003.
48. Farges O, Menu Y, Benhamou JP: Non-parasitic cystic diseases of the liver and intrahepatic biliary tree. In Blumgart LH, Fong Y (eds): Surgery of the Liver and Biliary Tract. London, WB Saunders, 2000, pp 1245-1260.
49. Blumgart LH, Jarnagin W, Fong Y: Liver resection for benign disease and for liver and biliary tumors. In Blumgart LH, Fong Y (eds): Surgery of the Liver and Biliary Tract. London, WB Saunders, 2000, pp 1639-1714.
50. Sandblom JP: Hemobilia and bilhemia. In Blumgart LH, Fong Y (eds): Surgery of the Liver and Biliary Tract. London, WB Saunders, 2000, pp 1319-1342.
51. Green MHA, Duell RM, Johnson CD, et al: Haemobilia. Br J Surg 88:773-786, 2001.
52. Sandblom P: Hemobilia (Biliary Tract Hemorrhage): History, Pathology, Diagnosis, Treatment. Springfield: Charles C. Thomas, 1972.
53. Koff RS: Hepatitis A and E. In Zakim D, Boyer TD (eds): Hepatology: A Textbook of Liver Disease. Philadelphia, WB Saunders, 2003, pp 939-959.
54. Nair S, Perrillo RP: Hepatitis B and D. In Zakim D, Boyer TD (eds): Hepatology: A Textbook of Liver Disease. Philadelphia, WB Saunders, 2003, pp 959-1016.
55. Hoffnagle JH, Heller T: Hepatitis C. In Zakim D, Boyer TD (eds): Hepatology: A Textbook of Liver Disease. Philadelphia, WB Saunders, 2003, pp 1017-1062.

CAPÍTULO 53

Complicações Cirúrgicas da Cirrose e da Hipertensão Porta

Layton F. Rikkers, MD

REVISÃO HISTÓRICA

A cirrose foi descrita inicialmente no século IV a.C. em um aforismo hipocrático: "Em casos de icterícia, é um mau sinal quando o fígado se torna duro".[1] Apesar de o efeito deletério do álcool sobre o fígado ter sido estimado por Galeno e seus contemporâneos no século II d.C., a doença hepática alcoólica foi primeiramente reconhecida por Baillie e outros escritores ingleses após a "praga do gim" no século XVIII. Pouco tempo depois, Laënnec introduziu o termo *cirrose*, que derivou da palavra grega *kirrhos*, que significa "amarelo-alaranjado". No século XIX, patologistas europeus e ingleses, inclusive Carswell e Rokitansky, descreveram as características macroscópicas e histopatológicas da doença. Apesar de a cirrose alcoólica ser atribuída a toxinas e não ao álcool ou à desnutrição, durante a maior parte do século XX, investigações recentes estabeleceram o álcool como uma hepatotoxina.

A cirrose é o resultado final de uma variedade de mecanismos que causam lesão hepatocelular, incluindo toxinas (álcool), vírus (hepatites B e C), colestase prolongada (extra-hepática e intra-hepática), autoimunidade (hepatite lúpica) e distúrbios metabólicos (hemocromatose, doença de Wilson, deficiência de α_1-antitripsina). Apesar de os mecanismos serem diversos, a resposta patológica é uniforme: necrose hepatocelular, seguida de fibrose e regeneração nodular. Cada um desses elementos pode existir isoladamente (necrose, hepatite não complicada; fibrose, fibrose hepática congênita; regeneração nodular, transformação nodular parcial), mas todos os três são necessários ao desenvolvimento de cirrose. A cirrose, sempre um processo difuso, pode ser classificada tanto morfologicamente quanto por etiologia. A cirrose alcoólica, usualmente micronodular, e a cirrose pós-hepática, geralmente macronodular, são as duas variedades mais comuns nos Estados Unidos. Pelo fato de as respostas patológicas a vários mecanismos hepatocelulares serem tão similares, ocasionalmente a causa pode não ser determinada (cirrose criptogênica).

A cirrose causa dois fenômenos maiores: insuficiência hepatocelular e hipertensão porta. Mesmo após o agente nocivo ser removido (p. ex., abstinência ao álcool), a doença pode progredir. Apesar de o mecanismo não ser claro, tanto isquemia secundária a fibrose extensa e derivações intra-hepáticas e extra-hepáticas, quanto fatores autoimunes podem ter participação. A arquitetura hepática alterada e a fibrose perissinusoidal causam resistência vascular hepática aumentada, resultando em hipertensão porta e suas complicações associadas, como sangramento de varizes, encefalopatia, ascite e hiperesplenismo.

Estudos de autopsia sugerem que a incidência de cirrose está entre 3,5% e 5%. Apenas 10% a 15% de consumidores pesados de álcool desenvolvem cirrose. Por causa do grande número de pessoas alcoólatras nos Estados Unidos, bem como de uma significativa percentagem de pacientes com causas não alcoólicas de doença hepática crônica, a cirrose atualmente ocupa a sexta causa de morte entre 35 e 54 anos de vida. Insuficiência hepática e sangramento de varizes são a primeira e a segunda causas mais comuns de morte, respectivamente, nos pacientes com cirrose.

Historicamente, o tratamento da cirrose tem sido o tratamento das complicações da hipertensão porta. O tratamento medicamentoso da cirrose com drogas antifibrinogênicas, como a colchicina, tem sido ineficaz. Em contraste, desde 1980, o tratamento cirúrgico da doença hepática crônica com o transplante hepático tem obtido alta taxa de sucesso, com sobrevida a longo prazo geralmente superior a 70%. O maior desafio ao tratamento clínico ou cirúrgico dos pacientes com cirrose é determinar quando deve ser aplicado o tratamento definitivo (transplante), em vez de tratamento paliativo (p. ex., intervenções para prevenir sangramento de varizes).

ANATOMIA, FISIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DA HIPERTENSÃO PORTA

O fígado é o único órgão em que há duplo aporte sanguíneo: a veia porta e a artéria hepática. A veia porta é formada pela

confluência das veias mesentérica superior e esplênica, posteriormente ao colo do pâncreas, e tem de 6 a 8 cm de extensão (Fig. 53-1). A veia gástrica esquerda, ou coronária, drena o esôfago distal e a pequena curvatura gástrica, em geral unindo-se à veia porta próximo à sua origem. A veia esplênica está localizada posteriormente ao pâncreas e, na maioria das vezes, une-se à veia mesentérica inferior um pouco antes da sua confluência com a veia mesentérica superior.

A artéria hepática, um dos três grandes ramos do tronco celíaco, localiza-se medialmente ao ducto biliar comum e à veia porta no ligamento hepatoduodenal. Variações comuns incluem origem das artérias hepática direita e esquerda da artéria mesentérica superior e da artéria gástrica esquerda, respectivamente, cada uma delas ocorrendo em aproximadamente 20% da população.

O fluxo sanguíneo hepático tem um valor médio de 1.500 mL/minuto, o que representa cerca de 25% do débito cardíaco. A veia porta contribui com dois terços do fluxo sanguíneo hepático total, enquanto a perfusão arterial hepática é responsável por mais da metade do aporte de oxigênio ao fígado. O volume do fluxo venoso porta é regulado indiretamente pela vasoconstrição e vasodilatação do leito arterial esplâncnico. Em contraste, as arteríolas hepáticas respondem às catecolaminas circulantes e à estimulação nervosa simpática; portanto, o fluxo arterial hepático é regulado diretamente. Contudo, mesmo influências vasoconstritoras intensas podem ser superadas por uma resposta arterial hepática autorreguladora, o que mantém um fluxo sanguíneo hepático total próximo ao normal, tanto quanto possível, quando a perfusão porta é diminuída em pacientes com choque ou mesmo com derivações portossistêmicas criadas cirurgicamente, ou induzidas por doença.[2]

Muitos hormônios esplâncnicos são importantes reguladores do metabolismo hepático. A insulina é particularmente importante, porque é um hormônio hepatotrófico essencial para a manutenção da estrutura e função hepáticas; consequentemente, mesmo se o fluxo sanguíneo hepático for mantido em níveis normais pela compensação arterial hepática a um fluxo porta diminuído, o funcionamento hepático pode estar prejudicado.

Pelo fato de a resistência venosa porta aumentada frequentemente ser o indicador da hipertensão porta, as classificações desses distúrbios em geral têm como base o local da resistência aumentada. Além do aumento da resistência passiva secundária à fibrose e aos nódulos regenerativos, um componente da maior resistência vascular deve-se à vasoconstrição ativa causada por norepinefrina, endotelina e outros vasoconstritores humorais. Entretanto, o fluxo venoso porta aumentado, secundário a circulação sistêmica hiperdinâmica e hiperemia esplâncnica, frequentemente é a maior contribuição para a manutenção da hipertensão porta. A causa do débito cardíaco aumentado e da hiperemia esplâncnica não é conhecida, mas os hormônios viscerais, como o glucagon, e a sensibilidade diminuída da vasculatura esplâncnica às catecolaminas provavelmente têm seu lugar.[3] A produção aumentada de óxido nitroso e prostaciclina pelo endotélio vascular também é um importante fator.[3] A melhor compreensão da fisiopatologia da hipertensão porta tem implicações terapêuticas, porque medicações que alteram essas respostas estão disponíveis.

A causa mais comum de hipertensão porta pré-hepática é a trombose da veia porta, responsável por metade dos casos de hipertensão porta em crianças. Quando a veia porta está trombosada, na ausência de doença hepática, desenvolvem-se vasos colaterais portais hepatopetais (para o fígado), para restaurar a perfusão porta. Essa combinação é denominada *transformação cavernomatosa da veia porta*. A trombose da veia esplênica isolada (hipertensão porta esquerda) costuma ser secundária a inflamação pancreática ou neoplasia. O resultado é a hipertensão venosa gastroesplênica, com pressões venosas porta e mesentérica superior permanecendo normais. A veia gastroepiploica esquerda torna-se um vaso colateral maior, e varizes gástricas, predominantemente as esofágicas, se desenvolvem. Essa variante de hipertensão porta é importante de ser reconhecida porque é facilmente convertida apenas pela esplenectomia.

O local de resistência aumentada na hipertensão porta intra-hepática pode estar aos níveis pré-sinusoidal, sinusoidal ou pós-sinusoidal. Frequentemente, mais de um nível está envolvido. A causa mais comum de hipertensão intra-hepática pré-sinusoidal é a esquistossomose; adicionalmente, muitas causas de cirrose não alcoólica também resultam em hipertensão porta pré-sinusoidal, especialmente precoces no seu curso. A cirrose alcoólica, a causa mais comum de hipertensão porta nos Estados Unidos, muitas vezes causa resistência aumentada ao fluxo porta nos níveis sinusoidal (secundária à deposição de colágeno no espaço de Disse) e pós-sinusoidal (secundária aos nódulos de

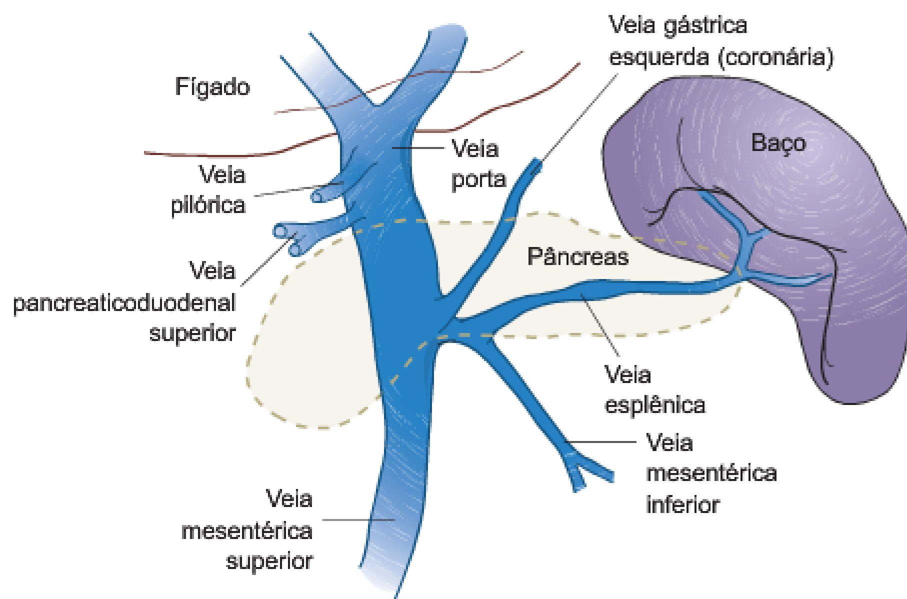


Figura 53-1 **Circulação venosa porta extra-hepática.** (De Rikkers LF: Portal hypertension. In Goldsmith H [ed]: Practice of Surgery. Philadelphia, Harper & Row, 1981, pp 1-37.)

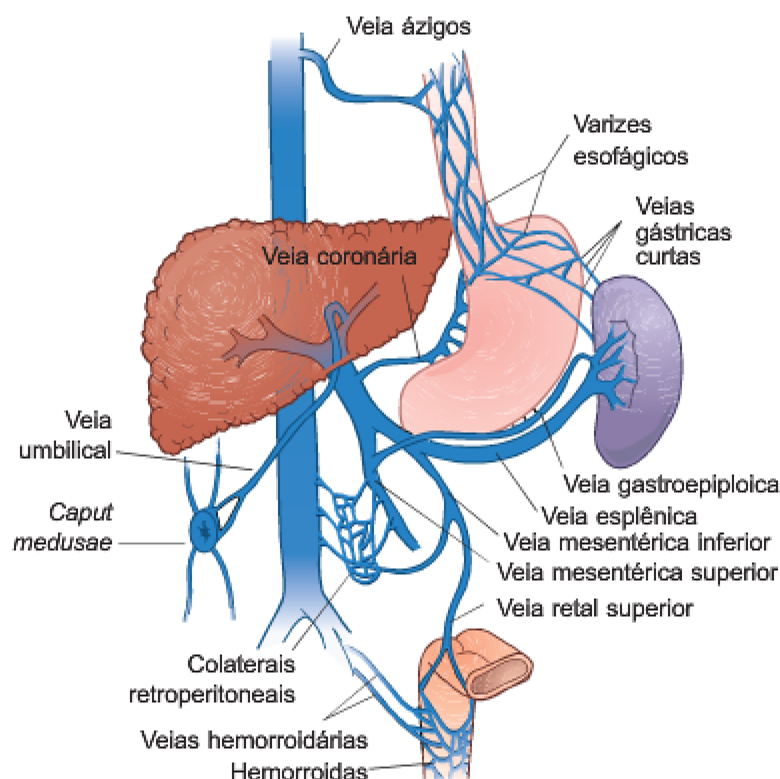


Figura 53-2 **Vias colaterais portossistêmicas se desenvolvem onde os sistemas venoso porta e sistêmico estão em íntima aposição.** (De Rikkers LF: Portal hypertension. In Miller TA [ed]: Physiologic Basis of Modern Surgical Care. St. Louis, CV Mosby, 1988, pp 417-428.)

regeneração que distorcem pequenas veias hepáticas). Causas pós-sinusoidais de hipertensão porta são raras e incluem a síndrome de Budd-Chiari (trombose da veia hepática), pericardite constritiva e insuficiência cardíaca. Raramente, o fluxo venoso porta aumentado isoladamente, secundário tanto a uma grande esplenomegalia (hipertensão porta idiopática) quanto a uma fístula esplâncnica arteriovenosa, causa hipertensão porta.

A hipertensão porta é definida por uma pressão porta maior que 5 mmHg. Pressões um pouco maiores (8 a 10 mmHg) são necessárias para estimular uma colaterização portossistêmica. Vasos colaterais se desenvolvem frequentemente onde as circulações venosas porta e sistêmica estão em proximidade (Fig. 53-2). A trama colateral através das veias coronárias e gástricas curtas para a ázigos é a mais importante clinicamente, porque resulta na formação de varizes esofagogástricas; entretanto, outros sítios incluem a recanalização da veia umbilical através da veia porta esquerda para o sistema venoso epigástrico (*caput medusae)*, os vasos retroperitoneais colaterais e o plexo venoso hemorroidário. Em adição aos vasos colaterais extra-hepáticos, uma fração importante do fluxo venoso porta passa através de derivações intra-hepáticas (capilarização dos sinusoides hepáticos), tanto anatômicas quanto fisiológicas. Como a perfusão hepática porta diminui, em geral, o fluxo arterial hepático aumenta (resposta tampão).[2]

AVALIAÇÃO DO PACIENTE COM CIRROSE

Os principais aspectos da abordagem a um paciente com doença hepática crônica, ou com uma das complicações da hipertensão porta, são os seguintes:

1. Diagnóstico da doença hepática subjacente.
2. Estimativa da reserva hepática funcional.
3. Definição da anatomia venosa porta e avaliação hemodinâmica hepática.
4. Identificação do sítio de hemorragia digestiva alta, se presente.

Essas categorias diagnósticas assumem vários níveis de importância, dependendo da situação clínica. Por exemplo, a estimativa da reserva funcional hepática é útil na determinação do risco associado a intervenções terapêuticas e se o tratamento definitivo (transplante hepático) ou paliativo (p. ex., procedimento endoscópico de escleroterapia ou de derivação) está indicado. O conhecimento da anatomia porta e da fisiologia guia o cirurgião na seleção do procedimento apropriado para o controle do sangramento de varizes. A precisa identificação do sítio de sangramento é essencial, porque hemorragia secundária à hipertensão portal pode ser decorrente de varizes esofágicas, varizes gástricas ectópicas, gastropatia hipertensiva portal (GHP), ou colopatia porta; e porque uma fração significativa de pacientes com hipertensão porta sangra em virtude de outras lesões.

História e Exame Físico

Em um paciente com queixas constitucionais inespecíficas, como perda ponderal, mal-estar e fraqueza, uma história pregressa de alcoolismo, hepatite, doença biliar complicada, ou exposição a hepatoxinas, deve levar à inclusão da cirrose como diagnóstico diferencial. Pistas da presença de doença hepática crônica no exame físico incluem telangiectasias, eritema palmar, atrofia testicular e ginecomastia. Baço palpável em associação com esses sinais sugere hipertensão porta. A evidência confirmatória de cirrose é proporcionada por sinais de descompensação hepática funcional ou hipertensão porta avançada, como icterícia, ascite, palpação de uma borda hepática firme e irregular, veias dilatadas na parede abdominal, estado mental diminuído ou a presença de asterixe (*flap* hepático).

Testes Laboratoriais

Em geral, a cirrose é acompanhada de anemia, leucopenia e trombocitopenia. A anemia pode resultar de sangramento, deficiência nutricional, hemólise ou depressão da medula óssea secundária ao alcoolismo. Apesar de alguns pacientes com hipertensão porta terem algum grau de hiperesplenismo, é incomum encontrar uma contagem plaquetária menor que 50.000/mm^3, ou uma leucometria menor que 2.000/mm^3. O grau de trombocitopenia é um previsor bastante acurado da presença de varizes esofágicas.[4] Somada à trombocitopenia, a coagulação pode estar diminuída por um tempo prolongado de protrombina, porque muitos fatores de coagulação são sintetizados pelo fígado e por fibrinólise primária, presente em muitos pacientes com doença hepática crônica.

Um perfil bioquímico é necessário tanto para diagnóstico quanto para determinação da gravidade da cirrose. A hipoalbuminemia e/ou um INR (*International Normalized Ratio* – Taxa Internacional Normalizada) prolongado habitualmente são índices confiáveis de doença hepática crônica, mais que de quadro agudo. A elevação das enzimas hepatocelulares aspartato aminotransferase e alanino aminotransferase em níveis três vezes maiores que o normal é indicativa de necrose hepatocelular significativa em curso, a qual está quase sempre presente em pacientes com hepatite alcoólica e hepatite crônica ativa, resultante de uma variedade de causas. A atividade aumentada da doença pode ser um importante fator de risco em pacientes operados. Uma taxa de alanino aminotransferase para aspartato aminotransferase maior que 2 é altamente sugestiva de o álcool ser a causa de doença hepática. Embora o aumento moderado

da fosfatase alcalina e da gama-glutamiltranspeptidase seja inespecífico, o aumento acentuado dessas enzimas é indício de colestase intra ou extra-hepática (cirrose biliar primária e secundária). Na ausência de transfusões sanguíneas prévias, um nível de bilirrubinas totais maior que 3 mg/100 mL é indicativo de descompensação hepática grave e de alto risco cirúrgico.

A sorologia para hepatite deve ser obtida na maioria dos pacientes com cirrose. Uma fração significativa de pacientes com hepatite B e hepatite C desenvolve cirrose, enquanto a hepatite A apenas causa doença hepática aguda. Uma das malignidades internas mais comuns em todo o mundo é o carcinoma hepatocelular, frequentemente secundário à infecção por hepatite B ou C. Contudo, é habitual que essa malignidade se desenvolva em pacientes com outras causas de cirrose e, ocasionalmente, em pacientes sem doença hepática crônica. A piora da função hepática inesperada em um paciente com cirrose é regularmente o resultado do desenvolvimento de um carcinoma hepatocelular, que pode ser diagnosticado em 60% dos pacientes com um nível elevado de α-fetoproteína. Todos os pacientes com diagnóstico recente de cirrose devem ser rastreados para um carcinoma hepatocelular pela determinação do nível de α-fetoproteína e pela obtenção de uma tomografia computadorizada (TC) do fígado.

As anormalidades eletrolíticas comuns na cirrose são hiponatremia, hipocalemia e alcalose metabólica. Esses distúrbios metabólicos são secundários a hiperaldosteronismo, diarreia e êmese recorrente, os quais frequentemente acompanham a cirrose. As consequências deletérias da alcalose metabólica são um desvio da curva de dissociação da oxiemoglobina para a esquerda, o que diminui a disponibilidade de oxigênio para os tecidos, e a conversão do cloreto de amônio em amônia, o que facilita o transporte dessa toxina cerebral pela barreira hematoencefálica.

Biopsia Hepática

A biopsia hepática percutânea é uma técnica útil ao estabelecimento da causa da cirrose e ao acesso à atividade da doença hepática. A biopsia hepática percutânea não deve ser realizada quando houver coagulopatia ou ascite moderada. Nestas situações, deve ser obtida uma amostra de tecido hepático por abordagem transjugular venosa ou laparoscópica. A biopsia hepática laparoscópica reduz a taxa de falsos negativos para o diagnóstico de cirrose, quando comparada com as técnicas de biopsia às cegas.

Medida da Reserva Hepática Funcional

O método primordial de acesso à reserva hepática funcional é a classificação de Child, ou uma de suas modificações. O esquema mais comumente usado é o de Child-Pugh (Tabela 53-1), que inclui duas variações clínicas em adição a três índices bioquímicos.[5] Apesar de não ser uma medida direta da reserva hepática funcional, nenhum outro teste a suplantou no que diz respeito à previsão do resultado operatório ou ao acesso ao prognóstico a longo prazo do paciente não operado. O nível de bilirrubina sérica deve ser interpretado no contexto de se houve transfusão sanguínea recente, o que pode temporariamente elevá-la sem ser indicativo de diminuição da reserva funcional hepática. Na maioria dos estudos clínicos, a taxa de mortalidade operatória para as classes de Child-Pugh A, B e C são da ordem de 0% a 5%, 10% a 15% e maior que 25%, respectivamente. A escala do Modelo para Doença Hepática em Estádio Terminal (*Model for End-Stage Liver Disease* — MELD) consiste nos níveis de bilirrubina e creatinina séricos, INR, e, recentemente, descobriu-se que a etiologia da doença hepática é tão preditiva da mortalidade quanto o escore de Child-Pugh.[6]

Tabela 53-1 Critérios de Child-Pugh de Reserva Funcional Hepática

	ESCORE DE AUMENTO DE ANORMALIDADE		
Medida Clínica e Laboratorial	**1**	**2**	**3**
Encefalopatia (grau)	Nenhum	1 ou 2	3 ou 4
Ascite	Nenhuma	Leve	Moderada
Bilirrubina (mg/dL)	1-2	2,1-3	≥ 3,1
Albumina (g/dL)	≥ 3,5	2,8-3,4	≤ 2,7
Tempo de protrombina (aumento, s)	1-4	4,1-6	≥ 6,1

Grau A, 5-6; grau B, 7-9; grau C, 10-15.

Medidas verdadeiras quantitativas da função hepatocelular, como capacidade de eliminação da galactose, teste de respiração da aminopirina, depuração do verde de indocianina e depuração dos aminoácidos hepáticos, não estão disponíveis na maioria das instituições. Esses testes, entretanto, podem ser indicadores valiosos da reserva hepática limitada em alguns pacientes com testes de função hepática convencionais próximos à normalidade. Agora que o transplante hepático se tornou uma opção real para vários pacientes com cirrose, tornou-se cada vez mais importante uma acurada quantificação da função hepatocelular para determinar quais pacientes são candidatos a transplante.

Avaliação Hepática Hemodinâmica

Em paciente com cirrose alcoólica, e em muitas variedades de cirrose não alcoólica, a pressão porta pode ser estimada indiretamente pela medida da pressão venosa hepática encunhada (*Hepatic Venous Wedge Pressure* — HVWP). Como a HVWP é normal em pacientes com hipertensão porta pré-sinusoidal, a pressão porta nesses pacientes só pode ser medida diretamente por cateterização venosa transepática ou umbilical do sistema venoso porta ou por punção percutânea do baço.

A pressão porta deve ser expressa como o gradiente de pressão porta, que é a diferença entre a pressão porta e a pressão da veia cava inferior. É uma importante medida porque um gradiente excessivo de 10 mmHg é necessário à formação de varizes esofágicas e uma pressão maior que 12 mmHg é necessária para que haja sangramento das varizes.

Como a trombose venosa esplâncnica pode ser a causa da hipertensão porta, ou se desenvolver como resultado da cirrose, a anatomia venosa porta deve ser definida antes da realização da derivação portossistêmica. Apesar de a angiografia visceral seletiva ser um método frequentemente utilizado para a visualização do sistema venoso porta e para estimativa qualitativa da perfusão hepática porta, essa abordagem relativamente invasiva está sendo atualmente substituída em muitas instituições por métodos menos invasivos, como a angiografia por TC, ultrassonografia com Doppler e ressonância nuclear magnética. A angio-TC pode delinear a localização, o tamanho e a patência de todas as veias (p. ex., veia esplênica e veia renal esquerda) a serem utilizadas na criação de uma derivação portossistêmica[7] (Fig. 53-3). A ressonância nuclear magnética também tem sido utilizada com sucesso para a visualização da circulação venosa porta. Essa técnica é particularmente apropriada para pacientes com alergia ao contraste radiopaco.

A ultrassonografia com Doppler é uma técnica não invasiva de acesso à patência da veia porta, à direção do fluxo porta

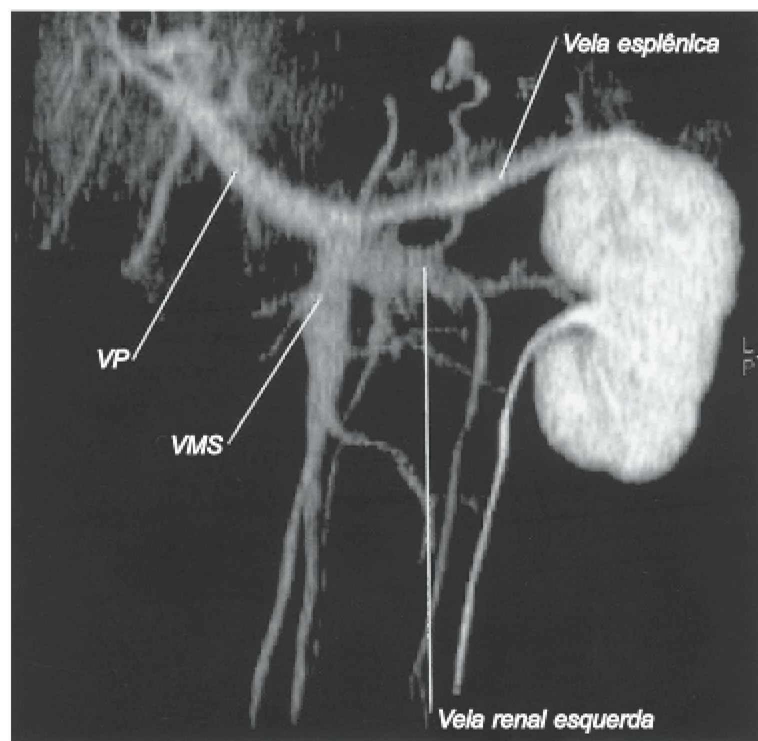


Figura 53-3 Reconstrução tridimensional de um angiograma de tomografia computadorizada. A veia porta (VP), a veia mesentérica superior (VMS), a veia esplênica e a veia renal esquerda são claramente demonstradas. A pronta disponibilidade desses *scans* reduziu a necessidade de técnicas mais invasivas, como a angiografia visceral.

e ao estado de perversidade da derivação.[8] Por não ser invasiva, a ultrassonografia com Doppler se tornou um método-padrão na avaliação da maioria dos pacientes com doença hepática crônica, porque a direção do fluxo porta e sua velocidade podem ser diagnósticos de hipertensão porta associada. A ultrassonografia também é útil na avaliação do tamanho do fígado e do baço e para detectar a presença de massas no fígado. Também pode detectar ascite em estádios precoces (≥ 100 mL). A ultrassonografia com Doppler é menos precisa na avaliação da anatomia da veia mesentérica superior e esplênica e das características de fluxo. Em geral, a ultrassonografia com Doppler avalia com precisão a patência de *shunts* cirurgicamente construídos, a menos que haja excesso de gases intestinais. A ultrassonografia com Doppler também tem sido utilizada para avaliar a patência e o estreitamento de derivações portossistêmicas transjugulares intra-hepáticas (TIPSs), mas tem menor acurácia que o cateterismo direto via uma abordagem venosa sistêmica.

Diagnóstico de Sangramento

Na ausência de hematêmese, um cateter nasogástrico deve ser instalado para determinar se o sangramento é do trato digestivo alto. O procedimento fundamental para diagnosticar o local do sangramento digestivo alto em um paciente com hipertensão porta é a endoscopia. Antes da endoscopia, o paciente deve ser estabilizado hemodinamicamente e o estômago esvaziado de coágulos sanguíneos através da lavagem com um cateter de calibre apropriado.

O sangramento do trato digestivo alto em pacientes com hipertensão porta é causado pela própria hipertensão porta em 90% dos casos. Os 10% restantes dos pacientes sangram por fissuras de Mallory-Weiss, úlceras gástricas e úlceras duodenais, todas estas mais comuns em pacientes com cirrose alcoólica que na população geral. O sangramento porta hipertensivo é mais comum em varizes esofagogástricas (varizes esofágicas, 80%; varizes gástricas, 20%). As varizes gástricas mais comumente ocorrem em associação com varizes esofágicas, mas em alguns casos ocorrem separadamente. Varizes gástricas isoladas devem levantar a suspeita de trombose da veia esplênica. O sangramento de varizes do fundo gástrico pode ser especialmente grave e estar associado a maior recidiva de sangramento e mortalidade que o sangramento de varizes esofágicas. O diagnóstico endoscópico de hemorragia de varizes pode ser estabelecido pela observação de uma variz sangrante (aproximadamente 25% dos pacientes) ou de varizes de calibre moderado a grosso e nenhuma outra lesão em paciente que recentemente teve um grande sangramento do trato gastrointestinal (perda maior que duas unidades de sangue).

As únicas causas de sangramento por hipertensão porta não originadas de varizes são GHP (gastropatia hipertensiva portal) e, muito mais rara, colopatia porta.[9] A frequência de GHP é desconhecida, mas é provável que seja mais comum após a erradicação das varizes por escleroterapia endoscópica ou ligadura. A GHP envolve, principalmente, o fundo e corpo do estômago, quando leve, e tem aparência endoscópica de uma trama reticular branca cercada de áreas eritematosas. A forma mais grave de GHP inclui mucosa granular e pontos vermelho-cereja, e ambos indicam um alto risco de sangramento.[9] A GHP está associada à perfusão aumentada da mucosa gástrica e reflete mais uma hiperemia que uma congestão fisiopatológica. Em virtude do fato de as varizes e a GHP coexistirem, pode ser difícil determinar qual lesão é a responsável por determinado episódio de sangramento. Ocasionalmente, sangramento maciço em um paciente com cirrose torna o diagnóstico endoscópico inicial impossível, caso em que a endoscopia deve ser repetida após o controle do sangramento. As varizes gástricas podem ser difíceis de serem reconhecidas endoscopicamente, mesmo em pacientes que não estejam sangrando. A ultrassonografia endoscópica é um teste diagnóstico mais sensível que a endoscopia isolada para a detecção de varizes gástricas.

HEMORRAGIA DE VARIZES

O sangramento de varizes esofagogástricas é a complicação mais ameaçadora à vida na hipertensão porta, responsável por aproximadamente um terço de todas as mortes em pacientes com cirrose. Cerca da metade das mortes é decorrente de sangramento não controlado. O risco de morte por sangramento é relacionado principalmente com reserva funcional hepática. Pacientes com obstrução venosa porta extra-hepática e função hepática normal raramente morrem de sangramento de varizes, enquanto aqueles com cirrose descompensada (Child-Pugh classe C) podem ter uma taxa de mortalidade acima de 50%. O maior risco de ressangramento de varizes ocorre dentro dos primeiros dias após o sangramento; o risco diminui rapidamente entre até seis semanas após o estabelecimento da hemorragia, quando então retorna ao nível de risco pré-hemorragia.[10]

Patogênese

As varizes do esôfago distal e do estômago proximal são um componente da rede colateral que deriva o fluxo venoso porta de alta pressão para as veias gástricas direita e esquerda e veias gástricas curtas para o sistema ázigos. Menos comumente, as varizes se desenvolvem em outros locais no trato gastrointestinal, mas são menos suscetíveis à ruptura nesses outros locais. As varizes esofagogástricas não sangram até que a pressão

venosa porta exceda 12 mmHg e depois sangram em apenas de um terço a metade dos pacientes.[5] A patogênese da ruptura das varizes não é completamente compreendida, mas provavelmente é multifatorial.

A fisiopatologia da ruptura de varizes baseia-se na Lei de Laplace.[11] Apesar de se observar que o tamanho das varizes, a magnitude da pressão porta e o adelgaçamento do epitélio das varizes significativamente distinguem pacientes que sangram dos que não sangram, a distância entre esses grupos é maior quando uma dessas variáveis é considerada independentemente. A lei de Laplace afirma que a tensão na parede das varizes é diretamente proporcional à pressão transmural e ao raio da variz e inversamente proporcional à espessura da parede, portanto uma combinação entre as três variáveis. Pelo fato de todos esses parâmetros não poderem ser medidos clinicamente, há uma ausência de acurácia em predizer quais pacientes com varizes podem sangrar. As três variáveis-chave preditivas de sangramento de varizes são a classificação de Child-Pugh, o tamanho das varizes e a presença e gravidade de marcas vermelhas (indicativas de adelgaçamento da parede).[12] A capacidade de pressupor o sangramento de varizes é especialmente importante quando se considera o tratamento profilático (tratamento das varizes que não tiveram sangramento anterior).

Tratamento

O tratamento da hipertensão porta e do sangramento das varizes evoluiu nos últimos 100 anos. As várias modalidades de tratamento disponíveis sugerem que não há uma única terapia inteiramente satisfatória para todos os pacientes, ou todas as situações clínicas. Muitas vezes, terapias sequenciais são necessárias. Tratamentos não cirúrgicos em geral são preferíveis para pacientes com sangramento agudo, porque, com frequência, há um alto risco cirúrgico pela função hepática descompensada. Tratamentos efetivos (que têm baixo índice de ressangramento) e que alteram minimamente a fisiologia hepática são ótimos para a prevenção a longo prazo de recidiva de sangramento. Apenas tratamentos associados à baixa morbidade e mortalidade podem ser considerados para a profilaxia, porque muitos pacientes serão tratados sem necessidade (apenas de um terço a metade dos pacientes eventualmente sangram).

Tabela 53-2 História do Tratamento da Hipertensão Porta

PESQUISADORES	CONTRIBUIÇÃO
Eck, 1877	Derivação portocava (cão)
Pavlov, 1893	Encefalopatia (cão)
Vidal, 1903	Derivação portocava clínica (ascite)
Westphal, 1930	Tamponamento por balão
Crafoord e Frenckner, 1939	Escleroterapia endoscópica
Blakemore et al., 1945	Derivações portocava e esplenorrenal clínica (sangramento)
Sengstaken e Blakemore, 1950	Tamponamento por balão
Kehne, 1956	Vasopressina
Warren et al., 1967	Derivação esplenorrenal distal
Starzl, 1967	Primeiro transplante de fígado bem-sucedido
Inokuchi, 1968	Derivação veia gástrica esquerda-cava
Rosch, 1969	Derivação portossistêmica transjugular intra-hepática (TIPS) em animais
Johnston e Rodgers, 1973	Reintrodução da escleroterapia endoscópica
Sugiura e Futagawa, 1973	Desvascularização esofagogástrica extensa
Calne, 1980	Ciclosporina para transplante
Lebrec, 1981	Propranolol para sangramento
Colapinto, 1983	TIPS em seres humanos

Dados de Chen TS, Chen OS: Understanding the Liver. Westport, CT, Greenwood Press, 1984.

História do Tratamento da Hipertensão Porta

A Tabela 53-2 apresenta a cronologia do tratamento da hipertensão porta, que começou com a descrição da fístula de Eck (anastomose portocava terminolateral), em 1877.[1] As preocupações principais de Eck eram determinar se a sobrevida seria possível após derivação completa do fluxo porta e desenvolver um tratamento para a ascite. Provavelmente, a contribuição mais importante nesse campo foi feita pelo grupo Pavlov, em 1893.[13] Esses estudiosos aperfeiçoaram a técnica da derivação portocava e, após observar cuidadosamente 20 cães sobreviventes, descreveram em detalhes a síndrome da intoxicação pela carne ou encefalopatia portossistêmica, que eles acreditavam ser devida a toxinas intestinais absorvidas pelo cérebro que haviam feito uma derivação pelo seu local de metabolismo no fígado. Eles também encontraram em estudos de autópsia que os cães com encefalopatia tinham anastomose portocava patente e fígado atrófico, enquanto animais com função cerebral normal e estrutura hepática preservada tinham trombosado sua anastomose e mantinham a perfusão hepática porta através dos vasos colaterais.

A era moderna do tratamento do sangramento de varizes data da metade dos anos 1940, quando as anastomoses portocava e esplenorrenais convencionais foram introduzidas na prática clínica. Apesar de o tamponamento com balão e a esclerose endoscópica de varizes terem sido inicialmente descritos nos anos 1930, considerava-se que fossem medidas apenas temporárias. Durante os 20 anos seguintes foram descritas várias modalidades de anastomoses não seletivas (descompressão porta completa e derivação do fluxo porta), e a anastomose portocava foi avaliada em estudos randomizados controlados. Motivado pelos resultados desencorajadores desses estudos, o conceito de descompressão seletiva de varizes (anastomose esplenorrenal distal) foi apresentado em 1967. Uma onda inicial de entusiasmo pela anastomose esplenorrenal distal (derivação parcial do fluxo porta) foi seguida de vários estudos randomizados que produziram resultados inconsistentes. O ressurgimento de interesse na escleroterapia endoscópica ocorreu nos anos 1970, inicialmente na Europa e África do Sul e, mais tarde, nos Estados Unidos.

Apesar de a farmacoterapia com vasopressina ter sido usada primeiramente para a hemorragia aguda em 1956, o tratamento com medicações para prevenção a longo prazo do sangramento inicial ou recidivante é um fenômeno dos anos 1980. A melhora da imunossupressão (ciclosporina) e da técnica cirúrgica propiciou a aplicação do transplante hepático em larga escala para pacientes com doença hepática em estádio avançado. Finalmente, um tratamento não cirúrgico para a descompressão porta (TIPS), descrito pela primeira vez em animais em 1969, tem sido aplicado mais recentemente para o problema de san-

gramento de varizes, juntamente com a terapia endoscópica, e é na atualidade a intervenção mais utilizada para essa complicação da hipertensão porta.

Tratamento do Episódio de Sangramento Agudo

Pelo fato de muitos pacientes com sangramento agudo de varizes terem função hepática descompensada secundária tanto ao alcoolismo recente quanto à hipotensão, eles estão sob risco de intervenção cirúrgica de emergência. Adicionalmente, esses pacientes também têm outras complicações da doença hepática crônica, como encefalopatia, ascite, coagulopatia e desnutrição. Portanto, o tratamento de emergência deve ser não cirúrgico, sempre que possível. O tratamento endoscópico (esclerose ou ligadura), que se tornou o passo principal do tratamento não cirúrgico do sangramento agudo na maioria dos grandes centros, controla a hemorragia em mais de 85% dos pacientes e permite um intervalo de tratamento clínico visando à melhora da função hepática, à resolução da ascite e encefalopatia e à melhora nutricional antes do tratamento definitivo para a prevenção de recidiva de sangramento. A farmacoterapia pode ser iniciada em qualquer hospital, e alguns estudos sugerem que é tão eficiente quanto o tratamento endoscópico. O tamponamento por balão, que não é usado com frequência, pode salvar a vida de pacientes com hemorragia exsanguinante e quando outros métodos não cirúrgicos não obtiveram sucesso. As TIPS substituíram as derivações cirúrgicas para o tratamento de sangramento agudo de varizes, quando os tratamentos farmacoterápico e endoscópico falharam no controle do sangramento. A intervenção cirúrgica de emergência, na maioria dos centros, é reservada para pacientes selecionados que não são candidatos às TIPS.

Ressuscitação e Diagnóstico

A maior prioridade do tratamento de emergência é a restauração do volume sanguíneo circulante, que deve ser realizada antes da endoscopia digestiva alta. Apesar de, em geral, a ressuscitação inicial ser efetuada com soluções cristaloides isotônicas, um mínimo de seis bolsas de sangue devem ser tipadas e cruzadas para a maioria dos pacientes com sangramento de varizes. O grau do volume é acessado pela pressão venosa central, por débito urinário e um cateter de Swan-Ganz na artéria pulmonar, se necessário. Se o tempo de protrombina estiver prolongado em mais de três segundos, o plasma fresco congelado deve ser um componente de reposição de volume. Apesar de o hiperesplenismo moderado ser um acompanhante da hipertensão porta, as transfusões plaquetárias são necessárias apenas quando a contagem de plaquetas for menor que 50.000/mm^3.

A endoscopia para determinar a causa do sangramento deve ser realizada tão logo o paciente esteja estabilizado. Existindo suspeita ou caso se observe sangramento de uma variz esofágica em função de um coágulo sobrejacente, realiza-se escleroterapia ou ligadura da variz durante a endoscopia inicial, caso se disponha da técnica. A escleroterapia endoscópica também é eficaz para GHP que sangra agudamente. A ligadura endoscópica da variz e a injeção com cianoacrilato (não disponível para uso nos EUA) têm demonstrado eficácia no sangramento de varizes gástricas.[14]

Como são comuns infecções nos pacientes com varizes sangrantes, iniciam-se imediatamente antibióticos profiláticos. Eles reduzem a taxa de infecção em mais de 50%, bem como o ressangramento, e melhoram a sobrevida.[15]

Ensaios randomizados têm mostrado que a somatostatina e seu análogo de longa duração octreotide são tão eficazes como o tratamento endoscópico para controle do sangramento agudo de varizes.[16] Esses vasoconstritores esplâncnicos associam-se a menos efeitos colaterais adversos que a vasopressina, a base da farmacoterapia no passado. Por sua fácil administração e eficácia, essas novas drogas podem trazer de volta à farmacoterapia um papel central no tratamento do sangramento da hipertensão porta aguda, em especial quando o tratamento endoscópico tiver pouca probabilidade de ser eficaz (falha da terapia endoscópica crônica, varizes gástricas e GHP). A somatostatina é administrada como bolo intravenoso de 250 μg, seguida de infusão contínua de 250 μg/hora durante 2 a 4 dias. O octreotide é administrado como bolo IV de 50 μg seguido de uma infusão de 25 a 50 μg/hora pelo mesmo tempo. Em função dos efeitos colaterais mínimos e da facilidade de administração, o octreotide é agora comumente usado como adjunto da terapia endoscópica. A combinação de octreotide e terapia endoscópica é mais eficaz no controle do sangramento do que o octreotide isoladamente e é o tratamento preferencial na maioria dos pacientes.[17] Caso se utilize a vasopressina, ela precisa ser administrada como bolo inicial de 20 unidades por 20 minutos, seguida de uma infusão de 0,2 a 0,4 unidades/minuto. Em razão dos efeitos sistêmicos adversos da vasopressina, a nitroglicerina é simultaneamente infundida a uma taxa inicial de 40 μg/minuto e então titulada para atingir o controle da pressão sanguínea.

Tamponamento por Balão

As maiores vantagens do tamponamento por balão de Sengstaken-Blakemore são cessação imediata da hemorragia, em mais de 85% dos pacientes, e grande disponibilidade desse instrumento, inclusive em pequenos hospitais (Fig. 53-4). As desvantagens

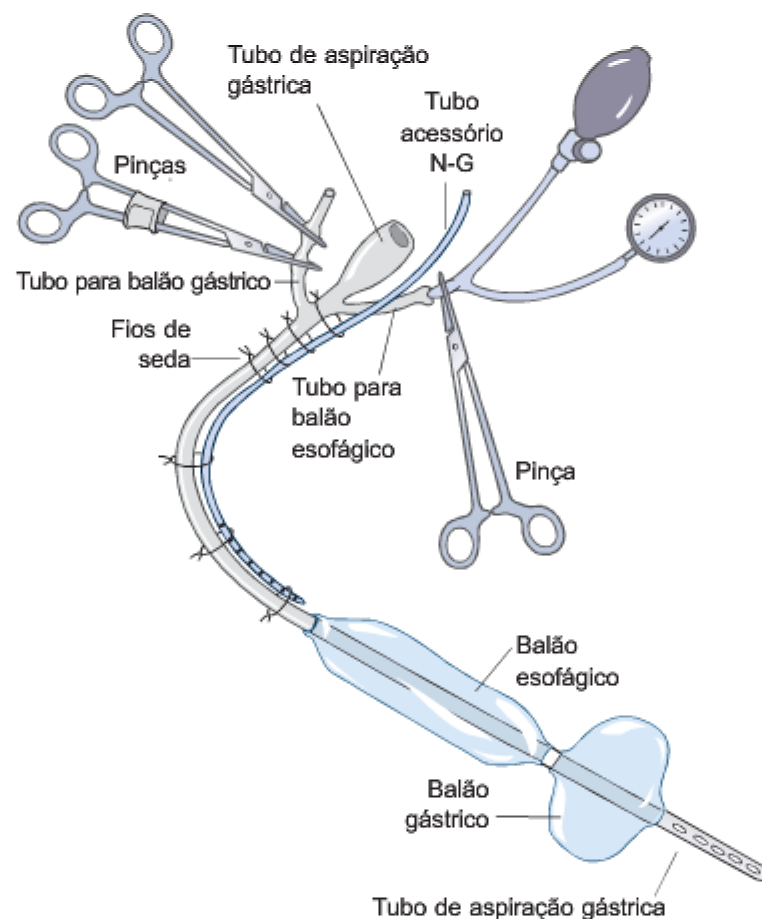


Figura 53-4 **Tubo de Sengstaken-Blakemore modificado. Observe o tubo nasogástrico acessório (N-G) para sucção de secreções acima do balão esofágico e as duas pinças, uma presa com fita, para evitar descompressão inadvertida do balão gástrico.** (De Rikkers LF: Portal hypertension. In Goldsmith H [ed]: Practice of Surgery. Philadelphia, Harper & Row, 1981, pp 1-37.)

significativas do tamponamento por balão são recidiva de sangramento em mais de 50% dos pacientes após esvaziamento do balão, desconforto considerável do paciente e uma alta incidência de complicações graves, quando o instrumento é utilizado por pessoas inexperientes. As complicações potencialmente letais da perfuração esofágica secundária à insuflação intraesofágica do balão gástrico, a necrose isquêmica do esôfago secundária à superinsuflação do balão esofágico e a broncoaspiração, podem ser evitadas pelo uso do tamponamento por balão apenas em unidades intensivas de tratamento e pela adesão a um protocolo restrito. Pacientes nos quais o tamponamento por balão é utilizado têm suas vias aéreas controladas por intubação traqueal. Estudos controlados demonstraram que o tamponamento por balão é tão eficiente quanto a farmacoterapia e a terapia endoscópica no controle do sangramento agudo de varizes.

Em virtude da eficácia do tratamento endoscópico e farmacoterápico no sangramento agudo de varizes, o tamponamento por balão é pouco solicitado. Pode ser salvador, entretanto, nas hemorragias exsanguinantes que descartam o tratamento endoscópico agudo, em pacientes nos quais a escleroterapia falhou e naqueles que não responderam à farmacoterapia. Pelo fato de o esvaziamento do balão ser seguido de uma alta taxa de ressangramento, o tratamento definitivo, como terapia endoscópica, TIPS ou intervenção cirúrgica, deve ser planejado para a maioria dos pacientes em que o balão de Sengstaken-Blakemore é utilizado.

Tratamento Endoscópico

O tratamento endoscópico (esclerose de varizes ou ligadura) é a terapia mais comumente utilizada tanto para tratamento do sangramento agudo quanto para prevenção de recidiva de sangramento. No evento agudo, a escleroterapia e a ligadura elástica demonstraram ser igualmente eficientes. A ligadura associa-se a menos complicações, mas é mais difícil de realizar no paciente com sangramento agudo. Ambas as técnicas requerem endoscopista treinado e cessam o sangramento em 80% a 90% dos pacientes.[18]

Tanto a técnica de injeção esclerosante no interior das varizes quanto a que é feita próxima às varizes são utilizadas, e frequentemente essas duas técnicas são combinadas propositalmente, ou inadvertidamente (Fig. 53-5). Os agentes esclerosantes mais comuns nos Estados Unidos são o morruato de sódio e o sulfato tetradecil de sódio.

Quando pessoas treinadas estão disponíveis, as injeções de escleroterapia iniciais podem ser realizadas durante a endoscopia, na qual é feito o diagnóstico de sangramento. Habitualmente injetam-se de 1 a 2 mL de substância esclerosante em cada variz, logo acima da junção esofagogástrica e 5 cm proximalmente a ela. Alternativamente, cada variz pode ser ligada com um elástico de borracha, como demonstrado na Figura 53-6. Uma sessão de tratamento subsequente é planejada para quatro a seis dias depois. Tratamentos endoscópicos adicionais dependem da eficácia do tratamento inicial no controle do sangramento e de a terapia endoscópica ter sido selecionada como um tratamento definitivo para o paciente.

Complicações menores da escleroterapia, incluindo dor retroesternal, úlcera esofágica e febre, ocorrem com frequência. Complicações mais graves, responsáveis pela taxa de mortalidade de 1% a 3% desse procedimento, são perfuração esofágica, piora do sangramento das varizes e pneumonite por aspiração. A falência do tratamento endoscópico deve ser declarada quando duas sessões falharem em controlar a hemorragia. A menos que seja realizada operação de emergência nesses pacientes, a taxa de mortalidade excede 60%.

Derivação Portossistêmica Transjugular Intra-hepática (TIPS)

A TIPS é uma técnica que acarreta descompressão porta sem intervenção cirúrgica. Pela complexidade do procedimento, é necessário um radiologista intervencionista experiente. O acesso é feito em um grande ramo porta intra-hepático, através da punção de uma veia hepática. É criado um trajeto parenquimatoso entre veias hepáticas e porta através de um cateter com balão, e é inserida uma prótese expansível de metal de 10 mm criando, assim, a derivação (Fig. 53-7).

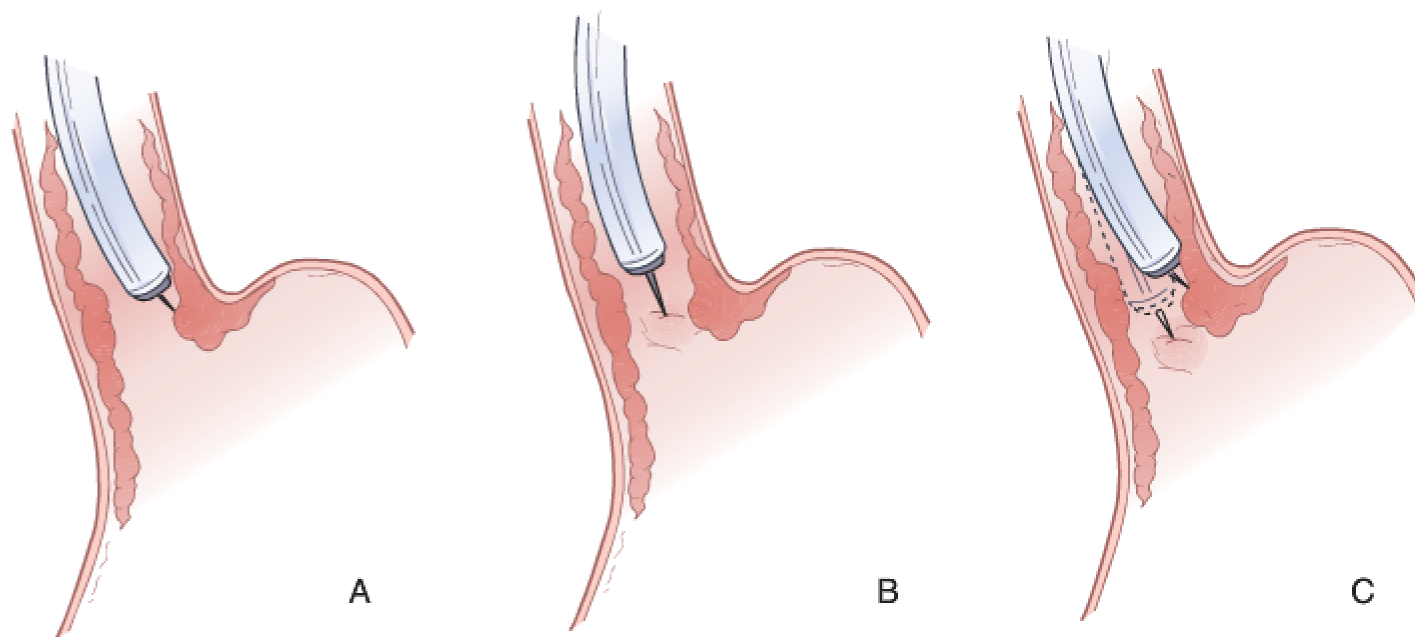


Figura 53-5 **Técnicas de escleroterapia endoscópica.** Um endoscópio flexível é usado para injeção no interior das varizes **(A)**, injeção próximo às varizes (submucosa) **(B)** e injeção combinada no interior e próximo às varizes **(C)**. (Modificada de Terblanche J, Burroughs AK, Hobbws EF: Controversies in the management of bleeding esophageal varices. N Engl J Med 320:1393-1398, 1989. Copyright 1989 Massachusetts Medical Society. Todos os direitos reservados.)

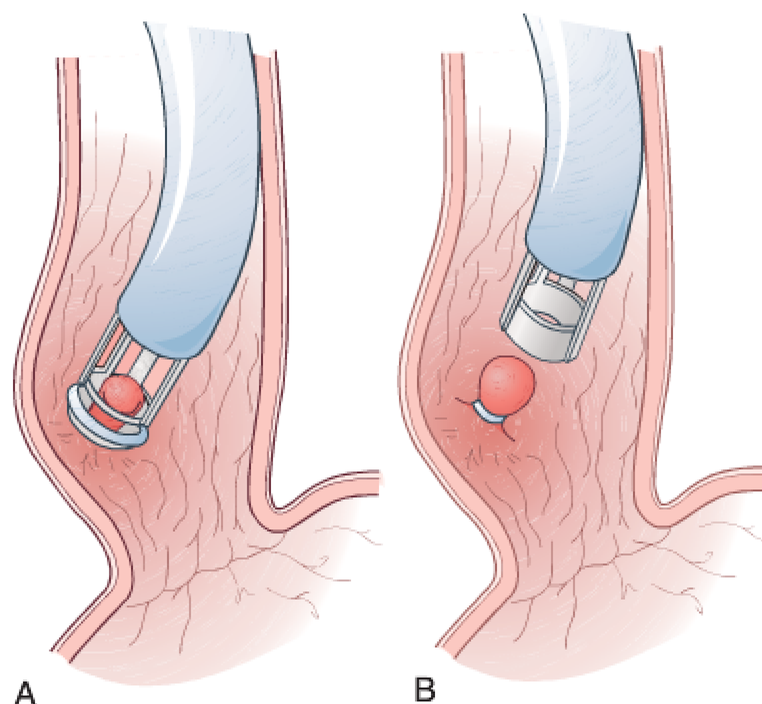


Figura 53-6 **Ligadura endoscópica de varizes esofágicas. A, A variz é retirada por sucção pelo ligador. B, Aplica-se um anel em O.** (De Turcotte JG, Roger SE, Eckhauser FE: Portal hipertension. Em Grrenfield LJ, Mulholland MW, Oldham KT [eds]: Surgery: Scientific Principles and Practice. Philadelphia, JB Lippincott, 1993, p. 899.)

Em grandes séries, a taxa de sucesso da TIPS foi maior que 95%, mas a experiência com essa técnica é limitada em pacientes com sangramento agudo, que são apenas uma pequena fração dos pacientes que recebem a TIPS. Atualmente, a TIPS não deve ser recomendada como terapia inicial para a hemorragia aguda, mas deve apenas ser usada depois que o tratamento menos invasivo, como terapia endoscópica e farmacoterapia falhou no controle do sangramento. A TIPS é eficiente no controle do sangramento nesta situação.[19] A mortalidade é relacionada com o grau de função hepática.

Uma indicação clara para a TIPS é quando resta apenas um curto intervalo para o transplante hepático nos pacientes nos quais o tratamento endoscópico falhou. Em adição ao controle de sangramento, são vantagens nessa situação a baixa pressão porta, que torna a operação de transplante mais fácil, sendo a derivação desfeita quando o fígado do receptor é retirado. Pacientes com descompensação funcional hepática avançada (classe C de Child), mesmo aqueles que não sejam candidatos a transplante, podem ser mais bem servidos pela TIPS que por uma operação de emergência, quando abordagens menos invasivas falharam.

Estudos hemodinâmicos sugerem que a TIPS é uma derivação não seletiva, e muitos trabalhos demonstraram uma frequência de encefalopatia após a TIPS similar àquelas previamente relatadas após derivações não seletivas. Outra desvantagem do procedimento é que a estenose da derivação ou oclusão se desenvolve em até metade dos pacientes em até um ano após sua inserção. Contudo, essa situação pode ser controlada por intervenção angiográfica repetida.

Contraindicações absolutas à TIPS incluem insuficiência cardíaca direita e doença policística hepática. Contraindicações relativas ao procedimento são trombose de veia porta, tumores hepáticos hipervascularizados e encefalopatia, que pode piorar em virtude da derivação do fluxo porta.

Operação de Emergência

Apesar de técnicas não cirúrgicas serem efetivas na maioria dos pacientes com sangramento agudo de varizes, a operação de emergência deve ser prontamente realizada quando medidas menos invasivas tiverem falhado no controle da hemorragia ou não estiverem indicadas. As situações mais comuns que requerem operação de emergência ou de urgência são falência do tratamento endoscópico agudo, falência no tratamento endoscópico de longa duração, hemorragia de varizes gástricas ou de GHP e falência na colocação da TIPS. Na maioria das instituições, a TIPS se tornou o tratamento preferido para o sangramento agudo de varizes, quando a farmacoterapia e o tratamento endoscópico falharam, com procedimentos cirúrgicos sendo reservados para as situações em que a TIPS não está indicada ou não está disponível. A escolha da operação de emergência apropriada deve ser guiada principalmente pela experiência do cirurgião. A secção esofágica com um instrumento grampeador é rápida e relativamente simples, mas as taxas de recidiva de sangramento após esse procedimento são altas, e há pouca evidência de que a mortalidade operatória seja menor do que após a descompressão porta cirúrgica.

Uma operação de derivação comumente realizada no cenário de emergência é a anastomose portocava, porque rápida e eficientemente descomprime a circulação venosa porta. Resultados impressionantes foram alcançados por Orloff e colaboradores,[20] mas não por outros, quando a anastomose portocava de emergência é usada como terapia de rotina para sangramento agudo de varizes; para pacientes que não estão sangrando ativamente no momento da operação e naqueles em que o sangramento é temporariamente controlado por farmacoterapia ou tamponamento por balão, uma operação mais complexa, como a anastomose esplenorrenal distal, é mais apropriada. A maior desvantagem da operação de emergência é que a taxa de mortalidade excede 25%, na maioria das séries relatadas. A mortalidade precoce pós-operatória é, usualmente, relacionada com o grau de reserva funcional hepática, mais que com o tipo de operação de emergência executada.

Prevenção da Recidiva de Sangramento

Depois que um paciente houver sangrado de varizes, a probabilidade de um episódio repetido excede 70%. Pelo fato de que muitos pacientes com sangramento de varizes têm doença hepática crônica, o desafio do tratamento a longo prazo é tanto a prevenção da recidiva de sangramento quanto a manutenção de função hepática satisfatória. Opções disponíveis para o tratamento definitivo incluem farmacoterapia, tratamento endoscópico crônico, TIPS, três tipos hemodinâmicos de anastomoses cirúrgicas (não seletivos, seletivos e parciais), uma variedade de procedimentos sem anastomose e transplante hepático. O tratamento mais efetivo realizado utiliza duas ou mais dessas terapias em sequência. Na maioria das instituições, o tratamento inicial consiste em farmacoterapia e tratamento endoscópico com descompressão porta através da TIPS, ou de uma derivação cirúrgica reservada a falências do tratamento de primeira linha. O transplante hepático é destinado a pacientes com doença hepática em estádio avançado.

Farmacoterapia

A farmacoterapia para a prevenção da recidiva de sangramento de varizes foi introduzida em 1984, por Lebrec e colaboradores.[21] Estes relataram que uma dose de propranolol suficiente para reduzir o débito cardíaco em 25% resultou numa frequência menor de recidiva de sangramento e prolongou a sobrevida em pacientes com um bom risco e com cirrose alcoólica. O objetivo da farmacoterapia é reduzir a HVWP abaixo de 12 mmHg, um nível em que não ocorre sangramento de varizes.

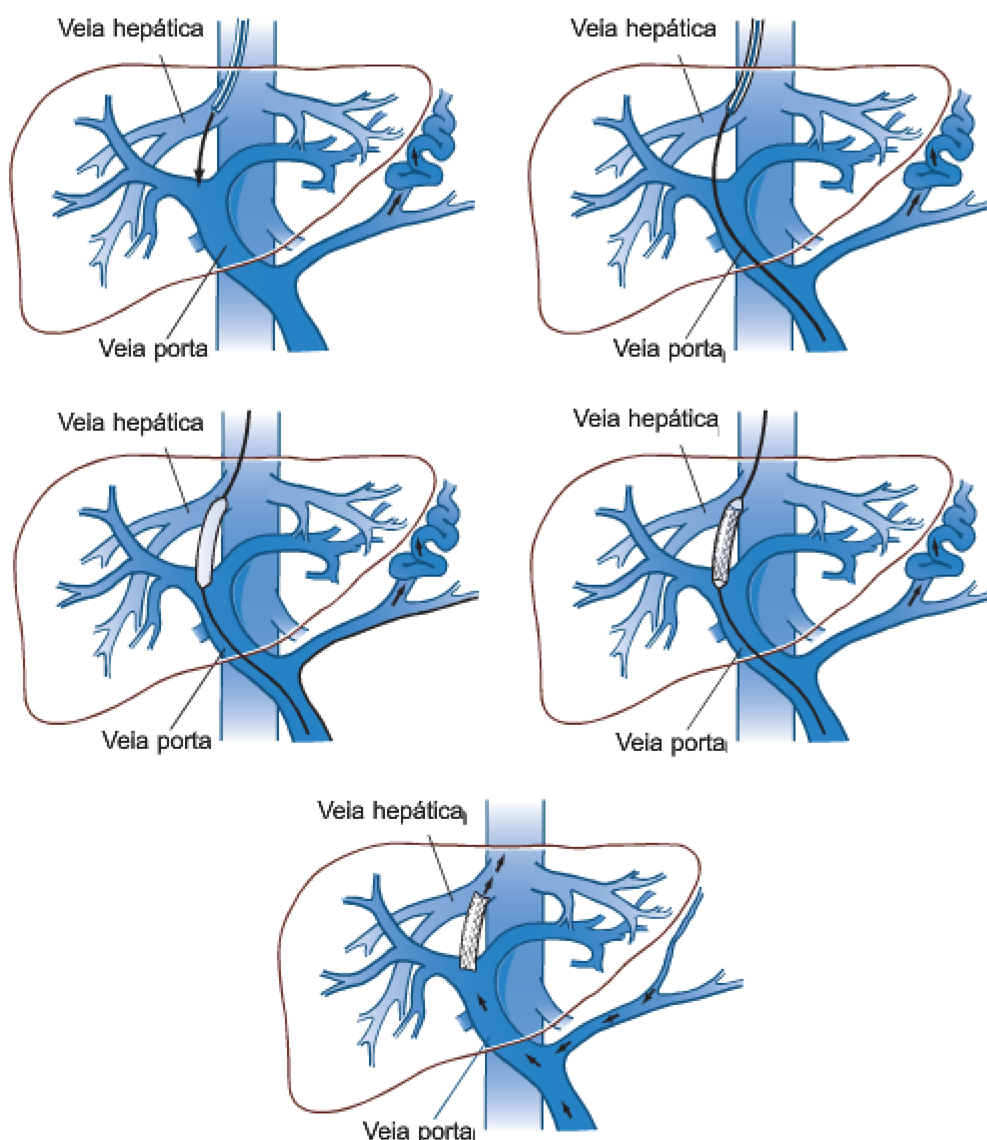


Figura 53-7 **Derivação portossistêmica transjugular intra-hepática. Uma agulha é avançada de uma veia hepática para um ramo principal da veia porta (*alto, à esquerda*) e um fio-guia é colocado (*alto, à direita*). Cria-se um trato parenquimatoso hepático por dilatação do balão (*meio, à esquerda*) e um *stent* de metal expansível é colocado (*meio, à direita*), criando, assim, a derivação (*embaixo*).** (De Zemel G, Katzen BT, Becker GJ, et al: Percutaneous transjugular portosystemic shunt. JAMA 266:390, 1991. Copyright 1991, American Medical Association.)

A monitorização hemodinâmica invasiva desses pacientes que usam propranolol demonstrou redução mínima ou ausente da HVWP em muitos pacientes e ausência de correlação entre o decréscimo de pressão porta e a redução da frequência cardíaca, que foi o parâmetro utilizado na maioria dos estudos para certificar o efeito terapêutico. Portanto, dois obstáculos ao tratamento efetivo com drogas são: variáveis de resposta à droga e ausência de um indicador de medida hemodinâmica para monitorizar o tratamento.

Uma metanálise de estudos controlados de bloqueadores β-adrenérgicos não seletivos demonstrou que esse tratamento significativamente diminui a probabilidade de recidiva de sangramento e demonstra uma tendência à mortalidade reduzida.[22] A combinação de um β-bloqueador e um nitrato de longa duração (5-mononitrato de isossorbida) demonstrou ser mais efetiva que escleroterapia e ligadura elástica.[23] A terapia combinada provavelmente é mais efetiva que o β-bloqueador sozinho.[24] A farmacoterapia a longo prazo deve ser utilizada apenas em pacientes que concordam e que são observados de perto por seus médicos. Apesar da abordagem atraente pela sua ausência de invasibidade, a farmacoterapia, como a terapia endoscópica, está associada a uma alta incidência de recidiva de sangramento.

Terapia Endoscópica

Desde o final dos anos 1970, a terapia endoscópica crônica se tornou o tratamento mais comum para a prevenção da recidiva da hemorragia de varizes. A popularidade crescente do tratamento endoscópico pode ser atribuída a vários fatores:

1. Vários gastroenterologistas e cirurgiões demonstraram desencantamento com as anastomoses.
2. A terapia endoscópica é menos invasiva que a operação.
3. Não há efeitos hemodinâmicos adversos com a terapia endoscópica.
4. O tratamento endoscópico pode ser realizado por gastroenterologistas a quem os pacientes são inicialmente encaminhados.
5. Vários estudos controlados confirmaram a sua eficácia terapêutica.

O objetivo do tratamento endoscópico crônico é erradicar as varizes esofágicas (Figs. 53-5 e 53-6). Apesar de o tempo de repetição das sessões variar entre as séries, a erradicação das varizes costuma ser atingida em aproximadamente dois terços dos pacientes. Após a erradicação das varizes, a endoscopia diagnóstica deve ser realizada com intervalos de 6 meses a 1 ano, porque as varizes podem recidivar e sangrar. Alguns

estudiosos notaram um aumento na frequência de sangramento de varizes gástricas e GHP após a erradicação das varizes esofágicas.

Vários estudos controlados e uma metanálise comparando a escleroterapia endoscópica com a ligadura elástica demonstraram uma vantagem significativa da última técnica.[25] As complicações são menos frequentes após a ligadura elástica, e são necessárias menos sessões de tratamento para erradicar as varizes (Fig. 53-6). Adicionalmente, o ressangramento e a taxa de mortalidade parecem ser menores após a ligadura elástica da varizes. A combinação de ligadura de varizes e farmacoterapia com β-bloqueadores seletivos é mais eficaz que a ligadura apenas.[26]

Vários estudos controlados, comparando terapia endoscópica crônica com o tratamento médico convencional, estão completos.[27] Apesar de menos pacientes que receberam o tratamento endoscópico com relação ao tratamento clínico experimentarem ressangramento em todos os estudos, a recidiva de sangramento ainda ocorreu em cerca de metade dos pacientes tratados endoscopicamente. O ressangramento é mais comum durante o primeiro ano, e a taxa de ressangramento diminui cerca de 15% ao ano após isso. Apesar de um único episódio de ressangramento não significar falência da terapia, a hemorragia descontrolável, vários episódios maiores de ressangramento e a hemorragia de varizes gástricas e de GHP requerem que o tratamento endoscópico seja abandonado e substituído por outra modalidade de tratamento. A falência do tratamento endoscópico secundário a ressangramento ocorre em até um terço dos pacientes. Então, o tratamento endoscópico crônico é um tratamento inicial racional para muitos pacientes que sangram de varizes esofágicas, mas o tratamento subsequente com a TIPS, um procedimento de derivação, uma operação sem derivação ou o transplante hepático pode ser antecipado para uma pequena percentagem dos pacientes pela sua relativa alta taxa de falência. Um curso de terapia endoscópica crônica não deve ser realizado em pacientes que não estejam de acordo e naqueles que residem a longas distâncias de unidades avançadas de tratamento médico, em virtude da alta taxa de maus resultados.

Derivação Portossistêmica Transjugular Intra-hepática

A TIPS vem sendo utilizada como um tratamento definitivo de uma maneira crescente para pacientes que sangram de hipertensão porta (Fig. 53-7). A maior limitação da TIPS, entretanto, é a alta incidência (maior que 50%) de estenose ou trombose da derivação no primeiro ano. A estenose da derivação, que é habitualmente secundária à hiperplasia da neoíntima, é mais comum que a trombose e, frequentemente, pode ser resolvida por uma dilatação por balão da TIPS, ou, em alguns casos, por colocação de uma segunda prótese. A oclusão total da prótese ocorre em 10% a 15% dos pacientes. Tanto a estenose quanto a trombose da prótese são seguidas de sangramento recidivante da hipertensão porta. Exceto por derivações de interposição protética, uma derivação criada cirurgicamente raramente falha no pós-operatório tardio. Até que a tecnologia da TIPS melhore, uma derivação cirúrgica provavelmente é preferível em pacientes que requerem descompressão porta da longo prazo.

Estudos angiográficos e ultrassonográficos com Doppler sugerem que a TIPS, quando descomprime eficientemente as varizes, é uma derivação não seletiva e deriva completamente o fluxo porta. Como funciona como uma derivação laterolateral portossistêmica, a TIPS é também eficiente em casos de ascite clinicamente intratável. Há incidência razoavelmente alta de encefalopatia pós-TIPS (~30%).[28]

As TIPS foram comparadas com o tratamento endoscópico crônico em 11 estudos controlados randomizados.[28] Menos pacientes ressangram após a TIPS (19%) que após o tratamento endoscópico (47%), mas a encefalopatia foi significativamente mais comum nos pacientes com TIPS (34%). A disfunção das TIPS se desenvolveu em 50% dos pacientes. A maior vantagem das TIPS é ser um procedimento não cirúrgico. Por causa disso, elas pareceriam a terapia ideal quando se deseja apenas a descompressão de curta duração. Além do mais, pacientes candidatos a transplante hepático que falham no tratamento endoscópico e/ou farmacoterápico são tratados mais adequadamente com a TIPS seguida de transplante hepático, quando um doador de órgão está disponível. O paciente é protegido de sangramento nesse ínterim, e o procedimento de transplante é facilitado pela diminuição da hipertensão porta. Outro grupo de pacientes em que a TIPS é vantajosa inclui aqueles com descompensação da função hepática que, provavelmente, não sobreviverão o suficiente para que haja um mau funcionamento da TIPS. Como funciona como uma derivação portossistêmica laterolateral, a TIPS também é efetiva no tratamento de ascite clinicamente intratável.

Derivações Portossistêmicas

As derivações portossistêmicas são claramente o meio mais eficiente de prevenir recidiva de sangramento em pacientes com hipertensão porta. Esses procedimentos são eficientes porque, em algum grau, descomprimem o sistema venoso porta por realizar uma derivação entre o fluxo porta e o sistema venoso sistêmico de baixa pressão. A derivação do sangue porta, todavia, que contém hormônios hepatotrópicos, nutrientes e toxinas cerebrais, também é responsável pelas consequências adversas das operações de derivações, chamadas encefalopatias portossistêmicas e insuficiência hepática acelerada. Dependendo de elas descomprimirem completa, compartimental ou parcialmente a circulação venosa porta, as derivações podem ser classificadas como não seletivas, seletivas ou parciais. Em adição à descompressão das varizes, o objetivo das anastomoses portossistêmicas seletivas e parciais é a preservação da função hepática, portanto prevenindo ou minimizando as consequências adversas desses procedimentos.

Derivações Não Seletivas Variedades comumente utilizadas de anastomoses portocavas não seletivas, todas elas derivando completamente o fluxo porta, incluem anastomose portocava terminolateral (fístula de Eck), anastomose portocava laterolateral, derivações de interposição de largo calibre e anastomose esplenorrenal convencional (Fig. 53-8). A anastomose portocava terminolateral é o protótipo das derivações não seletivas e é o único procedimento de derivação que tem sido comparado ao tratamento clínico convencional, em estudos randomizados controlados.[27] A Figura 53-9 combina informação de sobrevida de quatro estudos controlados de anastomose portocava terapêutica (realizados em pacientes com sangramento anterior de varizes). As causas mais comuns de morte em pacientes tratados clinicamente e com anastomose foram ressangramento e insuficiência hepática acelerada, respectivamente. Apesar de não poder ser demonstrada nenhuma vantagem de sobrevida em pacientes com derivação, todos esses estudos tiveram um viés a favor dos pacientes tratados clinicamente, muitos deles receberam uma derivação quando desenvolveram recidiva de hemorragia de varizes intratável. Ainda mais, quase todos os pacientes dos estudos tinham cirrose alcoólica; portanto, esses resultados não se aplicam, necessariamente, a outras causas de hipertensão porta. Outros achados importantes desses estudos randomizados incluem segurança no controle do sangramento dos pacientes com derivação, ressangramento de varizes em mais de 70% dos pacientes tratados clinicamente e encefalopatia espontânea muitas vezes grave, em 20% a 40% dos pacientes com derivação.

Todas as outras derivações não seletivas na Figura 53-8 mantêm a continuidade da veia porta, entretanto conectam os sis-

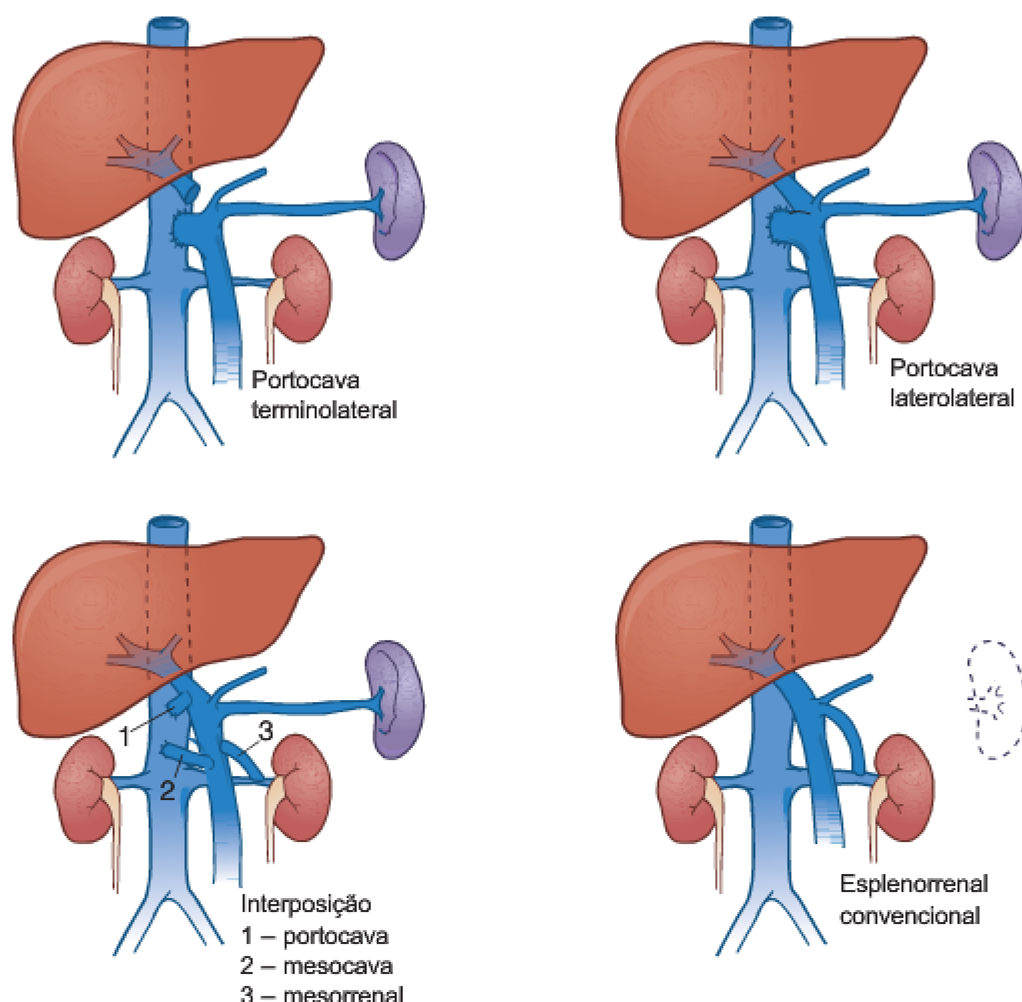


Figura 53-8 **Derivações não seletivas desviam completamente o fluxo sanguíneo porta para longe do fígado.** (De Rikkers LF: Portal hypertension. In MOODY fg [ED]: Surgical Treatment of Digestive Disease. Chicago, Year Book Medical, 1986, pp 409-424.)

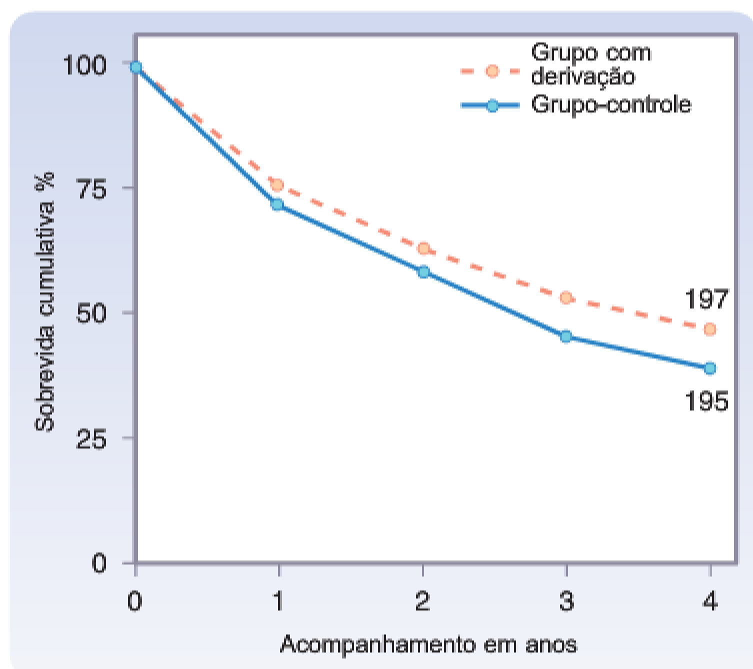


Figura 53-9 **Dados de sobrevida cumulativa provenientes de quatro ensaios controlados sobre derivação portocava *versus* tratamento clínico convencional.** (De Boyer TD: Portal hypertension and its complications: Bleeding esophageal varices, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. Em Zakim D, Boyer TD [eds]: Hepatology: A Textbook of Liver Disease. Philadelphia, WB Saunders, 1982, pp 464-499.)

temas venosos porta e sistêmico de uma maneira laterolateral. Portanto, esses procedimentos descomprimem tanto a circulação venosa esplâncnica como a trama sinusoidal intra-hepática. Como o fígado e o intestino são ambos contribuintes importantes para a formação de ascite, as derivações portossistêmicas laterolaterais são os procedimentos de derivação mais eficientes para o alívio da ascite, bem como para a eficaz prevenção de recidiva de sangramento de varizes. Pelo fato de elas derivarem completamente o fluxo porta, como a anastomose portocava terminolateral, portanto, derivações terminoterminais também aceleram a insuficiência hepática e levam a frequente encefalopatia pós-anastomose.

Enxertos sintéticos ou veia autógena podem ser interpostos às circulações venosa porta e sistêmica, em uma variedade de localizações (Fig. 53-8). A maior desvantagem das derivações de interposição protética é uma alta taxa de trombose do enxerto, que atinge 35% durante o intervalo tardio de pós-operatório. Esse problema pode ser evitado com o uso de veia autógena (veia jugular interna), em vez do enxerto protético. Por outro lado, a vantagem dessas derivações é serem relativamente fáceis de execução. O hilo hepático é evitado, tornando o subsequente transplante hepático menos complicado; além disso elas podem ser facilmente ocluídas, caso surja encefalopatia intratável pós-derivação.

A anastomose esplenorrenal convencional consiste na anastomose da veia esplênica proximal à veia renal. A esplenectomia também é realizada. Pelo fato de a boca proximal estreita ser usada, em vez da boca distal mais larga da veia esplênica, a trombose da derivação é mais comum após esse procedimento

que após a anastomose esplenorrenal distal. Apesar de estudos recentes notarem que a encefalopatia pós-derivação foi menos comum após a anastomose esplenorrenal convencional que após a anastomose portocava, análises subsequentes sugeriram que essa baixa frequência de encefalopatia provavelmente foi o resultado da restauração da perfusão hepática porta após a derivação, depois que a trombose da anastomose se desenvolveu em muitos pacientes. Uma anastomose esplenorrenal convencional, de calibre suficiente para permanecer patente, gradualmente se dilata e, às vezes, causa descompressão porta completa e derivação do fluxo porta. Uma vantagem do procedimento é que o hiperesplenismo é eliminado através da esplenectomia. A trombocitopenia e a leucopenia acompanham a hipertensão porta; entretanto, raramente são significativas clinicamente, tornando a esplenectomia um procedimento desnecessário na maioria dos pacientes.

Resumindo, as derivações não seletivas descomprimem efetivamente as varizes. Pela completa derivação do fluxo porta, entretanto, elas são complicadas com frequência por encefalopatia pós-operatória e insuficiência hepática acelerada. Anastomoses laterolaterais não seletivas aliviam eficientemente a ascite e previnem hemorragia de varizes. Atualmente, as derivações não seletivas são indicadas apenas raramente. A TIPS (também uma derivação não seletiva) é a terapia preferida para a maioria das situações nas quais as derivações não seletivas forem utilizadas (p. ex., pacientes com varizes sangrantes e ascite intratável clinicamente). Em geral, uma derivação não seletiva é confeccionada apenas quando uma TIP não pôde ser feita ou falhou.

Derivações Seletivas As falhas clínicas e hemodinâmicas das derivações não seletivas estimularam o desenvolvimento do conceito de descompressão seletiva das varizes. Em 1967, Warren e colaboradores apresentaram a anastomose esplenorrenal distal, e, no ano seguinte, Inokuchi e colaboradores[29] relataram seus resultados iniciais com a anastomose da veia gástrica esquerda à cava. Esse último procedimento consiste na interposição de um enxerto venoso entre a veia gástrica esquerda (coronária) e a veia cava inferior e, portanto, descomprime direta e seletivamente as varizes esofagogástricas. Contudo, somente poucos pacientes com hipertensão porta possuem anatomia apropriada para esse procedimento; a experiência com ele está limitada ao Japão, e não há relato de estudos controlados.

A anastomose esplenorrenal distal consiste na anastomose da veia esplênica em sua porção distal à veia renal esquerda e na interrupção de todos os vasos colaterais, como as veias coronárias e gastroepiploicas, conectando os componentes mesentérico superior e gastroesplênico da circulação venosa esplâncnica (Fig. 53-10). Isso resulta na separação da circulação venosa porta em um circuito venoso gastroesplênico descomprimido e em um sistema mesentérico superior de alta pressão que continua a perfundir o fígado. Apesar de o procedimento ser tecnicamente exigente, pode ser dominado pela maioria dos cirurgiões bem treinados, que são conhecedores dos princípios da cirurgia vascular.

Nem todos os pacientes são candidatos à anastomose esplenorrenal distal. Como a hipertensão sinusoidal e a mesentérica são mantidas e importantes vias linfáticas são seccionadas, durante a dissecção da veia renal esquerda, a anastomose esplenorrenal distal tende a agravar a ascite em vez de melhorá-la. Assim sendo, pacientes com ascite clinicamente intratável não devem ser submetidos a esse procedimento. Entretanto, a grande população de pacientes que desenvolve ascite transitória após tratamento de sangramento de varizes é candidata a uma derivação seletiva. Outra contraindicação à anastomose esplenorrenal distal é a esplenectomia prévia. Um diâmetro de veia esplênica menor que 7 mm é uma contraindicação relativa ao procedimento pela incidência alta de trombose, quando se usa uma veia de calibre reduzido.

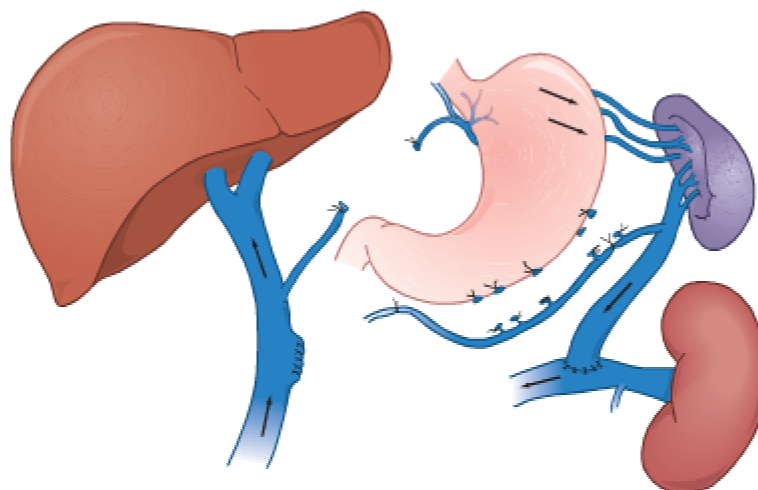


Figura 53-10 **A derivação esplenorrenal distal permite descompressão seletiva das varizes pelas veias gástricas curtas, baço e veia esplênica para a veia renal esquerda. A perfusão porta hepática é mantida pela interrupção da veia umbilical, da veia coronária, da veia gastroepiploica e de quaisquer outras colaterais proeminentes.** (De Salam AA: Distal splenorenal shunts: Hemodynamics of total versus selectiva shunting. In Baker RJ, Fischer JE [eds]: Mastery of Surgery. 4th ed. Philadelphia, Lippincott Willians & Wilkins, 2001, pp 1357-1366.)

Apesar de a descompressão seletiva das varizes ser um conceito fisiológico, a anastomose esplenorrenal distal permanece controversa após uma experiência clínica externa de mais de 40 anos.[30,31] As questões-chave que dizem respeito a esse procedimento são: quão efetivo ele é na preservação da perfusão hepática porta? Ele é superior às derivações não seletivas, no que diz respeito a duração ou qualidade de sobrevida? É mais eficaz que a TIPS para controle a longo prazo do sangramento de varizes?

Apesar de a anastomose esplenorrenal distal resultar em preservação do fluxo porta, em mais de 85% dos pacientes durante o intervalo de pós-operatório inicial, o sistema venoso mesentérico de alta pressão colateraliza aos poucos para uma derivação de baixa pressão, resultando em perda do fluxo porta em aproximadamente metade dos pacientes dentro de um ano. O grau e a duração da preservação do fluxo porta dependem tanto da causa da hipertensão porta quanto dos detalhes técnicos da operação (extensão pela qual a circulação venosa mesentérica e gastroesplênica estão separadas). Henderson e colaboradores[32] demonstram que o fluxo porta é mantido na maioria dos pacientes com cirrose não alcoólica e hipertensão porta não cirrótica (p. ex., trombose da veia porta). Em contraste, o fluxo porta rapidamente se colateraliza para a derivação em pacientes com cirrose alcoólica.

A modificação da anastomose esplenorrenal distal com ligadura da veia coronária, proposital ou por omissão técnica, resulta em perda precoce do fluxo porta. Mesmo quando todos os maiores vasos colaterais são interrompidos, o fluxo porta pode ser derivado gradualmente através de um circuito colateral pancreático (sifão pancreático). Esse caminho pode ser desencorajado pela dissecção de toda a extensão da veia esplênica do pâncreas (desconexão esplenopancreática), o que resulta em melhor preservação da perfusão hepática porta, especialmente em pacientes com cirrose alcoólica. Entretanto, esta extensão do procedimento torna-o tecnicamente mais desafiador, o que pode ser uma desvantagem significativa em uma

era em que menos anastomoses estão sendo realizadas por causa do aumento do uso de terapia endoscópica, TIPS e transplante hepático.

Seis de sete comparações de estudos controlados da anastomose esplenorrenal com derivações não seletivas incluíram predominantemente pacientes com cirrose alcoólica.[27,31] Nenhum desses estudos demonstrou vantagem de um procedimento no que diz respeito à sobrevida a longo prazo. Três dos estudos acharam uma frequência menor de encefalopatia após a anastomose esplenorrenal distal, enquanto outros estudos não demonstraram diferença na incidência dessa complicação pós-operatória. Contrastando com a sobrevida, a encefalopatia é um critério subjetivo que foi avaliado por uma variedade de métodos nos diferentes estudos. Outro critério importante na comparação de tratamento das varizes é a eficácia com a qual a recidiva de sangramento é prevenida. Em quase todos os estudos, controlados ou não, da anastomose esplenorrenal distal, esse procedimento foi equivalente a derivações não seletivas na prevenção do ressangramento. Principalmente por causa desses resultados inconsistentes dos estudos controlados, não há consenso sobre qual procedimento de derivação seria superior em pacientes com cirrose alcoólica. Pelo fato de a qualidade de vida (taxa de encefalopatia) ter sido significativamente melhor no grupo de anastomose esplenorrenal distal, em três desses estudos, portanto, parece haver uma vantagem da descompressão seletiva das varizes mesmo nessa população.[33]

Muito poucas informações estão disponíveis no que diz respeito à derivação seletiva na cirrose não alcoólica e na hipertensão porta não alcoólica. Pelo fato de a perfusão hepática porta ser mais bem preservada após a anastomose esplenorrenal distal nessas categorias de doença, melhores resultados deveriam ser esperados. Um único estudo controlado em pacientes com esquistossomose (hipertensão porta pré-sinusoidal) demonstrou uma frequência menor de encefalopatia após a anastomose esplenorrenal distal que após a anastomose esplenorrenal convencional (não seletiva).[34] Os vários estudos da universidade de Emory sobre anastomose esplenorrenal distal demonstraram uma sobrevida melhor em pacientes com cirrose não alcoólica que nos pacientes com cirrose alcoólica.[30] Entretanto, esse não é um achado consistente em todos os centros em que a anastomose esplenorrenal distal é realizada.

Vários estudos controlados também compararam a anastomose esplenorrenal distal com a terapia endoscópica crônica.[35] Nesses, a hemorragia recidivante foi mais bem prevenida pela derivação que pela escleroterapia, mas a perfusão hepática foi mantida em uma fração significativamente maior nos pacientes submetidos à escleroterapia. Apesar dessa vantagem hemodinâmica, as taxas de encefalopatia foram similares após ambos os procedimentos. Os dois estudos norte-americanos foram diferentes no que tange ao efeito sobre a sobrevida a longo prazo desses tratamentos. A escleroterapia com resgate cirúrgico para aquele um terço de falência da escleroterapia resultou em sobrevida significativamente maior que na derivação seletiva, em um estudo.[36] Nesse, 85% dos insucessos da escleroterapia poderiam ser recuperados pela operação.

Em contrapartida, um estudo similar, conduzido em uma área dispersamente povoada (planícies e ocidente entre as montanhas), demonstrou uma sobrevida superior após a anastomose esplenorrenal distal.[37] Apenas 31% dos insucessos da escleroterapia podiam ser resgatados pela operação nesse estudo. Os resultados da sobrevida nesses dois estudos sugerem que a terapia endoscópica é um tratamento racional e inicial para os pacientes que sangram de varizes, e que, no reconhecimento da falha, esses pacientes sejam prontamente submetidos à operação ou à TIPS. Entretanto, os pacientes moradores em áreas remotas são salvos menos facilmente por uma operação de derivação quando o tratamento endoscópico falha, e a derivação seletiva pode então ser o tratamento inicial preferível para eles.

Em uma comparação não randomizada com a TIPS, a anastomose esplenorrenal distal teve taxas menores de ressangramento, encefalopatia e trombose da anastomose.[38] A ascite foi menos prevalente após a TIPS. Um ensaio randomizado multicêntrico de comparação entre a TIPS e a derivação esplenorrenal distal para o tratamento eletivo do sangramento de varizes em pacientes cirróticos de risco médio mostrou resultados geralmente equivalentes dos dois procedimentos.[39] As taxas de ressangramento não foram significativamente diferentes entre a derivação esplenorrenal distal (6%) e a TIPS (11%), mas essa representa a taxa mais baixa de ressangramento relatada após TIPS, provavelmente secundária à vigilância meticulosa da permeabilidade da TIPS pelo ultrassom dúplex e pela angiografia. Foi necessária reintervenção frequente nos pacientes com TIPS (82% em comparação com 11% para pacientes com derivação esplenorrenal distal) para atingir esses resultados. Nesse ensaio, a encefalopatia pós-derivação e a sobrevida foram semelhantes após os dois procedimentos.

Derivações Parciais Os objetivos das derivações parciais e seletivas são os mesmos:

1. Descompressão efetiva das varizes.
2. Preservação da perfusão hepática porta.
3. Manutenção de alguma hipertensão porta residual.

As tentativas iniciais de derivação parcial consistiram em uma anastomose veia-veia de pequeno calibre, mas estas geralmente trombosavam ou dilatavam com o tempo, tornando-se, portanto, derivações não seletivas.

Mais recentemente, foi descrita uma interposição portocava de pequeno calibre, usando um enxerto de politetrafluoroetileno, combinado a uma ligadura da veia coronária e certos vasos colaterais (Fig. 53-11). Quando o enxerto protético é de 10 mm ou menos de diâmetro, a perfusão hepática é preservada na maioria dos pacientes, pelo menos durante o intervalo pós-operatório precoce.[40] A experiência recente com esta prótese de pequeno calibre é que menos de 15% das anastomoses trombosaram, e a maioria foi permeada com sucesso por técnicas radiológicas intervencionistas. Um estudo prospectivo randomizado de anastomoses portocava de interposição parciais (8 mm de diâmetro) e não seletiva (16 mm de diâmetro) demonstrou uma frequência menor de encefalopatia, após a derivação parcial, mas a sobrevida foi semelhante após ambos os tipos de derivações.[41] O número de pacientes incluídos nesse estudo, entretanto, foi pequeno, e outros estudos têm de ser realizados para confirmar esse achado. Em outro estudo controlado, na derivação de interposição de pequeno calibre encontrou-se uma taxa menor de insucesso que na TIPS.[42]

Procedimentos Não Derivativos

Os objetivos dos procedimentos não derivativos são tanto a ablação de varizes como, mais comumente, a interrupção extensa de vasos colaterais que ligam o sistema venoso porta de alta pressão às varizes. Uma exceção é a esplenectomia, que é eficiente em hipertensão porta esquerda causada por trombose da veia esplênica.

A operação não derivativa mais simples é a transecção e reanastomose do esôfago distal com um grampeador. Essa operação, que tem sido utilizada de emergência, é quase sempre seguida de recidiva da hemorragia. A operação não derivativa mais eficiente é a desvascularização esofagogástrica extensa associada à transecção esofágica e esplenectomia (Fig. 53-12). O procedimento de Sugiura secciona as veias coronária e paraesofágicas para manter uma via colateral portossistêmica e então desencorajar o ressurgimento de varizes. No Japão, os resultados dessa cirurgia têm sido excelentes, com taxas de res-

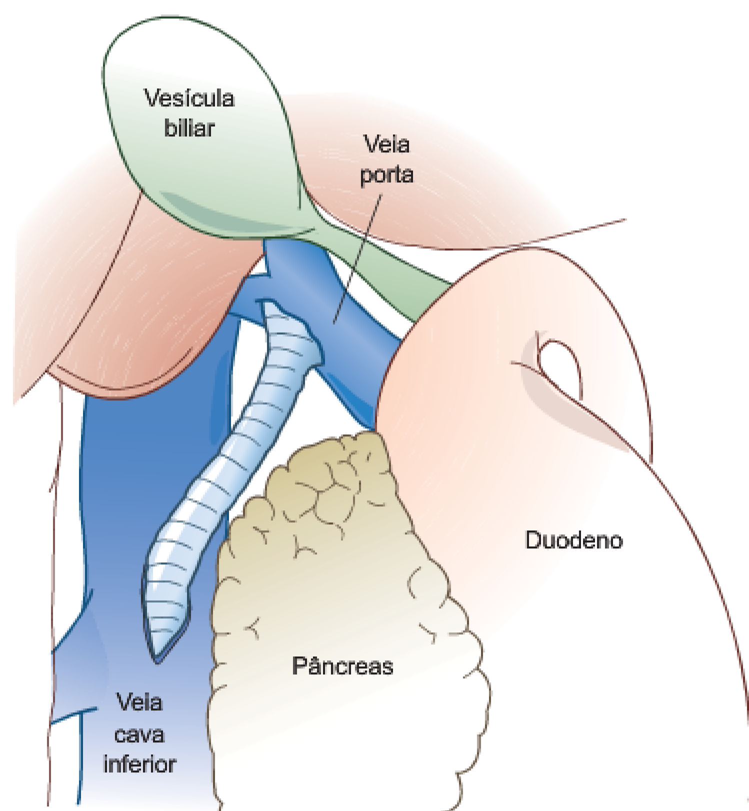


Figura 53-11 Uma derivação portocava de interposição de pequeno diâmetro (8-10 mm) descomprime parcialmente o sistema venoso porta e pode preservar a perfusão porta hepática. (De Sarfeh IJ, Rypins EB, Mason GR: A systematic appraisal of portocaval H-graft diameters. Clinical and hemodynamic perspectives. Ann Surg 204[4]: 356-363, 1986.)

sangramento menores que 10%.[43] Procedimentos de desvascularização extensos, entretanto, têm obtido menos sucesso em pacientes norte-americanos com cirrose alcoólica. O acompanhamento a longo prazo, em estudos americanos, revela taxas de ressangramento de 35% a 55%, que são similares às da experiência com o tratamento endoscópico.[44] Em muitos centros, o procedimento de desvascularização esofagogástrica é utilizado, principalmente, em pacientes não candidatos à derivação, com trombose venosa esplâncnica difusa e em pacientes com trombose de anastomose esplenorrenal distal.

Transplante Hepático

O transplante hepático não é um tratamento para o sangramento de varizes, *per se*, melhor que isso, precisa ser considerado para todos os pacientes que se apresentam com insuficiência hepática em estádio avançado, acompanhada ou não de sangramento. O transplante para pacientes que sangraram secundariamente à hipertensão porta é a única terapia que se dirige à doença hepática subjacente e, em adição, proporciona a descompressão hepática confiável. Em razão de fatores econômicos e de um número limitado de doadores, o transplante hepático não está disponível para todos os pacientes. Adicionalmente, o transplante não está indicado para algumas das causas mais comuns de sangramento de varizes, como esquistossomose (função hepática normal) e alcoolismo ativo (não aceitação).

Há evidências cumulativas de que os pacientes que sangram de varizes com reserva funcional hepática bem compensada (Classe A e B+ de Child) são tratados por estratégias outras que não o transplante inicial.[45,46] O tratamento de primeira linha para esses pacientes deve ser a terapia farmacológica e endoscópica, com a descompressão porta através de uma derivação cirúrgica ou TIPS reservada àqueles que falharam no tratamento de primeira linha e em circunstâncias nas quais a terapia farmacológica ou endoscópica fosse arriscada (p. ex., pacientes com varizes gástricas e aqueles que estão geograficamente distantes de unidades médicas terciárias).

Pacientes com sangramento de varizes candidatos a transplante incluem aqueles com cirrose não alcoólica e os com cirrose alcoólica abstêmios tanto com reserva funcional hepática limitada (Classe B e C de Child) quanto com falta de qualidade de vida secundária à sua doença (p. ex., encefalopatia, fadiga ou dor óssea). Nesses pacientes, a hemorragia aguda deve ser tratada por meio de tratamento endoscópico, e a candidatura do paciente ao transplante hepático deve ser imediatamente firmada. Se o tratamento endoscópico e a farmacoterapia forem ineficazes, a TIPS deve ser inserida como uma pequena ponte de intervalo de tempo para o transplante.

Se não for realizada uma operação de transplante inicialmente (p. ex., derivação cirúrgica ou TIPS), esses pacientes devem ser meticulosamente avaliados com intervalos de seis meses a um ano. O transplante hepático deve ser considerado quando surgirem outras complicações da cirrose ou quando a descompensação funcional hepática estiver evidente, seja clinicamente ou por avaliação cuidadosa de testes quantitativos da função hepática.

Plano Geral de Tratamento

Um algoritmo para o tratamento definitivo da hemorragia por varizes é mostrado na Figura 53-13. Os pacientes são primeiramente agrupados de acordo com a sua candidatura ao transplante. A decisão tem por base vários fatores: etiologia da hipertensão porta, abstinência nos pacientes com cirrose alcoólica, presença ou ausência de outras doenças e idade fisiológica mais que a idade cronológica. Os candidatos ao transplante, tanto com função hepática descompensada quanto com pobre qualidade de vida secundária à sua doença hepática, devem ser submetidos a transplante o quanto antes. A maioria dos candidatos ou não candidatos a transplante futuro deve ser submetida inicialmente a tratamento endoscópico e/ou farmacoterápico, a menos que eles sangrem de varizes gástricas ou de GHP, ou residam em locais remotos e tenham acesso limitado a atendimento de emergência terciário. Os pacientes que vivem em locais distantes e aqueles nos quais a farmacoterapia e a endoscopia falham recebem uma derivação seletiva ou TIPS. Um estudo controlado recente mostrou que, se forem realizadas vigilância cuidadosa da permeabilidade da TIPS e reintervenções frequentes, esses procedimentos são igualmente eficazes. Até que melhorias na tecnologia da TIPS (p. ex., *stents* revestidos) sejam plenamente realizadas, a derivação esplenorrenal distal provavelmente continuará sendo uma solução a longo prazo mais durável e uma alternativa razoável para o insucesso da TIPS.[47] Entretanto, realiza-se mais, comumente, a TIPS, e são poucos os cirurgiões com experiência em operação de derivação. Portanto, é provável que as derivações cirúrgicas venham no futuro a desempenhar um papel menor no tratamento do sangramento de varizes do que atualmente. Pacientes com ascite clinicamente intratável associada a sangramento de varizes são mais adequadamente tratados com a TIPS ou com uma derivação portossistêmica laterolateral. Se a TIPS eventualmente falhar, pode ser realizada uma anastomose laterolateral em pacientes com reserva hepática razoável que não sejam candidatos a transplante. A TIPS está claramente indicada para pacientes com falência ao tratamento endoscópico que podem requerer o transplante em futuro próximo e para pacientes não candidatos a transplante com grande agravamento da função hepática. Futuros candidatos a transplante devem ser monitorizados cuidadosamente para que sejam transplantados em um tempo apropriado antes que tenham risco cirúrgico

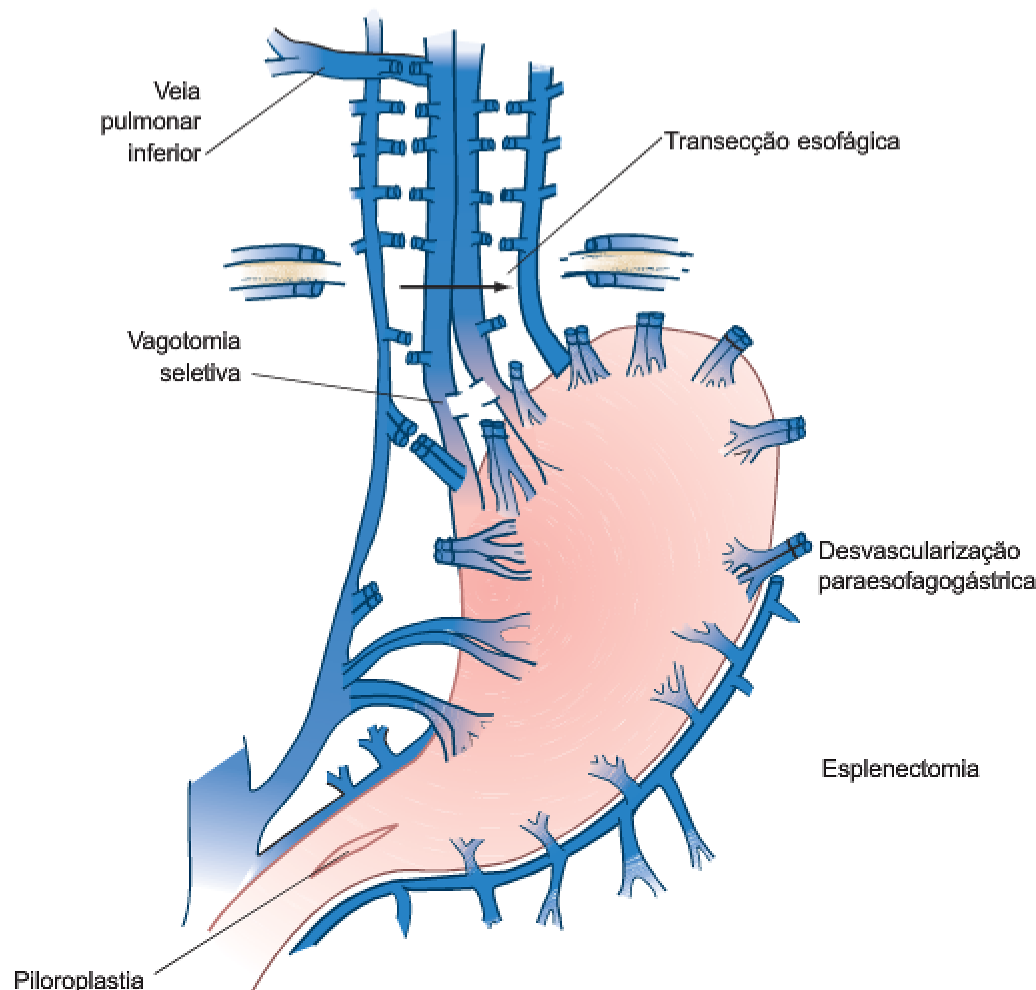


Figura 53-12 **O procedimento de Sugiura combina transecção esofágica, desvascularização esofagogástrica extensa e esplenectomia. Os vasos colaterais paraesofágicos são preservados para evitar nova formação de varizes.** (Modificada de Sugiura M, Futagawa S: Further evaluation of the Sugiura procedure in the treatment of esophageal varices. Arch Surg 112:1317, 1977. Copyright 1977, American Medical Asdsociation.)

incompatível.

O algoritmo de tratamento para o sangramento de varizes mudou consideravelmente desde os anos 1970, época em que a terapia endoscópica, o transplante hepático e a TIPS se tornaram disponíveis para esses pacientes. As operações, exceto o transplante, são agora menos frequentemente necessárias. Os resultados de sobrevida são melhores porque pacientes com alto risco cirúrgico agora são tratados por outras modalidades, e a operação de emergência foi quase totalmente eliminada.[48]

Prevenção da Hemorragia Inicial por Varizes (Tratamento Profilático)

A razão para se tratar os pacientes com varizes antes que eles sangrem é a alta taxa de mortalidade associada ao episódio inicial. Apenas um terço dos pacientes com varizes eventualmente sangra; por isso, a menos que aqueles com potencial de sangramento sejam mais fidedignamente reconhecidos, cerca de dois terços dos pacientes submetidos a tratamento profilático serão tratados sem necessidade.

Os primeiros estudos de profilaxia da hemorragia por varizes compararam a anastomose portocava à terapia medicamentosa convencional. Nesses estudos, a sobrevida de pacientes submetidos à derivação era de fato menor que a daqueles tratados clinicamente da insuficiência hepática acelerada secundária à derivação porta completa.[27] Ainda mais, uma fração significativa de pacientes com derivação desenvolveu encefalopatia pós-anastomose.

O maior impulso à reconsideração da terapia profilática foi o desenvolvimento de tratamentos relativamente não invasivos (terapia endoscópica e farmacoterapia), que poderiam ser associados a uma menor morbidade que os procedimentos cirúrgicos maiores, e o desenvolvimento de melhores métodos para identificar as varizes suscetíveis ao sangramento.[12] O padrão ideal da terapia profilática tornou-se o β-bloqueador não seletivo.[12,27] Essa terapia é oferecida à maioria dos pacientes com varizes moderadas ou grandes e àqueles com varizes pequenas com sinais de cor vermelha. O risco de hemorragia inicial de variz é reduzido significativamente com essa abordagem, e, em alguns ensaios, a sobrevida é prolongada. Contudo, muitos pacientes podem não tolerar o β-bloqueador em função de efeitos colaterais como hipotensão e disfunção sexual. Esses indivíduos são tratados com ligadura endoscópica da variz que, embora mais invasiva que a farmacoterapia, é mais eficaz na prevenção de um episódio inicial de sangramento.[12,49] A TIPS não pode ser indicada para profilaxia.[50]

ASCITE E SÍNDROME HEPATORRENAL

A ascite é frequentemente um indicativo de cirrose avançada e está associada a uma taxa de sobrevida de apenas 50% em 2 a 5 anos.[51] Pacientes com ascite refratária a tratamento clínico, os que desenvolvem peritonite bacteriana espontânea e os que evoluem para síndrome hepatorrenal têm um prognóstico particularmente sombrio.

A ascite da hipertensão porta inicia-se por alterações hemo-

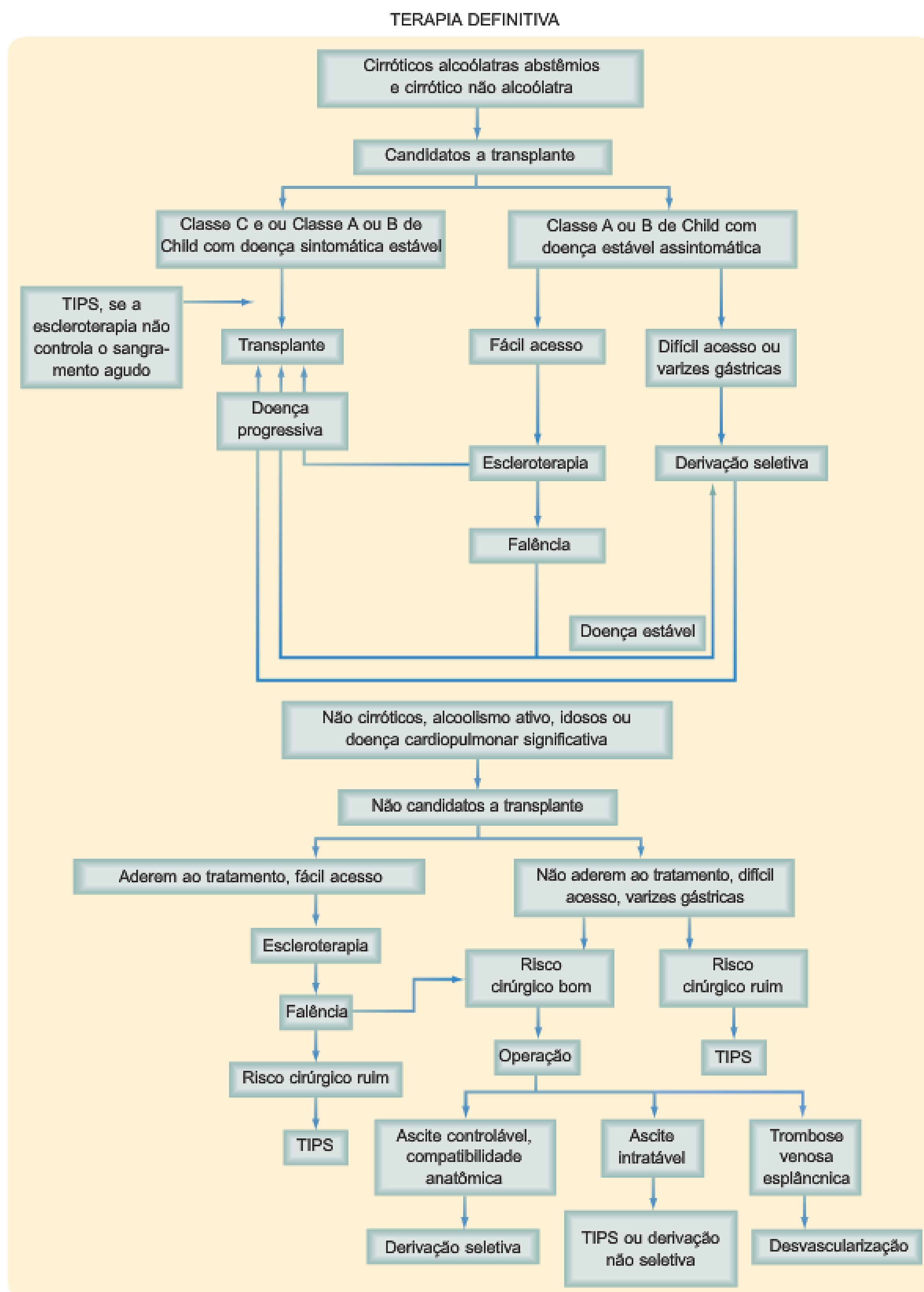


Figura 53-13 **Algoritmo da terapia definitiva para hemorragia de varizes (ver texto). TIPS, derivação portossistêmica transjugular intra-hepática.** (Modificada de Rikkers LF: Portal hypertension. In Levine BA, Copeland E, Howard R, et al [eds]: Current Practice of Surgery, Vol. 3. New York, Churchill Livingstone, 1995.)

dinâmicas hepáticas e esplâncnicas, que causam transudação de fluido para o espaço intersticial. Quando a taxa de formação de fluido para o espaço intersticial excede a capacidade de drenagem linfática, a ascite se acumula. Esse processo fisiopatológico resulta em um déficit de volume intravascular, que inicia mecanismos compensatórios, como a secreção de aldosterona para compensar o volume plasmático. Tanto o fígado quanto o intestino são sítios importantes de formação de ascite, e ascite clinicamente significativa é rara em pacientes com hipertensão porta extra-hepática. A hipoalbuminemia, que com frequência acompanha essa doença hepática crônica avançada, também pode contribuir para a formação de ascite.

Já que a retenção ávida de sódio pelos rins é um dos mecanismos-chave para o desenvolvimento da ascite, um objetivo central do tratamento é atingir um balanço de sódio negativo. Uma pequena percentagem de pacientes com ascite pode ser

efetivamente tratada por meio de restrição dietética de sal e repouso, apenas. Mais comumente, a terapia diurética é necessária e irá resolver essa complicação da hipertensão porta em mais de 90% dos pacientes. Já que o hiperaldosteronismo secundário é um mecanismo patogênico fundamental na formação de ascite, um diurético racional de primeira linha é a espironolactona. Uma combinação de restrição de sódio (2 g/dia) e espironolactona, em uma dose de 100 a 400 mg/dia, resulta em uma diurese efetiva em cerca de dois terços dos pacientes. A furosemida é adicionada ao esquema nesses pacientes que não mantêm diurese apenas com espironolactona. Entretanto, a terapia combinada de diuréticos pode ser associada a complicações significativas, já que pode levar à redução do volume intravascular e, potencialmente, à disfunção renal. Os valores dos eletrólitos séricos, da ureia e da creatinina devem ser seguidos de perto nos pacientes com diuréticos, que devem ser interrompidos se surgir azotemia.

Como uma orientação geral, pacientes com ocorrência recente de ascite, quase imperceptível ao exame físico, devem ser incluídos apenas na restrição de sal. Entretanto, pacientes com ascite mais avançada ou tensa em geral requerem a combinação de restrição de sal e terapia diurética. A dose inicial de espironolactona preferida é de 100 mg/dia, e esta pode ser aumentada a uma dose máxima de 400 mg/dia até que seja alcançada a diurese desejada. Se o tratamento com a espironolactona sozinha é ineficaz, ou resulta em hipercalemia, a furosemida, em uma dose inicial de 40 mg/dia, deve ser adicionada ao esquema. Durante a diurese, o peso corporal deve ser cuidadosamente monitorizado e não permitido que caia mais que 500 g/dia em pacientes com ascite, sem edema periférico. Uma diurese mais agressiva usualmente resulta numa contração do volume intravascular e azotemia.

Cerca de 5% a 10% dos pacientes com ascite são refratários ao tratamento clínico e requerem medidas mais agressivas. Os dois principais tópicos da terapia nesse grupo são a paracentese de grande volume, combinada com a administração intravenosa de albumina e TIPS. Como isso pode ser realizado no paciente ambulatorial e é pouco invasivo, o tratamento inicial geralmente preferido para pacientes com ascite refratária a tratamento clínico é a paracentese de grande volume associada à infusão intravenosa de albumina, numa dose de 6 a 8 g/l de ascite retirada.[51] Após paracentese de grande volume, é menos provável que a ascite recorra em pacientes tratados com espironolactona do que naqueles que não recebem diuréticos. A TIPS é mais eficaz na prevenção de reacúmulo de ascite do que paracentese de grande volume, mas a sobrevida é semelhante após os dois procedimentos.[52] Como nos pacientes tratados com TIPS para sangramento de varizes, as maiores desvantagens dessa terapia são uma taxa ligeiramente alta de encefalopatia e eventual disfunção da TIPS na maioria dos pacientes. A TIPS é usada em pacientes que exigem paracentese frequente para tratamento da ascite e naqueles que são intolerantes a paracentese de grande volume.

Apesar de inicialmente efetiva na maioria dos pacientes, uma derivação peritoniovenosa cirurgicamente colocada raramente é utilizada no tratamento da ascite clinicamente refratária, por causa das suas complicações associadas, como oclusão, infecção e coagulação intravascular disseminada. Adicionalmente, estudos controlados demonstraram que essa operação relativamente simples, que pode ser realizada com anestesia local, não é mais eficiente que o tratamento clínico em prolongar a sobrevida do paciente. Uma derivação porta laterolateral construída cirurgicamente também é eficaz em aliviar a ascite. Entretanto, por causa da morbidade e mortalidade associadas, essas operações não são realizadas com frequência e deveriam ser reservadas apenas para pacientes ascíticos que sangraram de varizes esofagogástricas e naqueles em que a TIPS não está indicada ou falhou.

Pacientes cirróticos com ascite que desenvolvem febre, tensão abdominal e piora da função hepática e/ou renal devem ser submetidos à paracentese diagnóstica, para afastar peritonite bacteriana espontânea. Essa complicação da ascite está associada a uma taxa de mortalidade de aproximadamente 25% por episódio. O diagnóstico é feito através de um fluido ascítico com contagem de leucócitos maior que 250/mm³, ou de uma cultura positiva da ascite. Os microrganismos que mais comumente causam a peritonite bacteriana espontânea são bactérias aeróbias gram-negativas que advêm do intestino através de translocação bacteriana. Antes que os resultados de cultura estejam disponíveis, a terapia antibiótica deve ser iniciada quando se suspeita de peritonite bacteriana espontânea. Um curso de 5 a 10 dias tanto de cefotaxime quanto de uma combinação de amoxicilina e ácido clavulânico demonstrou ser um tratamento eficaz.[53] Já que a peritonite bacteriana espontânea recidiva em mais de 70% dos pacientes, a terapia profilática com norfloxacina oral deve ser iniciada tão logo a terapia intravenosa esteja completa e continuada até que a ascite esteja resolvida.

Outra complicação ameaçadora da hipertensão porta é a síndrome hepatorrenal, que se desenvolve quase exclusivamente em pacientes com ascite tensa e declínio da função hepática. Quando a insuficiência renal é rapidamente progressiva, o prognóstico é pior, com uma sobrevida média de aproximadamente duas semanas. Em outros pacientes, a insuficiência renal se desenvolve mais gradativamente e o prognóstico é um pouco melhor. O único tratamento confiável para a síndrome hepatorrenal é o transplante hepático. Pelo fato de a insuficiência renal ser mais funcional que estrutural, uma vez que a função hepática é melhorada e a hipertensão porta aliviada, os rins melhoram. Um pequeno número de estudos sugeriu que a função renal pode melhorar em pacientes com síndrome hepatorrenal após a inserção de uma TIPS. Entretanto, nesse cenário, a TIPS deve ser reservada como uma ponte para o transplante hepático em um futuro próximo.

ENCEFALOPATIA

A encefalopatia portossistêmica é uma síndrome psiconeurológica que pode ter uma variedade de manifestações, inclusive alterações do nível de consciência, queda intelectual, mudança de personalidade e achados neurológicos, como o *flapping* e asterixe. Apesar de a patogênese dessas alterações não estar clara, elas ocorrem em pacientes tanto com disfunção hepatocelular significativa quanto com derivação portossistêmica. As derivações podem ser congênitas, formadas espontaneamente, secundárias a uma hipertensão porta ou construídas cirúrgica ou percutaneamente (TIPS). A relação mais comum para o desenvolvimento de encefalopatia está em pacientes cirróticos que se submetem a um procedimento de derivação. Derivações não seletivas, como a anastomose portocava e a TIPS, são frequentemente seguidas de encefalopatia (20% a 40% dos pacientes), enquanto essa complicação é menos comum em pacientes que receberam uma derivação seletiva, como a derivação esplenorrenal distal.

A maioria das teorias da patogênese da encefalopatia é fundamentada nas toxinas cerebrais circulantes, que são absorvidas pelo intestino e são derivados do fígado, através da anastomose, ou falham na sua inativação pela capacidade hepática metabólica diminuída. As toxinas cerebrais presumíveis incluem a amônia, mercaptanos e o ácido γ-aminobutírico. A hipótese do falso neurotransmissor, com base na alta taxa de aminoácidos aromáticos de cadeias ramificadas, presentes no sangue de

pacientes com doença hepática crônica, também foi proposta para explicar os distúrbios psiconeurais observados. É quase certo que a síndrome é multifatorial, com a maioria das evidências demonstrando que a amônia é a principal toxina cerebral. Entretanto, a gravidade da encefalopatia não se correlaciona diretamente com o nível de amônia sanguínea.

A encefalopatia se desenvolve espontaneamente em menos de 10% dos pacientes, e essa forma de síndrome é quase inteiramente restrita àqueles pacientes submetidos a um procedimento de derivação. Mais comumente, um ou mais dos seguintes fatores precipitantes induz a síndrome: hemorragia gastrointestinal, diurese excessiva, azotemia, constipação, sedativos, infecção e excesso de proteína alimentar. De fato, quando a encefalopatia se desenvolve em um paciente cirrótico que estava estável, o sangramento gastrointestinal ou a infecção súbita devem ser suspeitados. A maioria dos fatores precipitantes causa aumento da amônia sanguínea.

Fundamental ao tratamento da encefalopatia é identificar e depois eliminar quaisquer fatores precipitantes. A proteína dietética deve ser restringida, infecções devem ser tratadas, todos os sedativos devem ser interrompidos e laxativos intestinais, administrados.

A maioria dos episódios de encefalopatia é de manifestação aguda e se desenvolve em um período de horas a dias. Esses episódios podem se apresentar primeiro como uma mudança súbita da personalidade e distúrbios do sono. Com a progressão da encefalopatia, a desorientação, a fala desarticulada, a confusão e, eventualmente, o coma podem se desenvolver. O tremor de *flapping* está comumente presente e representa uma inabilidade de manter ativamente a postura ou posição. Nem o asterixe nem as manifestações psiconeurais dessa síndrome são específicos de encefalopatia portossistêmica e podem estar presentes em outro tipos de disfunção metabólica, como na insuficiência renal. Quase todos os casos de encefalopatia aguda são induzidos por um ou mais fatores precipitantes, que devem ser identificados e eliminados. A encefalopatia crônica é bem menos frequente que a aguda e em geral ocorre em pacientes tanto com anastomose portossistêmica não seletiva quanto com TIPS.

O tratamento farmacológico da encefalopatia está indicado para pacientes com sintomas crônicos, intermitentes, e para aqueles com distúrbios agudos psiconeurais persistentes, a despeito da eliminação dos fatores precipitantes. As únicas drogas com efetividade comprovada são a neomicina, um antibiótico pobremente absorvido que suprime as bactérias urease-positivas, e a lactulose, um dissacarídeo não absorvível que acidifica o conteúdo colônico e também tem efeito laxativo. O mecanismo de ação de ambas as drogas é um decréscimo na quantidade intestinal de amônia e inibição da sua absorção. Os episódios agudos de encefalopatia podem ser tratados com igual eficácia com neomicina e com lactulose. A neomicina deve ser administrada oralmente, em uma dose de 1,5 g a cada seis horas. No evento agudo, a lactulose deve ser dada em uma dose de 30 g a cada uma ou duas horas, até que o efeito laxativo seja notado. O paciente deve ser mantido com 20 a 30 g de lactulose, duas a quatro vezes ao dia, ou quando necessário, para que os resultados sejam dois episódios evacuatórios diários. Pacientes comatosos podem ser tratados com enema de lactulose. A lactulose é o fator principal da terapia para a encefalopatia crônica, porque o uso a longo prazo da neomicina pode causar nefrotoxicidade ou ototoxicidade em alguns pacientes. A restrição proteica também é um componente do regime terapêutico. O paciente comatoso deve ser tratado inicialmente exclusivamente com suplementos de glicose, como soluções intravenosas. À medida que a encefalopatia abranda, devem ser administrados 0,5 a 1,2 g/kg ao dia de aminoácidos ou proteínas. Quando a dieta oral é introduzida, deve, inicialmente, consistir em 40 a 60 g/dia de proteína, que pode ser gradualmente aumentada até uma dose de manutenção de 60 a 80 g/dia.

Terapias não comprovadas para a encefalopatia incluem a administração enteral ou parenteral de aminoácidos de cadeia ramificada e da droga flumazenil, um antagonista seletivo dos receptores benzodiazepínicos. Nenhum desses tratamentos foi claramente estabelecido em estudos controlados randomizados.

Procedimentos intervencionistas ou operação melhoram a função cerebral em alguns pacientes com encefalopatia pela interrupção de uma anastomose portossistêmica cirúrgica, ou de uma TIPS. Do mesmo modo, em casos isolados, a oclusão de uma grande colateral portossistêmica, como a veia coronária, reverteu a encefalopatia após a anastomose esplenorrenal distal. Apesar de tanto a colectomia total quanto a exclusão colônica resolverem a encefalopatia em alguns pacientes, as altas taxas de morbidade e mortalidade após essas operações, em pacientes com doença hepática descompensada, impediram o seu uso generalizado.

Referências Selecionadas

D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J: The treatment of portal hypertension: A meta-analytic review. Hepatology 22:332-354, 1995.

Desde os anos 1960, foram conduzidos por todo o mundo estudos controlados incontáveis, comparando os vários tratamentos para sangramento de varizes. Esses autores arduamente tabelaram os resultados de todos esses estudos e aplicaram a metanálise, quando apropriado.

Garcia-Tsao G: Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: Variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. Gastroenterology. 120:726-748, 2001.

Essa é uma revisão excelente da fisiopatologia, do diagnóstico e do tratamento das complicações mais graves da hipertensão porta.

Henderson JM, Barnes DS, Geisinger MA: Portal hypertension. Curr Probl Surg 35:379-452, 1998.

Essa é uma ótima e completa monografia sobre a fisiopatologia, o diagnóstico e o tratamento das complicações da hipertensão porta. A especialidade dos autores representa as disciplinas de cirurgia, gastroenterologia e radiologia intervencionista.

Henderson JM, Boyer TD, Kutner Mh, et al: Distal splenorenal shunt versus transjugular intrahepatic portal systermic shunt for variceal bleeding: A randomized trial. Gastroenterology 130:1643-51, 2006.

Esse é um ensaio controlado randomizado multi-institucional que avalia a eficácia relativa da derivação esplenorrenal distal e da TIPS para o controle a longo prazo do sangramento de varizes em classes A e B de Child. Esses dois tratamentos foram considerados equivalentes, exceto pela necessidade de múltiplas reintervenções em pacientes TIPS.

Rikkers LF: The changing spectrum of treatment for variceal bleeding. Ann Surg 228:536-546, 1998.

Estudo de 263 pacientes submetidos a uma variedade de operações para sangramento de varizes de 1978 a 1996. São analisadas quatro épocas, separadas pelo tempo em que o tratamento endoscópico, o transplante hepático e a TIPS foram introduzidos. O autor conclui que essas inovações diminuíram a necessidade de uma melhora nos resultados da operação para hipertensão porta, a qual ainda é indicada para um grupo selecionado de pacientes.

Sandhu BS, Sanyal AJ: Management6 of ascites in cirrhosis. Clin Liver Dis 9:715-732, 2005.

Revisão prática, excelente e abrangente do tratamento de ascite em

pacientes com cirrose.

Wright AS, Rikkers LF: Current management of portal hypertension. J Gastrointest Surg 9:992-1005, 2005.

Revisão concisa e bastante abrangente do tratamento de pacientes com sangramento de varizes. O tratamento do paciente com sangramento agudo, bem como a prevenção de ressangramento são discutidos em detalhes. Está incluída uma lista atualizada de referências.

Referências

1. Chen TS, Chen PS: Understanding the Liver: A History. Westport, CT, Greenwood, 1984.
2. Biernat J, Pawlik WW, Sendor R, et al: Role of afferent nerves and sensory peptides in the mediation of hepatic artery buffer response. J Physiol Pharmacol 56:133-145, 2005.
3. Laleman W, Van Landeghem L, Wilmer A, et al: Portal hypertension: From pathophysiology to clinical practice. Liver Int 25:1079-1090, 2005.
4. Bressler B, Pinto R, El Ashry D, et al: Which patients with primary biliary cirrhosis or primary sclerosing cholangitis should undergo endoscopic screening for oesophageal varices detection? Gut 54:407-410, 2005.
5. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al: Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg 60:646-649, 1973.
6. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al: A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology 33:464-470, 2001.
7. Sheth S, Horton KM, Fishman EK: Vascular sequelae of cirrhosis: Evaluation with dual-phase helical CT. Abdom Imaging 27:720-727, 2002.
8. Li FH, Hao J, Xia JG, et al: Hemodynamic analysis of esophageal varices in patients with liver cirrhosis using color Doppler ultrasound. World J Gastroenterol 11:4510-4515, 2005.
9. Rondonotti E, Villa F, Signorelli C, et al: Portal hypertensive enteropathy. Gastrointest Endosc Clin N Am 16:277-286, 2006.
10. Smith JL, Graham DY: Variceal hemorrhage: A critical evaluation of survival analysis. Gastroenterology 82:968-973, 1982.
11. Garcia-Tsao: Portal hypertension. Curr Opin Gastroenterol 22:254-262, 2006.
12. deFranchis R: Evolving consensus in portal hypertension: Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. J Hepatol 43:167-176, 2005.
13. Hahn M, Massen O, Nenki M, et al: De ecksche fistel zwischen der unteren hohlvene and der pfortaden und folgen fur den organismus. Arch Exp Pathol Pharmakol 32:162, 1893.
14. Tan PC, Hou MC, Lin HC, et al: A randomized trial of endoscopic treatment of acute gastric variceal hemorrhage: N-butyl-2-cyanoacrylate injection versus band ligation. Hepatology 43:690-697, 2006.
15. Bernard B, Nguyen KE, Opolon P, et al: Antibiotic prophylaxis (ABP) for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding (GB): A meta-analysis. Hepatology 29:1655-1661, 1999.
16. Escorsell A, Bordas JM, Ruiz del Arbol L, et al: Randomized controlled trial of sclerotherapy versus somatostatin infusion in the prevention of early rebleeding following acute variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. J Hepatol 29:779-788, 1998.
17. Villanueva C, Ortiz J, Sabat M, et al: Somatostatin alone or combined with emergency sclerotherapy in the treatment of acute esophageal variceal bleeding: a prospective randomized trial. Hepatology 30:384-389, 1999.
18. De Franchis R, Primignani M: Endoscopic treatments for portal hypertension. Semin Liver Dis 19:439-455, 1999.
19. Vangeli M, Patch D, Burroughs AK: Salvage TIPS for uncontrolled variceal bleeding. J Hepatol 37:703-704, 2003.
20. Orloff MJ, Orloff MS, Orloff SL, et al: Three decades of experience with emergency portacaval shunt for acutely bleeding esophageal varices in 400 unselected patients with cirrhosis of the liver. J Am Coll Surg 180:257-272, 1995.
21. Lebrec D, Poynard T, Bernuau J, et al: A randomized controlled study of propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: A final report. Hepatology 4:355-358, 1984.
22. Bernard B, Lebrec D, Mathurin P, et al: Beta-adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. Hepatology 25:63-70, 1997.
23. Villanueva C, Miñana J, Ortiz J, et al: Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding. N Engl J Med 345:647-655, 2001.
24. Gournay J, Masliah C, Martin T, et al: Isosorbide mononitrate and propranolol compared with propranolol alone for the prevention of variceal rebleeding. Hepatology 31:1239-1245, 2000.
25. Laine L, Cook D: Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding: A meta-analysis. Ann Intern Med 123:280-287, 1995.
26. de la Pena J, Brullet E, Sanchez-Hernandez E, et al: Variceal ligation plus nadolol compared with ligation for prophylaxis of variceal rebleeding: A multicenter trial. Hepatology 41:572-578, 2005.
27. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J: The treatment of portal hypertension: A meta-analytic review. Hepatology 22:332-354, 1995.
28. Papatheodoridis GV, Goulis J, Leandro G, et al: Transjugular intrahepatic portasystemic shunt compared with endoscopic treatment for prevention of variceal rebleeding: A meta-analysis. Hepatology 30:612-622, 1999.
29. Inokuchi K, Beppu K, Koyanagi N, et al: Fifteen years' experience with left gastric–venous caval shunt for esophageal varices. World J Surg 8:716-721, 1984.
30. Henderson JM: Role of distal splenorenal shunt for long-term management of variceal bleeding [review]. World J Surg 18:205-210, 1994.
31. Jin GL, Rikkers LF: Selective variceal decompression: Current status [review]. HPB Surg 5:1-15, 1991.
32. Henderson JM, Millikan WJJ, Wright-Bacon L, et al: Hemodynamic differences between alcoholic and nonalcoholic cirrhotics following distal splenorenal shunt: Effect on survival? Ann Surg 198:325-334, 1983.
33. Rikkers LF: Is the distal splenorenal shunt better? Hepatology 8:1705-1707, 1988.
34. da Silva LC, Strauss E, Gayotto LC, et al: A randomized trial for the study of the elective surgical treatment of portal hypertension in mansonic schistosomiasis. Ann Surg 204:148-153, 1986.
35. Spina GP, Henderson JM, Rikkers LF, et al: Distal spleno-renal shunt versus endoscopic sclerotherapy in the prevention of variceal rebleeding: A meta-analysis of 4 randomized clinical trials. J Hepatol 16:338-345, 1992.
36. Henderson JM, Kutner MH, Millikan WJJ, et al: Endoscopic variceal sclerosis compared with distal splenorenal shunt to prevent recurrent variceal bleeding in cirrhosis: A prospective, randomized trial. Ann Intern Med 112:262-269, 1990.
37. Rikkers LF, Jin G, Burnett DA, et al: Shunt surgery versus endoscopic sclerotherapy for variceal hemorrhage: Late results of a randomized trial. Am J Surg 165:27-32, 1993.
38. Khaitiyar JS, Luthra SK, Prasad N, et al: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus distal splenorenal shunt: A comparative study. Hepatogastroenterology 47:492-497, 2000.
39. Henderson JM, Boyer TD, Kutner MH, et al: Distal splenorenal shunt versus transjugular intrahepatic portal systemic shunt for variceal bleeding: A randomized trial. Gastroenterology 130:1643-1651, 2006.
40. Collins JC, Rypins EB, Sarfeh IJ: Narrow-diameter portacaval

shunts for management of variceal bleeding [review]. World J Surg 18:211-215, 1994.
41. Sarfeh IJ, Rypins EB: Partial versus total portacaval shunt in alcoholic cirrhosis: Results of a prospective, randomized clinical trial. Ann Surg 219:353-361, 1994.
42. Rosemurgy AS, Serafini FM, Zweibel BR, et al: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt vs. small-diameter prosthetic H-graft portacaval shunt: extended follow-up of an expanded randomized prospective trial. J Gastrointest Surg 4:589-597, 2000.
43. Idezuki Y, Kokudo N, Sanjo K, et al: Sugiura procedure for management of variceal bleeding in Japan. World J Surg 18:216-221, 1994.
44. Jin G, Rikkers LF: Transabdominal esophagogastric devascularization as treatment for variceal hemorrhage. Surgery 120:641-647, 1996.
45. Henderson JM: The role of portosystemic shunts for variceal bleeding in the liver transplantation era. Arch Surg 129:886, 1994.
46. Rikkers LF, Jin G, Langnas AN, et al: Shunt surgery during the era of liver transplantation. Ann Surg 226:51-57, 1997.
47. Elwood DR, Pomposelli JJ, Pomfret EA, et al: Distal splenorenal shunt: Preferred treatment for recurrent variceal hemorrhage in the patient with well-compensated cirrhosis. Arch Surg 141:385-388, 2006.
48. Rikkers LF: The changing spectrum of treatment for variceal bleeding. Ann Surg 228:536-546, 1998.
49. Khuroo MS, Khuroo NS, Farahat KLC, et al: Meta-analysis: Endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding. Aliment Pharmacol Ther 21:347-361, 2005.
50. Boyer TD, Haskal ZJ: AASLD practice guideline: The role of transjugular intrahepatic portasystemic shunt in the management of portal hypertension. Hepatology 41:386-400, 2005.
51. Sandhu BS, Sanyal AJ: Management of ascites in cirrhosis. Clin Liver Dis 9:715-732, 2005.
52. D'Amico G, Luca A, Morabito A, et al: Uncovered transjugular intrahepatic portasystemic shunt for refractory ascites: A meta-analysis. Gastroenterology 129:1282-1293, 2005.
53. Ricart R, Soriano G, Novella M, et al: Amoxicillin-clavulanic acid versus cefotaxime in the therapy of bacterial infections in cirrhotic patients. J Hepatol 32:596-602, 2000.

54 CAPÍTULO

Vias Biliares

Ravi S. Chari, MD e Shimul A. Shah, MD

Embora os sinais e sintomas da presença de cálculos biliares e obstrução biliar extra-hepática sejam conhecidos há séculos, o tratamento cirúrgico dos distúrbios das vias biliares só evoluiu recentemente. Avanços nas técnicas de anestesia, melhor compreensão da anatomia e fisiologia biliar e melhoria da técnica cirúrgica permitiram aos cirurgiões lidar com distúrbios biliares benignos e malignos com maior sucesso e frequência nos últimos 10 anos.

Credita-se a primeira operação das vias biliares a John Stough Bobb, de Indianápolis, em 1867. Ele realizou exploração cirúrgica de uma mulher de 32 anos de idade com uma grande massa abdominal e descobriu tratar-se de hidropisia maciça da vesícula biliar. Bobb realizou uma colecistotomia, removeu os cálculos biliares e suturou a vesícula. Em 1882, Carl Langenbuch, de Berlin, realizou a primeira colecistectomia em um paciente com cólica biliar. Este sobreviveu à operação e recebeu alta do hospital 8 semanas após a cirurgia. Nova revolução no tratamento da doença calculosa da vesícula ocorreu mais de 100 anos depois, em 1986, quando Mühe realizou a primeira colecistectomia laparoscópica.

Desde o século XIX, o tratamento cirúrgico da obstrução biliar extra-hepática também evoluiu rapidamente. A primeira anastomose bilioentérica foi realizada por Alexander von Winiwarter em Liège, em 1880, em um paciente com obstrução do colédoco decorrente de colecodolitíase que foi submetido a colecistocolostomia. Monastryski realizou a primeira derivação biliar paliativa para obstrução maligna em 1887. A coledocotomia com extração de cálculo foi realizada pela primeira vez em 1889. Entretanto, a alta mortalidade associada a esse procedimento levou ao uso da colecistojejunostomia para obstrução biliar. Ela foi popularizada por Ludwig Courvoisier, que relatou seus primeiros 10 casos em 1890, com uma mortalidade operatória de 20%. A coledocoduodenostomia foi tentada inicialmente por Oskar Sprengel na Alemanha, em 1891, para um cálculo impactado no colédoco e, após ressecção de um câncer periampular, em 1898, por William Stewart Halsted. O uso de uma alça jejunal em Y de Roux para criar uma hepaticojejunostomia como na atualidade foi relatado pela primeira vez por Robert Dahl, de Estocolmo, em 1909.

Avanços em uma variedade de modalidades diagnósticas e terapêuticas foram feitos no século XX e têm aprimorado o tratamento dos pacientes com doença das vias biliares. O diagnóstico de colecitíase melhorou consideravelmente com o desenvolvimento da colecistografia oral por Graham e Cole, em 1924. Na década de 1950 foram desenvolvidas a colecintografia e a colangiografia endoscópica e transepática, permitindo o estudo radiológico não operatório das vias biliares. Mais recentemente, a ultrassonografia, a tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética (RM) e a laparoscopia melhoraram muito a capacidade de obter imagem das vias biliares. O estudo detalhado do fígado e vias biliares obtido pela TC e colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) possibilita ao cirurgião abordar casos operatórios com uma clara compreensão da anatomia e relações anatômicas entre as estruturas no hilo hepático.

ANATOMIA

Vias Biliares Extra-hepáticas

As vias biliares extra-hepáticas consistem na confluência dos ductos hepáticos esquerdo e direito, no ducto hepático comum, no colédoco, no ducto cístico e vesícula biliar (Fig. 54-1). O ducto hepático esquerdo é formado pelos ductos que drenam os segmentos II, III e IV do fígado, cursa horizontalmente ao longo da base do segmento IV e tem comprimento extra-hepático de cerca de 2 cm. O ducto hepático direito é formado pelos ductos hepáticos posterior direito (segmentos IV e VII) e anterior direito (segmentos V e VIII) e tem comprimento extra-hepático mais curto. A bifurcação do ducto hepático geralmente é extra-hepática e anterior à bifurcação da veia porta. A confluência biliar é separada da face posterior do lobo caudado (segmento I) do fígado pela placa hilar, que consiste em uma fusão de tecido conjuntivo envolvendo as estruturas biliar e vascular dentro da *cápsula de Glisson* (Fig. 54-2). O

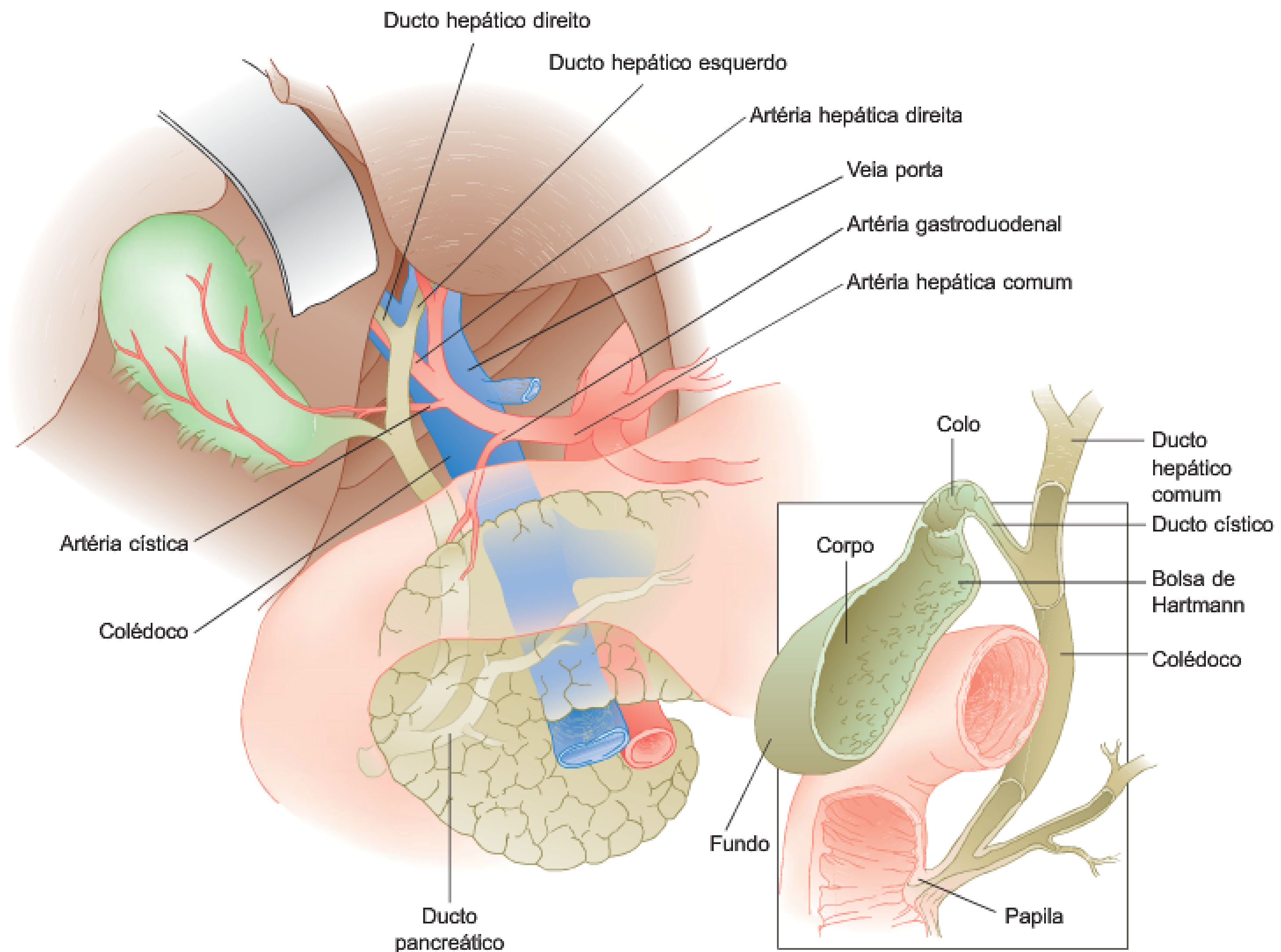


Figura 54-1 Anatomia do sistema biliar e sua relação com as estruturas circundantes.

ducto hepático comum localiza-se ântero-lateralmente à artéria hepática e veia porta no ligamento hepatoduodenal e une-se ao ducto cístico, formando o colédoco. O colédoco estende-se da junção entre o ducto cístico e o ducto hepático comum até a papila de Vater, onde se esvazia no duodeno. O colédoco varia de 5 a 9 cm de comprimento, dependendo de sua junção com o ducto cístico, e é dividido em três segmentos: supraduodenal, retroduodenal e intrapancreático. O colédoco distal e o ducto pancreático podem se unir fora da parede duodenal para formar um longo canal comum, ou esta união ocorre dentro da parede duodenal, para formar um canal comum pequeno, ou ainda podem entrar no duodeno através de dois óstios distintos.

A vesícula biliar é um reservatório em forma de pera em continuidade com os ductos hepático e colédoco através do ducto cístico. Seu comprimento oscila de 7 a 10 cm, e seu diâmetro 3 a 5 cm e sua capacidade de 30 a 60 mL. A vesícula biliar localiza-se na superfície inferior do fígado parcialmente envolvida em uma camada de peritônio. É anatomicamente dividida em fundo, corpo, infundíbulo e colo, o qual se esvazia no ducto cístico. Tanto o colo da vesícula biliar como o ducto cístico contêm pregas de mucosa orientadas espiralmente conhecidas como as *valvas de Heister*. As valvas tentam impedir a passagem de cálculos biliares, distensão excessiva ou colabamento do ducto cístico, diante de variações na pressão ductal. O ducto cístico varia de 1 a 5 cm de comprimento e de 3 a 7 mm de diâmetro; em geral, sua junção ao ducto hepático

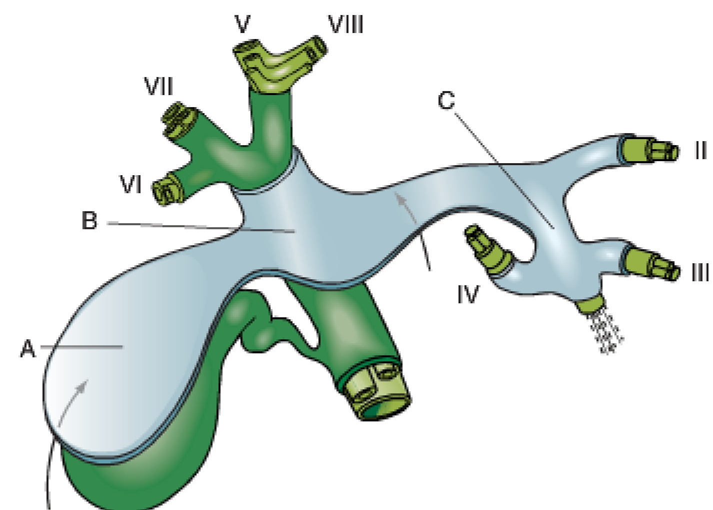


Figura 54-2 **Anatomia da placa hilar. Observe a placa cística (A) acima da vesícula biliar, a placa hilar (B) acima da confluência biliar, e a placa umbilical (C) acima da porção umbilical da veia porta. As setas curvas grandes indicam o plano de dissecção da placa cística durante colecistectomia e da placa hilar na base do segmento IV durante abordagens do ducto hepático esquerdo.** (De Blumgart LH, Hann LE: Surgical and radiological anatomy of the liver and biliary tract. In Blumgart LH, Fong Y [ed]: Surgery of the Liver anda Biliary Tract. New York, WB Saunders, 200, pp 13-14.)

comum ocorre em um ângulo agudo. Pequenas veias e linfáticos correm entre o leito e a parede da vesícula biliar, conectando a drenagem linfática e venosa do fígado e da vesícula biliar. Essas conexões são a causa direta da disseminação inflamatória e carcinomatosa proveniente da vesícula biliar para o fígado.

São comuns variações anatômicas nos ductos cístico e hepático. Variações frequentes na anatomia ductal do fígado são mostradas na Figura 54-3. A drenagem do lobo caudado (segmento I) não é mostrada, mas pode ocorrer diretamente para o colédoco, ducto hepático direito ou ducto hepático esquerdo. Variações do ducto hepático esquerdo são mais infrequentes que aquelas do ducto hepático direito. O ducto cístico, geralmente se une ao colédoco em um ângulo agudo, mas pode posicionar-se em paralelo ao ducto hepático comum por uma distância variável antes de unir-se a ele, ou pode, ainda, unir-se ao ducto hepático direito ou a um ducto hepático direito segmentar. Um ducto hepático acessório ou ducto colecistoepático (*ducto de Luschka*) também pode entrar na vesícula biliar através de seu leito e, se encontrado durante uma colecistectomia, deve ser ligado para evitar fístula biliar.

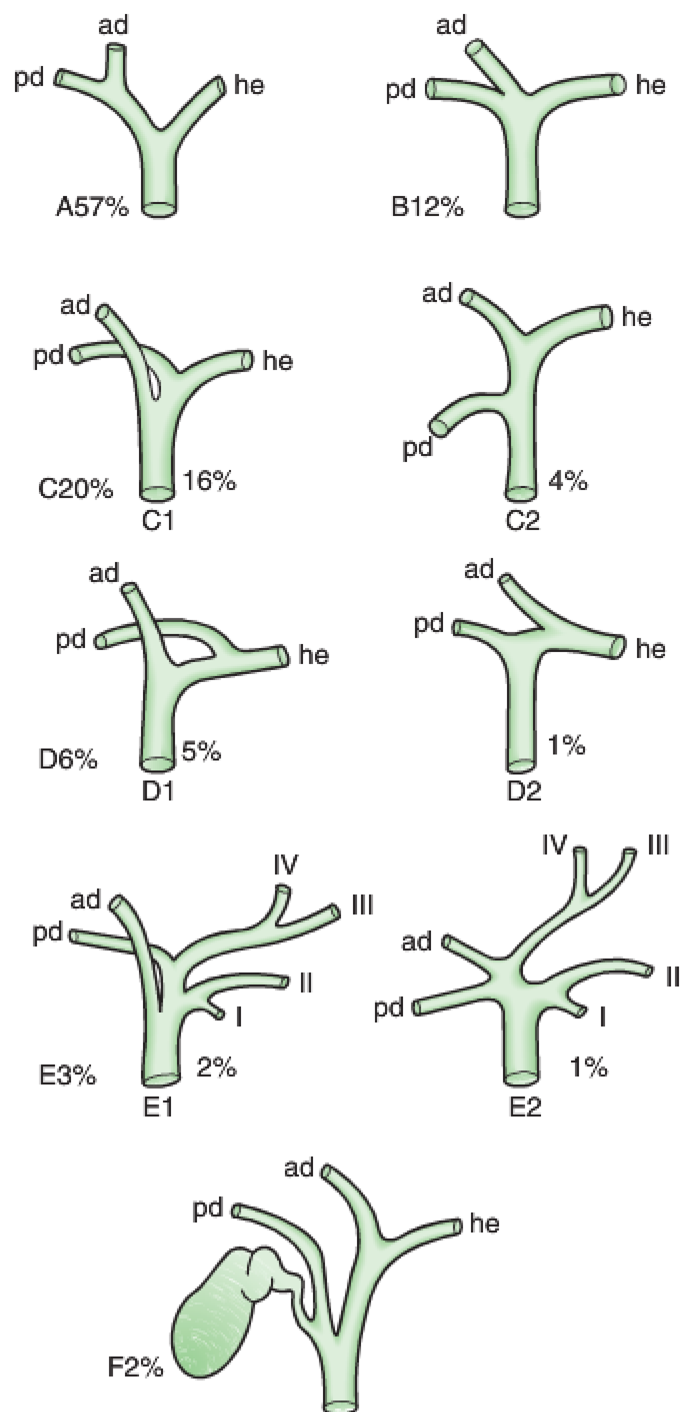


Figura 54-3 Variações na confluência dos ductos hepáticos esquerdo e direito. **A,** Anatomia típica da confluência. **B,** Trifurcação dos ductos hepáticos esquerdo, anterior direito e posterior direito. **C,** Drenagem aberrante do ducto hepático anterior direito (C1) ou posterior (C2) para o ducto hepático comum. **D-F,** Variações menos comuns na anatomia do ducto hepático. ad, ducto setorial anterior direito; pd, ducto setorial posterior direito; he, ducto hepático esquerdo. (De Smadja C, Blumgart L: The biliary tract and the anatomy of biliary exposure. In Blumgart L [ed]: Surgery of the Liver and Biliary Tract. New York, Churchill Livingstone, 1994, pp 11-24.)

As anormalidades da vesícula biliar são muito menos frequentes que variações na anatomia ductal. Há relatos de agenesia da vesícula biliar (~200 casos) e duplicação da vesícula biliar (duas vesículas separadas, cada uma com seu próprio ducto cístico) ocorrendo em um a cada 4.000 nascimentos.

Anatomia Vascular

O suprimento sanguíneo para a árvore biliar extra-hepática origina-se (1) distalmente das artérias gastroduodenal, retroduodenal e pancreatoduodenal póstero-superior e (2) proximalmente às artérias hepática direita e cística. Essas artérias suprem os colédoco e ducto hepático comum através de ramos que correm paralelos ao ducto nas posições de 3 e 9 horas. A árvore biliar extra-hepática é vulnerável a lesão isquêmica. Para evitar interrupção do frágil suprimento sanguíneo inconstante para o ducto, é importante não desnudar o tecido conectivo de revestimento em torno dele durante sua dissecção e isolamento. A isquemia do ducto biliar não será prontamente evidente no momento da dissecção, mas pode resultar em estenose biliar ou deiscência no período pós-operatório.

A vesícula biliar é suprida por uma artéria cística única, mas em 12% dos casos pode existir uma artéria cística dupla (anterior e posterior). A origem e o curso da artéria cística são altamente variáveis, sendo uma das mais variáveis no corpo. A artéria cística pode originar-se das artérias hepática esquerda, hepática comum, gastroduodenal ou mesentérica superior. A artéria cística divide-se em ramos superficial e profundo antes de entrar na vesícula biliar. Em geral, ela localiza-se superiormente ao ducto cístico e posteriormente ao ducto hepático comum, mas seu curso varia de acordo com sua origem. O ducto hepático comum, o fígado e o ducto cístico definem os limites do *triângulo de Calot* (Fig. 54-4). Localizadas no interior desse triângulo estão estruturas importantes: a artéria cística, a artéria hepática direita e o linfonodo do ducto cístico. O linfonodo de Calot é a via principal de drenagem linfática da vesícula biliar e é, portanto, comumente envolvido em doenças inflamatórias ou neoplásicas da vesícula.

FISIOLOGIA

Ductos Biliares

Os ductos biliares, a vesícula biliar e o esfíncter de Oddi modificam, armazenam e regulam o fluxo de bile. O fígado produz cerca de 500 a 1.000 mL de bile por dia e a excreta nos canalículos biliares. Durante sua passagem pelos dúctulos biliares e ducto hepático, a bile canalicular é modificada pela absorção e secreção de eletrólitos e água. A secreção de bile é responsiva a estímulos neurogênicos, humorais e químicos. O estímulo vagal aumenta a secreção de bile, enquanto o estímulo do nervo esplâncnico resulta em fluxo de bile reduzido. Um hormônio gastrointestinal, chamado secretina, aumenta o fluxo de bile através da secreção ativa de um líquido rico em cloreto, pelos

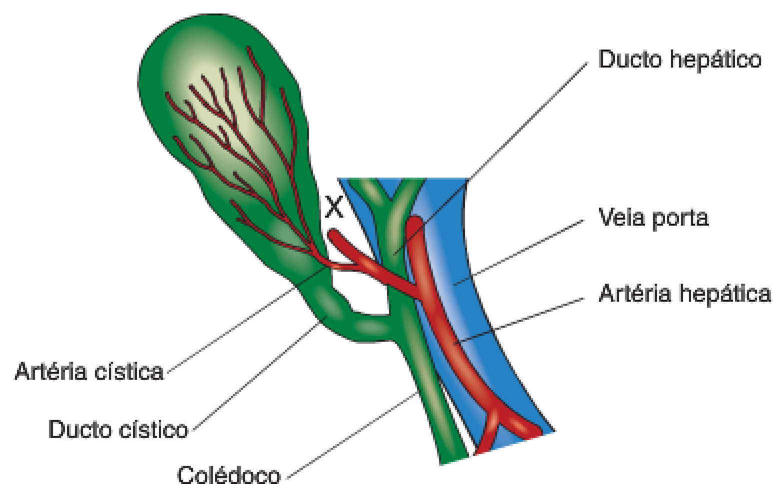


Figura 54-4 **O triângulo de Calot é limitado pelo ducto cístico, ducto hepático comum e borda inferior do fígado.** (De Gilchrist BF, Trunkey DD, Biliary Tract Trauma. In Zuidema GD [ed]: Shackelford's cirurgy of the alimentary tract. 3rd ed. WB Saunders, Philadelphia, 1991, pp 257.)

ductos e dúctulos biliares. A liberação de secretina é estimulada pelo ácido clorídrico, proteínas e ácidos graxos no duodeno. A secreção ductular de bile também é estimulada por colecistocinina (CCK), gastrina e outros hormônios. O epitélio ductal é capaz de absorver água e eletrólitos, conferindo importância no armazenamento de bile, em períodos de jejum em pacientes colecistectomizados.

A bile é composta de água, eletrólitos, sais biliares, proteínas, lipídeos e pigmentos biliares. Sódio, potássio, cálcio e cloro possuem a mesma concentração na bile, no plasma e no líquido extracelular. Os sais biliares primários, colato e quenodesoxicolato, são sintetizados no fígado a partir do colesterol, e depois conjugados com taurina ou glicina, funcionando como ânions (ácidos biliares) que são equilibrados pelo sódio. Os sais biliares são excretados na bile pelo hepatócito e auxiliam na digestão e absorção de gorduras no intestino. Cerca de 95% do conteúdo de ácido biliar é reabsorvido e retorna através do sistema venoso porta ao fígado, mecanismo conhecido como *circulação entero-hepática* (Fig. 54-5). Os 5% restantes são excretados nas fezes.

O colesterol e fosfolipídios sintetizados no fígado são os principais lipídeos encontrados na bile. A síntese de fosfolipídeo e colesterol pelo fígado é parcialmente regulada pelos ácidos biliares. A coloração da bile é consequente à presença do pigmento bilirrubina diglicoronídeo, que é o produto metabólico da decomposição de hemoglobina e está presente na bile em concentrações 100 vezes maiores que no plasma. Uma vez no intestino, as bactérias a convertem em urobilinogênio, tendo uma pequena fração absorvida e secretada na bile.

Vesícula Biliar

A vesícula biliar concentra e armazena bile hepática durante o estado de jejum e libera bile para o duodeno em resposta a uma refeição. Como a capacidade usual da vesícula biliar é de apenas 30 a 60 mL, sua notável capacidade absortiva é responsável pelo armazenamento de grande parte dos 600 mL de bile produzidos a cada dia. A mucosa da vesícula biliar tem a maior capacidade absortiva por unidade de área que qualquer outra

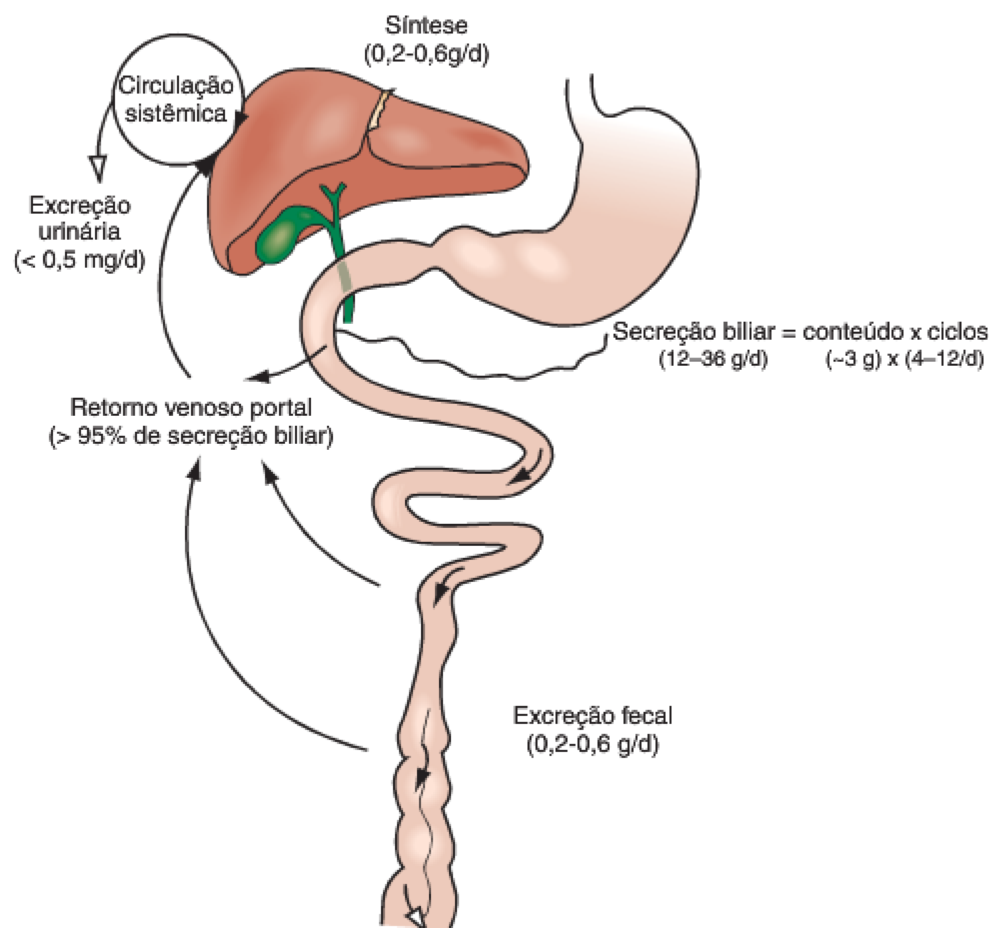


Figura 54-5 **Circulação entero-hepática.** (De Arias IM, Popper H, Jakoby WB, et al: The liver: Biology and pathobiology. Philadelphia: Raven Press, 1988, p 576.)

estrutura no corpo. A bile é geralmente concentrada cinco a 10 vezes pela absorção de água e eletrólitos, provocando uma alteração acentuada em sua composição.

O transporte ativo de NaCl pelo epitélio vesicular é a força motriz para a concentração de bile. A água é passivamente absorvida em resposta à força osmótica gerada pela absorção de solutos. A concentração de bile pode afetar a solubilidade de dois importantes componentes dos cálculos biliares: cálcio e colesterol. Embora sua mucosa absorva cálcio, esse processo não é tão eficiente como para o sódio e água, levando ao aumento na concentração de cálcio. Conforme a bile torna-se concentrada, diversas alterações ocorrem na sua capacidade de solubilizar o colesterol. A solubilidade na fração micelar é aumentada, mas a estabilidade das vesículas fosfolipídeo-colesterol é muito reduzida. Como a precipitação de cristais de colesterol ocorre preferencialmente por mecanismos vesiculares, em vez de micelares, o efeito final da concentração de bile é a maior tendência para nucleação de colesterol.

As células epiteliais da vesícula biliar secretam pelo menos dois importantes produtos em sua luz: glicoproteínas e íons hidrogênio. A secreção de glicoproteína mucoide ocorre primariamente a partir das glândulas do colo vesicular e do ducto cístico. Acredita-se que o gel de mucina resultante constitua parte importante da camada não incitada (barreira resistente à difusão) que separa a membrana celular da vesícula biliar da bile luminal. Essa barreira de muco pode ser muito importante na proteção do epitélio da vesícula biliar do forte efeito detergente dos sais biliares altamente concentrados no seu lúmen. Entretanto, evidência considerável também sugere que as glicoproteínas de mucina desempenham um papel como agentes pronucleantes da cristalização do colesterol. O transporte de íons hidrogênio pelo epitélio vesicular causa uma redução no pH da bile da vesícula biliar por um mecanismo de troca de sódio. A acidificação da bile promove solubilidade do cálcio, evitando assim sua precipitação como sais de cálcio. O processo de acidificação normal da vesícula biliar reduz o pH da bile oriunda do fígado de 7,5 a 7,8 para 7,1 a 7,3.

A vesícula biliar é preenchida com a contínua produção de bile pelo fígado contra a força de um esfíncter de Oddi contraído. Conforme a pressão no colédoco excede a no interior da luz da vesícula biliar, a bile oriunda do fígado entra na vesícula biliar por fluxo retrógrado pelo ducto cístico, onde é rapidamente concentrada. Os períodos de enchimento são marcados por breves episódios de esvaziamento parcial (~10%-15% de seu volume) da bile concentrada na vesícula biliar que são coordenados com a passagem através do duodeno da fase III do complexo mioelétrico de migração (CMM).

Após uma refeição, a vesícula biliar se contrai em resposta a uma fase de atividade cefálica mediada pelo vago e à liberação de CCK, o principal regulador da função da vesícula biliar. Nos 60 a 120 minutos seguintes, cerca de 50% a 70% da bile da vesícula biliar esvaziam-se estavelmente no trato intestinal. A liberação de CCK no intestino delgado proximal, especialmente nas células epiteliais duodenais, é estimulada por gordura intraluminal, aminoácidos e ácido gástrico e é inibida por bile. Além de estimular as contrações da vesícula, a CCK também atua inibindo o tônus motor normal do esfíncter de Oddi. O reenchimento da vesícula biliar ocorre então gradualmente nos 60 a 90 minutos seguintes.

Esfíncter de Oddi

O esfíncter de Oddi é uma estrutura complexa que é funcionalmente independente da musculatura duodenal. Ele cria uma zona de alta pressão entre o ducto biliar e o duodeno. O esfíncter regula o fluxo de bile e suco pancreático no duodeno, impede a regurgitação dos conteúdos duodenais para as vias biliares e também desvia bile para a vesícula biliar. O esfíncter de Oddi também tem contrações fásicas de pressão muito alta, que participam na prevenção da regurgitação dos conteúdos duodenais para as vias biliares.

Tanto fatores neurais como hormonais têm influência sobre o esfíncter de Oddi. Em resposta a CCK, a pressão e a atividade de onda fásica do esfíncter de Oddi diminuem. Após uma refeição, a pressão do esfíncter relaxa em coordenação com a contração da vesícula biliar, permitindo assim o fluxo passivo de bile para o duodeno. Durante o jejum, as contrações fásicas de alta pressão do esfíncter de Oddi persistem por todas as fases do CMM. A atividade do esfíncter de Oddi parece ser coordenada com o esvaziamento parcial da vesícula biliar e aumenta no fluxo de bile que ocorre durante a fase III do CMM. Essa atividade pode ser um mecanismo preventivo contra o acúmulo de cristais biliares durante o jejum.

CONSIDERAÇÕES GERAIS NA FISIOPATOLOGIA DAS VIAS BILIARES

Sintomas

Os sintomas atribuíveis a doenças das vias biliares são em geral resultado de obstrução, infecção, ou ambas. A obstrução pode ser extramural (p. ex., câncer pancreático), intramural (colangiocarcinoma), ou intraluminal (coledocolitíase). Semelhantes às infecções em outras partes do corpo, as infecções biliares são geralmente decorrentes de três fatores: um hospedeiro susceptível, inóculo suficiente e estase. Os sintomas mais comuns relacionados a doença das vias biliares são dor abdominal, icterícia, febre, náusea e vômito.

Dor Abdominal

Cálculos biliares e inflamação da vesícula biliar são as causas mais frequentes de dor abdominal proveniente de doença das vias biliares. A obstrução aguda da vesícula biliar por cálculos resulta em *cólica biliar*, um nome inapropriado porque a dor não é uma cólica no epigástrio ou hipocôndrio direito. A cólica biliar é uma dor constante que aumenta de intensidade e pode irradiar-se para o dorso, região intercapsular ou ombro direito. A dor é descrita como um aperto do tipo cinta no abdome superior, que pode ser associada a náusea e vômito. Isso é consequente a uma contração normal da vesícula biliar contra uma obstrução luminal, como um cálculo biliar impactado no colo da vesícula, ducto cístico ou no colédoco. A dor é mais comumente precipitada por alimentos gordurosos, mas também pode ser iniciada por outros tipos de alimento ou mesmo ocorrer espontaneamente. Uma associação com refeição está presente em apenas 50% dos pacientes, e nestes, a dor, com frequência, se desenvolve mais de 1 hora após a alimentação.

A dor da cólica biliar é distinta daquela associada à colecistite aguda. Embora a cólica biliar também possa ser localizada no quadrante superior direito, a dor da colecistite aguda é exacerbada pelo toque, é somática por natureza e com frequência é associada à febre e à leucocitose. A irritação do peritônio visceral e parietal por inflamação transmural proveniente da colecistite resulta em um sinal de Murphy positivo. Esse achado de exame físico (paciente suspende abruptamente seu esforço inspiratório em função da dor, quando o examinador palpa sob a margem costal direita) é indicativo de colecistite aguda.

Icterícia

Quando a concentração sérica de bilirrubina excede 2,5 mg/dL, torna-se evidente uma coloração amarelada da esclerótica (icterícia esclerótica). A icterícia é representada por coloração

semelhante da pele, com níveis de bilirrubina sérica maiores que 5 mg/dL. As alterações na cor representam deposição de pigmentos de bile nos tecidos afetados. A presença de bilirrubina conjugada na urina é uma das primeiras alterações observadas pelos pacientes.

A avaliação e o diagnóstico do paciente ictérico exigem um algoritmo semelhante ao da Figura 54-6. Os distúrbios que resultam em icterícia podem ser divididos naqueles que causam icterícia "não cirúrgica", como maior produção, transporte ou conjugação reduzidos de hepatócitos, ou excreção deteriorada de bilirrubina, e aqueles que causam icterícia "cirúrgica" por liberação deteriorada de bilirrubina para o intestino. Causas comuns de maior produção de bilirrubina incluem as anemias hemolíticas e causas adquiridas de hemólise, incluindo sepse, queimaduras, reações transfusionais e medicamentos. A excreção deteriorada de bilirrubina gera colestase intra-hepática e hiperbilirrubinemia conjugada e pode se dever a condições como hepatite viral ou alcoólica, cirrose e colestase induzida por droga.

Febre

Elevações significativas da temperatura corporal (≥ 38°C) representam uma manifestação sistêmica de um processo inflamatório localizado. A contaminação bacteriana do sistema biliar é uma característica comum de colecistite aguda ou coledocolitíase com obstrução, e pode ocorrer após colangiografia percutânea ou endoscópica. A combinação de dor abdominal no quadrante superior direito, icterícia e febre, conhecida como tríade de Charcot, significa uma infecção ativa do sistema biliar denominada colangite aguda. A adição de um estado mental alterado e hipotensão aos achados anteriores representa colangite grave e é denominada penta de Reynolds.

Exames Laboratoriais

A cólica biliar, na ausência de doença da parede da vesícula ou obstrução do colédoco, não é acompanhada de anormalidades nos exames laboratoriais. Por outro lado, a coledocolitíase obstrutiva é comumente associada a disfunção hepática e lesão celular aguda, com elevações nos exames da função hepática. A lesão hepatocelular resulta em níveis aumentados de bilirrubina não conjugada ou indireta devido a um aumento da produção de bilirrubina ou a uma diminuição da absorção de hepatócitos com conjugação. A hiperbilirrubinemia conjugada ou direta decorre de defeitos na excreção de bilirrubina (colestase intra-hepática) ou obstrução biliar extra-hepática. Somado à hiperbilirrubinemia, um nível aumentado de fosfatase alcalina é virtualmente patognomônico de obstrução do ducto biliar.

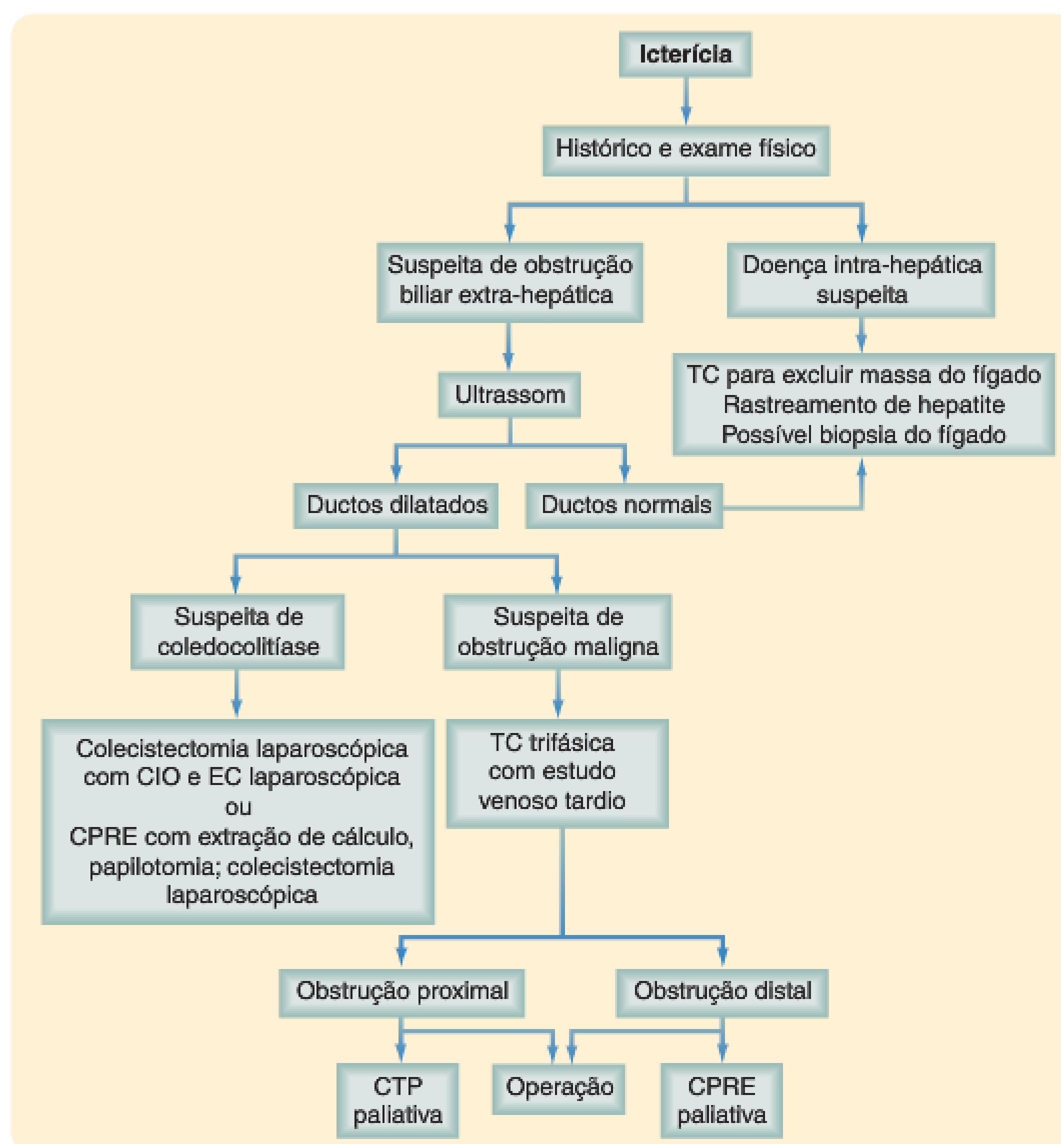


Figura 54-6 Algoritmo para diagnóstico de pacientes com icterícia. EC, exploração do colédoco; TC, tomografia computadorizada; CPRE, colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; CIO, colangiografia intraoperatória; CTP, colangiografia transepática percutânea.

Nos pacientes com alta suspeita clínica de colecistite, mas com elevações associadas de bilirrubina, fosfatase alcalina e aminotransferase, deve-se suspeitar de colangite. Os níveis séricos de transaminases (aspartato e alanina) também podem estar levemente elevados na doença do sistema biliar, em função de lesão direta do fígado adjacente a uma vesícula inflamada ou de um efeito de sepse biliar na integridade da membrana hepatocelular. Leucocitose, composta primariamente de neutrófilos, com frequência está presente em colecistite aguda ou colangite, mas esse é um achado inespecífico que não os distingue de outras causas infecciosas ou inflamatórias.

Exames Complementares

Radiografias

Embora frequentemente obtidas durante a avaliação inicial de dor abdominal, as radiografias do abdome nos pacientes com queixas localizadas no quadrante superior direito raramente são úteis. Apenas cerca de 15% dos cálculos biliares contêm cálcio suficiente para convertê-los em radiopacos e, portanto, torná-los visíveis nas radiografias abdominais. As radiografias são importantes para excluir outros diagnósticos potenciais, como úlcera perfurada com pneumoperitônio, obstrução intestinal com alças intestinais distendidas, ou pneumonia do lobo inferior direito na radiografia, que pode mimetizar doença das vias biliares.

Ultrassonografia

O ultrassom do abdome é um método extremamente útil e acurado de identificação de cálculos biliares e alterações patológicas na vesícula biliar compatíveis com colecistite aguda. O ultrassom abdominal, se realizado por um operador experiente, deve ser parte da avaliação rotineira de pacientes com suspeita de cálculos biliares, em vista das altas especificidades (> 98%) e sensibilidade (> 95%) desse exame para diagnóstico de colelitíase[1] (Tabela 54-1). Além de identificar cálculos biliares, o ultrassom também pode detalhar sinais de colecistite, como espessamento da parede da vesícula biliar, líquido pericolecístico e cálculo impactado no colo da vesícula biliar. É, em geral, o exame de rastreio inicial para pacientes com suspeita de obstrução biliar extra-hepática (Fig. 54-7). A dilatação dos ductos biliares extra-hepáticos (> 10 mm) ou intra-hepáticos (> 4 mm) sugere obstrução biliar. O ultrassom intraoperatório é usado com frequência para a avaliação adicional de lesões intra-hepáticas, para avaliar ressecabilidade e determinar o comprometimento de estruturas vasculares.[2]

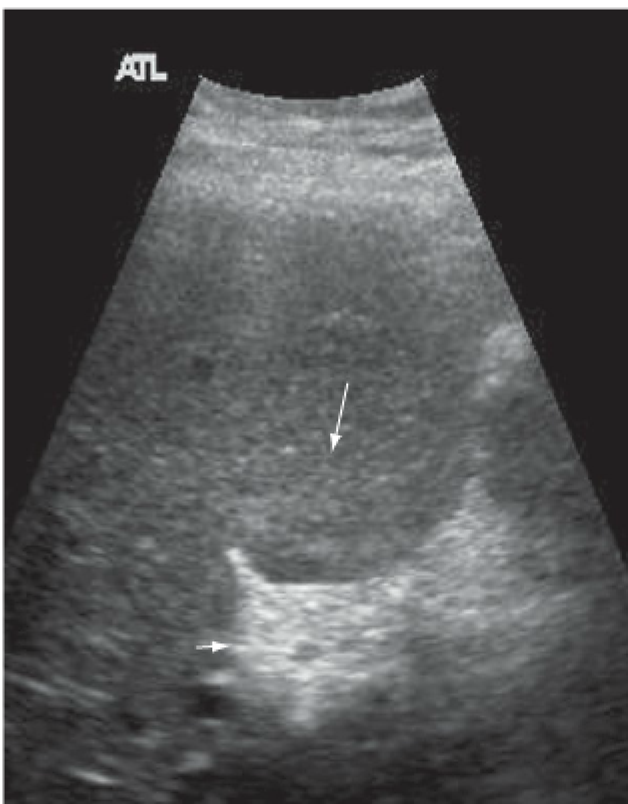


Figura 54-7 Ultrassom do fígado identificando massa na confluência do ducto hepático (*seta longa*), pressionando na confluência dos ductos hepáticos direito e esquerdo (*seta curta*).

Colecistografia Oral

Outrora considerado o exame diagnóstico preferido para cálculos biliares, a colecistografia oral tem sido substituída pela ultrassonografia. Ela identifica defeitos de enchimento em uma vesícula biliar opacificada, visualizada após administração oral de um composto radiopaco que penetra na vesícula biliar. A colecistografia oral não tem valor em pacientes com vômitos, obstrução biliar, icterícia ou insuficiência hepática.

Tomografia Computadorizada

Embora a TC abdominal seja, provavelmente, o instrumento radiográfico mais informativo para pesquisa de doenças intra-

Tabela 54-1 Acurácia das Modalidades de Imagem Preferidas para Diagnóstico Diferencial das Doenças das Vias Biliares que Causam Dor no Quadrante Superior Direito

DIAGNÓSTICO SUSPEITADO	MODALIDADE DE IMAGEM	SENSIBILIDADE(%)	ESPECIFICIDADE(%)
Colelitíase	Ultrassom	95	99
Colecistite calculosa aguda	Ultrassom	88	80
	HIDA	95	95
Colecistite acalculosa aguda	Ultrassom	36-93	17-89
	HIDA	70-80	90-100
Coledocolitíase	CPRE	95	89
	CPRM	95	98
	Colangiografia I/OP	78	97
	Ultrassonografia laparoscópica	80	99
Discinesia biliar	HIDA	94	80

CPRE, colangiopancreatografia retrógrada endoscópica, HIDA, *scan* com ácido 2,6-dimetil-iminodiacético hepatobiliar de colecistocinina; I/OP, intraoperatório; Lap, laparoscópico; CPRM, colangiografia por ressonância magnética.

De Trowbridge RL, Rutkowski NK, Shojania KG: Does this patient have acute cholecystitis? JAMA 289:80-86, 2003.

abdominais, seu valor global para o diagnóstico de doença das vias biliares perde a importância em comparação com a ultrassonografia. A desvantagem ocorre porque os cálculos biliares e a bile aparecem quase isodensos na TC: isto é, é difícil distinguir cálculos biliares de bile, a menos que os cálculos sejam intensamente calcificados. A TC identifica cálculos biliares na árvore biliar e na vesícula biliar com uma sensibilidade de apenas cerca de 55% a 65%. A TC, ao contrário, é mais acurada na identificação do local e da causa de obstrução biliar extra-hepática. A TC abdominal é um instrumento poderoso para avaliação de doença das vias biliares quando o diagnóstico diferencial inclui neoplasia hepatobiliar ou pancreática, abscesso hepático, ou doença do parênquima hepático (p. ex., cirrose biliar, atrofia hepática). O uso de colangiograma por TC proporciona melhor definição das vias biliares, comparável à colangiografia por ressonância magnética (CPRM; Fig. 54-8). Os angiogramas têm sido agora essencialmente substituídos pelo estudo angiotomográfico trifásico do fígado.

Colangiografia

A colangiografia envolve funcionalmente a instalação de contraste diretamente na árvore biliar e é o método mais acurado e sensível disponibilizado para delineamento anatômico da árvore biliar intra e extra-hepática. É mais útil quando a localização precisa ou causa da doença biliar necessita ser averiguada. A CPRM é não invasiva e proporciona excelente detalhe anatômico. Não se administra contraste porque a densidade da bile/água é contrastada em fase. A colangiografia por tomografia computadorizada exige a administração de contraste intravenoso (IV) que é excretado no sistema biliar. Nenhuma delas é considerada invasiva. A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) e a colangiografia transepática percutânea (CTP) são procedimentos invasivos com risco de 2% a 5% de complicações, mas oferecem a oportunidade de uma intervenção terapêutica. A CPRE é mais útil na imagem dos pacientes com processos malignos hepatobiliares e coledocolitíase. Ela identifica o colédoco distal ou obstrução ampular, pode proporcionar amostras de tecido para diagnóstico histopatológico e é útil na paliação de pacientes com obstrução biliar completa usando próteses com stents. Entretanto, não fornece informação com relação ao tamanho do tumor, invasão local ou disseminação distante, e tem uso limitado no estadiamento.[2] A colangiografia transepática é a técnica preferida em pacientes com obstrução biliar proximal ou em pacientes nos quais a CPRE não é tecnicamente possível. A colangiografia transepática percutânea pode ser seguida pela colocação de cateteres transepáticos, que podem descomprimir o sistema biliar, funcionar como marcos anatômicos durante reconstrução cirúrgica, ou proporcionar acesso para dilatação não operatória de estenoses.

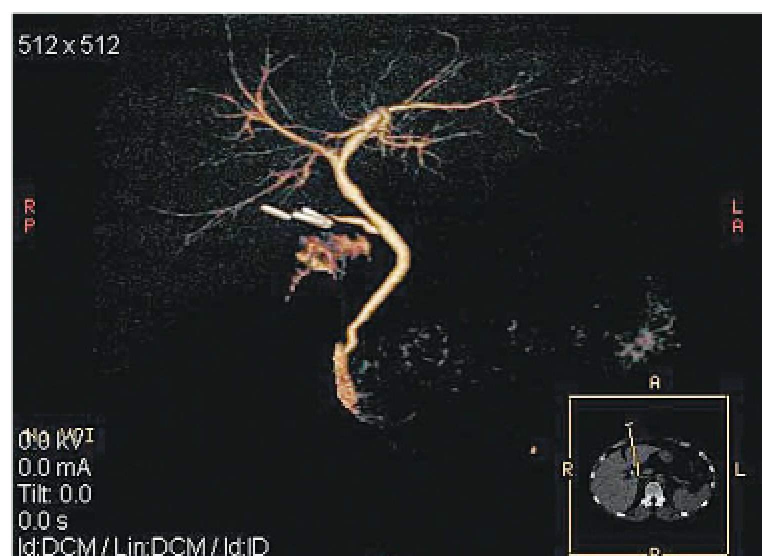


Figura 54-8 Colangio-TC mostrando imagem aumentada do sistema biliar comparável à CPRM. Os ductos biliares intra-hepático e extra-hepático são nitidamente observados nesse paciente para avaliação de hepatectomia direita de doador vivo.

Cintilografia

A cintilografia biliar é útil para visualizar a árvore biliar, estudar a função do fígado e da vesícula biliar e diagnosticar vários distúrbios comuns, incluindo colecistite. Embora seja um excelente exame para decidir se os ductos biliar comum e cístico estão permeáveis, a cintilografia biliar não identifica cálculos biliares, e não fornece informação anatômica detalhada. A não visualização da vesícula biliar 2 horas após injeção de contraste é evidência confiável de obstrução do ducto cístico. A cintilografia biliar seguida de administração de CCK é útil para documentar discinesia biliar quando a contração da vesícula biliar é acompanhada por dor das vias biliares em pacientes sem evidência de cálculos (ácido 2,6 dimetil-iminodiacético hepatobiliar de CCK [HIDA]). Esses agentes são compostos com base no ácido iminodiacético (IDA) e são processados no fígado e excretados (H originalmente mantido por hidróxi, mas hoje mantém-se por hepatobiliar porque outros derivados de IDA, como proisopropil-IDA [PIPIDA], são mais comumente usados, mas ainda são referidos como *scans* de HIDA).

Laparoscopia

O avanço na habilidade laparoscópica coincidiu com a maior utilização da laparoscopia para diagnóstico e tratamento dos distúrbios das vias biliares. Ela é mais efetiva quando usada em associação com ultrassom laparoscópico no estadiamento e tratamento operatório de processos malignos biliares. O ultrassom operatório é agora usado com frequência para avaliar adicionalmente lesões intra-hepáticas, avaliar ressecabilidade e determinar envolvimento de estruturas vasculares.[2,3] Embora a necessidade de laparoscopia diagnóstica possa ter diminuído como resultado dos avanços nas técnicas radiológicas como TC, a laparoscopia ainda identifica melhor micrometástases, além de tornar a biopsia exequível.

FDG-PET Scan

A tomografia por emissão de pósitrons com fluorodesoxiglicose (FDG-PET) é uma técnica de corpo inteiro que permite a detecção de metástases insuspeitadas que podem ocasionar alterações importantes no tratamento cirúrgico desses pacientes. A imagem da PET com o análogo de glicose fluorinado, ^{18}FDG, pode ser usada para explorar as diferenças metabólicas entre células benignas e malignas com objetivos de imagem. Portanto, a imagem da ^{18}FDG-PET tem se tornado bem estabelecida para diferenciar lesões benignas de malignas, estadiar lesões malignas, detectar recidiva de processo maligno e monitorizar a terapia para vários processos malignos (Fig. 54-9). Estudos recentes têm mostrado que a ^{18}FDG-PET é acurada na predição da presença de colangiocarcinoma nodular (massa > 1 cm) e carcinoma de vesícula biliar (sensibilidade, 78%).[4] A ^{18}FDG-PET não é útil para detecção de carcinomatose, e alterações inflamatórias relacionadas com *stents* biliares podem causar dificuldades de interpretação.

Bacteriologia

A bile na vesícula biliar ou ductos biliares, na ausência de cálculos biliares ou qualquer outra doença das vias biliares, é

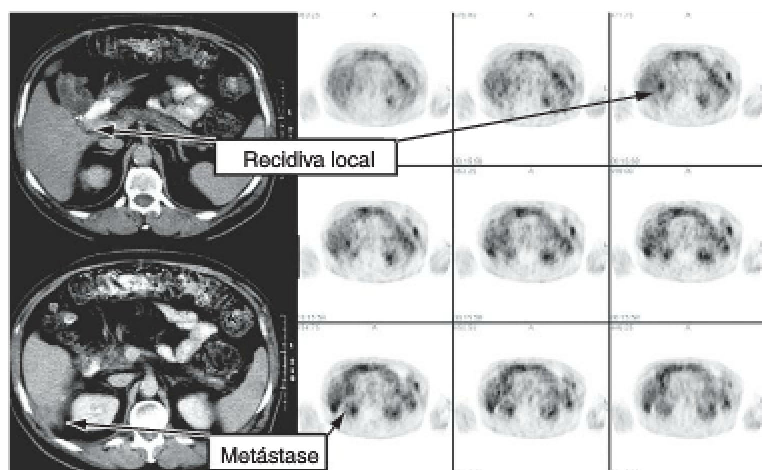


Figura 54-9 Imagem de tomografia por emissão de pósitrons com fluorodesoxiglicose (FDG-PET) em paciente submetido à vigilância após tratamento para colangiocarcinoma. As imagens da FDG-PET demonstram captação de FDG correspondendo ao hilo na imagem de TC respectiva, indicando recidiva local e disseminação de metástase.

normalmente estéril. Na presença de cálculos biliares ou obstrução biliar, a prevalência de bactibilia aumenta. A percentagem de culturas positivas de bile da vesícula biliar entre pacientes com cálculos biliares sintomáticos e colecistite crônica varia de 11% a 30%. A prevalência de culturas positivas de bile da vesícula biliar é mais alta em pacientes com colecistite aguda do que com colecistite crônica (46% *versus* 22%) e aumenta mais na presença de cálculos do colédoco. Culturas positivas de bile são significativamente mais comuns em idosos (> 60 anos) com cálculos biliares sintomáticos do que em pacientes jovens (45% *versus* 16%).[5,6] Aeróbios gram-negativos são os microrganismos mais frequentemente isolados da bile em pacientes com cálculos biliares sintomáticos, colecistite aguda, ou colangite (Quadro 54-1). *Escherichia coli* e espécies de *Klebsiella* são as bactérias gram-negativas mais comumente isoladas. Entretanto, *Pseudomonas* e espécies de *Enterobacter* estão sendo observadas com maior frequência, particularmente em pacientes com obstrução biliar maligna.[5] Outros germes comumente isolados incluem os aeróbios gram-positivos, espécies de *Enterococcus* e *Streptococcus viridans*. Bactérias anaeróbicas, como *Bacteroides* e espécies de *Clostridium*, são infrequentes mas continuam sendo patógenos significativos nas infecções biliares. Espécies de *Candida* também estão sendo cada vez mais reconhecidas como um patógeno biliar significativo, particularmente em pacientes criticamente doentes.

A fonte bacteriana nos pacientes com infecções das vias biliares é controversa. A maioria das teorias favorece uma rota ascendente através do duodeno como fonte principal de bactéria biliar. A flora bacteriana no intestino delgado é semelhante à detectada nas vias biliares.

Seleção de Antibiótico

Antibióticos devem ser usados profilaticamente na maioria dos pacientes que vão se submeter a operação eletiva ou outras manipulações das vias biliares, como CPRE ou CTP. Em pacientes com baixo risco que se submetem a colecistectomia laparoscópica para cólica biliar ou colecistite crônica, não existem benefícios dos antibióticos profiláticos. Nos pacientes de alto risco, como pacientes idosos, pacientes com colecistite aguda recente, e naqueles com alto risco de conversão para colecistectomia aberta, uma única dose de cefalosporina de primeira geração, cefalozina, proporciona boa cobertura contra os aeróbios gram-negativos comumente isolados da bile e da flora da pele.

Antibióticos terapêuticos devem ser usados em pacientes com colecistite aguda e colangite e devem cobrir aeróbios gram-negativos e anaeróbios gram-positivos.

CONDIÇÕES FISIOPATOLÓGICAS BENIGNAS

Doença Biliar Calculosa

Epidemiologia

Os cálculos biliares estão entre as doenças gastrointestinais mais comuns que exigem hospitalização e frequentemente ocorrem em indivíduos jovens e saudáveis sob os demais aspectos, com uma prevalência de 11% a 36% nos relatos de autópsia. Sexo feminino, obesidade, gravidez, alimentos gordurosos, doença de Crohn, ressecção do íleo terminal, operação gástrica, esferocitose hereditária, anemia falciforme e talassemia se associam a maior risco de desenvolvimento de cálculos biliares[7] (Quadro 54-2). Apenas parentes de primeiro grau dos pacientes com cálculos biliares e *obesidade* (definida como índice de massa

Quadro 54-1 Espécies de Bactéria Comuns Encontradas nas Infecções das Vias Biliares*

Enterobacteriaceae (incidência de 68%)
- *Escherichia coli*
- Espécies de *Klebsiella*
- Espécies de *Enterobacter*

Espécies de *Enterococcus* (incidência de 14%)
Anaeróbios (incidência de 10%)
- Espécies de *Bacteroides*

Espécies de *Clostridium* (incidência de 7%)
Espécies de *Streptococcus* (raras)
Espécies de *Pseudomonas* (raras)
Espécies de *Candida* (raras)

*Colecistite, colangite, sepse biliar ou obstrução do colédoco.

De Thompson JE Jr, Pitt HA, Doty JE, et al: Broad spectrum penicillin as an adequate therapy for acute cholangitis. Surg Gynecol Obstet 1990; 171:275-282.

Quadro 54-2 Fatores de Risco para Cálculos Biliares

Obesidade*
Perda ponderal rápida
Gravidez e parto
Multiparidade
Sexo feminino
Parentes de primeiro grau
Drogas: ceftriaxona, estrogênios pós-menopausa, nutrição parenteral total
Etnia: índios americanos (índios Pina), escandinavos
Doença ileal, ressecção ou derivação
Idade avançada

**Obesidade* é definida como índice de massa corporal acima de 30 kg/m^2.

Adaptado de Bellows CF, Berger DH, Crass RA: Management of gallstones. Am Fam Physician 72:637-642, 2005.

corporal > 30 kg/m^2) têm sido identificados como sendo fatores de risco fortes para desenvolvimento de doença sintomática da vesícula biliar.[8]

Patogênese dos Cálculos Biliares

Os cálculos biliares representam uma incapacidade de manter determinados solutos biliares, primariamente colesterol e sais de cálcio, em um estado solubilizado. Os cálculos biliares são classificados, por seu conteúdo de colesterol, como cálculos de colesterol ou cálculos pigmentares. Os cálculos pigmentares são classificados, adicionalmente, como pretos ou marrons. Os cálculos biliares de colesterol puro são incomuns (10%), com a maioria dos cálculos de colesterol contendo sais de cálcio em seu centro, ou nicho. Nos Estados Unidos, 70% a 80% dos cálculos biliares constituem-se de colesterol, e cálculos pigmentares pretos são responsáveis pela maioria dos 20% a 30% remanescentes.

Lama biliar refere-se a uma mistura de cristais de colesterol, grânulos de bilirrubinato de cálcio e uma matriz de gel de mucina. É mais comumente encontrada nos estados de jejum prolongado ou com o uso de nutrição parenteral. O achado de complexos macromoleculares de mucina e bilirrubina sugere que a lama pode funcionar como foco de patogênese da vesícula biliar.

Cálculos Biliares de Colesterol

A patogênese dos cálculos biliares de colesterol envolve três estádios:

1. Supersaturação de colesterol na bile.
2. Nucleação de cristal.
3. Crescimento de cálculo.

A mucosa da vesícula biliar e sua função motora desempenham um papel-chave na formação de cálculo biliar. A chave para manter o colesterol em solução é a formação de micelas, um complexo sal de bile-fosfolipídeo-colesterol, e vesículas de colesterol-fosfolipídeo. Em estados de produção excessiva de colesterol, essas grandes vesículas também podem exceder sua capacidade de transportar colesterol, podendo ocorrer precipitação de cristal. Um terço do colesterol biliar é transportado nas micelas, mas as vesículas de colesterol-fosfolipídeo transportam grande parte do colesterol biliar. Pela plotagem das percentagens de cada componente nas coordenadas triangulares, a zona micelar na qual o colesterol é completamente solúvel pode ser demonstrada (Fig. 54-10). Na área acima da curva, a bile é supersaturada com colesterol, podendo ocorrer a precipitação de cristais de colesterol.

Cálculos Biliares de Pigmento

Os cálculos de pigmento contêm menos de 20% de colesterol e são escuros devido à presença de bilirrubinato de cálcio. Por outro lado, cálculos de pigmento preto e marrom têm pouco em comum e devem ser considerados como entidades distintas. Os cálculos de pigmento preto são pequenos e firmes, e são frequentemente associados a condições hemolíticas como esferocitose hereditária e anemia falciforme ou cirrose. Nos estados hemolíticos, a carga de bilirrubina e a concentração de bilirrubina não conjugada aumentam. A cirrose pode ocasionar maior secreção de bilirrubina não conjugada. Esses cálculos geralmente não se associam à bile infectada e se localizam quase que exclusivamente na vesícula biliar. Os cálculos pretos são responsáveis por uma alta percentagem de cálculos biliares em países asiáticos como Japão, em comparação com o hemisfério ocidental.

Os cálculos de pigmento marrom são moles e terrosos e são tipicamente encontrados nos ductos biliares, especialmente em populações asiáticas. Os cálculos marrons em geral contêm mais colesterol e palmitato de cálcio e ocorrem como cálculos primários do ducto comum em pacientes do Ocidente com distúrbios da motilidade biliar e infecção bacteriana associada. As bactérias que produzem limo, como *E. coli*, secretam β-glicuronidase que provoca hidrólise enzimática do glicuronídeo da bilirrubina conjugada solúvel para produzir bilirrubina livre insolúvel, que então se precipita com cálcio.[9]

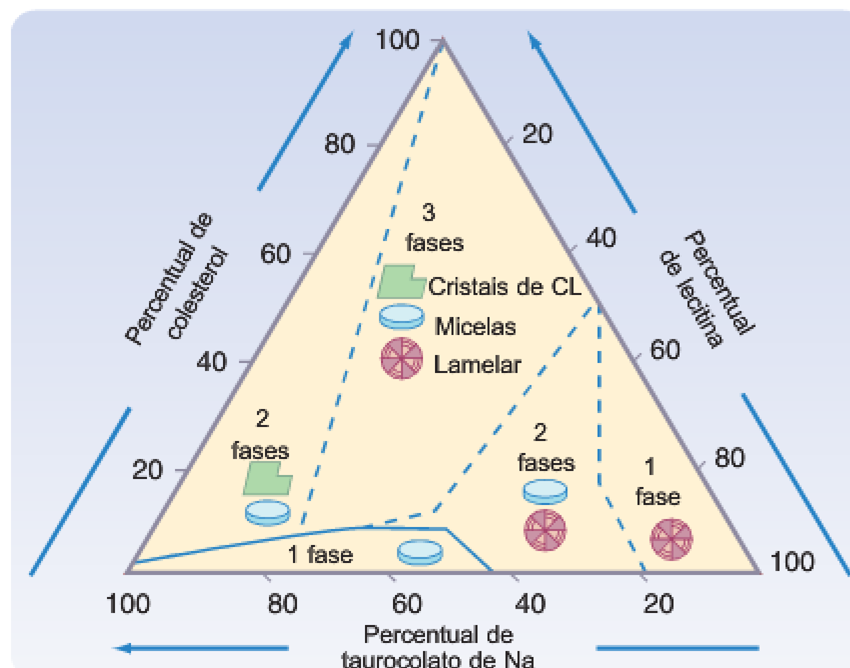


Figura 54-10 **Diagrama de fase triangular com eixos plotados em percentagem de colesterol, lecitina (fosfolipídeo) e o taurocolato de sódio do sal de bile. Abaixo da *linha contínua*, o colesterol é mantido em solução nas micelas. Acima da *linha contínua*, a bile é supersaturada com colesterol e pode ocorrer precipitação de cristais de colesterol. Ch, colesterol.** (De Donovan JM, Carey MC: Separation and quantitation of cholesterol "carriers" in bile. Hepatology 12:94S, 1990.)

História Natural

A maioria dos pacientes não manifesta sintomas dos cálculos biliares. Embora o mecanismo não seja claro, alguns pacientes desenvolvem cálculos biliares sintomáticos, com cólica biliar causada por um cálculo que obstrui o ducto cístico. Outras complicações relacionadas com cálculos biliares incluem colecistite aguda, coledocolitíase com ou sem colangite, pancreatite biliar, íleo biliar e carcinoma da vesícula biliar.

Os cálculos biliares em geral são encontrados incidentalmente à laparotomia ou ao estudo de imagem ultrassonográfico ou de TC. Apenas 1% a 2% dos indivíduos assintomáticos com cálculos biliares desenvolvem sintomas graves ou complicações relacionadas aos cálculos por ano; portanto, apenas cerca de 1% exige uma colecistectomia. Uma vez sintomáticos, os pacientes tendem a ter sintomas recidivantes, em geral episódios repetidos de cólica biliar.[10] Ao longo de um período de 20 anos, dois terços dos pacientes assintomáticos com cálculos biliares continuam sem sintomas.

Colecistite Calculosa Crônica

A inflamação em andamento com episódios recidivantes de cólica biliar ou dor proveniente da obstrução do ducto cístico é referida como colecistite crônica. Cerca de dois terços dos pacientes com cálculo biliar apresentam-se com esses ataques repetidos. Embora as alterações patológicas na vesícula biliar possam variar, a regra são ataques repetidos, cicatrização e uma vesícula biliar não funcionante. Histologicamente, a colecistite crônica caracteriza-se por um aumento da fibrose subepitelial e subserosa e por um infiltrado de célula mononuclear.

Apresentação Clínica

O sintoma primário de colecistite crônica ou colelitíase sintomática é dor, em geral referida como uma cólica biliar (ver seção mais anterior, Dor Abdominal). A dor é constante e em geral dura de 1 a 5 horas. Os ataques geralmente duram menos de 1 hora mas abrandam por volta de 24 horas; se a dor persistir por mais de 1 dia, provavelmente a colecistite aguda é a etiologia subjacente. Os ataques são descontínuos e graves o suficiente a ponto de os pacientes lembrarem deles e enumerá-los. Outros sintomas como náuseas e vômitos com frequência acompanham cada episódio; distensão abdominal e eructação também podem estar presentes em 50% dos casos. Febre e icterícia são raras com cólica biliar simples. Os pacientes sem sintomas, cerca de dois terços dos pacientes com cálculos biliares, desenvolvem sintomas infrequentemente e complicações em uma taxa mais baixa. Na maioria dos casos, o tratamento não é necessário nesses pacientes assintomáticos. Os pacientes com cálculos biliares mas uma apresentação atípica devem ter excluídas outras causas de dor no quadrante superior direito, como úlcera péptica, pneumonia, cálculos renais, doença hepática, hérnia, refluxo, ou angina.

O exame físico e os testes da função hepática são em geral completamente normais nos pacientes com colecistite crônica, particularmente se não tiverem dor. Durante um episódio de cólica biliar, também pode haver sensibilidade no quadrante superior direito.

Diagnóstico

O diagnóstico de cálculos biliares sintomáticos ou colecistite calculosa baseia-se na apresentação clínica e evidência de cálculos biliares no diagnóstico por imagem. É necessária a presença de sintomas, tipicamente cólica biliar, atribuíveis à vesícula para se considerar qualquer tratamento para os cálculos. Um ultrassom abdominal é o exame diagnóstico padrão para cálculos biliares (Fig. 54-11). A ultrassonografia também proporciona importante informação anatômica para o cirurgião — presença de pólipos, diâmetro do colédoco, ou quaisquer anormalidades do parênquima hepático. Às vezes, os pacientes com ataques típicos de dor biliar não têm evidências de cálculos na ultrassonografia, ou apenas lama está presente. Diante de ataques recidivantes de cólica biliar típica e de detecção de lama em uma ou mais ocasiões, está indicada a colecistectomia. Além de lama e cálculos, colesterolose e adenomiomatose da vesícula biliar podem causar sintomas biliares típicos e podem ser detectadas na ultrassonografia. A colesterolose tem como causa o acúmulo de colesterol nos macrófagos na mucosa de vesícula, ou localmente ou como pólipos. Ela produz a clássica aparência macroscópica de "vesícula biliar em morango". Os pólipos granulomatosos se desenvolvem no lúmen no fundo; a parede da vesícula biliar é espessada, e septos ou estenoses podem ser observados na vesícula. Em pacientes com estes sintomas, a colecistectomia é o tratamento preferido.

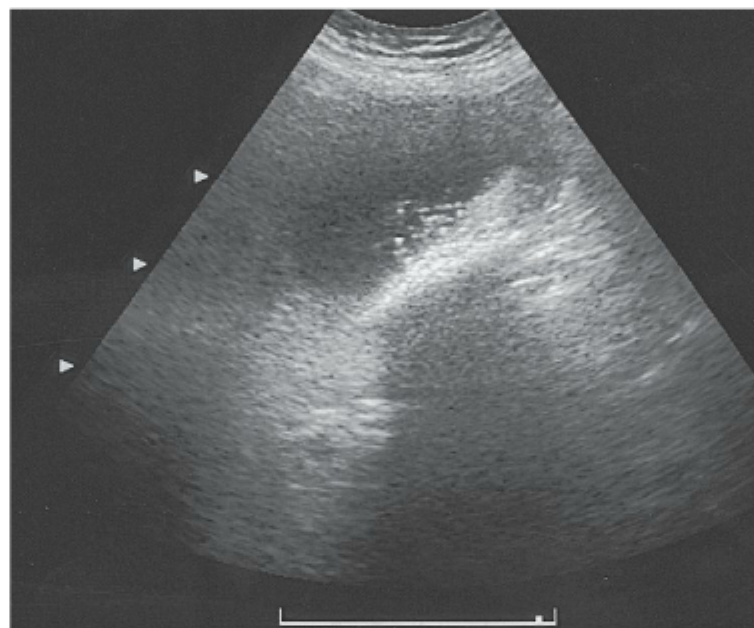


Figura 54-11 Ultrassonografia da vesícula biliar em paciente com cólica biliar mostrando múltiplos focos ecogênicos dependentes com sombra acústica posterior compatível com cálculos biliares.

Tratamento

O tratamento padrão dos pacientes com colelitíase sintomática é a colecistectomia laparoscópica eletiva (Quadro 54-3). Os pacientes devem ser advertidos a evitar gorduras na dieta e grandes refeições enquanto aguardam a operação. Os pacientes diabéticos dever ser submetidos, prontamente, à colecistectomia porque estão sob alto risco de colecistite aguda ou mesmo colecistite gangrenosa. As gestantes com cálculos biliares sintomáticos nas quais o tratamento expectante com modificação dietética falha podem submeter-se, com segurança, à operação durante o segundo trimestre de gravidez. A colecistectomia oferece excelentes resultados a longo prazo para pacientes com cálculos biliares sintomáticos. Cerca de 90% dos pacientes ficam sem sintomas após colecistectomia. Para pacientes com sintomas atípicos ou dispepsia indolor (intolerância a comidas gordurosas, flatulência, eructação ou distensão abdominal), a percentagem dos pacientes que experimentam alívio dos sintomas cai.

Colecistite Calculosa Aguda

Fisiopatologia

A colecistite aguda relaciona-se com cálculos biliares em 90% a 95% dos casos. A obstrução do ducto cístico que promove

Quadro 54-3 Indicações para Colecistectomia

Urgente*

Colecistite aguda
Colecistite enfisematosa
Empiema da vesícula biliar
Perfuração da vesícula biliar
Coledocolitíase anterior com remoção endoscópica

Eletiva

Discinesia biliar
Colecistite crônica
Colelitíase sintomática

*Em 24 a 72 horas.

cólica biliar é o evento inicial na colecistite aguda. Se o ducto cístico permanecer obstruído, a vesícula biliar distende-se e sua parede torna-se então inflamada e edematosa. Inicialmente, a colecistite aguda é um processo inflamatório com uma parede espessada e avermelhada com hemorragia subserosa. A mucosa pode mostrar hiperemia e áreas desiguais de necrose. No quadro mais comum, o cálculo se desloca e a inflamação gradualmente se resolve. Nos casos mais graves, esse processo pode provocar isquemia e necrose da parede da vesícula biliar (5%-10%). A colecistite gangrenosa aguda resulta em formação de um abscesso ou empiema no interior da vesícula. Quando microrganismos formadores de gás são parte da infecção bacteriana secundária, o gás pode ser observado no lúmen e na parede da vesícula biliar no estudo de imagem, resultando em *colecistite enfisematosa*.

Apresentação Clínica

A dor no quadrante superior direito, semelhante em intensidade mas de duração mais longa que a dor de episódios prévios de cólica biliar, é o sintoma mais comum de colecistite aguda. Outros sintomas comuns incluem febre, náusea e vômito. Ao exame físico, a sensibilidade no quadrante superior direito e a defesa abdominal geralmente estão presentes em reação subcostal direita, o que diferencia o episódio de uma cólica biliar comum. Quando a inflamação se dissemina para o peritônio, os pacientes desenvolvem sensibilidade mais difusa, defesa e rigidez. Uma massa, a vesícula biliar e o omento aderente às vezes são palpáveis, e o *sinal de Murphy*, suspensão da inspiração com palpação profunda no quadrante superior direito, também pode estar presente. Uma leucocitose leve geralmente está presente (12.000-14.000 células/mm^3). Além disso, elevações leves na bilirrubina sérica (> 4 mg/dL), na fosfatase alcalina, transaminases e amilase podem estar presentes. Icterícia acentuada é sugestiva de cálculos no colédoco ou obstrução dos ductos biliares por inflamação pericolecística grave secundária à impactação de um cálculo no infundíbulo da vesícula biliar que obstrui mecanicamente o ducto biliar, conhecida como *síndrome de Mirizzi*.

Diagnóstico

O ultrassom é o exame radiográfico mais útil para diagnóstico de colecistite aguda, com sensibilidade e especificidade de 85% e 95%, respectivamente. É sensível para identificação de cálculos biliares. A ultrassonografia também mostra a presença de espessamento da parede da vesícula biliar (> 4 mm), líquido pericolecístico, distensão da vesícula, cálculo impactado e sinal de Murphy sonográfico (sensibilidade focal diretamente sobre a vesícula).

A imagem com radionuclídeo biliar é utilizada menos frequentemente hoje em dia, mas pode ajudar em casos atípicos. O não enchimento da vesícula biliar com o radiotraçador (^{99m}Tc-HIDA) após 4 horas indica um ducto cístico obstruído com sensibilidade e especificidade de 95% para colecistite aguda. Um *scan* de HIDA normal exclui colecistite aguda. Entretanto, quando o paciente está jejuando por mais de 5 dias, o *scan* de HIDA é muito menos útil, com uma taxa de 40% de falso-positivo. A TC, embora realizada frequentemente em pacientes com dor abdominal, pode identificar alguns dos achados mencionados antes, semelhante à ultrassonografia, mas é menos sensível do que esta para colecistite aguda.

Tratamento

Após a realização do diagnóstico de colecistite aguda, devem-se iniciar líquidos IV, antibióticos e analgesia. Os antibióticos devem cobrir aeróbios gram-negativos e também anaeróbios (Quadro 54-1). Mais da metade dos pacientes com colecistite aguda têm culturas positivas da bile da vesícula. Como é difícil saber quem está secundariamente infectado, os antibióticos IV são uma parte apropriada do tratamento.

A colecistectomia é o tratamento definitivo para pacientes com colecistite aguda. A colecistectomia realizada em 2 a 3 dias da manifestação é preferida em detrimento da colecistectomia realizada 6 a 10 semanas após a terapia clínica inicial.[11,12] Cerca de 20% dos pacientes não obtêm sucesso com a terapia clínica inicial e exigem intervenção cirúrgica durante a admissão inicial ou antes do final do período de espera planejado.

A colecistectomia laparoscópica é a abordagem preferida para pacientes com colecistite aguda. A conversão para um procedimento aberto deve ser feita caso a inflamação impeça a visualização adequada de estruturas importantes. A taxa de conversão para uma colecistectomia aberta é mais alta (4%-35%) no quadro de colecistite aguda do que com colecistite crônica. Vários estudos têm mostrado que as taxas de mortalidade, permanência hospitalar e tempo de retorno ao trabalho são mais baixas em pacientes que se submetem a colecistectomia laparoscópica do que a colecistectomia aberta.[13-15] A colecistectomia laparoscópica precoce, em função da menor permanência hospitalar e readmissões, é uma abordagem mais custo-eficaz que a colecistectomia aberta para colecistite aguda.[16] Os pacientes que são operados no início do curso de sua doença (em 48 horas) têm mais probabilidade de ter seu procedimento completado por laparoscopia (4% *versus* 23%) do que os pacientes com sintomas de duração mais longa.[17] Fatores adicionais que preveem a necessidade de conversão para uma colecistectomia aberta incluem idade avançada do paciente, sexo masculino, classe elevada da American Society of Anesthesiologists, obesidade e espessamento da parede da vesícula biliar (> 4 mm).

A colecistite aguda pode evoluir para empiema da vesícula, colecistite enfisematosa, ou perfuração da vesícula biliar apesar da antibioticoterapia. Em cada caso, a colecistectomia de emergência está indicada se o paciente puder resistir com segurança a anestesia. Na maioria dos pacientes, a colecistectomia pode ser realizada e é o melhor tratamento da colecistite aguda complicada. Algumas vezes, o processo inflamatório obscurece as estruturas no triângulo de Calot, inviabilizando a dissecção segura e a ligadura do ducto cístico. Nesses pacientes, colecistectomia parcial, cauterização da mucosa da vesícula remanescente e drenagem evitam lesão ao colédoco. Em pacientes considerados muito instáveis para tolerar a laparotomia, a colecistostomia transepática percutânea sob anestesia local pode ser realizada para drenar a vesícula. Esse procedimento deixa a vesícula no lugar, o que pode ser uma fonte de sepse em an-

damento. A drenagem e os antibióticos IV, seguidos de colecistectomia laparoscópica com intervalo, podem ser realizados após 3 a 4 meses, para permitir que o paciente se recupere e que a inflamação aguda se cure.

Coledocolitíase

Os cálculos do colédoco são classificados por seu ponto de origem e são descobertos em 6% a 12% dos pacientes com cálculos na vesícula. A maioria dos cálculos do colédoco nos países ocidentais se forma inicialmente na vesícula biliar e migra pelo ducto cístico para o colédoco. Esses cálculos são identificados como cálculos secundários, para diferenciá-los dos cálculos do colédoco primários, que se formam nas vias biliares. Os cálculos do ducto comum também são definidos como *residuais*, se forem descobertos em 2 anos da colecistectomia, ou *recorrentes*, se forem detectados mais de 2 anos após a colecistectomia. Os cálculos secundários são geralmente do tipo pigmento marrom. A identificação de cálculos marrons no colédoco deve alertar o cirurgião para a alta probabilidade de recorrência de cálculos e a necessidade de um procedimento de drenagem bilioentérica. Os cálculos primários associam-se à estase biliar e à infecção e são mais comumente observados nas populações asiáticas. As causas de estase biliar que leva ao desenvolvimento de cálculos primários incluem estenose biliar, estenose papilar, tumores ou outros cálculos (secundários).

Apresentação

Os cálculos do colédoco podem ser silenciosos e, de modo geral, são descobertos incidentalmente. Nesses pacientes, a obstrução biliar é transitória, podendo os exames laboratoriais ser normais. Cerca de 1% a 2% dos pacientes com testes da função hepática normais tratados por colecistectomia laparoscópica sem uma colangiografia rotineira para cálculos manifestam um cálculo residual após colecistectomia.

As características clínicas suspeitas de obstrução biliar decorrente de cálculos do colédoco incluem cólica biliar, icterícia, clareamento das fezes e escurecimento da urina. Além disso, febre e calafrios podem manifestar-se em pacientes com coledocolitíase e colangite. A bilirrubina sérica (> 3,0 mg/dL), aminotransferases séricas e fosfatase alcalina em geral estão elevadas nos pacientes com obstrução biliar, mas não são sensíveis nem específicas para a presença de cálculos do ducto comum. Dessas, a bilirrubina sérica tem o valor preditivo positivo mais alto (28%-50%) para a presença de coledocolitíase. Entretanto, os valores laboratoriais podem estar normais em um terço dos pacientes com coledocolitíase.

Diagnóstico

A ultrassonografia, comumente o primeiro exame a ser realizado, pode documentar cálculos na vesícula biliar e estimar o diâmetro do colédoco. Um ducto biliar dilatado (> 8 mm de diâmetro) à ultrassonografia do paciente com cálculos biliares, icterícia e dor biliar é altamente sugestivo de coledocolitíase. Como os cálculos no colédoco distal se movem lentamente para baixo, o gás intestinal pode impedir que sejam vistos ao ultrassom; sombras acústicas compatíveis com cálculos no colédoco são visíveis em apenas 60% a 70% dos pacientes com coledocolitíase. Dentre os pacientes com cálculos biliares, a prevalência de coledocolitíase é significativamente mais alta no quadro de colédoco dilatado (diâmetro > 5 mm) do que em pacientes com um ducto sem dilatação (58% *versus* 1%).[18] A CPRM fornece excelente detalhe anatômico, com sensibilidade e especificidade de 95% e 98%, respectivamente, para coledocolitíase, evita a necessidade de CPRE em mais de 50% dos pacientes e pode ser usada como exame de rastreamento para pacientes com risco baixo a moderado de ter cálculos do ducto comum antes da CPRE.

A CPRE é o exame diagnóstico e potencialmente terapêutico preferido para pacientes com suspeita de coledocolitíase (Fig. 54-12). A cateterização da ampola de Vater e a colangiografia diagnóstica são atingidas em mais de 90% dos casos. Taxas de morbidade mínimas ou inferiores a 5% são agora atingidas em mãos experientes e consistem principalmente em colangite e pancreatite. O ultrassom endoscópico (USE) também pode ser usado para identificar cálculos do ducto biliar sem cateterização da ampola e seus riscos associados, mas é menos sensível que a CPRE.

Tratamento

Colangiografia Endoscópica

O uso de colangiografia endoscópica em pacientes com suspeita de coledocolitíase não só confirma o diagnóstico como também proporciona remoção ductal dos cálculos e esfincterotomia antes da colecistectomia laparoscópica subsequente. A remoção endoscópica dos cálculos do colédoco evita a necessidade de uma operação aberta caso não se disponha de experiência em exploração laparoscópica do colédoco. Os pacientes com piora da colangite, impactação ampular de cálculo, pancreatite biliar, múltiplas comorbidades e cirrose são considerados bons candidatos à terapia endoscópica pré-operatória. Quando a avaliação endoscópica é realizada rotineiramente em todos os pacientes, 86% são normais. Se a remoção não for possível devido a múltiplos cálculos, cálculos intra-hepáticos, cálculos impactados, dificuldade na cateterização, divertículos duodenais ou estenose biliar, essa informação é conhecida antes da intervenção cirúrgica. A esfincterotomia endoscópica com extração de cálculo é bem tolerada na maioria dos pacientes, com taxa de complicação de 5% a 8%. A remoção completa de todos os cálculos do colédoco é atingida por endoscopia em 71% a 75% dos pacientes no primeiro procedimento e em 84% a 95% dos pacientes após múltiplos procedimentos endoscópicos.[19]

Após a esfincterotomia endoscópica e a extração do cálculo, os pacientes com colelitíase ainda permanecem sob alto risco de desenvolver complicações biliares futuras. Uma incidência significativamente maior de recidiva dos sintomas biliares é esperada entre pacientes tratados com uma abordagem expectante *versus* colecistectomia laparoscópica (47% *versus* 2%; $P > 0{,}0001$) após extração endoscópica do cálculo. Trinta e sete por cento dos pacientes tratados de maneira expectante exigem colecistectomia mais tarde.[20] Desse modo, a colecistectomia imediata após remoção endoscópica do colédoco deve ser realizada durante a mesma internação, caso o paciente esteja em condições de se submeter à operação. Por outro lado, os pacientes com mais de 70 anos de idade devem ter seus cálculos ductais retirados endoscopicamente como terapia única: apenas cerca de 15% tornam-se sintomáticos durante o restante da vida, cujos cálculos podem então ser tratados como sintomas emergentes.

Exploração Laparoscópica do Colédoco

Uma colangiografia intraoperatória no momento da colecistectomia também irá documentar a presença de coledocolitíase (Fig. 54-13). A exploração laparoscópica do colédoco pelo ducto cístico ou com coledocotomia formal permite que os cálculos sejam descobertos durante o mesmo procedimento. Caso não se disponha de experiência e instrumentação para exploração do colédoco, deve-se colocar um dreno e deixá-lo adjacente ao ducto cístico e realizar uma colangiografia endoscópica no dia seguinte. Uma exploração aberta do colédoco deve ser realizada caso a intervenção endoscópica não esteja disponível ou não seja exequível por restrições anatômicas ou inexperiência. Se uma coledocotomia for realizada, um tubo em T (dreno de

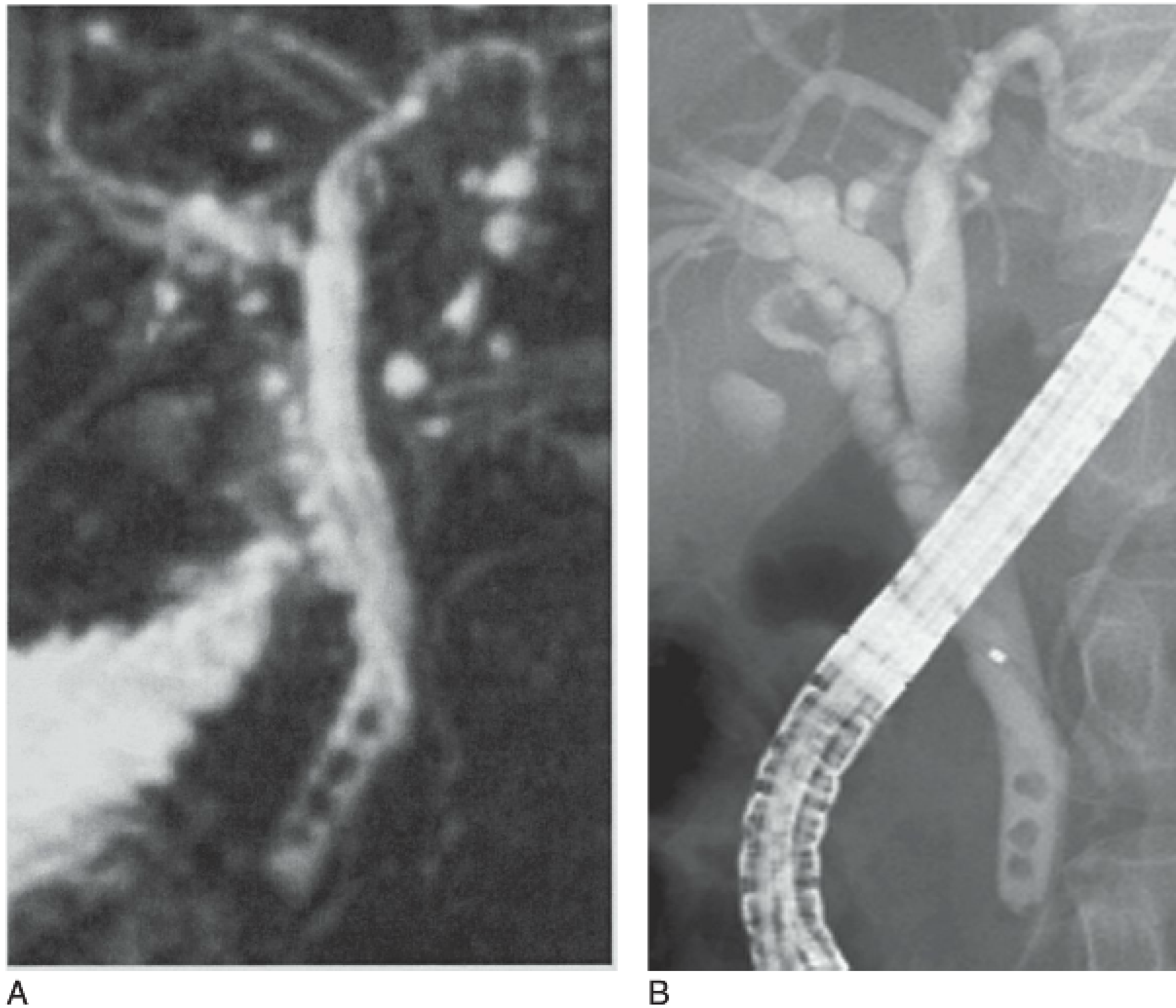


Figura 54-12 A, CPRM mostrando múltiplos cálculos pequenos em um colédoco não dilatado. B, Imagem correspondente de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica. (De Moon JH, Cho YD, Cha SW, et al: The detection of bile duct stones in suspected biliary pancreatitiis: Comparison do MRCP, ERC, and intraductal US. Am J Gastroenterol 100:1051-1057, 2005.)

Kehr) é deixado no lugar. O objetivo do tubo em T é proporcionar acesso ao sistema biliar para extração radiológica pós-operatória do cálculo. O tamanho do tubo tem, portanto, importância, e tubos com menos de 16 French não permitem instrumentação radiológica pós-operatória sem dilatação do trato; deve-se deixar passar um mínimo de 4 a 6 semanas para maturação do trato antes da instrumentação.

Exploração Aberta do Colédoco

Com o uso crescente das técnicas endoscópicas, percutâneas e laparoscópicas, a exploração aberta do colédoco raramente é realizada hoje em dia. Deve ser realizada quando um procedimento de drenagem biliar concomitante está indicado. A exploração aberta do colédoco associa-se à mortalidade (1%-2%) e à morbidade (8%-16%) operatórias baixas. A taxa de cálculos biliares residuais usando-se coledocoscopia intraoperatória é inferior a 5%. Os cálculos impactados na ampola podem ser difíceis tanto para a remoção ductal endoscópica quanto para a exploração do colédoco. Nesses casos, a esfincteroplastia transduodenal e a extração do cálculo devem ser realizadas; por outro lado, se isso não obtiver êxito, uma coledocoduodenostomia ou coledocojejunostomia em Y de Roux deve ser realizada.

Pancreatite Biliar

A obstrução do ducto pancreático por um cálculo impactado ou a obstrução temporária por um cálculo que passa pela ampola pode ocasionar pancreatite por um mecanismo desconhecido. Uma ultrassonografia em pacientes com pancreatite aguda de causa indeterminada é crítico para avaliar cálculos biliares e coledocolitíase. Uma CPRE com esfincterotomia e extração de cálculo é o tratamento inicial e pode aliviar a pancreatite. Uma vez resolvida a pancreatite, a vesícula biliar deve ser removida durante a mesma admissão. Se a pancreatite for autolimitada, o cálculo provavelmente passou. Para esses pacientes, a colecistectomia e uma colangiografia intraoperatória são indicadas.

Discinesia Biliar

Os pacientes que se apresentam com sintomas típicos de cólica biliar mas não possuem evidência de cálculos biliares ao ultrassom devem ser investigados à procura de discinesia biliar. Uma vez excluídos outros possíveis diagnósticos com TC, endoscopia digestiva alta, ou CPRE, uma varredura com CCK-TC-HIDA deve ser realizada para excluir discinesia biliar. A CCK é infundida por via intravenosa após a vesícula biliar ser enchida com radionuclídeo marcado com ^{99m}TC. Vinte minutos após a administração de CCK, determina-se a fração de ejeção da vesícula biliar. Uma fração de ejeção inferior a 35% em 20 minutos é considerada anormal.

Os pacientes com sintomas de cólica biliar e fração de ejeção da vesícula biliar anormal devem ser tratados com colecistectomia laparoscópica. Entre 85% e 94% dos pacientes com fração de ejeção baixa da vesícula biliar e sintomas de cólica biliar serão

assintomáticos ou melhorarão com a colecistectomia. Comumente, há evidência histopatológica de colecistite crônica.

Disfunção do Esfíncter de Oddi

Dor semelhante à cólica biliar com testes de função hepática normais e episódios de pancreatite aguda tem sido atribuída a uma síndrome pouco definida, conhecida como *disfunção do esfíncter de Oddi*. A patogênese não é clara, mas as teorias que têm sido postuladas incluem migração de cálculo biliar induzindo fibrose do esfíncter, trauma, pancreatite e anormalidades congênitas. Cerca de 1% dos pacientes que se submetem a colecistectomia tem disfunção do esfíncter de Oddi. Um colédoco dilatado (> 12 mm de diâmetro) ou aumento de seu diâmetro em resposta à CCK é um achado típico ao ultrassom. A demora do esvaziamento do meio de contraste do colédoco após CPRE também é indicativa de função esfincteriana anormal. A manometria ampular indicando uma pressão basal elevada do esfíncter (> 40 mmHg) tem-se correlacionado com bons resultados após o tratamento, que consiste em esfincterotomia endoscópica ou operatória.[21]

Operação para Doença Biliar Calculosa

Colecistectomia Laparoscópica

Desde a introdução da colecistectomia laparoscópica, o número de colecistectomias realizadas nos Estados Unidos aumentou de cerca de 500.000 por ano para 700.000 por ano. As contraindicações para colecistectomia laparoscópica incluem coagulopatia, doença pulmonar obstrutiva crônica grave, doença hepática em estádio terminal e insuficiência cardíaca congestiva. Atualmente, a principal contraindicação para concluir uma colecistectomia por via laparoscópica é a incapacidade de identificar, claramente, todas as estruturas anatômicas. A taxa de conversão para colecistectomia laparoscópica eletiva deve ser em torno de 5%, enquanto a taxa de conversão no quadro de colecistite aguda pode ser tão alta quanto 30%. A conversão para um procedimento aberto não é uma falha, e a possibilidade deve ser discutida com o paciente no período pré-operatório.

Os pacientes que se submetem a colecistectomia laparoscópica devem ser preparados de uma forma semelhante à da colecistectomia aberta. O paciente fica em posição supina sobre a mesa de operação, com o cirurgião de pé à sua esquerda. O pneumoperitônio é criado com dióxido de carbono, com uma técnica aberta ou por técnica de agulha fechada. Com a técnica aberta, uma pequena incisão é feita acima ou abaixo do umbigo na cavidade peritoneal. Uma cânula de ponta romba (Hasson) especial com passagem para o gás é inserida na cavidade peritoneal e ancorada à fáscia. Essa técnica em geral é usada após operação abdominal prévia para evitar lesões infrequentes pelo trocarter mas que ameaçam a vida. Na técnica fechada, uma agulha de insuflação oca (Veress) com bainha de corte retrátil é inserida na cavidade peritoneal por uma incisão periumbilical e usada para insuflação. Não há diferença na incidência de lesão inadvertida do intestino ou outro tecido entre as duas técnicas.

O laparoscópio com câmera de vídeo é, então, inserido no portal umbilical e o abdome é inspecionado. Os portais adicionais são inseridos sob visualização direta (Fig. 54-14). A cânula medial de 5 mm é usada para pinçar o infundíbulo da vesícula biliar (Fig. 54-15) e retraí-la lateralmente com o cabo em direção à pelve direita, para expor o triângulo de Calot; é importante expor amplamente o triângulo de Calot para permitir, se possível, a identificação completa da anatomia biliar aberrante. Essa manobra pode exigir a liberação das aderências entre o omento ou duodeno e a vesícula. Grande parte da dissecção pode ser realizada usando-se uma pinça de dissecção, o gancho ou tesoura. A junção da vesícula biliar e do ducto cístico é iden-

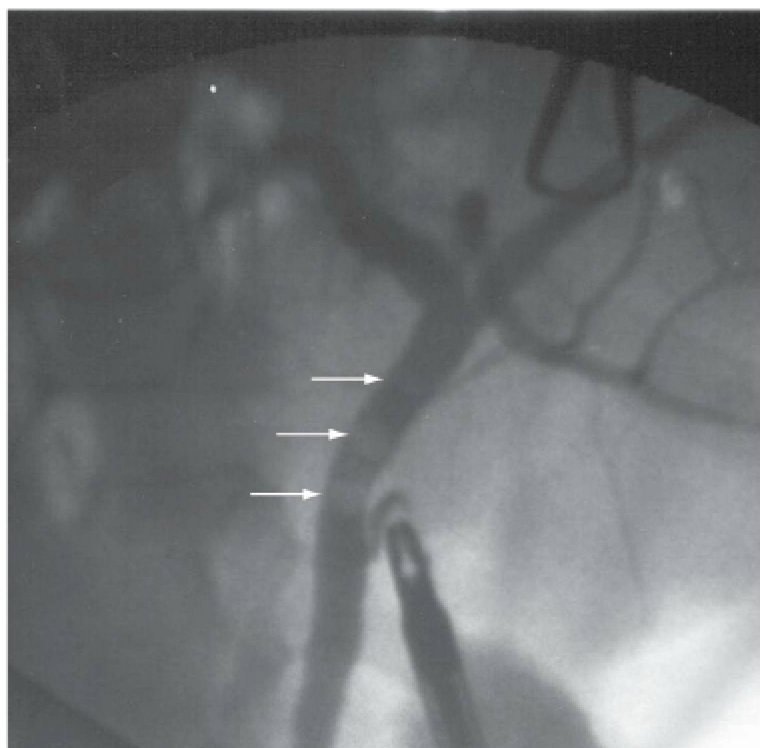


Figura 54-13 Colangiografia intraoperatória confirmando a presença de cálculos no colédoco. Os cálculos são indicados com *setas*. (Cortesia de Michael D. Holzman, MD.)

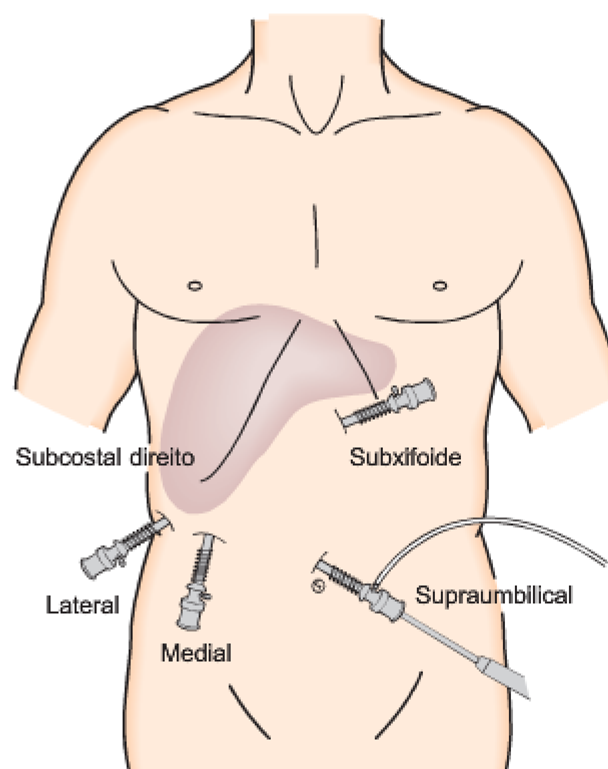


Figura 54-14 Colocação de trocarter por colecistectomia laparoscópica. O laparoscópio é colocado por um portal de 10 mm logo acima do umbigo. Portais adicionais são colocados no epigástrio e com orientação subcostal nas linhas mesoclavicular e próximo da linha axilar anterior. (De Cameron J: Atlas of Surgery, vol 2. Philadelphia, BC Decker, 1994.)

tificada e a dissecção se estende até a artéria e o ducto cístico serem claramente vistos entrando na vesícula biliar (Fig. 54-16). Um limite anatômico útil é o linfonodo cístico. A extensão cuidadosa da dissecção da base da vesícula biliar fora do leito hepático é essencial para definir o ducto e a artéria. A técnica infundibular ultrapassada de dissecção e identificação do ducto cístico não expõe completamente o triângulo de Calot e leva a identificação incorreta, e é uma base para lesão do ducto biliar. A dissecção parcial da base da vesícula biliar fora do leito hepático antes da divisão da artéria ou ducto cístico permite a identificação de toda a anatomia e minimiza o risco de lesão ao ducto biliar.

A etapa seguinte é a ligadura da artéria cística. A artéria geralmente é encontrada paralela e posterior ao ducto cístico. Clipes são colocados proximal e distalmente na artéria, que é então seccionada. Se indicada, uma colangiografia intraoperatória pode ser agora realizada pela colocação de um clipe proximal ao ducto cístico, incisando a superfície anterior do ducto e passando um cateter para colangiografia. Uma vez completada a colangiografia, dois clipes são colocados distalmente no ducto cístico, que é então seccionado. Um ducto cístico calibrado pode demandar a colocação de uma ligadura em alça pré-atada ou de uma sutura padrão atada laparoscopicamente para fechamento seguro. Por fim, a vesícula biliar é dissecada com eletrocautério fora do leito da vesícula. Exatamente antes da remoção da vesícula biliar do fígado, o campo operatório é cuidadosamente pesquisado para hemostasia. A vesícula biliar é então dissecada fora do fígado e removida pelo portal umbilical. Se a vesícula biliar estiver agudamente inflamada, gangrenosa ou perfurada durante a dissecção, uma bolsa plástica deve ser usada para sua remoção da cavidade abdominal. Qualquer bile ou sangue que se tenha acumulado deve ser irrigado e aspirado, e caso cálculos tenham sido perdidos, eles devem ser recuperados. Qualquer acúmulo ou extravasamento de bile deve levar à colocação imediata de um dreno de sucção fechado através de uma das portas de 5 mm e deixado sob o lobo direito do fígado, próximo ao leito da vesícula biliar.

A colecistectomia laparoscópica eletiva pode ser realizada com segurança como procedimento ambulatorial, e a maioria dos centros nos Estados Unidos tem demonstrado uma tendência forte a favor da colecistectomia ambulatorial.[22] Entre os pacientes selecionados para tratamento ambulatorial, 77% a 97% deles podem receber alta sem admissão ao hospital.[23]

Colangiografia Intraoperatória ou Ultrassonografia

O uso de colangiografia ou ultrassom rotineiro para identificar os denominados cálculos silenciosos do colédoco é controverso. A colangiografia intraoperatória rotineira irá detectar cálculos em cerca de 7% dos pacientes, esboçar a anatomia e identificar potenciais lesões biliares,[24] embora não as previna. Deve ser realizada quando o paciente tem história de exames da função hepática anormais, um ducto calibroso e cálculos pequenos, ou um colédoco dilatado, ou se a colangiografia endoscópica pré-operatória não foi realizada no paciente com suspeita de coledocolitíase (Quadro 54-4). A ultrassonografia laparoscópica é tão acurada quanto a colangiografia intraoperatória na detecção de coledocolitíase, mas depende do operador e demanda experiência com o ultrassom e na interpretação dos resultados.[25]

Colecistectomia Aberta

A colecistectomia aberta tornou-se um procedimento raro. Agora, em geral, é realizada como uma conversão de uma tentativa de colecistectomia laparoscópica ou como segundo procedimento em pacientes que exigem laparotomia por outra razão. Deve ser realizada no paciente que não pode tolerar o pneumoperitônio em função de reserva cardíaca ou pulmonar deficiente (Quadro 54-5). Uma importante consideração para a colecistectomia aberta é em pacientes com suspeita de câncer da vesícula.

Do ponto de vista técnico, a colecistectomia aberta pode ser realizada da mesma forma que a abordagem laparoscópica. Após a identificação da artéria e ducto cístico, a vesícula biliar é dissecada a partir do leito hepático, começando com o fundo. Por outro lado, a técnica retrógrada pode ser usada onde se inicia a dissecção, com o fundo e a artéria e ducto identificados, ligados e divididos como etapa final. É importante manter a dissecção o mais próxima possível da vesícula biliar, para evitar

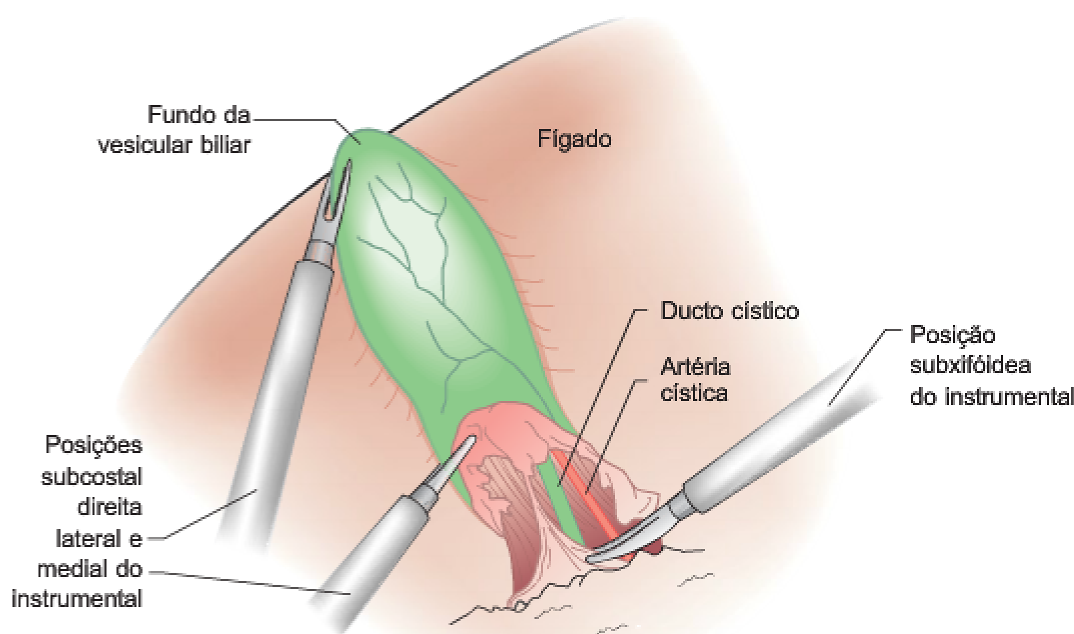


Figura 54-15 **A vesícula biliar é retraída cefalicamente usando-se uma pinça no fundo da vesícula biliar e no infundíbulo, com a direção do cabo voltada para a pelve direita. O peritônio sobrejacente ao infundíbulo da vesícula biliar e o colo e o ducto cístico são divididos de forma cega, expondo o ducto cístico.** (De Cameron J: Atlas of Surgery, vol 2. Philadelphia, BC Becker, 1994.)

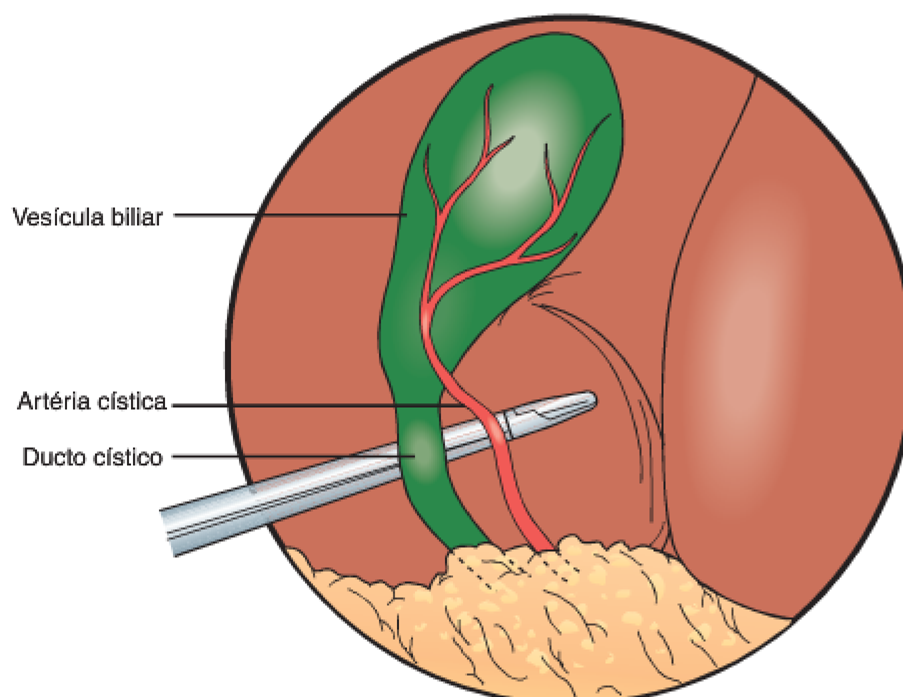


Figura 54-16 **Visão obtida após dissecção no triângulo de Calot mostrando o ducto cístico e a artéria cística entrando nitidamente na vesícula biliar. Nesse ponto, é seguro ligar e seccionar o ducto cístico. A visualização do colédoco não é necessária.** (De Strasberg SM, Hertl M, Soper NJ: An analysis of the problem of biliary injury during laparoscopic cholecystectomia. J Am Coll Surg 180:101-125, 1995.)

lesão no fígado e subsequente sangramento. A dissecção é realizada proximalmente em direção à artéria cística e ducto cístico, que são então ligados e divididos.

Exploração do Colédoco

Nos pacientes com cálculos grandes e múltiplos ou ductos dilatados, e quando a terapia endoscópica falha, a exploração laparoscópica do ducto biliar está indicada. Caso não seja bem-sucedida, é necessária a conversão para operação aberta, enquanto a CPRE pós-operatória deve ser usada como último recurso. Após a colangiografia intraoperatória indicar a presença de coledocolitíase, o cirurgião dispõe de muitas opções. Uma ampla variedade de técnicas e instrumentos está à disposição do cirurgião. A etapa inicial é determinar os fatores importantes relativos a qual modalidade de tratamento terá melhor efeito no paciente. Fatores como diâmetro e anatomia do ducto cístico e colédoco, número e tamanho dos cálculos do colédoco, estado clínico do paciente, e, mais importante, habilidade técnica do cirurgião devem ser considerados.

Abordagem Laparoscópica

Caso os cálculos sejam pequenos, tudo o que é necessário é a irrigação com soro fisiológico pelo cateter da colangiografia para transbordar os cálculos para o duodeno. O relaxamento do esfíncter de Oddi com glucagon pode ser útil. Se a irrigação não obtiver êxito, um cateter com balão pode ser passado pelo ducto cístico e para baixo do colédoco, onde é insuflado e retirado para recuperar os cálculos. A próxima tentativa deve ser feita com uma cesta de arame orientada por fluoroscópio para coletar os cálculos. Se necessário, um coledoscópio flexível é inserido diretamente no ducto cístico (Fig. 54-17). O ducto cístico pode precisar ser dilatado para permitir sua passagem. Embora a maioria dos autores defenda tentar, primeiro, um acesso transcístico, existem indicações claras para explorar, diretamente, o colédoco. Os cenários mais comuns são a presença de mais de cinco cálculos do colédoco, cálculos com mais de 9 mm e cálculos do ducto hepático comum. Uma vez no colédoco, os cálculos podem ser pegos em uma cesta de arame sob visualização direta ou empurrados para o duodeno.

Uma vez depurado o ducto, o ducto cístico é ligado e cortado e se completa a colecistectomia. Se o ducto cístico não puder ser dilatado, deve-se fazer uma coledocotomia longitudinal na parede anterior. Após dissecção adequada, pode-se usar uma coledocotomia anterior. Uma incisão longitudinal é preferível devido ao padrão de arteríolas terminais suprindo o colédoco. A drenagem biliar pós-operatória com um tubo em

Quadro 54-4 Indicações para Colangiografia Intraoperatória

- Enzimas hepáticas elevadas no período pré-operatório (AST, ALT, ALP, bilirrubina)
- Anatomia indefinida durante dissecção laparoscópica
- Suspeita de lesão intraoperatória às vias biliares
- Colédoco dilatado à imagem pré-operatória
- Pancreatite biliar sem estudo endoscópico do colédoco
- Icterícia
- Colédoco dilatado e cálculos pequenos
- Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica pré-operatória malsucedida

Quadro 54-5 Indicações para Colecistectomia Aberta

- Reserva pulmonar ou cardíaca deficiente
- Câncer da vesícula biliar conhecido ou sob suspeita
- Cirrose e hipertensão porta
- Terceiro trimestre de gravidez
- Procedimento combinado

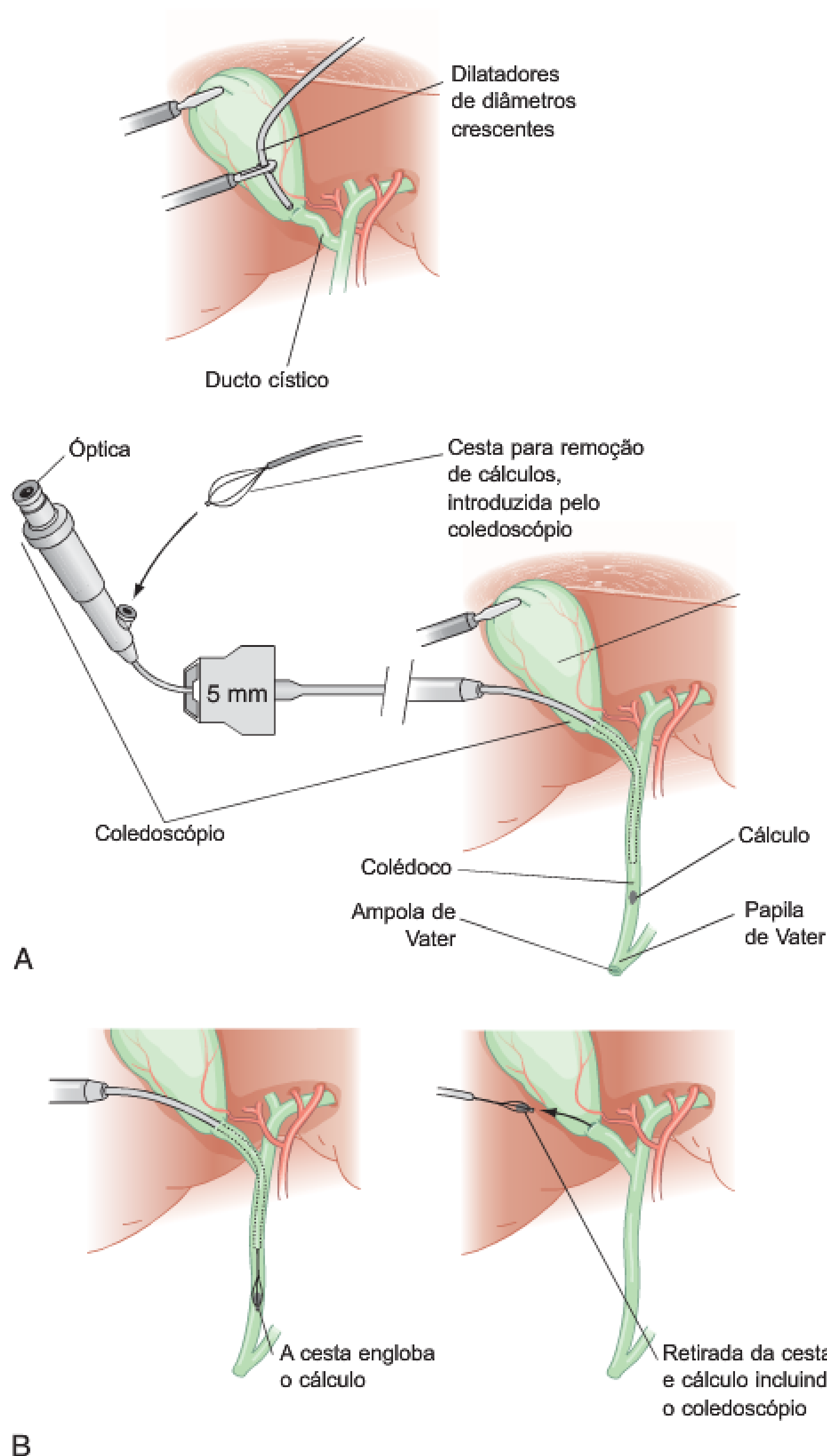


Figura 54-17 **A,** **Exploração laparoscópica do colédoco. Após dilatação do ducto cístico, o coledocoscópio flexível é inserido no abdome pelo pequeno trocarte e conduzido para o colédoco distal. B,** **Uma cesta para cálculo é passada pelo canal de trabalho do coledocoscópio e é usada para apanhar um cálculo do colédoco. A cesta para cálculo e o coledocoscópio são retirados juntos.** (De Curet M, Zucker K: Laparoscopic surgery of the biliary tract andaliver. In Zuidema G [ed]: Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 257-278.)

T pode ser necessária. A remoção de todos os cálculos do colédoco é atingida em 75% a 95% dos casos com exploração laparoscópica do colédoco.[19] Muitos estudos têm mostrado eficácia semelhante da exploração laparoscópica do colédoco, com esfincterotomia endoscópica e colecistectomia laparoscópica, ao mesmo tempo em que demonstram análise de custo significativamente favorável à exploração do colédoco em um tempo operatório.

Abordagem Aberta

Com o aumento do emprego das técnicas endoscópica, percutânea e laparoscópica para tratar a coledocolitíase, a exploração

aberta do colédoco raras vezes é realizada atualmente. Agora é comumente usada como último recurso se as terapias mencionadas antes falharem. As técnicas e manipulações operatórias são semelhantes à abordagem laparoscópica. Nos pacientes com ducto biliar sem dilatação (> 4 mm), deve-se realizar uma esfincterotomia transduodenal e explorar o ducto pela esfincteroplastia. Isso evita a necessidade de um tubo em T pós-operatório e o potencial de estenose tardia do ducto biliar. Com o uso de coledocoscopia intraoperatória, a taxa de cálculos residuais é inferior a 5%.

Procedimentos de Drenagem

Caso os cálculos não possam ser retirados ou quando o ducto está muito dilatado (> 1,5 cm de diâmetro), um procedimento de drenagem do colédoco deve ser realizado. As opções de drenagem biliar incluem uma coledocoduodenostomia laterolateral ou uma coledocojejunostomia em Y de Roux. A preferência do cirurgião dita a abordagem a ser usada. O uso do duodeno é preferido caso ele possa ser completamente mobilizado (manobra de Kocher) e a tensão seja mínima. Qualquer tensão excessiva deve levar ao uso do jejuno para anastomose terminolateral ou laterolateral.

Esfincterotomia Transduodenal

Na era atual, a esfincterotomia endoscópica tem substituído a esfincterotomia transduodenal aberta. Se um procedimento aberto para coledocolitíase estiver sendo realizado no qual os cálculos estejam impactados, sejam residuais ou múltiplos, a abordagem transduodenal pode ser exequível. O duodeno é incisado transversalmente. O esfíncter é então incisado na posição de 11 horas para evitar lesão do ducto pancreático (Fig. 54-18). Os cálculos impactados são removidos, da mesma forma que cálculos grandes do ducto. Não há necessidade de remoção completa de cálculos do ducto porque eles agora podem passar espontaneamente pelo esfíncter.

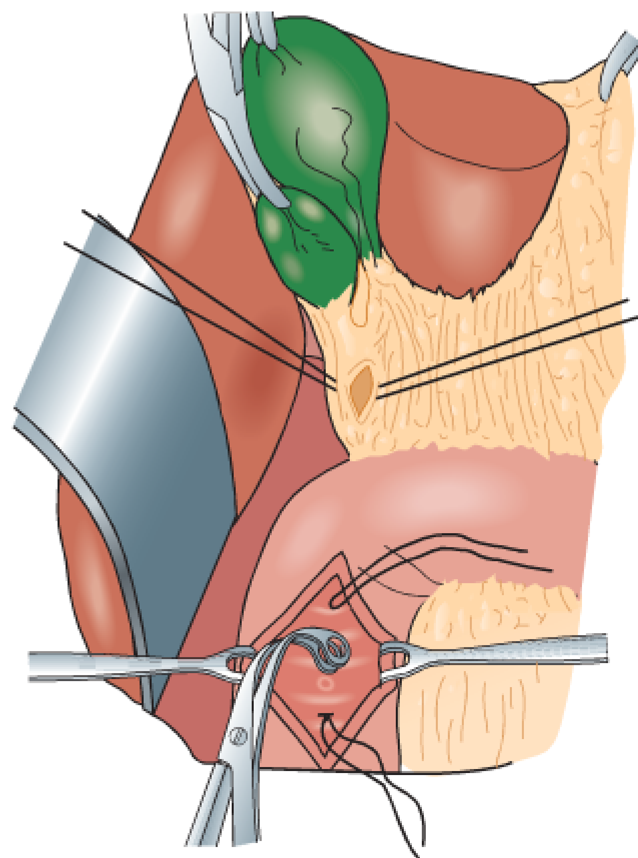


Figura 54-18 **Pode-se usar uma esfincterotomia transduodenal para remover cálculos do colédoco distal. Uma incisão é feita aumentando a papila ao longo do eixo do ducto, e o cálculo ou é expelido ou removido com pinça para cálculo.** (De Zollinger RM Jr, Zollinger RM: Atlas of Surgical Operations, 7th ed. New York, McGraw Hill, 1993.)

Síndromes Pós-colecistectomia

Em função da frequência com que colecistectomias laparoscópicas estão sendo realizadas hoje, o cirurgião deve estar consciente de um espectro completo de problemas precoces inerentes ao procedimento. A identificação e o tratamento imediato são críticos para bons resultados (Fig. 54-19).

Lesão e Ligação do Ducto Biliar

A maioria das estenoses benignas ocorre após lesão iatrogênica do ducto biliar, mais comumente durante colecistectomia laparoscópica. A maioria das lesões é reconhecida no período intraoperatório ou durante o período pós-operatório precoce, e com tratamento apropriado, os resultados a longo prazo são aceitáveis. As sequelas a longo prazo de estenoses biliares não reconhecidas ou tratadas de maneira inadequada podem provocar colangite recidivante, cirrose biliar secundária e hipertensão porta.

Patogênese

A incidência de lesões biliares aumentou bastante na década de 1990 com a disseminação do uso da colecistectomia laparoscópica. Embora a incidência de lesões do ducto biliar durante colecistectomia aberta seja de apenas 0,1% a 0,2%, são relatadas estimativas de lesões do ducto biliar e fístulas após colecistectomia laparoscópica em torno de 0,85% em vários estudos grandes.

Vários fatores podem estar envolvidos na ocorrência de lesões do ducto biliar durante colecistectomia laparoscópica. Eles incluem inflamação aguda ou crônica, obesidade, variações anatômicas e sangramento. A técnica cirúrgica com exposição inadequada e a falha em identificar estruturas antes de ligá-las e seccioná-las são a causa mais comum de lesão biliar significativa. A taxa de lesão do ducto biliar aumenta em pacientes com complicações de cálculos biliares, incluindo colecistite aguda, pancreatite, colangite e icterícia obstrutiva. O treinamento e a experiência do cirurgião foram reconhecidos como fatores em relatos iniciais de lesões laparoscópicas do ducto biliar. À medida que a experiência do cirurgião aumenta além de 20 casos, a taxa de lesão do ducto biliar diminui. Relatos recentes têm indicado que os erros que levam a lesões laparoscópicas do ducto biliar são provenientes de percepção incorreta, não erros de habilidade, conhecimento ou julgamento. A causa primária de erro em 97% dos casos foi uma ilusão da percepção visual, enquanto apenas 3% das lesões decorriam de falhas de habilidade técnica.[26]

A anatomia biliar aberrante com frequência é citada como um fator nas lesões biliares. O ducto biliar pode estar estreitado e ser confundido com o ducto cístico. O ducto cístico pode correr paralelo ao colédoco antes de juntar-se a ele, levando o cirurgião incorretamente para o local errado. Também, o ducto cístico pode entrar no ducto hepático direito, e este pode correr de maneira aberrante, cursando pelo triângulo de Calot e entrando no ducto hepático comum. Vários outros fatores técnicos têm sido implicados nas lesões biliares. A lesão clássica ocorre quando a retração cefálica excessiva da vesícula biliar pode alinhar o ducto cístico com o colédoco, permitindo que este último seja confundido com o ducto cístico (Fig. 54-20). O uso descuidado do eletrocautério pode ocasionar lesão térmica. A dissecção profunda no parênquima hepático pode causar

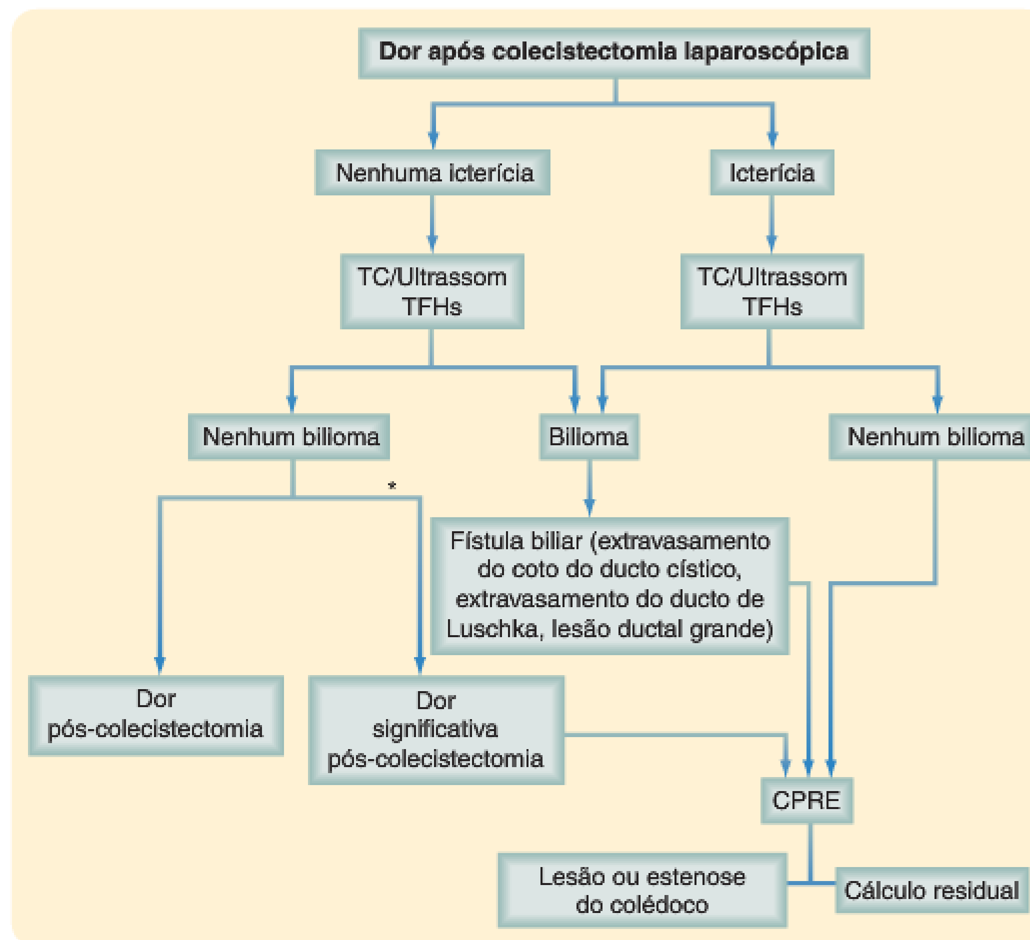


Figura 54-19 Algoritmo para exame e diagnóstico de pacientes com dor no quadrante superior direito após colecistectomia laparoscópica. TC, tomografia computadorizada; CPRE, colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; TFH, teste da função hepática.
*A dor significativa e persistente necessita, por si mesma, de avaliação do sistema biliar, ainda que não seja encontrado bilioma.

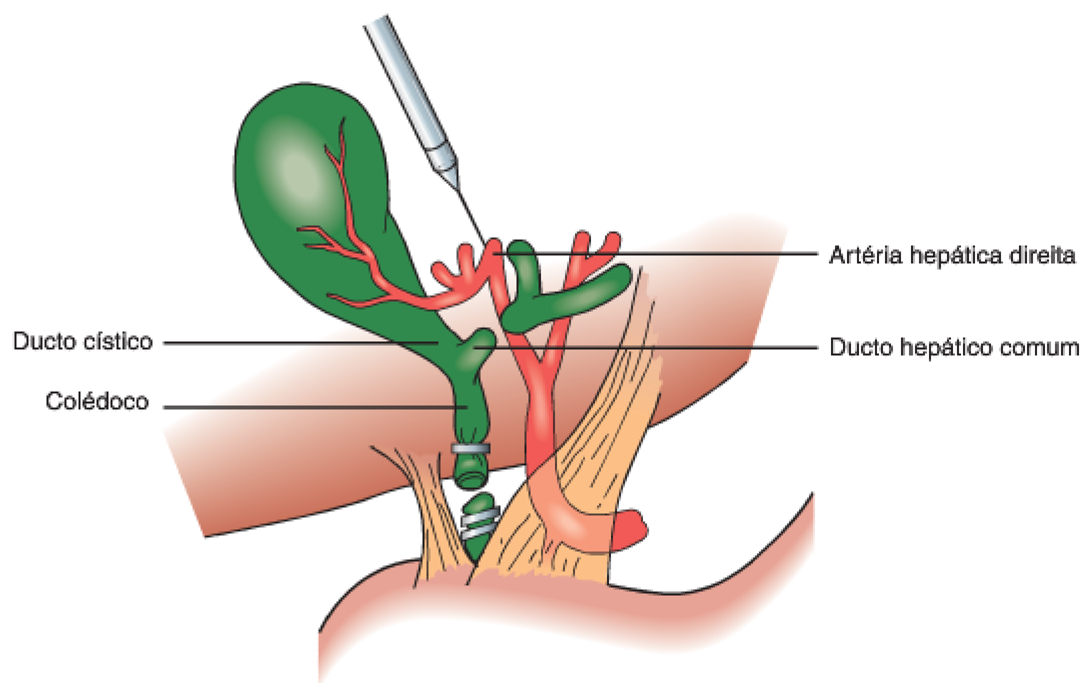


Figura 54-20 Lesão do ducto biliar durante colecistectomia laparoscópica clássica. O ducto cístico e o colédoco são alinhados por tração sobre a vesícula. Um segmento do colédoco e ducto hepático é ressecado. (De Branum G, Schmitt C, Baillie J, et al: Management of major biliary complications after laparoscopic cholecystectomy. Ann Surg 217:532-541, 1993.)

lesão aos ductos intra-hepáticos, e a má colocação do clipe junto à área hilar ou a estruturas não bem visualizadas pode resultar em um clipe através do ducto biliar.

O uso rotineiro da colangiografia intraoperatória para impedir lesão do ducto biliar é controverso.[24] Ela pode limitar a extensão da lesão, mas não parece impedi-la. Entretanto, caso se suspeite de uma lesão do ducto biliar durante colecistectomia, uma colangiografia deve ser obtido para identificar a anatomia.

Apresentação

Os pacientes com lesões do ducto biliar podem apresentar-se no intraoperatório, no período pós-operatório precoce ou meses ou anos após a lesão inicial. Cerca de 25% das lesões ductais importantes são reconhecidas intraoperatoriamente devido a vazamento de bile, uma colangiografia anormal ou reconhecimento tardio da anatomia. A manifestação mais comum de oclusão completa do ducto hepático comum ou colédoco é a icterícia com ou sem dor abdominal. Os pacientes também podem manifestar colangite ou cirrose secundária a uma lesão das vias biliares, meses ou anos após a intervenção cirúrgica.

Diagnóstico e Tratamento

O tratamento da lesão do ducto biliar depende do momento do diagnóstico e da extensão e grau da lesão. O tratamento inadequado das estenoses biliares pode resultar em morbimortalidade significativa secundária a complicações como cirrose biliar ou colangite. Em uma revisão de 12 anos de 130 pacientes com estenoses biliares pós-operatórias, as causas de mortalidade se relacionavam com a presença de doença parenquimatosa do fígado com hipertensão porta. Vinte e três desses pacientes tinham evidência de hipertensão porta no momento do encaminhamento.[27]

Tratamento da Lesão do Ducto Biliar Reconhecida no Momento da Colecistectomia Uma lesão parcial, lateral, isolada, pequena e não causada pelo cautério no ducto biliar reconhecida no momento da colecistectomia pode ser tratada com a colocação de um tubo em T. O tubo pode ser colocado no local da lesão se esta tiver tamanho semelhante a uma coledocotomia. Entretanto, se a lesão biliar for maior, ou se houver lesão térmica significativa em vista de um traumatismo causado pelo cautério, ou se a lesão envolver mais de 50% da circunferência da parede do ducto biliar, uma coledocojejunostomia terminolateral em Y-de-Roux deve ser realizada. Da mesma forma, lesões grandes do ducto biliar, incluindo transecções do colédoco ou hepático comum, podem ser reparadas se reconhecidas no momento da colecistectomia. Ductos hepáticos isolados com menos de 3 mm ou aqueles que drenam um único segmento hepático podem ser seguramente ligados. Ductos com mais de 3 mm provavelmente drenam vários segmentos ou um lobo inteiro e necessitam ser reimplantados. Não se pode superenfatizar que experiência significativa e julgamento são críticos para a decisão de conduzir um reparo no momento da lesão. Caso exista incerteza ou pouca experiência, e caso um cirurgião com experiência suficiente não esteja imediatamente disponível, a colocação de um dreno, seguida por encaminhamento para um centro experiente, é a ação mais apropriada.

Tratamento da Lesão do Ducto Biliar Reconhecida após Colecistectomia A maioria das séries grandes relata a incidência de lesão ductal após colecistectomia laparoscópica como sendo de 0,3% a 0,85%. Historicamente, após colecistectomia aberta, 10% dos pacientes apresentaram-se na primeira semana, 70% em 6 meses e 80% em 1 ano. Em um estudo recente de 156 pacientes encaminhados para tratamento de estenoses biliares resultantes de lesões do ducto biliar, 9,3% das lesões foram reconhecidas durante colecistectomia laparoscópica *versus* 0% durante colecistectomia aberta.[28] Nessa série de 156 pacientes com estenoses biliares pós-operatórias, 49 pacientes (31,4%) apresentaram-se com fístulas, 42 (26,9%) apresentaram-se com icterícia e 50 (32,1%) se apresentaram com colangite.[28] Em geral, os pacientes com fístula biliar irão se apresentar cedo, enquanto os pacientes com estenoses biliares pós-operatórias isoladas em geral se apresentam com icterícia ou colangite meses a anos após a lesão inicial.

Diagnóstico O estudo abdominal com ultrassonografia ou TC deve ser realizado em pacientes com sinais de dor abdominal ou peritonite, sepse, ou qualquer outra suspeita clínica de bilioma. Esses pacientes precisam ser estabilizados com antibióticos parenterais imediatamente e drenagem percutânea orientada por imagem de qualquer coleção fluida. Os pacientes com sinais e sintomas de colangite devem ser submetidos a colangiografia urgente com drenagem da via biliar. A colangiografia deve ser realizada para estabelecer a presença de estenose ductal, identificar o grau de estenose e identificar a natureza da lesão, quando necessário. Em estudo com 88 pacientes com lesões do ducto biliar provenientes de colecistectomia laparoscópica, as tentativas no reparo foram malsucedidas em 27 de 28 (96%) quando não eram realizados colangiografias pré-operatórias, e 69% foram malsucedidos quando os dados das colangiografias eram incompletos.[29] É importante que o método de colangiografia proporcione detalhe do sistema ductal intra-hepático e da confluência dos hepáticos. Embora a CTP seja o método de imagem preferido para a maioria das estenoses biliares pós-operatórias, nem todos os centros têm experiência com ela (Fig. 54-21). Pode ser mais fácil obter a CPRE no paciente com estenose biliar e colangite que exige colangiografia urgente e descompressão biliar. Entretanto, ela só é útil em

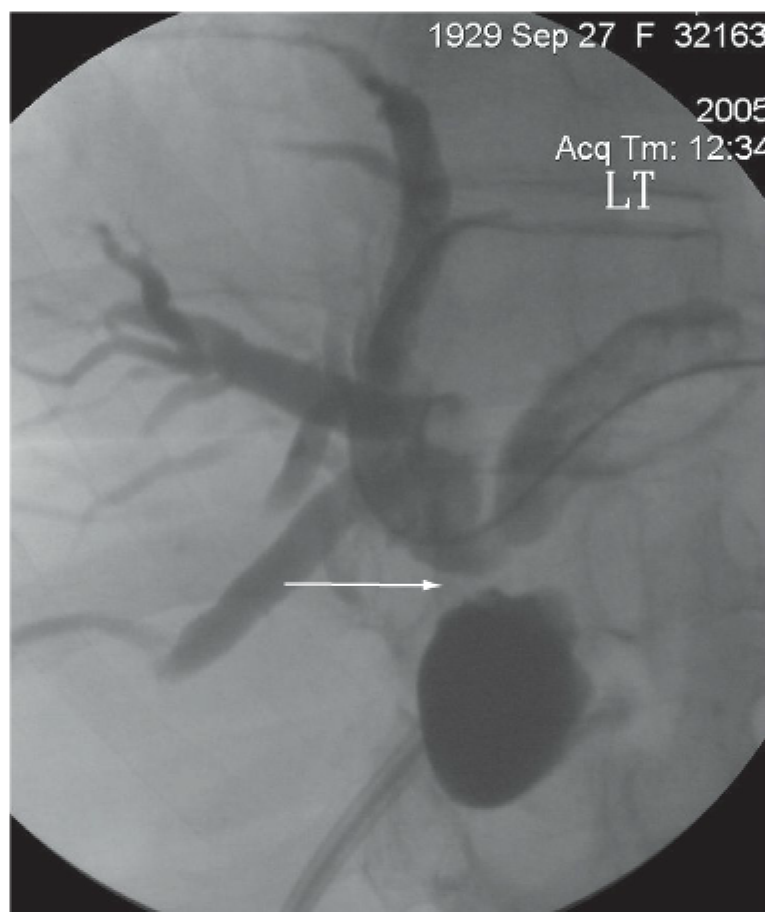


Figura 54-21 Colangiografia transepática confirmando a ligadura do ducto hepático comum imediatamente distal à confluência (*seta*).

pacientes com continuidade do ducto biliar. Os vazamentos do ducto cístico ou pequenas lesões tangenciais podem ser tratados com *stent* endoscópico. Em situações nas quais a estenose biliar é muito cerrada para passar com CPRE, a CTP pode ser realizada para descompressão biliar proximal.

A arteriografia com TC deve ser considerada na avaliação pré-operatória dos pacientes com estenoses biliares benignas. A lesão não reconhecida da artéria hepática ou um ramo da veia porta ocorre com uma frequência de 12% a 47%, concomitante com uma lesão do ducto biliar. Certamente, se um sangramento significativo exigiu controle urgente no momento da operação original, uma lesão vascular deve ser considerada. Entretanto, as consequências clínicas da lesão da artéria hepática não são completamente conhecidas, mas pelo menos um estudo sugeriu que a presença de lesão da artéria hepática direita não deve influenciar no reparo cirúrgico de uma lesão do ducto biliar.[30,31] Nos pacientes que se apresentam com estenoses tardias com evidência de disfunção hepática, uma arteriografia por TC deve ser realizada para avaliar evidência de hipertensão porta.

Considerações Intraoperatórias

O tratamento das estenoses biliares pós-operatórias secundárias a lesão ductal depende do grau de lesão, da presença de complicações induzidas pela estenose e do risco operatório do paciente. Após o reconhecimento de uma lesão ou estenose do ducto biliar, uma equipe multidisciplinar consistindo em radiologistas intervencionistas, endoscopistas e cirurgiões experientes, coordenados por um cirurgião hepatobiliar experiente, deve planejar os seguintes objetivos específicos:

1. Controle da infecção (abscesso ou colangite).
2. Drenagem do bilioma.
3. Conclusão da colangiografia.
4. Provimento da terapia definitiva com reconstrução ou *stent* (Fig. 54-22).

Esses objetivos não obrigam a realização elaborada e atraso do reparo em todos os casos. A experiência inicial sugeriu que o reparo imediato da lesão do ducto biliar durante colecistectomia pode dar bons resultados, com baixa morbidade, quando realizado da maneira adequada; dados mais recentes, no entanto, sugerem que a inexperiência com os reparos leva à recidiva da estenose, falha do reparo e potencial lesão parenquimatosa do fígado consequente a obstrução não resolvida.[32] Preditores independentes de recidiva da estenose após um reparo inicial incluem colangite antes do reparo inicial, colangiografia incompleta e reparo primário em 3 semanas da lesão do ducto biliar. Quando uma lesão do ducto biliar é reconhecida no momento da colecistectomia (ou outra operação), o cirurgião deve otimizar todos os aspectos da situação fisiológica do paciente. Caso se opte por tentar o reparo imediato, deve-se obter o parecer de cirurgiões mais experientes. Nos casos em que não se dispõe de experiência no momento do reconhecimento de uma lesão, ou circunstâncias difíceis impedem as tentativas reconstrutoras, a drenagem biliar externa permitirá a recuperação do paciente e sua transferência para um centro de excelência.

O reparo bem-sucedido das estenoses biliares após tratamento pré-operatório adequado exige adesão a princípios cirúrgicos específicos:

1. Uso do ducto biliar proximal com inflamação mínima.
2. Criação de uma anastomose sem tensão com o uso de uma alça jejunal em Y de Roux.
3. Anastomose direta mucosa para mucosa.

Historicamente, uma anastomose do ducto biliar terminoterminal foi encorajada porque preservava a anatomia normal e, teoricamente, reduzia a possibilidade de colangite. No entanto, múltiplos relatos sugerem que o reparo primário do ducto biliar associa-se a uma taxa de 40% a 50% de falha a longo prazo. A derivação bilioentérica é o procedimento padrão ideal para o tratamento a longo prazo das estenoses biliares. Esses procedimentos têm baixa mortalidade operatória e morbidade aceitável.

É necessária uma incisão adequada que permita visualização plena para uma boa anastomose bilioentérica. Uma incisão subcostal direita estendendo-se para a linha média (bastão de hóquei) ou para a esquerda (incisão em *chevron*) em geral é

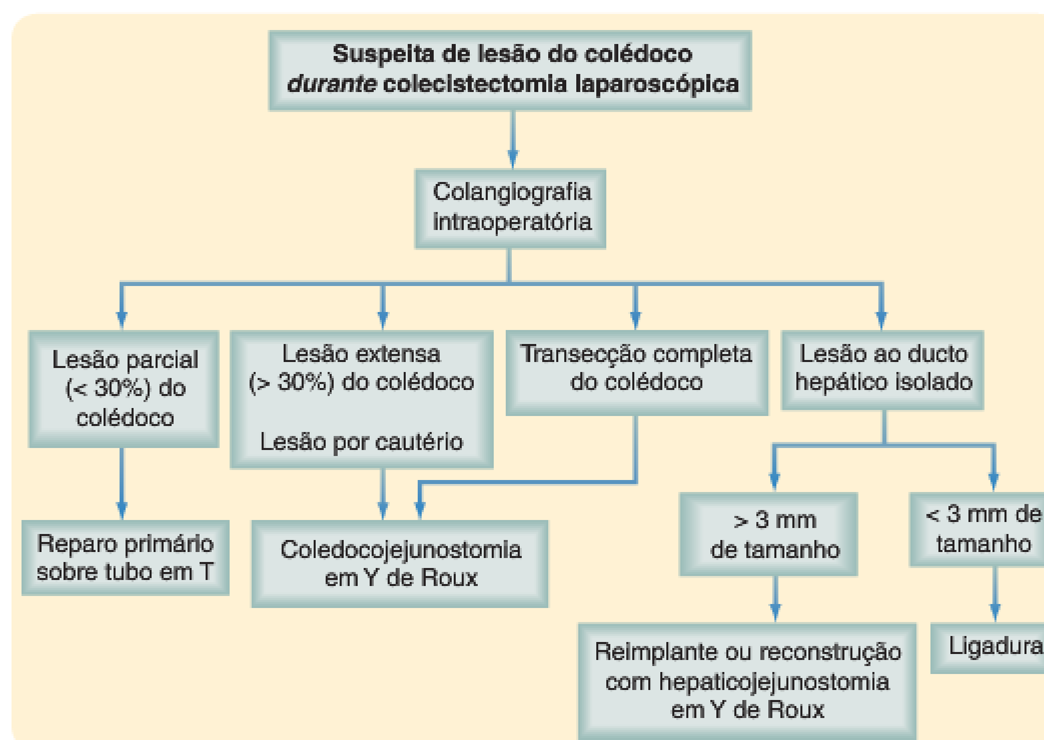


Figura 54-22 Suspeita de lesão das vias biliares durante colecistectomia laparoscópica e tratamento.

necessária. O fígado deve ser completamente liberado do diafragma, e as aderências de operações anteriores devem ser liberadas para facilitar a criação de uma alça jejunal em Y de Roux, se necessário (Fig. 54-23). A abordagem de Hepp-Couinaud para reconstrução do ducto biliar é a melhor opção na maioria das circunstâncias. Essa técnica exige dissecção da placa hilar para expor o ducto hepático esquerdo e permitir uma anastomose laterolateral do ducto hepático esquerdo com o jejuno em Y de Roux. O uso Y de Roux é favorecido sobre uma coledocoduodenostomia ou coledocojejunostomia porque permite a criação de uma "alça de acesso" da porção proximal do Y de Roux para futuro acesso radiológico intervencionista.

Técnicas Radiológicas e Endoscópicas Intervencionistas

As técnicas radiológicas intervencionistas são úteis em pacientes com lesões do ducto biliar, fístulas ou estenoses pós-operatórias. Essas técnicas permitem drenagem percutânea das coleções líquidas do abdome, identificação pré-operatória da anatomia ductal pela colangiografia transepática percutânea e dilatação de estenose com ou sem colocação de *stents* paliativos para drenagem de bile nos pacientes cujo estado fisiológico global impede uma operação maior. A dilatação transepática percutânea pode ser empregada nos pacientes com doença ductal intra-hepática e em pacientes nos quais a CPRE não é possível. Em geral, é usada como um adjunto ao reparo operatório para auxiliar na identificação da árvore biliar proximal para reconstrução e para a dilatação das estenoses anastomóticas.

A taxa de sucesso da dilatação transepática percutânea é relatada como sendo entre 50% e 70%. Os pacientes com estenoses anastomóticas (incluindo estenoses anastomóticas bilioentéricas) têm as taxas de sucesso mais altas. Um estudo de 89 pacientes tratados para lesões grandes do ducto biliar após colecistectomia laparoscópica mostrou que, por um acompanhamento médio de 27 meses, a dilatação percutânea alcançou uma taxa de sucesso de apenas 64% nas estenoses isquêmicas *versus* 92% em 33,4 meses em pacientes com estenoses anastomóticas bilioentéricas.[33] Além disso, embora a mortalidade após dilatação percutânea seja baixa, as taxas de complicação são relatadas como sendo tão altas quanto 35%, e as complicações consistem principalmente em hemobilia, colangite e fístula biliar. Esses procedimentos em geral demandam múltiplas sessões de dilatação para atingir taxas de sucesso a longo prazo.

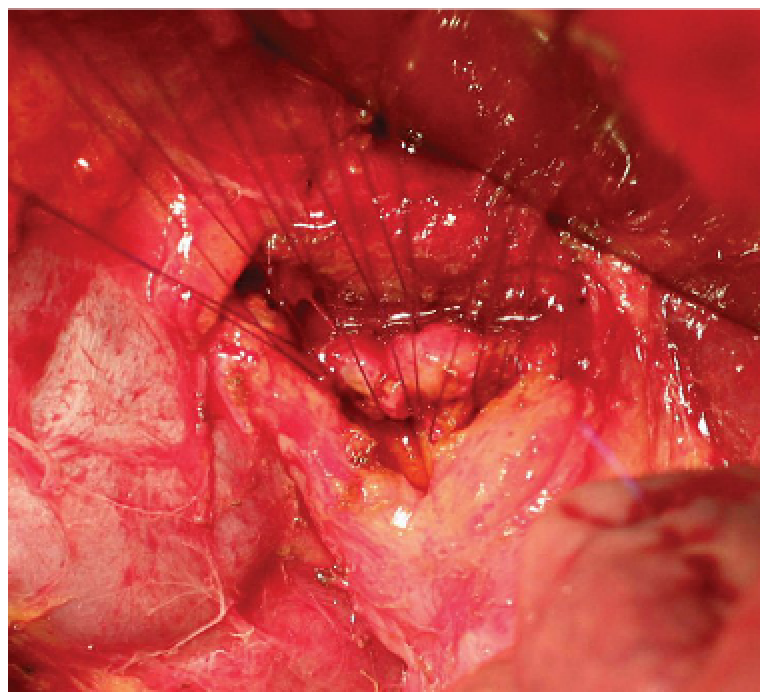


Figura 54-23 Reconstrução biliar com hepaticojejunostomia em Y de Roux terminolateral. Observe que a fileira de suturas com PDS é colocada primeiro para levantar a parede anterior do ducto biliar e facilitar a exposição.

Quando relatados de centros de grande volume, os métodos endoscópico e percutâneo de dilatação têm eficácia equivalente. A dilatação endoscópica de estenoses biliares extra-hepáticas benignas também é uma opção útil em pacientes com estenose extra-hepática que causa sintomas clínicos. Em geral, o tratamento de estenoses biliares com essa técnica, como com métodos radiológicos intervencionistas, exige múltiplas sessões de dilatação, e as estenoses não isquêmicas (estenoses anastomóticas) respondem melhor. A dilatação endoscópica também tem taxa baixa de mortalidade, mas tem uma taxa significativa de morbidade. As complicações mais comuns após intervenções biliares endoscópicas incluem hemobilia, fístula biliar, pancreatite e colangite. Em um estudo de 101 pacientes com estenoses biliares benignas, 66 pacientes foram tratados endoscopicamente, com uma taxa relatada de nova estenose de 18% em 3 meses e uma taxa de complicação de 35%.[34] Embora os procedimentos radiológicos endoscópico e intervencionista não sejam tratamentos ideais a longo prazo para estenoses biliares irresponsivas, o *stent* endoscópico e drenagem são uma opção bem-sucedida de tratamento para fístulas pequenas do ducto cístico ou do colédoco após colecistectomia laparoscópica.

É exigido o acompanhamento cuidadoso a longo prazo dos pacientes com estenoses biliares tratados com métodos de dilatação percutânea ou endoscópica porque as estenoses biliares isquêmicas não responderão permanentemente à dilatação. O retratamento precoce (por dilatação seriada ou anastomose bilioentérica) das estenoses que recidivam após dilatação é essencial para impedir cirrose biliar secundária. O risco de morbidade adicional consequente às sessões repetidas e o risco de recidiva tardia da estenose devem ser considerados e discutidos com os pacientes quando opções de tratamento para estenoses biliares benignas estão sendo consideradas.

Resultados

Resultados aceitáveis a longo prazo podem ser atingidos na maioria dos pacientes que se submetem a reparo operatório das lesões do ducto biliar. Mais de 90% dos pacientes ficam livres de icterícia e colangite após reparo operatório de uma lesão laparoscópica do ducto biliar.[28] Os melhores resultados são obtidos quando a lesão é reconhecida durante a colecistectomia e reparada por um cirurgião biliar experiente. As lesões identificadas no pós-operatório pela presença de fístula biliar concomitante devem ser reparadas uma vez que o extravasamento biliar tenha cessado e os tecidos estejam menos inflamados, em geral 6 semanas após a colecistectomia laparoscópica inicial. As complicações da reconstrução biliar podem ser tratadas conservadoramente, e as taxas de mortalidade têm sido inferiores a 1%.[32] Complicações comuns incluem colangite recidivante, fístula biliar externa ou interna e hemobilia. Ocorre reestenose de uma anastomose bilioentérica em cerca de 10% dos pacientes, podendo manifestar-se até 20 anos mais tarde. Cerca de dois terços das estenoses recidivantes tornam-se sintomáticas em 2 anos após reparo. As estenoses mais proximais associam-se a uma taxa de sucesso mais baixa que as distais. A dilatação percutânea com balão e *stent* tem uma taxa de sucesso significativamente inferior (64%) do que o reparo operatório. Embora a maioria dos pacientes se livre da icterícia e colangite após reparo operatório da lesão de um ducto biliar, parece existir um impacto significativo da lesão sobre a qualidade de vida.[35]

Dor Pós-colecistectomia

Dor abdominal ou outros sintomas originalmente atribuídos à vesícula biliar podem persistir ou recidivar meses a anos após colecistectomia. As melhorias na obtenção de imagens reduziram a incidência dessa dor, que já foi relatada como tão alta quanto 20%. Os pacientes que se apresentam com dor no quadrante superior direito, icterícia e calafrios logo após a colecistectomia devem ser avaliados à procura de cálculos residuais ou fístula biliar. Outras causas de dor abdominal nos pacientes com testes da função hepática normais também devem ser investigadas. Outras possibilidades em um pequeno número de pacientes com dor persistente após colecistectomia são anormalidades no esfíncter de Oddi, como papilite estenosante ou disfunção esfincteriana.

Cálculos Biliares Residuais

Cálculos residuais ou recorrentes após colecistectomia manifestam-se logo após (< 4 semanas) a intervenção cirúrgica e são mais bem tratados por endoscopia. Se forem descobertos cálculos logo após a colecistectomia, eles são classificados como *residuais*; aqueles diagnosticados meses ou anos mais tarde são denominados *recorrentes*. Os pacientes apresentarão mais comumente, logo após a colecistectomia, com dor aguda e intensa no quadrante superior direito e icterícia. A elevação da bilirrubina e da fosfatase alcalina deve sugerir remoção endoscópica dos cálculos biliares. Os cálculos recorrentes podem ser múltiplos e grandes. Uma esfincterotomia endoscópica generosa permitirá a recuperação do cálculo, bem como a passagem espontânea dos cálculos residuais e recorrentes.

Fístula Biliar

Podem ser problemáticos os extravasamentos provenientes do coto do ducto cístico ou de um ducto de Luschka não reconhecido. A etiologia mais comum para uma fístula do coto do ducto cístico é a inflamação em torno do ducto no quadro de colecistite aguda, que desloca os clipes colocados. Fístulas biliares comumente se manifestam logo após colecistectomia (em 1 semana) com dor no quadrante superior direito, febre, calafrios e hiperbilirrubinemia. Fístula biliar ou coleperitônio devem ser considerados em qualquer paciente com distensão abdominal persistente ou anorexia por mais de poucos dias após colecistectomia laparoscópica. Os portais no lado direito devem ser examinados para pesquisa de bile. A TC e a ultrassonografia confirmarão a presença de uma complexa coleção líquida no quadrante superior direito. A intervenção operatória imediata com drenagem ampla só é indicada se o paciente estiver em choque séptico. As tentativas no reparo inicial são perigosas e estão destinadas a falhar em consequência da resposta inflamatória incitada pela fístula biliar. A drenagem percutânea das coleções líquidas intra-abdominais acompanhada de *stent* biliar endoscópico cura a maioria das fístulas, sem necessidade de intervenção operatória. Se o extravasamento de bile não cessar após 6 semanas, a obtenção de imagem adicional com CPRM e imagem endoscópica pode ser necessária para excluir uma lesão do colédoco. Uma vez curada a inflamação 6 a 8 semanas mais tarde, realiza-se o reparo operatório.

Íleo Biliar

A passagem de um cálculo por uma fístula bilioentérica espontânea causando obstrução mecânica do intestino é conhecida como *íleo biliar*. A maior parte (75%) dessas fístulas se desenvolve entre a vesícula e o duodeno, ocorre em pessoas idosas e é responsável por 1% de todas as obstruções do intestino delgado. O íleo biliar pode ser responsável por tanto quanto 25% dos casos de obstrução intestinal em pacientes com mais de 70 anos de idade sem operação prévia ou hérnias ao exame físico. As fístulas bilioentéricas em geral acompanham um episódio de colecistite aguda com gangrena e perfuração da parede da vesícula para a víscera adjacente ou de necrose por pressão de um cálculo impactado.

Apresentação e Diagnóstico

Náuseas, vômitos e dor abdominal, sinais e sintomas de obstrução intestinal, são a manifestação comum dos pacientes com íleo biliar. Uma história de sintomas relacionados com a vesícula biliar está presente em apenas metade dos pacientes. A dor pode ser episódica e recorrente conforme o cálculo impactado obstrui temporariamente a luz intestinal e depois se desloca e se move distalmente, e é conhecida como *obstrução cambalhota*. As radiografias abdominais vão demonstrar evidência de obstrução intestinal com pneumobilia ou um cálculo calcificado distante da vesícula biliar (Fig. 54-24). O local mais comum de obstrução é o íleo terminal, devido à sua luz estreita.

Tratamento

O alívio da obstrução mediante remoção do cálculo biliar por enterotomia proximal é o tratamento inicial do íleo biliar; o cálculo é "ordenhado" proximalmente e então removido de uma parte saudável do intestino. Deve-se dar atenção ao exame da área do cálculo impactado. Se houver comprometimento isquêmico para essa seção do intestino, essa parte deve ser ressecada para evitar necrose e perfuração da parede pós-impactação. Deve-se proceder a avaliação completa à procura de outros cálculos biliares, porque 10% dos pacientes terão recidiva da obstrução. A correção da fístula bilioentérica e a colecistectomia durante o mesmo procedimento se justificam porque são comuns colecistite e colangite recidivantes. Entretanto, em pacientes com um processo inflamatório significativo no quadrante superior direito ou que estejam instáveis para resistir a um procedimento operatório prolongado, a fístula pode ser tratada em uma segunda laparotomia.

Colangite Piogênica Recorrente

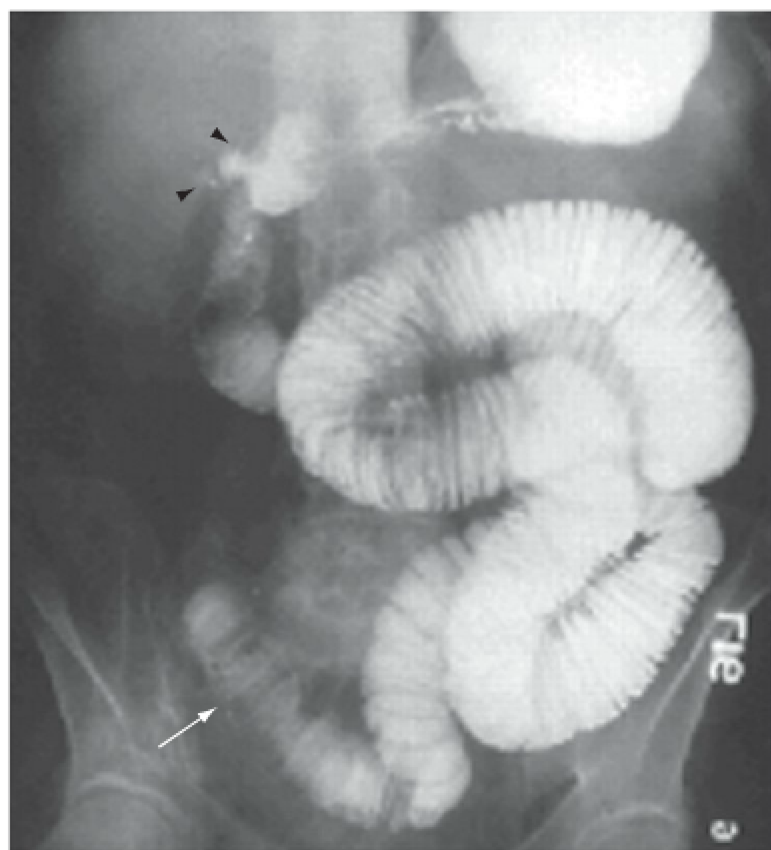
A colangiohepatite ou os cálculos intra-hepáticos são endêmicos no Leste da Ásia. São incomuns na América do Norte, exceto na população chinesa. São mais comuns em pessoas com padrão socioeconômico baixo. O aspecto infeccioso da doença tem como causa contaminação bacteriana, em geral patógenos biliares, e parasitos biliares como *Clonorchis sinensis, Opisthorchis viverrini* e *Ascaris lumbricoides*. A lama biliar e corpos celulares bacterianos mortos formam cálculos de pigmento marrom em toda a árvore biliar, o que causa obstrução parcial. Estenoses biliares e episódios repetidos de colangite são o curso clínico comum e podem ocasionar abscessos hepáticos e cirrose. Os pacientes estão sob risco de colangiocarcinoma devido a infecção biliar persistente e irritação causada pelos cálculos e pela lama.

Apresentação

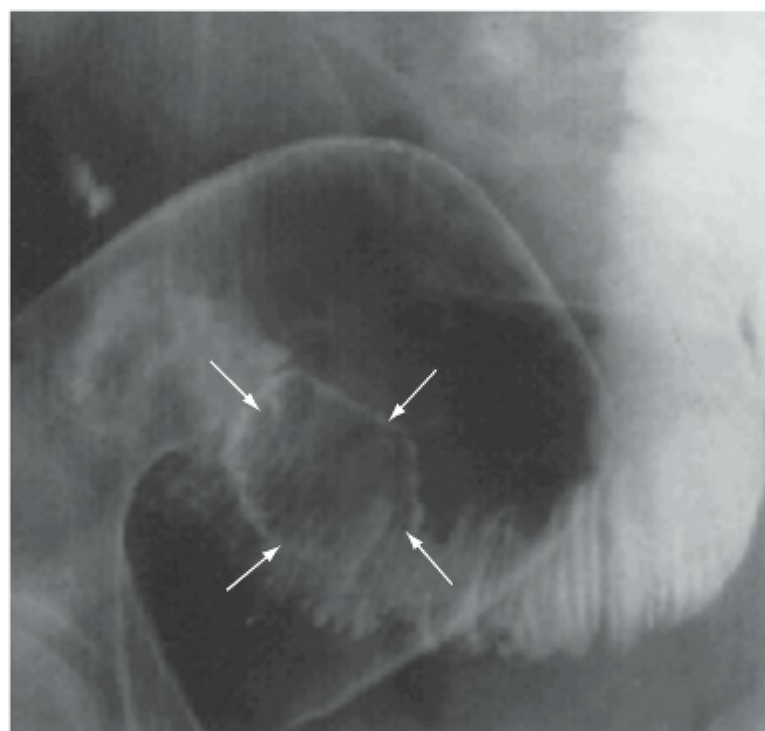
Os pacientes com colangite piogênica recorrente (CPR) comumente manifestam episódios frequentes de dor, febre e icterícia. A CPRM e a CTP são as modalidades de imagem primárias para monitoramento da evolução da doença (Fig. 54-25). Elas são úteis para identificar a localização e a gravidade dos cálculos e estenoses, e a última permite descompressão da árvore biliar no paciente séptico.

Tratamento

Os pacientes com CPR devem ser tratados com uma abordagem multidisciplinar, incluindo endoscopistas, radiologistas interven-



A



B

Figura 54-24 Uma radiografia posteroanterior obtida durante um exame com bário do intestino delgado mostra uma coleção irregular de bário no quadrante superior direito (A, *cabeças de setas*), representando enchimento parcial do ducto cístico. Tanto o jejuno quanto o íleo estão acentuadamente dilatados, com diluição do bário em um padrão compatível com obstrução do intestino delgado. Ocorre fim abrupto da coluna de bário no local de um defeito de enchimento intraluminal oval (A, *seta*). Uma visão da extremidade da coluna de bário mostra obstrução luminal por uma massa intraluminal mole (B, *setas*) com calcificação fraca da margem periférica. A laparotomia exploratória revelou um corpo estranho de 4 cm por 4 cm e duro no íleo terminal. (De Kaiser AM, Molmenti EP: Gallstone ileus. N Engl J Med 335:9542, 1996.)

cionistas e cirurgiões em função da frequência e inacessibilidade das estenoses e cálculos. O objetivo a longo prazo da terapia é extrair os cálculos, remover resíduos e aliviar as estenoses. Como a remoção de todos os cálculos em qualquer operação é difícil, a hepaticojejunostomia em Y de Roux com uma alça aferente em subcutâneo (alça de Hudson) é uma forma segura e eficaz de proporcionar acesso à árvore biliar para extração de cálculos.[36] Tem-se relatado colangiocarcinoma em 1% a 10% dos pacientes com CPR: portanto, os pacientes com reserva hepática adequada e um lobo dominante com cálculos devem submeter-se à hepatectomia alargada do lado comprometido, hepaticojejunostomia em Y de Roux e alça de Hudson. Isso removerá os cálculos e reduzirá o risco futuro de colangiocarcinoma. Cerca de 50% dos pacientes exigem coledocoscopia percutânea adicional ou dilatação por balão para retirar qualquer cálculo remanescente ou tratar estenoses persistentes.

Doença Biliar Não Calculosa

Colecistite Acalculosa Aguda

A inflamação aguda da vesícula biliar pode ocorrer sem cálculos biliares. A colecistite acalculosa aguda responde por 5% a 10% de todos os pacientes com colecistite aguda e é o diagnóstico em cerca de 1% a 2% dos pacientes que se submetem a colecistectomia. Ela tem um curso mais fulminante que a colecistite calculosa aguda e mais comumente evolui para gangrena, empiema ou perfuração. A colecistite acalculosa aguda ocorre mais frequentemente em idosos e pacientes criticamente doentes após trauma, queimaduras, nutrição parenteral de longa duração e operações grandes, como reparo de aneurisma abdominal e derivação cardiopulmonar. Embora a etiologia exata não seja clara, estase da vesícula biliar e isquemia têm sido implicadas como fatores causais. A estase é comum nos pacientes criticamente doentes sem alimentação enteral e pode levar à colonização da vesícula biliar com bactérias. A isquemia visceral também é comum nos pacientes com colecistite acalculosa aguda e pode explicar a alta incidência de gangrena de vesícula biliar.

Os sinais e sintomas de colecistite acalculosa aguda assemelham-se aos da colecistite calculosa. Os pacientes também podem manifestar febre inexplicada, leucocitose e hiperamilasemia sem sensibilidade no quadrante superior direito. Se não for tratada, pode ocorrer evolução rápida para gangrena e perfuração.[37] Os achados radiológicos também são semelhantes, exceto pela ausência de cálculos biliares. A ultrassonografia é o exame diagnóstico preferido, em especial porque pode ser realizada à beira do leito. A colecistocintigrafia demonstra ausência de enchimento da vesícula biliar, mas a taxa de falso-positivo pode ser tão alta quanto 40%.

A colecistectomia de emergência é o tratamento apropriado para a colecistite acalculosa aguda nos pacientes que estão suficientemente estáveis para tolerar a anestesia e o procedimento. Devido à alta incidência de gangrena, perfuração e empiema, a colecistectomia aberta, em geral, é a abordagem preferida. Como a maioria dos pacientes está criticamente doente, a taxa de morbidade da colecistite acalculosa em séries

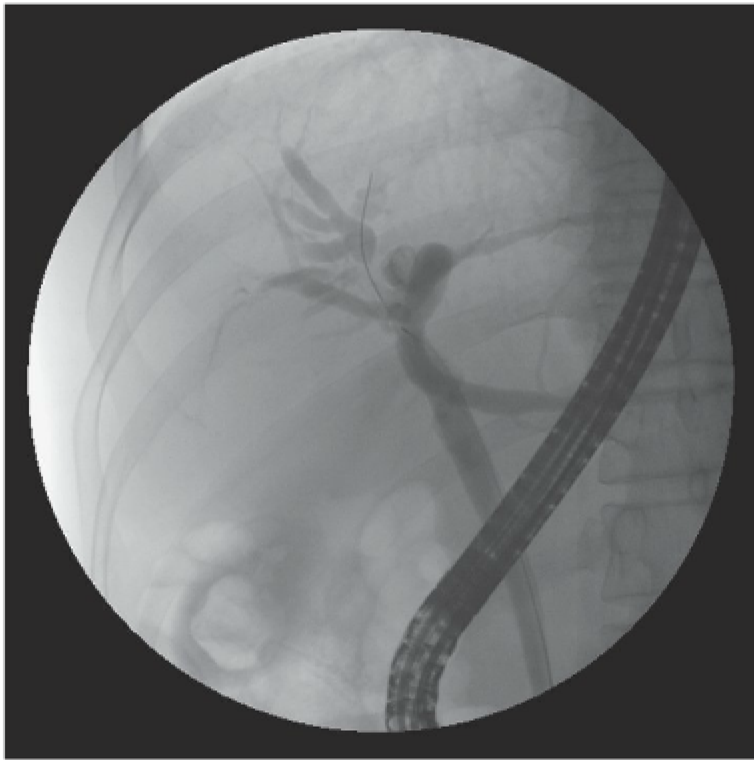


Figura 54-25 Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica de paciente com colangite piogênica recorrente. Observe a presença de cálculo intra-hepático e estreitamento dos ductos biliares.

recentes é de 40%. Se os pacientes estiverem inaptos para cirurgia, a colecistostomia percutânea, orientada por ultrassom ou por TC, é o tratamento preferido. Se o diagnóstico for incerto, a colecistostomia percutânea pode ser tanto diagnóstica como terapêutica. Cerca de 90% dos pacientes irão melhorar com a colecistotomia percutânea.

Colangite Aguda

A colangite é uma infecção bacteriana ascendente do sistema ductal biliar com obstrução mais comumente consequente a coledocolitíase. Embora as culturas da vesícula biliar e dos ductos biliares em geral sejam estéreis, na presença de coledocolitíase ou outra doença obstrutiva, a incidência de culturas de bile positivas aumenta. Os microrganismos mais comuns presentes na bile em pacientes com colangite incluem *E. coli, Klebsiella penumoniae, S. faecalis* e *Bacteroides fragilis*. Mesmo na presença de contagens bacterianas altas, não se desenvolvem colangite clínica e bacteremia, a menos que a obstrução cause pressões intraductais elevadas. Embora os cálculos sejam a causa mais comum de obstrução na colangite, outras etiologias incluem estenoses benignas e malignas, estenoses anastomóticas, colangiocarcinoma e câncer periampular.

Diagnóstico

A colangite pode ser autolimitada ou tóxica, com gravidade, incluindo icterícia, febre, dor abdominal, alterações do estado mental e hipotensão (penta de Reynold). Febre e calafrios são as manifestações mais comuns e devem-se a refluxo colangiovenoso e colangiolinfático. As pressões biliares normais variam de 7 a 14 cm H_2O; na presença de bactibilia e pressões biliares normais, o sangue da veia hepática e linfa peri-hepática são estéreis. Entretanto, com obstrução biliar parcial ou completa, as pressões intrabiliares elevam-se a 18 a 20 cm H_2O, e microrganismos aparecem rapidamente tanto na linfa quanto no sangue.

As causas mais comuns de obstrução biliar são coledocolitíase, estenoses benignas, estenoses anastomóticas bilioentéricas, colangiocarcinoma e câncer periampular. Antes de 1980, a coledocolitíase era a causa de cerca de 80% dos casos relatados de colangite, mas, nos últimos anos, estenoses malignas têm se tornado uma causa mais frequente em centros de referência terciários. Leucocitose, hiperbilirrubinemia e elevação da fosfatase alcalina e transaminases são comuns em pacientes com colangite. Embora o ultrassom, a TC e a RM possam ser úteis na identificação da causa de obstrução, a colangiografia é obrigatória como intervenção diagnóstica e potencialmente terapêutica. Se a CPRE não estiver disponível, deve-se realizar a CTP. A colangiografia identificará o grau e a razão da obstrução, permitirá a cultura e possível biopsia caso exista uma massa, e proporcionará drenagem dos ductos biliares com *stents*, cateteres ou dilatação.

Tratamento

Antibióticos parenterais e hidratação agressiva constituem o tratamento inicial nos pacientes com colangite aguda. A identificação da gravidade da colangite ascendente é crítica para o diagnóstico e manejo terapêutico do paciente (Fig. 54-26). Os pacientes em choque séptico com colangite tóxica podem exigir monitoramento na unidade de tratamento intensivo e vasopressores para manter a pressão sanguínea. A maioria dos pacientes responderá a essas medidas isoladas. Entretanto, em 15% dos casos, a descompressão urgente das vias biliares será necessária. A descompressão biliar pode ser realizada endoscopicamente ou por uma via transepática percutânea com base na topografia da obstrução. Os pacientes com obstrução proximal à confluência ou estenose anastomótica bilioentérica devem ser drenados por via transepática. A coledocolitíase ou tumores ampulares suspeitados são mais bem acessados por endoscopia. Se não for possível CPRE ou CTP, devem ser realizadas uma operação de emergência e descompressão do colédoco com um tubo em T. A terapia operatória definitiva deve ser adiada até a colangite ter sido tratada, o paciente ter sido estabilizado e o diagnóstico, confirmado.

Em geral, a taxa de mortalidade associada a um episódio de colangite por cálculos biliares é de cerca de 2%, mas é muito mais alta em pacientes com colangite tóxica (5%). Insuficiência renal, abscesso hepático e processo maligno se associam à morbidade e à mortalidade maiores. Frequentemente se observa abscesso hepático em pacientes com doença biliar, devendo ser considerado em pacientes que não respondem à terapia.

Colangite Esclerosante Primária

A colangite esclerosante primária (CEP) é uma doença hepática colestática caracterizada por estenoses fibróticas envolvendo a árvore biliar intra e extra-hepática na ausência de uma causa precipitante conhecida (Fig. 54-27). Alguns pacientes permanecem assintomáticos durante anos, enquanto outros evoluem rapidamente para perda do ducto biliar, cirrose e insuficiência hepática. Fatores genéticos e imunológicos parecem desempenhar um papel na patogênese dessa doença. É mais comum em determinados haplótipos HLA, como B8/DR3.

As doenças com associação mais forte com CEP são a doença inflamatória intestinal e a retocolite ulcerativa. A incidência de retocolite ulcerativa nos pacientes com CEP varia de 60% a 72%. Os pacientes com CEP correm maior risco de desenvolver colangiocarcinoma. O risco de desenvolver colangiocarcinoma é de 1% por ano nos pacientes com CEP. Entre 10% e 15% dos pacientes que se submetem a transplante hepático como tratamento da CEP terão um colangiocarcinoma na análise do fígado retirado.

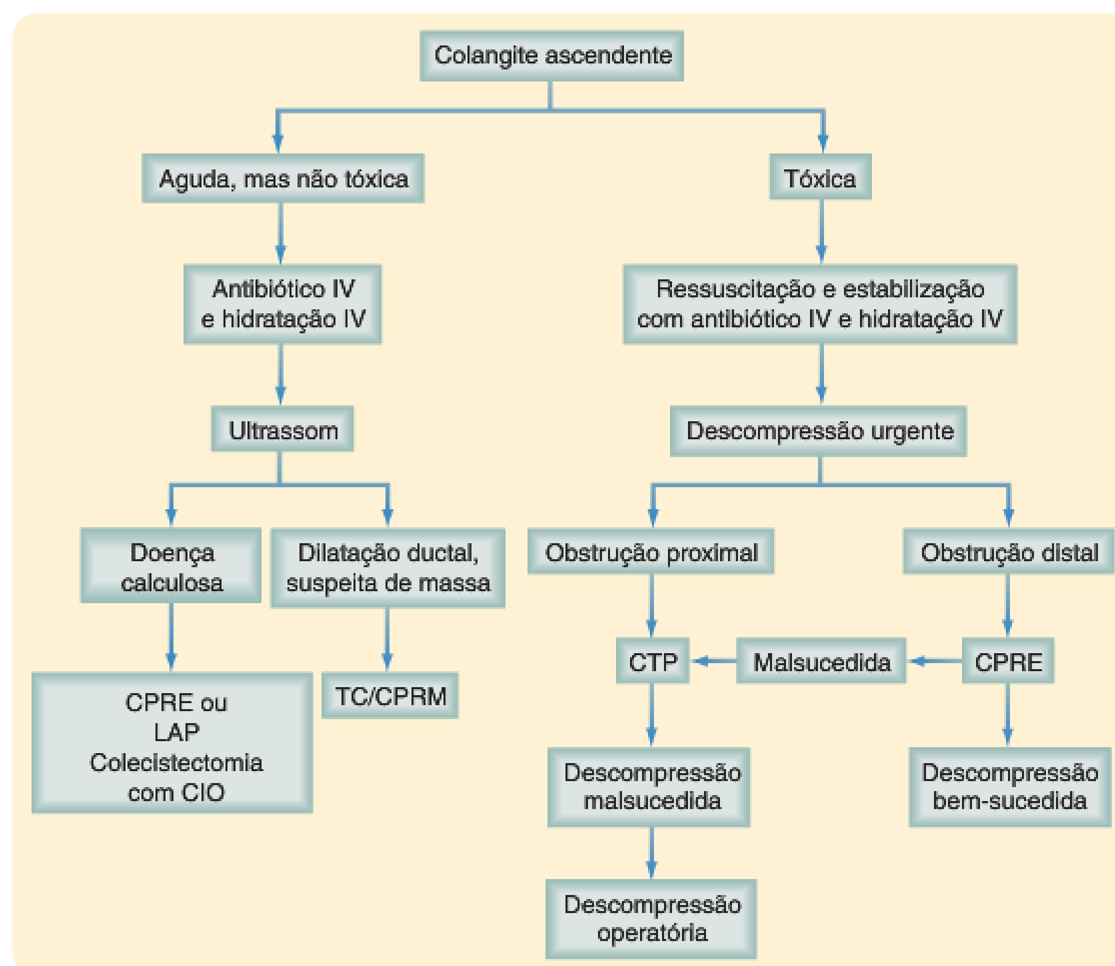


Figura 54-26 Algoritmo diagnóstico e terapêutico para pacientes com colangite ascendente. TC, tomografia computadorizada; CPRE, colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; CIO, colangiografia intraoperatória; LAP, laparoscópico; CPRM, colangiografia por ressonância magnética; CTP, colangiografia transepática percutânea.

Apresentação Clínica

Não existem sinais patognomônicos de CEP, e a história natural é variável. Embora os pacientes possam ser assintomáticos por até 15 anos, a doença prolongada acaba levando à insuficiência hepática progressiva. A média de idade na manifestação é aos 40 a 45 anos, sendo a maioria dos pacientes constituída por homens.[38] Cerca de 75% dos pacientes são sintomáticos à apresentação, com evidência de doença hepática colestásica como icterícia, prurido e fadiga. Sintomas de colangite bacteriana são raros. A condição caracteriza-se por surtos e remissões, com períodos quiescentes. A sobrevida média para pacientes com CEP desde o momento do diagnóstico varia de 10 a 12 anos.

Diagnóstico

A colangiografia confirma o diagnóstico de CEP com evidência de estenoses multifocais difusas comumente encontradas nos ductos biliares intra- e extra-hepáticos. O comprometimento dos ductos extra-hepáticos isoladamente ocorre em 5% a 10% dos pacientes com CEP. Apesar da presença de doença difusa na maioria dos pacientes com CEP, a confluência dos ductos hepáticos em geral é o segmento mais intensamente estenosado da árvore biliar. Uma biopsia do fígado para determinar o grau de fibrose hepática ou a presença de cirrose também é crítica na seleção da terapia.

Tratamento

A colangite esclerosante primária é uma doença progressiva que acaba resultando em cirrose biliar. Os pacientes com sepse biliar persistente, cirrose biliar e manifestações de falência hepática (ascite, sangramento varicoso) são mais bem tratados com transplante de fígado. A sobrevida do enxerto e a do paciente em 5 anos após transplante são excelentes, de 72% e 85%, respectivamente. A CEP recidivante têm sido relatada em até 10% dos pacientes e pode demandar retransplante.

Uma consideração importante no tratamento da CEP é o risco de colangiocarcinoma subjacente, que ocorre em 10% a 20% dos casos.[39] O início rápido de icterícia, prurido e perda ponderal pode ser indício do diagnóstico de colangiocarcinoma, mas não é específico. O antígeno cancerígeno (AC) 19-9 pode ser útil se os níveis forem superiores a 100 U/mL, mas não possui valor preditivo. Escovações repetidas para citologia por abordagens endoscópica ou percutânea devem ser empregadas para diferenciar estenoses benignas de malignas. A sobrevida a longo prazo em pacientes com um pequeno colangiocarcinoma incidental (< 1 cm) é semelhante à de pacientes sem câncer. Historicamente, a presença de colangiocarcinoma em um paciente com CEP tem sido uma contraindicação ao transplante de fígado, mas dados da Mayo Clinic indicam que, em pacientes cuidadosamente selecionados com colangiocarcinoma extra-hepático que se submetem à quimioterapia neoadjuvante, a sobrevida pós-operatória é semelhante à de pacientes sem câncer.[40]

A terapia clínica para a CEP tem sido desapontadora. O ursodesoxicolato diminui a bilirrubina e transaminases séricas, mas não tem melhorado os sintomas ou retardado a evolução da doença. Os pacientes com sepse biliar recorrente devem ser tratados com antibióticos e vigilância, se possível. As estenoses biliares em pacientes com CEP têm sido dilatadas ou submeti-

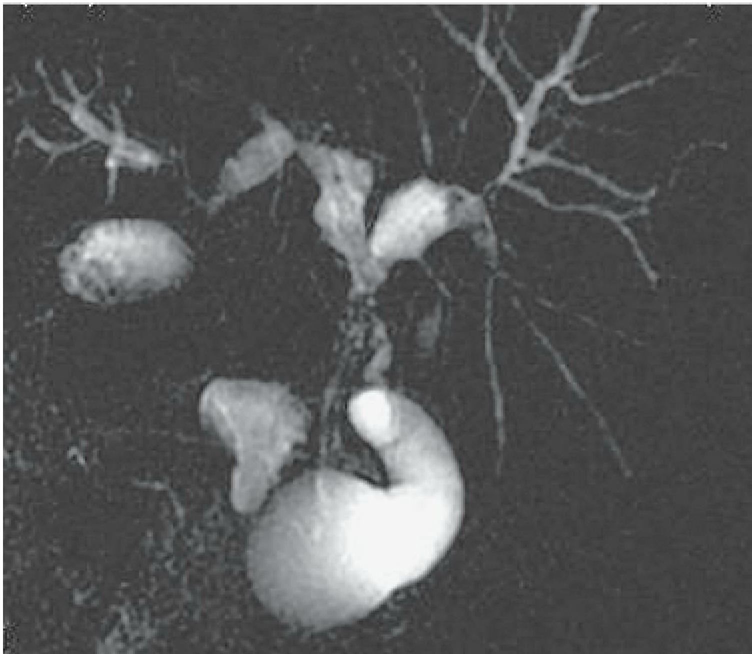


Figura 54-27 CPRM documentando estenoses biliares difusas características de colangite esclerosante primária.

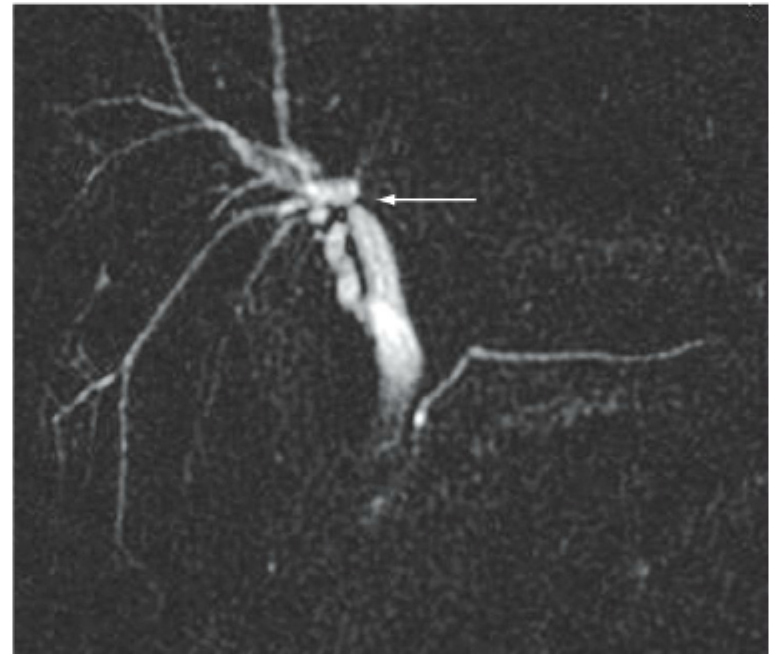


Figura 54-28 CPRM mostrando estenose anastomótica (*seta*) após transplante de fígado de doador vivo de lobo direito. Observe a leve dilatação da árvore biliar próxima à estenose, e dilatação distal significativa.

das a *stent* usando-se a via percutânea ou a endoscópica. Esses procedimentos não cirúrgicos têm produzido melhoras dos sintomas e dos níveis de bilirrubina sérica a curto prazo. Os pacientes sintomáticos com icterícia persistente e com uma estenose acentuada também podem ser candidatos à terapia cirúrgica, mas, por outro lado, o papel da operação não transplante é limitado. Esses pacientes, entretanto, não são comuns, porque o comprometimento bilateral é a manifestação usual. A ressecção da árvore biliar extra-hepática com hepaticojejunostomias bilaterais pode ter alguma função em pacientes sem cirrose ou fibrose significativa à biopsia, mas o momento, a agressividade e indicações ainda não são claros. Dados limitados têm mostrado que a sobrevida global tem sido significativamente mais longa nos pacientes não cirróticos tratados com ressecção do que em pacientes tratados não cirurgicamente.[38] O transplante de fígado tem produzido excelentes resultados nos pacientes com CEP e falência hepática, com uma taxa de sobrevida do paciente em 5 anos de 72% e de sobrevida do enxerto, de 72%.

Estenoses Biliares

As estenoses benignas do ducto biliar têm inúmeras causas, incluindo pancreatite crônica, coledocolitíase, colangite aguda, obstrução biliar decorrente de colecistolitíase (síndrome de Mirizzi), CEP, CPR, estenoses pós-transplante e anastomoses bilioentéricas. Os pacientes mais comumente manifestam episódios de colangite ou icterícia. A colangiografia fornece informação diagnóstica e terapêutica com relação a localização, gravidade e causas das estenoses biliares. A dilatação percutânea ou endoscópica e a colocação de *stent* têm bons resultados em mais da metade dos pacientes. A operação com coledocojejunostomia ou hepaticojejunostomia em Y de Roux é o padrão de tratamento, com excelentes resultados em 80% a 90% dos casos.[28]

As estenoses biliares anastomóticas após transplante de fígado ou derivação bilioentérica em geral podem ser tratadas sem operação (Fig. 54-28). São necessários *stents* transepáticos percutâneos para os pacientes com reconstrução em Y de Roux em consequência da dificuldade de acesso à papila. Isso proporciona alívio sintomático mas pode não promover sucesso a longo prazo. As estenoses biliares após anastomoses ductais são mais bem tratadas com colocação endoscópica de *stent* inicialmente, e se malsucedida, então reconstrução bilioentérica em Y de Roux.

Cistos Biliares

A dilatação cística dos ductos biliares, também conhecida como *cisto de colédoco*, é uma condição incomum, mas grave, que exige tratamento cirúrgico. Embora os cistos de colédoco com frequência se manifestem na lactância e na infância, a doença é mais comumente diagnosticada em adultos. A incidência de cistos de colédoco é de apenas um em 100.000 e de um em 150.000 em indivíduos no Ocidente, mas é muito mais comum no Japão. Eles ocorrem 3 a 8 vezes mais em mulheres. Esse distúrbio congênito compreende dilatação isolada ou combinada da árvore extra ou intra-hepática.

Patogênese

A teoria mais comumente aceita é uma junção anômala do ducto pancreático com o ducto biliar (JADPB). Uma junção alta do colédoco com o ducto pancreático cria um canal comum longo. Isso resulta em refluxo do líquido pancreático para o colédoco distal e também em lesão mucosa, inflamação crônica e enfraquecimento da parede do ducto biliar. Esse mecanismo proposto é apoiado por níveis elevados de amilase nos cistos de colédoco.

Em 1977, Todani modificou a classificação de Alonso-Lej (Quadro 54-6 e Fig. 54-29) e combinou os tipos intra e extra-hepáticos em uma classificação que é atualmente usada pela maioria dos cirurgiões. Os cistos tipo I são os mais comuns e constituem até 50% dos cistos de colédoco.

Apresentação Clínica

A clássica tríade clínica associada a cistos de colédoco inclui dor no quadrante superior direito, icterícia e uma massa abdominal. Apenas 10% dos pacientes manifestam essa tríade. Os adultos têm uma manifestação levemente diferente (dor abdominal e icterícia) da de crianças devido a uma incidência

Quadro 54-6 Modificação de Todani da Classificação de Alonso-Lej de Cistos de Colédoco

Tipo I: Dilatação da árvore biliar extra-hepática. As dilatações tipo I são classificadas adicionalmente, de acordo com a forma do segmento afetado, em tipo Ia: dilatação cística; tipo Ib: dilatação segmentar focal; tipo Ic, dilatação fusiforme
Tipo II: Dilatação diverticular da árvore biliar extra-hepática
Tipo III: Dilatação cística da porção intraduodenal do colédoco (coledococele)
Tipo IVa: Dilatação da árvore biliar extra e intra-hepática
Tipo IVb: Dilatação de múltiplas seções dos ductos biliares extra-hepáticos
Tipo V: Dilatação limitada aos ductos biliares intra-hepáticos (doença de Caroli)

Dados de Todani T, Watanabe Y, Narusue M, et al: Congenital bile duct cysts: Classification, operative procedures, and review of thirty-seven cases including cancer arising from choledochal cyst. Am J Surg 134:263-269, 1977.

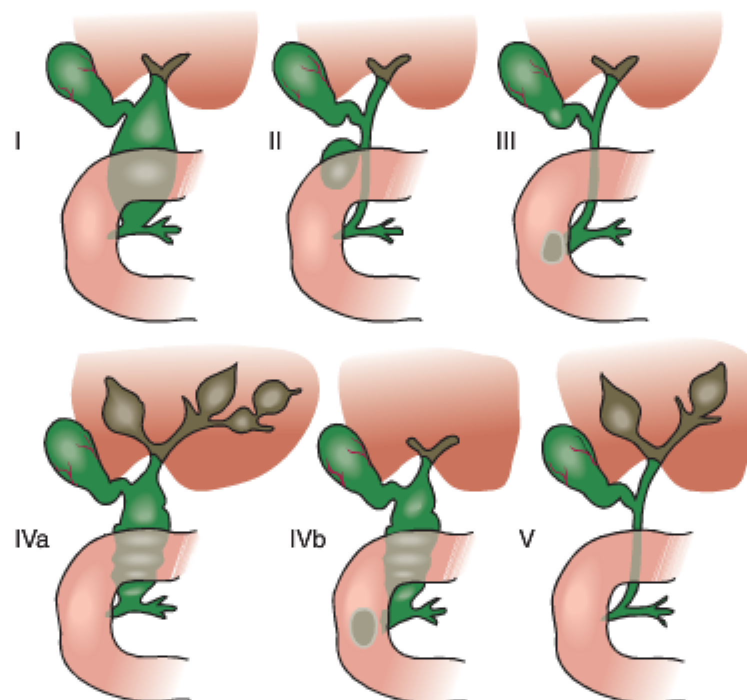


Figura 54-29 **Modificação de Todani da classificação de Alonso-Lej de cistos de colédoco.** (De Chijiiwa K, Koga A: Surgical management and long-term follow-up of patients with choledochal cysts. Am J Surg 165:238-242, 1993.)

mais alta de cálculos biliares ou lama e malformação ductal pancreaticobiliar.

Graves complicações hepatobiliares podem resultar de cistos biliares de longa duração, se não tratados. É possível o desenvolvimento de hipertensão porta em consequência de compressão da veia porta pelo cisto adjacente ou cirrose secundária à obstrução biliar de longa duração. Alguns pacientes podem apresentar hemorragia varicosa como manifestação inicial. Muito raramente, os pacientes podem manifestar ascite biliosa e peritonite como resultado de ruptura de um cisto de colédoco, e podem aparecer pseudocistos em torno do colédoco. Esses pacientes também têm uma alta incidência de lama biliar, colelitíase ou coledocolitíase e comumente tiveram uma colecistectomia anterior.

A incidência de carcinoma (ducto biliar, hepático ou na vesícula biliar) em pacientes com cisto de colédoco varia de 2,5% a 26%, que está bem acima da taxa de menos de 1% para a população geral. Muitos pacientes têm câncer biliar na manifestação inicial. Tem-se sugerido que a inflamação crônica causada pela estase biliar é um possível mecanismo de desenvolvimento de câncer por causar metaplasia do epitélio da parede cística.

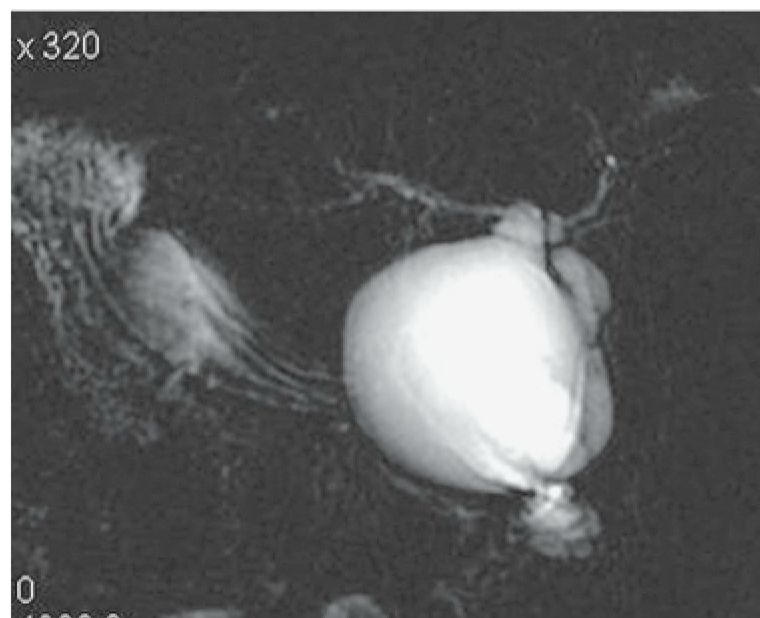
A avaliação laboratorial pode demonstrar disfunção hepática em 60% dos pacientes adultos mas não é específica. O diagnóstico pode ser estabelecido com ultrassom ou TC (Fig. 54-30A). É necessária colangiografia para determinar o tipo de cisto de colédoco e planejar o tratamento operatório (Fig. 54-30B). A CPRE é mais útil para definir a anatomia ductal distal e a presença de JADPB, enquanto a CTP é útil na definição da anatomia ductal proximal e na presença de doença intra-hepática.

Tratamento

As metas do tratamento são aliviar os sintomas e prevenir complicações a longo prazo dos cistos biliares, como colangite, hipertensão porta, cirrose e potencial carcinoma. A colecistectomia, ressecção das vias biliares extra-hepáticas incluindo o cisto de colédoco, com hepaticojejunostomia em Y de Roux é o tratamento apropriado para os tipos I e II de cistos de colédoco. O objetivo da excisão do cisto é remover completamente a mucosa de revestimento dos cistos do ducto biliar (Fig. 54-31), com fechamento do ducto distal. A drenagem entérica simples do cisto do ducto biliar (coledococistojejunostomia) associa-se à recidiva da estase biliar e à infecção,[24] e não impede o desenvolvimento de processo maligno biliar. Todani e colaboradores têm relatado um intervalo médio de 10 anos entre a drenagem interna e a detecção de carcinoma.[41] É incomum o colangiocarcinoma em crianças com cistos de colédoco, mas o risco em adultos pode ser tão alto quanto 30%. A ressecção do cisto extra-hepático também é recomendada para os cistos tipo IV; se os cistos intra-hepáticos estiverem confinados a um lobo do fígado, recomenda-se a ressecção hepática do fígado comprometido. Com doença de Caroli de longa duração (Fig. 54-32), a lesão do parênquima hepático pode decorrer de dilatação biliar difusa e fibrose periportal e, por fim, resultar em cirrose e insuficiência hepática. O transplante de fígado oferece uma potencial cura sem complicações a longo prazo de recidivas da doença de Caroli.

Lesões Polipoides da Vesícula Biliar

Massas benignas classificadas como lesões polipoides da vesícula biliar incluem pseudotumores benignos, como pólipos de colesterol e adenomiomatose, e adenomas, e ocorrem em 3% a 7% dos indivíduos normais que se submetem a ultrassonografia abdominal e em 2% a 12% das amostras de colecistectomia. Os pólipos de colesterol são as massas benignas mais comuns da vesícula biliar e, em geral, são menores do que 10 mm, têm uma aparência pediculada ecogênica característica no ultrassom e em geral são múltiplos (30% dos casos). A adenomiomatose aparece como um pólipo séssil com microcistos característicos ao ultrassom e, em geral, tem mais de 10 mm. Pode ser difícil diferenciar o adenoma do adenocarcinoma da vesícula biliar; a principal característica diferenciadora é a ausência de invasão transmural ao ultrassom, que algumas vezes é difícil de precisar. Os fatores de risco associados à malignidade são idade acima de 60 anos, coexistência de cálculos biliares, um aumento documentado do tamanho, e tamanho acima de 10 mm. Todos os pacientes com lesões polipoides sintomáticas da vesícula biliar devem se submeter à colecistectomia laparoscópica.



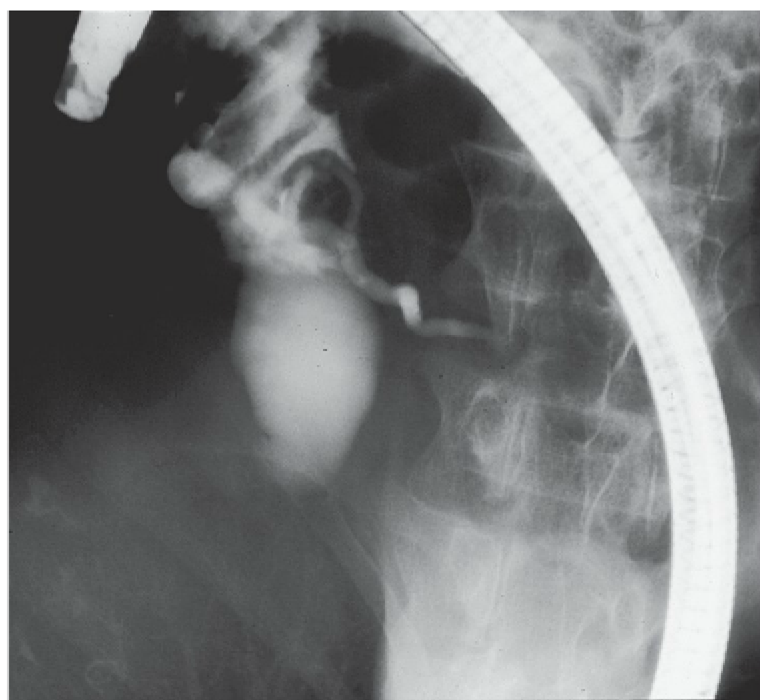


Figura 54-30 **A,** Tomografia computadorizada mostrando cisto de colédoco tipo I. **B,** A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica visualizando a anatomia e as relações com as estruturas vizinhas do cisto de colédoco é importante no planejamento operatório. (De Shah AS, Alsoufi B, Callery MP: Bile duct cysts. Disponível em: http://unboundsurgery.com.)

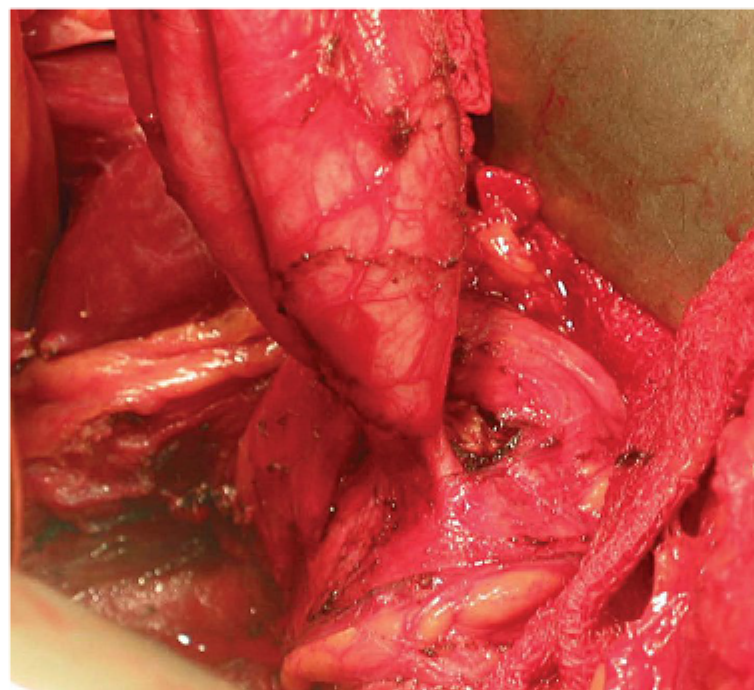


Figura 54-31 Fotografia operatória mostrando o colo do cisto biliar durante excisão de um cisto de colédoco tipo I.

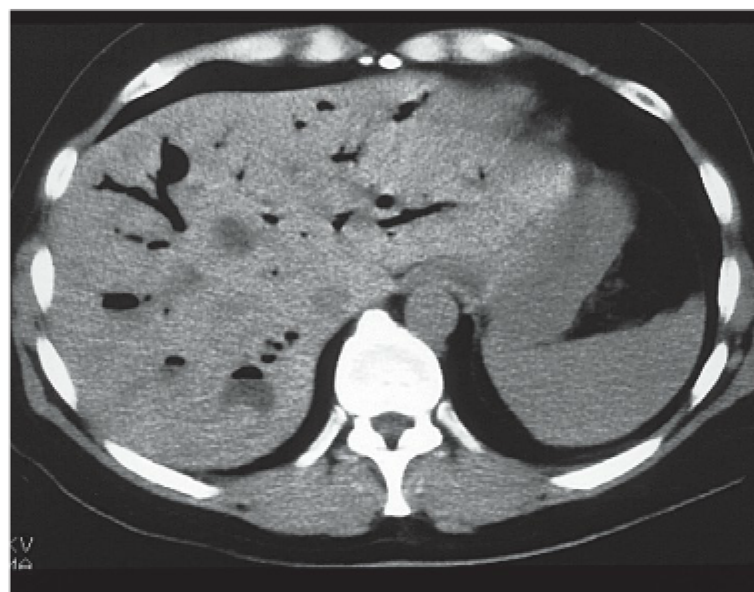


Figura 54-32 Tomografia computadorizada mostrando doença de Caroli.

Qualquer paciente com fatores de risco ou suspeita de um adenocarcinoma *in situ* ou conhecido deve submeter-se a colecistectomia aberta. Lesões menores do que 10 mm que são assintomáticas e sem características ultrassonográficas de neoplasia podem ser seguramente observadas com imagens de acompanhamento.

Massas Biliares Benignas

O tumor benigno mais comum da árvore biliar extra-hepática é o papiloma ou adenoma, que se origina do revestimento do epitélio glandular dos ductos. A maioria desses tumores é encontrada na papila ou próximo a ela (47%). A icterícia é o sintoma de apresentação na maioria dos pacientes, mas também pode se acompanhar de dor no quadrante superior direito. Um tumor adenomatoso benigno deve ser incluído no diagnóstico diferencial em todas as operações secundárias realizadas para obstrução do sistema biliar. É uma lesão macia, difícil de ser palpada e que apresenta muito pouca resistência às sondas ductais. O tratamento deve consistir em ressecção total das lesões sintomáticas com alguma parede ductal também. Taxas altas de recidiva têm sido relatadas após curetagem simples dos pólipos. As lesões situadas na ampola podem, em geral, ser tratadas por papilotomia transduodenal ou excisão local ampla (ampulectomia).

Os tumores inflamatórios benignos do ducto biliar, conhecidos como *pseudotumores* e *doença fibrosante benigna*, podem mimetizar tumores das vias biliares. Sua histologia consiste em células inflamatórias apenas e fibrose. Os pseudotumores parecem ocorrer com mais frequência acima da confluência dos hepáticos, mas ainda são geralmente extra-hepáticos. Cerca de 10% dos colangiocarcinomas ressecados são pseudotumores em origem.

DOENÇA BILIAR MALIGNA

Câncer da Vesícula Biliar

O câncer da vesícula biliar é um processo maligno agressivo que ocorre predominantemente em idosos. Salvo os casos excepcionais detectados, incidentalmente, em qualquer momento da colecistectomia para doença calculosa, que geralmente estão em estádio inicial, o prognóstico para a maioria dos pacientes é ruim. Séries do hemisfério ocidental têm relatado taxas de sobrevida em 5 anos de apenas 5% a 38%.[42-44] Infelizmente, grande parte desses tumores é irressecável à apresentação, precisando a maioria ser tratada não operatoriamente. Recentemente, uma abordagem cirúrgica agressiva para pacientes com câncer da vesícula biliar localizado tem produzido resultados encorajadores, com morbidade aceitável.

Incidência

O câncer da vesícula biliar é o quinto processo maligno gastrointestinal mais comum, com cerca de 5.000 novos casos diagnosticados anualmente nos Estados Unidos. O câncer da vesícula biliar é duas a três vezes mais comum em mulheres do que em homens, em parte pela maior incidência de cálculos biliares em mulheres. Mais de 75% dos pacientes com esse câncer têm mais de 65 anos de idade. A incidência de câncer da vesícula biliar varia consideravelmente de acordo com a origem étnica e a localização geográfica. Nos Estados Unidos, o câncer da vesícula biliar é mais comum em índios. Da mesma forma, no Chile, a incidência de câncer da vesícula biliar é particularmente alta.

Etiologia

Vários fatores têm sido associados a maior risco de desenvolvimento de câncer da vesícula biliar (Quadro 54-7). Embora não completamente esclarecida, a patogênese provavelmente se relaciona com inflamação crônica. Entre esses fatores, os cálculos biliares são os mais comuns em consequência da alta prevalência na população geral. A associação entre JADPB, uma vesícula biliar em porcelana, e outros distúrbios biliares como cistos de colédoco e colangite esclerosante primária e câncer da vesícula foi reconhecida mais recentemente.

Quadro 54-7 Fatores de Risco para Carcinoma da Vesícula

Cálculos biliares
Vesícula biliar em porcelana
Junção pancreatobiliar anômala
Cistos de colédoco
Pólipos adenomatosos da vesícula
Colangite esclerosante primária
Obesidade
Infecção por *Salmonella typhi*

Uma forte associação tem sido observada entre câncer da vesícula biliar e colelitíase, que se manifesta em 75% a 90% dos casos. A incidência de cálculos biliares aumenta com a idade, e por volta de 75 anos, cerca de 35% das mulheres e 20% dos homens nos Estados Unidos desenvolveram cálculos biliares. A incidência de câncer da vesícula biliar é cerca de sete vezes mais comum na presença de colelitíase e colecistite crônica do que nas pessoas sem cálculos biliares. Além disso, o risco de desenvolvimento de câncer da vesícula biliar é mais alto em pacientes com cálculos biliares sintomáticos do que em pacientes com cálculos biliares assintomáticos. Cerca de 1% de todas as colecistectomias eletivas realizadas para colelitíase abrigam um câncer oculto da vesícula biliar.

Patologia e Estadiamento

Noventa por cento dos cânceres da vesícula biliar são classificados como adenocarcinoma. Cânceres de células escamosas, de pequenas células, de células indiferenciadas e cânceres adenoescamosos e tumores carcinoides são muito menos frequentes. Seis por cento dos adenocarcinomas da vesícula biliar demonstram características papilares na histopatologia; quando esses tumores são comumente diagnosticados, estão localizados apenas na vesícula biliar e também são associados à sobrevida global melhorada. Ao diagnóstico, 25% dos cânceres estão restritos à parede da vesícula biliar, 35% têm metástases para linfonodos regionais ou extensão para órgãos adjacentes, e 40% já possuem metástases a distância.

A drenagem linfática da vesícula biliar ocorre de maneira previsível e se correlaciona com o padrão de metástase para linfonodo observado no câncer da vesícula biliar. O comprometimento hepático por câncer de vesícula biliar pode ocorrer por invasão direta pelo leito da vesícula biliar, invasão do trato portal angiolinfático, ou disseminação hematogênica distante. A Tabela 54-2 mostra a classificação TNM atual do American Joint Committee on Cancer (AJCC). O tratamento apropriado e o prognóstico geral dependem bastante do estádio do tumor.

Apresentação Clínica

O câncer de vesícula biliar manifesta-se, com mais frequência, com dor abdominal no quadrante superior direito, em geral imitando colecistite e colelitíase. Perda ponderal, icterícia e uma massa abdominal são sintomas menos comuns. Cerca de 40% dos pacientes apresentam-se com sintomas de colecistite crônica, em geral com uma alteração recente na qualidade ou frequência dos episódios álgicos. Outra manifestação comum é semelhante à colecistite aguda, com curta duração de dor associada a vômito, febre e desconforto local. Sinais e sintomas de obstrução biliar maligna com icterícia, perda ponderal e dor no quadrante superior direito também são comuns. Os pacientes também podem manifestar sintomas de um processo maligno não biliar com anorexia e perda ponderal na ausência de icterícia, ou, menos comumente, com sinais de sangramento gastrointestinal ou obstrução. O câncer da vesícula biliar em geral é diagnosticado incorretamente como colecistite crônica, câncer pancreático, colecistite aguda, coledocolitíase, ou hidropisia da vesícula biliar.

Diagnóstico

Em geral, a ultrassonografia é a primeira modalidade diagnóstica usada na avaliação dos pacientes com dor abdominal no quadrante superior direito. Uma massa heterogênea substituindo a luz da vesícula biliar e uma parede da vesícula biliar irregular são características sonográficas comuns do câncer da vesícula biliar. A sensibilidade do ultrassom na detecção de câncer da vesícula biliar varia de 70% a 100%. A TC em geral demonstra uma massa substituindo a vesícula biliar ou esten-

Tabela 54-2 Estadiamento TNM de Câncer da Vesícula Biliar

T1	O tumor invade a lâmina própria (T1a) ou a camada muscular (T1b)
T2	O tumor invade o tecido conjuntivo perimuscular, nenhuma extensão além da serosa ou para o fígado
T3	O tumor invade a serosa (peritônio visceral) e/ou invade diretamente o fígado e/ou outro órgão adjacente ou estrutura como estômago, duodeno, cólon, pâncreas, omento ou ductos biliares extra-hepáticos
T4	O tumor invade a veia porta principal ou artéria hepática ou invade múltiplos órgãos extra-hepáticos e/ou estruturas
N0	Nenhuma metástase para linfonodos
N1	Metástases para linfonodo regional
M0	Nenhuma metástase distante
M1	Metástases distantes
Estádio	**Agrupamento de Estádio**
IA	T1 N0 M0
IB	T2 N0 M0
IIA	T3 N0 M0
IIB	T1 N1 M0
	T2 N1 M0
	T3 N1 M0
III	T4 Qualquer N M0
IV	Qualquer T Qualquer N M1

Adaptada de Greene F, Page D, Fleming I, et al (eds): AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed, New York, Springer-Verlag, 2002.

dendo-se para órgãos adjacentes. A TC helicoidal também demonstra a anatomia vascular adjacente. Com as técnicas mais novas de ressonância magnética, os cânceres da vesícula biliar podem ser diferenciados do fígado adjacente, além da obstrução biliar ou do acometimento da veia porta também poderem ser facilmente visualizados.

A colangiografia também pode ser útil no diagnóstico de pacientes ictéricos com câncer da vesícula biliar. O achado típico da colangiografia no câncer da vesícula biliar é uma longa estenose do ducto hepático comum. Angiografia, TC helicoidal ou RM podem identificar o acometimento da veia porta ou da artéria hepática. Se os estudos radiográficos sugerirem que o tumor é irressecável (metástases hepáticas ou peritoneais, acometimento da veia porta, ou invasão hepática extensa), uma biopsia do tumor está justificada e pode ser guiada por ultrassonografia ou TC.

Tratamento

O procedimento operatório apropriado para o paciente com câncer da vesícula biliar localizado é determinado pelo estádio patológico. Os pacientes com tumores confinados à mucosa ou submucosa (T1a) ou confinados à muscular da vesícula biliar (T1b) são geralmente identificados após colecistectomia para doença calculosa e têm uma taxa global de sobrevida em 5 anos que se aproxima de 100% e 85%, respectivamente. Desse modo, a colecistectomia é a terapia adequada para pacientes com tumores em estádio T1. Câncer recidivante em portais e carcinomatose peritoneal têm sido relatados após colecistectomia laparoscópica, mesmo para pacientes com doença *in situ*; portanto, todos os sítios de punção devem ser excisados, caso o paciente tenha tido uma colecistectomia laparoscópica prévia. Ocorre extravasamento de bile em 26% a 36% das colecistectomias laparoscópicas e parece ser ainda mais comum (50%) em casos de câncer da vesícula biliar. O extravasamento associa-se à sobrevida ruim mesmo no câncer da vesícula biliar em estádio inicial (T1 e T2). Os pacientes com suspeita pré-operatória de câncer da vesícula biliar devem ser submetidos à colecistectomia aberta para minimizar a probabilidade de extravasamento de bile e disseminação do tumor.

O câncer da vesícula com invasão além da muscular da vesícula (estádios II e III) associa-se a maior incidência de metástases para linfonodo regional e deve ser tratado com uma “colecistectomia alargada”. Isso inclui linfadenectomia do ducto cístico, linfonodos pericoledocrano, portis, celíaco direito e pancreatoduodenal posterior. A obtenção de uma ressecção R0 deve ser a meta da operação e resulta em sobrevida melhorada em comparação com pacientes que têm doença micro ou macroscópica remanescente.[42] A remoção adequada dos linfonodos pericoledocranos pode ser facilitada pela ressecção do colédoco, mas a ressecção do mesmo nem sempre é necessária; nos casos em que a margem do coto do ducto cístico é positiva para tumor, a ressecção do colédoco com reconstrução em Y de Roux é obrigatória. É comum a extensão para o parênquima hepático, e a colecistectomia alargada deve obedecer uma margem de 2 cm além da extensão palpável ou ultrassonográfica do tumor. Para tumores menores, pode-se atingir esse objetivo com uma ressecção em cunha do fígado. Para tumores grandes, uma ressecção anatômica do fígado (hepatectomia direita alargada) pode ser exigida para se obter uma margem negativa histologicamente. A laparoscopia de estadiamento deve ser realizada em pacientes com câncer da vesícula biliar, já que uma alta percentagem (50%-55%) dos pacientes tem doença hepática ou extra-hepática que não é detectada por modalidades de estadiamento não invasivas.

Na maioria dos casos, a terapia para câncer da vesícula biliar é paliativa. Se um diagnóstico histopatológico puder ser estabelecido em pacientes com um tumor irressecável, deve-se considerar a paliação não operatória. Muitos desses pacientes têm icterícia obstrutiva que pode ser tratada com *stent* biliar colocado por endoscopia ou por via percutânea. A dor é outro problema que deve ser tratado agressivamente para melhorar a qualidade de vida. O bloqueio percutâneo do nervo do gânglio celíaco pode reduzir a necessidade de narcóticos.

Os resultados da quimioterapia no tratamento dos pacientes com câncer da vesícula biliar têm sido insatisfatórios. A radioterapia com feixe externo e a intraoperatória têm sido usadas no tratamento de pacientes com câncer da vesícula biliar. Infelizmente, nenhum estudo randomizado tem demonstrado melhora da sobrevida com quimioterapia ou radioterapia.

Sobrevida

A sobrevida dos pacientes com câncer da vesícula biliar é fortemente influenciada pelo estádio patológico à apresentação. Avanços recentes na técnica cirúrgica e a agressividade da ressecção para o câncer da vesícula biliar têm resultado em melhora global da sobrevida[42] (Fig. 54-33). Os pacientes com câncer limitado à mucosa da vesícula biliar e lâmina própria (T1a) têm excelente prognóstico. A invasão para a parede muscular (T1b) da vesícula biliar aumenta o risco de recidiva do câncer após ressecção curativa. Entretanto, nenhuma diferença na sobrevida em 10 anos tem sido demonstrada após colecistectomia simples (100%) e colecistectomia estendida (75%) entre pacientes com câncer da vesícula biliar T1b. A invasão para a subserosa (T2) aumenta o risco de metástase para linfonodos regionais entre 33% e 50%. A sobrevida em 5 anos em pacientes com tumores T2 é maior após colecistectomia alargada com linfadenectomia e ressecção do fígado (59%-61%), em comparação com a colecistectomia simples (17%-19%)[43]

(Fig. 54-34). Vários grupos têm relatado recentemente taxas de sobrevida em 5 anos de 28% a 63% e de 19% a 25%, respectivamente, para pacientes submetidos a ressecção com estádios IIA e IIB de câncer da vesícula biliar. Entretanto, a maioria dos pacientes com câncer da vesícula biliar tem doença irressecável no momento do diagnóstico. Como resultado, menos de 15% de todos os pacientes com câncer da vesícula estão vivos após 5 anos. A sobrevida média para os pacientes em estádio IV no momento do diagnóstico é de apenas 1 a 3 meses.

Câncer do Ducto Biliar

O colangiocarcinoma é um tumor incomum que pode ocorrer em qualquer parte ao longo da árvore biliar intra ou extra-hepática. Esses tumores localizam-se mais comumente na confluência dos ductos hepáticos (60%-80% dos casos). Menos comumente, os tumores se originam no colédoco distal ou nos ductos biliares intra-hepáticos. Grande parte dos colangiocarcinomas manifesta-se com icterícia, e o diagnóstico de colangiocarcinoma deve ser considerado em todos os pacientes com icterícia obstrutiva. Quando possível, a ressecção cirúrgica oferece uma chance de sobrevida a longo prazo livre de doença. Muitos pacientes, entretanto, serão candidatos apenas à derivação paliativa ou intubação operatória ou não operatória visando proporcionar drenagem biliar e evitar colangite e insuficiência hepática.

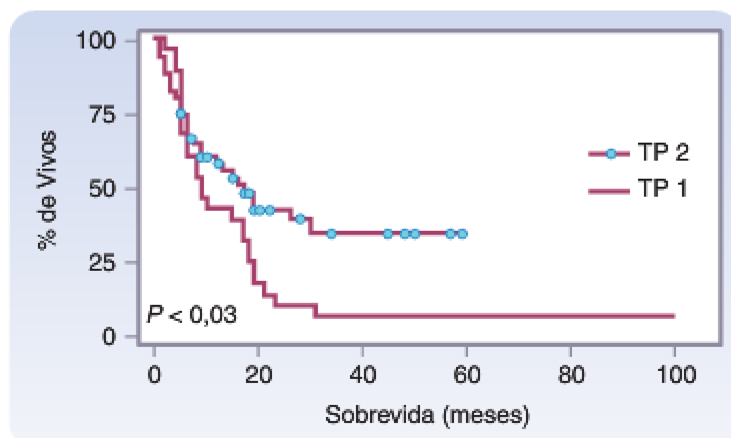


Figura 54-33 **Sobrevida melhorada devido a uma abordagem agressiva do câncer de vesícula biliar comparando dois períodos de tempo (TPs), 1990-1996 e 1996-2002 (*círculos*) ($P < 0{,}03$).** (De Dixon E, Vollmer CM, Sahajpal A, et al: An agressive surgical approach leads to improved survival in patients with gallbladder cancer: A 12-year study at a North American Center. Ann Surg 241:385-394, 2005.)

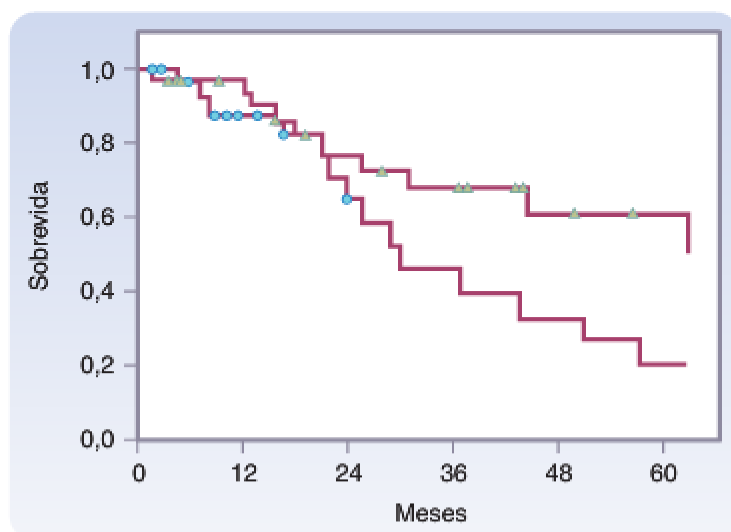


Figura 54-34 **Sobrevida após ressecção cirúrgica de câncer T2 da vesícula biliar. Os pacientes submetidos a ressecção radical (*triângulos*) são comparados com os pacientes submetidos à colecistectomia simples (*círculos*) ($P > 0{,}05$).** (De Fong Y, Jarnigan W, Blumgart LH: Gallbladder cancer: Comparison of patients presenting initially for definitive operation with those presenting after prior noncurative intervention. Ann Surg 232:557-569, 2000.)

Incidência

A incidência relatada de colangiocarcinoma nos Estados Unidos é de um ou dois casos por 100.000 pessoas. Os dados de incidência da American Cancer Society são difíceis de interpretar porque os cânceres do ducto biliar intra-hepático são incluídos com cânceres hepáticos primários, enquanto os cânceres biliares extra-hepáticos estão em uma categoria separada que inclui câncer da vesícula biliar. Nos Estados Unidos, cerca de 17.550 cânceres primários do fígado seriam diagnosticados em 2005. Os dados do programa do National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) sugerem que cerca de 15% de 2.600 casos serão colangiocarcinomas intra-hepáticos. Cerca de 7.000 casos de câncer do ducto biliar extra-hepático são diagnosticados anualmente nos Estados Unidos, dois terços dos quais são cânceres da vesícula biliar. Assim, 2.000 a 3.000 casos por ano são colangiocarcinomas extra-hepáticos.

Por razões desconhecidas, a incidência de colangiocarcinoma intra-hepático tem-se elevado nas últimas duas décadas na Europa e América do Norte, Ásia, Japão e Austrália, enquanto as taxas de colangiocarcinoma extra-hepático estão declinando no mundo todo. As taxas em elevação de colangiocarcinoma intra-hepático não têm sido associadas a aumento na detecção de lesões em estádio precoce ou menores. Além disso, as taxas de incidência não parecem ter atingido platô.

Fatores de Risco

Várias doenças têm sido relacionadas com colangiocarcinoma, incluindo colangite esclerosante primária, cistos de colédoco e hepatolitíase. As características comuns a essas doenças incluem cálculos do ducto biliar, estase biliar e infecção. Os cânceres do ducto biliar em pacientes com colangite esclerosante primária são mais frequentemente extra-hepáticos, em geral ocorrem próximos da confluência dos ductos hepáticos e são difíceis de diferenciar das estenoses múltiplas benignas associadas a essa doença. Como regra geral, a incidência de cânceres das vias biliares aumenta com a idade; o paciente típico com colangiocarcinoma está entre 50 e 70 anos de idade. Entretanto, os pacientes com CEP e aqueles com cisto de colédoco apresentam-se quase 2 décadas mais cedo. Ao contrário do câncer da vesícula, no qual predomina o sexo feminino, a incidência de colangiocarcinoma é ligeiramente mais alta em homens. Isso provavelmente reflete a incidência mais alta de CEP em homens. A hepatolitíase também é um fator de risco definitivo para colangiocarcinoma, que se desenvolverá em 5% a 10% dos pacientes com cálculos intra-hepáticos. As hepatites B e C também são agora reconhecidas como fatores de risco no desenvolvimento de colangiocarcinoma intra-hepático. Pelo menos dois distúrbios genéticos estão associados a maior risco de colangiocarcinoma: a síndrome do "câncer familiar" hereditária, denominada *síndrome de Lynch II*, e um raro distúrbio herdado, denominado *papilomatose biliar múltipla*; esta última condição se caracteriza por múltiplos pólipos adenomatosos nos ductos biliares e episódios repetidos de dor abdominal, icterícia e colangite aguda.

Anastomose bilioentérica prévia também pode aumentar o risco futuro de colangiocarcinoma. Cinco por cento dos pacientes em grande série da Itália desenvolveram colangiocarcinoma entre 11 e 18 anos após anastomose bilioentérica. O risco de câncer do ducto biliar foi mais alto após esfincteroplastia transduodenal e coledocoduodenostomia do que após hepaticojejunostomia e foi mais fortemente associado a episódios recidivantes de colangite. Vários outros fatores de risco de colangiocarcinoma têm sido identificados, incluindo parasitos do fígado, Thorotrast, produtos químicos industriais, nitrosaminas dietéticas e exposição a dioxina.

Estadiamento e Classificação

O colangiocarcinoma é mais bem classificado anatomicamente em três grupos amplos:

1. Intra-hepático
2. Peri-hilar
3. Distal

Os tumores intra-hepáticos são tratados como carcinoma hepatocelular, com hepatectomia, quando possível. Os tumores peri-hilares constituem o maior grupo e são tratados com ressecção do ducto biliar, de preferência com ressecção hepática. Os tumores distais são tratados de maneira semelhante a outros tumores periampulares, com pancreatoduodenectomia.

Os cânceres da confluência dos ductos hepáticos também têm sido classificados de acordo com sua localização anatômica (Fig. 54-35). Nesse sistema, os tumores tipo I estão restritos ao ducto hepático comum, e os tumores tipo II envolvem a confluência sem envolvimento dos ductos intra-hepáticos secundários. Os tumores tipos IIIA e IIIB estendem-se para os ductos intra-hepáticos secundários direito e esquerdo, respectivamente, e os tumores tipo IV envolvem os ductos intra-hepáticos secundários em ambos os lados.

O colangiocarcinoma também é estadiado de acordo com a classificação do tumor, linfonodo, e metástase (TNM) do AJCC (Tabela 54-3). Usando-se esse sistema, os tumores em estádio IA são limitados ao ducto biliar, enquanto os tumores em estádio IB invadem tecidos periductais. Os tumores em estádio IIA são localmente avançados sem metástase para linfonodo, e os tumores em estádio IIB têm metástases para linfonodos regionais. Os tumores em estádio III são localmente avançados e irressecáveis, e os tumores em estádio IV têm metástases distantes. Envolvimento da veia porta e atrofia lobar têm sido relatados como fatores prognósticos importantes de colangiocarcinoma e podem ser incorporados na classificação no futuro.[45]

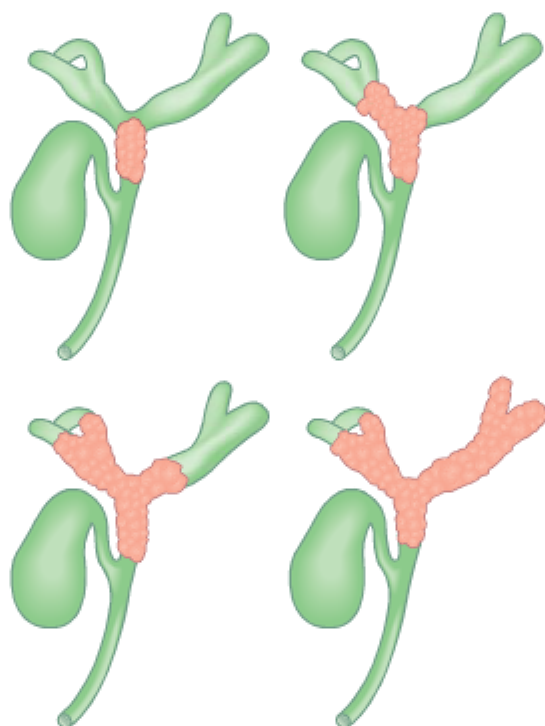


Figura 54-35 Classificação de Bismuth de colangiocarcinoma peri-hilar por extensão anatômica. Os tumores tipo I (*parte superior, à esquerda*) estão restritos ao ducto hepático comum, e os tumores tipo II (*parte superior, à direita*) envolvem a confluência sem envolvimento dos ductos intra-hepáticos secundários. Os tumores tipos IIIa e IIIb (*parte inferior, à esquerda*) estendem-se para os ductos intra-hepáticos secundários direito ou esquerdo, respectivamente. Os tumores tipo IV (*parte inferior, à direita*) envolvem os ductos intra-hepáticos secundários em ambos os lados.

Apresentação Clínica

Mais de 90% dos pacientes com tumores peri-hilares ou distais apresentam-se com icterícia. Os pacientes com colangiocarcinoma intra-hepático raramente estão ictéricos, ocorrendo tão-somente com o avanço da doença. Manifestações clínicas características menos comuns incluem prurido, febre, dor abdominal leve, fadiga, anorexia e perda ponderal. A colangite não é um achado frequente e, mais comumente, desenvolve-se após manipulação biliar. Exceto pela icterícia, o exame físico em geral é normal nos pacientes com colangiocarcinoma.

Diagnóstico e Avaliação de Ressecabilidade

No momento da apresentação, a maioria dos pacientes com colangiocarcinoma peri-hilar e distal tem nível de bilirrubina sérica total acima de 10 mg/dL. Elevações acentuadas da fosfatase alcalina também são rotineiramente observadas. O AC 19-9 sérico também pode estar elevado em pacientes com colangiocarcinoma, embora os níveis possam cair, uma vez aliviada a obstrução biliar.

A avaliação radiológica dos pacientes com colangiocarcinoma deve delinear toda a extensão do tumor, incluindo envolvimento dos ductos biliares, fígado, vasos hilares e metástases distantes. Os estudos radiográficos iniciais consistem em ultrassom abdominal ou TC (Fig. 54-36). Os colangiocarcinomas intrahepáticos são facilmente visualizados pela TC; entretanto, os tumores peri-hilares e distais com frequência são difíceis de visualizar na imagem de ultrassom e da TC padrão. O colangiocarcinoma pode ser visualizado utilizando-se aquisição de

Tabela 54-3 Sistema Atual de Estadiamento TNM da American Joint Comission on Cancer para Colangiocarcinoma

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio II	T2	N0	M0
Estádio III	T1 ou T2	N1 ou N2	M0
Estádio IVA	T3	Qualquer N	M0
Estádio IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1

Tis, carcinoma *in situ*; T1, tumor invade o tecido conjuntivo subepitelial; T2, tumor invade tecido conjuntivo perifibromuscular; T3 tumor invade órgãos adjacentes.

N0, sem metástase para linfonodos; N1, metástases para linfonodos do ligamento hepatoduodenal; N2, metástases para linfonodos peripancreático, periduodenal, periportal, celíaco e/ou artéria mesentérica superior.

M0, ausência de metástases distantes; M1, metástases distantes.

Adaptada de Greene F, Page D, Fleming I, et al (eds): AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed. New York, Springer-Verlag, 2002.

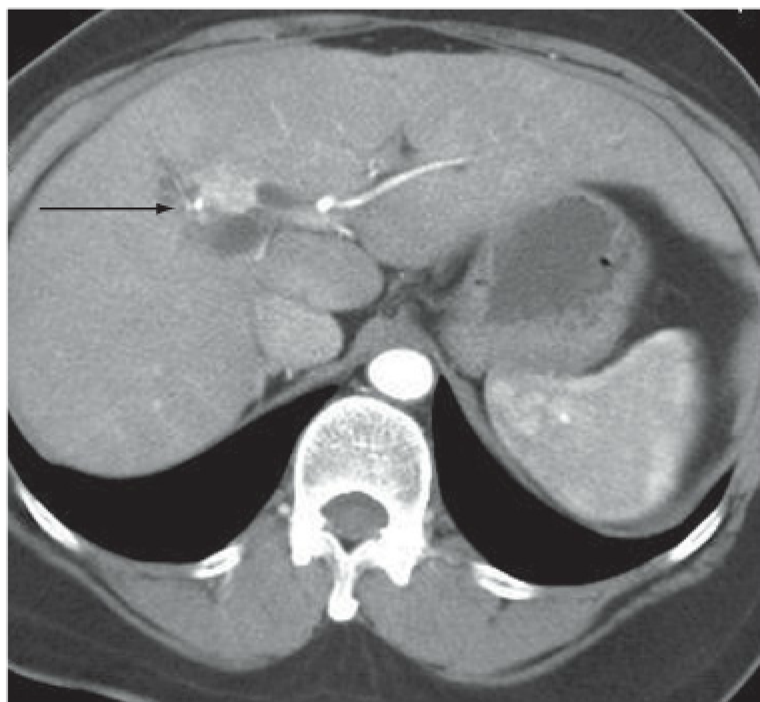


Figura 54-36 A tomografia computadorizada visualiza massa na confluência dos ductos hepáticos (*seta*), resultando em dilatação biliar bilateral e tumor peri-hilar extenso.

TC com fase tardia de contraste (10 minutos após a injeção de contraste). Um colangiocarcinoma hilar fornece um quadro de uma árvore biliar intra-hepática dilatada e uma vesícula biliar e árvore biliar extra-hepática normais ou colabadas. Os tumores distais promovem distensão da vesícula biliar e da árvore biliar intra- e extra-hepática.

Após documentação de dilatação do ducto biliar, a anatomia biliar tem sido tradicionalmente definida por colangiografia pela via transepática percutânea ou retrógrada endoscópica. A extensão mais proximal do tumor é a característica mais importante na determinação da ressecabilidade nos pacientes com tumores peri-hilares, sendo a via percutânea eleita nesses pacientes, por definir com mais exatidão a extensão proximal do envolvimento do tumor. A PET detectará metástases insuspeitadas distantes ou intra-hepáticas em até 30% dos pacientes com colangiocarcinoma. A CPRM oferece bom estudo da árvore biliar intra e extra-hepática, mas deverá ser substituída por CTP ou CPRE nos pacientes que exigirão drenagem biliar pré-operatória ou paliativa. A drenagem biliar é necessária caso a bilirrubina do paciente esteja acima de 10 mg/dL, mas ela tem sido associada a maior risco de colangite e maior permanência hospitalar em pacientes com icterícia obstrutiva que se submetem, então, à ressecção.[46] Colestase, cirrose biliar e disfunção hepática desenvolvem-se rapidamente no quadro de obstrução biliar.

A biopsia percutânea com aspiração por agulha fina, a biopsia por escova e raspado e o exame citológico da bile têm sido usados para estabelecer o diagnóstico histológico; entretanto, a sensibilidade na detecção de malignidade é baixa, e um resultado benigno deve ser considerado falso-negativo. Sete por cento a 15% dos pacientes com sintomas pré-operatórios e estudos de imagem e achados intraoperatórios compatíveis com obstrução biliar maligna acabarão tendo lesões benignas à análise histológica das amostras de ressecção.

Tratamento

A atrofia do lobo hepático e a extensão do ducto hepático predizem a necessidade de hepatectomia para obter uma ressecção com margem negativa.[45,47] Todos os dados disponíveis precisam ser usados para distinguir ressecabilidade de irressecabilidade (Fig. 54-37). Os critérios radiográficos que sugerem irressecabilidade dos tumores peri-hilares incluem envolvimento do ducto hepático bilateral até ductos secundários, envolvimento ou oclusão da veia porta próximo à sua bifurcação, atrofia de um lobo do fígado com envolvimento do ramo da veia porta contralateral, envolvimento das artérias hepáticas bilaterais, ou atrofia de um lobo do fígado com envolvimento de ducto biliar secundário contralateral (Quadro 54-8). O envolvimento ipsolateral da veia porta e o envolvimento dos ductos biliares secundários não impedem a ressecção nem a atrofia lobar ipsolateral.[48] O tratamento curativo dos pacientes com colangiocarcinoma só é possível com ressecção completa (R0).

Quadro 54-8 Critérios Radiológicos para Sugerir Irressecabilidade do Colangiocarcinoma

Comprometimento do ducto hepático bilateral até os ductos secundários
Envolvimento bilateral da artéria hepática
Envolvimento da veia porta próximo de sua bifurcação
Atrofia de um lobo hepático com envolvimento da veia porta contralateral
Atrofia de um lobo hepático com comprometimento bilateral de ducto biliar
Metástases distantes

Adaptado de Anderson CD, Pinson CW, Berlin J, Chari RS: Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. Oncologist 9:43-57, 2004.

Os pacientes com evidência inequívoca de colangiocarcinoma irressecável à avaliação inicial recebem paliação não operatória. A paliação não operatória pode ser obtida tanto endoscopicamente quanto por via percutânea. A drenagem biliar percutânea tem várias vantagens sobre o tratamento endoscópico em pacientes com colangiocarcinoma peri-hilar, enquanto a paliação endoscópica é a abordagem preferida nos pacientes com colangiocarcinoma distal. Mais recentemente, *stents* metálicos têm sido usados para a paliação de pacientes com obstrução biliar maligna. Esses *stents* permanecem permeáveis por mais tempo que os *stents* de plástico e exigem menos manipulações subsequentes.

Abordagem Cirúrgica

A exploração cirúrgica dever ser realizada em pacientes com risco aceitável sem evidência de doença metastática ou localmente irressecável; entretanto, no período intraoperatório, descobre-se que mais da metade desses pacientes têm metástases peritoneais ou hepáticas ou, mais provavelmente, doença localmente irressecável. O uso seletivo da laparoscopia em pacientes com colangiocarcinoma peri-hilar localmente avançado mas potencialmente ressecável pode evitar a laparotomia em alguns pacientes com doença metastática. Nos pacientes em que se descobre doença metastática extensa, os *stents* biliares colocados no período pré-operatório devem ser deixados no lugar. Entretanto, uma colecistectomia deve ser realizada para evitar o risco de colecistite aguda, que ocorre em pacientes com *stents* biliares permanentes por longo prazo. Em pacientes com tumores peri-hilares irressecáveis localmente avançados, várias abordagens operatórias estão disponíveis para paliação, incluindo uma hepaticojejunostomia em Y de Roux para o segmento III ou V.

Colangiocarcinoma distal — Lesões distais são geralmente tratadas com pancreatoduodenectomia (procedimento de Whipple). Uma operação preservadora do piloro é

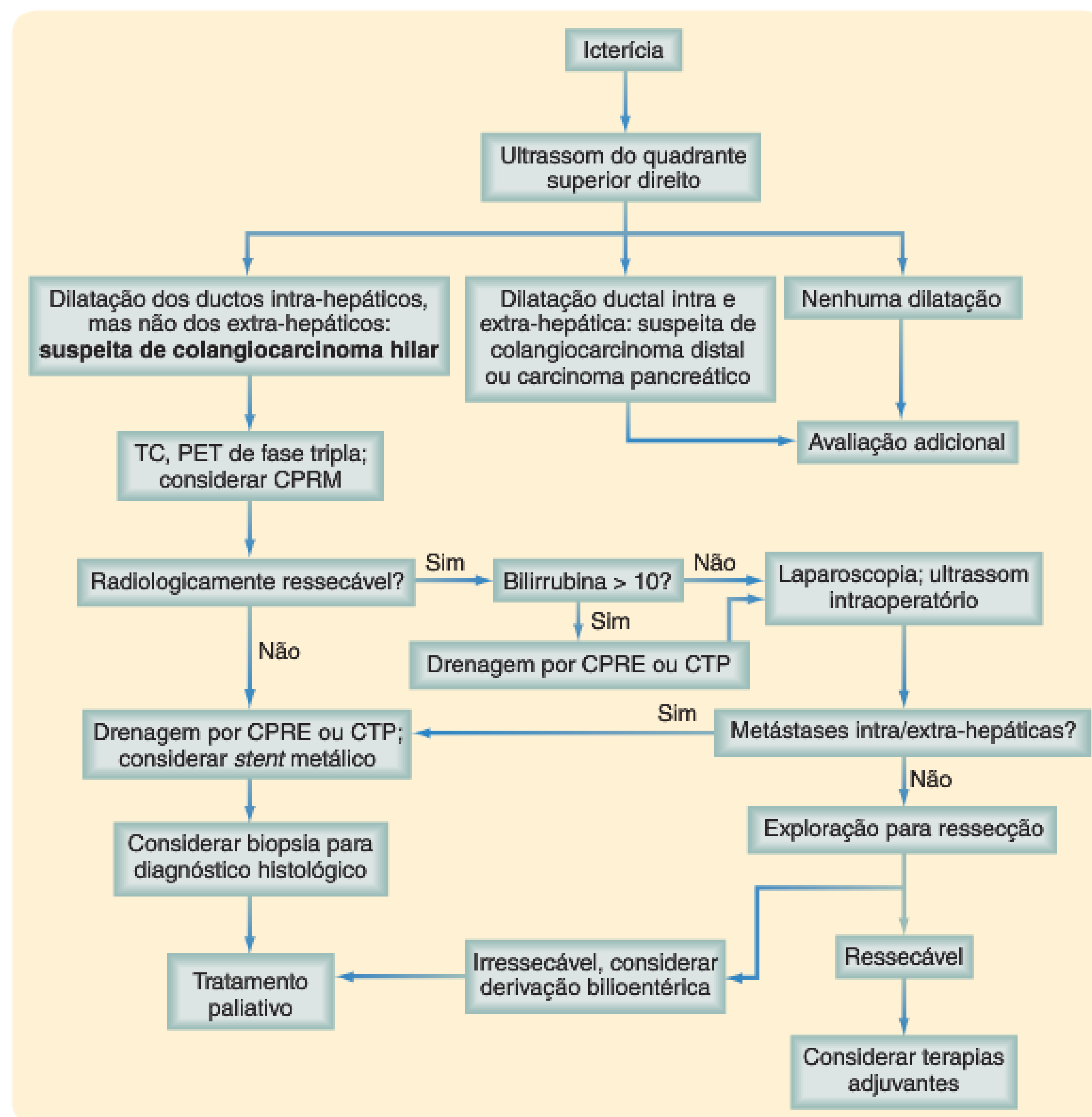


Figura 54-37 **Fluxograma destacando o procedimento e o tratamento de paciente com suspeita de colangiocarcinoma hilar.** **TC, tomografia computadorizada; CPRE, colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; CPRM, colangiopancreatografia por ressonância magnética; CTP, colangiografia transepática percutânea.** (De Anderson CD, Pinson CW, Berlin J, Chari RS: Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. Oncologist 9;43-57, 2004.)

preferível e exequível na maioria dos pacientes, com taxas de sobrevida em 5 anos variando de 15% a 25%, mas podem ser tão altas quanto 54% em pacientes selecionados que se submetem a ressecção completa para doença livre de linfonodo. Se a ressecção não for possível em consequência de acometimento vascular, devem ser realizadas colecistectomia, hepaticojejunostomia em Y de Roux proximal ao tumor e uma gastrojejunostomia para impedir obstrução do esvaziamento gástrico.

Colangiocarcinoma intra-hepático — O colangiocarcinoma intra-hepático é tratado por ressecção hepática, dependendo dos resultados do estádio da doença (particularmente do estado dos linfonodos) e da capacidade de alcançar margens negativas. Existe uma ampla variação dos resultados a longo prazo nos pacientes submetidos à ressecção completa (taxas de sobrevida em 3 anos de 22%-66%).

Colangiocarcinoma peri-hilar — Para os colangiocarcinomas peri-hilares, a ressecção isolada do ducto biliar implica taxas altas de recidiva local devido ao envolvimento inicial da confluência dos ductos hepáticos e dos ramos do lobo caudado. A adição de uma ressecção hepática modificada tem melhorado as taxas de ressecabilidade. Entretanto, ressecções curativas ainda são possíveis em menos da metade dos pacientes, e a maioria não obtém controle da doença a longo prazo. O tratamento cirúrgico depende da classificação de Bismuth-Corlette (Fig. 54-35). Para as lesões tipos I e II, o procedimento é ressecção em bloco dos ductos biliares extra-hepáticos e da vesícula biliar com margens de 5 a 10 mm do ducto biliar, e linfadenectomia regional com hepaticojejunostomia em Y de Roux. Além das operações mencionadas antes, os tumores tipo II podem exigir lobectomia hepática. Como as lesões tipos II e III com frequência envolvem os ductos do lobo caudado, muitos cirurgiões recomendam lobectomia rotineira do caudado. Os tumores tipo III e IV são passíveis de ressecção potencialmente curativa em centros com experiência nesses procedimentos. Técnicas agressivas como hepatectomia e ressecção da veia porta para obter margens negativas são agora rotineiras em centros especializados.

Tem havido progresso substancial na ressecção curativa para colangiocarcinomas peri-hilares. Pelo menos parte desse progresso tem sido atribuída ao uso rotineiro de hepatectomia parcial. A taxa de ressecções com margem negativa é de mais de 75% quando a hepatectomia parcial (incluindo ressecção do lobo caudado) é adicionada à ressecção do ducto biliar. Essa abordagem agressiva tem resultado em taxas de sobrevida em 5 anos acima de 50% em algumas séries. Entretanto, essas melhoras têm-se acompanhado de taxas de mortalidade cirúrgica mais altas (8%-10% *versus* 2%-4%). Os principais fatores prognósticos são comprometimento da margem e estádio do tumor. Além da localização, estádio e comprometimento das margens de ressecção, outros fatores influenciam o resultado após ressecção.

Terapia Clínica

Vários relatos têm sugerido que a radioterapia melhora a sobrevida para pacientes com colangiocarcinoma, em especial quando a ressecção é impossível. A radioterapia com feixe externo tem sido liberada usando-se uma variedade de técnicas inovadoras, incluindo radioterapia intraoperatória e braquiterapia com irídio-192 por meio de *stents* percutâneos ou endoscópicos. Entretanto, nenhum ensaio prospectivo randomizado tem sido relatado, e um ensaio bem controlado, mas não randomizado, não relatou benefício da radiação adjuvante pós-operatória. Um benefício em termos de sobrevida imposto pela radioterapia pós-operatória pode ser limitado a pacientes com extensão local para o parênquima hepático e doença residual microscópica após ressecção. A quimioterapia também não mostrou melhorar a sobrevida em pacientes com colangiocarcinoma ressecado ou irressecado. Em vista do potencial efeito de radiossensibilização do 5-fluorouracil ou da gencitabina, a combinação de radiação e quimioterapia pode ser mais eficaz que qualquer agente isolado. Como no câncer da vesícula, o papel da quimiorradiação adjuvante precisa ser testado em pacientes com colangiocarcinoma. Por fim, a terapia fotodinâmica está emergindo como uma importante opção paliativa para pacientes com colangiocarcinoma irressecável, embora ainda não esteja amplamente disponível.

Resultados

A sobrevida a longo prazo de pacientes com colangiocarcinoma é altamente dependente do estádio da doença ao diagnóstico e de o paciente ser tratado por um procedimento paliativo ou por ressecção completa do tumor. A taxa de ressecções com margem livre tem sido consistentemente relatada como acima de 75% quando se acrescenta à ressecção biliar a hepatectomia parcial, incluindo ressecção do lobo caudado.[49,50] Essa abordagem agressiva tem aumentado as taxas de sobrevida em 5 anos para mais de 50% em algumas séries.[47,49] No entanto, as taxas de mortalidade perioperatória que acompanham essas ressecções mais extensas são levemente mais altas que aquelas que acompanham excisão local apenas (8%-10% *versus* 2%-4%).[49,51,52] Os pacientes com câncer ressecável do ducto biliar distal têm a taxa mais alta de ressecção. Aqueles com câncer ressecável do ducto biliar distal têm uma sobrevida média de 32 a 38 meses e uma taxa de sobrevida em 5 anos de 28% a 45%. Mesmo com terapia adjuvante multimodal, a sobrevida média para tumores intra-hepáticos irressecáveis tem sido de apenas 6 a 7 meses. Da mesma forma, a sobrevida média para pacientes com tumores peri-hilares irressecáveis varia entre 5 e 8 meses.

O emprego de transplante de fígado para tratamento do colangiocarcinoma é controverso e deve ser reservado para pacientes selecionados como parte de protocolos de pesquisa. À medida que protocolos de terapias adjuvantes e neoadjuvantes mais efetivos sejam desenvolvidos, o transplante poderá ser um tratamento mais útil para essa doença. Como indicado antes, isso é sugerido pelos relatos iniciais da Mayo Clinic, nos quais a sobrevida após quimiorradiação neoadjuvante e transplante de fígado melhorou significativamente em comparação com ressecção apenas, para o colangiocarcinoma hilar em estádios I e II.[40]

Tumores Metastáticos e Outros Tumores

O carcinoma hepatocelular e as metástases hepáticas podem causar icterícia obstrutiva por extensão direta para os ductos biliares peri-hilares. O carcinoma colorretal metastático e carcinoma hepatocelular também têm sido relatados como produzindo "embolização" para a árvore biliar. Esse fenômeno raro ocorre quando as células tumorais são lançadas às vias biliares e se implantam distalmente, ocasionando obstrução biliar quando o êmbolo do tumor aumenta de tamanho. Os cistoadenomas e os cistoadenocarcinomas originam-se do epitélio biliar, e esses tumores ou a mucina que produzem também podem causar obstrução do ducto biliar.

Os tumores hepáticos primários e secundários também podem produzir obstrução biliar por metástase para os linfonodos hilares ou pericoledocranos. O carcinoma hepatocelular, o carcinoma colorretal e o carcinoma pancreático são os sítios primários mais comumente associados à obstrução das vias biliares por metástases para linfonodos, embora metástases nodais de vários tumores, incluindo câncer de mama e de ovário, tenham sido relatadas como causadoras de obstrução do ducto biliar. O linfoma também pode resultar em obstrução biliar e mimetizar câncer pancreático ou colangiocarcinoma peri-hilar. Embora comumente extensos, os linfomas, em geral, respondem à quimioterapia, levando à cura da obstrução biliar.

Referências Selecionadas

Anderson CD, Pinson CW, Berlin J, et al: Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. Oncologist 9:43-57, 2004.

Excelente revisão e resumo do tratamento moderno do colangiocarcinoma.

Boerma D, Rauws EA, Keulemans YC, et al: Wait-and-see policy or laparoscopic cholecystectomy after endoscopic sphincterotomy for bile-duct stones: A randomised trial. Lancet 360:761-765, 2002.

Ensaio prospectivo randomizado comparando observação *versus* colecistectomia laparoscópica após remoção endoscópica de cálculos. Sintomas biliares recorrentes desenvolveram-se em 47% no braço de observação, e um terço desses exigiu colecistectomia.

Cotton PB: Endoscopic management of bile duct stones (apples and oranges). Gut 25:587, 1984.

Esse artigo clássico descreve problemas e resultados do tratamento endoscópico da coledocolitíase.

Dixon E, Vollmer CM Jr, Sahajpal A, et al: An aggressive surgical approach leads to improved survival in patients with gallbladder cancer: A 12-year study at a North American Center. Ann Surg 241:385-394, 2005.

Uma revisão dos resultados em um único centro ao longo de 12 anos, indicando que uma abordagem agressiva do câncer da vesícula biliar com ressecção extensa melhora a sobrevida a longo prazo.

Glenn F: Acute cholecystitis. Surg Gynecol Obstet 143:56, 1976.

Essa é uma revisão clássica com mais de 200 casos pelo mestre em cirurgia das vias biliares. Fatores de risco graves e a mortalidade aumentada em pacientes idosos são analisados.

Nakeeb A, Comuzzie AG, Martin L, et al: Gallstones: Genetics versus environment. Ann Surg 235:842-849, 2002.

Um excelente estudo que examina a contribuição da genética para a patogênese dos cálculos biliares sintomáticos.

Rea DJ, Heimbach JK, Rosen CB, et al: Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg 242:451-458, 2005.

Artigo essencial sobre o interesse renovado no transplante de fígado no tratamento do colangiocarcinoma.

Reisner RM: Gallstone ileus: A review of 1001 reported cases. Am Surg 60:441, 1994.

Revisão exaustiva de todos os casos relatados em língua inglesa desde 1953 a 1993. Cobre todos os aspectos de epidemiologia, diagnóstico, terapia e complicações.

Southern Surgeons Club: A prospective analysis of 1518 laparoscopic cholecystectomies. N Engl J Med 324:1073-1078, 1991.

Esse artigo clássico é um dos primeiros a identificar e relatar resultados após colecistectomia laparoscópica.

Way LW, Stewart L, Gantert W, et al: Causes and prevention of laparoscopic bile duct injuries: Analysis of 252 cases from a human factors and cognitive psychology perspective. Ann Surg 237:460-469, 2003.

Artigo intrigante examinando o fator humano na causa de lesão do ducto biliar.

Referências

1. Trowbridge RL, Rutkowski NK, Shojania KG: Does this patient have acute cholecystitis? JAMA 289:80-86, 2003.
2. Potter MW, Shah SA, McEnaney P, et al: A critical appraisal of laparoscopic staging in hepatobiliary and pancreatic malignancy. Surg Oncol 9:103-110, 2000.
3. Weber SM, DeMatteo RP, Fong Y, et al: Staging laparoscopy in patients with extrahepatic biliary carcinoma: Analysis of 100 patients. Ann Surg 235:392-399, 2002.
4. Anderson CD, Rice MH, Pinson CW, et al: Fluorodeoxyglucose PET imaging in the evaluation of gallbladder carcinoma and cholangiocarcinoma. J Gastrointest Surg 8:90-97, 2004.
5. Thompson JE Jr, Pitt HA, Doty JE, et al: Broad spectrum penicillin as an adequate therapy for acute cholangitis. Surg Gynecol Obstet 171:275-282, 1990.
6. Thompson JE Jr, Bennion RS, Doty JE, et al: Predictive factors for bactibilia in acute cholecystitis. Arch Surg 125:261-264, 1990.
7. Bellows CF, Berger DH, Crass RA: Management of gallstones. Am Fam Physician 72:637-642, 2005.
8. Nakeeb A, Comuzzie AG, Martin L, et al: Gallstones: Genetics versus environment. Ann Surg 235:842-849, 2002.
9. Stewart L, Oesterle AL, Erdan I, et al: Pathogenesis of pigment gallstones in Western societies: The central role of bacteria. J Gastrointest Surg 6:891-903, 2002.
10. Glasgow RE, Cho M, Hutter MM, et al: The spectrum and cost of complicated gallstone disease in California. Arch Surg 135:1021-1025, 2000.
11. Lo CM, Liu CL, Fan ST, et al: Prospective randomized study of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. Ann Surg 227:461-467, 1998.
12. Lai PB, Kwong KH, Leung KL, et al: Randomized trial of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. Br J Surg 85:764-767, 1998.
13. Kiviluoto T, Siren J, Luukkonen P, et al: Randomised trial of laparoscopic versus open cholecystectomy for acute and gangrenous cholecystitis. Lancet 351:321-325, 1998.
14. Steiner CA, Bass EB, Talamini MA, et al: Surgical rates and operative mortality for open and laparoscopic cholecystectomy in Maryland. N Engl J Med 330:403-408, 1994.
15. Southern Surgeons Club: A prospective analysis of 1518 laparoscopic cholecystectomies. N Engl J Med 324:1073-1078, 1991.
16. Lau H, Lo CY, Patil NG, et al: Early versus delayed-interval laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: A metaanalysis. Surg Endosc 20:82-87, 2006.
17. Willsher PC, Sanabria JR, Gallinger S, et al: Early laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: A safe procedure. J Gastrointest Surg 3:50-53, 1999.
18. Liu TH, Consorti ET, Kawashima A, et al: Patient evaluation and management with selective use of magnetic resonance cholangiography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography before laparoscopic cholecystectomy. Ann Surg 234:33-40, 2001.
19. Rhodes M, Sussman L, Cohen L, et al: Randomised trial of laparoscopic exploration of common bile duct versus postoperative endoscopic retrograde cholangiography for common bile duct stones. Lancet 351:159-161, 1998.
20. Boerma D, Rauws EA, Keulemans YC, et al: Wait-and-see policy or laparoscopic cholecystectomy after endoscopic sphincterotomy for bile-duct stones: A randomised trial. Lancet 360:761-765, 2002.
21. Linder JD, Klapow JC, Linder SD, et al: Incomplete response to endoscopic sphincterotomy in patients with sphincter of Oddi dysfunction: Evidence for a chronic pain disorder. Am J Gastroenterol 98:1738-1743, 2003.
22. Lau H, Brooks DC: Transitions in laparoscopic cholecystectomy: The impact of ambulatory surgery. Surg Endosc 16:323-326, 2002.
23. Calland JF, Tanaka K, Foley E, et al: Outpatient laparoscopic cholecystectomy: Patient outcomes after implementation of a clinical pathway. Ann Surg 233:704-715, 2001.
24. Flum DR, Dellinger EP, Cheadle A, et al: Intraoperative cholangiography and risk of common bile duct injury during cholecystectomy. JAMA 289:1639-1644, 2003.
25. Halpin VJ, Dunnegan D, Soper NJ: Laparoscopic intracorporeal ultrasound versus fluoroscopic intraoperative cholangiography: After the learning curve. Surg Endosc 16:336-341, 2002.
26. Way LW, Stewart L, Gantert W, et al: Causes and prevention of laparoscopic bile duct injuries: Analysis of 252 cases from a human factors and cognitive psychology perspective. Ann Surg 237:460-469, 2003.
27. Chapman WC, Halevy A, Blumgart LH, et al: Postcholecystectomy bile duct strictures: Management and outcome in 130 patients. Arch Surg 130:597-602, 1995.
28. Lillemoe KD, Melton GB, Cameron JL, et al: Postoperative bile duct strictures: Management and outcome in the 1990s. Ann Surg 232:430-441, 2000.
29. Stewart L, Way LW: Bile duct injuries during laparoscopic cholecystectomy: Factors that influence the results of treatment. Arch Surg 130:1123-1128, 1995.
30. Stewart L, Robinson TN, Lee CM, et al: Right hepatic artery injury associated with laparoscopic bile duct injury: Incidence, mechanism, and consequences. J Gastrointest Surg 8:523-530, 2004.
31. Alves A, Farges O, Nicolet J, et al: Incidence and consequence of an hepatic artery injury in patients with postcholecystectomy bile duct strictures. Ann Surg 238:93-96, 2003.
32. Sicklick JK, Camp MS, Lillemoe KD, et al: Surgical management of bile duct injuries sustained during laparoscopic cholecystectomy: Perioperative results in 200 patients. Ann Surg 241:786-792, 2005.
33. Lillemoe KD, Martin SA, Cameron JL, et al: Major bile duct injuries during laparoscopic cholecystectomy: Follow-up after combined surgical and radiologic management. Ann Surg 225:459-468, 1997.
34. Davids PH, Tanka AK, Rauws EA, et al: Benign biliary strictures. Surgery or endoscopy? Ann Surg 217:237-243, 1993.

35. Melton GB, Lillemoe KD, Cameron JL, et al: Major bile duct injuries associated with laparoscopic cholecystectomy: Effect of surgical repair on quality of life. Ann Surg 235:888-895, 2002.
36. Cosenza CA, Durazo F, Stain SC, et al: Current management of recurrent pyogenic cholangitis. Am Surg 65:939-943, 1999.
37. Owen CC, Bilhartz LE: Gallbladder polyps, cholesterolosis, adenomyomatosis, and acute acalculous cholecystitis. Semin Gastrointest Dis 14:178-188, 2003.
38. Ahrendt SA, Pitt HA, Kalloo AN, et al: Primary sclerosing cholangitis: Resect, dilate, or transplant? Ann Surg 227:412-423, 1998.
39. Rosen CB, Nagorney DM, Wiesner RH, et al: Cholangiocarcinoma complicating primary sclerosing cholangitis. Ann Surg 213:21-25, 1991.
40. Rea DJ, Heimbach JK, Rosen CB, et al: Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg 242:451-458, 2005.
41. Todani T, Watanabe Y, Toki A, et al: Carcinoma related to choledochal cysts with internal drainage operations. Surg Gynecol Obstet 164:61-64, 1987.
42. Dixon E, Vollmer CM Jr, Sahajpal, A, et al: An aggressive surgical approach leads to improved survival in patients with gallbladder cancer: A 12-year study at a North American Center. Ann Surg 241:385-394, 2005.
43. Fong Y, Jarnagin W, Blumgart LH: Gallbladder cancer: Comparison of patients presenting initially for definitive operation with those presenting after prior noncurative intervention. Ann Surg 232:557-569, 2000.
44. Bartlett DL, Fong Y, Fortner JG, et al: Long-term results after resection for gallbladder cancer: Implications for staging and management. Ann Surg 224:639-646, 1996.
45. Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, et al: Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg 234:507-517, 2001.
46. Figueras J, Llado L, Valls C, et al: Changing strategies in diagnosis and management of hilar cholangiocarcinoma. Liver Transpl 6:786-794, 2000.
47. Burke EC, Jarnagin WR, Hochwald SN, et al: Hilar cholangiocarcinoma: Patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system. Ann Surg 228:385-394, 1998.
48. Anderson CD, Pinson CW, Berlin J, et al: Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. Oncologist 9:43-57, 2004.
49. Nakeeb A, Tran KQ, Black MJ, et al: Improved survival in resected biliary malignancies. Surgery 132:555-563, 2002.
50. Tsao JI, Nimura Y, Kamiya J, et al: Management of hilar cholangiocarcinoma: Comparison of an American and a Japanese experience. Ann Surg 232:166-174, 2000.
51. Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, et al: Aggressive preoperative management and extended surgery for hilar cholangiocarcinoma: Nagoya experience. J Hepatobiliary Pancreat Surg 7:155-162, 2000.
52. Nagino M, Kamiya J, Arai T, et al: "Anatomic" right hepatic trisectionectomy (extended right hepatectomy) with caudate lobectomy for hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg 243:28-32, 2006.
53. Todani T, Watanabe Y, Narusue M, et al: Congenital bile duct cysts: Classification, operative procedures, and review of thirty-seven cases including cancer arising from choledochal cyst. Am J Surg 134:263-269, 1977.

CAPÍTULO 55

Pâncreas Exócrino

Michael L. Steer, MD

O pâncreas foi mencionado pela primeira vez nos escritos de Eristratos (310-250 a.C.) e seu nome foi dado por Rufus de Ephesus (100 d.C.). O nome pâncreas (grego *pan*: todo, *kreas*: polpa ou carne) foi usado porque o órgão não continha cartilagem ou osso. Seu ducto principal foi descrito por Wirsung, em 1642, enquanto a dilatação desse ducto na junção com o ducto biliar comum e sua projeção para o interior do duodeno como uma papila foram descritas inicialmente por Vater, em 1720. Santorini, em 1734, descreveu o ducto acessório que recebeu seu nome.

ANATOMIA

Localização

O pâncreas está situado posteriormente ao estômago e omento menor no retroperitônio do abdome superior. Estende-se obliquamente, ascendendo levemente como se passasse da margem medial do arco duodenal ao hilo esplênico. Situa-se anteriormente à veia cava inferior, aorta, veia esplênica e glândula adrenal esquerda.

Regiões

O pâncreas divide-se em quatro regiões: cabeça/processo uncinado, colo, corpo e cauda. A cabeça posiciona-se no interior do arco duodenal, e seu processo uncinado prolonga-se posterior e medialmente para se situar posterior a veia mesentérica superior, veia porta e artéria mesentérica superior. O colo da glândula estende-se da cabeça medialmente para repousar anterior a esses vasos. O corpo estende-se lateralmente do colo em direção ao baço, enquanto a cauda se prolonga dentro do hilo esplênico.

Vascularização e Drenagem Linfática

Ambos, o tronco celíaco e a artéria mesentérica superior, fornecem o suprimento arterial para o pâncreas. Variações são comuns, mas, na maior parte, o corpo e a cauda são supridos por ramos da artéria esplênica, enquanto a cabeça e o processo uncinado recebem seu suprimento via arcadas, originadas dos ramos hepático e gastroduodenal do tronco celíaco e do primeiro ramo da artéria mesentérica superior (Fig. 55-1A). A drenagem venosa é feita para as veias esplênica, mesentérica superior e porta (Fig. 55-1B). O pâncreas é drenado por múltiplos grupos linfonodais. A maior parte da drenagem da cabeça pancreática e do processo uncinado é para os linfonodos subpilóricos, portais, mesentéricos, mesocólicos e aortocavais. O corpo e a cauda pancreáticos, na maior parte, são drenados via linfonodos dos grupos celíacos, aortocavais, mesentéricos, mesocólicos e via linfonodos do hilo esplênico.

Inervação

O pâncreas é inervado por componentes simpáticos e parassimpáticos do sistema nervoso autônomo. A via principal, e possivelmente a única, para a dor pancreática, envolve fibras nociceptivas que nascem no pâncreas. Elas passam através do gânglio celíaco, para formar os nervos esplâncnicos maior, menor e mínimo, que transmitem a corpos celulares na cadeia simpática torácica. O suprimento eferente visceral, motor do pâncreas, é fornecido por ambos os sistemas, simpático e parassimpático. O último consta de fibras pré-ganglionares, originando-se em corpos celulares no núcleo vagal que transitam através do tronco vagal posterior ao plexo celíaco. Então, as fibras pós-ganglionares inervam ilhotas pancreáticas, ácinos, ductos e vasos sanguíneos. Em geral, os nervos do pâncreas correm com os vasos sanguíneos, suprindo o órgão.

Ductos

O ducto pancreático principal, ou ducto de Wirsung, começa na cauda do pâncreas e termina na papila de Vater no duodeno. Ele cruza a coluna vertebral entre T12 e L2. Dentro do corpo e

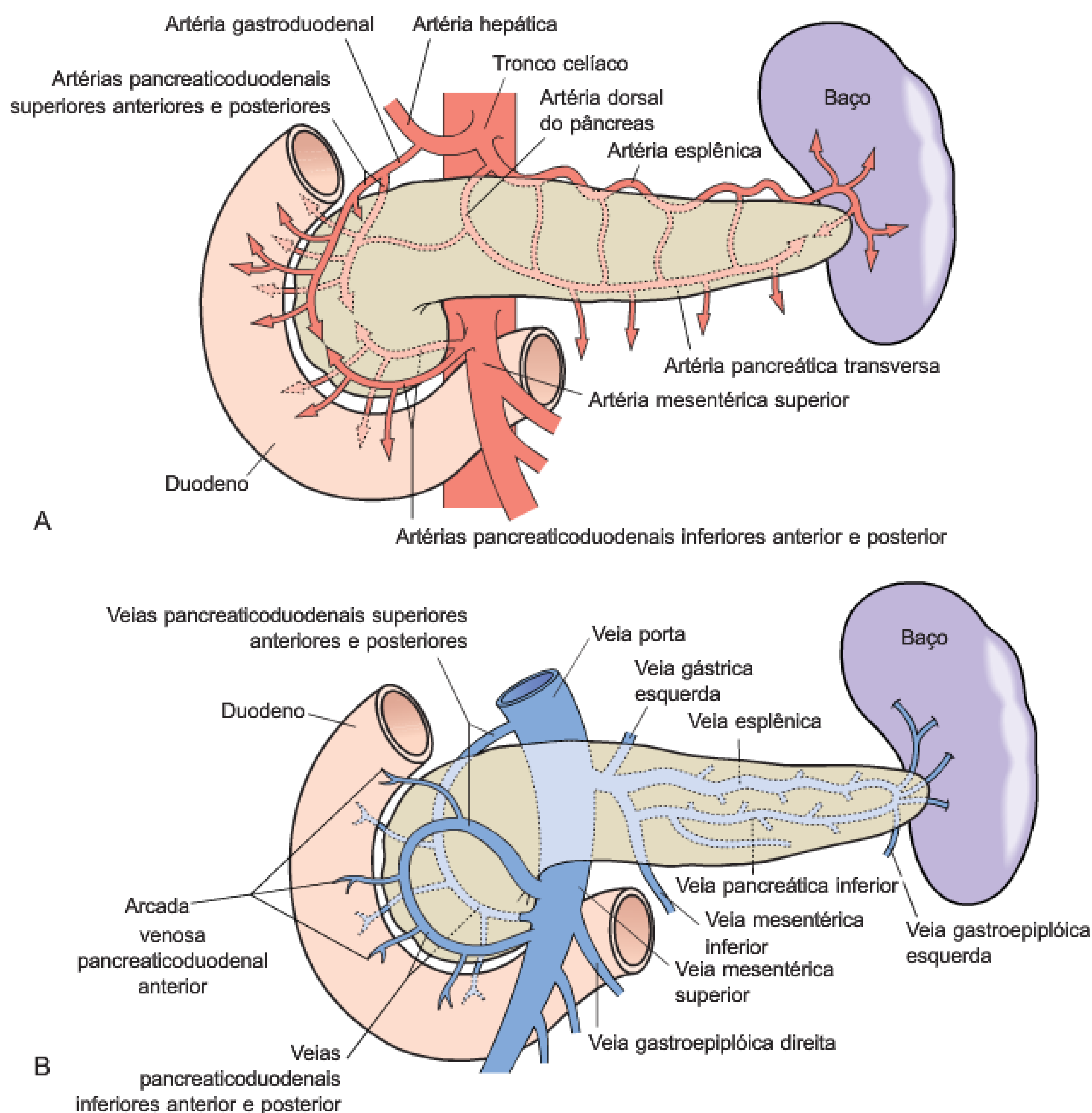


Figura 55-1 **Suprimento arterial do pâncreas (*acima*) e drenagem venosa do pâncreas (*abaixo*). A cabeça pancreática é suprida por ramos das artérias gastroduodenais e mesentérica superior, enquanto o corpo e a cauda são supridos por ramos da artéria esplênica. A drenagem venosa é para a veia esplênica e veia porta e mesentérica.** (De Skandalakis JE, Gray SW, Rowe JS Jr, *et al*: Anatomical complications of pancreatic surgery. Contemp Surg 15:17-50, 1979.)

da cauda do pâncreas, o ducto posiciona-se cefálico a uma linha traçada a meio caminho entre as bordas superior e inferior. O ducto é também mais posterior que anterior. No adulto, o ducto dentro da cabeça mede 3,1 a 4,8 mm de diâmetro e gradualmente estreita-se para medir 0,9 a 2,4 mm na cauda. Com a idade, o diâmetro do ducto pode aumentar. O ducto de Santorini (isto é, o ducto pancreático menor ou acessório) é menor que o ducto principal. Ele se estende do ducto principal para entrar no duodeno na papila menor, que se situa aproximadamente 2 cm proximal e discretamente anterior à papila maior.

EMBRIOLOGIA E HISTOLOGIA

Organogênese

Durante a quarta semana de gestação, dois brotos endodérmicos nascem do duodeno – o divertículo hepático, que é destinado a formar o fígado, a vesícula biliar e os ductos biliares, e o broto pancreático dorsal, que forma o corpo e cauda do pâncreas (Fig. 55-2). No 32º dia de gestação, o divertículo hepático origina o broto pancreático ventral que eventualmente se desenvolve em processo uncinado e na parte inferior da cabeça do pâncreas. O broto pancreático dorsal estende-se transversalmente através do abdome, para situar-se anteriormente aos vasos mesentéricos e à veia porta. Com o tempo, enquanto o duodeno gira para formar a configuração de alça em C, o pâncreas ventral e o ducto biliar distal submetem-se a uma rotação no sentido horário ao redor da parte posterior do duodeno para, finalmente, se situar do lado medial do duodeno, inferior e discretamente posterior ao pâncreas dorsal, e posterior aos vasos mesentéricos e à veia porta. No 37º dia de gestação, os dois brotos pancreáticos fundem-se e, em 90% dos indivíduos, também os sistemas ductais.

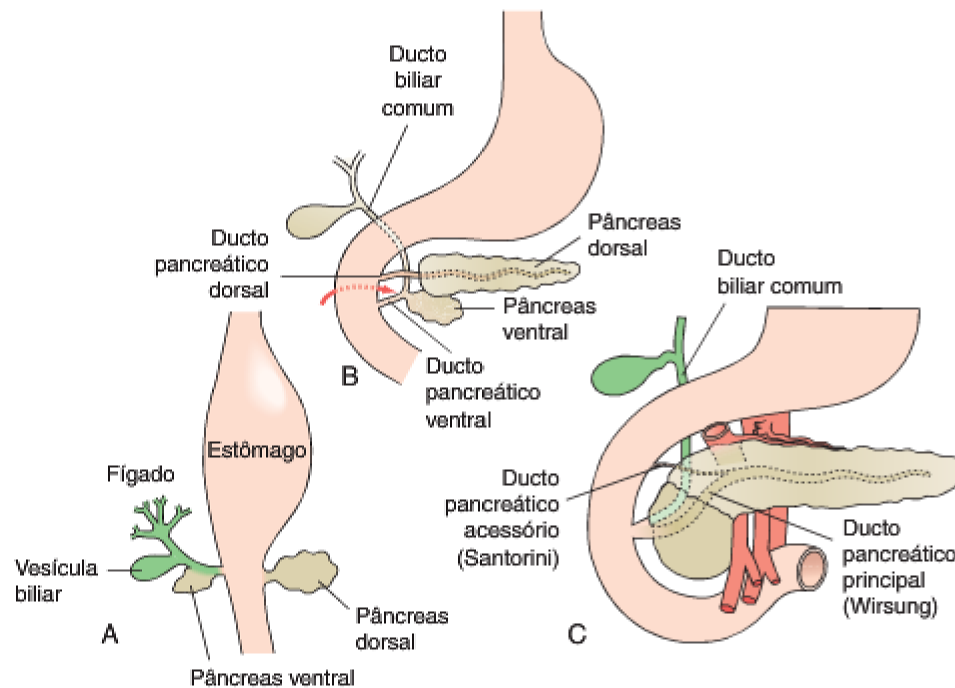


Figura 55-2 **Organogênse do pâncreas. A, Formação do broto pancreático dorsal e ventral. B, Rotação do pâncreas ventral, ducto biliar distal e papila maior. C, Fusão do pâncreas dorsal e ventral para formar o pâncreas adulto.** (De Skandalakis JE. Gray SW, Rowe JS Jr, et al: Anatomical complications of pancreatic surgery. Contemp Surg 15:17-50, 1979.)

Histologia

O pâncreas maduro é um órgão endócrino, formado pelas ilhotas de Langerhans, e um órgão exócrino, consistindo em células acinares e ductais. As células acinares, assim chamadas devido ao agrupamento como uvas em cachos em uma vinha, liberam suas secreções dentro de um espaço acinar localizado, centralizado, que se comunica com o ducto pancreático principal. A maior parte das células pancreáticas é composta de células acinares, e as células ductais constituem apenas 5% da massa pancreática. Histologicamente, células acinares têm um alto conteúdo de retículo endoplasmático e abundância de grânulos de zimogênios eosinofílicos localizados no ápice. As células que delimitam o ducto pancreático são células colunares altas, e muitas contêm grânulos de mucina. Com a progressão de ductos largos para os ductos pequenos intralobulares e interlobulares, as células que os delimitam tornam-se achatadas, assumindo uma configuração cuboidal, e os grânulos de mucina não são mais observados. Células centroacinares, localizadas na junção entre ductos e ácinos, parecem células acinares em tamanho e aspecto, mas carecem de grânulos de zimogênio.

Diferenciação Celular

As células que compreendem os brotos pancreáticos são homogêneas e indistinguíveis de outras células endodérmicas do intestino primitivo. Essas células endodérmicas submetem-se gradativamente a diferenciação, de um precursor indiferenciado a uma ilhota comprometida e precursores das células exócrinas em células acinares ou ductais. Uma evidência recentemente apresentada também sugeriu que a transdiferenciação pode ocorrer – que as células ductais diferenciadas podem originar células acinares e/ou ilhotas.

ANOMALIAS CONGÊNITAS

Pancreas Divisum

A falha dos sistemas ductais pancreáticos dorsal e ventral em se unirem durante a embriogênese (Fig. 55-2) é denominada *pancreas divisum* (pâncreas dividido ou bífido). Isso resulta num pâncreas com drenagem dividida, porque o pâncreas dorsal drena, via ducto de Santorini, para desembocar na papila menor, enquanto o pâncreas ventral, composto da cabeça e processo uncinado, drena via papila de Vater. *Pancreas divisum* foi registrado em 11% dos casos de autopsia. O significado do *pancreas divisum* permanece controverso.[1] Alguns têm sugerido que isso pode contribuir para o desenvolvimento da pancreatite por estabelecer uma condição de relativa obstrução ao fluxo, devido ao fato de que uma maior fração de secreção pancreática exócrina é obrigada a passar através de um orifício relativamente menor na papila menor. Por outro lado, a presença de *pancreas divisum* e o desenvolvimento da pancreatite são, em muitos pacientes, não relacionados um com o outro numa relação causa-efeito e a conclusão disso pode também ser verdadeira; isso é, uma tentativa de alargar o orifício do ducto dorsal na papila menor em pacientes com *pancreas divisum* e pancreatite é improvável de ser benéfica.

Pâncreas Ectópico e Acessório

Tecido pancreático em sítios ectópicos não é incomum, e grande parte do tecido pancreático ectópico é funcional. Os sítios mais comuns são: parede gástrica, duodeno ou íleo, no interior de um divertículo de Meckel ou na cicatriz umbilical. Sítios menos comuns incluem cólon, apêndice, vesícula biliar, omento e mesentério. Tecido de ilhota está frequentemente presente quando o pâncreas ectópico está localizado no estômago e duodeno, mas não quando está em outra localização. Na maioria das vezes, o tecido pancreático ectópico apresenta-se como um nódulo submucoso, irregular, composto de um tecido amarelado que pode apresentar umbilicação central. As secreções pancreáticas frequentemente são exteriorizadas através dessa umbilicação para dentro do lúmen do estômago ou intestino. Ulceração e, ocasionalmente, sangramento podem estar associados a essas lesões. Também podem estar associados a obstrução, ou ser o ponto de origem de intussuscepção. Ressecção ou derivação estão indicadas nesses casos.

Pâncreas Anular

O *pâncreas anular* refere-se à presença de uma banda de tecido pancreático normal que circunda parcial ou completamente a segunda porção do duodeno e estende-se para o interior da cabeça do pâncreas. Geralmente, contém um ducto que se une ao ducto pancreático principal. O fundamento para o pâncreas anular é incerto. Pode resultar da falha da rotação normal no sentido horário do pâncreas ventral, ou da expansão do tecido pancreático ectópico na parede duodenal. Apresenta-se com vários graus de obstrução duodenal que, em crianças, é muitas vezes associado a outras anomalias congênitas. Pode ser totalmente assintomático, ou se apresentar mais tardiamente na vida com sintomas obstrutivos, se houver o desenvolvimento de pancreatite no segmento anular. O tratamento consiste preferencialmente em derivação, via duodeno-jejunostomia, do que a ressecção.

Cistos Pancreáticos Adquiridos

Cistos solitários do pâncreas (congênitos, duplicação ou dermoides) são raros. Ao contrário, cistos pancreáticos múltiplos, delimitados por epitélio cuboidal, são mais comuns. Eles são frequentemente associados a doença policística do fígado e/ou rim, e podem ser vistos em mais da metade dos pacientes com síndrome de Von Hippel-Lindau. Cistos pancreáticos apenas raramente se tornam sintomáticos e, em geral, nenhum tratamento está indicado.

FISIOLOGIA

Aproximadamente 2,5 litros de suco pancreático claro, incolor e rico em bicarbonato, contendo 6 a 20 g de proteína, são secretados pelo pâncreas humano a cada dia. Isso representa uma função crítica na alcalinização duodenal e digestão de alimentos.

Secreção Proteica

Com a possível exceção da glândula mamária lactante, o pâncreas exócrino sintetiza proteína em uma taxa maior, por grama de tecido, que qualquer outro órgão. Mais de 90% dessa proteína consiste em enzimas digestivas. A maior parte das enzimas digestivas é sintetizada e secretada por células acinares como proenzimas inativas ou zimogênios que, no indivíduo saudável, são ativadas apenas após alcançarem o duodeno, onde enteroquinases ativam tripsinogênio e a tripsina catalisa a ativação de outros zimogênios. Algumas das enzimas pancreáticas digestivas são sintetizadas e secretadas nas suas formas ativas, sem a necessidade da fase de ativação (p. ex., amilase, lipase e ribonuclease). Células acinares também sintetizam proteínas, incluindo enzimas, que não são destinadas à secreção, porém são destinadas ao uso da própria célula acinar. Exemplos desse último grupo de proteínas incluem várias proteínas estruturais e hidrolases lisossomais.

Proteínas sintetizadas recentemente são recolhidas dentro da cisterna do retículo endoplasmático rugoso e transportadas para o Golgi, onde são modificadas por glicosilação. Aquelas destinadas à secreção passam através do Golgi e são empacotadas dentro de vacúolos condensados que se desenvolvem em grânulos de zimogênios, enquanto migram em direção à superfície luminar, da célula acinar. Por um processo envolvendo fusão da membrana e formação de fendas, o conteúdo dos grânulos de zimogênio é então liberado no interior do lúmen acinar.[2] Outras proteínas não são destinadas à secreção, ou são segregadas da via secretora enquanto passam através do Golgi, e, então, são encaminhadas para o seu sítio intracelular apropriado.[3]

A secreção proteica das células acinares é um processo regulado. Em condições de repouso, ocorre secreção em uma taxa baixa ou basal, mas essa taxa pode ser marcadamente aumentada por estímulo secretório que, no pâncreas, é tanto hormonal quanto neural. Células pancreáticas acinares expressam receptores para acetilcolina, colecistoquinina, secretina e peptídeo intestinal vasoativo. O estímulo à secreção pela acetilcolina ou pela colecistoquinina foi demonstrado envolver a ativação da fosfolipase C, geração de inositol trifosfato e diacilglicerol, e um aumento dos níveis de cálcio intracelular ionizado que, por mecanismos ainda não identificados, regula a velocidade de descarga de proteínas secretórias na membrana da célula apical. Ao contrário, secretina e peptídeo intestinal vasoativo ativam a adenilatociclase, aumentando níveis intracelulares de monofosfato de adenosina (AMP) cíclico, e ativam proteína quinase A. Isso também leva à secreção de proteína no polo apical. Recentes estudos indicam que as células acinares humanas podem não possuir receptores para colecistoquinina e que, em humanos, o estímulo de secreção de colecistoquinina é mediado por nervos intrapancreáticos que expressam receptores para colecistoquinina.[4]

Secreção de Eletrólitos

Apesar de o estímulo às células acinares resultar em secreção de pequenas quantidades de fluido semelhante a soro, a maior parte do fluido e dos eletrólitos secretados do pâncreas tem origem nas células ductais[5] (Fig. 55-3). O primeiro passo na secreção de eletrólitos das células ductais envolve a difusão do dióxido de carbono circulante no interior das células ductais e esse dióxido de carbono é hidratado pela anidrase carbônica para formar o ácido carbônico. Subsequentemente, o ácido car-

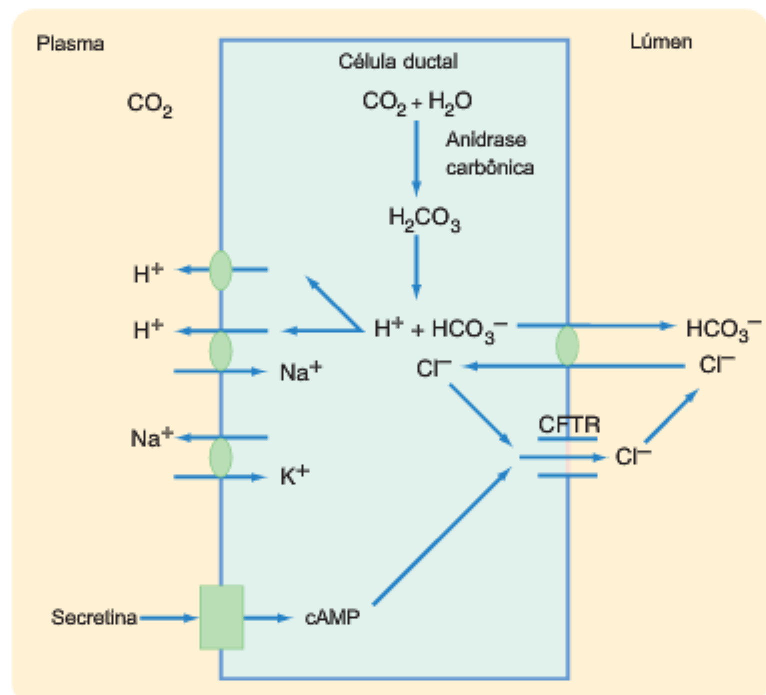


Figura 55-3 Secreção de suco rico em bicarbonato pelas células ductais. O CO_2 difunde-se pelas células ductais e é convertido em H_2CO_3 pela anidrase carbônica. O H_2CO_3 dissocia-se em HCO_3^- e H^+. O H^+, então, sai no lado basal da célula. O estímulo da secretina aumenta o monofosfato adenosina cíclico (cAMP) que acelera a secreção de cloreto apical através dos canais de cloreto reguladores transmembrana (CFTR). A troca luminal de Cl^- por HCO_3^- celular resulta em secreção de HCO_3^- para o ducto proveniente do ápice da célula.

bônico dissocia-se em prótons e íons bicarbonato. Os prótons difundem-se para o exterior da célula e são carreados na circulação, enquanto o bicarbonato permanece dentro da célula. Secretina, secretagogo de fluido e eletrólitos agem, via processo mediado por AMP cíclico, para estimular secreção de cloreto, na superfície apical da célula, via canais transmembrana reguladores (cloreto) da fibrose cística. Depois, via bomba apical de cloro-bicarbonato, esse cloreto secretado ativamente é recaptado pela célula ductal, em troca por bicarbonato. Empregados juntos, o resultado desses eventos é a secreção de fluido rico em bicarbonato no interior do ducto e a descarga, na circulação, de prótons (Fig. 55-3). Na ausência de estímulo da secretina, o suco pancreático possui uma composição mais semelhante à do plasma, porque compreende primariamente as secreções da célula acinar e há pouca secreção de cloreto da célula ductal para permitir a troca por bicarbonato. Com o estímulo da secretina, a secreção de cloreto aumenta, a velocidade de fluxo e a troca de cloreto por bicarbonato resulta em um suco, que é rico em bicarbonato e pobre em cloreto.

Fisiologia Integrada

Durante a fase de repouso (interdigestiva) da função gastrointestinal, a secreção pancreática é mínima e pode ser tão baixa quanto 2% da taxa notada com estímulo máximo. A resposta pancreática à ingesta de alimento é um processo de três fases, que inclui a fase cefálica, a fase gástrica e a fase intestinal. A fase cefálica, contribuindo para 10% a 15% da secreção pancreática estimulada pela refeição, reflete a resposta à visão, ao cheiro ou gosto do alimento. Acredita-se ser quase exclusivamente mediada pela liberação periférica de acetilcolina, que estimula diretamente a secreção pancreática de enzimas e secreção gástrica de ácido. O ácido, de forma indireta, estimula a secreção pancreática de fluidos e eletrólitos, por causar acidificação duodenal e liberação de secretina. A fase gástrica da secreção pancreática, contribuindo com 10% a 15% da secreção pancreática estimulada por refeição, reflete a resposta à distensão gástrica e à entrada de alimento dentro do estômago. Esses eventos podem causar liberação de gastrina e estímulos vagais aferentes. Por se ligar aos receptores de colecistoquinina, a gastrina é, por si só, um estimulante fraco da secreção de enzimas pancreáticas. O estímulo vagal também aumenta a secreção enzimática.

Mais importante, entretanto, é o fato de a gastrina e a estimulação vagal causarem secreção gástrica de ácido, e isso leva a acidificação duodenal, liberação de secretina do duodeno e secreção pancreática de fluidos e eletrólitos. A fase intestinal de secreção pancreática reflete a resposta a alimentos e secreções gástricas entrando no intestino proximal. A acidificação do duodeno e a presença de bile no duodeno promovem a liberação de secretina. Além disso, no duodeno e intestino delgado proximal, a presença de gordura e proteínas, e de seus produtos parciais de digestão, estimula a liberação de colecistoquinina, que estimula a secreção enzimática das células acinares. A fase intestinal da secreção pancreática contribui com 70% a 75% da secreção pancreática estimulada pela alimentação.

Alça de Retrorregulação

Proteínas luminais, chamadas de *fatores de liberação*, têm sido descritas também como estimulantes da liberação de colecistoquinina e secretina. Os mais bem caracterizados são os fatores de liberação para colecistoquinina.[6] Duas formas são conhecidas, uma aparentemente sintetizada pelas células duodenais (*fator libertador de colecistoquinina*) e o outro secretado pelo pâncreas (*monitor peptídico*). Ambas as formas são sujeitas à degradação pela tripsina. Dessa forma, com refeições ricas em proteína que dissipam a atividade intraduodenal, o fator de liberação permanece intacto, a liberação de colecistoquinina é aumentada e a secreção pancreática é estimulada.

Ao contrário disso, na ausência de alimento no duodeno, a atividade proteolítica que permanece insaciada dentro do lúmen degrada o fator de liberação e, como resultado, a liberação de colecistoquinina e a secreção pancreática são reduzidas. Alguns têm argumentado que essa alça de retrorregulação pode, pelo menos em parte, explicar a dor da pancreatite crônica porque, com insuficiência pancreática, a atividade proteolítica intraluminar seria pequena e a liberação de colecistoquinina aumentaria. Com base nesse conceito, alguns defendem a administração de enzimas pancreáticas exógenas como tratamento para a dor crônica da pancreatite. Presume-se que a administração de enzimas exógenas a tais pacientes resultaria na degradação do fator de liberação e estimulação pancreática reduzida. Entretanto, evidências que suportam uma ação fisiológica para esses fatores de liberação se devem exclusivamente de experimentos usando roedores, e a existência atual de retrorregulação em humanos não foi ainda bem estabelecida.

PANCREATITE

Definição e Classificação

A pancreatite deve ser classificada como *aguda* ou *crônica*, com base nas características clínicas, alterações patológicas ou história natural. Clinicamente, a pancreatite aguda é em geral caracterizada pelo início súbito dos sintomas em um indivíduo previamente saudável e o desaparecimento desse sintoma quando o episódio cessa. Ao contrário, pacientes com pancreatite crônica podem ter apresentado episódios prévios ou sintomas de insuficiência endócrina ou exócrina, anteriormente ao episódio atual, e seus sintomas podem persistir, mesmo após a sua resolução. Do ponto de vista clínico, entretanto, a agudização de pancreatite aguda ou crônica pode ser caracterizada pelo início abrupto dos sintomas, que são, frequentemente, similares. Assim, sem o teste do tempo ou uma amostra de tecido, pode ser difícil ou até impossível determinar se um primeiro episódio é devido a pancreatite aguda ou crônica.

Patologia

As alterações patológicas da pancreatite aguda incluem: necrose gordurosa pancreática e peripancreática e uma reação inflamatória associada. A extensão dessas alterações é diretamente relacionada com a gravidade do quadro clínico. Na pancreatite leve, as modificações frequentemente incluem edema intersticial e infiltração de células inflamatórias com pouca ou nenhuma necrose; enquanto na pancreatite grave, podem ser encontrados: necrose extensa, trombose de vasos intrapancreáticos, ruptura vascular e hemorragia intraparenquimatosa. Com infecção, podem se desenvolver abscessos intrapancreáticos ou peripancreáticos, envolvendo áreas de necrose. As principais alterações da pancreatite crônica incluem fibrose e degeneração dos elementos endócrinos e exócrinos. Além disso, uma reação inflamatória aguda pode se sobrepor a uma inflamação crônica. Pode haver espassamento dos nervos pancreáticos, e inflamação perineural também tem sido descrita.

Etiologia

Ambas, pancreatite crônica e aguda, estão em muitos casos associadas a outras entidades clínicas, coletivamente denominadas *etiologia da pancreatite* (Quadro 55-1). Em países desenvolvidos, aproximadamente 70% a 80% dos pacientes com

Quadro 55-1 Etiologias da Pancreatite

Pancreatite Aguda

Abuso de etanol
Cálculos biliares
Medicamentos
Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica
Hipercalcemia
Hiperlipidemia
Idiopática
Infecciosa
Isquêmica
Parasitas
Pós-operatória
Picada de escorpião
Trauma

Pancreatite Crônica

Autoimune
Obstrução ductal
Abuso de etanol
Hereditária
Hipercalcemia
Hiperlipidemia
Idiopática

pancreatite apresentam associação com doença calculosa das vias biliares ou abuso de álcool. Na maioria das vezes, a doença biliar é associada à pancreatite aguda, enquanto a pancreatite crônica está associada à ingestão de grandes quantidades de etanol, durante períodos prolongados. Em 10% a 15% dos casos, nenhuma etiologia pode ser identificada, e esses indivíduos são classificados como portadores de pancreatite idiopática. Nos 10% a 15% restantes, a pancreatite é associada a uma miscelânea de etiologias possíveis. Em países em desenvolvimento, particularmente na África e no sudeste da Ásia, a pancreatite é, com frequência, denominada *tropical* ou *nutricional*. Relatos recentes revelam que muitos pacientes com pancreatite tropical têm uma forma hereditária de pancreatite causada por mutações nos genes que codificam inibidores pancreáticos da secreção de tripsina. Muitos indivíduos afetados queixam-se de sintomas dolorosos, e, com frequência, desenvolvem calcificações pancreáticas e diabetes. Cetoacidose é incomum.

Litíase do Trato Biliar

O princípio da pancreatite aguda é muitas vezes associado à passagem de cálculos do trato biliar através do ducto terminal biliopancreático para o interior do duodeno. Cálculos podem ser resgatados das fezes em aproximadamente 90% dos pacientes com pancreatite induzida por cálculo. Tem havido muita especulação a respeito dos mecanismos pelos quais cálculos podem causar pancreatite. Em 1901, Opie, um patologista da Johns Hopkins University, observou um cálculo alojado no ducto biliopancreático terminal de um paciente que foi a óbito por pancreatite grave. Ele sugeriu que o cálculo deve ter causado obstrução ao fluxo de saída de um *canal comum biliopancreático*, permitindo que a bile refluísse para o ducto pancreático.[7] Em uma segunda publicação com base em observações feitas de uma outra autopsia, Opie sugeriu que a pancreatite biliar também pudesse ocorrer quando um cálculo, ou o edema e a inflamação causados por sua passagem, ocasionasse obstrução ao fluxo do ducto pancreático, mesmo na ausência de refluxo biliar. Embora a teoria do refluxo biliar, muitas vezes referida como a *teoria do canal comum*, fosse originalmente favorecida, estudos subsequentes lançaram dúvidas sobre sua validade, e muitos observadores agora acreditam que a obstrução do ducto pancreático, induzida por cálculos e hipertensão ductal, mais que o refluxo biliar, precipita a pancreatite aguda. Dados recentes, derivados de um experimento utilizando um modelo de pancreatite induzida em gambás, também confirmam a teoria da obstrução ductal. Esses experimentos indicam que a obstrução do ducto pancreático, na ausência de obstrução do ducto biliar e refluxo biliar, pode causar pancreatite e que a gravidade da pancreatite não é acentuada pelo refluxo de bile para dentro do ducto pancreático.[8]

Abuso de Álcool

A causa mais frequente de pancreatite crônica morfologicamente definida é o abuso de álcool, mas, às vezes, o álcool pode também induzir pancreatite aguda. Não há uma taxa mínima de consumo abaixo da qual o consumo de álcool não está associado a uma incidência aumentada de pancreatite. O consumo médio de etanol entre os pacientes com pancreatite induzida por álcool é de 150 a 175 g/dia. A duração média do abuso de álcool para homens é 18 ± 11 anos e, para as mulheres, é 11 ± 8 anos. A pancreatite induzida por álcool, como o abuso de álcool por si só, é mais comum entre os homens do que entre as mulheres. Fatores dietéticos, como o consumo de dieta rica em proteínas, com conteúdo alto ou baixo de lipídeos, pode contribuir para o desenvolvimento de pancreatite. Muitos observadores atualmente acreditam que a pancreatite crônica que sucede abuso prolongado de álcool reflete episódios repetidos, porém subclínicos, de lesão pancreática aguda. Esses episódios repetidos de lesão pancreática com necrose, eventualmente, levam à fibrose, que caracteriza a pancreatite crônica.[9]

Grande número de teorias tem avançado para explicar o mecanismo pelo qual o álcool deve causar lesão pancreática. De acordo com uma teoria, o consumo de álcool causa hipertrigliceridemia e a geração de ácidos graxos, assim como seus metabólitos etiléster, que podem lesar o pâncreas. Outra teoria sugere que a ingestão de álcool cause geração intrapancreática de radicais livres derivados de oxigênio que podem causar lesão pancreática. Outros acreditam que o álcool atua diretamente nas células pancreáticas acinares para lesá-las ou que isso promove secreção de suco pancreático com conteúdo alto de enzimas proteolíticas, porém baixo de inibidores enzimáticos. Teoricamente, a ativação enzimática pode ocorrer sob essas condições, e essa ativação pode causar lesão pancreática. A secreção de fluido rico em enzimas e deficiente em inibidores enzimáticos também pode levar à precipitação proteica e à formação de rolhas intraductais. Essas rolhas, causando obstrução e hipertensão ductal, poderiam, subsequentemente, ocasionar lesão pancreática. A ingestão de álcool também tem sido relatada como causa de espasmo do esfíncter; e isso, também, poderia contribuir para a pancreatite induzida por álcool, se resultasse em hipertensão ductal. Cada uma dessas varias teorias tem fatores atrativos e seus próprios proponentes, mas, no momento, os mecanismos atuais pelos quais o álcool causa pancreatite permanecem incertos.

Drogas

A exposição a certas drogas é, talvez, a terceira causa mais frequente de pancreatite (Quadro 55-2), mas os mecanismos através dos quais essas drogas causam pancreatite não é conhecido. Apesar de várias drogas diferentes terem sido implicadas, a consistência dos dados que sustentam a relação de causa e efeito na pancreatite varia consideravelmente. As drogas associadas à pancreatite podem ser divididas em três grupos:

Quadro 55-2 Medicamentos Associados com Pancreatite

Causa Definitiva

5-Aminosalicilato
6-Mercaptopurina
Azatioprina
Arabinosida citosina
Dideoxinosina
Diuréticos
Estrógenos
Furosemida
Metronidazol
Pentamidina
Tetraciclina
Tiazida
Sulfametoxazol-trimetoprim
Ácido valproico

Causa Provável

Acetaminofen
α-Metil-DOPA
Isoniazida
L-Asparaginase
Fenformin
Procainamida
Sulindac

DOPA, di-hidroxifenilalanina

1. Aquelas consideradas como causas definidas de pancreatite, porque seu uso tem sido associado ao início da pancreatite e a doença apresenta recorrência quando os pacientes entram em contato novamente com as drogas.
2. Aquelas consideradas como prováveis causas de pancreatite, devido ao aumento da incidência da doença em indivíduos expostos a droga.
3. Aquelas cuja relação com pancreatite é apenas "suspeita", porque somente evidências anedóticas têm sido apresentadas para sustentar esta relação.

No passado, houve relatos que esteroides e antagonistas histamínicos-2 (H_2) poderiam causar pancreatite, mas há pouca evidência que suporte esse relato.

Obstrução

Mesmo na ausência de litíase do trato biliar, a obstrução do ducto pancreático pode causar pancreatite. Então, a pancreatite tem sido associada a lesões duodenais, como úlceras duodenais, doença de Crohn duodenal e tumores periampulares. Isso também pode ser ocasionado por um divertículo periampular, particularmente se o divertículo é preenchido por restos ou partículas de alimento. A pancreatite também pode resultar de uma estenose do ducto pancreático ou ruptura consequente a trauma pancreático contuso ou obstrução ductal causada por um tumor pancreático. Muitos pacientes com pancreatite induzida por obstrução têm mais pancreatite crônica do que aguda. Essa pancreatite crônica afeta apenas a porção obstruída do pâncreas, e pode ter de ser tratada removendo-se essa parte do pâncreas. Estenoses pós-traumáticas, que resultam de um trauma abdominal contuso, podem causar pancreatite. Elas costumam ocorrer onde o pâncreas passa sobre a coluna vertebral. Parasitas, como o *Ascaris* e o *Clonorchis*, podem causar pancreatite pela obstrução do ducto pancreático. O *pancreas divisum* também tem sido descrito como uma causa de pancreatite "obstrutiva". Presumivelmente, essa pancreatite resulta da obstrução relativa que pode ocorrer na papila menor, quando uma maior fração de secreção pancreática é forçada a sair por esse orifício. Muitos observadores acreditam que o *pancreas divisum*, que ocorre em cerca de 10% dos indivíduos, raramente é causa da pancreatite.

Pancreatite Hereditária e Autoimune

Atualmente, tem havido considerável interesse em uns poucos pacientes que desenvolvem pancreatite de base hereditária. É consenso que a ativação espontânea do tripsinogênio normalmente ocorra em graus muito baixos dentro do pâncreas, mas, em indivíduos sadios, o pâncreas é protegido da lesão pela presença de inibidores de tripsina. Na pancreatite hereditária, mutações genéticas ocasionam a falência desse processo protetor, porque é sintetizada uma tripsina que é resistente à inibição ou porque os próprios inibidores são deficientes. Em qualquer caso, o resultado final que seria esperado é a ativação intrapancreática posterior de tripsina e, possivelmente, de outras enzimas digestivas, podendo levar a episódios repetidos de pancreatite. Na pancreatite hereditária, esses episódios começam durante a juventude e ocasionam alterações crônicas, incluindo fibrose, calcificações e perda das funções endócrina e exócrina. A incidência de câncer pancreático é também marcadamente aumentada em paciente com pancreatite hereditária. Essa é uma doença autossômica dominante com penetrância incompleta. O câncer pancreático geralmente se desenvolve naqueles com herança paterna.[10]

A pancreatite pode ser o resultado de um processo autoimune e, nesses pacientes, é frequente a associação a outras doenças autoimunes, como colangite esclerosante primária, síndrome de Sjögren e cirrose biliar primária. Recentemente, uma forma distinta de pancreatite autoimune foi descrita como um processo esclerosante grave, caracterizado por infiltração plasmocitária e linfocitária intensa. É quase sempre associada a estenose do ducto pancreático e do ducto biliar, inflamação pancreática e uma massa pancreática. Alguns se referem a essa condição como *pancreatite linfoplasmocítica autoimune*. Muitos pacientes com essa forma de pancreatite apresentam níveis elevados de IgG circulante, e essa elevação deve-se, em grande parte, à elevação nos níveis de IgG_4.[11] Talvez o fator mais importante dessa forma de pancreatite autoimune é o fato de que uma massa inexplicada na cabeça do pâncreas está frequentemente presente e o processo esclerótico pode resultar em estenose do ducto pancreático, tanto quanto do ducto biliar (isto é, sinal do "duplo ducto"). Dessa forma, pode ser facilmente confundida com câncer pancreático. Se de forma correta diagnosticada, tanto a massa quanto as estenoses podem ser completamente resolvidas com tratamento com corticosteroides.

Outras Causas de Pancreatite

A pancreatite pode resultar de trauma pancreático, mesmo na ausência de ruptura de ductos maiores ou estenose. Nesses casos, o processo inflamatório é, em geral, relacionado com contusão ou laceração da glândula e, possivelmente, com ruptura de ductos pequenos. A pancreatite pode ocorrer durante o período pós-operatório em pacientes submetidos a procedimentos no pâncreas, ou perto dele, ou procedimentos associados à hipoperfusão, ou com ateroembolismo (derivação cardiopulmonar, transplante cardíaco, transplante renal). A injeção no ducto pancreático que ocorre durante pancreatografia endoscópica retrógrada, ou durante manometria do esfíncter de Oddi, também pode causar pancreatite. Pancreatites aguda e

crônica podem ser causadas por anormalidades metabólicas, especialmente aquelas que levam à hipercalcemia (isto é, hiperparatireoidismo) e aquelas que levam à hiperlipidemia (hiperlipoproteinemias tipos I, IV ou V).

Hipercalcemia pode resultar em pancreatite, por facilitar a ativação intrapancreática de enzimas digestivas. Hiperlipidemia pode levar à pancreatite se a hiperquilomicronemia que a acompanha interfere na microcirculação pancreática ou resulta em liberação de ácidos graxos livres na microcirculação pancreática. Ambas, a pancreatite induzida por hipercalcemia e a pancreatite induzida por hiperlipidemia, podem ser prevenidas se a anormalidade metabólica sobrejacente é corrigida, ou por paratireoidectomia ou por tratamento com dieta e medicações para hiperlipidemia. Em lugares como Trinidad, picadas de escorpiões são uma causa frequente de pancreatite. As toxinas do escorpião contêm um potente secretagogo pancreático e, presumivelmente, a estimulação pancreática excessiva que se segue à exposição a essa toxina leva à lesão pancreática.

Pancreatite Idiopática

Em muitas séries, aproximadamente 20% dos pacientes apresentam pancreatite na ausência de etiologia identificável. Alguns desses indivíduos têm lama biliar ou microcristais, e episódios futuros podem ser prevenidos por colecistectomia ou por esfincterotomia biliar. Em outros pacientes foi encontrada disfunção do esfíncter de Oddi, às vezes associada a pressões elevadas no sistema ductal pancreático, e eles podem ser efetivamente tratados com esfincterotomia com septotomia pancreática. Então, esses pacientes apresentam pancreatite biliar, mais do que verdadeiramente idiopática. Permanece, entretanto, um grupo significativo de pacientes sem causa identificável para sua pancreatite. Recentes estudos de muitos grupos independentes sugerem que alguns desses pacientes podem ter mutações subclínicas do gene da fibrose cística. Na sua forma mais grave, a fibrose cística pode causar fibrose pancreática e a perda de ambas as funções, exócrina e endócrina, como resultado de um bloqueio dos ductos com secreção espessa. Entretanto, pacientes com pancreatite idiopática relacionada com fibrose cística apresentam mutações subclínicas do gene regulador transmembrana da fibrose cística. Eles não apresentam secreção espessada e é provável que a sua pancreatite se desenvolva por outro motivo.

Fisiopatologia da Pancreatite Aguda e Crônica

Há concordância que a pancreatite aguda é iniciada pela obstrução do ducto pancreático e que a lesão começa no interior das células pancreáticas acinares. A lesão, acredita-se, inclui e, possivelmente, é o resultado da ativação intracelular acinar de zimogênios de enzimas digestivas, incluindo o tripsinogênio. Pancreatite crônica reflete episódios de pancreatite aguda subclínica com necrose pancreática não reconhecida, resultando na fibrose pancreática.

Um dos assuntos centrais, no nosso entendimento, dos eventos celulares que levam à pancreatite aguda é como a obstrução ductal poderia resultar na ativação enzimática intracelular acinar. Talvez uma das teorias mais amplamente aceitas para explicar esse acoplamento é então a chamada hipótese da colocalização.[12] Essa hipótese é baseada em um número de estudos que utilizam modelos experimentais de pancreatite induzidos em animais de laboratório. Nesses estudos, uma das alterações mais precoces conhecidas tem sido a colocalização de zimogênios de enzimas digestivas, tais como tripsinogênio com hidrolases lisossomais, tais como catepsina B dentro dos vacúolos citoplasmáticos. Sob essas condições, a catepsina B pode ativar o tripsinogênio e a tripsina pode ativar outros zimogênios. De acordo com a hipótese da colocalização, a ativação celular intra-acinar de enzimas digestivas mediada pela catepsina B leva à lesão celular acinar e causa resposta inflamatória intrapancreática. A intensidade dessa resposta inflamatória parece regular a gravidade da pancreatite e acoplar a pancreatite aos eventos extrapancreáticos, como as lesões pulmonar e renal.

Apresentação do Episódio Agudo

A apresentação clínica, o diagnóstico e o tratamento do episódio agudo da pancreatite são similares, independente do episódio ser de pancreatite *aguda* ou *crônica*. De fato, há muitas descrições de pacientes com pancreatite crônica que se apresentam com sintomas agudos como tendo *agudização da pancreatite crônica*. Por outro lado, o tratamento a longo prazo dos pacientes com pancreatite aguda ou crônica pode diferir consideravelmente. A primeira primariamente envolve eliminação da causa desencadeadora, enquanto para a pancreatite crônica alterações irreversíveis usualmente têm ocorrido antes do diagnóstico, e o tratamento a longo prazo primariamente envolve tratamento da dor e insuficiência pancreática exócrina/endócrina. Por essas razões, essa discussão sobre apresentação clínica focaliza questões relevantes ao episódio agudo e não faz distinções baseadas em quando o episódio é de pancreatite aguda ou crônica.

Sintomas

Dor abdominal, náuseas e vômitos são os sintomas dominantes da pancreatite. É característico a presença de dor localizada no epigástrio, mas também pode acometer ambos os quadrantes superiores, o abdome inferior ou o tórax inferior. Pode ter um componente pleurítico, ou ser referida em um ou nos dois ombros. Muitos pacientes descrevem a dor como sendo similar a uma facada e que irradia fortemente através da região medial ao dorso. Geralmente, o início é abrupto e lentamente aumenta em magnitude até atingir seu nível máximo. A dor é usualmente constante, embora possa ser um pouco aliviada inclinando-se para frente ou deitando-se de lado com os joelhos fletidos para cima. Muitos pacientes com pancreatite crônica descrevem episódios similares prévios, que em geral ocorrem dentro de 12 a 24 horas após o consumo de álcool. As náuseas e os vômitos da pancreatite costumam persistir mesmo após o estômago ter sido esvaziado. O vômito pode levar a lesões gastroesofagianas (isto é, síndrome de Mallory-Weiss) e sangramento gastrointestinal alto. Embora os vômitos e as naúseas possam ser aliviados pela passagem de sonda nasogástrica, a dor costuma persistir mesmo após a descompressão gástrica. Alguns pacientes, em especial aqueles com pancreatite pós-operatória que já receberam medicações analgésicas, podem não apresentar dor abdominal, e, então, o diagnóstico de pancreatite pode ser particularmente difícil.

Exame Físico

Muitos pacientes com pancreatite aguda são observados rodando ou se movendo ao redor, procurando uma posição mais confortável e, nesse sentido, eles diferem dos pacientes com perfuração visceral que quase sempre permanecem imóveis, porque o movimento piora sua dor. Pacientes com pancreatite grave, em geral, parecem doentes e ansiosos. A hipertermia é comum e pode ser explicada pela liberação de fatores pró-inflamatórios, incluindo citocinas e quimiocinas, do pâncreas agredido. Taquicardia, taquipneia e hipotensão causadas pela hipovolemia são comuns. Hipovolemia também pode resultar em veias do pescoço colabadas, pele seca, membranas mucosas secas e elasticidade subcutânea diminuída. A dor abdominal e a pleurítica podem dificultar a respiração, e, por isso, o mur-

múrio vesicular nas bases pulmonares costuma estar diminuído e a atelectasia pode estar presente.

Com frequência, derrame pleural pode ser detectado em qualquer lado, embora seja mais comum que ele ocorra à esquerda. Muitos pacientes com pancreatite grave desenvolvem lesão pulmonar aguda, que pode se apresentar clinicamente como síndrome do desconforto respiratório do adulto (SDRA). Às vezes, pacientes com pancreatite mostram alterações do seu estado mental, como resultado de exposição ao álcool ou a drogas, hipotensão, hipoxemia ou liberação de agentes tóxicos circulantes do pâncreas inflamado. Algum grau de icterícia é comum. Na pancreatite induzida por cálculo, a icterícia pode refletir obstrução biliar distal, mas a icterícia também pode ocorrer na pancreatite não biliar ou decorrente de obstrução do ducto, causada pelo pâncreas inflamado ou como resultado da colestase induzida pela doença grave por si só. Como resultado do íleo, a peristalse está, em geral, diminuída durante um episódio agudo de pancreatite e o abdome pode se tornar distendido e timpânico. A percussão direta ou o rebote abdominal, bem como a defesa voluntária ou involuntária, são comuns. Esses achados podem estar localizados no epigástrio ou podem estar presentes difusamente em todo o abdome. Uma massa epigástrica, refletindo o pâncreas inflamado e os tecidos adjacentes, pode ser observada no quadrante superior ou quadrante inferior esquerdo. Em raras ocasiões, equimoses nos flancos (sinal de Grey Turner) ou equimoses periumbilicais (sinal de Cullen), que resultam da hemorragia retroperitonial, podem ser observadas durante a pancreatite grave. Ocasionalmente, pacientes desenvolvem áreas de induração subcutânea dolorosa e eritema, que se assemelham a eritema nodoso, mas, no caso da pancreatite, são causados por necrose gordurosa subcutânea.

Diagnóstico

Exames Laboratoriais de Rotina

A pancreatite pode induzir uma síndrome de ruptura capilar difusa que caso seja combinada com vômitos pode resultar em perda significativa de líquido. A hipovolemia resultante pode ser importante. Geralmente, ocasiona o aumento do hematócrito, hemoglobina, ureia nitrogenada sérica e creatinina. Níveis de albumina sérica podem estar muito diminuídos, especialmente, nos casos em que as perdas de líquido são corrigidas pela administração de soluções de cristaloide sem albumina. Os eletrólitos séricos podem ser normais, mas com um volume elevado de vômito pode se desenvolver alcalose metabólica hipoclorêmica. A contagem de leucócitos está geralmente elevada, com desvio para a esquerda na contagem diferencial. A glicose sanguínea pode estar elevada tanto devido à associação com diabetes melito ou como resultado do aumento da liberação de glucagon e catecolaminas combinados com a liberação diminuída de insulina.

A hiperbilirrubinemia é relativamente comum durante os estádios precoces da pancreatite. Pode ser causada por cálculos do trato biliar ou por um pâncreas inflamado (e possivelmente fibrótico) causando obstrução do ducto biliar e, nesse caso, colangite com hemoculturas positivas pode se sobrepor à pancreatite. Por outro lado, a hiperbilirrubinemia da pancreatite também pode refletir colestase não obstrutiva que, muitas vezes, acompanha qualquer doença grave. A hipertrigliceridemia é evento rotineiro nos pacientes com pancreatite induzida por hiperlipidemia. A hipertrigliceridemia também pode ser induzida pela exposição ao etanol e, portanto, o diagnóstico de pancreatite deve sempre ser suspeitado quando é encontrado soro lactescente durante a avaliação de um paciente etilista com dor abdominal. Muitos pacientes com pancreatite parecem ter hipocalcemia, mas, na maioria das vezes, a hipocalcemia pode ser explicada pela hipoalbuminemia que acompanha a pancreatite. Ocasionalmente, entretanto, pacientes com pancreatite grave apresentam redução do cálcio livre, ionizado, que não é um reflexo da hipoalbuminemia. Esse tipo de hipocalcemia é associado a um mau prognóstico. Alguns pacientes manifestam tetania e espasmo carpopedal, tornando mandatório o tratamento com cálcio. Os mecanismos responsáveis por esse tipo de pancreatite associada à hipocalcemia não são claros. Muito frequentemente, ocorre porque os estoques ósseos de cálcio não respondem ao paratormônio circulante. Pacientes com pancreatite grave também podem desenvolver coagulação intravascular disseminada. Nesses casos, podem ser observados trombocitopenia, produtos de degradação de fibrina em níveis elevados, baixo nível de fibrinogênio, tempo de tromboplastina parcial prolongado e tempo de protrombina elevado.

Medida da Amilase Sérica

Em geral, a atividade da amilase sérica está, mas nem sempre, aumentada durante a pancreatite, porém a magnitude dessa elevação não faz paralelo com a gravidade do episódio agudo. De fato, 10% dos pacientes com pancreatite letal podem apresentar níveis de amilase normais ou quase normais. Isso pode refletir o fato de que a hiperamilasemia associada à pancreatite pode ser transitória. Tipicamente, níveis de amilase aumentam duas a 12 horas após o início dos sintomas e posteriormente declinam; então, três a seis dias após o início da crise, a amilase sérica é quase sempre normal. Elevações que persistem após uma semana sugerem a presença de inflamação ou desenvolvimento de uma complicação, como pseudocisto, abscesso ou ascite pancreática. Níveis de amilase urinária permanecem elevados por mais tempo que os níveis de amilase sérica e, então, a medida dos níveis urinários de amilase pode ajudar no diagnóstico em pacientes que se apresentem tardiamente após o início dos sintomas. Embora a amilase possa entrar na circulação proveniente de sítios não pancreáticos, incluindo glândulas salivares, pulmão, próstata e ovário, é a amilase pancreática que contribui para o aumento da atividade da amilase circulante durante a pancreatite.

Os mecanismos responsáveis pela hiperamilasemia da pancreatite não são claros. Alguns sugerem que, durante a pancreatite, a amilase e outras enzimas digestivas podem ser secretadas pela superfície basolateral das células acinares, oposta à superfície apical, e, dessa forma, poderiam conquistar acesso aos sistemas linfático e vascular. Por outro lado, alguns estudos recentes têm indicado que os contatos célula-célula são perdidos durante a pancreatite. Isso pode permitir que as enzimas alcancem o ducto periacinar, linfáticos e espaços intravasculares.

A completa sensibilidade e especificidade da determinação da amilase sérica no diagnóstico de pancreatite depende tanto da apresentação clínica, quanto do valor de corte escolhido para o limite superior normal. Em algumas séries, valores de sensibilidade e especificidade na moderação baixo-moderada chegam a 90%. Hiperamilasemia pode estar associada a colecistite aguda, perfuração visceral, obstrução intestinal e infarto mesentérico. Esses estados também podem ser confundidos com pancreatite porque também se caracterizam por dor abdominal, náuseas, vômitos e sensibilidade abdominal. Em muitos casos, pacientes com hiperamilasemia que não é decorrente de pancreatite apresentam apenas elevações leves dos níveis de amilase circulante (isto é, elevações de duas a quatro vezes o valor normal), enquanto aqueles com pancreatite têm elevações maiores. A mensuração do índice de depuração entre amilase e creatinina já foi advogada como um método pelo qual a hiperamilasemia associada a pancreatite poderia ser distinguida das elevações da amilase não relacionadas com pancreatite. Foi referido que um índice de depuração aumentado era diagnós-

tico de pancreatite. Infelizmente, o índice de depuração amilase-creatinina não provou ser clinicamente útil, visto que alterações nesse índice não são específicas de pancreatite e índices aumentados podem ocorrer em outras doenças.

Ocasionalmente, a atividade da amilase sérica pode ser normal, mesmo durante estádios precoces de uma crise. A base para esse fenômeno não está definida. Em alguns casos, isso pode refletir uma necrose devastadora da glândula. Alguns pacientes com pancreatite aguda superposta em pancreatite crônica avançada não desenvolvem hiperamilasemia porque há pouco tecido exócrino residual e funcional, portanto, pouca amilase pancreática pode ser liberada na circulação. Em alguns pacientes com pancreatite induzida por hiperlipidemia, a hiperamilasemia pode ser mascarada por inibidores circulantes da amilase. Isso é particularmente verdadeiro em pacientes com soro lactescente, nos quais a atividade da amilase circulante pode ser aparentemente normal.

Macroamilasemia é uma forma de hiperamilasemia independente de pancreatite que afeta 0,5% dos indivíduos. Isso ocorre quando a amilase se liga a uma proteína similar à albumina circulante anormal. Devido ao seu grande tamanho, essa proteína impede a depuração normal de amilase e, como resultado, os níveis circulantes de amilase sobem. Em alguns pacientes, episódios de dor abdominal podem ocorrer aumentando a suspeita que eles tenham pancreatite. Nessa situação, a macroamilasemia pode ser distinguida da hiperamilasemia da pancreatite pela simples medida da atividade urinária da amilase. Na primeira, os índices da amilase urinária estão muito baixos.

Outros Exames Laboratoriais

Além da amilase, outras enzimas e mediadores inflamatórios são liberados na circulação durante a pancreatite, e muitos podem ser alvo de testes diagnósticos ou prognósticos. Níveis de lipase circulante, em geral, aumentam durante a pancreatite. Esse aumento habitualmente ocorre concomitante à elevação da atividade da amilase, mas os aumentos da atividade da lipase podem persistir mesmo após a atividade da amilase ter retornado ao normal. Assim, a medida da lipase sérica pode ser particularmente útil quando os pacientes são vistos pela primeira vez muitos dias após o início dos sintomas. Níveis circulantes de outras enzimas pancreáticas, incluindo tripsinogênio, fosfolipase, elastase e quimiotripsinogênio, aumentam durante a pancreatite, mas a mensuração dessas enzimas circulantes não é realizada rotineiramente, visto que contribuem muito pouco para a informação obtida pela medida da amilase sérica, mais fácil e mais direta. Os peptídeos de ativação durante a liberação de tripsinogênio, procarboxipeptidase ou profosfolipase estão aumentados na urina dos pacientes com pancreatite aguda, e muitos estudos têm indicado que a medida desses peptídeos de ativação pode contribuir para a previsão da gravidade no surto agudo. Embora a metemalbumina, algumas vezes, aumente durante episódios de pancreatite grave, e a metemalbumina é indicativa de pior prognóstico, os níveis de metemalbumina não são medidos na maioria das vezes. Os níveis circulantes de muitos mediadores inflamatórios e reagentes de fase aguda (p. ex., interleucina [IL]-1, IL-6, fator de necrose tumoral-alfa e proteína C-reativa) também apresentam aumento durante pancreatite, e a magnitude desses aumentos pode ser usada para predizer a gravidade do ataque.

Estudos de Imagem

Em geral, radiografias do tórax e do abdome não são úteis no diagnóstico de pancreatite; entretanto, podem ter valor no tratamento do paciente, por revelar outras causas para os sintomas do paciente (p. ex., pneumonia, víscera oca perfurada, obstrução colônica mecânica). Em pacientes com pancreatite, radiografias do tórax frequentemente revelam atelectasia de bases e elevação do diafragma causada por restrição à respiração. Derrame pleural, mais comum à esquerda, também pode ser visto. Radiografias simples do abdome, usualmente, mostram um padrão de gás de íleo paralítico, mas, ocasionalmente, podem ser vistas bolhas gasosas retroperitoneais indicando infecção com microrganismos formadores de gás. Calcificações pancreáticas que são patognomônicas de pancreatite crônica e são causadas pela formação de tampões de proteínas intraductais calcificadas podem ser vistas em filmes abdominais de rotina. A ultrassonografia transparietal pode ser útil em demonstrar a presença de cálculos na vesícula biliar e/ou ductos dilatados, mas o exame ultrassonográfico tem valor limitado por causa da presença de excesso de gás no abdome superior.

A tomografia computadorizada tem sido particularmente útil no diagnóstico e na conduta dos pacientes com pancreatite. Durante os estádios precoces de um episódio de agudização, a TC pode mostrar as imagens do abdome e pâncreas sem serem obscurecidas pelo gás intestinal sobreposto ou circundante. Quando combinado com a administração em *bolus* de contraste, a TC helicoidal pode detectar pequenas alterações da pancreatite leve (*i.e.*, edema pancreático) tal como mostra também as alterações da pancreatite mais grave (*i.e.*, variação dos graus de necrose pancreática e a presença de coleções fluidas peripancreáticas ou intrapancreáticas). Estudos clínicos e experimentais têm demonstrado a estreita relação entre o pâncreas não perfundido no exame tomográfico e a necrose observada no exame morfológico do pâncreas. Mais tardiamente, durante a evolução de um episódio de agudização, a TC pode ser usada para detectar e acompanhar um pseudocisto e permitir aspiração por agulha fina de áreas com suspeita de presença de infecção pancreática. O momento da realização da TC durante um episódio agudo é um tema de considerável controvérsia. Um estudo, usando um modelo experimental de pancreatite em roedores, sugeriu que a tomografia precoce com administração endovenosa de contraste poderia afetar adversamente o curso da pancreatite e piorar o prognóstico,[13] mas essa conclusão não foi adotada por outros estudos e,[14] no presente, há consenso que a realização precoce da TC com contraste venoso não piora a pancreatite. Por outro lado, pode ser de pouca ou nenhuma valia obter TC de pacientes com pancreatite óbvia visto que a TC não altera o tratamento. A TC precoce pode ser particularmente útil quando o diagnóstico de pancreatite é duvidoso. Uma imagem de um pâncreas normal em um paciente que se considera ter pancreatite grave iria despertar a necessidade de estudos diagnósticos futuros. A ressonância nuclear magnética (MRI), que possui a mesma sensibilidade e especificidade da TC em pancreatite, também tem sido usada nesses pacientes. Ela fornece informação que é similar à obtida através da TC, mas, por causa da facilidade de interpretação e pronta avaliação, muitos médicos preferem usar a TC, em vez da MRI, para o diagnóstico e tratamento dos pacientes com pancreatite.

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial da pancreatite aguda inclui qualquer processo que pode causar dor no abdome superior e hipersensibilidade, náuseas e vômitos (Quadro 55-3). Usualmente, mas nem sempre, os níveis séricos de amilase e/ou lipase estão elevados na pancreatite, mas essas enzimas também podem estar elevadas em outras condições, incluindo colecistite/colangite, víscera oca perfurada, obstrução intestinal e infarto mesentérico. Nesses pacientes, a tomografia computadorizada não sugere pancreatite e, na maioria das vezes, elevações enzimáticas nessas condições estão apenas duas ou três vezes acima do normal. Entretanto, às vezes pode ser difícil, ou mesmo

Quadro 55-3 Diagnóstico Diferencial de Pancreatite Aguda

Obstrução intestinal
Colecistite ou colangite
Isquemia mesentérica ou infarto
Perfuração de víscera oca

impossível, ter certeza se o paciente realmente tem pancreatite e, nesses casos, uma laparotomia exploradora diagnóstica pode estar indicada.

Prognóstico de um Ataque Agudo

O grau de gravidade final de um episódio de agudização parece ser determinado por eventos que ocorrem dentro das primeiras 24 a 48 horas. Muitos pacientes apresentam apenas uma enfermidade leve, autolimitada, e é esperado que se resolva apenas com terapia de suporte, mas aproximadamente 10% dos pacientes apresentam um episódio grave. Episódios graves são mais comuns na pancreatite aguda, mas eles também podem ocorrer quando se superpõem a uma pancreatite crônica, que é a então chamada agudização da pancreatite crônica. Episódios graves também são mais comuns em pacientes com mais de 60 anos de idade; naqueles que experimentam o primeiro episódio; naqueles com pancreatite pós-operatória; e naqueles com metemalbuminemia, hipocalcemia, sinal de Grey Turner ou sinal de Cullen. A observação de que o grau de gravidade final é determinado pelos eventos que ocorrem durante os estádios iniciais da pancreatite tem estimulado muitos grupos de investigadores a assumir estudos designados a determinar qual o parâmetro clínico, químico ou radiológico que deve ser usado para identificar aqueles pacientes destinados a apresentar enfermidade grave.

Como resultado, um grande número de esquemas prognósticos tem sido desenvolvido. Entre os sistemas de escores clínicos, os mais amplamente utilizados são aqueles que foram desenvolvidos em Nova York pelo grupo de Ranson[15] (Tabela 55-1), e, em Glasgow, pelo grupo de Imrie.[16] Supõe-se que pacientes com menos de três critérios diagnósticos apresentarão um episódio leve com baixas taxas de morbidade e mortalidade de menos de 1%. Por outro lado, com a presença de mais fatores prognósticos, pode ser esperado um aumento da morbidade e mortalidade; então, com três ou quatro critérios de Ranson, a taxa de mortalidade pode alcançar 15%, e 50% dos pacientes podem necessitar de tratamento em unidade de terapia intensiva. Muitos pacientes com cinco ou seis sinais vão requerer cuidado intensivo e, com sete ou oito dos sinais de Ranson, a taxa de mortalidade pode chegar a 90%.

Como uma alternativa ao uso de critérios clínicos, Balthazar e colaboradores desenvolveram critérios radiológicos para predizer um episódio agudo. Em um estudo prospectivo, empregando exame tomográfico com contraste,[17] eles notaram que a gravidade do episódio agudo era relacionada com o número de coleções fluidas pancreáticas e a extensão da não perfusão pancreática (*i.e.*, necrose) vista no exame tomográfico. Em adição aos critérios clínicos e radiológicos, altos níveis de certos fatores circulantes também podem ser utilizados para predizer a evolução de um episódio agudo. Esses fatores incluem proteína C-reativa, fosfolipase A_2, elastase polimorfonuclear, tripsina imunorreativa, IL-6 e proteína associada a pancreatite. Altos níveis urinários de peptídios de ativação para tripsinogênio, procarboxipeptidase e fosfolipase também indicam um grave episódio agudo. A segunda versão do sistema de escores Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE-II) também tem sido usado para predizer a gravidade de um episódio de pancreatite. Um escore APACHE-II de 8 ou mais é geralmente indicativo de um episódio grave. O sistema de escore APACHE-II tem a vantagem de quantificação contínua da gravidade da doença. Embora o sistema APACHE-II possa ser utilizado no momento da admissão, recentes estudos sugerem que um escore de admissão que piora dentro das 48 horas iniciais de internação, apesar de tratamento agressivo, ou o escore isolado 48 horas após a admissão, pode ser particularmente acurado em predizer a gravidade do episódio e um pior prognóstico.[18]

Tabela 55-1 Sinais Prognósticos de Ranson

ADMISSÃO	48 HORAS INICIAIS
Pancreatite Biliar	
Idade > 70 anos	Queda do hematócrito > 10
Leucócitos > 18.000/mm^3	Elevação da ureia sérica nitrogenada > 2 mg/100 mL
Glicose > 220 mg/100 mL	Cálcio^{2+} < 8 mg/100 mL
Desidrogenase láctica > 400 UI/L	Déficit de base > 5 mEq/L
Aspartato transaminase > 250 U/100 mL	Sequestro líquido > 4 L
Pancreatite Não Biliar	
Idade > 55 anos	Queda de hematócrito > 10
Leucócitos > 16.000/mm^3	Elevação da ureia sérica nitrogenada > 5 mg/100 mL
Glicose > 200 mg/100 mL	Cálcio^{2+} < 8 mg/100 mL
Desidrogenase láctica > 350 UI/L	Pao_2 < 55 mmHg
Aspartato transaminase > 250 U/100 mL	Déficit de base > 4 mEq/L
	Sequestro líquido > 6 L

Adaptada de Ranson JHC, Rifkind KM, Roses DF, et al: Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. Surg Gynecol Obster 139:69-81, 1974; e Ranson JHC: Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis: A review. Am J Gastroenterol 77:633, 1982.

Embora cada um desses escores possa predizer a gravidade de um episódio, também há evidências que um bom exame por um médico experiente pode discriminar com acurácia uma pancreatite leve e uma grave. Além do mais, nenhum dos sistemas prognósticos pretende ser usado como uma ferramenta diagnóstica na pancreatite. Seu valor fundamental reside na triagem de pacientes para seu tratamento apropriado. Além disso, podem ser úteis em estudos clínicos por permitir a comparação de condutas terapêuticas para pacientes comparáveis estratificados para diferentes tratamentos.

Tratamento de um Ataque Agudo

Um episódio agudo de pancreatite desenvolve-se em duas fases, às vezes, sobrepostas. A fase inicial, que dura uma a duas semanas, envolve um processo inflamatório agudo e autodigestivo que toma lugar dentro e ao redor do pâncreas. Também pode ter efeitos sistêmicos. Em pacientes com pancreatite grave, a fase inicial da pancreatite desenvolve-se em uma fase tardia que pode durar semanas ou meses. Essa fase tardia da pancreatite é caracterizada primariamente pelo desenvolvimento de complicações locais que são, por si só, o resultado de necrose, infecção e ruptura ductal pancreática.

Tratamento Inicial

O tratamento inicial dos pacientes com pancreatite aguda deve ser focado em estabelecer o diagnóstico, estimar a gravidade, avaliando os sintomas maiores (isto é, dor, náuseas, vômitos e

hipovolemia), e limitando sua progressão. Idealmente, o diagnóstico deve ser estabelecido sem laparotomia exploradora, porque a exploração pode aumentar a incidência de infecção pancreática tardia. Eventualmente, entretanto, a operação pode ser necessária para estabelecer o diagnóstico com certeza, especialmente quando o diagnóstico é incerto e o paciente não está respondendo favoravelmente ao tratamento agressivo não operatório. Na maioria das vezes, pacientes com previsão de pancreatite grave devem ser tratados em um centro de terapia intensiva, visto que nesse grupo o tratamento de fluidos e respiratório pode ser particularmente otimizado, pois tanto a morbidade como a mortalidade são, essencialmente, confinadas a esse grupo.

Tratamento da Dor

A dor da pancreatite pode ser significativa e de difícil tratamento. Muitos pacientes requerem medicações narcóticas e, nesses casos, a morfina pode ser preterida em favor da meperidina e seus análogos, provavelmente porque a morfina pode induzir espasmo do esfíncter de Oddi, que é capaz, pelo menos teoricamente, de piorar a pancreatite biliar.

Tratamento com Fluidos e Eletrólitos

A reposição agressiva de fluidos e eletrólitos é o elemento mais importante do tratamento inicial da pancreatite. As perdas de fluidos podem ser extensas e podem levar a hemoconcentração importante, bem como a hipovolemia. A fluidoterapia inadequada durante os estádios iniciais da pancreatite pode agravar a gravidade de um ataque e levar a complicações posteriores. O esgotamento de fluidos que ocorre na pancreatite resulta dos efeitos adicionais de perder fluidos externa e internamente. As perdas externas de fluidos são causadas por episódios repetidos de vômitos e pioram com as náuseas, que limita a ingesta hídrica. Vômitos repetidos podem resultar em alcalose hipoclorêmica. Perdas internas de fluidos, que são geralmente bem maiores que as perdas externas, são causadas por sequestro de líquidos no interior de áreas de inflamação (*i.e.*, o retroperitônio peripancreático) e no interior do parênquima pulmonar e de tecidos moles em qualquer lugar do organismo. Essas perdas resultam do fenômeno de ruptura capilar difusa, ocasionado por fatores pró-inflamatórios liberados durante a pancreatite. As perdas totais de fluidos podem ser tão extensas que ocasionam hipovolemia e hipoperfusão e, como resultado, pode se desenvolver acidose metabólica. Muitos desses pacientes com pancreatite crônica são etilistas e, mesmo antes do início da pancreatite, já tinham hipoalbuminemia e hipomagnesemia. Esses problemas são exacerbados pelas perdas da pancreatite. Os valores medidos para albumina sérica podem estar mesmo posteriormente diminuídos porque as perdas de fluidos são tratadas com soluções cristaloides sem albumina. Embora a hipocalcemia seja comum, particularmente durante um episódio grave, o baixo cálcio sérico total é geralmente atribuído aos níveis baixos de albumina circulante e nenhum tratamento é necessário quando o cálcio ionizado é normal. Ocasionalmente, entretanto, os níveis de cálcio ionizado podem estar reduzidos e podem ocorrer tetania e espasmo carpopedal. Sob essas circunstâncias, é indicada a reposição agressiva de cálcio.

Durante os primeiros dias de um episódio agudo, os níveis circulantes de mediadores pró-inflamatórios, incluindo citocinas e quimioquinas, estão elevados. Essa "tempestade de citocinas", em muitos casos, estimula a síndrome de resposta inflamatória sistêmica e, como resultado, os parâmetros hemodinâmicos desses pacientes podem se assemelhar àqueles da sepse associada a outras condições clínicas. Frequência cardíaca, débito cardíaco e índice cardíaco geralmente aumentam e a resistência vascular periférica pode diminuir. Hipoxemia também pode ocorrer, como resultado de efeitos combinados de aumento do *shunt* intrapulmonar e lesão pulmonar associada à pancreatite que lembra muito aquela vista em outras formas de SIRS. O tratamento com fluidos, embora crítico, pode ser particularmente difícil, quando a hipovolemia é combinada com a falência respiratória da SIRS.

O tratamento requer reposição meticulosa da perda de fluidos e eletrólitos. Uma tabela com balanço hídrico pode ser útil, mas parâmetros tais como frequência cardíaca, pressão arterial, saturação de oxigênio e débito urinário não são confiáveis para determinar as necessidades de líquido nesse cenário. O hematócrito, entretanto, pode ser absolutamente útil quando o aumento do seu valor usualmente é um indicador acurado da magnitude da perda extracelular de líquidos. Entretanto, em um ambiente de perda sanguínea, ou hemólise, a mensuração do hematócrito pode perder seu valor na reposição de líquidos. A mensuração das pressões centrais de enchimento, usando um cateter de pressão venosa central, ou Swan-Ganz, pode ser útil para guiar o tratamento de líquidos, particularmente quando a hipovolemia é combinada com lesão pulmonar.

Papel da Descompressão Nasogástrica

As náuseas e os vômitos na pancreatite podem resultar numa perda expressiva de líquidos e eletrólitos. Posteriormente, o esforço do vômito pode levar a lesões da mucosa gastroesofagiana e resultar em sangramento gastrointestinal superior (síndrome de Mallory-Weiss). Para aumentar o conforto do paciente, a descompressão nasogástrica pode ser necessária, embora a instituição de drenagem nasogástrica não tenha provado alterar a evolução de um episódio de agudização.

Papel de Antibióticos Profiláticos

Vários estudos prospectivos randomizados mostraram que o uso de antibióticos profiláticos influenciaram favoravelmente a evolução da pancreatite grave,[19-21] embora um recente estudo duplo-cego não tenha mostrado benefícios com relação a redução da infecção da necrose pancreática.[21] Entretanto, nenhum estudo mostrou benefício do uso de antibióticos na pancreatite leve, pois esses pacientes se recuperam rapidamente e não apresentam complicações infecciosas. Em pacientes com pancreatite grave foi observado benefício com regimes que incluem imipenem, imipenem com cilastatina e cefuroxima. A descontaminação seletiva do trato intestinal, com a combinação de norfloxacina, colistina e anfotericina, tem mostrado ser benéfica, embora essa abordagem seja trabalhosa e não prontamente disponível. Mesmo que esses recentes estudos argumentem fortemente para a administração de antibióticos profiláticos a pacientes com pancreatite grave, há um ponto de vista oposto que tem se tornado bastante difundido. De acordo com essa escola de pensamento, a administração de antibióticos profiláticos favorece a emergência de organismos resistentes na área da lesão pancreática. Isso pode ser particularmente verdadeiro para espécies de fungos, como Candida. Alguns advogam a adição de agentes antifúngicos, como o fluconazol, ao regime de profilaxia antibiótica, enquanto outros têm argumentado que, devido ao risco de infecção com organismos resistentes ou fungos, os antibióticos não devem ser profilaticamente usados no tratamento de um episódio grave.

Suporte Nutricional

Pacientes com pancreatite grave podem ser impossibilitados de se alimentar por períodos prolongados e pode ser necessária uma via alternativa de nutrição. Tradicionalmente, esses pacientes têm recebido nutrição parenteral administrada por um cateter venoso central. Várias opiniões divergentes existem com relação ao tempo de início da nutrição parenteral total. Alguns advogam um início dentro do primeiro ou do segundo dia,

enquanto outros protelam o início da nutrição parenteral total até a fase inicial da pancreatite, caracterizada por perdas extensas de fluido e requerimento de grande quantidade de fluidos, ter se completado. Eu defendo a última abordagem.

Recentemente, muitos grupos de investigação têm demonstrado que muitos pacientes com pancreatite, incluindo aqueles com pancreatite grave, podem tolerar pequenas quantidades de nutrientes administrados por via enteral. Eles mostraram que esses nutrientes podem ser tolerados se administrados no interior do estômago (via sonda nasogástrica) ou no interior do intestino delgado (via sonda nasojejunal). Há consenso que as infecções pancreáticas ocorrem devido à translocação de bactérias do trato gastrointestinal, através da parede do cólon lesada adjacente a áreas de lesão pancreática. Teoricamente, a nutrição enteral exerce um efeito trófico na parede do cólon lesada que pode reduzir essa translocação e, portanto, reduzir a incidência de infecções pancreáticas. Estudos avaliando esse conceito estão sendo desenvolvidos,[22-24] mas, mesmo na ausência de resultados definitivos, eu defendo a administração de quantidades tróficas de nutrientes a pacientes com pancreatite grave e começar esse tratamento dentre as primeiras 72 horas de hospitalização.

Tratamentos de Valor Limitado ou sem Provas Científicas

A diálise peritoneal, destinada a eliminar a liberação de fatores pró-inflamatórios no interior do abdome durante a pancreatite, deve teoricamente reduzir a gravidade da pancreatite. Estudos iniciais anedóticos defendem o uso de diálise peritoneal em pacientes com pancreatite grave, mas um estudo recente, prospectivo, randomizado e multiinstitucional mostrou que a diálise peritoneal não traz benefício. A descompressão nasogástrica não parece alterar o curso ou a evolução da pancreatite, embora possa promover conforto ao paciente durante os estádios precoces quando náuseas e vômitos são comuns. Outros fatores para reduzir a secreção gastrointestinal e/ou pancreática (*i.e.*, bloqueadores H_2, inibidores da bomba de prótons, antiácidos, atropina, somatostatina, glucagon, calcitonina) não provaram ser benéficos no tratamento da pancreatite. De modo similar, o uso de agentes anti-inflamatórios (isto é, esteroides, prostaglandinas e indometacina) não tem sido útil, embora recentes estudos experimentais tenham sugerido que inibidores específicos da ciclo-oxigenase-2 possam ser benéficos.

Muitas tentativas para tratar a pancreatite com agentes destinados a inibir enzimas proteolíticas ativadas (p. ex., aprotinina, mesilato de gabexate) falharam em alterar a evolução da pancreatite, a menos que comecem a ser usados antes do início do ataque. Hipotermia, drenagem do canal torácico e plasmaférese foram avaliadas em modelos experimentais de pancreatite, mas, até o momento, houve pouca evidência de que essas modalidades terapêuticas são úteis clinicamente. Foram tentadas outras condutas (p. ex., procainamida, isoproterenol, heparina, dextran, vasopressina). Embora essas formas de tratamento estejam baseadas em estudos experimentais em animais, particularmente quando o tratamento começa antes do início da pancreatite, a experiência clínica não mostrou benefício na evolução dos pacientes com pancreatite já instalada e, atualmente, nenhum desses tratamentos é comumente empregado. O fator ativador plaquetário (PAF) é um fator pró-inflamatório que mostrou piorar o quadro da pancreatite experimental, em modelos animais. Recentemente, vários estudos clínicos avaliaram os efeitos de agentes anti-PAF durante quadros graves de pancreatite que não mostraram ação positiva dos agentes anti-PAF, em beneficiar a evolução dos pacientes com pancreatite grave. Desse modo, os agentes anti-PAF não têm sido usados.

Tratamento das Complicações Sistêmicas Precoces da Pancreatite

A patogênese e o tratamento da falência cardiovascular, falência respiratória, falência renal, encefalopatia metabólica, sangramento gastrointestinal e coagulação intravascular disseminada que complicam a pancreatite parecem ser idênticos àqueles que ocorrem quando esses processos são superpostos em outras doenças que são caracterizadas por peritonite e hipovolemia. Falência cardiovascular, geralmente, é causada por hipovolemia, e esta requer reposição agressiva de fluidos e eletrólitos. Isso pode necessitar de posicionamento de um cateter venoso central ou cateter de monitorização de Swan-Ganz. Alterações do hematócrito, pressões de enchimento e débito cardíaco podem ser usados para monitorizar a adequação do tratamento, mas alterações na pressão sanguínea, pulso e débito urinário podem não refletir com acurácia a adequação da reposição volêmica.

As manifestações pulmonares da pancreatite incluem atelectasia e lesão pulmonar aguda. A última parece ser similar à lesão pulmonar aguda causada por outros processos sistêmicos, incluindo choque séptico, isquemia/reperfusão e transfusão sanguínea maciça. O tratamento inclui boa toalete brônquica, combinada com monitorização estrita da função pulmonar. Para muitos pacientes, podem ser necessários intubação e suporte respiratório. A insuficiência renal na pancreatite é, em geral, pré-renal e é associada a um pior prognóstico. Em casos graves, pode ser necessária diálise, geralmente hemodiálise. Erosões gastroduodenais induzidas por estresse contribuem para a maior parte dos sangramentos gastrointestinais na pancreatite e a profilaxia com antiácidos, antagonistas dos receptores H_2, ou inibidores da bomba de prótons pode ser apropriada. Raramente, sangramento maciço pode resultar de lesão a estruturas vasculares peripancreáticas causando hemorragia no retroperitônio. O processo inflamatório peripancreático também pode causar trombose de vasos gastrointestinais importantes e resultar em lesões isquêmicas, envolvendo o estômago, o intestino delgado e o cólon, que podem causar sangramento. O tratamento dessas complicações da pancreatite é similar àquele que se faz quando isso ocorre na ausência de pancreatite. Alguns pacientes com pancreatite grave desenvolvem coagulação intravascular disseminada, mas isso raramente causa sangramento e a heparinização profilática não é usualmente indicada.

Papel da Endoscopia Precoce e Extração de Cálculos

Pacientes com pancreatite leve podem vez ou outra necessitar de limpeza endoscópica do ducto para prevenir episódios recorrentes, mas é difícil obter benefício com a endoscopia precoce porque a pancreatite geralmente involui espontaneamente dentro de alguns dias. Por outro lado, o papel da endoscopia com limpeza precoce do ducto no tratamento inicial dos pacientes com pancreatite biliar grave é mais controverso. Três estudos randomizados, controlados, prospectivos apresentam resultados divergentes.[25-27] Um estudo indicou que a endoscopia ductal precoce reduz a gravidade e a mortalidade da pancreatite biliar, enquanto um segundo estudo demonstrou que a desobstrução precoce do ducto reduz a incidência de complicações infecciosas. Um terceiro estudo concluiu que a endoscopia precoce e a desobstrução ductal, atualmente, afetam adversamente o curso da pancreatite, porque está associada a uma alta incidência de complicações infecciosas. Atualmente, muitos especialistas sugerem a intervenção endoscópica precoce (isto é, até 48 horas após o início dos sintomas) na pancreatite biliar grave, mas são necessários outros estudos.

O Papel e o Momento da Colecistectomia em Pacientes com Pancreatite e Colelitíase

De modo geral, pacientes com colelitíase e pancreatite devem ser submetidos a alguma forma de tratamento definitivo, antes de receberem alta hospitalar, e essa intervenção deve ser realizada assim que possível após a resolução do episódio agudo. Um atraso na intervenção aumentaria as chances de cálculos adicionais migrarem, podendo ocasionar outro episódio de pancreatite. A intervenção o mais breve possível, por outro lado, poderia introduzir infecção no interior da área peripancreática inflamada e/ou agravar a pancreatite.

Afim de tomar decisões terapêuticas, pacientes com pancreatite biliar podem ser divididos em dois grupos: aqueles que apresentam ou apresentaram problemas derivados da vesícula biliar (colecistite ou cólica biliar) e aqueles cujos problemas são apenas relacionados com cálculos no sistema ductal biliar (isto é, colangite e pancreatite). Os pacientes do primeiro grupo devem ser submetidos a colecistectomia, uma vez que essa operação irá prevenir episódios adicionais de problemas relacionados com a vesícula biliar, ao mesmo tempo que elimina a fonte dos cálculos que podem ocasionar outro episódio de pancreatite. Pacientes do segundo grupo, entretanto, não requerem necessariamente colecistectomia, porque seu problema é relacionado apenas com cálculos no sistema ductal. Teoricamente, eles podem ser tratados simplesmente com desobstrução ductal endoscópica, combinada com esfincterotomia endoscópica, de modo que, então, os cálculos que futuramente migrarem não se tornarão impactados na ampola e nem ocasionarão pancreatite ou colangite. De fato, para pacientes com risco cirúrgico elevado, a abordagem endoscópica é geralmente recomendada. Por outro lado, aproximadamente 25% dos pacientes tratados dessa forma vão desenvolver sintomas da vesícula biliar dentro dos próximos três a cinco anos.[28] Assim, nos pacientes com baixo risco cirúrgico é melhor executar a colecistectomia.

Tratamento das Complicações Tardias

Definições

Em 1992, foi organizado um simpósio internacional para resolver a confusão a respeito da terminologia usada para descrever as complicações locais da pancreatite e o valor dos tratamentos específicos para essas complicações.[29] As seguintes definições foram ajustadas naquela conferência:

1. *Coleções Fluidas Agudas.* Ocorrem durante os estádios precoces da pancreatite grave em 30% a 50% dos pacientes, carecem de uma parede de tecido de granulação ou fibrose, e mais da metade regride espontaneamente. A maior parte é peripancreática, mas algumas são intrapancreáticas. Aquelas que não regridem podem evoluir para pseudocistos.
2. *Necrose Pancreática e Peripancreática.* Estas são áreas de tecido pancreático ou peripancreático não viável que podem ser estéreis ou infectadas. Incluem tipicamente áreas de necrose gordurosa, e o tecido necrótico possui uma consistência pastosa ou de cola. Algumas regiões necróticas podem evoluir para pseudocistos, enquanto outras podem ser substituídas por tecido fibroso.
3. *Pseudocisto Peripancreático.* Estas são coleções de suco pancreático, geralmente rico em enzimas digestivas, que são enclausuradas por uma parede não epitelial composta de tecido de granulação e tecido fibroso (Fig. 55-4). Pseudocistos podem ser intrapancreáticos, mas são mais comumente extrapancreáticos e ocupam a bolsa omental menor. Em geral, os pseudocistos têm a forma arredondada ou oval e não estão presentes antes de quatro a seis semanas após o início do episódio agudo. Antes disso, a coleção líquida carece de uma parede definida e é geralmente uma coleção fluida aguda, ou área localizada de necrose. Pseudocistos podem ser colonizados por microrganismos, mas infecção, como evidenciada pela presença de pus, é menos comum. Quando o pus está presente, o pseudocisto infectado é denominado *abscesso pancreático*. Lesão ou ruptura de um pseudocisto no interior da cavidade peritoneal resulta em *ascite pancreática*. Uma *fístula pancreaticopleural* resulta da erosão do pseudocisto para o espaço pleural.
4. *Abcesso Pancreático e Necrose Pancreática Infectada.* São coleções intra-abdominais circunscritas de pus, habitualmente na proximidade ao pâncreas, que contêm pouco ou nenhum tecido necrótico, mas são originadas da pancreatite. Um pseudocisto infectado deve ser considerado um abscesso pancreático. Abscesso pancreático e necrose pancreática infectada representam os extremos de um espectro que incluem lesões com quantidades variadas de necrose. Assim, em um abscesso pancreático, há pouca necrose, e o material tem uma consistência líquida, enquanto, na necrose pancreática infectada, a necrose predomina e o material é pastoso ou com consistência de cola.

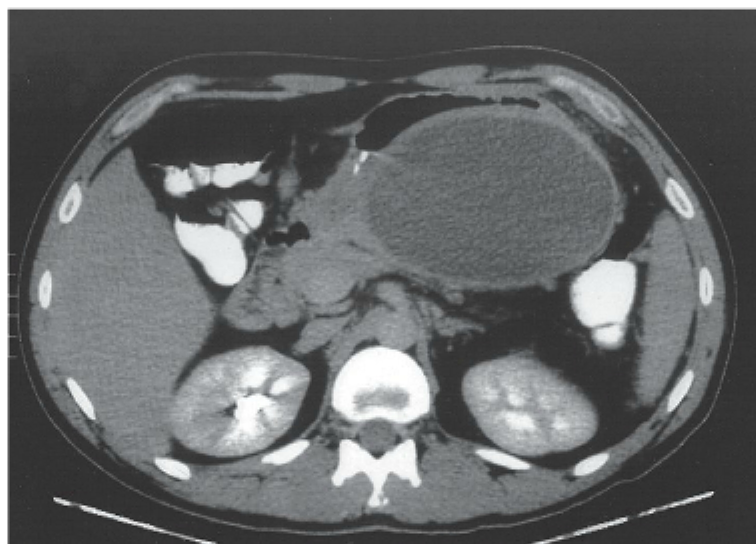


Figura 55-4 Tomografia computadorizada de um pseudocisto de pâncreas.

Diagnóstico

A tomografia computadorizada com o incremento do contraste é particularmente valiosa como um meio de quantificar a extensão da necrose (isto é, não captação). A maturação de um pseudocisto pode ser acompanhada tanto pela TC com contraste como com o ultrassom endoscópico. O tratamento das complicações locais da pancreatite depende da lesão ser estéril ou infectada. Ocasionalmente, a infecção pode ser diagnosticada quando radiografias simples do abdome ou TC revelam bolhas gasosas extraintestinais ou ar dentro da área de inflamação, ou em qualquer outro lugar no retroperitônio. Quando a suspeita clínica de infecção é alta, a aspiração por agulha fina de fluido peripancreático ou intrapancreático, para cultura e análise de coloração pelo Gram, pode ser particularmente útil.[30] O procedimento é mais frequentemente realizado quando guiado pela TC, e é seguro quando realizado por radiologistas experientes.

Tratamento das Coleções Fluidas Agudas Estéreis e Infectadas

Em geral, coleções fluidas agudas estéreis involuem de modo espontâneo e não está indicado tratamento específico. Tentativas de drenagem de coleções fluidas agudas, utilizando drenagem

percutânea ou pela intervenção cirúrgica, devem ser desencorajadas porque são quase sempre desnecessárias, e, posteriormente, passíveis de causar infecção. Mesmo sem instrumentação, essas coleções líquidas podem se tornar infectadas, mas, se contiverem pus líquido com pouco ou nenhum tecido necrótico, são suscetíveis de drenagem por cateter transcutâneo além de terapia antibiótica. Há concordância que a aspiração de fluido de qualquer sítio perto do pâncreas fornece informações relevantes para todas as coleções fluidas e que a amostra de múltiplos sítios é desnecessária.

Tratamento da Necrose Estéril e Infectada

O papel da intervenção cirúrgica no tratamento dos pacientes com necrose *estéril* pancreática ou peripancreática tem sido assunto de considerável controvérsia.[31] Opiniões variam desde aqueles que advogam desbridamento agressivo para pacientes com necrose estéril, que não respondem rapidamente ao tratamento não operatório, até aqueles que defendem que a intervenção cirúrgica virtualmente nunca é indicada quando a necrose é estéril. Aqueles que têm a primeira posição afirmam que a remoção do tecido necrótico (isto é, necrosectomia) reduz a morbidade e acelera a recuperação, enquanto aqueles que tomam a outra posição, dentre os quais me incluo, baseiam-se no fato que muitos pacientes tratados não cirurgicamente irão se recuperar e alguns que são operados podem piorar com a intervenção cirúrgica.

Existe, entretanto, um consenso geral que pacientes com necrose pancreática *infectada* requerem alguma forma de intervenção. Estudos prospectivos têm indicado que a infecção de áreas de necrose pode surgir a qualquer momento, mas, em geral, ocorre durante as três ou quatro semanas iniciais de um episódio agudo. Embora alguns recentes relatos tenham indicado que pacientes altamente selecionados podem ser adequadamente tratados apenas com antibióticos,[32] a terapia antibiótica simples é considerada inadequada, porque o tecido necrótico age como um corpo estranho, sendo impossível esterilizar a área somente com antibióticos. A combinação da terapia antibiótica com drenagem percutânea pode também não ser o tratamento apropriado, porque o tecido necrótico de consistência pastosa não passa através dos cateteres de drenagem e, portanto, a drenagem é incompleta. Têm sido tentados outros métodos para a remoção de tecidos necróticos, seja através de uma via transpapilar endoscópica ou usando uma abordagem cirúrgica minimamente invasiva com um nefroscópio cirúrgico, mas a experiência com essas técnicas tem sido limitada e essencialmente anedótica. A abordagem convencional para o tratamento da necrose infectada envolve laparotomia e desbridamento cirúrgico do tecido infectado e desvitalizado. Podem ser necessárias operações e desbridamentos repetidos. O momento do desbridamento inicial parece estar diretamente relacionado com o resultado; isto é, aqueles operados tardiamente evoluem melhor e requerem menos operações repetidas do que aqueles operados precocemente. Assim, em pacientes estáveis, protelar a intervenção cirúrgica pode reduzir a morbidade global de um ataque.

O objetivo da intervenção cirúrgica em pacientes com necrose infectada é remover o quanto possível do tecido necrótico infectado e proporcionar a drenagem do restante do tecido exócrino viável. Têm sido descritas muitas formas diferentes de atingir esses objetivos (Quadro 55-4) e, embora cada uma tenha seus defensores, nenhuma provou ser superior às outras. Minha prática é realizar operações repetidas, cada uma delas envolvendo desbridamento e fechamento da parede abdominal. No momento do desbridamento final, são posicionados drenos e uma jejunostomia alimentar. Na maioria das vezes, as laparotomias repetidas são realizadas a cada dois ou três dias, até que não seja necessário desbridamento futuro.

Quadro 55-4 Opções Terapêuticas para a Necrose Pancreática Infectada

Abordagem Convencional

Desbridamento com reoperação se tiver indicação clínica ou com intervalos planejados
Desbridamento com abdome aberto ou fechado e reoperação se tiver indicação clínica ou com intervalos planejados
Desbridamento com lavagem contínua

Abordagem Não Convencional

Apenas antibióticos
Antiobióticos com drenagem percutânea
Antibióticos com drenagem endoscópica
Antibióticos com drenagem cirúrgica mas sem desbridamento
Antibióticos com desbridamento através de técnicas minimamente invasivas

Tratamento dos Pseudocistos Pancreáticos

A maioria dos pseudocistos comunicam-se com o sistema ductal pancreático e contêm um fluido aquoso que é rico em enzimas digestivas pancreáticas. Tipicamente, pacientes com pseudocisto têm elevações persistentes das enzimas pancreáticas circulantes. Recentes relatos têm demonstrado que muitos pseudocistos resolvem-se sem complicações e que a intervenção não é mandatória em todos os casos, a menos que os pseudocistos sejam sintomáticos, aumentem de tamanho ou sejam associados a complicações. A probabilidade de um pseudocisto se resolver espontaneamente, entretanto, vai depender do seu tamanho. Pseudocistos grandes (isto é, > 6 cm de diâmetro) são mais prováveis de se tornarem sintomáticos, ou porque são dolorosos, ou porque sua massa afeta órgãos adjacentes. Aqueles que comprimem o estômago ou o duodeno podem causar obstrução ao esvaziamento gástrico com náuseas e vômitos. Aqueles que reduzem a capacidade do estômago frequentemente causam saciedade precoce, enquanto aqueles que colidem com o ducto biliar podem causar icterícia obstrutiva. Pseudocistos pancreáticos que erodem dentro de um vaso vizinho podem resultar na formação de um pseudoaneurisma com *hemosuccus pancreaticus* e hemorragia digestiva alta.

Pseudocistos sintomáticos ou que estão aumentando de tamanho podem ser tratados através de vários métodos. Aqueles na cauda podem ser tratados por excisão (isto é, pancreatectomia distal), mas a excisão nesse cenário de recente resposta inflamatória aguda pode ser arriscada. Muitos pacientes que desenvolvem pseudocistos sintomáticos são tratados com mais eficácia por drenagem do pseudocisto. Em pacientes com risco cirúrgico elevado, a drenagem percutânea por cateter pode ser considerada, mas, em minha experiência, essa abordagem leva a considerável morbidade, devido à infecção induzida pelo cateter e ao desenvolvimento de fístula pancreática externa prolongada. A drenagem interna pode evitar esses problemas e parece ser preferível. A drenagem interna pode ser executada endoscopicamente (via drenagem transpapilar, cistogastrostomia ou cistoduodenostomia) ou cirurgicamente (via cistogastrostomia, cistoduodenostomia ou cistojejunostomia em Y de Roux). A escolha de abordagem depende primariamente do especialista disponível no local, bem como da localização do pseudocisto, mas a drenagem endoscópica pode ser preferível em pacientes com risco cirúrgico elevado.

Pseudocistos que estão diretamente adjacentes ao estômago, ou duodeno, podem ser seguramente drenados endoscopicamente, se não há vasos que passam por entre eles. Após ultrassom endoscópico e aspiração preliminar do fluido do cisto para confirmar o diagnóstico e excluir vasos imprevisíveis, a drenagem endoscópica é alcançada pela confecção de uma incisão no interior do pseudocisto, através da parede do estômago ou duodeno. Para facilitar a descompressão, a abertura deve ser relativamente grande e pode ser colocado um cateter *pigtail*. A drenagem transpapilar pode ser mais apropriada para pseudocistos da cabeça pancreática nos quais a TC e o ultrassom endoscópico sugerem que a incisão do pseudocisto pode ser arriscada. No momento da colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPRE), é passada uma prótese no interior do pseudocisto, através da papila de Vater. Infelizmente, a drenagem transpapilar, particularmente quando incompleta, pode permitir a entrada de bactérias no pseudocisto e levar ao desenvolvimento de um pseudocisto infectado. Outra abordagem transpapilar envolve o posicionamento de uma prótese através da falha do ducto, em vez de colocá-la no interior do cisto através do defeito. Por excluir o suco pancreático do pseudocisto, essa ligação por prótese intraductal pode permitir a cicatrização dessa ruptura ductal e o pseudocisto pode se resolver sem drenagem. Serão necessárias experiências posteriores com essa técnica antes que seu uso possa ser determinado.

A drenagem cirúrgica interna do pseudocisto é geralmente efetuada pela criação de uma cistojejunostomia em Y de Roux, uma cistogastrostomia laterolateral, ou uma cistoduodenostomia laterolateral. A primeira é geralmente executada pela anastomose direta de uma alça em Y de Roux desfuncionalizada de jejuno a um pseudocisto aberto. A cistogastrostomia (ou cistoduodenostomia) cirúrgica tradicionalmente tem sido executada por laparotomia e gastrotomia anterior (ou duodenotomia lateral). Uma incisão generosa é então feita através da parede posterior do estômago (ou parede medial do duodeno) para o interior do pseudocisto. Alguns cirurgiões, agora, realizam cistogastrostomia usando abordagem laparoscópica.

Tratamento da Ascite Pancreática e Fístulas Pancreaticopleurais

A ascite pancreática ocorre quando o suco pancreático passa para o interior da cavidade peritoneal através de uma ruptura ductal pancreática ou através de um pseudocisto roto. O diagnóstico pode ser feito geralmente quando são encontrados altos níveis de amilase no líquido ascítico. O tratamento inicial, geralmente, é não cirúrgico e envolve o esforço para diminuir a secreção pancreática pela suspensão de alimentação enteral, instituição de drenagem nasogástrica e administração de somatostatina, hormônio antissecretor. Paracenteses repetidas também podem ser úteis. Espera-se que aproximadamente 50% a 60% dos pacientes respondam a esse tratamento com resolução da ascite pancreática dentro de duas a três semanas. Ascite persistente ou recorrente pode ser tratada endoscopicamente ou cirurgicamente. O tratamento endoscópico envolve esfincterotomia pancreática endoscópica, com ou sem colocação de uma prótese ductal pancreática transpapilar. Como reduz a resistência da drenagem para o duodeno, e bloqueia o sítio da ruptura ductal, essa abordagem é proposta para permitir o fechamento da lesão. O tratamento cirúrgico da ascite pancreática, geralmente precedido pela realização de uma CPRE para identificar o local da ruptura ductal, envolve ressecção (para rupturas na cauda pancreática) ou drenagem interna em Y de Roux (para rupturas na cabeça e no colo). Parece mais apropriado tentar primeiro o tratamento endoscópico e reservar o tratamento cirúrgico para aqueles pacientes que não respondem ao tratamento endoscópico.

A gênese da fístula pancreaticopleural é similar à da ascite pancreática, mas nesse caso a ruptura ductal é geralmente posterior e o suco extravasado passa em uma direção cefálica através do retroperitônio, para alcançar a cavidade torácica. Embora a incidência da fístula pancreaticopleural seja menor que a da ascite pancreática, o tratamento de ambos é similar.

Tratamento de Pseudoaneurismas Induzidos pela Pancreatite

Raramente, pseudocistos pancreáticos ou áreas de necrose pancreática podem erodir no interior de estruturas vasculares pancreáticas, ou peripancreáticas. Isso resulta na formação de um pseudoaneurisma, desde que o vaso se comunique com o pseudocisto. Esse falso aneurisma pode se comunicar com o sistema ductal ou romper no interior da cavidade peritoneal livre. O primeiro leva a sangramento no interior do ducto pancreático (*hemosuccus pancreaticus*) e apresenta-se como um sangramento gastrointestinal superior transpapilar. A ruptura no interior da cavidade peritoneal pode levar a hemoperitônio. A embolização angiográfica terapêutica é mais apropriada para o paciente instável, e essa abordagem também pode fornecer tratamento definitivo, particularmente para aqueles pacientes cujo pseudoaneurisma está localizado na cabeça pancreática. Para aqueles cujo pseudoaneurisma está localizado na cauda do pâncreas, a pancreatectomia distal subsequente, uma vez o paciente esteja estabilizado, pode prover hemostase mais segura.

Tratamento de Fístulas Pancreaticoentéricas

Pseudocistos pancreáticos, ou áreas de necrose pancreática, podem erodir no interior do intestino delgado, duodeno, estômago, ducto biliar ou flexura esplênica do cólon. Ocasionalmente, isso resulta na resolução do pseudocisto e nenhum tratamento posterior é necessário. Mais frequentemente, entretanto, tal evento é acompanhado de sangramento significativo e/ou sinais de sepse, e a intervenção cirúrgica é geralmente necessária. O tratamento dessas fístulas é determinado pelo órgão gastrointestinal envolvido.

Tratamento da Trombose Esplênica Induzida pela Pancreatite

Devido à proximidade da veia esplênica ao pâncreas, a trombose da veia esplênica não é rara em casos de pancreatite grave. Na maior parte das vezes, isso não resulta em sintomas precoces, mas pode eventualmente resultar na formação de varizes gastroesofagianas. A esplenectomia proporciona tratamento efetivo e definitivo, quando essas varizes sangram, mas como o sangramento ocorre em menos que 10% dos pacientes, a esplenectomia profilática não é geralmente realizada.

PANCREATITE CRÔNICA

Patologia e Etiologia da Pancreatite Crônica

Pancreatite crônica é caracterizada por alterações irreversíveis incluindo fibrose pancreática e a perda de tecido funcional exócrino e/ou endócrino. Muitos pacientes desenvolvem pancreatite crônica como resultado de longo tempo de abuso de álcool. Acredita-se que nos estádios precoces, a pancreatite crônica é um processo inflamatório agudo e que episódios repetidos de lesão pancreática aguda subclínica e necrose levam à fibrose da pancreatite crônica.

Diagnóstico da Pancreatite Crônica

Tem havido considerável discussão a respeito da diferenciação clínica entre pancreatite crônica e aguda. Essa confusão resulta

do fato que, do ponto de vista clínico, um episódio de agudização da pancreatite crônica pode ser indistinguível daqueles episódios de pancreatite aguda. Felizmente, o tratamento inicial do episódio de pancreatite aguda ou crônica é idêntico, bem como o tratamento das complicações como infecção, necrose e pseudocisto (ver anteriormente, seção Tratamento). Por outro lado, as duas formas de pancreatite apresentam história natural que diferem consideravelmente, e o tratamento a longo prazo da pancreatite crônica apresenta desafios que não são inerentes ao tratamento da pancreatite aguda.

História

Pacientes com pancreatite crônica podem descrever episódios prévios de dor abdominal tipo pancreática, e 60% a 80% dos pacientes possuem uma história de longo tempo de abuso de álcool. Pode estar presente uma história familiar de pancreatite, sugerindo a presença de pancreatite hereditária, ou uma história de doenças autoimunes, incluindo colangite esclerosante primária e síndrome de Sjögren que pode criar suspeita de pancreatite de base autoimune. Diabetes melito e/ou uma história de má absorção (isto é, esteatorreia) indicam que foi perdida significativa função pancreática endócrina e/ou exócrina e isso é mais compatível com o diagnóstico de pancreatite crônica. Tipicamente, pacientes com pancreatite crônica queixam-se de dor abdominal no andar superior, irradiando para o dorso. Pode ser constante ou ocasional e desencadeada pela ingestão de álcool ou alimentação. O uso repetido de compressas quentes ou bolsas de água quente para tratar a dor crônica pode resultar em lesões da pele (eritema devido ao calor) que definem a distribuição da dor (Fig. 55-5). Alguns pacientes não apresentam dor.

Figura 55-5 Eritema *ab igne*. Lesão de pele, caracterizada por lesão queranocítica e ativação melanocítica, é induzida por exposição leve e repetida a fonte infravermelha. Este paciente com pancreatite crônica aplicou repetidamente uma bolsa quente na área de dor em seu dorso.

Estudos de Imagem

Radiografias ou exames tomográficos mostrando calcificações pancreáticas são diagnósticos de pancreatite crônica (Fig. 55-6). Essas calcificações refletem o depósito de carbonato de cálcio em rolhas intraductais de proteínas que, com frequência, mas não invariavelmente, ocorrem na pancreatite crônica. Portanto, a ausência de calcificações não exclui o diagnóstico de pancreatite crônica. Talvez o método mais sensível para o diagnóstico de pancreatite crônica é o que fornece imagens do sistema ductal pancreático. A CPRE, colangiopancreatografia tomográfica ou colangiopancreatografia por RNM podem ser particularmente valiosas no diagnóstico de pancreatite crônica.

A pancreatite crônica pode ser caracterizada por irregularidade dos ductos pancreáticos, estenoses ductais e áreas de dilatação ductal (Fig. 55-7). Podem estar envolvidos tanto o ducto principal como os ductos secundários. Devido a razões inexplicadas, alguns pacientes com pancreatite crônica apresen-

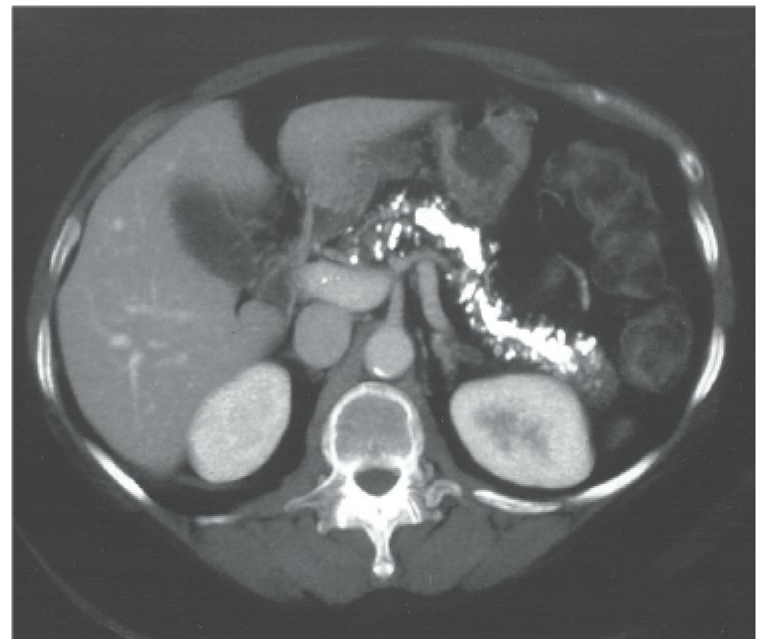


Figura 55-6 Calcificações pancreáticas. Tomografia computadorizada mostrando cálculos intraductais calcificados múltiplos em um paciente com pancreatite crônica hereditária.

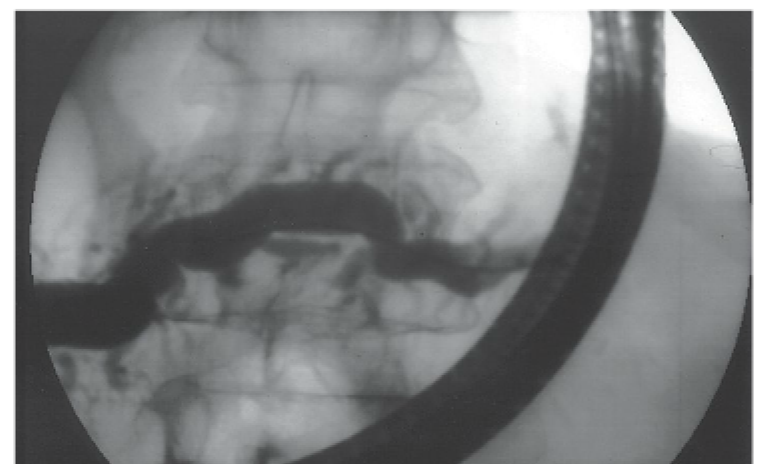


Figura 55-7 Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica na pancreatite crônica. O ducto pancreático e seus ramos estão dilatados de modo irregular.

tam dilatação dos ductos pancreáticos principais (*doença dos ductos dilatados*), enquanto outros mostram ductos de calibre normal ou mesmo menor do que o habitual (*doença dos ductos pequenos*). Alguns pacientes com pancreatite crônica podem ter ductos com a aparência de uma "cadeia de lagos" ou um "colar de pérolas", resultado de segmentos de ductos dilatados separados por áreas de estenose ductal. O ultrassom transparietal e o endoscópico podem ser usados para diagnosticar pancreatite crônica, se são observados dilatação ductal, calcificações, pseudocistos ou fibrose parenquimatosa. O exame ultrassonográfico é mais dependente do operador e talvez menos sensível do que a TC ou a RNM.

Testes de Função Pancreática

O pâncreas tem considerável reserva funcional, e mais de 90% da função exócrina deve ser perdida antes do aparecimento de esteatorreia. Perdas súbitas maiores podem ser identificadas pela realização de testes de função pancreática,[33] que podem ser não invasivos ("testes sem intubação") ou invasivos ("testes com intubação") (Quadro 55-5). Testes sem intubação envolvem a mensuração do conteúdo de gordura das fezes, mensuração do conteúdo de enzimas digestivas nas fezes, ou administração oral de substrato de enzimas pancreáticas e quantificar a atividade enzimática no intestino pela medição dos produtos metabólicos na urina ou nos gases exalados. Esses testes, embora não invasivos, são notoriamente pouco sensíveis e, portanto, resultados normais não são muito úteis. Os testes com intubação, mais invasivos, envolvem o posicionamento de um tubo coletor no interior do duodeno e a mensuração do bicarbonato pancreático ou débito enzimático após a refeição ou estimulação hormonal do pâncreas. Esses testes são mais específicos que os testes sem intubação, mas eles ainda são relativamente insensíveis e têm relativamente alta taxa de resultados falso-negativos.

História Natural

Alguns pacientes com pancreatite crônica apresentam uma doença que permanece desconhecida até que complicações, ou a perda da função pancreática, levem ao diagnóstico. Muitos pacientes, entretanto, acusam dores intermitentes ou constantes que podem limitar o estilo de vida e/ou obrigam a hospitalizações repetidas. Ammann e Muellhaupt[34] sugeriram que a pancreatite dolorosa experimentada por muitos desses pacientes evolui para uma doença indolor quando a função pancreática é perdida, mas a existência desse fenômeno de "gastar-se" é altamente controverso. Mais frequentemente, essa doença continua dolorosa, doses adicionais de narcóticos são requeridas e a perda da função resulta em diabetes, esteatorreia e perda de peso significativa.

Quadro 55-5 Testes de Função Pancreática

Testes sem Tubo

Testes Fecais

Gordura nas fezes
Conteúdo de gordura em 72 horas
Quimiotripsina, tripsina, elastase

Testes Indiretos

Teste bentiromida
Teste pancreolauril
Teste respiratório

Testes com Tubo

Teste de refeição "Lundh"
Teste de colecistocinina ou secretina

Tratamento da Má-absorção Pancreática

A perda da função pancreática exócrina na pancreatite crônica afeta o débito de todas as enzimas pancreáticas, mas, na maior parte das vezes, a absorção de gordura é que está anormal e é a liberação da atividade de enzimas lipolíticas ao intestino delgado que determina o sucesso do tratamento. No indivíduo saudável, aproximadamente 300.000 UI de lipase são secretadas pelo pâncreas dentro de quatro horas após a ingestão de uma refeição típica, mas apenas 10% (30.000 UI) da lipase secretada é necessária para permitir a digestão/absorção normal de gordura. Teoricamente, a má-absorção pancreática de gordura deve ser corrigida pela administração oral de lipase exógena. Infelizmente, grande quantidade da lipase administrada por via oral é inativada enquanto atravessa o meio ácido do estômago, permitindo que apenas 8% a 15% da atividade da lipase ingerida alcance o duodeno. Alguma parte dessa lipase deve ser ineficaz, ou devido ao baixo pH duodenal (causada pela secreção inadequada de bicarbonato), ou porque a lipase administrada por via exógena chega ao duodeno antes ou depois da gordura ingerida. O uso de agentes inibidores de ácido (p. ex., inibidores da bomba de prótons) e sistemas de liberação entérica de microesferas revestidas pode compensar parcialmente esses problemas. Assim, o tratamento envolve a supressão de ácido, uma dieta pobre em gordura e doses de lipase de 90 a 150.000 UI por refeição, embora o controle da esteatorreia seja em muitos casos incompleto, mesmo com esse tratamento.

Tratamento da Dor na Pancreatite Crônica

Tratamento Clínico

A completa abstinência do etanol é aconselhada para pacientes com pancreatite induzida por álcool, mas os sintomas podem persistir, mesmo após completa abstinência. Episódios de pancreatite induzida por hiperlipidemia podem ser prevenidos pela normalização dos níveis séricos de lipídeos com medicação e/ou alterações dietéticas. Alguns pacientes com pancreatite autoimune são curados pela administração de esteroides. Para muitos pacientes com pancreatite crônica dolorosa, a dor intermitente ou persistente continua sendo a consequência principal e são necessários analgésicos de potência crescente. Toskes[35] notou que alguns de seus pacientes com pancreatite crônica dolorosa apresentaram diminuição da dor se a secreção pancreática é reduzida pela administração oral de enzimas pancreáticas, ou pela administração do seu hormônio inibitório somatostatina. Entretanto, os resultados clínicos atingidos com o uso de enzimas pancreáticas exógenas, para reduzir a dor da pancreatite crônica, têm sido variáveis e, atualmente, o papel da administração de enzimas para alívio da dor para esses pacientes é altamente controverso.

Tratamento Endoscópico

O tratamento endoscópico da pancreatite crônica não foi testado em um estudo prospectivo e randomizado bem desenhado; portanto, o valor principal desses tratamentos ainda deve ser estabelecido. Várias abordagens endoscópicas têm sido descritas. A esfincterotomia pancreática endoscópica foi relatada como benéfica em alguns pacientes com elevadas pressões no esfíncter de Oddi. A esfincterotomia pancreática endoscópica da papila menor tem sido usada para tratar pacientes com pancreatite e *pancreas divisum*. Cálculos do ducto pancreático também

têm sido removidos ou fragmentados, usando uma abordagem endoscópica, com benefícios relatados. Finalmente, alguns pacientes com estenoses do ducto pancreático têm sido tratados com posicionamento endoscópico de próteses que passam através da estenose, mas o valor desse tratamento é incerto, visto que as próteses por si só podem causar estenoses.

Procedimentos Neuroablativos

A dor do pâncreas é carreada por fibras simpáticas que atravessam o gânglio celíaco, alcançam a cadeia simpática através dos nervos esplâncnicos e, então, ascendem ao córtex. Bloqueios nervosos do plexo celíaco, realizados por via percutânea ou por via endoscópica, têm sido empregados para abolir a dor com resultados inconsistentes. Recentemente, a esplancnicectomia realizada no tórax através de uma abordagem por toracoscopia tem sido utilizada, com relatos de melhora transitória em 70% dos pacientes e com controle da dor de longa duração em 50%.[36] A experiência com esplancnicectomia toracoscópica tem sido pequena, e serão necessários estudos randomizados e prospectivos para determinar seu valor.

Tratamento Cirúrgico da Pancreatite Crônica

As duas indicações para intervenção cirúrgica são dor e suspeita sobre a possível presença de câncer. Após estabelecido o diagnóstico de pancreatite crônica, a intervenção cirúrgica deve ser considerada quando (1) a dor é grave o suficiente para limitar o estilo de vida do paciente e/ou reduzir sua produtividade, e (2) a dor persiste, apesar de completa abstinência de álcool e administração de analgésicos não narcóticos. Estudos de imagem devem ser realizados para definir a anatomia pancreática e ductal, visto que isso determinará as opções cirúrgicas. Finalmente, os riscos e benefícios dos procedimentos planejados deverão ser explicados claramente ao paciente porque, mesmo com a operação tecnicamente bem-sucedida, a dor pode persistir e ainda pode ocorrer a futura piora nas funções endócrina e exócrina.

Procedimentos de Drenagem para Pacientes com Ductos Pequenos

Pacientes com ductos pancreáticos pequenos (< 4 a 6 mm), particularmente aqueles cuja pancreatite é causada por obstrução no nível ampular, podem ser beneficiados pela esfincteroplastia transduodenal do ducto biliar comum, com secção do septo que existe entre o ducto pancreático e o ducto biliar (septotomia pancreática). A esfincteroplastia da papila menor pode ser apropriada para pacientes com *pancreas divisum*. Por outro lado, muitos pacientes com pancreatite crônica possuem múltiplas áreas de estenose ductal por todo o pâncreas e é pouco possível que se beneficiem com esses procedimentos transduodenais.

Procedimentos de Drenagem para Pacientes com Ductos Dilatados

O tratamento ideal para esses pacientes envolve a criação de uma conexão anastomótica entre o ducto dilatado e o lúmen intestinal. Há pouca concordância com relação ao tamanho mínimo do ducto, necessário para realizar essas anastomoses. Ductos com largura maior que 1 cm de diâmetro são claramente largos o suficiente, porém muitos cirurgiões realizam procedimentos de drenagem ducto-para-intestino com ductos tão pequenos quanto 5 mm. Técnicas de drenagem ductal foram desbravadas por Duval, que descreveu um procedimento que envolvia esplenectomia, ressecção da cauda pancreática, e posteriormente a criação de uma anastomose terminoterminal entre o limite distal seccionado do pâncreas e uma alça de jejuno em Y de Roux. Esse procedimento frequentemente fracassava devido à presença de estenoses ductais múltiplas interferindo na completa descompressão ductal.

Puestow e Gillesby, em 1958, descreveram uma técnica que envolvia a secção longitudinal do ducto por inteiro e, subsequentemente, a invaginação do pâncreas aberto no interior de uma alça de jejuno em Y de Roux. Isso permitiu uma descompressão mais completa, mas ainda requeria esplenectomia. Mais tarde, Partington e Rochelle[37] modificaram o procedimento de Puestow com a criação de uma anastomose laterolateral do ducto aberto e o jejuno, eliminando, dessa forma, a necessidade de esplenectomia (Fig. 55-8). Em pacientes apropriadamente selecionados (*i.e.*, aqueles com ductos largos e aqueles com cálculos intraductais), a pancreaticojejunostomia longitudinal, realizada de acordo com o procedimento de Puestow modificado por Partington e Rochelle, foi relatado resultar em alívio imediato da dor em mais de 80% dos pacientes, e, a longo prazo, de alívio da dor em aproximadamente 60% dos pacientes. Mais recentemente, Ho e Frey[38] também modificaram o procedimento incluindo a remoção de parte da cabeça do pâncreas, marsupializando o ducto quando ele aprofunda no pâncreas para chegar à ampola de Vater. Isso contribui para uma descompressão ductal ainda mais completa e uma pancreaticojejunostomia longitudinal longa. O alívio da dor, tanto a curto quanto a longo prazo, parece ser maior e o procedimento pode ser realizado quando o ducto está apenas moderadamente dilatado.

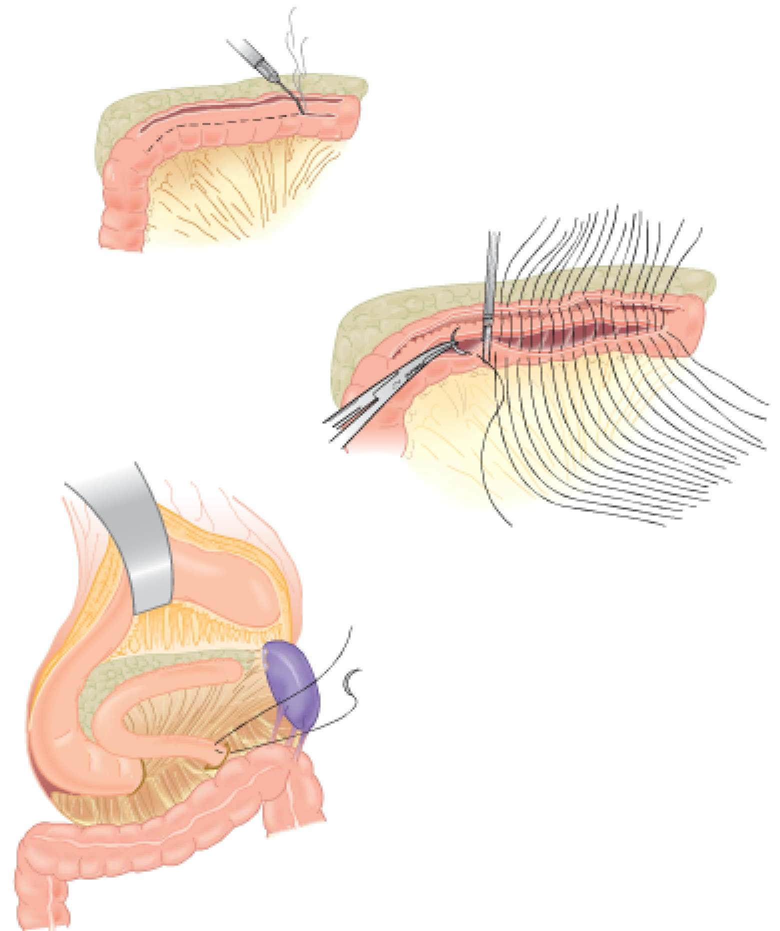


Figura 55-8 Modificação de Partington e Rochelle do procedimento de Puestow. O ducto pancreático é aberto desde a cauda do pâncreas até o limite do duodeno e uma anastomose laterolateral é criada entre uma alça exclusa de jejuno e o ducto pancreático aberto. (De Carey LC: Pancreatico-jejunostomy with cystoduodenostomy. In Malt RA [ed]: Surgical Techniques Illustrated. New York, WB Saunders, 1985, pp 396-405.)

Procedimentos de Ressecção

A pancreatite crônica dolorosa pode ser tratada com ressecção do corpo e cauda do pâncreas (pancreatectomia distal), ressecção da cabeça e processo uncinado do pâncreas (procedimento de Whipple), pancreatectomia subtotal, que poupa uma margem de pâncreas ao longo da curvatura interna do duodeno, e com pancreatectomia total. Cada um desses procedimentos pode causar ou agravar a insuficiência pancreática endócrina ou exócrina e, no caso da pancreatectomia total, pode ocorrer uma forma de diabetes de difícil controle. Muitos especialistas acreditam que é o processo inflamatório na cabeça pancreática que controla tanto a gravidade dos sintomas quanto a progressão futura da doença no restante da glândula. Talvez por causa disso, a ressecção da cabeça do pâncreas mostra um alívio completo da dor na pancreatite crônica em 70%-80% dos pacientes. A ressecção da cabeça pancreática pode ser consumada pela duodenopancreatectomia padrão (procedimento de Whipple), ou pela sua modificação com preservação pilórica (procedimento de Whipple com preservação pilórica) (Fig. 55-9). O alívio dos sintomas por qualquer um dos dois procedimentos é comparável, mas alguns afirmam que a qualidade de vida e a função gastrointestinal são melhores após a operação com preservação duodenal. Beger e colaboradores modificaram o procedimento de Whipple retirando o centro da cabeça do pâncreas e preservando o duodeno e o ducto biliar distal.[40] Eles afirmam que essa "ressecção da cabeça do pâncreas com preservação duodenal" produz resultados que são tão bons ou melhores que aqueles atingidos com o procedimento de Whipple-padrão.

A pancreatectomia distal é o procedimento cirúrgico ideal para os pacientes cuja pancreatite crônica é confinada à cauda pancreática. Isso ocorre em pacientes que desenvolvem uma estenose ductal no meio do ducto, ou como resultado de pancreatite aguda necrotizante, ou como resultado de um trauma, que causa lesão na glândula e no ducto quando eles cruzam a coluna vertebral. Geralmente, a pancreatectomia distal é combinada com esplenectomia, devido a razões técnicas, mas, de fato, o baço pode ser preservado se o seu suprimento vascular é mantido. A pancreatectomia distal não deve ser realizada em pacientes com pancreatite crônica difusa, que envolve toda a glândula, mesmo se a cauda pancreática for a área mais acometida, posto que a recorrência da pancreatite na cabeça pode ser antecipada e a ressecção futura do pâncreas, nesse caso, deixaria o paciente sem tecido pancreático endócrino funcionante.

O papel da pancreatectomia total ou quase total no tratamento de pacientes com pancreatite crônica não é claro. Esses procedimentos representam a única opção cirúrgica para pacientes que não obtiveram sucesso nos procedimentos de drenagem ou aqueles com ductos pequenos que já foram submetidos à pancreatectomia distal. Alguns pacientes continuam a apresentar dor pancreática grave, mesmo após pancreatectomia total e, por essa razão, os efeitos da pancreatectomia total no alívio da dor na pancreatite crônica não podem ser previstos. Por outro lado, pode ser esperado que pacientes submetidos à pancreatectomia total ou quase total apresentarão diabetes lábil e esteatorreia acentuada. Na combinação da existência de abuso de etanol ou drogas, diabetes lábil e desnutrição podem ser problemas intratáveis, e tem sido relatada uma alta taxa de mortalidade tardia. Na tentativa de evitar o diabetes nesses pacientes, alguns cirurgiões defendem a coleta e o autotransplante de ilhotas de Langerhans do espécime ressecado.[41] Foi atingido sucesso moderado da independência da insulina com o uso dessa abordagem, mas o papel do reimplante de ilhotas ainda não foi estabelecido. No passado, alguns cirurgiões reimplantaram todo o pâncreas ressecado, com resultados confusos, e o procedimento, na atualidade, raramente é realizado.

TUMORES BENIGNOS EXÓCRINOS

A maioria dos tumores benignos exócrinos do pâncreas são císticos, mas nem todos os tumores císticos são benignos. Os

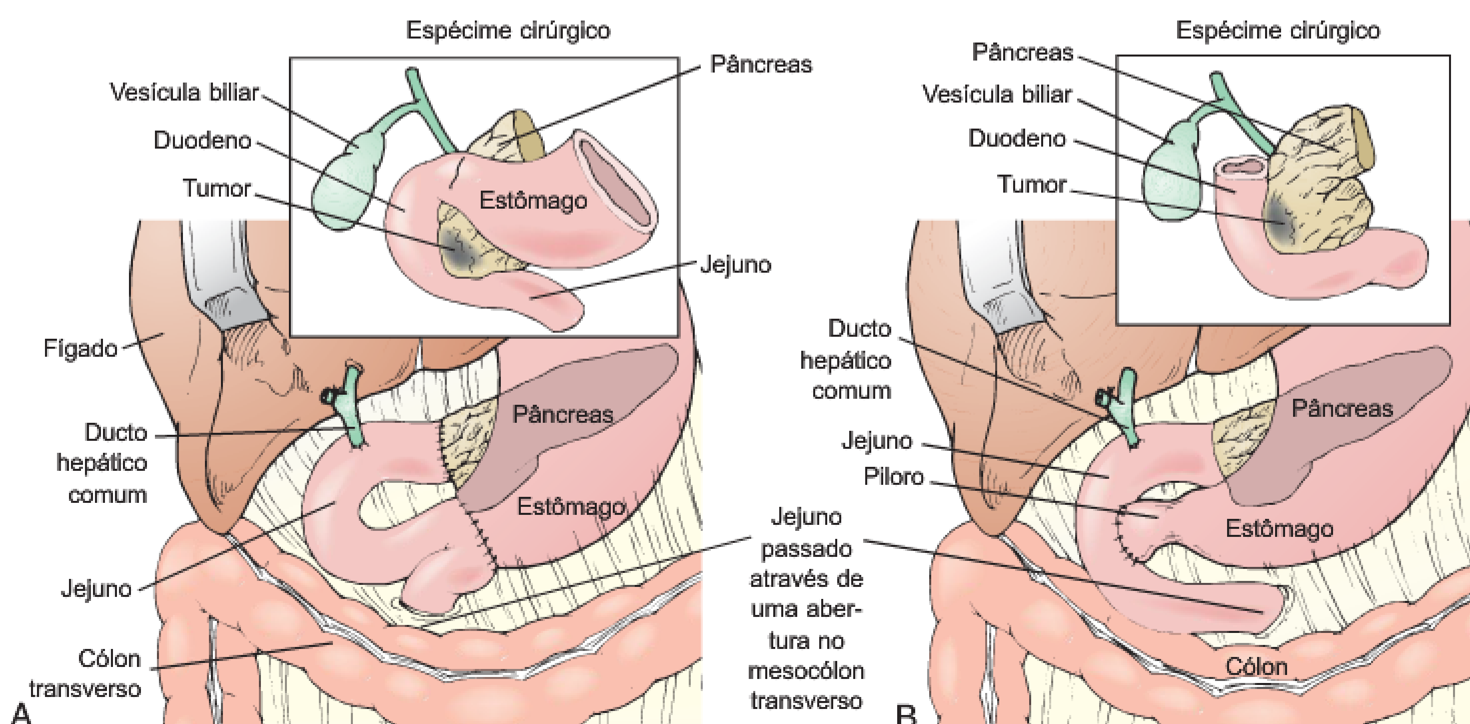


Figura 55-9 **Procedimento de Whipple padrão e com preservação pilórica. A, O Whipple padrão envolve ressecção do antro gástrico, cabeça do pâncreas, ducto biliar distal, e todo o duodeno com reconstrução como mostrado. B, O Whipple com preservação pilórica não inclui ressecção do estômago distal, piloro ou duodeno proximal.** (De Cameron, JL: Current status of the Whipple operation for periampullary carcinoma. Surg Rounds 77-87, 1988.)

tumores císticos benignos correspondem a 10% a 15% dos tumores pancreáticos, são geralmente assintomáticos, mas quando apresentam sintomas, geralmente, é devido à pressão ou obstrução a um órgão vizinho.

Cistadenoma Seroso

Esses tumores respondem por 20% a 40% das neoplasias císticas do pâncreas. Eles são atapetados por um epitélio achatado, com citoplasma rico em glicogênio que não se cora por mucinas, e o achado de células ricas em glicogênio, no exame citológico, é diagnóstico de um cistadenoma seroso. Foram relatados raros casos de lesões serosas císticas malignas, mas a maioria é benigna, sem potencial maligno. Tipicamente, são massas grandes, esféricas, que contêm um líquido aquoso e um centro fibroso estrelado calcificado (Fig. 55-10). Podem ocorrer variedades oligocísticas, com grandes espaços císticos, mas a maioria é de microcistos. Geralmente, localizam-se no corpo ou na cauda e são assintomáticos, mas, quando localizados na cabeça, mesmo os cistadenomas císticos benignos podem tornar-se sintomáticos, se crescem muito e comprimem estruturas vizinhas. A ressecção é indicada quando há dúvida no diagnóstico ou quando se tornam sintomáticos.

Tumores Mucinosos

Esses tumores correspondem a 20% a 40% dos tumores císticos. Mesmo considerados benignos no momento do diagnóstico, julga-se que, geralmente, podem ser vistos como potencialmente malignos. Foram descritos dois tipos, mas nenhum dos dois se comunica com o canal pancreático. Um tipo contém áreas de estroma semelhantes ao ovário, quase sempre encontrados em mulheres, e quase sempre na cauda (Fig. 55-11). O tipo mais comum, entretanto, não tem aspecto estromal e pode ser encontrado em qualquer parte do pâncreas. Alguns argumentaram que ele pode ser uma variante do tumor mucinoso papilar intraductal (TMPI; ver adiante) que não se comunica com o ducto.[42] Ocorre regularmente em ambos os sexos. Para ambos os tipos, os exames de imagens indicam, geralmente, que a lesão é composta de um ou mais grandes cistos (*i.e.*, macrocistos), embora também possam ocorrer tumores císticos mucinosos microcísticos. Os cistos são revestidos por um epitélio colunar produtor de mucina e algumas vezes epitélio papilar. A longa sobrevida (*i.e.*, > 5 anos) pode ser antecipada em mais de 50% dos pacientes, se os tumores são ressecados antes de ocorrer malignidade invasiva, mas, mesmo depois que isso ocorre, a sobrevida a longo prazo é ainda melhor que a do adenocarcinoma ductal.

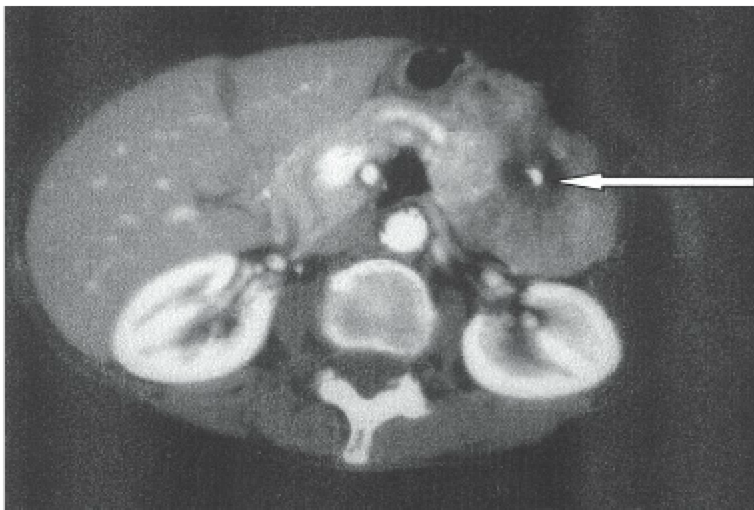


Figura 55-10 Tomografia computadorizada de um cistoadenoma (microcístico) seroso. Note cicatriz com calcificação central (*seta*).

Tumor Mucinoso Papilar Intraductal

O tumor mucinoso papilar intraductal (TMPI), também conhecido como *neoplasia mucinosa papilar intraductal*, é outro tipo de neoplasia cística pancreática. Embora tenha sido descrito inicialmente no Japão, nos anos de 1980, agora é reconhecido em todo o mundo e parece que a sua incidência está aumentando. Homens e mulheres são igualmente afetados. O TMPI pode comprometer os grandes ductos (*variedade ducto principal*), os pequenos ductos (*variedade ductos secundários*), ou ambos os tipos de ductos. Pode localizar-se em qualquer parte do pâncreas, ou generalizado, embora seja mais comum na cabeça. Os pacientes com TMPI apresentam pancreatite quando o muco secretado pelo tumor obstruir, transitoriamente, o orifício do ducto pancreático. O diagnóstico de TMPI pode ser feito quase com certeza se no momento de uma endoscopia vê-se sair muco de um orifício papilar com aspecto de boca-de-peixe. Os ductos principal e colaterais envolvidos com TMPI são, geralmente, atapetados por células colunares produtoras de mucina que apresentam projeções papilares. Outras áreas do ducto, embora atapetadas por epitélio normal, podem estar dilatadas, como resultado de episódios obstrutivos anteriores. Julga-se que TMPI tem uma sequência adenoma-carcinoma, e que pode ser classificado no esquema PanIN (Fig. 55-12) que categoriza os tumores como tendo mínima displasia, ou sem displasia (PanIN-1), displasia moderada (PanIN-2) ou grande displasia/carcinoma *in situ* (PanIN-3).[43] A evolução natural dos tumores com leve displasia ou sem displasia é desconhecida, mas aqueles com grande displasia e/ou carcinoma *in situ* tornam-se localmente invasivos e com metástases, caso não sejam ressecados. A ressecção como no pior dos casos, alterações PanIN-1 nas margens da peça, antes de apresentarem malignidade invasiva, é geralmente curativa. Isso constitui uma indicação para pancreatectomia total. Quando a ressecção é feita após a ocorrência de invasão, os índices de cura são relativamente baixos.

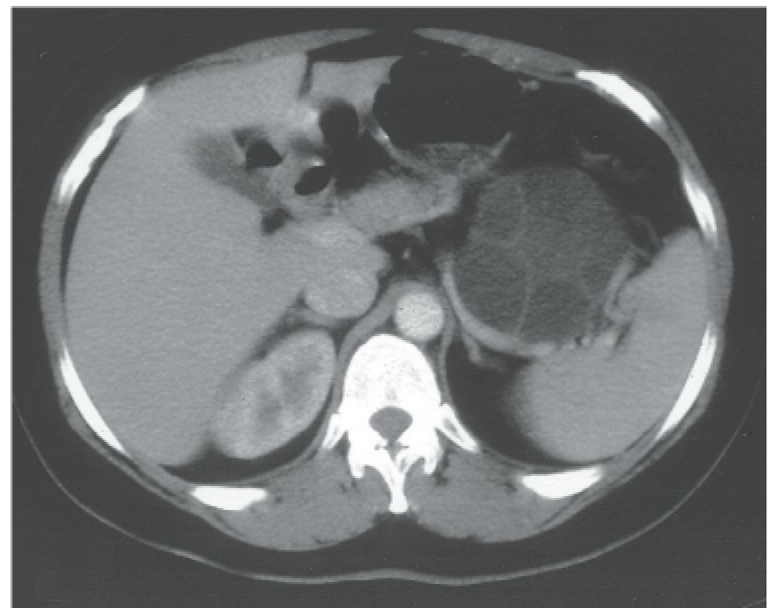


Figura 55-11 Tomografia computadorizada de um cistoadenoma (macrocístico) mucinoso. Note múltiplas áreas císticas grandes. O exame microscópico mostrou múltiplas áreas de estroma ovariano.

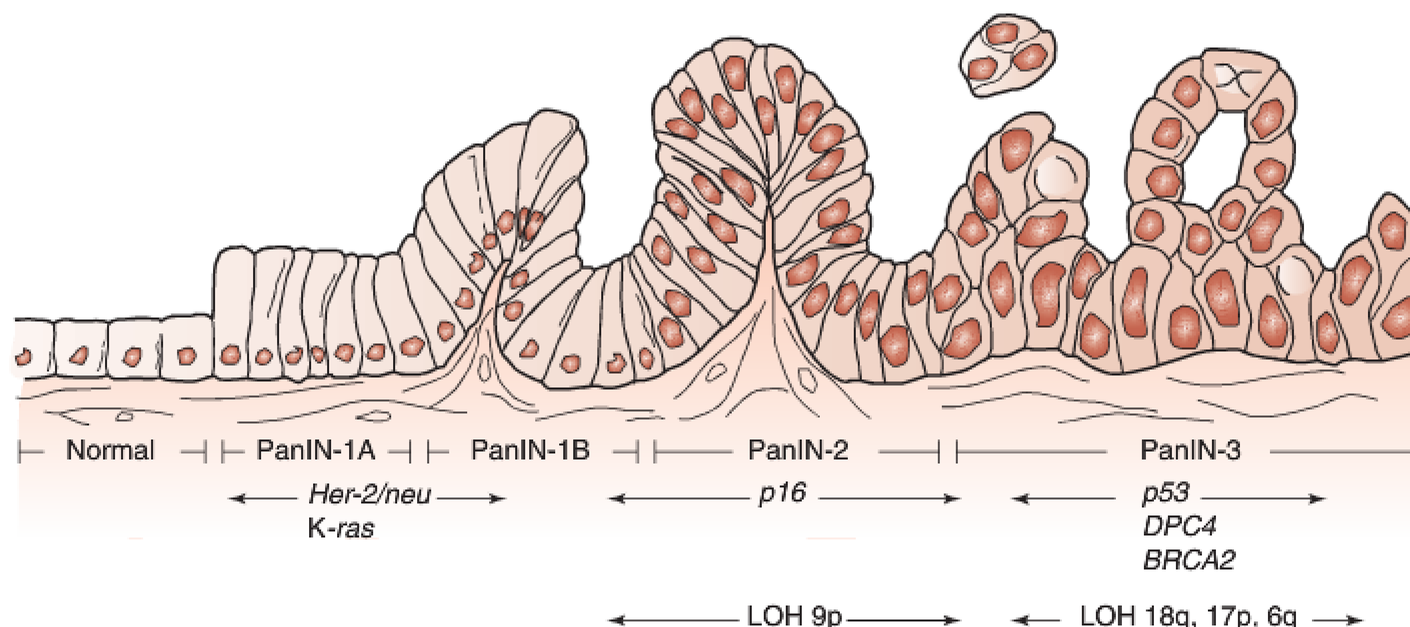


Figura 55-12 Modelo de progressão do câncer pancreático. A progressão do epitélio ductal histologicamente normal para a neoplasia intraepitelial pancreática de baixou grau (PanIN) e para PanIN de alto grau (esquerda para direta) está associada ao acúmulo de mudanças genéticas específicas. Mudanças precoces incluem mutações do *Her-2/neu* e *K-ras*; mudanças intermediárias incluem mutações do *p16*; e mudanças associadas ao câncer *in situ* ou invasivo inicial incluem mutações do *p53*, *BRCA2* e *DPC4*. (De Wilentz RE, Iacobuzio-Donahoe CA, Argani P, et al: Loss of expression of DPC4 in pancreatic intraephitelial neoplasia: Evidence that DPC4 inactivation occurs late in neoplastic progression. Cancer Res 60:2002-2006, 2000.)

Tratamento de Neoplasias Císticas Pancreáticas

Uma história recente de pancreatite, líquido do cisto rico em enzimas e comunicação entre o cisto e o canal pancreático sugerem que a lesão é um pseudocisto pancreático (*i.e.*, inflamatório). Os pacientes com pseudocistos assintomáticos podem ser deixados sem tratamento. Entretanto, ocasionalmente, esses quadros podem, também, estar associados a lesões císticas neoplásicas; por isso, esses pacientes devem ser acompanhados de perto. Os cistadenomas serosos, diagnosticados pelo achado de células ricas em glicogênio nas biopsias aspirativas com agulha fina, também podem ser acompanhados sem ressecção, caso sejam assintomáticos.

O grande problema é distinguir entre os tumores císticos pancreáticos e pseudocistos de cistadenomas serosos malignos ou potencialmente malignos. O achado de mucina no cisto, células mucinossecretoras na biopsia, um líquido cístico com alta viscosidade, ou um líquido cístico com alto teor de antígeno carcinoembriônico (CEA), é sugestivo, mas não é diagnóstico de um tumor potencialmente maligno.[44] A impossibilidade de observar essas alterações, entretanto, não exclui a malignidade ou potencialidade de malignidade da massa. Devido a essas incertezas, todos os cistos neoplásicos devem ser ressecados, a menos que possa ser feito com certeza um diagnóstico de cistadenoma seroso. Para aqueles localizados na cauda do pâncreas, o ideal é uma pancreatectomia distal, enquanto as lesões císticas na cabeça do pâncreas apresentam um problema na tomada de decisão, uma vez que a ressecção implicaria uma duodenopancreatectomia. O exame citológico do aspirado tissular, removido, seja transcutaneamente ou com ultrassom endoscópico, pode ajudar nessa decisão difícil, mas, não infrequentemente, a dúvida persiste e nos pacientes com baixo risco cirúrgico, provavelmente, a duodenopancreatectomia está indicada.

Tumor Sólido Pseudopapilar do Pâncreas

O tumor sólido pseudopapilar é relativamente incomum e ocorre com mais frequência em mulheres jovens e tem uma evolução benigna. Em geral, a ressecção local é curativa, embora a remoção incompleta possa resultar em recidiva local e têm sido descritas variedades malignas. Geralmente, são tumores volumosos, redondos, massas bem demarcadas que ocorrem em qualquer parte do pâncreas. Histologicamente, o tumor é principalmente sólido e consiste em células monomórficas eosinófilas ou claras, com uma arquitetura pseudopapilar. Nos pacientes operáveis, os tumores sólidos pseudopapilares devem ser ressecados.

TUMORES PANCREÁTICOS MALIGNOS

Incidência e Epidemiologia

O câncer pancreático afeta 25.000 a 30.000 pessoas nos Estados Unidos a cada ano e é a quarta ou quinta causa de morte relacionada com o câncer nesse país. Ocorre mais frequentemente em homens do que em mulheres e é mais comum entre negros do que em brancos. Aproximadamente 80% dos casos ocorrem entre 60 e 80 anos de idade, enquanto menos de 2% ocorrem em pessoas com menos de 40 anos. Outros fatores de risco incluem uma história de pancreatite crônica ou hereditária, tabagismo e exposição ocupacional a carcinógenos. A incidência de diabetes melito é aumentada em pacientes com câncer pancreático, mas a relação de diabetes e câncer pancreático é controversa. Alguns estudos têm indicado que o diabetes é um fator de risco para o desenvolvimento de câncer pancreático, enquanto outros têm argumentado que o diabetes pode ser uma manifestação do câncer. Ingestão de café, que já foi considerado um fator de risco, não é mais considerado como um fator contribuinte no desenvolvimento do câncer pancreático.

Patologia

O adenocarcinoma ductal e suas variantes contribuem com 80% a 90% de todas as neoplasias pancreáticas e com uma fração muito maior dos tumores malignos. Aproximadamente 70% das neoplasias ductais se originam na cabeça pancreática ou processo uncinado. Aparentemente, elas se apresentam como massas endurecidas, irregulares, que são amarelo-acinzentadas e, em geral, pobremente demarcadas. No momento do diagnóstico, elas costumam ser maiores do que 3 cm de diâmetro, e as metástases, tanto ganglionares quanto distantes, com frequência também estão presentes. Aquelas originados no corpo e na cauda do pâncreas são frequentemente maiores e mais suscetíveis de apresentar disseminação antes que sua presença se torne conhecida. Microscopicamente, o grau de diferenciação, o índice mitótico e a quantidade de muco podem ter uma variação considerável. Com frequência, eles são associados a uma reação estromal desmoplástica intensa e fibrose. Em muitos casos, um halo de pancreatite crônica circunda o tumor, presumidamente causado por uma obstrução induzida pelo tumor nos ductos vizinhos. Áreas de invasão vascular e linfática, dentro e ao redor do tumor, são comumente vistas. Além disso, o crescimento perineural do tumor é altamente característico desse câncer e pode contribuir para a propensão do câncer pancreático a se estender para dentro dos plexos neurais vizinhos, causando dor abdominal e dorsal.

Cânceres, como o carcinoma mucinoso não cístico (carcinoma coloide), carcinoma com células em anel de sinete, carcinoma adenoescamoso, carcinoma anaplásico, carcinoma de células gigantes e carcinoma sarcomatoide, são considerados como variantes do adenocarcinoma ductal e diferem primariamente em seus graus de diferenciação e sua aparência morfológica. Além do adenocarcinoma ductal, outros cânceres de pâncreas são conhecidos. Alguns desses cânceres representam previamente tumores benignos que sofreram transformação maligna. Por exemplo, o carcinoma *in situ* e o carcinoma invasivo podem se desenvolver em áreas de TMPI ou no interior de áreas de tumores císticos mucinosos. Outras formas de câncer de pâncreas incluem carcinomas de células acinares, que são mais comuns na quinta a sétima décadas de vida e na maioria das vezes se apresentam como grandes massas no corpo ou na cauda do pâncreas. O pancreatoblastoma é uma forma rara de câncer pancreático que geralmente se apresenta na criança pequena. Os cânceres não epiteliais de todos os tipos, incluindo leiomiossarcomas, lipossarcomas, plasmocitomas e linfomas, também podem se desenvolver no pâncreas; entretanto, esses tumores são muito raros. Linfomas pancreáticos, diagnosticados previamente à ressecção, têm como tratamento ideal a quimiorradioterapia.

Desenvolvimento e Biologia Molecular

Nos pacientes com câncer pancreático, têm sido observados três tipos de anormalidades genéticas: ativação de oncogenes promotores de crescimento, mutações que podem resultar na inativação de genes supressores de tumor e expressão excessiva de fatores de crescimento e/ou seus receptores.[45] Quase todos os cânceres pancreáticos e grande parte das lesões precursoras demonstram mutações no códon 12 do oncogene K-*ras*. Acredita-se que essa e outras mutações do K-*ras* são o evento mais precoce da tumorigênense do câncer pancreático. K-*ras* normalmente tem um papel-chave na regulação de muitos eventos celulares, incluindo o crescimento. Essa ativação é um evento trifosfato de guanosina (GTP)-dependente, finalizado pela hidrólise do GTP e dissociação do GDP. A mutação oncogênica principal do K-*ras* interfere no evento terminal e, como resultado, o K-*ras* torna-se permanentemente ativado e um sinal contínuo de crescimento é transmitido ao núcleo.

Mutações do gene supressor tumoral *p53* é o evento genético mais comum em todos os cânceres humanos, e é observado em 75% dos cânceres pancreáticos. O gene codifica uma fosfoproteína nuclear de 53-kD que tem um papel importante na regulação do ciclo celular, síntese de DNA e reparo, apoptose e diferenciação celular. Apesar de mutações do *p53* resultarem em perda da sua função, as mutações do *p53* isoladas não são suficientes para causar transformação maligna. Mutações resultantes em perda funcional de outros genes supressores de tumor, incluindo *p16*, *SMAD-4/DPC* e *DCC,* também são comumente observadas em cânceres pancreáticos. Outras deleções muito menos frequentes de genes de supressão tumoral que foram observadas em cânceres pancreáticos resultaram na perda do gene do retinoblastoma e no gene da polipose adenomatosa do cólon (*APC*). Também foi relatado que genes de reparo de erro de combinação do DNA sofrem mutação e são funcionalmente deletados em cânceres pancreáticos. Esses genes codificam enzimas que reparam alterações do DNA potencialmente patológicas que ocorrem durante a replicação do DNA.

Muitos fatores de crescimento são suprarregulados no câncer pancreático, ou por aumento da expressão de seus receptores ou por aumento nos seus ligantes relevantes. As alterações mais comumente observadas envolvem a família do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGF), que inclui o receptor de EGF (que responde ao EGF e ao fator transformador de crescimento-α) e os receptores HER2, HER3 e HER4. A expressão excessiva dos receptores de EGF e seus ligantes é associada a agressividade do tumor, maior potencial para metástase e um pior prognóstico. O aumento da expressão do HER2 é associado a maior diferenciação fenotípica. Outros sistemas de fator de crescimento implicados no desenvolvimento de câncer pancreático incluem aqueles do fator de crescimento do hepatócito e da transformação de crescimento do fator-β.

Atualmente, acredita-se que o câncer de pâncreas desenvolve-se de uma forma progressiva e silenciosa, como observado no câncer de cólon. Foram identificadas lesões ductais precursoras (Fig. 55-12) e uma progressão silenciosa para câncer invasivo e metástases foram relacionadas com a presença de múltiplas anormalidades genéticas acumuladas. As alterações mais precoces são as expressões excessivas do K-*ras* e *HER2/*neu. Alterações no *p16* são encontradas primariamente no *PanIN-2* e *PanIN-3*. *DPC4*, *BRCA2* e *p53* são inativados durante os estádios tardios de progressão do câncer e são encontrados quase exclusivamente em lesões invasivas.

Síndromes de Câncer Pancreático Hereditário

Observou-se que o câncer pancreático tem sua incidência aumentada em famílias com câncer colorretal hereditário não polipótico (HNPCC), com câncer de mama familiar (associada a mutações do *BRCA2*), com síndrome de Peutz-Jeghers, com ataxia-telangiectasia e naquelas com síndrome do melanoma múltiplo atípico familial (FAMMM). Pacientes portadores de pancreatite hereditária apresentam risco aumentado de desenvolver câncer pancreático. Isso é particularmente verdadeiro em pacientes com padrão de herança paterna que apresentam 75% de risco de desenvolver câncer pancreático.[46] Mesmo na ausência de uma dessas síndromes de câncer familiar ou pancreatite hereditária, indivíduos com história familiar de câncer pancreático, especialmente aqueles com dois ou mais parentes em primeiro grau afetados, apresentam risco aumentado de desenvolver câncer pancreático.

Sinais e Sintomas

Cânceres pancreáticos são tumores insidiosos que podem estar presentes por longos períodos e crescem excessivamente antes

de produzir sintomas. Os sintomas, uma vez que se desenvolvem, são determinados pela localização do tumor no pâncreas (Tabela 55-2). Aqueles na cabeça ou processo uncinado do pâncreas fazem sua presença conhecida por causar obstrução do ducto biliar, duodenal ou do ducto pancreático. Os sintomas incluem episódios inexplicados de pancreatite, icterícia indolor, náuseas, vômitos, esteatorreia e perda ponderal inexplicada. Com a posterior disseminação para todo o pâncreas, esses pacientes podem referir dor no andar superior do abdome ou no dorso, quando os plexos nervosos peripancreáticos são envolvidos, e ascite, quando se desenvolve carcinomatose peritoneal ou oclusão da veia porta. Tumores originados do colo, corpo ou cauda do pâncreas em geral não apresentam icterícia ou obstrução pilórica. Nesse caso, os sintomas podem estar limitados a perda ponderal inexplicada e dor abdominal superior vaga, até que o tumor tenha crescido bastante e disseminado-se pelo pâncreas. O início recente de diabetes melito é, às vezes, o primeiro sintoma de um câncer pancreático oculto. Estudos recentes têm sugerido que essa forma de diabetes pode ser mediada por um fator de liberação do tumor que ou inibe a liberação de insulina pelas ilhotas ou induz resistência periférica à insulina. Tromboflebite migratória inexplicada (síndrome de Trousseau) pode estar associada a malignidades pancreáticas e outros tipos. É, provavelmente, um fenômeno paraneoplásico que resulta de um estado de hipercoagulabilidade induzida pelo tumor.

Os achados ao exame físico de pacientes com câncer pancreático também são dependentes da localização, do tamanho e da extensão do tumor. Nódulos hepáticos indicativos de metástase podem ser encontrados. Depósitos metastáticos subumbilicais ("linfonodo da irmã Maria José"), do peritônio pélvico ("prateleira de Blumer") e linfadenopatia supraclavicular esquerda ("linfonodo de Virchow") indicam a presença de metástases a distância. Ascite maligna, causada por carcinomatose peritoneal, também pode estar presente. Com a oclusão venosa portal, esplênica ou mesentérica superior, a pressão venosa mesentérica pode estar aumentada e ocorrer circulação colateral, incluindo varizes gastroesofagianas e cabeça de medusa. A obstrução distal do ducto biliar comum frequentemente leva à obstrução biliar e distensão da vesícula. Então, uma vesícula palpável em paciente com icterícia indolor (isto é, sinal de Courvoisier) sugere a presença de neoplasia periampular.

Exames de Sangue

Muitos pacientes com lesões na cabeça do pâncreas têm níveis elevados de bilirrubinas e fosfatase alcalina, sugestivos de icterícia obstrutiva. Outros estudos laboratoriais de rotina costumam ser normais. Os dois marcadores tumorais para câncer pancreático mais usados são o CEA e os grupos sanguíneos de Lewis antígeno carboidrato CA 19-9. Ambos estão quase sempre elevados em pacientes com doença avançada, mas, infelizmente, os níveis circulantes desses marcadores tumorais são muitas vezes normais em pacientes com tumores em início e potencialmente curáveis. Dessa forma, o uso desses marcadores tumorais como rastreadores para pacientes com sintomas vagos ou em grupos de alto risco não foi comprovado ser útil na detecção de doença precoce. Com um ponto de corte com o valor de 37 U/mL, CA 19-9 foi relatado ter uma sensibilidade de 86% e uma especificidade de 87%.[47] CA 19-9 também pode estar elevado em pacientes com colangite e icterícia não causadas por câncer pancreático. Níveis extremamente elevados do CA 19-9 ou do CEA, em geral, indicam doença irressecável ou metastática.

Tabela 55-2 Sinais e Sintomas do Câncer Pancreático

FREQUENTE	INFREQUENTE
Câncer da Cabeça do Pâncreas	
Perda de peso (92%)	Náuseas (37%)
Dor (72%)	Fraqueza (35%)
Icterícia (82%)	Prurido (24%)
Urina escura (63%)	Vômitos (37%)
Fezes claras (62%)	
Anorexia (64%)	
Câncer do Corpo e Cauda do Pâncreas	
Perda de peso (100%)	Icterícia (7%)
Dor (87%)	Urina escura (5%)
Fraqueza (43%)	Fezes claras (6%)
Náuseas (45%)	Prudido (4%)
Anorexia (33%)	
Vômitos (37%)	

Estudos de Imagem

Para muitos pacientes, o estudo de imagem inicial é o exame ultrassonográfico transparietal. Ele pode revelar uma massa pancreática e indicar quando essa massa é sólida ou cística. Também pode ajudar no diagnóstico de pacientes ictéricos, revelando a presença de dilatação ductal extra-hepática, na ausência de cálculos biliares demonstráveis. O ultrassom transparietal, independente dos seus achados, é usualmente seguido pela TC helicoidal com contraste, realizada com a infusão intravenosa de material de contraste. Imagens por tempo são obtidas para permitir a visualização do pâncreas durante a fase arterial, a fase parenquimatosa e, finalmente, a fase venosa da perfusão de contraste. O câncer pancreático aparece na maioria das vezes como uma massa hipodensa com limites pobremente demarcados. Pode apresentar um centro hipodenso, indicando necrose central ou alteração cística, e o ducto pancreático à esquerda da lesão pode estar dilatado. Quando realizada e interpretada por radiologistas experientes, a TC tem uma especificidade para diagnóstico de tumores pancreáticos de 95%, ou mais. Sua sensibilidade depende do tamanho do tumor, excedendo 95% para tumores maiores que 2 cm de diâmetro. Grande parte, se não toda, da informação provida pela TC também pode ser obtida com MRI de alta qualidade. Apesar da sensibilidade e especificidade da MRI ser equivalente à da TC, a TC é rotineiramente mais empregada, talvez porque é mais barata, mais amistosa ao usuário e mais facilmente interpretada por clínicos. A tomografia por emissão de pósitrons (PET) pode ser valiosa no diagnóstico de tumores pancreáticos pequenos que escapam da detecção da TC ou MRI, mas a sensibilidade e a especificidade do rastreamento PET ainda estão por ser estabelecidas.

A CPRE pode ser particularmente útil na avaliação de pacientes com icterícia obstrutiva, na ausência de uma massa detectável a TC ou MRI. Ela pode identificar cálculos ou outra causa não maligna de icterícia obstrutiva, definir a localização da obstrução do ducto biliar, identificar lesões ampulares ou periampulares e estabelecer o diagnóstico de TMPI, se é visto muco sendo expulso através de uma abertura papilar em boca-de-peixe. O achado de um ducto biliar e pancreático duplo por estenose (isto é, sinal do duplo ducto) na CPRE é altamente sugestivo de um câncer de cabeça de pâncreas (Fig. 55-13), mas processos benignos também podem produzir o sinal do duplo ducto. O papel da CPRE no tratamento de pacientes com uma massa na TC é mais controverso. Muitos cirurgiões (inclusive eu) iriam argumentar que a CPRE não é útil, visto que uma lesão maligna não pode ser completamente removida por esse método. Além do mais, a ressecção é indicada, independente dos achados na CPRE.

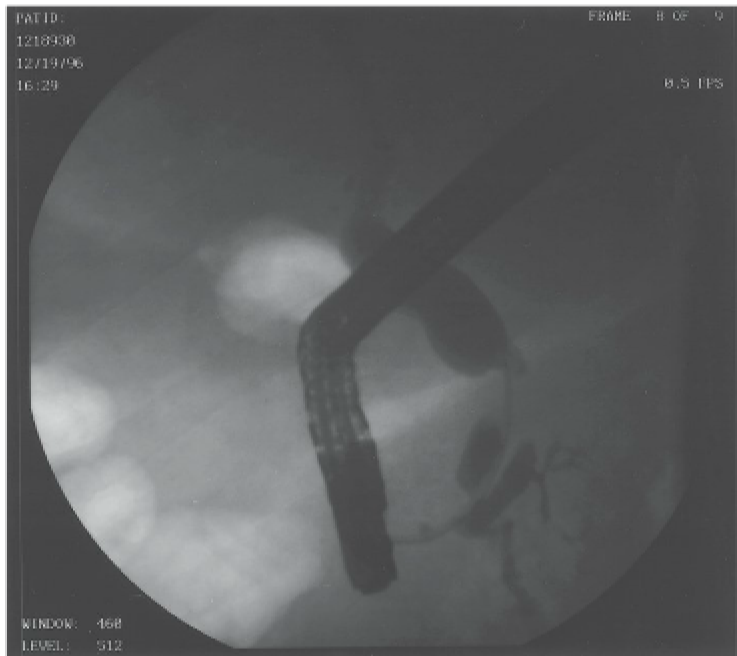


Figura 55-13 **Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica mostrando o sinal do duplo ducto. Um *stent* atravessa o estreitamento do ducto biliar. Note a proximidade dos estreitamentos dos ductos biliar e pancreático em um paciente com adenocarcinoma da cabeça do pâncreas.**

Tabela 55-3 **American Joint Committee on Cancer: Sistema TNM para Estadiamento do Câncer Pancreático**

ESTÁDIO	*STATUS* T	*STATUS* N	*STATUS* M
Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio IA	T1	N0	M0
Estádio IB	T2	N0	M0
Estádio IIA	T3	N0	M0
Estádio IIB	T1 T2 T3	N1 N1 N1	M0 M0 M0
Estádio III	T4	Qualquer N	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Adaptada de AJCC. Cancer Staging Handbook, 6th ed. New York, Springer, 2002, pp 179-188.

O Papel da Biopsia

A biopsia para confirmar a presença e identificar o tipo do câncer é usualmente requerida antes da terapia quimiorradioterápica de tumores pancreáticos irressecáveis, ou tratamento neoadjuvante de tumores ressecáveis. A biopsia percutânea, realizada por TC ou por ultrassom guiado, ou biopsia transduodenal, realizada por ultrassom endoscópico, é rotineiramente empregada nessas situações. Entretanto, considerável controvérsia cerca a questão, se todos os pacientes com tumores potencialmente ressecáveis deveriam ser submetidos à biopsia pré-operatória. Essa biopsia pode produzir resultados falso-negativos, e pelo menos teoricamente a biopsia transcutânea promoveria disseminação intraperitoneal do tumor. Realizando a biopsia com abordagem via transduodenal iria eliminar o conceito de disseminação do tumor, mas, mesmo com essa abordagem, uma biopsia positiva confirma a decisão pela ressecção e uma biopsia negativa é inconclusiva. Por essas razões, muitos cirurgiões não recomendariam a biopsia pré-operatória de rotina para confirmação do diagnóstico no tratamento de pacientes com lesões potencialmente ressecáveis. Entretanto, se for seguida essa política de não realizar biopsia pré-operatória, em 5% a 10% de pacientes submetidos à ressecção por suspeita de câncer serão encontradas lesões benignas.

Estadiamento do Câncer Pancreático

O sistema de estadiamento do American Joint Committee on Cancer (AJCC) é comumente usado para estadiar o câncer pancreático (Tabela 55-3). Esse sistema usa a classificação TNM para definir a extensão *t*umoral, mestástases *l*infonodais e *me*tástases a distância.[48] Tis, que denota câncer *in situ*, corresponde a PanIN-3, que é a lesão precursora mais avançada do câncer ductal (Fig. 55-12). Tumores T1 e T2 são confinados ao pâncreas, com menos de 2 cm ou maiores que 2 cm no diâmetro, respectivamente. Tumores T3 e T4 estendem-se além do pâncreas. Lesões T3 são consideradas potencialmente ressecáveis, por não envolver o tronco celíaco ou a artéria mesentérica superior. Podem envolver a veia mesentérica superior/porta e a ressecção do tumor pode demandar ressecção venosa e reconstrução. A sobrevida a longo prazo de pacientes submetidos a grande ressecção venosa é baixa, e não é claro se esses pacientes se beneficiam dessa ressecção. Lesões T4 são consideradas irressecáveis, porque comprometem artérias peripancreáticas críticas. Lesões N1 apresentam linfonodos regionais positivos, e lesões M1 apresentam metástases a distância, enquanto lesões N0 e M0 carecem desses achados. Metástases a distância são comuns, e muitas vezes são localizadas no fígado, pulmão ou em superfícies peritoneais do abdome.

Os cânceres em estádios 1 e 2 são passíveis de ressecção. Sinais de mau prognóstico incluem aneuploidia, tumores de grande tamanho (T2), presença de linfonodos regionais positivos (N1) e uma margem de ressecção pancreática ou retroperitonial incompleta. O último é o mais associado à sobrevida curta. Os cânceres em estádios 3 e 4 são considerados irressecáveis, ou devido à presença de metástases a distância (estádio 4) ou pelo comprometimento arterial importante (estádio 3). A sobrevida média para pacientes em estádio 3 varia de oito a 12 meses, enquanto para pacientes em estádio 4 é de apenas três a seis meses.

O estadiamento pré-operatório de cânceres pancreáticos é usualmente realizado usando-se uma ou mais técnicas de imagem-padrão, como TC, MRI ou ultrassonografia. A TC helicoidal de alta resolução, com imagem por fases para visualização do pâncreas e vasos peripancreáticos importantes, é o método mais utilizado para avaliar ressecabilidade tumoral. A formação de cápsula circunferencial, invasão, ou oclusão da veia porta/mesentérica superior e/ou artéria mesentérica superior é geralmente considerada como um sinal de irressecabilidade; entretanto, estritamente falando, a ressecção ainda é tecnicamente possível se apenas as estruturas venosas estão comprometidas. O revestimento parcial (*i.e.*, envolvimento de 30% a 60% da circunferência da veia) pode resultar na distorção da veia e na aparência em forma de lágrima mais do que uma estrutura arredondada. Na nossa experiência, isso é associado a uma baixa taxa de ressecabilidade.[49]

Outras alterações tomográficas sugestivas de irressecabilidade incluem extensão além da cápsula pancreática e para o retroperitônio, envolvimento de estruturas linfonodais ou neurais, localizadas ao redor da origem do tronco celíaco ou da artéria mesentérica superior, e extensão do tumor ao longo do ligamento hepatoduodenal. A MRI fornece informação que é similar à obtida pela TC, mas a combinação de MRI com TC

não parece fornecer informação adicional. Há recentes relatos que o ultrassom endoscópico pode fornecer informação para estadiamento que é superior à aquela obtida pela TC ou MRI,[50] uma vez que permite melhor visualização de estruturas linfonodais e determina a profundidade da invasão de tumores envolvendo a parede duodenal. Infelizmente, o ultrassom endoscópico é operador-dependente, e sua aplicabilidade no estadiamento pré-operatório é dependente do profissional disponível no local. Teoricamente, o rastreamento PET pode ser útil no estadiamento de cânceres pancreáticos por permitir a detecção de pequenas lesões metastáticas que escapam a detecção de técnicas de imagem seccional-padrão, mas a sensibilidade e a especificidade da PET, nesses casos, são desconhecidas.

O Papel do Estadiamento Laparoscópico

O papel do estadiamento laparoscópico no tratamento do câncer pancreático é controverso. Alguns propõem que 20% a 40% dos pacientes em estádios 1 ou 2 apresentam pequenas metástases em superfícies peritoniais não reconhecidas, como diafragma e fígado, e que essas metástases podem ser detectadas por laparoscopia, prevenindo, assim, a necessidade de laparotomia. A nossa experiência indica que, com técnicas de imagem modernas de alta qualidade, poucos pacientes com tumores da cabeça pancreática são julgados irressecáveis na operação apenas porque são encontradas metástases que seriam vistas por laparoscopia. Mais comumente, o comprometimento vascular é o achado operatório que impede a ressecção e, nesses pacientes, o benefício ainda pode ser obtido pela realização de derivação biliodigestiva e, possivelmente, gastroentérica. O argumento para laparoscopia preliminar seria mais válido no caso de pacientes com lesões de corpo ou cauda, porque, com lesões do lado esquerdo, não se desenvolveriam, provavelmente, icterícia obstrutiva nem obstrução ao esvaziamento gástrico, e, portanto, não há indicação para derivação cirúrgica nesses pacientes. Por essas razões, é minha prática realizar estadiamento laparoscópico para lesões potencialmente ressecáveis do corpo ou cauda. Para as lesões pancreáticas da cabeça que são consideradas ressecáveis por estadiamento pré-operatório de rotina, a laparoscopia não é indicada.

Operação de Ressecção para Tumores da Cabeça do Pâncreas e Tumores do Processo Uncinado

Tumores da cabeça, colo e processo uncinado do pâncreas contribuem para aproximadamente 70% dos tumores pancreáticos. Eles são geralmente ressecados por duodenopancreatectomia, com ou sem preservação do piloro, ou duodeno proximal (Fig. 55-9). Os dois procedimentos atingem taxas similares de sobrevida e morbidade. A operação com preservação do piloro é tecnicamente mais fácil e mais rápida, mas pode estar associada a uma alta incidência de retardo do esvaziamento gástrico. Ambas as técnicas podem ser realizadas através de incisões medianas, subcostal bilateral ou subcostal direita.

Após uma procura preliminar por metástases, ou outras razões para abortar a ressecção, a área retroperitoneal posterior à cabeça pancreática, o ligamento hepatoduodenal e a base do mesocólon transverso devem ser cuidadosamente examinados. O achado de comprometimento dos linfonodos peripancreáticos, mesmo ao longo da borda cefálica do pâncreas, perto da veia porta, não exclui a ressecção, embora seja de mau prognóstico. Um túnel (o "túnel do amor") deve ser desenvolvido posteriormente ao colo do pâncreas e anteriormente aos vasos viscerais subjacentes antes de concluir-se que a lesão pode ser ressecada. Uma vez julgada ressecável, passos irreversíveis podem ser tomados. A vesícula biliar é removida e o ducto biliar comum é seccionado acima do duodeno. O trato gastrointestinal proximal é seccionado no nível do antro gástrico (Whipple-padrão) ou na primeira porção do duodeno (Whipple com preservação pilórica). O jejuno proximal é seccionado e o colo do pâncreas é transeccionado. Finalmente, o processo uncinado do pâncreas é retirado do retroperitônio, ao longo da superfície lateral da artéria mesentérica superior e o espécime é removido. A reconstrução pode ser feita através de uma variedade de técnicas, mas a mais comum envolve uma pancreaticojejunostomia (terminoterminal ou terminolateral), uma hepaticojejunostomia terminolateral e até uma gastrojejunostomia terminolateral pré-cólica (Whipple-padrão) ou duodenojejunostomia (Whipple com preservação pilórica) (Fig. 55-9). Frequentemente, são posicionados drenos e uma sonda jejunal alimentar, a última antecipando a estase gástrica que pode ocorrer, e, por útimo, o abdome é fechado.

Muitos relatos, do Japão, têm sugerido a extensão do procedimento de Whipple incluindo uma linfadenectomia retroperitonial extensa e, em alguns casos, pancreatectomia total associada à possível maior ressecção venosa, que pode resultar em uma sobrevida maior a longo prazo. Esta, então chamada duodenopancreatectomia radical extendida, é frequentemente acompanhada de um retardo no retorno da função gastrointestinal e, ocasionalmente, de uma diarreia persistente e incapacitante. Um recente estudo prospectivo e randomizado norte-americano falhou em mostrar um ganho de sobrevida para essa operação radical, que é raramente realizada nos Estados Unidos.[51]

Complicações da Duodenopancreatectomia

Quando realizada por cirurgiões experientes em centros de grande volume, a mortalidade operatória é de 2% a 4%. Deiscências anastomóticas, abscessos intra-abdominais e esvaziamento gástrico retardado contribuem com a maior parte das complicações perioperatórias após duodenopancreatectomia. Deiscência da anastomose pancreática, resultando em uma fístula pancreática, ocorre em 15% a 20% dos pacientes. Com drenagem adequada, essas fístulas geralmente curam em algumas semanas. Alguns cirurgiões referem que a administração de um análogo da somatostatina a pacientes duodenopancreatectomizados por câncer poderia reduzir a incidência e/ou a duração da fístula pancreática, mas um ensaio randomizado recente abordando esse assunto concluiu que a administração profilática de um análogo da somatostatina nesse cenário não é benéfica. Fístulas biliares são muito menos comuns que as fístulas pancreáticas após duodenopancreatectomias, mas geralmente também cicatrizam espontaneamente, com drenagem adequada. O esvaziamento gástrico retardado ocorre em 15% a 40% dos pacientes e quase sempre se resolve com o tempo. Sua ocorrência é imprevisível e pode persistir por várias semanas, ou mesmo meses. A razão do esvaziamento gástrico retardado não está clara. Alguns sugerem que isso é o resultado da remoção de células do duodeno que secretam o hormônio pró-cinético motilina. A eritromicina, que possui uma estrutura assemelhante à da motilina, age como um agonista dos receptores da motilina, e tem sido usada para tratar esses pacientes. Foi relatado sucesso com o uso dessa abordagem, mas a minha experiência com esse uso da eritromicina tem sido desapontadora.

O pâncreas endócrino possui considerável reserva funcional e, por essa razão, muitos pacientes não desenvolvem diabetes após ressecção da cabeça pancreática. De fato, alguns pacientes com diabetes induzido por tumor podem apresentar resolução do seu diabetes após a ressecção. Em contraste, a má-absorção pancreática e esteatorreia são problemas relativamente comuns a longo prazo. Eles podem refletir insuficiência secretória exócrina, uma obstrução da anastomose pancreaticojejunal, e mistura pós-operatória pobre das enzimas secretadas com o alimento. Apesar de angustiantes, má-absorção pós-operatória

e esteatorreia são raramente incapacitantes, mas requerem administração exógena de enzimas pancreáticas.

Resultados da Duodenopancreatectomia para Câncer Pancreático

A sobrevida a longo prazo, quando a operação é realizada para adenocarcinoma ductal, não é frequente. Taxas de sobrevida de cinco anos de 15% a 20% têm sido relatadas em alguns centros, mas taxas de 10% a 15% são mais comuns, e muitos desses pacientes que sobrevivem por cinco anos sucumbem nos cinco anos subsequentes. Inúmeros fatores afetam a taxa de sobrevida. Talvez a maior influência é a presença ou ausência do tumor nas margens de ressecção. Margens negativas, em um estudo, foram associadas a uma sobrevida de cinco anos de 26%, enquanto margens positivas foram associadas a uma sobrevida de cinco anos de 8%. A extensão da ressecção para uma pancreatectomia total ou para incluir ressecção mais radical dos linfonodos retroperitoneais não parece aumentar a sobrevida a longo prazo. Outros fatores que alteram a sobrevida a longo prazo incluem o diâmetro do tumor, conteúdo de diploidia/aneuploidia do DNA e o *status* dos linfonodos. A sobrevida de cinco anos dos pacientes com linfonodos positivos, em uma série, foi relatada ser de 14%, enquanto a sobrevida de cinco anos dos pacientes com linfonodos negativos foi de 36%.

Operações de Ressecção para Tumores Pancreáticos de Corpo e Cauda

A maioria dos cânceres de corpo e cauda já causaram metástases em sítios distantes ou se estenderam localmente para envolver linfonodos, nervos e vasos importantes no momento do diagnóstico. O envolvimento/oclusão da veia esplênica não é incomum e, por si só, não é um sinal de irressecabilidade. Por outro lado, o comprometimento da confluência da veia esplência/mesentérica superior em geral impossibilita a ressecção. A ressecção envolve uma pancreatectomia distal, com ou sem esplenectomia concomitante. A esplenectomia deve ser realizada em tumores malignos, mas a preservação esplênica não é contraindicada quando tumores benignos estão sendo removidos. Após a busca por metástase por todo o abdome, a operação começa pela secção do omento gastrocólico, vasos gástricos curtos e reflexões peritoneais ao redor do corpo e cauda do pâncreas para retirar do retroperitônio o baço e a cauda pancreática. A artéria e veia esplênica, nessa ordem, são ligadas e o pâncreas é seccionado, à direita do tumor, deixando uma margem livre. A margem de ressecção pode ser fechada com grampeadores, ou imbricada com suturas. Idealmente, o ducto seccionado deve ser ligado separadamente.

As complicações da pancreatectomia distal incluem abscesso subfrênico, que pode ocorrer em 5% a 10% dos pacientes, e deiscência do ducto pancreático, que foi relatada em mais de 20% dos pacientes. Ambas as complicações podem ser tratadas não cirurgicamente por drenagem percutânea e a reoperação raramente é necessária. A deiscência do ducto pancreático usualmente resulta na formação de coleção fluida que se assemelha a um pseudocisto e que, após a drenagem, pode se tornar uma fístula pancreaticocutânea. Alguns cirurgiões advogam a administração profilática de um análogo da somatostatina, para reduzir a incidência ou duração da fístula após pancreatectomia distal, mas não há dados que apoiem essa prática. A administração de somatostatina frequentemente reduz o débito dessas fístulas pancreáticas, mas não parece alterar o tempo de seu fechamento.

Apenas 10% dos cânceres envolvendo a cauda ou o corpo do pâncreas são ressecáveis na época do diagnóstico. A sobrevida de cinco anos dos pacientes que são considerados ressecáveis (8% a 14%) é um pouco menor do que aquela de pacientes com cânceres ressecáveis da cabeça do pâncreas. Fatores que afetam a sobrevida a longo prazo são similares àqueles com tumor da cabeça do pâncreas.

Tratamento Paliativo Não Cirúrgico para Câncer Pancreático

Estabelecendo o diagnóstico e aliviando os sintomas de icterícia, obstrução ao esvaziamento gástrico e a dor são os objetivos do tratamento paliativo não cirúrgico. O diagnóstico patológico pode ser feito usualmente por punção aspirativa percutânea por agulha fina do tumor ou das metástases. A punção com agulha fina transduodenal do tumor, guiada por ultrassom endoscópico, e a citologia do ducto, obtida por escovado, são alternativas, mas menos frequentemente obtêm sucesso para estabelecer o diagnóstico. A descompressão do trato biliar obstruído pode ser conseguida usando-se o endoscópio, ou por meio de abordagem trans-hepática percutânea. A primeira mostrou, em ensaios randomizados, conseguir melhores resultados com menos complicações associadas. No momento da CPRE, é posicionada uma prótese transpapilar através do segmento obstruído do ducto biliar.

Podem ser usados tanto próteses plásticas quanto metálicas, mas as próteses metálicas trazem um alívio da icterícia mais completo e mais duradouro. As próteses plásticas podem ser obstruídas pelo tumor, ou detritos, e, como resultado, devem ser trocadas a cada dois ou três meses. A abordagem percutânea trans-hepática para a descompressão ductal é usualmente reservada para pacientes nos quais, devido a razões técnicas, uma prótese não pode ser posicionada por endoscopia. Os tumores pancreáticos podem se estender, crescendo para o interior do duodeno, obstruindo e impedindo o esvaziamento gástrico. Isso ocorre comumente na segunda porção do duodeno em pacientes com tumores da cabeça do pâncreas. Tumores do corpo do pâncreas podem invadir a terceira ou a quarta porção do duodeno, também causando obstrução. Recentes relatos indicam que muitos desses pacientes podem ser submetidos a paliação por posicionamento endoscópico de próteses metálicas endoluminais expansíveis no interior do duodeno.[52] Para lesões que não são acessíveis para próteses, a gastrojejunostomia pode ser necessária. A dor, que é um sintoma comum do câncer pancreático, é usualmente causada por invasão tumoral do plexo neural peripancreático. Muitos pacientes podem ser adequadamente tratados com analgésicos administrados por via oral ou transdérmica. Medicações narcóticas podem ser necessárias. Quando essa conduta falha, o bloqueio percutâneo do plexo celíaco, guiado por TC ou por ultrassom endoscópico, pode ser útil.

Tratamento Paliativo Cirúrgico do Câncer Pancreático

Muitos dos sintomas experimentados por pacientes com câncer pancreático irressecável podem ser aliviados por métodos não cirúrgicos. A paliação cirúrgica é, na maior parte, empregada para pacientes que estão sendo submetidos a laparotomia por doença antecipadamente ressecável, e que descobriu-se serem irressecáveis durante a operação. Nessa situação, a descompressão do trato biliar pode ser conseguida com a criação de uma colecistojejunostomia ou de uma coledocojejunostomia. A primeira é mais apropriada para pacientes com ductos não dilatados, nos quais a junção ducto cístico/ducto biliar comum é distante do tumor pancreático. A coledocojejunostomia, por outro lado, deve ser realizada quando o tumor está adjacente ou está localizado nessa junção ducto cístico/ducto biliar

comum e o ducto biliar está dilatado. Ou uma alça ou um segmento de jejuno em Y de Roux podem ser usados com resultados similares.

A obstrução duodenal pode ser tratada com a criação de gastrojejunostomia laterolateral, na qual uma alça jejunal pré-cólica é anastomosada à parede posterior do antro gástrico. A obstrução duodenal, mesmo nos cânceres pancreáticos avançados, ocorre em menos de 25% dos pacientes e, portanto, existe considerável controvérsia sobre a realização de uma gastrojejunostomia profilática, antes do desenvolvimento da obstrução ao esvaziamento gástrico. Esse assunto é mais complicado pelo fato que uma gastrojejunostomia pode causar esvaziamento gástrico retardado e resultar em sintomas idênticos àqueles que ocorrem em pacientes com obstrução duodenal. É minha prática proceder a uma gastrojejunostomia seletivamente (*i.e.*, para pacientes cujo tumor é localmente avançado, mas sem metástases a distância [lesões estádio 3]) desde que eles tenham uma expectativa de vida de oito a 12 meses. Eu não procedo a gastrojejunostomias profiláticas para pacientes com metástases a distância (lesões estádio 4) visto que sua expectativa de vida é apenas de três a seis meses e eles estão menos propensos a desenvolver obstrução duodenal antes da morte. A paliação da dor pode ser alcançada, intraoperatoriamente, pela injeção de álcool no plexo celíaco, e alguns cirurgiões, rotineiramente, praticam o bloqueio do plexo celíaco no momento da paliação cirúrgica. Isso é usualmente realizado pela injeção de 15 a 20 mL de etanol a 50% dentro do plexo celíaco de cada lado da aorta e, em um estudo prospectivo e randomizado, esse tratamento reduziu a dor pós-operatória e a necessidade de analgésicos no pós-operatório em pacientes com cânceres pancreáticos irressecáveis. Entretanto, muitos pacientes com câncer pancreático irressecável podem ser satisfatoriamente tratados sem ou com mínima quantidade de analgésicos narcóticos e, quando ocorre dor mais forte, têm sido obtidos resultados similares àqueles alcançados com a esplancnicectomia química intraoperatória com a abordagem percutânea. Por essas razões, muitos cirurgiões não realizam rotineiramente bloqueio intraoperatório do plexo celíaco.

Terapia Quimiorradioterápica

Muitos protocolos diferentes têm sido descritos para tratamento quimiorradioterápico para câncer pancreático recorrente ou irressecável. O conteúdo da literatura sobre esse tema é muito extenso e além do enfoque desta revisão. Na maior parte, os melhores resultados têm sido obtidos com o uso de radioterapia combinada com 5-fluorouracil ou gencitabina. Pacientes submetidos a ressecção podem se beneficiar de quimiorradioterapia adjuvante. Relatos do Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) frequentemente apresentados sugeriram que a combinação de 5-fluorouracil com radioterapia pode aumentar a taxa de sobrevida de dois anos de 18% para 43% para pacientes com margens de ressecção livres de doença.[53] Essa abordagem, apesar de baseada na experiência de um grupo muito pequeno de pacientes, tem sido geralmente aceita e amplamente empregada.

Recentemente, o European Study Group for Pancreatic Cancer (ESPAC) relatou uma experiência diferente.[54] Eles conduziram um estudo amplo avaliando a quimioterapia adjuvante (5-fluorouracil), radioterapia, ambas ou nenhuma. Foi observado um benefício de sobrevida naqueles submetidos à quimioterapia, mas não naqueles submetidos ou à radioterapia isoladamente ou combinada com quimioterapia. A radioterapia intraoperatória, como tratamento adjuvante, foi avaliada, mas não foi observado benefício. A quimiorradioterapia neoadjuvante foi também utilizada em pacientes considerados com lesões ressecáveis, mas não há bons estudos prospectivos randomizados. Alguns referem que mais de 15% dos pacientes selecionados com lesões localmente avançadas consideradas irressecáveis podem se tornar ressecáveis com a administração de quimiorradioterapia agressiva. Apesar de os espécimes ressecados nesses casos conterem relativamente pouco tumor viável, os benefícios atingidos a longo prazo com a ressecção desses tumores avançados ainda são desconhecidos.

TRAUMAS PANCREÁTICO E PANCREATICODUODENAL

Cerca de 3% a 12% dos pacientes com trauma abdominal grave apresentam lesão pancreática. Em média, esses pacientes mostram 3,5 outros órgãos lesados e a lesão pancreática isolada é incomum. Aproximadamente dois terços das lesões pancreáticas são resultado de trauma penetrante, e o terço restante é devido a trauma contuso. O trauma abdominal contuso pode causar dano, que varia de contusão leve a lesão grave. Classicamente, a lesão contusa é o resultado de trauma abdominal superior na linha média, ocasionada por objetos diversos, como cintos de segurança automobilísticos e guidões de bicicleta. Nesses casos, o colo e o corpo do pâncreas podem ser lesados na sua passagem sobre a coluna vertebral. A taxa de mortalidade para trauma pancreático é diretamente relacionada com a natureza do traumatismo. Assim, a taxa de mortalidade associada a trauma contuso é de 17% a 19%, enquanto, com ferimentos por arma branca, é de 3% a 5%, com ferimentos por armas de fogo, de 15% a 22%, e, com ferimentos por espingarda, de 46% a 56%.

Diagnóstico

Níveis de amilase sérica estão elevados em muitos pacientes com trauma pancreático significativo, mas também aumentam em mais de 90% dos pacientes com trauma abdominal sem grave lesão pancreática. Portanto, a dosagem da amilase no momento da admissão no hospital não é útil na identificação daqueles com lesão pancreática. Por outro lado, um aumento progressivo na atividade da amilase sérica é um indicador mais específico de lesão pancreática. A TC com contraste, cujo uso está aumentando como teste de triagem para pacientes com trauma abdominal importante, é o método não invasivo mais útil na avaliação de pacientes com lesão pancreática suspeita, mas mesmo exames por TC de alta qualidade podem ter falso-negativos ou falso-positivos. Alterações sugestivas de lesão pancreática incluem a presença de coleções fluidas peripancreáticas, aumento focal ou difuso da glândula, ruptura parenquimatosa e áreas de parênquima sem contraste. Frequentemente, são necessários exames tomográficos seriados porque as alterações sugestivas de lesão pancreática podem não estar presentes em exames realizados logo após o trauma.

O tratamento de lesões pancreáticas depende da presença de ruptura do ducto pancreático, lesão associada de vasos principais e/ou significativa lesão aos órgãos peripancreáticos, especialmente o duodeno. Lesões vascular e duodenal podem ser avaliadas no momento da laparotomia, mas a integridade do ducto pancreático pode ser difícil de determinar durante a operação, a menos que o pâncreas esteja transfixado ou seja observado suco pancreático extravasando da região do ducto. Na ausência desses achados, a pancreatografia é necessária para localizar ou excluir a lesão ductal. Pode ser realizada pancreatografia intraoperatória transduodenal, após duodenotomia, ou pela extremidade aberta do ducto, após ressecção da cauda pancreática. Ambas essas abordagens são difíceis e perigosas, porque, se houver deiscência da linha de sutura, podem resultar em fístula duodenal ou pancreática. Portanto,

se o paciente está estável, e suspeita-se de lesão, o cirurgião deve considerar a CPRE pré-operatória para determinar se o ducto está intacto ou não. A CPRE pode ter uma função mais importante na avaliação de pacientes tratados com laparotomia exploradora postergada após trauma abdominal, porque, nesse caso, a identificação do local e extensão da lesão ajuda a planejar o procedimento definitivo.

Tratamento

A Pancreas Organ Injury Scale,[55] desenvolvida pela American Association for the Surgery of Trauma, pode ser utilizada para graduar lesão pancreática (Quadro 55-6). O tratamento de lesões pancreáticas é determinado pelo sítio e grau da lesão. As de grau I, devidas a pequenas contusões ou lacerações da glândula, na ausência de lesão ductal, devem ser tratadas com conduta expectante. A drenagem, usualmente, não é necessária. Por outro lado, lesões grau II, contusões maiores ou laceração da glândula sem lesão ductal, são tradicionalmente tratadas por desbridamento, hemostasia adequada e posicionamento de drenos de sucção.

Alguns cirurgiões defendem o reparo da cápsula rota e o posicionamento de um tampão omental em áreas de parênquima desvitalizado. A transecção do colo, corpo ou cauda do pâncreas, ou lesão parenquimatosa nessas áreas, acompanhada de lesão ductal, é considerada uma lesão grau III. O fator crítico dessas lesões é a violação do ducto pancreático principal. A CPRE pré-operatória, em pacientes estáveis, pode identificar a presença e a localização da lesão ductal em alguns pacientes, mas, como alguns pacientes não estão estáveis o suficiente para serem submetidos a CPRE pré-operatória, o estado do ducto é incerto no momento da operação. Ocasionalmente, em tais pacientes, o achado intraoperatório de uma glândula transeccionada, necrose gordurosa e/ou extravasamento de fluido claro da região do ducto estabelece a presença de uma lesão ductal. O tratamento das lesões grau III envolve a ressecção do pâncreas à esquerda da lesão e esplenectomia. Devido ao receio da devastadora sepse pós-esplenectomia, a preservação esplênica deve ser considerada para crianças com lesões grau III. Quando a localização da lesão é à direita do colo pancreático, o cirurgião deve considerar o desbridamento do sítio da lesão e conservar, mais do que ressecar, o corpo e a cauda não lesados através da anastomose deles a uma alça jejunal em Y de Roux.

Quadro 55-6 Graduação e Tratamento das Lesões Traumáticas do Pâncreas

Grau I: Contusão menor ou laceração sem lesão ductal
Tratamento: Apenas observação
Grau II: Contusão maior ou laceração sem lesão ductal
Tratamento: Desbridamento, drenagem, posssível reparo
Grau III: Transecção distal ou laceração com lesão ductal
Tratamento: Ressecção distal, possível drenagem em Y de Roux
Grau IV: Transecção proximal ou lesão envolvendo a ampola
ou
Grau V: Ruptura maciça da cabeça do pâncreas
Tratamento: Controle de dano, hemostasia e drenagem; ressecção e possível drenagem em Y-de-Roux; descompressão com triplo tubo; diverticulização duodenal; duodenopancreatectomia

Adaptado de Moore EE, Cogbill TH, Malangoni MA, et al: Organ injury scaling. II. Pancreas, duodenum, small bowel, colon, and rectum. J Trauma 30:1427-1429, 1990.

Lesões graus IV e V representam o maior desafio cirúrgico porque envolvem a cabeça do pâncreas e, além disso, geralmente, também envolvem o duodeno adjacente e/ou a papila de Vater. Devido à sua localização, as lesões graus IV e V são as únicas que envolvem estruturas vasculares adjacentes importantes. O objetivo inicial no tratamento desses pacientes com múltiplas lesões é obter hemostasia, minimizando a contaminação pelo reparo das lesões intestinais e reparando lesões associadas. Em pacientes instáveis ou naqueles com lesões associadas importantes, essa abordagem de "controle dos danos" pode ser tudo a ser realizado na operação inicial, e o reparo definitivo pode ser postergado até que as condições do paciente tenham melhorado. Por outro lado, alguns pacientes podem requerer uma duodenopancreatectomia de emergência como procedimento inicial, se eles apresentarem hemorragia incontrolável da cabeça do pâncreas, lesão de vasos importantes adjacentes que só podem ser controladas pela remoção da cabeça do pâncreas ou desvitalização do arco duodenal e cabeça pancreática.

Outras opções menores que a ressecção radical, entretanto, designadas a desviar as secreções gástrica, pancreática e biliar para fora do duodeno, devem ser consideradas para o tratamento das lesões graus IV e V. Estas incluem diverticularização duodenal, exclusão pilórica/gastrojejunostomia e descompressão tripla com tubos. A diverticularização duodenal é acompanhada da realização de uma antrectomia e gastrojejunostomia para desviar a secreção gástrica, coledocostomia para desviar a bile, duodenostomia por sonda para descompressão do duodeno, sutura para reparo de qualquer lesão duodenal e drenagem extensa periduodenal e peripancreática. A exclusão pilórica com gastrojejunostomia (Fig. 55-14) é um método simples que protege o duodeno lesado e não altera a função permanentemente.[56] Através de uma gastrotomia, o piloro é fechado com uma sutura em bolsa e é realizada uma gastrojejunostomia pré-cólica no local da gastrotomia. Assim como com a diverticularização, as lesões duodenais devem cicatrizar e a área deve ser extensamente desbridada. O uso de um fio de absorção retardada para o fechamento pilórico resulta em um desvio das secreções gástricas do duodeno, por aproximadamente duas a três semanas, mas, após 21 dias (*i.e.*, absorção do fio da sutura),

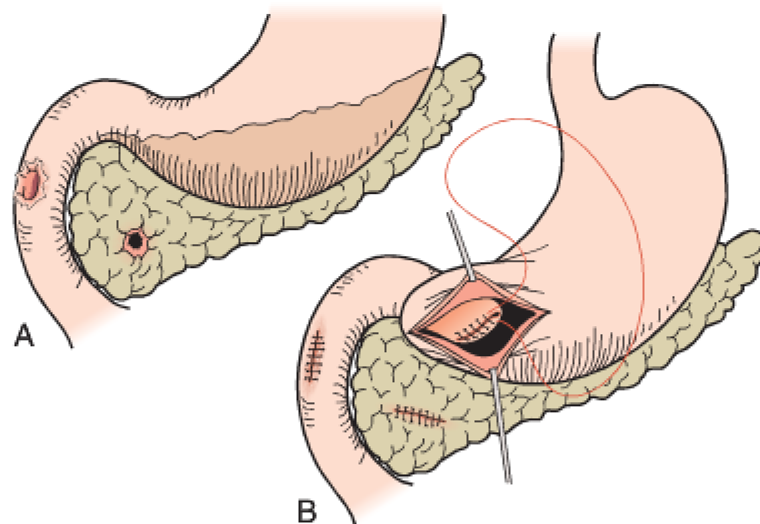


Figura 55-14 Exclusão pilórica com gastrojejunostomia. **A** e **B**, Após reparo da lesão duodenal, desbridamento da área de lesão pancreática, e obtendo uma hemostasia adequada, uma gastrotomia é realizada, e o piloro é fechado com fio reabsorvível tardiamente. Uma gastrojejunostomia é realizada e a área da lesão é amplamente drenada. (© 1978 Baylor College of Medicine.)

mais de 90% dos pacientes já possuem um piloro aberto e funcionante. A descompressão tripla com tubos envolve o posicionamento de uma sonda de gastrostomia para drenagem do estômago, drenagem do duodeno via um tubo passado retrogradamente através de uma jejunostomia e a passagem anterógrada de uma sonda de jejunostomia para nutrição enteral. A rapidez e a facilidade desse procedimento fazem com que ele seja uma escolha atrativa, mas o deslocamento subsequente da sonda duodenal e/ou desvio inadequado promovido pela gastrostomia podem limitar sua efetividade.

Complicações Tardias

A maior complicação tardia das lesões pancreáticas graves envolve o desenvolvimento de pseudocistos estéreis ou infectados, ou outras coleções fluidas e de uma estenose do ducto pancreático no sítio de uma lesão ductal ou transsecção. Classicamente a estenose ductal se desenvolve na porção do pâncreas que se localiza sobre a coluna vertebral. Em muitos pacientes, a lesão inicial pode não ser detectada e mesmo o trauma por si só pode ser esquecido até que o paciente retorne após meses ou anos com episódios recorrentes de pancreatite crônica obstrutiva envolvendo a cauda, mas poupando a cabeça pancreática. O tratamento é a pancreatectomia distal.

Referências Selecionadas

Bradley EL III: A clinically based classification system for acute pancreatitis: Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis. Atlanta, GA, September 11-13,1992. Arch Surg 128:586-590, 1993.

Resumo de uma conferência que traça as definições dos termos mais usados para descrever as complicações da pancreatite.

Burch JM, Moore EE: Duodenal and pancreatic trauma. In Taylor MB, Gollan JL, Steer ML, Wolfe MM (eds): Gastrointestinal Emergencies. Baltimore, Williams & Wilkins, 1997, pp 995-1001.

Uma revisão recente do tratamento cirúrgico dos traumatismos pancreáticos e duodenais.

Case RM: Pancreatic exocrine secretion mechanisms and control. In Beger HG, Warshaw AW, Buchler MW, et al (eds): The Pancreas. Oxford, Blackwell Science, 1998, pp 63-100.

Um resumo atualizado dos conceitos atuais a respeito da fisiologia da secreção pancreática exócrina.

Chey WY, Chang TM: Neural hormonal regulation of exocrine pancreatic secretion. Pancreatology 1:320-335, 2001.

Uma revisão atualizada da fisiologia do pâncreas exócrino.

Hruban RH, Adsay NV, Albores-Saavedra J, et al: Pancreatic intraepithelial neoplasia: A new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. Am J Surg Pathol 25:579-586, 2001.

Uma descrição detalhada dos critérios usados para definir lesões precursoras do câncer distal no pâncreas.

Keith RG: Surgical managemente of chronic pancreatitis. Word J Surg 27: 1171-1274, 2003

Um ensaio da World Journal of Surgery que resume o tratamento cirúrgico atual de pancreatite crônica e suas complicações.

Kloppel G, Kosmahl M: Cystic lesions and neoplasms of the pancreas: The features are becoming clearer. Pancreatology 1:648-655, 2001.

Uma revisão das lesões pancreáticas exócrinas que se foca na sua patologia e suas características de crescimento.

Opie EL: The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. Bull Johns Hopkins Hosp 12:182-192, 1901.

O clássico ensaio de Opie que originou a teoria do canal comum como uma explicação para pancreatite biliar.

Skandalakis LJ, Rowe JS Jr, Gray SW, et al: Surgical embryology and anatomy of the pancreas. Surg Clin North Am 73:661-697, 1993.

Uma visão geral da compreensão da embriologia e anatomia que enfoca publicações relevantes para a doença pancreática e cirurgia pancreática.

Steer ML: The early intra-acinar cell events which occur during acute pancreatitis: The Frank Brooks Memorial Lecture. Pancreas 17:31-37,1998.

Um resumo de recentes dados experimentais definindo os eventos precoces que ocorrem no interior da células acinares pancreáticas e que posteriormente levam à pancreatite.

Steer ML, Waxman I, Freedman S: Chronic pancreatitis. N Engl J Med 332:1482-1490, 1995.

Uma revisão de conceitos atuais com relação à fisiopatologia, ao diagnóstico e ao tratamento da pancreatite crônica.

Whipple AO, Parsons WB, Mullens CR: Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. Ann Surg 102:763-769, 1935.

A primeira bem-sucedida duodenopancreatectomia radical em dois estádios para tratamento do carcinoma periampular.

Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al: Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma. II. Randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. Ann Surg 236:355-368, 2002.

Estudos prospectivos randomizados da ressecção à Whipple convencional *versus* ressecção à Whipple estendida não mostrando benefícios para o procedimento mais radical.

Referências

1. Steer ML: Pancreas divisum and pancreatitis: Implications and rationale for treatment. In Beger HG, Buchler M, Ditschuneit H, Malfertheiner P (eds): Chronic Pancreatitis. New York, Springer-Verlag, 1990, pp 245-252.
2. Palade G: Intracellular aspects of the process of protein secretion. Science 189:347-358, 1975.
3. Kornfeld S: Trafficking of lysosomal enzymes in normal and disease states. J Clin Invest 77:1-6, 1986.
4. Owyang C, Logsdon CD: New insights into neurohu- moral regulation of pancreatic secretion. Gastroenterology 127:957-964, 2004.
5. Case RM, Argent BE: Pancreatic duct cell secretion: Control and mechanisms of transport. In Go VLW, DiMagno EP, Gardner JD, et al (eds): The Pancreas: Biology, Pathobiology, and Disease, 2nd ed. New York, Raven Press, 1993, pp 301-350.
6. Case RM: Pancreatic exocrine secretion: Mechanisms and control. In Beger HG, Warshaw AW, Buchler MW, et al (eds): The Pancreas. Oxford, Blackwell Science, 1998, pp 63-100.
7. Opie EL: The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. Bull Johns Hopkins Hosp 12:182-192, 1901.
8. Lerch MM, Saluja AK, Runzi M, et al: Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in the opossum. Gastroenterology 104:853-861, 1993.
9. Kloppel G: Progression from acute to chronic pancreatitis: A pathologist's view. Surg Clin North Am 79:801-814, 1999.
10. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC: Risk factors for cancer in hereditary pancreatitis. International Hereditary Pancreatitis Study Group. Med Clin North Am 84:565-573, 2000.

11. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al: High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. N Engl J Med 344:732-738, 2001.
12. Steer ML: The early intra-acinar cell events which occur during acute pancreatitis: The Frank Brooks Memorial Lecture. Pancreas 17:31-37, 1998.
13. Foitzik T, Bassi DG, Schmidt J, et al: Intravenous contrast medium accentuates the severity of acute necrotizing pancreatitis in the rat. Gastroenterology 106:207-214, 1994.
14. Kaiser AM, Grady T, Gerdes D, et al: Intravenous contrast medium does not increase the severity of acute necrotizing pancreatitis in the opossum. Dig Dis Sci 40:1547-1553, 1995.
15. Ranson JHC, Rifkind KM, Roses DF, et al: Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. Surg Gynecol Obstet 139:69-81, 1974.
16. Imrie CW, Benjamin IS, Ferguson JC, et al: A single-centre double-blind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis. Br J Surg 65:337-341, 1978.
17. Balthazar EJ: Acute pancreatitis: Assessment of severity with clinical and CT evaluation. Radiology 223:603-613, 2002.
18. Khan AA, Parekh D, Young C, et al: Improved prediction of outcome in patients with severe acute pancreatitis by the APACHE II score at 48 hours after hospital admission compared with the APACHE II score at admission. Arch Surg 137:1136-1140, 2002.
19. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. Working Party of the British Society of Gastroenterology, Association of Surgeons of Great Britain and Ireland, Pancreatic Society of Great Britain and Ireland, Association of Upper GI Surgeons of Great Britain and Ireland. Gut 54(Suppl 3):1-9, 2005.
20. Golub R, Siddiqi F, Pohl D: Role of antibiotics in acute pancreatitis: A meta-analysis. J Gastrointest Surg 2:496-503, 1998.
21. Isenmann R, Runzi M, Kron M, et al: Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: A placebo-controlled, double-blind trial. Gastroenterology 126:997-1004, 2004.
22. Eatock FC, Chong P, Menezes N, et al: A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 100:432-439, 2005.
23. Modena, JT, Cevasco LB, Basto CA, et al: Total enteral nutrition as prophylactic therapy for pancreatic necrosis infection in severe acute pancreatitis. Pancreatology 6:58-64, 2006.
24. Mark PE, Zaloga GP: Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. BMJ 328:1407-1412, 2004.
25. Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, London NJ, et al: Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. Lancet 2:979-983, 1988.
26. Folsch OR, Nitsche R, Ludtke R, et al: Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. The German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis. N Engl J Med 336:237-242, 1997.
27. Fan ST, Lai CS, Mok FPT, et al: Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. N Engl J Med 328:228-232, 1993.
28. Vazquez-Iglesias JL, Gonzalez-Conde B, Lopez-Roses L, et al: Endoscopic sphincterotomy for prevention of the recurrence of acute biliary pancreatitis in patients with gallbladder in situ: Long-term follow-up of 88 patients. Surg Endosc 18:1442-1446, 2004.
29. Bradley EL: A clinically based classification system for acute pancreatitis: Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis. Atlanta, GA, September 11-13, 1992. Arch Surg 128:586-590, 1993.
30. Gerzof SG, Banks PA, Robbins AH, et al: Early diagnosis of pancreatic infection by computed tomography–guided aspiration. Gastroenterology 93:1315-1320, 1987.
31. Vege SS, Baron TH: Management of pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 3:192-196, 2005.
32. Runzi M, Layer P: Nonsurgical management of acute pancreatitis: Use of antibiotics. Surg Clin North Am 79:759-765, 1999.
33. Chowdhury RS, Forsmark CE: Pancreatic function testing. Aliment Pharmacol Ther 17:733-750, 2003.
34. Ammann RW, Muellhaupt B: The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis. Gastroenterology 116:1252-1257, 1999.
35. Toskes PP: Medical management of chronic pancreatitis. Scand J Gastroenterol Suppl 208:74-80, 1995.
36. Bradley EL: Nerve blocks and neuroablative surgery for chronic pancreatitis. World J Surg 27:1241-1248, 2003.
37. Partington PF, Rochelle EL: Modified Puestow procedure for retrograde drainage of pancreatic duct. Ann Surg 152:1037-1043, 1960.
38. Ho HS, Frey CF: The Frey procedure: Local resection of pancreatic head combined with lateral pancreaticojejunostomy. Arch Surg 136:1353-1358, 2001.
39. Traverso LW, Longmire WP: Preservation of the pylorus during pancreaticoduodenectomy. Surg Gynecol Obstet 146:959-962, 1978.
40. Beger HG, Schlosser W, Friess H, et al: Duodenum- preserving head resection in chronic pancreatitis changes the normal course of the disease: Single-center 26-year experience. Ann Surg 230:512-519, 1999.
41. Ahmad SA, Lowy AM, Wray CJ, et al: Factors associated with insulin and narcotic independence after islet autotransplantation in patients with severe chronic pancreatitis. J Am Coll Surg 201:680-687, 2005.
42. Tanaka M, Chari S, Adsay V, et al: International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. Pancreatology 6:17-32, 2006.
43. Hruban RH, Adsay V, Albores-Saavedra J, et al: Pancreatic intraepithelial neoplasia: A new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. Am J Surg Pathol 25:579-586, 2001.
44. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, et al: Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: A report of the cooperative pancreatic cyst study. Gastroenterology 126:1330-1336, 2004.
45. McCormick CSF, Lemoine NR: Molecular biological events in the development of pancreatic cancer. In Beger HG, Warshaw AL, Buchler MW, et al (eds): The Pancreas. Oxford, Blackwell Science, 1998, pp 907-921.
46. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC: Risk factors for cancer in hereditary pancreatitis. International Hereditary Pancreatitis Study Group. Med Clin North Am 84:565-573, 2000.
47. Safi F, Schlosser W, Falkenreck S, et al: Ca 19-9 serum course and prognosis of pancreatic cancer. Int J Pancreatol 20:155-162, 1996.
48. AJCC Cancer Staging Handbook, 6th ed. New York, Springer, 2002, pp 179-188.
49. Saldinger PF, Reilly M, Reynolds K, et al: Is CT angiography sufficient for prediction of resectability of periampullary neoplasms. J Gastrointest Surg 4:233-237, 2000.
50. Wiersema MJ: Accuracy of endoscopic ultrasound in diagnosing and staging pancreatic carcinoma. Pancreatology 1:625-632, 2001.
51. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al: Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma. II. Randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. Ann Surg 236:355-368, 2002.
52. Adler DG, Baron TH: Endoscopic palliation of malignant gastric outlet obstruction using self-expanding metal stents: Experience in 36 patients. Am J Gastroenterol 97:72-80, 2002.
53. Kalser NH, Ellenberg SS: Pancreatic cancer: Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. Arch Surg 120:899-903, 1985.

54. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al: A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. N Engl J Med 350:1200-1210, 2004.
55. Moore EE, Cogbill TH, Malangoni MA, et al: Organ injury scaling. II. Pancreas, duodenum, small bowel, colon, and rectum. J Trauma 30:1427-1429, 1990.
56. Burch JM, Moore EE: Duodenal and pancreatic trauma. In Taylor MB, Gollan JL, Steer ML, Wolfe MM (eds): Gastrointestinal Emergencies. Baltimore, Williams & Wilkins, 1997, pp 995-1001.

CAPÍTULO 56

O Baço

R. Daniel Beauchamp, MD, Michael D. Holzman, MD, MPH, Timothy C. Fabian, MD e
Jordan A. Weinberg, MD

ANATOMIA ESPLÊNICA

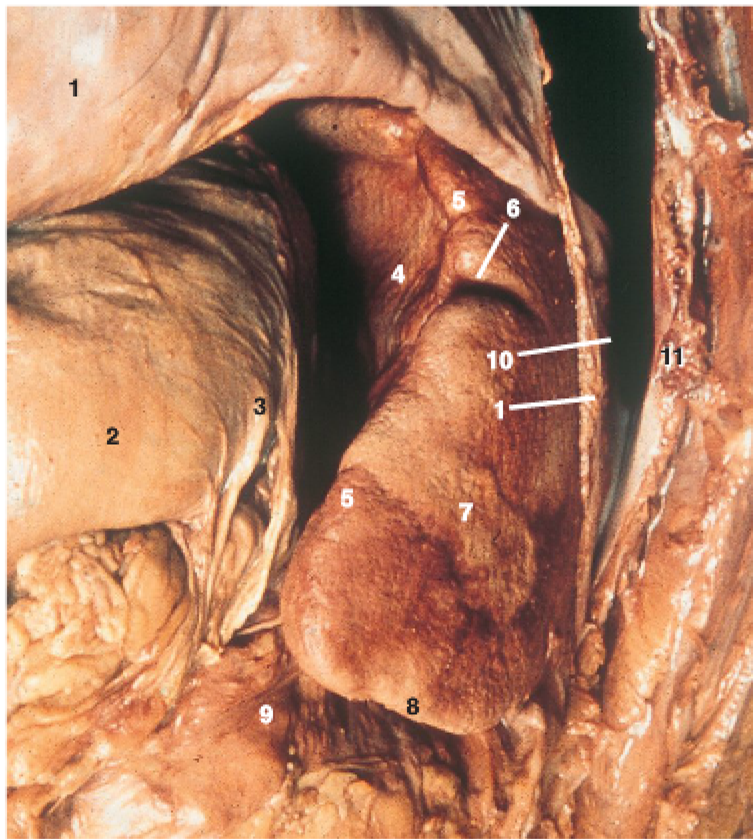
O baço desenvolve-se a partir das células mesenquimais no mesogástrio dorsal durante a quinta semana de gestação. O baço está localizado posteriormente no quadrante superior esquerdo do abdome. A superfície lisa e convexa do baço fica superiormente, posteriormente e à esquerda em relação à superfície abdominal do diafragma. O diafragma separa o baço da pleura, o lobo inferior esquerdo do pulmão e as 9ª, 10ª e 11ª costelas adjacentes. O recesso costodiafragmático da pleura estende-se para baixo até a borda inferior do baço de tamanho normal. O tamanho e o peso normais variam um pouco; em adultos, o tamanho aproximado do baço é de 12 cm de comprimento, 7 cm de largura e 3 a 4 cm de espessura. O peso médio do baço em um adulto é de 150 g, variando de 80 a 300 g.

As relações viscerais do baço se fazem com a curvatura maior do estômago, a cauda do pâncreas, o rim esquerdo e a flexura esplênica do cólon (Fig. 56-1). O peritônio parietal adere firmemente à cápsula esplênica, exceto ao hilo esplênico. O peritônio estende-se superior, lateral e inferiormente, criando dobras que formam os ligamentos suspensores do baço. Em geral, os ligamentos esplenofrênico e esplenocólico são relativamente avasculares. O ligamento esplenorrenal estende-se da parte anterior do rim esquerdo ao hilo do baço como uma dobra em dupla camada, na qual estão envolvidos os vasos esplênicos e a cauda do pâncreas. Essas duas camadas continuam-se anterior e superiormente até a curvatura maior do estômago, para formar os dois folhetos do ligamento gastroesplênico, através do qual as artérias e veias gástricas curtas fazem o seu trajeto.

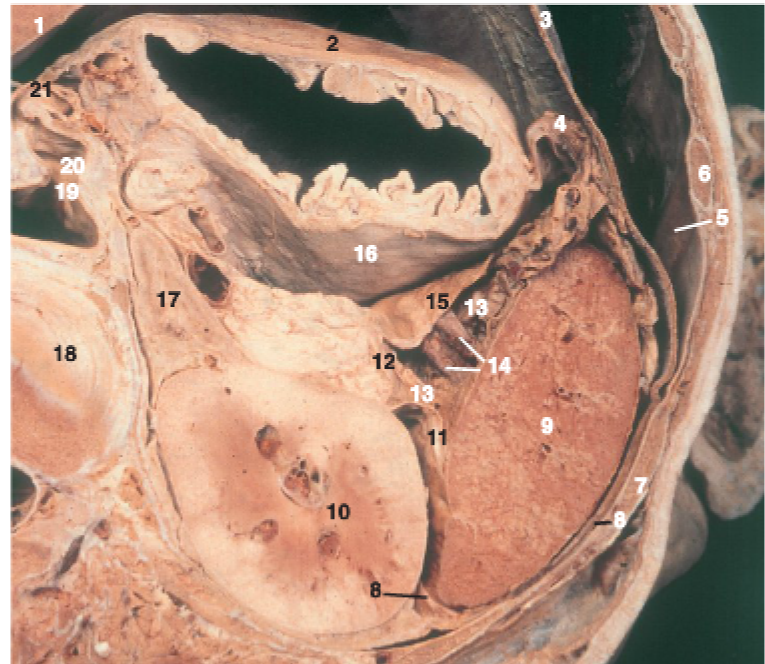
Uma cápsula fibroelástica, comumente conhecida como a cápsula esplênica, reveste o órgão, e a partir dela, as suas trabéculas passam para dentro do parênquima, ramificando-se para formar uma rede trabecular que subdivide o órgão em pequenos compartimentos.

A artéria esplênica é um vaso tortuoso que provém do tronco celíaco; ela faz um trajeto ao longo da borda superior do pâncreas (Fig. 56-2). Os ramos da artéria esplênica incluem os numerosos ramos pancreáticos, as artérias gástricas curtas, a artéria gastroepiploica esquerda e os ramos esplênicos terminais. A artéria esplênica divide-se em vários ramos dentro do ligamento esplenorrenal antes de penetrar no hilo esplênico, onde eles se ramificam novamente nessas trabéculas conforme penetram na polpa esplênica. Os pequenos ramos arteriolares deixam a trabécula, e o seu revestimento adventício é substituído por uma bainha de tecido linfático que acompanha os vasos e os seus ramos até que eles se dividam em capilares. São essas bainhas linfáticas que compõem a polpa branca do baço e que ficam intercaladas ao longo dos vasos arteriolares como folículos linfáticos. A interface entre a polpa branca e a polpa vermelha é conhecida como a *zona marginal*. Conforme as arteríolas perdem as suas bainhas de tecido linfático, elas atravessam a zona marginal e penetram na polpa vermelha, que é composta de vasos sanguíneos de ramificações grandes e paredes finas chamados *seios esplênicos* e *sinusoides*, e placas finas de tecido celular que compõem os cordões esplênicos.

Os sinusoides venosos esvaziam-se nas veias da polpa vermelha, e estas veias drenam de volta ao longo das veias trabeculares que se esvaziam em pelo menos cinco tributárias principais, por fim unindo-se para formar a veia esplênica no ligamento esplenorrenal. A veia esplênica corre inferiormente à artéria e posteriormente à cauda e o corpo do pâncreas. Ela recebe várias tributárias curtas provenientes do pâncreas. A veia esplênica une-se à veia mesentérica superior em um ângulo reto por trás do colo do pâncreas, para formar a veia porta. A veia mesentérica inferior frequentemente lança-se na veia esplênica; ela também pode esvaziar-se na veia mesentérica superior na ou próxima à confluência da veia esplênica e veia mesentérica superior.



A



B

Figura 56-1 **A,** Baço, visto de frente: (1) diafragma, (2) estômago, (3) ligamento gastroesplênico, (4) impressão gástrica, (5) borda superior, (6) chanfradura, (7) superfície diafragmática, (8) borda inferior, (9) flexura cólica esquerda, (10) recesso costodiafragmático, (11) parede torácica. As paredes abdominal esquerda superior e torácica ântero-inferior foram removidas e parte do diafragma (1), virado para cima, para mostrar o baço na sua posição normal, adjacente ao estômago (2) e ao cólon (9), com a parte inferior contra o rim (parte B, 9 e 10). **B,** Baço, em um corte transversal da parte superior esquerda do abdome: (1) lobo esquerdo do fígado, (2) estômago, (3) diafragma, (4) ligamento gastroesplênico, (5) recesso costodiafragmático da pleura, (6) 9ª costela, (7) 10ª costela, (8) peritônio do saco maior, (9) baço, (10) rim esquerdo, (11) camada posterior do ligamento lienorrenal, (12) cauda do pâncreas, (13) artéria esplênica, (14) veia esplênica, (15) camada anterior do ligamento lienorrenal, (16) saco menor, (17) glândula suprarrenal esquerda, (18) disco intervertebral, (19) aorta abdominal, (20) tronco celíaco, (21) artéria gástrica esquerda. Este corte foi feito ao nível do disco (18), entre a 12ª vértebra torácica e a 1ª vértebra lombar e é visto a partir de baixo, olhando-se na direção do tórax. O baço (9) encontra-se contra o diafragma (3) e o rim esquerdo (10), mas é separado deles pelo peritônio do saco maior (8). O peritônio por trás do estômago (2) formando parte dos ligamentos gastroesplênico (4) e ileorrenal (15) pertencem ao saco menor (16). (De McMinn RMH, Hutchings RT, Pegington J, Abrahams PH: Color Atlas of Human Anatomy, 3rd ed. St. Louis, Mosby-Year Book, 1993, pp. 230-231.)

FUNÇÃO ESPLÊNICA

O baço tem importante função hematopoética durante a fase inicial do desenvolvimento fetal, com a produção de hemácias e leucócitos. Em torno do quinto mês de gestação, a medula óssea assume o papel predominante na hematopoese e, em geral, não há nenhuma função hematopoética significativa residual no baço. Contudo, sob certas condições patológicas, como a mielodisplasia, o baço pode readquirir a sua função hematopoética. A remoção do baço não costuma resultar em anemia ou leucopenia em uma pessoa de outro modo saudável. Apesar de muitas vezes a função hematopoética ser perdida durante o desenvolvimento fetal, o baço continua a funcionar como um sofisticado filtro, devido ao seu singular sistema circulatório e organização linfoide, e ele tem as funções de monitoração e de controle das hemácias, assim como funções imunológicas importantes ao longo da vida.

As funções do baço estão intimamente ligadas à estrutura esplênica e ao seu singular sistema circulatório. As artérias fluem através da polpa branca (tecidos linfoides), e após isso parte do fluxo sanguíneo vai diretamente através dos capilares revestidos de endotélio para dentro do sistema venoso (teoria "fechada"). No entanto, a maior parte do fluxo sanguíneo penetra na rede reticular revestida por macrófagos e o sangue flui lentamente de volta para a circulação venosa através de seios venosos (teoria "aberta"). Os elementos sanguíneos formados precisam passar através de fendas no revestimento dos seios venosos; se eles não conseguem passar, ficam aprisionados no baço e são ingeridos pelos fagócitos esplênicos (Fig. 56-3). Estudos experimentais em animais demonstraram que um sistema arterial intacto é necessário para um excelente controle da infecção. A remoção do baço resulta em perda tanto das funções imunológicas quanto de filtração.

É provável que a função mais importante do baço seja a sua filtração mecânica, que remove as hemácias senescentes e provavelmente contribui para o controle das infecções. O baço é importante na limpeza dos patógenos circulantes que residem dentro dos eritrócitos, por exemplo, os parasitas da malária, ou bactérias, como a espécie *Bartonella*. A filtração mecânica pelo baço também pode ser importante para a remoção das bactérias não opsonizadas, e não ingeridas a partir da circulação. Pode ser particularmente importante para a eliminação de microrga-

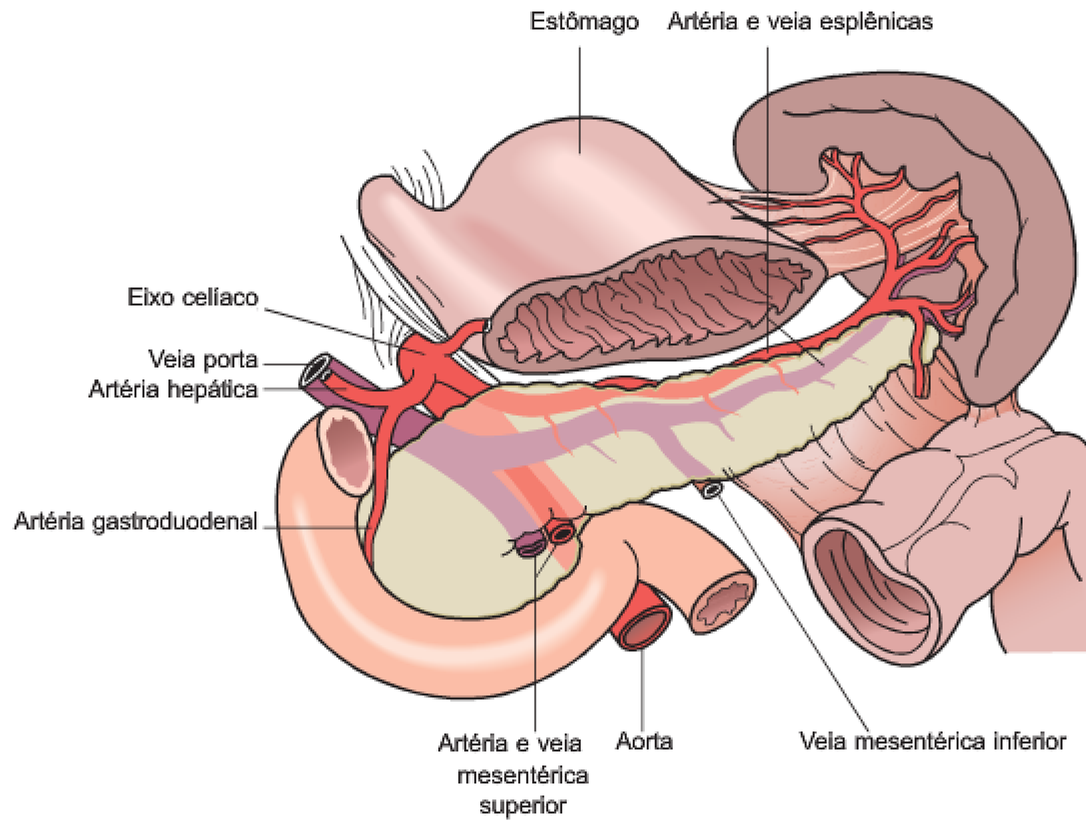


Figura 56-2 **As relações anatômicas da vasculatura esplênica.** (De Economou SG, Economou TS: Atlas of Surgical Techniques. Philadelphia, WB Saunders, 1966, p. 562.)

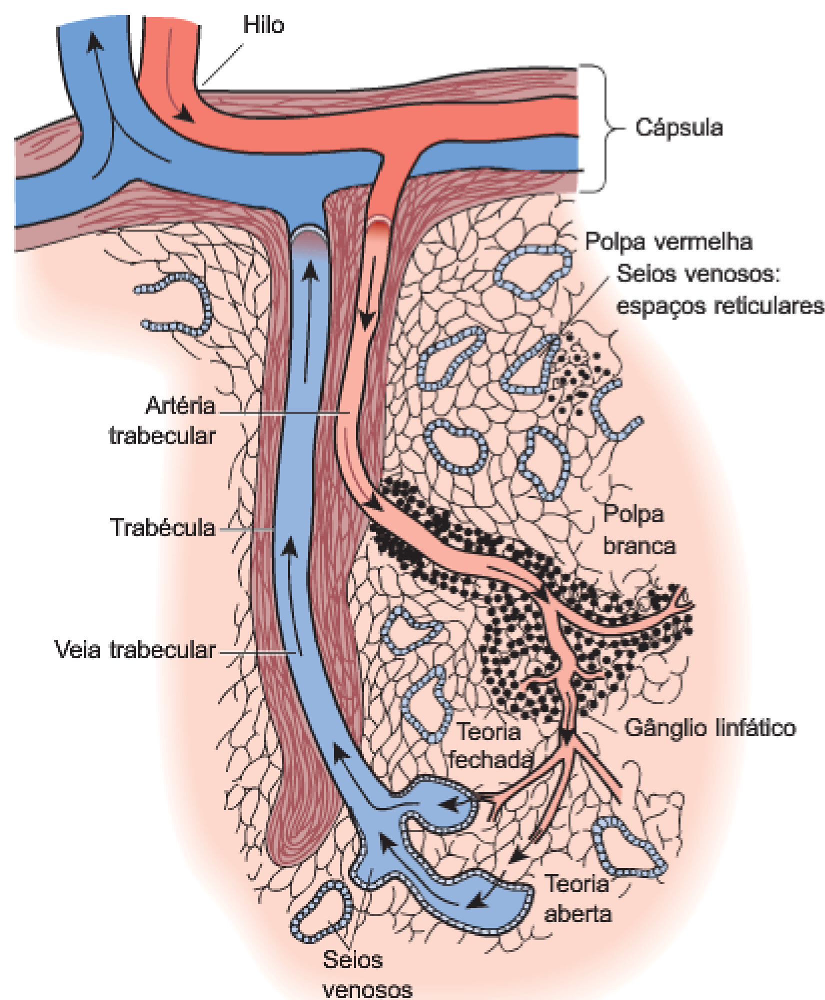


Figura 56-3 **Estrutura do sinusoide esplênico mostra as rotas de fluxo sanguíneo aberta e fechada.** (De Bellanti JA: Immunology: Basic Processes. Philadelphia, WB Saunders, 1979.)

nismos contra os quais o hospedeiro não possui nenhum anticorpo específico.

A função de filtração esplênica é importante para manter a morfologia e a função normais das hemácias. As hemácias normais são bicôncavas e deformam-se de maneira relativamente fácil para facilitar tanto a sua passagem através da microvasculatura quanto a melhor troca de oxigênio e de dióxido de carbono. O baço é um local importante para o processamento das hemácias imaturas e para o reparo ou destruição de hemácias deformadas ou envelhecidas. Conforme as hemácias imaturas passam através do baço, elas podem sofrer vários tipos de reparo, incluindo a remoção do seu núcleo e do excesso de membrana celular das células imaturas para convertê-las de uma morfologia nucleada esférica para uma morfologia bicôncava anucleada madura. As hemácias também podem sofrer reparos por apresentarem anomalias superficiais, como a remoção de criptas ou de esporas. Na condição asplênica, ocorrem várias alterações características na aparência morfológica das hemácias no sangue periférico, com a presença de células-alvo (células imaturas), corpos de Howell-Jolly (remanescentes nucleares), corpos de Heinz (hemoglobina desnaturada), corpos de Pappenheimer (grânulos de ferro), pontilhamento e células em esporas. As hemácias envelhecidas (120 dias) que perderam a atividade enzimática e a plasticidade da membrana ficam aprisionadas e são destruídas no baço (Tabela 56-1).

A função de filtração do baço também é um fator importante nas condições anêmicas associadas a uma morfologia anormal das hemácias. As hemácias anormais que resultam da esferocitose hereditária, da anemia falciforme, da talassemia ou da deficiência de piruvato-cinase ficam aprisionadas pelo mecanismo filtrador do baço, resultando em uma piora da anemia, esplenomegalia sintomática e, ocasionalmente, em infarto esplênico. Na anemia hemolítica autoimune, a imunoglobulina G (IgG) liga-se à membrana celular, tendo como alvo as hemácias para a destruição esplênica pelos macrófagos esplênicos. Um mecanismo IgG-dependente similar está envolvido na destruição plaquetária esplênica na púrpura trombocitopênica imune (PTI).

Outra das principais funções do baço é a manutenção da função imunológica normal e das defesas do hospedeiro contra certos tipos de agentes infecciosos. Já foi bem estabelecido que as pessoas que não possuem baço estão sob um risco significativamente maior de infecção avassaladora pós-esplenectomia (IAPE) com bacteremia fulminante, pneumonia ou meningite, comparadas com aquelas que possuem uma função esplênica normal. Patógenos importantes na IAPE são organismos como o *Streptococcus pneumoniae*, nos quais as cápsulas de polissacarídeos que precisam tanto de anticorpo quanto de complemento são importantes na defesa do hospedeiro contra esses organismos. Os indivíduos asplênicos apresentam uma ativação defeituosa do complemento pela via alternativa, deixando-os mais suscetíveis à infecção.

Os pacientes asplênicos têm uma resposta normal à reimunização ao antígeno primeiramente encontrado antes da esplenectomia, mas não demonstram uma reação excelente a uma exposição a novos antígenos, especialmente se o antígeno for administrado intravenosamente (IV). Para os organismos como as bactérias encapsuladas, quantidades muito maiores de anticorpos são necessárias para a limpeza eficaz. O baço, com o seu sistema circulatório especializado e o grande suprimento de macrófagos que são capazes de ingerir os organismos que não são bem opsonizados pelos anticorpos, intensifica extraordinariamente a depuração destes organismos. Constatou-se que os indivíduos asplênicos apresentam níveis subnormais de IgM e as suas células mononucleares no sangue periférico exibem uma resposta suprimida à imunoglobulina.

O baço é um dos principais locais de produção para a opsonina, properdina e tuftsina, e a sua remoção resulta em níveis reduzidos desses fatores. A properdina pode iniciar a via alternativa da ativação do complemento para produzir a destruição das bactérias, assim como de células estranhas e anormais. A tuftsina é um tetrapeptídeo que intensifica a atividade fagocítica tanto dos leucócitos polimorfonucleares quanto dos monócitos fagocitários. O baço é o principal local de clivagem da tuftsina a partir da cadeia pesada de IgG, e os níveis circulantes de tuftsina estão suprimidos nos indivíduos asplênicos. A função neutrofílica fica diminuída nos pacientes asplênicos e o defeito parece resultar da ausência de um mediador circulante.

Tabela 56-1 Substâncias Biológicas Removidas pelo Baço

Indivíduos Saudáveis
Membrana de hemácias
Crateras e depressões da superfície das hemácias
Corpos de Howell-Jolly
Corpos de Heinz
Corpos de Pappenheimer
Acantócitos
Hemácias senescentes
Antígeno particulado
Pacientes com Doenças
Esferócitos (esferocitose hereditária)
Células falciformes, células com hemoglobina C
Hemácias revestidas de anticorpos
Plaquetas revestidas de anticorpos
Leucócitos revestidos de anticorpos

Modificado de Eichner ER: Splenic function: Normal, too much and too little. Am J Med 66:311, 1979.

ESPLENECTOMIA PARA DOENÇAS HEMATOLÓGICAS BENIGNAS

Púrpura Trombocitopênica Imune

A púrpura trombocitopênica *imune* (PTI) também é denominada *púrpura trombocitopênica idiopática*. Uma baixa contagem de plaquetas, uma medula óssea normal e a ausência de outras causas de trombocitopenia caracterizam essa doença. A PTI é principalmente uma doença de aumento de destruição das plaquetas, mediada pelos autoanticorpos aos antígenos da membrana plaquetária, o que resulta na fagocitose plaquetária pelo sistema reticuloendotelial. Os megacariócitos da medula óssea estão presentes em números normais ou, algumas vezes, aumentados; no entanto, ocorre uma falência relativa da medula óssea, pois a medula não aumenta a sua produção suficientemente para compensar a destruição plaquetária que está ocorrendo no baço. Em adultos, a PTI é mais comum em mulheres jovens do que em homens. Setenta e dois por cento dos pacientes com mais de 10 anos de idade são mulheres e 70% das mulheres afetadas têm menos de 40 anos. Em crianças, a PTI manifesta-se um pouco diferente. Ela afeta igualmente ambos os sexos, e o seu início é tipicamente abrupto, com uma trombocitopenia grave; no entanto, as remissões espontâneas e permanentes são a regra, ocorrendo em aproximadamente 80% das crianças afetadas. As crianças que desenvolvem a trombocitopenia crônica em geral são meninas com mais de 10 anos e apresentam-se com uma história mais prolongada de púrpura.

Pacientes com PTI frequentemente se apresentam com uma história de púrpura, epistaxe e sangramento gengival. A hematúria e o sangramento gastrointestinal ocorrem menos comu-

mente, e a hemorragia intracerebral é um evento raro, mas algumas vezes fatal. O diagnóstico de PTI requer a exclusão de outras causas de trombocitopenia (Tabela 56-2). Uma trombocitopenia aparente pode ser um relato artefactual em um hemograma completo devido ao agrupamento *in vitro* ou pela presença de plaquetas gigantes. Uma leve trombocitopenia pode ocorrer em 6% a 8% das mulheres grávidas normais e em até um quarto das mulheres com pré-eclâmpsia. Sabe-se que diversas drogas induzem trombocitopenia, como a heparina, a quinidina, a quinina e as sulfonamidas. A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e outras infecções virais podem causar uma trombocitopenia que pode ser confundida com a PTI. Outras doenças que podem estar associadas à trombocitopenia incluem a mielodisplasia, a trombocitopenia congênita, a púrpura trombocitopênica trombótica, a coagulação intravascular disseminada crônica, as doenças autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico, e os distúrbios linfoproliferativos, como a leucemia linfocítica crônica (LLC) e o linfoma não Hodgkin (LNH).

O tratamento dos pacientes com PTI varia de acordo com a gravidade da trombocitopenia.[1] Pacientes com doença assintomática e contagens plaquetárias acima de 50.000/mm^3 podem ser simplesmente acompanhados sem nenhum tratamento específico. As contagens plaquetárias acima de 50.000/mm^3 raramente estão associadas a sangramento espontâneo clinicamente significativo, mesmo em procedimentos invasivos. Os pacientes com contagens plaquetárias entre 30.000 e 50.000/mm^3 que não apresentam sintomas também podem ser observados sem tratamento; no entanto, é essencial um cuidadoso acompanhamento nesses pacientes, pois eles estão sob risco de uma trombocitopenia mais grave. O tratamento clínico inicial é feito com glicocorticoides, geralmente a prednisona (1 mg/kg de peso corporal por dia). Aproximadamente dois terços dos pacientes tratados desta maneira experimentam um aumento na sua contagem plaquetária para mais de 50.000/mm^3, em geral na primeira semana de tratamento, apesar de isto, algumas vezes, requerer pelo menos 3 semanas. Até 26% dos pacientes podem apresentar uma resposta completa com a terapia glicocorticoide. Os pacientes com contagens plaquetárias acima de 20.000/mm^3 que estejam assintomáticos, ou que apresentam apenas uma discreta púrpura, não precisam ser hospitalizados. O tratamento da PTI está indicado em pacientes com contagens plaquetárias de menos de 20.000 a 30.000/mm^3, ou naqueles com contagens plaquetárias de menos de 50.000/mm^3 e sangramento significativo das membranas mucosas ou fatores de risco para o sangramento, como hipertensão, doença ulcerosa péptica, ou um estilo de vida vigoroso.

Em muitos casos, a hospitalização é necessária para os pacientes com contagens plaquetárias de menos de 20.000/mm^3 que apresentam um sangramento significativo na membrana mucosa e é necessária para todos os pacientes que apresentam hemorragias graves e que ameacem à vida. Apesar de serem necessárias transfusões de plaquetas para o controle da hemorragia grave, elas raramente estão indicadas em pacientes com PTI na ausência de hemorragia grave. A imunoglobulina intravenosa é importante no tratamento do sangramento agudo e para o preparo de pacientes para a operação, ou para o parto, em caso de gravidez. A dose habitual é de 1 g/kg por dia durante 2 dias. Essa dose aumenta a contagem plaquetária na maioria dos pacientes em 3 dias. Ela também aumenta a eficácia das plaquetas transfundidas. A administração da imunoglobulina intravenosa também é apropriada para pacientes com contagens plaquetárias abaixo de 20.000/mm^3 que estejam sendo preparados para esplenectomia.

A esplenectomia foi o primeiro tratamento eficaz descrito para a PTI e já era uma modalidade terapêutica estabelecida muito antes de a terapia com glicocorticoides ser introduzida em 1950.[1] Aproximadamente dois terços dos pacientes obtêm uma resposta completa com normalização das contagens plaquetárias após a esplenectomia e não precisam de terapia adicional. A esplenectomia está indicada em pacientes com trombocitopenia sintomática grave refratária, em pacientes que precisam de doses tóxicas de esteroides para obter uma remissão, e em pacientes com recaídas da trombocitopenia após o tratamento inicial com os glicocorticoides. A esplenectomia é uma consideração apropriada para os pacientes que tiveram o diagnóstico de PTI durante 6 semanas e continuam a apresentar contagens plaquetárias de menos de 10.000/mm^3, quer estejam ou não presentes sintomas de sangramento. A esplenectomia também está indicada para os pacientes que têm diagnóstico de PTI há pelo menos 3 meses e experimentaram uma resposta transitória ou incompleta à terapia primária e têm uma contagem plaquetária de menos de 30.000/mm^3. A esplenectomia deve ser considerada para as mulheres no segundo trimestre da gravidez nas quais a terapia com glicocorticoides e imunoglobulinas intravenosas falhou e apresentam contagens plaquetárias de menos de 10.000/mm^3, ou que têm contagens plaquetárias de menos de 30.000/mm^3 e problemas de sangramento. A esplenectomia provavelmente não está indicada nos pacientes que não estejam sangrando e que tiveram um diagnóstico de PTI há 6 meses, tenham contagens plaquetárias de mais de 50.000/mm^3 e não estejam engajados em atividades de alto risco.

Uma revisão sistemática de 436 artigos publicados de 1966 a 2004[2] observou uma resposta completa em 66% e resposta completa ou parcial em 88% dos pacientes adultos com um acompanhamento médio de 29 meses (variação, 1-153 meses). Quando estudos incluindo adultos e crianças foram analisados, 72% dos pacientes com PTI demonstraram uma resposta completa à esplenectomia. A frequência de respostas completas não foi diferente ao longo dos 58 anos de respostas dos pacientes. Recaídas ocorreram em uma média de 15% dos pacientes (variação, 0%-51%) com um acompanhamento médio de 33 meses.

Tabela 56-2 Diagnóstico Diferencial de Púrpura Trombocitopênica Imune

Contagem de Plaquetas Falsamente Baixa
Aglomeramento de plaquetas *in vitro* causado por aglutininas ácido tetra-acético etilenodiamina (EDTA)-dependentes ou frio-dependentes
Plaquetas gigantes
Causas Comuns de Trombocitopenia
Gestação (trombocitopenia gestacional, pré-eclâmpsia)
Trombocitopenia induzida por droga (drogas comuns incluem heparina, quinidina, quinina e sulfonamidas)
Infecções virais, como vírus da imunodeficiência humana, rubéola, mononucleose infecciosa
Hiperesplenismo devido à doença hepática crônica
Outras Causas de Trombocitopenia Que Foram Confundidas com Púrpura Trombocitopênica Imune
Mielodisplasia
Trombocitopenias congênitas
Púrpura trombocitopênica trombótica e síndrome hemolítico-urêmica
Coagulação intravascular disseminada crônica
Trombocitopenia Associada a Outros Distúrbios
Doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico
Distúrbios linfoproliferativos (leucemia linfocítica crônica, linfoma não Hodgkin)

De George JN, El-Harake MA, Raskob GE: Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 331:1.207-1.211, 1994.

Múltiplos fatores foram avaliados como preditores de esplenectomia bem-sucedida no tratamento de PTI. Nenhuma das 12 características pré-operatórias relatadas puderam predizer de forma consistente a resposta à esplenectomia nessa revisão sistemática.[2] De todas as variáveis analisadas em um modelo multivariado, a idade na época da esplenectomia foi uma variável independente que mais frequentemente se correlacionou com a resposta. Entretanto, não é identificada nenhuma idade específica de corte, e embora pacientes mais jovens tenham apresentado respostas mais frequentes, a maior parte dos pacientes mais velhos também respondeu à esplenectomia. O principal local de sequestro de plaquetas à cintilografia pré-operatória com plaquetas marcadas com índio-111(^{111}In) tinha sido relatado previamente como o preditor da eficácia da esplenectomia. Em um estudo cumulativo de 564 pacientes com PTI, um local de sequestro predominantemente esplênico foi associado a uma taxa de boa resposta de 87% a 93% após a esplenectomia. Em comparação, em pacientes com sequestro hepático, a taxa de resposta foi significativamente menor (7% a 30%).[3] As taxas de cura a longo prazo quando está presente predominantemente sequestro esplênico não foram consideradas como um fator preditivo de sucesso independente na esplenectomia para PTI em outros nove estudos publicados. Resposta prévia a glicocorticoides foi correlacionada à resposta em várias séries de casos, mas em séries com modelos multivariados, a resposta prévia a glicocorticoides não foi uma variável independente a predizer a resposta.

A maioria dos pacientes que respondem à esplenectomia com aumento na contagem plaquetária o fazem nos primeiros 10 dias após a sua operação. Respostas plaquetárias duráveis foram correlacionadas com contagens plaquetárias acima de 150.000/mm^3 por volta do terceiro dia de pós-operatório, ou mais de 500.000/mm^3 no 10º dia de pós-operatório. As taxas imediatas de resposta entre as séries coletadas entre 1980 e 1998 variam de 71% a 95%, com taxas de recaída de 4% a 12%[4] (Tabelas 56-3 e 56-4).

Para os pacientes com PTI crônica, nos quais não ocorre uma remissão completa após a esplenectomia, as opções variam desde uma simples observação em pacientes sem sintomas hemorrágicos e contagens plaquetárias acima de 30.000/mm^3 a uma terapia a longo prazo com prednisona (Tabela 56-5). O tratamento com um único agente, a azatioprina ou a ciclofosfamida, pode ser considerado, mas a resposta a esses agentes pode precisar de até 4 meses de tratamento. Os pacientes que não respondem à esplenectomia ou que apresentam recaída da doença após uma resposta inicial devem ser investigados quanto à presença de baço acessório. O baço acessório pode ser encontrado em até 10% desses pacientes. A presença de um baço acessório pode ser sugerida pela ausência de características morfológicas de asplenia nas hemácias do sangue periférico e também pode ser identificada pela cintilografia com radionuclídeos. A identificação de um baço acessório em um paciente que permanece gravemente trombocitopênico e esteja de outro modo apto para ser operado justifica a excisão cirúrgica do baço acessório.

Em um resumo das séries de esplenectomia para a doença hematológica empregando-se uma abordagem laparoscópica ou a céu aberto, Katkhouda e colaboradores[4] constataram que entre os 394 pacientes tratados com a esplenectomia laparoscópica, 237 (60%) apresentavam PTI e 59 (15%) tinham um baço acessório (Tabelas 56-3 e 56-4). A partir das séries combinadas de pacientes tratados para a PTI, houve uma taxa de resposta imediata à esplenectomia de 85% e uma taxa de recaída de 4%. Essas séries duraram de 1994 a 1998. Os mesmos autores também resumiram outras seis séries de esplenectomia a céu aberto para doença hematológica de 1980 a 1990 e totalizavam 749 pacientes, dos quais 508 submeteram-se à esplenectomia por PTI. A incidência de baço acessório nessas séries combinadas foi de 16%. Para o tratamento da PTI, a taxa imediata de resposta foi de 81,3% e a taxa de recaída foi de 12%.

Cerca de 10% a 20% dos pacientes, de outro modo assintomáticos, infectados pelo HIV, desenvolvem PTI.[5] A esplenectomia pode ser realizada com segurança nesse caso de pacientes e produz aumentos sustentados nos níveis plaquetários em mais de 80%. A esplenectomia não reduz o risco de progressão para a síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) e um estudo recente de coorte sugeriu que a ausência de um baço durante a fase assintomática da infecção HIV pode retardar a progressão da doença.[5]

Tabela 56-3 Resposta Hematológica após Tratamento Laparoscópico de Púrpura Trombocitopênica Imune

ESTUDO	PACIENTES (Nº)	PTI (Nº)	BA (Nº [%])	RI (Nº [%])	TR (Nº [%])
Cadiere e col., 1994	17	8	2 (11,8)	ND	ND
Emmermann e col., 1995	27	20	2 (7,4)	19 (95)	0 a 14 meses
Poulin e col. 1995	22	22	6 (27,2)	ND	ND
Yee & Akpata, 1995	25	14	2 (8,0)	11 (76)	ND
Brunt e col., 1996	26	17	3 (11,5)	13 (76)	ND
Flowers e col., 1996[44]	43	22	4 (9,3)	18 (82)	0 a 21 meses
Gigot e col., 1996	18	16	7 (39)	ND	2 (12,5) a 14 meses
Smith e col., 1996	10	8	2 (20)	ND	0
Friedman e col., 1997	63	28	11 (17,5)	ND	ND
Park e col., 1997	22	8	2 (9,0)	ND	ND
Tsiotos & Schlinkert, 1997	18	18	1 (5,6)	17 (94)	0
Katkhouda e col., 1998[4]	103	67	17 (16,5)	56 (83,6)	4 (6,0) a 38 meses
Total	**394**	**237**	**59/394 (15)**	**134/158 (85)**	**6/151 (4)**

BA, número total de pacientes com baços acessórios; RI, resposta imediata na púrpura trombocitopênica imune (PTI); TR, taxa de recaída na PTI; ND, dados não disponíveis.

De Katkhouda N, Hurwitz MB, Rivera RT, et al: Laparoscopic splenectomy: Outcome and efficacy in 103 consecutive patients. Ann Surg 228:568-578, 1998.

Esferocitose Hereditária

A esferocitose hereditária é uma doença autossômica dominante que resulta de uma deficiência de espectrina, uma proteína do citoesqueleto da hemácia. Este defeito proteico causa uma anormalidade na membrana das hemácias, resultando em hemácias pequenas, esféricas e rígidas. Essas células têm uma fragilidade osmótica aumentada. Esses esferócitos são mais suscetíveis a ficarem aprisionados no baço e serem destruídos. As características clínicas dessa doença incluem anemia, ocasionalmente com icterícia, e esplenomegalia. O diagnóstico é feito pela identificação dos esferócitos no esfregaço do sangue periférico, aumento da contagem de reticulócitos, aumento da fragilidade osmótica e um teste de Coombs negativo.

A esplenectomia diminui a taxa de hemólise e em muitos casos leva a uma resolução da anemia. A esplenectomia normalmente é realizada na infância logo após o diagnóstico. Apesar de a esplenectomia não normalizar a morfologia das hemácias, ela reduz o aprisionamento e a destruição prematura destas. Geralmente, recomenda-se que a operação seja adiada até após o quarto ano de vida para preservar a função imunológica do baço nas crianças pequenas que estão sob maior risco de IAPE. Há uma elevada incidência de cálculos biliares pigmentados entre os pacientes com esferocitose, similar ao que ocorre com outras anemias hemolíticas, e deve-se realizar uma ultrassonografia antes da esplenectomia. Se estiverem presentes cálculos biliares, é apropriado realizar-se a colecistectomia no momento da esplenectomia.

Outras anemias associadas a anormalidades estruturais da hemácia incluem a eliptocitose hereditária, a piropoiquilocitose hereditária, a xerocitose hereditária e a hidrocitose hereditária. Todas essas doenças resultam em anormalidades na membrana

Tabela 56-4 Resultados em 749 Casos Reunidos de Esplenectomia Aberta

ESTUDO	PACIENTES (Nº)	MORBIDADE (Nº [%])	MORTALIDADE (Nº [%])	PTI (Nº)	BA (Nº [%])	RI (Nº [%])	TR (Nº [%])
DiFino e col., 1980	37	9 (24,3)	0	37	2 (5,4)	27 (73)	9 (24,3)
Mintz e col., 1981	66	13 (14,1)	1 (1,4)	66	20 (28,2)	56 (84,8)	6 (9,0)
Musser e col., 198442	306	118 (24)	18 (6)	65	58 (19)	50 (77)	ND
Jacobs e col., 1986	102	15 (14,7)	0	102	ND	95 (93,1)	11 (10,7)
Akwari e col., 1987	100	8 (8)	0	100	18 (18)	71 (71)	4 (4,0)
Julia e col., 1990	138	ND	ND	138	ND	114 (83)	23 (17)
Total	749	163/611 (26,7)	19/611 (3,1)	508	98/611 (16)	413/508 (81,3)	53/443 (12)

BA, número total de pacientes com baços acessórios; RI, resposta imediata na púrpura trombocitopênica imune (PTI); TR, taxa de recaída na PTI; ND, dados não disponíveis.

De Katkhouda N, Hurwitz MB, Rivera RT, et al: Laparoscopic splenectomy: Outcome and efficacy in 103 consecutive patients. Ann Surg 228:568-578, 1998.

Tabela 56-5 Opções de Tratamento para Pacientes com Púrpura Trombocitopênica Imune Crônica Não Responsiva à Terapia Inicial com Glicocorticoide e Esplenectomia

INTERVENÇÃO	INDICAÇÃO	RESULTADO
Observação	Sem sintomas de sangramento; contagem de plaquetas ≥ 30.000-50.000/mm³	A contagem de plaquetas permanece estável, mas o risco de trombocitopenia mais grave com sangramento importante é desconhecido
Prednisona	Trombocitopenia sintomática, com sintomas de sangramento; contagem de plaquetas ≤ 30.000-50.000/mm³	O objetivo é a contagem de plaquetas segura com uma dose mínima, como 10 mg em dias alternados; toxicidade do esteroide é o fator limitante
Azatioprina ou ciclofosfamida	Trombocitopenia sintomática, com sintomas de sangramento; contagem de plaquetas ≤ 30.000-50.000/mm³	A resposta pode requerer 4 meses de tratamento; resolução completa pode ocorrer em 10% - 40% dos pacientes
Outros esquemas	Trombocitopenia sintomática, com sintomas de sangramento; contagem de plaquetas ≤ 30.000-50.000/mm³	Alguns esquemas promissores em estudos preliminares pequenos; em outros, poucos pacientes se recuperam completamente
Ressecção do baço ou baços acessório(s)	Trombocitopenia sintomática em um paciente que é um bom candidato à operação	Recuperações completas relatadas em poucos pacientes; melhora sintomática em outros
Observação (com glicocorticoide ou imunoglobulina intravenosa conforme necessário para o tratamento ou prevenção de sangramento)	Não responsivo ao tratamento	Alguns pacientes necessitam de terapia de suporte frequente; outros apresentam sintomas mínimos apesar de trombocitopenia grave; remissões espontâneas podem ocorrer

De George JN, El-Harake MA, Raskob GE: Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 331: 1.207-1.211, 1994.

celular da hemácia e em um aumento na destruição das hemácias. A esplenectomia está indicada para a anemia hemolítica grave que comumente ocorre nessas condições. Uma exceção é a discreta anemia que em geral tem um significado clínico limitado na doença da xerocitose hereditária, na qual a esplenectomia, na maioria dos casos, não é indicada.

Anemia Hemolítica Devido à Deficiência Enzimática Eritrocitária

A deficiência da glicose-6-fosfatodesidrogenase e a deficiência de piruvato-cinase são as duas doenças hereditárias predominantes associadas à anemia hemolítica. Essas deficiências resultam em um uso e em um metabolismo anormais da glicose, levando a um aumento na hemólise. A deficiência da piruvato-cinase é uma condição autossômica recessiva na qual ocorre uma redução da deformabilidade da hemácia, resultando em aumento da hemólise. O baço é o local de aprisionamento e destruição das hemácias em pacientes com deficiência de piruvato-cinase. Muitos deles têm esplenomegalia, e a esplenectomia mostrou reduzir as necessidades transfusionais. Pelas razões previamente mencionadas de preservação da função imunológica, a esplenectomia costuma ser adiada até após os 4 anos de idade em pacientes com essa doença.

A deficiência de glicose-6-fosfatodesidrogenase é uma condição hereditária ligada ao X que é observada com mais frequência nas pessoas de ancestralidade africana, do Oriente Médio ou do Mediterrâneo. A anemia hemolítica ocorre na maioria dos pacientes após a exposição a certas drogas ou produtos químicos. A esplenectomia raramente é indicada em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfatodesidrogenase.

Hemoglobinopatias

A talassemia e a anemia falciforme são anemias hemolíticas hereditárias que resultam de moléculas de hemoglobina anormais. Isto resulta em um formato anormal da hemácia, a qual pode ser sujeita a sequestro esplênico e destruição. A anemia falciforme é o resultado da herança homozigótica da hemoglobina S. A hemoglobina S tem uma única substituição de aminoácido, de uma valina por um ácido glutâmico na posição seis da cadeia β da hemoglobina A.

O afoiçamento das hemácias também pode ocorrer em pacientes que co-herdam a hemoglobina S e outras variantes da hemoglobina, como a hemoglobina C ou a β-talassemia de células falciformes. Ocorre a doença falcêmica em pacientes que sejam homozigotos para a hemoglobina S. Aproximadamente 0,5% dos afro-americanos são homozigotos para a hemoglobina S, enquanto cerca de 8% são heterozigotos para a hemoglobina S. Os heterozigotos apresentam o traço falcêmico. Sob condições de tensão de oxigênio reduzida, as moléculas de hemoglobina S cristalizam-se dentro da célula, o que resulta em uma célula alongada, distorcida, com um formato em crescente. Essas hemácias alteradas são rígidas e incapazes de se deformar dentro da microvasculatura. Essa falta de deformação resulta na oclusão capilar e em trombose, levando por fim a microinfartos. Isto ocorre de modo particularmente frequente dentro do baço. O baço está aumentado de tamanho durante a primeira década de vida na maioria dos pacientes com doença falcêmica, mas progressivos infartos causados pelos ataques repetidos de vaso-oclusão e infarto, resultam em autoesplenectomia. O baço em pacientes com doença falcêmica costuma atrofiar-se na idade adulta, apesar de a esplenomegalia, às vezes, poder persistir na vida adulta.

As talassemias são um grupo de distúrbios da hemoglobina que também resultam em anemia hemolítica. As talassemias são herdadas como traços autossômicos dominantes e ocorrem como resultado de um defeito na síntese da hemoglobina. Isto resulta em graus variáveis de anemia hemolítica. O infarto esplênico, a esplenomegalia e o hiperesplenismo podem ser as características predominantes da doença falcêmica ou da talassemia.

O hiperesplenismo e o sequestro esplênico agudo são distúrbios ameaçadores à vida em crianças com anemia falciforme e talassemia. Nessas doenças, pode ocorrer um aumento rápido do baço, resultando em dor intensa e precisando de múltiplas transfusões. Além das crises agudas de sequestro esplênico, esses pacientes podem apresentar esplenomegalia maciça sintomática causando desconforto e interferindo com as atividades diárias. As indicações para a esplenectomia em pacientes com anemia falciforme incluem as crises agudas de sequestro esplênico, o hiperesplenismo e o abscesso esplênico. É comum as crianças com anemia falciforme apresentarem perda de peso e retardo no crescimento; essas condições podem melhorar após a esplenectomia, como resultado da redução do *turnover* proteico total de todo o organismo e da taxa metabólica em repouso diminuída. O hiperesplenismo associado à doença falcêmica é caracterizado por uma anemia que precisa de transfusões, assim como por leucopenia e trombocitopenia. A esplenectomia reduz a necessidade de transfusões nesses pacientes.

Os abscessos esplênicos não são incomuns em pacientes com anemia falciforme e caracterizam-se por febre, dor abdominal e um baço doloroso e aumentado. Muitos pacientes com abscessos esplênicos têm leucocitose. A trombocitose e os corpos de Howell-Jolly também ocorrem nesses pacientes, indicando asplenia funcional. Organismos comumente envolvidos nos abscessos esplênicos em pacientes com anemia falciforme são as espécies *Salmonella*, as espécies *Enterobacter*, e outros organismos entéricos. Nas crises agudas de sequestro esplênico, os pacientes têm anemia grave, esplenomegalia e uma resposta aguda da medula óssea, com eritrocitose. Eles podem exibir uma redução dramática nos seus níveis de hemoglobina, conjuntamente com dor abdominal, e podem sofrer um colapso circulatório. Esses pacientes devem ser estabilizados com hidratação e transfusões e podem precisar de uma esplenectomia de urgência após a estabilização.

ESPLENECTOMIA PARA DOENÇAS MALIGNAS

Linfomas

Doença de Hodgkin

A doença de Hodgkin é um linfoma maligno que tipicamente afeta adultos jovens de 20 a 30 anos de idade. A maioria dos pacientes apresenta linfadenectomia assintomática no momento do diagnóstico e muitos têm aumento dos linfonodos cervicais. Uns poucos pacientes, em geral com uma doença mais avançada, podem se apresentar com sintomas constitucionais, como sudorese noturna, perda de peso e prurido. A doença de Hodgkin é histologicamente classificada como doença de Hodgkin com predominância linfocítica, esclerosante nodular, de celularidade mista, ou de depleção linfocitária.

A doença é estadiada patologicamente de acordo com a classificação de Ann Arbor. O estádio I representa a doença em um único sítio linfático, enquanto o estádio II indica a presença de doença em duas ou mais cadeias linfonodais do mesmo lado do diafragma. O estádio III indica a presença da doença linfática (incluindo o envolvimento esplênico) em ambos os lados do diafragma. A doença em estádio IV está disseminada em locais extralinfáticos, como o fígado, pulmões ou medula óssea. A letra E indica envolvimento extralinfático isolado ou contíguo nos estádios I a III, e a letra S representa envolvimento esplênico.

Os pacientes com sintomas constitucionais são classificados como B (presença) ou A (ausência), por exemplo, estágios IIA ou IIB.

Historicamente, a laparotomia de estadiamento, incluindo uma esplenectomia, fornecia informações patológicas adequadas para um estadiamento que eram necessárias para selecionar-se a terapia apropriada para a doença de Hodgkin. O propósito da laparotomia de estadiamento era estadiar patologicamente a presença e a extensão da doença abaixo do diafragma. Em uma das grandes séries relatadas em 1985, 38,9% dos 825 espécimes de esplenectomia testaram-se positivamente para o envolvimento pela doença de Hodgkin.[6] Na metade dos pacientes com envolvimento esplênico, o baço era o único local de doença intra-abdominal. O baço também estava envolvido em todos os 6,2% dos pacientes com envolvimento hepático. Nesta importante série de Taylor e colaboradores,[6] o estádio clínico foi modificado em 43% dos casos pela laparotomia.

Avanços nas técnicas de exames por imagens, com a ampla disponibilidade de tomografia computadorizada helicoidal dinâmica (TC) e linfangiografia e um aumento na disponibilidade da cintilografia tomográfica por emissão de pósitrons melhoraram o estadiamento não cirúrgico da doença de Hodgkin. A melhora no estadiamento não cirúrgico e o emprego de uma quimioterapia sistêmica menos tóxica para os estádios mais precoces de doença de Hodgkin levaram a uma redução dramática nos números de pacientes que precisam de uma laparotomia de estadiamento. Os pacientes sob alto risco de recaídas, especialmente aqueles com sintomas B e aqueles com evidências de envolvimento intra-abdominal em um ou mais estudos diagnósticos de imagens, precisam de uma quimioterapia sistêmica e não devem submeter-se a uma laparotomia de estadiamento. A laparotomia de estadiamento e a esplenectomia são apropriadas para pacientes selecionados com um estádio clínico da doença em fase inicial (estádios IA ou IIA), nos quais o estadiamento patológico do abdome influenciará significativamente o tratamento. Doença de Hodgkin em estádio inicial é frequentemente curada somente com radioterapia.

Quando indicada, a laparotomia de estadiamento para a doença de Hodgkin deve incluir uma meticulosa exploração abdominal, esplenectomia com linfadenectomia hilar esplênica, biopsias bilaterais hepáticas em cunha e *core needle* biopsias, linfadenectomia retroperitoneal, biopsia da medula óssea da crista ilíaca e, nas mulheres na pré-menopausa, ooforopexia. A taxa de mortalidade perioperatória para a laparotomia de estadiamento deve ser de menos de 1%, e o risco de grandes complicações tem sido de menos de 10%.[6]

Linfomas Não Hodgkin (LNH)

A esplenomegalia, ou o hiperesplenismo, é uma ocorrência comum durante o curso do LNH. A esplenectomia está indicada para os pacientes com LNH para o tratamento da esplenomegalia maciça, quando o volume do baço contribui para a dor abdominal, sensação de plenitude e saciedade precoce. A esplenectomia também pode ser eficaz no tratamento dos pacientes que desenvolvem hiperesplenismo com anemia associada, trombocitopenia e neutropenia.

Há casos em que a esplenectomia exerce um papel importante no diagnóstico e estadiamento dos pacientes que se apresentam com doença esplênica isolada. A neoplasia esplênica primária mais comum é o LNH. O baço está envolvido em 50% a 80% dos pacientes com LNH, mas menos de 1% dos pacientes se apresentam com esplenomegalia sem linfadenopatia periférica.[7] A doença que parece confinada apenas ao baço foi denominada *linfoma maligno com envolvimento esplênico proeminente*. A maioria dos pacientes afetados apresenta um LNH de baixo grau. Ocorre nestes pacientes um envolvimento frequente dos linfonodos esplênicos hilares, linfonodos extra-hilares, medula óssea e fígado. Aproximadamente 75% exibem evidências clínicas de hiperesplenismo. Em uma série de 59 desses pacientes, relatada por Morel e colaboradores,[7] 40 submeteram-se a esplenectomia e 19 não o fizeram. Oitenta e dois por cento dos pacientes citopênicos que submeteram-se a esplenectomia apresentaram uma correção das suas anormalidades hematológicas no pós-operatório. Para aqueles pacientes com LNH que apresentam padrões predominantemente no baço, a sobrevida melhorou significativamente após a esplenectomia (média, 108 meses), comparados com os pacientes que receberam um tratamento similar sem esplenectomia (média, 24 meses).

Leucemias

Leucemia de Células Cabeludas

A leucemia de células cabeludas é uma doença rara que representa 2% das leucemias dos adultos. A esplenomegalia, a pancitopenia e as células mononucleares neoplásicas no sangue periférico e na medula óssea caracterizam a doença. Em geral, as células "cabeludas" são linfócitos B que têm a sua membrana celular arrepiada, que aparece microscopicamente como projeções citoplasmáticas na microscopia eletrônica. Os pacientes, em sua maioria, são homens idosos com esplenomegalia palpável. Cerca de 10% dos casos apresentam um curso clínico indolente, não precisando de qualquer terapia, porém a maioria exige terapia para as citopenias, como a anemia sintomática, as complicações infecciosas pela neutropenia, ou a hemorragia pela trombocitopenia. A pancitopenia resulta dos efeitos combinados do hiperesplenismo e da substituição da medula óssea por células leucêmicas. Também pode ser necessária terapia para a esplenomegalia maciça. Os pacientes com leucemia de células cabeludas apresentam um risco duas a três vezes aumentado para diagnóstico de uma segunda malignidade primária, após um intervalo médio de 40 meses após o diagnóstico de leucemia de células cabeludas. A maioria das malignidades secundárias são tumores sólidos, e os tipos de tumores incluem o câncer de próstata, os cânceres de pele, o câncer de pulmão e os adenocarcinomas gastrointestinais.

A esplenectomia e o interferon-α 2 foram, até recentemente, o padrão de tratamento para a leucemia de células cabeludas; esta abordagem está sendo substituída pela administração sistêmica de análogos da purina, como a 2-clorodesoxiadenosina e a desoxicoformicina, como tratamento inicial.[8] A esplenectomia é ainda indicada para alguns pacientes com aumento maciço do baço ou com evidências de hiperesplenismo que seja refratário à terapia clínica. A esplenectomia proporciona uma paliação altamente eficiente e sustentada destes problemas, e a maioria dos pacientes mostra melhora hematológica definitiva após o procedimento. Aproximadamente 40% dos pacientes apresentam uma normalização das suas contagens hemáticas após a esplenectomia. Em geral, as respostas à esplenectomia duram 10 anos ou mais, e aproximadamente a metade dos pacientes não precisa de terapia adicional. Os pacientes com um comprometimento difuso da medula óssea que não apresentam esplenomegalia significativa têm uma probabilidade muito menor de obterem um benefício significativo com a esplenectomia. A atual taxa de sobrevida de 4 anos após o diagnóstico de leucemia de células cabeludas é de aproximadamente 80%, comparada com 60% para os pacientes que foram diagnosticados nos anos de 1970.[9]

Leucemia Linfocítica Crônica (LLC)

A LLC é uma leucemia de células B caracterizada pelo acúmulo progressivo de linfócitos relativamente maduros, mas funcionalmente incompetentes. A LLC ocorre com mais frequência em

homens e em geral após os 50 anos de idade. O estadiamento da LLC se faz de acordo com o sistema de estadiamento Rai, que se correlaciona bem com o prognóstico. O estádio 0 inclui apenas a linfocitose da medula óssea e do sangue; o estádio I inclui linfocitose e aumento dos linfonodos; o estádio II inclui linfocitose e aumento do baço, do fígado, ou de ambos; o estádio III inclui linfocitose e anemia; e o estádio IV inclui linfocitose com trombocitopenia. O clorambucil há muito tempo tem sido a pedra angular da terapia clínica e tem sido útil para a paliação sintomática; no entanto, há um interesse cada vez maior no uso de análogos da purina como a fludarabina, como terapia de primeira linha, com alguns estudos mostrando melhores taxas de remissão.[9] O transplante da medula óssea também tem sido cada vez mais empregado no tratamento da LLC, e tanto o alotransplante quanto o autotransplante estão sendo investigados.

O papel da esplenectomia no tratamento da LLC continua sendo para paliação da esplenomegalia sintomática e para o tratamento da citopenia relacionada ao hiperesplenismo. O alívio da carga de sintomas pela esplenectomia é virtualmente sempre bem-sucedido, enquanto a resposta hematológica para a correção da anemia e da trombocitopenia fica entre 60% e 70%.[10] Cusack e colaboradores[10] relataram uma revisão de 77 pacientes consecutivos com LLC (76% nos estádios Rai III ou IV) que se submeteram à esplenectomia no University of Texas M. D. Anderson Cancer Center e que foram comparados com um estudo de coorte pareada pela idade e sexo de pacientes com LLC tratados com fludarabina e sem esplenectomia. Nesta revisão retrospectiva, os pacientes com anemia profunda e trombocitopenia que se submeteram a uma esplenectomia apresentaram taxas de sobrevida muito melhores do que o grupo não esplenectomizado.

Leucemia Mieloide Crônica

A leucemia mieloide crônica (LMC) é um distúrbio mieloproliferativo que resulta da transformação neoplásica dos elementos mieloides. A LMC foi o primeiro subgrupo leucêmico para o qual foi descoberto um marcador cromossômico (o cromossomo Filadélfia). O cromossomo Filadélfia é causado pela fusão de fragmentos dos cromossomos 22 e 9 e resulta na expressão de uma proteína oncogênica quimérica anormal chamada p210bcr-abl. A doença caracteriza-se por uma substituição progressiva dos elementos diploicos normais da medula óssea por células mieloides neoplásicas de aparência madura.

A LMC pode ocorrer desde a infância até a idade adulta. Em geral, a LMC se apresenta com uma fase indolente ou crônica que é assintomática. A progressão para uma fase acelerada é marcada pelo início de sintomas como febre, sudorese noturna e esplenomegalia progressiva; no entanto, esta fase também pode ser assintomática e ser detectável apenas por alterações no sangue periférico ou na medula óssea. A fase acelerada pode dar origem à fase blástica, que é caracterizada pelos sintomas previamente listados, assim como por anemia, complicações infecciosas e sangramento. Muitas vezes, a esplenomegalia com o sequestro esplênico dos elementos do sangue contribui para esses sintomas.

O tratamento da LMC é primariamente clínico e pode incluir a hidroxiureia, o interferon-α e a quimioterapia em altas doses com transplante de medula óssea. A esplenomegalia sintomática e o hiperesplenismo em pacientes com LMC podem ser eficazmente paliados pela esplenectomia. De outro modo, o papel da esplenectomia no tratamento da LMC tem sido controverso. Estudos randomizados de pacientes com LMC não demonstraram qualquer benefício na sobrevida quando a esplenectomia era realizada durante a fase crônica precoce.[11] A esplenectomia também não resultou em benefício na sobrevida quando realizada antes do transplante alogênico da medula óssea. Portanto, a esplenectomia antes do transplante alogênico da medula óssea é recomendada apenas para os pacientes com esplenomegalia significativa.

Tumores Não Hematológicos do Baço

O baço é sítio para tumores metastáticos em mais de 7% das autópsias dos pacientes com câncer. Os tumores primários sólidos que com mais frequência se metastatizam para o baço são os carcinomas da mama, do pulmão e o melanoma; no entanto, praticamente qualquer doença maligna pode metastatizar para o baço.[12] Muitas metástases para o baço são assintomáticas, mas podem estar associadas a esplenomegalia sintomática, ou até mesmo a uma ruptura esplênica espontânea. A esplenectomia pode proporcionar uma paliação eficaz em pacientes sintomáticos cuidadosamente selecionados com metástases esplênicas.

As neoplasias vasculares são os tumores esplênicos primários mais comuns e incluem variantes benignas e malignas. Os hemangiomas, em geral, são achados incidentais, identificados em baços removidos por outros motivos. Os angiossarcomas (ou hemangiossarcomas) do baço foram associados a uma exposição ambiental ao dióxido de tório ou ao cloreto de vinil monomérico, mas eles, com mais frequência, ocorrem de forma espontânea. Os pacientes com esses tumores podem apresentar-se com esplenomegalia, anemia hemolítica, ascite e derrames pleurais ou com uma ruptura esplênica espontânea. Estes são tumores altamente agressivos que têm um péssimo prognóstico. Na quase totalidade dos casos, os linfangiomas são cistos benignos revestidos de endotélio que podem tornar-se sintomáticos por causarem esplenomegalia. Foi relatado linfangiossarcoma dentro de um linfangioma cístico. A esplenectomia é apropriada para o diagnóstico, o tratamento ou a paliação das condições citadas previamente.

ESPLENECTOMIA PARA DOENÇAS BENIGNAS DIVERSAS

Cistos Esplênicos

As lesões císticas do baço têm sido reconhecidas com frequência cada vez maior desde o advento da TC e da imagem ultrassonográfica. Os cistos esplênicos são classificados como cistos verdadeiros, que podem ser não parasitários ou parasitários, e pseudocistos. Os tumores de aparência cística do baço incluem os linfangiomas císticos e os hemangiomas cavernosos, conforme discutido previamente.[13] Os cistos primários verdadeiros do baço são responsáveis por aproximadamente 10% de todos os cistos não parasitários do baço. A maioria dos cistos não parasitários são pseudocistos e são secundários a traumas. O diagnóstico de um cisto esplênico verdadeiro costuma ser firmado na segunda ou na terceira década de vida. Os cistos verdadeiros caracterizam-se por um revestimento epitelial escamoso e muitos são considerados congênitos. Essas células epiteliais frequentemente são positivas para o CA 19-9 e para o antígeno carcinoembriônico pela imunoistoquímica, e pacientes com cistos epidermoides do baço podem apresentar níveis séricos elevados de um ou de ambos destes antígenos associados ao tumor.[13] Apesar da presença destes marcadores tumorais, estes cistos são benignos e aparentemente não possuem um potencial maligno maior do que outros tecidos nativos.

Muitas vezes, os cistos esplênicos verdadeiros são assintomáticos e são encontrados incidentalmente. Quando sintomá-

ticos, os pacientes podem queixar-se de uma vaga sensação de plenitude e desconforto abdominal superior, saciedade precoce, dor torácica pleurítica, fôlego curto, dor nas costas ou no ombro, ou sintomas renais pela compressão do rim esquerdo. Uma massa abdominal palpável pode estar presente. Em muitos casos, a presença de sintomas está relacionada com o tamanho dos cistos, e os cistos com menos de 8 cm quase nunca são sintomáticos. Raramente, esses cistos podem apresentar-se com sintomas agudos relacionados à ruptura, hemorragia ou infecção. O diagnóstico de cistos esplênicos é mais bem feito com a TC. A intervenção cirúrgica é indicada para os cistos sintomáticos e para os cistos grandes. Uma esplenectomia total ou parcial pode proporcionar um tratamento bem-sucedido. A vantagem nítida da esplenectomia parcial é a preservação da função esplênica. A preservação de pelo menos 25% do baço parece suficiente para proteger contra a pneumonia pneumocócica. Relatos mais recentes descrevem uma experiência bem-sucedida com a esplenectomia parcial, ressecção da parede do cisto, ou retirada parcial da cápsula, o que pode ser realizado com uma abordagem aberta ou laparoscópica.[13]

A maioria dos verdadeiros cistos esplênicos são cistos parasitários em áreas de doença hidática endêmica (espécies *Echinococcus*). As imagens radiográficas podem revelar calcificações na parede do cisto ou cistos-filhos. Apesar de os cistos hidáticos serem incomuns na América do Norte, esse diagnóstico sempre deve ser excluído antes de serem realizados procedimentos diagnósticos ou terapêuticos invasivos que possam levar a um risco de vazamento do conteúdo do cisto. Em muitos casos, os testes sorológicos para as espécies *Echinococcus* são úteis na verificação da presença dos parasitas. Conforme ocorre com os cistos hidáticos hepáticos, o vazamento dos conteúdos do cisto pode precipitar um choque anafilático e risco de disseminação intraperitoneal de escóleces infecciosos. A esplenectomia é o tratamento de escolha e deve-se tomar muito cuidado para evitar a ruptura dos cistos intraoperatoriamente. Os cistos podem ser esterilizados pela injeção de uma solução de cloreto de sódio a 3%, álcool ou nitrato de prata a 0,5%, conforme foi recomendado para os cistos hidáticos hepáticos.

Os pseudocistos são responsáveis por 70% a 80% de todos os cistos não parasitários do baço. Em muitos casos, uma história de trauma prévio pode ser descoberta. Os pseudocistos esplênicos não são revestidos por epitélio. A imagem radiográfica pode demonstrar calcificações focais em mais da metade dos casos. A maioria dos pseudocistos esplênicos são uniloculares, e os cistos são lisos e apresentam paredes espessas. Os pequenos pseudocistos esplênicos assintomáticos (< 4 cm) não precisam de tratamento e podem sofrer involução ao longo do tempo. Quando os pseudocistos são sintomáticos, com frequência os pacientes apresentam-se com dor no quadrante superior esquerdo e dor referida ao ombro esquerdo. Os pseudocistos sintomáticos devem ser tratados cirurgicamente. Se o baço puder ser mobilizado completamente e de forma segura e ser realizada uma esplenectomia parcial, incluindo a porção cística do baço, esta técnica oferece uma terapia eficaz que preserva a função esplênica. Apresentando-se com condições menos favoráveis, o cirurgião não deve hesitar em realizar uma esplenectomia total. Também relatou-se uma drenagem percutânea bem-sucedida para os pseudocistos esplênicos, embora a taxa de sucesso com esta abordagem, em comparação com a intervenção cirúrgica, não tenha sido determinada. A taxa de sucesso de 90% de uma drenagem percutânea dos abscessos esplênicos uniloculados orientada pela imagem sugere que isto pode ser uma abordagem inicial razoável para o tratamento dos pseudocistos esplênicos sintomáticos.[14]

Abscesso Esplênico

O abscesso esplênico é uma doença incomum e potencialmente fatal. A incidência nas séries de autópsia aproxima-se de 0,7%.[15] A taxa de mortalidade para os abscessos esplênicos varia de aproximadamente 80%, para os abscessos múltiplos em pacientes imunocomprometidos, a aproximadamente 15% a 20%, em pacientes previamente saudáveis com lesões uniloculares solitárias. Doenças predisponentes incluem as doenças malignas, policitemia vera, endocardite, trauma prévio, hemoglobinopatia (p. ex., doença falcêmica), infecção do trato urinário, abuso de drogas intravenosas e AIDS. Aproximadamente 70% dos abscessos esplênicos resultam da disseminação hematogênica do organismo infectante proveniente de outra localização, conforme ocorre com a endocardite, a osteomielite e o abuso de drogas intravenosas. O abscesso esplênico também pode ocorrer como resultado de uma infecção proveniente de uma estrutura contígua, como o cólon, o rim ou o pâncreas. Em muitos casos, os cocos Gram-positivos, como *Staphylococcus, Streptococcus,* ou espécies de *Enterococcus* e os organismos entéricos Gram-negativos, são os agentes infectantes. Os abscessos esplênicos também podem ser causados por agentes fastidiosos, como o *Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium* e as espécies *Actinomyces*. Os pacientes imunossuprimidos podem desenvolver múltiplos abscessos fúngicos, tipicamente pela infecção pelas espécies *Candida*.

O quadro clínico do abscesso esplênico costuma ser inespecífico e insidioso, incluindo dor abdominal, febre, peritonite e dor torácica pleurítica. A dor abdominal é localizada no quadrante superior esquerdo em menos da metade dos casos e na maioria das vezes é uma dor abdominal vaga. A esplenomegalia está presente em uma minoria de pacientes. O diagnóstico é feito com maior precisão pela TC; no entanto, ele também pode ser feito pela ultrassonografia. Dois terços dos abscessos esplênicos em adultos são solitários, e o terço restante é múltiplo. Estas relações se invertem em crianças.[16]

A abordagem inicial ao tratamento do abscesso esplênico depende de se ele é unilocular ou multilocular. Os abscessos uniloculares são passíveis de drenagem orientada pela TC, e esta abordagem, conjuntamente com a administração de antibióticos sistêmicos, tem uma taxa de sucesso que excede 75% e que pode chegar a 90% quando são considerados apenas pacientes com coleções uniloculares.[17] O fracasso de uma resposta clínica imediata à drenagem percutânea deve levar a uma esplenectomia sem demora. Em geral, os abscessos multiloculares devem ser tratados pela esplenectomia, com drenagem do quadrante superior esquerdo e administração de antibióticos.

Baço Ectópico

O baço ectópico é um achado raro, sendo responsável por apenas uma fração de uma percentagem de todas as esplenectomias. O baço normalmente tem ligamentos peritoneais (chamados *ligamentos suspensores*) que o fixam na sua posição anatômica habitual. Postulou-se que a falha na formação dessas fixações resulta da falha do mesogástrio dorsal em fusionar-se à parede abdominal posterior durante o desenvolvimento embrionário. O resultado é um pedículo esplênico incomumente longo. Também postulou-se que um defeito adquirido na inserção esplênica pode ocorrer em mulheres multíparas secundariamente a alterações hormonais durante a gravidez e associada a uma frouxidão abdominal. O baço ectópico é mais frequentemente diagnosticado em crianças ou em mulheres entre os 20 e 40 anos.

A maioria dos pacientes com baço ectópico é assintomática. Os pacientes sintomáticos costumam apresentar episódios recorrentes de dor abdominal. É provável que isto esteja relacionado à tensão sobre o pedículo vascular ou a uma torção

intermitente. A torção dos vasos esplênicos pode levar a uma congestão venosa e à esplenomegalia. Uma dor forte e persistente é sugestiva de torção e isquemia esplênicas. Ao exame físico, pode estar presente uma massa abdominal móvel, associada à sensibilidade abdominal. O diagnóstico pode ser confirmado mais prontamente com uma TC do abdome. O achado típico é a ausência de baço na sua posição normal e a sua presença em uma posição ectópica. A injeção de um contraste intravenoso durante a TC proporciona informações valiosas. A falta de realce pelo contraste do baço sugere uma torção esplênica, assim como a aparência em rodamoinho do pedículo esplênico. A ausência de uma perfusão esplênica na TC pode ser útil em orientar a decisão cirúrgica para a esplenectomia *versus* esplenopexia.[18]

TRAUMA ESPLÊNICO

A questão contemporânea mais significativa no tratamento do trauma esplênico é o papel do tratamento não cirúrgico. Avanços nas técnicas diagnósticas que ocorreram desde o início dos anos de 1980 levaram a abordagens alternativas para o tratamento dessas lesões. Em anos recentes, a ultrassonografia abdominal e a TC permitiram a localização e a quantificação relativa da hemorragia abdominal e a TC proporcionou uma definição relativamente boa do grau anatômico de ruptura esplênica. O principal objetivo desta parte do capítulo é traçar esses desenvolvimentos diagnósticos em conjunção com as questões do quadro clínico e da anatomia esplênica para o desenvolvimento de uma plataforma lógica para a tomada de decisão.

Considerações Gerais

A lesão do baço é a indicação mais comum para laparotomia de traumas fechados. As colisões de veículos motorizados continuam a ser a principal fonte de lesão nas nações industrializadas. Outros mecanismos comuns incluem colisões com motocicletas, quedas, incidentes entre pedestres e veículos, acidentes com bicicletas e esportes. Uma dor abdominal significativa produzida no contexto de um trauma fechado não relacionado com veículos está associada a uma elevada incidência de lesão intra-abdominal, com o baço sendo o órgão mais comumente lesado.

Diretamente em contato com o baço estão o hemidiafragma esquerdo, a flexura esplênica do cólon, o rim, o pâncreas distal e o estômago (Fig. 56-1). Os ligamentos relativamente avasculares já descritos neste capítulo (esplenofrênico, esplenorrenal, esplenocólico e gastroesplênico) mantêm o baço em um local no quadrante superior esquerdo, de certa forma protegido pelas margens costais inferiores (Fig. 56-1). As lesões esplênicas são produzidas pela desaceleração rápida, compressão, transmissão de energia através da parede torácica póstero-lateral sobre o baço, ou pela punção proveniente de uma fratura de uma costela adjacente. A desaceleração rápida resulta em um baço continuando em uma movimentação para adiante enquanto está sendo repuxado no ponto de inserção. As lesões produzidas pelas forças de desaceleração resultam em uma avulsão capsular ao longo das diversas inserções ligamentares e lineares, ou fraturas estrelares de profundidades variáveis. Devido às suas características estruturais sólidas e à sua densidade, a transferência de energia para o baço é relativamente forte. Em geral, as lesões causadas por pancadas ou quedas são um resultado de pancadas diretas sobre a parte inferior da parede torácica inferior, com a transmissão da energia resultando em lacerações e fraturas do baço.

O suprimento sanguíneo para o baço é considerável. O baço recebe cerca de 5% do débito cardíaco. O suprimento sanguíneo é feito através da artéria esplênica e dos vasos gástricos curtos (Fig. 56-2). As artérias esplênicas dividem-se em diversos vasos segmentares que irrigam os polos e a porção medial, e estas artérias dividem-se em vasos de segunda e de terceira ordem que fazem um trajeto transversalmente dentro do baço. Devido a este extenso suprimento arterial, muitas vezes até mesmo lacerações superficiais e avulsões capsulares levam a uma hemorragia substancial.

Diagnóstico

A história e o exame físico continuam a ser a base a partir da qual se deve diagnosticar a lesão esplênica. Detalhes do mecanismo da lesão, citados na seção prévia, devem ser procurados. No exame físico, evidências de irritação peritoneal (sensibilidade, defesa, descompressão brusca), algumas vezes são aparentes. Ao entanto, o sangue recém-extravasado é um irritante peritoneal razoavelmente benigno e grandes quantidades de sangue podem ser contidas na cavidade peritoneal livre com achados físicos mínimos. Na era antes da lavagem peritoneal diagnóstica (LPD) constatou-se que o exame físico era acurado em apenas 42% a 87% das vezes. Talvez mais útil do que o exame direcionado para a cavidade abdominal seja aquele que é focado no quadrante superior esquerdo. Sensibilidade à percussão ou evidências de contusões e lesão dos tecidos moles do rebordo costal inferior esquerdo posterior costumam estar presentes quando pancadas diretas produziram lesão esplênica. Queixas de dor no quadrante superior esquerdo ou uma dor referida ao ombro esquerdo (sinal de Kehr) estão altamente correlacionadas com lesão. Pelo menos um quarto dos pacientes com fraturas nas costelas inferiores esquerdas apresenta lesão associada ao baço.

Uma lesão significativa produzindo hemorragia pode ser suspeitada pelo estado hemodinâmico do paciente. A hipotensão ou a taquicardia devem alertar o médico quanto ao potencial para uma lesão esplênica. Na avaliação inicial do trauma, devem ser notadas lesões aparentes que possam levar a uma perda de sangue suficiente, individualmente ou em agregado para produzir alterações fisiológicas hemodinâmicas. Se a perda sanguínea não pode ser atribuída a fraturas de ossos longos ou pélvicos, ou a perdas externas por lacerações, precisa-se presumir uma fonte intra-abdominal e o baço é a sua principal fonte. Na verdade, desde o estudo clássico de West e colaboradores[19] sobre mortes preveníveis que contribuíram diretamente para o desenvolvimento de sistemas de trauma nos Estados Unidos, a mortalidade por um não reconhecimento, ou um reconhecimento tardio de hemorragia esplênica, permaneceu próxima ao topo da lista de causas de morte prevenível.

O diagnóstico torna-se mais difícil na presença de múltiplas lesões, que desviam a atenção do examinador e confundem a interpretação das fontes e dos volumes de perdas sanguíneas. Além do mais, lesões neurais associadas e o abuso de substâncias frequentemente adicionam-se à dificuldade diagnóstica. O trauma craniano fechado está associado em 30% a 40% dos casos e compromete ou elimina a confiabilidade do exame físico. A lesão da medula espinhal também elimina a confiabilidade do exame abdominal. O abuso de substâncias foi documentado em aproximadamente 40% dos pacientes envolvidos em colisões de veículos motorizados. Devido à não confiabilidade do exame físico como responsável por essas diversas considerações, houve evolução de métodos diagnósticos mais objetivos.

Lavagem Peritoneal Diagnóstica(LPD)

A LPD foi introduzida por Root e colaboradores em 1965.[20] Esta modalidade permaneceu como o procedimento diagnóstico

padrão para a avaliação dos traumas abdominais fechados durante os 20 anos subsequentes. Inicialmente, os resultados eram interpretados a partir de um exame macroscópico positivo ou pela quantificação de hemácias e leucócitos no grande efluente. Uma LPD positiva consiste em 10 mL de sangue macroscópico aspirado com a inserção de um cateter, ou um exame microscopicamente positivo. Para o exame microscópico em adultos, 1 litro de solução cristaloide é instilado através de um cateter periumbilical inserido por uma técnica aberta ou fechada. Presumindo-se a instilação completa do litro, os exames positivos consistem em uma contagem hemática maior que $100.000/mm^3$, ou uma contagem leucocitária maior que $500/mm^3$ no efluente completamente misturado. O fator de diluição que produz uma contagem de hemácias de mais de $100.000/mm^3$ é responsável por aproximadamente 30 a 40 mL de sangue na cavidade peritoneal. Um exame microscopicamente positivo pelos critérios de contagem dos leucócitos é indicativo de inflamação peritoneal, em geral produzida pela lesão de uma víscera oca.

Após a introdução da LPD, múltiplos investigadores demonstraram sensibilidades que chegavam a 99% e especificidades que variavam de 95% a 98%. Refinamentos subsequentes incluíram análises enzimáticas do efluente para intensificar a acurácia diagnóstica da lesão de uma víscera oca e de lesão pancreática. Foi realizada uma quantidade extraordinária de pesquisas clínicas em questões relacionadas à LPD. Durante vários anos, poder-se-ia esperar pelo menos uma apresentação sobre LPD em qualquer encontro cirúrgico que lidasse com tópicos clínicos sobre trauma, e com frequência eram apresentados múltiplos artigos.

A confiabilidade da LPD como procedimento de rastreamento padrão, no entanto, começou a ser escrutinizada a partir de duas frentes. Conforme a TC começou a ser aplicada para os diagnósticos de trauma, observou-se que haviam ocorrido pequenas lesões esplênicas e que o paciente permanecia hemodinamicamente estável. Notou-se, além disso, que havia sangue suficiente para ter causado um lavado positivo. Coincidente com este desenvolvimento ocorreu a observação feita pelos cirurgiões de que muitos dos procedimentos de LPD levavam a laparotomias, nas quais, na verdade, havia uma lesão esplênica, mas quase sempre esta era de natureza trivial, sem sangramento ativo. Com base nessas observações paralelas, o termo *laparotomia não terapêutica* começou a aparecer na literatura sobre lesão esplênica e começou-se a apreciar que a LPD talvez fosse excessivamente sensível.

Tomografia Computadorizada (TC)

A aplicação dessa técnica para o diagnóstico de lesões abdominais começou no início dos anos de 1980. A observação inicial consistia em exames realizados para outras lesões, com um certo intervalo após a avaliação inicial do trauma (p.ex., TC torácica ou pélvica). Lesões do baço e do fígado foram notadas incidentalmente, e, apesar de inicialmente não serem reconhecidas, não produziam nenhuma sequela. Isto levou ao questionamento tanto da confiança rotineira na LPD para o rastreamento quanto da necessidade de se operar todas as lesões esplênicas. Contrapondo-se à LPD, a TC permitiu não somente a identificação de sangue intraperitoneal, mas também a definição de lesões de órgãos, individualmente. Isto, na verdade, revolucionou o tratamento dos traumatismos esplênicos. Antes, presumia-se que uma vez lesado, o baço invariavelmente continuava a sangrar. Costumava-se ensinar nos programas de treinamento em cirurgia que se o baço fosse incidentalmente lesado pela retração durante uma celiotomia eletiva, era necessária uma esplenectomia devido ao elevado risco de hemorragia contínua ou recorrente. As observações incidentais preliminares da TC de baços danificados em pacientes estáveis conduziram à era de tratamento não operatório.

A definição anatômica de lesão proporcionou critérios objetivos para a classificação dos graus de lesão esplênica. A American Association for the Surgery of Trauma desenvolveu uma escala de graduação da lesão esplênica por meio de uma metodologia de consenso[21] (Tabela 56-6). Essa escala tem sido útil para a comparação dos dados entre as instituições. Ela também proporcionou uma estrutura para uma abordagem lógica às decisões de tratamento. Avanços na tecnologia da TC continuaram a aumentar o valor da avaliação da lesão intra-abdominal e retroperitoneal. A geração atual de tecnologia de escaneamento helicoidal e espiralar é tanto rápida quanto de alta resolução. A tecnologia prévia requeria 15 a 20 minutos para um exame completo, mas as atuais tecnologias precisam de apenas 1 a 2 minutos. A resolução permite uma delineação mais precisa da fratura do órgão e da ruptura vascular intraparenquimatosa. A geração mais recente da tecnologia TC é o escaneamento com múltiplos cortes. Essa abordagem permite um escaneamento do torso em menos de 10 segundos e, devido a um número muito maior de imagens acumuladas em comparação com a tecnologia helicoidal tradicional, obtém-se uma resolução ainda maior. Essa tecnologia é altamente promissora para substituir a angiografia diagnóstica e pode ter uma profunda importância na melhor definição da lesão de órgãos sólidos e minimizar ainda mais os fracassos no tratamento não cirúrgico.

Tabela 56-6 Escala de Lesão Esplênica da American Association for the Surgery of Trauma (Revisão de 1994)

GRAU	TIPO	DESCRIÇÃO DA LESÃO
I	Hematoma	Subcapsular, < 10% da área de superfície
	Laceração	Laceração capsular, < 1 cm de profundidade no parênquima
II	Hematoma	Subcapsular, 10%-50% da área de superfície; intraparenquimatoso, < 5 cm de diâmetro
	Laceração	Laceração capsular, 1-3 cm de profundidade no parênquima, que não envolve um vaso trabecular
III	Hematoma	Subcapsular, > 50% da área de superfície ou em expansão; ruptura subcapsular ou hematoma parenquimatoso Hematoma intraparenquimatoso > 5 cm ou em expansão
	Laceração	> 3 cm de profundidade parenquimatosa ou envolvendo vasos trabeculares
IV	Laceração	Laceração envolvendo vasos segmentares ou hilares produzindo importante desvascularização (> 25% do baço)
V	Laceração	Baço completamente destruído
	Vascular	Lesão vascular hilar que desvasculariza o baço

Adaptado de Moore EE, Cogbill TH, Jurkovich GJ, *et al*: Organ injury scaling: Spleen and liver (1994 revision). J Trauma 38:323, 1995.

Ultrassonografia

Durante os anos de 1990, a ultrassonografia foi introduzida e estabeleceu-se solidamente como um instrumento diagnóstico importante para a avaliação do trauma abdominal fechado. Ela foi primeiramente utilizada na Europa no início dos anos de 1980.[22] Alguns anos depois, foi adotada pelos médicos nos Estados Unidos. As suas vantagens incluem a não invasividade, a rapidez e o baixo custo. A ultrassonografia proporciona informações similares, porém com um volume pouco maior de informações do que a LPD. A presença de líquido intraperitoneal livre pode ser identificada e semiquantificada. As janelas acústicas são notadas ao redor das interfaces sólidas. Essas interfaces sólidas para a avaliação do trauma incluem o baço, rins, fígado, coração e bexiga distendida. O acrônimo FAST (do inglês, *focused abdominal sonogram for trauma*, sonografia abdominal focada para o trauma) foi aplicado a esta avaliação rápida, que leva 3 minutos para ser completada nas mãos de pessoas experientes. Distensão abdominal significativa, obesidade e enfisema subcutâneo comprometem o exame. Preocupações iniciais ocorriam com a sensibilidade e a reprodutibilidade do FAST. Havia também uma dúvida quanto ao fato de se esta tecnologia poderia ser captada de modo fácil o suficiente para permitir a sua aplicação disseminada pelos cirurgiões, ou se a dificuldade era tanta que apenas os radiologistas que tivessem um treinamento maior poderiam ser confiáveis quanto à sua acurácia.

Tso e colaboradores[23] relataram, em 1992, a respeito de 163 pacientes estáveis avaliados pela ultrassonografia antes de LPD ou de uma TC e constataram uma sensibilidade de 91%, com todos os casos de hemoperitônio clinicamente significativo sendo identificados. Um estudo posterior, realizado por Bode e colaboradores[24], envolveu 353 pacientes com traumas abdominais fechados avaliados com ultrassonografia por um radiologista. Esses investigadores revelaram uma taxa de especificidade de 93%, uma taxa de acurácia de 99% e nenhuma laparotomia não terapêutica. Rothlin e colaboradores[25] relataram um estudo de 290 pacientes nos quais a ultrassonografia foi realizada por um cirurgião. Eles constataram uma taxa de sensibilidade de 90% e uma taxa de especificidade de 99% para a lesão intra-abdominal. Eles também notaram a facilidade da repetição para o acompanhamento desses pacientes. Os dados relatados sugeriam que, com um formato de treinamento estruturado, o FAST poderia ser rapidamente ensinado aos cirurgiões. O American College of Surgeons está profundamente envolvido na avaliação de novas tecnologias e está desenvolvendo cursos estruturados para ensinar aos cirurgiões as aplicações da ultrassonografia para a avaliação de doença da mama, das doenças intra-abdominais e do trauma.

A ultrassonografia emergiu como um substituto para a LPD. Ela parece ser tão sensível quanto esta na detecção de sangue intraperitoneal livre e é menos invasiva e mais rápida. A aplicação mais importante é a avaliação do paciente hemodinamicamente instável com lesões múltiplas. Em geral, uma ultrassonografia positiva exigiria uma laparotomia exploradora imediata. O papel do uso da ultrassonografia no paciente estável é menos claro. Conforme o tratamento não cirúrgico tornou-se tão proeminente, a TC tornou-se indispensável para definir a localização e o grau de lesão do órgão. A ultrassonografia não é capaz de definir com precisão essas características anatômicas. A tecnologia está avançando rapidamente, entretanto, e é provável que gerações futuras de equipamentos ultrassonográficos melhorem significativamente a resolução e a definição anatômica. Além do mais, o ultrassom pode ter um impacto mais positivo nos custos do que é imediatamente aparente. À medida que a ultrassonografia for cada vez mais adotada e tenha se desenvolvido uma confiança na modalidade, torna-se evidente que a ultrassonografia pode ser aplicada para o rastreamento como uma alternativa a uma avaliação pela TC, mais dispendiosa.

Em um estudo prospectivo, Branney e colaboradores[26] usaram a ultrassonografia no departamento de emergência para o rastreamento de pacientes estáveis. Os seus achados incluíram uma redução no número de exames de TC em pacientes com uma lesão significativa, pois aqueles com exames negativos não precisaram de estudos adicionais. Sessenta e cinco por cento dos pacientes não realizaram estudos adicionais, o número de admissões para a observação diminuiu significativamente e não se deixou de diagnosticar nenhuma lesão significativa.

Questões Referentes à Operação

Indicações para a Exploração

A indicação mais clara para a operação de urgência é a instabilidade hemodinâmica. Infelizmente, este não é um fator binomial ou definido. A definição de estabilidade está claramente relacionada a um certo grau de designação arbitrária. Esse problema é agravado pela lesão de múltiplos órgãos, na qual a perda sanguínea acumula-se a partir das perdas externas pelas lacerações, das perdas internas em fraturas e tecidos moles e nas cavidades torácicas e abdominais. As melhores decisões tornam-se aparentes retrospectivamente. No entanto, quando em dúvida, deve-se realizar uma exploração abdominal. Os riscos associados a uma laparotomia não terapêutica são superados pelos riscos de um choque secundário a uma hemorragia intraperitoneal prolongada e às consequências associadas de imunocomprometimento, disfunção de múltiplos sistemas orgânicos e morte.

Pelo fato de não poder haver critérios padronizados para a instabilidade hemodinâmica, uma diretriz geral é operar para uma pressão arterial sistólica abaixo de 90 mmHg, ou uma frequência de pulso acima de 120 batimentos/minuto, se não houver uma resposta imediata a 1 a 2 L de ressuscitação com cristaloides e quando o exame físico, a ultrassonografia ou a LPD indicarem perda sanguínea intra-abdominal. As indicações para operar com base nos achados à TC são delineadas em uma seção subsequente deste capítulo, sobre o tratamento não cirúrgico.

Questões Técnicas

Uma incisão na linha média geralmente é o procedimento preferido para a exploração do trauma. Essa abordagem é rápida e fornece um acesso a todas as áreas da cavidade abdominal, incluindo o retroperitônio. Uma abordagem subcostal esquerda pode ser preferida quando a laparotomia é direcionada pelos achados à TC. O intestino delgado e o saco menor são facilmente avaliados a partir dessa incisão. A extensão para o lado direito fornece uma exposição notável do fígado e acesso a todo o abdome, exceto a porção mais profunda da pelve. Ambas as incisões são adequadas, mas a realização de uma incisão na linha média é mais rápida.

Após rápida evacuação do sangue livre e dos coágulos para se avaliar outras fontes de lesão, incluindo o fígado e o mesentério, o baço deve ser mobilizado dentro da ferida. A mobilização esplênica deve ser obtida pelo princípio cirúrgico fundamental da tração e da contratração. No caso da mobilização esplênica, a tração e a contratração baseiam-se no baço e nos ligamentos suspensores. O cirurgião deve aplicar uma tração dorsal e mediana sobre o baço com a mão espalmada amplamente sobre a superfície esplênica, para estirar e definir claramente os ligamentos esplenorrenal e esplenofrênico. Parece que há uma tendência natural para se impor uma tração ventral sobre o baço, para "levantá-lo" a partir do quadrante superior

esquerdo, uma manobra que resulta em desencapsulação sobre a superfície esplênica posterior e ao longo do ligamento esplenocólico, produzindo trauma iatrogênico e aumentando a hemorragia. Após a exposição dos ligamentos esplenorrenal e esplenofrênico, facilitada pelo primeiro auxiliar proporcionando uma contratração com pinça, os ligamentos podem ser seccionados sob visão direta.

A incisão começa no ligamento frenocólico, continuando através dos ligamentos até o estômago, na vizinhança dos vasos gástricos curtos mais altos. A secção deve ocorrer 1 a 2 cm a partir do baço, para evitar lesão tanto ao baço quanto ao músculo diafragmático. A tensão contínua sobre os tecidos permite uma mobilização gradual anterior ao baço à medida que camadas mais profundas de planos de tecido conjuntivo transparentes são colocadas sob tensão e são facilmente visualizadas e seccionadas. A dissecção deve prosseguir até que a glândula adrenal esquerda seja visualizada e deixada sem ser perturbada na sua localização posterior. À medida que a dissecção progride através desses finos planos de tecido conjuntivo, visualiza-se a superfície posterior do pâncreas e a veia esplênica densamente aderentes ao pâncreas. O complexo baço-pâncreas pode ser mobilizado sobre a parte superior da aorta, tomando-se cuidado para evitar lesar a artéria mesentérica superior. Após essa mobilização, o baço e o pâncreas distal são liberados ao nível do tecido subcutâneo. São colocadas compressas no quadrante superior esquerdo, para manter o baço na abertura cirúrgica. Neste ponto, o grau de lesão pode ser avaliado com nitidez, e toma-se a decisão de extirpação ou de reparo.

A esplenectomia tem suas indicações nas seguintes circunstâncias:

1. O paciente está instável.
2. Outras lesões precisam de atenção imediata.
3. O baço está extensamente lesado com um sangramento contínuo.
4. O sangramento está associado à lesão hilar.

Há suprimentos sanguíneos anterior (artérias gástricas curtas) e posterior (artéria esplênica). Após a completa mobilização do baço, pode ser feita uma tração sobre o ligamento gastroesplênico, o que coloca tensão sobre e expõe as artérias gástricas curtas. Estas são rapidamente seccionadas; com uma tração apropriada, a parede gástrica é facilmente visualizada, evitando-se a lesão pela pinça. O baço então pode ser seguro e elevado pelo cirurgião ou assistente e a artéria esplênica, identificada na borda superior do pâncreas. A artéria e a veia são seccionadas separadamente e ligadas. Não raro, a cauda do pâncreas estende-se direto para dentro do hilo, e, neste caso, costuma ser mais prático e mais seguro ligar os vasos esplênicos após eles terem se dividido, para evitar-se a complicação mórbida de se lesar a cauda pancreática. Na ausência de uma lesão pancreática, não é necessária drenagem da fossa esplênica.

Conforme notou-se previamente neste capítulo, ocorre trombocitose em aproximadamente a metade dos pacientes nas semanas iniciais após a esplenectomia. A trombocitose pode aumentar o risco de trombose venosa profunda. Quando a contagem plaquetária eleva-se para mais de 750.000/mm^3, muitos cirurgiões tratam os pacientes com terapia antiplaquetária, heparina em baixas doses, ou heparina de baixo peso molecular. Pimpl e colaboradores[27] revisaram 37.000 autópsias, durante 20 anos, de adultos que morreram após esplenectomia e compararam-nas com uma população falecida de 403 que não realizaram esplenectomia. Esses investigadores encontraram taxas maiores de incidência de pneumonia letal, sepse com falência de múltiplos órgãos, pielonefrite purulenta e embolismo pulmonar no grupo de esplenectomia. Eles concluíram que a esplenectomia acarretava um risco considerável, durante toda a vida, de graves infecções e tromboembolismo.

Esplenorrafia

Tentativas de reparo esplênico foram iniciadas com a apreciação da entidade IAPE (veja seção prévia). Adicionalmente, a ausência do baço leva a um espaço morto em potencial no quadrante superior esquerdo, que em muitos casos fica ocupado por coágulos sanguíneos ou por soro, criando um potencial para a formação de abscessos subfrênicos. Essa ocorrência é mais pronunciada nos casos de lesões a vísceras ocas ou ao pâncreas. Essas conjunturas fornecem meios para a colonização bacteriana e condições para a sua cultura.

As técnicas de esplenorrafia passaram a ser amplamente aplicadas no final dos anos de 1970, atingindo um pico no meio dos anos de 1980. A sua aplicação gradualmente reduziu-se desde então, associada ao aumento dos casos de tratamento não cirúrgico. A esplenorrafia era aplicada a quase a metade das lesões esplênicas no auge do seu uso. Uma regra geral é que se mais de uma unidade de sangue for necessária para o salvamento, deve-se realizar uma esplenectomia. Além disso, os riscos associados à transfusão geralmente superam os riscos de IAPE. Quatro tipos de esplenorrafia foram utilizados:

1. Agentes hemostáticos superficiais (cautério, celulose oxidada, esponja de gelatina absorvível, trombina tópica).
2. Reparo com sutura.
3. Envoltório com uma rede absorvível.
4. Desbridamento com ressecção.

As abordagens hemostáticas superficiais são úteis para as lesões graus I e II da American Association for the Surgery of Trauma (Tabela 56-6). Elas também podem ser coadjuvantes nos graus maiores de lesão. O coagulador com feixe de argônio recebeu uma certa atenção, mas não há evidências clínicas de que ele seja superior a outras abordagens.

O reparo por sutura das lacerações nas lesões graus II e III tornou-se comum. Quando exequível, a oclusão temporária da artéria esplênica pode reduzir a perda de sangue e facilitar o reparo. Um problema com o reparo através de suturas é a tendência de as suturas lacerarem ainda mais o baço, quando são amarradas. Os reparos com acolchoamento reduzem essa ocorrência. Muitos cirurgiões usaram acolchoamento de Teflon. O emprego de acolchoamentos construídos de esponjas de gelatina absorvível de 2 a 3 cm envolvidas em celulose oxidada e amarradas com nós de suturas de modo a se parecerem a cigarros tem sido comumente aplicado (Fig. 56-4). Estas são

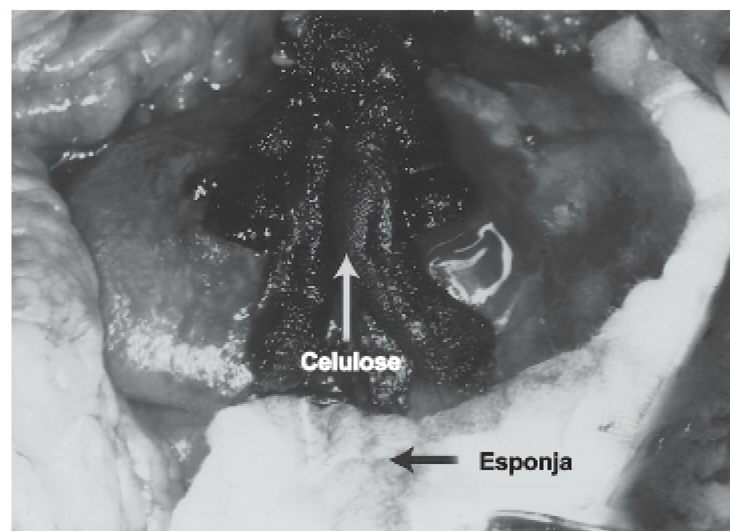


Figura 56-4 Compressas formadas por esponja de gelatina envolvidas em celulose oxidada são utilizadas para reparar por sutura uma lesão esplênica grau III.

colocadas ao longo de cada uma das bordas da laceração e ancoradas com uma sutura contínua de polipropileno. Essa abordagem tem uma eficácia comprovada tanto para lacerações esplênicas quanto hepáticas.

O envoltório com uma tela tem sido eficazmente utilizado para as lesões grau III e algumas lesões grau IV. Os estudos do Cook Country Hospital forneceram alguns dos primeiros dados e a descrição desta técnica.[28] Emprega-se uma tela descartável, composta de ácido poliglicólico ou poliglactina. Caso se utilize uma tela trançada, corta-se uma portinhola de aproximadamente 1 a 2 cm em diâmetro no meio da malha e esta é estirada, de modo que o baço possa ser passado através dela, resultando em uma portinhola ao redor do hilo esplênico. As bordas da tela são então aproximadas usando-se uma sutura contínua sobre a parte superior, de modo que o baço seja eficazmente envolvido em um saco composto da tela. Se usada uma tela tecida, esta não se estira; portanto, a portinhola para rodear o hilo é projetada seccionando-se um lado de um pedaço quadrado da tela até o centro e construindo-se um buraco circular de tamanho apropriado. A tela é apertada ao redor do hilo se aproximando à tela cortada. A tela é amarrada na parte superior do baço conforme descrito previamente (Fig. 56-5). Esta técnica funciona surpreendentemente bem, aparentemente por um efeito de tamponamento.

O desbridamento resseccional foi aplicado para as grandes fraturas, geralmente envolvendo o pólo superior ou inferior (graus II ou IV). As superfícies cruentas são aproximadas. Materiais com acolchoamento são de benefício considerável para a reaproximação dessas bordas. Pelo menos um terço da massa esplênica é necessário para manter a imunocompetência.

Conforme notado previamente, no passado a conservação esplênica através da esplenorrafia era aplicada a quase metade de todas as lesões esplênicas. A percentagem reduziu-se substancialmente nos anos de 1990 e é provável que seja responsável por não mais que 10%. Uma elevada percentagem de esplenorrafias era composta da simples técnica de reparo para as lesões graus I e II. A maioria desses tipos de lesões está agora sendo tratada de forma não cirúrgica. A maior parte dos pacientes que são submetidos à operação por lesão esplênica apresenta sangramento ativo ou lesões destrutivas que requerem esplenectomia. Uma maior percepção do risco de transmissão de doenças virais, especialmente da hepatite, com a transfusão de sangue também amorteceu o entusiasmo quanto ao reparo esplênico.

Figura 56-5 **Esplenorrafia de lesão esplênica grau IV é realizada por revestimento com poliglactina tecida.**

Tratamento Não Cirúrgico

A base para o tratamento não cirúrgico pode ser traçada até o IAPE e a observação incidental de lesão esplênica nos primeiros anos de TC para o trauma. O tratamento não cirúrgico teve origem na cirurgia pediátrica. Durante vários anos, os cirurgiões gerais questionaram o julgamento dos seus colegas cirurgiões pediátricos. Com o passar do tempo, ficou claro que o tratamento não cirúrgico é lógico. O tratamento não cirúrgico em adultos é um pouco mais controverso, mas está obtendo uma aceitação cada vez maior conforme os dados se acumulam.

Atualmente, 70% a 90% das crianças com lesão esplênica são tratadas com sucesso sem operação e 40% a 50% dos pacientes adultos com lesão esplênica são tratados não cirurgicamente nos centros de trauma de grande movimento. A menor percentagem de lesão esplênica tratada não cirurgicamente em adultos, do que em crianças, tem sido uma fonte de especulações. Sugeriu-se que as diferenças anatômicas entre adultos e crianças são as responsáveis, incluindo uma caixa torácica mais elástica, cartilaginosa, proporcionando proteção, e mais elastina no baço produzindo contração e algum grau de hemostasia em crianças. Powell e colaboradores,[29] no entanto, forneceram dados demonstrando que as diferenças no tratamento da lesão esplênica entre os adultos e as crianças mais provavelmente estão relacionadas aos mecanismos da lesão. A sua análise de 411 pacientes (293 adultos e 118 crianças) constatou grandes diferenças entre os mecanismos da lesão nos adultos e nas crianças ($P < 0{,}05$), incluindo o seguinte: colisão de veículos motorizados (67% em adultos *vs*. 24% em crianças), colisão em motocicletas (9% *vs*. 1%), lesão relacionada a esportes (2% *vs*. 17%), quedas (9% *vs*. 25%), colisões entre pedestres e veículos (4% *vs*. 11%) e colisão em bicicletas (1% *vs*. 9%). Maiores escores de gravidade de lesão, menores valores da Escala de Coma de Glasgow e maiores taxas de mortalidade indicaram que os adultos eram mais gravemente lesados.

Uma regra fundamental para considerar-se um tratamento não cirúrgico é a necessidade de o paciente estar hemodinamicamente estável. Adicionalmente, os recursos institucionais devem ser tais que o paciente possa ser monitorado em um ambiente de cuidados críticos e que instalações de salas e equipes de cirurgia estejam disponíveis no evento de um sangramento súbito que exija uma esplenectomia. A maioria das lesões graus I e II pode ser tratada não cirurgicamente; estas são responsáveis por aproximadamente 60% a 70% dos casos de tratamento não cirúrgico.[30] Apesar de a TC ser a medida fundamental para a seleção do tratamento não cirúrgico, ela possui limitações que devem ser levadas em consideração. Um relato de Sutyak e colaboradores,[31] envolvendo a TC em 49 pacientes com lesão esplênica, correlacionou os achados cirúrgicos com os da TC. Esses investigadores constataram que a TC pareava-se à graduação cirúrgica em 10 pacientes, subestimava-a em 18 e superestimava-a em seis. Eles também relataram que cinco lesões deixaram de ser observadas pela TC e que os radiologistas discordaram nas suas interpretações em 20% dos exames. No entanto, notem que a TC usada neste estudo não era a atual TC helicoidal estado-de-arte.

Nos relatos iniciais, a maioria dos investigadores expressou uma extrema cautela concernente ao tratamento das lesões graus III e IV, mesmo com estabilidade hemodinâmica. À medida que a experiência tem se acumulado, a maioria sente-se confortável com a observação das lesões graus III estáveis e muitos começaram a observar as lesões graus IV e V.[30,32] A maioria desses relatos iniciais de tratamento não cirúrgico nos

anos de 1980 era empírica, ressaltando um ocasional tratamento bem-sucedido em casos altamente selecionados. Desde os anos de 1990, o tratamento não cirúrgico tornou-se uma abordagem mais padronizada. Em uma revisão de 1990, Shackford e Molin[33] relataram sobre 1.866 lesões esplênicas das quais 13% foram tratadas não cirurgicamente. Subsequentemente, Smith e colaboradores[34] relataram uma taxa de 47% de tratamento não cirúrgico em 166 lesões esplênicas. Esses e muitos outros relatos reservaram o tratamento não cirúrgico para as lesões graus I a III.

A análise da taxa de fracassos é importante na avaliação dos critérios de seleção dos pacientes apropriados para o tratamento não cirúrgico. Embora tenha sido relatado que uma idade acima dos 55 anos estava associada a maiores taxas de fracassos,[35] outros refutaram esta observação.[30,32] As taxas de fracasso do tratamento não cirúrgico em séries recentes são mostradas na Tabela 56-7.

Um achado importante que se correlacionou com a falha do tratamento não cirúrgico é a presença de um "*blush* vascular" no exame de TC. Schurr e colaboradores[36] relataram 309 lesões esplênicas por trauma fechado das quais 29% foram tratadas não cirurgicamente. Eles notaram uma taxa de fracasso de 13%; dois terços dos fracassos estiveram associados a um *blush* vascular (Fig. 56-6). Comprovou-se que aqueles *blushes* vasculares representavam falsos aneurismas dos ramos intraparenquimatosos da artéria esplênica (Fig. 56-7). A causa do fracasso pelos falsos aneurismas é um aumento gradual do aneurisma, com a ruptura do aneurisma e do baço. Essa fisiopatologia mais provavelmente é responsável por muitas das instâncias de "ruptura esplênica tardia" notadas no passado. No entanto, nem todos estes falsos aneurismas se rompem. Parece provável que 30% a 40% deles trombosem espontaneamente.[36] Um estudo subsequente na mesma instituição por Davis e colaboradores[30] lidou com 524 lesões esplênicas por trauma fechado durante um período de 4,5 anos. Nesse relato, foi seguido um protocolo no qual os *blushes* vasculares identificados pela TC foram seguidos por uma angiografia com a embolização do falso aneurisma (Fig. 56-8). Esta abordagem proporcionou uma taxa de fracasso de 5% para o tratamento não cirúrgico, uma taxa significativamente menor ($P < 0,03$) do que a sua experiência prévia.

Existem controvérsias quanto à necessidade de TCs de acompanhamento. Algumas instituições sugeriram que as TCs de acompanhamento são desnecessárias.[32,37] Davis e colaboradores,[30] no entanto, notaram que 74% dos *blushes* vasculares eram observados apenas nos estudos de acompanhamento. Devido ao fato de haver uma elevada taxa de fracasso com o achado, esses investigadores recomendam TCs de acompanhamento em 2 a 3 dias para todas, exceto as lesões mais triviais.

Figura 56-6 Imagem de tomografia computadorizada demonstra "*blush* vascular" em um baço lesado.

Figura 56-7 Após esplenectomia, o baço seccionado apresenta um pseudoaneurisma, que corresponde ao *blush* vascular na Figura 56-6.

Tabela 56-7 Comparação dos Resultados de Manejo Não Cirúrgico de Traumas Esplênicos Fechados a Partir de Séries Publicadas

	CASOS PLANEJADOS			
ESTUDO	**Lesões Esplênicas (nº)**	**Tratamento Não Cirúrgico (%)**	**Sucesso Não Cirúrgico (%)**	**Falha(%)**
Shackford e Molin,[33] 1990	1.866	13	69	31
Schurr e col.,[36] 1995*	309	25	87	13
Smith e col.,[34] 1996*	166	47	97	3
Morrell e col.,[35] 1996	135	18	52	48
Davis e col.,[30] 1998	524	61	94	6
Myers e col.,[37] 1999	204	68	93	7
Cocanour e col.,[32] 1999	368	57	86	14
Bee e col.,[38] 2001	558	77	92	8

* Excluídas as lesões graus IV e V.

A

B

Figura 56-8 A e B, Embolização angiográfica de um pseudoaneurisma, que foi demonstrado por tomografia computadorizada helicoidal.

As razões para a ausência de *blush* vascular nas TCs iniciais incluíram a ausência de um protocolo com um corte de 1 cm e a lise do coágulo inicial.

A causa de outros fracassos é menos clara. Investigadores tornaram-se mais agressivos, incluindo pacientes com graus maiores de lesão (IV e V). Cinquenta e seis de 106 lesões graus IV e V foram tratadas não cirurgicamente com uma taxa de fracasso de 18%.[30] Este e outros relatos subsequentes também correlacionaram uma taxa maior de fracassos com grandes quantidades de sangue livre intraperitoneal à TC de admissão (periesplênico e periepático e goteiras e pelve).[30,32,37] Parece claro que graus maiores de lesão esplênica, conforme indicado pela TC e pelo volume de sangue intraperitoneal, estariam associados a maiores taxas de fracasso.

Em um relato recente, publicado por Bee e colaboradores,[38] as contraindicações publicadas de tratamento não cirúrgico (TNC) da lesão esplênica por trauma fechado foram revistas e comparadas com a sua experiência com os fracassos não operatórios. As contraindicações publicadas que foram revistas incluíram idade igual ou superior a 55 anos, Escala de Coma de Glasgow de 13 ou menos, pressão arterial de admissão menor que 100 mmHg, grandes lesões (graus III a V) e grandes quantidades de hemoperitônio. Na sua avaliação de 430 pacientes consecutivos que foram observados, a taxa de fracasso do tratamento não cirúrgico foi de 8%. A análise multivariada identificou a idade a partir de 55 anos e graus III e IV como previsores independentes de fracasso. Eles notaram que a maior taxa de fracassos (30% a 40%) ocorreu em pacientes com mais de 55 anos com grandes lesões, ou quantidades moderadas a grandes de hemoperitônio. Eles notaram uma taxa de mortalidade para um tratamento não cirúrgico bem-sucedido de 12%, comparada com 9% para o fracasso do tratamento não cirúrgico, e concluíram que o fracasso do tratamento não cirúrgico não esteve associado a um prognóstico adverso. Uma situação ideal seria que 70% a 80% fossem tratados não cirurgicamente, com uma taxa de fracasso de 1% a 2%. Isto pode não ser possível. Estudos clínicos futuros devem ser projetados para avaliar essas importantes questões de seleção, causas de fracasso e uso de terapias coadjuvantes, como a embolização. Acreditamos que os avanços na tecnologia da TC, que definirá melhor as lesões, combinados com os estudos clínicos, por fim acabarão por chegar a estes números – taxas de tratamento não cirúrgico elevadas acopladas com taxas de fracasso muito baixas.

Não estão disponíveis dados objetivos relacionados a recomendações para o retorno às atividades após as lesões esplênicas. Para as lesões graus I e II, 2 a 3 semanas provavelmente é um tempo de cicatrização adequado. Para lesões de graus mais avançados, 6 a 8 semanas são provavelmente mais apropriadas e muitos cirurgiões obteriam uma TC neste momento, para avaliar o grau de cicatrização, antes do retorno a uma atividade física excessiva.

Avaliação com a Medicina Baseada em Evidências

O emprego da medicina baseada em evidências (MBE) para analisar o melhor tratamento dos problemas clínicos está obtendo uma aceitação cada vez maior. Uma das mais importantes aplicações da MBE é o desenvolvimento de diretrizes práticas de tratamento. Existem duas metodologias básicas. A primeira é através da metodologia estatística centralizada em metanálises. Técnicas de metanálise rigorosas requerem estudos randomizados, controlados para análise; no entanto, existem relativamente poucos estudos randomizados, e controlados para avaliar a maioria das dúvidas em cirurgia. Portanto, uma segunda metodologia da MBE é avaliar a dúvida através da classificação dos dados e da avaliação dos níveis de confiança para as recomendações. Foi realizado um extenso trabalho em classificação de dados pela Canadian and U.S. Preventive Task Forces e pela Agency for Health Care Policy and Research of the United States Department of Health and Human Services.[39] Um sistema de classificação com base neste trabalho é delineado na Tabela 56-8.

A Agency for Health Care Policy and Research também desenvolveu um sistema de avaliação dos níveis de confiança para as recomendações, com base no sistema de classificação dos dados, que é apresentado na Tabela 56-9. Usando estas metodologias para a avaliação e análise dos dados, o Eastern Association for the Surgery of Trauma (EAST) publicou 11 diretrizes para o tratamento dos pacientes no seu *website* da Internet (*www.east.org*). Uma destas diretrizes baseadas em evidências

Tabela 56-8 Classificação Baseada em Evidência da Literatura Médica Adaptada das Recomendações da Agency for Health Care Policy and Research

Evidência Classe I
Estudos prospectivos controlados, e randomizados — o padrão-ouro dos estudos clínicos. Alguns podem ser mal desenhados, apresentar números inadequados, ou sofrer de outras inadequações metodológicas e então podem não ser clinicamente significativos
Evidência Classe II
Estudos clínicos nos quais os dados foram análises coletadas prospectiva e retrospectivamente que foram baseadas em dados claramente confiáveis. Esses tipos de estudos incluem estudos: observacionais, de coorte, de prevalência e de caso-controle
Evidência Classe III
Estudos baseados em dados coletados retrospectivamente. Evidência utilizada nesta classe inclui séries clínicas, bancos de dados ou registros, revisão de casos, relatos de casos e opinião de especialistas

Tabela 56-9 Categorização das Recomendações Baseadas em uma Revisão de Literatura Médica de um Tópico Específico* de Acordo com as Metodologias Derivadas da Agency for Health Care Policy and Research

Nível 1
Esta recomendação é convincentemente justificável baseada somente na informação científica disponível. Ela é geralmente baseada nos dados classe I; entretanto, forte evidência classe II pode formar a base para uma recomendação nível 1, especialmente se o resultado não se presta a ser testado em um formato randomizado. Por outro lado, dados classe I fracos ou contraditórios podem não estar aptos para suportar uma recomendação nível 1
Nível 2
Esta recomendação é justificável de forma razoável pela evidência científica disponível e fortemente suportada pela opinião crítica de especialistas. Ela geralmente é suportada por dados classe II ou uma preponderância de evidências da classe III
Nível 3
Esta recomendação é suportada pelos dados disponíveis, porém evidências científicas adequadas estão ausentes. Ela geralmente é suportada por dados classe III. Este tipo de recomendação é útil para fins educacionais e para guiar estudos futuros

*Ver Tabela 56-8.

analisa o tratamento não cirúrgico da lesão esplênica. Para desenvolver estas diretrizes para a lesão esplênica, um grupo de estudo consistindo em sete cirurgiões identificou 50 artigos clínicos escritos em língua inglesa, publicados entre 1976 e 1996, analisando questões pertinentes ao tratamento da lesão esplênica por trauma fechado. As recomendações baseadas nesta classificação e na avaliação destes dados publicados são listadas na Tabela 56-10. A análise EAST com base em evidência demonstra que não há dados para recomendações classe I nem nível I. Estes achados tornam claro que o tratamento da lesão

Tabela 56-10 Diretrizes para o Manejo Não Cirúrgico (MNC) de Lesões Fechadas do Fígado e do Baço da Eastern Association for the Surgery of Trauma*

Nível I
Há dados insuficientes que sugiram MNC como uma recomendação nível I para o manejo inicial das lesões fechadas do fígado e/ou baço no paciente hemodinamicamente estável
Nível II
1. Há dados classe II e muitos da classe III que sugerem que o MNC de lesões fechadas do fígado e/ou baço em um paciente hemodinamicamente estável é razoável
2. Gravidade da lesão hepática ou esplênica (como sugerido pela tomografia computadorizada [TC] ou grau de hemoperitônio), estado neurológico e/ou a presença de lesões associadas não são contraindicações para MNC
3. TC de abdome é o método mais confiável para identificar e avaliar a gravidade da lesão de baço ou fígado
Nível III
1. O estado clínico do paciente deve ditar a frequência dos exames de acompanhamento
2. TC do abdome inicial deve ser realizada com meios de contraste oral e intravenoso para facilitar o diagnóstico de lesões de vísceras ocas
3. Autorização médica para retornar às atividades normais deve ser baseada na evidência de cura
4. Embolização angiográfica é um adjunto do MNC do paciente hemodinamicamente estável com lesões hepáticas e esplênicas e evidência de sangramento ativo

* Ver seu site (www.east.org)

esplênica precisa ser analisado por estudos prospectivos multi-institucionais. Pode ser colocado um forte argumento a favor desses estudos, pois a lesão esplênica ocorre com uma incidência muito alta e está associada a um custo e a uma morbidade substanciais.

A intenção das diretrizes derivadas da MBE é que elas sejam adotadas em nível local em esquemas de tratamento com algoritmos que considerem a disponibilidade de recursos e de padrões de prática. Um algoritmo desenvolvido a partir das recomendações da EAST e de sua revisão da literatura associada é representado na Figura 56-9.

ESPLENECTOMIA LAPAROSCÓPICA ELETIVA

A técnica da esplenectomia a céu aberto foi descrita em detalhes nas seções prévias sobre o trauma esplênico. Muitos cirurgiões atualmente, preferem usar a abordagem laparoscópica para a maioria das esplenectomias eletivas. A técnica da esplenectomia laparoscópica foi primeiramente descrita em 1992.[40] Em mãos experientes, a esplenectomia laparoscópica pode ser realizada com a mesma segurança e eficiência que a esplenectomia a céu aberto, particularmente para as doenças hematológicas, nas quais o tamanho do baço é normal ou está apenas ligeiramente aumentado.[4] As experiências iniciais com a esplenectomia laparoscópica demonstraram muitas similaridades com os primeiros dias da colecistectomia laparoscópica. O tempo cirúrgico é mais longo para a esplenectomia laparoscópica, mas o procedimento oferece as vantagens de uma recuperação pós-operatória mais rápida e uma permanência hospitalar menor,

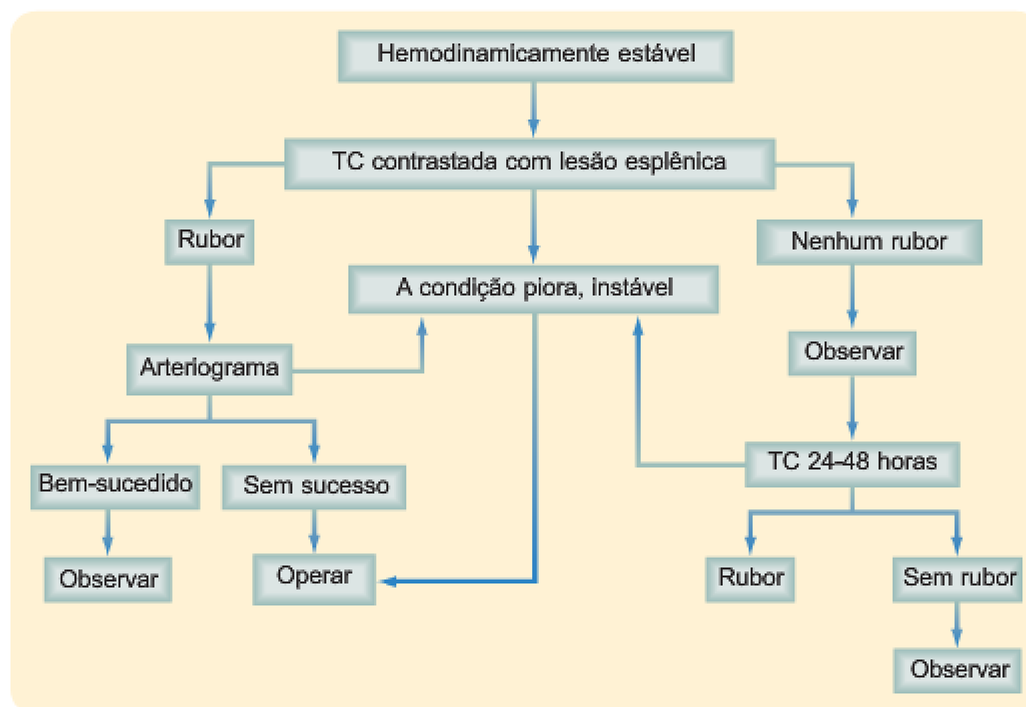


Figura 56-9 Algoritmo para manejo não cirúrgico de lesões esplênicas no paciente hemodinamicamente estável. TC, tomografia computadorizada. (De Bee TK, Croce MA, Miller PR, et al: Failure of splenic nonoperative management: Is the glass half empty or half full? J Trauma 50:231, 2001.)

levando alguns a considerarem a esplenectomia laparoscópica o padrão de cuidados para alguns distúrbios hematológicos que precisam de esplenectomia.

Os resultados da esplenectomia laparoscópica para as doenças hematológicas benignas, como a PTI, devem ser comparados com o padrão para a esplenectomia aberta, que é tecnicamente exequível em 100% dos pacientes e está associada a uma taxa de mortalidade hospitalar de menos de 1% e uma taxa de morbidade de 10% a 20%. Em uma revisão retrospectiva da literatura de 1.358 pacientes submetidos a uma esplenectomia aberta, a taxa de complicações relacionadas à ferida cirúrgica foi estimada em 3%. A estada hospitalar pós-operatória média variou de 7,5 a 11 dias.[41,42] Em pacientes com esplenomegalia secundária a doenças hematológicas malignas, no entanto, as taxas de mortalidade cirúrgicas estão aumentadas na faixa de 0% a 18%, e as taxas de morbidade estão aumentadas na faixa de 19% a 56%, respectivamente.[43]

Em comparação, a esplenectomia laparoscópica pode ser completada em aproximadamente 90% dos pacientes apropriadamente selecionados. A incidência de conversão para uma esplenectomia aberta é de 0% a 20%. A maioria dessas conversões é causada por sangramento intraoperatório, mas a falta de experiência cirúrgica, aderências extensas,[44] grande esplenomegalia[45] e obesidade[45,46] também estão envolvidas. Observa-se uma curva de aprendizagem significativa com a esplenectomia laparoscópica, e com a maior experiência, relatou-se que a taxa de conversão diminuía dramaticamente.[44,46,47] Glasgow e colaboradores[47] relataram uma taxa de conversão de 36% durante as 11 esplenectomias laparoscópicas iniciais; durante as operações subsequentes, a taxa de conversão caiu para 0% a 5%.

Em duas revisões[3,4] de séries laparoscópicas que incluíram 418 e 948 pacientes, respectivamente, o tempo cirúrgico médio para a esplenectomia laparoscópica variou de 88 a 261 minutos, com uma taxa de conversão para um procedimento aberto que variou de 0% a 30% (Tabela 56-11). Em uma análise multivariável de Friedman e colaboradores,[45] o tempo cirúrgico foi significativamente relacionado à idade do paciente, ao diagnóstico hematológico, à técnica cirúrgica e ao peso do baço. As taxas de morbidade perioperatórias foram em média de 8% a 12%, respectivamente (variando de 0% a 30%), e a taxa de mortalidade foi de 0,7% (0% a 6%). A maioria das mortes foi atribuída às doenças subjacentes do paciente ou ao distúrbio hematológico. Na revisão de Gigot e colaboradores[3] de 984 pacientes, 119 relataram complicações. O sangramento foi a complicação perioperatória mais frequente e esteve significativamente ligado à curva de aprendizagem do cirurgião.[44] O número médio de pacientes que precisaram de transfusões intraoperatórias ou pós-operatórias foi de 13%, variando de 0% a 40%. As complicações locais, como as complicações relacionadas à ferida cirúrgica (seroma, hematoma, infecção, evisceração ou hérnia incisional), ocorreram em 1,5%. O sangramento pós-operatório ocorreu em 1% dos pacientes e 73% destes casos precisaram de uma reexploração. As complicações pancreáticas (pancreatite ou fístula pancreática) ocorreram em 0,6% e o abscesso subfrênico, em 0,5%. As complicações gerais pós-operatórias ocorreram em 7,4%; a maioria destas (3,2%) foram pleuropulmonares.

A recuperação pós-operatória após a esplenectomia laparoscópica é surpreendentemente rápida, conforme fora previamente observada com a colecistectomia laparoscópica. A duração da estada hospitalar variou de 1,8 a 6 dias após a esplenectomia laparoscópica.[3,4] A maioria dos pacientes é capaz de retornar às suas atividades plenas em 1 semana, se a sua doença hematológica subjacente o permitir. No estudo de Flowers,[44] 9% dos pacientes retornaram ao trabalho em 7 dias e todos os pacientes com esplenectomia laparoscópica descomplicada estavam completamente recuperados após 21 dias, independentemente da sua profissão. Embora não tenha sido feita uma comparação prospectiva, randomizada, várias séries retrospectivas de caso-controle compararam a abordagem laparoscópica com a esplenectomia a céu aberto (Tabela 56-11). Embora seja difícil extrapolar dados definitivos a partir dessas séries, devido ao potencial viés de seleção (idade do paciente, diagnóstico e indicação, peso do baço e principais comorbida-

Tabela 56-11 Séries de Caso-Controle Retrospectivas Comparando Esplenectomias Abertas e Laparoscópicas em Adultos

	Yee e col., 1995		Rhodes e col., 1995		Brunt e col., 1996		Watson e col., 1997		Diaz e col., 1997		Friedman e col., 1997		Delaitre e Pitre, 1997[46]		Smith e col., 1996		Glasgow e col., 1997[47]		Ashizume e col., 1996	
	EA	EL	EA	EL	EA	EL	EA	EL	EA	EL	EA	EL	EA	EL	EA	EL	EA	EL	EA	EL
Pacientes	25	25	11	24	20	26	47	13	15	15	74	63	28	28	10	10	28	52	41	10
Tempo de operação (min)	156	198[†]	75	120	134	202[‡]	84	88	116	196[‡]	121	153	127	183[*]	131	261[*]	156	196[†]	249	100[‡]
Retardo antes da dieta normal (dias)	4,3	2,1[†]	—	—	4,1	1,4[‡]	—	—	—	—	3,2	1,5[*]	—	—	4,4	1,9[*]	4,3	2	—	—
Perda de sangue (mL)	273	319	—	—	222	376	—	—	359	385	437	259	—	—	—	—	274	320	512	176[*]
Taxa de transfusão	12	16	—	—	15	10	13	0	—	—	27	3,5	36	29	20	40	18	27	—	—
Complicações (%)	12	8	—	27	23	23	19	0	13	6,7	22	12	32	11	20	0	14	10	46	0
EHPO	6,7	5,1[*]	7	3[‡]	5,8	2,5[‡]	10	2[‡]	8,8	2,3[†]	6,7	3,5[*]	8,6	5,1[*]	5,8	3[*]	6,7	4,8[*]	20	8,2
Custos hospitalares totais USD × 10^3	13,433	9.207	—	—	—	—	4.224	2.238	16.362	18.015	10.900	9.700[*]	—	—	13.196	17.071	17.8766	20.295	9.264	6.438[‡]
Taxa de cura no acompanhamento da PTI (%)	76	81	—	—	75	75	83	92	75	80	—	—	86	93	—	81	81	74	63	80
Acompanhamento médio (meses)	—	—	—	—	6,5	6,5	60	14	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
BA detectados (%)	24	8	—	—	5	5	6	15	20	29	13,5	19	18	11	30	21	21	16	—	—
Retorno às atividades normais (dias)	—	—	—	—	—	—	—	—	23	12[*]	—	—	—	—	—	6 sem.	1-2 sem.	—	—	—

BA, baço acessório; PTI, púrpura trombocitopênica imune; EA, esplenectomia aberta; EL, esplenectomia laparoscópica; EHPO, estada hospitalar pós-operatória; USD, dólares americanos. *$P < 0,05$
†$P < 0,001$
‡$P = 0,0005$

De Gigot JF, Lengele B, Gianello P, et al.: Present status of laparoscopic splenectomy for hematologic diseases: Certitudes and unresolved issues. Semin Laparosc Surg 5:159, 1998.

des), os resultados são consistentemente favoráveis à abordagem laparoscópica. Cada série demonstrou uma retomada mais precoce da alimentação, redução nos analgésicos pós-operatórios e redução na estada hospitalar pós-operatória.

Apesar dos resultados técnicos promissores da esplenectomia laparoscópica, a resposta hematológica e as taxas de cura a longo prazo são o mais importante. A esplenectomia aberta para o tratamento da PTI obtém uma taxa de cura a longo prazo de 65% a 90%. Em séries clínicas de esplenectomia laparoscópica, o acompanhamento médio geralmente é limitado a 1 a 2 anos. Durante este curto período de acompanhamento, foram publicados relatos de taxas de sucesso de 76% a 100%. Similarmente, Katkhouda e colaboradores[4] relataram que o tratamento da PTI parece ser pelo menos tão bom após a operação laparoscópica como após a técnica a céu aberto, em comparações de séries separadas (Tabelas 56-3 e 56-4). Gigot e colaboradores[3] relataram 279 pacientes com PTI nos quais uma ausência de resposta inicial ou a trombocitopenia recorrente ocorreram em aproximadamente 15% (Tabela 56-12).

As causas de recorrência em pacientes com PTI são multifatoriais, mas os baços acessórios residuais são bem conhecidos como um dos fatores de recorrência. Houve vários relatos de casos de trombocitopenia recorrente secundária a baços acessórios retidos (Tabela 56-12). Essa questão dos baços acessórios foi proeminente na discussão do papel da esplenectomia laparoscópica. Os estudos de autópsia demonstraram que a incidência de baços acessórios na população normal é de aproximadamente 10%. No entanto, nas séries clínicas foram relatados em 15% a 30% dos pacientes. A incidência de baço acessório em uma série recém-revisada sobre a esplenectomia, desde 1980, é de 15% a 16%.[4] É provável que a incidência se correlacione com a diligência da procura e seja maior do que comumente estimada, pois os pequenos baços acessórios facilmente deixam de ser diagnosticados ou são confundidos com linfonodos. Pelo fato de os baços acessórios serem muitas vezes mais facilmente palpáveis do que vistos, é provável que a incidência de esplenúnculos não diagnosticados seja maior na esplenectomia laparoscópica do que na realizada a céu aberto. A confiabilidade da exploração laparoscópica em lidar com o problema dos baços acessórios é fator-chave para estabelecer a credibilidade a longo prazo da abordagem laparoscópica.[3]

Embora as indicações da esplenectomia laparoscópica permaneçam as mesmas da esplenectomia a céu aberto, alguns casos exigem cautela ao serem realizados laparoscopicamente. Contraindicações absolutas à abordagem laparoscópica incluem doença cardiopulmonar grave, cirrose e gravidez. Os vasos gástricos curtos varicosos associados à coagulopatia da doença hepática apresentam um risco inaceitável de hemorragia cirúrgica e esfriam o entusiasmo para a abordagem laparoscópica em pacientes com hipertensão porta. Com frequência, a trombocitopenia na gravidez é gestacional. A cirurgia é reservada aos fracassos medicamentosos e está associada a uma mortalidade fetal de 31%. Embora tenha sido demonstrado que a colecistectomia laparoscópica é segura no segundo trimestre da gravidez, os resultados da esplenectomia laparoscópica nesta rara população de pacientes não foram relatados.

Inicialmente, supunha-se que a esplenomegalia era uma contraindicação absoluta à abordagem laparoscópica. Uma maior experiência e melhorias nos dispositivos cirúrgicos tornaram-na uma contraindicação relativa. O tamanho do baço e a experiência do cirurgião são os fatores determinantes. Apesar de tecnicamente exequível, a esplenectomia laparoscópica no paciente

Tabela 56-12 Taxa de Cura Hematológica a Longo Prazo Após Tratamento Laparoscópico de Pacientes com Púrpura Trombocitopênica Imune

ESTUDO	PACIENTES (Nº)	ACOMPANHAMENTO MÉDIO (MESES [VARIAÇÃO])	AUSÊNCIA DE RESPOSTA INICIAL E/OU TROMBOCITOPENIA RECORRENTE	BAÇO ACESSÓRIO RESIDUAL DETECTADO
Emmermann e col., 1995	20	14 (1-28)	1	?
Yee e col., 1995	14	Na alta	4	1
Liew e Storey, 1995	6	?	1	1
Legrand e col., 1996	9	12 (1-26)	1	?
Parent e col., 1995	11	— (6-9)	1	?
Flowers e col.,[44] 1996	22	21 (3-36)	4	?
Dexter e col., 1996	6	24 (17-33)	0	—
Zamir e col., 1996	15	— (2-36)	0	—
Katkhouda e col., 1996	20	20 (1-46)	0	—
Watson e col., 1997	13	14 (5-21)	1	1
Tsiotos e Schinkert, 1997	18	15 (0-30)	1	?
Lee e Kim, 1997	15	?	3	?
Glasgow e col.,[47] 1997	16	?	4	1
Delaitre e Pitre,[46] 1997	26	— (3-48)	2	?
Decker e col., 1998	17	12,5 (1-28)	4	?
Trias e col., 1998	32	12 (-50)	9	3
Gigot, 1998*	19	45 (22-63)	6	3

* Dados não publicados.

?, dados não fornecidos apesar das falhas no tratamento — não avaliados; —, sem falhas no tratamento, portanto não avaliados.

com esplenomegalia pode ser um desafio. A introdução da operação laparoscópica assistida manualmente (CLAM) levou alguns cirurgiões a abordar estes baços maiores com resultados similares aos da abordagem totalmente laparoscópica.[48]

A técnica laparoscópica pode ser realizada com o paciente na posição supina (ou de litotomia modificada), ou na posição em decúbito lateral direito. Após a indução da anestesia geral e da intubação endotraqueal, são inseridos uma sonda nasogástrica e um cateter urinário e aplicam-se meias de compressão pneumática. O posicionamento apropriado do paciente é de importância primordial para completar-se com sucesso uma esplenectomia laparoscópica. Com a abordagem lateral ou supina, o paciente é colocado de modo que o rim possa ser elevado para maximizar o espaço entre a crista ilíaca e a margem costal. O paciente é posicionado de modo que a mesa possa ser flexionada, para criar um espaço de trabalho maior. O paciente então é colocado em uma posição de Trendelenburg reversa, para facilitar a retração pela gravidade da víscera para longe do quadrante superior esquerdo.

Na abordagem supina, o cirurgião fica à esquerda do paciente, e o primeiro assistente e os assistentes de câmara ficam à direita.[44] Muitas vezes, é mais fácil para um cirurgião destro trabalhar a partir de uma posição entre as pernas do paciente, com o paciente em uma posição de litotomia modificada. A instrumentadora fica do lado esquerdo do paciente, próxima ao pé da mesa. Alternativamente, o paciente pode ser colocado sobre uma almofada em uma posição de decúbito lateral direito a 60 graus com um rolo axilar direito. O braço esquerdo deve ser apoiado por uma tala. Nessa abordagem, o cirurgião e a instrumentadora ficam à direita do paciente, e os assistentes, à esquerda. O baço é suspenso a partir das suas inserções diafragmáticas e a gravidade retrai o estômago, o cólon transverso e o omento maior, colocando o hilo esplênico sob tensão. Para ambas as abordagens, os monitores de vídeo são colocados de cada lado da mesa, ao ou acima do nível dos ombros do paciente.

Estabelece-se um pneumoperitônio a uma pressão de 12 a 15 mmHg e são usados três a cinco portais de cirurgia de 2 a 12 mm, de diâmetro com o portal da câmara no umbigo, ou um pouco fora de linha, entre o umbigo e a margem costal esquerda. Os outros sítios para os portais são alinhados nas posições apresentadas na Figura 56-10. A operação é iniciada com uma pesquisa meticulosa da cavidade abdominal quanto à presença de um tecido esplênico acessório (Fig. 56-11). O estômago é retraído para a direita, para facilitar a inspeção do ligamento gastroesplênico. O ligamento esplenocólico, o omento maior e o ligamento frenoesplênico são então cuidadosamente inspecionados. Os mesentérios do intestino delgado e do grosso, a pelve e os tecidos anexiais devem ser inspecionados. O ligamento gastroesplênico deve ser aberto e a área da cauda pancreática deve ser inspecionada.

A nossa preferência tem sido a utilização da abordagem pelo decúbito lateral. A dissecção inicial é iniciada pela mobilização da flexura esplênica do cólon. O ligamento esplenocólico é seccionado usando-se dissecção romba. Isto mobiliza o polo inferior do baço e permite que ele seja retraído cefalicamente. Toma-se muito cuidado em evitar a ruptura da cápsula esplênica durante a retração.

As inserções peritoneais laterais do baço são então incisadas usando-se ou uma dissecção romba, ou incisões ultrassônicas. É deixado um segmento de 1 cm de peritônio ao longo do aspecto lateral do baço, para ser apreendido caso o baço precise ser mobilizado medialmente. O saco menor é penetrado ao longo da borda medial do baço. Com o baço elevado, visualizam-se os vasos gástricos curtos e o pedículo vascular principal. A cauda do pâncreas também é visualizada e contornada neste ponto, conforme ela se aproxima do hilo esplênico. Os vasos

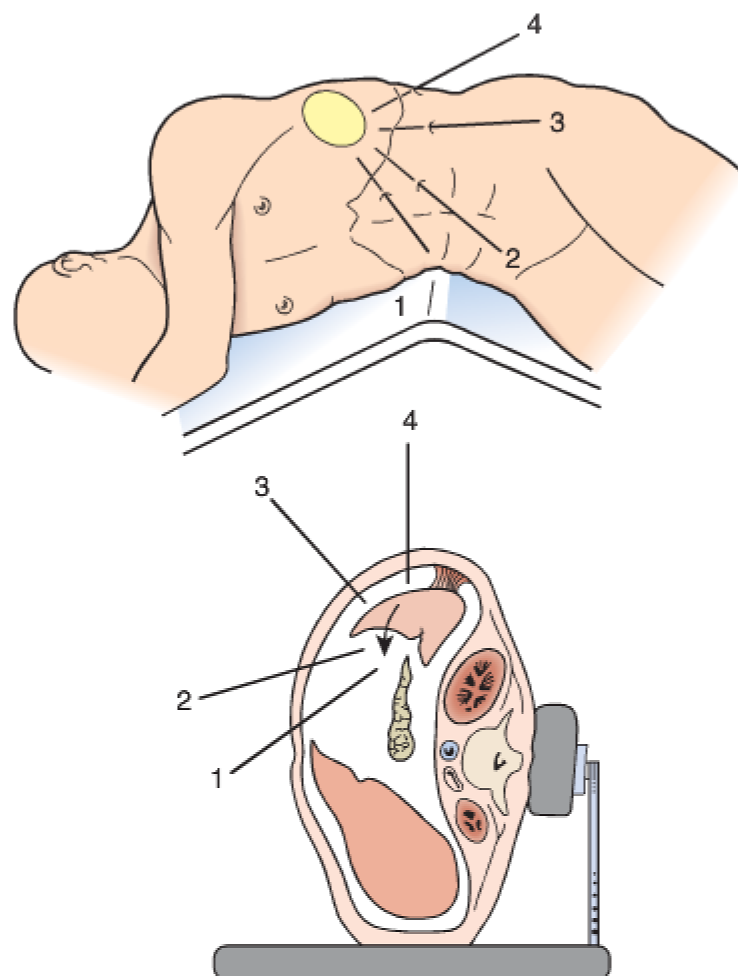


Figura 56-10 **Posição lateral fixa do paciente para esplenectomia laparoscópica. A mesa está angulada, levando à flexão lateral forçada do paciente e à abertura do espaço costofrênico. Trocarteres são introduzidos junto à margem costal esquerda mais posteriormente. O baço está suspenso por suas inserções peritoneais. As linhas numeradas mostram a posição das entradas laparoscópicas.** (De Gigot JF, Lengele B, Gianello P, et al: Present status of laparoscopic splenectomy for hematologic diseases: Certitudes and unresolved issues. Semin Laparosc Surg 5:149, 1998.)

gástricos curtos são seccionados. Isto pode ser executado de várias formas diferentes, contanto que o cirurgião esteja familiarizado com o dispositivo e com as suas aplicações. Atualmente, a instrumentação disponível para o controle dos vasos esplênicos inclui o dissector ultrassônico, os hemoclipes, os dispositivos bipolares, o Liga-Sure, ou um dispositivo de grampeamento endovascular. O emprego dos hemoclipes deve ser minimizado ao longo do procedimento e especialmente em torno do hilo, pois os clipes podem interferir com as aplicações futuras de um dispositivo de grampeamento. O grampeador não funcionará se um clipe ficar preso dentro das suas garras, e isto pode resultar em uma hemorragia significativa a partir dos vasos hilares.

Após os vasos gástricos curtos terem sido seccionados, o pedículo esplênico pode ser cuidadosamente dissecado a partir tanto do aspecto medial quanto do lateral (uma vantagem com relação à abordagem anterior). Após a artéria e a veia serem dissecadas, os vasos são seccionados pela aplicação de grampeadores vasculares endoscópicos ou ligaduras por suturas. No modo de distribuição mais comum, existem múltiplos ramos vasculares que penetram no baço; eles provêm dos troncos vasculares principais aproximadamente a 2 a 3 cm do hilo.[4] Por esta razão, em geral tentamos manter a nossa dissecção 2 cm

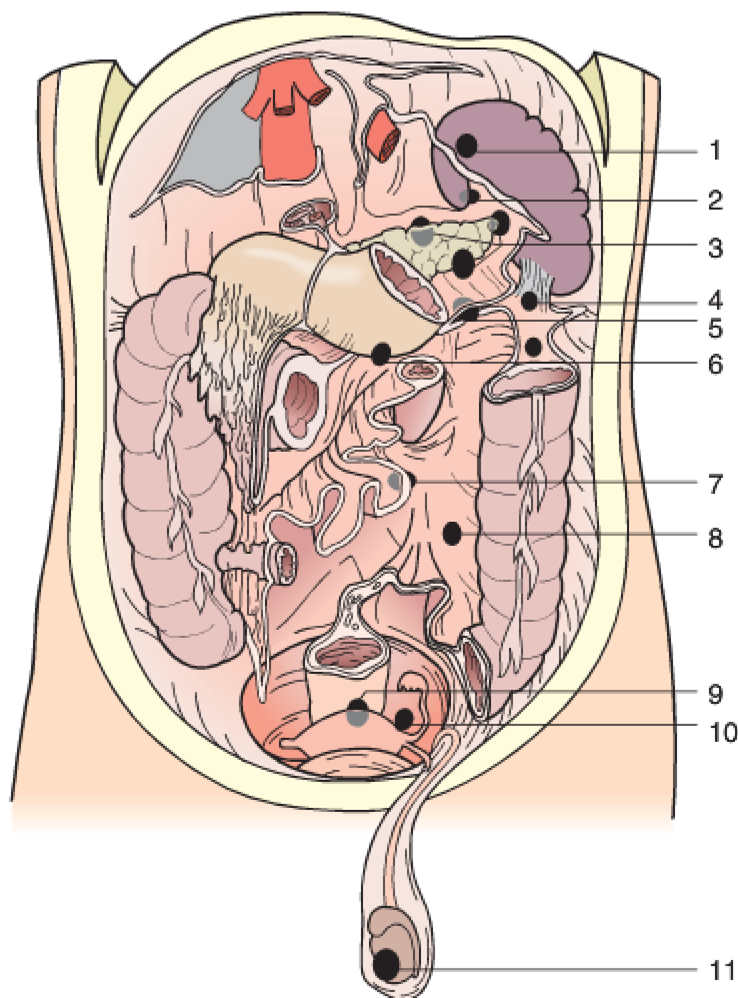


Figura 56-11 **Localização comum dos baços acessórios: (1) ligamento gastroesplênico, (2) hilo esplênico, (3) cauda do pâncreas, (4) ligamento esplenocólico, (5) mesocólon transverso esquerdo, (6) omento maior junto da grande curvatura do estômago, (7) mesentério, (8) mesocólon esquerdo, (9) ovário esquerdo, (10) saco de Douglas, (11) testículo esquerdo.** (De Gigot JF, Lengele B, Gianello P, et al: Present status of laparoscopic splenectomy for hematologic diseases: Certitudes and unresolved issues. Semin Laparosc Surg 5:156, 1998.)

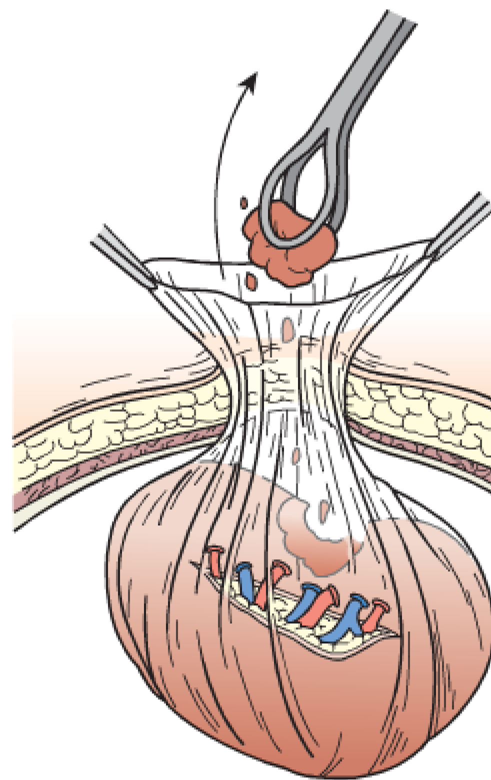


Figura 56-12 **Extração do baço dentro de uma bolsa plástica resistente. Morcelação instrumental do órgão com fórceps.** (De Gigot JF, Lengele B, Gianello P, et al: Present status of laparoscopic splenectomy for hematologic diseases: Certitudes and unresolved issues. Semin Laparosc Surg 5:154, 1998.)

a partir da cápsula esplênica. Contudo, ainda podem ser encontrados vários ramos, e eles devem ser individualmente controlados, se necessário. Um pedículo formado pela artéria e a veia que penetra no hilo como um feixe compacto é conhecido como o *modo magistral*. Nessa circunstância, o pedículo deve ser seccionado em bloco, usando-se um grampeador vascular linear. A cauda do pâncreas é bem visualizada quando da aplicação do grampeador, para evitar a lesão dessa estrutura. O cirurgião deve estar bem consciente da posição da cauda do pâncreas durante a secção hilar. A cauda pancreática encontra-se a 1 cm do hilo esplênico em 75% dos pacientes e toca o hilo esplênico em 30%.

Após os vasos hilares terem sido controlados, o baço completamente desvascularizado é suspenso por um pequeno segmento de tecidos esplenofrênicos do polo superior avascular. Isto é deixado no local, para facilitar a colocação do baço numa bolsa de recuperação. Para remover o baço, é introduzida uma bolsa de extração de náilon resistente à punção, através do sítio de um dos trocarteres, tipicamente o sítio lateral esquerdo. A bolsa é aberta dentro da cavidade abdominal e o baço é colocado dentro desta bolsa. Os cordões da bolsa são agarrados e a bolsa é fechada, deixando apenas os ancoramentos do polo superior a serem seccionados neste estádio. A extremidade aberta da bolsa fechada é trazida para fora do abdome através do sítio do trocarter supraumbilical ou epigástrico. O baço é, então, "morcelado"* com um fórceps em anel e com uma fratura digital, e é removido em fragmentos (Fig. 56-12).

Em doenças que exigem a avaliação patológica de um baço intacto, faz-se uma incisão adequada para a remoção da bolsa contendo o baço intacto. Deve se tomar cuidado em evitar o vazamento de qualquer fragmento de baço para dentro da cavidade abdominal ou na ferida cirúrgica. O laparoscópio é reinserido e o leito esplênico é avaliado quanto à hemostasia. Nesse ponto, podem-se colocar drenos, se isto for considerado necessário. A fáscia de todos os portais de trocarter maiores que 5 mm devem ser fechadas.

MORBIDADE TARDIA APÓS ESPLENECTOMIA

A trombocitose pós-esplenectomia pode estar associada a fenômenos hemorrágicos e tromboembólicos. Isto ocorre particularmente em pacientes com distúrbios mieloproliferativos, como a LMC, a displasia mieloide agnogênica, a trombocitose essencial e a policitemia vera. A trombose das veias mesentéricas, porta e renais pode ser uma sequela da trombocitose pós-esplenectomia que ameaça a vida. O risco durante toda a vida de trombose venosa profunda e de embolismo pulmonar não foi bem definido, mas pode ser significativo. Na revisão de 37.012 autópsias, durante um período de 20 anos, Pimpl e colaboradores[27] identificaram 202 adultos falecidos que tinham

*N.T.: Morcelar – fazer secção de tecido sólido, ou tumor, em pedaços, seguida de sua remoção fragmentada, no caso dentro de uma bolsa.

uma história de esplenectomia e os parearam com uma coorte de 403 pacientes falecidos que não haviam sido submetidos à esplenectomia. A embolia pulmonar foi a principal causa contribuinte para a morte no grupo de esplenectomia (35,6%) do que no grupo-controle (9,7%).

A IAPE está entre uma das mais devastadoras sequelas da asplenia e é a complicação tardia fatal mais comum da esplenectomia.[49] Sugeriu-se que o hipoesplenismo no período neonatal contribuía para os péssimos prognósticos da sepse neonatal. A incidência exata de IAPE tem sido de difícil determinação. A ocorrência de infecção nos pacientes após esplenectomia provavelmente foi sub-relatada. Na mesma série de autópsias por Pimpl e colaboradores,[27] a pneumonia letal foi identificada duas vezes mais em autópsias de pacientes esplenectomizados do que nos controles (57,9% *vs.* 24,1%) e a sepse letal com falência de múltiplos órgãos ocorreu em 6,9% dos esplenectomizados *versus* 1,5% das autópsias dos controles. Uma observação consistente é que o risco de IAPE é maior após a esplenectomia para doenças malignas, ou para doenças hematológicas, do que para o trauma. O risco também parece ser maior em crianças pequenas (< 4 anos de idade). O risco de IAPE fatal é estimado como sendo de 1 por 300 a 350 pacientes-anos para as crianças e de 1 por 800 a 1.000 pacientes-anos de acompanhamento para os adultos. É provável que a incidência de infecção não fatal e de sepse seja significativamente maior. Uma revisão recente de séries de esplenectomia relatadas selecionadas de 7.872 casos, no total, incluindo crianças e adultos, revelou 270 episódios de sepse (3,5%) com 169 fatalidades sépticas (2,1%).[50] A infecção pode ocorrer a qualquer momento após a esplenectomia; em uma série recente, a maioria das infecções ocorreu mais de 2 anos após a esplenectomia e 42% surgiram mais de 5 anos após a esplenectomia.

A IAPE tipicamente começa com uma fase prodrômica caracterizada por febre e calafrios, e sintomas inespecíficos, como dor de garganta, mal-estar, mialgias, diarreia e vômitos. Os pacientes podem apresentar calafrios por 1 a 2 dias antes de procurarem tratamento médico apropriado. A pneumonia e a meningite podem estar presentes, mas muitos casos não apresentam um sítio focal identificável de infecção e apresentam-se com bacteremia primária de alto grau. A progressão da doença é classicamente rápida, com desenvolvimento de hipotensão, coagulação intravascular disseminada, angústia respiratória, coma e morte dentro de horas após a apresentação. A taxa de mortalidade é de 50% a 70% para a IAPE completamente desenvolvida, apesar dos antibióticos e dos cuidados intensivos. Muitos sobreviventes apresentam uma evolução hospitalar longa e complicada, com sequelas graves, como gangrena periférica necessitando de amputação, surdez pela meningite, osteomielite da mastoide, endocardite bacteriana e destruição valvular cardíaca.

O *S. pneumoniae* é o organismo mais frequentemente envolvido na IAPE e estima-se que ele seja responsável por 50% a 90% dos casos. Outros organismos envolvidos na IAPE incluem o *Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis,* espécies de *Streptococcus* e outras espécies de pneumococos, espécies de *Salmonella* e o *Capnocytophaga canimorsus* (implicado na IAPE como sequela de mordidas de cachorros).

Tratamento Profilático dos Pacientes Esplenectomizados

Imunização

Muitos casos de IAPE tardia ocorreram em pacientes imunocompetentes não imunizados e antes da vacina pneumocócia polivalente (PPV23) atual, que foi introduzida em 1983, substituindo a vacina 14-valente licenciada em 1977. PPV23 é composta de preparações purificadas de antígenos pneumocócicos capsulares polissacarídicos de 23 tipos de *S. pneumoniae* (25 µg cada) que causam 88% das doenças bacterêmicas pneumocócicas nos Estados Unidos.

Atualmente, o padrão de cuidado para pacientes pós-esplenectomia inclui imunização com vacina pneumocócica polivalente (PPV23), *H. influenzae* tipo b conjugado, e vacina de polissacarídeo de meningococo dentro de 2 semanas de esplenectomia.[51] Apesar desse padrão estabelecido, a literatura reflete uma taxa de imunização pós-esplenectomia diversa de 11% a 75%. Um relato recente de 77 casos de IAPE documentou que somente 31% dos indivíduos receberam vacina pneumocócica antes da IAPE.

A maior parte dos adultos saudáveis mostram uma elevação duas vezes maior no anticorpo tipo-específico dentro de 2 a 3 semanas de vacinação. Foi claramente documentado que após vacinação com PPV23, os níveis de anticorpos declinam após 5 a 10 anos, e podem cair a níveis pré-vacinais. Entretanto, a relação entre títulos de anticorpos e proteção contra doença invasiva não está definida. A habilidade de definir a necessidade de revacinação com base na sorologia representa um desafio clínico. Mesmo com vacinação, o desenvolvimento de um nível protetor de anticorpo contra pneumococos é de somente cerca de 50%. Vacinas atualmente disponíveis estimulam uma resposta independente de células T e não produzem um aumento mantido nos títulos de anticorpos. Subsequentemente, há ausência de evidência que indique um aumento substancial na proteção na maior parte das pessoas revacinadas.

Então, revacinação de rotina de indivíduos imunocompetentes que foram previamente vacinados com PPV23 não é recomendada pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC). A revacinação é, entretanto, recomendada para indivíduos de alto risco. Candidatos à revacinação com PPV23 incluem os seguintes:[53]

- Pessoas que receberam a vacina 14-valente que estão em maior risco de infecção pneumocócica fatal (p.ex., pacientes asplênicos).
- Adultos com risco mais elevado que receberam a vacina 23-valente 6 anos antes.
- Adultos com risco mais elevado que mostraram um rápido declínio nos níveis de anticorpos pneumocócicos (p. ex., pacientes com síndrome nefrótica, aqueles com insuficiência renal, e receptores de transplante).
- Crianças com risco mais elevado (asplenia, síndrome nefrítica, anemia falciforme) que devem ter 10 anos de idade na revacinação.

Somente uma dose de revacinação com PPV23 é recomendada para esses indivíduos de alto risco, e ela é administrada 5 anos após a dose inicial. Rutherford e colaboradores[54] examinaram a eficácia e segurança da revacinação pneumocócica após esplenectomia por trauma. Dos 45 pacientes aos quais foi oferecida a revacinação 2 ou mais anos após a vacinação primária, 24 pacientes demonstraram uma falta de compreensão do estado pós-esplenectomia, confirmando a pequena compreensão do paciente do risco pós-esplenectomia. Após revacinação, 48% dos pacientes demonstraram no mínimo um aumento de duas vezes em pelo menos um título (pneumococo sorotipos 6 e 23). O CDC concluiu que apesar da educação do médico e do paciente, panfletos e braceletes de Alerta Médico, a retenção do paciente em relação aos riscos do estado pós-esplenectomia era ruim. Eles recomendaram que todos os pacientes esplenectomizados fossem revacinados e reeducados dentro de 2 a 6 anos após a esplenectomia.

Recomendações semelhantes foram feitas para outros pacientes que requerem esplenectomia cirúrgica, incluindo aqueles com esferocitose hereditária. Essas recomendações incluem determinação dos títulos de anticorpos pneumocócicos após imunização de todo paciente esplenectomizado porque os não

responsivos à vacinação podem estar em risco elevado de IAPE. Acompanhamento subsequente dos títulos de anticorpos é recomendado em 3 a 5 anos, para avaliar a possível necessidade de revacinação.

Além da revacinação e do desenvolvimento de um preparado de vacina pneumocócica mais imunogênica, esforços adicionais para melhorar a imunocompetência do hospedeiro têm sido considerados. Salvamento esplênico parcial ou autotransplante esplênico podem melhorar a resposta imunológica humoral à PPV23.[55] A dificuldade das técnicas de salvamento esplênico é a ausência de teste imunológico funcional significativo em humanos. Isto também é verdade para pacientes que se submeteram à embolização por angiografia para interrupção de hemorragia esplênica no trauma. Não há dados disponíveis a respeito do risco desses pacientes para IAPE. Estudos pré-clínicos avaliaram o local ideal e a quantidade de tecido esplênico para autotransplante. O local mais eficaz de autotransplante esplênico foi a bolsa omental, e cerca de 50% de todo o baço deve ser necessário para a prevenção de sepse pneumocócica. Embora todos os esforços precisem ser realizados para preservar o baço nas vítimas de trauma, a estratégia de autotransplante esplênico parece ter aplicabilidade limitada em humanos no presente.

Informações atuais sugerem que a educação do paciente em relação à IAPE é ruim. Intervenções educativas para pacientes de trauma que necessitam de esplenectomia de emergência são necessárias. Comunicação e esforços educacionais com os cuidadores primários que assumem os cuidados médicos de vítimas de trauma são então extremamente importantes em relação ao risco de IAPE. Infecção grave pós-esplenectomia é prevenível se precauções apropriadas forem tomadas.

Antibióticos

A profilaxia com penicilina comumente é praticada em crianças durante os primeiros anos após a esplenectomia e algumas autoridades advogaram esta forma de profilaxia em adultos, apesar de não existirem dados mostrando a eficácia desse tratamento. Foi relatada IAPE em adultos e crianças que tomaram a penicilina profilática, apesar de uma infecção por um pneumococo sensível à penicilina. Os dados disponíveis não corroboram a prática de profilaxia com penicilina a longo prazo em adultos asplênicos. Outra abordagem que parece racional é fornecer ao paciente asplênico um suprimento de antibióticos orais, como a amoxicilina, com instruções para que esta medicação seja tomada no início dos calafrios ou de uma doença febril, se não houver uma avaliação clínica apropriada imediata. A febre e os calafrios em pacientes asplênicos devem incentivar um tratamento imediato, agressivo, empírico, com cobertura antibiótica, mesmo na ausência de dados de cultura.

Referências Selecionadas

Advisory Committee on Immunization Practices: Prevention of pneumococcal disease: Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 46:1-24, 1997.

Este relato do Advisory Committee on Immunization Practices fornece um resumo sobre a epidemiologia das infecções pneumocócicas, assim como as recomendações de tratamento e de profilaxia. Os grupos sob alto risco são discutidos em detalhes, incluindo pacientes esplenectomizados.

Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN: Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: A systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. Blood 104:2623-2634, 2004.

Este relato resume de forma abrangente as recomendações das diretrizes práticas para o tratamento de púrpura trombocitopênica idiopática (PTI). Esta revisão fornece a prova para as recomendações de tratamento atuais e os dados para resultados de tratamento para crianças e adultos com PTI.

Gigot JF, Lengele B, Gianello P, et al: Present status of laparoscopic splenectomy for hematologic diseases: Certitudes and unresolved issues. Semin Laparosc Surg 5:147-167, 1998.

Gigot e colaboradores resumem muito bem a experiência publicada sobre o papel da esplenectomia laparoscópica no tratamento das doenças hematológicas. Os autores fornecem dicas técnicas úteis para o cirurgião praticante.

Katkhouda N, Hurwitz MB, Rivera RT, et al: Laparoscopic splenectomy: Outcome and efficacy in 103 consecutive patients. Ann Surg 228: 568-578, 1998.

Katkhouda e colaboradores mostram a segurança e a eficácia da esplenectomia laparoscópica em uma grande série de pacientes. A seção de discussão deste artigo fornece uma extensa revisão das séries previamente publicadas e tabelas úteis comparando os resultados da esplenectomia aberta *versus* laparoscópica.

Referências

1. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al: Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. Blood 88:3-40, 1996.
2. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, et al: Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: A systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. Blood 104:2623-2634, 2004.
3. Gigot JF, Jamar F, Ferrant A, et al: Inadequate detection of accessory spleens and splenosis with laparoscopic splenectomy: A shortcoming of the laparoscopic approach in hematologic diseases. Surg Endosc 12:101-106, 1998.
4. Katkhouda N, Hurwitz MB, Rivera RT, et al: Laparoscopic splenectomy: Outcome and efficacy in 103 consecutive patients. Ann Surg 228:568-578, 1998.
5. Tsoukas CM, Bernard NF, Abrahamowicz M, et al: Effect of splenectomy on slowing human immunodeficiency virus disease progression. Arch Surg 133:25-31, 1998.
6. Taylor MA, Kaplan HS, Nelsen TS: Staging laparotomy with splenectomy for Hodgkin's disease: The Stanford experience. World J Surg 9:449-460, 1985.
7. Morel P, Dupriez B, Gosselin B, et al: Role of early splenectomy in malignant lymphomas with prominent splenic involvement (primary lymphomas of the spleen): A study of 59 cases. Cancer 71:207-215, 1993.
8. Saven A, Burian C, Koziol JA, et al: Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after cladribine treatment. Blood 92:1918-1926, 1998.
9. Montserrat E: Chronic lymphoproliferative disorders. Curr Opin Oncol 9:34-41, 1997.
10. Cusack JC, Jr., Seymour JF, Lerner S, et al: Role of splenectomy in chronic lymphocytic leukemia. J Am Coll Surg 185:237-243, 1997.
11. Results of a prospective randomized trial of early splenectomy in chronic myeloid leukemia. The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. Cancer 54:333-338, 1984.
12. Morgenstern L, Rosenberg J, Geller SA: Tumors of the spleen. World J Surg 9:468-476, 1985.
13. Sardi A, Ojeda HF, King D Jr: Laparoscopic resection of a benign true cyst of the spleen with the harmonic scalpel producing high levels of CA 19-9 and carcinoembryonic antigen. Am Surg 64:1149-1154, 1998.

14. Pachter HL, Hofstetter SR, Elkowitz A, et al: Traumatic cysts of the spleen: The role of cystectomy and splenic preservation: experience with seven consecutive patients. J Trauma 35:430-436, 1993.
15. Gadacz TR: Splenic abscess. World J Surg 9:410-415, 1985.
16. Faught WE, Gilbertson JJ, Nelson EW: Splenic abscess: Presentation, treatment options, and results. Am J Surg 158:612-614, 1989.
17. Gleich S, Wolin DA, Herbsman H: A review of percutaneous drainage in splenic abscess. Surg Gynecol Obstet 167:211-216, 1988.
18. Sayeed S, Koniaris LG, Kovach SJ, et al: Torsion of a wandering spleen. Surgery 132:535-536, 2002.
19. West JG, Trunkey DD, Lim RC: Systems of trauma care: A study of two counties. Arch Surg 114:455-460, 1979.
20. Root HD, Hauser CW, McKinley CR, et al: Diagnostic Peritoneal Lavage. Surgery 57:633-637, 1965.
21. Moore EE, Cogbill TH, Jurkovich GJ, et al: Organ injury scaling: Spleen and liver (1994 revision). J Trauma 38:323-324, 1995.
22. Halbfass HJ, Wimmer B, Hauenstein K, et al: [Ultrasonic diagnosis of blunt abdominal injuries]. Fortschr Med 99:1681-1685, 1981.
23. Tso P, Rodriguez A, Cooper C, et al: Sonography in blunt abdominal trauma: A preliminary progress report. J Trauma 33:39-43; discussion 43-34, 1992.
24. Bode PJ, Niezen RA, van Vugt AB, et al: Abdominal ultrasound as a reliable indicator for conclusive laparotomy in blunt abdominal trauma. J Trauma 34:27-31, 1993.
25. Rothlin MA, Naf R, Amgwerd M, et al: Ultrasound in blunt abdominal and thoracic trauma. J Trauma 34:488-495, 1993.
26. Branney SW, Moore EE, Cantrill SV, et al: Ultrasound-based key clinical pathway reduces the use of hospital resources for the evaluation of blunt abdominal trauma. J Trauma 42:1086-1090, 1997.
27. Pimpl W, Dapunt O, Kaindl H, et al: Incidence of septic and thromboembolic-related deaths after splenectomy in adults. Br J Surg 76:517-521, 1989.
28. Rogers FB, Baumgartner NE, Robin AP, et al: Absorbable mesh splenorrhaphy for severe splenic injuries: Functional studies in an animal model and an additional patient series. J Trauma 31:200-204, 1991.
29. Powell M, Courcoulas A, Gardner M, et al: Management of blunt splenic trauma: Significant differences between adults and children. Surgery 122:654-660, 1997.
30. Davis KA, Fabian TC, Croce MA, et al: Improved success in nonoperative management of blunt splenic injuries: Embolization of splenic artery pseudoaneurysms. J Trauma 44:1008-1013; discussion 1013-1005, 1998.
31. Sutyak JP, Chiu WC, D'Amelio LF, et al: Computed tomography is inaccurate in estimating the severity of adult splenic injury. J Trauma 39:514-518, 1995.
32. Cocanour CS, Moore FA, Arteaga BS: Age should not be a consideration for nonoperative management of blunt splenic injury. J Trauma 47:220(A), 1999.
33. Shackford SR, Molin M: Management of splenic injuries. Surg Clin North Am 70:595-620, 1990.
34. Smith JS Jr, Cooney RN, Mucha P Jr: Nonoperative management of the ruptured spleen: A revalidation of criteria. Surgery 120:745-750; discussion 750-741, 1996.
35. Morrell DG, Chang FC, Helmer SD: Changing trends in the management of splenic injury. Am J Surg 170:686-689; discussion 690, 1995.
36. Schurr MJ, Fabian TC, Gavant M, et al: Management of blunt splenic trauma: Computed tomographic contrast blush predicts failure of nonoperative management. J Trauma 39:507-512; discussion 512-503, 1995.
37. Myers LK, Tang B, Rosloniec EF, et al: Characterization of a peptide analog of a determinant of type II collagen that suppresses collagen-induced arthritis. J Immunol 161:3589-3595, 1998.
38. Bee TK, Croce MA, Miller PR, et al: Failures of splenic nonoperative management: Is the glass half empty or half full? J Trauma 50:230-236, 2001.
39. Agency for Health Care Policy and Research: Interim Manual for Clinical Practice Guideline Development. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1991.
40. Carroll BJ, Phillips EH, Semel CJ, et al: Laparoscopic splenectomy. Surg Endosc 6:183-185, 1992.
41. Chirletti P, Cardi M, Barillari P, et al: Surgical treatment of immune thrombocytopenic purpura. World J Surg 16:1001-1004; discussion 1004-1005, 1992.
42. Musser G, Lazar G, Hocking W, et al: Splenectomy for hematologic disease. The UCLA experience with 306 patients. Ann Surg 200:40-45, 1984.
43. Danforth DN Jr, Fraker DL: Splenectomy for the massively enlarged spleen. Am Surg 57:108-113, 1991.
44. Flowers JL, Lefor AT, Steers J, et al: Laparoscopic splenectomy in patients with hematologic diseases. Ann Surg 224:19-28, 1996.
45. Friedman RL, Fallas MJ, Carroll BJ, et al: Laparoscopic splenectomy for ITP: The gold standard. Surg Endosc 10:991-995, 1996.
46. Delaitre B, Pitre J: Laparoscopic splenectomy versus open splenectomy: A comparative study. Hepatogastroenterology 44:45-49, 1997.
47. Glasgow RE, Yee LF, Mulvihill SJ: Laparoscopic splenectomy: The emerging standard. Surg Endosc 11:108-112, 1997.
48. Romanelli JR, Kelly JJ, Litwin DE: Hand-assisted laparoscopic surgery in the United States: An overview. Semin Laparosc Surg 8:96-103, 2001.
49. Horowitz J, Smith JL, Weber TK: Postoperative complications after splenectomy for hematologic malignancies. Ann Surg 223, 290-296, 1996.
50. Hansen K, Singer DB: Asplenic-hyposplenic overwhelming sepsis: Postsplenectomy sepsis revisited. Pediatr Dev Pathol 4:105-121, 2001.
51. Shatz DV, Schinsky MF, Pais LB, et al: Immune responses of splenectomized trauma patients to the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine at 1 versus 7 versus 14 days after splenectomy. J Trauma 44:760-765; discussion 765-766, 1998.
52. Waghorn DJ: Overwhelming infection in asplenic patients: Current best practice preventive measures are not being followed. J Clin Pathol 54:214-218, 2001.
53. Centers for Disease Control and Prevention; Atkinson W, Hamborsky J, McIntyre L, Worfe S (eds): Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, 10th ed. Washington, DC: Public Health Foundation, 2007.
54. Rutherford EJ, Livengood J, Higginbotham M, et al: Efficacy and safety of pneumococcal revaccination after splenectomy for trauma. J Trauma 39:448-452, 1995.
55. Leemans R, Harms G, Rijkers GT, et al: Spleen autotransplantation provides restoration of functional splenic lymphoid compartments and improves the humoral immune response to pneumococcal polysaccharide vaccine. Clin Exp Immunol 117: 596-604, 1999.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

SEÇÃO XI

TÓRAX

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO 57

Parede Torácica e Pleura

David J. Sugarbaker, MD e Jeanne M. Lukanich, MD

PERSPECTIVAS HISTÓRICAS

Abscessos, tumores e trauma à parede torácica já eram descritos há muito tempo, desde 2.900 a.C., no *Papiro Cirúrgico de Edwin Smith*. Posteriormente, foram registradas a drenagem de empiema e de trauma penetrante da parede torácica e suas sequelas.[1,2] No entanto, o moderno tratamento de afecções da parede torácica e da pleura aguardaria vários desenvolvimentos e descobertas médicas importantes. A compreensão da fisiologia ventilatória foi de importância primordial. A respiração forçada através da traqueia já era praticada para a parada respiratória, como em afogamento ou envenenamento pela morfina, no século XIX.

O primeiro pulmão de aço funcionante foi desenvolvido em 1876, por Wille, para ventilação sob pressão negativa. As técnicas para a ventilação por pressão positiva pela intubação traqueal foram descritas no começo do século XX, mas não foram utilizadas clinicamente até muito mais tarde naquele século. A descoberta dos raios X por Roentgen, em 1895, foi essencial para o diagnóstico, em virtude das limitações do exame clínico. Durante a Primeira Grande Guerra, a experiência com a incisão aberta para o empiema secundário à influenza levou a estudos fisiológicos pela Comissão de Empiema, que definiu o problema do pneumotórax aberto e suas consequências.[3] Com base nesses estudos, foi desenvolvida a aspiração fechada ou a drenagem do espaço pleural, que impediam a introdução do ar. Ao longo dos 50 anos seguintes, a cirurgia de tórax tornou-se lugar-comum. A descoberta e o desenvolvimento de antibióticos durante a Segunda Grande Guerra, assim como os avanços na Anestesiologia, reduziram enormemente a morbidade e a mortalidade dos procedimentos e das operações transpleurais. As técnicas cirúrgicas torácicas básicas enfocaram primariamente o tratamento da tuberculose pulmonar e pleural e das doenças supurativas da parede torácica, da pleura e do pulmão. Variações destas técnicas ainda são empregadas em ampla escala hoje em dia. Mais recentemente, na década de 1990, a introdução da toracoscopia na especialidade alterou os padrões da prática no tratamento das doenças da parede torácica e da pleura.

PAREDE TORÁCICA

Anatomia

O tórax é um arcabouço estrutural rígido, não colapsável, que armazena e protege os órgãos torácicos e oferece apoio às extremidades superiores. Em decorrência de processos mecânicos especializados que permitem uma expansão limitada, ele proporciona a ventilação e a fonação. A porção óssea do tórax consiste em 12 costelas pareadas, múltiplas cartilagens, esterno e clavículas, arranjadas ao redor das vértebras torácicas. As costelas e o esterno determinam o tamanho e o formato da cavidade torácica. As sete costelas superiores (numeradas de 1 a 7) são costelas verdadeiras, pois se articulam diretamente com o esterno por meio de cartilagens. As cinco costelas inferiores (numeradas de 8 a 12) são falsas costelas; elas não se conectam diretamente com o esterno, anteriormente; na maioria dos casos, conectam-se com a cartilagem costal acima delas. As costelas 11 e 12 são costelas flutuantes. Elas podem ser pequenas ou grandes; articulam-se apenas com a coluna torácica. Cada costela é composta de uma cabeça, um colo e uma diáfise. Cada cabeça possui uma faceta superior, que se articula com o corpo vertebral acima dele, e uma faceta inferior, que se articula com a vértebra torácica correspondente àquela costela, estabelecendo a articulação costovertebral. O colo da costela tem um tubérculo com uma faceta articular; esta articula-se com o processo transverso, criando a articulação costotransversa, e proporcionando força à parte posterior da caixa torácica.

O esterno é um osso chato, de 15 a 20 cm de comprimento, dividido de cima para baixo em manúbrio, corpo e apêndice xifoide. O manúbrio articula-se com as clavículas e com as primeiras cartilagens costais no seu aspecto rostral. O manúbrio une-se ao corpo do esterno no ângulo de Louis, que corresponde ao aspecto anterior da junção da segunda costela. As inserções cartilaginosas anteriores das costelas verdadeiras ao esterno, conjuntamente com os músculos intercostais e os

hemidiafragmas, permitem o movimento das costelas com a respiração.

Por baixo da pele e do tecido subcutâneo, o arcabouço ósseo é recoberto por três tipos de músculos: os respiratórios primários e secundários, e aqueles que ligam as extremidades superiores ao tronco. Os músculos primários incluem o diafragma e os músculos intercostais. Os músculos intercostais incluem os músculos externos, internos e transversos. Onze espaços intercostais, cada um destes numericamente associado à costela superior a ele, contêm os feixes intercostais (veia, artéria e nervo), que fazem um trajeto ao longo da borda inferior de cada costela. Todos os espaços intercostais são mais largos anteriormente, e cada feixe intercostal recai para longe da costela posteriormente, para tornar-se mais centralmente localizado dentro de cada espaço.

Os músculos secundários consistem no esternocleidomastóideo, nos serrátil posterior e nos elevadores costais. O terceiro grupo muscular insere as extremidades superiores ao tronco. Os peitorais maior e menor encontram-se anterior e superficialmente. A musculatura superficial posterior inclui os músculos trapézio e grande dorsal. Os músculos profundos incluem o serrátil anterior e o posterior, os elevadores e os romboides maior e menor. Estes músculos superficiais e profundos ajudam a ancorar as escápulas na parede torácica (Fig. 57-1). Na angústia respiratória, os músculos deltoide, peitoral e grande dorsal formam um sistema terciário de assistência ventilatória mediante fixação das extremidades superiores.

Deformidades da Parede Torácica

Os bebês e as crianças apresentam-se com um amplo espectro de deformidades congênitas da parede torácica (Tabela 57-1). Embora a maioria destes jovens pacientes seja assintomática, algumas deformidades podem ser ameaçadoras à vida e estar associadas a outras malformações congênitas.

Deformidades com Depressão (*Pectus Excavatum*)

O *pectus excavatum* (também chamado de *tórax em funil*) é a deformidade torácica mais comum, ocorrendo em uma de cada 400 crianças. Os homens são mais frequentemente afetados do que as mulheres (4:1). Apesar de não ter sido confirmada uma predisposição familiar, mais de 30% dos casos apresentam história familiar de anomalias na parede torácica. O *pectus excavatum* provém de um crescimento desequilibrado ou excessivo das cartilagens costais inferiores, causando uma depressão esternal posterior. A depressão, não raro, pode ser mais profunda do lado direito do que do esquerdo, causando uma rotação do esterno. Caracteristicamente, o defeito é diagnosticado no primeiro ano de vida e piora com o passar do tempo. Relatou-se um amplo espectro de anormalidades do tipo depressão, variando desde um esterno discretamente deprimido até uma depressão esternal fazendo uma protrusão sobre a coluna vertebral, com deslocamento dos órgãos mediastinais, incluindo o coração. Aproximadamente 20% dos casos estão associados a outras anormalidades musculoesqueléticas, como

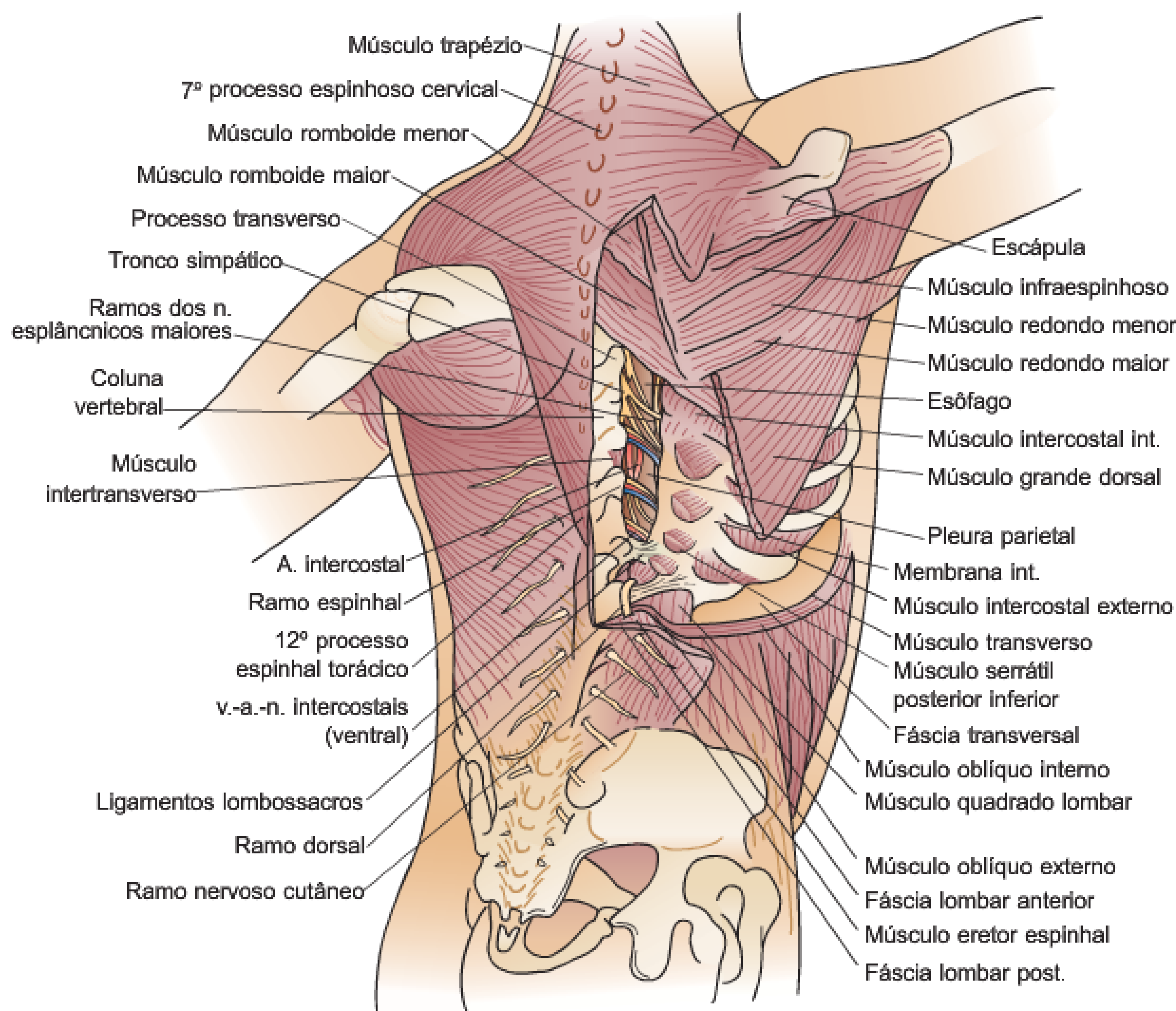


Figura 57-1 **Musculatura da parede torácica.** (De Ravitch MM, Steichen FM: Atlas of General Thoracic Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1988.)

a escoliose (15%) e a síndrome de Marfan, enquanto a doença cardíaca congênita é observada em 1,5% dos pacientes.

A maioria dos pacientes com *pectus excavatum* é assintomática no momento da apresentação; no entanto, alguns indivíduos relatam redução na reserva respiratória, ou dor ao longo das cartilagens costais com o exercício. Ocasionalmente, notam-se palpitações ou sopros, sobretudo na presença de prolapso da válvula mitral. A avaliação da função pulmonar basal pode ser obtida com testes de espirometria, estudos radiológicos ou fisiológicos de exercício e cintilografias de ventilação-perfusão. A avaliação cardiovascular pode ser realizada utilizando-se a ecocardiografia ou a angiografia. Em casos graves, foram documentados um volume de ejeção e um débito cardíaco reduzidos, conjuntamente com um padrão restritivo (capacidade respiratória máxima diminuída) no teste de função pulmonar.

Para avaliar a gravidade desse defeito, vários métodos são empregados com base nas medidas obtidas a partir da radiografia ou da tomografia computadorizada (TC) do tórax. A maioria dos métodos usa a distância entre o esterno e a coluna para criar uma relação comparando a profundidade da depressão. Exemplos desses métodos incluem uma relação da distância esternovertebral dividida pelo diâmetro anteroposterior do tórax na articulação esternomanubrial ou, alternativamente, a profundidade do defeito na parede torácica e a distância ânteroposterior máxima do tórax.

As indicações para a intervenção cirúrgica incluem questões cosméticas, fatores psicossociais e a presença de insuficiência respiratória ou cardiovascular. Uma péssima autoimagem é uma preocupação importante para muitos pacientes, particularmente crianças e adolescentes ou adultos jovens que são escarnecidos pelos seus colegas. Frequentemente esses indivíduos tentam cobrir o defeito com roupas e abstêm-se de participar de atividades que exijam que os seus tórax sejam expostos, como a natação. Em virtude destas preocupações, preconiza-se o reparo precoce, com os melhores resultados relatados entre 2 e 8 anos de idade.[4]

O reparo cirúrgico do *pectus excavatum* evoluiu a partir de técnicas desenvolvidas pelos cirurgiões ao longo dos últimos 50 anos. Cinco procedimentos são mencionados aqui. O primeiro envolve o reposicionamento do esterno anteriormente pela osteotomia esternal. O segundo é uma modificação deste procedimento que envolve o suporte do esterno reposicionado com uma escora posterior (escora esternal). A terceira técnica (*turnover* do externo) envolve a remoção do esterno e o seu reposicionamento em uma posição rodada de frente para trás antes da estabilização. A quarta técnica para a correção emprega um molde de Silastic que é implantado no espaço subcutâneo para preencher o defeito sem alterar a caixa torácica.[5] A quinta técnica é um procedimento minimamente invasivo que evita a ressecção de cartilagem ou a osteotomia do esterno, mas utiliza um suporte esternal posterior interno. Esta técnica ganhou popularidade durante a última década, mas é menos aplicável em pacientes mais velhos e naqueles com deformidades assimétricas.

A técnica cirúrgica mais frequentemente empregada usa uma pequena incisão transversal inframamária ou na linha média. Utiliza-se o eletrocautério para mobilizar o tecido mole e refletir os músculos peitorais lateralmente e os músculos retos inferiormente. Uma vez expostas as cartilagens costais envolvidas, os segmentos deformados da cartilagem são isolados subpericondrialmente por toda a extensão da deformidade e ressecados. O pericôndrio é preservado para permitir o crescimento de uma nova cartilagem nos próximos meses, criando uma parede torácica anterior firme. Após a remoção das cartilagens, a pleura é mobilizada para longe da superfície posterior do esterno com uma dissecção romba. Esta manobra permite que o esterno seja completamente liberado das suas inserções assim que os músculos intercostais forem seccionados lateralmente. Executa-se osteotomia transversal através da articulação esternomanubrial, permitindo que o esterno seja retificado. A fixação do esterno em uma posição ligeiramente hipercorrigida é essencial para assegurar um bom reparo. Inúmeras técnicas para a estabilização do esterno, como escoras bioabsorvíveis, tela de Marlex, enxertos vasculares de Dacron e fios e escoras metálicas, são empregadas. No momento, existem poucas evidências que corroboram a superioridade de uma técnica em relação a outra. A drenagem do mediastino é realizada rotineiramente no pós-operatório. As complicações do reparo cirúrgico são raras, e incluem infecção da ferida operatória e pneumotórax. Foi relatada melhora na função respiratória e na capacidade de exercício após o reparo. Os resultados cosméticos precoces (1 ano) são excelentes (80%-90%) (Fig. 57-2), com a recorrência variando de 5% a 15% com o acompanhamento a longo prazo.[6] Indica-se um período de acompanhamento prolongado para estes pacientes, sobretudo no que concerne à recorrência, porque o rápido crescimento da puberdade pode alterar dramaticamente a aparência da parede torácica.

Deformidades de Protrusão (*Pectus Carinatum*)

O *pectus carinatum* (também chamado de *peito de pombo*) é um defeito caracterizado por uma deformidade com protrusão

Tabela 57-1 Anormalidades da Parede Torácica

Deformidades com depressão/*pectus excavatum*
Deformidades com protrusão/*pectus carinatum*
Síndrome de Poland
Defeitos de esterno
Ectopia cervical
Ectopia torácica
Ectopia toracoabdominal
Esterno bífido

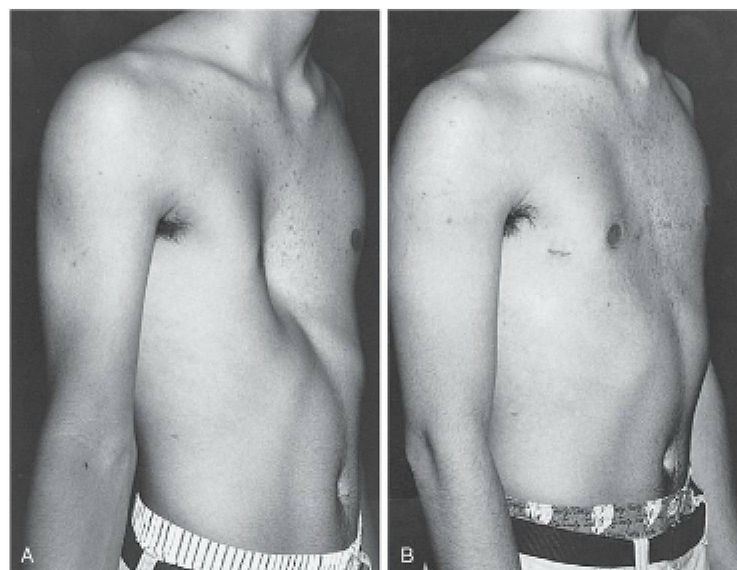


Figura 57-2 **Paciente com *pectus excavatum*. A, Pré-operatório. B, Após a correção.** (Reproduzido de Shamberger RC, Hendren WH III: Congenital deformities of the chest wall and sternum. In Pearson FG, Cooper JD, et al [eds]: Thoracic Surgery, 2nd. ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2002, p 1352.)

anterior do esterno e das cartilagens costais. Essa condição afeta os homens mais comumente do que as mulheres (4:1) e apresenta-se menos frequentemente do que o *pectus excavatum* em uma relação de aproximadamente 1:5. O defeito, que piora conforme a criança cresce, tipicamente não é observado até após a primeira década de vida. Semelhantemente ao que ocorre no *pectus excavatum*, relatam-se predisposição familiar (30%) e associação com a escoliose (15%) e com a doença cardíaca congênita (20%).

Foram descritos três tipos de defeitos no *pectus carinatum*. A variante mais frequente, um deslocamento anterior do corpo do esterno e uma concavidade simétrica das cartilagens costais, é denominada *protrusão condrogladiolar*. A segunda variedade envolve uma depressão das costelas de um ou de ambos os lados do esterno; a síndrome de Poland não raro está associada a este tipo. O terceiro tipo, menos comum, o peito de pombo papo-de-vento, consiste em uma proeminência superior ou condromanubrial, com protrusão do manúbrio e depressão do corpo do esterno.

Os sintomas são incomuns, mas podem incluir dispneia de esforço ou arritmia cardíaca. Os testes de função pulmonar e a ecocardiografia são úteis para determinar a extensão do comprometimento cardiopulmonar. Usualmente, distinguir este defeito de uma neoplasia é uma preocupação do paciente e de sua família.

O reparo inicial do *pectus carinatum* envolve a mobilização da pele e dos retalhos dos músculos peitorais através de incisão transversal. A correção cirúrgica subsequente é modificada dependendo da extensão da deformidade. Em pacientes com deformidade condrogladiolar ou condromanubrial, o esterno pode ser corrigido usando-se uma osteotomia (algumas vezes duas) da tábua esternal (Fig. 57-3). Na deformidade mista, a protrusão das cartilagens costais é corrigida usando-se uma ressecção subpericondrial das cartilagens costais envolvidas. A posição oblíqua do esterno, subsequentemente, é fixada usando-se osteotomia em formato de cunha na placa esternal anterior. O encurtamento do esterno pode ser necessário em todos os tipos de defeito. São raras as complicações decorrentes da intervenção cirúrgica, como o pneumotórax, a infecção da ferida operatória ou as deiscências. Comumente são obtidos excelentes resultados, com poucas recorrências relatadas.

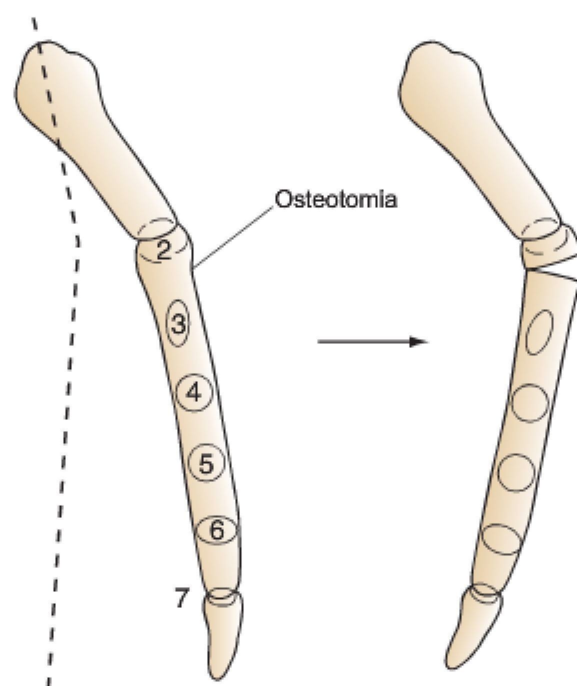


Figura 57-3 **Uma osteotomia simples ou dupla, após a ressecção das cartilagens costais, possibilita deslocamento posterior do esterno para uma posição ortotópica em casos de *pectus carinatum*.** (Reproduzido de Shamberger RC: Congenital chest wall deformities. Curr Probl Surg 33:471, 1996.)

Síndrome de Poland

A síndrome de Poland é uma doença rara, não familiar, de causa desconhecida, que ocorre em um em cada 30.000 nascimentos. Os componentes da síndrome incluem a ausência do músculo peitoral maior, a ausência ou a hipoplasia do músculo peitoral menor, a ausência das cartilagens costais, a hipoplasia das mamas e do tecido subcutâneo (inclusive do complexo mamilar) e uma variedade de anomalias das mãos. Ocasionalmente, a síndrome de Poland está associada à síndrome de Möbius (paralisia facial e paralisia do músculo ocular abducente) ou à leucemia infantil.

Os pacientes que se apresentam com ausência de costelas são considerados candidatos ao reparo cirúrgico. Apesar de terem sido descritas diversas técnicas cirúrgicas para corrigir esta anomalia, comumente se emprega uma abordagem que utiliza um retalho do músculo grande dorsal, com enxertos de costelas autólogas para reconstruir a parede torácica.[7]

Defeitos Esternais

Durante o desenvolvimento embrionário, o corpo do esterno nasce das células migratórias (6ª semana) que se originam na placa mesodérmica lateral e formam duas bandas que se fundem por volta da 10ª semana de gestação. O manúbrio provém dos primórdios entre as extremidades ventrais das clavículas. As anormalidades no desenvolvimento do esterno levam a quatro tipos de fissuras esternais.

Os defeitos esternais superiores (*ectopia cordis* cervical) estão associados a um defeito amplo que se estende até a quarta cartilagem costal em uma aparência em U ou em V. O reparo envolve a união das bandas esternais na linha média após a realização de condrotomias oblíquas para proporcionar uma cobertura protetora ao coração e aos grandes vasos. Em casos graves, é necessária a reconstrução do defeito com material prostético (p. ex., tela de Marlex) para evitar uma compressão excessiva do coração, o que levaria a bradicardia ou hipotensão. As fissuras completas (*ectopia cordis* torácica) são mais extensas e frequentemente associadas a um defeito diafragmático anterior em forma crescêntica e à diástase dos retos, o que resulta em uma comunicação livre entre as cavidades peritoneais e pericárdicas. As fissuras esternais distais (*ectopia cordis* toracoabdominal) são os defeitos mais extensos e estão associados à pentalogia de Cantrell. Este grupo de anomalias é caracterizado por fissura distal no esterno, onfalocele, fenda diafragmática, defeito pericárdico e doença cardíaca congênita (defeito do septo interventricular, tetralogia de Fallot).[8] O esterno bífido é a anomalia menos grave do esterno e pode estar associado a hemangiomas faciais.

Tumores da Parede Torácica

Os tumores da parede torácica são neoplasias raras. Eles incluem os tumores que se originam nos ossos, nas cartilagens ou de partes moles da parede torácica. A maioria dos tumores ósseos da parede torácica provém das costelas (85%), com o restante provindo das escápulas, do esterno e das clavículas.[9] Estas neoplasias da parede torácica são comumente classificadas como tumores ósseos ou dos tecidos moles benignos ou malignos (Tabela 57-2). As lesões malignas são ainda subdivididas em tumores primários ou secundários (metastáticos). Embora a doença metastática para as costelas seja o tumor

maligno mais comum da parede torácica, os tumores ósseos primários são responsáveis por 7% a 8% de todos os tumores da parede torácica.

A apresentação clínica dos tumores da parede torácica varia desde uma excrescência assintomática até uma massa dolorosa e, algumas vezes, ulcerada. A dor geralmente indica invasão perióstea e, mais comumente, está associada à malignidade. O diagnóstico correto das lesões da parede torácica apoia-se em uma avaliação clínica meticulosa (história e exame físico) e em testes radiológicos. Em particular, a radiografia de tórax com tomogramas das costelas e a TC de tórax são úteis para delinear o comprometimento do tecido ósseo ou dos tecidos moles. As imagens por ressonância magnética (RM) são úteis para determinar invasão neural e vascular. A cintilografia óssea também pode ajudar o diagnóstico diferencial para descartar a presença de uma doença satélite ou metastática.

O tratamento correto dos tumores de parede torácica requer que seja obtida uma confirmação patológica. Prefere-se uma biopsia excisional, em vez de incisional, com margem mínima de 1 a 2 cm. A biopsia incisional, ocasionalmente, pode ser apropriada em um tumor grande. Não raro, a ressecção cirúrgica é o tratamento de escolha e requer abordagem de equipe multidisciplinar (p. ex., cirurgia plástica, neurocirurgia, cirurgia ortopédica e cirurgia torácica).

Osso

Benignas

A displasia fibrosa do osso é responsável por mais de 30% dos tumores benignos da parede torácica. Caracteristicamente, essas lesões apresentam-se na terceira ou na quarta década de vida, com frequência igual em homens e mulheres. Elas revelam crescimento lento e mais comumente se apresentam como uma massa assintomática no aspecto lateral ou posterior da costela. A dor pode se desenvolver conforme o tumor aumenta de tamanho e causa sintomas de pressão ou desenvolve fraturas patológicas. A síndrome de Albright deverá ser suspeitada se estas lesões forem múltiplas e estiverem associadas com puberdade precoce e pigmentação cutânea. O diagnóstico é auxiliado pelo aparecimento de hiperplasia de tecido fusiforme na face posterior da costela, com aparência característica de "bolha de sabão" ou de "vidro moído" na radiografia de tórax. A excisão é indicada para alívio sintomático (dor) e para confirmação do diagnóstico.

Os *condromas* são responsáveis por 15% a 20% das lesões benignas na parede torácica. Estas lesões se apresentam na segunda ou terceira década de vida como tumores assintomáticos, de crescimento lento na junção costocondral anterior. Os homens e as mulheres são igualmente afetados. Os tumores podem ser provenientes da medula (encondroma) ou do periósteo (condroma periostal). Na radiografia de tórax, o crescimento neoplásico aparece como uma lesão lítica com margens escleróticas, que pode ser difícil de ser distinguida dos condrossarcomas. Como resultado, é necessária uma ressecção ampla para descartar um componente maligno.

O *osteocondroma* apresenta-se como uma massa que tem origem no córtex da costela. Os sintomas dependem da direção do crescimento tumoral. Os tumores que crescem para dentro geralmente são assintomáticos, enquanto os tumores que crescem para fora apresentam-se como uma massa indolor. Os homens jovens são os mais comumente afetados. Um achado característico na radiografia de tórax é uma massa óssea pediculada com uma capa de cartilagem viável. A osteocondromatose familiar deve ser suspeitada se forem notadas lesões múltiplas. A excisão completa é o tratamento de escolha; as recorrências são raras.

O *granuloma eosinofílico* é um componente benigno da histiocitose fibrosa maligna, que afeta primariamente os homens. Os pacientes se apresentam com um comprometimento do crânio e das costelas que aparece como uma lesão óssea expansível na avaliação radiológica. Uma biopsia excisional é indicada para as lesões solitárias; a radioterapia é reservada aos pacientes que se apresentam com lesões múltiplas.

Os *osteomas osteoides* são tumores raros que surgem a partir do córtex ósseo da costela ou dos arcos vertebrais. Os jovens do sexo masculino são os mais comumente afetados e apresentam-se com uma dor aguda que piora durante a noite e alivia com o uso de ácido acetilsalicílico. Um pequeno ninho radioluscente circundado por uma margem esclerótica é frequentemente observado na radiografia de tórax. As indicações para a ressecção incluem a questão cosmética e o alívio da dor; a ressecção de toda a costela é recomendada.

Os *cistos ósseos aneurismáticos* comumente ocorrem nas costelas e podem surgir como resultado de um trauma à parede torácica. O padrão característico de uma lesão lítica de explosão é frequentemente observado na radiografia de tórax. Justifica-se uma excisão completa para o alívio da dor.

Tabela 57-2 Classificação dos Tumores da Parede Torácica

	BENIGNO	MALIGNO
Tumores Ósseos		
Osso	Osteoma osteoide	Osteossarcoma
	Cisto ósseo aneurismático	Sarcoma de Ewing
Cartilagem	Encondroma	Condrossarcoma
	Osteocondroma	
Fibrosos	Displasia fibrosa	Histiocitoma fibroso maligno
Medulares	Granuloma eosinofílico	Plasmacitoma
Vasculares	Hemangioma	Hemangiossarcoma
Tecidos Moles		
Adiposo	Lipoma e suas variações	Lipossarcoma
Musculares	Leiomioma	Leiomiossarcoma
	Rabdomioma	Rabdomiossarcoma
Neurais	Neurofibroma	Neurofibrossarcoma
	Neurilemoma	Schwannoma maligno
		Tumor de Askin (tumor neuroectodérmico primitivo)
Fibrosos	Desmoide	Fibrossarcoma

Adaptado de Faber LP, Somers J, Templeton AC: Chest wall tumors. Curr Probl Surg 32:663, 1995.

Malignas

O *condrossarcoma* é o tumor maligno mais comum na parede torácica, sendo responsável por 20% de todos os tumores ósseos. Estas lesões aparecem por volta da terceira ou quarta década de vida e podem estar associadas a traumas ao tórax ou representar uma degeneração maligna de condromas ou osteocondromas benignos. Na radiografia de tórax, observa-se uma massa tumoral mal definida destruindo o osso cortical. As junções costocondrais anteriores do esterno são as mais frequentemente envolvidas. A ressecção com margens amplas é o tratamento de escolha, relatando-se uma taxa de sobrevida em 5 anos de 70% após a excisão completa.[10] A radioterapia pode ser eficaz para o controle das recorrências locais.

O *osteossarcoma* (sarcoma osteogênico) é um tumor que surge mais frequentemente nos ossos longos dos adolescentes

e dos adultos jovens. No tórax, o osteossarcoma é responsável por 10% a 15% dos tumores malignos. Tipicamente o tumor apresenta-se como uma massa que se alarga rapidamente, com padrão característico de um sol radiante na radiografia de tórax. Como metástases são comuns na apresentação, está indicada uma avaliação radiológica completa dos pulmões, do fígado e dos ossos. A sobrevida em 5 anos com excisão completa e quimioterapia adjuvante chega a 60%.

O *sarcoma de Ewing* é um tumor ósseo que surge mais comumente na pelve, no úmero ou no fêmur de homens jovens. Ele é o terceiro tumor maligno mais comum da parede torácica (5% a 10%). Uma massa intermitentemente dolorosa é uma apresentação comum desta doença. Na radiografia de tórax observa-se aparência característica de casca de cebola causada pela elevação do periósteo e pelo remodelamento ósseo. A sobrevida é de aproximadamente 50% em 5 anos com terapia multimodal (quimioterapia, radioterapia e cirurgia).[11]

O *plasmocitoma solitário* é um tumor raro derivado das células plasmáticas. O mieloma múltiplo é o mesmo tumor que aparece em mais de uma localização. Mais da metade dos pacientes com plasmacitoma do osso aparentemente solitário desenvolvem mieloma múltiplo no prazo de 10 anos. O tumor comumente se apresenta como uma dor sem massa em homens mais idosos. Uma aparência de maceração difusa do osso, causada pelos depósitos mielógenos, é observada na radiografia de tórax. A doença sistêmica pode ser confirmada usando-se a eletroforese sérica, o exame de urina (EAS) (proteína de Bence Jones) e a aspiração da medula óssea. A biopsia incisional usualmente é empregada para confirmar o diagnóstico, embora um plasmocitoma solitário deva ser completamente ressecado. A radioterapia é o modo primário de terapia, sendo relatada sobrevida de 30% em 5 anos.[12]

Tecidos Moles

Muitos tumores benignos surgem a partir da parede torácica. Estes tumores raros estão listados na Tabela 57-2 e são discutidos em detalhes em outras partes do texto. A degeneração maligna raramente foi observada em alguns desses tumores, como os neurofibromas. A excisão cirúrgica é o tratamento de escolha.

Os sarcomas de partes moles são os tumores malignos primários mais comuns da parede torácica. Essas lesões podem aparecer em qualquer parte do tórax e geralmente são classificadas como de baixo ou de alto grau, com base no índice mitótico, no pleomorfismo celular e na relação nuclear-citoplasmática. A biopsia incisional é realizada para estabelecer o diagnóstico, e utiliza-se a excisão cirúrgica com margens amplas para a terapia definitiva. Vale destacar que as pseudocápsulas que rodeiam o tumor frequentemente contêm doença microscópica e deve-se evitar rompê-las durante a ressecção, a fim de reduzir a chance de recorrência local. A quimioterapia e a radioterapia são usualmente empregadas como modalidades terapêuticas adjuvantes.

Metastáticas

As neoplasias metastáticas podem envolver a parede torácica por extensão direta, pela progressão da doença linfática ou pelas metástases hematogênicas, sendo este último caso o mais comum. Entre os tumores que envolvem a parede torácica por extensão direta estão incluídos o câncer de mama e o câncer de pulmão. No câncer de mama, a recorrência locorregional envolvendo a parede torácica pode ocorrer em mais de 10% das lesões estádio II após a mastectomia.[13] As recorrências são tratadas com ressecção, associada a radioterapia e quimioterapia adjuvantes.

A invasão da parede torácica é relatada em 5% dos pacientes com câncer pulmonar primário de células não pequenas. Historicamente, esses tumores apresentam o melhor prognóstico de todas as lesões T3, pois são prontamente passíveis de ressecção. Em 1985, um relato de McCaughan e colaboradores[14] notou que a taxa de sobrevida atuarial em 5 anos para os pacientes com invasão da parede torácica sem envolvimento dos linfonodos (T3N0 — estádio IIB) era de 56%, enquanto os pacientes com tumores com invasão nodal N1 ou N2 apresentavam sobrevida de 35% e de 16%, respectivamente. Em 1987, achados similares foram relatados pela Mayo Clinic. Notou-se uma taxa de sobrevida em 5 anos de 59% para os pacientes com lesões da parede torácica T3N0 ressecadas, em comparação com uma taxa de 7% para os pacientes com doença T3N1-N2. Portanto, o envolvimento nodal é um determinante prognóstico importante de sobrevida. Uma avaliação de outros fatores prognósticos, provenientes desta série, indicou que a sobrevida a longo prazo era adicionalmente afetada pela extensão do envolvimento torácico e pela capacidade de se ressecar completamente o tumor. Por estes motivos, foi investigado o uso de radioterapia adjuvante para estes pacientes; no entanto, um grande estudo ainda precisará confirmar a vantagem na sobrevida neste subgrupo de pacientes com tumores T3.

Em 1924, Pancoast descreveu tumores torácicos posteroapicais caracterizados por dor no braço, atrofia dos músculos da mão, destruição óssea e síndrome de Horner.[15] Estes tumores, que representam menos de 5% de todos os cânceres pulmonares de não pequenas células, foram associados a uma evolução favorável, com sobrevida cumulativa em 5 anos superior a 30%.[16] Há controvérsias quanto à importância do estado nodal na sobrevida destes pacientes; contudo, a maioria das séries raramente relata sobrevida a longo prazo com doença N2.[17] Por esta razão, é importante um estadiamento cuidadoso dos linfonodos mediastinais para que seja excluída a doença N2 ou N3 inoperável. Recentemente, os esforços enfocaram a melhoria do controle local usando-se radioterapia pré-operatória em conjunção com operação. Uma dose de radioterapia pré-operatória superior a 50 Gy oferece vantagens, incluindo uma redução no tamanho do tumor e, em consequência disso, facilitando a operação, levando a uma redução no número e na disseminação de células tumorais viáveis e a um benefício para a sobrevida. A maioria das séries relata taxas de controle local de 70% a 85% usando esta abordagem bimodal. Atualmente, a quimioterapia e a radioterapia neoadjuvantes também estão sendo empregadas clinicamente.

As metástases secundárias para a parede torácica provêm de sarcomas e cânceres de mama, pulmão, rim e tireoide. A ressecção cirúrgica, antes reservada apenas para o diagnóstico, está ganhando popularidade devido à sua segurança e eficácia (melhora da sobrevida livre de doença e da sobrevida global), conforme relatado em grandes séries de pacientes submetidos à ressecção em tempo único (com margens negativas) e reconstrução. Estas podem ser tratadas paliativamente com radioterapia.

As neoplasias malignas da parede torácica associadas à radiação são pouco comuns. Todas as variedades de tumores malignos foram relatadas nessas condições. O período de latência desde a radioterapia até o diagnóstico varia de 2 até mais de 20 anos. O tratamento primário desses tumores consiste na ressecção e reconstrução, quando existe essa possibilidade. Os resultados após a operação parecem ser similares (por tipo) para os tumores *de novo* da parede torácica e para aqueles associados à radiação.[18]

Reconstrução

A reconstrução da parede torácica requer um conhecimento detalhado da anatomia do defeito torácico e da disponibilidade dos tecidos moles e dos materiais prostéticos para reparar o

defeito. Os defeitos na parede torácica anterior, superior e lateral comumente serão reconstruídos se o defeito for maior do que 5 cm. A estabilização esquelética é obtida usando-se uma tela prostética, ou tampão, ou com metilmetacrilato. Os defeitos posteriores em geral não precisam de reconstrução, sobretudo se forem adequadamente recobertos pela escápula nos defeitos superiores. A reconstrução dos tecidos moles pode ser realizada empregando-se várias técnicas, como os retalhos miocutâneos (grande dorsal, peitoral maior, reto abdominal, trapézio, serrátil anterior), a transposição omental, a expansão tissular e a transferência microvascular de tecido complexo. Frequentemente, a assistência de outras especialidades cirúrgicas é benéfica na reconstrução de defeitos complexos.

Infecções da Parede Torácica

As infecções da parede torácica envolvem as infecções provenientes da pele, dos tecidos moles, das cartilagens e de estruturas ósseas da parede torácica. Frequentemente, essas infecções ocorrem após intervenção cirúrgica. As infecções causadas por tuberculose ou por fungos são menos comuns do que aquelas causadas pelas bactérias, mas podem ser de erradicação mais difícil. O tratamento das infecções da parede torácica varia desde a terapia antibiótica até a ressecção radical e o desbridamento para as infecções mais avançadas ou complicadas.

As infecções dos tecidos moles comumente incluem abrasões superficiais, carbúnculos ou furúnculos. O herpes-zoster também pode se apresentar como lesões dolorosas distribuídas ao longo de dermátomos dos nervos cutâneos, sendo geralmente autolimitado, embora as medicações anti-herpéticas quase sempre melhorem o curso temporal e diminuam a gravidade dos sintomas. As infecções necrotizantes graves (*Clostridium*, estreptocócica ou por *Escherichia coli*) também podem aparecer nos diabéticos ou nos pacientes imunocomprometidos e requerem um desbridamento agressivo associado a uma terapia antibiótica sistêmica.[19] O carcinoma inflamatório da mama pode simular infecção da parede torácica ou abscesso da mama e requer um elevado grau de suspeição para que seja feito o diagnóstico apropriado. Apesar de a doença de Mondor, não raro, ser diagnosticada erroneamente como uma infecção da parede torácica, na verdade, é uma tromboflebite das veias superficiais da mama e da parede anterior do tórax. A ultrassonografia pode ser útil na confirmação desse diagnóstico.

As estruturas cartilaginosas e ósseas, ocasionalmente, podem ser a fonte de infecção da parede torácica. A costocondrite quase sempre é autolimitada, como na síndrome de Tietze. No entanto, em razão de o escasso suprimento vascular da cartilagem limitar a exposição aos antibióticos sistêmicos, uma pequena infecção indolente pode apresentar purulência ou progredir e, subsequentemente, necessitar de desbridamento e reconstrução. Deve-se considerar o desbridamento precoce nestas situações. As infecções ósseas surgem primariamente de intervenções cirúrgicas como a esternotomia mediana. Apesar de ser relativamente incomum hoje em dia, na era pós-antibiótica, a infecção da ferida esternal ou a infecção da toracotomia ocorre em 1% a 2% dos casos cirúrgicos. A infecção da toracotomia é rara. Os fatores de risco incluem trauma, doença pulmonar obstrutiva crônica, diabete, ventilação mecânica prolongada, idade, debilitação generalizada e secção ou uso para a revascularização das artérias torácicas internas. O diagnóstico pode ser confirmado com a TC de tórax ou cintilografia com gálio. O tratamento da osteomielite do esterno inclui o desbridamento radical, sistemas de irrigação, antibióticos sistêmicos e reconstrução usando-se retalho muscular. Ocasionalmente, as infecções da parede torácica podem surgir de infecções fúngicas, como actinomicose ou nocardiose, e usualmente acarretam fístulas da parede torácica. As infecções tuberculosas da parede torácica são incomuns, entretanto, a entidade das lesões líticas da parede torácica proveniente da tuberculose está se tornando mais comum com o aumento da incidência de microrganismos micobacterianos ou causadores de tuberculose, multirresistentes a drogas, o uso mais disseminado de imunossupressores e a prevalência crescente da infecção pelo HIV.

A radioterapia é uma modalidade eficaz no tratamento das doenças malignas que surgem no tórax, como o linfoma de Hodgkin, o câncer de pulmão, o câncer de mama e outras neoplasias da parede torácica. Ela pode ser usada para tratar um tumor como terapia de primeira linha, como terapia adjuvante, ou para o tratamento de metástases ou recorrências locais. A radioterapia funciona por liberar radicais livres e peroxidases nas células. Estes intermediários causam uma destruição das células de divisão rápida, como as células neoplásicas, pela fratura das moléculas de DNA. Os raios ionizantes também causam uma lesão inespecífica e, portanto, podem danificar o tecido circunjacente normal. As células endoteliais nos vasos sanguíneos são particularmente suscetíveis a lesão, acarretando arterite e fibrose isquêmicas. Portanto, tecidos pouco vascularizados, como o osso e a cartilagem, são muito suscetíveis a uma lesão por radiação. Foi relatado um amplo espectro de lesões, variando desde eritema da pele (radiodermite) até ulceração dos tecidos moles, com osteorradionecrose e condrorradionecrose. Apesar de a gravidade das lesões ser dose-dependente, as doses-padrão de 45 a 50 Gy administradas ao longo de 4 a 6 semanas parecem limitar as complicações. A prevenção é o melhor tratamento da radionecrose. Atualmente, estão sendo exploradas novas técnicas de administração da radioterapia, que aumentam o efeito terapêutico enquanto limitam a toxicidade. Quando surge radionecrose na parede torácica, poderá ser necessária uma ressecção parcial ou em espessura total com reconstrução utilizando-se um retalho vascularizado de tecido mole se a terapia mais conservadora fracassar.

Síndrome do Desfiladeiro Torácico

A síndrome do desfiladeiro torácico (SDT) refere-se à compressão dos vasos subclávios e dos nervos do plexo braquial na região do desfiladeiro torácico. Estas estruturas neurovasculares da extremidade superior podem ser comprimidas por várias estruturas anatômicas, como um osso (costela cervical, um processo transverso longo da C7, primeira costela anormal, osteoartrite), músculos (escalenos), trauma (hematoma do pescoço, deslocamento ósseo), bandas fibrosas (congênitas e adquiridas) ou neoplasias. Mais comumente, os sintomas se desenvolvem secundariamente ao comprometimento neural; no entanto, são relatados sintomas vasculares ou neurovasculares. A população de pacientes mais comumente afetada pela SDT são mulheres de meia-idade. Para compreender a fisiopatologia da SDT é essencial um conhecimento da anatomia relevante.

No ápice do tórax, os vasos subclávios e os nervos do plexo braquial atravessam o canal cervicoaxilar em seu trajeto para a extremidade superior. A porção cervical do canal é dividida em duas porções pela primeira costela. A primeira porção, o triângulo escaleno, tem como limites o escaleno anterior à frente, o escaleno médio posteriormente e a primeira costela inferiormente. A clavícula e a primeira costela limitam a segunda porção, o espaço costoclavicular[20] (Fig. 57-4). O trajeto das estruturas neurovasculares através destas regiões anatômicas ajuda a explicar a sintomatologia variável que pode ser notada em pacientes com SDT.

A artéria subclávia sai do tórax por trás das articulações esternoclaviculares e passa entre os músculos escalenos anterior e médio. Os troncos de cinco nervos espinhais (C5-C8, T1) acompanham a artéria após saírem dos seus forames intervertebrais. Os troncos tornam-se fascículos conforme os nervos

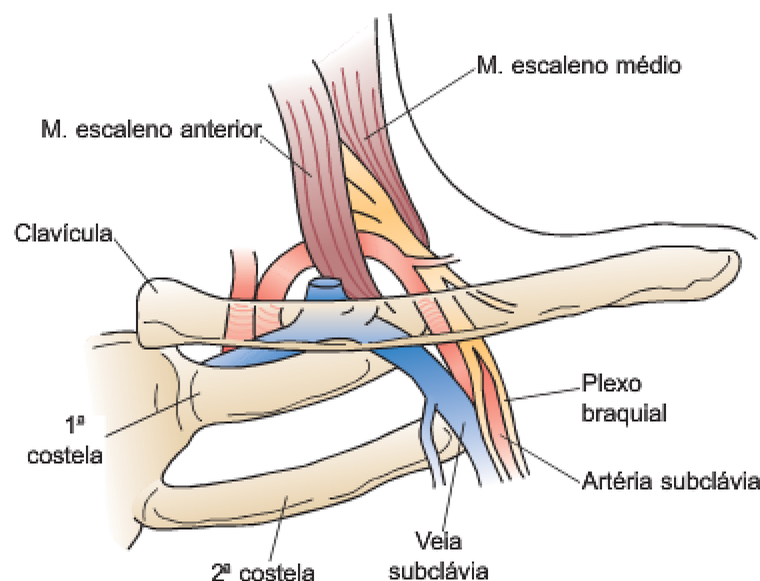


Figura 57-4 Relação do feixe neurovascular com os músculos escalenos, clavícula e primeira costela. (Reproduzido de Urschel HC: Thoracic outlet syndromes. In Baue AE, Geha AS, Hammond GL, et al [eds]: Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery, 6th ed. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1996, p 567. Com permissão de The McGraw-Hill Companies.)

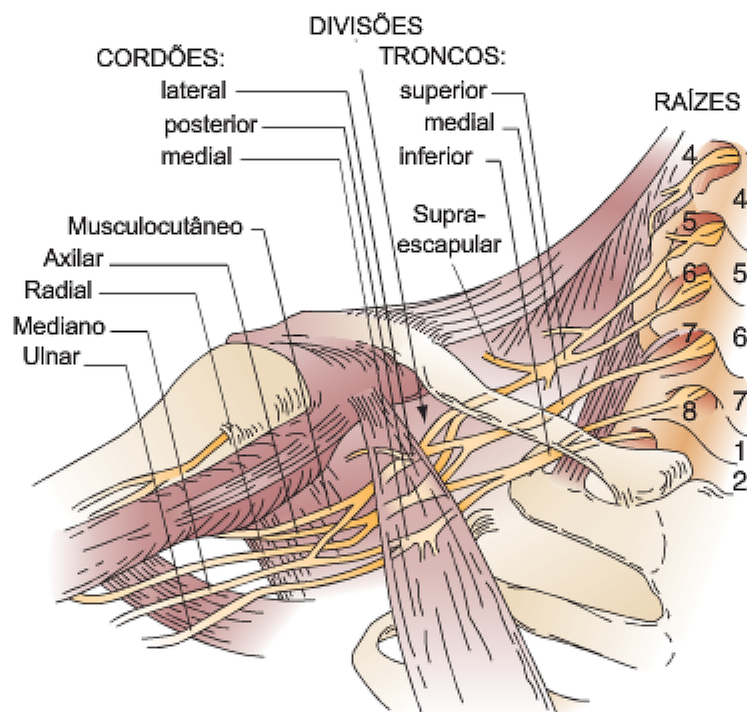


Figura 57-5 Vista detalhada do plexo braquial. (Reproduzido de Urschel HC, Razzuk M: Upper plexus thoracic outlet syndrome: Optimal therapy. Ann Thorac Surg 63:935-939, 1997. Reimpresso com permissão da Society of Thoracic Surgeons.)

correm posteriormente ao tendão do peitoral menor. Distalmente ao tendão do peitoral, os fascículos dividem-se, subsequentemente, nos nervos motores e sensoriais principais da extremidade superior[21] (Fig. 57-5). A veia axilar passa posteriormente ao ligamento costocoracoide e aos tendões do peitoral menor. A veia axilar torna-se a veia subclávia conforme passa anteriormente sobre a primeira costela. A veia subclávia une-se ao sistema venoso jugular após passar entre o músculo escaleno anterior e a clavícula.

Estes vasos subclávios e o plexo braquial podem ser comprimidos em vários locais, conforme passam entre o desfiladeiro torácico e a extremidade superior. Da zona medial para a lateral, estas regiões anatômicas são:

1. O triângulo interescalênico (artéria e nervos).
2. O espaço costoclavicular (veia).
3. A área subcoracoide (artéria, veia, nervos).

Diagnóstico

Os sintomas associados à SDT variam dependendo da estrutura anatômica comprimida. Em mais de 90% dos casos são relatadas manifestações neurais. O envolvimento do nervo ulnar (C8-T1) está associado a fraqueza muscular e atrofia dos músculos hipotenar e interósseos, assim como dor e parestesia ao longo do aspecto medial do braço e da mão, do quinto dedo e do aspecto medial do quarto dedo. O comprometimento do nervo mediano (C5-C8, T1) produz sintomas nos dedos indicador e médio, assim como no compartimento flexor do antebraço. Os sintomas de compressão da artéria subclávia incluem fadiga, fraqueza, frio, dor isquêmica e parestesias. O exercício ou o tempo frio podem precipitar ou potencializar estes sintomas. Raramente pode ocorrer trombose com embolização distal, produzindo sintomas vasomotores (fenômeno de Raynaud) na mão ou alterações isquêmicas. Dor torácica atípica (pseudoangina) também foi relatada. Edema, distensão venosa, formação de colaterais e cianose do membro afetado são manifestações da compressão ou da oclusão venosa. Os pacientes com síndrome de Paget-Schroetter apresentam-se com trombose induzida pelo esforço da veia axilar ou subclávia, geralmente decorrente de um esforço ou exercício incomum, repetitivo ou excessivo do braço.

Foram descritas quatro manobras clínicas provocativas para avaliação de um paciente com suspeita de SDT. A perda ou redução no pulso radial, ou a reprodução dos sintomas neurais, sugere um teste positivo.

1. *O teste de Adson (escaleno)* provoca um estreitamento do espaço entre os escalenos anterior e médio, resultando em compressão da artéria subclávia e do plexo braquial. O paciente é instruído a realizar uma inspiração máxima e parar de respirar enquanto o seu pescoço é estendido completamente e a cabeça é girada na direção do lado afetado. Redução ou perda do pulso radial ipsilateral sugere compressão.
2. *O teste de Halstead (costoclavicular)* é usado para estreitar o espaço costoclavicular entre a primeira costela e a clavícula, deste modo causando compressão neurovascular. O paciente é instruído a colocar os seus ombros em uma posição de militar (recuados para trás e para baixo). Esta manobra causará modificações no pulso radial se houver compressão de uma ou de ambas as artérias subclávias.
3. *O teste de Wright (hiperabdução)* leva a uma compressão das estruturas neurovasculares, na região subcoracoide, pelo tendão do peitoral, pela cabeça do úmero ou pelo processo coracoide. Para realizar esse teste, o braço do paciente é hiperabduzido a 180 graus. Suspeita-se de compressão mediante redução ou perda do pulso radial.
4. *O teste de Roos* é realizado solicitando-se que o paciente abduza do seu braço 90 graus com uma rotação externa do ombro. Mantendo esta posição corporal, o teste de Roos modificado é realizado abrindo-se e fechando-se a mão rapidamente durante 3 minutos em uma tentativa de reproduzir os sintomas. Adicionalmente, também é possível detectar comprometimento neurogênico usando-se testes provocativos, como a percussão do nervo (sinal de Tinel) ou a flexão do cotovelo ou do punho (sinal de Phalen).

A avaliação radiológica de um paciente com suspeita de SDT inclui as radiografias do tórax e da coluna cervical. Ocasionalmente, estes testes revelam anormalidades ósseas como uma costela cervical ou alterações ósseas degenerativas. A TC, a RM ou os mielogramas cervicais, algumas vezes, são úteis para descartar estreitamento dos forames intervertebrais ou doença dos discos cervicais. Os estudos com Doppler ou os exames de imagens vasculares (angiograma/venograma) podem ser indicados se a extensão das alterações vasculares não puder ser determinada clinicamente ou caso se suspeite de aneurisma ou de trombose venosa.

As velocidades de condução nervosa podem ser muito úteis para diferenciar as causas dos sintomas neurais relatados pelos pacientes. Usando-se os testes eletrodiagnósticos, a velocidade da progressão do potencial de ação pode ser medida sobre os segmentos proximal e distal de nervos específicos, como os nervos mediano, ulnar, radial e musculocutâneo. Variando-se os pontos de estimulação ao longo destes nervos, desde a fossa supraclavicular até o punho, é possível identificar o local da compressão.

Tratamento

Uma vez confirmado o diagnóstico de SDT, a conduta inicial de tratamento é não cirúrgica.[22] Primeiramente, recomendam-se melhorias na postura nas posições sentada, em pé e ao dormir, conjuntamente com modificação do comportamento no trabalho. Muitos pacientes também se beneficiam de exercícios de alongamento e de fortalecimento muscular, conforme instrução de fisioterapeutas. Com essas medidas e a educação do paciente, 50% a 90% dos pacientes podem ser tratados com sucesso.

As indicações para o tratamento cirúrgico incluem o fracasso do tratamento conservador, a progressão dos sintomas sensoriais e motores, a presença de velocidades de condução excessivamente prolongadas no nervo ulnar ou mediano, o estreitamento ou a oclusão da artéria subclávia e a trombose da veia axilar/subclávia. A operação inicial para a SDT deve incluir a remoção completa da primeira costela com a divisão dos músculos escaleno anterior e médio. Uma ressecção da primeira costela pode ser executada mediante várias abordagens, como a transaxilar, a supraclavicular, a infraclavicular, a transtorácica e a posterior. Uma revisão de mais de 2.200 procedimentos feita por Urschel e Razzuk[21] sugeriu que apenas a abordagem transaxilar é necessária para que seja obtido alívio satisfatório dos sintomas de compressão do plexo superior (nervo mediano) e do plexo inferior (nervo ulnar). Lesões do plexo braquial, lesões vasculares, derrame pleural, escápula alada e infecção são complicações que podem surgir secundariamente à remoção da primeira costela. As taxas de sucesso com a operação aproximam-se de 70% em 5 anos. Os resultados indicam maiores taxas de sucesso (de até 15%) em pacientes com lesões não relacionadas ao trabalho, comparadas com as lesões relacionadas ao trabalho, contribuindo para sua SDT. A recorrência dos sintomas é documentada em cerca de 1% dos pacientes.[21] A reoperação com a remoção de um remanescente ósseo persistente ou uma neurólise do plexo braquial pode ser, então, necessária.

A dilatação aneurismática da artéria subclávia requer um estrito acompanhamento. Ocasionalmente, é necessário o tratamento empregando-se uma reconstrução com enxertos para grandes aneurismas ou para a trombose. O tratamento da trombose da veia subclávia é obtido com terapia trombolítica e anticoagulante e descompressão cirúrgica simultânea.

Trauma à Parede Torácica

O trauma à parede torácica é comum e pode variar desde uma fratura isolada de uma única costela até o tórax flácido. Cerca de 30% dos pacientes admitidos com trauma significativo apresentam lesão da parede torácica. As diretrizes do programa Suporte Avançado de Vida em Traumatologia (*Advanced Trauma Life Support*) (Vias Aéreas, Respiração, Circulação, Incapacitação, Exposição) sempre devem ser seguidas na avaliação preliminar destes pacientes.[23] Esta abordagem organizada ajuda a descartar lesões às vísceras subjacentes, como pulmões, coração, fígado e baço, todas constantemente associadas à lesão torácica.

A radiografia e a TC de tórax frequentemente são obtidas como parte da avaliação secundária no trauma da parede torácica. As radiografias de tórax geralmente não detectam ou subestimam a extensão e a gravidade do caso. A TC de tórax é um exame muito mais sensível para a detecção de anormalidades ósseas e pleurais e pode diferenciar prontamente a lesão da parede torácica daquela do parênquima pulmonar, diferentemente da radiografia de tórax.

Tecidos Moles

O trauma fechado da parede torácica resulta em contusão com edema tecidual localizado e formação de hematoma. Em casos graves, estas lesões podem progredir até chegar à infecção dos tecidos moles ou necrose, o que exige terapia antibiótica e desbridamento. No início, costuma ser difícil a distinção entre lesão muscular profunda e fraturas ósseas, dada a dor que essas lesões causam. A radiografia do tórax e a TC do tórax podem ser úteis para fazer essa distinção. Na presença de um enfisema subcutâneo na parede torácica, deve-se suspeitar de lesão às vias aéreas ou ao parênquima pulmonar levando a um pneumotórax, ou de perfuração esofágica. Queimaduras circunferenciais na parede torácica requerem escarotomia para permitir expansão adequada da parede torácica.

Costelas

As fraturas das costelas constituem lesões comuns após trauma torácico. Observa-se maior incidência de fraturas em idosos em razão da perda da complacência da parede torácica pela ossificação das cartilagens costais e pela osteoporose. Os sintomas incluem dor à inspiração e sensibilidade localizada. As radiografias do tórax e das costelas podem ajudar a confirmar esse diagnóstico em um contexto agudo, mas não podem eliminar completamente esse diagnóstico. Três a 6 semanas após a lesão, a formação de um calo ao redor do local da fratura é evidente em radiografias repetidas. O tratamento das fraturas de costela depende do número e da localização das lesões. As fraturas das costelas torácicas superiores (T1-T4) são incomuns em virtude da posição relativamente protegida que têm por baixo da musculatura da cintura escapular. As fraturas das primeiras duas costelas geralmente são observadas em lesões secundárias a alta velocidade e podem estar associadas a uma ruptura aórtica (6%).[24] De modo semelhante, as fraturas das costelas torácicas inferiores (T11-T12) são incomuns, pois estas são curtas e menos expostas. Frequentemente, as fraturas às costelas 11 e 12 estão associadas a lesões de órgãos abdominais subjacentes, como baço, fígado e diafragma. As fraturas às costelas 5 a 10 são as mais comumente relatadas. A lesão a três ou mais costelas usualmente exige hospitalização para analgesia e monitorização da função respiratória. A imobilização devida a dor controlada de forma inadequada pode levar a atelectasia, retenção de secreções, pneumonia, *shunt* intrapulmonar e hipóxia. Este é um problema particular na população idosa. É possível proporcionar analgesia com opioides orais, intravenosos ou intramusculares para as lesões leves a moderadas, ou analgesia epidural ou bloqueio nervoso intercostal para lesões mais graves. Cicatrização retardada ou dor crônica podem ser um problema para pacientes que se apresentam com fraturas ou deslocamento da junção costocondral.

O tórax flácido é uma lesão singular na qual as fraturas de costela levam a uma parede torácica instável, que resulta em movimento paradoxal durante a respiração. As lesões devem ocorrer ao longo da mesma costela para produzir um segmento de flutuação livre. Essa lesão provém de um traumatismo torácico fechado, como um impacto direto por volante de carro. O diagnóstico de tórax flácido é feito ao exame físico. A contusão pulmonar é a lesão associada mais comum. A manutenção de uma ventilação adequada é o objetivo da terapia. A estabilização da parede torácica foi tentada utilizando-se pesos e talas de costelas, bem como dispositivos de fixação, como pinos e placas. A ventilação mecânica sob pressão positiva também é ocasionalmente usada para tratar as lesões nos idosos ou naqueles pacientes com doença pulmonar subjacente. Alguns centros relatam um desmame mais rápido da ventilação mecânica com o uso de fixação interna.[25]

Esterno

Embora seja um fato relativamente incomum, as lesões esternais podem ser secundárias a um traumatismo fechado da região anterior do tórax. Comumente ocorre fratura da articulação esternomanubrial, o que acarreta dor localizada intensa. Uma deformidade em degrau poderá ser palpável se tiver ocorrido fratura e deslocamento do esterno. O diagnóstico é feito pela avaliação clínica com a assistência da radiografia de tórax lateral. Está indicada a estabilização cirúrgica usando-se uma fixação interna em lesões isoladas para obter analgesia ou melhor cosmética a longo prazo. A principal preocupação das lesões esternais é o potencial para lesões subjacentes associadas, as quais podem ser graves, tais como ruptura aórtica, contusão, arritmias cardíacas e derrame pericárdico. A telemetria, os eletrocardiogramas seriados, a dosagem das enzimas cardíacas e a ecocardiografia são utilizados para descartar estas lesões.

Clavículas e Escápulas

As fraturas claviculares podem estar associadas a lesões do plexo braquial ou de vasos subclávios, o que pode acarretar SDT após cicatrização inapropriada. O mecanismo habitual de lesão é um trauma direto ou uma lesão com restrição do ombro. A fratura escapular é uma lesão provocada por alta velocidade, associada a lesões aos pulmões (contusão e pneumotórax) e às costelas (fraturas). As fraturas claviculares e escapulares geralmente são tratadas de maneira expectante, exceto se a função articular estiver prejudicada ou a dor for excessiva.

Defeitos da Parede Torácica

Um defeito na parede torácica pode criar comunicação direta entre o espaço pleural e o exterior do paciente. Se a ferida é de tamanho suficiente, desenvolve-se pneumotórax aberto. O exame clínico e a radiografia de tórax podem confirmar esse diagnóstico. O tratamento envolve o fechamento do defeito com um curativo e a inserção de um dreno torácico no hemitórax afetado. Ocasionalmente, um mecanismo valvular (ferimento de tórax em sucção) é criado pelo tecido mole que rodeia o defeito na parede torácica, resultando em colapso pulmonar e desvio paradoxal do mediastino. O pneumotórax hipertensivo resultante é grave em razão do comprometimento do débito cardíaco que acompanha o desvio do mediastino. É necessária descompressão imediata por agulha através do segundo espaço intercostal (linha hemiclavicular), seguida da inserção de dreno torácico para reposicionar o mediastino na linha média. Muito raramente foi observado um problema de herniação pulmonar através de defeito na parede torácica, que leva ao estrangulamento da hérnia. A herniação pulmonar, que ocasionalmente ocorre após um procedimento cirúrgico torácico, raras vezes é clinicamente sintomática.

PLEURA

Anatomia

A cavidade pleural aparece por volta da 4ª até a 7ª semana de gestação e é revestida pela esplancnopleura e pela somatopleura, as quais posteriormente formam as pleuras visceral e parietal e são responsáveis pelas diferenças anatômicas nas estruturas vasculares, nervosas e linfáticas.[26] O espaço pleural é uma cavidade potencial, revestindo internamente a parede torácica, e para dentro do qual cada pulmão faz protrusão. As pleuras visceral e parietal são membranas lisas, serosas, contínuas uma com a outra, com os hilos pulmonares e com os ligamentos pulmonares. Os humanos apresentam dois espaços pleurais separados, diferentemente de alguns mamíferos, em virtude do desenvolvimento completo do mediastino. Sob circunstâncias normais, o espaço pleural contém apenas uma pequena quantidade de líquido pleural.

A pleura parietal é dividida em quatro áreas.[26] A pleura cervical, ou cúpula, cobre o ápice do hemitórax e se estende acima do nível da primeira costela, para unir-se ao tecido conjuntivo mais resistente conhecido como fáscia de Sibson. A pleura costal reveste a superfície interna do esterno, das costelas e das vértebras e é inserida à parede torácica pela fáscia endotorácica, uma camada de tecido conjuntivo frouxo. A pleura mediastínica recobre o pericárdio e outras estruturas mediastinais. A pleura diafragmática reveste o diafragma, onde se liga intimamente ao tendão central do diafragma. Ela forma o assoalho da cavidade pleural.

A pleura visceral recobre ambos os pulmões e acompanha todas as fissuras. Os espaços pleurais opõem-se um ao outro anteriormente no ângulo esternal, mas divergem para acomodar o coração. Sob condições normais, as membranas das pleuras parietal e visceral estão separadas por uma fina camada de líquido que funciona como lubrificante e transmite as forças respiratórias entre o pulmão e a parede torácica. Este líquido é formado como um ultrafiltrado do plasma, mas contém moléculas secretadas pelas células mesoteliais da pleura, as quais possuem propriedades semelhantes ao surfactante. A pleura parietal deriva o seu suprimento sanguíneo arterial das artérias sistêmicas, como as intercostais posteriores, as mamárias internas, as mediastinais anteriores e as artérias frênicas superiores. A sua drenagem é feita através de vênulas e de veias sistêmicas correspondentes. O suprimento sanguíneo duplo da pleura visceral é tanto sistêmico quanto pulmonar. Caracteristicamente, os capilares pulmonares formam uma rede subpleural para a pleura visceral. No entanto, a fibrose e a inflamação aumentam a contribuição dos ramos radiculares das artérias brônquicas para o suprimento arterial da pleura visceral. A drenagem venosa é feita apenas pelas veias pulmonares de baixa pressão. A drenagem linfática da pleura parietal é feita para os linfonodos regionais, como os linfonodos intercostais, mediastinais e frênicos. Os linfáticos pleurais viscerais formam um plexo subpleural quando se mesclam com os linfáticos pulmonares superficiais. Este plexo subpleural, subsequentemente, drena para os linfáticos mediastinais. A pleura parietal é ricamente inervada pelos nervos intercostais, exceto as pleuras parietais mediastinais e diafragmáticas centrais, inervadas pelos nervos frênicos. A pleura visceral é insensível e inervada pelos ramos vagais e pelo sistema simpático.

Derrames Pleurais

O movimento do líquido através das membranas pleurais é complicado, mas, em geral, é governado pela lei de Starling de troca capilar. Isto sugere que o fluxo de líquido é controlado pelo equilíbrio tanto das pressões oncóticas quanto hidrostáticas

dentro dos capilares pleurais e do espaço pleural. A diferença líquida de pressão movimenta o líquido primariamente da pleura parietal para dentro do espaço pleural. De 5 a 10 L de líquido atravessam o espaço pleural durante um período de 24 horas. No entanto, a quantidade de líquido dentro do espaço pleural normal é muito pequena.[27] O equilíbrio das forças favorece a reabsorção do líquido a partir da cavidade pleural através da pleura visceral. Contudo, sob condições fisiológicas, a maior parte da reabsorção do líquido pleural ocorre via linfáticos da pleura parietal, pois a proteína que penetra o espaço pleural não pode penetrar os capilares viscerais, relativamente impermeáveis. A pleura parietal, com os seus linfáticos, apresenta uma enorme capacidade de remoção tanto de proteínas quanto de líquido. Além disso, a homeostase pleural é afetada por outros fatores, inclusive a gravidade, a viscosidade do líquido pleural, a espessura da membrana pleural e a distribuição dos locais de drenagem linfática ao longo da pleura parietal.[26] Mesmo um pequeno desequilíbrio do acúmulo e da absorção de líquido pleural acarretará o desenvolvimento de um derrame pleural. Os mecanismos desse desequilíbrio incluem:

1. Pressão hidrostática aumentada.
2. Pressão intrapleural negativa aumentada.
3. Permeabilidade capilar aumentada.
4. Pressão oncótica plasmática diminuída.
5. Drenagem linfática diminuída ou interrompida.

Aproximadamente 300 mL de líquido são necessários para o desenvolvimento do velamento do ângulo costofrênico observado em uma radiografia de tórax na posição ereta. Pelo menos 500 mL de líquido são necessários para a sua detecção ao exame físico. Os derrames pleurais são classificados como transudatos ou exsudatos, com base nas suas concentrações de proteína e de desidrogenase lática (DHL) no líquido. Os derrames transudativos ocorrem como resultado de alteração no equilíbrio dos líquidos no espaço pleural. Os derrames exsudativos sugerem uma ruptura ou perda da integridade da pleura ou dos linfáticos. Um derrame será considerado exsudativo se satisfizer a qualquer um dos seguintes critérios:[28]

- Proteína do líquido pleural/proteína sérica maior que 0,5.
- DHL do líquido pleural/DHL sérico maior que 0,6.
- DHL do líquido pleural 1,67 vezes a do soro normal.

A etiologia dos derrames pleurais é bastante variada.[29] Algumas das suas múltiplas causas estão listadas nas Tabelas 57-3 e 57-4.

Benignos

Muitos, porém nem todos, derrames pleurais benignos são transudatos. No entanto, com a cronicidade, mesmo os derrames inicialmente transudativos podem se tornar exsudativos. Os derrames transudativos benignos tendem a apresentar uma flutuação livre e apresentam uma acomodação em camadas na posição dependente. Os derrames pleurais benignos, não infecciosos, devem ser drenados completamente pela toracocentese para diagnóstico. O tratamento dos derrames pleurais benignos é direcionado para o tratamento da doença subjacente, como a insuficiência cardíaca congestiva ou a ascite.[29]

Os derrames pleurais benignos recorrentes não são incomuns e devem ser tratados de maneira agressiva. Podem ser executadas toracocenteses repetidas. O tratamento medicamentoso da causa subjacente deve ser otimizado. Apesar destes esforços, alguns derrames pleurais tendem a recorrer e causam sintomas de dispneia, dor ou peso torácico. A toracostomia por tubo ou a drenagem por toracoscopia, com ou sem pleurodese química, então é justificada. A inserção de um dreno torácico é executada de tal modo (tubo torácico angulado, sítio de inserção baixo) que a drenagem seja a mais completa possível. A pleurodese pode ser executada através do dreno torácico, uma vez que os débitos tenham diminuído para menos de 150 a 200 mL/dia. Em razão de a tetraciclina não mais ser fabricada para este propósito, estão sendo utilizadas alternativas que são igualmente eficazes.[30] A doxiciclina e a minociclina podem ser instiladas através do tubo torácico, assim como talco estéril, como solução semifluida. Caracteristicamente, 300 mg de doxiciclina, ou 2 a 5 g de talco, em 100 a 200 mL de solução salina, são instilados, e o dreno torácico clampeado no seu local de saída. O paciente é virado a intervalos de 1 hora para ajudar na sua distribuição e, então, o tubo torácico é aberto para a drenagem de sucção.

Tabela 57-3 Etiologia dos Derrames Transudativos

Insuficiência cardíaca congestiva
Cirrose
Síndrome nefrótica
Condições hipoalbuminêmicas
Retenção/sobrecarga de fluidos
Embolia pulmonar
Colapso lobar
Síndrome de Meigs

Tabela 57-4 Etiologia dos Derrames Exsudativos

Neoplasias Malignas
Carcinoma broncogênico
Carcinoma metastático
Linfoma
Mesotelioma
Adenocarcinoma pleural
Infecciosa
Bacteriana/parapneumônica
Empiema
Tuberculose
Fúngica
Viral
Parasitária
Relacionada à Doença Vascular/do Colágeno
Artrite reumatoide
Granulomatose de Wegener
Lúpus eritematoso sistêmico
Síndrome de Churg-Strauss
Relacionada à Doença Abdominal/Gastrointestinal
Perfuração esofágica
Abscesso subfrênico
Pancreatite/Pseudocisto pancreático
Síndrome de Meigs
Outras
Quilotórax
Uremia
Sarcoidose
Após enxerto para revascularização da artéria coronária
Pós-irradiação
Trauma
Síndrome de Dressler
Embolia pulmonar com infarto
Relacionada à asbestose

A drenagem por toracoscopia dos derrames com pleurodese química intraoperatória, hoje em dia, é amplamente empregada, com excelentes resultados.[31] O talco ou a doxiciclina podem ser insuflados sob a forma de pó, para recobrir todas as superfícies pleurais. Este procedimento apresenta a vantagem adicional de ser diagnóstico em um derrame pleural cuja causa não tenha sido esclarecida. O procedimento requer anestesia geral com bloqueio pulmonar seletivo, e nem todos os pacientes são candidatos (Fig. 57-6).

A toracoscopia ou a toracotomia com pleurodese mecânica ou pleurectomia é reservada apenas para os derrames mais recalcitrantes. Um derrame pleural crônico pode causar encarceramento pulmonar e pode não ser passível de procedimentos além de uma toracotomia com decorticação. Portanto, recomenda-se uma atenção imediata a todos os derrames pleurais benignos.

Malignos

A doença maligna é uma causa comum de derrame pleural. A maior parte dos derrames pleurais malignos é exsudativa. Eles são o segundo processo de exsudação mais comum. Os cânceres de mama e de pulmão metastáticos são as doenças malignas que mais comumente causam derrames malignos. O carcinoma ovariano metastático não é incomum. Os linfomas são uma causa importante, sendo responsáveis por 10% a 14% de todos os derrames pleurais malignos.

O derrame pleural maligno é um derrame com citopatologia positiva. Nem todos os derrames pleurais associados a uma doença maligna são causados por comprometimento pleural direto ou metastático. Existem outros mecanismos para o seu desenvolvimento (obstrução brônquica ou linfática, hipoproteinemia e acúmulo reflexo a partir do comprometimento infradiafragmático). Apesar de a avaliação citológica repetida de um derrame pleural obter valores preditivos positivos e negativos elevados, as limitações são importantes. Ela não é confiável no estabelecimento de um diagnóstico de linfoma. A inflamação torna difícil e impreciso o exame citológico. As células malignas e as células mesoteliais reativas têm aspecto similar.

Um derrame pleural maligno é abordado de forma mais adequada com uma combinação de tratamento da doença subjacente (se disponível) e uma intervenção específica no próprio derrame. Uma toracocentese inicial de um derrame supostamente maligno deve ser executada com propósitos diagnósticos (tipo de derrame, expansibilidade pulmonar) e terapêuticos. Se o derrame se reacumular, deve-se repetir a toracocentese, inserir um dreno torácico, ou realizar uma drenagem torácica cirúrgica assistida por vídeo (VATS). A toracocentese poderá ser apropriada se os pacientes estiverem minimamente sintomáticos, ou forem sintomáticos, mas espera-se que eles apresentem resposta imediata a uma outra terapia, estejam recebendo quimioterapia e a inserção de um tubo torácico seja contraindicada (neutropenia) ou que ele não seja candidato a uma abordagem

Figura 57-6 **A,** Radiografia de tórax demonstrando derrame pleural direito após colecistectomia laparoscópica. **B,** TC revelando derrame inflamatório (com loculação) complicado. **C,** TC realizada no período pós-operatório, após desbridamento e decorticação toracoscópicos; observe a localização do dreno da base do tórax. **D,** Radiografia de tórax de seguimento após uma resolução completa.

mais agressiva devido a comorbidades ou ao estádio da neoplasia. Um cateter permanente de drenagem pleural (Hickman, Groshong, PleurX) pode facilitar as toracocenteses repetidas, tanto em pacientes ambulatoriais quanto em pacientes em tratamento domiciliar. A toracostomia por tubo ou a drenagem VATS de derrames causados por doenças malignas não só permitem o esvaziamento contínuo do espaço pleural com a aposição das pleuras visceral e parietal e possível aderência, mas também uma pleurodese química ou mecânica. Além do talco e da doxiciclina, a bleomicina é um agente efetivo para a pleurodese química. A drenagem VATS apresenta o benefício adicional de obter biopsia diagnóstica definitiva se o derrame pleural for de causa indeterminada (Fig. 57-7).

Yim e colaboradores[32] relataram a sua experiência com o tratamento por toracoscopia (VATS) de derrames pleurais malignos em 1996. Sessenta e nove pacientes foram tratados sem complicações de mortalidade ou intraoperatórias; a insuflação de talco para a prevenção da recorrência foi bem-sucedida em 94%.

O tratamento local dos derrames malignos não afeta o processo da doença sistêmica, mas pode proporcionar alívio sintomático significativo. As complicações destes tratamentos incluem hemotórax, loculação dos líquidos, empiema, fracasso da pleurodese com recorrência do derrame e encarceramento do pulmão devido a segmentos inexpansíveis. A pleurectomia cirúrgica a céu aberto e a pleurodese devem ser reservadas para pacientes nos quais as demais terapias fracassaram e que apresentam uma expectativa de vida razoavelmente longa.

Empiema

O empiema é uma infecção piogênica ou supurativa do espaço pleural. Os empiemas são o tipo exsudativo mais comum de derrame pleural. Eles podem ser classificados em três categorias com base na cronicidade do processo patológico.[33] A fase aguda caracteriza-se por um derrame pleural de baixa viscosidade e baixa contagem celular. A fase transicional, exsudativa ou fibrinopurulenta, que pode começar após 48 horas, caracteriza-se por elevação dos leucócitos no derrame pleural. O derrame é turvo, começa a locular-se e está associado à deposição de fibrina sobre as pleuras visceral e parietal e a um progressivo aprisionamento pulmonar. A fase organizada, ou crônica, ocorre após pouco mais de 1 a 2 semanas e está associada ao crescimento de capilares e fibroblastos para dentro da borda pleural e com um pulmão inexpansível.

Um empiema pode ocorrer por contaminação direta do espaço pleural por meio de ferimentos torácicos (trauma ou operação), por disseminação hematogênica (bacteremia ou sepse), por extensão direta a partir de uma infecção parenquimatosa pulmonar (parapneumônico ou pós-pneumônico), pela ruptura de um abscesso intrapulmonar, ou de uma cavidade infectada ou pela extensão a partir do mediastino (perfuração esofágica). Mais frequentemente, os empiemas são resultado de um pro-

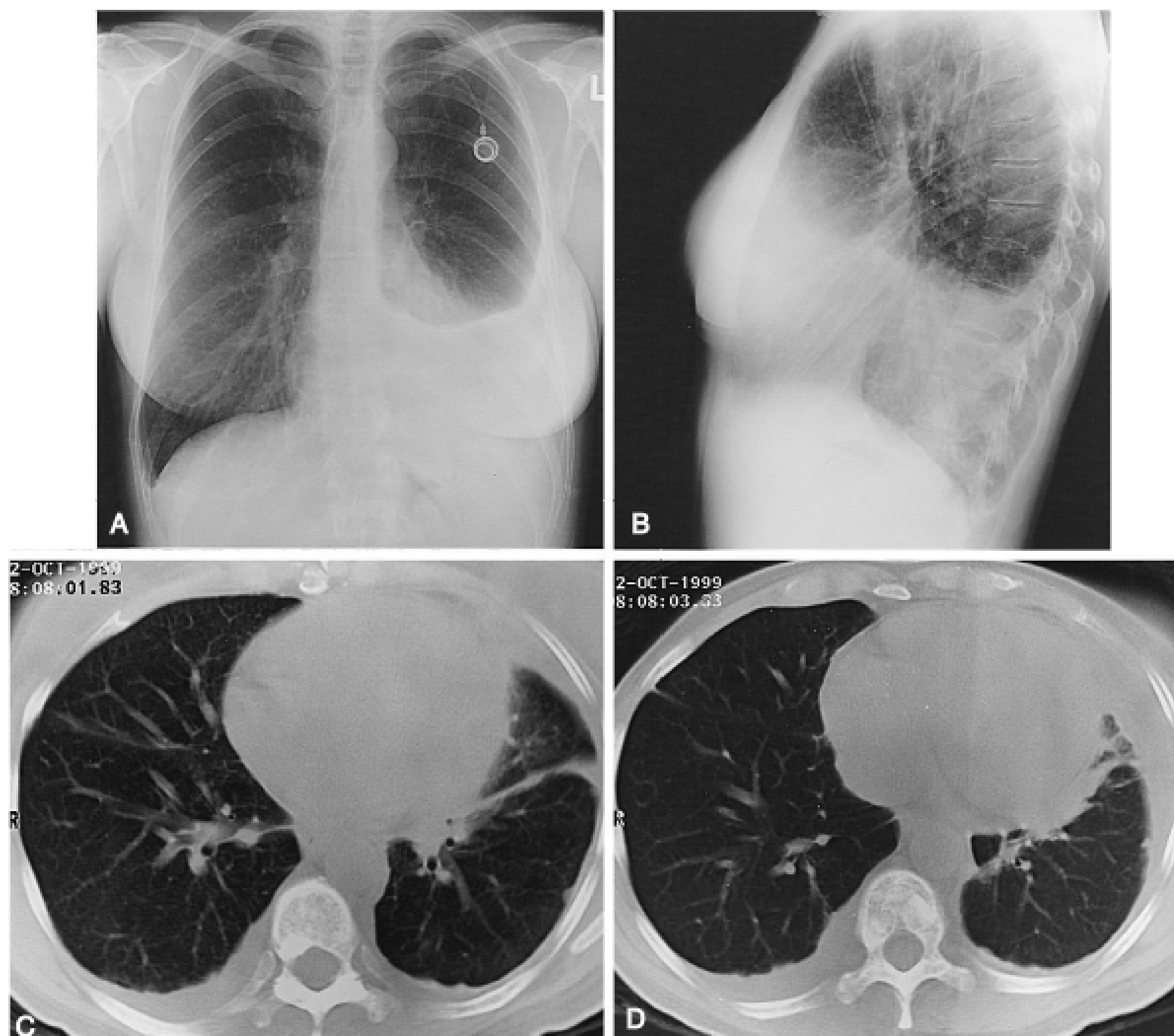


Figura 57-7 **A** e **B**, Radiografias posteroanterior e lateral de tórax demonstrando derrame pleural maligno esquerdo. **C** e **D**, cortes tomográficos após operação torácica assistida por vídeo para drenagem e pleurodese com talco.

cesso infeccioso primário no pulmão. Historicamente, essas infecções eram comumente devidas ao *Streptococcus* ou ao *Pneumococcus pneumoniae*; hoje em dia, os organismos Gram-negativos ou anaeróbios são causas comuns de empiema. O empiema tuberculoso apresentou ressurgimento recente.[29]

A maioria dos pacientes com empiema na fase aguda ou na fase transicional apresenta-se com sintomas da sua infecção pulmonar primária (tosse, febre, produção de escarro) seguidos por sintomas de derrame pleural (dor torácica e dispneia) e doença sistêmica (anorexia, mal-estar e sudorese). A febre pelo empiema pode ser muito alta. Sem intervenção, seguir-se-á um curso séptico. A radiografia de tórax demonstra derrame pleural; a TC de tórax pode revelar derrame complicado com loculações e uma aparência heterogênea do derrame.

O tratamento do empiema depende da sua fase, mas envolve a identificação do organismo causal, o seu tratamento sistêmico (antibióticos) e a drenagem completa do espaço pleural. Nas fases aguda e fibrinopurulenta precoce, a toracocentese poderá ser tanto diagnóstica quanto terapêutica se o derrame for drenado inteiramente. A administração prévia de antibióticos pode levar à coleta de um líquido estéril, mas a coloração pelo Gram (organismos), a contagem de células (predominância dos leucócitos polimorfonucleares no empiema bacteriano e predominância linfocítica no empiema tuberculoso), a bioquímica (proteína, DHL, amilase e glicose) e o pH (< 7,3) podem ser úteis para se fazer o diagnóstico.

A drenagem pleural poderá ser indicada se a toracocentese falhar ou se o empiema tiver progredido além dos seus estádios iniciais. No entanto, a inserção de um tubo torácico poderá ser ineficaz se o empiema tiver se tornado loculado ou organizado (Fig. 57-8). A drenagem do empiema por uma VATS com desbridamento pleural precoce apresenta a vantagem adicional de uma drenagem pleural mais completa sob visão direta, e por desfazer as loculações. A expansão pulmonar completa e a prevenção das complicações são o objetivo da intervenção com o procedimento. Ocasionalmente, a drenagem por cateter orientada radiologicamente pode ser um coadjuvante útil a estes procedimentos cirúrgicos. A toracotomia com desbridamento ou uma decorticação formal do empiema em estádio mais tardio é reservada para os fracassos de tratamento com sepse persistente.

O manejo do empiema e do derrame parapneumônico necessita de uma individualização de cuidados devido a múltiplos fatores que afetam os resultados. O estado geral do paciente, a

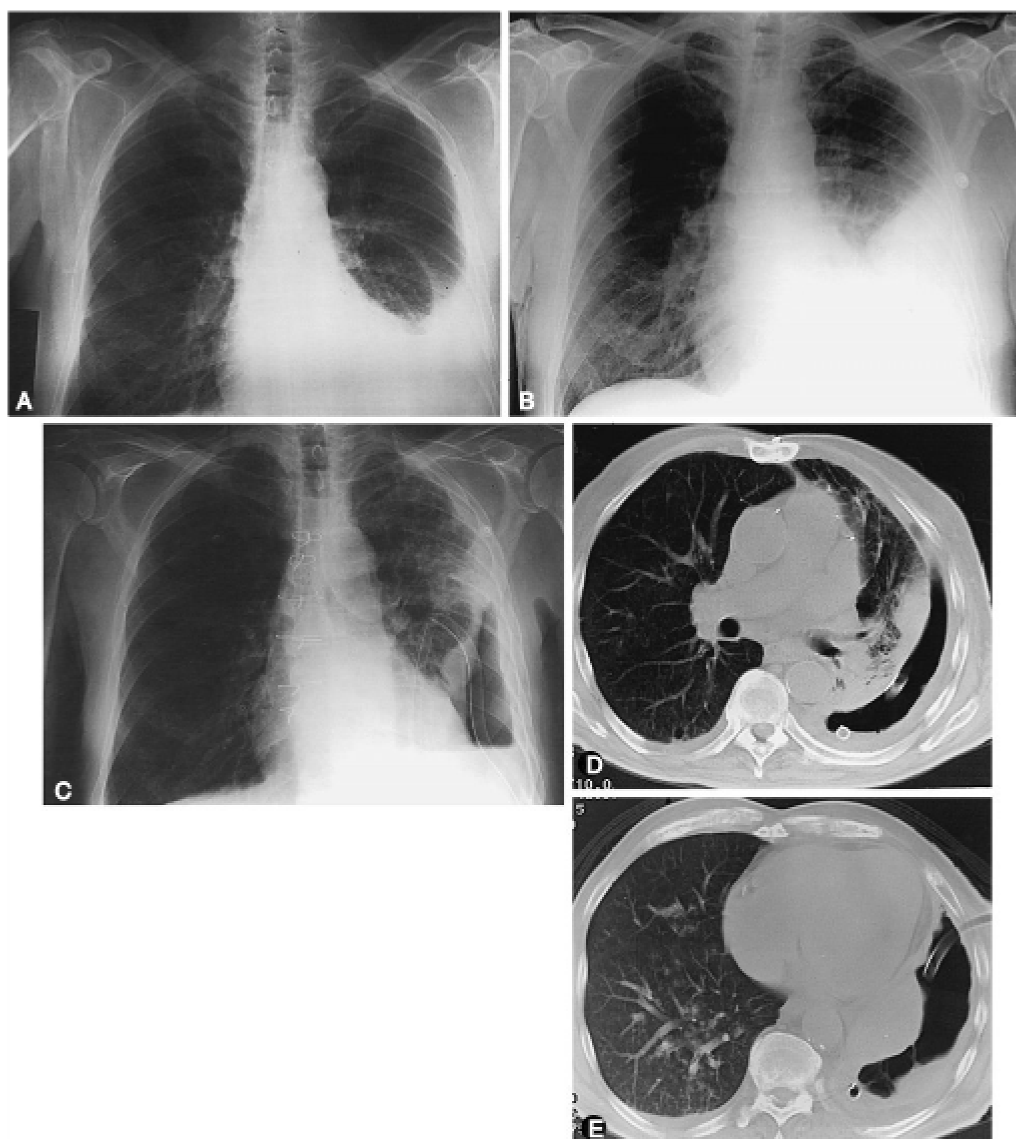


Figura 57-8 **A,** Radiografia de tórax revelando a presença de derrame pleural esquerdo 1 ano antes do tratamento. **B,** Radiografia de tórax revela progressão do processo pleural esquerdo 2 meses antes do tratamento. **C,** Radiografia de tórax após a inserção do dreno de tórax do lado esquerdo, para empiema crônico; observe o pulmão esquerdo inexpansível. **D e E.** As TCs revelam pulmão esquerdo inexpansível e espaço basilar com derrame residual.

existência de comorbidades, a doença pulmonar subjacente e os agentes patogênicos causadores ditam, em conjunto, os desfechos clínicos e têm um impacto sobre os riscos e benefícios relativos dos tratamentos. Nenhuma abordagem algorítmica é aplicável a todos os pacientes. Os princípios básicos (estabelecidos por Clagett e Geraci há mais de 40 anos), associados a intervenções bem-sucedidas, incluem a detecção precoce do empiema, uma drenagem pleural rápida e efetiva, e reexpansão pulmonar completa. Os tratamentos efetivos levam a uma diminuição da morbimortalidade relacionada ao empiema.[34]

As complicações do empiema incluem o empiema de necessidade (descompressão espontânea de secreção purulenta através da parede torácica), o empiema crônico (com encarceramento pulmonar e doença pulmonar restritiva), a osteomielite ou condrite das costelas ou das vértebras, pericardite, mediastinite, o desenvolvimento de uma fístula broncopleural ou uma infecção disseminada do sistema nervoso central. As complicações são tratadas de forma mais adequada com uma drenagem pleural completa imediata e desbridamento do tecido infectado. É necessária antibioticoterapia prolongada (6 semanas ou mais). A otimização nutricional exerce um papel importante no tratamento.

O empiema crônico é o resultado de uma falha no reconhecimento ou no tratamento apropriado de uma pneumonia aguda ou de um empiema agudo ou uma falha da intervenção prévia e geralmente está associado a encarceramento pulmonar por uma camada pleural espessa, ou fibrotórax. Este processo pode começar tão precocemente quanto 1 a 2 semanas e até mesmo 6 semanas após o início da doença aguda. O empiema crônico pode simular outras doenças sistêmicas com sintomas de anorexia, perda de peso e letargia. A debilitação tanto é um fator contribuinte quanto o resultado final desta doença. A anemia é um sinal comum.

Com o empiema crônico, a radiografia de tórax demonstra opacificação do hemitórax afetado, sobretudo lateral e inferiormente, em que a pleura espessada faz uma protrusão sobre o pulmão comprimido. Os interespaços estão estreitados e o hemitórax fica contraído. A TC do tórax é útil para definir a extensão do espessamento pleural e a localização exata da cavidade do empiema e para descartar outras doenças parenquimatosas associadas.

As abordagens cirúrgicas a céu aberto para o empiema crônico incluem variações de uma toracostomia aberta com a ressecção da costela, ou uma toracotomia total com drenagem do empiema e decorticação pulmonar.[33] O procedimento apropriado depende do estado geral do paciente e de comorbidades. A drenagem a céu aberto envolve a remoção de uma porção de uma costela, ou de costelas, na região mais dependente da cavidade do empiema. O pus é evacuado. Este espaço, então, pode ser drenado com um tubo, receber curativos com gazes (janela torácica), ser irrigado ou revestido com um retalho cutâneo mobilizável para impedir o seu fechamento (retalho de Eloesser). A drenagem a céu aberto quase sempre permite que a cavidade sofra constricção e, consequentemente, oblitere-se a si mesma, embora isto possa levar muitos meses. O fechamento retardado do retalho muscular do espaço pode ser uma opção em pacientes selecionados.

A evacuação e a decorticação do empiema estão indicadas para pacientes que estejam de outro modo em boa saúde e sem doença parenquimatosa pulmonar subjacente significativa. A ressecção da camada espessada, ou córtex, sobre a parede torácica e o pulmão permite a expansão de um pulmão cronicamente colapsado. A resolução da sepse (precocemente) e a melhoria da função pulmonar (tardiamente) são os resultados esperados desta operação. Usualmente, é necessária ressecção extrapleural da pleura parietal. Ocasionalmente, está indicada pleuropneumectomia em empiemas com um pulmão subjacente que esteja destruído subjacentemente (tuberculose ou bronquiectasia).

Quilotórax

O quilótorax é o acúmulo de linfa dentro do espaço pleural. A incidência de quilotórax pode estar aumentando em razão de o número de procedimentos cirúrgicos torácicos e traumas torácicos continuar a se elevar. O quilotórax, caracteristicamente, é um líquido branco-leitoso que contém elevada concentração de gorduras emulsificadas (triglicérides, quilomícrons) e apresenta predominância linfocítica na contagem celular.[29] No entanto, dependendo do estado nutricional e dietético do paciente, o derrame pode ser apenas ligeiramente turvo ou até mesmo límpido. O quilotórax ocorre quando os conteúdos do ducto torácico drenam para dentro do espaço pleural. Em casos não cirúrgicos, ele é mais comum do lado esquerdo em virtude da anatomia do ducto torácico. São inúmeras as causas subjacentes do quilotórax (Tabela 57-5).

Os sintomas do quilotórax podem simular os efeitos de um derrame pleural (dispneia, dor torácica, fadiga), podem ser atribuíveis a uma doença subjacente (causa infecciosa ou neoplásica) ou podem ser o resultado dos efeitos metabólicos crônicos (nutricional e imunológico) de um vazamento pelo ducto torácico (perda de gordura, proteínas, anticorpos e vitaminas lipossolúveis). As perdas no volume de líquido poderão ser grandes (> 3 L/dia) e produzir instabilidade hemodinâmica se não forem adequadamente repostas.

Após o diagnóstico, o tratamento de um quilotórax consiste inicialmente em uma drenagem por tubo de toracostomia (inserção de um tubo torácico) com reexpansão pulmonar com-

Tabela 57-5 Etiologia do Quilotórax

Traumática (Tórax e Pescoço)
Traumatismo fechado
Traumatismo penetrante
Iatrogênica
Cateterização, principalmente da veia subclávia
Pós-cirúrgica
Exérese dos linfonodos cervicais/supraclaviculares
Dissecções radicais dos linfonodos do pescoço
Dissecções radicais dos linfonodos do tórax
Esofagectomia
Lobectomia ou pneumonectomia
Ressecção de tumor do mediastino
Reparação de aneurisma torácico
Simpatectomia
Operação cardiovascular congênita
Neoplasias
Linfoma
Neoplasias malignas pulmonares
Neoplasias do esôfago
Neoplasias malignas do mediastino
Carcinomas metastáticos
Infecciosa
Linfadenopatia tuberculosa
Mediastinite
Linfangite ascendente
Outras
Linfangioleiomiomatose
Trombose venosa congênita

pleta e medidas de suporte, como uma dieta com baixo teor de gordura ou dieta livre de gordura suplementada por triglicérides de cadeia média e reposição ou correção agressiva de líquidos, eletrólitos e nutrientes. Frequentemente, essas medidas são suficientes para promover o fechamento da fístula entre o ducto torácico e a pleura. Se o quilotórax for causado por uma doença maligna, poderá ser necessário o tratamento primário da neoplasia. A radioterapia do mediastino tem sido útil para o tratamento do quilotórax secundário ao linfoma.

As medidas conservadoras para o tratamento do quilotórax geralmente são mantidas por 1 a 2 semanas. Se o derrame quiloso não tiver respondido a este tratamento, estará indicada intervenção cirúrgica.[33] Os procedimentos mais comuns são a ligadura do ducto torácico, ou a ligadura em massa do tecido no hiato diafragmático (em geral, mediante toracotomia direita ou por toracoscopia direita), ou o fechamento direto da lesão ao ducto. A instilação de óleo de oliva ou de um creme via sonda nasogástrica, no momento da operação, pode ajudar a identificar o ducto e a área de vazamento. Raramente a pleurectomia e a pleurodese são adjuvantes úteis a estes procedimentos cirúrgicos no manejo de um quilotórax persistente. Mais recentemente, foram apregoadas técnicas minimamente invasivas para a obliteração do ducto torácico via canulação ou fenestração da cisterna quilosa pelos radiologistas intervencionistas.

Pneumotórax

O pneumotórax, que consiste em acúmulo de ar dentro do espaço pleural, pode ser espontâneo ou ocorrer secundariamente a um evento traumático, cirúrgico, terapêutico ou relacionado a uma doença. Um pneumotórax comprime o tecido pulmonar e reduz a complacência pulmonar, os volumes ventilatórios e a capacidade de difusão. Essas consequências fisiopatológicas dependem primariamente do tamanho do pneumotórax e das condições do pulmão subjacente. Se o ar penetra o espaço repetidamente (como ocorre durante a inspiração) e é incapaz de escapar, desenvolve-se uma pressão positiva no espaço pleural, causando a compressão ou o colapso de todo o pulmão, desvio do mediastino e do coração para longe do pneumotórax e um grave comprometimento respiratório, com colapso hemodinâmico. Essa situação é chamada de *pneumotórax hipertensivo* e requer tratamento imediato de descompressão. Ele pode ser sequela de um pneumotórax devido a inúmeras causas.

O pneumotórax pode ser classificado conforme mostrado na Tabela 57-6. Um pneumotórax espontâneo primário ocorre sem causa conhecida ou evidências de doença pulmonar difusa ou por bolhas subpleurais.[33] Um pneumotórax espontâneo secundário ocorre como resultado de um processo pulmonar subjacente que predispõe ao pneumotórax. O pneumotórax iatrogênico é comum e pode ser causado por toracocentese, cateterismo venoso central, intervenção cirúrgica, ventilação mecânica ou biopsia pulmonar diagnóstica.

Os pacientes com pneumotórax mais comumente se apresentam com dor torácica. Frequentemente esta dor é aguda e pleurítica e pode levar a um grave desconforto respiratório, ou tornar-se leve e persistente. A dispneia é o segundo sintoma mais comum em pacientes com pneumotórax. Sintomas menos comuns incluem tosse improdutiva e ortopneia.

O diagnóstico de um pneumotórax espontâneo primário quase sempre é estabelecido pela história e pelo exame físico e confirmado pela radiografia de tórax. Os pacientes, frequentemente, são homens altos e magros, de 25 a 40 anos de idade. Os achados clínicos poderão ser normais se o pneumotórax tiver menos de 25%. Os achados clínicos característicos incluem uma incursão respiratória diminuída e hiper-ressonância à percussão do lado afetado. Os ruídos respiratórios estão diminuídos a ausentes. Raramente o enfisema subcutâneo pode ser palpado, ou um pneumomediastino ou um pneumopericárdio auscultados no exame cardíaco.

Tabela 57-6 Classificações do Pneumotórax

Espontâneo
Primário
Secundário
Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)
Doença bolhosa
Fibrose cística
Relacionado a *Pneumocystis*
Cistos congênitos
Fibrose pulmonar idiopática (FPI)
Embolia pulmonar
Menstrual
Neonatal
Traumático
Traumatismo fechado
Traumatismo penetrante
Iatrogênico
Ventilação mecânica
Toracocentese
Biopsia de pulmão
Cateterização venosa
Pós-cirúrgico
Outros
Perfuração esofágica

Geralmente, observa-se um pneumotórax na radiografia de tórax posteroanterior padrão, com deslocamento da pleura visceral em relação à pleura parietal pelo ar no espaço pleural. A área aparece hiperlucente, com marcas pulmonares ausentes. Uma radiografia de tórax ao final da expiração pode parecer aumentar o tamanho do pneumotórax devido à redução no volume pulmonar durante a expiração forçada. O reconhecimento de um pneumotórax pode ser difícil nas radiografias de tórax portáteis, ou na posição semirreclinada, obtidas em pacientes com trauma ou criticamente enfermos em decorrência tanto da localização dos espaços pleurais menos dependentes (anterior, subdiafragmático) como dos achados radiológicos associados. Os pacientes com doenças bolhosas também podem apresentar radiografias de tórax que são de difícil interpretação; a TC de tórax pode ser útil nestas situações. O uso rotineiro da TC em pacientes com pneumotórax primário espontâneo não se justifica, pois a confirmação das bolhas apicais não modifica as recomendações de tratamento. Foi constatado que a ocorrência de bolhas apicais e vesículas nesses pacientes era maior do que 85% nas séries cirúrgicas mais recentes.[35]

O tratamento de um pneumotórax espontâneo que ocorre pela primeira vez depende de seu tamanho, dos sintomas associados e da história pulmonar do paciente. Parar de fumar é uma medida indicada para todos os fumantes. O pneumotórax pequeno (< 20%) que esteja estável pode ser monitorizado se o paciente apresentar poucos sintomas. O acompanhamento de um pneumotórax deve incluir radiografia de tórax para avaliar a estabilidade em um período de 24 a 48 horas. Os casos não complicados devem ser absorvidos a uma taxa de cerca de 1% ao dia. Indicações para a intervenção incluem pneumotórax progressivo, expansão pulmonar retardada ou desenvolvimento de sintomas.

Os pneumotórax moderado (20% a 40%) e extremo (> 40%) quase sempre estão associados a sintomas persistentes que causam limitações físicas e requerem intervenção. A aspiração

simples, com agulha, de um pneumotórax pode aliviar os sintomas e promover uma rápida reexpansão pulmonar. Também pode ser útil para determinar se a fístula inicial que causou o pneumotórax fechou ou se existe uma fístula de ar em atividade que possa requerer a inserção de um dreno torácico. Para isso, usa-se um *kit* de toracocentese padronizado e um frasco para drenagem ou a aspiração manual com uma seringa munida de uma válvula de três vias. A agulha geralmente é inserida na face anterior ou lateral do tórax. A aspiração por agulha pode ser repetida, ou pode ser inserido um dreno torácico ou um sistema de drenagem com cateter agulha/aspiração torácica. Ele proporciona um excelente tratamento para o pneumotórax iatrogênico após um acesso venoso central ou uma biopsia pulmonar por agulha. Essa abordagem conservadora trata o pneumotórax fechado e identifica aqueles com um vazamento aéreo ativo para a inserção de um tubo torácico.

A descompressão emergencial com uma agulha para o pneumotórax de tensão é executada do lado afetado colocando-se uma agulha calibre 18 ou um angiocateter dentro do hemitórax na linha hemiclavicular no segundo espaço intercostal anterior. Esta manobra de emergência alivia a tensão criada dentro do tórax. Ela não trata o pneumotórax, sendo necessária a inserção subsequente de um dreno torácico.

A toracostomia por tubo (inserção de um dreno torácico) e a drenagem por selo d'água são as bases do tratamento do pneumotórax espontâneo. A reexpansão completa do pulmão, mesmo na presença de um vazamento contínuo, geralmente pode ser obtida com a aplicação de sucção ao sistema de drenagem. A localização clássica para a inserção de um tubo torácico é a mesma localização usada na descompressão emergencial com uma agulha, pois o tubo pode ser inserido rápida e facilmente sem que seja necessário reposicionar o paciente. A abordagem preferida é feita através do quarto, quinto ou sexto espaços intercostais na linha axilar média anterior. Isto pode ser realizado sob anestesia local empregando-se bloqueios das costelas, ou sob sedação intravenosa durante o procedimento. O tubo torácico deve ser direcionado para cima até o ápice do hemitórax. Deve-se ter cuidado para evitar a colocação subcutânea de um tubo torácico. A dilatação digital pleural é recomendada para confirmar a penetração na cavidade torácica, apreciar a presença de qualquer aderência e permitir a passagem de um tubo torácico sem a necessidade de um estilete, o que poderia causar danos ao pulmão ou a outras estruturas intratorácicas.

Os sistemas de drenagem aberta com cateter podem ser empregados para o tratamento de um pneumotórax.[36] Este sistema é comparável a um dreno torácico e a um sistema de drenagem, apesar de o tubo possuir um diâmetro muito menor e ser inserido por meio da técnica de Seldinger, ou com um trocanter. A extremidade do dreno de um cateter-agulha é modificado para ser completamente compatível com muitos dos sistemas de drenagem com selo d'água disponíveis. Muitos *kits* também incluem uma válvula unidirecional (de Heimlich ou Pneumostat, também disponível separadamente) que pode ser usada em conjunção com um dreno com cateter ou com um dreno torácico convencional. O dreno de tórax e a válvula funcionam como uma válvula de uma única via, que permite que o ar escape do hemitórax, de modo semelhante a um selo d'água. Os pacientes podem receber alta com estes dispositivos posicionados no local, para serem removidos em um momento posterior, após a drenagem ter cessado.

As complicações da inserção de dreno torácico para um pneumotórax são infrequentes, mas incluem laceração de um vaso intercostal, laceração pulmonar, colocação intrapulmonar ou extratorácica de um tubo torácico e infecção. O edema pulmonar por reexpansão é uma complicação rara que pode ser observada após o tratamento de um pneumotórax. Ele foi primeiramente relatado por Carlson e colaboradores,[37] em 1958, neste contexto. Os fatores de risco para esta complicação não foram consistentemente identificados. Apesar de se supor que o edema pulmonar pela reexpansão seja secundário a um aumento súbito na permeabilidade capilar, o mecanismo exato desse aumento na permeabilidade aumentada é desconhecido. A maioria dos casos foi relatada após uma reexpansão pulmonar rápida.

Um escape aéreo pode estar presente durante um tempo variável após uma toracostomia com tubo. Se a saída de ar persistir por mais de 72 horas, ou o pulmão não se reexpandir completamente, justifica-se a intervenção cirúrgica. O pneumotórax espontâneo primário tende a recorrer com uma frequência cada vez maior após cada episódio. O risco de uma recorrência na primeira vez é da ordem de 25% a 30%. Recomenda-se operação para recorrência ou para o desenvolvimento de um pneumotórax contralateral. A intervenção cirúrgica para um pneumotórax que ocorre pela primeira vez é recomendada em situações que incluem pneumotórax bilateral simultâneo, pneumotórax completo (100%), pneumotórax hipertensivo e reserva cardiopulmonar limítrofe e em pacientes com profissões de alto risco ou em atividades que envolvem variações significativas na pressão atmosférica, como pilotos ou mergulhadores. A operação para as complicações do pneumotórax (empiema, hemotórax ou pneumotórax crônico) também é recomendada em pacientes com pneumotórax espontâneo de primeira vez.

A operação para o pneumotórax espontâneo primário evoluiu ao longo dos últimos anos de uma toracotomia a céu aberto (axilar ou posterolateral) para uma técnica minimamente invasiva assistida por vídeo (Fig. 57-9). A operação executada é idêntica, apesar das diferenças na abordagem. As bolhas apicais são ressecadas. A pleura parietal sobre o ápice do hemitórax pode ser removida (pleurectomia), receber uma abrasão (pleurodese mecânica) ou ser tratada com talco ou agentes semelhantes à tetraciclina (pleurodese química ou aspersão). A taxa de recorrência para estes procedimentos, realizados a céu aberto ou fechados, é de menos de 5%. Naunheim e colaboradores[38] relataram os seus resultados em 113 pacientes consecutivos tratados com ressecção da bolha e pleurodese por VATS, em 1995. A sua taxa de recorrência foi de 4%. Mais importante, eles constataram tempo reduzido de drenagem, menor taxa de complicações e menor estadia hospitalar com esta abordagem. Os pacientes também têm elevada taxa de aceitação deste procedimento.

As opções de tratamento para o pneumotórax espontâneo primário e secundário são similares. No entanto, os pacientes com pneumotórax secundário em geral estão debilitados do ponto de vista respiratório e podem apresentar outras comorbidades importantes. O tratamento com toracostomia por tubo isoladamente apresenta um elevado grau de recorrência. O tratamento mais eficaz precisa ser individualizado, mas deve incluir pleurodese química ou cirúrgica em combinação com uma completa reexpansão pulmonar e uma selagem efetiva dos vazamentos de ar.

Mesotelioma

O mesotelioma é uma neoplasia rara que provém das células mesoteliais que revestem as pleuras parietal e visceral e podem estar presentes de maneira localizada ou difusa. A variante localizada, o tumor fibroso solitário da pleura, é uma neoplasia benigna muito incomum que, em geral, se apresenta como um tumor bem definido, encapsulado, que não está associado à exposição ao asbesto. Historicamente, foi classificado como um mesotelioma benigno. Caracteristicamente, as lesões são diagnosticadas como uma massa assintomática em uma radiografia de tórax. A ressecção cirúrgica completa é o tratamento de escolha.

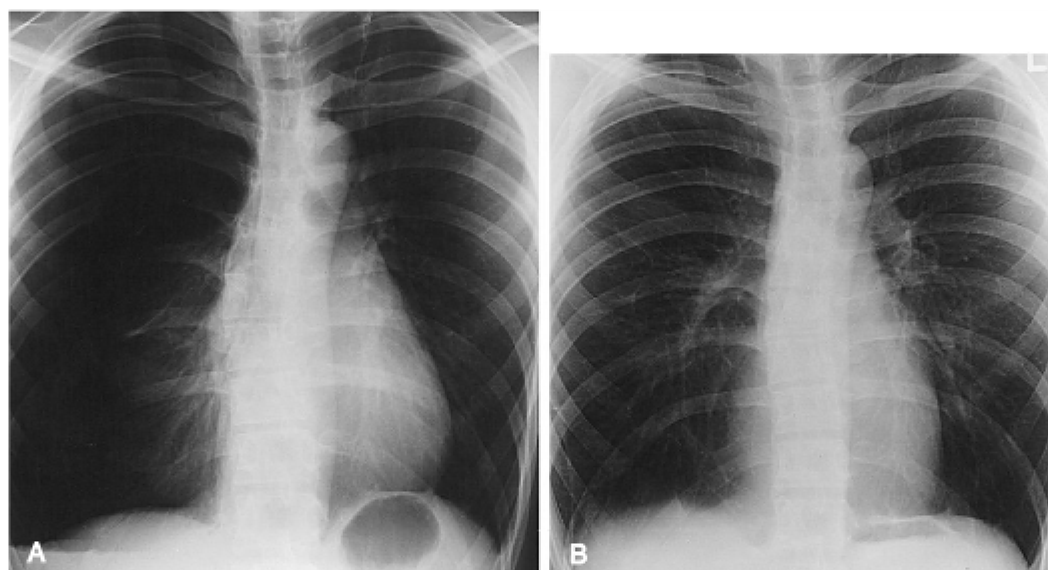


Figura 57-9 **A,** Radiografia de tórax demonstrando pneumotórax espontâneo do lado direito. Observe a presença de cicatriz apical esquerda devido à operação prévia para pneumotórax espontâneo esquerdo. **B,** Radiografia de tórax após bulectomia toracoscópica e pleurectomia apical.

O mesotelioma pleural difuso maligno apresenta-se como um tumor localmente agressivo, comumente associado à exposição ao asbesto (75%). Foi relatado um longo período de latência entre a exposição ao asbesto e o desenvolvimento da doença.[39] Apesar de o tabagismo isoladamente não ser um fator de risco relatado, outros fatores, como a radioterapia e diversas exposições ocupacionais, foram implicados. No final da década de 1990 foi investigada uma associação entre o vírus simiano 40 (SV 40) e o mesotelioma.[40]

O quadro clínico de um paciente com mesotelioma pleural maligno difuso (MPM) é variável; portanto, é essencial uma avaliação clínica meticulosa. A dispneia secundária a um derrame pleural ou um encarceramento pulmonar e a dor torácica proveniente da infiltração pulmonar, da parede torácica e de órgãos adjacentes são os sintomas mais frequentemente relatados. Os sintomas inespecíficos, como perda de peso, anorexia, sudorese noturna e fraqueza, usualmente são notados. Os sinais clínicos variam, dependendo do estádio da neoplasia. Precocemente, nesta doença, é possível notar a diminuição dos ruídos respiratórios secundariamente ao derrame pleural. Nos estádios avançados da doença, pode ser identificado um tumor palpável invadindo a parede torácica e o abdome ou o comprometimento ganglionar.

Os exames radiológicos, como a radiografia de tórax, a TC de tórax e a RM, exercem um papel importante na avaliação do paciente com mesotelioma. Dependendo da extensão da doença, os achados radiológicos de tórax podem ser bastante variáveis. Caracteristicamente, a radiografia de tórax demonstra espessamento pleural, com ou sem derrame pleural. A TC e a RM do tórax são particularmente eficazes na determinação da presença de doença avançada, como o comprometimento transdiafragmático ou a invasão de órgãos mediastinais.[41] A ecocardiografia também é útil para descartar invasão pericárdica. No futuro, a tomografia por emissão de pósitrons (PET) também poderá se mostrar um instrumento útil na determinação da extensão da invasão tumoral.

Numerosas técnicas são usadas para confirmar o diagnóstico de MPM, inclusive a toracocentese do derrame pleural e a biopsia pleural (aberta, com VATS e fechada).[42] A biopsia a céu aberto ou com VATS proporciona o melhor método para que seja obtida uma amostra de tumor suficiente para distinguir o mesotelioma de outros tumores, como o adenocarcinoma, e para determinar o subtipo específico de MPM. Frequentemente, as técnicas de imuno-histoquímica e microscopia eletrônica realizadas por um patologista experiente são necessárias para confirmar o diagnóstico de MPM.[43]

Microscopicamente, o mesotelioma maligno origina-se das células mesoteliais que revestem a cavidade pleural. Foram identificados três subtipos histológicos de mesotelioma: epitelial, sarcomatoso e misto. O subtipo histológico tem impacto significativo na sobrevida, com a histologia epitelial tendo um prognóstico mais favorável do que os outros dois subtipos.[44, 45]

Vários sistemas de estadiamento para o mesotelioma são usados mundialmente. Apesar de os sistemas de estadiamento do tipo tumor-linfonodo-metástase (TNM) de Butchart e o sistema de Brigham serem as classificações mais comumente usadas, nenhuma delas foi amplamente aceita.[44, 46]

Com tratamento de suporte, a sobrevida para os mesoteliomas varia de 4 a 12 meses. Tentativas de melhorar a sobrevida foram feitas usando-se uma ampla variedade de modalidades terapêuticas. O tratamento deste tumor usando uma terapia de uma única modalidade, como a radioterapia, a quimioterapia ou a cirurgia, não demonstrou nenhuma melhoria na sobrevida.

Dois procedimentos citorredutores cirúrgicos, a pneumectomia extrapleural (PEP) ou pneumectomia pleural, e a pleurectomia/decorticação foram usadas no tratamento do MPM. Em nossa experiência, a PEP é o procedimento citorredutor mais eficaz, pois decorticar o tumor a partir das fissuras e de outros recessos durante a pleurectomia pode ser difícil. Os resultados publicados da pleurectomia/decorticação em um contexto multimodal indicam uma sobrevida mediana de 9 a 21 meses e uma taxa de mortalidade que varia de 1,5% a 5%.[47] Controvérsias quanto ao uso da PEP baseiam-se em estudos publicados que relatam elevadas morbidade e mortalidade cirúrgicas, sem nenhum impacto na sobrevida do paciente quando usada como única modalidade terapêutica.[48] Com os avanços no tratamento perioperatório e o desenvolvimento de abordagens multimodais, no entanto, é possível obter uma sobrevida a longo prazo com a PEP com taxas de mortalidade perioperatórias de menos de 3%.[44, 47, 49]

No Brigham and Women's Hospital foi revista, em 1999, uma série de 183 pacientes submetidos à terapia trimodal para o MPM de 1980 a 1997.[44] Os pacientes submeteram-se à PEP seguida por quimioterapia sequencial (carboplatina/paclitaxel)

e radioterapia (55 Gy). Os resultados desta série identificaram um subgrupo favorável de pacientes que tinham histologia epitelial, margens de ressecção livres de tumor e linfonodos extrapleurais negativos. Este grupo de pacientes apresentou sobrevida em 5 anos de 46% e sobrevida mediana de 51 meses. Mais recentemente, advogaram-se abordagens quimioterápicas modernas. Agentes novos e promissores estão sendo submetidos a estudos clínicos para terapia de uma única modalidade e coadjuvante. A quimioterapia aquecida intracavitária durante a operação (cisplatina) administrada no momento da PEP ou da pleurectomia/decorticação está sendo investigada clinicamente sob protocolo.[50, 51]

Apesar da melhora global na sobrevida com a terapia multimodal, apenas 15% a 25% dos pacientes são candidatos à PEP. Portanto, novas estratégias de tratamento estão sendo desenvolvidas para este tumor localmente agressivo usando-se uma abordagem intracavitária. Estas estratégias incluem a quimioterapia intracavitária, a terapia fotodinâmica, a imunoterapia, a terapia genética e a terapia de vacinação.

Referências Selecionadas

Martin T, Fontana G, Olak J, et al: Use of pleural catheter for the management of simple pneumothorax. Chest 110:1169-1172, 1996.

Uma revisão retrospectiva de 84 pacientes tratados com um cateter pleural para pneumotórax iatrogênico ou espontâneo demonstra uma taxa de resolução de 85% somente com esta terapia.

Naunheim KS, Mack MJ, Hazelrigg SR, et al: Safety and efficacy of video-assisted thoracic surgical techniques for the treatment of spontaneous pneumothorax. J Thorac Cardiovasc Surg 109:1198-1204, 1995.

A revisão de 113 pacientes consecutivos submetidos a um tratamento com VATS do pneumotórax espontâneo demonstra baixas taxas de morbidade e de recorrência. As análises univariada e multivariada demonstraram que o fracasso da identificação da bolha na operação era o único preditor independente significativo de recorrência.

Shamberger RC, Welch KJ: Surgical repair of pectus excavatum. J Pediatr Surg 23:615-622, 1988.

Uma revisão de três décadas de 704 pacientes com *pectus excavatum* corrigido. O acompanhamento a longo prazo documentou uma recorrência importante em 2% a 7% e identificou uma preservação total das bainhas pericondrais (resultando em uma regeneração completa da cartilagem) como a chave de um reparo bem-sucedido.

Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, et al: Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: Results in 183 patients. J Thorac Cardiovasc Surg 117:54-65, 1999.

A revisão de 183 pacientes submetidos a uma terapia de tripla modalidade para o MPM demonstrou uma taxa de mortalidade de 3,8% e sobrevida prolongada em pacientes com o tipo epitelial, margem-negativo, e ressecção ganglionar extrapleural negativa.

Webb WR, Ozmen V, Moulder PV, et al: Iodized talc pleurodesis for the treatment of pleural effusions. J Thorac Cardiovasc Surg 103:881-886, 1992.

Estudo prospectivo de pleurodese com uma solução de talco em 34 pacientes demonstrando segurança e eficácia para pleurodese dos derrames pleurais benignos ou malignos.

Yim AP, Chung SS, Lee TW, et al: Thoracoscopic management of malignant pleural effusions. Chest 109:1234-1238, 1996.

Experiência em uma única instituição de tratamento com VATS dos derrames pleurais malignos em 69 pacientes que mostravam exequibilidade e segurança.

Referências

1. Celsus: De Medicina. Spencer GW (trans). Cambridge, Harvard University Press, 1938.
2. Hippocrates: The Genuine Works of Hippocrates. Adams F (trans). New York, William Wood, 1929.
3. Graham EA, Bell RD: Open pneumothorax: Its relation to the treatment of acute empyema. Am J Med Sci 156:839, 1918.
4. Shamberger RC, Welch KJ: Chest wall deformities. In Ashcraft KW, Holder TM (eds): Pediatric Surgery, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1993, p 146.
5. Crump HW: Pectus excavatum. Am Fam Physician 46:173-179, 1992.
6. Kowalewski J, Brocki M, Zolynski K: Long-term observation in 68 patients operated on for pectus excavatum: Surgical repair of funnel chest. Ann Thorac Surg 67:821-824, 1999.
7. Shamberger RC, Welch KJ, Upton J III: Surgical treatment of thoracic deformity in Poland's syndrome. J Pediatr Surg 24:760-766, 1989.
8. Cantrell JR, Haller JA, Ravitch MM: A syndrome of congenital defects involving the abdominal wall, sternum, diaphragm, pericardium, and heart. Surg Gynecol Obstet 107:1958.
9. Anderson BO, Burt ME: Chest wall neoplasms and their management. Ann Thorac Surg 58:1774-1781, 1994.
10. Burt M, Fulton M, Wessner-Dunlap S, et al: Primary bony and cartilaginous sarcomas of chest wall: Results of therapy. Ann Thorac Surg 54:226-232, 1992.
11. Miser JS, Kinsella TJ, Triche TJ, et al: Preliminary results of treatment of Ewing's sarcoma of bone in children and young adults: Six months of intensive combined modality therapy without maintenance. J Clin Oncol 6:484-490, 1988.
12. Faber LP, Somers J, Templeton AC: Chest wall tumors. Curr Probl Surg 32:661-747, 1995.
13. Pairolero PC, Arnold PG: Chest wall reconstruction. Ann Thorac Surg 32:325-326, 1981.
14. McCaughan BC, Martini N, Bains MS, et al: Chest wall invasion in carcinoma of the lung: Therapeutic and prognostic implications. J Thorac Cardiovasc Surg 89:836-841, 1985.
15. Pancoast H: Superior pulmonary sulcus tumor: Tumor characterized by pain, Horner's syndrome, destruction of bone and atrophy of hand muscles. JAMA 99:1391, 1932.
16. Paulson DL: Carcinomas in the superior pulmonary sulcus. J Thorac Cardiovasc Surg 70:1095-1104, 1975.
17. Taylor LQ, Williams AJ, Santiago SM: Survival in patients with superior pulmonary sulcus tumors. Respiration 59:27-29, 1992.
18. Mansour KA, Thourani, VH, Losken A, et al: Chest wall resections and reconstruction: A 25-year experience. Ann Thorac Surg 73:1720-1725; discussion 1725-1726, 2002.
19. Urschel JD, Takita H, Antkowiak JG: Necrotizing soft tissue infections of the chest wall. Ann Thorac Surg 64:276-279, 1997.
20. Urschel HC: Thoracic outlet syndromes. In Baue AE, Geha AS, Hammond GL, et al (eds): Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery, 6th ed. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1996, p 567.
21. Urschel HC Jr, Razzuk MA: Upper plexus thoracic outlet syndrome: Optimal therapy. Ann Thorac Surg 63:935-939, 1997.
22. Novak CB: Conservative management of thoracic outlet syndrome. Semin Thorac Cardiovasc Surg 8:201-207, 1996.
23. Feliciano DV: The diagnostic and therapeutic approach to chest trauma. Semin Thorac Cardiovasc Surg 4:156-162, 1992.
24. Poole GV: Fracture of the upper ribs and injury to the great vessels. Surg Gynecol Obstet 169:275-282, 1989.
25. Ahmed Z, Mohyuddin Z: Management of flail chest injury: Internal fixation versus endotracheal intubation and ventilation. J Thorac Cardiovasc Surg 110:1676-1680, 1995.
26. Lee KF, Olak J: Anatomy and physiology of the pleural space. Chest Surg Clin North Am 4:391-403, 1994.
27. Miserocchi G: Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. Eur Respir J 10:219-225, 1997.

28. Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, et al: Pleural effusions: The diagnostic separation of transudates and exudates. Ann Intern Med 77:507-513, 1972.
29. Hammar SP: The pathology of benign and malignant pleural disease. Chest Surg Clin N Am 4:405-430, 1994.
30. Robinson LA, Fleming WH, Galbraith TA: Intrapleural doxycycline control of malignant pleural effusions. Ann Thorac Surg 55:1115-1122, 1993.
31. Webb WR, Ozmen V, Moulder PV, et al: Iodized talc pleurodesis for the treatment of pleural effusions. J Thorac Cardiovasc Surg 103:881-886, 1992.
32. Yim AP, Chung SS, Lee TW, et al: Thoracoscopic management of malignant pleural effusions. Chest 109:1234-1238, 1996.
33. DeMeester TR, LaFontaine E: The pleura. In Sabiston DC Jr, Spencer FC (eds): Surgery of the Chest, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1990, p 444.
34. Vallieres E: Management of empyemas after lung resections. Chest Surg Clin N Am 12(3):571-585, 2002.
35. Schramel FM, Postmus PE, Vanderschueren RG: Current aspects of spontaneous pneumothorax. Eur Respir J 10:1372-1379, 1997.
36. Martin T, Fontana G, Olak J, et al: Use of pleural catheter for the management of simple pneumothorax. Chest 110:1169-1172, 1996.
37. Carlson RI, Classen KL, Gollan F, et al: Pulmonary edema following the rapid re-expansion of a totally collapsed lung due to a pneumothorax: A clinical and experimental study. Surg Forum 9:367, 1958.
38. Naunheim KS, Mack MJ, Hazelrigg SR, et al: Safety and efficacy of video-assisted thoracic surgical techniques for the treatment of spontaneous pneumothorax. J Thorac Cardiovasc Surg 109:1198-1204, 1995.
39. Price B: Analysis of current trends in United States mesothelioma incidence. Am J Epidemiol 145:211-218, 1997.
40. Pass HI, Donington JS, Wu P, et al: Human mesotheliomas contain the simian virus-40 regulatory region and large tumor antigen DNA sequences. J Thorac Cardiovasc Surg 116:854-859, 1998.
41. Patz EF Jr, Shaffer K, Piwnica-Worms DR, et al: Malignant pleural mesothelioma: Value of CT and MR imaging in predicting resectability. AJR Am J Roentgenol 159:961-966, 1992.
42. Sugarbaker DJ, Norberto JJ, Swanson SJ: Surgical staging and work-up of patients with diffuse malignant pleural mesothelioma. Semin Thorac Cardiovasc Surg 9:356-360, 1997.
43. Soosay GN, Griffiths M, Papadaki L, et al: The differential diagnosis of epithelial-type mesothelioma from adenocarcinoma and reactive mesothelial proliferation. J Pathol 163:299-305, 1991.
44. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, et al: Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: Results in 183 patients. J Thorac Cardiovasc Surg 117:54-65, 1999.
45. Sugarbaker DJ, Garcia JP, Richards WG, et al: Extrapleural pneumonectomy in the multimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: Results in 120 consecutive patients. Ann Surg 224:288-296, 1996.
46. Rusch VW: A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group. Chest 108:1122-1128, 1995.
47. Sugarbaker DJ, Norberto JJ, Swanson SJ: Extrapleural pneumonectomy in the setting of multimodality therapy for diffuse malignant pleural mesothelioma. Semin Thorac Cardiovasc Surg 9:373-382, 1997.
48. Rusch VW, Piantadosi S, Holmes EC: The role of extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma: A Lung Cancer Study Group trial. J Thorac Cardiovasc Surg 102:1-9, 1991.
49. Sugarbaker DJ, Strauss GM, Lynch TJ, et al: Node status has prognostic significance in the multimodality therapy of diffuse, malignant mesothelioma. J Clin Oncol 11:1172-1178, 1993.
50. Sugarbaker DJ, Richards W, Jaklitsch M, et al: Prevention, early detection and management of complications following 328 consecutive extrapleural pneumonectomies. Presented before the American Association for Thoracic Surgery, 83rd Annual Meeting, Boston, 2003.
51. Richards WG, Zellos L, Bueno R, et al: Phase I to II study of pleurectomy/decortication and intraoperative intracavitary hyperthermic cisplatin lavage for mesothelioma. J Clin Oncol 24(10):1561-1567, 2006.

CAPÍTULO 58

Mediastino

Thomas K. Varghese, Jr., MD e Christine L. Lau, MD

O mediastino é o espaço anatômico que se situa entre as duas cavidades pleurais e se estende do diafragma ao desfiladeiro torácico. Embora seja o sítio tanto de transtornos localizados quanto de doenças sistêmicas, este capítulo enfoca os cistos e tumores primários que caracteristicamente se apresentam no mediastino. Outros processos patológicos, como a mediastinite e o traumatismo mediastínico, podem ser encontrados nos capítulos sobre coração, sistema vascular e traumatismo.

ANATOMIA

O mediastino é definido pelos seguintes limites: o desfiladeiro torácico, superiormente, o diafragma, inferiormente, o esterno, anteriormente, a coluna vertebral, posteriormente, e as pleuras parietais, lateralmente. Apesar de não haver fáscias ou planos anatômicos definidos dentro do mediastino, ele é subdividido teoricamente em três compartimentos: o anterossuperior, o médio e o posterior (Fig. 58-1). O conteúdo do compartimento anterossuperior inclui timo, linfonodos e gordura. O mediastino médio, ou compartimento visceral, é definido como o espaço que contém o coração e o pericárdio, e no qual encontram-se as aortas ascendente e transversa, os troncos braquiocefálicos, as veias cavas, as artérias e veias pulmonares principais, os nervos frênico e vago, a traqueia, os brônquios e os linfonodos. O mediastino posterior é limitado anteriormente pelo coração e pela traqueia e se estende posteriormente à coluna vertebral torácica e goteiras paravertebrais. Contém o esôfago, a aorta descendente, as veias ázigos e hemiázigos, o ducto torácico, a cadeia simpática e os linfonodos. Alguns autores preferem dividir o mediastino em quatro compartimentos: anterior, superior, médio e posterior.

NEOPLASIAS PRIMÁRIAS

Os tumores e cistos mediastinais afetam indivíduos de todas as idades, embora essas condições sejam mais comuns em jovens e adultos de meia-idade. A maioria das massas mediastinais é diagnosticada em pacientes assintomáticos, nas radiografias de tórax de rotina. Os sintomas podem ocorrer como resultado do comprometimento local das estruturas adjacentes, por fatores de secreção tumoral ou por fatores imunológicos. As lesões benignas são mais comumente assintomáticas, enquanto as lesões malignas geralmente produzem quadros clínicos. A natureza precisa de uma lesão mediastinal é dependente da histologia. Contudo, uma tentativa de diagnóstico pré-operatório pode frequentemente ser feita levando-se em consideração a localização do tumor, a idade do paciente, a presença ou a ausência de sintomas locais e a associação de uma condição patológica sistêmica específica.

Com as melhorias nas modalidades de tratamento, a mera observação de uma massa mediastinal, exceto em raras circunstâncias, não pode ser justificada. Uma classificação dos tumores e cistos mediastinais primários é mostrada na Tabela 58-1. A incidência relativa com a qual eles ocorrem em uma série combinada de 3.805 pacientes é mostrada na Tabela 58-2. Apesar de haver diferenças na incidência relativa de neoplasias e de cistos, em algumas séries, as massas mediastinais mais comuns são os tumores neurogênicos (23%), os timomas (21%), os linfomas (13%) e os tumores de células germinativas (12%).

As massas mediastinais estão mais frequentemente localizadas no mediastino anterossuperior (54%), com o mediastino posterior (26%) e o mediastino médio (20%) estando menos frequentemente envolvidos.[1] Muitas das lesões mediastinais ocorrem em locais característicos dentro do mediastino. As massas que ocorrem mais comumente em cada uma das três subdivisões anatômicas são mostradas na Tabela 58-3. Além disso, a localização da massa explica alguns dos sintomas típicos relacionados com uma massa mediastinal decorrente de compressão ou de invasão de estruturas mediastinais adjacentes. Os sintomas comumente relacionados com o comprometimento mecânico com as estruturas mediastinais estão listados na Tabela 58-4.

As neoplasias malignas representam 42% das massas mediastinais em indivíduos adultos.[1] Os linfomas, os timomas, os tumores de células germinativas, os carcinomas primários e os tumores neurogênicos são os mais comuns. A frequência rela-

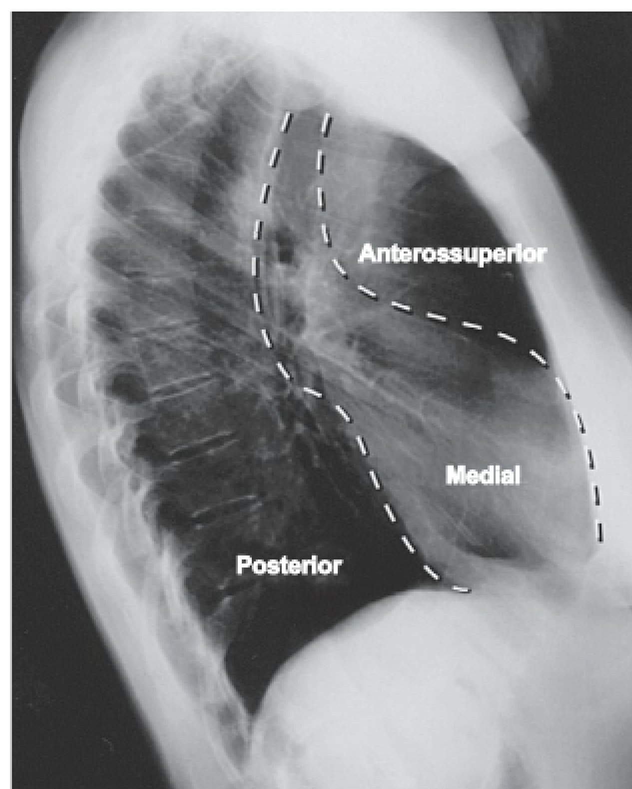


Figura 58-1 Radiografia lateral do tórax demonstrando o mediastino em três subdivisões anatômicas.

Tabela 58-1 Classificação de Cistos e Tumores Mediastinais Primários

Tumores Neurogênicos
Neurofibroma
Neurilemoma
Paraganglioma
Ganglioneuroma
Neuroblastoma
Quemodectoma
Neurossarcoma
Timoma
Benigno
Maligno
Linfoma
Doença de Hodgkin
Linfoma linfoblástico
Linfoma de grandes células
Tumores de Células Germinativas
Teratodermoide
Benigno
Maligno
Seminoma
Não seminoma
Embrionário
Coriocarcinoma
Endodérmico
Carcinomas Primários
Tumores Mesenquimais
Fibroma/fibrossarcoma
Lipoma/lipossarcoma
Leiomioma/leiomiossarcoma
Rabdomiossarcoma
Xantogranuloma
Mixoma
Mesotelioma
Hemangioma
Hemangioendotelioma
Hemangiopericitoma
Linfangioma
Linfangiomioma
Linfangiopericitoma
Tumores Endócrinos
Tireóideo intratorácico
Adenoma/carcinoma paratireóideo
Carcinoide
Cistos
Broncogênicos
Pericárdicos
Entéricos
Tímicos
Ducto torácico
Inespecíficos
Hiperplasia do Linfonodo Gigante
Doença de Castleman
Condroma
Hematopoese Extramedular

tiva da malignidade da massa mediastínica varia com a sua localização anatômica no mediastino. As massas anterossuperior mais provavelmente são malignas (59%) em relação às massas mediastinais mediais (29%) e às massas mediastinais posteriores (16%). A percentagem relativa das lesões que são malignas também varia com a idade. Os pacientes da segunda até a quarta década de vida apresentam em maior proporção massas mediastinais malignas. Esse período corresponde ao pico de incidência dos linfomas e dos tumores de células germinativas. Em contraste, na primeira década de vida, uma massa mediastinal mais provavelmente é benigna (73%).

A incidência de massas mediastinais varia em bebês, crianças e adultos. Em uma série combinada de 712 crianças com massas mediastinais, os tumores neurogênicos (34%), os cistos primários (16%), os tumores das células germinativas (14%) e os linfomas (13%) foram os mais frequentemente diagnosticados.[2] Os tumores neurogênicos em crianças mais comumente originam-se das células ganglionares simpáticas: gangliomas, ganglioneuroblastomas e neuroblastomas. Em contraste, os neurilemomas e os neurofibromas são os tumores neurogênicos mais comuns nos adultos. Os linfomas infantis geralmente são da variedade não Hodgkin. Os tumores das células germinativas são mais frequentemente teratomas benignos. Os cistos pericárdicos e os timomas são incomuns em crianças.

Características Clínicas

A apresentação clínica varia desde uma doença assintomática a sintomas relacionados com os efeitos mecânicos de invasão, ou de compressão, até sintomas sistêmicos. Dos pacientes com massa mediastinal, 56% a 65% têm sintomas na apresentação. Pacientes com lesões benignas mais frequentemente são assintomáticos (54%) do que os pacientes com neoplasia maligna (15%). As características mais comuns em uma série de 400 pacientes foram dor torácica, febre, tosse e dispneia (Tabela 58-5). Os bebês e as crianças apresentam maior probabilidade

Tabela 58-2 Tumores Mediastinais Primários e Cistos em 3.805 Pacientes Adultos

TIPO DE TUMOR	SABISTON E SCOTT, 1952[35]	HERLITZKA E GALE, 1958[36]	MORRISON, 1958[37]	LE ROUX, 1962[38]	HEIMBURGER E BATTERSBY, 1965[39]	BOY E MIDELL, 1968[40]	BURKELL E COL., 1969[41]	WYCHULIS E COL. 1971[42]
Tumor neurogênico	20	35	101	30	21	11	13	212
Timomas e cistos tímicos	17	14	47	17	10	20	12	225
Linfomas	11	12	33	0	9	20	12	107
Tumores de células germinativas	9	26	36	21	10	22	3	99
Cistos enterogênicos (broncogênicos e entéricos)	7	26	29	14	17	15	9	83
Cistos pericárdicos	2	17	13	20	4	6	4	72
Diversos	23	29	30	3	7	2	4	118
Total	**89**	**159**	**289**	**105**	**78**	**96**	**57**	**916**
	FONTENELLE E COL., 1971[43]	**BENJAMIN E COL., 1972[44]**	**RUBUSH E COL., 1973[45]**	**OVRUM E BIRKELAND, 1979[46]**	**NANDI E COL., 1980[47]**	**PARISH E COL., 1984[48]**	**DAVIS E COL., 198[71]**	**COHEN E COL., 1991[49]**
Tumor neurogênico	7	49	36	19	27	212	57	39
Timomas e cistos tímicos	18	34	51	10	18	206	67	45
Linfomas	14	32	14	9	4	107	62	36
Tumores das células germinativas	3	27	14	5	7	99	42	23
Cistos enterogênicos (broncogênicos e entéricos)	2	12	8	0	0	83	50	36
Cistos pericárdicos	3	3	10	7	2	72	36	8
Diversos	17	28	24	6	10	137	40	29
Total	**64**	**185**	**157**	**56**	**68**	**916**	**354**	**216**
			TOTAL DE TODAS AS SÉRIES			**INCIDÊNCIA GLOBAL OU TOTAL (%)**		
Tumor neurogênico			889			23		
Timomas e cistos tímicos			811			21		
Linfomas			482			13		
Tumores das células germinativas			446			12		
Cistos enterogênicos (broncogênicos e entéricos)			391			10		
Cistos pericárdicos			279			7		
Diversos			507			13		
Total			**3.805**					

de sintomas ou achados clínicos (78%) devido ao espaço relativamente pequeno que existe dentro do seu mediastino.[2]

Os sintomas relacionados com a compressão ou com a invasão das estruturas mediastinais, como a síndrome da veia cava superior, a síndrome de Horner, a rouquidão e a dor intensa, são mais indicativos de um diagnóstico histológico maligno, apesar de pacientes com lesão benigna, ocasionalmente, apresentarem-se dessa maneira.

Numerosas lesões mediastinais primárias produzem hormônios ou anticorpos que causam sintomas sistêmicos, que podem caracterizar uma síndrome específica (Tabela 58-6). Exemplos incluem a síndrome de Cushing, causada pela produção ectópica do hormônio adrenocorticotrópico, mais frequentemente por tumores neuroendócrinos; a tireotoxicose, que é causada por um bócio mediastinal; hipertensão e estado hiperdinâmico, causados pelo feocromocitoma; e a hipercalcemia secundária à

Tabela 58-3 Diagnóstico Diferencial dos Tumores por Localização

Porção Anterossuperior do Mediastino 95% dos tumores neste compartimento são compostos pelos quatros "Ts": Timoma Teratoma (tumores de células germinativas) Bócio da tireoide Linfoma "terrível"
Porção Média do Mediastino A maioria são cistos Mais comuns: cistos do intestino anterior embrionário (20% de todas as massas mediastinais) Cistos broncogênicos Cistos pericárdicos Tumor mais comum na porção média do mediastino: Linfoma
Porção Posterior do Mediastino Neurogênicos Subtipo da bainha nervosa Benigno Maligno Subtipo paraganglionar Benigno Maligno

Tabela 58-4 Manifestações Clínicas da Compressão ou Invasão Anatômica por Neoplasias do Mediastino

Síndrome de compressão da medula espinhal
Obstrução da veia cava
Tamponamento pericárdico
Insuficiência cardíaca congestiva
Arritmias
Estenose pulmonar
Compressão traqueal
Compressão esofágica
Paralisia das pregas vocais
Síndrome de Horner
Paralisia do nervo frênico
Quilotórax
Quilopericárdio
Síndrome de Pancoast
Pneumonite pós-obstrutiva

liberação aumentada do paratormônio proveniente de um adenoma mediastinal da paratireoide.

Em outras síndromes, a fisiopatologia não é bem compreendida (Tabela 58-7). Foram implicados mecanismos autoimunes em associação à miastenia grave e a aplasia das hemácias com o timoma. Em outros casos, a fisiopatologia é menos definida: a osteoartropatia e os tumores neurogênicos; a dor após a ingestão de álcool e as febres cíclicas de Pel-Ebstein associadas à doença de Hodgkin; além da síndrome opsomioclônica e do neuroblastoma.

Tabela 58-5 Sintomas Presentes em Pacientes com Massa Mediastiníca

SINTOMAS	PACIENTES (N = 400)
Dor torácica	30%
Febre, calafrios	20%
Dispneia	16%
Tosse	16%
Outros Perda de peso Síndrome da veia cava superior Miastenia grave Fadiga Disfagia Sudorese noturna	< 10%

Dados de Davis RD, Oldham HN, Sabiston DC: Primary cysts and neoplasms of the mediastinum: Recent changes in clinical presentation, methods of diagnosis, management, and results. Ann Thorac Surg 44:229-237, 1987.

Tabela 58-6 Síndromes Sistêmicas Causadas pela Produção de Hormônios por Neoplasias Mediastinais

SÍNDROME	TUMOR
Hipertensão	Feocromocitoma, quemodectoma, ganglioneuroma, neuroblastoma
Hipoglicemia	Mesotelioma, teratoma, fibrossarcoma, neurossarcoma
Diarreia	Ganglioneuroma, neuroblastoma, neurofibroma
Hipercalcemia	Adenoma/carcinoma paratireóideo, doença de Hodgkin
Tireotoxicose	Adenoma/carcinoma tireóideo
Ginecomastia	Tumor de células germinativas não seminomatoso

Diagnóstico

O objetivo da avaliação diagnóstica em um paciente com massa mediastinal é um diagnóstico histológico preciso, de modo que a melhor terapia possa ser executada. A avaliação pré-operatória de um paciente com massa mediastinal deve definir o seguinte:

1. Diferenciar uma massa mediastínica primária de massas de outras causas que apresentem uma aparência radiológica semelhante.
2. Reconhecer manifestações sistêmicas associadas que possam afetar o curso clínico perioperatório do paciente.
3. Avaliar uma possível compressão da árvore traqueobrônquica, da artéria pulmonar ou da veia cava superior.
4. Analisar se a massa se estende para a coluna vertebral.
5. Determinar se a massa é um tumor de células germinativas não seminomatosas.
6. Avaliar a possibilidade de sua ressecabilidade.
7. Identificar fatores significativos de comorbidades clínicas e otimizar as condições clínicas gerais.

A intervenção diagnóstica inicial deve incluir história e exame físico cuidadosos. É necessário o reconhecimento das

Tabela 58-7 Síndromes Sistêmicas Associadas a Neoplasias Mediastinais

TUMOR	SÍNDROME
Timoma	Miastenia grave Aplasia de eritrócitos Anemia aplástica Hipogamaglobulinemia Esclerose sistêmica progressiva Anemia hemolítica Megaesôfago Dermatomiosite Lúpus eritematoso sistêmico Miocardite Doença vascular do colágeno
Linfoma	Anemia, miastenia grave
Neurofibroma	Doença de von Recklinghausen
Carcinoide	Síndrome de Cushing
Carcinoide, timoma	Adenomatose endócrina múltipla
Timoma, neurofibroma, neurilemoma, mesotelioma	Osteoartropatia
Cistos entéricos	Alterações vertebrais, úlcera péptica
Linfoma de Hodgkin	Dor induzida por álcool Febre de Pel-Ebstein
Neuroblastoma	Opsoclono-mioclono, anormalidades dos eritrócitos

síndromes sistêmicas associadas a muitas neoplasias para que sejam evitadas graves complicações intra e pós-operatórias. Apesar de a maioria das síndromes sistêmicas listadas na Tabela 58-7 poderem ser de pequena consequência quanto ao planejamento do tratamento cirúrgico, a associação de miastenia grave, hipertensão maligna, hipogamaglobulinemia, hipercalcemia e tireotoxicose às neoplasias mediastinais afeta acentuadamente o tratamento apropriado.

As radiografias de tórax posteroanterior e lateral fornecem informações importantes no que concerne à localização anatômica e ao tamanho do tumor. A tomografia computadorizada (TC) contrastada deve ser realizada rotineiramente em pacientes com massa mediastinal. A TC possibilita a determinação da localização, do tamanho, forma, densidade e composição da massa, a presença de calcificação, as características das bordas, linfadenopatia e achados associados. Em pacientes com contraindicação ao uso de contrastes e naqueles com clipes cirúrgicos na região anatômica de interesse, a imagem por ressonância magnética (RM) é útil. Podem ser obtidas informações consideráveis quanto à sua invasividade relativa e à natureza maligna da massa mediastinal com a TC ou a RM. A ruptura dos planos de gordura pelo tumor; a irregularidade das margens pleurais, vasculares ou pericárdicas pelo tumor; e a infiltração do músculo ou do periósteo são úteis para diferenciar a compressão tumoral da invasão tumoral. A ressecabilidade é mais bem avaliada do que a não ressecabilidade empregando-se a TC ou a RM. Esta última pode ser mais útil do que a TC com certas massas mediastinais posteriores em termos de avaliação do seu comprometimento do canal espinhal e demonstrou ser superior à TC no diagnóstico de diversos cistos.[3] Adicionalmente, a RM pode fornecer informações sobre o envolvimento do tumor com as principais estruturas vasculares e pode ajudar a detectar se o tumor, na realidade, é uma alteração vascular. Os estudos angiográficos podem ser necessários quando existem dúvidas sobre uma alteração vascular e a RM é incapaz de determinar se existe um comprometimento vascular.

A ecocardiografia pode ser útil na avaliação das massas mediastinais, sobretudo dos tumores que ocorrem no mediastino médio, ou em pacientes com tamponamento ou estenose pulmonar. A ecocardiografia delineia a natureza cística das lesões e tem sido empregada para orientar a biopsia por agulha, especialmente nas lesões adjacentes à parede torácica. Apesar de a ecocardiografia não ser tão sensível quanto a RM ou a TC, é útil para determinar os efeitos fisiológicos do comprometimento tumoral do pericárdio, do coração ou dos grandes vasos.

A tomografia por emissão de pósitrons (PET) usando a FDG (2-deoxi-2[F^{18}] fluoro-D-glicose) tem exercido um papel coadjuvante na avaliação das neoplasias mediastinais, especialmente na determinação do potencial de malignidade de uma massa mediastínica. Uma série relatou a sensibilidade e a especificidade da TC e da PET no diagnóstico da invasão tumoral e constatou que a PET era superior (sensibilidade 90%; especificidade 92%; acurácia 91%) em relação à TC (sensibilidade 70%; especificidade 83%; acurácia 77%). Com as neoplasias tímicas, uma elevada captação do FDG refletia a invasibilidade e era observada nos carcinomas tímicos e nos timomas invasivos.[4] A PET-FDG apresentou uma sensibilidade significativamente maior, comparada à cintilografia com o gálio-67 (Ga^{67}) na caracterização pré-terapia dos linfomas não Hodgkin agressivos e da doença de Hodgkin.[5]

A avaliação sorológica está indicada em determinados pacientes. Os pacientes do sexo masculino da segunda até a quinta décadas de vida que apresentem massa mediastinal anterossuperior devem realizar estudos sorológicos para a α-fetoproteína e a β-gonadotropina coriônica humana (β-HCG). Um teste sorológico positivo é indicativo de um tumor de células germinativas não seminomatoso.

Os pacientes com massa mediastinal e história de hipertensão significativa ou hipermetabolismo devem realizar medidas da excreção urinária do ácido vanilmandélico e de catecolaminas. Isso possibilita o início de bloqueadores adrenérgicos apropriados no perioperatório em pacientes com feocromocitoma, paraganglioma ou neuroblastoma intratorácicos hormonalmente ativos, limitando as complicações perioperatórias secundárias à liberação episódica de catecolaminas. Nesses pacientes, as cintilografias nucleares empregando a metaiodobenzilguanidina (MIBG) são úteis para a localização do tumor e a identificação de locais de doença metastática, particularmente quando estão localizadas no mediastino médio.

Os pacientes com lesões que se realçam pelo contraste no mediastino superior e que não apresentem sintomas devem ser avaliados com uma cintilografia com iodo-131 (I^{131}). Em um paciente que não apresenta sintomas, mas tem cintilografia positiva, indicativa de uma lesão tireoidiana e nenhum tecido tireoidiano ativo em outro local, está indicada uma observação cuidadosa, sem ressecção, usando-se TC seriada para avaliar o seu crescimento.

Relatou-se um sucesso cada vez maior na realização de diagnósticos citológicos no pré-operatório empregando-se técnicas de biopsia com uma agulha fina (agulhas calibre 18-22) com baixa morbidade e quase nenhuma mortalidade. A TC, a ecocardiografia, o ultrassom endoscópico e a ultrassonografia endobrônquica, em virtude de sua melhor localização da massa e melhor colocação da agulha, aumentaram a sensibilidade da técnica.[6,7] Apesar de ser possível fazer o diagnóstico citológico da massa diferenciando-se entre as massas benignas e malignas

em aproximadamente 90% dos pacientes, nem sempre é possível um diagnóstico histológico preciso. Obter fragmentos de biopsia diretamente do centro da lesão empregando-se agulhas grossas aumenta a precisão de um diagnóstico histológico acurado e a diferenciação entre as lesões benignas e as malignas. As técnicas de biopsia por agulha grossa da lesão são particularmente úteis no diagnóstico de linfomas, timomas e tumores neurais. Avanços recentes nas técnicas de imuno-histoquímica e de biopsias por agulha grossa de lesão permitiram que elas se tornassem mais precisas no estabelecimento do diagnóstico inicial do linfoma, porém são mais bem utilizáveis para confirmar a recorrência da doença.[8] As complicações relacionadas com o procedimento incluem o pneumotórax em 20% a 25% dos pacientes, com aproximadamente 5% deles precisando de drenagem pleural; hemoptise em 5% a 10%, com raras ocorrências de complicações hemorrágicas significativas; e disseminação tumoral ao longo do trajeto da agulha, uma complicação teórica, porém extremamente rara. As técnicas de biopsia com agulha são particularmente úteis para a avaliação dos pacientes nos quais a terapia excisional não está indicada, mas apresenta baixo rendimento em tumores com uma acentuada reação desmoplástica associada, como o linfoma de Hodgkin nodular esclerosante.

Tumores malignos pouco diferenciados do mediastino anterossuperior, particularmente os timomas, os linfomas, os tumores de células germinativas e os carcinomas primários, podem apresentar aparências citológicas e morfológicas notavelmente similares. Além da microscopia óptica utilizando-se técnicas especiais de coloração, as técnicas de imunocoloração e microscopia eletrônica de cortes múltiplos do tumor podem ser necessárias para o estabelecimento de um diagnóstico preciso (Tabela 58-8).

Quando as técnicas de biopsia por agulha são contraindicadas ou não produzem tecido suficiente para o diagnóstico histológico, usualmente são necessários procedimentos mais invasivos, como a mediastinoscopia, a mediastinotomia, a toracoscopia, a toracotomia ou a esternotomia mediana. A mediastinoscopia é uma técnica útil para a avaliação e a biopsia de lesões do mediastino médio. Essa técnica, não raro, é empregada para avaliar uma linfadenopatia associada nessa região. A biopsia de lesões no mediastino anterossuperior que são irressecáveis é mais bem realizada usando-se mediastinotomia paraesternal limitada no segundo ou terceiro espaços intercostais ou usando-se uma toracoscopia que fornece uma exposição excelente. As massas mediastinais posterolaterais irressecáveis podem ser abordadas pela toracoscopia ou por meio de uma toracotomia posterolateral limitada. Um fragmento representativo do tecido obtido deve ser submetido a uma análise patológica imediata por congelação para que seja estabelecida a adequação da biopsia antes do fechamento da incisão. Cabe salientar que a incisão não deve ser posicionada nas regiões incluídas nos portais para uma potencial radioterapia. As lesões que parecem ressecáveis devem ser excisadas. A esternotomia mediana proporciona uma excelente exposição para as lesões no mediastino anterossuperior. Uma abordagem transcervical usando-se afastadores esternais foi usada com sucesso para ressecar tumores no aspecto superior do mediastino anterossuperior. Ocasionalmente, para os tumores extensos do mediastino anterossuperior, está indicada incisão de toracotomia bilateral transesternal (em concha). Uma toracotomia posterior geralmente é melhor para excisar as massas no mediastino médio ou posterior. A toracoscopia e os procedimentos assistidos por toracoscopia estão exercendo cada vez mais um papel dominante no diagnóstico e no tratamento de diversas lesões mediastinais em pacientes cuidadosamente selecionados.

Tabela 58-8 Características Ultraestruturais dos Tumores Mediastinais

TUMORES	ULTRAESTRUTURA
Carcinoide	Grânulos centrais densos, poucos monofilamentos e desmossomos
Linfoma	Ausência de inserções juncionais e de características epiteliais
Timoma	Desmossomos bem formados, feixes de tonofilamentos
Células germinativas	Nucléolos proeminentes, cromatina homogênea, desmossomos esparsos, tonofilamentos raros
Neuroblastoma	Grânulos neurossecretores, terminações sinápticas

Apesar de muitos pacientes submeterem-se a procedimentos cirúrgicos com segurança, os pacientes com grandes massas mediastinais anterossuperiores ou mediais, particularmente crianças, apresentam um risco maior de complicações cardiorrespiratórias graves durante a anestesia geral. Os pacientes com dispneia postural e síndrome da veia cava superior estão sob maior risco e tentativas de obter um diagnóstico histológico são limitadas às biopsias com agulha ou procedimentos abertos feitos com anestesia local. Se não for possível obter um diagnóstico sem anestesia geral e houver preocupação em relação à obstrução das vias aéreas, deve ser realizada uma intubação fibroscópica com o paciente acordado, uma broncoscopia rígida deve estar disponível e, se possível, deve-se empregar apenas uma anestesia com agentes inalatórios; devem ser evitados paralisantes musculares.

Tumores Neurogênicos

Os tumores neurogênicos são as neoplasias mais comuns e constituem 23% de todos os tumores e cistos primários. Esses tumores geralmente estão localizados no mediastino posterior e originam-se dos gânglios simpáticos (ganglioma, ganglioneuroblastoma e neuroblastoma), dos nervos intercostais (neurofibroma, neurilemoma e neurossarcoma), e das células paraganglionares (paragangliomas). Apenas raramente os tumores neurogênicos estão localizados no mediastino anterossuperior. Apesar de o pico de incidência ocorrer em adultos, os tumores neurogênicos compõem uma percentagem proporcionalmente maior de massas mediastinais em crianças (34%). Apesar de a maioria dos tumores neurogênicos em adultos ser benigna, uma percentagem maior de tumores neurogênicos é maligna em crianças.

Muitos desses tumores são encontrados em radiografias de tórax de rotina em pacientes assintomáticos. Quando presentes, os sintomas quase sempre são causados por fatores mecânicos, como dores torácicas e nas costas resultantes da compressão ou da invasão do nervo intercostal, dos ossos e da parede torácica; tosse e dispneia resultantes da compressão da árvore traqueobrônquica; síndrome de Pancoast; e síndrome de Horner resultante do comprometimento das cadeias simpáticas braquial e cervical. Os sintomas podem ser sistêmicos e relacionados com a produção de agentes neuro-hormonais.

A toracoscopia tem exercido um papel cada vez mais importante tanto no diagnóstico quanto no tratamento dos tumores neurogênicos (Fig. 58-2). Os tumores neurogênicos benignos são particularmente passíveis de remoção pela toracoscopia, e observa-se recuperação pós-operatória mais rápida com a remoção toracoscópica do que com a ressecção a céu aberto. Para os tumores malignos, o padrão de tratamento continua sendo a toracotomia.

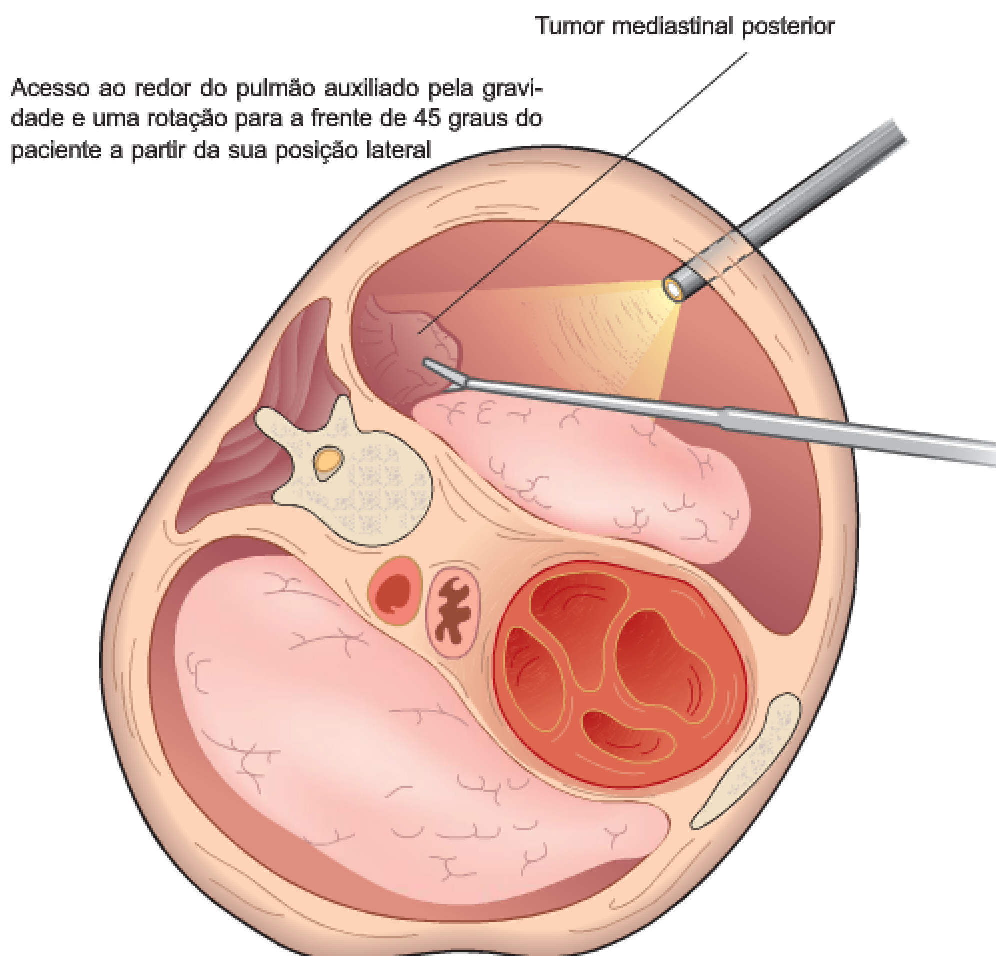


Figura 58-2 **Os dispositivos endoscópicos para dissecção, corte (tesouras) e preensão podem ser introduzidos no interior da cavidade pleural através dos orifícios de acesso ao espaço intercostal acessório para completar a ressecção do tumor. O tumor ressecado pode ser colocado em um saco plástico e tracionado através de um dos orifícios de acesso. O sítio de acesso pode ter de ser estendido para permitir a remoção do tumor. Uma hemostasia adequada é essencial. Um dreno torácico (French 28) é inserido no interior da cavidade pleural através do sítio de acesso mais inferior para uma drenagem hermética em selo d'água. As outras incisões são fechadas com suturas.** (De Sabiston DC Jr: Atlas of Cardiothoracic Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1995, p 560.)

Cerca de 10% dos tumores neurogênicos apresentam extensões para dentro da coluna vertebral. Esses tumores são denominados *tumores em ampulheta* devido ao seu formato característico, resultante das suas porções paraespinhais e intraespinhais relativamente grandes conectadas por um istmo estreito de tecido que atravessa o forame intervertebral. Embora 60% dos pacientes com tumor em ampulheta apresentem sintomas neurológicos relacionados com a compressão da medula espinhal, a proporção significativa de pacientes sem sintomas destaca a importância de avaliar todos os pacientes com massa mediastínica posterior quanto a uma possível extensão intraespinhal. A RM é preferida para avaliar a presença e a extensão do componente intraespinhal. A abordagem cirúrgica recomendada aos tumores em ampulheta é uma ressecção em um único estádio do componente intraespinhal, antes de se ressecar o componente torácico, para minimizar qualquer hematoma da coluna vertebral. A incisão empregada para a laminectomia é estendida até o interespaço apropriado para permitir a ressecção do componente mediastinal.

Neuroblastoma

Os neuroblastomas originam-se do sistema nervoso simpático. A localização mais comum para um neuroblastoma é o retroperitônio; no entanto, 10% a 20% ocorrem primariamente no mediastino. Eles são neoplasias altamente invasivas, que frequentemente metastatizam antes mesmo do diagnóstico. Biologicamente, podem comportar-se de modo muito singular e já se constatou que podem regredir espontaneamente, amadurecer, ou proliferar agressivamente. Infelizmente, a maioria apresenta-se em estádios avançados e não regride espontaneamente, ou amadurecem. Locais comuns para as metástases são os linfonodos regionais, os ossos, o cérebro, o fígado e os pulmões. A maioria desses tumores ocorre em crianças e 75% em crianças com idade inferior a 4 anos. O tumor é composto de células pequenas, redondas, imaturas, organizadas em um padrão de roseta. No exame ultraestrutural, a presença de grânulos neurossecretores é característica. Os pacientes geralmente apresentam sintomas. Foram relatadas várias síndromes paraneoplásicas, como diarreia aquosa profusa e dor abdominal relacionada com a produção do polipeptídeo intestinal vasoativo, a síndrome de opsoclono-mioclono (um complexo sintomático inexplicável caracterizado por ataxia cerebelar e truncal com movimentos rápidos dos olhos [olhos dançantes] que possivelmente está relacionado com um mecanismo autoimune), e a síndrome de feocromocitoma causada pela secreção de catecolaminas. Uma coleta de urina de 24 horas, para medir as catecolaminas, deve ser obtida em crianças com massa mediastinal posterior.

O neuroblastoma e o ganglioneuroblastoma são estadiados como segue[8]:

Estádio I: Tumor bem circunscrito, não invasivo; ressecção macroscópica completa e doença microscópica residual; linfonodos microscopicamente negativos.

Estádio IIA: Invasão tumoral local sem extensão através da linha média; ressecção macroscópica incompleta; linfonodos microscopicamente negativos.
Estádio IIB: Invasão tumoral local sem extensão através da linha média; ressecção macroscópica completa ou incompleta; linfonodos ipsilaterais positivos, mas linfonodos contralaterais negativos microscopicamente.
Estádio III: Tumor irressecável disseminado através da linha média com comprometimento dos linfonodos (regionais); ou nenhuma extensão através da linha média com linfonodos contralaterais positivos; ou tumor na linha média com linfonodos bilateralmente positivos.
Estádio IV: Tumor com metástases (exceto como no estádio IVS).
Estádio IVS: Tumor primário localizado, doença metastática limitada ao fígado, à pele e/ou à medula óssea em bebês com menos de 1 ano de idade.

A terapia é determinada pelo estádio da doença: estádio I, ressecção cirúrgica; estádio II, ressecção e radioterapia; estádios III e IV, terapia multimodal empregando-se citorredução cirúrgica, radioterapia e quimioterapia com múltiplos agentes, assim como uma exploração com revisão (*second look*) para ressecar a doença residual, quando necessário. Os agentes quimioterápicos geralmente empregados incluem a cisplatina, a vincristina, a doxorrubicina, a ciclofosfamida e o etoposídeo. As crianças com menos de 1 ano de idade apresentam um excelente prognóstico, mesmo quando está presente uma doença disseminada. No entanto, com uma idade mais avançada e a extensão do comprometimento, o prognóstico piora. No subgrupo de pacientes com neuroblastomas de alto risco, a quimioterapia dose-intensiva e um transplante de medula óssea autóloga resultaram na melhoria da sobrevida livre de eventos, mas não da sobrevida global, comparada à quimioterapia convencional.[9] O tratamento dos pacientes com ácido 13-*cis*-retinoico, um agente diferenciador, após a terapia inicial também pareceu conferir um benefício.[10] Digno de nota, os neuroblastomas mediastinais parecem apresentar melhor prognóstico do que os neuroblastomas que ocorrem em outros locais.

Ganglioneuroblastomas

Os ganglioneuroblastomas exibem um grau intermediário de diferenciação entre os ganglioneuromas e os neuroblastomas (Fig. 58-3). Eles são compostos de células ganglionares maduras e imaturas. O tratamento dos ganglioneuroblastomas varia desde a ressecção cirúrgica isolada até as diversas estratégias quimioterápicas, dependendo das características histológicas, da idade no momento do diagnóstico e do estádio da doença.

Ganglioneuroma

Os ganglioneuromas são tumores benignos que se originam da cadeia simpática, compostos de células ganglionares e fibras nervosas. Esses tumores tipicamente se apresentam em uma idade precoce e são os tumores neurogênicos mais comuns que ocorrem durante a infância. A localização habitual é a região paravertebral. Esses tumores são bem encapsulados e, quando seccionados, frequentemente exibem áreas de degeneração cística. A ressecção cirúrgica é curativa.

Neurilemoma, Neurofibroma e Neurossarcoma

O tumor neurogênico mais comum é o neurilemoma ou schwannoma (Fig. 58-4), que se origina das células de Schwann periféricas. São neoplasias benignas, de crescimento lento, que

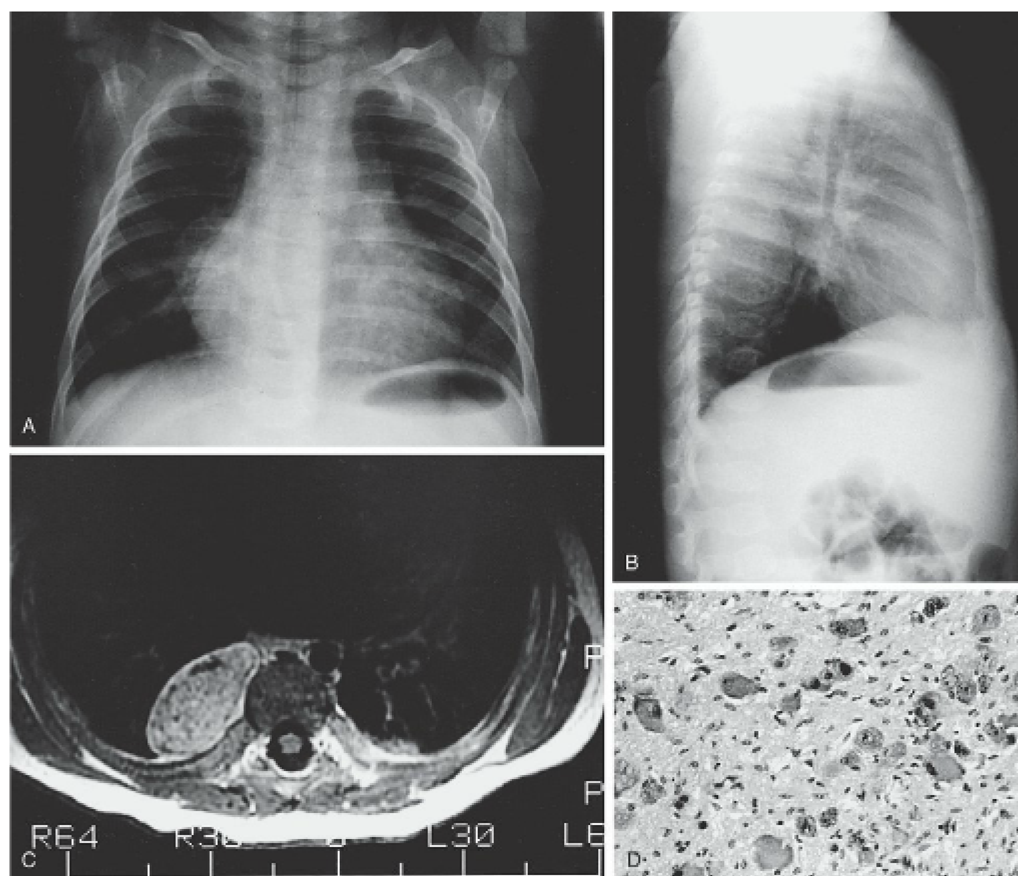


Figura 58-3 **A** e **B**, Radiografias de tórax do paciente com ganglioneuroblastoma. **C**, RM (secção transversal) do tumor. **D**, Exame histopatológico de ganglioneuroblastoma mostra um componente maduro do tumor (H&E, 250×).

frequentemente se originam de uma raiz nervosa espinhal, mas podem envolver qualquer nervo torácico. Esses tumores são bem circunscritos e têm uma cápsula definida. Eles se originam da bainha nervosa e exercem uma compressão extrínseca sobre as fibras nervosas. Existem dois padrões morfológicos: o tipo A de Antoni, que apresenta uma arquitetura organizada com um padrão em paliçada celular de crescimento; e o tipo B de Antoni, que apresenta um padrão reticular frouxo de crescimento. O pico de incidência desses tumores ocorre da terceira até a quinta década de vida, com homens e mulheres sendo igualmente afetados.

Em contraste com os neurilemomas, os neurofibromas são pouco encapsulados e consistem em células em formato de fuso arranjadas de maneira casual. Esses tumores se originam como uma proliferação de todos os elementos do nervo periférico. Embora tanto os neurilemomas quanto os neurofibromas ocorram como uma manifestação da neurofibromatose (doença de von Recklinghausen), eles devem ser diferenciados de outras duas entidades comuns no mediastino posterior: o meningioma e a meningocele. Tanto os neurilemomas quanto os neurofibromas se apresentam como massas paraespinhais esféricas ou lobuladas, que frequentemente envolvem um a dois espaços intercostais posteriores, mas podem atingir tamanhos maiores. Com o neurilemoma e o neurofibroma, a ressecção cirúrgica é geralmente curativa.

Os neurossarcomas podem se originar da degeneração maligna dos neurilemomas ou dos neurofibromas, além de serem recorrentes. Esses tumores geralmente ocorrem em adultos; no entanto, os pacientes com neurofibromatose podem desenvolver neurossarcomas quando crianças. Estes são tumores de crescimento rápido, que usualmente invadem estruturas vitais, impedindo as tentativas de ressecção. A menos que seja possível a ressecção tumoral, o prognóstico é extremamente ruim devido à falta de resposta às terapias adjuvantes.

Paraganglioma (Feocromocitoma)

Os paragangliomas mediastinais são tumores raros, representando menos de 1% de todos os tumores mediastinais e menos de 2% de todos os feocromocitomas. Apesar de a maioria destes ser encontrada no sulco paravertebral, um número cada vez maior de paragangliomas do mediastino médio ocorre nas estruturas do arco branquial, nos paragânglios coronários e aortopulmonares, nos átrios e em ilhotas de tecido no pericárdio. A probabilidade de atividade funcional de um paraganglioma está relacionada com o local de origem: a medula adrenal, elevada probabilidade; branquiomérico e intravagal, muito baixa probabilidade; e aortossimpático e autonômico visceral, probabilidade intermediária. A produção de catecolaminas causa a constelação clássica de sintomas associados ao feocromocitoma, como a hipertensão paroxística ou contínua, usualmente acompanhada de hipotensão ortostática, hipermetabolismo manifestado por perda de peso, hiper-hidrose, palpitações e cefaleias. A medida de níveis elevados de catecolaminas ou dos seus metabólitos, as metanefrinas, e do ácido vanilmandélico geralmente estabelece o diagnóstico. Apesar de os feocromocitomas adrenais frequentemente produzirem tanto a epinefrina quanto a norepinefrina, os paragangliomas extra-adrenais raramente secretam epinefrina.

A localização tumoral melhorou acentuadamente com o emprego da TC e da cintilografia com o MIBG-I^{131}, sobretudo quando os tumores são hormonalmente ativos. Devido à alta vascularização dessas lesões, ocorre um realce com a administração do meio de contraste durante a TC. Em virtude da acurácia da TC e da cintilografia com MIBG, raramente é necessária uma angiografia venosa seletiva com amostragem seriada dos níveis de catecolaminas para a localização pré-operatória.

Quando apropriada, a ressecção cirúrgica é a melhor terapia. Em pacientes com tumores que envolvem o mediastino médio, pode ser necessária a circulação extracorpórea para

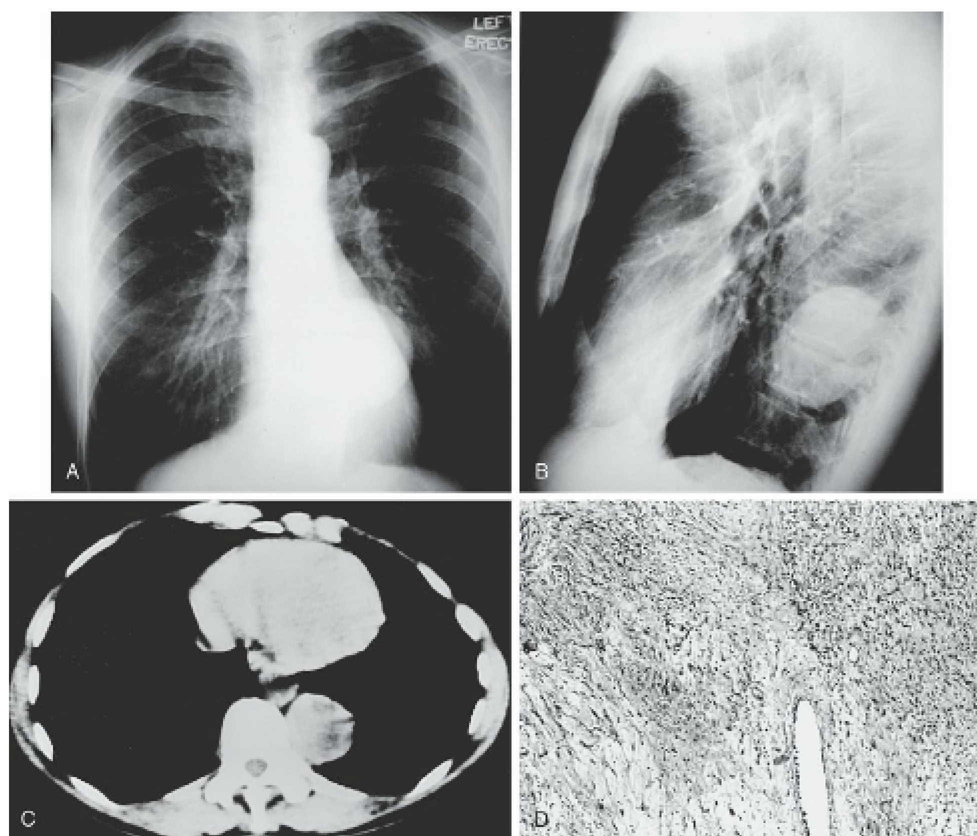


Figura 58-4 **A e B,** Radiografias de tórax de um paciente com neurilemoma. **C,** TC do tumor na porção posterior do mediastino. **D,** Exame histopatológico de neurilemoma demonstra as áreas Antoni A altamente celulares e as áreas Antoni B com celularidade menor (H&E, 68×).

possibilitar a ressecção. Pode ser considerada a realização de uma embolização pré-operatória para a redução do sangramento perioperatório. Apesar de, morfologicamente, metade desses tumores parecer maligna, a doença metastática se desenvolve em apenas 3% dos pacientes. Naqueles com doença metastática, a α-metiltiramina, um inibidor da tirosina-hidroxilase que bloqueia a síntese de catecolaminas, pode ser útil no controle dos sintomas.

Cerca de 10% dos pacientes apresentam múltiplos paragangliomas. Eles são mais comuns em pacientes com síndrome de neoplasia endócrina múltipla, história familiar de doença e síndrome de Carney (condroma pulmonar, leiomiossarcoma gástrico e paraganglioma extra-adrenal). Em pacientes que realizaram a ressecção de um feocromocitoma adrenal e continuam a apresentar sintomas, deve-se realizar uma pesquisa de lesão extra-adrenal com atenção especial à avaliação do mediastino.

Timoma

O timoma é a neoplasia mais comum do mediastino anterossuperior e a segunda massa mediastinal mais comum (21%). O pico de incidência se dá entre a terceira e a quinta década de vida, mas esse tumor pode ocorrer durante toda a vida adulta. O timoma é raro nas primeiras duas décadas de vida. Na radiografia ele pode aparecer como uma massa pequena, bem circunscrita, ou como uma massa volumosa, lobulada, confluente com as estruturas mediastinais adjacentes (Fig. 58-5). Os pacientes geralmente apresentam sintomas na apresentação, e estes podem estar relacionados com o efeito de massa causando dor torácica, dispneia, hemoptise, tosse e síndrome da veia cava superior. No entanto, os timomas frequentemente estão associados a síndromes sistêmicas causadas por mecanismos imunológicos. Apesar de a síndrome mais comum ser a miastenia grave, muitas outras síndromes foram associadas aos timomas, como a aplasia da série vermelha, a aplasia pura dos leucócitos, a anemia aplásica, a síndrome de Cushing, a hipogamaglobulinemia e a hipergamaglobulinemia, a dermatomiosite, o lúpus eritematoso sistêmico, a esclerose sistêmica progressiva, a hipercoagulopatia com trombose, a artrite reumatoide, o megaesôfago e a miocardite granulomatosa. Essas síndromes sistêmicas frequentemente não melhoram, mesmo após o controle bem-sucedido do timoma.

A maioria dos pacientes com miastenia grave não tem timoma. A incidência é de 10% a 42%, dependendo do centro médico que esteja fazendo o relato. Apesar de a aplasia da série vermelha ocorrer em apenas 5% dos pacientes com timoma,

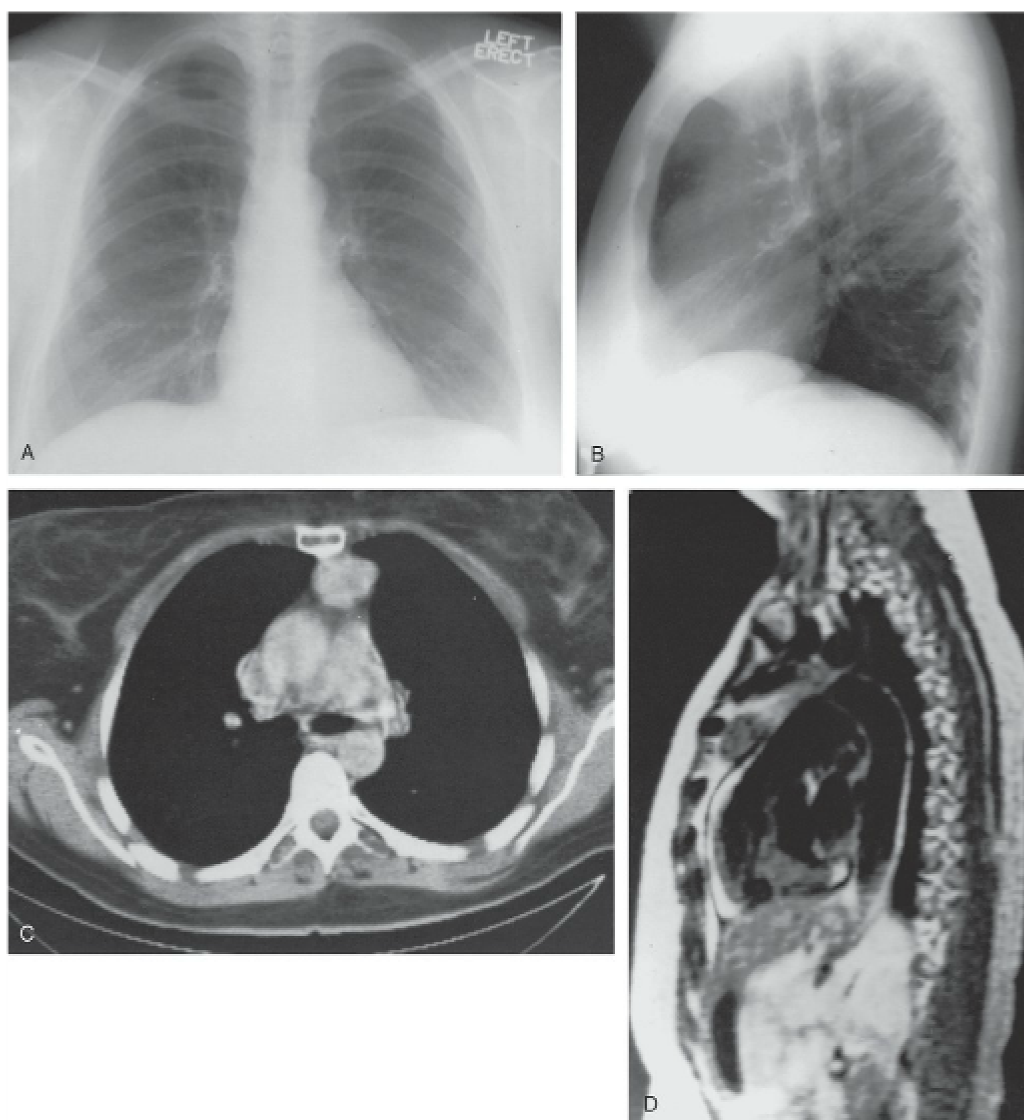


Figura 58-5 **A e B, Radiografias de tórax de um paciente com miastenia grave que tinha um timoma benigno. O tumor é mal visualizado, manifesto somente por uma irregularidade da margem cardíaca anterior. C, TC ilustra claramente o tumor na porção anterior do mediastino. D, RM sagital do mediastino demonstrando uma separação entre o tumor e o pericárdio.** (A-D Reproduzido de Davis RD Jr, Oldham HN Jr, Sabiston DC Jr: The mediastinum. In Sabiston DC Jr, Spencer FC [eds]: Surgery of the Chest, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1990.)

33% a 50% dos adultos com aplasia das hemácias têm um timoma. Em virtude da associação significativa entre o timoma e essas síndromes, recomenda-se uma avaliação do mediastino com TC ou RM em todos os pacientes com miastenia grave e aplasia das hemácias.

Os timomas são histologicamente classificados pela predominância das células epiteliais ou linfocíticas (linfocítico, epitelial, misto e em fuso) ou pela semelhança morfológica com o epitélio cortical ou medular.[11] Em sua maioria, os timomas são circundados completamente por uma cápsula fibrosa. Infelizmente, não raro pode-se encontrar uma ampla variedade na composição celular dentro do tumor e não existe uma relação consistente entre a aparência microscópica e o comportamento biológico no que concerne à invasividade tumoral ou à associação às síndromes sistêmicas.

A diferenciação entre a doença benigna e a maligna é determinada pela presença de invasão macroscópica de estruturas adjacentes, metástases ou evidências microscópicas de invasão capsular. Quinze a 65% dos timomas são benignos. A percentagem relativa está parcialmente relacionada com o tratamento cirúrgico precoce da miastenia grave; quando a timectomia é realizada precocemente no curso da miastenia grave, uma percentagem maior de timomas é benigna.

Sempre que possível, a terapia para o timoma é a ressecção cirúrgica, preservando estruturas vitais. Mesmo com os timomas bem encapsulados deve ser realizada uma timectomia extensa, com a erradicação de todo o tecido areolar gorduroso mediastinal acessível, para assegurar a remoção de todo o tecido tímico ectópico. Em uma série de 283 pacientes da Mayo Clinic, 32% apresentavam tumores localmente invasivos, incluindo 6% com metástases para a pleura e para os pulmões.[12] Essa abordagem reduziu o número de recidivas tumorais. A melhor exposição cirúrgica é obtida utilizando-se uma esternotomia mediana. Em razão de muitos timomas serem radiossensíveis, a colocação de clipes cirúrgicos para delinear a extensão anatômica da doença ajuda na determinação dos melhores portais de radiação.

Em 1939, Blalock e colaboradores relataram o efeito benéfico da timectomia no tratamento da miastenia grave.[13] Para os pacientes com miastenia grave sem timomas, a timectomia transcervical extensa oferece resultados comparáveis aos procedimentos transesternais.[14] O tratamento perioperatório em pacientes com miastenia grave é extremamente importante para prevenir complicações. Os inibidores da anticolinesterase são suspensos para reduzir a quantidade de secreções pulmonares e prevenir uma fraqueza colinérgica inadvertida. A plasmaférese é usada rotineiramente até 72 horas após uma timectomia. Na maioria dos pacientes, a plasmaférese é eficaz no controle da astenia generalizada. Além disso, uma cuidadosa atenção à manutenção da função pulmonar com fisioterapia respiratória, a aspiração endotraqueal e o uso de broncodilatadores são fundamentais no tratamento pós-operatório. Apesar de os pacientes miastênicos com timoma terem apresentado um pior prognóstico nas séries pregressas, as melhorias na terapia para a miastenia grave permitiram que o prognóstico fosse mais dependente do estádio da doença do que da presença da miastenia grave.

O estadiamento do timoma é o seguinte[15]:

Estádio I: O tumor é bem encapsulado, sem evidências de invasão capsular macro ou microscópica.
Estádio II: O tumor exibe um crescimento pericapsular envolvendo a gordura ou a pleura mediastínica adjacentes ou invasão microscópica da cápsula tímica.
Estádio III: O tumor invade os órgãos adjacentes.
Estádio IVa: Ocorre disseminação metastática intratorácica.
Estádio IVb: Ocorre disseminação metastática extratorácica (incomum).

A ressecção cirúrgica completa para o estádio I é considerada um tratamento suficiente. O uso da radioterapia adjuvante para os estádios II e III é uma prática comum. Os tumores com mais de 5 cm, os localmente invasivos, os irressecáveis e os metastáticos devem ser tratados com protocolos que incluam quimioterapia,[16] seguida pela exploração cirúrgica com o objetivo de uma ressecção completa, além de radioterapia pós-operatória. Os melhores resultados são observados em regimes baseados na cisplatina, com taxas de resposta globais de 70% a 100%.[16]

Uma abordagem cirúrgica agressiva é recomendada para os timomas invasivos, que incluem a ressecção radical e a reconstrução vascular da veia cava superior ou dos seus ramos, quando invadidos.[17] Usando essa abordagem agressiva para se obter uma ressecção completa, observa-se uma diferença significativa nas taxas de sobrevida em 5 anos em pacientes com timomas estádio III (94%) comparados com aqueles com ressecções incompletas (35%). Os timomas usualmente mostram recorrência e recomenda-se a reoperação para a doença recorrente.[17]

O prognóstico para os pacientes com timoma é dependente do estádio clínico; as taxas de sobrevida em 5 e 10 anos são as seguintes: estádio I, 90% a 96,2% e 66,7% a 86%; estádio II, 70% a 96% e 55% a 75%; estádio III, 50% a 69,6% e 21% a 58,3%; e estádio IV, 50% a 100% e 0% a 40%.[18] Em virtude de ter sido relatado que os timomas apresentam uma recorrência tardia, as taxas de cura devem ser fundamentadas nos dados de acompanhamento após 10 anos.

Tumores de Células Germinativas

Os tumores de células germinativas são tumores benignos e neoplasias malignas supostamente originárias das células germinativas primordiais que falham em completar a migração da borda urogenital e acabam por se localizar no mediastino. A porção anterossuperior do mediastino é o sítio extragonadal primário mais comum desses tumores. Eles são classificados conforme mostrado na Tabela 58-9. Apesar de serem idênticas histologicamente, essas lesões não são consideradas metastáticas dos tumores gonadais primários. As atuais recomendações para a avaliação dos testículos de um paciente com um tumor mediastinal de células germinativas são exame físico cuidadoso e ultrassonografia. A biopsia é reservada para os achados positivos. A biopsia às cegas ou a orquiectomia são contraindicadas.

Lesões Teratomatosas

Os teratomas são os tumores de células germinativas mediastinais mais comuns. Os teratomas são neoplasias compostas de múltiplos elementos tissulares derivados das três camadas embrioná-

Tabela 58-9 Classificação de Tumores de Células Germinativas

Benignos
Teratomas maduros
Cistos dermoides
Malignos
Seminomas
Tumores de células germinativas não seminomatosas
Teratomas imaturos
Teratomas com componentes malignos
Coriocarcinomas
Carcinomas de células embrionárias
Tumores de células endodérmicas (de saco vitelínico)
Tumores de células germinativas mistas

rias primitivas estranhas à área na qual eles ocorrem. O pico de incidência se dá na segunda ou terceira década de vida. Ambos os sexos são afetados de forma semelhante. Esses tumores estão localizados mais comumente no mediastino anterossuperior, apesar de 3% a 8% serem encontrados no mediastino posterior. Os sintomas, quando presentes, estão relacionados com os efeitos mecânicos e incluem dor torácica, tosse, dispneia ou sintomas relacionados com a pneumonite recorrente.

Apesar de os tumores de células germinativas serem raros, o diagnóstico pode ser feito na radiografia de tórax de rotina, pela identificação de dentes bem formados. Achados na TC de uma massa predominantemente gordurosa com uma porção dependente, mais densa, contendo calcificações globulares, osso, ou dentes e uma protuberância sólida para dentro de uma cavidade cística são considerados específicos. Apesar das aparências características ocasionais usando-se as diversas técnicas de imagem, o diagnóstico geralmente depende do exame microscópico.

O cisto teratodermoide (dermoide), a forma mais simples, é composto predominantemente de derivados da camada epitelial, incluindo glândulas dérmicas e epidérmicas, cabelo e material sebáceo. Os teratomas são histologicamente mais complexos (Fig. 58-6). O componente sólido do tumor contém, frequentemente, elementos bem diferenciados de osso, cartilagem, dentes, músculo, tecido conjuntivo, tecidos fibroso e linfoide, nervo, timo, glândulas mucosas e salivares, pulmão, fígado ou pâncreas. Os tumores malignos são diferenciados dos tumores benignos pela presença de um tecido primitivo (embrionário) ou pela presença de componentes malignos. Os teratomas imaturos contêm combinações de tecidos epiteliais e conjuntivos maduros, com áreas imaturas de tecidos mesenquimais e neuroectodérmicos. Os teratomas com componentes malignos são divididos em categorias com base nos elementos presentes.

O diagnóstico e a terapia se baseiam na ressecção cirúrgica. Para tumores benignos de tamanho excessivamente grande, ou com o comprometimento de estruturas mediastinais adjacentes, de tal modo que a ressecção completa seja impossível, a ressecção parcial pode resolver os sintomas, usualmente sem recaídas. Para os teratomas malignos, a quimioterapia e a radioterapia, combinadas com a ressecção cirúrgica, são individualizadas para o tipo de componentes malignos contidos nos tumores. O prognóstico quase sempre é limitado para os tumores malignos.

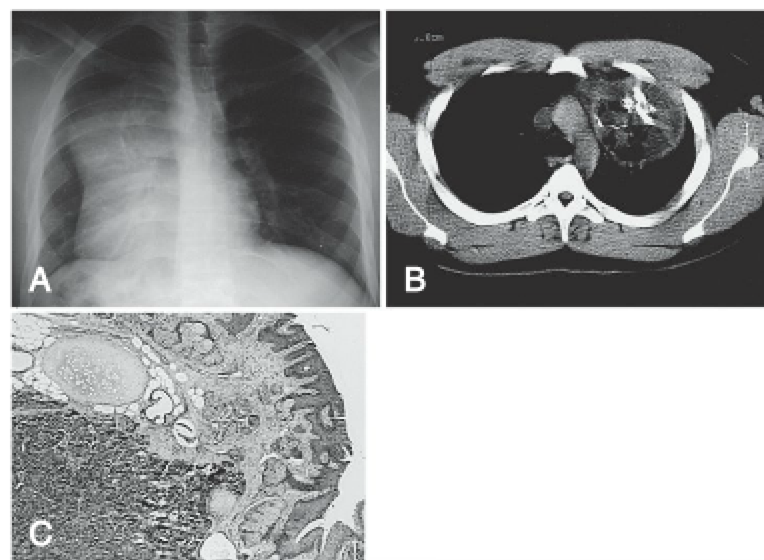


Figura 58-6 **A,** Radiografia de tórax de um paciente com teratoma. **B,** TC do tumor. **C,** Exame histopatológico de teratoma benigno (H&E, 52×).

Tumores Malignos de Células Germinativas Não Teratomatosas

Os tumores malignos de células germinativas também ocorrem predominantemente no mediastino anterossuperior. Diferentemente dos teratomas benignos, ocorre uma acentuada predominância masculina. O pico de incidência se dá na terceira ou na quarta década de vida. A maioria dos casos é sintomática, com dor torácica, tosse, dispneia e hemoptise; a síndrome da veia cava superior ocorre comumente. A radiografia de tórax em geral demonstra uma grande massa no mediastino anterior, frequentemente multilobular, com evidências de disseminação intratorácica da doença. A TC e a RM são muito úteis para definir a extensão do comprometimento com o propósito de fornecer um meio de acompanhar a resposta à terapia e diagnosticar as recidivas. Essas modalidades de imagem também são úteis em determinar a compressão sobre estruturas vitais que possam contraindicar o emprego da anestesia geral. As medidas sorológicas da α-fetoproteína e do β-HCG são úteis para diferenciar os seminomas dos não seminomas, avaliar quantitativamente a resposta à terapia nos tumores hormonalmente ativos e diagnosticar as recidivas ou o fracasso terapêutico antes que possam ser observadas modificações macroscópicas na doença. Os seminomas raramente produzem β-HCG (menos de 7%) e nunca produzem α-fetoproteína; em contrapartida, mais de 90% dos não seminomas secretam um ou ambos desses hormônios. Essa diferenciação é importante em virtude da acentuada radiossensibilidade dos seminomas e a radiossensibilidade relativa dos não seminomas.

Seminomas

Os seminomas constituem 50% dos tumores malignos das células germinativas e 2% a 4% de todas as massas mediastinais. Diferentemente de outros tumores malignos de células germinativas, os seminomas quase sempre permanecem intratorácicos, com extensão local para as estruturas mediastinais e pulmonares adjacentes. Apesar de a disseminação metastática ocorrer primeiramente através dos linfáticos, a disseminação hematogênica com comprometimento extratorácico pode se desenvolver tardiamente no curso da doença. O osso e os pulmões são os locais mais comumente afetados pela disseminação metastática. Os pacientes, geralmente, desenvolvem sintomas relacionados com os efeitos mecânicos do tumor sobre as estruturas adjacentes. A síndrome da veia cava superior ocorre em 10% a 20% dos pacientes. A aparência histológica desse tumor é caracterizada por células grandes com núcleos redondos, citoplasma escasso e glicogênio abundante.

A terapia é determinada pelo estádio da doença. Ocasionalmente, a ressecção é viável sem lesão às estruturas vitais e é recomendada quando possível. Quando uma ressecção completa é realizada, o uso de terapia coadjuvante é desnecessário. Um acompanhamento cuidadoso, com exames seriados pela TC, é necessário para diagnosticar as recorrências. Quando a ressecção não é possível, deve ser obtida uma amostra de biopsia de tamanho suficiente para estabelecer o diagnóstico. Como esses tumores são sensíveis à radiação e à quimioterapia, a ressecção citorredutora antes da quimioterapia ou radioterapia é desnecessária e contraindicada quando estão envolvidas estruturas vitais, ou quando o procedimento é tecnicamente difícil. O tratamento varia um pouco com base na extensão da doença e, geralmente, consiste em quimioterapia com ou sem operação secundária, ou quimioterapia e radioterapia combinadas. A radioterapia isolada ocasionalmente é utilizada para a doença localizada, mas foram relatados resultados inferiores e o seu emprego isolado deve ser desencorajado.[19] A quimioterapia com base na cisplatina é o tratamento de escolha; alternativamente, podem ser usados regimes com base na carboplatina.

Conforme discutido na seção subsequente sobre os tumores de células germinativas mediastinais não seminomatosos, a doença residual deve ser cirurgicamente ressecada após a quimioterapia. A PET-FDG não apresenta benefício aparente na avaliação das massas residuais pós-quimioterapia em pacientes com seminomas.[20] A doença recorrente é tratada com quimioterapia de resgate e consolidação seletiva. Taxas de sobrevida excelentes a longo prazo foram observadas no seminoma mediastinal, com uma grande série recente multi-institucional relatando uma sobrevida em 5 anos de 88%.[21]

Tumores Não Seminomatosos

Os tumores não seminomatosos malignos incluem os coriocarcinomas, os carcinomas de células embrionárias, os teratomas imaturos, os teratomas com componentes malignos e os tumores de células endodérmicas (de saco vitelínico), dos quais 40% são uma mistura de tipos tissulares. Os teratomas malignos já foram discutidos com as demais lesões teratomatosas. Os não seminomas se diferenciam dos seminomas em vários aspectos: são tumores mais agressivos que frequentemente estão disseminados no momento do diagnóstico; raramente são radiossensíveis; e mais de 90% produzem β-HCG ou α-fetoproteína. Todos os pacientes com coriocarcinoma e alguns pacientes com tumores de células embrionárias apresentam níveis elevados de β-HGC. Mais comumente, a α-fetoproteína está elevada em pacientes com carcinomas das células embrionárias e tumores do saco vitelínico.

Como os seminomas, a maioria das neoplasias não seminomatosas é sintomática, com dor torácica, dispneia, perda de peso, tosse, hemoptise, febre, calafrios e síndrome da veia cava superior. As crianças com esses tumores podem apresentar puberdade precoce. Os pacientes são predominantemente homens na terceira ou quarta década de idade. As radiografias de tórax em geral revelam uma grande massa mediastínica anterior, frequentemente com uma extensão para o parênquima pulmonar e estruturas mediastinais adjacentes. Além da obstrução da veia cava superior, eles podem causar estenose pulmonar e coarctação da aorta. Caracteristicamente, esses tumores apresentam um extenso comprometimento intratorácico e, não raro, mestastatizam para fora do tórax. Locais frequentes de doença metastática incluem cérebro, pulmões, fígado, ossos e o sistema linfático, particularmente nos gânglios supraclaviculares. O comprometimento da parede torácica é comum.

Inúmeras alterações cromossomiais estão associadas a uma incidência aumentada de tumores de células germinativas não seminomatosas, como a síndrome de Klinefelter, a trissomia do 8 e a deleção do 5q.[22] Adicionalmente, os não seminomas mediastinais, mas não os tumores de células germinativas testiculares, estão associados ao desenvolvimento de raras malignidades hematológicas, como a leucemia megacariocítica aguda, a doença sistêmica das células mastocitárias e a histiocitose maligna, assim como com outras alterações hematológicas, como a síndrome mielodisplásica e a trombocitopenia idiopática refratária ao tratamento.

A invasividade local desses tumores e as suas frequentes metástases geralmente impedem a ressecção cirúrgica de toda a doença no momento do diagnóstico. Inicialmente, a intervenção cirúrgica é necessária apenas para estabelecer o diagnóstico histológico em pacientes sem elevações na α-fetoproteína ou no β-HCG séricos.

Atualmente, o tratamento desses tumores não seminomatosos é feito com regimes baseados em cisplatina e etoposide.[23] Os marcadores séricos, α-fetoproteína e β-HCG, são acompanhados para se avaliar a resposta ao tratamento. Se for obtida uma resposta sorológica e radiológica completa, os pacientes serão estritamente observados. Se a doença progredir durante a terapia, a quimioterapia de resgate deve ser instituída. Se houver uma resposta sorológica, mas permanecer uma alteração radiológica, o paciente será levado à sala de operação e será realizada a remoção cirúrgica do máximo possível do tumor. A histologia do espécime pós-quimioterapia ressecado parece ser o preditor mais significativo da sobrevida.[24] A presença de doença residual após a quimioterapia prenuncia um péssimo prognóstico e a necessidade de uma quimioterapia adicional. Quando é encontrada necrose tumoral ou um teratoma benigno durante a exploração cirúrgica após a quimioterapia, confere-se um prognóstico excelente ou intermediário. Globalmente, 45% dos pacientes com não seminomas mediastinais permanecem vivos após 5 anos.

Apesar das terapias de resgate obterem curas em 20% a 50% dos pacientes com tumores não seminomatosos testiculares em recaídas ou refratários, os protocolos de tratamento de resgate foram desapontadores naqueles com tumores não seminomatosos testiculares.[25] As massas tumorais residuais, após a terapia de resgate, são tratadas com uma ressecção secundária.

Linfomas

Embora o mediastino, não raro, esteja envolvido nos pacientes com linfoma em algum momento durante o curso da sua doença (40% a 70%), ele infrequentemente é o único local da doença no momento da apresentação. Os linfomas de Hodgkin e não Hodgkin são diferentes entidades clínicas, com características que se superpõem. Embora o linfoma de Hodgkin represente somente 25% a 30% de todos os linfomas, 50% a 70% dos pacientes com comprometimento periférico e doença mediastínica apresentam linfoma de Hodgkin, enquanto 15% a 25% apresentam linfoma não Hodgkin. Apenas 5% a 10% dos pacientes com linfomas de Hodgkin e não Hodgkin apresentam-se unicamente com sintomas relacionados com os efeitos de massa locais, como o comprometimento do mediastino. Os pacientes geralmente têm sintomas: dor torácica, tosse, dispneia, rouquidão e síndrome da veia cava superior são as manifestações clínicas mais comuns. Os sintomas sistêmicos inespecíficos de febre, calafrios, perda de peso e anorexia frequentemente são notados, sendo importantes no estadiamento dos pacientes com linfoma de Hodgkin. Os sintomas característicos de linfoma de Hodgkin incluem dor torácica após o consumo de álcool e febres cíclicas que foram primeiramente descritas por Pel e Ebstein.

Caracteristicamente, esses tumores ocorrem no mediastino anterossuperior ou na região hilar do mediastino médio. A TC e a RM são úteis para delinear a extensão da doença, determinar a invasão de estruturas contíguas, diferenciar as lesões das anormalidades cardiovasculares, ajudar na seleção dos portais de radioterapia, acompanhar a resposta à terapia e diagnosticar as recidivas. Além disso, a diferenciação dos timomas e dos tumores de células germinativas, que quase sempre são massas solitárias, pode ser possível, pois os linfomas geralmente são compostos de múltiplos nódulos, que aparecem como massas separadas na TC.

Linfoma de Hodgkin

O linfoma de Hodgkin é categorizado histologicamente pela classificação da Organização Mundial da Saúde, com base em dados imunológicos e moleculares primeiramente descritos na classificação Revised European-American Lymphoma (conceitos REAL),[26] que divide a doença de Hodgkin em dois grupos principais: a doença com predominância linfocítica nodular e a doença de Hodgkin clássica.[27]

A doença de Hodgkin clássica é composta dos tipos esclerosante nodular, de celularidade mista, rica em linfócitos clássicos e com depleção linfocitária. O tipo esclerosante nodular

é o tipo mais comum de linfoma de Hodgkin (Fig. 58-7) observado no mediastino, ocorrendo em 55% a 75% das vezes, seguido pelo tipo de predominância linfocítica (40%). O linfoma esclerosante nodular apresenta predileção pelo timo, enquanto as demais variantes tendem a afetar os linfonodos mediastinais e não são observados tão comumente como uma massa mediastínica isolada. As células neoplásicas na doença de Hodgkin são as células de Reed-Sternberg ou suas variantes, as quais, demonstrou-se recentemente, são derivadas, em sua maior parte, das células B dos centros germinativos.

O tratamento do linfoma de Hodgkin é determinado pelo estádio da doença e dos fatores prognósticos relacionados ao paciente e ao tumor. A classificação de Cotswold,[28] uma modificação da classificação de Ann Arbor, é empregada para o estadiamento. O tratamento baseia-se em radioterapia e quimioterapia. A ressecção cirúrgica de toda a doença raramente é possível, e o papel primário do cirurgião é fornecer tecido suficiente para o diagnóstico e auxiliar o estadiamento patológico. Uma biopsia por agulha frequentemente não é bem-sucedida, pois são necessárias amostras maiores de tecido para estabelecer um diagnóstico histológico, particularmente com as lesões esclerosantes nodulares. A toracoscopia, a mediastinoscopia ou a mediastinotomia e, raramente, a toracotomia ou a esternotomia mediana podem ser necessárias para que seja obtido tecido suficiente. O papel da laparotomia de estadiamento foi minimizado, e a sua única indicação, atualmente, é para os pacientes com doença clinicamente limitada que optam por um tratamento limitado.

A doença de Hodgkin nos estádios precoce e intermediário quase sempre é tratada com quimioterapia combinada e radioterapia em campos determinados. Deve-se tomar cuidado para que o coração não receba mais do que 30 Gy de radiação. A doença em estádio inicial com fatores prognósticos favoráveis era tradicionalmente tratada apenas com radioterapia, mas esse tratamento atualmente não é recomendado, devido à elevada taxa de recidivas. Os pacientes com uma doença mais avançada na apresentação ou com fatores prognósticos adversos são tratados com quimioterapia extensa isoladamente ou com terapia multimodal. Quando está presente uma volumosa doença mediastinal, acrescenta-se a radioterapia em campos envolvidos ou em campo regional.

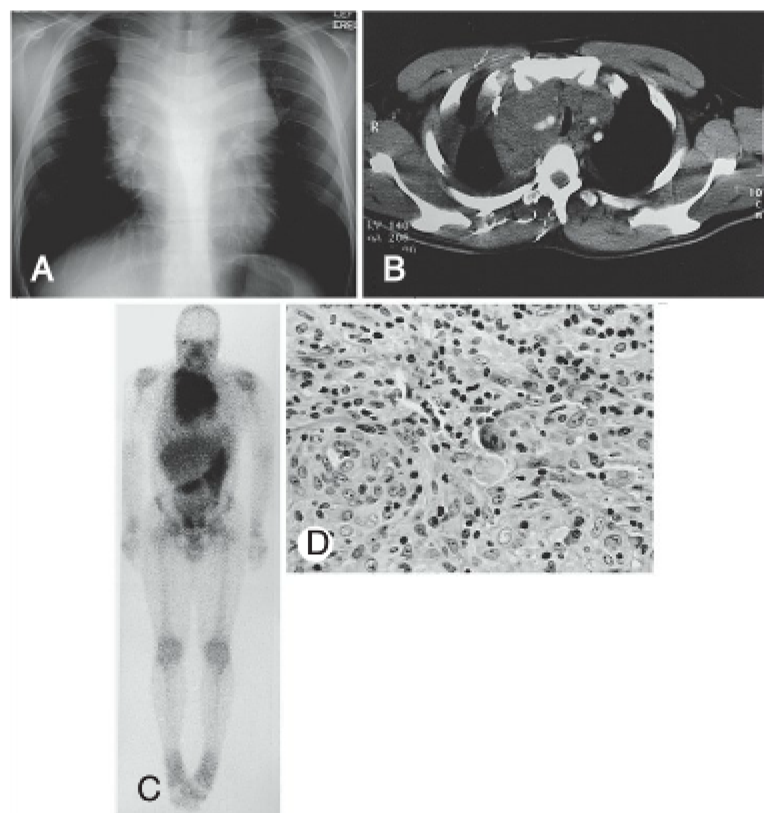


Figura 58-7 **A,** Radiografia de tórax de paciente com linfoma de Hodgkin. **B,** TC demonstrando compressão traqueal. **C,** Cintilografia com gálio de linfoma de Hodgkin após 72 horas da captação. **D,** Exame histopatológico de linfoma de Hodgkin demonstrando as células de Reed-Sternberg características (H&E, 520×).

Os regimes quimioterápicos empregados na doença de Hodgkin consistem em diversas combinações, como o MOPP (mostarda nitrogenada, vincristina [Oncovin®], procarbazina, prednisona), ABVD (doxorrubicina [adriamicina], bleomicina, vimblastina, dacarbazina), MOPP mais ABVD e outros regimes combinados selecionados em base individual, prestando-se atenção à toxicidade de cada regime. Além do mais, a quimioterapia com intensidade de dose foi introduzida para o tratamento da doença de Hodgkin em grau avançado. Se não for obtida cura com a quimioterapia em doses convencionais, os pacientes com doença de Hodgkin deverão ser considerados candidatos à quimioterapia em altas doses, com suporte hematopoético.

Hoje em dia, a maior parte dos pacientes com doença de Hodgkin, localizada ou avançada, pode ser curada. Analisando-se todos os estádios do linfoma de Hodgkin com o emprego do tratamento apropriado, pode-se obter uma taxa de sobrevida em 5 anos em torno de 90%. Infelizmente, conforme a taxa de cura melhorou ao longo das últimas décadas, as complicações a longo prazo do tratamento (malignidades secundárias, doença arterial coronariana e toxicidade pulmonar tardia) tornaram-se mais aparentes. Tornou-se cada vez mais possível ajustar os tratamentos específicos aos riscos individuais dos pacientes, com os pacientes com uma doença mais favorável recebendo uma terapia menos intensiva e menos tóxica e os protocolos mais agressivos de tratamento sendo reservados para aqueles com uma doença desfavorável.

Linfoma Não Hodgkin

O linfoma não Hodgkin, assim como a doença de Hodgkin, é classificado atualmente pela classificação da OMS de malignidades linfoides adotando-se os conceitos REAL para definir as entidades clinicamente relevantes.[27] O linfoma não Hodgkin mediastinal geralmente é de morfologia linfoblástica (60%) ou de células grandes (40%). Os pacientes com linfoma não Hodgkin geralmente apresentam sintomas em razão do comprometimento das estruturas mediastinais adjacentes. A síndrome da veia cava superior é relativamente comum. O linfoma linfoblástico ocorre predominantemente em crianças, adolescentes e adultos jovens e representa 60% dos casos de linfoma não Hodgkin mediastinal. Esses tumores em geral são provenientes do timo e os pacientes frequentemente se apresentam com dificuldades respiratórias secundárias a uma massa no mediastino anterior que cresce rapidamente. Essa doença é duas a quatro vezes mais comum em homens e tem um curso agressivo, com disseminação rápida para o sistema nervoso central e comprometimento da medula óssea, que frequentemente progride para uma fase leucêmica, além de gônadas e outros sítios viscerais. Agora, existe um consenso de que o linfoma linfoblástico e a leucemia linfoblástica aguda representam apresentações clínicas diferentes da mesma doença biológica.[27] A diferenciação entre o linfoma linfoblástico e a leucemia linfoblástica aguda é arbitrária, determinada por mais de 25% de infiltração da medula óssea; maiores graus de comprometimento da medula óssea sendo classificados como leucemia linfoblástica aguda. Como o linfoma linfocítico infiltra o timo e possui aparência difusa, pode ser confundido com um timoma de predominância linfocítica se não for cuidadosamente estudado.

Vinte por cento dos linfomas linfoblásticos são provenientes de precursores de células B; o restante são de precursores das células T e fenotipicamente expressam os diversos estádios de diferenciação da célula T. Níveis elevados de atividade da deoxinucleotidil-transferase terminal frequentemente estão presentes no linfoma linfoblástico. Histologicamente, esses tumores são divididos em subtipos convoluto, não convoluto e de células grandes, de acordo com a aparência do núcleo das células neoplásicas. O tipo convoluto está presente em 80% dos casos e os tipos convolutos e não convolutos preferencialmente comprometem o mediastino.

Os linfomas não Hodgkin de grandes células do mediastino são um grupo diversificado de linfomas provenientes tanto de linhagem de células B quanto de células T. Esses tumores são subdivididos em linfoma de célula B grande (tímico) mediastinal primário e linfoma de célula T de células grandes anaplásico e tipos de células nulas. Variantes adicionais dos linfomas mediastinais de células grandes foram identificadas: o linfoma de células grandes com um acentuado tropismo pelos centros germinativos e o linfoma do timo de baixo grau associado à mucosa.

O linfoma de célula B mediastinal primário é, de longe, o mais comum dos linfomas de células grandes observados no mediastino. Estudos relataram uma ligeira predominância feminina e início da doença em idade jovem. Os linfomas de células B mediastinais primários apresentam-se como uma massa de crescimento rápido, localizada no mediastino anterior. Esses linfomas, provavelmente, originam-se de uma população nativa de células B localizadas no timo. Ao diagnóstico, esses tumores frequentemente estão limitados aos órgãos intratorácicos, mas é comum a recorrência em sítios extratorácicos, como fígado, rins e sistema nervoso central.[29] Histologicamente, os tumores mediastinais linfomatosos de células B grandes usualmente são compostos de grandes células claras, que podem parecer compartimentalizadas pelo tecido conjuntivo associado (esclerose). Em decorrência desse padrão de compartimentalização, os linfomas de grandes células podem ser confundidos com seminomas, carcinomas tímicos indiferenciados ou com o linfoma de Hodgkin com base na aparência à microscopia óptica. O linfoma de célula B mediastinal primário cora-se positivamente para o CD20 e negativamente para o CD3.[29]

O linfoma anaplásico do tipo células grandes de células T e células nulas foi inicialmente reconhecido pela sua expressão do antígeno para o anticorpo Ki-1 (CD30). Esses tumores apenas raramente estão localizados primariamente no mediastino; no entanto, mais de 75% dos pacientes com esses tumores apresentam um volumoso comprometimento mediastínico, além da sua doença extratorácica. Histologicamente, esses tumores são compostos de grandes células e mostram um acentuado pleomorfismo nuclear.

O tratamento do linfoma não Hodgkin consiste em regimes quimioterápicos agressivos, contendo antracíclicos. Após a quimioterapia intensiva, pode-se empregar a radioterapia como tratamento de reforço.[30] No linfoma linfoblástico, a profilaxia para o sistema nervoso central é administrada em conjunto com o regime quimioterápico-padrão e consiste em quimioterapia intratecal, com ou sem irradiação craniana. O tratamento profilático do sistema nervoso central não é necessário no linfoma de grandes células em virtude de seu comprometimento infrequente. Recentemente o anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20 rituximab, combinado com a quimioterapia-padrão, mostrou-se promissor no tratamento inicial do linfoma difuso de grandes células B. Uma péssima resposta à quimioterapia inicial contendo doxorrubicina era um preditor para a não responsividade a quimioterapias subsequentes. Uma doença mediastinal volumosa na apresentação ou anormalidades residuais após a quimioterapia inicial foram fatores de risco para a recidiva.[30] Os pacientes em primeira resposta com péssimos fatores prognósticos, com doença refratária ou com linfoma recorrente podem ser tratados com quimioterapia em altas doses e com transplante de medula óssea autóloga ou com transplante periférico de células-tronco. O anticorpo anti-CD20 pode ter um papel na terapia de resgate dos pacientes com linfoma de célula B mediastinal primário. Com uma abordagem agressiva, taxas de cura de 50% ou mais foram obtidas em pacientes com linfomas não Hodgkin.

Massas Residuais Após o Tratamento do Linfoma

Após o tratamento de linfomas, anormalidades residuais dentro do mediastino são comumente notadas radiologicamente (64% a 88%). As anormalidades radiológicas residuais são observadas mais comumente em pacientes com doença mediastinal inicialmente volumosa. As anormalidades mediastinais residuais não foram significativamente associadas a uma eventual recaída da doença, exceto quando o tratamento foi feito apenas com quimioterapia. A TC não consegue diferenciar a fibrose ou a necrose do tumor residual.

A cintilografia com Ga^{67} é uma técnica de imagens metabólica e mostrou-se valiosa para determinar a doença neoplásica nas alterações mediastinais residuais após terapia. Uma cintilografia com Ga^{67} negativa foi preditiva de ausência de doença residual. De modo a ser útil após a terapia, a avidez do linfoma pelo Ga^{67} deve ser confirmada antes do tratamento.

O uso do mapeamento metabólico com PET-FDG mostrou-se promissor como um meio não invasivo para detectar uma doença mediastinal ativa e predizer a recaída em pacientes com linfoma (Fig. 58-8). Jerusalem e colaboradores mostraram que o emprego da PET-FDG pode detectar a recaída pré-clínica da doença de Hodgkin, o que pode permitir um tratamento mais precoce dos pacientes com quimioterapia de resgate na presença de uma doença mínima.[31] Mais estudos são necessários para determinar se a detecção mais precoce da recaída pela PET-FDG alterará a programação do tratamento, será custo-benéfica e melhorará a sobrevida. Conforme ocorre na cintilografia com o Ga^{67}, a hiperplasia de rebote do timo pode resultar em resultados falso-positivos da PET-FDG.

Carcinoma Primário

Os carcinomas primários do mediastino constituem 3% a 11% das massas mediastinais primárias na maioria das séries. A origem desses tumores é desconhecida. É importante diferenciá-los dos timomas malignos, dos tumores de células germinativas, dos tumores carcinoides, dos linfomas, da extensão mediastinal dos carcinomas broncogênicos e dos tumores metastáticos, que podem ter uma aparência similar à microscopia óptica. A doença metastática nos linfonodos mediastinais geralmente provém de malignidades broncogênicas ou esofágicas e raramente ocorrem com malignidades extratorácicas. Os tumores extratorácicos com maior probabilidade de metastatizar para o mediastino são os originários da mama, da cabeça, do pescoço e do trato genitourinário, assim como os melanomas. Os carcinomas primários geralmente são de morfologia indiferenciada de grandes células, apesar de terem sido descritos tumores de pequenas células e de células escamosas. O uso do exame da ultra-estrutura por microscopia eletrônica tumoral e da imunocoloração para os antígenos de superfície e proteínas celulares define melhor a origem de alguns desses carcinomas primários e diminui a incidência relatada.

Esses tumores ocorrem com igual frequência em ambos os sexos. A maioria dos pacientes apresenta sintomas pelos efeitos de massa do tumor. O comprometimento extenso dentro do tórax e usualmente a doença metastática fora do tórax caracterizam essa doença. A ressecção cirúrgica raramente é possível.

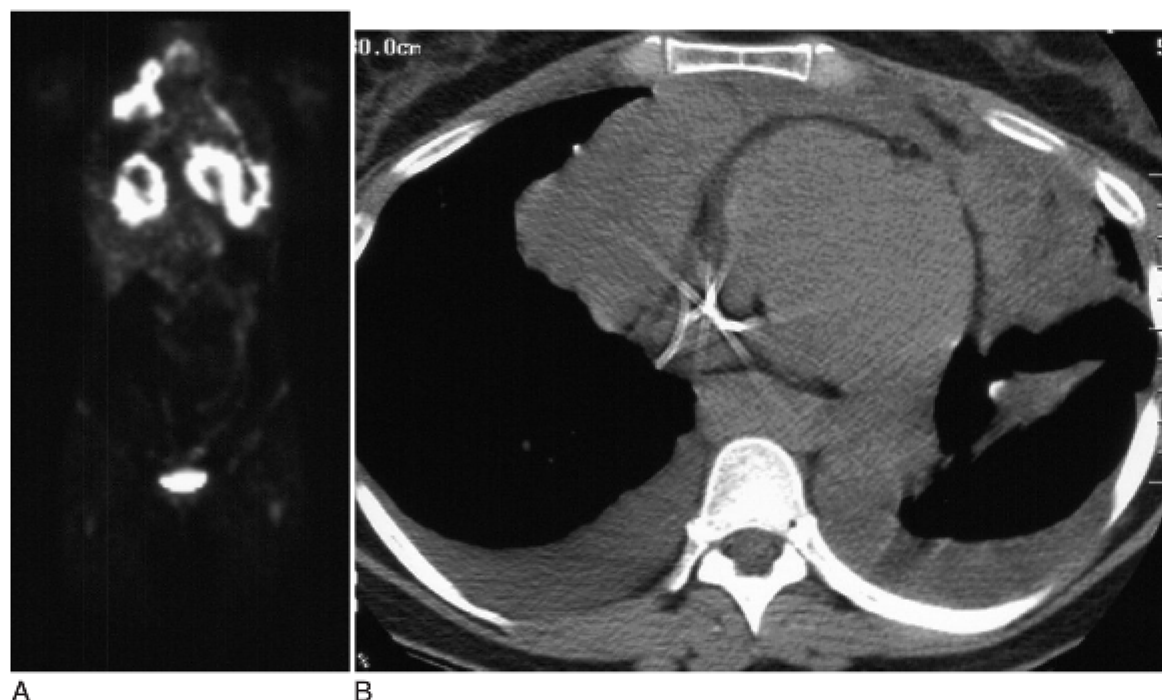


Figura 58-8 **A,** Tomografia por emissão de pósitrons com FDG revelando recidiva da doença de Hodgkin, evidenciada pelo aumento de captação no mediastino, ao longo da parede torácica esquerda e do lado direito do pescoço. **B,** TC do tórax do mesmo paciente de A.

Infelizmente, o uso rotineiro de radioterapia e quimioterapia tem sido malsucedido no prolongamento da sobrevida. Globalmente, a sobrevida média é de menos de um ano.

Tumores Endócrinos

Tumores Tireoidianos

Embora seja comum a extensão subesternal de um bócio tireoidiano, os tumores tireoidianos totalmente intratorácicos são raros e compõem apenas 1% de todas as massas mediastinais nas séries grandes. Esses tumores provêm de um tecido tireoidiano heterotópico, que ocorre mais comumente no mediastino anterossuperior, mas também pode ocorrer no mediastino médio, entre a traqueia e o esôfago, assim como no mediastino posterior. Apesar de poder existir uma conexão demonstrável com a glândula cervical (em geral uma banda de tecido conjuntivo fibroso), uma verdadeira glândula tireoidiana intratorácica deriva o seu suprimento sanguíneo dos vasos torácicos.

O pico de incidência se dá entre a sexta e a sétima década de vida. As mulheres são mais comumente afetadas. Quando essas lesões ocorrem no mediastino anterossuperior ou médio, frequentemente estão presentes os sintomas relacionados com compressão traqueal, como dispneia, tosse, sibilos e estridor. Quando esses tumores ocorrem no mediastino posterior, a compressão esofágica, manifesta pela disfagia, é comum. Raramente, os tumores relacionados com tireotoxicose podem ser o fator inicial para um paciente procurar cuidados médicos. Na radiografia de tórax, essas lesões aparecem como massas nitidamente circunscritas, densas, ocorrendo mais frequentemente à direita. A administração de material de contraste iodado causa um realce prolongado do tecido tireoidiano, e os bócios intratorácicos são lesões que se realçam com o contraste quando visualizadas pela TC. Quando está presente um tecido tireoidiano funcionante, a cintilografia com I^{131} quase sempre é diagnóstica. No entanto, algumas dessas neoplasias são funcionalmente inativas e não são identificadas pela cintilografia com I^{131}.

Esses tumores, em sua maioria, são adenomas, mas foram relatados carcinomas. Se a lesão for identificada como o único tecido tireoidiano funcional e o paciente não apresentar sintomas, não estão indicadas a exploração e a ressecção cirúrgicas. Nesses pacientes, exames radiológicos de acompanhamento frequente são indicados para serem avaliadas as modificações no tamanho e na natureza da lesão. De outro modo, essas lesões devem ser ressecadas pela sua propensão a aumentar de tamanho e comprimir estruturas adjacentes. Devido à origem torácica do suprimento sanguíneo, os tumores tireoidianos intratorácicos devem ser abordados através do tórax usando-se toracotomia anterolateral ou esternotomia mediana para as lesões anteriores, ou toracotomia posterolateral para as lesões posteriores. As extensões subesternais de um bócio cervical geralmente podem ser excisadas usando-se uma abordagem cervical.

Tumores Paratireóideos

Embora as glândulas paratireóideas possam ocorrer no mediastino em 10% dos pacientes, geralmente são acessíveis através da incisão cervical. Mais frequentemente, esses adenomas são encontrados no mediastino anterossuperior (80%) no interior ou próximos ao polo superior do timo. Essa relação anatômica é o resultado de uma embriogênese comum das glândulas paratireóideas inferiores a partir da terceira fenda branquial. As glândulas paratireóideas superiores e os lobos laterais da tireoide derivam da quarta bolsa branquial. Como migram com os lobos laterais da tireoide até uma posição paraesofágica, os adenomas paratireoidianos também podem ser encontrados no mediastino posterior.

As manifestações clínicas de um tumor paratireóideo mediastínico são similares às que ocorrem com os tumores na região cervical; os sintomas estão relacionados com o excesso de secreção do hormônio da paratireoide, causando a síndrome hiperparatireóidea. Indicam-se tentativas pré-operatórias de localização anatômica. Em pacientes cujos estudos pré-operatórios tenham fracassado em localizar o sítio da glândula paratireóidea responsável, a exploração do mediastino frequentemente é malsucedida. Em virtude de seu pequeno tamanho, essas neoplasias raramente causam sintomas relacionados com efeitos mecânicos e não são frequentemente visualizadas usando-se a radiografia convencional. Empregando-se a TC, a RM, a cinti-

lografia com tálio e com tecnécio, a cintilografia com tecnécio-sestamibi, a arteriografia seletiva, e, mais recentemente, a PET-FDG, a localização pré-operatória desses tumores pode ser feita em mais de 80% dos pacientes.[32] A angiografia venosa com amostragem seletiva é útil para determinar o tamanho do adenoma, mas geralmente é inadequada para definir a sua localização anatômica.

Mais frequentemente, o adenoma mediastínico pode ser ressecado após uma exploração negativa da região cervical através da incisão cervical já existente. Geralmente, o suprimento vascular para o adenoma estende-se a partir dos vasos sanguíneos cervicais. Em pacientes com hiperparatireoidismo persistente, após a exploração cervical, se os estudos de localização mostrarem uma paratireoide residual no mediastino, estará indicada a exploração do mediastino empregando-se esternotomia mediana.

Os carcinomas da paratireoide foram relatados e quase sempre são hormonalmente ativos. Os pacientes diferem na sua apresentação clínica, pois eles frequentemente apresentam níveis de cálcio sérico mais elevados e manifestam sintomas mais graves de hiperparatireoidismo. Quando possível, a ressecção cirúrgica é a melhor terapia.

Diferentemente dos adenomas e dos carcinomas da paratireoide, os cistos da paratireoide em geral não são hormonalmente ativos. Esses cistos são definidos pela presença de células paratireóideas identificáveis dentro da parede do cisto. Como essas lesões frequentemente são maiores do que os adenomas, os sintomas relacionados com os efeitos de massa locais são mais comuns, assim como sua visualização na radiografia de tórax. A ressecção cirúrgica proporciona cura.

Tumores Neuroendócrinos

Os tumores neuroendócrinos mediastinais, previamente conhecidos como tumores carcinoides, provêm das células de Kulchitsky localizadas no timo. Esses tumores mostram predileção por homens de 40 a 50 anos, geralmente estão localizados no mediastino anterossuperior e comportam-se agressivamente. A disseminação metastática para linfonodos mediastinais e linfonodos cervicais, fígado, ossos, pele e pulmões está presente em pelo menos 20% na apresentação.[33] Cinquenta por cento dos tumores neuroendócrinos tímicos são hormonalmente ativos, não raro associados à síndrome de Cushing, devido à produção do hormônio adrenocorticotrópico, menos frequentemente associados às síndromes de neoplasias endócrinas múltiplas e apenas raramente associados à síndrome carcinoide (0,6%).

Em pacientes com tumores hormonalmente inativos, os sintomas estão relacionados com os efeitos de massa locais, levando a dor torácica, dispneia, tosse e a síndrome da veia cava superior. Os tumores neuroendócrinos hormonalmente inativos tendem a ser maiores e não raro são localmente invasivos.

A melhor chance de cura é a ressecção cirúrgica, porém a invasão local ou a disseminação metastática frequentemente impedem a ressecção completa. A terapia coadjuvante é controversa, mas a radioterapia provavelmente deve ser acrescentada, particularmente em pacientes com invasão capsular. As terapias que exploram os receptores da somatostatina presentes nesses tumores, como o octreotídeo radiomarcado, podem ser promissoras.[33] A sobrevida é significativamente pior do que a dos tumores neuroendócrinos que ocorrem em outros lugares do tórax, e os pacientes com tumores associados a endocrinopatia apresentam um prognóstico particularmente ruim. São possíveis recorrências tardias.

Tumores Mesenquimais

Os tumores mesenquimais mediastinais originam-se do tecido conjuntivo, dos músculos estriado e liso, da gordura, do tecido linfático e dos vasos sanguíneos presentes dentro do mediastino, dando origem a um grupo diverso de neoplasias. Relativamente a outros locais do corpo, esses tumores ocorrem menos comumente dentro do mediastino. Os tumores mesenquimais constituem menos de 10% das massas primárias nas grandes séries. Não há diferença aparente na incidência entre os sexos. As neoplasias de tecidos moles incluem os lipomas, os lipossarcomas, os fibrossarcomas, os fibromas, os xantogranulomas, os leiomiomas, os leiomiossarcomas, os mesenquimomas benignos e malignos, os rabdomiossarcomas e os mesoteliomas. Esses tumores possuem uma aparência histológica similar e, geralmente, seguem o mesmo curso clínico dos tumores de tecidos moles encontrados em outras partes do corpo. Cinquenta e cinco por cento desses tumores são malignos. A ressecção cirúrgica permanece como a terapia primária devido aos péssimos resultados obtidos por radioterapia e quimioterapia.

Hematopoese Extramedular

A hematopoese extramedular ocorre em todos os grupos etários, em geral como resultado de uma alteração na hematopoese. No adulto, caracteristicamente isso é o resultado de uma hemólise maciça, mielofibrose, anemia esferocítica, ou talassemia. Essas lesões aparecem como massas paravertebrais bilaterais, assimétricas, e intensificam-se com o contraste. O mapeamento usando-se o enxofre coloidal marcado com tecnécio-99m (Tc^{99m}) é um meio não invasivo de se diagnosticar a hematopoese extramedular intratorácica. A ressecção cirúrgica é desnecessária, a menos que haja invasão ou compressão das estruturas mediastinais. A radioterapia pode produzir um encolhimento rápido dessas massas.

Hiperplasia de Linfonodos Gigantes (Doença de Castleman)

A hiperplasia gigante dos linfonodos inicialmente foi descrita por Castleman.[34] Apesar de o mediastino ser o local da doença no relato inicial e na maioria dos pacientes, esses tumores podem desenvolver-se sempre onde os linfonodos estiverem presentes; o retroperitônio e as regiões cervicais, axilares e pélvicas são os sítios não mediastinais mais comuns. Embora esses tumores geralmente estejam localizados no mediastino anterossuperior, eles também são encontrados no mediastino posterior e no ângulo pericardiofrênico, onde podem ser confundidos com os tumores neurogênicos e com os cistos pericárdicos, respectivamente. Existem duas entidades histológicas distintas: (1) a vascular hialina, caracterizada por pequenos folículos hialinos e proliferação capilar interfolicular, e (2) a de plasmócitos, caracterizada por folículos grandes com bainhas interpostas de plasmócitos. Cada vez mais parece que existem causas diferentes para as variantes histológicas distintas. Os tumores mais frequentemente aparecem como lesões únicas, bem demarcadas. O tipo vascular hialino representa 90% dos tumores de Castleman, e estes mais frequentemente são detectados em pacientes sem sintomas, em uma radiografia de tórax de rotina. Os pacientes com o tipo plasmocitário usualmente exibem sintomas sistêmicos como febre, sudorese noturna, anemia e hipergamaglobulinemia. A ressecção cirúrgica é curativa, embora a ressecção do tipo vascular hialino possa estar associada a uma hemorragia significativa em razão de sua extrema vascularidade.

A doença de Castleman também pode ser multicêntrica, caracterizada por linfadenopatia generalizada com padrões morfológicos de hiperplasia gigante dos linfonodos. Os pacientes mais frequentemente apresentam sintomas como febre, calafrios, perda de peso e hepatoesplenomegalia, e exibem distúrbios da imunidade e fenômenos autoimunes. A doença de

Castleman multicêntrica foi associada à infecção pelo HIV e pelo herpesvírus 8 humano. Diferentemente do curso clínico benigno da doença de Castleman clássica, a doença multicêntrica é uma doença muito mais maligna, com a morte ocorrendo com frequência após complicações infecciosas.

Cordoma

Os cordomas são tumores malignos raros que podem ocorrer no mediastino posterior e originam-se da notocorda primitiva. Os homens são duas vezes mais afetados do que as mulheres, com o pico de incidência de idade da quinta até a sétima décadas. Dor torácica, tosse e dispneia são as características mais comuns. A compressão da medula espinhal pode seguir-se a uma extensão para dentro do canal espinhal. A ressecção cirúrgica radical é a única terapia efetiva. Apesar da ressecção, os cordomas tendem a recorrer no local da operação, e em sua maioria os pacientes morrem em decorrência dessa doença.

CISTOS PRIMÁRIOS

Os cistos primários do mediastino compõem 18% das massas mediastinais nas grandes séries. Esses cistos podem ser broncogênicos, pericárdicos, entéricos ou tímicos, ou podem ser de natureza inespecífica. Mais de 75% dos casos são assintomáticos, e esses tumores raramente causam morbidade. No entanto, em virtude de sua proximidade com estruturas vitais dentro do mediastino, e com o aumento no tamanho do cisto, até mesmo os cistos benignos podem causar morbidade significativa. Além disso, essas massas precisam ser diferenciadas dos tumores malignos. Os cistos mediastinais benignos podem ser removidos por toracoscopia.

Os cistos broncogênicos os cistos primários mais comuns do mediastino, representando 50% a 60% desses cistos. Eles originam-se como sequestros provenientes do intestino anterior ventral, o antecessor da árvore traqueobrônquica. O cisto broncogênico pode encontrar-se dentro do parênquima pulmonar ou do mediastino. A parede do cisto é composta de cartilagem, glândulas mucosas, músculo liso e tecido fibroso com uma camada interna patognomônica de epitélio respiratório ciliado. Quando os cistos broncogênicos ocorrem no mediastino, geralmente estão localizados proximalmente à traqueia, ou aos brônquios, e podem estar logo posteriormente à carina. Raramente existe uma comunicação verdadeira entre o cisto e a árvore traqueobrônquica, e é possível observar um nível hidroaéreo na radiografia de tórax.

Dois terços dos cistos broncogênicos são assintomáticos. Em bebês, esses cistos podem causar grave comprometimento respiratório pela compressão da traqueia e dos brônquios; a compressão dos brônquios pode causar estenose brônquica e pneumonite recorrente. Em crianças com infecções pulmonares recorrentes, a TC pode ser útil para avaliar o espaço subcarinal pesquisando-se um possível cisto broncogênico, uma área que é mal visualizada empregando-se as radiografias-padrão. Mais frequentemente os cistos broncogênicos ocorrem em crianças mais velhas e em adultos, nos quais podem causar sintomas de dor torácica, dispneia, tosse e estridor. Os cistos broncogênicos aparecem como densidades de contornos lisos no nível da carina, que podem comprimir o esôfago na esofagografia com bário. Pode ser difícil diferenciá-los de estruturas hilares.

A ressecção cirúrgica é recomendada em todos os pacientes para fornecer um diagnóstico histológico definitivo, aliviar os sintomas e prevenir o desenvolvimento de complicações associadas. Foi relatada degeneração maligna, assim como presença de adenoma brônquico dentro dos cistos.

Os cistos pericárdicos são o segundo tipo de cistos mais comumente encontrados no mediastino. Esses cistos classicamente ocorrem nos ângulos pericardiofrênicos (Fig. 58-9), com 70% no ângulo pericardiofrênico direito, 22% no esquerdo e o restante em outros locais no pericárdio. Os cistos pericárdicos podem ou não apresentar uma comunicação com o pericárdio. Inúmeros relatos descreveram a aparência característica

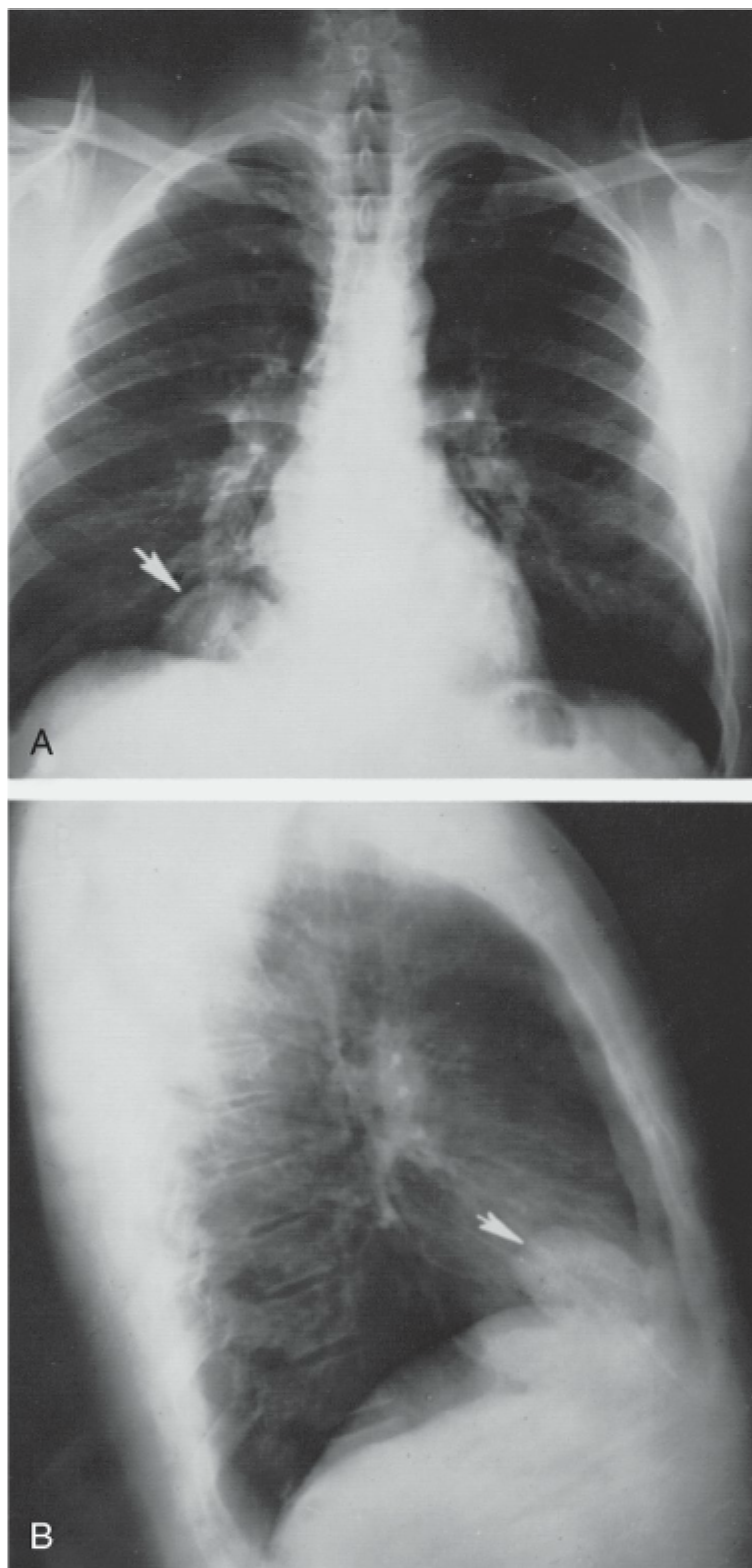


Figura 58-9 A e B, Radiografias de tórax revelando a localização típica de um cisto pericárdico no ângulo cardiofrênico direito. (Reproduzido de Sabiston DC Jr, Oldham HN Jr: The mediastinum. In Sabiston DC Jr, Spencer FC [eds]: Gibbon's Surgery of the Chest, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1983.)

na TC dos cistos pericárdicos: a localização pericardiofrênica, uma atenuação de valor quase igual ao da água e as bordas lisas. As lesões que demonstram características clássicas na TC de cistos pericárdicos foram tratadas com aspiração por agulha e acompanhamento com TC seriada, em vez de ressecção cirúrgica. A ressecção cirúrgica para os cistos pericárdicos está indicada primariamente para o diagnóstico e para a diferenciação desses cistos das lesões malignas.

Os cistos entéricos (cistos de duplicação) surgem da divisão posterior do intestino anterior primitivo, que se desenvolve dentro da parte superior do trato gastrointestinal. Esses cistos são encontrados menos frequentemente do que os cistos broncogênicos ou pericárdicos e estão localizados com maior frequência no mediastino posterior, geralmente adjacentes ao esôfago. Essas lesões são compostas de músculo liso com um revestimento epitelial interno de mucosa esofágica, gástrica ou intestinal. Quando a mucosa gástrica está presente, pode ocorrer uma ulceração péptica com perfuração para dentro do lúmen esofágico ou brônquico, produzindo hemoptise ou hematêmese. Geralmente, os cistos entéricos possuem uma inserção no esôfago e podem estar localizados dentro da camada muscular. Os sintomas em geral estão relacionados com a compressão do esôfago, acarretando uma obstrução que comumente se apresenta como disfagia. Também pode ocorrer comprometimento da árvore traqueobrônquica, com sintomas de tosse, dispneia, infecções pulmonares recorrentes e dor torácica. A maioria dos cistos entéricos é diagnosticada em crianças, as quais também apresentam maior probabilidade de apresentarem sintomas.

Quando os cistos entéricos estão associados a alterações da coluna vertebral, são denominados *cistos neuroentéricos*. Tais cistos podem estar conectados às meninges ou, menos frequentemente, pode haver comunicação direta com o espaço dural. Em pacientes com cistos neuroentéricos, é mandatória a avaliação pré-operatória de um potencial comprometimento da medula espinhal. As anomalias vertebrais associadas a essa síndrome incluem a espinha bífida, as hemivértebras e um canal neural alargado. O tratamento é feito pela ressecção cirúrgica, fornecendo um diagnóstico histológico definitivo, assim como aliviando os sintomas e prevenindo potenciais complicações.

Os cistos inespecíficos incluem aquelas lesões nas quais não se consegue identificar um revestimento epitelial ou mesotelial específico. Essas lesões podem se originar em qualquer um dos cistos anteriormente mencionados pela destruição do revestimento epitelial interno por um processo inflamatório ou digestivo. Outras causas incluem os cistos pós-inflamatórios e os hemorrágicos.

Referências Selecionadas

Blalock A, Mason MF, Morgan HJ, et al: Myasthenia gravis and tumors of the thymic region. Ann Surg 110:544-561, 1939.

Esse artigo de referência substancia o emprego da timectomia no tratamento da miastenia grave. Nesse artigo, Blalock relata a remoção bem-sucedida de um tumor tímico de 6 × 5 × 3 cm de uma mulher de 19 anos de idade. O acompanhamento dessa paciente ao longo de um período de 3 anos demonstrou melhora significativa nos seus sintomas de miastenia.

Bokemeyer C, Nichols CR, Droz J-P, et al: Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: Results from an international analysis. J Clin Oncol 20:1864-1873, 2002.

Esse artigo caracteriza os padrões clínicos e biológicos dos tumores de células germinativas extragonadais. Com base nas estratégias de tratamento atualmente disponíveis, ele mostra que, independentemente do local primário do tumor, os pacientes com histologia de seminoma puro apresentam chance de quase 90% de cura. Infelizmente, apenas 45% dos pacientes com não seminomas mediastinais estão vivos após 5 anos. Os pacientes com tumores primários não seminomatosos mediastinais apresentam um prognóstico significativamente inferior comparados com os pacientes com tumores primários retroperitoneais não seminomatosos.

Davis RD, Oldham HN, Sabiston DC: Primary cysts and neoplasms of the mediastinum: Recent changes in clinical presentation, methods of diagnosis, management, and results. Ann Thorac Surg 44:229-237, 1987.

Esse estudo de 400 pacientes com tumores mediastinais é um dos maiores na literatura. Ele destaca as principais alterações que ocorreram na apresentação clínica, no diagnóstico e no tratamento das lesões primárias do mediastino.

Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, et al: Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. Cancer 48:2485-2492, 1981.

Esse artigo propõe o sistema de estadiamento clínico para os timomas mais amplamente empregado hoje em dia. Esse sistema de estadiamento permite comparações entre os estudos.

Shimosato Y, Mukai K: Atlas of Tumor Pathology, 3rd series, fascicle 21. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1997.

Esse fascículo detalhado fornece uma das melhores revisões globais disponíveis sobre os tumores do mediastino, com ênfase especial nos tumores tímicos.

Weihrauch MR, Re D, Scheidhauer K, et al: Thoracic positron emission tomography using ^{18}F-fluorodeoxyglucose for the evaluation of residual mediastinal Hodgkin disease. Blood 98:2930-2934, 2001.

Esse artigo mostra o valor do emprego da PET-FDG para avaliação das massas mediastinais residuais após o tratamento da doença de Hodgkin. Os pacientes com doença de Hodgkin com massas mediastinais residuais com PET-FDG pós-tratamento negativo não apresentam probabilidade de recaídas antes de 1 ano. As cintilografias positivas após tratamento em pacientes com massas residuais indicam um risco significativamente maior de recaída e justificam procedimentos diagnósticos adicionais e acompanhamento mais estrito.

Referências

1. Davis RD, Oldham HN, Sabiston DC: Primary cysts and neoplasms of the mediastinum: Recent changes in clinical presentation, methods of diagnosis, management, and results. Ann Thorac Surg 44:229-237, 1987.
2. Shields TW: Overview of primary mediastinal tumors and cysts. In Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, Rusch VW (eds): General Thoracic Surgery, 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p 2491.
3. Nakata H, Egashira K, Watanabe H, et al: MRI of bronchogenic cysts. J Comput Assist Tomogr 17:267-270, 1993.
4. Kubota K, Yamada S, Kondo T, et al: PET imaging of primary mediastinal tumours. Br J Cancer 73:882-886, 1996.
5. Kostakoglu L, Leonard JP, Kuji I, et al: Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and Ga-67 scintigraphy in evaluation of lymphoma. Cancer 94:879-888, 2002.
6. Khoo K, Ho K, Nilsson B, et al: EUS-guided FNA immediately after unrevealing transbronchial needle aspiration in the evaluation of mediastinal lymphadenopathy: A prospective study. Gastrointest Endosc 63:215-220, 2006.
7. Panelli F, Erickson RA, Prasad VM: Evaluation of mediastinal masses by endoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. Am J Gastroenterol 96:401-408, 2001.

8. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al: Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment [comment]. J Clin Oncol 11:1466-1477, 1993.
9. Matthay KK: Intensification of therapy using hematopoietic stem-cell support for high-risk neuroblastoma. Pediatr Transplant 3:72-77, 1999.
10. Yanik GA, Levine JE, Matthay KK, et al: Pilot study of iodine-131-metaiodobenzylguanidine in combination with myeloablative chemotherapy and autologous stem-cell support for the treatment of neuroblastoma. J Clin Oncol 20:2142-2149, 2002.
11. Marino M, Müller-Hermelink HK: Thymoma and thymic carcinoma: Relation of thymoma epithelial cells to the cortical and medullary differentiation of thymus. Virchows Arch 407:119-149, 1985.
12. Morgenthaler TI, Brown LR, Colby TV, et al: Thymoma. Mayo Clin Proc 68:110-1123, 1993.
13. Blalock A, Mason MF, Morgan HJ, et al: Myasthenia gravis and tumors of the thymic region. Ann Surg 110:544-561, 1939.
14. Calhoun RF, Ritter JH, Guthrie TJ, et al: Results of transcervical thymectomy for myasthenia gravis in 100 consecutive patients. Ann Surg 230:555-559; discussion 559-561, 1999.
15. Wilkins EW, Grillo HC, Scannell G, et al: Role of staging in prognosis and management of thymoma. Ann Thorac Surg 51:888-892, 1991.
16. Loehrer PJ, Kim K, Chen M, et al: Phase II trial of cisplatin (P), Adriamycin (A), cyclophosphamide (C) plus radiotherapy in limited stage unresectable thymoma. Proc Am Soc Clin Oncol 14:433, 1995.
17. Yagi K, Hirata T, Fukuse T, et al: Surgical treatment for invasive thymoma, especially when the superior vena cava is invaded. Ann Thorac Surg 61:521-524, 1996.
18. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, et al: Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. Cancer 48:2485-2492, 1981.
19. Fizazi K, Culine S, Droz JP, et al: Initial management of primary mediastinal seminoma: Radiotherapy or cisplatin-based chemotherapy? Eur J Cancer 34:347-352, 1998.
20. Ganjoo KN, Chan RJ, Sharma M, et al: Positron emission tomography scans in the evaluation of postchemotherapy residual masses in patients with seminoma. J Clin Oncol 17:3457-3460, 1999.
21. Bokemeyer C, Droz JP, Horwich A, et al: Extragonadal seminoma: An international multicenter analysis of prognostic factors and long term treatment outcome. Cancer 91:1394-1401, 2001.
22. Nichols CR, Heerema NA, Palmer C, et al: Klinefelter's syndrome associated with mediastinal germ cell neoplasms. J Clin Oncol 5:1290-1294, 1987.
23. Ganjoo KN, Rieger KM, Kesler KA, et al: Results of modern therapy for patients with mediastinal nonseminomatous germ cell tumors. Cancer 88:1051-1056, 2000.
24. Kesler KA, Rieger KM, Ganjoo KN, et al: Primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors: The influence of postchemotherapy pathology on long-term survival after surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 118:692-701, 1999.
25. Vuky J, Bains M, Bacik J, et al: Role of postchemotherapy adjunctive surgery in the management of patients with nonseminoma arising from the mediastinum. J Clin Oncol 19:682-688, 2001.
26. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al: A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from The International Lymphoma Study Group. Blood 84:1361-1392, 1994.
27. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al: The World Health Organization classification of hematological malignancies report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. Mod Pathol 13:193-207, 2000.
28. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al: Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswold Meeting. J Clin Oncol 7:1630, 1989.
29. van Besien K, Kelta M, Bahaguna P: Primary mediastinal B-cell lymphoma: A review of pathology and management. J Clin Oncol 19:1855-1864, 2001.
30. Lazzarino M, Orlandi E, Paulli M: Treatment outcome and prognostic factors for primary mediastinal (thymic) B-cell lymphoma: A multicenter study of 106 patients. J Clin Oncol 15:1646-1653, 1997.
31. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, et al: Early detection of relapse by whole-body positron emission tomography in the follow-up of patients with Hodgkin's disease. Ann Oncol 14:123-130, 2003.
32. Hopkins CR, Reading CC: Thyroid and parathyroid imaging. Semin Ultrasound CT MR 16:279-295, 1995.
33. Chaer R, Massad MG, Evans A, et al: Primary neuroendocrine tumors of the thymus. Ann Thorac Surg 74:1733-1740, 2002.
34. Castleman B, Iverson L, Menendez VP: Localized mediastinal lymphoid hyperplasia resembling thymoma. Cancer 9:822-830, 1956.
35. Sabiston DC, Scott HW: Primary neoplasms and cysts of the mediastinum. Ann Surg 136:777-797, 1952.
36. Herlitzka AJ, Gale JW: Tumors and cysts of the mediastinum. Arch Surg 76:697-706, 1958.
37. Morrison IM: Tumors and cysts of the mediastinum. Thorax 13:294-307, 1958.
38. Le Roux BT: Cysts and tumors of the mediastinum. Surg Gynecol Obstet 115:695-703, 1962.
39. Heimburger IL, Battersby JS: Primary mediastinal tumors of childhood. J Thorac Cardiovasc Surg 50:92-103, 1965.
40. Boyd DP, Midell AI: Mediastinal cysts and tumors: An analysis of 96 cases. Surg Clin North Am 48:493-505, 1968.
41. Burkell CC, Cross JM, Kent HP, et al: Mass lesions of the mediastinum. Curr Prob Surg 2:57, 1969.
42. Wychulis AR, Payne WS, Clagett OT, et al: Surgical treatment of mediastinal tumors: A 40-year experience. J Thorac Cardiovasc Surg 62:379-392, 1971.
43. Fontenelle LJ, Armstrong RG, Stanford W, et al: The asymptomatic mediastinal mass. Arch Surg 102:98-102, 1971.
44. Benjamin SP, McCormack LJ, Effler DB, et al: Primary lymphatic tumors of the mediastinum. Cancer 30:708-712, 1972.
45. Rubush JL, Gardner IR, Boyd WC, et al: Mediastinal tumors: Review of 186 cases. J Thorac Cardiovasc Surg 65:216-222, 1973.
46. Ovrum E, Birkeland S: Mediastinal tumors and cysts: A review of 91 cases. Scand J Thorac Cardiovasc Surg 13:161-168, 1979.
47. Nandi P, Wong KC, Mok CK, et al: Primary mediastinal tumors: Review of 74 cases. J R Coll Surg Edinb 25:460-466, 1980.
48. Parish JM, Rosenow EC III, Muhm JR: Mediastinal masses: Clues to interpretation of radiologic studies. Postgrad Med 76:173-182, 1984.
49. Cohen AJ, Thompson L, Edwards FH, et al: Primary cysts and tumors of the mediastinum. Ann Thorac Surg 51:378-384, 1991.

| CAPÍTULO 59

Pulmão (Incluindo Embolia Pulmonar e Síndrome do Desfiladeiro Torácico)

W. Roy Smythe, MD, Scott I. Reznik, MD e Joe B. Putnam, Jr., MD

ANATOMIA

O desenvolvimento do sistema respiratório começa na 21ª até a 28ª semana de gestação como um sulco ventral no intestino anterior. A árvore brônquica está completa aproximadamente por volta da 16ª semana da gestação, e os pulmões são subdivididos em 15 a 26 divisões. Os alvéolos estão revestidos por células cuboidais em torno do quarto mês. Estas células tornam-se achatadas, e desenvolvem-se brotos capilares do 4º ao 6º mês. O verdadeiro estádio alveolar, com sacos aéreos rodeados de todos os lados por capilares, desenvolve-se aproximadamente do 7º mês de gestação (26ª à 28ª semana) até o termo. A proliferação alveolar continua a ocorrer após o nascimento. Existem cerca de 20 milhões de alvéolos ao nascimento, que aumentam para cerca de 300 milhões de alvéolos por volta dos 10 anos de idade, sem nenhum aumento adicional após esta época. Oitenta por cento do volume pulmonar é ar, 10% é sangue e cerca de 10% é tecido sólido.

A membrana alvéolo-capilar consiste em geral em cinco camadas: o epitélio alveolar, a membrana fundamental, a substância fundamental, a membrana basal e o endotélio capilar. Os poros de Kohn perfuram e conectam os alvéolos, apesar de não se saber se eles podem de fato servir para ventilação colateral. Ocorrem 23 gerações de brônquios entre a traqueia e os alvéolos terminais. Os alvéolos compõem cerca de 50% do volume pulmonar total. O epitélio colunar ciliado alto, como camada única, reveste as vias aéreas maiores. Estas células mantêm um formato cuboidal nos bronquíolos e são células epiteliais achatadas, finas nos alvéolos. O interstício é um espaço estreito entre a membrana basal do epitélio capilar e o epitélio alveolar onde é feita a troca de gás no alvéolo. O espaço é muito largo na submucosa, no músculo e na cartilagem nas vias aéreas maiores.

Os alvéolos são compostos de células tipos I e II em números aproximadamente iguais. No entanto, as células tipo I constituem cerca de 40% ou mais do total de células que revestem os alvéolos, porém cobrem mais de 90% do revestimento alveolar e servem para a troca gasosa. As células alveolares do tipo II são os pneumócitos granulares, contendo os corpos de inclusão lipídica e produzindo surfactante, uma lipoproteína (dipalmitoil-lecitina), que reduz a tensão superficial. Esta substância mantém a estabilidade alveolar e o equilíbrio líquido, prevenindo a atelectasia e o edema. As células endoteliais capilares apresentam uma resposta inespecífica à lesão pulmonar com edema, formação de membrana hialina, infiltrados celulares e formação de granuloma. Cronicamente, este processo de lesão celular é marcado por fibrose difusa e aspecto em colmeia.

O arcabouço ósseo do tórax consiste em 12 costelas. A 11ª e a 12ª costelas são "flutuantes" e não estão diretamente ligadas ao esterno pelas cartilagens costais. As costelas de números 1 a 5 estão diretamente ligadas ao esterno pelas cartilagens costais. As costelas inferiores (6-10) coalescem por meio das cartilagens costais até o arco costal. A primeira costela é achatada e percorre um trajeto desde a primeira vértebra torácica até o manúbrio na junção manúbrio-clavicular. Através desta área relativamente pequena passam os grandes vasos, a traqueia, o esôfago e vários nervos. As costelas restantes gradualmente

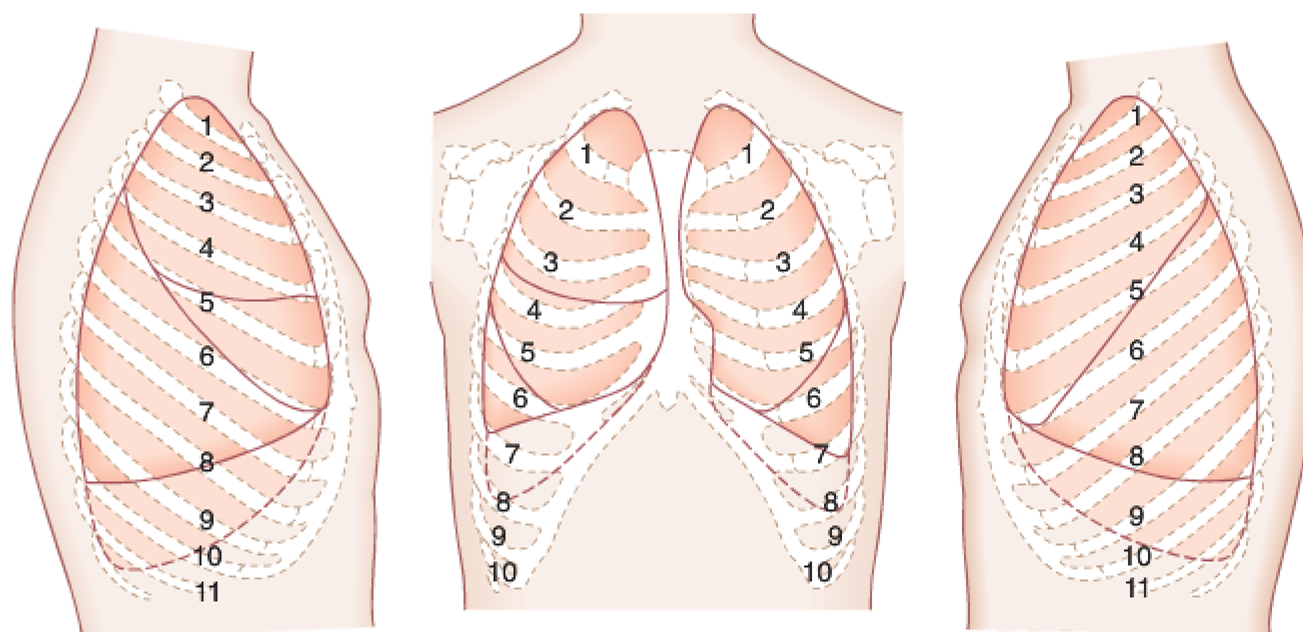


Figura 59-1 As relações entre as reflexões pleurais e os lobos dos pulmões com as costelas. A anatomia topográfica e a relação das fissuras dos lobos com as costelas na inspiração e na expiração são importantes na avaliação da radiografia de tórax póstero-anterior e lateral de rotina.

inclinam-se para baixo. As camadas de músculos intercostais auxiliam a respiração e protegem as estruturas torácicas. Os músculos extrínsecos do tórax, o músculo grande dorsal, o músculo serrátil anterior, os músculos peitorais maior e menor e os músculos cervicais (músculos esternocleidomastóideo, escaleno) inserem-se no arcabouço ósseo e protegem a própria parede torácica, podem auxiliar nos esforços de ventilação em pacientes com doença pulmonar obstrutiva.

O pulmão direito é composto de três lobos: superior, médio e inferior. Duas fissuras separam estes lobos. A fissura maior, ou oblíqua, separa o lobo inferior dos lobos superior e médio. A fissura menor, ou horizontal, separa o lobo superior do lobo médio. O pulmão esquerdo possui dois lobos — o superior e o inferior; a língula é uma porção do lobo superior esquerdo e corresponde, embriologicamente, ao lobo médio direito. Uma única fissura oblíqua separa os lobos (Fig. 59-1). Há variações no grau de separação completa dos lobos adjacentes, ou seja, fissuras anatomicamente completas, mas elas são importantes para o cirurgião devido à abordagem que pode ser considerada no momento da ressecção. A presença de uma fissura anatomicamente completa permite que seja feita uma dissecção hilar mais simples.

Os segmentos broncopulmonares são divisões de cada lobo que contém suprimentos arterial, venoso e brônquico anatomicamente separados. Existem 10 segmentos broncopulmonares à direita e oito à esquerda (Fig. 59-2).

O suprimento sanguíneo pulmonar é duplo. O sangue não oxigenado é bombeado para os pulmões do ventrículo direito via artéria pulmonar. Após a oxigenação nos pulmões, o sangue retorna ao átrio esquerdo pelas veias pulmonares. A irrigação sanguínea para os brônquios é procedente da circulação sistêmica, por meio de artérias brônquicas que têm origem na aorta torácica superior ou no arco da aorta, seja como ramos independentes seja em uma combinação com as artérias intercostais. Na maioria dos indivíduos, há uma artéria brônquica principal direita e duas esquerdas. Em cerca de um quarto dos pacientes, as artérias brônquicas surgem como um tronco comum.

Os vasos linfáticos estão presentes por todo o parênquima e gradualmente coalescem na direção das áreas hilares dos pulmões. Em geral, a drenagem linfática proveniente dos pulmões afeta os linfonodos ipsilaterais; no entanto, o fluxo de linfa do lobo inferior esquerdo pode drenar para os linfonodos mediastinais direitos. A drenagem linfática dentro do mediastino movimenta-se cefalicamente. O parênquima pulmonar não contém suprimento nervoso; no entanto, a pleura parietal apresenta ricas terminações nervosas. Portanto, é necessária generosa anestesia local para a inserção de um dreno torácico.

As variações anatômicas dentro dos pulmões não são raras, mas em poucos casos apresentam uma dificuldade clínica, quando detectadas. A variação da ramificação arterial pulmonar é comum, e mais comumente afeta o lobo superior esquerdo. O lobo ázigo pode ser identificado em aproximadamente 0,5% das radiografias de tórax de rotina. Em virtude da posição da veia ázigos no interior da substância do lobo superior direito, o desenvolvimento continua em torno desta veia de baixo para cima. Os pulmões desenvolvem uma dupla dobra de pleura visceral associada ao lobo ázigo, que pode ser identificada em uma radiografia de tórax como um assim chamado sinal de vírgula invertida. O lobo ázigo não é um lobo anatômico verdadeiro, pois ele não possui um brônquio segmentar em separado, apesar de poder ser envolvido por tuberculose, câncer ou por metástases sem envolver as demais porções dos pulmões. Outras variações incluem fissuras lobares segmentares, mais observadas separando o segmento superior dos lobos esquerdo e direito inferiores propriamente ditos e o segmento lateral da língula do segmento medial no lobo superior esquerdo.

TESTES DE FUNÇÃO PULMONAR

Antes da ressecção pulmonar, os pacientes são avaliados com uma combinação de espirometria e de testes de função pulmonar (Fig. 59-3). Cada um destes testes avalia um componente específico da função pulmonar do paciente, e, em alguns casos, mede a função combinada do coração e dos pulmões. A espirometria mede os volumes pulmonares e as propriedades mecânicas da elasticidade, recuo e a complacência pulmonares. O teste de função pulmonar também verifica as funções de troca gasosa. Ocasionalmente, esta medida combinada do eixo cardiorrespiratório serve como um estudo mais apropriado para

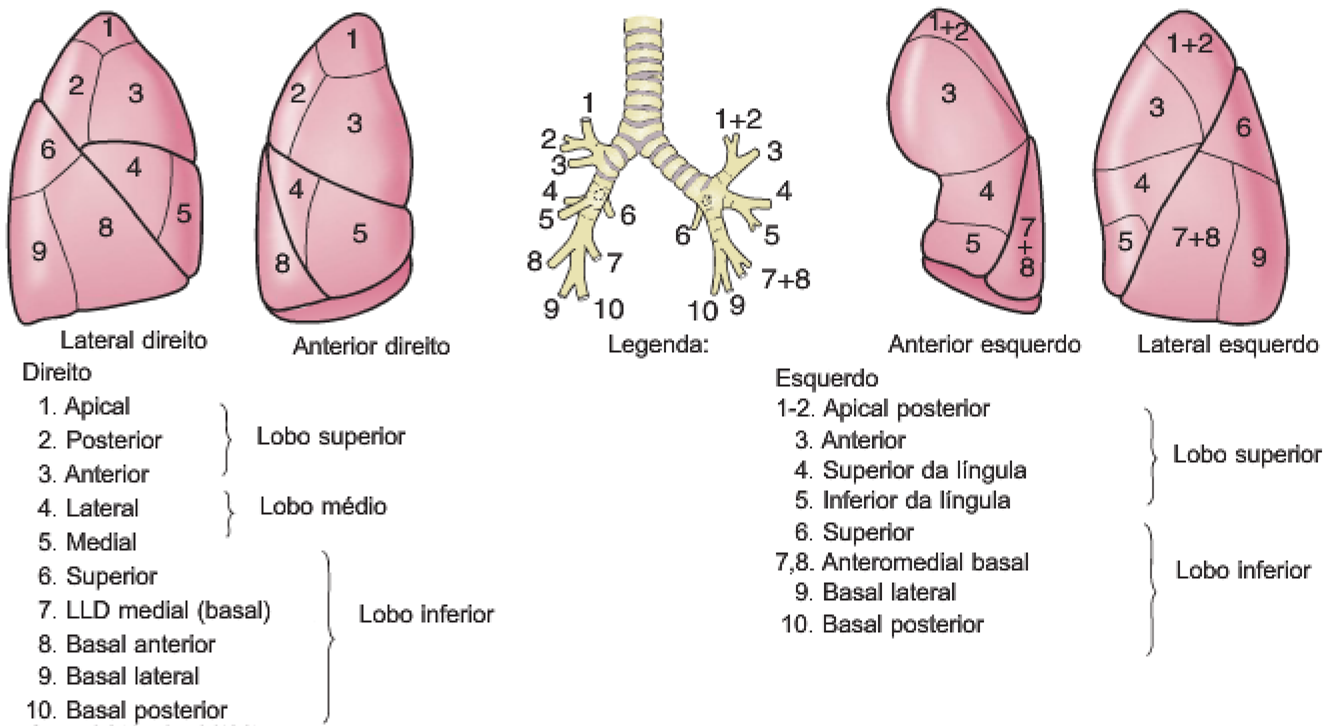


Figura 59-2 **Segmentos dos lobos pulmonares.** (Modificado de Jackson CL, Huber JF: Correlated applied anatomy of the bronchial tree and lungs with a system of nomenclature. Dis Chest 9:319, 1943.)

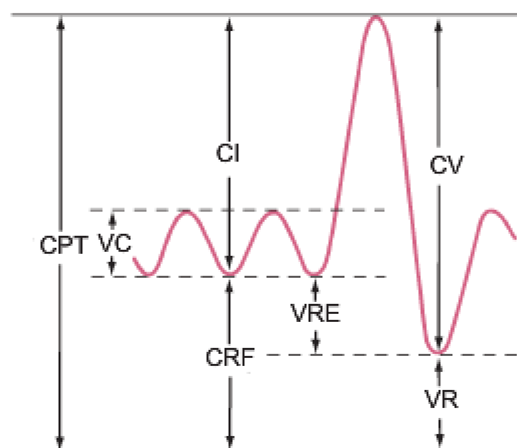


Figura 59-3 **Espirometria. Subdivisões dos volumes pulmonares. VRE, volume de reserva expiratório; CRF, capacidade residual funcional, isto é, volume pulmonar ao final da expiração; CI, capacidade inspiratória; VR, volume residual, isto é, volume pulmonar após a expiração forçada pelo CRF; CPT, capacidade pulmonar total; CV, capacidade vital, isto é, volume máximo de gás inspirado a partir do VR; V_C, volume corrente.**

avaliar a reserva fisiológica do paciente.[1] O PCO_2 elevado também está associado a um risco aumentado de intervenção cirúrgica que é mais significativo que a hipóxia. Um PCO_2 maior do que 43 a 45 mmHg sugere doença grave, com quase 50% de perda funcional pulmonar e pode estar associada, em alguns casos, à hipertensão pulmonar subjacente, que é uma outra contraindicação relativa para a ressecção cirúrgica.

O volume expiratório forçado pós-operatório previsto em 1 segundo (VEF_1) é o preditor mais comum e importante da reserva pulmonar pós-operatória. Caracteristicamente, este deve ser maior do que 0,8 litro. O VEF_1 pode ser expresso como um valor real, 0,9 litro por segundo, ou como uma percentagem, 68% do previsto. O valor previsto baseia-se na altura e no peso em pacientes normais. No passado, era comum utilizar os valores absolutos do VEF_1 para guiar as decisões relacionadas à ressectabilidade. Entretanto, esse parâmetro depende do tamanho do paciente e, portanto, é mais preciso do que o valor previsto percentual, que leva em consideração a compleição física. Além disso, é o VEF_1 previsto do pós-operatório e não necessariamente do pré-operatório que é mais importante. A maioria dos pacientes com VEF_1 excedendo 60% do valor previsto tolerará uma lobectomia anatômica, dependendo obviamente de outros fatores avaliáveis. Se o VEF_1 for inferior a 60% do valor previsto, então exames adicionais devem ser considerados em uma tentativa de estimar o VEF_1 pós-operatório. O exame quantitativo de ventilação-perfusão pulmonar com xenônio 133 é usado para avaliar a função pulmonar e para prever a função pulmonar pós-operatória após a ressecção do tecido pulmonar.

Os tumores que comprimem a artéria pulmonar podem causar redução da perfusão para aquele pulmão, os que comprometem a ventilação por obstrução parcial ou completa do brônquio têm uma redução correspondente nos valores de ventilação. O cirurgião pode calcular ou prever o VEF_1 pós-operatório multiplicando o valor pré-operatório do pulmão não envolvido pela percentagem de atividade do xenônio 133 no pulmão não envolvido (Fig. 59-4). Um VEF_1 pós-operatório de menos de 30% do valor previsto traz consigo um alto risco para a oxigenação e até mesmo a possibilidade de dependência pós-operatória de respirador, mas uma decisão de negar a ressecção cirúrgica para esse grupo de pacientes deve ser considerada com base individual, pois alguns indivíduos evoluirão melhor do que o esperado com a seleção cuidadosa e em centros com grande experiência.[2] Finalmente, é importante compreender que no período pós-operatório imediato, sobretudo devido à dor e a outras considerações pós-operatórias fisiológicas e emocionais, o VEF_1 previsto para o pós-operatório, calculado objetivamente, provavelmente não será alcançado.[3]

Em diversos estudos, a capacidade de difusão de monóxido de carbono (DLCO) tem sido considerada como tão importante quanto a mensuração do VEF_1 para a predição do comprometimento pós-operatório, e talvez ainda mais importante para o

Seção de Medicina Pulmonar
Relatório de Função Pulmonar

Sobrenome:		Primeiro Nome:	
Identificação:			
Idade:	56 anos	Sala:	Paciente ambulatorial
Sexo:	masculino	Raça:	Caucasiana
Altura:	1,65 m	Operador:	
Peso:	88,5 kg		
Data:			
Tempo:			

Espirometria	Pred	Pré-BD	% Pred	Pós-BD	% Pred	% Chg
FVC..........[L]	3,48	3,07	88	3,07	88	0
VEF_1..........[L]	2,83	2,23	79	2,26	80	1
VEF_1/CV..........[%]	80,81	72,26	89	69,78	86	–3
FEF 25–75..........[L/s]	3,01	1,37	45	1,46	49	7
FEP..........[L/s]	7,57	6,43	85	7,10	94	10
CIVF..........[L]	3,48	3,09	89	3,24	93	5
VIF_1..........[L]		3,09		3,24		5
VIF_1/CVF..........[%]		100		100		0

Volumes Pulmonares	Pred	Medido	% Pred
CVL..........[L]	3,48	3,04	87
CPT..........[L]	5,51	5,54	101
VR..........[L]	1,96	2,49	127
VR/CPT..........[%]	35,9	45	125
CRF-Box..........[L]	2,24	3,01	134

RU de difusão	Pred	Medido	% Pred
RU-CDMO..........[mL/min/mmHg]	22,59	23,81	105
CDMO/RU..........[mL/min/mmHg]	22,6	24,2	107
VA..........[L]		5,27	
CDMO/VA..........[ml/min/mmHg/L]	3,93	4,52	115
Hb..........[g/100mL]		14,1	

Interpretação
A espirometria revela uma redução isolada nos fluxos mesoexpiratórios consistentes com um defeito obstrutivo das pequenas vias aéreas. O volume residual aumentado (VR) é consistente com o aprisionamento do ar. Após a inalação de um broncodilatador, não houve melhora no defeito obstrutivo em vias aéreas. A capacidade de difusão é normal.

A

Figura 59-4 Relatório de função pulmonar. **A,** O relatório de função pulmonar fornece dados espirométricos completos com base nos valores previstos para a altura e o peso. Neste paciente, o volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF_1) é de 2,26 L após os broncodilatadores, o que é 80% do previsto. A capacidade difusora do monóxido de carbono (CDMO) é de 23,81 mL/min/mmHg; que é 105% do previsto; FEF, fluxo expiratório forçado; VIF_1, volume inspiratório forçado em 1 segundo; CVIF, capacidade vital inspriratória forçada; CRF, capacidade de reserva funcional, CVF, capacidade vital forçada; Hb, hemoglobina; FEP, pico do fluxo expiratório; RU, respiração única; CVL, capacidade vital lenta; CPT, capacidade pulmonar total; VA, volume alveolar; CV, capacidade vital.

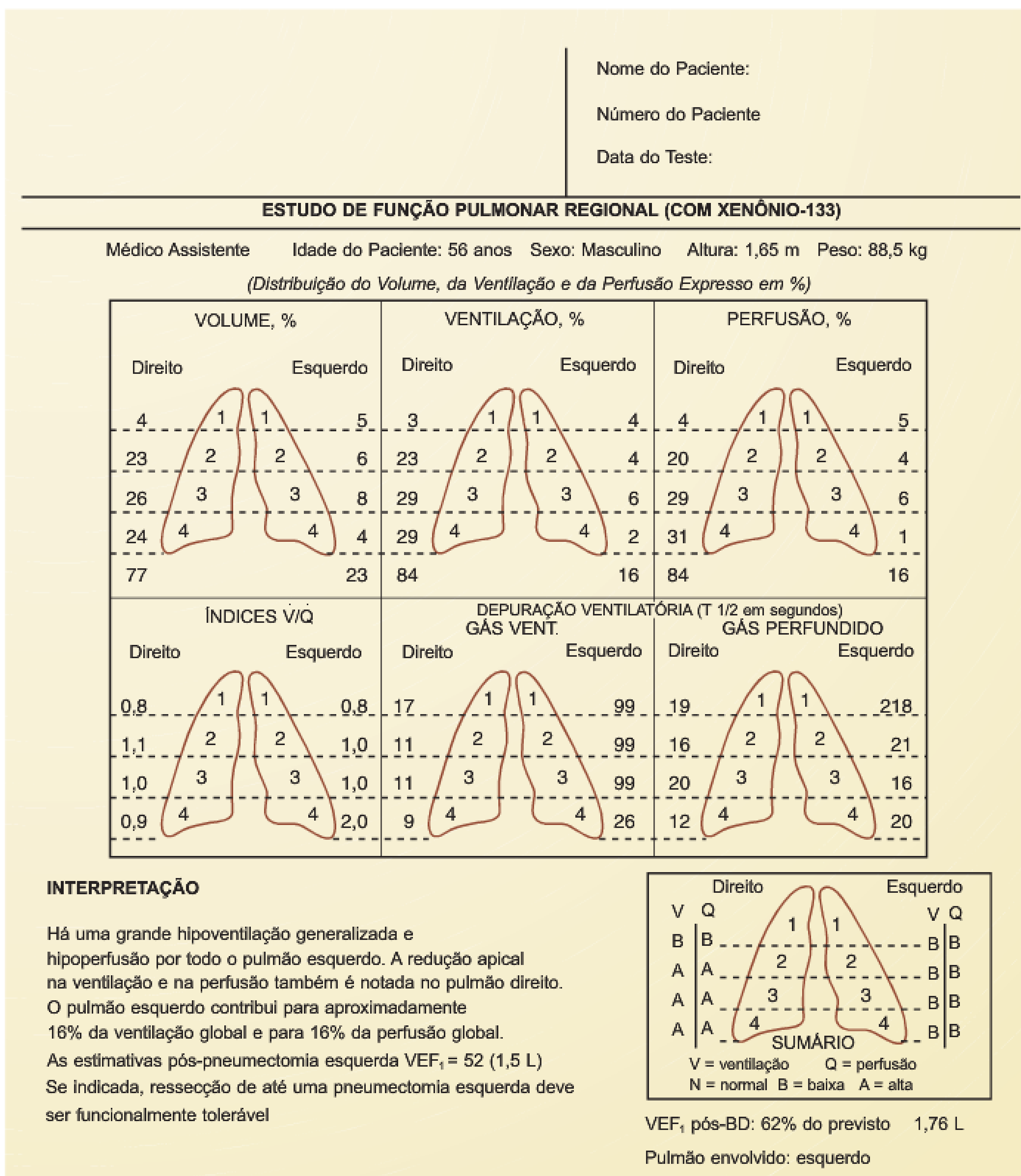
Continua

desfecho funcional a longo prazo.[4-6] A DLCO pode ser mensurada por vários métodos, embora o método de respiração única seja o mais utilizado. A DLCO mede a taxa na qual as moléculas testadas, tais como o monóxido de carbono, se movimentam do espaço alveolar, para se combinar com a hemoglobina nos eritrócitos do sangue. A DLCO é determinada calculando-se a diferença entre as amostras de gás inspirado e expirado. Os valores de DLCO inferiores a 40% a 50% estão associados a um aumento no risco perioperatório.[7]

A relação entre o volume expiratório forçado em um segundo e a capacidade vital (VEF_1/CVF) descreve a relação entre o VEF_1 e o volume pulmonar total. Na doença obstrutiva, a relação é baixa (VEF_1 é baixo e o CVF é alto); na doença restritiva, a relação é aproximadamente normal, pois tanto o VEF_1 quanto o CVF estão reduzidos.

A ventilação voluntária máxima (VVM) descreve o movimento máximo de ar para dentro dos pulmões durante um intervalo predeterminado. A VVM mede o esforço, a coordenação e a complacência do sistema respiratório. O teste é conduzido caracteristicamente ao longo de um período de 12 segundos, e o resultado é expresso em litros por minuto.

As curvas de fluxo-volume derivadas da espirometria descrevem a relação entre o volume pulmonar e o fluxo aéreo conforme as variações no volume pulmonar durante uma expi-



Nome do Paciente:

Número do Paciente

Data do Teste:

ESTUDO DE FUNÇÃO PULMONAR REGIONAL (COM XENÔNIO-133)

Médico Assistente   Idade do Paciente: 56 anos   Sexo: Masculino   Altura: 1,65 m   Peso: 88,5 kg

(Distribuição do Volume, da Ventilação e da Perfusão Expresso em %)

Zona	VOLUME, % Direito	VOLUME, % Esquerdo	VENTILAÇÃO, % Direito	VENTILAÇÃO, % Esquerdo	PERFUSÃO, % Direito	PERFUSÃO, % Esquerdo
1	4	5	3	4	4	5
2	23	6	23	4	20	4
3	26	8	29	6	29	6
4	24	4	29	2	31	1
	77	23	84	16	84	16

DEPURAÇÃO VENTILATÓRIA (T 1/2 em segundos)

Zona	ÍNDICES $\dot{V}/\dot{Q}$ Direito	ÍNDICES $\dot{V}/\dot{Q}$ Esquerdo	GÁS VENT. Direito	GÁS VENT. Esquerdo	GÁS PERFUNDIDO Direito	GÁS PERFUNDIDO Esquerdo
1	0,8	0,8	17	99	19	218
2	1,1	1,0	11	99	16	21
3	1,0	1,0	11	99	20	16
4	0,9	2,0	9	26	12	20

INTERPRETAÇÃO

Há uma grande hipoventilação generalizada e hipoperfusão por todo o pulmão esquerdo. A redução apical na ventilação e na perfusão também é notada no pulmão direito. O pulmão esquerdo contribui para aproximadamente 16% da ventilação global e para 16% da perfusão global.

As estimativas pós-pneumectomia esquerda VEF_1 = 52 (1,5 L)

Se indicada, ressecção de até uma pneumectomia esquerda deve ser funcionalmente tolerável

SUMÁRIO

Zona	Direito V	Direito Q	Esquerdo V	Esquerdo Q
1	B	B	B	B
2	A	A	B	B
3	A	A	B	B
4	A	A	B	B

V = ventilação   Q = perfusão

N = normal   B = baixa   A = alta

VEF_1 pós-BD: 62% do previsto   1,76 L

Pulmão envolvido: esquerdo

B

Figura 59-4 Cont. **B,** O relatório da cintilografia de ventilação-perfusão com xenônio fornece o volume pulmonar, a ventilação e a perfusão de cada pulmão. Neste paciente com um grande tumor hilar, tanto a ventilação quanto a perfusão estão reduzidas no pulmão esquerdo comprometido, comparado ao pulmão direito são. A função prevista do pulmão direito pós-pneumectomia esquerda pode ser obtida multiplicando-se a perfusão percentual do pulmão direito (84%) pela melhor VEF_1 observada (2,26 L). O valor resultante, 1,9 L como uma VEF_1 pós-pneumectomia esquerda, sugere bem tolerada.

ração e uma inspiração forçadas. O teste típico consiste na respiração em repouso e, a seguir, um esforço inspiratório máximo até a capacidade pulmonar total, e depois, um esforço expiratório máximo até o volume residual, concluindo com um esforço inspiratório máximo, até a capacidade pulmonar total.

TESTE DE EXERCÍCIO CARDIOPULMONAR

O teste de exercício cardiopulmonar avalia o eixo cardiopulmonar, a capacidade do sistema respiratório de captação de oxigênio em troca do dióxido de carbono e a capacidade do sistema

cardiovascular para transportar este oxigênio para os tecidos. A capacidade corporal de realizar esta tarefa em repouso e com o esforço, o exercício, pode ser medida pela capacidade difusora do monóxido de carbono (CD_{MO}) e pelo consumo máximo de oxigênio ($\dot{V}O_2$ máx).

O $\dot{V}O_2$ máx também pode ser medido. Os limites fisiológicos para a elevação no débito cardíaco dependem da reserva cardíaca e a extração de oxigênio. Tipicamente, um trabalho adicional é acompanhado de elevação na extração de oxigênio. Em determinado ponto, identifica-se um platô de extração de oxigênio. Baixos valores de $\dot{V}O_2$ máx (< 15 mL/min/kg) estão associados a um risco aumentado de morbidade e mortalidade cirúrgicas e quaisquer valores inferiores a 10 mL/min/kg podem ser considerados como indicativos de um risco muito elevado para a ressecção, se os outros parâmetros não forem os ideais.

Alguns cirurgiões torácicos recomendam a subida de escadas como uma medida adequada da avaliação cardiopulmonar pré-operatória.[8] Se o paciente pode caminhar um lance de escadas, uma ressecção em cunha deve ser apropriada. Se o paciente pode subir dois lances de escada, uma lobectomia é apropriada; e se pode subir três lances de escada uma pneumectomia pode ser tolerada. O cirurgião avalia subjetivamente a falta de ar. Esta avaliação subjetiva é difícil de quantificar. Em pacientes que se submetem a uma avaliação para a operação de redução volumétrica do pulmão ou para o transplante pulmonar, um teste de caminhada durante 6 minutos é usado para medir a reserva cardíaca e pulmonar. Solicita-se aos pacientes que caminhem o mais distante e rápido que possam durante este período. As distâncias de mais de 300 m sugerem uma evolução não complicada. Embora consagrado pelo tempo, na era atual, o uso das técnicas mais padronizadas descritas nas seções a seguir seria recomendado para a segurança do paciente e também do cirurgião.

INCISÕES TORÁCICAS

A escolha da incisão depende da intervenção cirúrgica a ser realizada, da condição fisiológica do paciente e dos benefícios antecipados e limitações da abordagem planejada.

A toracotomia póstero-lateral, a incisão torácica mais frequente, pode ser usada para as operações sobre um hemitórax, para a ressecção pulmonar, para a operação ou ressecção esofágica ou para as ressecções de porções da parede torácica. O paciente é colocado em uma posição de decúbito lateral, com o lado a ser operado para cima. Faz-se uma incisão oblíqua partindo de um espaço entre os processos espinhosos e a borda medial da escápula, inferiormente, até quase uma largura digital abaixo e à frente da ponta da escápula. O músculo grande dorsal pode ser seccionado; no entanto, muitos cirurgiões preferem poupar este músculo e mobilizam as suas bordas lateral e inferior para facilitar uma exposição adicional. O músculo serrátil anterior em geral não é seccionado, mas é apenas mobilizado ao longo da sua borda lateral. O tórax é penetrado através do quinto espaço intercostal (o espaço logo acima da sexta costela) pela secção dos músculos intercostais. A porção posterior da sexta costela frequentemente é seccionada para facilitar a exposição e para minimizar o risco de fraturar a costela. Utiliza-se um cateter peridural torácico para minimizar a dor pós-operatória.

A toracotomia axilar pode ser criada de duas maneiras. Executa-se uma pequena incisão transversal 3 a 4 cm por baixo da linha pilosa axilar (limitada posteriormente pelo músculo grande dorsal e anteriormente pelo músculo peitoral maior). Outra técnica cria uma incisão vertical, iniciando na parte inferior da gordura axilar, imediatamente posterior ao músculo peitoral, estendendo-se por 8 a 10 cm. Ambas as incisões fornecem acesso para o hilo posicionado anteriormente, mas através do quarto espaço intercostal, ao invés do quinto, levando em consideração a inclinação ântero-inferior das costelas. O músculo serrátil anterior é mobilizado, desinserindo-o das costelas e assim o espaço subescapular pode ser penetrado. Embora não melhore a dor, observa-se um aumento na função de rotação do ombro no período pós-operatório imediato. Pode-se realizar uma incisão posterior similar, poupando o músculo, para acesso através do quinto espaço intercostal, fazendo-se uma incisão póstero-lateral muito pequena sobre o triângulo respiratório, e mobilizando o músculo grande dorsal posteriormente e o serrátil anterior anteriormente.

A toracotomia anterior ou ântero-lateral é criada por uma incisão curvilínea por baixo da borda inferior do músculo peitoral maior na dobra inframamária. A incisão estende-se de 2 a 3 cm medialmente ao esterno e, então, estende-se superiormente na direção da linha axilar anterior. Então, penetra-se o tórax através do quarto ou do quinto espaço intercostal, dependendo da operação a ser realizada. O músculo peitoral maior pode ser mobilizado para auxiliar a obtenção do interespaço selecionado. Esta abordagem é indicada para as biopsias pulmonares a céu aberto, nas quais todos os lobos do pulmão podem ser alcançados com acesso muito simples para o lobo médio direito, ou o segmento lingular do lobo superior esquerdo. Entretanto, o ápice dos lobos superiores pode ser de difícil acesso. Técnicas suplementares, empregando equipamentos de assistência com vídeo, podem ser consideradas em associação, ou como alternativa às técnicas abertas.

Realiza-se a esternotomia mediana empregando uma incisão vertical partindo da chanfradura esternal até o xifoide. Uma serra esternal então é usada para seccionar o esterno na linha média. Com uma retração suave, o esterno pode ser afastado cerca de 8 a 10 cm para permitir o acesso ao hemitórax direito e esquerdo. A pleura é aberta no seu aspecto ântero-medial, tomando cuidado para evitar os nervos frênicos. Esta abordagem é empregada para operações sobre o mediastino anterior, para as metástases pulmonares bilaterais ou quando ambos os pulmões precisam ser explorados ou inspecionados. O esterno é fechado com fios de aço inoxidável.

A esternotomia transversa, ou a incisão em "concha", é realizada como uma alternativa à esternotomia mediana. Esta incisão é maior e combina duas incisões de toracotomia anterior com a secção transversa do esterno no quarto espaço intercostal. Ambas as artérias mamárias internas precisam ser ligadas. Os músculos peitorais maiores de ambos os lados em geral precisam ser mobilizados para se acessar o interespaço apropriado (quarto). Esta abordagem é ideal para acessar tanto o hilo direito quanto o esquerdo, assim como proporciona uma exposição adicional para os grandes tumores mediastinais, dissecções hilares bilaterais, operação de transplante pulmonar ou metástases nas regiões posteriores de ambos os pulmões. Entretanto, é preciso ter bastante cautela ao utilizar esta incisão nos indivíduos com função pulmonar comprometida, pois frequentemente ela é mais dolorosa do que uma esternotomia.

A operação toracoscópica assistida por vídeo (VATS) ou outras técnicas minimamente invasivas foram desenvolvidas para o tratamento de algumas condições pulmonares benignas, como o pneumotórax, para a realização de biopsias pulmonares a céu aberto e para facilitar o diagnóstico e o estadiamento das doenças torácicas malignas. A VATS para o tratamento das doenças malignas torácicas continua sendo a mais usada. Apesar de o emprego de técnicas minimamente invasivas reduzir o trauma cirúrgico pelas incisões, o cirurgião precisa assegurar-se de que os fundamentos da cirurgia não são comprometidos por uma abordagem assim tão limitada, sobretudo para os pacientes com neoplasias

torácicas diagnosticadas ou suspeitadas. A VATS é realizada com o paciente sob anestesia geral com um tubo endotraqueal de duplo lúmen, em geral com o paciente em uma posição de decúbito lateral. Executa-se uma incisão de 1 cm sobre a parte central do tórax, os músculos são delicadamente afastados, um trocarte é inserido no tórax. O toracoscópio é então introduzido. Uma ou mais incisões adicionais são executadas para facilitar a manipulação do pulmão ou de outras estruturas torácicas. A vantagem desta abordagem é o trauma cirúrgico limitado que ocorre, em comparação com a toracotomia convencional, e seu efeito salutar concomitante sobre a respiração, sobre o tempo de permanência hospitalar e retorno à atividade funcional. Agora é mais evidente que os tumores em estádio mais precoce (T1 N0 M0) são seguramente passíveis de tratamento por essa abordagem em mãos experientes.[9,10] Entretanto, os aspectos da dissecção nodal completa e o aumento teórico do risco para a recorrência local em casos de tumores mais avançados após a ressecção do câncer de pulmão por estes métodos ainda precisam ser resolvidos definitivamente.

RISCO PERIOPERATÓRIO

Certas comorbidades estão associadas a um risco pulmonar aumentado, incluindo-se tabagismo, péssimo estado geral, idade mais avançada, função pulmonar limitada ou doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), asma e obesidade. A otimização dos cuidados médicos para estes problemas deve ser coordenada com a ressecção pulmonar planejada.[1]

O preparo pré-operatório começa na primeira visita. Se o paciente for fumante, deverá parar de fumar imediatamente. Vários estudos têm corroborado a importância da cessação do hábito de fumar na prevenção de complicações pulmonares pós-operatórias graves e, de maneira ideal, os pacientes devem ficar sem fumar por um mínimo de 2 semanas e preferivelmente por 4 a 8 semanas antes da operação.[11,12] Os programas de cessação do tabagismo podem ser úteis para esses pacientes e todos os pacientes precisam receber a indicação de assistência farmacológica, que pode ser com o cloridrato de bupropiona e com alguma forma de suplementação de nicotina, pois essa combinação vem demonstrando uma eficácia crescente nos esforços de cessação do tabagismo, em comparação com o uso apenas de aconselhamento.[13,14]

Os pacientes com DPOC ou asma devem ser otimizados clinicamente com broncodilatadores para a sua função pulmonar antes da intervenção cirúrgica. A pneumonia obstrutiva em geral melhora com o tratamento antibiótico durante 7 a 10 dias, mas pode ser mais refratária, se houver uma obstrução total ou a formação precoce de abscesso. Ocasionalmente, os pacientes precisam de antibióticos intravenosos (IV) para melhorar a infecção antes da ressecção pulmonar. Para alguns pacientes, pode ser necessário usar corticosteroides, mas estes devem ser usados com cautela nos indivíduos com propensão para pneumonectomia, levando em consideração a cicatrização do coto brônquico e o potencial para a formação de fístula broncopleural. Os pacientes são orientados a utilizar a espirometria de incentivo antes da operação. O dispositivo é fornecido ao paciente para a prática em casa antes da operação e ele é trazido ao hospital para a expansão pulmonar pós-operatória. Os pacientes também são ensinados quanto aos argumentos que indicam a sua operação e o que esperar durante a convalescença. Antes da operação e durante o período perioperatório, a profilaxia contra a trombose venosa profunda é realizada com heparina subcutânea ou com meias de compressão alternada. Além disso, os antibióticos perioperatórios são usados para minimizar as complicações provenientes de infecções.

A morbidade pós-operatória também pode ser minimizada mediante controle adequado da dor com analgésicos intravenosos, geralmente a analgesia controlada pelo paciente (ACP) ou pelo uso de um cateter epidural torácico. Alguns cirurgiões usaram com sucesso bloqueios do nervo intercostal após a toracotomia para alívio pós-operatório da dor. Todos os pacientes realizam exercícios pulmonares para expandir os pulmões, após uma ressecção pulmonar. A espirometria de incentivo ajuda a expandir o pulmão e reduz a incidência de morbidades pulmonares. A pressão positiva nas vias aéreas no pós-operatório pode ser usada de modo eficaz em alguns pacientes. A pressão positiva nas vias aéreas nasais em dois níveis pode atrasar ou eliminar a necessidade de entubação ou reentubação após a ressecção pulmonar. A mobilização é fundamental para evitar a maioria das complicações perioperatórias. De rotina, após a ressecção pulmonar, os pacientes não são encaminhados para a unidade de terapia intensiva, a menos que existam comorbidades, pois estas impedirão os esforços de retirar o paciente da cama e de deambulação. Com o controle adequado da dor, a maioria dos pacientes é capaz de caminhar com assistência já nas primeiras 24 horas após a intervenção cirúrgica.

LESÕES CONGÊNITAS DE PULMÕES, TRAQUEIA E BRÔNQUIOS

Podem ocorrer várias anormalidades pulmonares congênitas. A agenesia bilateral dos pulmões é fatal. A agenesia unilateral pode ocorrer mais frequentemente à esquerda (aproximadamente 70%) do que à direita (aproximadamente 30%), com uma relação homens/mulheres de mais de 2:1. Metade dos casos são isolados e compatíveis com a vida; no entanto, a outra metade está associada a outras anormalidades. A radiografia de tórax pode demonstrar uma pequena área transparente no lado envolvido com um desvio do mediastino. A agenesia lobar isolada é rara.

Pode ocorrer hipoplasia dos pulmões como resultado de uma interferência no desenvolvimento do sistema alveolar, durante os 2 últimos meses de gestação. Este problema é visto em conjunção com lesões que competem com o pulmão por espaço na cavidade pleural. Quando isto ocorre, o número de ramos das vias aéreas decresce da mesma forma que acontece com o revestimento das vias aéreas com células cuboides. A hérnia de Bochdalek é a causa mais frequente da hipoplasia. Está sendo investigada a possibilidade de reversão deste quadro *in utero*.

As condições associadas à hipoplasia dos pulmões incluem o oligoidrâmnio, a síndrome da barriga-em-ameixa (deficiência na musculatura abdominal, anormalidades genitourinárias), a síndrome da cimitarra (veia pulmonar anormal drenando para a veia cava inferior, demonstrada como um crescente ao longo da borda cardíaca direita na angiografia cardíaca) e a dextrocardia. A hipoplasia pulmonar isolada é rara.

A doença da membrana hialina (ou síndrome de angústia respiratória do bebê) é frequente em bebês prematuros (24-28 semanas de gestação) e em bebês de mães diabéticas. Nesta gestação, o bebê tem um sistema de surfactante imaturo. A doença da membrana hialina se desenvolve nos alvéolos, causando congestão e um pulmão macroscopicamente de aparência purpúrea escura. Não raro se segue a angústia respiratória, precisando de altas concentrações de oxigênio. As radiografias de tórax demonstram um aspecto de vidro foscofosco proveniente do edema intersticial. Conforme as necessidades de oxigênio e de pressão pelo respirador aumentam para contrabalançar este edema intersticial, frequentemente ocorre pneumotórax. Destes bebês, 10% a 30% não sobrevivem.

As lesões císticas congênitas ocorrem secundariamente à separação dos remanescentes pulmonares das ramificações brônquicas. A doença cística difusa é uma anomalia rara, com predominância masculina (2:1). Esta doença, em geral, pode envolver um lobo ou a porção de um lobo. Ocasionalmente, a condição pode ser mais generalizada e consiste em inúmeras cavidades císticas pequenas revestidas por um epitélio ciliado e contendo muco claro. A distribuição dentro de cada um dos lobos é relativamente semelhante. Clinicamente, cerca de um terço dos pacientes é assintomático; um terço tem tosse e um terço tem infecção ou, raramente, hemoptise. O tratamento pode ser feito com antibióticos ou, para casos localizados mais graves, com ressecção.

O diagnóstico diferencial da doença cística no pulmão pode ser um desafio. Devem ser consideradas várias categorias. A fibrose cística é uma doença autossômica recessiva que é encontrada em americanos brancos. Aproximadamente 20% dos pacientes com fibrose cística sobrevivem até 30 anos de idade. A insuficiência pulmonar é a causa mais frequente de morte na maioria dos pacientes. Um muco excessivamente espesso acarreta rolhas, infecções recorrentes, bronquite e bronquiectasias. Também se encontra um pneumotórax secundário ao aprisionamento aéreo. A fibrose e as alterações císticas são identificadas nos exames histopatológicos.

O cisto de tensão pode ser uma complicação da doença cística. Um aumento rápido no tamanho do cisto pode acarretar distúrbios de ventilação, assim como desvio no mediastino. A ressecção, geralmente a lobectomia, corrige este problema.

As pneumatoceles podem se desenvolver como resultado de uma infecção pelo *Staphylococcus aureus* em crianças, ser bastante grandes e causar complicações mecânicas. Estes problemas podem ser completamente corrigidos à medida que a pneumonia se resolve.

As malformações adenomatoides císticas congênitas estão intimamente relacionadas com um hamartoma sem cartilagem. Os bronquíolos terminais proliferam, levando à malformação "adenomatoide". O pulmão apresenta o aspecto de um queijo suíço e à palpação parece como uma grande massa borrachosa. Com o aprisionamento de ar e a hiperdistensão pode ocorrer angústia respiratória, que é facilmente aliviada pela lobectomia.

O enfisema lobar muitas vezes ocorre como um processo congênito ou infantil. Ele raramente se dá após os 6 meses de idade. Metade dos pacientes não apresenta causas óbvias. Um quarto dos pacientes tem uma displasia da cartilagem brônquica e supõe-se que 25% sejam secundários a uma diversidade de causas, como a atresia brônquica, as valvas mucosas, a broncoestenose, os linfonodos aumentados e os vasos anormais. A bronquiolite é a causa mais comum. O início da angústia respiratória rapidamente progressiva em geral ocorre de 4 a 5 dias a várias semanas após o nascimento. O tratamento é a lobectomia.

O sequestro pulmonar ocorre mais nos lobos inferiores (esquerdo > direito) e dentro de uma área de tecido pulmonar embrionário que recebe o seu suprimento sanguíneo de uma artéria sistêmica anômala. Essa é condição secundária a um broto pulmonar acessório caudal ao pulmão normal, mas com falta de absorção dos vasos esplâncnicos circunjacentes primitivos. Durante o desenvolvimento pulmonar, o sequestro interlobar (75%) ocorre precocemente. Depois, após a pleura formar-se, ocorre um sequestro extralobar (25%). O suprimento sanguíneo provém da artéria sistêmica para a veia pulmonar (intralobar) ou para as veias sistêmicas (extralobar). Noventa e cinco por cento do suprimento sanguíneo sistêmico para o sequestro pulmonar provém da aorta torácica.

A síndrome de Kartagener, uma condição autossômica recessiva, consiste em sinusite, bronquiectasia e *situs inversus*. Os cílios discinéticos são a marca registrada desta síndrome, e afeta tanto o esperma quanto o epitélio respiratório. Em virtude destes cílios discinéticos, ocorre bronquiectasia em 20% a 25% dos pacientes; no entanto, com uma boa supervisão médica, estes pacientes podem viver por um longo tempo.

Anomalias Congênitas da Traqueia e dos Brônquios

A atresia esofágica com fístula traqueoesofágica é a anomalia mais frequente da traqueia nos bebês. Este tópico é discutido no capítulo de cirurgia pediátrica.

A atresia brônquica é a segunda lesão pulmonar mais frequente após a fístula traqueoesofágica. O tecido pulmonar distal à atresia expande-se e torna-se enfisematoso como resultado da entrada de ar através dos poros de Kohn. Sem nenhuma saída para o ar ou para o muco devido a este coto brônquico cego, pode ocorrer o enfisema pelo aprisionamento do ar ou o desenvolvimento de uma mucocele. As radiografias de tórax podem demonstrar uma hiperinflação de um lobo ou de um segmento. A densidade oval pode ser identificada entre o pulmão hiperinflado e o hilo. O lobo superior esquerdo é o mais frequentemente envolvido de todos os lobos pulmonares. O diagnóstico pode ser confirmado pela broncografia ou pela tomografia computadorizada (TC). O cirurgião precisa afastar a possibilidade de um tampão mucoso, um adenoma, uma compressão vascular ou um sequestro.

A agenesia traqueal é um fenômeno raro e fatal. A traqueia está ausente da laringe até a carina e os brônquios se comunicam com o esôfago.

A estenose traqueal também é rara e consiste em hipoplasia generalizada, uma traqueia semelhante a um funil e malformações brônquicas e segmentares. O brônquio do lobo superior direito pode provir diretamente da traqueia e estar associado a uma artéria pulmonar esquerda aberrante (tipoia da artéria pulmonar). Os anéis vasculares completamente circulares são comuns. O reparo é feito pela incisão da traqueia verticalmente e pelo alargamento do lúmen traqueal.

A traqueomalácia pode ser identificada pela broncoscopia. O cirurgião notará uma acentuada variação do lúmen traqueal com a inspiração e a expiração. Os anéis traqueais são ineficazes em manter o lúmen da traqueia, e, com a pressão intratorácica negativa, a traqueia colaba-se. Com a pressão positiva exercida pela exalação, a traqueia expande-se. Segue-se uma dificuldade respiratória proveniente da traqueia que se colaba intermitentemente. É necessária a colocação de uma prótese em adultos ou um reparo cirúrgico primário. Esta condição pode ter uma predisposição congênita, mas é mais frequentemente observada em adultos com DPOC.

Malformações Broncopulmonares Congênitas

Várias malformações broncopulmonares congênitas incluem o sequestro pulmonar, os cistos broncogênicos, o enfisema lobar congênito e a malformação adenomatoide cística congênita. A lobectomia comumente é necessária e esta é uma das poucas indicações absolutas atuais para a intervenção cirúrgica fetal, quando as malformações são de grande volume. Qualquer lesão cística torácica que esteja aumentando de tamanho em radiografias seriadas deve ser considerada para ressecção. As lesões císticas assintomáticas podem eventualmente produzir compressão do parênquima pulmonar, infecção ou degeneração maligna.[15]

Um cisto broncogênico provém de um divertículo traqueal ou brônquico.[16] Este divertículo torna-se completamente separado da traqueia e, não raro, é encontrado como uma massa assintomática nas radiografias de tórax de rotina. A TC do tórax

demonstra esta anormalidade como uma massa do tipo homogêneo, bem circunscrita e adjacente à traqueia (Fig. 59-5).

O cisto broncogênico é responsável por 10% das massas mediastinais em crianças e está localizado no mediastino médio. O cisto broncogênico provém de ninhos de células que ficam isoladas do broto pulmonar primitivo. Eles quase sempre são encontrados em íntima associação dos brônquios principais, ou da traqueia, mas geralmente não estão conectados. O cisto pode ser adjacente ou envolver o esôfago, ou ele pode estar localizado dentro do parênquima pulmonar. Tipicamente, tem de 2 a 10 cm em tamanho, sendo o líquido em geral claro, apesar de poder ser turvo. A parede do cisto tem espessura variável, e é composta de tecido fibroso. Esta parede cística também pode ter uma cartilagem de músculo-elastina na sua composição. O revestimento interno, via de regra, consiste em um epitélio colunar ciliado pseudo-estratificado. Ele também pode ter mucosa escamosa ou gástrica e ter ou não uma comunicação brônquica. Geralmente, não se pode identificar uma comunicação brônquica ou traqueal.

Clinicamente, o cisto broncogênico ocorre mais no mediastino direito e é mais frequente em homens. Quando não há comunicação brônquica, o cisto broncogênico caracteristicamente não apresenta sintomas, apesar de poder existir compressão traqueal, dor e infecção secundária. A radiografia do tórax pode identificar uma densidade circular ou ovoide em proximidade com uma grande via aérea ou pode ser notada simplesmente como uma massa mediastínica. Quando há uma comunicação brônquica, o cisto broncogênico quase sempre é

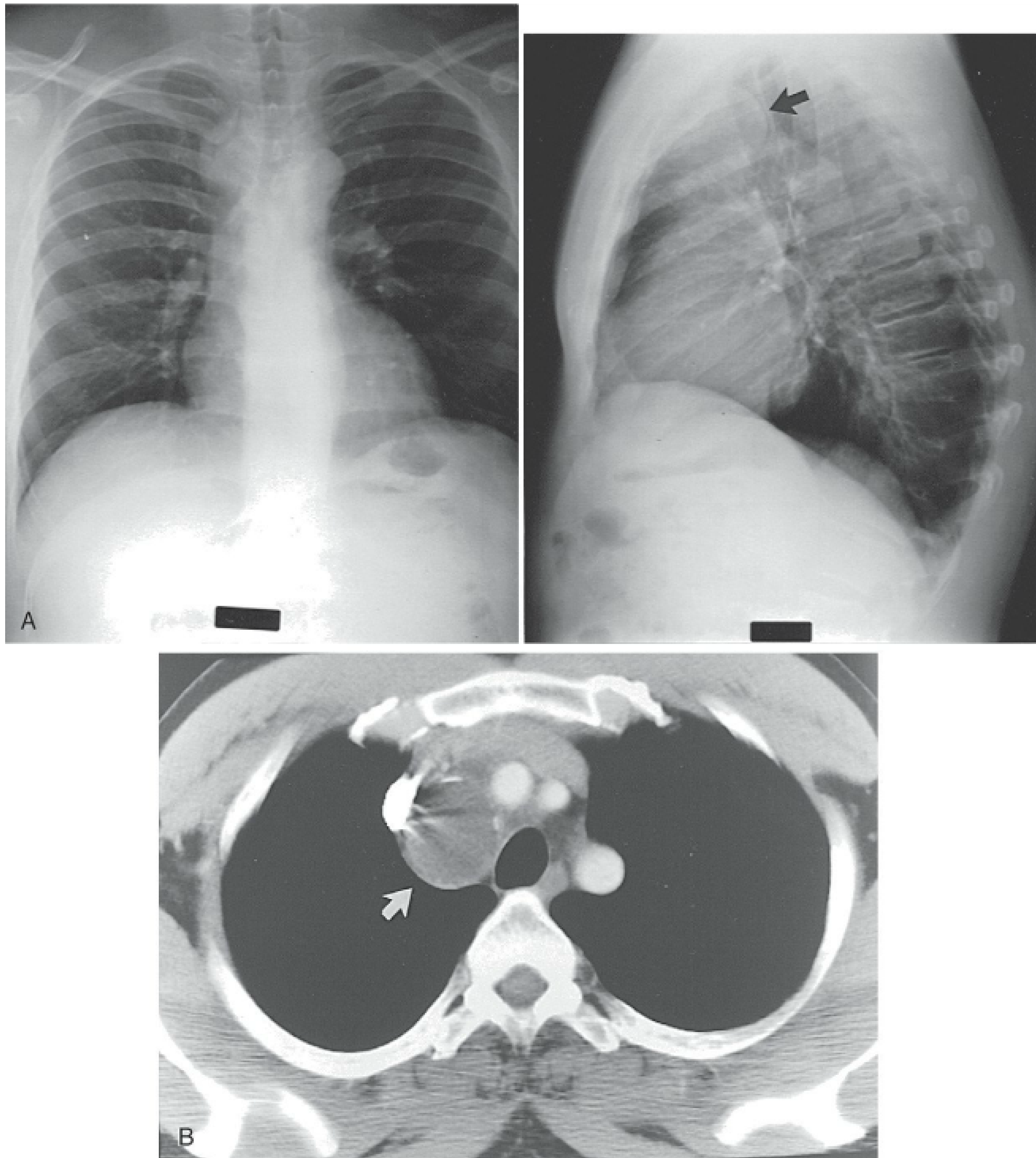


Figura 59-5 Duas radiografias de tórax (A) e uma TC do tórax (B) de um paciente com um cisto broncogênico (*seta*).

sintomático. Pode ocorrer tosse, febre, produção de catarro ou hemoptise. As radiografias do tórax podem demonstrar um nível hidroaéreo numa estrutura cística dentro do mediastino. O diagnóstico diferencial pode incluir linfoma, teratoma, hamartoma, granuloma e aneurisma aórtico sacular (apesar de estes com frequência apresentarem calcificações).

O tratamento consiste na excisão, mesmo se o paciente estiver assintomático, para confirmar o diagnóstico. É necessário cuidado para proteger o nervo frênico, a veia cava superior e o esôfago durante a dissecção, pois um certo grau de fibrose pode estar presente devido à inflamação crônica. Tipicamente, o cisto broncogênico é simplesmente enucleado do mediastino. Se ele estiver ligado a um brônquio por uma haste, esta haste precisa ser ligada. A comunicação real com a árvore traqueobrônquica é rara, mas tem sido observada. Se um nível hidroaéreo variável for observado, é preciso suspeitar que haja uma comunicação, que deve ser avaliada por broncoscopia, para um melhor planejamento da abordagem operatória, principalmente na posição subcarinal.

Distúrbios Vasculares Congênitos

Podem ocorrer distúrbios vasculares congênitos dos pulmões. Na síndrome de Swyer-James e Macleod ocorre um pulmão hiperluscente idiopático. Este problema desenvolve-se de infecções pulmonares crônicas, como a bronquiectasia. Conforme a consolidação persiste, um fluxo sanguíneo arterial pulmonar reduzido pode causar uma "autopneumectomia" e um pulmão hipertransparente.

A síndrome da cimitarra está associada a um pulmão direito hipoplásico, com drenagem da veia pulmonar para a veia cava inferior. Geralmente, a anomalia é corrigida usando-se um suporte cardiopulmonar extracorpóreo. Um tampão de veia pulmonar para o átrio esquerdo, por meio de uma comunicação interatrial, corrige este problema.

As malformações arteriovenosas pulmonares podem existir como uma ou mais conexões entre as artérias e as veias pulmonares, desviando o sangue do leito capilar pulmonar. Esta conexão resulta em uma derivação direita-esquerda. Aproximadamente um terço destes pacientes tem telangiectasia hemorrágica hereditária (síndrome de Osler-Weber-Rendu). Cerca de 50% delas são pequenas (< 1 cm) e tendem a ser múltiplas. Da mesma forma, 50% são maiores que 1 cm, em geral menores que 5 cm e tendem a ser subpleurais. Essas lesões precisam ser consideradas no diagnóstico diferencial de qualquer paciente com hemoptise cujo caso não seja explicado com base na broncoscopia ou nas imagens de rotina. A ressecção local ou a embolização por cateter dessas lesões podem ser procedimentos curativos.

As características clínicas consistem em pequenas malformações arteriovenosas (desvio < 25% do fluxo sanguíneo pulmonar). Não ocorre uma verdadeira cianose; metade dos pacientes é assintomática, e outra metade pode apresentar dispneia de esforço e cansaço fácil. Malformações venosas arteriais maiores (que podem desviar mais de 25% do fluxo de sangue pulmonar) podem se apresentar com cianose, dispneia e fadiga. O início frequentemente se dá na adolescência ou na idade adulta e lesões múltiplas podem estar associadas a doença cardíaca congênita. Com a derivação grave, podem ocorrer cianose, baqueteamento digital e policitemia (encontrada em 20% dos pacientes). O diagnóstico diferencial inclui a hipertensão pulmonar primária, as comunicações cardíacas direita-esquerda ou a metemoglobinemia. As complicações incluem pneumotórax, hemoptise, trombose ou abscesso cerebrais. O débito cardíaco não está aumentado, pois a resistência da malformação arteriovenosa é equivalente à resistência vascular pulmonar; portanto, não ocorre insuficiência cardíaca congestiva ou aumento da área cardíaca. Há um sopro contínuo presente em cerca de metade dos pacientes com cianose. A radiografia de tórax pode demonstrar uma densidade lobulada, frequentemente nas lesões maiores, mas lesões menores são raramente observadas na radiografia comum. Para seu diagnóstico, a TC contrastada pode ser suficiente, embora a angiografia por ressonância magnética com cortes finos seja atualmente o padrão ouro e alguns pacientes ainda precisem ser submetidos à angiografia por cateter. O cirurgião deverá considerar a ressecção da malformação arteriovenosa se estiverem presentes sintomas, se as lesões estiverem aumentando de tamanho ou se a lesão for grande e estiver suficientemente localizada. Se o paciente tiver telangiectasia hemorrágica hereditária, poder-se-á considerar a ressecção, mesmo se as lesões forem de tamanho pequeno, pois as lesões solitárias crescerão. O cirurgião poderá considerar uma lobectomia ou uma excisão em cunha, se forem notadas aderências à parede torácica ou ao diafragma. O controle vascular antes da excisão é essencial. Recomenda-se observação se as lesões forem pequenas (< 1-1,5 cm), assintomáticas ou com telangiectasia hemorrágica hereditária. A embolização angiográfica pode ser útil para as múltiplas lesões irressecáveis sendo mais comumente realizada ao invés da operação, em casos selecionados, em centros com experiência.[17]

Uma tipoia vascular pulmonar consiste em uma artéria pulmonar esquerda anômala, ou aberrante, que causa obstrução das vias aéreas. As tipoias vasculares pulmonares comumente estão associados a outras anomalias. Nesta variante anatômica em particular, a artéria pulmonar esquerda aberrante provém da artéria pulmonar direita (principal). A artéria pulmonar esquerda aberrante faz um trajeto entre a traqueia e o esôfago para irrigar o pulmão esquerdo. Mais de 90% dos pacientes apresentam sérias dificuldades, que consistem em sibilância e estridor. A esofagoscopia mostrará o vaso anômalo anterior ao esôfago; a broncoscopia ou a broncografia demonstrará o vaso posterior à traqueia. A correção cirúrgica requer a exploração do tórax esquerdo, a secção da artéria e uma sutura do vaso o mais distal possível dentro do mediastino. A reanastomose ao tronco da artéria pulmonar então é realizada.

Os anéis vasculares compõem 7% de todos os problemas cardíacos congênitos. O anel vascular mais comum é o arco aórtico duplo, que ocorre em 60% de todos os casos. O arco direito, ou posterior, é o maior e dá origem às artérias carótida direita e subclávia direita. O anel envolve tanto a traqueia quanto o esôfago. Uma indentação posterior é notada no esôfago após a deglutição do bário. Uma simples secção corrige a anomalia.

Um arco aórtico direito com artéria subclávia esquerda retroesofágica e um ligamento arterial esquerdo ocorre em 25% a 30% dos pacientes com anéis vasculares. As lesões intracardíacas ocorrem com o duplo arco aórtico. A maioria destes bebês precisa de intervenção cirúrgica nas primeiras semanas ou nos primeiros meses de vida.

A maior parte dos pacientes com anéis vasculares precisa apenas de um histórico cuidadoso e de uma esofagoscopia com bário para o diagnóstico. Caracteristicamente, não é necessária broncoscopia ou esofagoscopia, pois pode ser prejudicial; a aortografia acrescenta pouca informação adicional. O reparo é realizado através do tórax esquerdo. Realiza-se a secção do arco menor, geralmente o esquerdo. O ligamento é seccionado e a traqueia e o esôfago são liberados dos tecidos circunjacentes. Quando ocorre um anel na artéria subclávia direita retroesofágica com o ligamento esquerdo, o paciente pode queixar-se de disfagia. Esta anomalia clínica frequentemente é denominada *disfagia lusória*. O diagnóstico diferencial inclui as doenças neuromotoras e as estenoses do esôfago.

CÂNCER DE PULMÃO

O câncer de pulmão é um problema de saúde pública significativo nos Estados Unidos e no mundo inteiro. Em 2006, estimou-se que ocorreriam 174.470 novos casos de câncer de pulmão e dos brônquios. O câncer de pulmão é a causa mais frequente de morte por câncer, sendo responsável por 14% de todos os diagnósticos de neoplasias e 28% de todas as mortes por câncer. É também a causa mais comum de morte por câncer em mulheres e a segunda causa mais comum de morte por câncer em homens. As mortes atribuídas ao câncer pulmonar em 2006 foram aproximadamente 162.460, excedendo as mortes totais combinadas de pacientes de câncer de mama, próstata e colorretal (Fig. 59-6). O câncer de pulmão continua a ser a principal causa de morte por câncer, tanto em homens quanto em mulheres. Embora existam 70.000 casos a mais de câncer de próstata do que de pulmão em homens, o índice de mortalidade é quase o triplo do câncer de próstata. De maneira similar, para as mulheres, a incidência de câncer de mama é três vezes maior do que a de pulmão, mas existem quase duas vezes mais óbitos por câncer de pulmão do que por câncer de mama nessa coorte.[18]

Para homens, a taxa de mortalidade para o câncer pulmonar declinou significativamente (diminuindo 1,9% por ano) no período de 1991 a 2003. No entanto, desde 1987, mais mulheres morreram de câncer pulmonar do que de câncer de mama, que por quase 50 anos foi a principal causa de morte em mulheres. A redução na incidência de câncer pulmonar e a taxa de mortalidade provavelmente refletem a redução no tabagismo ao longo dos 30 anos precedentes. No entanto, o abandono do tabagismo em mulheres ficou um pouco mais atrasado em relação ao abandono do tabagismo em homens, e a incidência de câncer pulmonar em mulheres continua a elevar-se com um

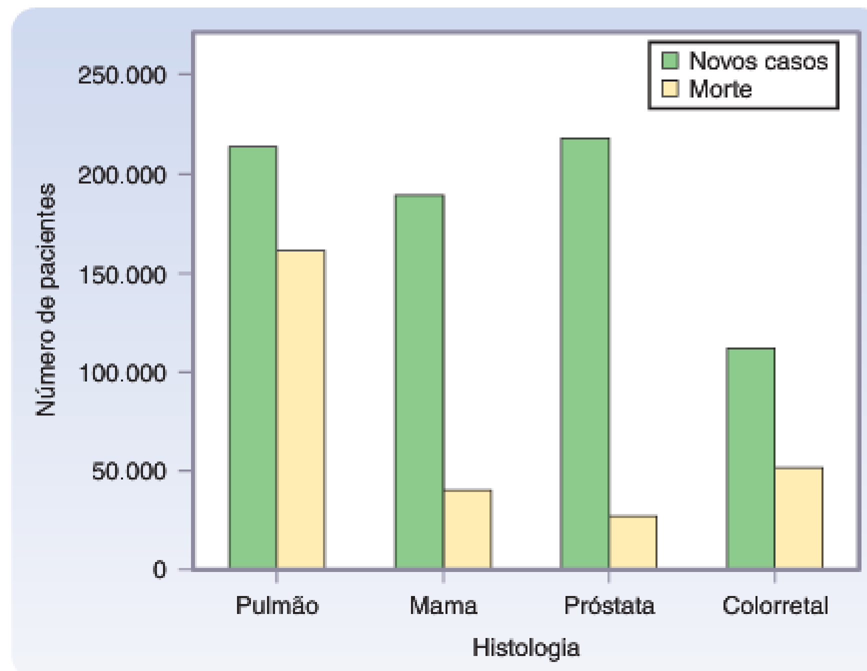


Figura 59-6 **Estatísticas de câncer. Estados Unidos, 2007. Novos casos de câncer e mortes por câncer para os quatro principais tipos de câncer nos Estados Unidos.** (Reproduzido de: http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2007PWSecured.pdf. Reimpresso sob a permissão da American Cancer Society, Inc.)

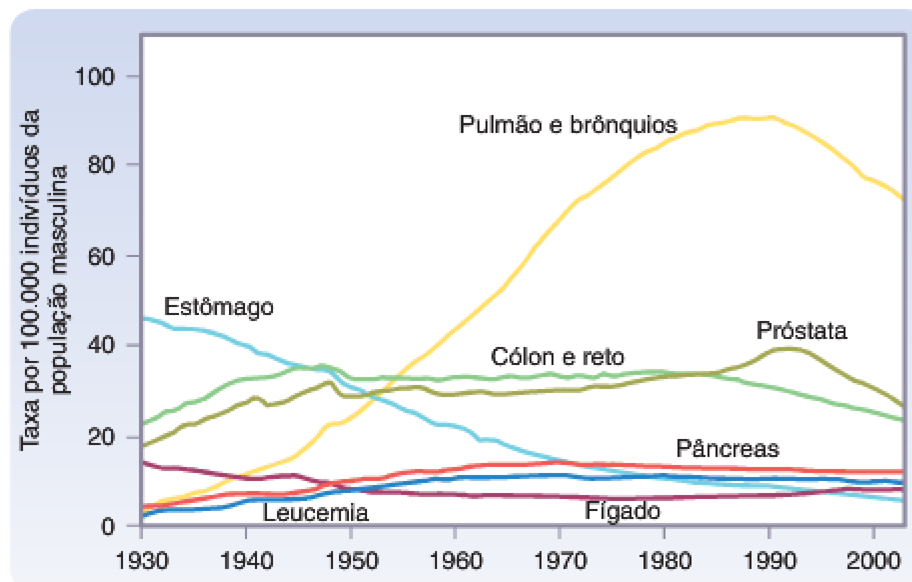


Figura 59-7 **Taxas de mortalidade por câncer ajustadas por idade para homens, por local, nos Estados Unidos (1930-2003), por 100.000, ajustadas pela idade e para a população-padrão em 2000 nos Estados Unidos.** (Reproduzido de: http://www.cancer.org/downloads/STT/Cancer_Statistics_Combined_2007.pppt≠6. Reimpresso com permissão do American Cancer Society, Inc.)

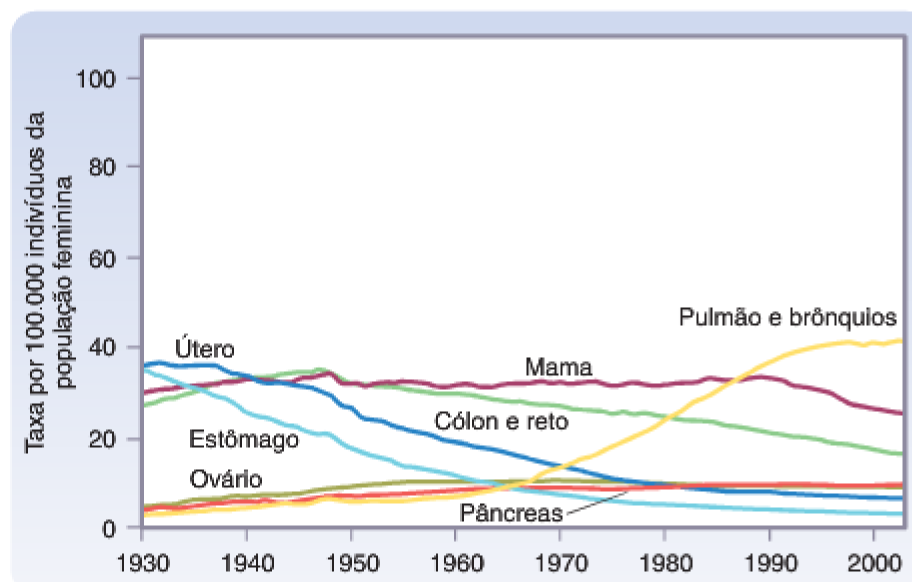


Figura 59-8 **Taxas de mortalidade por câncer ajustadas por idade para as mulheres, por local, nos Estados Unidos (1930-2003) por 100.000, ajustadas pela idade para a população-padrão de 2000 dos Estados Unidos.** (Reproduzido de: http://www.cancer.org/downloads/STT/Cancer_Statistics_Combined_2007.ppt≠6. Reimpresso com permissão do American Cancer Society, Inc.)

aumento na mortalidade neste grupo de 2% entre 1990 e 2003 (Figs. 59-7 e 59-8).

Entre todos os grupos estudados, os homens melanodérmicos tiveram a mais alta incidência e a mais alta taxa de morte por câncer de pulmão e de brônquios. Embora as taxas de sobrevida para câncer de pulmão em estádios mais precoces tenha melhorado nos últimos tempos, a taxa de sobrevida em 5 anos para todas as localizações, em todos os estádios, é de somente 15%. Para a doença localizada, uma sobrevida de 5 anos pode chegar a 50% (estádios I e II); para uma doença regional, 20%; e para a doença a distância, 2%. Apenas uma pequena percentagem (16%) é descoberta quando com doença localizada.[18]

Apesar de as intervenções locais e sistêmicas poderem melhorar as taxas de sobrevida nestes pacientes, o tratamento preciso depende de estadiamento acurado e histológico antes do tratamento e seguindo-se a uma ressecção. A ressecção anatômica do lobo comprometido do pulmão e a dissecção dos linfonodos mediastinais fornecem excelente material para o estadiamento patológico e um excelente tratamento (controle local) para os pacientes com câncer de pulmão estádios I e II. Nos pacientes em estádio avançado (IIIA), uma abordagem multidisciplinar para o plano de tratamento (com a avaliação e as recomendações pelo cirurgião, o oncologista médico e o radioterapêuta antes do tratamento) asseguram uma recomendação excelente de tratamento de uma maneira planejada e estruturada. Os pacientes em estádios mais precoces (IB, IIA e IIIB) podem eventualmente obter benefícios similares. *No futuro, o conhecimento das alterações moleculares que predispõem ao desenvolvimento do câncer pulmonar pode orientar para a quimioprevenção ou outros tratamentos direcionados a alterações genéticas no próprio câncer.* Muitos protocolos prospectivos foram iniciados por meio dos esforços de oncologistas no mundo inteiro, em uma tentativa para melhor compreender e avaliar diversas combinações de tratamentos multidisciplinares.

Etiologia

O tabagismo é inequivocamente o fator de risco mais importante para o desenvolvimento do câncer pulmonar. O tabagismo é responsável por um risco 22 vezes maior de morte por câncer de pulmão em homens e por 12% de aumento do risco em mulheres. Outros fatores ambientais que podem predispor ao câncer pulmonar incluem as substâncias industriais, como o amianto, o arsênico, o cromo ou o níquel; químicos orgânicos; rádom ou exposição iatrogênica à radiação; poluição do ar e a fumaça do cigarro no ambiente (secundária) em não fumantes.

Se os cânceres causados pelo tabagismo e pela ingestão excessiva de álcool pudessem ser prevenidos, haveria um número significativo de vidas salvas. A American Cancer Society estima que cerca de 175.000 mortes pelo câncer são atribuíveis ao uso de tabaco e um além de 19.000 mortes pelo câncer por ano relacionadas ao uso excessivo de álcool (muitas vezes em combinação com o uso do tabaco). Apenas no ano 2000, foram estimadas 4,8 milhões de mortes em todo o mundo relacionadas ao uso de tabaco.

Patologia

Em geral, há uma ligeira preponderância de câncer de pulmão desenvolvendo-se no pulmão direito, pois o pulmão direito tem cerca de 55% do parênquima pulmonar, e existe uma via anatômica mais favorável para os carcinógenos trafegarem pelo tronco principal direito de um brônquio que tenha uma angulação aguda em direção inferior. Assim, também o câncer pulmonar ocorre mais nos lobos superiores do que nos inferiores. O suprimento sanguíneo para estes tumores, que provêm do epitélio brônquico, vem das artérias brônquicas. Uma pequena percentagem dos pacientes pode ter um segundo foco de metástases de câncer pulmonar que aumenta o estádio do paciente (ver Estadiamento do Câncer de Pulmão). Ocorre uma progressão de alterações histológicas no pulmão secundárias ao tabagismo:

1. Proliferação das células basais.
2. Desenvolvimento de núcleos atípicos com nucléolos proeminentes.
3. Estratificação.
4. Desenvolvimento de metaplasia escamosa.
5. Carcinoma *in situ*.
6. Carcinoma invasivo.

O adenocarcinoma (ADC) do pulmão é o tipo histológico mais frequente, sendo responsável por aproximadamente 45% de todos os cânceres pulmonares. O ADC do pulmão deriva das células produtoras de muco do epitélio brônquico. Carac-

terísticas microscópicas consistem em células cuboides a colunares com um citoplasma róseo ou vacuolizado adequado a abundante e algumas evidências de formação de glândulas. A maioria destes tumores (75%) está localizada perifericamente. O ADC do pulmão tende a metastatizar mais precocemente do que o carcinoma de células escamosas (CCE) do pulmão e mais frequentemente para o sistema neervoso central (SNC). Pode ser difícil de distinguir entre um adenocarcinoma pulmonar primário e uma metástase solitária de adenocarcinomas extratorácicos primários. Quando em dúvida, é possível tratar como um câncer pulmonar, com lobectomia e dissecção dos linfonodos mediastinais.

O carcinoma broncoalveolar (BAC) do pulmão é uma subcategoria do ADC, porém é uma doença mais indolente. Ele tem o melhor dos prognósticos de qualquer um dos tipos de câncer pulmonar, pois é altamente diferenciado e se dissemina ao longo das paredes alveolares. O BAC pode se apresentar como um nódulo solitário, múltiplos nódulos ou infiltrados parenquimatosos difusos. Sua ressecção pode ser necessária para a confirmação do diagnóstico. Um foco solitário de um carcinoma broncoalveolar deve ser tratado de maneira similar à do ADC. A doença multifocal não é passível de ressecção cirúrgica, e BAC é caracteristicamente resistente à quimioterapia convencional.

O CCE do pulmão ocorre em quase 30% dos pacientes com câncer pulmonar. Cerca de dois terços destes tumores estão localizados centralmente e tendem a se expandir contra os brônquios, causando compressão extrínseca. Estes tumores apresentam uma tendência a sofrer necrose central e cavitação. O CCE tende a dar metástases mais tardiamente do que o ADC. No microscópio, o CCE exibe queratinização, estratificação e formação de pontes intercelulares. O CCE pode ser mais prontamente detectado pela citologia do escarro do que o ADC.

Pode ser feito um diagnóstico de carcinoma indiferenciado de grandes células em cerca de 10% de todos os cânceres pulmonares. Características citológicas específicas de CCE ou de ADC estão ausentes. Estes tumores tendem a ocorrer perifericamente e podem dar metástases em um período relativamente precoce. No microscópio, estes tumores mostram células anaplásicas, pleomórficas, com núcleos vesiculares ou hipercromáticos e citoplasma abundante. A histopatologia neuroendócrina no ADC também pode estar relacionada a um prognóstico pior e é de certo modo mais comum na variante de células grandes.

O câncer de pequenas células pulmonares representa quase 20% de todos os cânceres pulmonares; cerca de 80% estão localizados centralmente. A doença caracteriza-se por uma tendência muito agressiva a se metastatizar. Dissemina-se muito precocemente para os linfonodos mediastinais e sítios a distância, especialmente medula óssea e cérebro. O câncer pulmonar de pequenas células parece ser proveniente de células derivadas da crista neural embrionária. No microscópio, eles aparecem como lençóis ou agrupamentos de células com núcleos escuros e muito pouco citoplasma. Esta aparência *oatlike* (semelhante a aveia) na microscopia forneceu o termo de *carcinoma oat cell* para esta doença. Os grânulos neurossecretórios são evidentes na microscopia eletrônica. Este tumor é classificado como estando em *estádio limitado* (doença restrita ao hemitórax ipsilateral, no interior de uma porta de irradiação única) ou em *estádio extenso* (doença metastática evidente).

A maioria destes tumores em geral não são tratados por operação devido à extensão da doença na apresentação e à sua tendência agressiva a se metastatizar; a quimioterapia e a radioterapia são preferíveis, e a irradiação craniana profilática deve ser discutida com o oncologista, se o paciente com doença em estádio limitado ou extensivo responder bem à terapia de primeira linha. Respostas completas podem ocorrer em cerca de 30% dos pacientes; no entanto, a taxa de sobrevida em 5 anos é de apenas 5%. Pacientes relativamente raros, com doença em estádio muito limitado (clinicamente com câncer de pulmão de células não pequenas mimetizando o estádio I), precisam ser considerados como tendo indicação para a ressecção cirúrgica, seguidos por uma terapia mais estabelecida sistêmica para as células pequenas. Mesmo em pacientes com tumores T1 N0 ou T2 N0 estadiados clinicamente, a mediastinoscopia precede a ressecção, e uma mediastinoscopia positiva poderia tornar o paciente inadequado para a intervenção cirúrgica.[19]

Metástases do Câncer de Pulmão

O câncer pulmonar com metástases é caracterizado como estádio IV (T qualquer, N qualquer, M1). Os cânceres pulmonares mais comumente se metastatizam para os linfonodos pulmonares e mediastinais (disseminação linfática). O carcinoma de pequenas células é o tumor mais associado a metástases linfonodais. Em geral, o padrão de disseminação se dá primeiramente para os linfonodos hilares ipsilaterais e, então, para os linfonodos mediastinais (geralmente ipsilaterais). Os tumores do lobo inferior esquerdo que se metastatizam para os linfonodos mediastinais com frequência comprometem o mediastino contralateral em cerca de 25% dos pacientes.

A disseminação hematogênica do câncer de pulmão é indiscriminada, e praticamente todas as áreas do organismo estão sob risco. Existe uma predileção especial do câncer de pulmão de células não pequenas para disseminar para as glândulas supra-renais, pulmão, ossos e cérebro. O ADC mais frequentemente emite metástases para o sistema nervoso central (SNC), mas o CCE também pode dar essas metástases. As metástases ósseas em geral são osteolíticas. O câncer de pulmão é a segunda causa mais comum de metástases ósseas, após o câncer de mama. As metástases raras vezes ocorrem distalmente ao cotovelo ou ao joelho.

É importante lembrar que a biologia das metástases linfáticas e hematogênicas é diferente, e que uma falta de envolvimento linfonodal, mediastinal ou hilar de modo algum impede a capacidade de um tumor de células não pequenas apresentar metástases sistêmicas. Os pacientes com essas *skip* metástases (*i.e.*, salteadas) não são raros.

Detecção do Câncer de Pulmão

Os pacientes com câncer pulmonar, em geral, são primeiramente vistos com sintomas e em estádio avançado (estádios III e IV). Em virtude de o parênquima pulmonar não conter terminações nervosas, muitos cânceres pulmonares crescem até atingir grandes tamanhos antes de causar sintomas locais de hemoptise, uma modificação na produção do escarro, dispneia, obstrução ou dor. Com tempos de duplicação típicos, um tumor de 3 cm poderia estar presente por bem mais de um ano. A obstrução de um brônquio-fonte ou de um brônquio lobar pode prejudicar a passagem do muco e causar pneumonia obstrutiva, ou uma lesão que irritará um brônquio ou a superfície pleural pode levar à tosse. Frequentemente, os pacientes são vistos pelos seus clínicos com evidências clínicas de pneumonia de início há vários dias. A pneumonia pode ser tratada intermitentemente com antibióticos por um período de várias semanas. Se a pneumonia clínica não entrar em resolução, obtém-se uma radiografia de tórax, o que com frequência identifica o câncer pulmonar. Os estádios mais precoces do câncer pulmonar, ocasionalmente, são observados em uma radiografia de tórax de rastreamento, obtida quando o paciente consulta um médico para um exame físico rotineiro ou outros problemas não relacionados ao tórax.

O exame citológico do escarro, a radiografia de tórax, a broncofibroscopia ou a aspiração com agulha fina da massa pode ajudar ainda mais o médico a fazer o diagnóstico e estabelecer um estádio mais preciso do câncer pulmonar do paciente.

O rastreamento dos pacientes sob alto risco de câncer pulmonar pela citologia do escarro ou pela radiografia de tórax não proporciona um exame sensível na presença de um pequeno câncer pulmonar ressecável. No entanto, mais recentemente, a TC de tórax de baixa resolução revela pequenos nódulos indetectáveis na radiografia de tórax de rotina em alguns pacientes. Os pacientes com nódulos benignos e os pacientes identificados como de alta probabilidade para um câncer pulmonar em estádio precoce foram excluídos. Alguns desses nódulos têm o potencial para ser câncer de pulmão. Tal detecção precoce pode melhorar as taxas de sobrevida subsequentes; a melhora na sobrevida nos últimos 20 anos tem sido relacionada principalmente à capacidade de diagnosticar as lesões em estádio mais precoce. Espera-se que a ressecção completa resulte em taxas de sobrevida prolongadas em longo prazo. Um ensaio nacional que avaliou o uso dessa mortalidade terapêutica em pacientes sob riscos mais altos para o desenvolvimento de câncer de pulmão estava sendo realizado no momento da publicação deste texto.

Estadiamento do Câncer de Pulmão

Os pacientes com câncer pulmonar podem ter um tratamento específico com base nas suas características físicas e na sua probabilidade estimada de sobrevida. Estes agrupamentos foram descritos dentro do International System for Staging Lung Cancer. O sistema foi adotado em 1986 e corroborado pelo American Joint Committee on Cancer (AJCC) e o Union Internationale Contre Le Cancer (UICC). Em 1997, o International System for Staging Lung Cancer foi revisado. Este sistema internacional de estadiamento classificou pacientes com câncer pulmonar com base nas características TNM (*T* corresponde às características do tumor primário, *N* aos linfonodos regionais e extratorácicos, e *M* a metástases). Os pacientes com prognósticos de sobrevida similares foram agrupados conjuntamente e as suas características clínicas examinadas.

A doença estádio I é dividida em estádios IA e IB. Os pacientes previamente no estádio IIIA (T3N0) apresentavam características de sobrevida mais semelhantes às dos pacientes estádio IIB. Em 1997, estes pacientes (T3N0) foram movidos do estádio IIIA para o estádio IIB para refletir esta vantagem na sobrevida.

As definições TNM e os grupamentos de estádios dos subgrupos TNM são listados nos Quadros 59-1 e 59-2 e na Tabela 59-1. As descrições das características do T (tumor) e do N (linfonodos) são fornecidas no Quadro 59-1. As definições do agrupamento por estádio são listados no Quadro 59-2 e na Tabela 59-1. Descrições representativas dos estádios IA, IB, IIA, IIB, IIIA e IIIB são mostradas na Figura 59-9. As definições do mapeamento dos linfonodos são mostradas no Quadro 59-3. O esquema de classificação dos linfonodos regionais é apresentado na Figura 59-10. Este mapa apresenta uma representação gráfica dos linfonodos mediastinais e pulmonares em relação a outras estruturas torácicas para uma excelente dissecção e uma marcação anatômica correta pelo cirurgião.

O câncer pulmonar pode ser, grosso modo, agrupado em três categorias principais:

1. Os tumores *estádios I e II* estão completamente contidos no pulmão e podem ser completamente ressecados pela cirurgia.
2. A doença *estádio IV* inclui a doença metastática e não é tipicamente tratada pela operação, exceto nos pacientes que precisam de uma operação paliativa.

Quadro 59-1 Definições TNM

T — Tumor Primário

- **Tx** Tumor comprovado pela presença de células malignas nas secreções broncopulmonares, mas não visualizado radiológica ou broncoscopicamente, ou qualquer tumor que não possa ser avaliado, como em um estadiamento para retratamento
- **T0** Nenhuma evidência de tumor primário
- **Tis** Carcinoma *in situ*
- **T1** Um tumor que tem 3 cm ou menos na sua maior dimensão, rodeado por pulmão ou pleura visceral, e sem evidências de invasão proximal a um brônquio lobar na broncoscopia*
- **T2** Um tumor com mais de 3 cm na sua maior dimensão, ou um tumor de qualquer tamanho que invada a pleura visceral ou apresente uma atelectasia associada ou pneumonite obstrutiva que se estenda para a região hilar. Na broncoscopia, a extensão proximal do tumor demonstrável precisa estar dentro de um brônquio lobar ou pelo menos 2 cm distal à carina. Qualquer atelectasia associada ou pneumonite obstrutiva precisa comprometer menos do que todo um pulmão
- **T3** Um tumor de qualquer tamanho com extensão direta para dentro da parede torácica (inclusive os tumores do sulco superior), diafragma ou a pleura mediastinal ou o pericárdio sem comprometer o coração, os grandes vasos, a traqueia, o esôfago ou um corpo vertebral, ou um tumor no brônquio principal até 2 cm da carina sem comprometer a carina ou atelectasia associada ou pneumonite obstrutiva de todo o pulmão
- **T4** Um tumor de qualquer tamanho com invasão do mediastino ou comprometendo o coração, os grandes vasos, a traqueia, o esôfago, um corpo vertebral ou a carina ou a presença de um derrame pleural ou pericárdico malignos[†], ou com nódulos tumorais satélites no lobo ipsilateral, do tumor primário do pulmão

N — Comprometimento Ganglionar

- **N0** Nenhuma metástase demonstrável para os linfonodos regionais
- **N1** Metástases para os linfonodos na região peribrônquica ou da região hilar ipsilateral ou ambos, incluindo a extensão direta
- **N2** Metástases para os linfonodos mediastinais ipsilaterais e linfonodos subcarinais
- **N3** Metástases para os linfonodos mediastinais contralaterais, linfonodos hilares contralaterais ou linfonodos escalenos ou supraclaviculares ipsilaterais ou contralaterais

M — Metástases a Distância

- **M0** Nenhuma metástase (conhecida) a distância
- **M1** Metástases a distância presentes.[‡] Especificar local(is)

*O tumor superficial incomum de qualquer tamanho com os seus componentes invasivos limitados à parede brônquica, que pode se estender proximalmente ao brônquio principal, é classificado como T1.

[†]A maioria dos derrames pleurais associados ao câncer pulmonar é devido ao tumor. No entanto, existem alguns pacientes que o exame citopatológico do líquido pleural (em mais de um espécime) é negativo para o tumor e o líquido não é sanguinolento e não é um exsudato. Em tais casos, nos quais estes elementos e o julgamento clínico consideram que o derrame não está relacionado com o tumor, os pacientes devem ser estadiados T1, T2 ou T3, excluindo-se o derrame como um elemento de estadiamento.

[‡]Os nódulos tumorais metastáticos separados em lobos tumorais não primários ipsilaterais do pulmão, também classificados como M1.

Dados de Mountain CF: Revision in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 111:1710-1717, 1997; e Mountain CF, Dressler CM: Regional lymph node classification for lung cancer staging. Chest 111:1718-1723, 1997.

Quadro 59-2 Agrupamento de Estadiamento dos Subgrupos TNM

Os subgrupos TNM são combinados em sete grupos de estadiamento, além do estádio 0, refletindo níveis razoavelmente precisos de progressão da doença e as suas implicações para a seleção de tratamento e o prognóstico. O estadiamento não é relevante para o carcinoma oculto Tx N0 M0.

Estádio 0 é designado a pacientes com carcinoma *in situ*, o que é consistente com o estadiamento de todos os demais locais.

Estádio IA inclui apenas pacientes com tumores de 3 cm ou menos na sua maior dimensão e nenhuma evidência de metástase, o subgrupo anatômico T1 N0 M0.

Estádio IB inclui apenas pacientes com um tumor primário de classificação T2 e sem nenhuma evidência de metástases, o subgrupo anatômico T2 N0 M0.

Estádio IIA é reservado aos pacientes com uma classificação de tumor primário T1 e metástases limitadas aos linfonodos intrapulmonares, incluindo-se os linfonodos hilares, o subgrupo anatômico T1 N1 M0.

Estádio IIB inclui dois subgrupos anatômicos: pacientes com uma classificação tumoral primária T2 e metástases limitadas aos linfonodos intrapulmonares ipsilaterais, incluindo os hilares, o subgrupo anatômico T2 N1 M0; e pacientes com classificação tumoral primária de T3 e sem nenhuma evidência de metástases, o subgrupo anatômico T3 N0 M0.

Estádio IIIA inclui quatro subgrupos anatômicos que refletem as implicações da extensão ipsilateral, limitada, extrapulmonar do câncer pulmonar. Os pacientes incluídos são aqueles com uma classificação de tumor primário T3 e metástases limitadas aos linfonodos intrapulmonares, incluindo hilares, ipsilaterais, doença T3 N1 M0, e pacientes com classificações de tumores primários T1, T2 ou T3 e metástases limitadas aos linfonodos mediastinais e subcarinais ipsilaterais — os subgrupos T1 N2 M0, T2 N2 M0 e T3 N2 M0.

Estádio IIIB designa pacientes com extensa invasão primária tumoral do mediastino e metástases para os linfonodos mediastinais contralaterais, hilares contralaterais e linfonodos escalenos/supraclaviculares ipsilaterais e contralaterais. Os pacientes com uma classificação de tumor primário T4 ou metástases N3 para os linfonodos regionais, mas sem metástases a distância são incluídos.

Estádio IV é reservado aos pacientes com evidências de doença metastática a distância, M1, como metástases para o cérebro, ossos, fígado, glândulas adrenais, pulmão contralateral, pâncreas e outros órgãos a distância, e metástases para os grupos de linfonodos a distância como os axilares, abdominais e inguinais. Os pacientes com metástases em lobos tumorais não primários ipsilaterais do pulmão também recebem a designação de M1.

Dados de Mountain CF: Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 111:1710-1717, 1997; e Mountain CF, Dressler CM: Regional lymph node classification for lung cancer staging. Chest 111:1718-1723, 1997.

3. Os tumores *estádios IIIA e IIIB ressecáveis* são tumores localmente avançados com metástases para os linfonodos mediastinais ipsilaterais (N2) (estádio IIIA) ou comprometendo estruturas mediastinais (T4N0M0). Estes tumores, pela sua natureza avançada, podem ser removidos mecanicamente com a intervenção cirúrgica; no entanto, ela não controla as micrometástases que existem no campo operatório, nem a doença sistêmica.

Tabela 59-1 Subgrupos TNM por Estádio

Estádios	
Estádio 0	Carcinoma *in situ*
Estádio 1A	T1 N0 M0
Estádio 1B	T2 N0 M0
Estádio IIA	T1 N1 M0
Estádio IIB	T2 N1 M0
	T3 N0 M0
Estádio IIIA	T3 N1 M0
	T1 N2 M0
	T2 N2 M0
	T3 N2 M0
Estádio IIIB	T4 N0 M0
	T4 N1 M0
	T4 N2 M0
	T1 N3 M0
	T2 N3 M0
	T3 N3 M0
	T4 N3 M0
Estádio IV	Qualquer T, qualquer N, M1

Mnemônico Simplificado para os Subgrupos TNM para o Estádio do Câncer de Pulmão

	N0	N1	N2	N3
T1	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2	IB	IIB	IIIA	IIIB
T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB

Dados de Mountain CF: Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 111:1710-1717, 1997 e Mountain CF, Dressler CM: Regional lymph node classification for lung cancer staging. Chest 111;1718-1723, 1997.

Apesar dos atuais esforços cirúrgicos, as taxas de sobrevida em 5 anos por estádio são de aproximadamente 65% para os pacientes com doença estádio I, 40% para aqueles em estádio II, 15% para aqueles com doença em estádio III e 5% para aqueles com doença em estádio IV. O estadiamento do câncer pulmonar permite aos médicos agruparem os pacientes com base na extensão da sua doença e sobrevida prospectiva, de modo que a terapia possa ser aplicada de uma maneira sistemática da qual o paciente possa se beneficiar. O estadiamento também ajuda o médico no aconselhamento do paciente e da família com relação a terapia potencial e prognóstico. A Figura 59-11 e a Tabela 59-2 demonstram o seguimento e a sobrevida baseados nos subgrupos TNM.

Avaliação Pré-operatória do Paciente com Câncer de Pulmão

A avaliação pré-operatória inclui o histórico e o exame físico do paciente prestando-se atenção particularmente à presença ou ausência de síndromes paraneoplásicas e à presença de linfonodos cervicais ou supraclaviculares. São estes linfonodos nas áreas cervicais ou supraclaviculares que podem fornecer ao médico perspicaz, evidências de metástases para linfonodos extratorácicos (doença N3). Esta doença linfonodal extratorácica sugere o tratamento com meios não cirúrgicos, como a quimioterapia ou a radioterapia.

Os pacientes com câncer pulmonar geralmente têm 50 a 70 anos de idade; o câncer pulmonar raramente é observado em

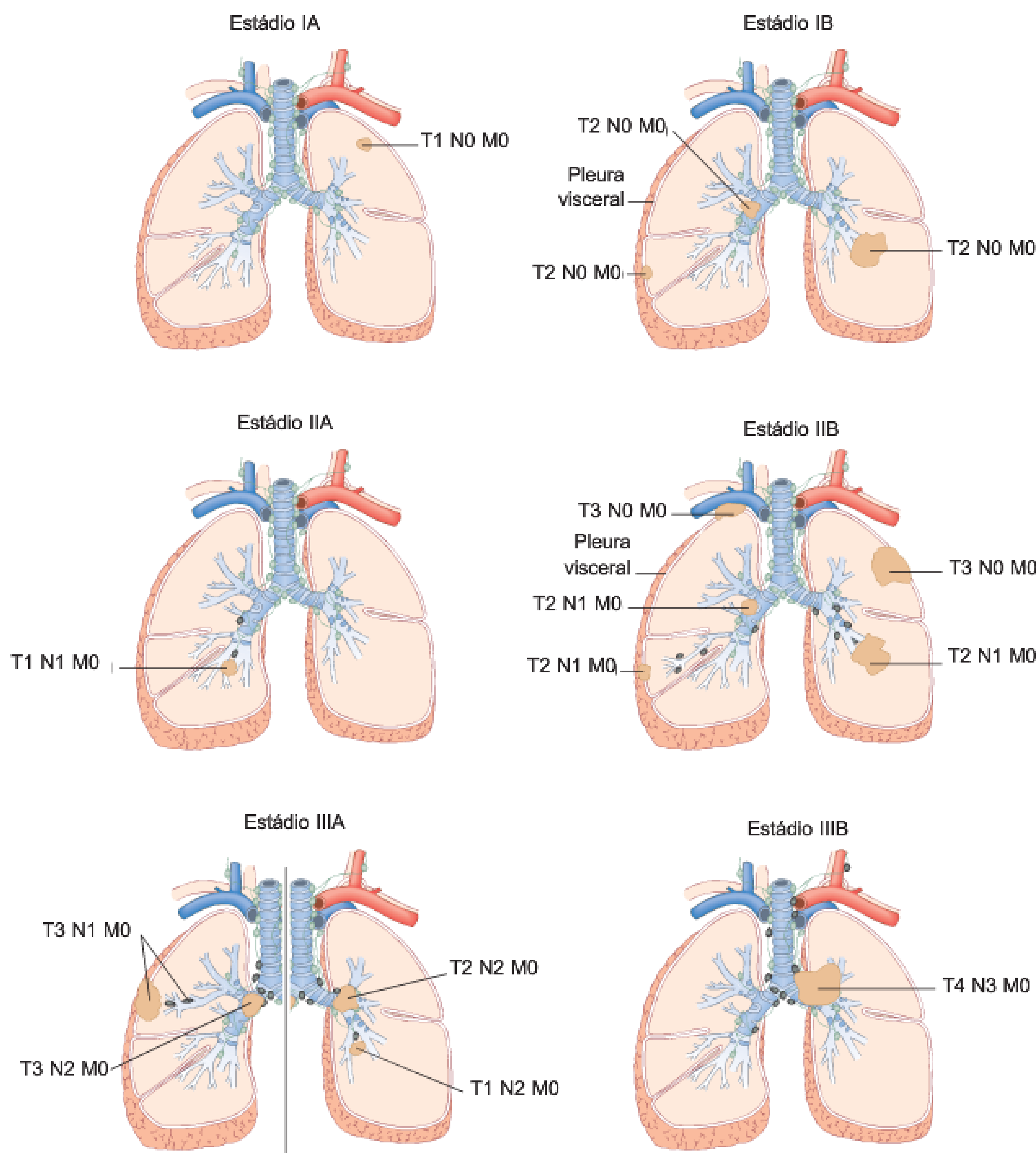


Figura 59-9 **Grupos de estadiamento com base nos subgrupos (TNM).** (De Mountain CF, Libshitz HI, Hermes KE: Lung Cancer: A Handbook for Staging, Imaging and Lymph Node Classification. Houston, TX, Mountain, 1999, pp 1-71.)

pacientes com menos de 30 anos de idade. Poucos pacientes são assintomáticos no momento do diagnóstico. A maioria dos pacientes tem sintomas broncopulmonares, como tosse (75%); dispneia (60%); dor torácica (50%); hemoptise (30%). Febre, sibilos ou estridor também podem estar presentes. Alguns pacientes têm nódulos pulmonares assintomáticos identificados pela radiografia de tórax de rastreamento obtida com um exame físico de rotina ou para um problema pulmonar relacionado.

Outros sintomas incluem rouquidão, síndrome da veia cava superior, dor na parede torácica, síndrome de Horner, disfagia, derrame pleural ou paralisia do nervo frênico. Sintomas inespecíficos, como anorexia, mal-estar, fadiga e perda de peso, podem ocorrer em até 70% dos pacientes, e pacientes com sintomas de qualquer tipo tendem a ter um prognóstico mais desfavorável. As síndromes paraneoplásicas são manifestações a distância do câncer pulmonar (não metástases), conforme revelado nos sintomas extratorácicos não metastáticos (Quadro 59-4). O câncer pulmonar causa um efeito sobre estes sítios extratorácicos pela produção de uma ou mais substâncias biológicas/bioquímicas. Estes diversos efeitos são agrupados em síndromes paraneoplásicas. Foram propostos vários critérios para a não ressecabilidade, conforme listados no Quadro 59-5.

Estadiamento Radiográfico do Câncer de Pulmão

A radiografia de tórax padrão e a TC do tórax e do abdome superior (para incluir as adrenais) são os estudos de imagens mais realizados em pacientes com câncer pulmonar. A radiografia de tórax fornece informações sobre o tamanho, o formato, a densidade e a localização do tumor em relação às estruturas mediastinais. É importante que a TC seja realizada com con-

Quadro 59-3 Definições dos Mapas de Linfonodos

Linfonodos N2 — todos os linfonodos N2 encontram-se dentro do envoltório pleural mediastinal

1. Linfonodos mediastinais mais altos: linfonodos que se encontram acima de uma linha horizontal na borda superior da veia braquiocefálica (inominada esquerda) onde ela ascende para a esquerda, cruzando em frente à traqueia na sua linha média.
2. Linfonodos paratraqueais superiores: linfonodos que se encontram acima de uma linha horizontal traçada tangencialmente à margem superior do arco aórtico e abaixo do limite inferior dos linfonodos do número 1.
3. Linfonodos pré-vasculares e retrotraqueais: linfonodos pré-vasculares e retrotraqueais podem ser designados como 3A e 3P. Os linfonodos na linha média são considerados ipsilaterais.
4. Linfonodos paratraqueais inferiores: linfonodos paratraqueais inferiores à direita encontram-se à direita da linha média da traqueia entre uma linha horizontal traçada tangencialmente à margem superior do arco aórtico e uma linha que se estende pelo brônquio-fonte direito na margem superior do brônquio do lobo superior e contido dentro do envelope da pleura mediastinal; os linfonodos paratraqueais inferiores à esquerda encontram-se à esquerda da linha média da traqueia, entre uma linha horizontal traçada tangencialmente à margem superior do arco aórtico e uma linha que se estende pelo brônquio fonte esquerdo no nível da margem superior do brônquio do lobo superior esquerdo, medial ao ligamento arterial e contido no envelope da pleura mediastinal.

Os pesquisadores podem desejar nomear os linfonodos paratraqueais inferiores como grupos número 4S (superior) e número 4I (inferior) para propósitos de estudo; o número de linfonodos 4S pode ser definido por uma linha horizontal estendendo-se pela traqueia e traçada tangencialmente à borda cefálica da veia ázigos; os linfonodos número 4I podem ser definidos pelo limite inferior do número 4S e o limite inferior do número 4, conforme descrito acima.

Classificação dos Linfonodos Regionais

5. Subaórticos (janela aortopulmonar): linfonodos subaórticos são laterais ao ligamento arterial ou a aorta ou artéria pulmonar esquerda e proximal ao primeiro ramo da artéria pulmonar esquerda e encontram-se dentro do envoltório pleural mediastinal.
6. Linfonodos paraaórticos (aorta ascendente ou frênico): linfonodos que se encontram anterior e lateralmente à aorta ascendente e ao arco aórtico ou à artéria inominada, por baixo de uma linha tangencial à margem superior do arco aórtico.
7. Linfonodos subcarinais: linfonodos que se encontram caudalmente à carina da traqueia, mas não estão associados aos brônquios ou artérias do lobo inferior dentro do pulmão.
8. Linfonodos paraesofágicos (abaixo da carina): linfonodos adjacentes à parede do esôfago e à direita ou esquerda da linha média, excluindo-se os linfonodos subcarinais.
9. Linfonodos do ligamento pulmonar: linfonodos que se encontram dentro do ligamento pulmonar, inclusive aqueles na parede posterior e na parte inferior da veia pulmonar inferior.

Linfonodos N1 — todos os linfonodos N1 encontram-se distais à reflexão pleural mediastínica e dentro da pleura visceral.

10. Linfonodos hilares: os linfonodos lobares proximais, distais à reflexão pleural mediastinal e os linfonodos adjacentes ao brônquio intermediário à direita; radiologicamente, a sombra hilar pode ser criada pelo aumento tanto dos linfonodos hilares quanto interlobares.
11. Linfonodos interlobares: linfonodos que se encontram entre os brônquios lobares.
12. Linfonodos lobares: linfonodos adjacentes aos brônquios lobares distais.
13. Linfonodos segmentares: linfonodos adjacentes aos brônquios segmentares.
14. Linfonodos subsegmentares: linfonodos ao redor dos brônquios subsegmentares.

Dados de Mountain CF: Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 111:1710-1717, 1997; e Mountain CF, Dressler CM: Regional lymph node classification for lung cancer staging. Chest 111:1718-1723, 1997.

traste IV, para que seja possível delinear as estruturas vasculares. A radiografia de tórax é realizada para avaliar a localização da massa, a presença ou ausência de linfadenopatia torácica, derrame pleural, derrame pericárdico, infiltrados pulmonares, pneumonia ou consolidação. Alterações no contorno do mediastino secundárias à linfadenopatia e as metástases para as costelas ou outras estruturas ósseas podem ser visualizadas. Pistas para a histologia podem também ser proporcionadas. Os carcinomas escamosos tendem a ser grandes e de localização central, o adenocarcinoma, mais periférico na sua apresentação inicial e um carcinoma de pequenas células, a apresentar uma volumosa linfadenopatia mediastinal, assim como grandes tumores hilares e centrais.

Deve-se dispensar atenção especial se a massa apresenta cavitações ou não e as suas relações com as estruturas torácicas e mediastinais e se ela é limitada ou de aparência difusa. Também são pesquisadas a presença ou ausência de um colapso ou consolidação segmentares ou lobares, e alargamento do mediastino, ou as evidências de metástases intratorácicas ou extensão intratorácica extrapulmonar.

A TC do tórax fornece mais detalhes do que a radiografia de tórax sobre características superficiais do tumor, relações entre o tumor e o mediastino e estruturas mediastinais e metástases para pulmões, ossos, fígado e adrenais. O alargamento dos linfonodos mediastinais pode ser identificado, se estiver presente. Apesar de a TC não poder predizer a invasão com precisão e previsibilidade, ela pode identificar o tamanho e a densidade dos linfonodos mediastinais. Em um artigo de revisão que resume a precisão da avaliação tomográfica confirmada histologicamente dos linfonodos mediastinais usando dados agrupados de 4.793 pacientes, observou-se que essa modalidade de exame mostrou uma sensibilidade de 60% e uma especificidade de 81%, com um valor preditivo positivo de 53% e um valor preditivo negativo de 82%.[20] Claramente, a TC como procedimento único pode ser considerada uma ferramenta imperfeita para o estadiamento na região do mediastino.

Uma avaliação com TC de alta qualidade do tórax e do andar superior do abdome para incluir as adrenais é obrigatória, pois este é um sítio frequente de metástases extratorácicas. Este exame avalia a presença ou ausência de linfonodos mediastinais aumentados em tamanho (≥ 1 cm) e avalia o fígado, as adrenais e os rins quanto à presença de metástases. Se os linfonodos mediastinais estiverem aumentados de tamanho (≥ 1 cm), será necessário estadiamento invasivo para definir a exten-

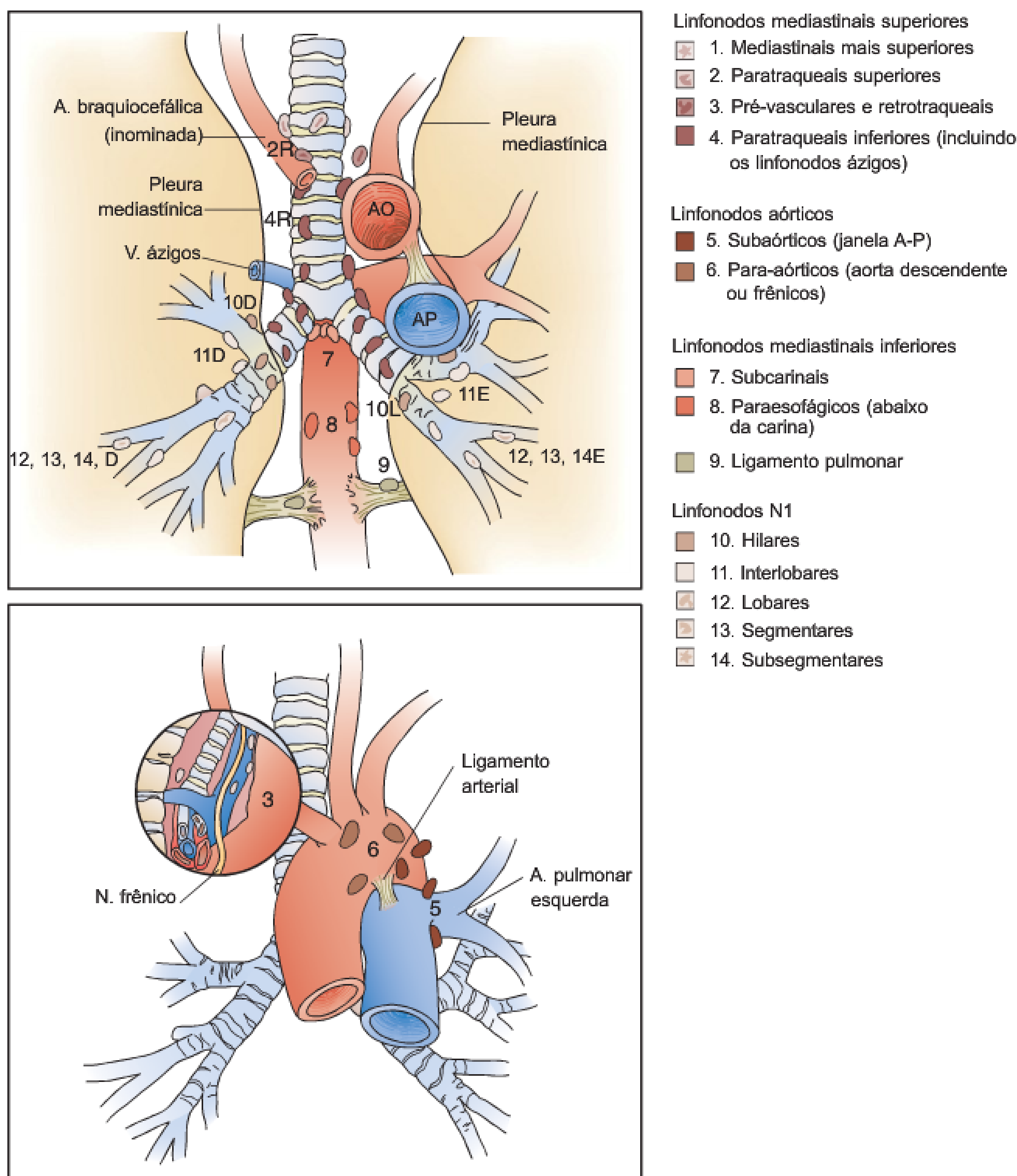


Figura 59-10 **Localização e estação dos linfonodos regionais. Ao, aorta; AP, artéria pulmonar.** (De Mountain CF, Libshitz HI, Hermes KE: Lung Cancer: A Handbook for Staging, Imaging and Lymph Node Classification. Houston, TX, Mountain, 1999, pp 1-71.)

são do comprometimento destes linfonodos com metástases provenientes do câncer pulmonar. A avaliação pode consistir em mediastinoscopia cervical, mediastinoscopia cervical estendida, VATS, aspiração com agulha fina por uma via extratorácica ou transesofágica ou outras modalidades de estadiamento. A patologia dos linfonodos biopsiados é revista antes do início do tratamento. Outras causas de aumentos dos linfonodos incluem diversas infecções e processos inflamatórios.

Já foi estabelecido que a avaliação por tomografia com emissão de pósitrons (PET) é um adjuvante importante à mediastinoscopia, para a definição do envolvimento metastático dos nódulos mediastinais com câncer de pulmão e outros sítios ocultos de metástases.[20,21] O exame de PET é um método de determinação da presença ou não de câncer com base no metabolismo diferencial das células neoplásicas em comparação com os tecidos normais.[21-23] As células neoplásicas metabolizam glicose mais rapidamente do que as células normais, usando 18-fluorodeoxiglicose (^{18}FDG) IV como um substrato, as células neoplásicas incorporam o composto. Com a subsequente fosforilação desse composto, FDG-fosfato com traçador é aprisionado no interior da célula e pode ser detectado por exame de imagem com PET. O exame de PET-FDG pode ser útil para diferenciar entre o câncer de pulmão recorrente ou persistente e a radiofibrose, em pacientes submetidos previa-

AVALIAÇÃO INICIAL

TRATAMENTO INICIAL

Se disponíveis, os estudos clínicos devem ser oferecidos aos pacientes elegíveis

Revisão patológica
História e exame físico
RxT
TC do tórax e do abdome superior
Hemograma, plaquetas, Na, K, glicose, creatinina, bilirrubina total, fosfatase alcalina, LDH, TGP, Ca
ECG se história de doença cardíaca

T1, T2, N0 (TC mediastinal negativa – linfonodos < 1 cm)

TFPs*

Operável**

Inoperável

Mediastinoscopia (opcional)

Mediastinoscopia positiva

Se N2, vá para a Caixa B, abaixo
Se N3, vá para a Caixa C

Mediastinoscopia negativa ou não realizada

Broncoscopia com ressecção cirúrgica

A

Avaliar margens, linfonodos hilares e mediastinais

Negativa

Vigilância

Positiva

Radioterapia pós-operatória

Radioterapia

T1, T2, T3 e linfonodos mediastinais aumentados (≥ 1 cm) na TC ou N1

TFPs*

Inoperável

Operável**

Mediastinoscopia cervical, mediastinoscopia anterior (procedimento de Chamberlain) ou operação toracoscópica auxiliada por vídeo (CTAV)

Negativo

Positivo

N2

B

Cintilografia óssea ou TC de crânio

Positivo

- Radioterapia paliativa, então quimioterapia paliativa com um dos regimes abaixo
- Quimioterapia com um dos regimes abaixo
  - carboplatina e paclitaxel
  - carboplatina e docetaxel
  - cisplatina e vinorelbina
  - cisplatina e gencitabina ou
- Se houver metástase cerebral solitária, considerar ressecção ou radioterapia estereotática da metástase cerebral seguida pela radioterapia de todo o cérebro

Negativo

Para os pacientes com doença N2 inoperável, a quimioterapia de indução com um dos regimes listados abaixo seguido por radioterapia do tórax
- carboplatina e paclitaxel
- carboplatina e docetaxel
- cisplatina e vinorelbina
- cisplatina e gencitabina

Quimioterapia de indução com um dos regimes abaixo
- carboplatina e paclitaxel
- carboplatina e docetaxel
- cisplatina e vinorelbina
- cisplatina e gencitabina

Nenhuma resposta

- Radioterapia
- Em raros casos, ressecção seguida pela radioterapia

Resposta

Ressecção seguida pela radioterapia

N3

Vá para a Caixa C

T3, N0

TFPs*

O paciente é clinicamente operável?

Não (medicamente inoperável)

- Quimioterapia de indução com um dos regimes abaixo seguido pela radioterapia do tórax:
  - carboplatina e paclitaxel
  - carboplatina e docetaxel
  - cisplatina e vinorelbina
  - cisplatina e gemcitabina ou
- Se paciente sintomático, considerar radioterapia como terapia de primeira linha

Sim

Mediastinoscopia (opcional)

Mediastinoscopia negativa ou não realizada

Broncoscopia com ressecção cirúrgica **

Vá para a Caixa A

Mediastinoscopia positiva

Se N2, vá para a Caixa B
Se N3, vá para a Caixa C

Ressecável por critério radiológico
Ressecável limítrofe

Quimioterapia de indução com um dos regimes abaixo:
- carboplatina e paclitaxel
- carboplatina e docetaxel
- cisplatina e vinorelbina
- cisplatina e gencitabina

Nenhuma resposta

Radioterapia

Resposta**

- Ressecção seguida por radioterapia
- Radioterapia isolada se irressecável

T4, N0 (sem derrame pleural maligno; para incluir o tumor de Pancoast)

Qualquer N3 ou N2 volumoso ou T4 inoperável sem derrame pleural maligno

Derrame pleural maligno ou qualquer M1

Ver esta página

*TFP (testes de função pulmonar): espirometria pré e pós-broncodilatadores, xenônio se clinicamente indicado; teste de consumo de oxigênio durante o exercício se clinicamente indicado.

**Completar a análise do estadiamento (cintilografia óssea e/ou TC do cérebro se os sintomas estiverem presentes ou a fosfatase alcalina for elevada).

DACC MDACC

Figura 59-11 Diretirzes pós-operatórias para o seguimento de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas com base no grupo TNM. (Copyright© The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, 1999.)

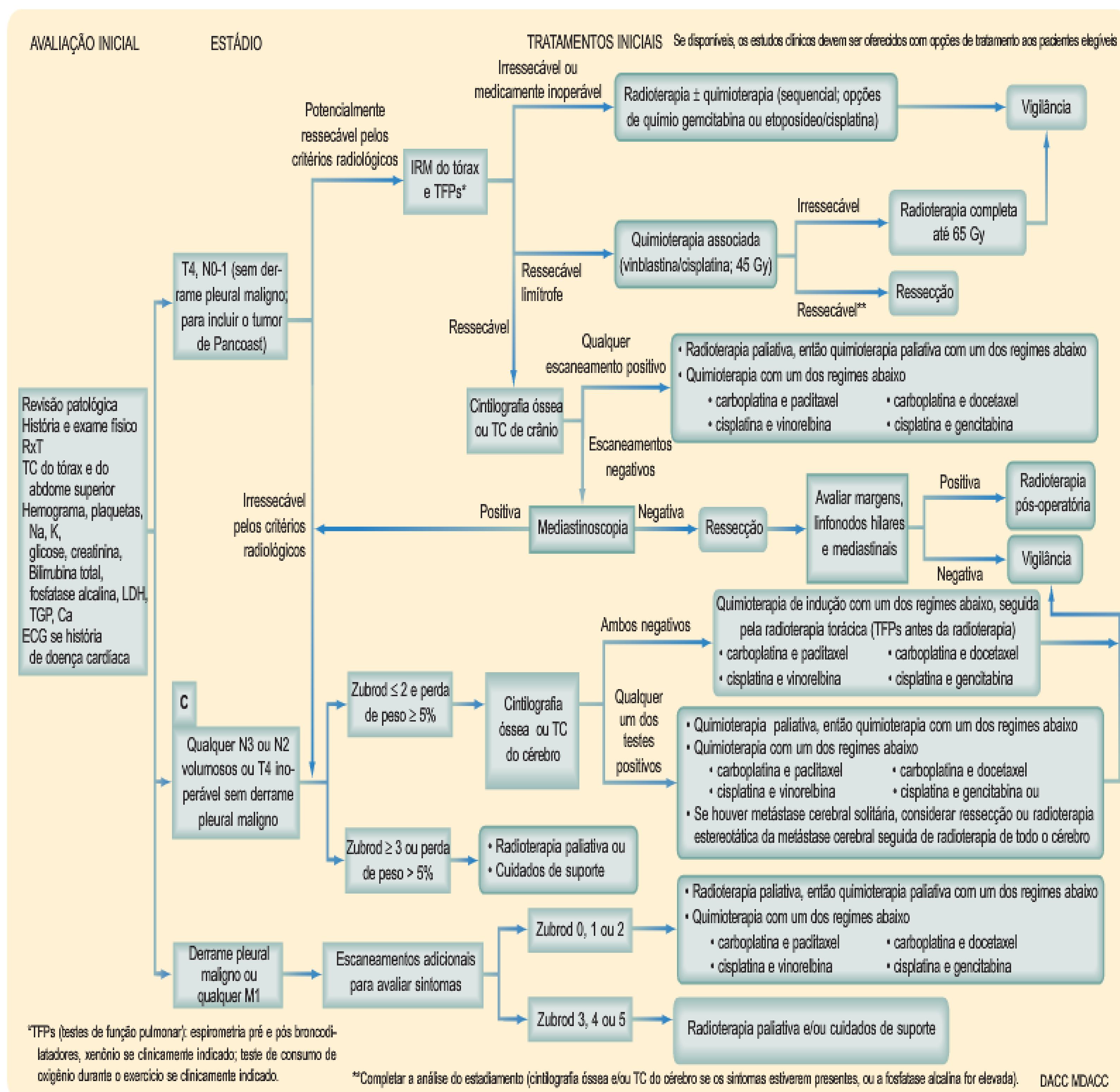


Figura 59-11, cont.

Tabela 59-2 Sobrevida Pós-operatória com Base nos Subgrupos TNM de Mountain e Dressler e Naruke

	MOUNTAIN, 1997		NARUKE, 1988	
SUBGRUPOS TNM	N	Sobrevida em 5 Anos (%)	N	Sobrevida em 5 Anos (%)
T1 N0 M0	511	67,0	245	75,5
T2 N0 M0	549	57,0	241	57,0
T1 N1 M0	76	55,0	66	52,5
T2 N1 M0	288	39,0	153	40,0
T3 N0 M0	87	38,0	106	33,3
T3 N1 M0	55	25,0	85	39,0
Qualquer N2 M0	344	23,0	368	15,1

Dados reproduzidos de: Mountain CF: Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 111:1710-1717, 1997; Mountain CF, Dressler CM: Regional lymph node classification for lung cancer staging. Chest 111:1718-1723, 1997; e Naruke T, Tomoyuki G, Tsuchiya R, Suemasa K: Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system. J Thorac Cardiovasc Surg 96:440-447, 1988.

Quadro 59-4 Sintomas Não Metastáticos Extratorácicos (Síndromes Paraneoplásicas)

Gerais

Perda de peso/caquexia
Fadiga
Mal-estar geral

Endócrinos

Síndrome de Cushing pela secreção do hormônio adrenocorticotrópico
Secreção inapropriada do hormônio antidiurético causando hiponatremia
Síndrome carcinoide
Hipercalcemia
Raramente, hipoglicemia ou gonadotropinas ectópicas

Esqueléticos

Baqueteamento digital, 10% a 20%
Osteoartropatia hipertrófica pulmonar (proliferação perióstea dolorosa nas extremidades dos ossos longos), 5%

Neuromuscular (aproximadamente 15% e mais comum com o carcinoma de células pequenas)

Polimiosite
Síndrome semelhante à miastenia (Eaton-Lambert)
Neuropatia periférica
Degeneração cerebelar subaguda
Encefalopatia

Tromboflebite vascular

Quadro 59-5 Critérios de Não Ressecabilidade

Paralisia do nervo laríngeo recorrente
Síndrome da veia cava superior
Comprometimento do tronco da artéria pulmonar
Comprometimento de linfonodos contralaterais ou supraclaviculares
Linfonodos mediastinais ipsilaterais (se altos) (2D)
Derrame pleural maligno (ou sanguinolento) que pode causar dispneia ou dor torácica pleurítica ou pode ser assintomática
Derrame pericárdico maligno
Paralisia do nervo frênico (contraindicação relativa)
Doença metastática extratorácica tipicamente comprometendo o cérebro, os ossos, as adrenais ou o fígado
Comprometimento da traqueia, do coração e dos grandes vasos
Reserva pulmonar insuficiente
Outros sinais podem sugerir um tumor mais avançado:
- Dor na parede torácica que pode ser descrita pelo paciente como surda, profunda e persistente
- Síndrome de Horner causando compressão do nervo esplâncnico com ptose unilateral, meiose, anidrose e enoftalmia
- Paralisia do nervo frênico, com elevação de um hemidiafragma pela paralisia do nervo
- Compressão esofágica com sintomas de disfagia por compressão extrínseca pelos linfonodos subcarinais esquerdos aumentados de tamanho ou invasão direta para dentro da junção brônquio-fonte esquerdo-carina, dando origem a uma fístula traqueoesofágica

mente à radioterapia para o tratamento da doença. A técnica não é infalível. Alterções infecciosas e inflamatórias podem ficar visíveis aos exames de imagem tão avidamente quanto as células neoplásicas. Entretanto, o uso dessa modalidade tem aumentado a precisão não invasiva do estadiamento dos linfonodos mediastinais e tem previsto com mais precisão os linfonodos que precisarão de avaliação histológica. Foi demonstrado que, usando os dados agrupados de múltiplos estudos, a PET combinada com TC é mais precisa para o estadiamento mediastinal do que a TC sozinha, com um valor preditivo positivo de 78% e um valor preditivo negativo alto de 93% — um número que se aproxima das técnicas invasivas de estadiamento.[20] Em termos de doença metastática, já foi demonstrado que a PET revela as lesões metastáticas não observadas pela TC e por outros meios convencionais em 10% a 20% dos casos.[24]

O exame de ressonância magnética (RM) é algumas vezes usado para complementar a TC na avaliação da localização dos tumores no interior do tórax. A RM tem utilidade limitada no estadiamento não invasivo de pacientes com câncer de pulmão. No tórax, pode ser usada para delinear mais profundamente o envolvimento vascular, da coluna óssea ou mediastinal, sendo o método mais preciso de avaliar as metástases encefálicas. Quando existe uma dúvida sobre a invasão neoplásica, o pacien-

te é submetido à exploração cirúrgica. Frequentemente, esses tumores podem apenas circundar a estrutura, sem invadi-la. Foi recomendado que as imagens encefálicas com RM sejam reservadas somente para pacientes com câncer em estádio I ou II, com sintomas novos (vertigem, cefaleia) e para todos os pacientes com câncer em estádios III e IV.[24]

Estadiamento Invasivo e Outros Testes

O estadiamento invasivo, como a broncoscopia, a mediastinoscopia ou a aspiração com uma agulha fina, geralmente é considerado após as avaliações não invasivas usadas para o estadiamento. Estes procedimentos de estadiamento podem ser necessários para o diagnóstico e para o planejamento pré-tratamento dos pacientes com massa pulmonar. O estadiamento invasivo do câncer pulmonar é parte de uma avaliação de estadiamento clínico (TNMc) e tipicamente inclui a broncoscopia, a mediastinoscopia, a toracoscopia ou outros estadiamentos intratorácicos, assim como os exames patológicos e histológicos complementares que são realizados antes da ressecção cirúrgica definitiva. O estadiamento cirúrgico ou patológico (TNMp) fornece o estadiamento mais acurado do estado TNM do tumor. O estadiamento invasivo identifica aqueles pacientes com alta probabilidade de ressecção completa e aqueles pacientes com metástases para os linfonodos mediastinais para estudos clínicos prospectivos (protocolos) ou para uma quimioterapia e radioterapia definitivas.

Recomenda-se a broncoscopia antes do planejamento de qualquer ressecção pulmonar, podendo ser feita juntamente com uma biopsia transbrônquica, para a realização de um diagnóstico histológico pré-operatório pelo cirurgião ou pelo médico que realiza uma interconsulta. Independentemente dos procedimentos prévios, o cirurgião sempre deve realizar uma broncoscopia antes da ressecção, para fazer uma avaliação independente da anatomia endobrônquica, excluir a possibilidade da presença de tumores endobrônquicos secundários e assegurar que todo o câncer conhecido será englobado na ressecção pulmonar planejada. Por exemplo, se o tumor estiver localizado no orifício do lobo superior direito e comprometer uma porção do brônquio-fonte direito, ou uma porção do brônquio-fonte intermediário, poderá ser necessária lobectomia em manga a fim de conservar os lobos medial e inferior direito, deste modo evitando-se a pneumectomia.

A biopsia transbrônquica pode ser realizada com vários calibres de agulha por meio de um broncoscópio flexível. Esta técnica pode ser empregada para biopsiar os linfonodos mediastinais ou outras massas adjacentes aos brônquios maiores. Assim, também, uma biopsia transbrônquica pode obter parênquima pulmonar forçando-se a pinça de biopsia do broncoscópio flexível através dos bronquíolos terminais para dentro do parênquima pulmonar. Existe um potencial para a ocorrência de hemorragia e pneumotórax. O uso da broncoscopia fluorescente após a injeção IV de derivados da hematoporfirina localiza os tumores *in situ* e superficiais. Estes tumores ficam fluorescentes quando iluminados pela luz proveniente de um *laser* especial. A sensibilidade global da biopsia transbrônquica é de cerca de 76% e a especificidade de 96%. Os valores preditivos negativos em média são de 71%.[20]

Uma aspiração com agulha fina, via transtorácica, pode ser aproximadamente 95% acurada em pacientes com um péssimo risco cirúrgico. O valor preditivo negativo deste procedimento é similar ao da biopsia transbrônquica, sendo de cerca de 78%.[20]

A aspiração por agulha fina nem sempre é necessária no paciente com uma boa reserva fisiológica que, de outro modo, é um candidato apropriado para a operação (p. ex., pacientes estádios I e II), com uma lesão sugestiva aos exames de imagem, mas uma biopsia intra-operatória deve ser realizada antes da ressecção anatômica, se possível. Se o paciente tiver linfonodos endurecidos e palpáveis na área cervical ou supraclavicular, a aspiração com agulha fina ou a biopsia podem fornecer um diagnóstico acurado de comprometimento metastático (N3). De outro modo, uma biopsia superficial do linfonodo ou uma biopsia do linfonodo escaleno poderia ser realizada para obter tecido para uma avaliação adicional. Se este linfonodo N3 for positivo, o paciente é estádio IIIB e a intervenção cirúrgica não é recomendada.

Cerca de 30% a 44% dos pacientes recém-diagnosticados com um câncer de pulmão de células não pequenas têm envolvimento dos linfonodos mediastinais. Uma mediastinoscopia ou uma mediastinotomia anterior (procedimento de Chamberlain) ou VATS devem ser realizadas em todos os pacientes com linfonodos aumentados de tamanho (≥ 1 cm), com base na localização dos linfonodos aumentados. Este estadiamento específico (estadiamento patológico) dos linfonodos mediastinais é necessário antes de se iniciar o tratamento cirúrgico ou clínico. Os linfonodos aumentados de tamanho (≥ 1 cm) apresentam maior probabilidade de estar envolvidos por metástases pelo câncer pulmonar. Outras causas de linfadenopatia mediastinal incluem a inflamação mediastínica, a obstrução pulmonar periférica, a atelectasia, a consolidação, a bronquite, a pneumonite ou a pneumonia, ou alguns pacientes podem apresentar linfonodos normais porém aumentados de tamanho. Em uma série de pacientes com linfonodos positivos N2, a taxa de sobrevida em 5 anos com linfonodos aumentados na TC foi de 6,6%; com uma TC negativa foi de 13,5%.

Linfonodos mediastinais maiores que 1,5 cm têm maior probabilidade de estar associados a metástases (> 70%); no entanto, os linfonodos de tamanho normal (< 1 cm) apresentam uma chance de 7% a 15% de estar envolvidos. Alguns cirurgiões torácicos usam a TC para selecionar os pacientes para a mediastinoscopia com linfonodos aumentados (≥ 1 cm), pois 90% dos pacientes com um mediastino normal têm linfonodos N2 negativos após a mediastinoscopia e o exame patológico. Alguns cirurgiões torácicos realizam a mediastinoscopia em todos os pacientes com câncer pulmonar, pois os pequenos linfonodos algumas vezes abrigam metástases (aproximadamente 11%); por exemplo, a confiança em um estadiamento radiológico pode deixar de diagnosticar metástases linfonodais ocultas em 11% dos pacientes com um mediastino radiologicamente "negativo".

O advento da avaliação do mediastino por exame com PET tornou a opção de mediastinoscopia seletiva mais interessante, pois a sua adição à TC aumenta a precisão do estadiamento não invasivo. Recomenda-se a mediastinoscopia antes da ressecção planejada do câncer se o câncer for proximal, se uma pneumectomia vier a ser necessária, se o paciente estiver sob um risco aumentado para a operação ou ressecção planejadas, se forem notados linfonodos aumentados na TC, ou se planeja uma terapia neo-adjuvante. A mediastinoscopia fornece um meio de avaliar os linfonodos mediastinais pela palpação e pela biopsia para o diagnóstico histológico. A sensibilidade para a mediastinoscopia nesta situação é de 89% e a especificidade, de 100%. A mediastinotomia anterior ou procedimento de Chamberlain fornece uma avaliação adequada dos linfonodos para-aórticos e aortopulmonares do lado esquerdo. A VATS ou as técnicas VATS também podem ser empregadas para fazer biopsia os linfonodos hilares esquerdos e para avaliar as manifestações intratorácicas de um câncer.

A mediastinoscopia pode avaliar os níveis de estações de linfonodos 2D e 2E, 4D e 4E, e 7. A janela aortopulmonar (nível 5) ou o mediastino anterior (nível 6) podem ser avaliados usando-se uma incisão paraesternal esquerda, o procedimento de Chamberlain, ou a mediastinoscopia estendida anterior à

artéria inominada. As técnicas VATS podem avaliar os linfonodos níveis 5 ou 6 aumentados de tamanho e a linfadenopatia com aumento de tamanho níveis 8 ou 9 ou nível 7 baixo. A técnica de mediastinoscopia estendida é difícil e deve somente ser tentada pelos profissionais bem treinados ou experientes na sua realização.

No paciente com um câncer do lobo superior direito, as metástases patologicamente confirmadas para a região 5 (janela aortopulmonar) ou 6 (mediastinal anterior esquerda), os linfonodos mediastinais (estádio clínico IIIB) na ausência de uma extensa adenopatia subcarinal são improváveis. No entanto, a linfadenopatia na região 4D pode ocorrer em 10% dos pacientes com cânceres do lobo inferior esquerdo. Os cânceres do lobo superior esquerdo muito pouco provavelmente têm uma adenopatia 4D (paratraqueal direita) na ausência de uma doença subcarinal extensa.

Em certos pacientes, a avaliação radiográfica cuidadosa usando RM e TC é necessária para o planejamento do tratamento. Por exemplo, os pacientes com extensão local de um câncer no ápice do pulmão, em direção ao desfiladeiro torácico, podem ter características de dor no ombro e braços, síndrome de Horner e ocasionalmente parestesia na distribuição do nervo ulnar do carpo (quarto e quinto dedos). Os pacientes com todas essas características podem ser classificados como tendo síndrome de Pancoast. A dor é procedente das raízes nervosas C8 e T1. O envolvimento dos nervos simpáticos pode resultar em síndrome de Horner (miose, ptose, anidrose e enoftalmia). Tipicamente, a primeira, a segunda e terceira costelas estão envolvidas e requerem ressecção, mas a coluna óssea e os espaços intraforaminais também podem estar envolvidos. É necessário realizar uma RM juntamente com a TC, para o planejamento do procedimento cirúrgico.

Nódulo Pulmonar Solitário

Um nódulo pulmonar solitário (NPS) frequentemente é um dilema diagnóstico e terapêutico.[25,26] Um NPS pode ser definido como uma massa assintomática dentro do parênquima pulmonar que apresenta menos de 3 cm e é circunscrito. Uma lesão maior que 3 cm é considerada como sendo uma massa pulmonar. As neoplasias malignas primárias podem ser encontradas em cerca de 35% dos NPSs e lesões metastáticas solitárias em outros 23%. Por volta dos 50 anos de idade, 50% dos NPSs abrigam lesões malignas de algum tipo. Em geral, um paciente com NPS é submetido à ressecção para o diagnóstico e o tratamento definitivos; as exceções são as seguintes:

1. Pacientes que têm uma massa que permanece inalterada por mais de 2 anos (documentada em exames radiológicos seriados).
2. Pacientes com padrões benignos de calcificação, como no hamartoma.
3. Pacientes com massas nitidamente causadas por um processo inflamatório, como a tuberculose.
4. Pacientes com um risco cirúrgico proibitivo.

Se a massa representa tuberculose ativa ou outro processo infeccioso, a lesão pode desaparecer após a terapia. Os únicos dois fatores preditivos clínicos compatíveis com benignidade são a calcificação e a estabilidade por 2 anos ou mais. O tempo de duplicação pode ser sugestivo, com o NPS tendo o tempo de duplicação de menos de 1 mês e mais de 16 meses, enquanto o carcinoma de células não pequenas geralmente dobra de volume entre 40 e 360 dias. A morfologia pode ser sugestiva também: em comparação com aquelas que são bem circunscritas, 20% a 34% das lesões espiculadas são malignas.

A biopsia aspirativa com agulha fina para o diagnóstico de um novo NPS em um paciente de outro modo fisiologicamente apto com frequência não é necessária ou supérflua. Uma aspiração com uma agulha fina deve ser realizada apenas se o cirurgião está tentando identificar uma razão para não operar (especialmente em pacientes de alto risco), ou se espera-se um carcinoma de pequenas células. Se a aspiração com agulha fina for positiva, será recomendada a ressecção do nódulo; resultados não diagnósticos não podem sempre ser confiáveis e a intervenção cirúrgica é recomendada. Os principais problemas com a biopsia transtorácia dessas lesões são o fornecimento de um diagnóstico benigno específico e o fato de que a sensibilidade para um diagnóstico benigno específico mostrou ser de somente 12% a 15% em diversos estudos.

A RM tem pouco ou nenhum papel na avaliação de NPS; entretanto, a PET pode ser útil. A PET tem demonstrado uma precisão de 94% no diagnóstico dos nódulos benignos. Esse exame é utilizado se o aparecimento do nódulo for ambíguo e o paciente for um candidato limítrofe à intervenção cirúrgica.[26] Os pontos a serem levados em conta incluem o fato de que a resolução espacial da maioria das unidades de PET é maior do que 5 cm apenas e que tanto o carcinoma broncoalveolar quanto os tumores carcinoides podem fornecer exames com resultados falsos-negativos.

Na avaliação de NPS, a broncoscopia para propósitos diagnósticos é reservada a centros com experiência, que sejam capazes de usar várias modalidades de imagem diferentes para ajudar na abordagem desses nódulos mais periféricos, tais como, fluoroscopia e histopatologia imediata, durante o procedimento, para permitir que sejam feitas múltiplas tentativas guiadas por avaliação tecidual. O rendimento, por sua vez, será baixo.

Uma ressecção em cunha nem sempre pode ser possível, particularmente se um NPS estiver localizado centralmente dentro do lobo, mas as lesões de profundidade intermediária podem ser removidas por uma enucleação cuidadosa da lesão com um cautério com ponta de agulha. Para um NPS na ausência de um diagnóstico de câncer, uma lobectomia é apropriada para o diagnóstico (e o tratamento) no paciente fisiologicamente apto a submeter-se a uma lobectomia. Se for obtido um diagnóstico de câncer, deverá ser realizada uma ressecção dos linfonodos mediastinais. Uma pneumectomia não deve ser realizada sem um diagnóstico de câncer. Eu realizo uma dissecção do linfonodo mediastinal, e não amostragens, para otimizar o estadiamento patológico dos linfonodos mediastinais (Quadro 59-6).

Marcadores Moleculares

Diversas características moleculares podem estar associadas a um pior prognóstico em pacientes com câncer pulmonar.[28] A aneuploidia do DNA está associada a uma péssima taxa de sobrevida. Os oncogenes (*KRAS, MYC, NEU*) servem para regular, em um sentido positivo, o crescimento tumoral. A mutação *KRAS* é a mutação mais frequente, sendo responsável por 90% das mutações genéticas no ADC. Este oncogene codifica uma proteína associada à transdução do sinal. As mutações *KRAS* estão associadas a uma péssima sobrevida. A hiperexpressão dos oncogenes *HER2* está associada a pior taxa de sobrevida em pacientes com câncer pulmonar. Os genes supressores tumorais, como o *p53*, normalmente proporcionam uma influência negativa sobre o crescimento celular. Se um gene supressor tumoral, como o *p53*, for mutado, então esta influência negativa será removida e o crescimento tumoral ocorrerá sem ser detido.

Os ensaios de terapia gênica para reposição ou modificação dessa mutação estão em desenvolvimento e demonstraram ser seguros quando utilizados em ambientes clínicos.[29] As mutações no gene para o retinoblastoma (*RB*) também são associadas a uma sobrevida curta. Se ambas as mutações *p53* e *RB* estiverem presentes, a expectativa de sobrevida é de apenas 12 meses,

Quadro 59-6 Linfonodos Mediastinais a Serem Dissecados Durante a Ressecção Pulmonar para Câncer de Pulmão

Os seguintes locais de linfonodos mediastinais devem ser inspecionados e dissecados, e os linfonodos identificados ressecados durante uma ressecção pulmonar para câncer pulmonar.

Lado Direito (Nível)

[2D]	Se possível
4D	Paratraqueal
7	Subcarinal
8D	Periesofágico
9D	Ligamento pulmonar

Lado Esquerdo (Nível)

[2E]	Se possível
[4E]	Se possível
5	Janela aortopulmonar
6	Mediastinal anterior, anterior ao ligamento arterial
7	Subcarinal
8L	Periesofágico
9L	Ligamento pulmonar

em comparação com 46 meses em pacientes com expressão normal dessas proteínas. Diversas outras anormalidades moleculares têm sido identificadas para o câncer de pulmão de células não pequenas, inclusive as mutações do gene *FHIT*, perda da heterozigosidade e deleções no braço curto do cromossomo 3, mutações em *EGFR*, e muitas outras de diagnóstico e prognóstico significativos. Vários estudos recentes sobre o perfil da expressão molecular têm sido desenvolvidos e genes do ciclo celular, metabolismo do nucleotídeo, adesão célula-célula, transcrição, proteína da matriz, apoptose, fator de crescimento e genes de transdução do sinal, têm todos sido observados como tendo expressões diferentes, quando comparados com as dos genes do pulmão normal.[30,31] Utilizando as proporções de expressão gênica, os pesquisadores estão começando a determinar o prognóstico mais preciso, a uma maior sensibilidade de tratamento e informações diagnósticas sobre o câncer de pulmão.[32-35]

Tratamento do Câncer de Pulmão

As opções de tratamento incluem a operação para a doença localizada, a quimioterapia para a doença metastática e a radioterapia para o controle local em pacientes cujas condições não sejam passíveis de operação. A radioterapia e a quimioterapia, conjuntamente, são melhores do que a quimioterapia ou a radioterapia isoladas para o tratamento do câncer pulmonar primário em estádio avançado. Os protocolos que avaliam a quimioterapia, a radioterapia e a intervenção cirúrgica para o câncer pulmonar em estádio avançado estão em andamento.

O câncer pulmonar de pequenas células frequentemente está disseminado no momento do diagnóstico. A operação não é o tratamento primário para o carcinoma de pequenas células, a menos que ele mimetize o câncer de células não pequenas em estádio I na apresentação do estadiamento clínico. A quimioterapia pode proporcionar aos pacientes uma vantagem na sobrevida em relação a tratamento de suporte. Em pacientes com um NPS, e sem nenhuma evidência de doença metastática, a ressecção (como ressecção em cunha e exame de congelação para biopsia) pode revelar câncer. A lobectomia seria apropriada conjuntamente com a dissecção dos linfonodos do mediastino. Se uma ressecção em cunha não puder ser realizada devido à localização, em um paciente com um nódulo suspeito (espiculado, PET positivo, maior que 1 cm), a lobectomia para o diagnóstico seria adequada em um indivíduo fisiologicamente em boas condições.

O clínico trata o câncer pulmonar de células não pequenas com base no estádio clínico na apresentação. A sobrevida depende dos efeitos mecânicos e biológicos cumulativos deste tratamento sobre o tumor primário e as micrometástases. Apesar dos melhores esforços clínicos, as expectativas de sobrevida para o câncer pulmonar em estádio avançado permanecem desanimadoras para a maioria dos pacientes. Mesmo nos casos em estádios mais precoces (estádios IB, IIA e IIB) a sobrevida de 5 anos pode chegar a apenas 55%, 50% e 40%, respectivamente. Em pacientes selecionados, as combinações de intervenção cirúrgica, quimioterapia e radioterapia podem proporcionar melhores resultados na sobrevida do que uma única modalidade isolada. A escolha da terapia inicial (terapia com uma única modalidade ou multimodal) depende do estádio clínico do paciente na apresentação e da disponibilidade de protocolos prospectivos. No entanto, as opções de tratamento podem variar mesmo entre os diferentes subgrupos de pacientes dentro do mesmo estádio clínico. O estadiamento pré-tratamento permanece o passo crítico antes do início da terapia.

Tratamento do Câncer de Pulmão em Estádio Inicial: Estádios IA, IB, IIA, IIB e IIIA em Fase Precoce

O câncer pulmonar em estádio inicial (estádios I e II) pode ser tratado com sucesso apenas com operação e, na maioria dos pacientes, proporciona boas taxas de sobrevida a longo prazo. A lobectomia é o procedimento de escolha para o câncer pulmonar confinado a um lobo. Certos pacientes com câncer pulmonar com comprometimento da parede torácica (T3N0M0) podem ser bem tratados apenas com a operação como uma modalidade de controle local. A ressecção em bloco do pulmão e da parede torácica comprometida com a linfadenectomia mediastinal resulta em aproximadamente 50% de taxa de sobrevida em 5 anos. Além disso, os pacientes T3N0M0 (como tumores < 2 cm partindo da carina) apresentam uma taxa de sobrevida de 36% em 5 anos apenas com a ressecção cirúrgica. Tais melhorias nas taxas de sobrevida com base no sistema de estadiamento de 1986 estimularam o AJCC e o UICC a propor o atual sistema de estadiamento (1997) para dar conta de tal sobrevida. Este estádio (T3 N0 M0) foi designado como estádio IIB.

Com base nos resultados favoráveis dos estudos com doença em estádio avançado, a aplicação da quimioterapia em estádios mais iniciais do câncer pulmonar pode melhorar as expectativas de sobrevida. Pisters e colegas conduziram um ensaio de fase II para avaliar a exequibilidade (resposta, toxicidade, ressectabilidade e morbidade) do paclitaxel e da carboplatina perioperatórios (uma combinação de neoadjuvante e adjuvante em pacientes selecionados), em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas em estádios IB, IIA, IIB e T3N1. Todos os pacientes eram linfonodo N2 negativos. Noventa e quatro pacientes foram incluídos no estudo e todos os pacientes completaram a terapia. A resposta principal (CR e PR) ocorreu em 50 pacientes (50 de 94, ou 54%); 83 pacientes (90%) foram submetidos à exploração cirúrgica e 75 (82%) foram submetidos à ressecção completa. Quatro respostas patológicas completas foram observadas. Os autores concluíram que a quimioterapia de indução mostrou ser exequível e tem uma alta taxa de resposta em pacientes nos estádios mais precoces.

Embora promissores, os resultados desse e de outros ensaios com tratamento neoadjuvante foram suplantados pelos achados recentes que dão respaldo ao uso da quimioterapia adjuvante em câncer de pulmão de células não pequenas em estádio precoce, e atualmente considera-se esse como sendo o padrão ouro para a terapia multimodalidades. Já em 1995, uma metanálise foi realizada de estudos de tratamento adjuvante em câncer de pulmão em estádio precoce, a qual demonstrou uma redução de 13% no risco de óbito e um benefício absoluto de 5% da quimioterapia em 5 anos.

Embora encorajadores, esses resultados não foram estatisticamente significativos. Enquanto vários ensaios menores continuaram a dar respaldo à noção de uma quimioterapia adjuvante, o ensaio International Adjuvant Lung Trial (IALT) relatado em 2004 foi definitivo. Nesse ensaio, 1.867 pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas em estádios I a III, completamente ressecados, foram randomizados, e o grupo de tratamento recebeu um dos quatro regimes adjuvantes à base de cisplatina. No momento da publicação, o seguimento mediano era de 56 meses, e as melhoras reprodutíveis na sobrevida e na sobrevida livre de doença encontravam-se na faixa de 5%, ambos estatisticamente significativas.[36] Um ensaio subsequente, que examinou o uso de vinorelbina e cisplatina adjuvantes *versus* a observação, em pacientes com ressecção completa e estádio IB e II, demonstrou um benefício de sobrevida clínica e estatisticamente significativo em 5 anos (69% no grupo de tratamento, 54% no grupo controle).[37]

Para o câncer de pulmão em estádio IA, a ressecção anatômica (lobectomia) e a dissecção dos linfonodos mediastinais apenas representam o tratamento preferido. Todos os pacientes em estádio IB-IIB são considerados para a quimioterapia adjuvante após a ressecção.[38]

Tratamento do Câncer de Pulmão em Estádio Avançado (Estádios IIIA [N2], IIIB, IV)

As decisões de tratamento requerem um estadiamento acurado e completo como um componente integral da ressecção pulmonar para o câncer pulmonar. Para as decisões de tratamento pós-operatório, a linfadenectomia mediastinal determina o estádio patológico e fornece informações ao clínico quanto à sobrevida potencial e à necessidade de uma terapia pós-ressecção. Para as estações ganglionares serem identificadas e dissecadas durante cada operação para o câncer pulmonar, ver Quadro 59-6.

A maioria dos pacientes com doença N2 confirmada histologicamente tem um tumor biologicamente agressivo, com provável doença metastática oculta. Enquanto a ressecção pulmonar e a linfadenectomia mediastinal podem fornecer a alguns pacientes melhores taxas de sobrevida e controle local, a maioria dos pacientes não se beneficia da intervenção cirúrgica como única modalidade para o tratamento de um câncer pulmonar de células não pequenas em estádio IIIa p. A terapia neo-adjuvante (com base na platina) antes da operação para a doença em estádio IIIA (pN2) p melhora as expectativas de sobrevida em relação apenas à operação (Tabela 59-3). Atualmente está sendo analisado um estudo prospectivo para pacientes estádio IIIA (N2) (RTOG 93-09), comparando a quimiorradioterapia neo-adjuvante e a ressecção cirúrgica com a quimioterapia definitiva e radioterapia.

O câncer pulmonar em estádio avançado, particularmente com disseminação ganglionar, não pode ser em geral considerado como uma doença efetivamente tratada com uma única modalidade (*i. e.*, quimioterapia ou radioterapia). Raramente apenas a operação para o câncer pulmonar estádio IIIA (N2), IIIB ou IV é realizada, pois os riscos cirúrgicos, geralmente, excedem os seus benefícios. O cirurgião deve comparar o valor da extirpação mecânica da doença local (controle da doença local, alívio da dor, potencial para melhor sobrevida) com os riscos de um procedimento cirúrgico e melhoria potencial na duração de sobrevida ou na qualidade de vida. Caracteristicamente, os riscos excedem os benefícios e a operação não é considerada; no entanto, em alguns pacientes, a operação para o câncer pulmonar em estádio avançado pode haver benefício pelo controle local do tumor, paliação dos sintomas, melhor qualidade de vida e potencial para uma maior sobrevida. A ressecção de metástases cerebrais isoladas é justificada para a melhoria na qualidade de vida e nas taxas de sobrevida. O tumor pulmonar primário pode então ser tratado de acordo com o estádio T e N.

Quimioterapia

A quimioterapia de combinação foi bem tolerada e associada a uma modesta melhoria na taxa de sobrevida. A análise da qualidade de vida em pacientes submetidos à quimioterapia demonstrou a manutenção ou a melhoria na qualidade de vida.

A quimioterapia de indução seguida pela radioterapia parece melhorar a taxa de sobrevida em pacientes com câncer pulmonar localmente avançado, conforme demonstrado nos estudos prospectivos, randomizados. Nestes estudos, a quimioterapia de combinação com base na cisplatina demonstrou melhorar a expectativa de sobrevida acima e mais do que o obtido com a radioterapia isoladamente.

Dillman e colaboradores mostraram que os pacientes que receberam cisplatina em uma dose de 100 mg/m^2 de área de superfície corporal e a vinblastina, 5 mg/m^2, antes da radiote-

Tabela 59-3 Resultados de Estudos Randomizados para o Câncer de Pulmão em Estádio Avançado

INVESTIGADORES	TRATAMENTO	PACIENTES (N)	TAXAS DE RESSECÇÃO	SOBREVIDA MEDIANA (MESES)	SOBREVIDA EM 3 ANOS
Rosell e col., 1994*	Operação (+ radioterapia)	30	90	8,0	0
	Quimiocirurgia (+ radioterapia)	29	85	26,0	29
Roth e col., 1994†	Operação	32	66	11,0	15
	Quimioterapia	28	61	64,0	56
Pass e col., 1992‡	Operação	14	13	86	85
	Quimioterapia + operação	15,6	28,7	23	50

*Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al: A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 330:153-158, 1994.

†Roth JA, Fossella F, Komaki R, et al: A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 86:673-680, 1994.

‡Pass HI, Pogrebniak HW, Steinberg SM, et al: Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer: Interim analysis. Ann Thorac Surg 53:992-998, 1992.

rapia (60 Gy durante 6 semanas) estavam melhores do que os pacientes que receberam a mesma radioterapia, mas que a começaram imediatamente e não receberam nenhuma quimioterapia. Este estudo foi novamente revisto em 1996. Dillman e colaboradores forneceram dados de 7 anos de acompanhamento da quimioterapia de indução antes da radioterapia. A resposta radiográfica foi de 56% para o grupo de quimioterapia e radioterapia e de apenas 43% para o grupo de apenas radioterapia (P = 0,092). A taxa de sobrevida mediana foi maior para o grupo de quimioterapia-radioterapia em 13,7 meses, em comparação com o grupo de apenas radioterapia em 9,6 meses (P = 0,012). Os autores concluíram que a sequência quimioterapia-radioterapia aumentava a taxa de sobrevida, comparada com apenas radioterapia.

Le Chevalier e colaboradores relataram os resultados de um grande estudo prospectivo avaliando a radioterapia (65 Gy) comparada à radioterapia e quimioterapia com cisplatina, vindesina, ciclofosfamida e lomustine. A taxa de sobrevida em 2 anos foi de 14% para a radioterapia isolada e de 21% para o de quimioterapia com radioterapia (P = 0,08). As metástases à distância foram significativamente menos frequentes no grupo de terapia combinada. O controle local em 1 ano foi péssimo em ambos os grupos (17% no grupo de apenas radioterapia e 15% naqueles que receberam terapia combinada).

Sause e colaboradores examinaram três grupos de tratamento de pacientes com câncer pulmonar localmente avançado, cirurgicamente irressecável:

1. Radioterapia-padrão.
2. Quimioterapia de indução seguida pela radioterapia-padrão.
3. Radioterapia duas vezes ao dia.

Eles observaram que o tratamento com a quimioterapia mais a radioterapia foi superior aos outros grupos de tratamento (log *rank* P = 0,03). A sobrevida em 1 ano e as taxas médias de sobrevida foram de 46% e 11,4 meses, respectivamente, para a radioterapia-padrão; 51% e 12,3 meses para a radioterapia hiperfracionada; e 60% e 13,8 meses para a quimioterapia mais radioterapia.

A quimioterapia associada à radioterapia pode proporcionar melhor tolerância do paciente e melhores taxas de sobrevida, comparadas com a quimioterapia sequencial e a radioterapia. Um estudo prospectivo multiinstitucional está em andamento para avaliar a quimioterapia, a radioterapia e a operação *versus* a quimioterapia e a radioterapia isolada para definir o papel da ressecção na melhoria do controle local, além do obtido com a radioterapia isolada.

Radioterapia

Como a intervenção cirúrgica, a radioterapia é uma modalidade de tratamento para controle local. Os estudos prospectivos de radioterapia pré-operatória isolada, em casos clinicamente ressecáveis, mostraram que as taxas de sobrevida pós-operatórias não melhoravam em relação à operação isolada.

A radioterapia pós-operatória pode oferecer uma vantagem de controle local, mas nenhuma vantagem na sobrevida em pacientes com ressecções completas do câncer pulmonar. A radioterapia pós-operatória não apresenta benefício significativo na sobrevida para pacientes sem evidências de metástases linfáticas. Em um estudo prospectivo, randomizado pelo Lung Cancer Study Group (LCSG 773), as taxas de recorrência local reduziram-se; no entanto, a taxa de sobrevida não melhorou. A radioterapia pode ser uma terapia paliativa eficaz em pacientes com doença sintomática como metástases para osso ou cérebro.

As complicações da radioterapia incluem esofagite e fadiga. A mielite induzida pela radiação da medula espinhal é devastadora e pode ser minimizada ou eliminada pela administração cuidadosa da radioterapia para evitar a medula espinhal. A radioterapia tridimensional (conformacional) pode concentrar ainda mais a dose na área de tratamento, enquanto minimiza a lesão por radiação aos tecidos circunjacentes.

Resumo do Câncer de Pulmão

O diagnóstico histológico (não radiológico) do comprometimento metastático dos linfonodos mediastinais aumentados (≥ 1 cm) para o câncer pulmonar é a informação isolada mais importante para determinar as decisões que são tomadas antes do tratamento. Para pacientes com câncer pulmonar, com linfonodos mediastinais negativos, deve ser realizada a ressecção pulmonar anatômica e a dissecção dos linfonodos mediastinais intratorácicos e para aqueles com AJCC estádio IB e II, a quimioterapia adjuvante deve ser considerada. Para os pacientes com câncer pulmonar com linfonodos mediastinais positivos, a ressecção pulmonar não é realizada isoladamente, nem é realizada como intervenção inicial em um programa de tratamento combinado. Em vez disso, um programa combinado de quimioterapia e radioterapia proporcionaria a estes pacientes a melhor chance de melhoria na sobrevida. Prefere-se a inclusão destes pacientes em protocolos de estudo.

METÁSTASES PULMONARES

As metástases pulmonares isoladas representam manifestação singular da disseminação sistêmica de uma neoplasia primária. Estes pacientes, com metástases isoladas apenas nos pulmões, podem apresentar um componente biológico mais passível de opções de tratamento locais ou locais e sistêmicas do que os outros pacientes com metástases em múltiplos órgãos. Embora os tumores primários possam estar localmente controlados com a intervenção cirúrgica ou a radiação, as metástases extra-regionais, em geral, são tratadas com quimioterapia sistêmica. A radioterapia pode ser usada para tratar ou paliar as manifestações locais da doença metastática, particularmente quando as metástases ocorrem no esqueleto ósseo e causam dor.

Um dos primeiros sobreviventes a longo prazo de qualquer metastectomia pulmonar foi relatado por Barney e Churchill após a ressecção de uma metástase de um paciente com carcinoma de células renais. O controle local do tumor primário foi obtido e o paciente sobreviveu 23 anos após a ressecção da metástase; o paciente morreu por causas não relacionadas. Outros autores notaram que certas características clínicas (indicadores prognósticos) podem capacitar os clínicos a identificarem os pacientes com expectativas de sobrevida livre de doença e global mais favoráveis. A ressecção de metástases pulmonares solitárias e múltiplas de sarcomas e de diversas outras neoplasias primárias foi realizada com taxas de sobrevida a longo prazo melhores em até 40% dos pacientes assim tratados.

As metástases pulmonares isoladas, portanto, não podem ser consideradas como intratáveis. Os pacientes que realizaram uma ressecção completa de todas as metástases tiveram expectativas de sobrevida associadas mais longas do que aqueles pacientes cujas metástases são irressecáveis. A sobrevida a longo prazo (> 5 anos) pode ser esperada em 20% a 30% de todos os pacientes com metástases pulmonares ressecáveis (Quadro 59-7). Estatísticas de sobrevida excelentes (e mais consistentes) aguardam a melhora no controle local, na terapia sistêmica ou na liberação regional de drogas para os pulmões.

Sintomas

Os sintomas raramente ocorrem pelas metástases pulmonares; portanto, o diagnóstico de metástases pulmonares rotineiramente é feito nas radiografias de tórax, após a ressecção do

Quadro 59-7 Critérios para a Ressecção de Metástases Pulmonares

Nódulos parenquimatosos pulmonares ou alterações consistentes com metástases
Ausência de metástases extratorácicas incontroláveis
Controle do tumor primário do paciente
Potencial para uma ressecção completa
Reserva parenquimatosa pulmonar suficiente após a ressecção

Critérios Adicionais para Ressecção Parcial ou Completa

Proporcionar um diagnóstico
Avaliar os efeitos da quimioterapia sobre a doença residual
Obter tumor para marcadores, estudos imuno-histoquímicos, vacina e assim por diante
Paliação sintomática
Reduzir o volume tumoral

tumor primário. Poucos (< 5%) dos pacientes com metástases são primeiramente vistos com sintomas de dispneia, dor, tosse ou hemoptise. Raramente, o pneumotórax pela ruptura do parênquima pulmonar periférico se desenvolve em pacientes com metástases sarcomatosas periféricas.

Diagnóstico e Identificação das Metástases Pulmonares

Rotineiramente, os clínicos podem avaliar os pacientes para metástases pulmonares com base em radiografias de tórax de rastreamento. Apesar da especificidade da radiografia de tórax exceder 95%, quando se identificam nódulos consistentes com metástases, a sua sensibilidade (comparada com a TC de tórax) incentiva alguns clínicos a rastrear os pacientes de alto risco de metástases recorrentes com a TC de tórax. A TC de tórax é bastante sensível e identifica nódulos menores mais precocemente do que a tomografia linear convencional, apesar de que estes nódulos podem ou não ser uma metástase.

A RM não é rotineiramente útil para o diagnóstico radiológico das metástases pulmonares; em vez disso, a TC de tórax é preferida. A RM pode ajudar o cirurgião a planejar a abordagem necessária para a ressecção destas complexas neoplasias intratorácicas.

As doenças granulomatosas benignas podem simular metástases; no entanto, em um paciente com um diagnóstico prévio de malignidade, estes nódulos mais provavelmente são metástases (> 95%). O carcinoma pulmonar primário estádio I ou II pode ser indistinguível de uma metástase solitária, particularmente se o tumor original é um CCE ou um ADC. Para estas duas histologias com lesões solitárias, a toracotomia e a lobectomia podem ser o procedimento de escolha. A dissecção dos linfonodos mediastinais completaria o estadiamento. A aspiração com uma agulha fina da ressecção toracoscópica em cunha pode ser útil para diagnosticar ou estadiar as alterações pulmonares em pacientes de alto risco. Em pacientes com disseminação linfangítica do câncer, a biopsia pode ser necessária para diferenciar a neoplasia de infecção.

Tratamento Cirúrgico

Os preditores para as melhores taxas de sobrevida foram estudados retrospectivamente para os diversos tipos tumorais. Estes preditores podem permitir ao clínico identificar pacientes selecionados que se beneficiarão extraordinariamente da metastasectomia pulmonar. Estes indicadores prognósticos são critérios clínicos, biológicos e moleculares, que descrevem a interação biológica entre as metástases e o paciente e a sua associação a uma sobrevida prolongada. Pastorino e colaboradores retrospectivamente reviram mais de 5.000 pacientes com metástases tratadas com a ressecção. Globalmente, a taxa de sobrevida atuarial em 5 anos foi de 36%, a taxa de sobrevida em 10 anos foi de 26% e a taxa de sobrevida em 15 anos foi de 22%. O câncer poderia ser estadiado pela presença de indicadores clínicos favoráveis. Estes indicadores incluíram um intervalo livre de doença superior a 3 anos, um NPS e uma histologia de células germinativas.

Os procedimentos cirúrgicos para a ressecção incluem uma toracotomia única, uma toracotomia bilateral estadiada e uma esternotomia mediana. Estes procedimentos não apresentam quase nenhuma mortalidade associada e morbidade mínima. Existem diversas vantagens e desvantagens inerentes a cada incisão. Os pacientes com metástases pulmonares também podem submeter-se a múltiplos procedimentos para a nova ressecção de metástases com expectativas de sobrevida prolongada após a ressecção completa.

A toracoscopia pode ser prontamente utilizada para o diagnóstico da doença metastática; no entanto, seu emprego no tratamento da doença metastática é mais controverso. Em um refinado estudo, McCormack e colaboradores conduziram um estudo prospectivo de ressecção com VATS para o tratamento das metástases pulmonares. Os pacientes foram rastreados com a TC, seguida pela VATS, seguida pela exploração a céu aberto. Os autores constataram mais nódulos pela toracotomia e notaram que a VATS fracassou em identificar todos os nódulos. A VATS não é a abordagem-padrão para a ressecção em pacientes com metástases pulmonares. No momento, a VATS pode ser advogada apenas para o diagnóstico ou estadiamento da extensão das metástases. É necessário o acompanhamento a intervalos regulares de todos os pacientes em virtude da possibilidade de recorrência permanecer durante um período de anos.

Vários indicadores prognósticos foram estudados (Quadro 59-8). Independentemente da histologia, os pacientes com metástases pulmonares isoladas nos pulmões que tenham sido *completamente ressecadas* apresentam melhores taxas de sobrevida quando comparados com os pacientes com metástases irressecáveis. A ressecabilidade consistentemente se correlaciona com melhores taxas de sobrevida pós-toracotomia para os pacientes com metástases pulmonares.

A operação isolada para o tratamento de metástases pulmonares falhará em um número significativo de pacientes. O uso de terapia neo-adjuvante ou adjuvante pode permitir maior sobrevida ou cura. Novas terapias, como a identificação de eventos moleculares para a terapia, a transferência genética ou o uso regional de agentes terapêuticos para os pulmões por meio de um sistema pulmonar isolado (perfusão pulmonar isolada), podem proporcionar terapia mais direcionada e melhor para pacientes com metástases. A cura na maioria dos pacientes representa uma ocorrência inesperada na qual a biologia do hospedeiro, a disseminação do tumor, a resposta à quimioterapi e a ressecção cirúrgica juntas livram o paciente da doença.

TUMORES PULMONARES DIVERSOS

Tumores pulmonares de crescimento lento podem surgir do epitélio, ductos e glândulas da árvore brônquica e são responsáveis por 1% a 2% de todas as neoplasias pulmonares. A maioria é de baixo grau de malignidade.

Os tumores carcinoides (1% de todas as neoplasias pulmonares) nascem de células de Kulchitsky (APUD) no epitélio

Quadro 59-8 Indicadores Prognósticos para as Metástases Pulmonares

1. Idade e sexo geralmente não influenciam na sobrevida pós-toracotomia e, geralmente, não devem ser considerados como fatores prognósticos
2. O uso de análises multivariadas pode permitir uma predição mais acurada das expectativas de vida pós-ressecção e uma melhor seleção de pacientes
3. As variáveis prognósticas separadas podem ser combinadas para intensificar o valor preditivo na sobrevida:
   Ressecabilidade
   Histologia, localização e estádio do tumor primário
   Intervalo livre de doença (desde a primária até a evidência inicial de metástase)
   Número de linfonodos nos estudos de imageamento pré-operatório: metástases unilaterais ou bilaterais
   Número de metástases ressecadas
   Tempo de duplicação tumoral (TDT) (ver fórmula). O TDT apenas reflete a velocidade de crescimento durante o intervalo medido e pode ser afetado pelo tamanho do tumor ou quimioterapia em execução. Uma fórmula pode ser empregada para calcular precisamente o TDT:

$$TDT = T\,[\ln 2/3 \times \ln (M_2/M_1)]$$
$$= 0{,}231 \times T/\ln (M_2/M_1)$$

   onde M_1 = primeira medida, M_2 = segunda medida e T = número de dias entre as medidas

brônquico. Eles apresentam reações histológicas positivas para a coloração pela prata e para a cromogranina. Colorações e exames especiais podem identificar grânulos neurossecretórios pela microscopia eletrônica. Estes tumores carcinoides típicos (menos malignos) são os mais indolentes do espectro de tumores neuroendócrinos pulmonares que incluem o carcinoide atípico, o carcinoma indiferenciado de células grandes e o carcinoma de pequenas células (o mais maligno). Os achados histológicos incluem menos de duas a 10 mitoses por 10 campos de grande aumento (CGAs).

Os tumores periféricos em geral são assintomáticos, apesar de os tumores centrais poderem produzir tosse, hemoptise, infecção recorrente ou pneumonia, bronquiectasias, abscesso pulmonar, dor ou sibilos. Os sintomas podem persistir por muitos anos sem diagnóstico, particularmente se o componente endobrônquico parcialmente obstruir a via aérea. O estridor não raro é o sintoma de apresentação dos tumores adenoide-císticos, pois estes são mais encontrados na traqueia e nos brônquios-fonte. A própria síndrome carcinoide não é frequente e ocorre com tumores grandes ou doença metastática extensa. A radiografia de tórax pode revelar a massa tumoral ou os resultados da tração traqueobrônquica, mas aproximadamente 25% são normais. A TC pode ajudar na localização do tumor. A broncoscopia quase sempre é positiva, a menos que o nódulo ou a massa sejam periféricos. Noventa e oito por cento dos carcinomas adenoide-císticos podem ser identificados por TC e broncoscopia com biopsia. Setenta e cinco por cento dos carcinoides podem ser identificados desta maneira, e, apesar de tenderem a sangramento, geralmente podem ser amostrados com segurança.

O carcinoide atípico pode apresentar invasão ou metástases nos linfonodos ou vascular. A localização se dá nos brônquios-fonte (20%), brônquios lobares (70%-75%) ou brônquios periféricos (5%-10%). Eles raramente ocorrem na traqueia. Ocorre com frequência uma certa invasão local com comprometimento do tecido peribrônquico. Na broncoscopia, a maioria dos carcinoides é séssil, apesar de uns poucos serem polipoides. A histologia é a de pequenas células uniformes com núcleos ovais e cordões entrelaçados de estroma de tecido conjuntivo vascular. As mitoses são infrequentes, mas, ocasionalmente, notam-se células bizarras. Os carcinoides atípicos são mais pleiomórficos e têm mais mitoses (> 2-10 mitoses/CGA) do que o carcinoide típico. Eles apresentam nucléolos mais proeminentes, porém são mais monótonos e têm mais citoplasma do que o carcinoma *oat cell*. Estes tumores são mais agressivos, com taxa de sobrevida em 5 anos de aproximadamente 60%. Estes tumores tendem a metastatizarem-se para o fígado, ossos ou adrenais. A microscopia eletrônica pode ser empregada para identificar grânulos neurossecretórios.

A síndrome carcinoide é incomum com os carcinoides pulmonares, embora ela possa ocorrer com tumores muito grandes ou metastáticos. A síndrome carcinoide relaciona-se com a reação corporal a diversas aminas vasoativas como a serotonina, a substância P, a bradicinina e a histamina. As manifestações clínicas incluem rubor, taquicardia, sibilância ou diarreia. Estes tumores podem produzir outras substâncias, como o hormônio adrenocorticotrópico, o hormônio estimulante dos melanócitos e o hormônio antidiurético.

A ressecção cirúrgica do carcinoide típico e do carcinoide atípico é a padrão, com a remoção completa do tumor e a preservação do máximo possível de pulmão. A lobectomia é o procedimento mais comum; a remoção endoscópica será realizada apenas para os raros casos de tumores polipoides, se a toracotomia for contra-indicada. A taxa de sobrevida tipicamente é de 85% em 5 a 10 anos. Os pacientes com metástases tendem a morrer pela sua doença. Os tumores neuroendócrinos com células grandes e o câncer de pequenas células não são tipicamente tratados com operação e podem ser tratados de forma mais adequada com uma combinação de quimioterapia e radioterapia; a sobrevida destes pacientes é limitada.

O carcinoma adenoide cístico é uma malignidade de crescimento lento que compromete a traqueia e os brônquios-fonte, similar aos tumores das glândulas salivares. O carcinoma adenoide cístico é mais maligno do que os tumores carcinoides e apresenta uma ligeira preponderância feminina. O tumor tipicamente compromete a parte inferior da traqueia, a carina e a saída dos brônquios-fonte. Um terço dos tumores pode ocorrer nos brônquios principais; ele raramente é periférico. Um terço dos pacientes apresenta um tumor que já metastatizou no momento do tratamento. Estes pacientes apresentam comprometimento dos linfáticos perineurais, linfonodos regionais ou fígado, ossos ou rins. O tumor nasce dos ductos na submucosa e dissemina-se neste plano. O exame microscópico demonstra células com grandes núcleos e um pequeno citoplasma e espaços císticos circunjacentes (tipo pseudo-acinar) e uma aparência de queijo suíço para o tipo medular.

O tratamento é a ressecção em bloco ampla com a conservação do máximo possível de tecido pulmonar. A dissecção dos linfonodos mediastinais e o controle pela biopsia por congelação podem ser necessários para ressecar todo o tumor. O tratamento pela radioterapia isolada pode curar aproximadamente um terço dos pacientes não passíveis de ressecção cirúrgica.

O carcinoma mucoepidermoide é raro nos brônquios, apesar de a localização ser a mesma dos carcinoides. Este tumor pode ser de baixa ou de alta malignidade. A maioria destes são massas submucosas avasculares polipoides que são cinzentas a róseas. O exame histológico revela células epidermoides com queratinização, células produtoras de mucina revestindo os espaços císticos e células intermediárias nos cordões. O tratamento destes tumores de baixo grau é feito como nos carcinoides. O tumor é ressecado localmente. Os tumores de alto grau são tratados como o câncer pulmonar, com taxas de sobrevida equivalentes.

Os tumores benignos do pulmão são responsáveis por menos de 1% de todas as neoplasias pulmonares e têm origens mesodérmicas (Quadro 59-9). Os hamartomas são os tumores pulmonares benignos mais frequentes; os hamartomas consistem em elementos de tecido normal encontrados em uma localização anormal. Mais comumente, os hamartomas se manifestam pelo hipercrescimento de cartilagem. Os hamartomas tipicamente são identificados dos 40 aos 60 anos de idade e apresentam uma predominância masculina:feminina de 2:1. Eles em geral são periféricos. Crescem lentamente dentro do pulmão. A radiografia de tórax geralmente demonstra massas de 2 a 3 cm que são nitidamente demarcadas e frequentemente lobuladas. Em geral não são calcificados mas a aparência em "pipoca" na radiografia de tórax pode fornecer o diagnóstico de hamartoma. A malformação adenomatoide cística pode representar um hamartoma adenomatoso. A lesão geralmente ocorre na infância como cistos ou elementos imaturos dentro do pulmão.

As malignidades de grau muito baixo incluem o hemangiopericitoma ou o blastoma pulmonar que provém do tecido pulmonar embrionário. O tratamento é a ressecção. *Tumorlets* são lesões proliferativas epiteliais que podem se assemelhar ao *oat cell* ou ao carcinoide. Tipicamente são achados incidentais notados no exame de espécimes pulmonares ressecados e é raro se metastatizam.

Os sarcomas primários do pulmão ocorrem raramente. Raras vezes rompem através do epitélio brônquico, e uma avaliação citológica pelo escarro tipicamente é negativa. Os tumores são quase sempre bem circunscritos, assintomáticos e solitários. A invasão local ocorre mais com as metástases hematogênicas ou as metástases linfáticas ocorrendo menos. A ressecção, similar ao carcinoma pulmonar, é exequível em 50% a 60% dos pacientes. O prognóstico dos pacientes com leiomiossarcoma é excelente, com quase 50% de taxa de sobrevida em 5 anos; todos os demais apresentam péssimas expectativas de vida.

O linfoma pulmonar ocorre mais como um linfoma disseminado comprometendo o pulmão. O linfoma disseminado ocorre em 40% dos pacientes com doença de Hodgkin e em 7% dos pacientes com doença não Hodgkin. O linfoma primário do pulmão é raro. O diagnóstico quase sempre é feito durante a intervenção cirúrgica. Deve ser realizada uma avaliação meticulosa para outros sítios primários de linfoma quando se suspeita de um linfoma pulmonar primário no pré-operatório.

Quadro 59-9 Tumores Pulmonares Diversos

Hamartoma

Tumores de Origem Epitelial

Papiloma: único ou múltiplo, epitélio escamoso, ocorre na infância, provavelmente viral, pode precisar de ressecção brônquica, mas, usualmente, recidiva

Pólipo: metaplasia escamosa inflamatória na haste; a ressecção brônquica pode ser necessária; estes geralmente não recidivam

Tumores de Origem Mesodérmica

Fibroma: o tumor mesodérmico mais frequente

Condroma

Lipoma

Leiomioma: intrabrônquico ou periférico; ressecção conservadora

Tumor de Células Granulares

Rabdomioma

Neuroma

Hemangioma: subglótico na laringe ou na parte superior da traqueia de bebês; radioterapia

Linfangioma: similar ao higroma cístico — obstrução das vias aéreas superiores em neonatos

Hemangioendotelioma: pulmões de recém-nascidos, muitas vezes progressivo e letal

Linfangiomiomatose: rara, lentamente progressiva — morte por insuficiência pulmonar; lesões finas, multinodulares, perda do parênquima e padrão em colmeia; geralmente em mulheres nos seus anos reprodutivos

Fístula arteriovenosa: congênita, derivação direita-esquerda; cianose, dispneia aos esforços, baqueteamento digital; abscesso cerebral; associado à telangiectasia hemorrágica hereditária dos lobos inferiores

Tumores Inflamatórios e Pseudotumores

Granuloma plasmocitário

Pseudolinfoma

Xantoma

Teratoma

TRAQUEIA

A traqueia tem aproximadamente 11,8 cm de comprimento, variando de 10 a 13 cm. Há 18 a 22 anéis cartilaginosos, cada um com cerca de 0,5 cm de largura. O diâmetro interno em adultos é de 2,3 cm lateralmente e 1,8 cm ântero-posteriormente. A laringe termina com a borda inferior da cartilagem cricoide. A cricoide é o único anel completamente cartilaginoso na traqueia. A traqueia começa cerca de 1,5 cm abaixo das cordas vocais e não está rigidamente fixada aos tecidos circunjacentes. O movimento vertical é possível com facilidade. O ponto mais rígido da fixação se dá onde o arco aórtico forma uma tipoia sobre o brônquio-fonte esquerdo. A artéria inominada cruza sobre a traqueia anterior em uma direção ínfero-lateral esquerda para ântero-lateral direita alta. A veia ázigos arqueia-se sobre o brônquio-fonte direito proximal, conforme ela faz o seu trajeto da região posterior para a anterior para esvaziar-se na veia cava superior. O esôfago está intimamente acolado à traqueia membranosa ao longo de todo o seu curso. O esôfago não é uma estrutura de linha média, porém mais frequentemente ele se encontra logo à esquerda da linha média da traqueia. Os nervos laríngeos recorrentes correm no sulco traqueoesofágico tanto à direita quanto à esquerda. Mais comumente, o nervo laríngeo recorrente esquerdo encontra-se próximo ao sulco traqueoesofágico à esquerda e está ligeiramente mais deslocado lateralmente à direita.

A traqueia é mais de 50% cervical, com hiperextensão no paciente jovem. A localização da carina se dá ao nível do ângulo de Louis, anteriormente, e ao nível da vértebra T4, posteriormente.

O suprimento sanguíneo para a traqueia é lateral e segmentar, das artérias tireoidianas inferiores, torácicas internas, as intercostais supremas e as artérias brônquicas. Nunca se deve dissecar mais de 1 a 2 cm circunferencialmente da traqueia que permanecerá no paciente antes ou após a reconstrução. O potencial para uma necrose traqueal aumenta com a dissecção circunferencial.

A estenose da traqueia implica prejuízos funcionais significativos. Uma traqueia normal de 2 cm tem uma velocidade pico de fluxo expiratório de 100%. Uma abertura de 10 mm fornece uma velocidade pico de fluxo expiratório de 80%. Com 5 a 6 mm, obtém-se apenas uma velocidade pico de fluxo expiratório de apenas 30%.

As lesões congênitas da traqueia podem ser letais (p. ex., atresia traqueal) ou proporcionar um prejuízo funcional significativo, dependendo da extensão da estenose. A estenose pode ser generalizada, em funil, segmentar (mais comum) ou semelhante a uma teia de aranha. O tratamento consiste na dilatação para ressecção das teias. Para a estenose localizada ou segmentar, deve-se realizar uma ressecção e reanastomose. Deve-se limitar a ressecção a um terço ou menos da traqueia. Pode ser necessário um tampão pericárdico para uma estenose generalizada ou em funil.

Os anéis vasculares como o duplo arco aórtico (arco aórtico direito com ligamento esquerdo) podem causar insuficiência pulmonar ou dispneia. A traqueia é normal e a liberação do anel proporciona alívio dos sintomas. Isto contrasta com a tipoia da artéria pulmonar, que consiste na artéria pulmonar esquerda provindo da artéria pulmonar direita e fazendo um trajeto entre a traqueia e o esôfago, identificado pela indentação anterior do esôfago na esofagografia com bário e pela compressão da traqueia. Cerca de metade dos pacientes apresentam um problema traqueal estenótico em separado (mais comumente anéis circunferenciais) e a correção apenas da tipoia vascular não corrigiria a angústia respiratória; a estenose traqueal também precisa ser tratada. O tratamento da traqueomalácia congênita, identificada como uma parede colapsável observada pela broncoscopia, pode estar relacionada com uma compressão crônica pela artéria inominada e é tratada pela aortopexia.

A traqueostomia é uma das operações mais comumente realizadas. A técnica é ilustrada na Figura 59-12. Para um procedimento eletivo, a incisão deve ser feita 1 a 2 cm acima da chanfradura esternal. Os músculos do pescoço são separados na linha média, para expor a traqueia. A secção de duas cartilagens traqueais (geralmente os anéis 2 e 3) é realizada de uma maneira longitudinal (vertical), para se inserir o dispositivo de traqueostomia. Às vezes é preciso seccionar o istmo da tireoide. Raramente, encontra-se uma artéria inominada direita e ela deve ser protegida.

As neoplasias primárias da traqueia incluem o carcinoma de células escamosas, em quase dois terços dos pacientes, e o carcinoma adenoide-cístico, em outros pacientes. O carcinoma de células escamosas pode ser focal, difuso ou múltiplo. A aparência física pode ser exofítica ou múltipla. Um terço destes tumores traqueais primários apresenta extensa disseminação local, ou metástases, na apresentação inicial. O carcinoma adenoide-cístico (previamente chamado *cilindroma*) apresenta propensão para disseminação intramural e perineural. No carcinoma adenoide-cístico as margens negativas são importantes. A avaliação das margens com controle através de biopsia de congelação deve ser realizada com a ressecção da estenose. As características clínicas incluem dispneia aos esforços, sibilos, tosse com ou sem hemoptise e infecções pulmonares recorrentes.

As neoplasias secundárias da traqueia podem incluir aquelas relacionadas aos carcinomas laríngeos com extensão distal ou inferior, recorrência destes carcinomas laríngeos no sítio do estoma traqueal, ou outras metástases salteadas. Em pacientes com laringectomia prévia, pode ser necessária a traqueostomia mediastinal anterior. Cinco centímetros de traqueia não envolvida (*i. e.*, margens negativas a um mínimo de 5 cm acima da carina) é o comprimento mínimo de traqueia que deve permanecer para assegurar um excelente potencial de recuperação. Para minimizar uma fístula para a artéria inominada, a traqueia pode ser mobilizada sob a artéria inominada. A exenteração cervical com ressecção da recorrência do tumor e da porção da traqueia requer a ressecção da placa torácica (manúbrio, primeira costela, clavículas até o ângulo de Louis) antes da traqueostomia mediastinal anterior.

O comprometimento da traqueia em virtude da extensão local de um carcinoma broncogênico pode contra-indicar a ressecção. O comprometimento da traqueia devido a uma extensão local de um carcinoma esofágico pode exigir uma radioterapia paliativa com feixes externos ou paliação endoscópica com *laser*, broncoscopia ou esofagoscopia, ou talvez uma braquiterapia intraluminar. Para o carcinoma tireoidiano, a ressecção de um curto segmento da traqueia em continuidade com a tireoide pode ser realizada com reparo primário. No entanto, a ressecção é contra-indicada para tumores tireoidianos anaplásicos extensos, pois a recorrência é rápida e os riscos frequentemente superam os benefícios antecipados.

A infecção e a inflamação são causas incomuns de obstrução traqueal.

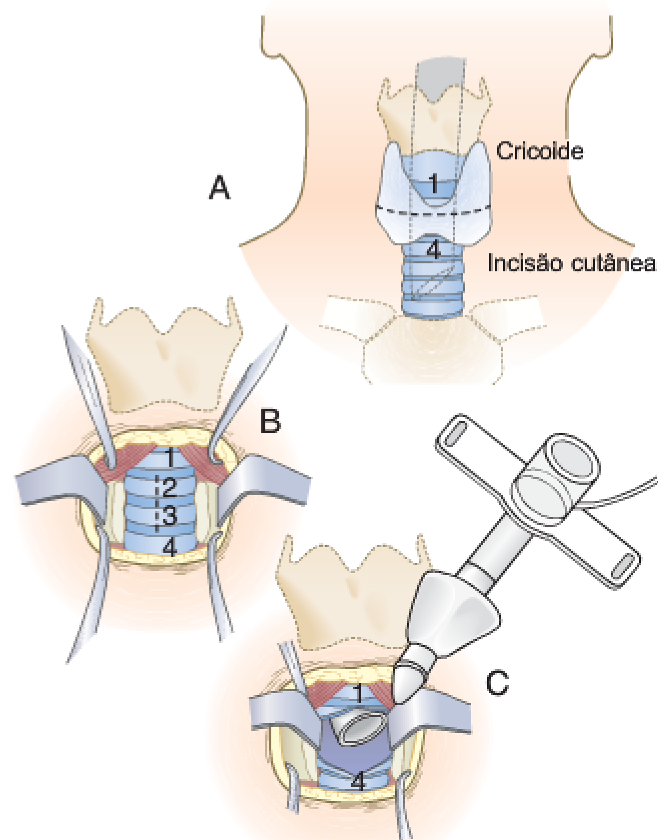


Figura 59-12 Técnica de traqueostomia. **A,** Local de uma via endotraqueal. Com o pescoço do paciente estendido e centrado na linha média, faz-se uma pequena incisão horizontal sobre o segundo ou terceiro anéis traqueais após o nível da cartilagem cricoide ter sido cuidadosamente palpado. A primeira e a quarta cartilagens traqueais estão numeradas. **B,** Após a secção horizontal do platisma, os músculos pré-tireoidianos são separados na linha média, a cricoide é identificada e o istmo da tireoide geralmente é seccionado e suturado para permitir acesso fácil aos segundo e terceiro anéis traqueais. Os segundo e terceiro anéis traqueais são incisados verticalmente. Ocasionalmente, é necessária uma incisão parcial adicional do quarto anel. **C,** Os afastadores dos pólos da tireoide são usados para expandir a abertura da traqueia. O tubo endotraqueal é retraído até um ponto logo acima da incisão. O tubo de traqueostomia é introduzido com uma pequena quantidade de lubrificante hidrossolúvel e com o seu balão de grande volume colabado. A cânula endotraqueal não é removida até que se demonstre que o tubo de traqueostomia está apropriadamente colocado e permite uma troca gasosa adequada. O fechamento é feito com suturas cutâneas simples. As bordas do tubo de traqueostomia são suturadas à pele e amarradas com as fitas habituais ao redor do pescoço. Em rara ocasião, quando não se consegue estabelecer uma via aérea a partir de cima, pode ser necessária uma incisão de emergência sobre a membrana cricotireoidea para o estabelecimento rápido de uma via aérea temporária.

Trauma Traqueal

A lesão penetrante na traqueia em geral é cervical; as lesões penetrantes que envolvem a traqueia mediastinal muitas vezes são letais. As lesões cervicais penetrantes não raro envolvem o esôfago e a lesão esofágica associada deve ser excluída pelo esofagograma com bário ou esofagoscopia. Pode ser necessária uma exploração do pescoço.

O trauma contuso ao pescoço ou à traqueia pode produzir lacerações, secções ou lesões por esfacelamento tanto da traqueia cervical quanto da mediastinal.

As características clínicas de uma lesão cervical são sugeridas pela presença de ar no pescoço, angústia respiratória e hemoptise. O diagnóstico é feito pela broncoscopia.

O trauma à traqueia mediastinal pode ser sugerido pelo enfisema mediastinal, ou subcutâneo, pneumotórax do pulmão que não consegue expandir-se após a inserção de um dreno torácico, ou um grande vazamento de ar. Outros sinais clínicos incluem angústia respiratória e hemoptise. O diagnóstico é feito pela broncoscopia. Um dreno torácico pode ser inserido como tratamento inicial de um pneumotórax após o rastreamento de um trauma torácico com a radiografia de tórax. Se o pulmão não se inflar completamente, poderá ser inserido um segundo dreno. Se persistir o pneumotórax ou um vazamento contínuo de ar, será recomendada uma broncoscopia para excluir uma lesão da traqueia mediastinal ou de um brônquio. O tratamento anestésico com uma via aérea por máscara laríngea pode ser útil para o exame inicial para visualização completa das vias aéreas antes da entubação endotraqueal.

O tratamento dos traumas traqueais inclui o controle das vias aéreas, a entubação endotraqueal (usando-se o broncoscópio flexível como guia), ou uma traqueostomia de emergência. Quando se considera uma traqueostomia de emergência, ela deve ser realizada através da área da laceração traqueal (pois esta área provavelmente será ressecada durante o procedimento de reconstrução definitiva). As lesões cervicais podem ser tratadas conservadoramente. O tubo endotraqueal é colocado distalmente à lesão, e o balão mantido inflado por quase 2 dias. Esta abordagem é indicada apenas se for identificada uma pequena laceração parcial, houver pouco ar subcutâneo, ocorrer uma boa aposição do tecido lacerado e não houver outras lesões associadas. A lesão à traqueia cervical pode também ser tratada pelo reparo primário, sem traqueostomia. Esta abordagem é indicada na maioria dos ferimentos por facas, muitos ferimentos por armas de fogo e casos ocasionais de secções por trauma fechado.

O reparo primário da lesão traqueal poderá ser obtido com a traqueostomia, se ela for realizada distalmente ao reparo. Esta abordagem é indicada para algumas secções por contusão e algumas feridas por armas de fogo. Alternativamente, é possível considerar uma traqueostomia inicial conjuntamente com um reparo tardio. A traqueostomia é mais bem realizada através da traqueia danificada. Esta abordagem é indicada para as lesões complexas com esfacelamento da traqueia, especialmente com um comprometimento laríngeo significativo.

Para as lesões à traqueia mediastinal, a abordagem cirúrgica é a toracotomia através do quarto espaço intercostal direito. A traqueostomia raramente é necessária. A maioria dos pacientes recebe entubação seletiva do brônquio-fonte esquerdo, um tubo de duplo lúmen ou ventilação sob jato. As lesões esofágicas associadas devem ser reparadas primariamente. Algum tecido (p. ex., o músculo esternocleidomastóideo ou um músculo prétireoidiano) deve ser interposto às duas estruturas.

As lesões pós-entubação ocorrem em decorrência de irritação laríngea ou traqueal por um tubo endotraqueal que permanece no local. Esta condição quase sempre é reversível. A fusão da corda vocal precisa ser tratada, ocasionalmente, pela secção da fissura. A cricoide raramente é lesada, mas é difícil repará-la se esta lesão ocorre. Para o paciente com um estoma de traqueostomia, as lesões pós-entubação são comuns. Ocorre um tecido de granulação, assim como uma constrição ântero-lateral da traqueia. Existem vários fatores predisponentes, inclusive estoma grande demais, infecção no estoma e pressão excessiva proveniente dos sistemas conectores. A cricoide pode ser danificada pela cricotireoidostomia ou por uma traqueostomia muito proximal.

Os balões de baixa pressão no tubo endotraqueal têm reduzido as lesões decorrentes do balão. A patogênese é diretamente proporcional à necrose por pressão. Pode ocorrer um amplo espectro de lesões, dependendo da profundidade do dano, para incluir a estenose da mucosa traqueal, traqueomalácia e estenose em toda a espessura. As características clínicas da estenose traqueal incluem dispneia ao esforço, estridor ou sibilos (facilmente notados), e talvez episódios de obstrução com pequenas quantidades de muco.

A fístula traqueoesofágica adquirida é o resultado de uma erosão posterior prolongada. Os pacientes também, geralmente, estão com uma sonda nasogástrica de demora. A apresentação clínica mais comum é o aparecimento súbito de secreções copiosas da árvore traqueobrônquica ou alimentação pela sonda colorida pelo azul-de-metileno aparecendo imediatamente nas vias aéreas associada a uma dificuldade cada vez maior de se ventilar o paciente. Também pode ocorrer distensão gástrica.

A fístula traqueoinominada pode resultar de uma erosão prolongada por um balão inferior e anteriormente à traqueia. Um estoma inapropriadamente baixo pode aumentar ainda mais a probabilidade de uma erosão direta da traqueia pela artéria inominada. A extremidade do tubo endotraqueal pode predispor a erosões, ou a granulomas dentro da traqueia. A fístula traqueoinominada pode se apresentar como uma súbita hemorragia exsanguinante. O paciente, quase sempre, teve uma ou mais hemorragias sentinelas. A investigação destes episódios de hemorragias sentinelas é imperativa.

Os princípios do tratamento dos problemas traqueais incluem uma completa avaliação da laringe para assegurar a sua integridade antes do reparo traqueal. A endoscopia direta ou indireta, assim como a fluoroscopia, pode ser necessária. Uma estenose traqueal raramente exige um procedimento definitivo, seja eletivo ou emergencial. No entanto, o manuseio emergencial da obstrução pode incluir sedação, ar umidificado ou epinefrina racêmica pelo nebulizador. Além disso, a dilatação sob anestesia geral pode ser útil. A primeira escolha para a colocação de uma traqueostomia é pela estenose, depois pelo antigo local de traqueostomia, e então longe destas lesões. As exceções incluem aquelas estenoses imediatamente acima da carina, pois elas não podem rapidamente receber próteses. As medidas conservadoras podem ser suplementadas em bases crônicas com uma prótese, especialmente se o paciente for considerado como de péssimo risco ou se o paciente apresentar uma lesão em espessura parcial com possibilidade de regressão.

As contraindicações ao reparo traqueal incluem:

1. Problema laríngeo inadequadamente tratado (que não inclui a paralisia de uma única corda vocal).
2. Necessidade de suporte ventilatório ou traqueostomia permanente para pacientes com esclerose lateral amiotrófica, miastenia gravis ou quadriplegia.
3. Uso de esteroides em altas doses.
4. Traqueostomia inflamada ou recente.

Péssima reserva pulmonar não é contraindicação para o reparo em pacientes que foram desmamados do respirador.

Diversas técnicas podem ser consideradas para o diagnóstico de anormalidades traqueais. As radiografias simples da traqueia e as radiografias de tórax de rotina (póstero-anterior, lateral e

oblíquas) são os primeiros passos essenciais. A TC da traqueia é boa para examinar o comprometimento luminar; no entanto, ela é menos adequada do que os tomogramas lineares para as anormalidades longitudinais. A fluoroscopia pode ser útil para o diagnóstico de traqueomalácia. Um traqueograma contrastado nem sempre é necessário. Se o paciente apresentar sintomas de disfagia ou quando se suspeita de um câncer esofágico, um esofagograma com bário é útil na avaliação da extensão do comprometimento esofágico.

A broncoscopia geralmente é adiada até o momento do tratamento proposto. Esta abordagem evita precipitar um episódio agudo de obstrução traqueal em uma área ambulatorial. Exceções a esta regra podem incluir situações complicadas como tentativas prévias de reparo ou a necessidade de uma dilatação urgente. Tanto os broncoscópios flexíveis quanto os rígidos devem estar disponíveis e o cirurgião deve ter conhecimento do seu uso.

O tratamento cirúrgico dos problemas traqueais pode ser complexo. A anestesia geral inalatória é empregada, e a indução poderá levar um longo tempo se a estenose for pronunciada. Se a estenose for menor que 5 a 6 mm, poderá ser necessária dilatação antes de se passar um tubo endotraqueal. Isto pode ser realizado com um broncoscópio rígido. Se a estenose for maior que 5 a 6 mm, o tubo endotraqueal pode ser posicionado até um ponto acima da estenose, para a indução. As estenoses subglóticas precisam ser dilatadas para a entubação. O tubo endotraqueal frequentemente passa ao longo dos tumores.

As abordagens cirúrgicas à traqueia incluem:

1. Puramente cervical para o terço superior.
2. Cervicotorácica (com secção do esterno superior) (Fig. 59-13).
3. Abordagem cervical mais secção esternal superior, mais toracotomia direita no quarto espaço direito para expor toda a traqueia, posterior e inferiormente (esta abordagem raramente é utilizada).

A toracotomia póstero-lateral no quarto espaço direito proporciona a melhor exposição da parte inferior da traqueia e da carina (Fig. 59-14).

A abordagem cervical, com ou sem uma secção esternal, em geral é utilizada para os tumores da metade superior da traqueia e de todas as estenoses benignas da traqueia (pois estas geralmente ocorrem como resultado da colocação de um tubo endotraqueal). A toracotomia póstero-lateral é usada para os tumores da metade inferior da traqueia e para a reconstrução da carina. A broncoscopia rígida para o diagnóstico, biopsia,

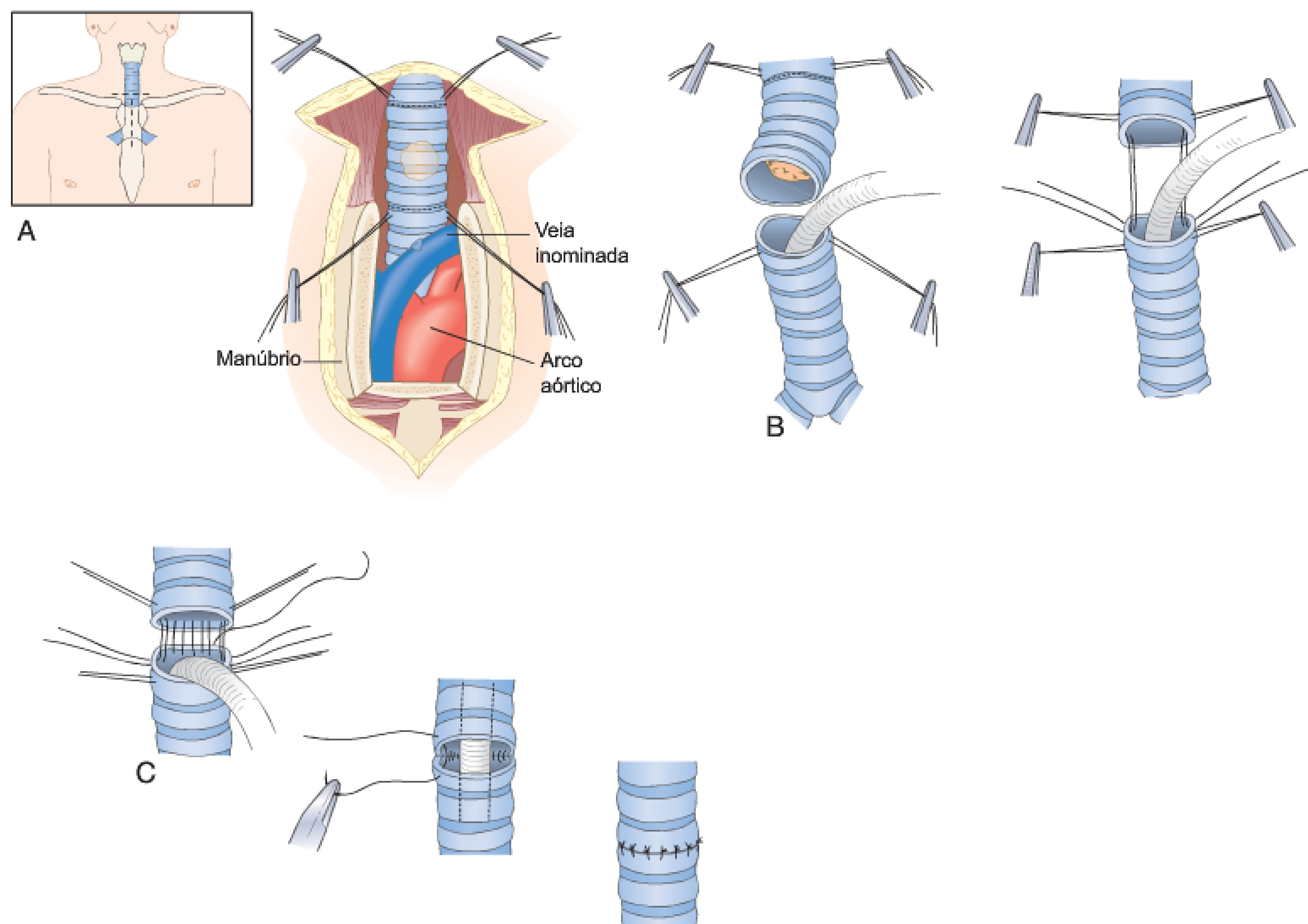


Figura 59-13 **A,** Exposição da parte medial da traqueia através de uma incisão cervical e divisão parcial do esterno. A extensão da ressecção foi marcada com por suturas. **B,** Após a secção distal, um tubo endotraqueal estruturado e estéril é introduzido. Após a ressecção proximal, duas suturas são feitas nas margens dos anéis cartilaginosos. Uma sutura contínua, simples completa a anastomose das membranas. **C,** Neste ponto, o tubo endotraqueal original é posicionado na parte distal da traqueia, de modo que a anastomose possa ser completada com suturas interrompidas, simples entre os anéis cartilaginosos.

dilatação ou tratamento pode ser necessária se o tumor não puder ser imediatamente ressecado (Fig. 59-15).

Em geral, a extensão de traqueia que pode ser ressecada é de cerca de 5 cm, mas varia de pessoa para pessoa. Diversas técnicas podem ser empregadas para obter-se esta ressecção sem tensão indevida sobre a anastomose. A abordagem cervical anterior, mais a mobilização da traqueia e a flexão do pescoço, pode permitir 4 a 5 cm de ressecção traqueal. A liberação supra-hioide pode obter 1 cm de comprimento adicional, e a mobilização do hilo direito, conjuntamente com a secção do pericárdio ao redor do hilo direito pode obter uns 1,4 cm adicionais.

A reconstrução da parte superior da traqueia pode ser realizada mediante incisão em colar, através de um sítio de traqueostomia antigo, o que é conveniente. São criados retalhos cutâneos superiormente à proeminência tireoidiana e inferiormente à chanfradura supraesternal. A secção do esterno é realizada sempre que indicada. Todo o comprimento anterior da traqueia é exposto, próximo à parede traqueal. Realiza-se a dissecção circunferencial limitada ao redor da traqueia, logo abaixo da lesão. Suturas de reparo com fio de seda são colocadas de cada lado abaixo e, depois, acima da lesão. A traqueia é seccionada logo abaixo da estenose ou do tumor. O tubo endotraqueal é colocado através do campo cirúrgico para dentro da traqueia distal. A traqueia lesada é dissecada superiormente e então seccionada acima da lesão. Realizam-se a mobilização posterior e a flexão do pescoço. As suturas posteriores são colocadas com os nós por fora e, então, o paciente é reentubado através da traqueia. Colocam-se, então, as suturas anteriores e estas são amarradas. Nenhuma traqueostomia é realizada. Se for necessária ventilação, será usado um tubo endotraqueal com o balão fora da área de anastomose.

Uma liberação supra-hioide, conforme descrito por Montgomery, fornece um pouco mais de 1 cm de comprimento seccionando-se os músculos milo-hioide, gênio-hioide e genioglosso da superfície superior do osso hioide. O osso hioide é seccionado de cada lado, logo medial aos músculos digástricos. Esta técnica provavelmente leva a menos disfagia ou aspiração do que o procedimento de liberação do tiro-hioideo.

A estenose da laringe subglótica ou uma estenose cricoide é um procedimento técnico desafiador. Os nervos recorrentes inervam a laringe logo superiormente à cricoide póstero-lateral de cada lado. Se as lesões traqueais apenas comprometerem a superfície anterior, a cricoide anterior pode ser removida e a traqueia distal biselada para se parear aos defeitos. Esta manobra poupa os nervos laríngeos recorrentes. Com o comprometimento circunferencial, pode ser necessário realizar laringectomia. De outro modo, pode ser feita uma tentativa de preservação da laringe. A cricoide anterior é removida com um retângulo de cricoide posterior. Isto deixa as porções póstero-laterais da cricoide intactas para proteger os nervos laríngeos recorrentes. A traqueia biselada pode ser trazida para o seu nível conjuntamente com um retalho de traqueia membranosa, posteriormente, para se parear ao defeito posterior.

A reconstrução da parte inferior da traqueia é realizada no quarto espaço intercostal direito. Realiza-se a entubação da traqueia distal ou do brônquio-fonte esquerdo. A reconstrução da carina, geralmente, é realizada nos casos de tumor e agora é a mais exequível das reconstruções alternativas a serem escolhidas.

A técnica da traqueostomia é mais bem abordada pela incisão cervical e incisão vertical através do segundo e do terceiro ou do terceiro e do quarto anéis traqueais. A traqueostomia não deve ser colocada baixa demais, pois pode ocorrer uma erosão da artéria inominada pela traqueostomia.

ENFISEMA

O enfisema é definido como uma dilatação e destruição dos espaços aéreos terminais. Estas cavidades aéreas podem ser definidas como vesículas — espaço de ar subpleural separado do pulmão por uma fina cobertura pleural com apenas uma mínima comunicação alveolar — ou bolhas — maior que uma vesícula com certa destruição do parênquima pulmonar subjacente. Microscopicamente, existem dois tipos de enfisema: centrolobular e pan-acinar. O enfisema centrolobular primariamente

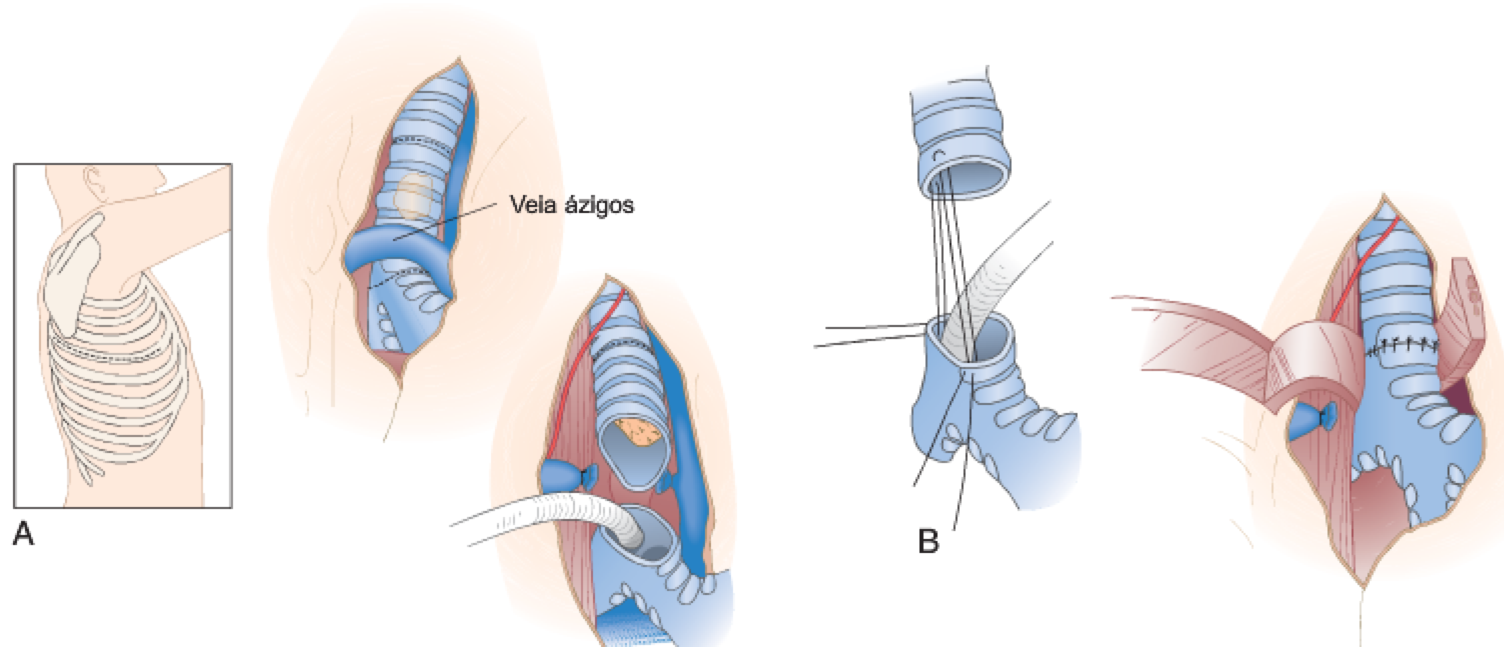
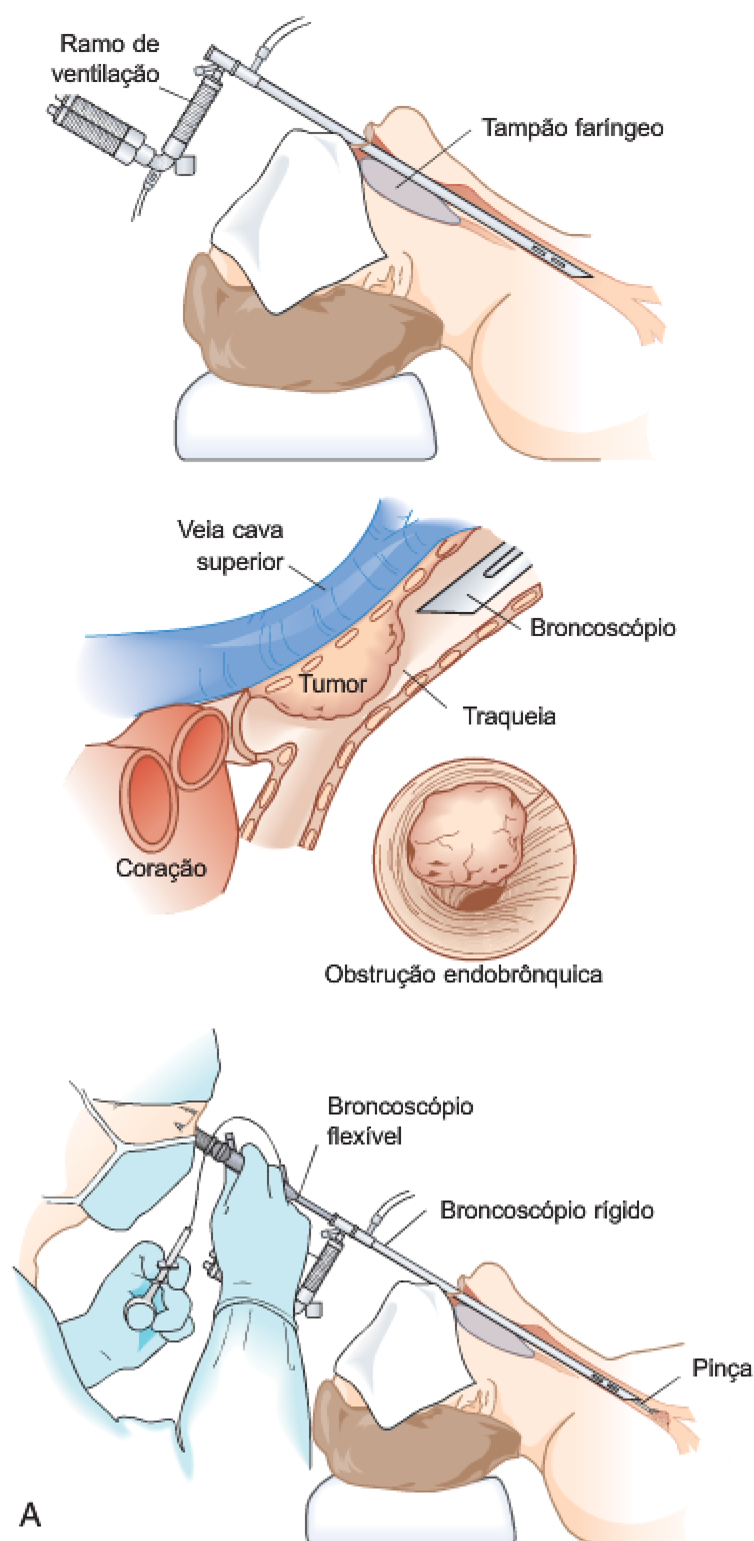


Figura 59-14 Uma toracotomia póstero-lateral direita poupando o serrátil é estendida por trás da escápula. A exposição proximal e distal mostra um tumor traqueal próximo à bifurcação. **A,** Após a secção da veia ázigos e da traqueia distal, um tubo estéril endotraqueal aramado é colocado no brônquio-fonte esquerdo. Após a ressecção proximal, as suturas interrompidas são colocadas nas bordas dos anéis traqueais. **B,** Após ser completada a anastomose (Fig. 59-13), coloca-se um retalho de músculo intercostal vascularizado ao redor da anastomose.

envolve os bronquíolos respiratórios; os alvéolos distais podem estar normais. Em casos graves, os alvéolos distais podem ser lesados e incorporados no espaço aéreo central. O enfisema centrolobular é observado quase exclusivamente em fumantes. Em geral predominam nos lobos superiores. O enfisema pan-acinar envolve toda a unidade pulmonar distal, distorcendo e destruindo os alvéolos e também os bronquíolos respiratórios; pode ocorrer em todo o pulmão, mas pode predominar nos lobos inferiores.[39]

O enfisema bolhoso é congênito, sem doença pulmonar generalizada, ou é uma complicação do DPOC com uma doença pulmonar relativamente generalizada. O desafio é separar a incapacitação relacionada às bolhas da causada pelo enfisema crônico ou pela bronquite crônica. O DPOC é um bom índice



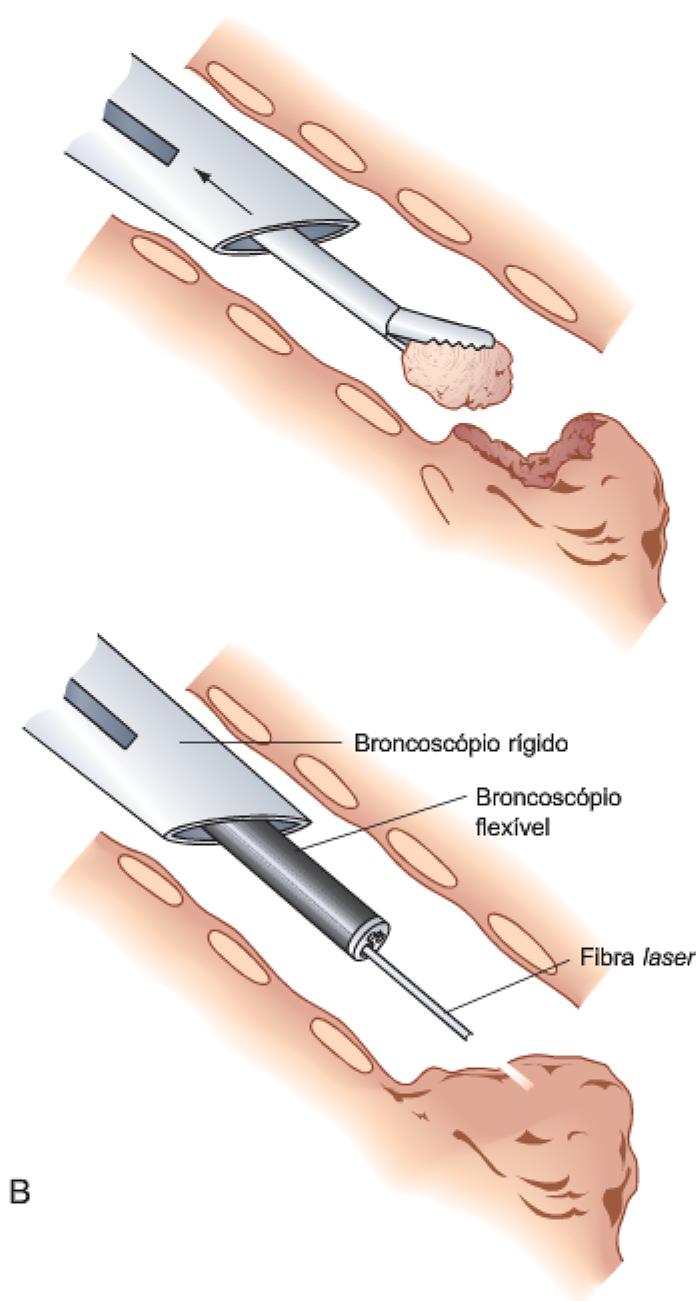


Figura 59-15 **A,** Técnica apropriada para a broncoscopia rígida em um paciente com uma massa traqueal. *No topo,* É usado um tamponamento da faringe para proteger o esôfago. *No meio*, É mostrado um tumor quase completamente obstrutivo. *Parte inferior,* Coloca-se um broncoscópio flexível na luz rígida para a biopsia. Isto protege a via aérea. **B,** Uma técnica para a ressecção endoscópica de uma massa traqueal com um broncoscópio rígido sem (*no alto*) e com (*inferior*) uso de *laser*. (De Sugarbaker DJ, Mentzer SJ, Strauss G, Fried MP: Laser resection of endobronchial lesions: Use of the rigid and flexible bronchoscopes. Oper Tech Otolaryngol Head Neck Surg 3:93, 1992).

do estado de gravidade da doença pulmonar generalizada. Na angiografia pulmonar, as bolhas são frias e não contêm vasos. As bolhas podem comprimir o pulmão normal com amontoamento da vasculatura pulmonar relativamente normal. O DPOC pode mostrar um estreitamento abrupto e afilamento dos vasos. A opção cirúrgica inclui a ressecção da bolha para deixar tecido pulmonar funcionante.

Os pacientes sintomáticos com dispneia progressiva podem submeter-se à remoção das bolhas com bons resultados. A doença precisa estar localizada com espaço aéreo ocupando pelo menos 40% a 50% de um hemitórax. O restante do parênquima pulmonar "bom" está comprimido pelas bolhas. É necessária apenas uma simples remoção da bolha isolada. A lobectomia raramente é indicada, pois o tecido pulmonar bom é removido, o que frequentemente é necessário para uma função independente destes pacientes com um prejuízo pulmonar significativo. A taxa de mortalidade cirúrgica varia de 1,5% a 10%, dependendo da idade do paciente e do grau de enfisema. A sepse pulmonar e vazamentos prolongados de ar são as principais complicações importantes não fatais. O tratamento apropriado e o preparo com uma terapia pulmonar antes da operação, programas de exercício e tiras finas para reforçar as linhas de sutura por grampeamento cirúrgico são úteis na prevenção destas complicações.

Os cistos são espaços aéreos congênitos revestidos por epitélio; as pneumatoceles são espaços aéreos pós-inflamatórios adquiridos com um revestimento epitelial. A causa provavelmente é o resultado de alterações bioquímicas que permitem a destruição da parede alveolar, com frequência é o resultado de pneumonia estafilocócica em crianças.

A deficiência de α_1-antitripsina é um traço autossômico recessivo que afeta 1% a 2% dos pacientes enfisematosos e, comumente, começa antes dos 40 anos de idade. As mulheres apresentam maior probabilidade de ter esta síndrome do que os homens. A antitripsina inibe a elastase neutrofílica e outras serina-proteinases. Esta função homeostática controla as principais cascatas proteolíticas. A ausência deste inibidor da serina-proteinase permite que a atividade da elastase intrapulmonar e a atividade da elastase neutrofílica (liberada das células inflamatórias) sejam sem controle, desta forma causando um enfisema pan-acinar. O tabagismo piora significativamente as ações da deficiência da α_1-antitripsina e piora este enfisema pan-acinar.

As indicações para a intervenção cirúrgica incluem uma bolha significativamente grande (um terço a metade de um hemitórax), com sintomas, e somente doença pulmonar difusa leve. O tratamento cirúrgico deve ser individualizado, pois não existe um critério para predizer com certeza quais pacientes se beneficiarão da ressecção. Os pacientes assintomáticos são geralmente observados e as bolhas infectadas são ressecadas. As taxas de mortalidade variam e os pacientes apresentam melhora variável.

Pode ocorrer pneumotórax com o enfisema. A terapia conservadora com frequência requer dias a semanas de aspiração com drenos torácicos para se obter uma sínfise pleural. A ressecção da bolha pode ser necessária (Fig. 59-16). Caso se desenvolva uma insuficiência respiratória secundária à pneumonia, uma traqueostomia ajudará em alguns pacientes, mas torna impossível que o paciente tussa. Os cuidados respiratórios e a higiene pulmonar são componentes essenciais do resultado bem-sucedido.

O pneumotórax espontâneo também pode ocorrer em pacientes sem enfisema significativo. O paciente típico é um adulto jovem ou adolescente do sexo masculino, com idade entre 15 e 30 anos. Esses pacientes geralmente apresentam um tipo corporal alto e magro. O tabagismo multiplica o risco em até 20 vezes. As opções de tratamento incluem a observação, a aspiração, a toracostomia com colocação de dreno e o procedimento cirúrgico. As indicações clássicas para a operação incluem o pneumotórax recorrente ipsilateral ou contralateral, a falha na reexpansão do pulmão, uma fístula aérea persistente, o pneumotórax hipertensivo ou o hemopneumotórax. Outras indicações para a intervenção cirúrgica incluem pacientes com uma ocupação profissional de alto risco, tais como um piloto ou mergulhador, ou uma pessoa com acesso limitado aos cuidados médicos.[40] Muitos cirurgiões solicitam uma TC após a reexpansão do pulmão. Caso sejam identificadas múltiplas bolhas, indica-se ao paciente a realização de intervenção cirúrgica. O procedimento cirúrgico inclui a ressecção da doença bolhosa, uma pleurectomia apical e a pleuroabrasão mecânica.

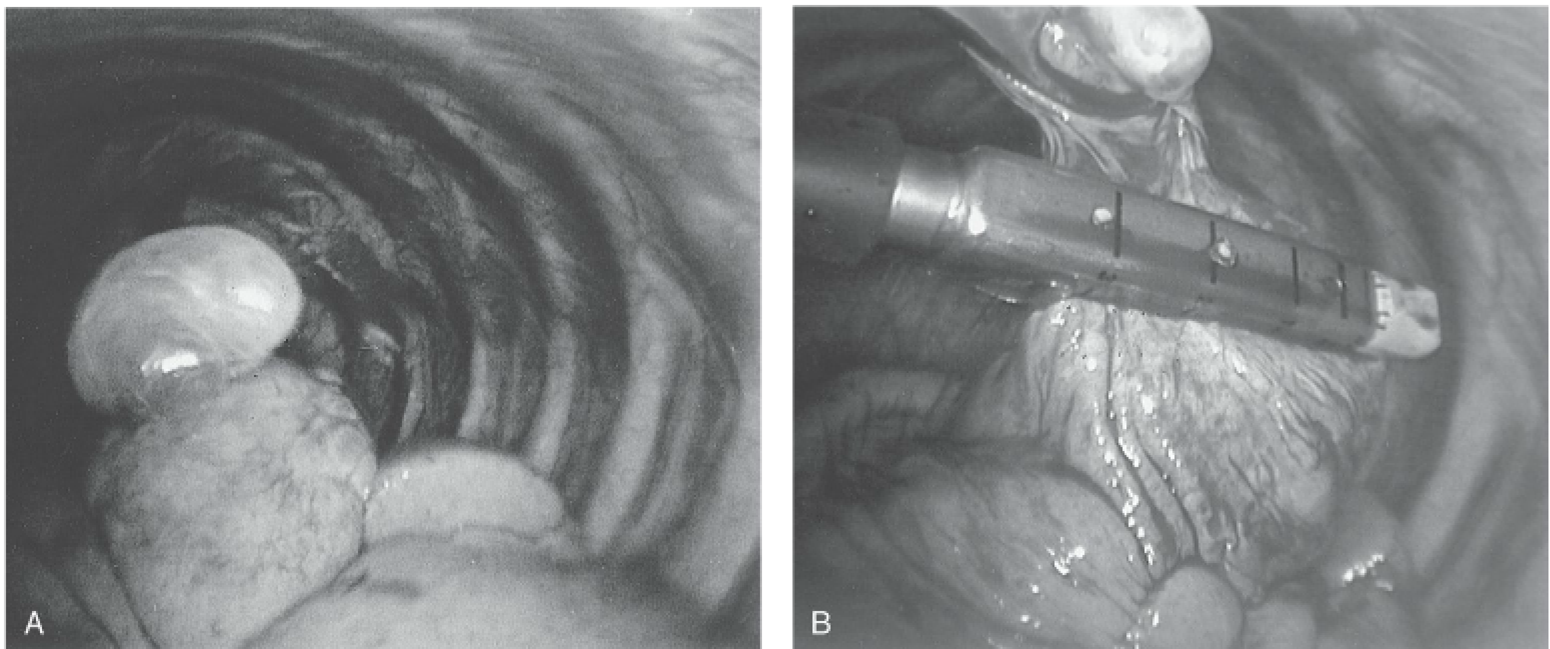


Figura 59-16 **A,** Visão toracoscópica de uma típica bolha apical em um paciente jovem que foi primeiramente visto com um pneumotórax espontâneo. **B,** Aplicação inicial de um grampeador linear na ressecção da bolha apical.

O tratamento do enfisema é primariamente clínico, mas existem terapias cirúrgicas. Apesar de o enfisema ser difuso dentro dos pulmões, algumas áreas podem estar piores do que outras. Estas áreas podem ser identificadas pela TC e, depois, ressecadas. Frequentemente, a doença predomina nos lobos superiores e no segmento superior dos lobos inferiores. A operação de redução volumétrica do pulmão (CRVP) remove áreas de maior comprometimento enfisematoso. O tecido pulmonar remanescente expande-se com a melhora do retrocesso elástico e melhores aeração e perfusão do pulmão remanescente e uma melhora na mecânica da parede torácica. Um recente estudo prospectivo comparou a CRVP com o tratamento clínico. Os pacientes com um enfisema predominantemente do lobo superior e baixa capacidade ao exercício apresentaram menor mortalidade com a CRVP do que com a terapia médica (RR = 0,47; *P* = 0,005). Em pacientes sem enfisema dos lobos superiores e elevada capacidade ao exercício a mortalidade foi maior no grupo CRVP (RR = 2,06; *P* = 0,02).[41] As terapias endoscópicas têm sido desenvolvidas, inclusive *bypass* das vias aéreas e válvulas unidirecionais. Essas ferramentas ainda estão sendo investigadas.[42]

O transplante pulmonar é realizado para o DPOC, inclusive para a deficiência da α_1-antitripsina. A fibrose pulmonar, a hipertensão pulmonar primária e a fibrose cística são outras indicações para o transplante pulmonar. Solicita-se ao receptor que apresente uma significativa incapacitação funcional mas que esteja deambulando. O receptor não deve ser portador de doenças crônicas e debilitantes (p. ex., nenhuma doença hepática, renal ou cardíaca), não deve haver outra terapia eficaz disponível, deve ter um estado nutricional estável, ter um bom suporte social e psicológico e ter um potencial de vários anos de vida pela frente, permanecendo livre de doença pulmonar. Eles precisam ter uma expectativa de vida de menos de 2 anos, por causa da doença pulmonar. A taxa de sobrevida após o transplante pulmonar é de aproximadamente 75% em 1 ano, 60% após 2 anos e 50% em 5 anos. A taxa anual de transplante pulmonar começou a se nivelar e o tempo de espera para os transplantes pulmonares atualmente é de 18 meses. Assim como para qualquer aloenxerto, a imunossupressão crônica é necessária. A combinação de esquemas de imunossupressão geralmente inclui ciclosporina ou tacrolimo, azatioprina ou micofenolato de mofetila e glicocorticoides, tais como a prednisona. A terapia citolítica com globulina antitimócito, ou OKT3, pode ser usada para a indução de imunossupressão ou para a rejeição que não seja capaz de responder à terapia de pulso com esteroides. As complicações perioperatórias incluem lesão de isquemia reperfusão, deiscência ou estenose anastomótica brônquica e complicações vasculares. O diagnóstico e o manejo dessas complicações podem ser desafiadores. O seguimento de rotina e a triagem para a rejeição são necessários. A biopsia transbrônquica pode ser realizada para os casos de rejeição aguda. A rejeição aguda em geral ocorre nos primeiros 3 meses da realização do transplante e manifesta-se como dispneia, infiltrados peri-hilares à radiografia de tórax, leucocitose e febre baixa. O VEF_1 é reduzido. Esteroides em altas doses podem ser utilizados para o tratamento. Os aloenxertos de pulmão parecem mais suscetíveis à rejeição crônica do que outros órgãos sólidos comumente transplantados. Os problemas de rejeição pulmonar crônica incluem a bronquiolite obliterante, que pode ser definida patologicamente ou por redução do VEF_1 para menos de 80% do valor basal pós-transplante.

O transplante unilateral do pulmão é mais prontamente tolerado do que o transplante de ambos os pulmões. Entretanto, o transplante pulmonar bilateral pode apresentar uma melhora da sobrevida. A mortalidade inicial varia de 8% a 21% como resultado da infecção ou da falência do órgão. A doença séptica pulmonar, como a fibrose cística ou a bronquiectasia, é uma indicação absoluta para um transplante pulmonar bilateral, para prevenir a contaminação do aloenxerto pelo pulmão nativo. A taxa de sobrevida em 5 anos chega a 60%.[43]

DOENÇA PULMONAR DIFUSA E BIOPSIA PULMONAR A CÉU ABERTO

O papel do cirurgião na doença pulmonar difusa é obter um diagnóstico, tipicamente pela biopsia pulmonar a céu aberto. O paciente, em geral, já se submeteu a várias broncoscopias diagnósticas e, com frequência, a uma biopsia transbrônquica. A radiografia de tórax pode demonstrar um padrão alveolar (algodoado nos broncogramas aéreos) ou um padrão intersticial (aparência de vidro foscofosco ou granular indicando um aumento difuso no tecido intersticial) (Quadro 59-10).

O encaminhamento para a biopsia de pulmão a céu aberto recai em uma de duas categorias. A primeira é uma consulta ambulatorial para um paciente com aumento dos sintomas pulmonares. Frequentemente esses pacientes são apenas levemente sintomáticos. Pode ser necessário realizar uma biopsia para confirmar ou excluir o diagnóstico específico, antes de decidir-se por uma terapia clínica agressiva, tal como a ciclofosfamida para a granulomatose de Wegener. A segunda categoria inclui um paciente com doença crítica, atendido frequentemente na unidade de terapia intensiva, requerendo ventilação mecânica.

Uma das condições mais comuns que desencadeia um encaminhamento para a biopsia pulmonar é a sarcoidose. A sarcoidose afeta o pulmão em 90% dos pacientes com este diagnóstico, causando sintomas de dispneia e tosse seca. Os focos de granulomas epitelioides não caseosos podem ser encontrados em qualquer parte do corpo. Dez a 20% dos pacientes são assintomáticos, 20% a 40% são primeiramente vistos com uma forma aguda, com febre, e outros sintomas significativos, e 40% a 50% apresentam queixas respiratórias insidiosas, sem sintomas constitucionais. Pode desenvolver-se uma fibrose pulmonar progressiva grave em 10% a 20% dos pacientes. Os linfonodos mediastinais hilares bilaterais estão envolvidos em 60% a 80% dos pacientes. Embora a mediastinoscopia tenha resultados maiores, a biopsia de pulmão por via broncoscópica é frequentemente o procedimento de primeira escolha, pois a broncoscopia pode ser feita sem a necessidade de anestesia geral. A biopsia destes linfonodos mediastinais pode ser necessária para o diagnóstico e, frequentemente, pode ser o único procedimento cirúrgico necessário. Caso a broncoscopia e a mediastinoscopia não sejam diagnósticas, então a biopsia de pulmão pode ser indicada. As lesões cutâneas como o eritema nodoso, as placas, os nódulos escamosos e a erupção maculopapular ocorrem em quase 25% dos pacientes e pode ocorrer envolvimento dos olhos (uveíte) em 25% dos pacientes.

Para o diagnóstico, são necessários os critérios clínicos e a biopsia. A broncoscopia e a biopsia transbrônquica são boas e a biopsia pulmonar a céu aberto raramente é necessária. Os corticosteroides podem ser usados no tratamento.

Uma biopsia pulmonar a céu aberto, geralmente, não é necessária quando o quadro clínico é típico de uma causa previamente conhecida; no entanto, a biopsia pulmonar a céu aberto quase sempre é necessária para aquelas doenças para as quais a causa não é conhecida.

A maioria das biopsias de pulmão pode ser realizada usando técnicas minimamente invasivas. As biopsias de pulmão assistidas por VATS podem ser realizadas usando duas ou três incisões. O paciente deve ser capaz de tolerar ventilação pulmonar seletiva e o transporte para a sala de operação. Em pacientes que tenham sido submetidos a biopsias por via broncoscópica,

Quadro 59-10 Classificação das Doenças Pulmonares Difusas

Infecções (Mais Comumente Causam Doença Focal, Formação de Granulomas)

Vírus — especialmente influenza, citomegalovírus
Bactérias — tuberculose, todos os tipos de bactérias habituais, febre macular das Montanhas Rochosas
Fungos — todos os tipos que causam doença difusa
Parasitos — *Pneumocystis*, toxoplasmose, paragonimíase, entre outros

Causas Ocupacionais

Poeira de minerais
Fumaças de produtos químicos — NO_2 (doença do ensacador de silos), Cl, NH_3, SO_2, CCl_4, Br, HF, HCl, HNO_3, querosene, acetileno

Doença Neoplásica

Disseminação linfangítica
Metástases hematogênicas
Leucemia, linfoma, câncer de células broncoalveolares

Congênito — Familiar

Niemann-Pick, Gaucher, neurofibromatose e fibrose tuberosa

Metabólica e Desconhecida

Doença hepática, uremia, doença inflamatória intestinal

Agentes Físicos

Radiação, toxicidade pelo O_2, lesão térmica, lesão por explosão

Insuficiência Cardíaca e Múltiplos Êmbolos Pulmonares

Causas Imunológicas

Pneumonia por Hipersensibilidade

Antígenos inalados
Pulmão do fazendeiro (actinomicose)
Bagaçose (cana-de-açúcar)
Trabalhadores com malte (*Aspergillus*)
Bissinose (algodão)

Reações Medicamentosas

Hidralazina, bussulfan, nitrofurantoína (Macrodantina), hexametônio, metissergida, bleomicina

Doenças do Colágeno

Esclerodermia, reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, dermatomiosite, granulomatose de Wegener, síndrome de Goodpasture

Outros

Sarcoidose
Histiocitose
Hemossiderose idiopática
Proteinose alveolar pulmonar
Fibrose intersticial difusa, fibrose pulmonar idiopática
Pneumonia intersticial descamativa
Pneumonia eosinofílica (*Nota:* algumas são causadas por drogas, actinomicose ou parasitos)
Linfangioleiomiomatose

o tempo adequado de até 4 semanas deve transcorrer para que os resultados da cultura final sejam relatados. As biopsias são encaminhadas para cultura de rotina, para fungos e bacilos ácido-resistentes. Em pacientes imunocomprometidos, a cultura de *Nocardia* deve ser considerada. Frequentemente é útil coletar uma amostra de mais de uma área do pulmão. Um método é ressecar a região que parece pior radiograficamente e a área com aparência mais normal. O pulmão com aparência normal pode exibir uma doença em estádio mais precoce e pode ajudar o patologista a fazer o diagnóstico. A biopsia de congelação só é utilizada para confirmar se foram obtidas amostras adequadas do processo patológico.

No contexto agudo, uma biopsia pulmonar a céu aberto frequentemente não é justificada para a doença pulmonar difusa ou pacientes com necessidade de ventilação crônica. O valor da biopsia pulmonar a céu aberto neste contexto clínico é pequeno e tipicamente não é melhor do que o melhor tratamento clínico em uma unidade de terapia intensiva. Uma biopsia de pulmão a céu aberto não deve ser realizada, a menos que os resultados venham a modificar o tratamento subsequente, tal como o início de um tratamento com base em protocolo para antibioticoterapia experimental. Frequentemente esses pacientes não podem tolerar a ventilação por pulmão único ou a transferência para a sala de operação. Nesse pequeno subgrupo de pacientes, o procedimento pode ser realizado na unidade de terapia intensiva, por meio de uma toracotomia ântero-lateral, e as amostras de biopsia da língula ou do lobo médio direito podem ser obtidas. Essas medidas drásticas raramente são indicadas.

SÍNDROME DE ANGÚSTIA RESPIRATÓRIA DO ADULTO

A síndrome de angústia respiratória aguda ou do adulto (SARA) é um processo biológico e clínico complexo. Esta piora aguda da função pulmonar ocorre excluindo-se o edema pulmonar, a pneumonia ou a exacerbação de um DPOC. Aproximadamente 50.000 casos ocorrem a cada ano nos Estados Unidos, com uma taxa de mortalidade de 30% a 40%. Algumas causas de SARA estão listadas no Quadro 59-11.

A apresentação clínica inicial de dispneia, taquipneia, hipoxemia e leve hipocapnia é inespecífica. Uma radiografia de tórax pode mostrar infiltrados bilaterais difusos secundários a um aumento no líquido intersticial. Patologicamente, ocorre uma congestão vascular com colapso alveolar, edema e infiltração de células inflamatórias. O mecanismo subjacente é uma permeabilidade capilar pulmonar aumentada, com o extravasamento do líquido intravascular e da proteína para dentro do interstício e dos alvéolos. O leucócito é o mediador mais proeminente desta lesão. Os estímulos, como a sepse, ativam a via do complemento, causando o recrutamento dos leucócitos para o local da infecção. O pulmão libera mediadores potentes, como radicais livres de oxigênio, metabólitos do ácido araquidônico e proteases. Se a doença subjacente não é controlada, estas alterações progridem para tromboses vasculares e fibrose intersticial e para a deposição de membrana hialina nos alvéolos. Este processo causa hipoxemia, hipertensão pulmonar, retenção de CO_2, infecções secundárias e, eventualmente, insuficiência cardíaca do lado direito, hipoxia e morte. Outros critérios incluem oxigenação deficiente com a relação PaO_2/FIO_2 menor que 200 mmHg. Além disso, o edema pulmonar está presente sem insuficiência cardíaca e a pressão capilar pulmonar é menor do que 18 mmHg (edema pulmonar não cardiogênico).

O desfecho da SARA está relacionado com o estímulo da lesão inicial. O tratamento é direcionado para a melhora da

Quadro 59-11 Causas de Síndrome de Angústia Respiratória do Adulto

Sepse extratorácica
Trauma torácico fechado
Trauma não torácico
Choque
Queimaduras
Pneumonia de aspiração
Pneumonia infecciosa difusa
Pneumonia não bacteriana (viral, micoplasma, doença do legionário, *Pneumocystis carinii*)
Eventos diversos
- Inalação de fumaça
- Toxicidade pelo oxigênio
- Edema pulmonar neurogênico
- Ingestão de drogas tóxicas
- Reações de hipersensibilidade aguda

oxigenação, com uma excelente higiene pulmonar, entubação e ventilação sob pressão. É útil manter uma concentração de oxigênio inspirado o mais baixa possível e a pressão expiratória final positiva também o mais baixa possível, para manter a adequação da oxigenação e da troca de dióxido de carbono. O volume corrente final é mantido abaixo dos protocolos convencionais, na faixa de 6 mL/kg.[44] Outras estratégias incluem uma hipercapnia permissiva ou mudanças na posição do paciente. As terapias rotacionais ou de decúbito melhoram o equilíbrio entre ventilação-perfusão, pois melhoram a distribuição da perfusão.[45] Um cateter de Swan-Ganz pode ser usado para otimizar a hemodinâmica, embora estudos randômicos não tenham demonstrado um benefício de sobrevida para esse procedimento. Inotrópicos, corticosteroides, inibidores das prostaglandinas e eliminadores dos radicais livres do oxigênio foram estudados; ainda assim, até o momento, eles falharam em melhorar consistentemente a função pulmonar ou a mortalidade para os pacientes com SARA.

VENTILAÇÃO SOB JATO DE ALTA PRESSÃO

A ventilação com jato de alta pressão pode ser usada durante a broncoscopia e a ressecção carinal e para melhorar a oxigenação em pacientes com fístula broncopleural ou no pulmão não complacente em pacientes com insuficiência respiratória. As complicações incluem pneumotórax, hipotensão a pressões elevadas, um tubo endotraqueal bloqueado pelas incrustações na extremidade do tubo e uma redução no débito cardíaco, o que pode ser prevenido com inotrópicos. O seu emprego mais frequente se dá no tratamento da insuficiência respiratória nos neonatos.

INFECÇÕES BACTERIANAS

Bronquiectasias

A bronquiectasia é uma infecção da parede brônquica e do pulmão circunjacente com gravidade suficiente para causar a destruição e a dilatação das vias aéreas. Esta condição está diminuindo em frequência e em gravidade com o uso dos antibióticos. Existem numerosos fatores predisponentes, como a fibrose cística, a deficiência de α_1-antitripsina, diversos estados de imunodeficiência, a síndrome de Kartagener (sinusite, bronquite, bronquiectasia, *situs inversus* e hipomotilidade ciliar) e obstrução brônquica por um corpo estranho, linfonodos extrínsecos que comprimem os brônquios, neoplasias ou tampões mucosos. A distribuição ocorre primariamente nos segmentos basais dos lobos inferiores. As alterações destrutivas e a dilatação dos brônquios acompanham a infecção.

Com o uso dos antibióticos, tornou-se raro observar um paciente emagrecido, febril, tossindo grande quantidade de escarro fétido acompanhado de baqueteamento digital, cianose e hemoptise. Atualmente, as infecções respiratórias frequentes são típicas e a produção de escarro é mínima, exceto durante exacerbações e infecções agudas. A hemoptise leve pode ocorrer; a hemoptise maciça é rara. Frequentemente, os sintomas podem ser controlados com o tratamento clínico, tal como antibioticoterapia crônica e drenagem postural.

A avaliação começa com um histórico e um exame físico e a realização de radiografia de tórax. Pergunta-se especificamente ao paciente sobre a aspiração de um corpo estranho. A TC de tórax tornou-se o próximo passo na avaliação de um paciente com suspeita de bronquiectasia. A broncoscopia não consegue diferenciar a bronquite da bronquiectasia. A broncoscopia pode ser realizada para limpar as secreções e, quando se suspeita deste diagnóstico, eliminar câncer, corpos estranhos ou estenoses. Podem ser obtidas culturas para facilitar o tratamento antibiótico. A broncografia (Fig. 59-17A) é um método de diagnóstico e pode ser necessária quando se considera uma operação, apesar de estar sendo em grande parte substituída pela TC. Pode ser visualizada dilatação dos brônquios e nenhum padrão de plumagem nas vias aéreas distais. O tratamento médico deve ser otimizado; isto inclui abstinência do cigarro, além de institucionalização da drenagem postural, medicações broncodilatadoras e antibióticos orais.

O tratamento cirúrgico pode ser realizado se a doença for irreversível, ou se ocorrer um fracasso na terapia clínica com pneumonias recorrentes, hemoptise afetando um estilo de vida normal, ou a produção persistente de escarro mais do que 40 a 80 g por dia. A doença deve ser localizada e o paciente deve estar fisiologicamente estável para a ressecção. Um segmento de comprometimento com bronquiectasia não é suficiente para se considerar a ressecção. Na doença limitada a apenas um lobo o melhor tratamento é o cirúrgico. Se existirem bronquiectasias bilaterais, o tratamento clínico deverá ser continuado. Os resultados do tratamento são bons em 80% a 90% dos pacientes. Os pacientes com bronquiectasia bilateral grave, que apresentaram fracasso com o manejo clínico máximo e não são candidatos à ressecção cirúrgica, podem ser candidatos ao transplante de pulmão.

Abscessos Pulmonares

A incidência de abscesso pulmonar está diminuindo em frequência como resultado do emprego de antibióticos.[46] Um abscesso pulmonar pode ocorrer de uma infecção num brônquio bloqueado. A infecção, geralmente, é por anaeróbios e pode estar associada a etilismo, um indivíduo debilitado ou idoso ou a uma doença esofágica com aspiração. O abscesso pulmonar costumava ocorrer após amidalectomia ou extração dentária, mas isso se tornou um evento raro. A disseminação hematogênica por bacteremia poderá ocorrer se houver insuficiência cardíaca congestiva, ou doença debilitante, como em pacientes muito idosos, ou muito jovens, pacientes que usam drogas IV e pacientes em uso de corticosteroides. Estas áreas de infecção, em geral, são múltiplas e, raramente, precisam de uma intervenção cirúrgica. A bacteremia por *Staphylococcus*, frequentemente, está associada a abscesso pulmonar. A pneumo-

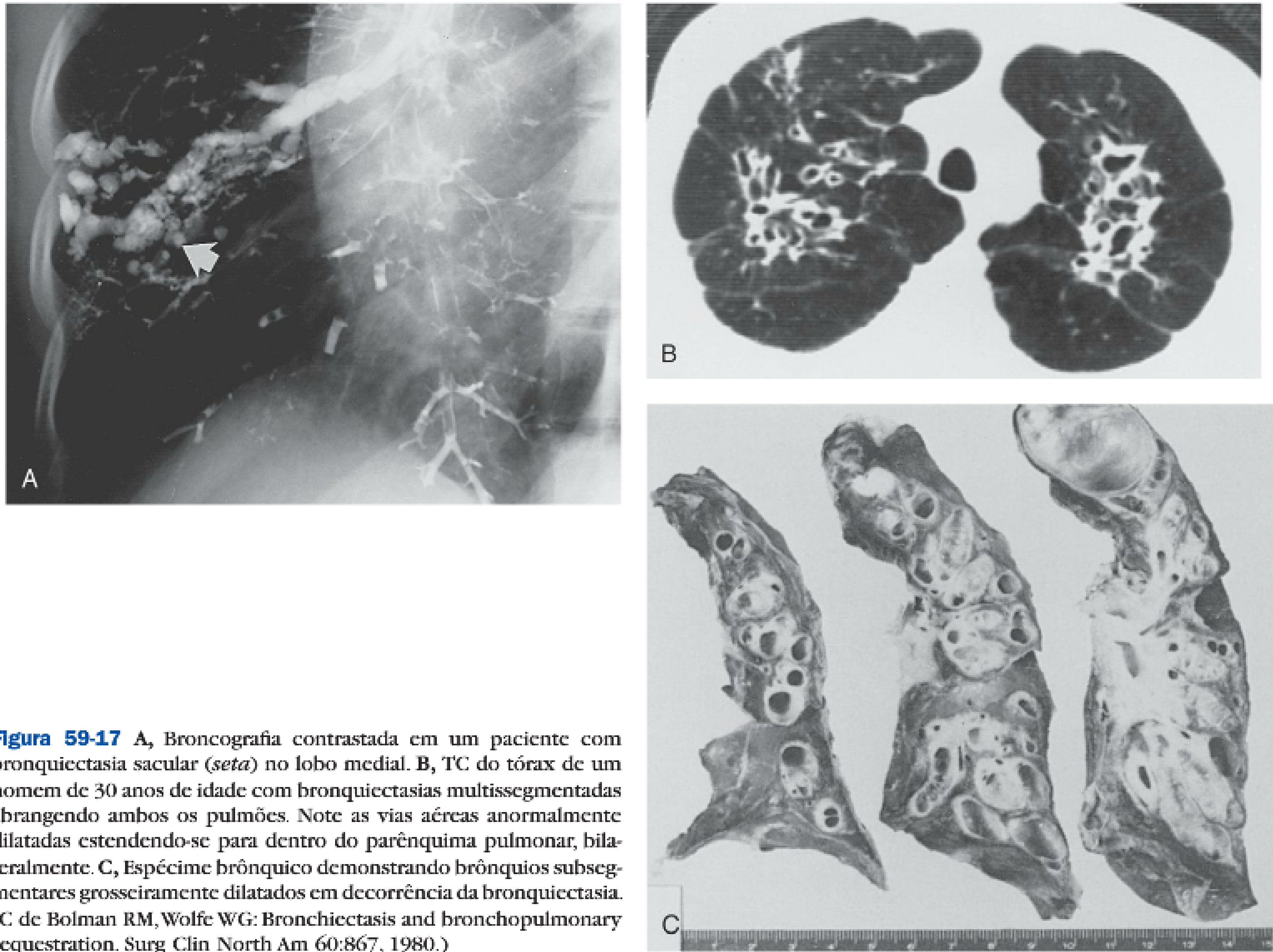


Figura 59-17 **A,** Broncografia contrastada em um paciente com bronquiectasia sacular (*seta*) no lobo medial. **B,** TC do tórax de um homem de 30 anos de idade com bronquiectasias multissegmentadas abrangendo ambos os pulmões. Note as vias aéreas anormalmente dilatadas estendendo-se para dentro do parênquima pulmonar, bilateralmente. **C,** Espécime brônquico demonstrando brônquios subsegmentares grosseiramente dilatados em decorrência da bronquiectasia. (C de Bolman RM, Wolfe WG: Bronchiectasis and bronchopulmonary sequestration. Surg Clin North Am 60:867, 1980.)

nia necrotizante pela *Klebsiella* pode rapidamente destruir o pulmão envolvido com mínima reação circunjacente. A frequência de pneumonia necrosante levando ao abscesso pulmonar está diminuindo com o emprego de antibióticos. A ruptura de um abscesso pulmonar pode dar origem a um empiema e a um pneumotórax. O abscesso pulmonar também pode estar superposto a anormalidades estruturais, como, por exemplo, cisto broncogênico, sequestro, bolhas ou tuberculose ou cavidades por fungos.

Os abscessos de pulmão secundários à aspiração são mais encontrados no pulmão direito, devido ao ângulo menos agudo do brônquio fonte principal direito. O abscesso pode ocorrer nas divisões laterais dos segmentos anterior e posterior do lobo superior, no segmento axilar ou no segmento superior do lobo inferior. As características clínicas são similares às da pneumonia, incluindo febre, tosse, leucocitose, dor pleurítica e produção de escarro. A radiografia de tórax e a TC do tórax podem demonstrar uma área arredondada de consolidação precocemente, enquanto um nível hidro-aéreo na radiografia de tórax em decúbito ou em posição ereta é visível mais tardiamente.

O diagnóstico diferencial inclui empiema loculado, que pode ser tratado pela drenagem, divertículo epifrênico (no qual o paciente não está séptico) ou cavidade tuberculosa ou fúngica, ou ainda um câncer de pulmão cavitado (geralmente carcinoma de células escamosas). As cavidades tuberculosas e fúngicas não retêm fluído, portanto um nível hidro-aéreo não está presente. Entretanto, podem conter resíduos ou uma bola fúngica. O *Aspergillus* pode se apresentar desta maneira (Fig. 59-18). O tratamento médico é feito com antibióticos e cuidados pulmonares (p. ex., reexpansão). A broncoscopia pode ser realizada para diagnóstico, para se descartar um corpo estranho, uma estenose ou um câncer. Ela também pode ser usada para o tratamento, auxiliando a drenagem da cavidade, diretamente, ou por meio do cateterismo transbrônquico da cavidade. A maioria dos pacientes (85%-95%) responde ao tratamento clínico com redução rápida no líquido, colapso das paredes e completa cicatrização em 3 a 4 meses. Os pacientes com sintomas de longa duração, com mais de 3 meses antes do tratamento ou cavidades maiores do que 4 a 6 cm apresentam menor probabilidade de resposta.

A terapia cirúrgica é indicada para a cavitação persistente (> 2 cm e de paredes espessas) após 8 semanas de terapia clínica, incapacidade de se eliminar a sepse, hemoptise (frequentemente pequena hemorragia sentinela antes de uma hemorragia maciça) e para excluir o câncer. Se um abscesso pulmonar se romper para dentro da cavidade pleural, uma simples drenagem é suficiente, com o paciente sendo tratado como empiema ou fístula broncopleural. A lobectomia é em geral necessária; a taxa de mortalidade é de 1% a 5%. Às vezes, pode ser necessária uma drenagem externa em pacientes criticamente enfermos se ocorreu uma sínfise pleural.

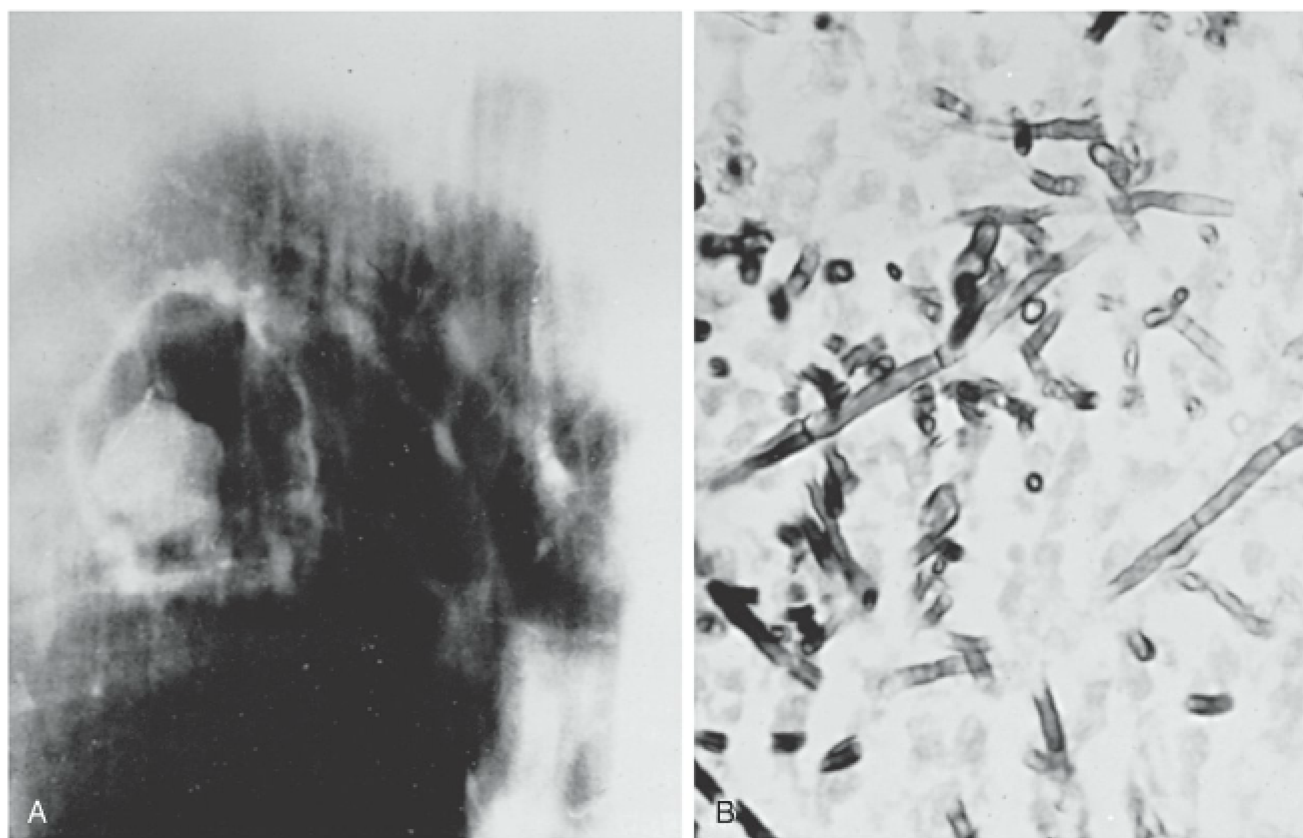


Figura 59-18 **A,** Tomograma linear do pulmão demonstra um aspergiloma ("bola fúngica") dentro de uma lesão cavitada no parênquima pulmonar. A bola fúngica muitas vezes não está ligada dentro da cavidade e está localizada na área mais dependente gravitacionalmente da cavidade. Ela pode alterar a sua posição conforme o paciente muda de posição. **B,** Micelas grosseiras, fragmentadas, septadas do ***Aspergillus fumigatus***. (A de Aslam PA, Larkin J, Eastrigde, CA, Hughes FA Jr: Endocavitary infusion through percutaneous endobrochial catheter. Chest 57:94, 1970. **B** de Takaro T: Thoracic mycotic infections. In Lewis, Practice of Surgery. New York, Hoeber Medical Division, Harper & Row, 1968.)

Outras Doenças Broncopulmonares

As doenças broncopulmonares causadas pela doença linfonodal inflamatória geralmente são causadas por tuberculose ou por histoplasmose. Podem ocorrer atelectasia lobar, hemoptise ou broncolitíase. A doença compressiva brônquica tipicamente ocorre mais no lobo médio. Mais de 20% são causadas por um câncer. Esta condição resulta em infecções de repetição na mesma área do pulmão, que via de regra responde a antibióticos. O diagnóstico diferencial inclui os tumores endobrônquicos em adultos e a aspiração de corpos estranhos em crianças. A broncoscopia é essencial para se descartar o câncer e o corpo estranho e se avaliar a presença de uma estenose. É necessário um tratamento médico para a infecção. A intervenção cirúrgica é indicada no tratamento da broncoestenose, da bronquiectasia irreversível ou de infecções recorrentes e graves.

A broncolitíase é um nódulo calcificado intimamente aderido a um brônquio. Pode ocorrer uma hemoptise mesmo com uma radiografia de tórax negativa. Um sangramento súbito causado pela erosão de uma pequena artéria brônquica e da mucosa por uma espícula de um nódulo calcificado causa esta hemoptise. Ocorre um sangramento vermelho-vivo, que varia de 5 a 500 mL e, geralmente, cessa com a sedação e a terapia antitussígena. Este tipo de hemoptise quase nunca é maciça (> 600 mL em 24 horas). A broncoscopia é possível durante um episódio de sangramento para localizar o lobo ou o sítio de sangramento. Devem ser excluídas lesões nasais ou faríngeas.

A pneumonia organizada pode substituir o parênquima pulmonar por um tecido cicatricial ou uma atelectasia persistente, ou uma consolidação. Inicialmente, desenvolve-se uma pneumonia aguda e, então, uma sombra persistente. Se a sombra ou a massa não desaparecer em 6 a 8 semanas, então deve ser realizada a ressecção para excluir carcinoma. O diagnóstico diferencial inclui pneumonia, anomalia congênita e aneurisma da aorta.

Infecções Micobacterianas

A tuberculose infecta cerca de 7% dos pacientes expostos e se desenvolve em 5% a 10% destes pacientes infectados. Inicialmente ocorre uma infecção primária. A resposta exsudativa progride para uma necrose caseosa. A tuberculose pós-primária tende a ocorrer nos segmentos apicais e posteriores dos lobos superiores e segmentos superiores dos lobos inferiores. A cicatrização ocorre com fibrose e contratura. Uma cavitação caseosa extensa pode ocorrer precocemente. Áreas coalescentes de necrose caseosa podem formar cavidades. Ocorrem com frequência septações incompletas e lobulações. As septações irrigadas pelas artérias brônquicas podem causar hemoptise, erosarem-se, podendo ser infectadas secundariamente por outros organismos.

A broncoscopia pode ser necessária para os pacientes que não respondem ao tratamento clínico. O câncer deve ser excluído com uma massa recém-identificada na radiografia de tórax, mesmo com um teste cutâneo positivo para a tuberculose e escarro positivo para o bacilo ácido-resistente. O tratamento clínico é feito com isoniazida, rifampicina, etambutol, estreptomicina ou pirazinamida. O tratamento inicial para a doença é a terapia combinada (p. ex., isoniazida mais rifampicina ou outras drogas).

A terapia cirúrgica pode ser considerada quando a terapia clínica fracassou e permanece um escarro persistentemente positivo para a tuberculose, assim como quando os resíduos cirurgicamente corrigíveis de tuberculose possam ser de risco potencial para o paciente. Este não é o mesmo tratamento para micobactérias atípicas; muitos destes pacientes permanecem clinicamente bem, mesmo com o escarro positivo. Alguns dos fatores para a indicação cirúrgica são listados no Quadro 59-12.

As opções cirúrgicas incluem a ressecção, o procedimento de escolha na maioria dos casos. As aderências pleurais e os granulomas nos linfonodos peribrônquicos e a inflamação crônica tornam difícil a ressecção. A preservação do tecido pulmonar deve ser o objetivo do tratamento. As complicações do tratamento duplicam se o escarro é positivo para a *Mycobacterium tuberculosis* e reduzidas se o tecido pulmonar remanescente estiver completamente expandido. As complicações infecciosas incluem o empiema, a fístula broncopleural, a disseminação endobrônquica da doença e uma maior mortalidade. A infecção tuberculosa do espaço pleural, sem destruição pulmonar, é tratada primariamente por procedimentos clínicos.

A toracoplastia ou interposição de retalho muscular pode ser usada para controlar o empiema do espaço pleural residual. A terapia do colapso da parede torácica, com toracoplastia ou plombagem, é raramente, utilizada para o manejo apenas da doença parenquimatosa. Estas técnicas podem ser usadas nos pacientes nos quais o tratamento clínico falha e que não são candidatos a uma ressecção. Os pacientes com doença extensa e escarro positivo ou doença endobrônquica crônica ativa podem também ser considerados. A plombage pode ser preferida à toracoplastia convencional em estádios, pois ela requer apenas uma única operação; não ocorre um movimento paradoxal do tórax ou deformidade da parede torácica. A cavernostomia ou a drenagem externa de uma cavidade tuberculosa com um dreno torácico ou uma drenagem aberta podem ser usadas para controlar uma grande cavidade com escarro positivo ou um sangramento maciço em um paciente julgado incapaz para tolerar uma ressecção ou uma terapia de colapso.

Infecções Fúngicas e Parasitárias

O tratamento cirúrgico das infecções fúngicas inclui o diagnóstico e o tratamento das complicações da doença fúngica. Frequentemente, o câncer precisa ser excluído, ou outras condições infecciosas ou benignas confirmadas. Pode-se considerar o tratamento clínico como abordagem inicial para as doenças fúngicas nos pulmões e como parte do tratamento global do paciente.

Os pacientes imunocomprometidos sofrem de aspergilose como a infecção oportunística mais frequente, seguida pela candidíase, nocardiose e mucormicose. Os pacientes habituais, ou imunocompetentes, podem ser afetados por histoplasmose, coccidioidomicose ou blastomicose. Ambos os grupos podem ser afetados pela actinomicose e a criptococose. Embora a *Nocardia* e *Actinomyces* sejam bactérias, geralmente são discutidas juntamente com as infecções fúngicas. O diagnóstico usual é feito pelo exame do escarro utilizando-se preparações de hidróxido de potássio. As culturas têm um péssimo resultado e pode levar algum tempo para que os resultados sejam obtidos; a citologia com o esfregaço de Papanicolaou pode ser melhor. A coloração com a metenamina de prata é a chave para a avaliação. O comprometimento extrapulmonar de diversas doenças fúngicas é listado na Tabela 59-4. A maioria das infecções é autolimitada e não precisa de tratamento. Os agentes antifúngicos IV ou orais podem ser usados para o tratamento destas doenças.

A histoplasmose é a mais comum de todas as infecções fúngicas nos Estados Unidos, sendo mais frequentemente uma doença sistêmica fúngica grave. O *Histoplasma capsulatum* é endêmico no vale do Mississipi, assim como em partes do sudoeste dos Estados Unidos. Uma elevada percentagem de pacientes é afetada, geralmente com uma forma subclínica desta doença. Um inóculo (da forma micelial encontrado no solo, materiais em decomposição e guano de morcego ou de pássaro) pode produzir uma doença pneumônica aguda em hospedeiros imunocompetentes e, em geral, resolve-se sem tratamento específico. A forma em levedura existe nos macrófagos, ou dentro do citoplasma dos alvéolos. O exame patológico demonstra granulomas (como a tuberculose) ou granulomas epitelioides caseosos. Podem ocorrer nódulos calcificados em pulmões, mediastino, baço e fígado. A radiografia de tórax pode demonstrar calcificação central ou em alvo ou calcificação laminar concêntrica. Qualquer forma pode apresentar artralgias ou eritema nodoso ou eritema multiforme. A forma localizada, geralmente, é uma pneumonia aguda, autolimitada e raras vezes grave. Um nódulo pulmonar solitário pode ser um achado residual de pneumonia aguda e deve ser ressecado, a menos que seja identificada uma calcificação apropriada. A reação linfogênica ao *Histoplasma* causa aumento dos linfonodos mediastinais e pode acarretar uma síndrome do lobo médio, bronquiectasia, divertículo de tração esofágica, fístula traqueo-

Quadro 59-12 Indicações Cirúrgicas Potenciais para a Tuberculose Pulmonar

Cavidade positiva aberta após 3 a 6 meses de quimioterapia, especialmente se micobactéria resistente
Escarro persistentemente positivo com lesão (pulmão destruído, atelectasia, bronquiectasia, broncoestenose) passível de ressecção
Escarro negativo *mas* pulmão destruído, cavidade bloqueada, tuberculoma — considerar para ressecção
Infecção localizada com micobactéria atípica
Bronquiectasia tuberculosa dos lobos inferiores ou médio (geralmente ocorre nos lobos superiores — boa drenagem; os lobos inferiores e médio não drenam bem)
As cavidades negativas abertas se de paredes espessas, resposta lenta ou paciente não confiável
Para excluir câncer
Hemoptise recorrente ou persistente: ressecção se mais de 600 mL de sangue forem perdidos em 24 horas ou menos
Doença pleural quando indicado

Tabela 59-4 Manifestações Extrapulmonares das Infecções Fúngicas

Actinomicose	Cervicofacial, parede torácica
Nocardiose	Parede torácica, sistema nervoso central (SNC)
Histoplasmose	Medula óssea, adrenal
Coccidioidomicose	Osso (no entanto, geralmente apenas o pulmão)
Blastomicose	Pele > sistema genitourinário
Criptococose	SNC
Aspergilose	SNC, vasos sanguíneos
Mucormicose	Rinocerebral, vasos sanguíneos

esofágica, pericardite constritiva ou mediastinite fibrosante com síndrome da veia cava superior ou outros problemas relacionados com a compressão das estruturas mediastinais. Além dos sintomas compressivos, a linfadenopatia causada por histoplasmose pode confundir a avaliação radiográfica dos linfonodos mediastinais em pacientes com câncer de pulmão e pode complicar a ressecção pulmonar.

A coccidiodomicose é endêmica no sudoeste e está localizada no solo. Ela fica em segundo lugar apenas para a histoplasmose em frequência. A inalação do organismo resulta em uma doença pulmonar primária que em geral é autolimitada (Fig. 59-19). Em áreas endêmicas, a coccidiodomicose é uma causa frequente de nódulos pulmonares e a ressecção pode ser necessária para a exclusão da presença de malignidade.

O tratamento, frequentemente, é feito com anfotericina para aqueles pacientes que estão gravemente enfermos, como aqueles que estão imunocomprometidos e têm culturas positivas no escarro. Outras opções incluem o cetoconazol ou o itraconazol para uma doença que não seja ameaçadora à vida.

A operação pode ser considerada uma forma de tratamento da doença cavitária, ou de suas complicações. A anfotericina deve ser usada perioperatoriamente. As indicações cirúrgicas incluem as cavidades de paredes espessas ou maiores que 2 cm, as cavidades que crescem de tamanho, as cavidades rotas, as infecções bacterianas secundárias e a hemoptise recorrente grave.

A biopsia pulmonar a céu aberto pode ser necessária para se fazer um diagnóstico de criptococose que está amplamente disseminada no solo e no guano do pombo. Patologicamente, o organismo aparece como leveduras redondas, em brotos com cápsulas largas e granulomas. Ele é o segundo fungo letal mais frequente após a histoplasmose. Os pulmões, frequentemente, são comprometidos. A doença quase sempre é discreta. A meningite é a causa mais frequente de morte. Qualquer paciente com o diagnóstico de criptococose pulmonar deve ser submetido à punção lombar para a exclusão de um comprometimento do SNC. Pode ser necessário operar a fim de fazer uma biopsia pulmonar a céu aberto para diagnóstico ou para excluir o câncer.

A aspergilose é uma infecção oportunística, caracterizada pelos septos grosseiros e fragmentados e hifas. Existem três tipos de aspergilose: aspergiloma, aspergilose pulmonar invasiva e aspergilose broncopulmonar alérgica. Aspergiloma é a forma mais comum de aspergilose. O fungo coloniza uma cavidade pulmonar existente, comumente uma cavidade por tuberculose. A radiografia de tórax pode demonstrar uma área radiolúcida, em forma de meia-lua, próxima de massas arredondadas. As cavidades podem se formar devido à destruição do parênquima pulmonar subjacente e os resíduos de hifas podem coalescer e formar uma bola fúngicas, que fica livre na cavidade e pode rolar nas radiografias em decúbito (Fig. 59-18). A ressecção profilática é controvertida, embora alguns autores recomendem a ressecção, se a doença estiver presente em pacientes de baixo risco. A operação é indicada para a hemoptise maciça ou recorrente, ou para a exclusão da presença de neoplasia. O procedimento de escolha é a lobectomia. A aspergilose invasiva ocorre em pacientes imunocomprometidos e apresenta-se com dor torácica, tosse e hemoptise. O tratamento é primariamente clínico, embora a biopsia de pulmão possa ser necessária para o diagnóstico. A aspergilose alérgica é diagnosticada por broncoscopia, e representa a reação alérgica à colonização crônica com fungos. Via de regra é tratada clinicamente. Em casos raros, a ressecção é realizada para as bronquiectasias localizadas.

A mucormicose é uma infecção rara, oportunista e rapidamente progressiva. Ocorre em pacientes imunocomprometidos, inclusive naqueles com diabetes. A aparência é de um fungo preto, com hifas ramificando-se, não septadas e amplas. A infecção provoca trombose dos vasos sanguíneos e infarto do tecido pulmonar. Clinicamente, a forma rinocerebral ocorre com muito mais frequência do que a forma pulmonar de consolidação e cavidades. O manejo clínico é feito com cessação da terapia com esteroides e drogas antineoplásicas, além do uso de anfotericina e do controle do diabetes. A doença frequentemente está muito avançada para um tratamento efetivo. O tratamento cirúrgico e clínico agressivo pode melhorar essa condição, que geralmente tem um prognóstico grave.

Candida é uma levedura gemulante, de paredes delgadas, pequena, que se desenvolve em pacientes imunocomprometidos (Fig. 59-20). O comprometimento pulmonar isolado é raro. Pode ser necessário operar para confirmar o diagnóstico da infecção.

A operação também pode ser usada para tratamento das sequelas e complicações das infecções parasitárias. As infecções com a *Entamoeba histolytica*, em geral, são limitadas à parte inferior do tórax direito e estão relacionadas à extensão de um

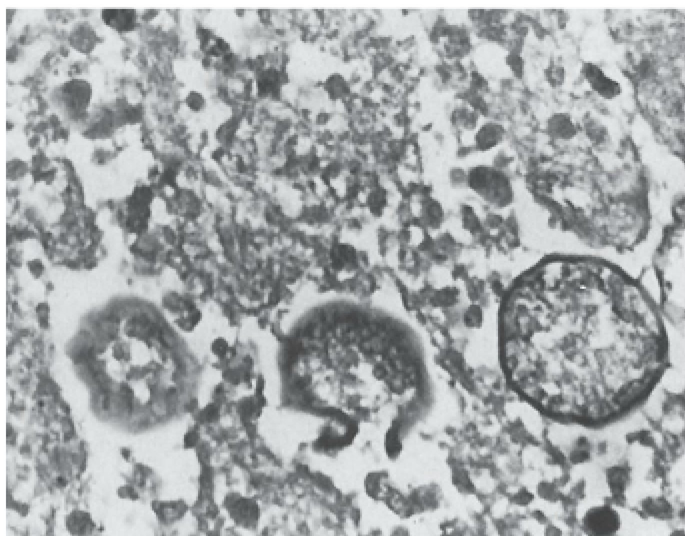


Figura 59-19 Cortes microscópicos de um granuloma coccidioide (400×) mostra esférulas empacotadas com endosporos. (De Scott S, Takaro T: Thoracic mycotic and actinomycotic infections. In Shields TW [ed]: General Thoracic Surgery, 4th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994.)

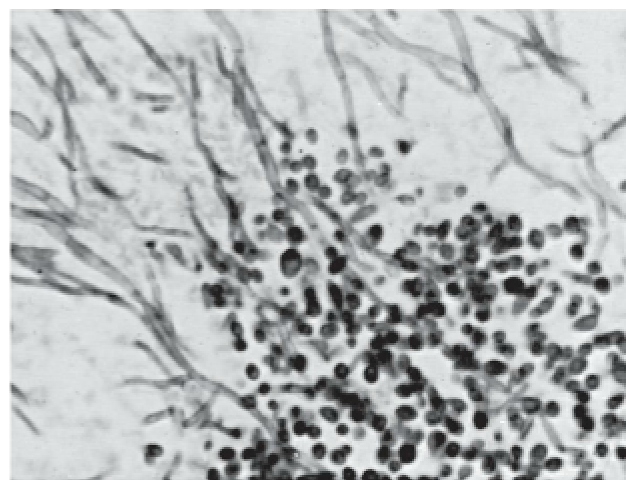


Figura 59-20 *Candida albicans* com as formas micelial e em levedura. (De Takaro T: Thoracic mycotic infections. In Lewis' Practice of Surgery. New York, Hoeber Medical Division, Harper & Row, 1968.)

abscesso hepático abaixo do diafragma por meio de uma extensão direta ou linfática para o tórax direito. O metronidazol (Flagyl®) quase sempre é eficaz, apesar de o Flagyl® e a drenagem pleural poderem ser necessários para o tratamento do empiema. A ressecção aberta infrequentemente é necessária. De modo semelhante, pode ocorrer infecção pelo *Echinococcus*. O cisto hidático pode romper-se, inundando o pulmão ou produzindo uma grave reação de hipersensibilidade. Um abscesso pulmonar pode ocorrer com compressão das vias aéreas, dos grandes vasos ou do esôfago. A operação, se exequível, pode incluir uma simples enucleação por meio de uma clivagem de planos entre o cisto e o tecido normal. A aspiração e a irrigação com solução salina hipertônica a 10% podem ser realizadas antes da enucleação. A pressão positiva nos pulmões deve ser mantida até que o cisto esteja fora para impedir a contaminação, disseminação ou reações de hipersensibilidade. Pode ser considerada a terapia não cirúrgica para um pequeno cisto calcificado assintomático. A paragonimíase é outra infecção comum e uma causa comum de hemoptise na Ásia.[47] Nas áreas endêmicas, a prevalência pode atingir 5% e a hemoptise pela paragonimíase em uma população asiática (16%) excedeu a prevalência pela tuberculose (3%).

O *Pneumocystis carinii* é uma infecção oportunística que se cora positivamente pela metenamina de prata. O lavado broncoalveolar obtém o diagnóstico em mais de 90% dos pacientes. No entanto, pode ser necessária uma biopsia pulmonar para a confirmação do diagnóstico.

A actinomicose é causada por uma bactéria que não é encontrada livre na natureza. Produz uma infecção endógena anaeróbica crônica profunda no interior de uma ferida. Os "grânulos de enxofre" que drenam das fístulas infectadas são microcolônias (Fig. 59-21). A forma cérvico-facial é a mais comum. A forma torácica geralmente ocorre como doença parenquimatosa pulmonar lembrando câncer. O tratamento é mais comumente feito com penicilina. A intervenção cirúrgica pode ocasionalmente ser necessária para a excisão radical da doença da parede torácica e do empiema.

A nocardiose é causada por bactérias anaeróbicas amplamente disseminadas no solo e nos animais domésticos. Inicialmente era rara, embora sua incidência seja crescente em pacientes imunocomprometidos. A nocardiose se assemelha à actinomicose, por invadir a parede do tórax e produzir abscesso subcutâneos e fístulas que drenam grânulos de enxôfre. A operação é realizada para excluir a presença de câncer, para obter um diagnóstico ou tratar as complicações da doença. A terapia clínica pode incluir as sulfonamidas.

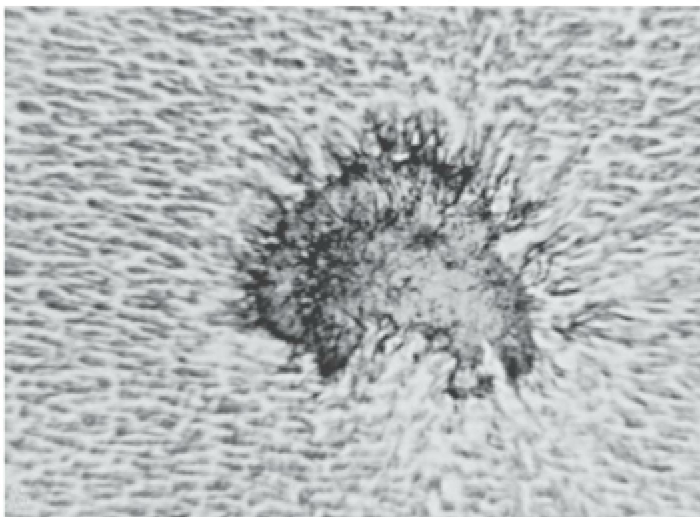


Figura 59-21 Grânulo actinomicótico mostra filamentos em ramificação de uma colônia microscópica de Actinomyces israelii. (Coloração de Gomori, 250×.)

HEMOPTISE MACIÇA

A hemoptise maciça pode ser definida como uma perda maior que 500 a 600 mL de sangue proveniente dos pulmões em 24 horas. Entretanto, as vias aéreas proximais podem estar ocluídas com até 150 mL de sangue coagulado. Mesmo uma hemoptise com volumes menores pode ser potencialmente fatal. A atual taxa de mortalidade é de cerca de 13% e está relacionada mais frequentemente ao afogamento ou à sufocação, que à exsanguinação. As causas de hemoptise são listadas no Quadro 59-13.

O diagnóstico e o tratamento da hemoptise maciça caracteristicamente incluem radiografia de tórax e broncoscopia de emergência. É necessária a broncoscopia rígida com um broncoscópio de 8,5 mm ou maior. Um broncoscópio de 10 mm é preferido. A broncoscopia flexível geralmente é inadequada para o tratamento da hemoptise, mas poderá ser considerada para a observação se o sangramento ativo tiver se interrompido. O sangue deve ser coletado para tipagem sanguínea e prova cruzada e o radiologista intervencionista deve ser notificado quando se prevê uma embolização angiográfica. Frequentemente, os pacientes já foram vistos com ligeiros graus de hemoptise e já se submeteram a avaliação diagnóstica consistindo em uma radiografia de tórax e de uma TC do tórax. Estes estudos podem fornecer informações adicionais para orientar o cirurgião na paliação da hemoptise. Caso a mão de obra especializada não esteja disponível para uma broncoscopia rígida de emergência, o paciente deve ser tratado temporariamente por entubação seletiva do brônquio fonte principal contralateral, sob assistência broncoscópica ou pela colocação de um tubo endotraqueal com duplo lumen, para proteger o parênquima pulmonar contralateral. Um cateter com extremidade em balão de Fogarty ou um cateter com bloqueio brônquico também pode ser colocado em posição, para ocluir o brônquio do qual se origina o sangramento.

As opções de tratamento precisam ser orientadas pela situação clínica e pelos achados. Realiza-se a broncoscopia sob anestesia geral e controla-se o sangramento de modo a prevenir a contaminação do pulmão contralateral (não envolvido). O tratamento conservador pode consistir simplesmente em broncoscopia, limpeza das vias aéreas do sangue, supressão da tosse (com codeína) e repouso (Quadro 59-14). O paciente precisa ser tratado em uma unidade de cuidados intensivos ou deve ser monitorado até que esteja estável.

Quadro 59-13 Causas de Hemoptise

Câncer pulmonar
Abscesso pulmonar
Aspergilose cavitária
Tuberculose
Bronquiectasia
Cateterismo com Swan-Ganz
Fibrose cística
Broncolitíase
Corpo estranho
Biopsia pulmonar transbrônquica

Quadro 59-14 Opções de Tratamento para a Hemoptise Maciça

Tratamento de lesão intrabrônquica pelo *laser* ou pela epinefrina tópica (efeito transitório apenas)
Ressecção cirúrgica definitiva (provavelmente a mais aplicável)
Tratamento expectante (observação, supressão da tosse, repouso)
Lavagem broncoscópica com solução salina gelada
Tamponamento pelo cateter de Fogarty
Instilação intracavitária de medicações antimicrobianas para pacientes de risco com micetomas
Cavernostomia com tamponamento para pacientes enfermos demais para submeterem-se à ressecção
Plombage (para tuberculose cavitária ativa)
Embolização da artéria brônquica pela radiologia intervencionista
Ressecção em massa com grande grampeador (*último recurso*)

Os pacientes com hemoptise por fibrose cística podem evoluir bem com o tratamento expectante da hemoptise, que pode precisar de tamponamento usando-se um cateter com balão. Os pacientes com bolas fúngicas por aspergiloma estão sob alto risco de uma hemorragia fatal e devem ser tratados agressivamente e submeterem-se a uma ressecção, quando possível. A broncolitíase é uma outra causa de hemoptise. Os broncolitos podem se formar em resposta à infecção com *Histoplasmosis* ou por espécies de *Mycobacterium*. A hemoptise da broncolitíase pode precisar de uma ressecção broncoplástica, como, por exemplo, uma lobectomia em manga, após estabilização com técnicas broncoscópicas.

O cateterismo angiográfico para a hemoptise maciça pode ser considerado para os pacientes com hemoptise e incapacidade de se localizar o sítio de sangramento. Uma contra-indicação relativa ao cateterismo angiográfico e à embolização é a contribuição das artérias brônquicas ao suprimento sanguíneo da medula espinhal ou uma origem comum do suprimento sanguíneo para os brônquios e a medula espinhal. O risco de quadriplegia precisa ser considerado à luz da condição geral do paciente. A embolização é executada com pequenas partículas de álcool polivinil ou outros materiais embólicos sintéticos para ocluir os vasos em nível periférico. Alguns relatos mostram que o sangramento é controlado em 70% dos pacientes, mas 50% voltam a sangrar. A reembolização pode ser repetida. As indicações para o cateterismo angiográfico são dadas no Quadro 59-15.

Quadro 59-15 Indicações em Potencial para o Cateterismo Angiográfico

Fibrose cística
Doença pulmonar bilateral crônica e incapacidade de localizar-se o local do sangramento
Neoplasia não ressecável, primária ou metastática
Capacidade vital menor que 40% do valor previsto
Hemoptise recorrente após a operação

EMBOLIA PULMONAR

A embolia pulmonar é um espectro patológico que varia desde um microêmbolo pulmonar clinicamente insignificante até um trombo pulmonar maciço catastrófico, instantaneamente fatal que obstrui ambas as artérias pulmonares.[48] Os trombos se desenvolvem mais nas veias dos membros inferiores por estase e por um estado hipercoagulável e eles se propagam proximalmente para as veias profundas das pernas e da pelve. Conforme estes coágulos se tornam maiores e conforme as veias vão ficando mais calibrosas, aumenta a propensão para estes coágulos se deslocarem e embolizarem para os pulmões. Quando isto ocorre, tem lugar uma reação em cadeia de eventos: o suprimento sanguíneo da artéria pulmonar para estas partes do pulmão é ocluído, agentes vasoativos são liberados com a elevação da resistência vascular pulmonar, desenvolve-se uma derivação conforme o fluxo sanguíneo pulmonar é redistribuído e pode ocorrer edema pulmonar. O espaço morto alveolar está aumentado, e a troca gasosa fica prejudicada. Dependendo do tamanho do trombo ou da reação do paciente ao evento embólico, o trabalho do ventrículo direito aumenta. Com uma pós-carga aumentada, pode ocorrer disfunção ou insuficiência ventricular direita. A hipocinesia ventricular direita com uma pressão arterial pulmonar normal é um péssimo indicador prognóstico. Pode ocorrer embolia paradoxal de um forame oval patente.

A embolia pulmonar pode ser responsável por até 3% das mortes cirúrgicas no pós-operatório e foi encontrada em 24% de 5.477 pacientes, em uma série de autopsia. A embolia pulmonar não tratada apresenta uma taxa de mortalidade hospitalar de 30%, enquanto os pacientes tratados apresentam uma taxa de mortalidade estimada de aproximadamente 2%. Na população geral, estima-se que a incidência da embolia pulmonar seja de uma em 1.000 por ano. A embolia pulmonar pode ocorrer em mais de 250.000 pacientes anualmente nos Estados Unidos, com uma taxa de mortalidade de 15% a 17%.

Os fatores de risco para a embolia pulmonar podem incluir índice de massa corporal alto, tabagismo, hipertensão e operação. A proteína C ativada é um anticoagulante extremamente potente. A resistência à proteína C ativada pode ser transmitida como um traço autossômico dominante em alguns pacientes com propensão à trombose venosa.[49] Os testes laboratoriais de rotina, no passado, para um estado hipercoagulável ou um êmbolo pulmonar incluíam um ensaio da antitrombina III, da proteína C e da proteína S; no entanto, as deficiências nestas proteínas ocorrem raramente.[48] Atualmente, os testes recomendados devem incluir:

1. A mutação do fator V de Leiden (o estado hipercoagulável mais comum).
2. A hiper-homocistinemia (prontamente tratável com vitaminas do complexo B).
3. O anticoagulante lúpico (pois pode ser necessária a anticoagulação intensiva).

A proteína C ativada é um potente anticoagulante endógeno. As alterações genéticas responsáveis pela resistência à proteína C ativada são transmitidas de modo autossômico dominante. Ocorre uma mutação de ponto no gene que codifica o fator de coagulação V (responsável pela resistência à proteína C ativada). Esta é a mutação do fator V de Leiden, que torna mais difícil para a proteína C ativada clivar e inativar o fator V. O risco de trombose venosa em pacientes com este traço aumenta em duas a quatro vezes. A hiper-homocistinúria plasmática é causada por deficiências de folato e suprimento inadequado de vitaminas do complexo B (B_6 e B_{12}). O risco de trombose venosa profunda aumenta em duas a três vezes em pacientes com hiper-homocistinemia. Quando tanto a hiper-homocistinemia quanto a mutação para o fator V de Leiden estão presentes, o risco de trombose venosa aumenta em 10 vezes. Assim, também os pacientes com anticorpos antifosfolipídeos, ou o anticoagu-

lante lúpico estão associados a um risco aumentado de trombose venosa. Estes pacientes podem não ter lúpus sistêmico.

O quadro clínico da embolia pulmonar varia desde dispneia, taquipneia e dor torácica até morte súbita. Podem ocorrer dor torácica, hipotensão, hemoptise ou cianose. O exame físico pode incluir sinais de disfunção ventricular direita como dilatação das veias do pescoço e uma segunda bulha com o componente pulmonar acentuado no exame físico. Aproximadamente 40% dos pacientes com embolia pulmonar apresentam disfunção ventricular direita. O ventrículo direito normal com embolia pulmonar aguda não consegue tolerar uma pressão média de artéria pulmonar sustentada de mais de 40 mmHg. Estes pacientes podem ser não responsivos à terapia clínica, apresentando hipertensão persistente, hipoxia e pressão média de artéria pulmonaracima de 25 a 30 mmHg apesar da anticoagulação e do uso de inotrópicos. Os estudos iniciais a ser obtidos incluem a gasometria arterial, o eletrocardiograma (ECG) e as radiografias de tórax.

O ECG pode ser normal, mas geralmente irá exibir uma anormalidade, tal como uma taquicardia sinusal, um padrão $S_1Q_3T_3$, uma hipertrofia ventricular direita com bloqueio de ramo direito estreito, taquicardia e inversão da onda T nas derivações torácicas anteriores (V_1-V_4).[50] Os resultados da radiografia de tórax muitas vezes são normais. Um sinal de Westermark (marcas vasculares pulmonares diminuídas perifericamente) ou um sinal de Palla (artéria pulmonar direita descendente alargada) pode estar presente.

Se a probabilidade clínica for baixa, pode ser realizado um ensaio de D-dímero ligado a enzima imunossorbente e o estudo ultrassonográfico das extremidades inferiores. O D-dímero está elevado em numerosas doenças além da embolia pulmonar; no entanto, um ensaio de D-dímero negativo sugere que é baixa a probabilidade de embolia pulmonar. Da mesma maneira, a hipoxia ou a hipercapnia são sugestivas, mas não diagnósticas, de embolia pulmonar.

Outros estudos incluem o exame ultrassonográfico ou a pletismografia de impedância das extremidades inferiores, a cintilografia pulmonar de ventilação-perfusão, a ecocardiografia, a TC helicoidal de alta resolução do tórax e a angiografia pulmonar.

O estudo ultrassonográfico das veias das pernas, mesmo que negativo, não descarta embolia pulmonar. A TC helicoidal usando protocolos específicos substituiu os exames de ventilação-perfusão como modalidade de imagem de escolha. A TC é mais amplamente disponível, principalmente no período noturno, e pode ser realizada mais rapidamente do que os exames de ventilação-perfusão. A TC tem o benefício adicional de poder produzir imagens do tórax como um todo, o que pode esclarecer o diagnóstico, pois o parênquima pulmonar, o espaço pleural e o mediastino são incluídos nas imagens. Alguns dos pontos fracos da TC incluem a necessidade de injeção de contraste IV e a alta dose de radiação. A sensibilidade e a especificidade podem variar muito e alguns trombos subsegmentares podem passar despercebidos. Além disso, existe uma ampla variedade inter-observador na interpretação do exame.[51] As cintilografias pulmonares de ventilação-perfusão em geral são realizadas para qualquer paciente hemodinamicamente estável com suspeita de embolia pulmonar. Se normal, a probabilidade de embolia é baixa. Se uma perfusão diminuída se parear com uma ventilação normal, há elevada probabilidade de embolia pulmonar e o paciente deve receber tratamento. Os resultados não diagnósticos são difíceis de ser interpretados e podem ser necessários estudos adicionais. A arteriografia pulmonar permanece como o padrão-ouro para o diagnóstico. A TC helicoidal de alta resolução do tórax com contraste pode ajudar na definição da presença de trombo nas artérias pulmonares proximais. O emprego da angiografia pulmonar por ressonância magnética está sendo estudado.

O estudo definitivo para a embolia pulmonar é a arteriografia pulmonar, particularmente para pacientes com colapso cardiovascular e hipotensão, ou quando outros estudos são inconclusivos. A própria trombose venosa profunda dos membros inferiores pode ser uma indicação para tratamento com anticoagulantes.

Tratamento do Êmbolo Pulmonar

O tratamento do êmbolo pulmonar é feito com anticoagulação, oxigênio e analgesia. Líquidos IV, monitorização das pressões venosas centrais ou o uso de inotrópicos podem ser necessários conforme exija a situação clínica. A heparina é a pedra angular da terapia para a embolia pulmonar. A heparina intensifica a atividade da antitrombina III para prevenir a propagação do coágulo e facilita a fibrinólise. É administrado um bolo endovenoso de heparina de 5.000 a 10.000 unidades, e segue-se a infusão contínua de heparina (18 U/kg/h; não exceder 1.600 U/h). Após terem sido atingidos os tempos parciais de tromboplastina terapêuticos (a relação entre o tempo parcial de tromboplastina ativado em relação ao controle varia de 1,5 a 2,5), pode ser iniciada a anticoagulação oral com varfarina. São necessários pelo menos 3 a 5 dias de terapia com heparina e varfarina (Coumadin®), antes que se obtenha uma anticoagulação oral adequada com a varfarina para remover a heparina IV. A varfarina deve ser iniciado a 5 mg/dia para se obter uma relação normalizada internacional (INR) de 2,0 a 3,0 (a heparina não fracionada geralmente acrescenta 0,5 ao INR). É necessária a monitoração rotineira da anticoagulação. A duração da terapia com varfarina deve ser de 3 meses ou mais.[52] O tratamento por mais de 6 meses pode acarretar aumento no risco. As heparinas de baixo peso molecular (HBPMs) são tão seguras e efetivas quanto a heparina não fracionada. As HBPMs têm uma meia-vida mais prolongada e uma dose-resposta mais preditiva e sua dosagem é feita pelo peso corporal. A terapia com HBPMs nem sempre requer avaliação laboratorial e existem drogas que são administradas por via subcutânea. O nível de coagulação pode ser medido com ensaios anti-Xa. As HBPMs trazem consigo um risco mais baixo de trombocitopenia induzida por heparina do que as heparinas não fracionadas. Uma desvantagem significativa da terapia com HBPM é a incapacidade de reverter totalmente a anticoagulação com protamina. O fondaparinux é um anticoagulante sintético com atividade anti-Xa. Foi aprovado para uso no tratamento da doença tromboembólica. É administrado por via subcutânea e sua dosagem é baseada no peso, sendo administrado uma vez por dia. Sabe-se que o fondaparinux causa trombocitopenia induzida por heparina.[52]

Deve-se considerar o emprego de um filtro de veia cava inferior em pacientes com embolia pulmonar nos quais a anticoagulação poderia acarretar um aumento no risco (p. ex., operação recente, < 24 horas pós-operação, metástases cerebrais) ou em pacientes com embolia pulmonar recorrente. O filtro é colocado abaixo das veias renais aproximadamente ao nível da vértebra L3 através da veia femoral ou jugular direita. A eficácia é de 95% e o risco de embolia pulmonar recorrente é de 2% a 4%.

Em pacientes com uma grave resposta hemodinâmica e hipóxica à embolia pulmonar (choque cardiogênico ou instabilidade hemodinâmica) que respondem à ressuscitação, a heparina é iniciada como terapia-padrão. Além disso, podem ser administrados os trombolíticos (estreptocinase ou urocinase). A trombólise dos coágulos ocorre muito mais rapidamente com os trombolíticos do que com a heparina. A análise multivariada sugere que a trombólise e a anticoagulação apresentam melhores resultados clínicos do que apenas a anticoa-

gulação; no entanto, o valor de tal tratamento deve ser pesado contra o risco de uma grande hemorragia. Nenhum estudo prospectivo mostrou que os benefícios da terapia trombolítica na embolia pulmonar aguda excedem os riscos. O sangramento intracraniano pode ocorrer em 3% dos pacientes tratados.[54] Outros autores propõem a terapia trombolítica em pacientes com disfunção ventricular direita.[55]

Uma terapia adicional pode incluir a embolectomia através de um cateter de sucção para os pacientes nos quais a terapia trombolítica é ineficaz. A embolectomia venosa (por sucção) ou aberta (cirúrgica) pode ser realizada para extrair ou obliterar o coágulo. Os pressores IV são com frequência necessários. A técnica aberta é realizada infrequentemente e requer uma esternotomia (com consideração de suporte extracorpóreo da veia femoral para a artéria femoral antes da esternotomia) e a canulação bicaval, se possível, após uma esternotomia. A artéria pulmonar é aberta com uma incisão longitudinal, e fórceps para cálculos biliares são usados para se extrair os trombos proximais seguido pelo uso dos cateteres balão de Fogarty para extrair êmbolos que estejam mais distais.

A interrupção da veia cava inferior pode ser considerada se todas as alternativas tiverem se exaurido. As complicações incluem insuficiência venosa crônica das extremidades inferiores.

A embolia pulmonar crônica pode desenvolver-se com o fracasso da resolução habitual da embolia pulmonar aguda. Enquanto a maioria dos trombos apresentará lise, alguns se tornarão fibróticos e aderirão à parede arterial pulmonar. Os sintomas de *cor pulmonale*, dispneia crônica, hipertrofia ventricular direita e pressões do lado direito elevadas são todas indicações de embolia pulmonar crônica.

As indicações para a intervenção cirúrgica incluem:

1. Oclusão proximal da artéria pulmonar.
2. Colaterais adequadas com o enchimento da artéria pulmonar distal.
3. Pressões elevadas do lado direito do coração e hipoxia.
4. Função pulmonar minimamente prejudicada.

As abordagens cirúrgicas incluem:

1. A toracotomia unilateral sem derivação cardiopulmonar.
2. Derivação cardiopulmonar-padrão com controle proximal e distal das artérias pulmonares.
3. Derivação cardiopulmonar com parada circulatória total (intermitente).

As incisões recebem tampões com pericárdio, a menos que estejam sobre o tronco da artéria pulmonar.

Prevenção

A prevenção da embolia pulmonar deve ser considerada em todos os pacientes que submetem-se a um grande procedimento cirúrgico. Todos os pacientes hospitalizados precisam ser avaliados e estratificados quanto ao seu risco de embolia pulmonar e da profilaxia apropriada a ser aplicada. A heparina não fracionada é a mais comumente empregada para a profilaxia perioperatória e reduz de modo eficaz a taxa de embolia pulmonar fatal. A dose, caracteristicamente, é de 5.000 unidades duas vezes ao dia, sendo continuada até que o paciente receba alta e esteja deambulando. As HBPMs são uma alternativa para a heparina não fracionada pelas suas características de melhor biodisponibilidade, maior absorção, injeção uma vez ao dia e taxas reduzidas de trombocitopenia induzida pela heparina. Os dispositivos de compressão mecânica para estimular a fibrinólise (pela estimulação do endotélio venoso) são eficazes em pacientes que estejam acamados; no entanto, os pacientes ambulatoriais, geralmente, não aderem ao seu uso dentro de um ambiente de enfermaria geral.

A embolia pulmonar, mesmo na sua forma tratável, acarreta riscos de alta morbidade e de mortalidade em potencial. Aos pacientes com embolia pulmonar são ministrados heparina, anticoagulantes orais ou HBPM fracionada. A anticoagulação posterior após a alta é necessária para períodos até 6 meses. Os pacientes com características genéticas específicas estão sob maior risco de eventos tromboembólicos. A prevenção da embolia pulmonar com algum tipo de profilaxia deve ser iniciada em todos os pacientes que se submetem a grandes procedimentos cirúrgicos.

SÍNDROME DO DESFILADEIRO TORÁCICO

A síndrome do desfiladeiro torácico pode ocorrer em 5% da população em uma forma discreta. A síndrome do desfiladeiro torácico pode ocorrer em três formas: neurogênica, venosa ou arterial. A forma neurogênica é de longe a mais comum e a mais difícil de ser diagnosticada e tratada. A compressão vascular pode ser documentada; a compressão nervosa e a dor ou parestesia podem requerer eletromiografia para o diagnóstico. A síndrome ocorre mais em mulheres do que em homens. A aparência anatômica da síndrome do desfiladeiro torácico inclui a compressão da artéria subclávia, da veia subclávia ou do plexo braquial, onde este passa entre os músculos escalenos e sobre a primeira costela. Bandas fibromusculares anômalas e costelas cervicais também podem comprimir o plexo braquial ou os vasos subclávios.

As características clínicas da síndrome do desfiladeiro torácico incluem sintomas intermitentes de compressão nervosa, na maioria dos pacientes, com dor, parestesias e fraqueza. Se o plexo braquial superior estiver envolvido, os sintomas poderão aumentar girando-se ou inclinando-se a cabeça. Se o plexo braquial inferior (C8-T1) estiver envolvido, a dor poderá ser notada na fossa supraclavicular estendendo-se para a parte interna do braço e envolvendo os dedos anular e mínimo. A síndrome do desfiladeiro torácico venosa pode ser caracterizada por edema da extremidade superior, distensão venosa ou trombose por esforços, também conhecida como *síndrome Paget-Schroetter*. A compressão arterial pode se apresentar com perda de pulso radial, claudicação da extremidade superior ou trombose.

O diagnóstico da síndrome do desfiladeiro torácico neurogênica a princípio é feito clinicamente. O exame físico e uma história detalhada, bem como radiografias seriadas da coluna cervical podem ser realizadas para avaliar a doença da coluna cervical. As manobras que podem ser realizadas na clínica para ajudar no diagnóstico de síndrome do desfiladeiro torácico inclui o teste do escaleno ou teste de Adson, o teste costoclavicular e o teste de claudicação do braço. No teste de Adson, o paciente respira profundamente, estende o pescoço ao máximo e gira a face para o lado afetado, enquanto o clínico palpa o pulso radial ipsilateral. Esse teste é positivo se a amplitude do pulso cair ou for eliminada. O teste costoclavicular é realizado fazendo com que o paciente tracione os ombros para trás e para baixo. A reprodução dos sintomas neurológicos ou as alterações do pulso radial são considerados sinais positivos. A claudicação do braço pode ser suscitada pelo posicionamento do paciente com os ombros para baixo e para trás, e os braços elevados em 90 graus, com os cotovelos flexionados. Caso os exercícios feitos com as mãos reproduzam os sintomas, o resultado do teste é positivo.

A síndrome do desfiladeiro torácico neurogênico precisa ser confirmada por exames de condução nervosa, para a localização da área de lentificação da condução nervosa e para a exclusão de outras síndromes compressivas, tais como a síndrome do túnel do carpo. A eletromiografia ou os exames de

condução nervosa são úteis para a exclusão de síndrome do túnel do carpo. Os pacientes com lentificação moderada à grave da condução nervosa geralmente respondem à terapia não cirúrgica.[39] A síndrome do desfiladeiro torácico vascular deve ser confirmada por exames objetivos. Um venograma pode ser realizado para detectar sintomas venosos significativos. Exames arteriais não invasivos podem ser úteis. A angiografia pode ser realizada quando há suspeita de aneurismas, trombos ou êmbolos.

O tratamento é feito com fisioterapia durante 2 a 12 meses. Os exercícios para o fortalecimento da cintura escapular, o estiramento do pescoço, compressas quentes e frias e relaxantes musculares são utilizados. São evitados movimentos mecânicos repetitivos e trauma muscular. A operação é empregada como último recurso para a dor forte, função motora prejudicada ou atrofia, fracasso terapêutico ou necessidade de melhora da qualidade de vida. Pacientes que se apresentam com tromboses de esforços devem ser submetidos à trombólise dirigida por cateter, seguida por descompressão cirúrgica do desfiladeiro torácico, pela ressecção da primeira costela durante uma admissão hospitalar inicial.[56]

Se for necessário operar, a ressecção transaxilar da primeira costela permitirá a ressecção completa com um bom resultado cosmético. As costelas cervicais também são removidas. O assistente deve relaxar o braço e os ombros intermitentemente (a cada 5 minutos por pelo menos 30 segundos). Pode ser realizada escalenotomia anterior (total) através de uma abordagem supraclavicular anterior, estando geralmente indicada para os sintomas significativos de comprometimento do plexo superior. Os resultados do tratamento cirúrgico são mistos, com 50% a 60% dos pacientes tendo um resultado de bom a excelente, 20% a 30% com resultados razoáveis ou melhora sintomática e 10% sem melhora alguma. Os sintomas recorrentes podem levar ao tratamento cirúrgico em aproximadamente um terço dos pacientes.[57] A síndrome do desfiladeiro torácico recorrente ocorre mais frequentemente em pacientes com doença neurogênica e pode ser causada por porções retidas da primeira costela ou por uma costela cervical retida. A síndrome do desfiladeiro torácico recorrente pode ser abordada por via posterior. Antes de submetermos o paciente a um tratamento cirúrgico para os sintomas recorrentes, os exames de condução nervosa são repetidos e um tratamento prolongado com fisioterapia deve ser implementado.

Referências

1. Weisman IM: Cardiopulmonary exercise testing in the preoperative assessment for lung resection surgery: Semin Thorac Cardiovasc Surg 13:116-125, 2001.
2. Linden, PA, Bueno R, Colson YL, et al: Lung resection in patients with preoperative FEV1 < 35% predicted. Chest 127:1984-1990, 2005.
3. Varela G, Brunelli A, Rocco G, et al: Predicted versus observed FEV1 in the immediate postoperative period after pulmonary lobectomy. Eur J Cardiothoracic Surg 30:644-648, 2006.
4. Handy JR, Asaph JW, Skokan L, et al: What Happens to patients undergoing lung cancer surgery? Outcomes and quality of life before and after surgery. Chest 122:21-30, 2002.
5. Brunelli A, Refai MA, Salati M, et al: Carbon monoxide lung diffusion capacity improves risk stratification in patients without airflow limitation: Evidence for systematic measurement before lung resection. Eur J Cardiothoracic Surg 29:567-570, 2006.
6. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM: The physiologic evaluation of patients with lung cancer being considered for resectional surgery. Chest 123:105S-114S, 2003.
7. Wang J, Olak J, Ferguson MK: Diffusing capacity predicts operative mortality but not long-term survival after resection for lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 117:581-586, 1999.
8. Brunelli A, Refai MA, Salati M, et al: Carbon monoxide lung diffusion capacity improves risk stratification in patients without airflow limitation: Evidence for systematic measurement before lung resection. Eur J Cardiothoracic Surg 29:567-570, 2006.
9. McKenna RJ, Houck W, Fuller CB: Video-assisted thoracic surgery lobectomy: Experience with 1,100 cases. Ann Thorac Surg 81:421-426, 2006.
10. Shigemura N, Akashi A, Nakagiri T, et al: Long-term outcomes after a variety of video-assisted thoracoscopic lobectomy approaches for clinical stage IA lung cancer: A multi-institutional study. J Thorac Cardiovasc Surg 132:507-512, 2006.
11. Barrera R, Shi W, Amar D, et al: Smoking and timing of cessation: Impact on pulmonary complications after thoracotomy. Chest 127:1977-1983, 2005.
12. Vaporciyan AA, Merriman KW, Ece F, et al: Incidence of major pulmonary morbidity after pneumonectomy: Association with timing of smoking cessation. Ann Thorac Surg 73:420-426, 2002.
13. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives: A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: A US public health service report. JAMA 283:3244-3254, 2000.
14. Cofta-Woerpel L, Wright KL, Wetter DW: Smoking cessation 1: Pharmacological treatments. Behav Med 32:47-56, 2006.
15. Evrard V, Ceulemans J, Coosemans W, et al: Congenital parenchymatous malformations of the lung. World J Surg 23:1123-1132, 1999.
16. McAdams HP, Kirejczyk WM, Rosado-de-Christenson ML, Matsumoto S: Bronchogenic cyst: Imaging features with clinical and histopathologic correlation. Radiology 217:441-446, 2000.
17. Ustunsoz B, Bozlar U, Kocaoglu M, et al: Mechanical coil embolization of pulmonary arteriovenous malformations. Diagn Interv Radiol 12:39-42, 2006.
18. U.S. Institutes of Health: Surveillance epidemiology and end results (SEER), 2006. Accessed October 17, 2006, at http://seer.cancer.gov/faststats/sites.
19. Simon GR, Wagner H: Small cell lung cancer. Chest 123:259S-269S, 2003.
20. Toloza EM: Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: A review of the current evidence. Chest 123:137S-146S, 2003.
21. Boiselle PM, Patz EF Jr, Vining DJ, et al: Imaging of mediastinal lymph nodes: CT, MR, and FDG PET. Radiographics 18:1061-1069, 1998.
22. Coleman RE: PET in lung cancer: J Nucl Med 40:814-820, 1999.
23. Al Sugair A, Coleman RE: Applications of PET in lung cancer. Semin Nucl Med 28:303-319, 1998.
24. Silvestri GA, Margolis ML, Detterbeck F: The noninvasive staging of non-small cell lung cancer: The guidelines. Chest 123:147S-156S, 2003.
25. Gould MK, Lillington GA: Strategy and cost in investigating solitary pulmonary nodules. Thorax 53(Suppl 2):S32-S37, 1998.
26. Gambhir SS, Shepherd JE, Shah BD, et al: Analytical decision model for the cost-effective management of solitary pulmonary nodules. J Clin Oncol 16:2113-2125, 1998.
27. Tan BB, Flaherty KR, Kazerooni EA, Iannettoni MD: The solitary pulmonary nodule. Chest 123:89S-96S, 2003.
28. Fong KM, Sekido Y, Minna JD: Molecular pathogenesis of lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 118:1136-1152, 1999.
29. Swisher SG, Roth JA, Nemunaitis J, et al: Adenovirus-mediated p53 gene transfer in advanced non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 91:763-771, 1999.
30. Hofmann HS, Bartling B, Simm A, et al: Identification and classification of differentially expressed genes in non-small cell lung cancer by expression profiling on a global human 59.620-element oligonucleotide array. Oncol Rep 16:587-95, 2006.
31. McDoniels-Silver AL, Stone GD, Lubert RA, You M: Differential expression of critical cellular genes in human lung adenocarcinomas and squamous cell carcinomas in comparison to normal lung tissues. Neoplasia 4:141-50, 2002.

32. Raponi M, Zhang Y, Yu J, et al: Gene expression signatures for predicting prognosis of squamous cell and adenocarcinomas of the lung. Cancer Res 66:7466-7472, 2006.
33. D'Amico TA, Massey M, Herndon JE 2nd, et al: A biologic risk model for stage I lung cancer: Immunohistochemical analysis of 408 patients with the use of ten molecular markers. J Thorac Cardiovasc Surg 117:736-743, 1999.
34. Brooks KR, To K, Joshi MB, et al: Measurement of chemoresistance markers in patients with stage III non-small cell lung cancer: A novel approach for patient selection. Ann Thorac Surg 76:187-193, 2006.
35. Gordon GJ, Deters LA, Nitz MD, et al: Differential diagnosis of solitary lung nodules with gene expression ratios. J Thorac Cardiovasc Surg 132:621-627, 2006.
36. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al, for the International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group: Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 350:351-360, 2004.
37. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al, for the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, National Cancer Institute of the United States Intergroup JBR, 10 Trial Investigators: Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 352:2589-2597, 2005.
38. Smythe WR: Treatment of stage I non-small cell lung carcinoma. Chest 123:181S-187S, 2003.
39. Goldman L, Ausiello D: Cecil Textbook of Medicine. Philadelphia, WB Saunders, 2004.
40. Yang SC, Cameron DE: Current Therapy in Thoracic and Cardiovascular Surgery. Philadelphia, Mosby, 2004.
41. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al: A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. N Engl J Med 348:2059-2073, 2003.
42. Venuta, F, Rendina EA, De Giacomo T, et al: Bronchoscopic procedures for emphysema treatment. Eur J Cardiothorac Surg 29:281-287, 2006.
43. Arcasoy SM, Kotloff RM: Lung transplantation. N Engl J Med 340:1081-1091, 1999.
44. Acute Respiratory Distress Syndrome Network: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 342:1301-1308, 2000.
45. Mancebo J, Fernandez R, Blanch L, et al: A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 173:1233-1239, 2006.
46. Hirshberg B, Sklair-Levi M, Nir-Paz R, et al: Factors predicting mortality of patients with lung abscess. Chest 115:746-750, 1999.
47. Blair D, Xu ZB, Agatsuma T: Paragonimiasis and the genus *Paragonimus*. Adv Parasitol 42:113-222, 1999.
48. Goldhaber SZ: Pulmonary embolism. N Engl J Med 339:93-104, 1998.
49. Cattaneo M, Franchi F, Zighetti ML, et al: Plasma levels of activated protein C in healthy subjects and patients with previous venous thromboembolism: Relationships with plasma homocysteine levels. Arterioscler Thromb Vasc Biol 18:1371-1375, 1998.
50. Kucher N, Goldhaber SZ: Management of massive pulmonary embolism. Circulation 112:E28-32, 2005.
51. Rahimtoola A, Bergin JD: Acute pulmonary embolism: An update on diagnosis and management. Curr Probl Cardiol 30:61-114, 2005.
52. Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al: A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism [published erratum appears in N Engl J Med 22:34:298, 1999]. N Engl J Med 340:901-907, 1999.
53. Piazza G, Goldhaber SZ: Acute pulmonary embolism. II. Treatment and prophylaxis. Circulation 114: E42-47, 2006.
54. Elliott G: Thrombolytic therapy for venous thromboembolism. Curr Opin Hematol 6:304-308, 1999.
55. Goldhaber SZ: Thrombolytic therapy. Adv Intern Med 44:311-325, 1999.
56. Urschel HC Jr, Razzuk MA: Paget-Schroetter syndrome: What is the best management? Ann Thorac Surg 69:166-168, 2000.
57. Urschel HC Jr, Razzuk MA: Neurovascular compression in the thoracic outlet: Changing management over 50 years. Ann Surg 228:609-617, 1998.

CAPÍTULO 60

Doença Cardíaca Congênita

Charles D. Fraser, Jr., MD e Kathleen E. Carberry, RN

HISTÓRIA

A era do tratamento cirúrgico para as anomalias cardíacas congênitas iniciou-se em novembro de 1944, quando o doutor Alfred Blalock e seus colegas Vivien Thomas e a doutora Helen Taussig combinaram seus talentos e visão únicos e individuais para tratar uma criança que estava à morte em virtude de doença cardíaca congênita cianótica.[1] Esse procedimento paliativo envolveu a criação cirúrgica de uma conexão arterial sistêmico-pulmonar no paciente que sofria de fluxo sanguíneo pulmonar inadequado; desde então, o procedimento tem sido relembrado como "miraculoso" e carregou o epônimo de *desvio de Blalock-Taussig* (desvio BT) durante mais de meio século. O sucesso extraordinário desse conceito simples e a natureza de reprodutibilidade da operação em crianças portadoras de quadros cardíacos que seriam fatais incentivou cirurgiões inovadores subsequentes a se aventurarem na área de corações com malformação congênita; no início, pedindo a um dos pais para atuar como um oxigenador biológico, usando a técnica de circulação cruzada controlada e, logo em seguida, com ajuda de uma bomba extracorpórea de desvio coração-pulmão.[2,3] Com a ajuda para manter a circulação do paciente durante a exploração intracardíaca, os cirurgiões atacaram, a seguir, praticamente todas as anomalias cardíacas congênitas até então descritas. A perspectiva de sobrevida significativa para pacientes nascidos com lesões cardíacas congênitas que, de outra maneira, seriam devastadoras, hoje é esperada em quase todos os casos, se não em todos.

ADULTOS COM DOENÇA CARDÍACA CONGÊNITA

Essa história de sucesso permitiu, como resultado, o desenvolvimento de uma população extensa e em constante crescimento de adultos com doença cardíaca congênita (CHD, *congenital heart disease*) reparada ou não reparada; nos EUA, as estimativas para o ano de 2005 indicavam mais de 1 milhão de pessoas sobrevivendo com lesões cardíacas congênitas reparadas ou submetidas a tratamento paliativo.[4] Essa realidade tem sido associada aos novos desafios na manutenção clínica em andamento desses pacientes, com foco especial no cuidado de pacientes com lesões cardíacas congênitas que se apresentam para operação para moléstias não cardíacas. A subespecialidade de doença cardíaca congênita adulta, também conhecida como adultos com doença cardíaca congênita (GUCH, *grown-ups with congenital heart disease*), visa a atender as necessidades peculiares dessa população de pacientes.

PÚBLICO-ALVO

Este capítulo visa a fornecer aos estudantes de medicina, aos residentes de cirurgia geral e aos cirurgiões gerais praticantes, uma ferramenta de trabalho para ajudá-los a compreender os aspectos da anatomia e da fisiologia em pacientes que se apresentam para *procedimentos cirúrgicos gerais* no tratamento de lesões cardíacas congênitas reparadas ou não reparadas. A extensão do escopo e do campo da cirurgia cardíaca congênita em franca evolução impede um estudo exaustivo de todos os aspectos dessa especialidade. Neste capítulo, será feita referência a vários textos excelentes e completos sobre cirurgia para doença cardíaca congênita, e o leitor será estimulado a usar essas fontes de referência para a compreensão adicional e mais profunda das lesões a serem revisadas. O cirurgião geral praticante de hoje precisa estar muito bem familiarizado com os conhecimentos básicos da anatomia e fisiologia cardíacas, bem como com os desarranjos específicos associados às várias lesões

cardíacas congênitas conhecidas. Além disso, ainda são muito poucos os pacientes com lesões cardíacas congênitas complexas que podem ser considerados "curados" de seu problema cardíaco, mesmo após uma operação reconstrutora bem-sucedida; o cirurgião geral que enfrenta a necessidade de executar uma operação não cardíaca nesse tipo de paciente deve estar obrigatoriamente familiarizado com as questões específicas que preocupam constantemente os pacientes com doença cardíaca congênita.

VIA ATUAL PARA A PRÁTICA DA OPERAÇÃO NA DOENÇA CARDÍACA CONGÊNITA

Antes de iniciarmos uma revisão desse campo, vale a pena descrever o ambiente no qual os pacientes com doença cardíaca congênita buscam e recebem cuidados médicos. Com o desenvolvimento de métodos sofisticados de ultrassonografia fetal, é possível identificar uma grande percentagem de crianças que exige operação para CHD ainda durante a vida intrauterina (Fig. 60-1). Embora ainda não confirmado como fator que afete os índices gerais de sobrevida, o diagnóstico fetal de doença cardíaca congênita complexa é de extrema utilidade para os pais e para a equipe de tratamento clínico. Isso é particularmente importante no tratamento de lesões que dependem da patência persistente do *ductus arteriosus* para a sobrevida pós-natal. Nesses indivíduos, a sobrevida após o parto implica na manutenção da patência do ducto durante todo o processo de infusão intravenosa (IV) da prostaglandina E_1 (PGE_1) iniciada na sala de aplicação através de um cateter na veia umbilical.

Já se sabe que um número cada vez maior de lesões cardíacas congênitas está associado a mutações genéticas específicas, muitas delas claramente herdadas e algumas presumivelmente esporádicas. Como tal, é frequente a realização de uma análise cromossômica em indivíduos diagnosticados com anormalidades cardíacas estruturais significativas; essa análise pode ser executada durante a vida fetal por meio da amniocentese. A avaliação cromossômica é benéfica para a família ao planejar o risco dessa ocorrência em proles futuras. Para o médico, o conhecimento de anormalidades cromossômicas como: a sequência de DiGeorge, a síndrome velocardiofacial e a síndrome de Marfan em seus pacientes ajuda em caso de necessidade de um tratamento médico agudo.[5]

Em termos gerais, o momento da operação para vários quadros cardíacos congênitos depende da sintomatologia presente e das expectativas de complicações adicionais associadas. As crianças que apresentam fluxo sanguíneo pulmonar limitado ou conexões pulmonares atréticas exigem, tipicamente, operação durante os primeiros dias de vida e, às vezes, dentro de algumas horas após o parto. As lesões associadas a um fluxo sanguíneo pulmonar excessivo resultam em insuficiência cardíaca precoce, que pode se manifestar como recusa alimentar, taquipneia; ou mesmo insuficiência respiratória. Esses indivíduos são operados durante a primeira infância para aliviar os sintomas e prevenir o desenvolvimento de doença vascular pulmonar.

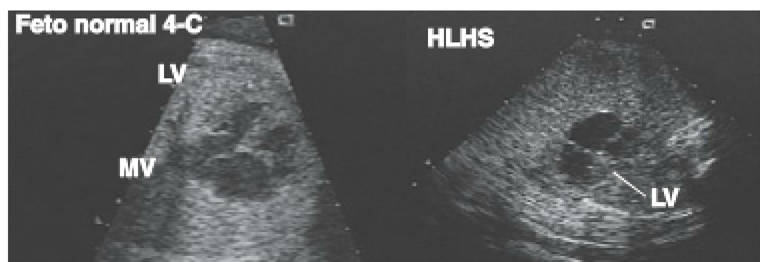


Figura 60-1 Ultrassonografia fetal normal (de 4 câmaras) (*à esquerda*) e ultrassonografia fetal de uma criança portadora de síndrome da hipoplasia de câmaras esquerdas (HLHS, à *direita*). LV = ventrículo esquerdo, MV = valva atrioventricular esquerda (valva mitral).

A especialidade de cirurgia para doença cardíaca congênita é hoje reconhecida como uma subespecialidade da cirurgia cardiotorácica. Os cirurgiões especializados nessa atividade foram previamente certificados em cirurgia cardiotorácica pelo American Board of Thoracic Surgery (ABTS) e receberam treinamento com bolsa de estudos complementar nos EUA ou em outros países em cirurgia para doença cardíaca congênita. Não existe, atualmente, um processo formal de certificação para a especialidade; entretanto, o ABTS recomendou e recentemente aprovou um formato de programa de bolsas de estudo que culminará em um exame de qualificação e em um certificado.

A maioria das operações cardíacas pediátricas é realizada em hospitais infantis de grande porte e multidisciplinares, em associação com programas formais focados no cuidado desses pacientes complexos. A equipe de tratamento inclui anestesiologistas, perfusionistas e equipe de enfermagem cardiopediátrica especializada. Unidades de terapia intensiva voltadas para a cardiologia pediátrica foram desenvolvidas para otimizar a oportunidade de recuperação dos pacientes.[6]

Historicamente, o tratamento médico para pacientes nascidos com doença cardíaca congênita sempre foi fornecido pelos cardiologistas pediátricos. A cardiologia pediátrica também está em evolução. Com os avanços da tecnologia baseada em cateteres, lesões anteriormente tratadas com intervenção cirúrgica estão sendo cuidadas atualmente pela intervenção de cardiologistas pediátricos. Como exemplos incluímos o dispositivo de fechamento de defeitos septais atriais e ventriculares, a oclusão de um canal arterial persistente (PCA, *patent ductus arteriosus*) e a dilatação ou colocação de um *stent* em vasos estenóticos, tanto na circulação sistêmica quanto pulmonar. Para uma revisão mais profunda dessa especialidade, recomenda-se a consulta ao excelente texto técnico recentemente escrito pelo doutor Charles Mullins.[7]

A situação dos cuidados para adultos com doença cardíaca congênita não está tão bem organizada como aquela para as crianças. Essa questão é particularmente relevante para o cirurgião geral que enfrenta a situação de operar um paciente adulto portador de doença cardíaca congênita significativa. Uma mensagem dominante precisa estar bem clara para o cirurgião nessa situação – *deve-se assumir que em pacientes com lesões cardíacas congênitas anteriormente reparadas, mesmo na falta de sintomatologia cardíaca evidente, existe o potencial para um desarranjo cardiorrespiratório perioperatório significativo.* De forma mais simples, a presença de uma cicatriz cirúrgica no tórax de um paciente com doença cardíaca congênita conhecida *não* sugere que a lesão tenha sido curada. Com esse conceito firmemente arraigado na mente, o cirurgião geral pode considerar a determinação da melhor fonte para a consulta *qualificada* nesse paciente como um desafio. No momento, a maioria dos cardiologistas de adultos não está adequadamente treinada em doença cardíaca congênita para que se possa esperar desses profissionais a consulta competente a pacientes adultos com esse quadro.

Por outro lado, os cardiologistas pediátricos não são educados em cardiologia e medicina de adultos – muitos deles se sentem desconfortáveis ao fornecer consulta a pacientes adultos portadores de doença cardíaca congênita. Como observado anteriormente, a subespecialidade de doença cardíaca congênita está em fase de desenvolvimento, mas, no momento, são poucos os clínicos gerais que receberam educação específica nos cuidados desses pacientes.[8] Esses comentários destacam a

necessidade de o cirurgião geral praticante se tornar familiarizado com as questões específicas de interesse para pacientes com doença cardíaca congênita para assegurar que os aspectos anatômicos e fisiológicos peculiares do paciente sejam apropriadamente avaliados. Os pacientes adultos com doença cardíaca congênita que se apresentam para tratamento em um centro médico *que não disponha* de um especialista designado e qualificado nos cuidados desse tipo de paciente deverão ser avaliados por um cardiologista pediátrico em coordenação com um cardiologista adulto. E igualmente importante: tanto os anestesiologistas quanto os prestadores de cuidados intensivos para esse paciente devem ter ampla compreensão funcional das complexidades e nuances do quadro cardíaco do paciente.[9,10] O tratamento anestésico de pacientes portadores de doença cardíaca congênita e selecionados para procedimentos cirúrgicos gerais é complicado e pode se tornar desastroso, se gerenciado de modo inadequado.

ANATOMIA, TERMINOLOGIA E DIAGNÓSTICO

Anatomia e Terminologia

Um dos aspectos mais intimidantes para o estudante de doença cardíaca congênita é o desenvolvimento de um nível de conforto com a terminologia usada para descrever lesões específicas. Para começar, é obrigatória a compreensão completa e sólida da anatomia cardíaca *normal*. A literatura fornece vários textos excelentes sobre esse assunto, em especial os livros de anatomia cardíaca editados por Benson Wilcox e Robert Anderson, extremamente concisos e esclarecedores.[11] Um item difícil, que desafia a compreensão apropriada da anatomia do paciente, é o uso frequente de abreviações e de epônimos para as várias lesões congênitas (transposição congenitamente corrigida dos grandes vasos [ccTGA], inversão ventricular e transposição-L são todas terminologias que descrevem o mesmo coração, mas nenhuma delas fornece uma descrição anatômica completa). A menos que esclarecida de outra maneira para todas as partes envolvidas nos cuidados com esses pacientes complicados, a descrição anatômica precisa ser segmentada e completa para evitar erros ou má interpretação da estrutura.

Ao se descrever lesões cardíacas congênitas, usa-se uma abordagem segmentar para se determinar a relação entre os vários elementos estruturais. O *situs* descreve a relação de lateralidade: *situs solitus* (normal), *situs inversus* (reverso) ou *situs ambiguous* (indeterminado). Os elementos cardíacos descritos incluem (em sequência) os átrios, os ventrículos e os grandes vasos. A relação entre as conexões também precisa ser compreendida — as conexões são concordantes (como átrio direito conectando-se ao ventrículo direito) ou discordantes (como ventrículo direito conectando-se à aorta). A lateralidade de câmaras deve ser esclarecida — um átrio direito morfológico pode estar localizado no lado esquerdo do paciente. A seguir, devem-se avaliar a relação e a conexão das valvas cardíacas; essas conexões podem se apresentar como normais, estenóticas, atréticas ou muito abertas. Para o cirurgião geral, é importante observar que a lateralidade anormal das estruturas cardíacas está frequentemente associada a relações anormais dos órgãos torácicos e abdominais. Recomenda-se uma avaliação completa da anatomia do paciente antes da intervenção cirúrgica.

Há duas escolas de descrição da morfologia cardíaca amplamente aceitas e aplicadas. A nomenclatura de Van Praagh usa abreviações para descrever, sequencialmente, a relação dos átrios, da curvatura ventricular e da posição da aorta. A primeira letra descreve o *situs* das câmaras atriais (e geralmente os órgãos abdominais): *S* – para *situs solitus* (normal), *I* – para *situs inversus* (reverso) ou *A* – para *situs ambiguos* (indeterminado). A segunda letra descreve a relação da curvatura dos ventrículos; *D* – curvatura "dextra" ou topologia do lado direito (normal) ou *L* – para topologia do lado esquerdo. A terceira e última letra descreve a relação da valva aórtica com a valva pulmonar; *D* – lado direito e *L* – lado esquerdo (Fig. 60-2).

A nomenclatura de Anderson tem mais palavras e é mais extensa, mas talvez seja mais simples para se compreender. As descrições envolvem, novamente, a relação sequencial das estruturas. Começando pelos átrios, as conexões e relações são descritas em sequência. Por isso, descreve-se a lateralidade atrial, seguida da sequência de conexões aos ventrículos e, a seguir, aos grandes vasos. Exemplo: *situs solitus* atrial (normal) com discordância atrioventricular (reversa) e discordância ventriculoarterial (reversa) descreve o coração anteriormente mencionado como *transposição corrigida* ou S, L, L pela classificação de Van Praagh (Fig. 60-3).

Diagnóstico

Como ocorre com todos os aspectos da operação, existem várias ferramentas diagnósticas altamente sofisticadas disponíveis para examinar a função e a estrutura cardíacas. Apesar da extensa disponibilidade e aplicação dessas ferramentas, até o momento nenhuma delas substituiu ou eliminou a necessidade da história e do exame físico completos. A maioria dos pacientes com história de doença cardíaca congênita se tornou muito bem informada sobre as especificidades de suas condições cardíacas, assim como os pais desses pacientes. ***A revisão detalhada da história clínica anterior do paciente é absolutamente obrigatória***. Isso inclui assegurar, se possível, os registros de todos os relatórios anteriores sobre diagnósticos e procedimentos. É extremamente perturbadora a observação de quão frequentemente se elabora uma assunção incorreta sobre a anatomia e a história cirúrgica anterior do paciente, e frequentemente o relatório operatório ou o sumário clínico anteriores poderiam facilmente esclarecer o mal-entendido.

Especialmente em adultos portadores de doença cardíaca congênita, existem pontos específicos da história clínica que precisam ser esclarecidos. Uma história de palpitações, síncope e déficit neurológico deve ser investigada mais profundamente — a incidência de disritmias significativas em certas categorias de adultos portadores de CHD é elevada e, em muitos casos, justifica investigação complementar, que inclui a monitorização

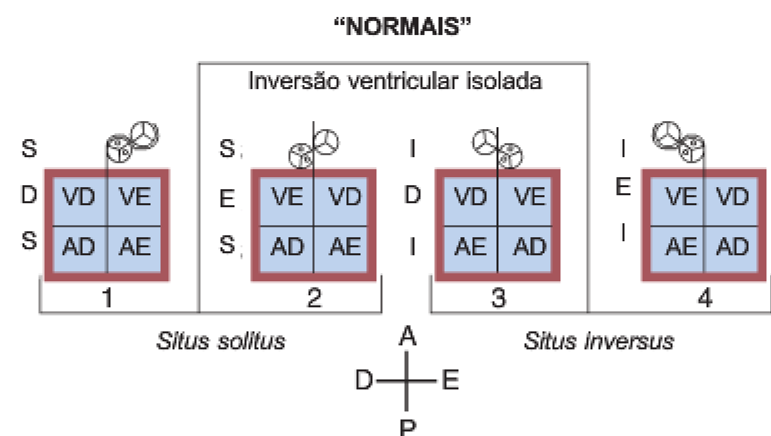


Figura 60-2 **Modelo ilustrando a morfologia cardíaca para corações "normais", ou seja, órgãos com concordância atrioventricular e ventriculoarterial de acordo com a nomenclatura de Van Praagh. A linha vertical acima do quadro indica a posição do septo ventricular.** (Cortesia de Kirklin JW, Barratt Boyes BG: General considerations: Anatomy, dimensions and terminology. In Cardiac Surgery, 2,nd ed., Nova York, Churchill Livingstone, 1993.)

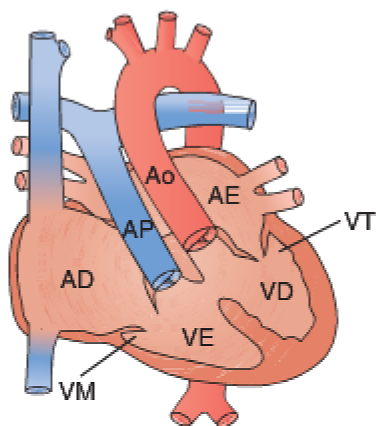


Figura 60-3 Transposição congênita corrigida das grandes artérias. *Situs solitus* atrial (normal) com discordância atrioventricular e discordância ventriculoarterial, conforme a nomenclatura de Anderson. S, L, L pela nomenclatura de Van Praagh. Ao, aorta; AE, átrio esquerdo; VE, ventrículo esquerdo; VM, valva atrioventricular esquerda (mitral); AD, átrio direito; VD, ventrículo direito, VT, valva atrioventricular direita (tricúspide).

contínua (Holter) e o estudo eletrofisiológico.[12] Um estudo recente de pacientes adultos submetidos à operação para doença cardíaca congênita no Texas Children's Hospital (EUA), durante a última década, demonstrou que *disritmias novas* representam a complicação perioperatória mais frequentemente observada. Muitas delas são malignas, como a taquicardia ventricular.[10]

Exame Físico

O exame físico completo em um paciente com doença cardíaca congênita reparada anteriormente resultará, com frequência, em informações críticas para o planejamento adequado de um procedimento cirúrgico geral. Os pacientes precisam estar completamente despidos, e o exame deve ser completo. Em muitos pacientes cianóticos, as alterações de cor podem ser proeminentes, especialmente no leito ungueal, nos lábios e nas mucosas. Em outros, a cianose pode ser mais sutil, dando ao paciente uma aparência acinzentada ou mesmo pálida. As incisões cirúrgicas anteriores precisam ser observadas e conciliadas com a história clínica conhecida. Toracotomia em qualquer dos lados do tórax pode indicar um desvio de Blalock-Taussig anterior (por meio da artéria subclávia dividida e voltada para baixo, ou de um enxerto de interposição protética conhecido como desvio de BT *modificado*). Em pacientes com arco aórtico esquerdo, a incisão de toracotomia à esquerda estará presente caso um reparo anterior de coarctação tenha sido executado. Esternotomia mediana ou toracotomia anterior podem indicar operação anterior intra ou extracardíaca.

Em pacientes com doença cardíaca congênita, o exame vascular completo frequentemente é negligenciado. É importante avaliar os pulsos e obter medições de pressão arterial em *todas as quatro extremidades*. Os pacientes com desvio BT atual ou anterior geralmente apresentam pulsos diminuídos ou ausentes na extremidade superior correspondente ao desvio anterior. Isso também pode ser verdadeiro na extremidade superior esquerda em pacientes com reparos anteriores de coarctação, especialmente se a angioplastia da subclávia com enxerto tiver sido realizada (procedimento de Waldhausen). Além disso, uma história de reparo de coarctação anterior não garante que os pulsos das extremidades inferiores e as pressões arteriais sejam normais. Também, pacientes submetidos à cateterização cardíaca anterior podem apresentar vasos femorais ocluídos ou cronicamente estenosados. Todas essas questões podem ser significativas para a monitorização e o acesso vascular em um paciente a ser submetido a um procedimento de cirurgia geral.

Em seção subsequente, será revisado o procedimento de Fontan para paliação de ventrículo único. Resumidamente, essa operação resulta em hipertensão venosa sistêmica significativa (frequentemente na faixa de 12 a 15 mmHg). Nos pacientes com circulação de Fontan, o exame físico pode revelar congestão hepática, ascite, edema pedal, varicosidades venosas e distensão venosa jugular. Em alguns indivíduos, pode-se suspeitar de cirrose hepática macronodular com base na presença de uma borda firme e fibrótica do fígado.[13]

Existem livros completos dedicados ao exame físico de pacientes com doença cardíaca, e uma discussão completa desse tema, especialmente sobre as especificidades da auscultação cardíaca, está além do escopo deste capítulo. Em geral, porém, o exame cardíaco inclui uma avaliação do ritmo do paciente, do ponto de impulso máximo e da natureza de quaisquer sopros auscultados. Deve-se enfatizar, também, que a *ausência* de um sopro cardíaco significativo *não* descarta uma doença cardíaca significativa.

Oximetria de Pulso

A oximetria de pulso das quatro extremidades faz parte essencial da avaliação clínica de um paciente com doença cardíaca congênita suspeita. Nos pacientes com circulação dependente do ducto para a parte inferior do corpo (coarctação da aorta importante ou interrupção do arco aórtico) a *cianose diferencial* pode estar presente indicando a ejeção de sangue venoso sistêmico não saturado pelo canal persistente para a aorta descendente, em contraste com o sangue venoso pulmonar completamente saturado e ejetado para a aorta ascendente e, daí, para as extremidades superiores. As saturações da linha de base (temperatura ambiente) devem ser obrigatoriamente documentadas em todos os pacientes nos quais se antecipa uma intervenção cirúrgica para estabelecer a faixa de normalidade para determinado paciente.

Radiografia Plana

A radiografia de tórax padronizada com projeções anteroposterior e lateral ainda é um componente essencial da avaliação de um paciente com doença cardíaca congênita. Os elementos padronizados a serem examinados incluem pesquisa do esqueleto, avaliação do diafragma e das sombras hepáticas e a localização da bolha gástrica. Os campos pulmonares são avaliados quanto à pletora pulmonar (arterial ou venosa), à doença alveolar e à presença de efusões. A silhueta cardíaca pode revelar informações muito importantes — proporção cardiotorácica indicativa de cardiomegalia ou de efusão pericárdica, presença de dilatação atrial, presença ou ausência da sombra da artéria pulmonar e lateralidade do arco (Fig. 60-4).

Eletrocardiograma

O eletrocardiograma (ECG) tem importância significativa na avaliação de pacientes com doença cardíaca congênita. Devem-se observar a frequência e o ritmo, incluindo a presença ou ausência de atividade, e o eixo da onda P. Muitos pacientes com doença cardíaca congênita, especialmente aqueles com quadros complexos como a síndrome da heterotaxia, podem exibir atividade desajustada ou ausente do nodo sinusal, dando origem a um ritmo juncional predominante, o que pode comprometer significativamente o débito cardíaco. A duração e o eixo de QRS levam a informações importantes sobre a demora da condução e sobre forças ventriculares anormais. Por exemplo, sabe-se que pacientes com defeitos do canal atrioventricular apresentam desvio do eixo esquerdo. Mais ainda, em pacientes submetidos a certas

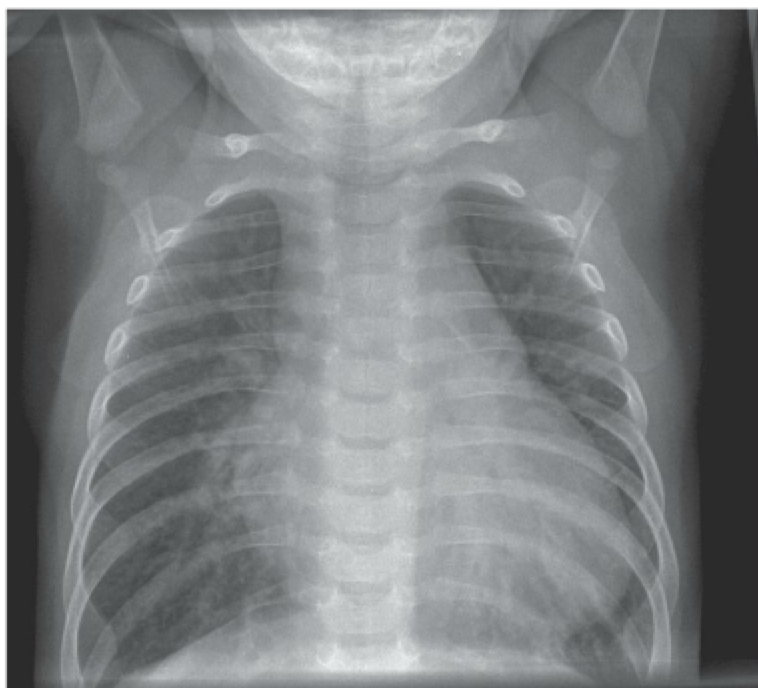


Figura 60-4 Cardiomegalia e marcadores vasculares pulmonares aumentados em paciente com defeito completo do canal atrioventricular.

formas de doença cardíaca congênita, pode haver uma predisposição precoce ou tardia a disritmias malignas. É particularmente importante elucidar histórias de palpitações de um paciente com doença cardíaca congênita reparada ou não — pois a história pode justificar investigações complementares por meio da monitorização contínua de 24 horas do ECG (Holter).

Ecocardiografia

A investigação por imagens não invasiva está agora bem estabelecida como a modalidade primária de diagnóstico para doença cardíaca estrutural. Para a maioria dos pacientes, detalhes anatômicos excelentes podem ser obtidos por meio da investigação transtorácica (bidimensional). As imagens padronizadas incluem projeções: subcostal, supraesternal, para-esternal e subxifoide e são orientadas em ambas as direções de eixo curto e longo. E mais, informações hemodinâmicas significativas podem ser inferidas por meio das velocidades ecoDoppler do fluxo sanguíneo e interpretadas usando a fórmula de Bernoulli modificada (gradiente de pressão = $4V^2$, onde V é a velocidade do eco em m/s). Para avaliar apropriadamente a lesão cardíaca do paciente podem ser executadas análises segmentadas das estruturas, conexões e valvas cardíacas. A estimativa quantitativa da fração de ejeção, da fração de encurtamento e da velocidade do fluxo de entrada valvular ajudará na avaliação da função cardíaca. Para a maioria dos portadores de doença cardíaca congênita, as informações diagnósticas adequadas podem ser obtidas por meio da ecocardiografia nas mãos de um cardiologista pediátrico qualificado.

Investigação por Imagens de Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada

Os campos da investigação por imagens de ressonância magnética (RM) e tomografia computadorizada (TC) estão em franca evolução como adjuntos à ecocardiografia para avaliação não invasiva estrutural e funcional do coração. No momento, a RM está sendo usada com frequência cada vez maior para fornecer detalhes anatômicos em corações com malformação congênita, em que os detalhes ecocardiográficos estejam faltando ou não possam ser obtidos. Essa modalidade já se comprovou particularmente útil na investigação por imagens dos grandes vasos extracardíacos e das conexões venosas pulmonares e sistêmicas e no fornecimento de estimativas precisas de função cardíaca, especialmente a fração de ejeção do ventrículo direito. A TC também pode ser usada para a obtenção desses detalhes por imagens, mas tem o potencial de associação prejudicial com a exposição significativa à radiação.

Cateterização Cardíaca

A cateterização cardíaca já é, há muito tempo, considerada o padrão-ouro para a investigação diagnóstica por imagens de corações com malformações congênitas. Com a sofisticação da ecocardiografia, porém, esse não é mais o caso para a maioria dos pacientes. Entretanto, existem ainda circunstâncias nas quais a cateterização cardíaca diagnóstica é necessária para a obtenção de detalhes anatômicos precisos. Esse pode ser o caso de pacientes que, por alguma razão, apresentam janelas de eco insatisfatórias (embora mesmo essa questão possa ser superada por meio da ecocardiografia transesofágica). Mais frequentemente, existem especificidades de detalhes anatômicos que nem a ecocardiografia nem a RM podem delinear. As circunstâncias específicas incluem: estenoses do ramo da artéria pulmonar (ou segmento); origem e curso de vasos colaterais aortopulmonares e conexões de fístulas e comunicações intracardíacas (defeitos septais) não esclarecidos por outras modalidades de investigação por imagens.

Mais frequentemente, porém, a cateterização cardíaca diagnóstica é executada para se obter informações hemodinâmicas precisas para a elaboração de uma avaliação informada das consequências das lesões cardíacas do paciente. Por meio de medições oximétricas, de dados de pressão e da determinação do débito cardíaco de termodiluição, pode-se avaliar com precisão o perfil hemodinâmico do paciente. Os dados medidos ou derivados incluem a pressão venosa central, a pressão atrial, as pressões ventriculares (incluindo a pressão final diastólica), a fração de derivação (em caso de comunicação interartrial ou interventricular), as pressões das artérias pulmonares, a pressão de cunha dos capilares pulmonares, a pressão arterial sistêmica e a oximetria segmentar das várias estruturas cardíacas, incluindo o retorno venoso sistêmico e pulmonar (Fig. 60-5). Assim, informações essenciais são obtidas sobre a presença e o grau do desvio, sobre a resistência vascular sistêmica e pulmonar e sobre a função cardiopulmonar. Em certos tratamentos clínicos, não há dúvida de que esses dados são obrigatórios para uma estratégia bem-sucedida de tratamento clínico. Isso pode ser particularmente verdadeiro no paciente adulto com doença cardíaca congênita tratada ou não que precise se submeter a uma operação não cardíaca.

A compreensão completa da fisiologia cardiorrespiratória normal é essencial na interpretação de dados obtidos na cateterização cardíaca do paciente portador de doença cardíaca congênita. Especificamente, a faixa de pressão normal, as ondas de pulso e as saturações de oxigênio para as várias câmaras cardíacas devem ser comparadas com os dados obtidos em uma circulação desajustada. As várias câmaras cardíacas possuem ondas de pulso normais — no átrio existem ondas características — a onda "a" correspondendo à contração atrial, a onda "c" correspondendo ao fechamento da valva atrioventricular e a onda "v" correspondendo ao preenchimento do átrio com o retorno venoso contra a valva atrioventricular fechada. As pressões médias tipicamente normais do átrio direito variam de 1 a 5 mmHg e aquelas do átrio esquerdo variam de 2 a 10 mmHg. Em corações normais, o traçado da pressão ventricular direita demonstra inflexão superior mais gradual, quando comparado com a pressão do ventrículo esquerdo. As pressões de preen-

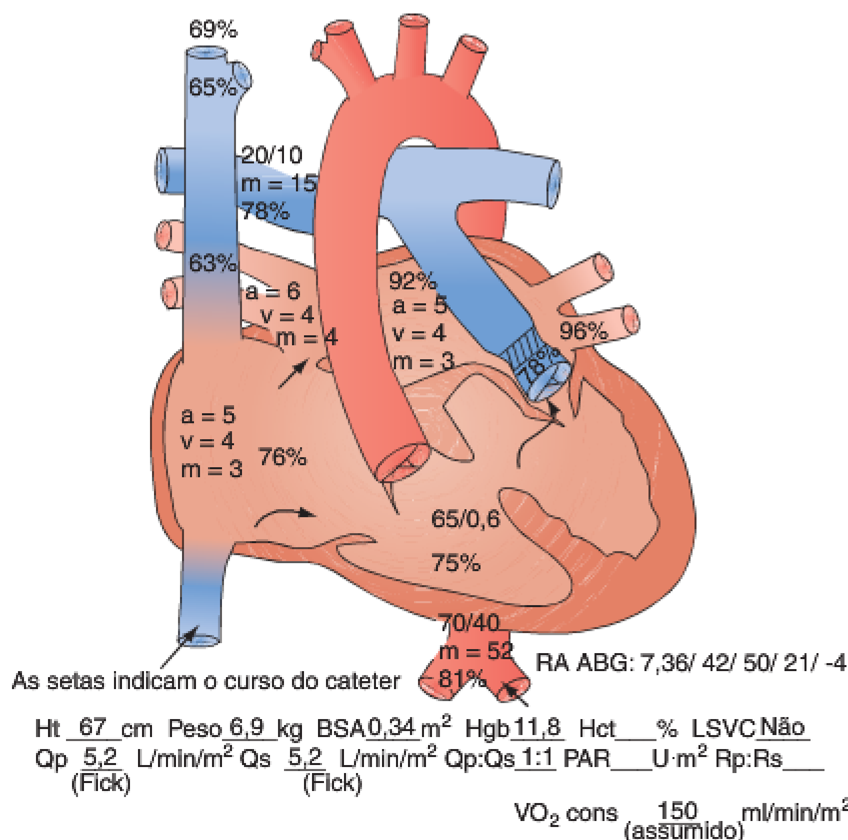


Figura 60-5 Informações hemodinâmicas obtidas após uma cateterização cardíaca.

chimento ou diastólica final variam entre 2 e 10 mmHg em corações normais. A pressão sistólica normal do ventrículo direito varia de 15 a 30 mmHg (e, assim, a pressão sistólica da artéria pulmonar) e a pressão sistólica do ventrículo esquerdo varia de 90 a 110 mmHg.[7]

Em corações normais existe um desvio pequeno e fisiologicamente insignificante direita-esquerda – resultante do desencontro entre ventilação e perfusão nos pulmões e do retorno venoso coronário diretamente para o ventrículo esquerdo (retorno venoso tebesiano). Esse desvio fisiológico representa menos de 5% do débito cardíaco e, em circunstâncias normais, não produz dessaturação arterial sistêmica detectável. Por isso, *um quadro de dessaturação arterial sistêmica significativo representa um achado patológico* coerente ou com doença pulmonar ou com desvio intracardíaco ou com ambos. Como observado anteriormente, a origem e o grau da derivação intracardíaca podem ser avaliados por estudos com eco. Entretanto, em certas circunstâncias, a cateterização cardíaca é necessária para medir a oximetria cardíaca e calcular a fração de derivação, chegando-se assim ao grau de resistência vascular pulmonar e sistêmica. Usando-se a derivação principal de Fick, a proporção entre o fluxo sanguíneo pulmonar (Qp) e o fluxo sanguíneo sistêmico (Qs) pode ser determinada, a saber:[7]

$$Qp/Qs = SA\ sat\ O_2 – MV\ sat\ O_2 /\ PV\ sat\ O_2 – PA\ saturação\ O_2$$

onde SA é "arterial sistêmica", sat O_2 é "saturação de oxigênio", MV é "venosa mista", PV é "venosa pulmonar" e PA é "arterial pulmonar".

Por isso, em um paciente com saturação venosa mista de 60%, saturação venosa pulmonar de 100%, saturação arterial sistêmica de 100% e saturação arterial pulmonar de 80% teremos: Qp/Qs = 100–60/100–80 = 40/20 = 2/1.

O cálculo das resistências vasculares pode ser extremamente importante para se determinar o grau de operabilidade no paciente com doença cardíaca congênita. Em muitos tratamentos, a medição exata da resistência vascular não é necessária, com base na evidência clínica, por exemplo, na criança pequena com um grande defeito septal ventricular identificado no ecocardiograma, os achados clínicos de taquipneia, cardiomegalia e recusa alimentar confirmam a presença de um grande desvio esquerda-direita e, portanto, inferem uma resistência vascular pulmonar aceitável. Em circunstâncias mais obscuras, porém, o cálculo preciso dessa resistência pode ser muito importante na tomada de decisão clínica. A resistência vascular pulmonar pode ser calculada a partir dos dados obtidos na cateterização cardíaca, a saber:[7]

Resistência vascular pulmonar (Rp) = pressão média da artéria pulmonar (mmHg) – pressão média do átrio esquerdo (mmHg)/fluxo sanguíneo pulmonar (Qp) (L/min/m^2).

Em geral, os pacientes com Rp elevada são avaliados adicionalmente com vasodilatação — hiperventilação, hiperoxigenação e óxido nítrico inalado — para se determinar se a resistência é responsiva. Essas informações podem ser críticas em pacientes que, de outra maneira, seriam candidatos marginais.

Por fim, deve-se mencionar que a cateterização cardíaca está em franco desenvolvimento como o principal método *terapêutico* para um grande número de defeitos importantes da estrutura cardíaca. Em muitos hospitais infantis, incluindo o Texas Children's Hospital, nos EUA, a maioria das cateterizações é hoje executada mais para procedimentos de intervenção que para fins diagnósticos. Isso pode ser particularmente pertinente para o cirurgião geral que enfrenta o tratamento de um paciente com correção anterior à base de cateter para um defeito cardíaco. Como exemplo, o paciente pode ter sofrido correção de fechamento de uma comunicação interatrial ou interventricular por meio de um dispositivo de oclusão há muito tempo. Essa informação pode ter ramificações importantes para a exposição a infecções e para o acesso vascular.

CUIDADOS PRÉ-OPERATÓRIOS

O tratamento perioperatório do paciente com doença cardíaca congênita não reparada ou aliviada pode ser uma proposição extremamente desafiadora. As manipulações hemodinâmicas, respiratórias e farmacológicas padronizadas e adequadas para corações com estrutura normal podem ser totalmente inadequadas no tratamento de doença cardíaca congênita complexa. Isso é especialmente verdadeiro na sala de operação e nos ambientes de terapia intensiva. As regras gerais incluem o conhecimento completo da anatomia intracardíaca do paciente e da fisiologia esperada. Certamente, é possível que se cometam erros de tratamento significativos com base em expectativas fisiológicas incorretas, caso a compreensão da anatomia do paciente seja insatisfatória. Por exemplo, em um paciente portador da tetralogia de Fallot (T_4F) *não reparada* associada a uma obstrução significativa da via de saída de fluxo do ventrículo direito, espera-se a demonstração de certo grau de dessaturação arterial sistêmica. Entretanto, o paciente com tetralogia *reparada* sem desvios intracardíacos residuais precisa estar completamente saturado. Esse não é um cenário clínico raro — um paciente com diagnóstico cardíaco específico, apesar de ter sido submetido a uma correção bem-sucedida, mas que continua sendo considerado, incorretamente, portador de uma perturbação fisiológica.

Armadilhas da Anestesia

O fornecimento de anestesia fisiológica pode representar uma proposição desafiadora em pacientes com doença cardíaca congênita, especialmente em situações que incluam: paliação crônica de ventrículo único, doença cardíaca congênita não reparada, cianose crônica e situações de doença intracardíaca residual, para denominar apenas alguns quadros. Uma declaração geral importante é a de que os paradigmas padronizados de tratamento anestésico podem ser completamente inadequados e potencialmente desastrosos nos casos de doença cardíaca congênita complexa. A compreensão completa e abrangente da anatomia do paciente é obrigatória, junto com o conhecimento do potencial para resposta não esperada aos agentes anestésicos e ao tratamento de ventilação. O campo da anestesia pediátrica para casos de doença cardíaca congênita evoluiu em relação a essa necessidade clínica específica, e o livro recente de Andropoulos e colaboradores é uma fonte excelente de consulta.[14]

Vários pontos sobre o tratamento anestésico merecem discussão neste capítulo. A primeira questão envolve o acesso vascular para tratamento intraoperatório e pós-operatório. Em pacientes portadores de CHD complexa, especialmente naqueles submetidos, anteriormente, a procedimentos cirúrgicos e de cateterização complexos, a obtenção de acesso vascular apropriado pode ser um desafio. Tipicamente, é necessária uma linha venosa central de grande calibre e vários lúmen para a reanimação e a monitorização apropriadas das pressões de preenchimento das câmaras direitas. Em alguns pacientes, a colocação de um cateter de termodiluição na artéria pulmonar (oximétrico) deve ser considerada, pois não se pode presumir que essas pressões tenham correlação satisfatória com o volume ou a situação funcional do coração esquerdo (como nos pacientes submetidos ao procedimento de Fontan). As opções para o acesso central incluem as vias percutâneas da jugular interna ou da subclávia, com uma segunda opção de acesso femoral comum à veia cava inferior. Pode ocorrer dificuldade de acesso em casos de cateterização anterior ou de reconstrução venosa; essa situação pode ser tratada com a ajuda da instalação de cateter orientada por ultrassom, que se tornou padrão em muitos cenários de operação cardíaca. O acesso arterial para monitorização contínua da pressão arterial e amostragem de gasometria do sangue também é importante em muitos pacientes. A canulação arterial radial percutânea pode ser prontamente executada na maioria dos pacientes; entretanto, os valores da pressão arterial das extremidades superiores podem se mostrar artificialmente alterados por desvios arteriais sistêmico-pulmonares, por operação anterior do arco aórtico (especialmente a coarctação) e por anormalidades de origem vascular (origem aberrante da subclávia proveniente da aorta descendente).[9,14]

No tratamento perioperatório da doença cardíaca congênita, o controle do ventilador exige compreensão especial. Em casos de derivações esquerda-direita potencialmente significativas (como um CIV não reparado), a hiperventilação e a hiperoxigenação causarão excesso de fluxo sanguíneo pulmonar e potencial redução do débito cardíaco sistêmico. Em muitos pacientes, especialmente naqueles portadores de ventrículo único aliviado, a ventilação de pressão positiva, particularmente da pressão positiva expiratória final (PEEP, *positive end-expiratory pressure*), influenciará, negativamente, a hemodinâmica após o procedimento de Fontan.[9,14]

Por fim, a manipulação farmacológica e o desempenho cardíaco da resistência vascular sistêmica e pulmonar representam um adjunto importante no tratamento perioperatório de pacientes com CHD. Em geral, a infusão de uma dose baixa de epinefrina (0,05 μg/kg/min) com o acréscimo de um inibidor da fosfodiesterase é um coquetel farmacológico eficaz para promover o estado inotrópico cardíaco, reduzir a resistência cardíaca sistêmica e pulmonar e limitar a taquicardia. Outros agentes empregados com frequência incluem a dopamina, a vasopressina, o nitroprussiato de sódio e a nitroglicerina. A analgesia e a sedação perioperatórias apropriadas também representam aspectos importantes do tratamento do paciente.[10]

VISÃO GERAL DA LESÃO

Defeitos Associados ao Aumento do Fluxo Sanguíneo Pulmonar

Persistência do Canal Arterial

O quadro cardíaco congênito de persistência do canal arterial (PCA) é um achado frequente. O canal arterial é necessário durante a vida fetal para desviar o sangue do ventrículo direito para longe da vasculatura pulmonar não ventilada (o fluxo ductal se origina da artéria pulmonar e vai para a aorta durante a vida fetal). Após a primeira respiração no parto de uma criança, o fluxo ductal se reverte e passa a cursar da esquerda para a direita na maioria dos indivíduos. Na maioria das pessoas, durante as primeiras horas ou dias da vida pós-natal, o canal arterial se fecha espontaneamente, tornando-se completamente fechado por volta de 2 ou 3 semanas de vida.

Na ausência de outras lesões cardíacas congênitas (embora o canal arterial possa estar presente em associação com outras condições cardíacas estruturais e possa, em alguns pacientes, ser necessário para o fluxo sanguíneo sistêmico ou pulmonar), o canal arterial se transforma em doença em relação à presença e ao grau de desvio esquerda-direita. O grau de derivação produzido está relacionado ao tamanho e à geometria do ducto e à resistência vascular pulmonar. Um canal arterial patente pode ser responsável por uma proporção Qp:Qs significativa e resultar em supercirculação pulmonar, em sobrecarga de volume do coração esquerdo e em insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Um canal arterial de grande porte e não restringido estará associado à hipertensão pulmonar; se não tratado, o quadro evoluirá para doença vascular pulmonar irreversível (síndrome de Eisenmenger), com o resultado final de insufici-

ência pulmonar e do coração direito (tratável somente por transplante de pulmão). Mesmo na presença de um canal arterial persistente pequeno e só restrito à pressão, existe o risco contínuo de congestão pulmonar e sobrecarga de volume do coração esquerdo; a endocardite é uma questão de preocupação sempre presente, mesmo para os canais arteriais persistentes pequenos. Assim sendo, recomenda-se o fechamento de todos os casos de PCA.

O padrão-ouro de tratamento para fechamento de canal arterial persistente é a operação — geralmente executada por toracotomia esquerda e divisão, ligação ou grampeamento do canal (Fig. 60-6). Esse procedimento precisa ser de baixo risco e estar associado a um potencial mínimo de persistência. Apesar disso, a natureza invasiva desse método comprovado levou ao desenvolvimento de estratégias alternativas para a oclusão ductal. Do ponto de vista da perspectiva cirúrgica, muitos canais arteriais são passíveis de grampeamento toracoscópico por meio de incisões muito pequenas; a oclusão de um canal arterial persistente com ajuda de robôs tem sido executada em muitos pacientes, com resultados satisfatórios.[15] No momento, porém, a maioria dos canais arteriais persistentes é ocluída no laboratório de cateterização cardíaca por meio de vários dispositivos de oclusão. Mesmo os grandes defeitos em bebês pequenos têm sido tratados com sucesso. Os efeitos a longo prazo decorrentes da permanência desses dispositivos na árvore vascular ainda não estão completamente esclarecidos; entretanto, o fechamento bem-sucedido com esses dispositivos parece ser um tratamento extremamente eficaz e duradouro.[16]

Em um paciente adulto um canal arterial persistente pode representar um desafio. Como notado anteriormente, um canal arterial maior e de longa duração pode estar associado à doença vascular pulmonar. Evidentemente, um desvio direita-esquerda em um canal arterial persistente é motivo de preocupação significativa e justifica investigação complementar. Em adultos portadores de PCA, a parede arterial pode se calcificar, tornando perigosa qualquer tentativa de ligação ou de divisão. Nesses pacientes, a oclusão ductal pode exigir ressecção da aorta descendente adjacente ou com enxerto de retalho ou substituição de enxerto do segmento curto (Dacron).

Defeito Septal Aortopulmonar (Janela Aortopulmonar)

O defeito septal aortopulmonar é a existência de comunicação entre a aorta ascendente e, tipicamente, a principal artéria pulmonar. Esse defeito é raro e se relaciona com a origem embriológica comum do tronco arterial e à falha de separação completa para a aorta e a artéria pulmonar. Os defeitos são classificados por sua localização — o tipo I é proximal, logo acima dos seios aórticos; tipo II e tipo III — mais distais e associados à origem da artéria pulmonar direita separada da aorta (Fig. 60-7). Um defeito septal aortopulmonar pode ocorrer isoladamente ou associado a outros quadros como: o arco aórtico interrompido (IAA, *interrupted aortic arch*) e a origem anômala de uma artéria coronária. Esses defeitos são tipicamente grandes e responsáveis por um grande desvio esquerda-direita com pressões sistêmicas da artéria pulmonar. As crianças com esse problema se apresentam, geralmente, com ICC, recusa alimentar e infecções respiratórias frequentes. O diagnóstico pode ser feito por ecocardiografia, RM ou cateterização.

Todos os defeitos septais aortopulmonares são fechados cirurgicamente; essa lesão não é elegível ao fechamento com cateter e essa tentativa é perigosa. Um defeito pequeno pode ser ligado por meio de uma toracotomia ou esternotomia mediana, mas esse método não é recomendado em virtude do risco significativo de ruptura ou fechamento incompleto. O fechamento cirúrgico é obtido com suporte de circulação extracorpórea e as opções para fechamento incluem a divisão completa e reparos com retalhos arteriais separados dos defeitos dos grandes vasos, ou ainda um fechamento tipo "sanduíche" usando um retalho para

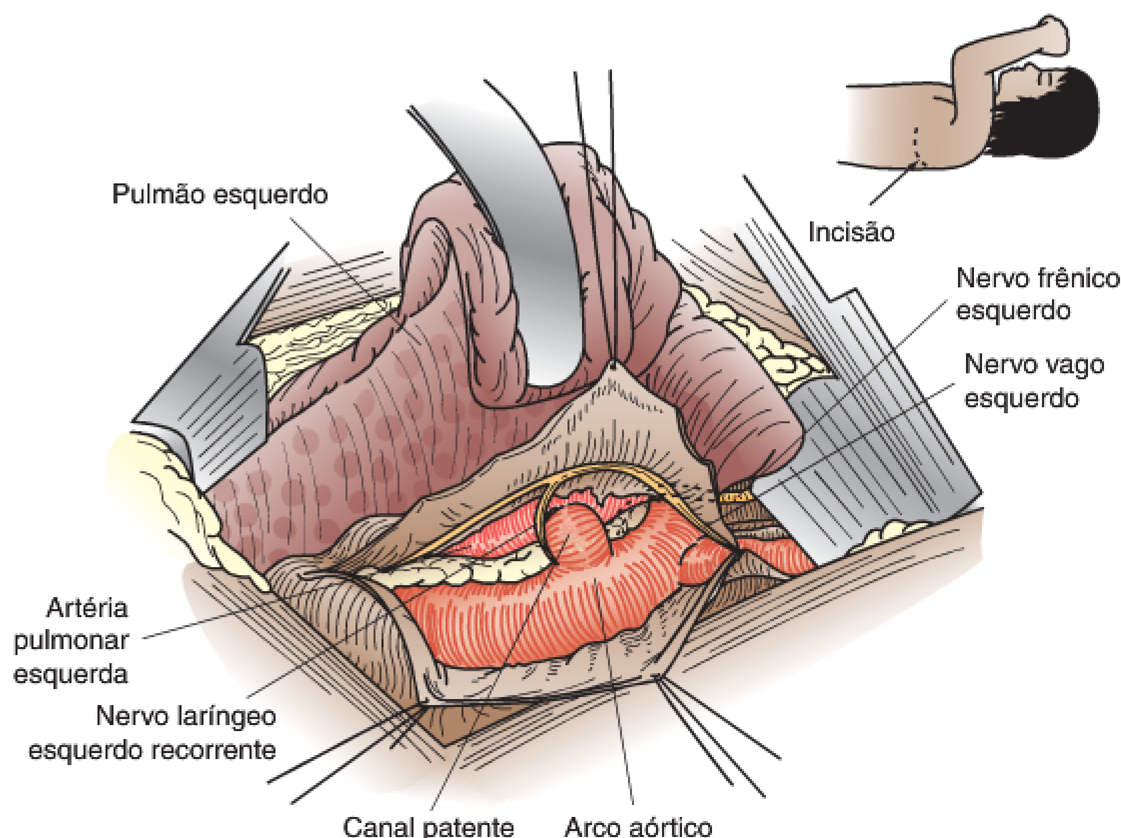


Figura 60-6 **Relação anatômica de um canal arterial persistente, exposto por toracotomia esquerda.** (Com autorização de Castaneda AR, Jones RA, Mayer JE Jr, Hanley FL: Patent ductus arteriosus. In Cardiac Surgery of the Neonate and Infant. Philadelphia, WB Saunders, 1994.)

construir uma parede comum de intervenção; ambos os métodos são eficazes (Fig. 60-8).

Comunicação Interatrial

A comunicação interatrial (CIA) isolada é uma das lesões cardíacas congênitas mais comuns. As CIAs mais frequentemente encontradas dizem respeito a um defeito na parede interatrial verdadeira, definida pela fossa oval. O defeito se desenvolve em virtude do fechamento incompleto do forame oval patente embriológico e, por isso, é o resultado do fechamento incompleto do *septum primum*. Embora a terminologia possa causar confusão, esses defeitos são tipicamente chamados de "defeitos septais atriais de *ostium secundum*". Eles se apresentam em várias formas, desde defeitos pequenos isolados até fenestrações múltiplas e até a ausência completa do *septum primum*, e podem se estender desde o orifício da veia cava inferior até a parede atrial superior adjacente à raiz aórtica (Fig. 60-9).

Nas CIAs, o desarranjo fisiopatológico principal diz respeito a um desvio significativo esquerda-direita no âmbito da resistência vascular pulmonar normal. Deve-se enfatizar, entretanto, que mesmo em caso de Rp normal, os pacientes com CIA são capazes de apresentar desvios direita-esquerda transitórios, especialmente durante quadros de pressão intra-aórtica aumentada. Os efeitos da derivação esquerda-direita crônica (que, em alguns pacientes, produz uma Qp:Qs > 3:1) incluem a sobrecarga de volume e a dilatação do coração direito. A maioria das crianças não se mostra nitidamente sintomática, mas pode exibir certa intolerância ao exercício ou infecção frequente do trato respiratório. Em geral, os sintomas se tornam mais eviden-

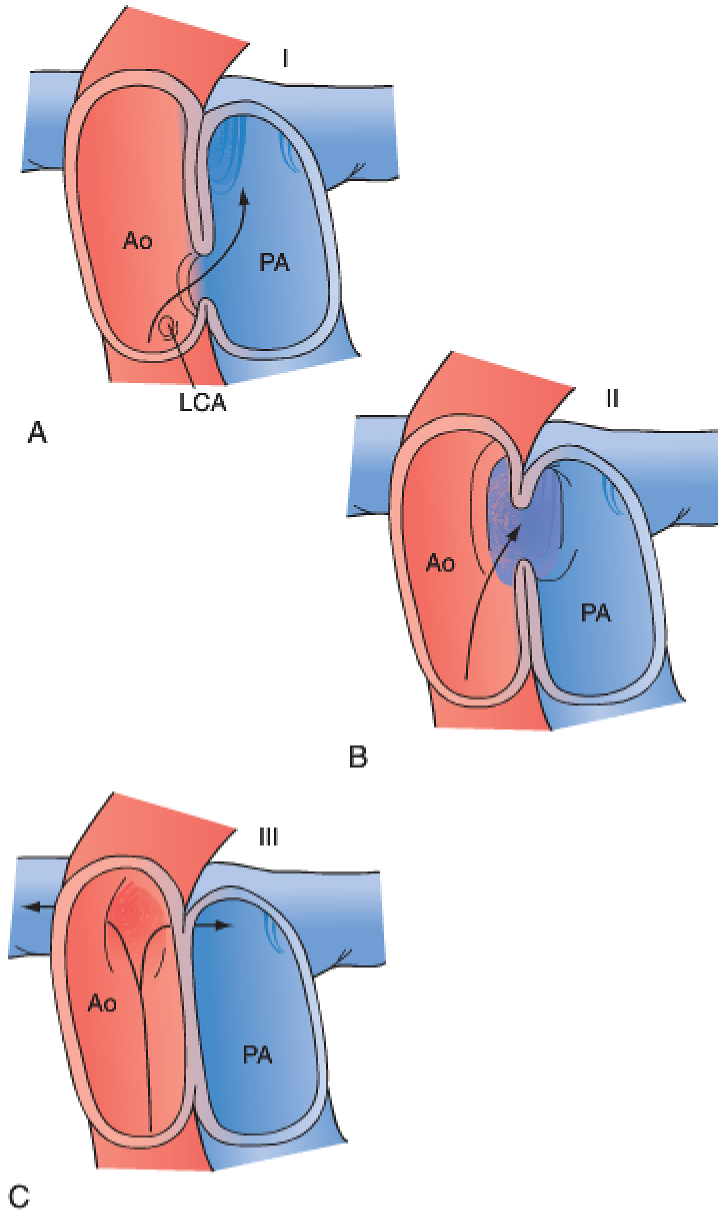


Figura 60-7 **Anatomia nativa e classificação de defeito septal aortopulmonar. A, No tipo I a comunicação ocorre entre a aorta ascendente (Ao) e a artéria pulmonar principal (PA) na parede medial posterior da aorta ascendente. O orifício da artéria coronária principal esquerda (LCA) pode ficar próximo ao defeito. B, No tipo II, o defeito é mais em orientação ao crânio na aorta ascendente. C, No tipo III, o defeito é mais posterior e lateral na aorta. A comunicação é com a artéria pulmonar direita, que pode estar completamente separada da artéria pulmonar principal.** (Modificada de Fraser CD: Aortopulmonary septal defects and patent ductus arteriosus. In Nichols DG, Ungerleider RM et al [eds]: Critical Heart Disease in Infants and Children. Philadelphia, Mosby, 2006, pp. 664-666.)

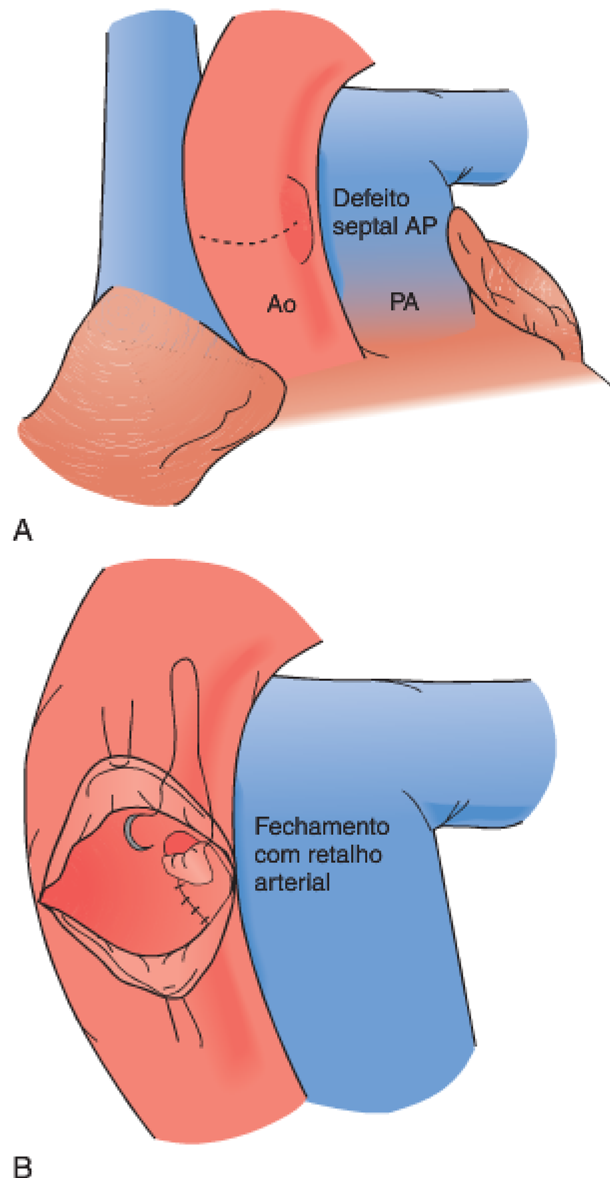


Figura 60-8 **A, A exposição cirúrgica de defeito septal aortopulmonar (AP) inclui uma incisão transversa na aorta ascendente (Ao). B, O defeito septal aortopulmonar é fechado suturando-se um retalho sobre o lado aórtico do defeito. PA, artéria pulmonar.** (Modificada de Fraser CD: Aortopulmonary septal defects and patent ductus arteriosus. In Nichols DG, Ungerleider RM, Spevak PJ et al [eds]: Critical Heart Disease in Infants and Children. Philadelphia, Mosby, 2006, pp. 664-666.)

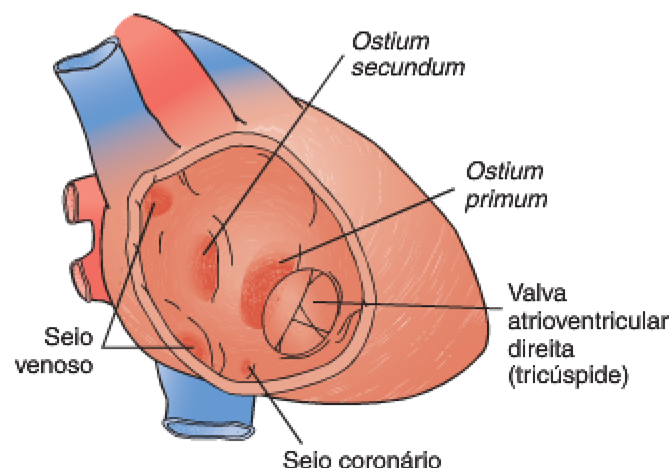


Figura 60-9 Tipos de comunicação interatrial observados através do átrio direito: *ostium secundum, ostium primum* e seio venoso. (Modificada de Redmond JM, Lodge AJ: Atrial septal defects. In Nichols DG, Ungerleider RM, Spevak PJ et al [eds]: Critical Heart Disease in Infants and Children. Philadelphia, Mosby, 2006, p.580.)

tes na vida adulta e incluem: dispneia de esforço, palpitações e, por fim, a evidência da insuficiência do coração direito. A doença vascular pulmonar não é um achado típico nas CIAs de *ostium secundum*, mas pode-se demonstrar CIA em pacientes com hipertensão pulmonar primária.[17] Uma forma rara de apresentação diz respeito ao potencial de derivação direita-esquerda no nível atrial; o risco sempre presente de êmbolo paradoxal e de acidente cerebrovascular deve ser considerado ao se recomendar o fechamento de uma CIA.

A maioria dos centros recomenda esse fechamento antes da idade escolar. Nos últimos 50 anos, a terapia padrão para CIA tem sido o fechamento cirúrgico com suporte de circulação extracorpórea. O defeito é fechado com sutura direta, pericárdio autólogo ou prótese de retalho arterial (Fig. 60-10). Trata-se de um método efetivo, com baixo risco perioperatório associado e que inclui ausência virtual de defeito residual ou recorrente observado em experiências recentes.[18] As técnicas minimamente invasivas para fechamento de CIA também estão ganhando popularidade.

O potencial de fechamento de defeitos por métodos não cirúrgicos levou ao desenvolvimento das terapias à base de cateter, hoje amplamente aplicadas a um grande número de pacientes em todo o mundo para tratamento de CIA. O dispositivo de oclusão septal usado com mais frequência é o Amplatzer (AGA Medical Corp., MN), um dispositivo com rede de metal Nititol colocado por via percutânea e orientado com fluoroscopia e eco. Conforme relatório, mais de 30.000 dispositivos desse tipo já foram implantados até hoje, com indicação de um índice aceitável de complicações relacionadas ao procedimento e de fechamento bem-sucedido. Fica claro, porém, que os efeitos a longo prazo de se manter esse tipo de dispositivo nas estruturas cardíacas móveis ainda não estão totalmente compreendidos. Vários relatórios recentes documentaram uma incidência alarmante de erosão dos dispositivos através da parede atrial e para o interior da aorta ascendente adjacente.[19-21] Um caso recente de endocardite intensa e tardia, que envolveu um dispositivo de Amplatzer para CIA anteriormente implantado, destaca a necessidade da observação contínua das consequências a longo prazo de se implantar próteses na circulação.

A comunicação interatrial do seio venoso resulta do mau alinhamento embriológico entre a veia cava tanto superior quanto inferior e não está associada à fossa oval. Ela está frequentemente associada ao retorno venoso pulmonar parcial anômalo.

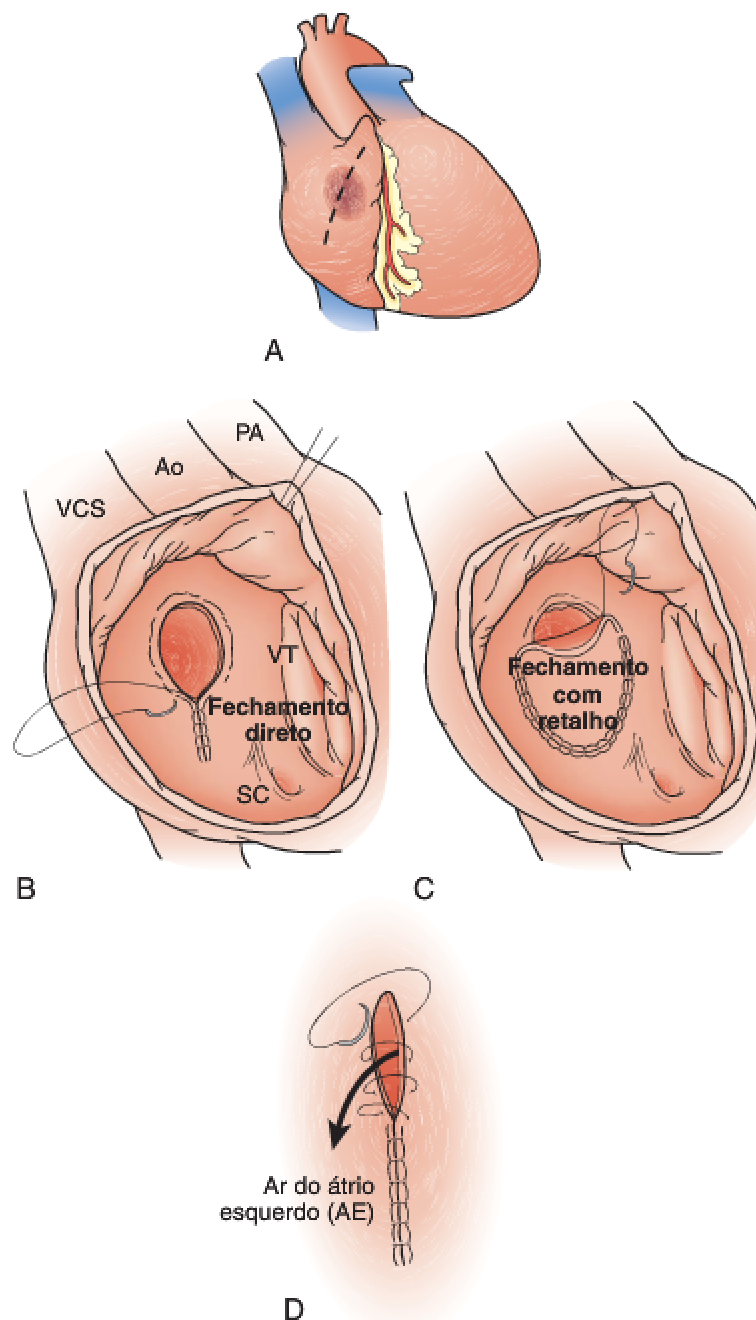


Figura 60-10 Fechamento cirúrgico para comunicação interatrial. **A,** Atriotomia direita. **B,** Fechamento com sutura direta. Ao, aorta; SC, seio coronário; PA, artéria pulmonar; VCS, veia cava superior; VT, valva atrioventricular direita (tricúspide). **C,** Fechamento com retalho. **D,** Extraindo o ar do átrio esquerdo (AE). (Modificada de Redmond JM, Lodge AJ: Atrial septal defects and ventricular septal defects. In Nichols DG, Ungerleider RM, Spevak PJ et al [eds]: Critical Heart Disease in Infants and Children. Philadelphia, Mosby, 2006, p. 583.)

Na porção superior do átrio pode ocorrer CIA de seio venoso superior, próximo ao orifício da veia cava superior (VCS). Essa lesão, com frequência, está associada à drenagem anômala de uma porção do pulmão direito para o interior da VCS. A CIA do seio venoso inferior se localiza na porção baixa do átrio, geralmente se estendendo para a veia cava inferior (VCI). Essa lesão está tipicamente associada à drenagem venosa pulmonar anômala de todo o pulmão direito para o interior da VCI (potencialmente intra-hepática); o roubo pulmonar e uma artéria sistêmica anormal com perfusão para o lobo inferior direito (com origem da aorta abdominal) também podem estar presentes. Em pacientes com retorno venoso pulmonar anômalo

total (TAPVR, *total anomalous pulmonary venous return*) para a VCI, a veia pulmonar anômala pode ser prontamente visível na radiografia plana do tórax e foi descrita como semelhante a um sabre (síndrome da cimitarra), descrita pela primeira vez por Sabiston e Neill.[22]

A operação para CIAs do seio venoso é recomendada pelas mesmas razões fisiopatológicas que para CIAs de *ostium secundum*. O reparo não é elegível para as técnicas por cateter, e a operação é mais complicada que aquela para CIA de *ostium secundum* isolado. Os defeitos do seio venoso superior com retorno venoso pulmonar anômalo parcial (PAPVR, *partial anomalous pulmonary venous return*) para a VCS podem ser tratados com septo de retalho intracardíaco, mas, na presença de alta drenagem das veias pulmonares anômalas, pode ser necessária a operação de translocação da VCS (procedimento de Warden).[23] A operação para CIA do seio venoso inferior com veia em cimitarra pode ser mais complicada, com potencial de envolver a necessidade de um septo de retalho no interior da veia cava inferior intra-hepática, o que pode exigir períodos de parada circulatória com hipotermia.[24]

Comunicação Interventricular

Comunicação interventricular (CIV) é uma comunicação patológica envolvendo um defeito no septo interventricular. Os defeitos são classificados conforme sua localização e as estruturas ao redor. Os pacientes podem se mostrar totalmente assintomáticos, dependendo do tamanho e da localização da CIV, junto com as lesões associadas e a resistência vascular pulmonar. Em termos de morfologia cardíaca normal e resistência vascular pulmonar apropriada, o *shunt* em pacientes com CIV é da esquerda para a direita — a proporção Qp:Qs depende do tamanho do defeito e da resistência pulmonar. Defeitos grandes resultam em grandes desvios, pressões altas da artéria pulmonar e do ventrículo direito e excesso significativo de circulação pulmonar, ICC e sobrecarga de volume no coração esquerdo. Nesse cenário, o fluxo de sangue pulmonar livre expõe o paciente ao risco de doença vascular pulmonar e à síndrome de Eisenmenger.[25]

O septo ventricular pode ser mais bem considerado como a via de sangue e a anatomia cardíaca associada. Por isso, o aspecto ventricular direito do septo tem uma porção de entrada, uma porção mediomuscular, porções apical, posterior anterior e de saída e um componente subaórtico. Esse conhecimento ajuda na classificação das CIVs. Além disso, esses defeitos são compreendidos em relação às suas origens embriológicas e apresentam propensões variáveis para a redução espontânea de tamanho ou o fechamento.

Comunicação Interventricular Perimembranosa

A CIV *perimembranosa* ocorre na porção membranosa do septo interventricular — suas margens associadas incluem o anel da valva atrioventricular direita, o septo muscular e, em potencial, o anel aórtico. Esses defeitos podem ser muito grandes e apresentam prolapso associado das cúspides ou das válvulas aórticas coronariana direita ou da não coronariana. As CIVs perimembranosas mostram realmente potencial para fechamento espontâneo, especialmente os defeitos pequenos que se evidenciam cedo na infância.

Comunicação Interventricular Muscular

As CIVs musculares ocorrem em todas as porções do septo interventricular muscular e suas margens são totalmente musculares. As lesões podem se apresentar isoladas ou envolver várias aberturas no septo (septo em "queijo suíço"). Os defeitos pequenos têm grande potencial para a regressão ou o fechamento espontâneo.

Comunicação Interventricular Subarterial (Supracristal ou de Saída)

As CIVs subarteriais ocorrem em associação com o anel da valva aórtica, da valva pulmonar ou de ambas e estão quase sempre associadas ao prolapso significativo da cúspide da valva aórtica adjacente (geralmente da coronária direita), o que pode resultar em distorção significativa da cúspide, insuficiência da valva aórtica e até perfuração da cúspide. O único mecanismo para fechamento espontâneo desses defeitos está relacionado ao prolapso da cúspide e à distorção da valva e, em geral, não é um arranjo completo ou favorável. Todos esses defeitos são fechados cirurgicamente, por causa do risco contínuo de lesão à valva aórtica (Fig. 60-11).

As indicações de operação para fechamento de CIVs dependem do tamanho do defeito, do grau de derivação e das lesões associadas. Por isso, os bebês que se apresentam com CIVs de grande porte, insuficiência cardíaca refratária e grandes desvios são submetidos ao fechamento cirúrgico dos defeitos ainda no período neonatal, independente de idade ou tamanho. Os outros defeitos são tratados com base nas preocupações contínuas de derivação esquerda-direita, distorção da cúspide da valva aórtica e risco de endocardite. Os pacientes assintomáticos com evidência de desvios significativos e cardiomegalia são encaminhados para tratamento cirúrgico. O fechamento profilático de defeitos pequenos em pacientes assintomáticos com coração de tamanho e função normais é defendido por alguns cirurgiões em virtude do risco permanente de endocardite e do risco comparativamente mais baixo da intervenção cirúrgica.

Embora as terapias à base de cateter tenham sido bem-sucedidas para algumas CIVs, especialmente para as musculares, essa técnica ainda não é amplamente aplicável à maioria das CIVs.[26] A relação complexa de muitos defeitos, incluindo a associação estrita com a valva aórtica e o tecido de condução cardíaca, deixa a tecnologia existente bem abaixo do ideal.[27] No momento, a operação permanece como o modo principal de terapia para fechamento de CIVs. Os defeitos são abordados

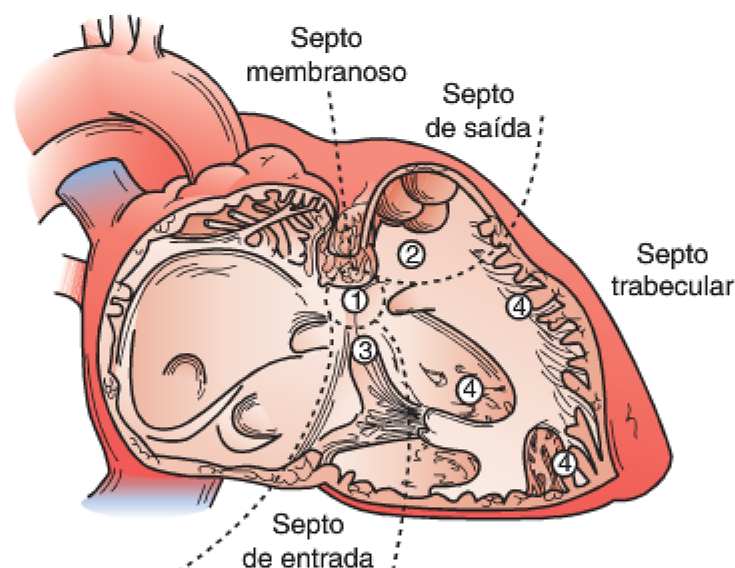


Figura 60-11 **Localização de várias comunicações interventriculares (CIVs) no septo ventricular. (Esta é uma ilustração do septo ventricular a partir do lado direito.) 1, CIV perimembranoso. 2, CIV subarterial. 3, CIV tipo canal atrioventricular. 4, CIV muscular.** (Extraído de Tchervenkov CI, Shum-Tim D:Ventricular septal defect. In Baue AE, Geha AS, Hammond GL [eds]: Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery, 6th ed. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1996. Reproduzido com autorização de The McGraw-Hill Companies.)

com a ajuda de circulação extracorpórea e podem ser fechados com vários materiais, incluindo o pericárdio autólogo (preferência do cirurgião), Dacron, politetrafluoroetileno (PTFE) ou material de homoenxerto. No fechamento cirúrgico de CIVs o risco é baixo e a expectativa de fechamento completo é elevada.[28] Situações anatômicas desafiadoras, como um septo em "queijo suíço" ou as CIVs musculares apicais múltiplas, podem ser inicialmente aliviadas limitando-se o fluxo sanguíneo pulmonar com uma faixa de artéria pulmonar e postergando a operação de correção na vida do paciente.

Defeito Septal Atrioventricular (Defeito do Canal Atrioventricular)

Os defeitos septais atrioventriculares (AVSD, *atrioventricular septal defect*) representam uma constelação complexa de lesões cardíacas envolvendo a deficiência do septo atrial, do septo ventricular e das valvas atrioventriculares. Essa lesão resulta do desenvolvimento embriológico inadequado envolvendo os coxins endocardíacos — daí o termo *defeito do coxim endocardíaco* ser aplicado com frequência. Os AVSDs podem ser: *parcial,* não envolvendo nenhum componente em nível ventricular; *intermediário* ou *de transição,* envolvendo CIV pequena e restritiva; ou *completo,* envolvendo CIV grande e não restritiva. O tecido da valva atrioventricular se mostra sempre anormal em um AVSD, embora a variação individual seja significativa em termos de intensidade da malformação valvular e, portanto, da função da valva. Os AVSDs completos são vistos, com frequência, em pacientes com trissomia 21,[29] mas também afetam pacientes com cromossomos normais. A morfologia dos defeitos septais nesse quadro é diferente do que se discutiu anteriormente. Nesse defeito, a CIA é denominada de *primum* e está distintamente separada da fossa oval. Observa-se o deslocamento do nodo atrioventricular e do feixe de His para o aspecto inferior do defeito *primum* e da junção atrioventricular, um aspecto de importância crítica durante o reparo cirúrgico. Os pacientes com AVSD possuem CIV *de entrada* que pode se estender para a região subaórtica e envolver um componente de desalinhamento do septo. O suporte cordal das valvas atrioventriculares tem relação variável com o septo interventricular. A relação desse suporte com o componente de ligação superior da valva atrioventricular esquerda tem sido usada para classificar um AVSD completo, conforme descrito por Rastelli — tipo A: com folheto superior e suporte cordal comprometido com o lado esquerdo do septo ventricular; tipo B: com suporte cordal aberto e compartilhado; e tipo C: com folheto superior esquerdo "flutuante" e suporte cordal no lado direito do septo ventricular.[30] (Fig. 60-12).

Tipicamente, os pacientes com AVSD completo se apresentam na infância com grandes desvios esquerda-direita, cardiomegalia e ICC. Na falta de tratamento cirúrgico, esses pacientes demonstram recusa alimentar intensa, suscetibilidade a infecções respiratórias intensas e potencial para desenvolvimento precoce de doença vascular pulmonar. O reparo cirúrgico é recomendado na infância (geralmente antes dos 6 meses de vida), mas pode ser necessário no recém-nascido em pacientes com insuficiência cardíaca refratária, especialmente quando associada a anomalias do arco aórtico. Os pacientes com defeitos parciais ou intermediários podem ter a operação adiada até mais tarde na infância, dependendo do grau de derivação atrial e da presença de regurgitação da valva atrioventricular. Os AVSDs também podem se apresentar em formas *desequilibradas* com domínio dos componentes do lado direito ou do lado esquerdo. Em pacientes seriamente afetados, o reparo biventricular não é viável e os pacientes são tratados ao longo de uma via ventricular única.[31] O AVSD também pode ser encontrado em associação com a tetralogia de Fallot (T_4F); essa combinação está

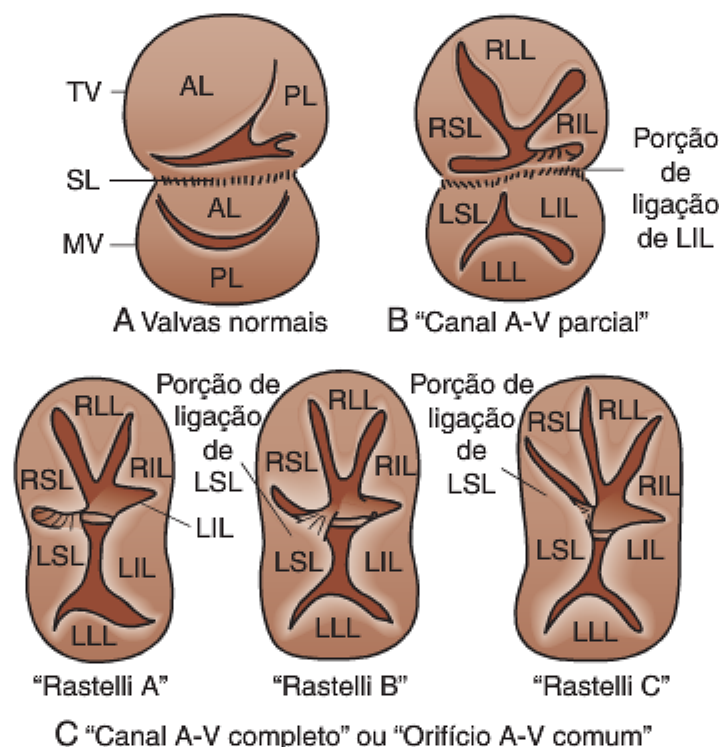


Figura 60-12 **Classificação de Rastelli: tipos A, B ou C. A a C: diferença na morfologia da valva em canal normal, canal parcial e defeito completo de canal. AL, folheto anterior; A-V, atrioventricular; MV, valva mitral; PL, folheto posterior; RIL, folheto inferior direito; LIL, folheto inferior esquerdo; RLL, folheto lateral direito; RSL, folheto superior direito; LSL, folheto superior direito; TV, valva atrioventricular direita, ou tricúspide**. (De Kirklin JW, Pacifico AD, Kirklin JK: The surgical treatment of atrioventricular canal defects. In Arciniegas E [ed]: Pediatric Cardiac Surgery, Chicago, Year Book Medical, 1985.)

associada à cianose, e o reparo é mais desafiador que aquele para qualquer um dos quadros considerado isoladamente.

A intervenção cirúrgica é a forma primária de terapia para pacientes com AVSD, e os objetivos da operação são o fechamento completo das CIAs e CIVs e o uso efetivo do tecido disponível na valva atrioventricular para atingir a competência da valva. Como observado anteriormente, o tecido de condução deslocado para baixo deve ser protegido para evitar a complicação do bloqueio atrioventricular induzido pela operação cirúrgica (Fig. 60-13). A abordagem é feita com ajuda de circulação extracorpórea. Os componentes septais atrial e ventricular são fechados com retalho comum (método de retalho único) ou com retalhos separados (técnica com dois retalhos). Este cirurgião considera o método com dois retalhos o melhor para a preservação do tecido da valva atrioventricular (Fig. 60-14). O componente crítico do reparo é o reparo da valva; normalmente, após suspender o tecido valvular para o septo reconstruído, fecha-se a linha de adaptação entre os folhetos superior e inferior (fenda); entretanto, todo cuidado deve ser tomado para evitar a estenose valvar.

Os cuidados pré-operatórios são prognósticos de um reparo preciso e hemodinamicamente favorável. Pacientes com excesso de circulação pulmonar de longa data podem apresentar potencial para crise hipertensiva pulmonar perioperatória precoce, que pode exigir tratamento que inclui sedação contínua, hiperventilação e, possivelmente, inalação de óxido nítrico.[32]

AVSD em Paciente Adulto

Muitos pacientes com AVSD parcial ou transitório sobrevivem, satisfatoriamente, até a vida adulta sem operação. Nesses indi-

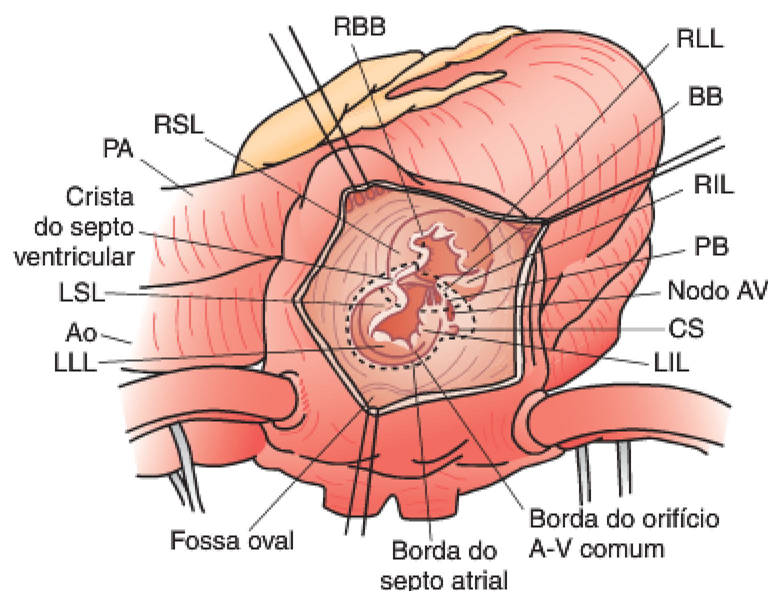


Figura 60-13 **Posição do sistema de condução em um defeito completo de canal atrioventricular (CAVC, *complete atrioventricular canal defect*). São demonstradas as relações anatômicas e a morfologia da valva A-V comum. A projeção é feita através de uma atriotomia direita. Ao, aorta; BB, ramo do feixe esquerdo; CS, seio coronário; LIL, folheto inferior esquerdo; LLL, folheto lateral esquerdo; LSL, folheto superior esquerdo; PA, artéria pulmonar; PB, feixe de penetração; RBB, ramo do feixe direito; RIL, folheto inferior direito; RLL, folheto lateral direito; RSL, folheto superior direito.** (De Bharati S, Lev M, Kirklin JW: Cardiac Surgery and the Conducting System. New York, Churchill Livingstone, 1983.)

víduos, as anomalias se apresentam de várias formas, mas podem mostrar intolerância intensa ao exercício, evidência de disfunção do coração direito, certa elevação da resistência vascular pulmonar e, possivelmente, arritmias atriais, incluindo a fibrilação atrial. Nesses últimos casos, geralmente se recomenda a cateterização cardíaca para descartar lesões ocultas às artérias coronárias e avaliar a resistência vascular dos pulmões. Apesar disso, na falta de contraindicação cirúrgica óbvia, a intervenção cirúrgica é recomendada para adultos com AVSD não reparado para eliminar o desvio esquerda-direita crônico e reparar as valvas atrioventriculares normalmente insuficientes.

Por outro lado, já existem atualmente pacientes em boas condições na vida adulta e portadores de AVSD *já reparado anteriormente*. Eles podem apresentar uma série de achados que inclui: arritmias atrial e ventricular, insuficiência valvular ou estenose, além de disfunção do coração direito. Em muitos deles, pode ser necessária uma segunda operação reparadora. Além disso, para um paciente com AVSD anteriormente reparado que precise de uma operação não cardíaca, devem-se esperar preocupações hemodinâmicas em potencial, que poderão afetar no curso perioperatório.

Tronco Arterial Persistente (*Truncus Arteriosus*)

O quadro de *truncus arteriosus* ou tronco arterial persistente resulta da falha de separação do tronco arterial embrionário e das valvas semilunares. O quadro está quase sempre associado a CIV grande e não restritiva, tipicamente perimembranosa e associada a vários graus de cavalgamento do tronco do septo interventricular, incluindo a associação total do *truncus* com o ventrículo direito. O quadro é classificado pela relação das origens das artérias pulmonares; no *truncus* tipo I existe uma artéria pulmonar principal comum visível com origens subsequentes dos ramos das artérias pulmonares; no tipo II os ramos de artérias pulmonares surgem muito próximos, mas separados do tronco; e no tipo III esses ramos se mostram amplamente separados na origem na aorta ascendente (Fig. 60-15).

Diferentemente do defeito septal aortopulmonar, os pacientes portadores de *truncus* possuem uma valva de saída única de morfologia altamente variável. A valva pode ter aparência muito normal, com três cúspides distintas e bem formadas, muito similares a uma valva aórtica normal. Em outros pacientes, a valva truncal pode se mostrar significativamente malformada, com cúspides múltiplas, folhetos dismórficos e relações anor-

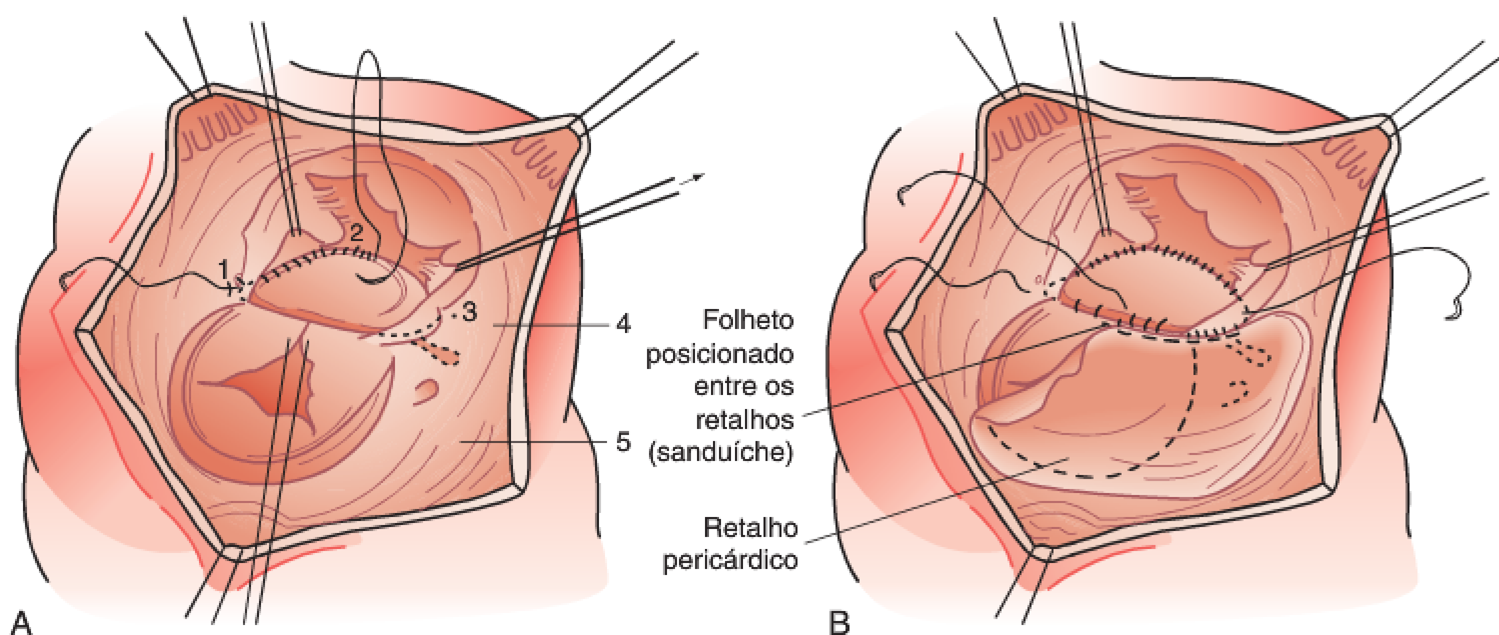


Figura 60-14 **Fechamento de defeito completo de canal atrioventricular com retalho duplo. Um retalho para o septo ventricular é colocado primeiro (A) e usa-se um retalho separado para fechar a comunicação interatrial (CIA). B, Observe a posição do seio coronário e o sistema de condução em relação à linha de sutura do retalho da CIA para evitar lesão ao nodo A-V.** (De Kirklin JW, Barratt-Boyes BG: Cardiac Surgery. New York, Churchill Livingstone, 1986.)

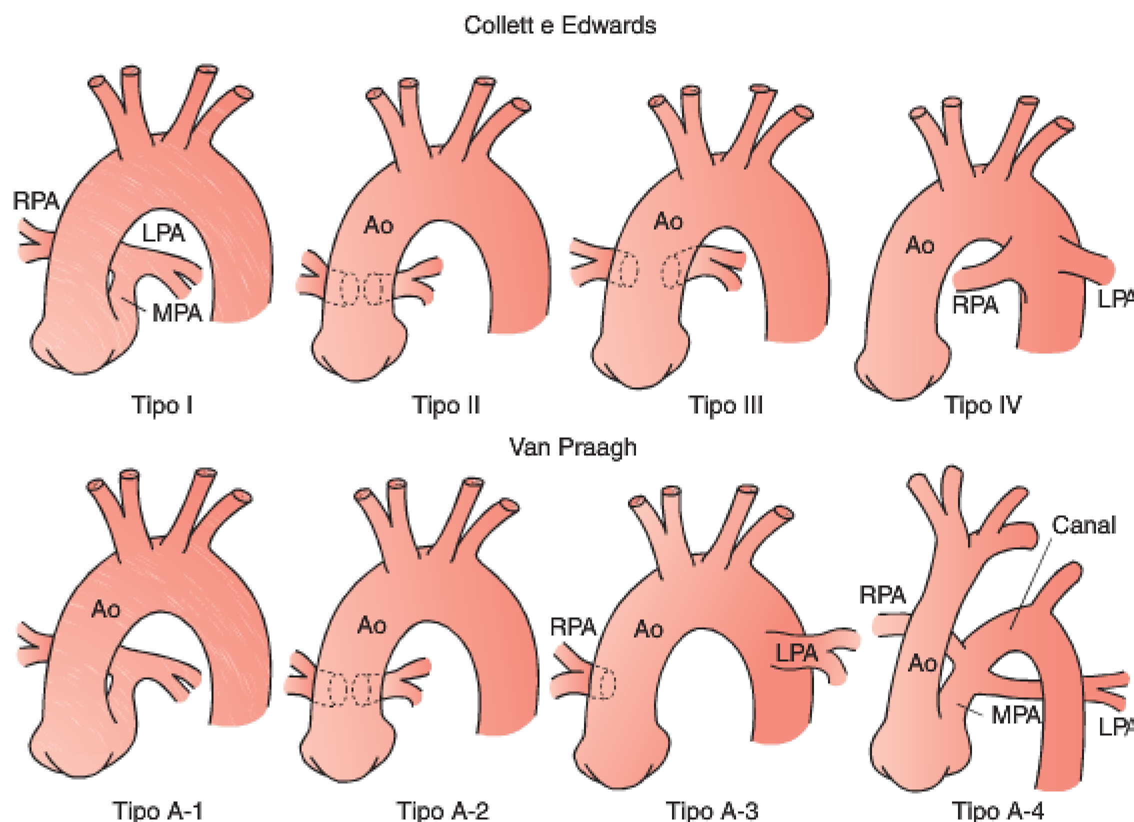


Figura 60-15 **Sistemas de classificação de Collett-Edwards e de Van Praagh para tronco arterial persistente (veja o texto para detalhes). Ao, aorta; MPA, artéria pulmonar principal; LPA, artéria pulmonar esquerda; RPA, artéria pulmonar direita.** (Modificada de St. Louis JD: Persistent truncus arteriosus. In Nichols DG, Ungerleider RM, Spevak PJ et al [eds]: Critical Heart Disease in Infants and Children. Philadelphia, Mosby, 2006, p. 690.)

mais de comissuras. A morfologia e o funcionamento da valva truncal têm papel significativo nos sintomas do paciente e na dificuldade da operação. Pacientes com *truncus* frequentemente sofrem de anormalidades do óstio coronário, incluindo origem justocomissural e curso intramural. Em até 25% dos recém-nascidos que apresentam *truncus* observa-se uma interrupção associada do arco aórtico. As anormalidades da gênese tímica, da função das células T e da homeostasia do cálcio podem ser vistas com frequência nesse grupo de pacientes, em associação com a deleção do cromossomo 22 (síndrome de DiGeorge).[33]

Os pacientes portadores de *truncus arteriosus* se apresentam no período neonatal com fluxo sanguíneo pulmonar não restrito e pressão sistêmica da artéria pulmonar. Com a queda esperada da resistência vascular pulmonar no período pós-natal, excesso significativo da circulação pulmonar e ICC, os pacientes podem apresentar pressão de pulso de grande amplitude, em virtude da compensação diastólica de sangue para a vasculatura pulmonar. Essa situação será mais exacerbada posteriormente na presença de insuficiência significativa da valva truncal, resultando em perfusão sistêmica insatisfatória e colapso cardiovascular. Algumas crianças podem ser tratadas inicialmente com terapia clínica descongestionante (diuréticos, inibidores da enzima conversora da angiotensina e digoxina) e suporte nutricional reforçado (por meio de intubação gástrica); entretanto, esse arranjo é precário. Nos poucos indivíduos que conseguem superar a fase da infância satisfatoriamente, a doença vascular pulmonar irreversível irá se desenvolver rapidamente, e os pacientes se tornarão inelegíveis à operação. Em outros casos, a ICC refratária resulta em ganho de peso insatisfatório, insuficiência respiratória e suscetibilidade a infecções. Em muitos recém-nascidos com *truncus* não reparado, o comprometimento hemodinâmico profundo coloca o paciente em alto risco de enterocolite necrosante (NEC, *necrotizing enterocolitis*). Pacientes com *truncus* e IAA possuem fluxo sanguíneo sistêmico dependente do ducto e, portanto, dependem da PGE_1 intravenosa para manter a patência ductal até se submeterem ao reparo. Dadas essas considerações, recomenda-se que a maioria dos pacientes recém-nascidos afetados seja submetida a reparo nas primeiras semanas de vida.

O reparo cirúrgico é executado mediante circulação extracorpórea e os componentes desse procedimento são: divisão do tronco comum e reconstrução das artérias pulmonares confluentes do ramo central. A grande comunicação interventricular é fechada com um retalho, tipicamente por meio de uma ventriculotomia direita. Em pacientes com valvas truncais anormais e insuficientes, pode ser necessário o reparo de valva. Na operação inicial, a substituição da valva truncal não é comum; a maioria das valvas pode ser, pelo menos, parcialmente reparada para fornecer ao paciente uma valva aórtica adequada. A seguir, deve-se estabelecer a continuidade entre ventrículo direito e artéria pulmonar. A maioria dos cirurgiões prefere interpor um conduto valvado entre a ventriculotomia direita e a bifurcação da artéria pulmonar (Fig. 60-16).

As opções de condutos são limitadas e incluem os homoenxertos (da artéria pulmonar ou da aorta, valvulados) ou os heteroenxertos (bovinos ou porcinos). Experiências recentes com um conduto valvado comercialmente disponível, de veia jugular bovina preservada com glutaraldeído (Contegra, Medtronic Inc., Minneapolis, MN, EUA) são estimulantes.[34] O reparo bem-sucedido do *truncus* em crianças por meio de anastomose direta e em gancho entre a bifurcação da artéria pulmonar e a ventriculotomia direita também já foi informado.[35] Infelizmente, nenhuma opção disponível oferece ao paciente a solução vitalícia de uma conexão capaz de crescimento somático junto com uma valva pulmonar durável e competente. Assim, todas as crianças submetidas a reparo bem-sucedido do *truncus* serão passíveis de

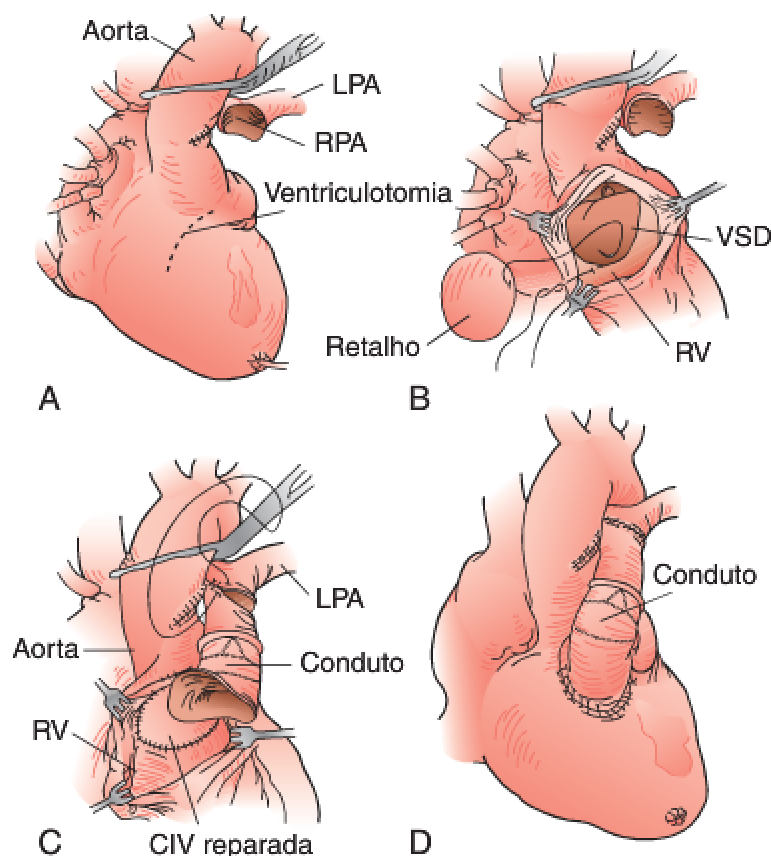


Figura 60-16 **Reparo cirúrgico de *truncus*. A, A origem do tronco arterial é excisada e o defeito truncal é fechado com sutura direta. A incisão é feita na porção alta do ventrículo direito (RV). LPA, artéria pulmonar esquerda; RPA, artéria pulmonar direita. B, A comunicação interventricular (CIV) é fechada com retalho protético. C, Colocação de um conduto valvado nas artérias pulmonares. D, Anastomose entre a extremidade proximal do conduto e o ventrículo direito.** (De Wallace RB: Truncus arteriosus. In Sabinston DC Jr, Spencer FC [eds]: Gibbons Surgery of the Chest, 3rd ed., Philadelphia, WB Saunders, 1976.)

muitas operações cardíacas subsequentes, à medida que o crescimento afetar seu conduto de artéria pulmonar-ventricular direito. Experiências recentes com uma valva pulmonar montada em cateter e inserida percutaneamente têm sido estimulantes como solução provisória para esses pacientes, visando limitar o número necessário de reoperações cardíacas.[36]

Existe um número crescente de adultos sobrevivendo após reparo de *truncus* na infância. É evidente que todos eles exigem vigilância cardiológica longitudinal diligente e que muitos deles exigem nova operação. As questões mais preocupantes incluem disritmias ventriculares tardias (geralmente relacionadas com a cicatrização cirúrgica de ventriculotomia direita anterior), estenose do ramo das artérias pulmonares, estenose ou insuficiência do conduto ventrículo direito-artéria pulmonar, insuficiência da valva truncal e disfunção ventricular direita.[37]

Anormalidades da Drenagem Venosa

Retorno Venoso Pulmonar Anômalo Total

Esse defeito resulta de falha embrionária de conexão do seio venoso pulmonar do feto ao átrio esquerdo. Trata-se de um quadro fatal, que se apresenta em várias formas clínicas e pode estar associado à doença cardíaca estrutural complexa adicional, incluindo o quadro de ventrículo único. No TAPVR, o retorno venoso pulmonar pode tomar uma ou várias vias para retornar por fim ao coração direito. Pode-se prever a sobrevivência inicial na presença de uma via não obstruída e comunicação não restrita no nível atrial, de modo que a mistura intracardíaca suficiente forneça oxigenação sistêmica adequada ao paciente. Pacientes com TAPVR sofrem dessaturação em vários níveis, dependendo da adequação da via anômala, da mistura atrial e da função pulmonar, e a drenagem da conexão venosa anormal se apresenta em vários padrões típicos.

No *TAPVR supracardíaco*, as veias pulmonares drenam para uma veia vertical, que corre no sentido cranial para se unir a uma veia sistêmica. No padrão mais comum, a veia vertical corre anteriormente à artéria pulmonar esquerda para se unir à veia inominada esquerda. Essa veia pode correr posteriormente à artéria pulmonar esquerda, resultando em compressão da via venosa pulmonar entre a artéria pulmonar esquerda e o brônquio esquerdo do tronco principal ("torno" de artéria pulmonar). A veia vertical também pode se unir à veia cava superior (VCS) ou à veia ázigos. No *TAPVR intracardíaco*, as veias pulmonares drenam para o seio coronário e, na maioria dos casos em que esse seio esteja intacto, para o átrio direito. Essa variante raramente se mostra obstruída e pode não ser diagnosticada até mais tarde na vida de alguns pacientes. No *TAPVR infracardíaco*, as veias verticais descem em direção caudal pelo diafragma para se unirem ao ducto venoso enbriológico e daí pelo fígado para se unirem à veia cava inferior (VCI). Essa variação está quase sempre obstruída em algum nível (Fig. 60-17). No *TPAVR misto*, a via venosa pulmonar drena em várias vias para alcançar o coração. Com frequência, nesse tipo de defeito, uma ou várias veias pulmonares se conectarão à VCS e outras escoarão para uma conexão infracardíaca ou supracardíaca.

Retorno Venoso Pulmonar Anômalo Total Obstruído

O TAPVR obstruído é uma das poucas emergências cirúrgicas verdadeiras na operação de doença cardíaca congênita e é diagnosticado por ecocardiograma transtorácico quando houver suspeita do quadro. Esse defeito ocorre quando um dos padrões de drenagem mencionados anteriormente se mostra obstruído, resultando em hipertensão venosa pulmonar intensa. Os efeitos secundários incluem edema pulmonar, hipertensão da artéria pulmonar e hipoxemia profunda. Podem também ocorrer os quadros de enfisema pulmonar intersticial e pneumotórax evidente durante esforços no suporte vigoroso de ventilação nas crianças com dessaturação profunda. Pacientes com TAPVR obstruído podem se apresentar *in extremis* algumas horas após o nascimento e não responderão aos esforços de reanimação. A única terapia útil no tratamento é o reparo cirúrgico rápido independente da intensidade da situação pré-operatória da criança.

Para outras formas de TAPVR, o reparo cirúrgico eletivo é recomendado após o diagnóstico confirmado. Às vezes, o diagnóstico só ocorre mais tarde, na infância, nos pacientes com veia vertical não obstruída e comunicação atrial amplamente patente. Esses pacientes são submetidos ao reparo eletivo para aliviar a cianose, a mistura intracardíaca e a sobrecarga de volume no coração direito.

O reparo cirúrgico de um TAPVR exige circulação extracorpórea e, com frequência, períodos de hipotermia profunda e parada circulatória. Os princípios do reparo incluem a identificação da confluência venosa pulmonar e das veias pulmonares individuais. Constrói-se uma anastomose entre a confluência venosa e o átrio esquerdo usando-se a abordagem superolateral, com o coração refletido para o lado direito do paciente, ou uma incisão diretamente pelo septo interatrial e pela região correspondente da parede atrial direita posterior. A CIA e o PCA normalmente presentes também são fechados (Fig. 60-18).

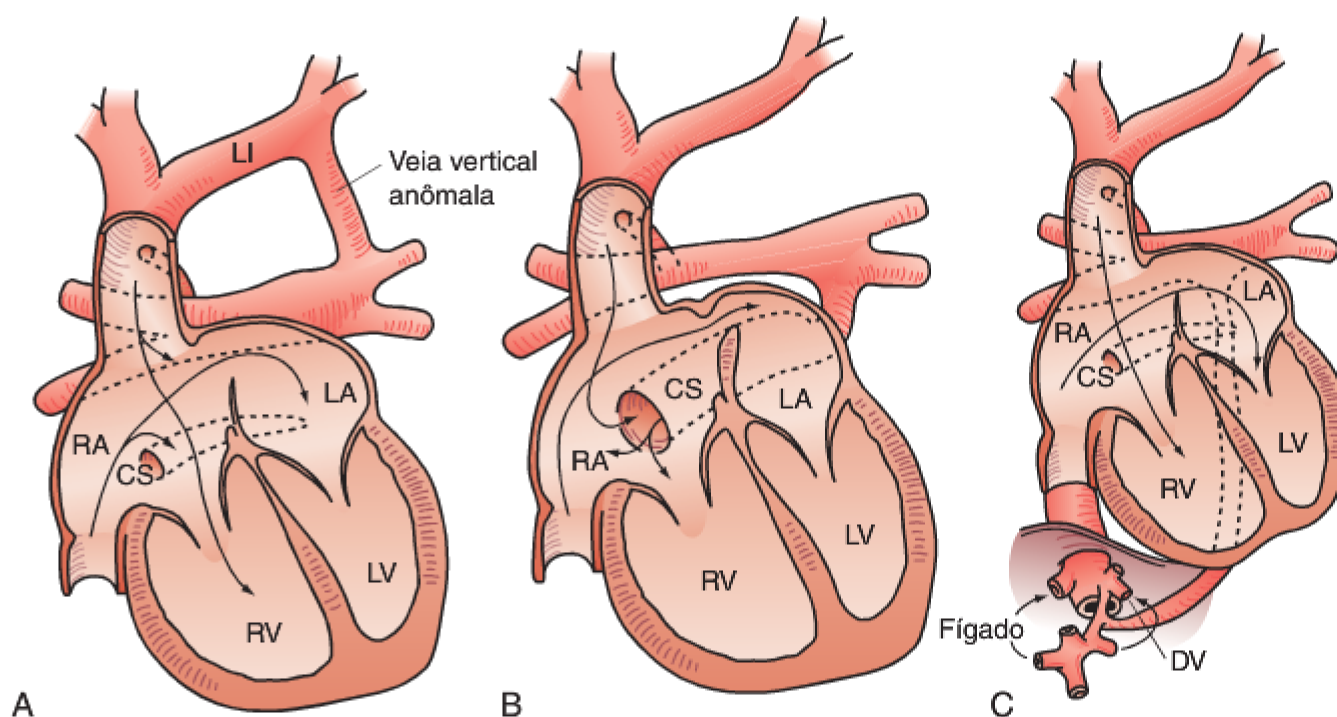


Figura 60-17 **Tipos de conexões venosas pulmonares anômalas totais (TAPVC). A, Tipo supracardíaco com a veia vertical unindo-se à veia inominada esquerda (LI). CS, seio coronário; LA, átrio esquerdo; LV, ventrículo esquerdo; RA, átrio direito; RV, ventrículo direito. B, Tipo intracardíaco com conexão ao seio coronário. C, Tipo infracardíaco com drenagem pelo diafragma através de uma veia inferior de conexão. DV, ducto venoso.** (De Hammon JW Jr, Bender HW Jr: Anomalous venous connections: Pulmonary and systemic. In Baue AE [eds]: Glenn's Thoracic and Cardiac Surgery, 5th ed. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1991. Reproduzido com autorização de McGraw-Hill Companies.)

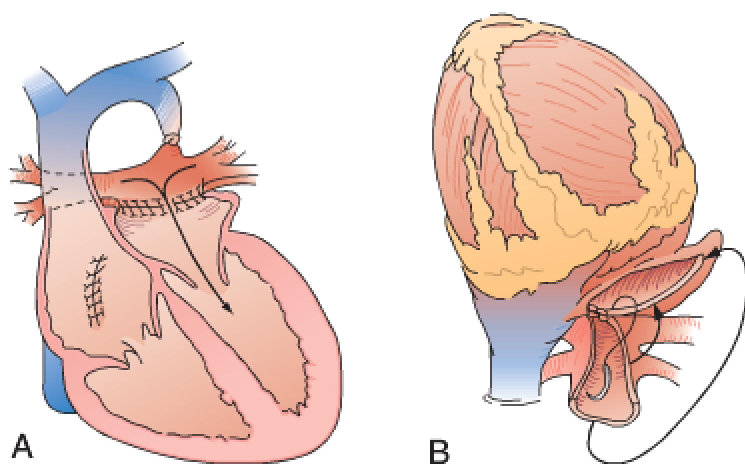


Figura 60-18 **A, Reparo de conexão venosa pulmonar totalmente anômala e supracardíaca (TAPVC) por meio da abordagem superior. B, Reparo de TAPVC infracardíaco. A elevação do ápice do coração para o lado direito expõe o átrio esquerdo e a confluência pulmonar. Cria-se a anastomose, como demonstrado.** (De Lupinetti FM, Kulik TJ, Beekman RH et al: Correction of total anomalous pulmonary venous connection in infancy. J Thorac Cardiovasc Surg 106:880, 1993.)

Cor Triatriatum

Trata-se de um quadro raro no qual a veia pulmonar penetra na câmara posterior ao átrio esquerdo com uma pequena conexão para o átrio esquerdo ou direito. Esses pacientes exibem evidência de hipertensão pulmonar e dessaturação variável. A descompressão cirúrgica é necessária para aliviar a obstrução venosa pulmonar e é obtida com a ressecção da membrana entre a câmara venosa pulmonar e o átrio esquerdo.

Uma consequência temível do TAPVR ocorre na presença de um processo progressivo e maligno de esclerose que envolve as veias pulmonares individuais. Esse processo pode ser iniciado por uma operação inexata, resultando em obstrução da confluência venosa e das veias individuais, ou pode progredir independente de manipulação cirúrgica e evoluir para estenoses venosas pulmonares intrapulmonares. Uma técnica para lidar com as estenoses venosas pulmonares individuais foi desenvolvida e usa um retalho pediculado do pericárdio adjacente para aumentar os orifícios venosos pulmonares (técnica sem sutura), mas esse método não se aplica a todos os pacientes com obstrução venosa pulmonar. A dilatação à base de cateter e o uso de *stents* vêm sendo testados nesse tratamento, mas com pouco sucesso. Nos casos mais sérios a única opção cirúrgica de algum significado é o transplante de pulmão.

Drenagem Venosa Sistêmica Anômala

As anormalidades congênitas de drenagem venosa sistêmica podem ocorrer isoladamente ou associadas a outros defeitos significativos da estrutura cardíaca. No caso de um coração que seria normal, a anomalia não tem significado fisiológico. O exemplo mais comum desse defeito é a drenagem persistente da VCS esquerda para o seio coronário. Na ausência de comunicação intracardíaca ou falta de teto do seio coronário, esse defeito só tem significado anatômico. Em muitos casos, uma VCS esquerda persistente ocorre sem uma veia inominada de comunicação. Esse quadro se torna importante em situações de oclusão mecânica, que pode ser vista com trauma ou intubação venosa crônica com trombose. A descoberta incidental de uma VCS esquerda persistente que parece penetrar no coração na radiografia do tórax é comum após a colocação de uma linha central jugular interna esquerda. Uma VCS esquerda persistente torna-se mais significativa em pacientes que precisam de operação intra ou extracardíaca. Se a veia drenar para um seio coronário sem teto em um paciente a ser submetido a uma septação atrial, esse paciente estará profundamente dessaturado após a operação. Essa situação exige a reconstrução do

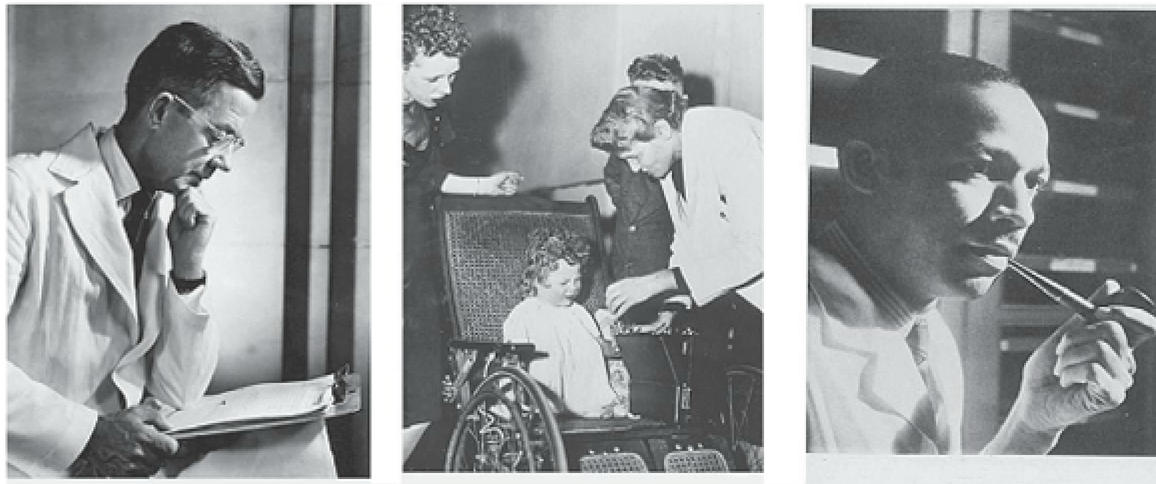


Figura 60-19 Doutores Alfred Blalock, Helen Taussig e Vivien Thomas.

seio coronário ou algum outro método para redirecionar a VCS esquerda para o átrio direito.

O quadro de VCI interrompida ocorre mais frequentemente em associação com outra doença cardíaca estrutural. A drenagem da VCI nessa situação vai para a veia ázigos (continuação áziga) ou para a veia hemiázigos e, por fim, para a VCS. Nesses pacientes, as veias hepáticas drenam para o átrio como uma confluência comum ou como veias individuais. O significado fisiológico de uma VCI interrompida está relacionado com a lesão cardíaca coexistente e com a necessidade de se observar a anormalidade da drenagem venosa sistêmica ao se executar a operação de correção. Em pacientes que necessitam de operação não cardíaca ou intervenção com cateter, a presença de uma VCI interrompida é observada ao se tentar passar um cateter venoso a partir da virilha em direção ao coração.

Doença Cardíaca Congênita Cianótica

Tetralogia de Fallot

A tetralogia de Fallot (T_4F) é uma forma comum de doença cardíaca congênita cianótica e é, provavelmente, a lesão mais estudada na era da correção cirúrgica para doença cardíaca congênita. Muitos acreditam que o Johns Hopkins Hospital, nos EUA, foi o berço da cirurgia cardíaca; a primeira operação paliativa bem-sucedida para a T_4F foi executada pelo Doutor Alfred Blalock, com a hábil assistência de seu técnico de laboratório, em novembro de 1944.[1] O Doutor Blalock foi incentivado pela matriarca da cardiologia pediátrica, a Dra. Helen Taussig (Fig. 60-19) e, até recentemente, ainda havia certo grau de controvérsia sobre o grau relativo de contribuição que esses três indivíduos proporcionaram ao realizar esse evento histórico. Na verdade, todos eles foram participantes significativos nesse avanço clínico tão importante. Embora trabalhasse na Vanderbilt Medical School, o Doutor Blalock encarregou seu técnico de laboratório Vivien Thomas, um jovem muito capaz, do desenvolvimento de um modelo cirúrgico de hipertensão pulmonar. Thomas e Blalock desenvolveram um método de anastomose da artéria subclávia esquerda à artéria pulmonar esquerda dividida em um cão. Thomas desenvolveu os detalhes técnicos, incluindo a habilidade com os instrumentos cirúrgicos necessários, e comandou a operação. Esse trabalho, porém, não produziu o efeito desejado; na verdade, a resistência vascular canina é infinitamente baixa e o animal não desenvolveu a vasculatura com hipertensão pulmonar. Apesar disso, a técnica foi desenvolvida e publicada cerca de 10 anos antes da aplicação clínica, em 1944.

Posteriormente, o Doutor Blalock se tornou Chefe da Cadeira de Cirurgia no Johns Hopkins Hospital. Nessa época, a Dra. Taussig já tinha estabelecido uma reputação de diagnosticadora meticulosa de lesões cardíacas congênitas complexas. Ela dirigia uma grande clínica de crianças gravemente doentes e portadoras de cianose incapacitante – *os bebês azuis*. Mediante sua sugestão (e provavelmente insistência), o Doutor Blalock foi convencido a tentar uma operação paliativa para a T_4F construindo, em um ser humano, a anastomose da subclávia para a artéria pulmonar, que havia sido aperfeiçoada em laboratório de pesquisa (Fig. 60-20). O Doutor Blalock executou a operação em condições e com instrumentos que seriam considerados extremamente rudimentares pelos padrões atuais. Vivien Thomas ficou imediatamente atrás do Doutor Blalock durante essa operação e em muitos casos subsequentes, fornecendo instruções e incentivo. O sucesso clínico foi assombroso; literalmente centenas de pacientes passaram a viajar para o Johns Hopkins, para tratamento cirúrgico, profetizando o início da era da cirurgia cardíaca. Esses registros históricos são factuais e representam o resultado de entrevistas pessoais com muitas pessoas contemporâneas ao evento, incluindo o Doutor Vivien Thomas, a Dra. H. Taussig, o Doutor Alex Haller e o Doutor Denton Cooley.

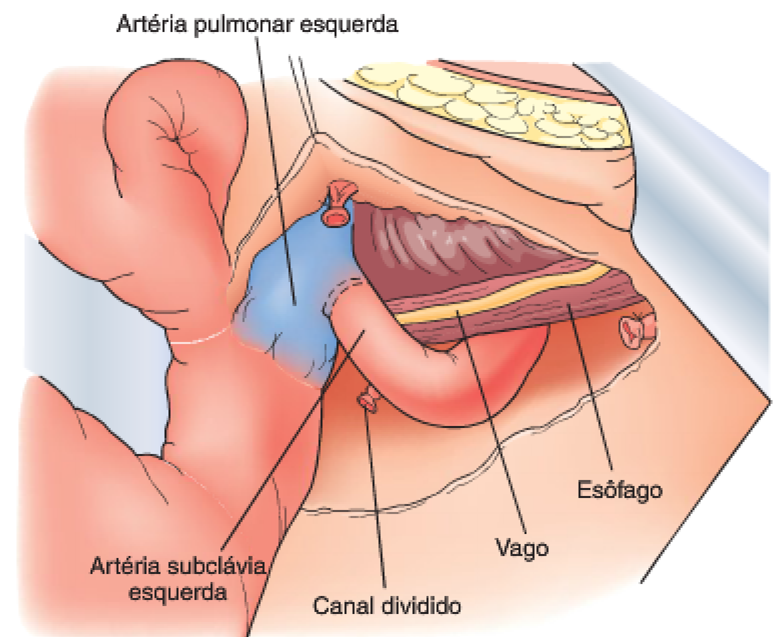


Figura 60-20 Desvio de Blalock-Taussig.

O feito histórico do desenvolvimento do desvio de Blalock-Taussig (desvio BT) tem relevância para a prática atual da operação para doença cardíaca congênita. Primeiro, é importante que os fatos que cercam essa conquista sejam reconhecidos. Segundo, esse conceito notavelmente simples continua sendo uma técnica frequentemente aplicada para crianças com fluxo sanguíneo pulmonar inadequado. Por fim, em mais de 60 anos de tratamento da T_4F, centenas de pacientes foram tratados com sucesso, mas a maioria *não* está curada; muitos ainda exigem nova operação cardíaca, mesmo após o reparo completo do defeito.

O "carimbo oficial" anatômico da T_4F é o desalinhamento anterior do septo infundibular; esse desvio cria uma deficiência na região subaórtica — uma *CIV com desalinhamento,* que geralmente é perimembranosa, grande e não restritiva em termos de pressão. O grau relativo de desalinhamento influencia a relação da aorta com o septo interventricular, produzindo vários graus de *cavalgamento aórtico*. O septo infundibular desviado produz graus variáveis de *obstrução da via de saída ventricular direita.* A via de fluxo sanguíneo pulmonar pode estar impedida em vários níveis, incluindo o infundíbulo, a valva pulmonar e o anel, e as artérias pulmonares principal e do ramo. A *hipertrofia ventricular direita* secundária ocorre em relação ao grau e à duração da obstrução e é progressiva, contribuindo para a tendência de a lesão piorar com o tempo (Fig. 60-21).

A fisiopatologia da T_4F diz respeito ao desvio de sangue venoso sistêmico dessaturado através da CIV para se misturar com o débito cardíaco sistêmico. Quanto maior o grau de obstrução ao fluxo sanguíneo pulmonar, maior o desvio direita-esquerda e, portanto, pior a dessaturação. Há vários modos de apresentação. Recém-nascidos com T_4F e obstrução intensa da via de saída ventricular direita (RVOTO, *right ventricular outflow tract obstruction)* podem manifestar o defeito logo após o nascimento, com cianose profunda; alguns exigirão PGE_1 para manter a patência do canal para a oxigenação adequada. A outra extremidade do espectro ocorre em crianças com pouca obstrução infundibular e valva pulmonar e artérias pulmonares ramificadas normais. Esses pacientes podem apresentar fluxo livre de esquerda para a direita através da CIV, às vezes até podem sofrer hipercirculação pulmonar e ICC (a chamada T_4F *pink*). A maioria das crianças se apresenta entre esses dois extremos: um grau de estenose infundibular inicialmente leve a moderado progride com o tempo e se torna intenso, com piora da dessaturação. Se ocorrer uma alteração aguda no estado inotrópico cardíaco provocada por agitação e desidratação, poderá ocorrer um "ataque" de T_4F. A estenose infundibular piora e os pacientes se tornam profundamente dessaturados; esse quadro pode ser extremamente grave e levar ao dano cerebral ou à morte. As modalidades de tratamento agudo incluem: sedação, hidratação, aumento sistêmico de pós-carga (agonistas α-adrenérgicos), β-bloqueadores para reduzir o estado inotrópico e até a intubação endotraqueal com oxigenoterapia suplementar.

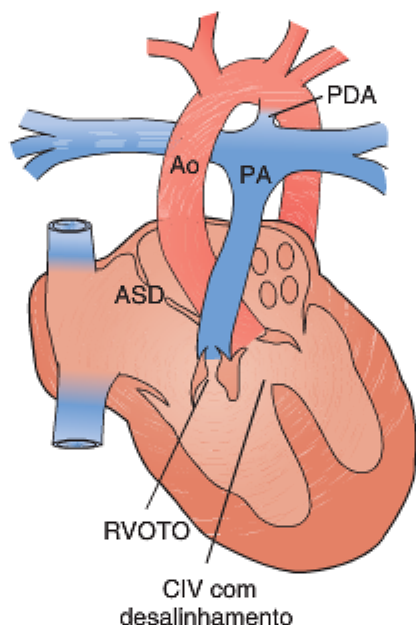


Figura 60-21 **A anatomia da Tetralogia de Fallot. Comunicação interventricular (CIV), cavalgamento da aorta, obstrução da via de saída do ventrículo direito (RVOTO) e hipertrofia subsequente do ventrículo direito. Ao, aorta; CIA, comunicação interatrial; PA, artéria pulmonar; PCA, persistência do canal arterial.** (Modificada de Davis S: Tetralogy of Fallot with and without pulmonary atresia. In Nichols DG, Ungerleider RM, Spevak PJ, et al [eds]: Critical Heart Disease in Infants and Children. Philadelphia, Mosby, 2006, p. 756.)

A história natural da T_4F não tratada é sombria, com a maioria das crianças sucumbindo à devastação da cianose progressiva antes dos 10 anos de idade. A operação continua como o esteio principal da terapia; a terapia clínica e à base de cateter pode ser usada para contemporizar, mas a T_4F é uma doença cirúrgica. Os princípios da correção cirúrgica incluem o fechamento da CIV com retalho e paliação de todos os níveis da obstrução da via de saída de fluxo do ventrículo direito (RVOTO) e da estenose da artéria pulmonar. O método clássico de reparo da T_4F usa a incisão longitudinal através da via de saída de fluxo do ventrículo direito (RVOT), que fornece uma projeção transventricular excelente da CIV, que é fechada com um retalho. A artéria pulmonar, a valva pulmonar e o anel são incisados, se estenóticos, aplicando-se, então, o retalho ao RVOT. Esse método foi usado por muitos anos, mas tem uma característica de complicação da extensa ventriculotomia com disfunção concomitante do ventrículo direito e, com frequência, insuficiência pulmonar importante. Um método alternativo, a abordagem transatrial ou transpulmonar, proposta pela primeira vez por Imai, ganhou popularidade na década passada (Fig. 60-22). Nesse método, o fechamento da CIV e a ressecção do RVOT são obtidos por meio de atriotomia direita, via valva atrioventricular direita (ou tricúspide). A artéria pulmonar principal e o anel pulmonar só serão incisados quando estenóticos, mas não há incisão infundibular transmural. Esse método é, tecnicamente, mais exigente que o método clássico, mas pode oferecer ao paciente a função melhorada do ventrículo direito a longo prazo, como se observa em uma grande série informada recentemente.[38]

As sequelas do reparo da T_4F a longo prazo ainda continuam a se revelar. Já está devidamente esclarecido que, para a maioria dos pacientes, o reparo bem-sucedido da T_4F na infância não significa que o paciente esteja "curado". À medida que a criança cresce após o reparo, várias complicações a longo prazo podem se desenvolver. Pacientes com incisões longas do RVOT (transanular) terão, necessariamente, insuficiência pulmonar intensa e um infundíbulo não contrátil. Com o tempo, os efeitos da sobrecarga crônica do volume do coração direito resultarão em dilatação e redução de função do ventrículo direito, com insuficiência progressiva da valva tricúspide e aumento da pressão venosa central. Tais pacientes podem se apresentar com hepatomegalia, edema periférico e intolerância intensa ao exercício. As disritmias podem ocorrer com frequência; os pacientes com ventriculotomia direita significativa desenvolvem cicatrização endocardíaca, que pode ser o substrato para a taquicardia ventricular. A dilatação atrial direita crônica pode, por fim, levar a arritmias atriais, incluindo a taquicardia atrial e a fibrilação. Em

função dessas e de outras questões em potencial após um reparo de T_4F, os pacientes exigem acompanhamento clínico cuidadoso e vitalício. Muitos deles vão precisar de nova intervenção, como nos casos de pacientes com insuficiência pulmonar intensa e crônica, indicada quando a dilatação e a disfunção do ventrículo direito tornarem-se significativas. Nesses casos, será necessária a implantação de uma valva pulmonar competente para aliviar a sobrecarga crônica do ventrículo direito. Essas questões são particularmente importantes no paciente com reparo de T_4F que se apresenta para uma operação não cardíaca. Deve-se proceder à avaliação cuidadosa da anatomia e da função cardíacas do paciente, incluindo a ecocardiografia, a monitorização com Holter e, às vezes, a cateterização cardíaca.

Atresia Pulmonar e Septo Ventricular Intacto

Esse quadro (PA/TVS, *pulmonary atresia with intact ventricular septum*) se apresenta no recém-nascido com dessaturação profunda e fluxo sanguíneo pulmonar dependente do ducto, com morfologia muito variável. No quadro mais grave, os pacientes possuem ventrículo direito muito pequeno, folhetos muito finos da valva atrioventricular (tricúspide) e, com frequência, *a circulação coronária dependente do ventrículo direito*. Nesse cenário, o ventrículo direito precisa permanecer hipertenso para fornecer fluxo a esses segmentos da circulação coronária. Na outra extremidade do espectro anatômico, os pacientes apresentam valva atrioventricular e ventrículo direito relativamente normais. A maioria dos pacientes fica entre os dois extremos, com certo grau de subdesenvolvimento da valva e do ventrículo direito.

Uma vez que, ao nascer, a criança é dependente do ducto, deve-se avaliar se o coração direito terá capacidade de, por fim, dar suporte à circulação biventricular. Se a circulação coronariana depender realmente do ventrículo direito, a descompressão dessa câmara resultará em insuficiência coronária; nessa situação deve-se criar um desvio de Blalock-Taussig paliativo, antecipando a dependência do paciente de uma única via ventricular. Em outros casos, a valva pulmonar com atresia deverá ser aberta com dilatação percutânea por balão ou por valvotomia cirúrgica aberta. Com o tempo, o ventrículo direito hipertensivo e aparentemente subdesenvolvido melhorará em tamanho e função e será capaz de suportar todo, ou uma proporção significativa, o débito cardíaco. Na apresentação inicial, muitos pacientes exibem um grande forame oval patente ou uma CIA; naqueles com CIA restritiva e coração direito marginal, a septostomia (balão) permite um desvio direita-esquerda no nível atrial até que o ventrículo direito melhore. Por fim, se o ventrículo direito for adequado, a CIA poderá ser fechada.

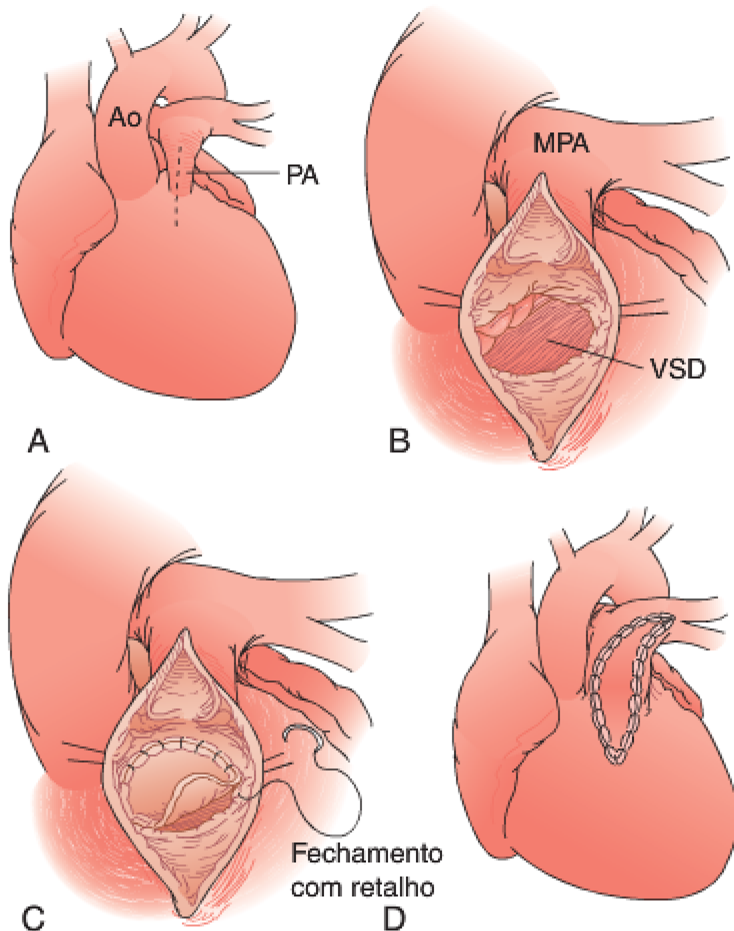


Figura 60-22 Reparo completo da tetralogia de Fallot. **A,** Dilatação do ventrículo direito — conexão da artéria pulmonar principal (MPA, *main pulmonary artery*) com incisão transanular, se necessário. Ao, aorta. **B,** Ressecção de músculo da via de saída e identificação das bordas da comunicação interventricular (CIV). **C,** Fechamento da CIV com retalho. **D,** Colocação de um retalho transmural, se necessário.

Atresia Pulmonar com Defeito Septal Ventricular

A atresia pulmonar com defeito septal ventricular (PA/CIV, *pulmonar atresia with ventricular septal defect*) é similar à T_4F em morfologia, exceto que se trata de uma valva pulmonar com atresia. Os pacientes podem apresentar artérias pulmonares confluentes e de tamanho normal com perfusão por um canal arterial persistente. Nos casos mais intensos, as artérias pulmonares são descontínuas e os pulmões apresentam perfusão variável por pequenas artérias pulmonares do ramo nativo, além de vasos colaterais musculares que se originam da aorta descendente e dos vasos braquiocefálicos. Essas macroartérias colaterais aortopulmonares (MAPCA, *major aortopulmonary collateral* arteries) tendem a desenvolver estenoses intensas à medida que são expostas à pressão arterial sistêmica. Muitas delas acabam por se fechar em um índice previsível durante a infância. E uma vez que elas podem fornecer o único suprimento de sangue para alguns segmentos pulmonares, os pacientes tornar-se-ão progressivamente dessaturados.

O objetivo da terapia cirúrgica para PA/CIV é o reparo biventricular, a fim de se obterem saturações arteriais sistêmicas e carga cardíaca normais. Em pacientes portadores de artérias pulmonares nativas confluentes de calibre adequado, a CIV será fechada cirurgicamente, interpondo-se um conduto valvado (com homo ou heteroenxerto) entre o ventrículo direito e a bifurcação pulmonar. Em pacientes com PA-CIV e MAPCA as artérias pulmonares devem ser reparadas por conexão dos vários segmentos do pulmão em um tronco comum, por meio de um processo conhecido como unifocalização de artéria pulmonar. Dependendo da fonte e do tamanho das MAPCAs e das artérias pulmonares nativas, isso pode representar um procedimento cirúrgico desafiador, mas o objetivo é o de se construir uma árvore pulmonar o mais próximo possível do normal, de modo a viabilizar o reparo biventricular, como descrito anteriormente.

As questões de reparo em longo prazo de PA/CIV não são diferentes das preocupações anteriormente descritas para T_4F. O acréscimo de um conduto ventrículo-artéria pulmonar assegura a necessidade de nova operação porque nenhum conduto atualmente disponível oferece o potencial de crescimento somático ou uma valva infinitamente durável.

Estenose Pulmonar Valvular

Os pacientes com estenose pulmonar valvular isolada (PS, *pulmonary stenosis*) são, quase sempre, tratados na infância com

valvotomia pulmonar percutânea com balão. Os resultados em prazo intermediário desse tratamento são satisfatórios; entretanto, todos os pacientes mantêm uma insuficiência significativa da valva pulmonar e, por fim, chegam à necessidade de substituição da valva.

Anomalias Conotruncais

Transposição das Grandes Artérias

A transposição das grandes artérias (TGA, *transposition of the great* arteries) é uma lesão cardíaca cianótica congênita comum. Nesta seção, a discussão envolve apenas a TGA com presença de dois ventrículos bons e capazes de função independente, como ventrículo direito e ventrículo esquerdo. A TGA normalmente também é conhecida como D-TGA por sua relação com a alça "D" normal, ou do ventrículo direito que ocorre associada à conexão ventriculoarterial discordante e conexão atrioventricular normal. A TGA ocorre no quadro de septo ventricular intacto (TGA/IVS) ou com CIV associada (TGA/CIV). Nesse último quadro, pode haver hipoplasia do arco aórtico associada e coarctação. No outro extremo, pode haver estenose pulmonar e subpulmonar intensa (obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo [LVOTO, *left ventricular outflow tract* obstruction]) ou mesmo atresia pulmonar.

Os pacientes com TGA/IVS se apresentam tipicamente no período pós-natal com cianose profunda (associada ao fechamento normal do canal arterial perinatal). Se não houver CIA significativa, a cianose será intensa e levará à morte, se não tratada. A instituição da PGE_1 intravenosa é praticamente bem-sucedida no restabelecimento da patência do ducto, que melhorará a saturação arterial do paciente ao fornecer derivação esquerda-direita e melhorar o fluxo sanguíneo pulmonar.

Na maioria dos pacientes, a septostomia atrial por balão (BAS, *balloon atrial septostomy*) é executada (por via percutânea ou pela veia umbilical ou femoral) para permitir a mistura no nível atrial (Fig. 60-23). Em geral, esse procedimento é muito eficaz e permite mistura suficiente para a saturação adequada do paciente (70%-80%).

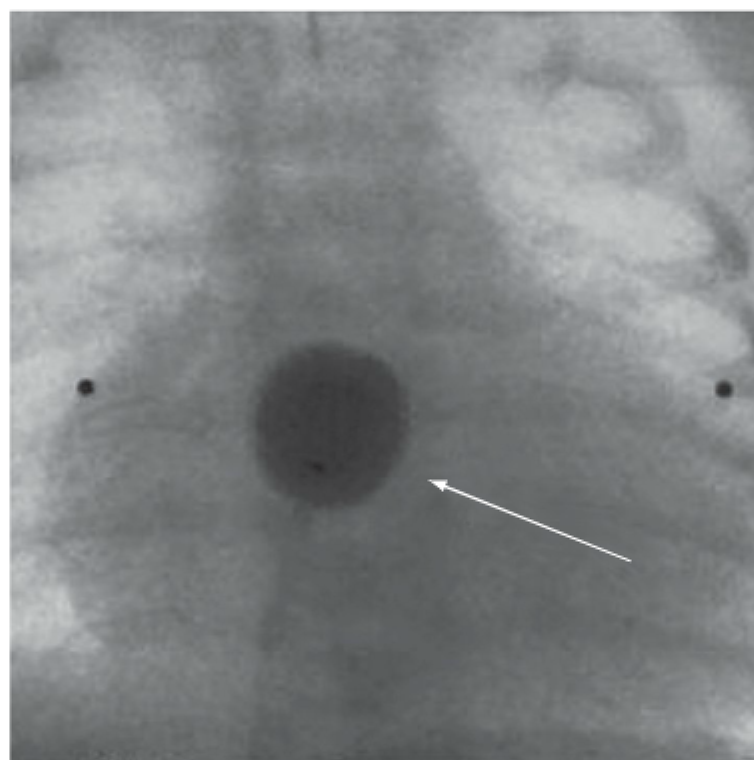


Figura 60-23 Angiograma durante septostomia atrial por balão. A *seta* indica o cateter-balão inflado no septo atrial. O cardiologista que conduz o procedimento forçará a passagem do balão pelo forame oval patente para criar uma comunicação interatrial *secundum* desobstruída.

Após o procedimento, pode-se suspender a infusão da prostaglandina. Na TGA com CIV significativa, em geral, existe derivação suficiente no nível da CIV para promover a saturação sistêmica adequada; na verdade, nos pacientes com CIVs significativas o sintoma predominante pode ser a *supercirculação* pulmonar e ICC. Pacientes com TGA/PA apresentam, nitidamente, fluxo sanguíneo pulmonar dependente do ducto. Nos pacientes com TGA/CIV e hipoplasia ou coarctação do arco aórtico, a PGE_1 pode ser necessária para manter a patência do ducto e a perfusão sistêmica. A ecocardiografia é a principal modalidade diagnóstica para TGA.

O tratamento da TGA evoluiu significativamente nas últimas 5 décadas de terapia cirúrgica para doença cardíaca congênita. O sucesso inicial foi alcançado por reconstrução cirúrgica para criar um reparo *fisiológico*. A *operação de reparo no nível atrial* envolve vários desvios intra-atriais de tecido (procedimento de Mustard)[39] ou o desdobramento da parede atrial nativa e do septo interatrial (procedimento de Senning).[40] Ambas as operações atingem o mesmo resultado fisiológico: o sangue venoso sistêmico é redirecionado para o ventrículo esquerdo (e, por meio disso, à circulação pulmonar) e o sangue venoso pulmonar para o ventrículo direito. Após o reparo no nível atrial bem-sucedido, os pacientes ficam totalmente saturados mas permanecem com o ventrículo direito morfológico, dando suporte a todo o débito cardíaco sistêmico. Infelizmente, em muitos (e, talvez, até em todos) pacientes submetidos ao procedimento de desvio atrial, com o tempo, o ventrículo direito perde a função, o que se manifesta por dilatação, fração de ejeção reduzida, insuficiência da tricúspide e disritmia.[41] A observação de problemas com o ventrículo direito sistêmico em pacientes após a operação de correção no nível atrial foi o impulso primário por trás do desenvolvimento e da aplicação da operação de correção no nível arterial (ASO, *arterial switch operation*), que hoje está estabelecida como tratamento cirúrgico preferido para pacientes com TGA. Atualmente, os índices de sobrevida pós-operatória para ASO se aproximam dos 100%.[42,43]

A ASO fornece correção tanto fisiológica como *anatômica* da TGA ao estabelecer concordância ventriculoarterial. A operação envolve a transecção e a translocação dos grandes vasos mal posicionados. A exigência tecnicamente desafiadora da ASO é a translocação das artérias coronárias para a raiz pulmonar (a neoaorta). Como observado anteriormente, há vários padrões possíveis de ramificação para as artérias coronárias na TGA — alguns facilmente transferidos com a ASO e outros mais desafiadores (incluindo o óstio coronário único e o curso intramural)[43] (Fig. 60-24). Apesar disso, técnicas cirúrgicas precisas já foram descritas e aplicadas com sucesso a todos os padrões de ramificação coronariana. Por esse fato, e pelo benefício confirmado de se alinhar o ventrículo esquerdo morfológico à circulação sistêmica, a ASO é oferecida a todos os pacientes com TGA, *independente* do padrão de ramificação coronariana. Por isso, não há necessidade de definição anatômica precisa antes da operação; todos os pacientes serão submetidos à ASO.[44] Na maioria dos pacientes submetidos à ASO, a bifurcação da artéria pulmonar é movida, *anteriormente,* à neoaorta reconstruída para minimizar o potencial de distorção da artéria pulmonar e a compressão das artérias coronárias translocadas — a manobra de LeCompte (Fig. 60-25). Embora haja tendências interinstitucionais em termos de nuances de tratamento de TGA, a estratégia cirúrgica a seguir é geralmente aceita para esse grupo de pacientes.

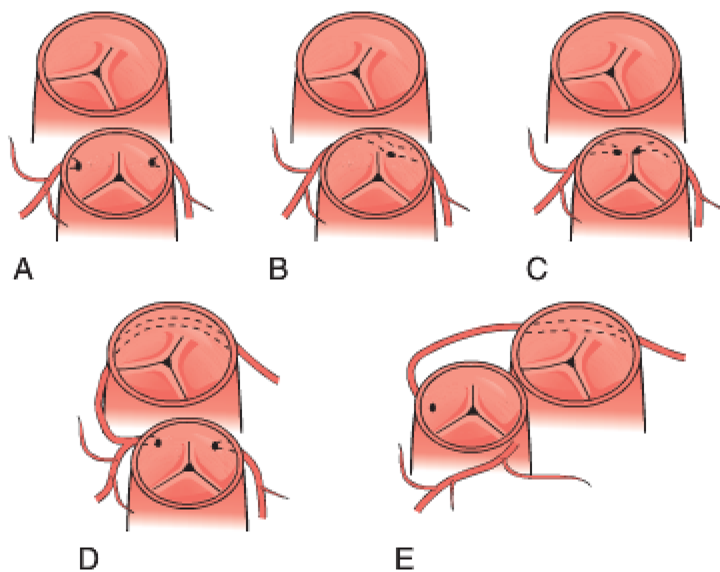


Figura 60-24 **Cinco configurações básicas de artéria coronária, conforme descrição de Yacoub e Radley-Smith.** (Modificada de Mee R: The arterial switch operation. In Stark J, de Leval M [eds]: Surgery for Congenital Heart Defects, 2nd ed., Philadelphia, WB Saunders, 1994, p. 484.)

TGA/IVS

Após BAS e suspensão da PGE_1, se possível, os recém-nascidos portadores de TGA/IVS são submetidos à ASO eletiva nos primeiros dias a semanas de vida. Em raras ocasiões, os pacientes demonstram dessaturação profunda e refratária a BAS e PGE_1; assim, recomenda-se a ASO de emergência. Na experiência do autor, isso foi necessário em um paciente, na última década, em uma experiência que envolveu mais de 200 ASOs em recém-nascidos. Para as outras crianças, a ASO precisa ser executada em uma ocasião oportuna, mas não de emergência. Mesmo na presença de saturações sistêmicas adequadas, o ventrículo esquerdo morfológico do paciente funciona em um ambiente de baixa pressão (dando suporte à circulação pulmonar). Por isso, a massa e a função do ventrículo esquerdo sofrerão *involução* rápida nas primeiras semanas de vida. Por volta de 6 semanas após o nascimento, o ventrículo esquerdo pode se mostrar incapaz de dar suporte à carga de trabalho sistêmica normal após a ASO. Assim sendo, o momento oportuno preferido para a intervenção cirúrgica está entre as duas primeiras semanas de vida.

TGA/CIV com ou sem Hipoplasia do Arco

Há vários modos de apresentação para pacientes com TGA/CIV. Naqueles com CIV pequena e restritiva à pressão, os sintomas são semelhantes àqueles do quadro de TGA/IVS. Nesses pacientes, a ASO é exigida o mais cedo possível, junto com o fechamento da CIV antes da involução do ventrículo esquerdo. Em pacientes com TGA e CIV *não restritiva*, pode ocorrer mistura adequada para permitir uma saturação arterial sistêmica razoável. Nesse quadro, o ventrículo esquerdo permanece carregado de pressão e, portanto, não sofre involução; por isso, a necessidade de promoção precoce para a ASO é menos premente. Muitos recém-nascidos com TGA e CIV de grande porte são relativamente assintomáticos logo após o nascimento; eles progridem para o desenvolvimento de ICC nos dois primeiros meses de vida, à medida que ocorre a queda normal da resistência pulmonar. Nesse grupo de pacientes, a preferência do autor é acompanhar de perto a evidência da ICC e executar uma ASO semieletiva e o fechamento da CIV nas primeiras 4 a 6 semanas

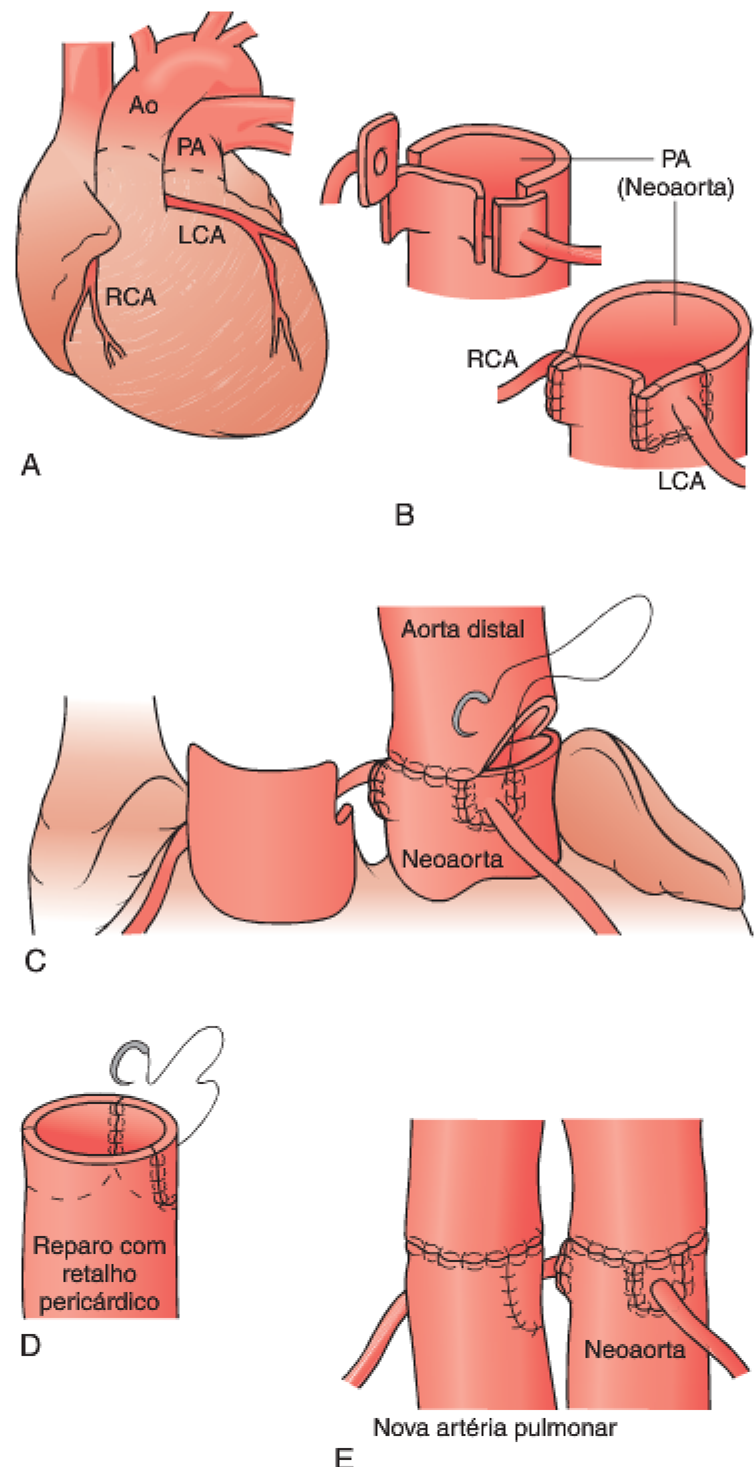


Figura 60-25 **A operação de troca arterial. A, A aorta (Ao) e a artéria pulmonar (PA) são cortadas acima dos seios de Valsalva. LCA, artéria coronária esquerda; RCA, artéria coronária direita. B, As coronárias são excisadas da aorta e é feita uma anastomose à artéria pulmonar pela técnica *trapdoor*.* C, A aorta distal é trazida para trás da artéria pulmonar (manobra de LeCompte) e ligada à neoaorta por anastomose. D, Retalhos pericárdicos separados são suturados para substituir o tecido excisado da artéria coronária da aorta. E, Reparo concluído.** (Modificada de Karl TR, Kirshbom PM: Transposition of the great arteries and the arterial switch operation. In Nichols DG, Ungerleider RM, Spevak PJ et al [eds]: Critical Heart Disease in Infants and Children, Mosby, 2006, p. 721.)

*Nota da Tradução: Alçapão.

de vida. Alguns centros preferem prosseguir com essa operação mais cedo; isso parece ser uma questão de preferência do cirurgião e não demonstrou afetar o resultado em longo prazo. Em pacientes com TGA/CIV com hipoplasia ou coarctação do arco, é necessária a operação precoce. Nesse caso, o tratamento preferido envolve a correção completa em um só estádio incluindo ASO, fechamento da CIV e reparo do arco aórtico.

TGA/CIV com PS/LVOTO ou PA

Neste grupo de pacientes, a preocupação é o grau de obstrução da via de saída do fluxo ventricular (LVOTO). Em pacientes portadores de TGA/CIV e de LVOTO orgânico com valva pulmonar relativamente normal, a estratégia de tratamento é aquela descrita anteriormente com ASO, fechamento de CIV e ressecção de LVOT. A situação se torna mais complexa em caso de PS intensa ou atresia pulmonar. Esses pacientes podem se tornar dependentes do ducto como recém-nascidos (atresia pulmonar) e exigir correção completa do recém-nascido ou desvio de Blalock paliativo no período de recém-nascido, seguido de reparo biventricular mais tarde, na infância (preferência do autor). Nesses pacientes, o objetivo é obter o reparo biventricular para criar uma conexão não obstruída entre o ventrículo esquerdo morfológico e a circulação sistêmica. Várias operações já foram descritas e utilizadas com sucesso nesses quadros.

O *procedimento de Rastelli* envolve um septo de retalho interventricular que conecta o ventrículo esquerdo à aorta por meio da CIV. Tipicamente, coloca-se então um conduto ventrículo direito-artéria pulmonar para se obter o fluxo sanguíneo pulmonar. As preocupações incluem o potencial para obstrução LVOT (no ou abaixo do nível da CIV) e certa necessidade de revisão futura do conduto ventrículo direito-artéria pulmonar. O *procedimento REV* é designado para minimizar o potencial de obstrução LVOT e usar todas as conexões de tecido-tecido nativo possíveis para limitar a necessidade potencial para a operação futura. Esse procedimento envolve a ressecção do cone muscular entre a aorta e o tronco pulmonar, o septo interventricular do ventrículo esquerdo para a aorta e a translocação da artéria pulmonar principal nativa ao ventrículo direito (por uma manobra de LeCompte) sem o uso de um conduto de intervenção. A opção final envolve *a translocação da raiz aórtica*, que inclui a ressecção de toda a aorta nativa e das origens coronárias, ressecção do cone muscular interveniente e translocação posterior da raiz aórtica à raiz pulmonar aumentada cirurgicamente, a fim de se atingir a conexão direta entre o ventrículo esquerdo e a aorta. A CIV é então fechada e se coloca um conduto ou cria-se uma conexão direta entre o ventrículo direito e as artérias pulmonares.

TGA em Adultos

O prognóstico a longo prazo de pacientes adultos que se submeteram a reparo de TGA na infância ainda não está completamente compreendido; entretanto, está claro que todos esses pacientes exigem vigilância vitalícia e possuem o potencial de desenvolvimento de problemas cardíacos anatômicos e funcionais significativos. Os pacientes tratados com a operação no nível atrial apresentam um ventrículo direito morfológico, que suporta sua circulação sistêmica, a qual tem previsão de falhar em muitos deles. Embora completamente saturados, esses pacientes podem se apresentar mais tarde com sinais e sintomas de ICC e disritmia. Para indivíduos seriamente afetados, a única opção realista pode ser, por fim, o transplante cardíaco.

As questões a longo prazo relacionadas à ASO são menos bem compreendidas, mas algumas dúvidas foram elucidadas a partir de grandes estudos.[42,44] Apesar dos avanços técnicos nos métodos de reconstrução, existe ainda uma incidência perturbadora de estenose supravalvular e do ramo pulmonar. A raiz da neoaorta pode se dilatar em alguns pacientes submetidos à ASO, levando à insuficiência neoaórtica e à distorção da artéria coronária. O destino dos óstios coronários translocados cirurgicamente é incerto; existe o risco declarado de morte cardíaca tardia súbita relacionada à insuficiência coronária não suspeitada. Como já afirmado em outra parte deste capítulo, para o paciente adulto submetido a uma operação não cardíaca após operação anterior para doença cardíaca congênita complexa, incluindo a TGA, justifica-se um alto índice de suspeita.

Ventrículo Direito com Dupla Via de Saída

Esse quadro (DORV, *double outlet right ventricule*) ocorre quando os dois grandes vasos estão anatomicamente comprometidos com o ventrículo direito. Essa condição pode estar associada a uma CIV subaórtica, a uma CIV não comprometida (remota) ou a uma CIV subpulmonar (*anomalia de Taussig-Bing*). Como acontece com outras condições cardíacas complexas, o objetivo do tratamento se relaciona às condições hemodinâmicas presentes e aos sintomas do paciente. O objetivo final é o de se obter a circulação biventricular, quando possível. Os pacientes podem se apresentar com cianose intensa e necessitar de terapia corretiva ou paliativa no período de recém-nascido. Ao contrário, eles podem se mostrar com fluxo de sangue pulmonar não restrito e desenvolver ICC. O desafio de construir um reparo biventricular está relacionado com a conquista de saídas não obstruídas dos ventrículos direito e esquerdo. Em pacientes com DORV com CIV subaórtica e obstrução RVOT, a reconstrução é semelhante àquela para a T_4F. As comunicações interventriculares mais remotas podem exigir dilatação com reparo de túnel interventricular. Para a anomalia de Taussig-Bing, a relação da CIV com a artéria pulmonar torna a ASO um procedimento de escolha. Em geral, esses pacientes apresentam, com frequência, obstrução RVOT e hipoplasia do arco aórtico, que exigem atenção à época da correção completa. Para poucos indivíduos, a relação entre os grandes vasos e a complexidade da CIV impede o reparo biventricular e o paciente deverá ser tratado como um ventrículo único funcional.

Transposição Congênita Corrigida dos Grandes Vasos (Transposição-L)

A transposição congênita corrigida (ccTGA) ou transposição-L (L-TGA) descreve vários quadros com a característica comum de *discordância atrioventricular e ventriculoarterial* que pode estar associada a uma CIV, à estenose pulmonar e subpulmonar e à valva atrioventricular esquerda deslocada (valva atrioventricular esquerda do tipo "ebstenoide"). Na ccTGA a valva atrioventricular esquerda (mitral) morfológica fica do lado direito e está associada ao ventrículo esquerdo morfológico; a valva atrioventricular direita (tricúspide) está associada ao ventrículo direito morfológico. Os pacientes portadores desse quadro são "morfologicamente corretos" pois, na ausência de derivação no nível ventricular, eles se mostram totalmente saturados, daí o termo *transposição corrigida*. A idade e o modo de apresentação do paciente nesse quadro dependem da contribuição de defeitos associados e da função do ventrículo direito morfológico (que atua como ventrículo sistêmico). Há controvérsia quanto ao momento e ao modo de tratamento cirúrgico para pacientes apresentando várias manifestações de ccTGA.

ccTGA com Septo Ventricular Intacto

Os pacientes com ccTGA/IVS podem se mostrar totalmente assintomáticos durante a infância e o começo da vida adulta. Com frequência, o diagnóstico é feito incidentalmente. Em outros pacientes a doença se apresenta com sintomas de ICC associada a disfunção do ventrículo direito ou insuficiência da

valva atrioventricular esquerda. Existe também alta incidência de bloqueio cardíaco completo em pacientes com ccTGA, e a primeira manifestação pode ser essa disritmia com sintomas associados.

Os pacientes portadores de ICC representam um desafio de tratamento. Aqueles com ccTGA e função ventricular direita preservada podem receber o reparo da valva atrioventricular esquerda ou então a substituição da valva. Infelizmente, em muitos desses pacientes, a insuficiência da valva pode ser mais uma manifestação de declínio sistêmico do ventrículo direito com troca septal e dilatação do anel que uma doença intrínseca da valva. Nesse cenário, a substituição da valva não corrigirá a progressão da disfunção do ventrículo direito. Para os pacientes com disfunção sistêmica do ventrículo direito, uma opção de tratamento é a reconstrução complexa conhecida como *duplo reparo* (Fig. 60-26). Esse procedimento inclui o reparo no nível atrial em combinação com o reparo no nível arterial para alinhar o ventrículo esquerdo morfológico com a circulação sistêmica. Em quase todos os pacientes com ccTGA/IVS e disfunção do ventrículo direito (e na ausência de obstrução estrutural LVOT) será necessário um período de retreinamento do ventrículo esquerdo antes do procedimento de duplo reparo, pois esse ventrículo estaria funcionando na circulação pulmonar de baixa pressão, sendo incapaz de executar o trabalho sistêmico. O retreinamento ou condicionamento do ventrículo esquerdo exige a criação cirúrgica de uma estenose pulmonar (PS) pela colocação de uma faixa de artéria pulmonar. A maioria dos cirurgiões concorda que o ventrículo esquerdo deve trabalhar na, ou muito próximo da, pressão arterial sistêmica durante muitos meses (o autor prefere um mínimo de 6 meses) antes da operação de duplo reparo. Esse procedimento é uma operação tecnicamente desafiadora, com risco perioperatório significativo. Em virtude do pequeno número de pacientes tratados em todo o mundo com essa estratégia cirúrgica complicada, os dados disponíveis sobre os resultados agudos e a médio prazo são limitados.[45] Uma preocupação é a habilidade a longo prazo

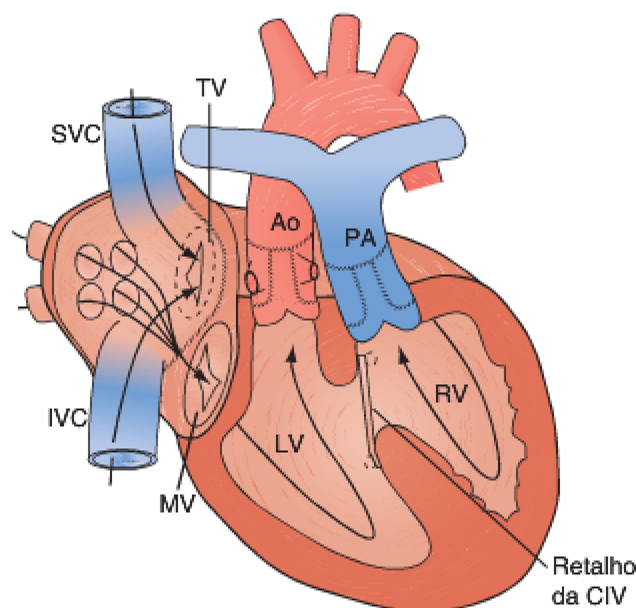


Figura 60-26 **A operação de duplo reparo (Senning e troca arterial). VCI, veia cava inferior; LV, ventrículo esquerdo; MV, valva atrioventricular esquerda (mitral); PA, artéria pulmonar; VCS, veia cava superior; TV, valva atrioventricular direita (tricúspide); CIV, comunicação interventricular.** (Modificada de Karl TR, Cochrane AD: Congenitally corrected transposition of the great arteries. In Mavroudis C, Backer CL [eds]: Pediatric Cardiac Surgery, Philadelphia, Mosby, 2003, p.488.)

de o ventrículo esquerdo retreinado funcionar como ventrículo sistêmico. Apesar disso, pacientes com ccTGA e função reduzida do ventrículo direito têm, por outro lado, prognóstico ruim e, como tal, a complexidade e o risco do processo de duplo reparo parecem justificados. A outra única opção cirúrgica para esses pacientes é o transplante cardíaco.

ccTGA com CIV e Estenose Pulmonar

Nessa categoria os pacientes frequentemente estão bem equilibrados e apresentam cianose leve, com sintomas mínimos na infância, enquanto outros com PS mais intensa ou atresia pulmonar se mostram logo cedo com cianose sintomática. O tratamento para a criança nitidamente cianótica com ccTGA/PS é inicialmente paliativo, na forma do desvio de Blalock. O objetivo final para todos os pacientes é a circulação biventricular com saturação normal de oxigênio arterial. Para esses pacientes, uma opção é o fechamento cirúrgico da CIV e a colocação de um conduto entre o ventrículo esquerdo morfológico e as artérias pulmonares para aliviar a obstrução pulmonar. Esse reparo clássico beneficia o paciente ao separar as circulações sistêmica e pulmonar e permitir as tensões normais de oxigênio. Nos pacientes submetidos ao reparo clássico, a preocupação é a necessidade de o ventrículo morfológico direito atuar independentemente como ventrículo sistêmico após o reparo. Como observado anteriormente, a habilidade do ventrículo direito em dar suporte à circulação sistêmica pode ser um problema em longo prazo, em alguns pacientes. Como tal, uma estratégia alternativa é colocar um septo entre o fluxo de saída do ventrículo esquerdo para a aorta através da CIV, executando a seguir o reparo no nível atrial para redirecionar o retorno venoso sistêmico e pulmonar e, por fim, colocar um conduto a partir do ventrículo direito morfológico para as artérias pulmonares. Essa opção é uma modificação do duplo reparo, que permite ao paciente o benefício de um ventrículo esquerdo sistêmico. Uma vez que o ventrículo esquerdo já vinha trabalhando na pressão sistêmica antes da correção, o período de retreinamento não será necessário.

Os pacientes adultos com ccTGA, com ou sem operação anterior, merecem atenção cuidadosa antes de qualquer operação não cardíaca. Esses pacientes podem ter várias questões cardíacas complexas em andamento, incluindo distúrbio de ritmo, disfunção ventricular e insuficiência valvar.

Obstrução da Via de Saída do Ventrículo Esquerdo

Esse quadro (LVOTO) pode se apresentar isoladamente ou combinado com outras lesões cardíacas complexas. As consequências fisiológicas de uma LVOTO intensa podem ser catastróficas, incluindo o débito cardíaco sistêmico diminuído e a enorme sobrecarga de pressão do ventrículo esquerdo. Recém-nascidos com LVOTO intensa podem se apresentar em choque, com perfusão periférica reduzida, cardiomegalia e congestão pulmonar. Nesses bebês o risco de enterocolite necrosante (NEC) é significativo. Em crianças mais velhas, o início gradual de LVOTO pode ser inicialmente assintomático, manifestar-se somente com o tempo por uma redução da tolerância ao exercício e o declínio da função do ventrículo esquerdo. Os pacientes com LVOTO intensa e cardiomegalia estão em alto risco de isquemia do miocárdio e morte cardíaca súbita. O ECG de repouso geralmente demonstrará a hipertrofia da câmara esquerda com padrão de tensão. Se aplicado, o teste de esforço (EST, *exercise stress test*) pode demonstrar depressão preocupante da ST e disritmias ventriculares. A ecocardiografia é a principal ferramenta diagnóstica para pacientes com LVOTO. Em casos raros, pode-se considerar a aplicação da cateterização cardíaca diagnóstica para delinear o nível de obstrução.

Estenose da Valva Aórtica

A estenose congênita da valva aórtica (AS, *aortic stenosis*) é uma causa comum de LVOTO e o grau de obstrução pode variar de leve em pacientes com valva aórtica bicúspide congênita a intenso em pacientes com AS crítica e comissuras não identificáveis na valva e hipoplasia do anel. Os bebês que se apresentam com AS crítica geralmente já são sintomáticos no começo da vida, apresentando-se com choque e função ventricular profundamente deprimida. Atualmente, esses pacientes são, quase todos, levados ao laboratório de cateterização cardíaca para a valvotomia aórtica por balão. Esse procedimento pode salvar a vida do bebê ao aliviar a estenose aórtica e permitir a recuperação da função ventricular. Para a maioria dos pacientes, porém, o procedimento é paliativo, com incidência significativa de recorrência da AS ou o desenvolvimento de insuficiência aórtica significativa (AI, *aortic insufficiency*) após o procedimento. Em pacientes com AS refratária à dilatação com balão, pode ser necessária a valvotomia aberta da aorta (Fig. 60-27). Especialmente em bebês pequenos com dimensão adequada do anel, a valvotomia cirúrgica pode ser obtida por meio de incisão precisa descendente por uma comissura ou rafe rudimentar para melhorar a mobilidade da cúspide.

A recorrência da AS após dilatação com balão anterior pode ser passível de repetição da dilatação; entretanto, quando associada a uma AI significativa, o paciente terá de ser submetido à intervenção cirúrgica.

A insuficiência aórtica intensa após dilatação anterior com balão está normalmente relacionada a uma cúspide em avulsão. Nessas circunstâncias, o reparo da valva pode ser possível, mas a substituição pode ser necessária. Uma série recentemente publicada confirmou a utilidade dos procedimentos de reparo da valva aórtica, o que é uma opção particularmente atraente para crianças em crescimento.[46,47]

A decisão de substituir a valva aórtica em crianças em fase de crescimento é perturbada pela falta de uma valva aórtica ideal substituta, ou seja, uma valva capaz de manter a durabilidade por toda a vida, de crescimento somático apropriado, facilmente implantável e que não exija tratamento anticoagulação. Os critérios para a substituição de valva aórtica estão além do escopo deste capítulo; entretanto, um quadro de AS valvular intensa não passível de abertura por cateter ou valvotomia é, nitidamente, uma indicação apropriada. As opções para substituição da valva aórtica em crianças incluem próteses mecânicas, heteroenxerto, homoenxerto e autoenxerto pulmonar. A prótese mecânica pode ser considerada na infância, mas o tamanho da valva deve ser suficiente para permitir função adequada à medida que a criança cresce. A maioria dos cirurgiões e cardiologistas recomenda a anticoagulação terapêutica em crianças com prótese de valva mecânica; isso pode ser uma proposição desafiadora e potencialmente perigosa em crianças e adolescentes em fase de crescimento. Assim, muitos cirurgiões acreditam que o risco para esse tratamento clínico supera o benefício potencial de uma valva teoricamente durável.

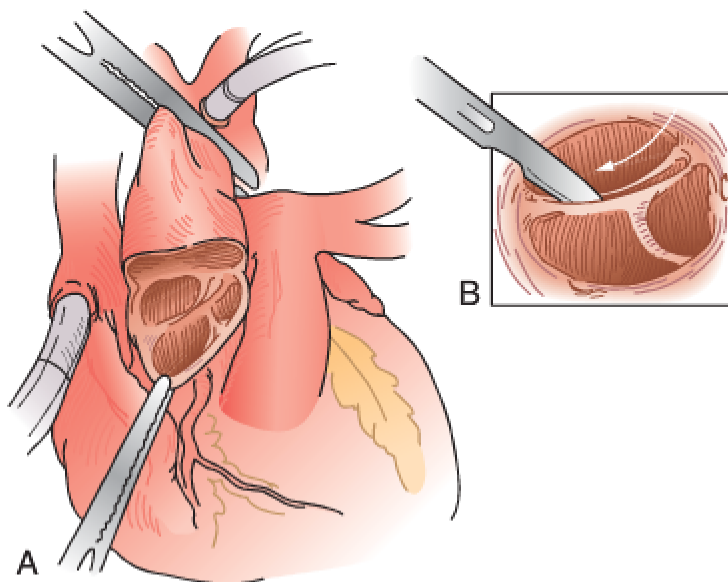


Figura 60-27 **"Close-up" da valva aórtica demonstrando uma valvotomia cirúrgica. A, A valva é bicúspide com rafe proeminente no folheto anterior da valva. B, O orifício é dilatado com a incisão da comissura fundida entre os dois folhetos.** (De Chang AC, Burke RP: Left ventricular outflow tract obstruction. In Chang AC, Hanley FL, Wernovsky G, Wessell DL [eds]: Pediatric Cardiac Intensive Care. Baltimore, Williams & Wilkins, 1998.)

Os heteroenxertos de valva aórtica têm sido historicamente associados à durabilidade limitada em crianças e, é claro, também não são capazes de crescimento somático. A era atual de heteroenxertos ainda não tem duração suficiente em crianças para fornecer dados úteis sobre a durabilidade melhorada. Valvas aórticas de cadáveres humanos (homoenxerto aórtico) têm sido usadas extensivamente em crianças e adultos jovens. Essas válvulas são implantadas tipicamente como uma reposição completa de raiz aórtica, o que exige a implantação de óstio coronariano. Por isso, a operação para colocação de homoenxerto aórtico é consideravelmente mais complexa e com potencial de risco mais alto. Os aspectos positivos do homoenxerto aórtico incluem a durabilidade melhorada em comparação com o heteroenxerto e a não necessidade da anticoagulação. Apesar disso, a falha dessas valvas será inevitável, exigindo nova reposição complicada da raiz aórtica.

A reposição de raiz aórtica com autoenxerto pulmonar (procedimento de Ross) envolve a translocação da valva pulmonar para a posição aórtica com substituição subsequente da valva pulmonar por homoenxerto ou heteroenxerto valvulado (Fig. 60-28). As vantagens teóricas do procedimento de Ross incluem o potencial para crescimento somático, a não necessidade de anticoagulação e a possibilidade de durabilidade prolongada. O entusiasmo com essa operação tem sido temperado pelo reconhecimento de que a necessidade de dissecção cardíaca de extensão para cultivar o autoenxerto, junto com um processo mais complexo de implantação, está associada a um risco cirúrgico aumentado. Além disso, a raiz pulmonar sem suporte pode dilatar na presença de pressão arterial sistêmica, levando à insuficiência aórtica progressiva do autoenxerto. Essa observação levou a várias modificações da técnica de implantação para dar suporte ao anel aórtico e mesmo ao segmento do seio. Dadas essas considerações e a necessidade certa de reoperação para substituir o conduto entre ventrículo direito e artéria pulmonar, é necessária muita cautela na aplicação da procedimento de Ross.

Estenose Subaórtica Fibromuscular

Esta condição é o estreitamento progressivo do LVOT relacionado com uma membrana fibrosa densa encontrada tipicamente em associação com a protrusão assimétrica do septo interventricular na via de saída. A membrana é frequentemente concêntrica e se torna densamente aderente ao septo e à valva mitral, progredindo em direção a e, por fim, para o interior da superfície subjacente das cúspides da valva aórtica. Isso leva ao quadro de LVOTO progressiva, assim como à retração da cúspide da valva aórtica e à insuficiência da aorta.

A ecocardiografia é a principal ferramenta diagnóstica na avaliação do grau de obstrução e progressão de estenose subaórtica. Infelizmente, o eco não é preciso para avaliar graus sutis de extensão de cúspides. A cateterização cardíaca raramente é

necessária para diagnosticar essa condição, e a dilatação por balão não serve para tratar quadros de LVOTO.

A operação é o tratamento básico para estenose subaórtica; entretanto, há discordâncias quanto às indicações cirúrgicas. A maioria dos cirurgiões acredita que a nova manifestação de qualquer grau de insuficiência aórtica associada a uma membrana subaórtica, independentemente do gradiente de pressão, é indicação para operação. Em outros pacientes, um gradiente crescente de LVOT associado à hipertrofia do ventrículo esquerdo e ao substrato anatômico apropriado é indicação aceitável para a intervenção cirúrgica.

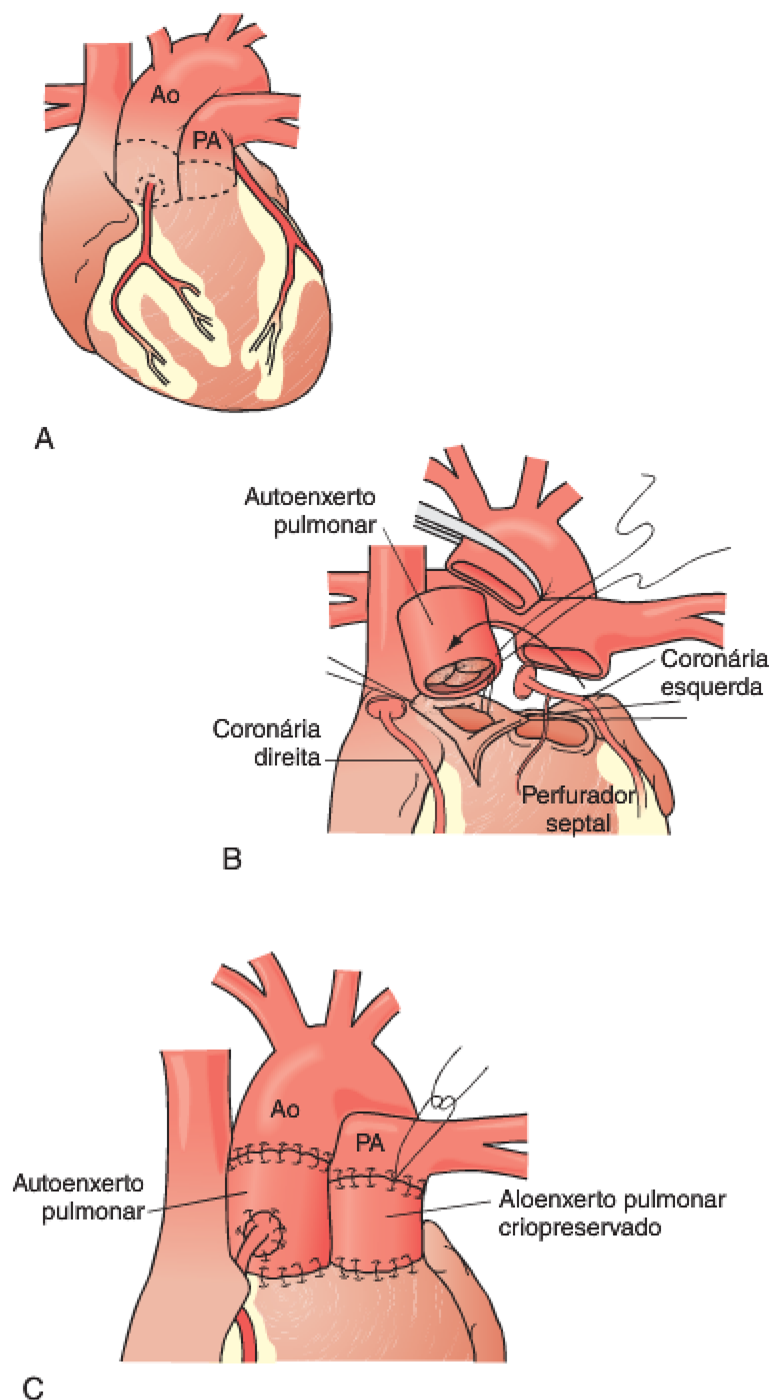


Figura 60-28 Procedimento de Ross. **A, As grandes artérias são cortadas transversalmente, acima da crista sinotubular. As artérias coronárias são excisadas usando-se brotos de artéria coronária.** Ao, aorta; PA, artéria pulmonar. **B, O autoenxerto pulmonar é excisado da via de saída do ventrículo direito e então a extremidade proximal do autoenxerto é unida por anastomose ao anel. C, Os brotos de artéria coronária são, então, unidos ao autoenxerto pulmonar por anastomose.** (Modificada de St Louis JD, Jaggers J: Left ventricular outflow tract obstruction. In Nichols DG, Ungerleider RM, Spevak PJ, et al [eds]: Critical Heart Disease in Infants and Children. Philadelphia, Mosby, 2006, p. 615.)

A operação para estenose subaórtica envolve uma ressecção transaórtica da membrana subaórtica, incluindo todos os anexos à valva atrioventricular esquerda (mitral), ao septo e às cúspides da valva aórtica. A seguir, executa-se, na maioria dos pacientes, uma miectomia septal junto com a ressecção da membrana (Fig. 60-29). As complicações da operação incluem: recorrência da membrana, lesão ao feixe de His e criação de CIV iatrogênica. Apesar disso, com uma cirurgia cuidadosa, o risco para essas complicações é minimizado.[48]

Estenose do Túnel Subaórtico

Essa é a forma mais intensa de LVOTO, frequentemente associada à hipoplasia do anel aórtico e à estenose aórtica valvular. Em casos mais intensos, a LVOTO não é elegível somente à ressecção subaórtica. Nesses casos, pode ser necessário um procedimento de dilatação da raiz aórtica para aliviar a obstrução (aortoventriculoplastia ou procedimento de Konno). Essa reconstrução complexa está tipicamente associada à necessidade de substituição da valva aórtica usando-se uma das opções anteriormente mencionadas. Deve-se notar também que todos os graus de LVOTO podem ser vistos em associação com lesões obstrutivas múltiplas do coração esquerdo (síndrome de Shone[49]), que podem exigir reconstrução extensa.[50]

Anomalias do Arco Aórtico

Coarctação da Aorta

Essa é uma das lesões cardíacas congênitas mais comuns e tem ampla faixa de apresentações, desde a do recém-nascido intensamente sintomático com ICC e função ventricular deprimida até o adulto com hipertensão proximal e sintomas mínimos. A coarctação é classificada em relação à associação com o *ligamento arterioso* e o arco aórtico. Um quadro de coarctação aórtica infantil ou pré-ductal é observado em combinação com um grande canal arterial persistente, o que pode ter fluxo predominantemente direita-esquerda para a aorta descendente inferior. Nesse quadro, o paciente depende do canal para o fluxo de sangue sistêmico até que a coarctação seja reparada, e uma infusão de PGE_1 deve ser mantida para prevenir o fechamento do canal. A coarctação periductal ou justoductal ocorre na região da inserção do canal e é distal ao istmo aórtico, que pode ser normal ou hipoplásico (Fig. 60-30).

A coarctação da aorta com ou sem hipoplasia do arco aórtico frequentemente é associada a anomalias intracardíacas, incluindo múltiplas lesões obstrutivas do coração esquerdo (estenose mitral, hipoplasia de câmara esquerda, fibroelastose endocardíaca, estenose subaórtica/aórtica) conhecidas como síndrome de Shone.[49] Os pacientes com grandes CIVs podem se apresentar na infância com coarctação aórtica intensa, com ou sem estenose subaórtica.

A coarctação aórtica pode ser suspeitada ao exame clínico por um gradiente de pressão sanguínea significativo da extremidade superior-inferior e pulsos pedais e femorais diminuídos ou ausentes. Em pacientes mais velhos com artérias colaterais intercostais bem desenvolvidas, pode-se auscultar um sopro contínuo no tórax posterior. Atualmente, a ecocardiografia é a principal modalidade diagnóstica para a coarctação da aorta. A RM e a angiografia por TC também podem ser úteis em alguns pacientes. Em casos raros, exige-se a cateterização cardíaca para definir a anatomia, mas essa modalidade é, hoje, mais frequentemente usada para tratamento, incluindo a dilatação por balão com ou sem colocação de *stents*.

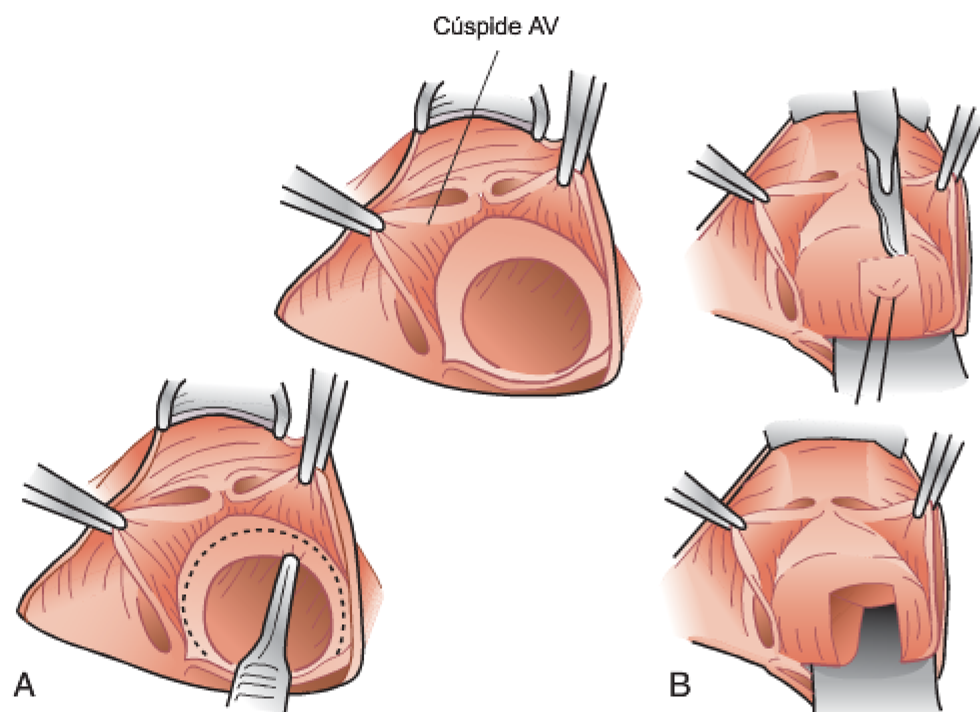


Figura 60-29 **Excisão de estenose subaórtica discreta. A, A aorta é aberta em orientação oblíqua e os folhetos da valva aórtica são retraídos para expor a membrana subaórtica. A membrana é excisada em orientação de circunferência, ao longo da *linha indicada*. B, Isso geralmente é combinado com uma ressecção muscular.** (De de Leval M: Surgery of the left ventricular outflow tract. In Stark J, de Leval M [eds]: Surgery for Congenital Heart Defects, 2nd ed., Philadelfphia, WB Saunders, 1994.)

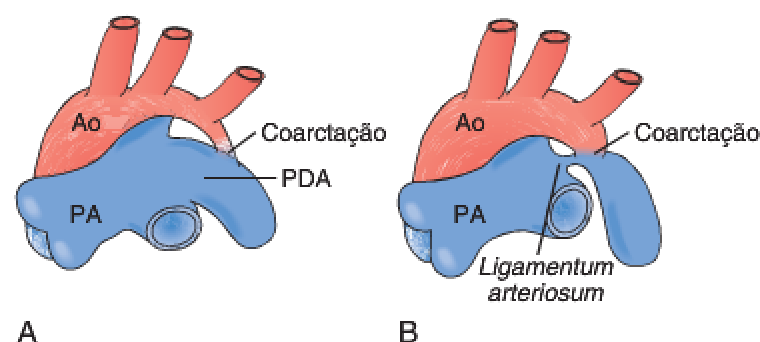


Figura 60-30 **Coarctação da aorta (Ao). PA, artéria pulmonar; PCA, persistência do canal arterial. A, Coarctação infantil ou pré-ductal. B, Coarctação adulta.** (De Backer CL, Mavroudis C: Coarctation of the aorta. Em Mavroudis C, Backer CL [eds]: Pediatric Heart Surgery. Philadelphia, Mosby, 2003, p.252.)

As estratégias de tratamento para coarctação da aorta evoluíram significativamente desde o primeiro tratamento cirúrgico bem-sucedido, há mais de 60 anos. Os recém-nascidos que se apresentam com coarctação aórtica intensa, com ou sem fluxo sanguíneo sistêmico dependente do ducto, são mais bem tratados por operação. O entusiasmo inicial sobre a dilatação com balão nesses pacientes diminuiu à medida que foi ficando claro que existe alta incidência de coarctação recorrente após a dilatação neonatal.[51,52] A maioria dos cirurgiões cardíacos congênitos executa o reparo isolado da coarctação por meio de uma incisão de toracotomia esquerda (terceiro ou quarto interespaço) usando a ressecção da coarctação e anastomose primária. Para pacientes com hipoplasia relativa do arco aórtico distal, a anastomose pode ser trazida ao longo da curva menor do arco aórtico, usando-se um método terminoterminal "estendido".

Outros métodos incluem a aortoplastia com retalho da artéria subclávia (método de Waldhausen) e a aortoplastia com retalho protético. Esses métodos são hoje menos frequentes que o reparo primário (Fig. 60-31). A terapia com cateter como tratamento primário para a coarctação aórtica permanece controversa na opinião da maioria dos cirurgiões. Embora essa metodologia tenha sido amplamente aplicada, sua comparação real com a intervenção cirúrgica exige estudos prospectivos complementares. Há várias preocupações sobre a angioplastia para coarctação. A dilatação por balão resulta em rompimento transmural da parede aórtica em muitos pacientes, com risco agudo e contínuo de formação de aneurisma.[51,52] Para limitar esse risco e diminuir o potencial de recorrência, o uso não indicado de *stents* tem ocorrido para o tratamento de coarctação. As questões óbvias de preocupação incluem o crescimento somático e o risco vitalício potencial de um dispositivo de metal colocado na aorta descendente.

Outra questão controversa cerca o tratamento concomitante da coarctação e a doença intracardíaca significativa. Várias séries já demonstraram resultados superiores para a terapia simultânea em grupos selecionados de pacientes, incluindo neonatos com grandes CIVs e coarctação com hipoplasia do arco. A abordagem do autor a essa circunstância incluiu reparo completo em um estádio de defeitos intracardíacos junto com o avanço do arco aórtico por meio de esternotomia mediana, mediante circulação extracorpórea.[53]

Arco Aórtico Interrompido

Esse quadro (IAA, *interrupted aortic arch*) resulta da falta de fusão apropriada e da involução dos arcos aórticos fetais. Trata-se de uma condição fatal, se não tratada, e o IAA está frequentemente associado à doença intracardíaca grave. O IAA é classificado com base no nível de interrupção: o tipo A é distal à artéria subclávia esquerda, o tipo B ocorre entre as artérias subclávia esquerda e carótida comum e o tipo C ocorre proximal à artéria subclávia esquerda (Fig. 60-32). O achado de uma artéria subclávia direita aberrante é comum (retroesofágica) a partir da aorta descendente. A sobrevida dos pacientes com IAA

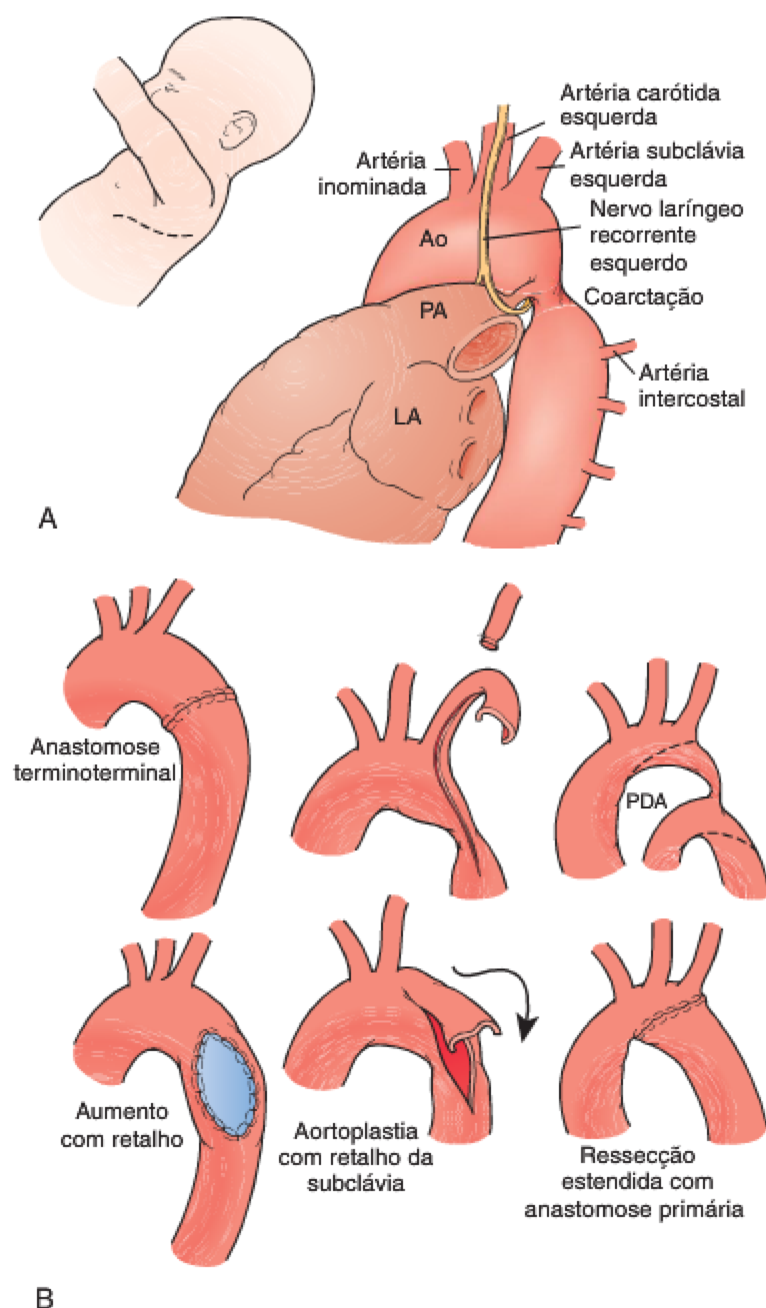


Figura 60-31 **Reparo cirúrgico de coarctação aórtica. A, Incisão cirúrgica e orientação anatômica. Ao, aorta; LA, átrio esquerdo; PA, artéria pulmonar. B, Quatro métodos diferentes: anastomose terminoterminal; aumento com retalho; aortoplastia com retalho da subclávia e ressecção estendida com anastomose primária. PCA, persistência do canal arterial.** (Modificada de Hastings LA, Nichols DG: Coarctation of the aorta and interrupted aortic arch. In Nichols DG, Ungerleider RM, Spevak PJ, et al [eds]: Critical Heart Disease in Infants and Children. Philadephia, Mosby, 2006, p. 635.)

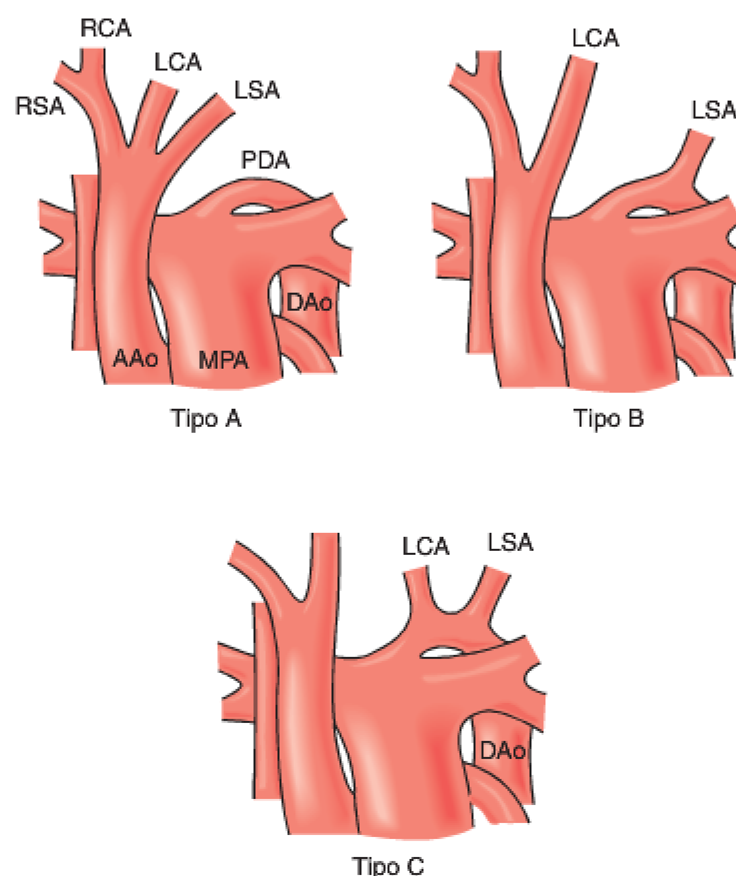


Figura 60-32 **Classificação de arco aórtico interrompido. AAo, aorta ascendente; DAo, aorta descendente; LCA, artéria carótida comum esquerda; LSA, artéria subclávia esquerda; MPA, artéria pulmonar principal; PCA, persistência do canal arterial; RCA, artéria carótida comum direita; RSA, artéria subclávia direita.** (Modificada de Monro JL: Interruption of aortic arch. In Stark J, de Laval M [eds]: Surgery for Congenital heart Defects, Philadelphia, WB Saunders, 1994, p. 299.)

é prognosticada inicialmente com base na patência do canal; por isso, é necessária a infusão de PGE_1 para estabilizar os pacientes. O diagnóstico é confirmado por ecocardiografia; outros métodos, incluindo a cateterização cardíaca, raramente são necessários.

No período neonatal, o IAA exige tratamento cirúrgico que envolve, caracteristicamente, o reparo simultâneo de lesões intracardíacas (Fig. 60-33). O reparo pode ser conseguido com a ajuda de um retalho de aumento do arco aórtico, embora o Texas Children's Hospital tenha informado, recentemente, uma série confirmando que um reparo primário de tecido-tecido pode ser feito na maioria dos pacientes e minimiza o potencial para obstrução recorrente do arco aórtico.[54]

VENTRÍCULO ÚNICO

A fisiologia de ventrículo único é uma forma frequente de doença cardíaca congênita. Os pacientes podem se apresentar como recém-nascidos com fluxo sanguíneo pulmonar inadequado, fluxo sanguíneo pulmonar excessivo ou circulações equilibradas. O ventrículo único pode ter morfologia direita, esquerda ou indeterminada. O tratamento cirúrgico é exigido para fornecer oxigênio sistêmico adequado ao mesmo tempo em que protege a vasculatura pulmonar. A função do ventrículo único deve ser preservada para permitir ao paciente o melhor resultado possível em longo termo.

A rápida evolução da paliação bem-sucedida para pacientes com várias formas de ventrículo único nos últimos 30 anos levou a uma população grande e em crescimento de adultos com ventrículo único. Para a maioria desses pacientes, a atenção cardíaca vitalícia é necessária e o potencial para a reoperação cardíaca é elevado. O tratamento dos pacientes nessa categoria que se apresentam para operação não cardíaca pode ser difícil.

Uma discussão exaustiva sobre as várias formas de ventrículo único está muito além do escopo deste capítulo. Como tal, essa discussão ficará limitada às formas comuns de ventrículo único direito e esquerdo, a fim de fornecer exemplos das estratégias de tratamento cirúrgico para essa entidade.

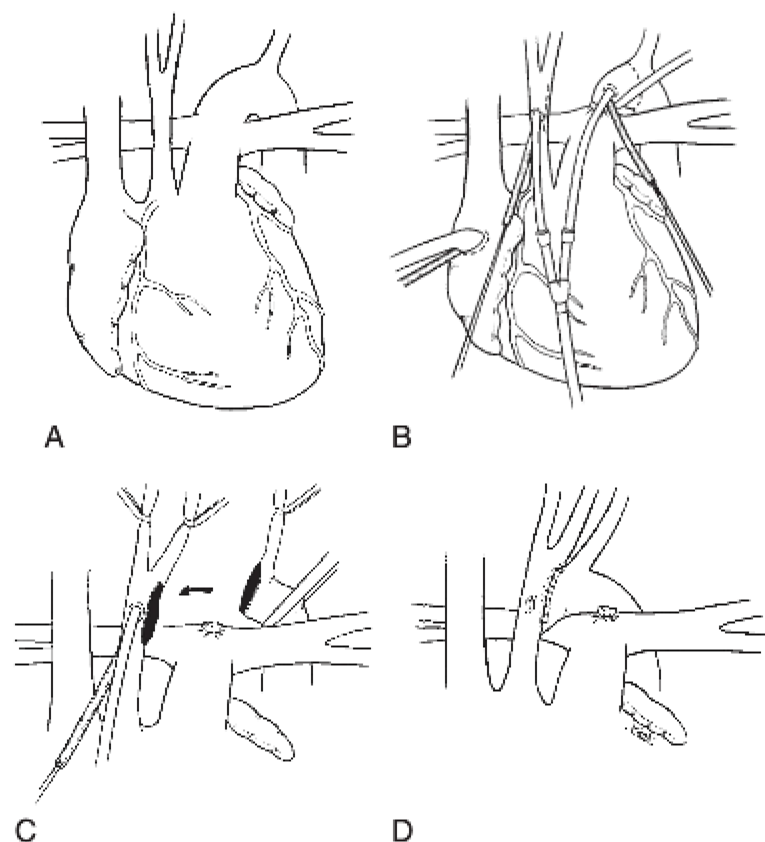


Figura 60-33 **Arco aórtico interrompido Tipo B (A). Canulação e sítio de incisão para reparo (B). A aorta torácica descendente é trazida para cima para o mediastino (C) e ligada à aorta ascendente por anastomose terminoterminal (D).** (De Hirooka K, Fraser CD: One-stage neonatal repair of complex aortic arch obstruction or interruption. Tex Heart Inst J 24:317-321, 1997. Copyright 1997, Texas Heart Institute.)

Atresia da Tricúspide

A atresia da tricúspide (TA, *tricuspid atresia*) é a lesão modelo de ventrículo único para a qual a maioria das nossas estratégias paliativas atuais foi desenvolvida. Pacientes com TA apresentam um único ventrículo esquerdo morfológico e podem ter os grandes vasos normalmente relacionados ou transpostos (Fig. 60-34). Eles podem se apresentar com fluxo sanguíneo pulmonar excessivo e exigir bandagem da artéria pulmonar logo cedo na infância, para aliviar a circulação pulmonar excessiva e a ICC. Do lado oposto, os pacientes podem ter estenose pulmonar (PS) ou atresia pulmonar e necessitar da criação de um desvio de Blalock para fornecer fluxo sanguíneo pulmonar adequado e oxigenação sistêmica.

Como observado, os objetivos paliativos iniciais para pacientes com TA incluem a oxigenação sistêmica adequada, a proteção da função ventricular e o crescimento arterial pulmonar adequado. Pacientes com fluxo sanguíneo dependente do ducto exigem um desvio de Blalock ainda no período neonatal. A preferência do autor é a construção do desvio para a artéria pulmonar direita morfológica por meio de toracotomia direita. Isso permite que o fluxo do desvio seja controlado pelo tamanho da artéria subclávia. Mais ainda, a artéria pulmonar direita é tipicamente mais extensa e corre em plano mais horizontal em comparação com a artéria pulmonar direita, o que facilita a prevenção de uma distorção de um ramo lobar. O objetivo do desvio é proteger as artérias pulmonares, promover o desenvolvimento adequado da artéria pulmonar e dar suporte à oxigenação arterial sistêmica para os primeiros 4 a 6 meses de vida, até o próximo estádio planejado de paliação (veja, a seguir, os procedimentos de Glenn e de Fontan). O desvio *não* é projetado para uso a longo prazo; por isso, na maioria dos pacientes, seleciona-se um pequeno enxerto de interposição (PTFE expandido — 3,0 a 4,0 mm). Na era inicial de paliação de ventrículo único, vários desvios menos bem controlados foram construí-

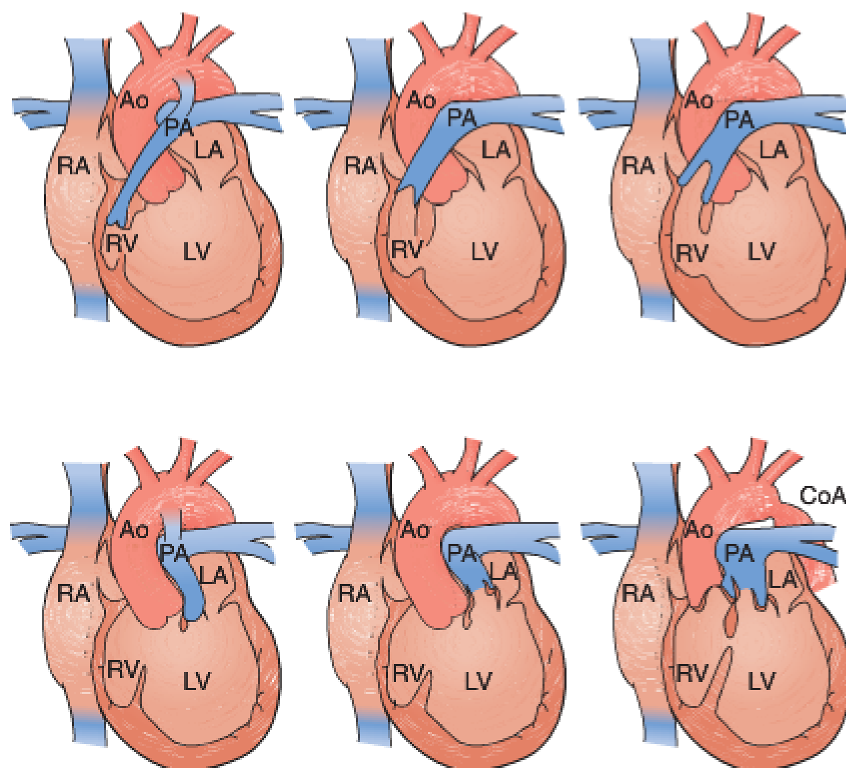


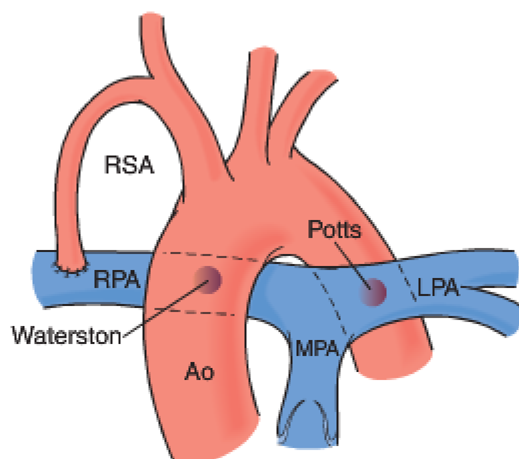
Figura 60-34 **Anatomia dos vários tipos de atresia da tricúspide.** ***Topo:*** **grandes vasos normalmente relacionados.** ***Embaixo:*** **Transposição-D dos grandes vasos. Ao, aorta; CoA, coarctação da aorta; LA, átrio esquerdo; LV, ventrículo esquerdo; PA, artéria pulmonar; RA, átrio direito; RV, ventrículo direito.** (Modificada de Lok JM, Spevak PJ, Nichols DG: Tricuspid atresia. In Nichols DG, Ungerleider RM, Spevak PJ, et al [eds]: Critical Heart Disease in Infants and Children. Philadelphia, Mosby, 2006, pp. 800-801.)

dos, incluindo o Blalock clássico (artéria subclávia nativa dividida para a artéria pulmonar ramificada), o de Pott (artéria pulmonar esquerda lado a lado com a aorta descendente) e o de Waterston (artéria pulmonar direita lado a lado com a aorta ascendente) (Fig. 60-35). Essas conexões nativas de tecido-tecido são capazes de crescimento somático, mas apresentam riscos de confusão para o excesso de circulação pulmonar, hipertensão da artéria pulmonar (potencialmente irreversível) e distorção da artéria pulmonar ramificada com hipoplasia. Durante os primeiros estádios de desenvolvimento da paliação para ventrículo único, muitos pacientes foram tratados com controles insatisfatórios desses desvios. Assim, há muitos adultos que apresentam complicações desses procedimentos, incluindo sobrecarga crônica do volume cardíaco e função ventricular reduzida, distorção ou isolamento, doença vascular pulmonar e cianose profunda. Esses pacientes, caso se apresentem para operação não cardíaca, serão difíceis de tratar.[55]

Síndrome da Hipoplasia de Câmaras Esquerdas

A HLHS (*Hypoplastic Left Heart Syndrome*) é o protótipo de ventrículo único direito. Os pacientes com esse quadro apresentam estruturas inadequadas do coração esquerdo, que variam desde a estenose aórtica e da valva mitral com hipoplasia ventricular esquerda até a ausência quase completa das estruturas do coração esquerdo com atresia aórtica e mitral (AA/MA). Neste último quadro, a aorta ascendente é tipicamente pequena (1 a 2 mm) e perfundida por *fluxo retrógrado do arco aórtico* fornecido pela PCA. Na HLHS o fechamento do canal resulta em colapso cardiovascular rápido com hipoperfusão sistêmica profunda e hipoxia, seguido de morte. Portanto, os pacientes diagnosticados no período anterior ao nascimento devem nascer em um hospital qualificado para a instituição imediata do tratamento clínico apropriado, incluindo o estabelecimento de acesso vascular adequado (cateter na artéria umbilical) e instituição de PGE_1 IV para manter a patência do canal. Os pacientes não diagnosticados no parto terão, caracteristicamente, um período inicial de graça de poucas horas, mas, com o início do fechamento do canal, essas crianças se tornarão criticamente doentes e exigirão reanimação agressiva para sobreviverem. Sem tratamento, a HLHS é um quadro uniformemente fatal. Esse fato é extremamente doloroso, visto que, de outra forma, a maioria das crianças com HLHS seria normal (Fig. 60-36).

Após o parto, o tratamento clínico visa manter a patência do canal e equilibrar o fluxo sanguíneo sistêmico e pulmonar. O equilíbrio das circulações torna-se cada vez mais desafiador com o declínio normal da resistência vascular pulmonar (PVR) do neonato resultando em excesso maciço de circulação pulmonar. À medida que essa circulação excessiva aumenta, o bebê se torna taquipneico e pode mostrar perfusão sistêmica reduzida. A enterocolite necrosante (NEC) é um risco significativo para essas crianças, e muitos centros evitam a nutrição enteral na presença de qualquer problema de má perfusão visceral, visando minimizar esse potencial. Outras manobras clínicas incluem hipoventilação deliberada, baixa concentração de oxigênio inspirado e dióxido de carbono adicional para



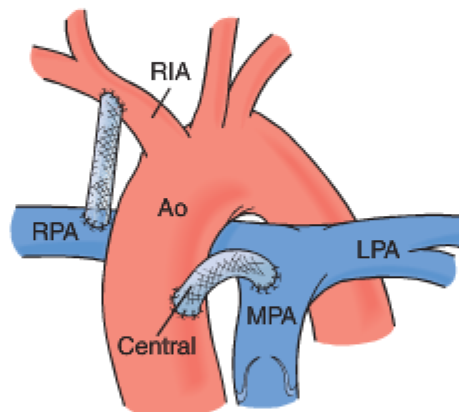


Figura 60-35 Vários desvios arteriais sistêmico-pulmonares. Ao, aorta; MPA, artéria pulmonar principal; LPA, artéria pulmonar esquerda; RIA, artéria inominada direita; RPA, artéria pulmonar direita; RSA, artéria subclávia direita. (Modificada de Marino BS, Wernovsky G, Greeley WJ: Single-ventricle lesions. In Nichols DG, Ungerleider RM. Spevak PJ et al [eds]: Critical Heart Disease in Infants and Children. Philadelphia, Mosby, 2006, p. 793.)

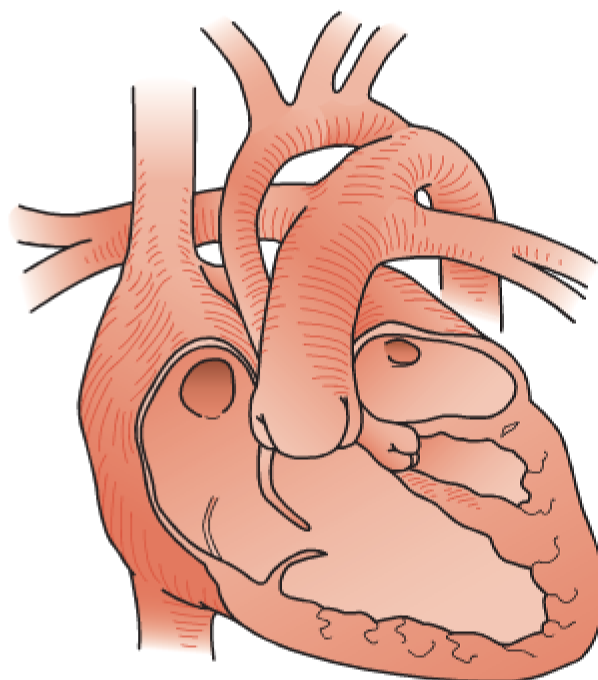


Figura 60-36 Anatomia da síndrome da hipoplasia de câmaras esquerdas. A aorta ascendente delgada é vista surgindo de um ventrículo esquerdo nitidamente hipoplásico. O canal arterial é grande, fornecendo fluxo em direção ao circuito sistêmico. O ventrículo direito está hiperatrofiado e a artéria pulmonar se mostra dilatada. (De Wernovsky G, Bove EL: Single ventricle lesions. In CHang AC, Hanley FL, Wernovsky G, Wessell DL [eds]: Pediatric Cardiac Intensive Care, Baltimore, Williams & Wilkins 1998.)

tentar aumentar a PVR e, com isso, limitar o fluxo pulmonar. Essas opções têm utilidade limitada em recém-nascidos com HLHS; com o passar dos dias ou semanas, as crianças se tornam progressivamente doentes, com congestão pulmonar e débito cardíaco sistêmico marginal. As crianças afortunadas, que conseguem sobreviver, têm o potencial de desenvolver aumento da PVR com a idade. Sabe-se, também, que existe uma associação entre a idade avançada (superior a 30 dias de vida) e o aumento da taxa de mortalidade cirúrgica.

No período neonatal a operação é a única opção realista para a sobrevida a longo prazo de bebês nascidos com HLHS. Atualmente, os resultados da paliação cirúrgica dessa síndrome tornaram-se sinônimo da reputação do centro de tratamento e dos cirurgiões envolvidos. Assim como com a TA, os pacientes com HLHS exigem uma abordagem de paliação em estádios. Na experiência de todos os centros, o primeiro estádio é o mais desafiador e arriscado. As várias opções de primeiro estágio são descritas nas seções a seguir.

Transplante Cardíaco Neonatal

O transplante é uma opção teoricamente atraente em bebês com HLHS, que substitui o coração malformado por outro de estrutura normal. O doutor Leonard Bailey tem sido um campeão influente dessa abordagem e foi o primeiro a informar resultados animadores com o transplante em recém-nascidos com HLHS.[56] Além disso, embora o risco de rejeição e de infecção esteja sempre presente em crianças com transplante, a sobrevida significativa a longo prazo é possível, e a qualidade de vida dos pacientes é muito boa. Obviamente, a opção pelo transplante cardíaco é limitada pelo pequeno número de corações de doadores adequados, e para a maioria das crianças com HLHS a espera por um enxerto de doador não é bem-sucedida. Isso levou a maioria dos centros, incluindo o Texas Children's Hospital, a abandonar o transplante cardíaco como forma primária de terapia para a maioria dos bebês com essa síndrome.

Procedimento de Norwood

Após o trabalho inicial e o sucesso conseguido no Boston Children's Hospital, nos EUA, o doutor William Norwood e colaboradores no Children's Hospital of Philadelphia ganharam atenção internacional pelo desenvolvimento e pela introdução de uma técnica de reconstrução para aliviar recém-nascidos com HLHS. Hoje, essa metodologia carrega o epônimo amplamente conhecido *procedimento de Norwood*.[57] Esse procedimento foi sendo gradualmente refinado, à medida que se acumulava experiência. O método mais comum envolve a conexão cirúrgica da artéria pulmonar principal dividida ao arco aórtico reconstruído. Em quase todas as crianças com HLHS, existe hipoplasia do arco aórtico com coarctação associada. Assim, um aspecto crítico dessa operação é a reconstrução do arco aórtico para fornecer fluxo sanguíneo sistêmico livre. A maioria dos cirurgiões usa alguma forma de material protético, geralmente a colocação de homoenxerto de artéria pulmonar. Alguns profissionais informaram ter conseguido a reconstrução do arco sem a necessidade de material adicional.[58] Após a reconstrução do arco aórtico, a artéria pulmonar principal dividida é unida ao arco por anastomose e à pequena aorta ascendente para criar uma confluência neoaórtica que fornece o débito sistêmico do ventrículo direito. O aspecto desafiador da reconstrução envolve a conexão precisa dessa aorta ascendente geralmente minúscula com a confluência do arco e o coto da artéria pulmonar principal. A oportunidade para torção e, por meio disso, para a insuficiência coronária é alta; um relatório recente multicêntrico sobre o procedimento de Norwood identificou o diagnóstico de atresia aórtica como fator de risco para a mortalidade.[59] O elemento final do procedimento clássico de Norwood é a criação de uma fonte controlada de fluxo sanguíneo pulmonar na forma de um desvio de Blalock-Taussig modificado (Fig. 60-37).

Modificação de Sano do Procedimento de Norwood

Conseguir a sobrevivência após o procedimento de Norwood é uma proposição desafiadora, que envolve inúmeros detalhes técnicos e clínicos. Na melhor das hipóteses, após o procedimento de Norwood o paciente se mostra frágil, com equilíbrio delicado entre fluxo sanguíneo sistêmico e pulmonar. Esse fato e a observação de resultados amplamente diferentes para o procedimento levaram a vários avanços importantes no tratamento dessas crianças. Um deles diz respeito à dificuldade de se equilibrar o desvio arterial sistêmico-pulmonar que diminui a pressão sanguínea diastólica (e, com isso, a pressão de perfusão coronariana) e as cargas de volume ao coração. O doutor Sunji Sano e colaboradores da Okayama University, no Japão, foram os primeiros a informar sobre uma série de bebês submetidos ao procedimento de Norwood bem-sucedido, mas com uma modificação de um *conduto do ventrículo direito para a artéria pulmonar* em vez do desvio de Blalock.[60] A vantagem teórica dessa abordagem é o aumento na pressão sistólica, criando uma fisiologia mais semelhante a uma circulação enfaixada que desviada. Relatórios iniciais com esse método têm sido encorajadores, embora os pacientes pareçam se tornar dessaturados mais rapidamente com a idade, em comparação com aqueles portadores do desvio. Os efeitos a longo prazo da ventriculotomia direita sobre a função cardíaca ainda são desconhecidos.

Procedimento Híbrido

A noção de uma terapia combinada entre a cardiologia de intervenção e a operação para paliação em primeiro estádio da HLHS ganhou atenção significativa recentemente. A ideia é minimizar o risco da primeira operação com a bandagem das artérias pulmonares do ramo e inserindo-se um *stent* no canal, para manter a patência. Esse arranjo híbrido é desenhado para permitir a sobrevivência do recém-nascido para que uma reconstrução mais completa possa ser executada mais tarde na infância, quando a criança for maior. Nessa abordagem, e como em qualquer procedimento novo, parece haver uma curva de aprendizagem significativa. Os aspectos preocupantes adicionais a isso incluem o efeito da bandagem sobre o crescimento da artéria pulmonar a longo prazo, o fato de a perfusão cardíaca ainda ser retrógrada através do arco aórtico e o perfil de risco da reconstrução mais extensa posteriormente. A posição real desse modo de terapia ainda está para ser esclarecida, mas ela representa uma direção importante de progresso para otimizar a oportunidade de sobrevivência para essas crianças.[61]

Procedimento de Fontan

O objetivo a longo prazo de paliação para ventrículo único é o de otimizar a função ventricular e promover a oxigenação sistêmica. Como já observado, pacientes com ventrículo único que recebem tratamento ou de desvio ou de bandagem impõem preocupações contínuas, incluindo a dessaturação sistêmica, a mistura intracardíaca continuada e a sobrecarga crônica de volume cardíaco. A estratégia atual usada para tratar essas preocupações usa a conexão direta entre as artérias pulmonares do ramo e o retorno venoso, como proposto inicialmente pelo doutor Francis Fontan, no início dos anos 1970. O procedimento de Fontan é hoje o tratamento preferido para crianças nascidas com todas as variedades de ventrículo único e, em pacientes adequados, fornece paliação aceitável a longo prazo. Deve-se

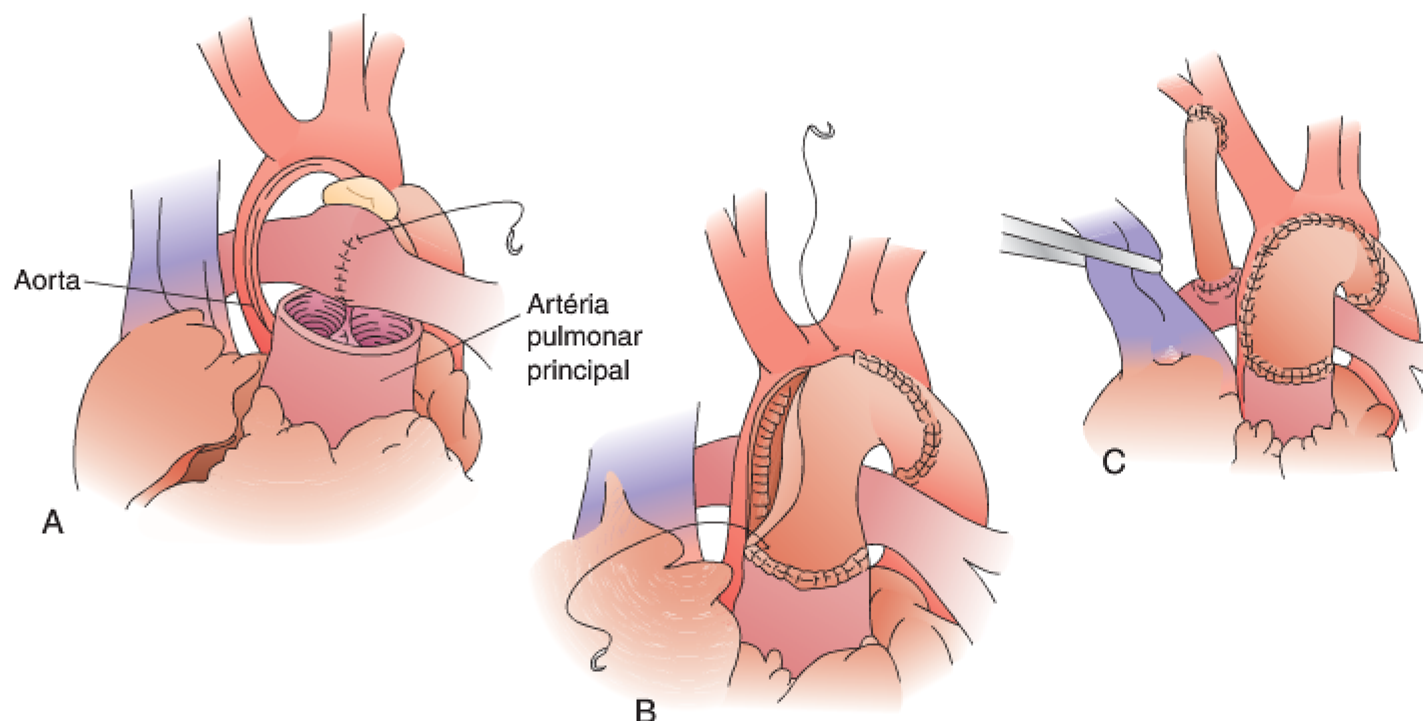


Figura 60-37 **Procedimento de Norwood para paliação em primeiro estádio da síndrome da hipoplasia de câmaras esquerdas. A, A artéria pulmonar principal (MPA) é dividida no sítio proximal à bifurcação, o canal arterial é ligado e dividido e o arco aórtico é aberto a partir do nível da MPA seccionada até um ponto distal à inserção do canal, na aorta descendente. B, Um segmento de homoenxerto é cortado no tamanho e forma apropriados e suturado no local, criando um fluxo de saída livre a partir do ventrículo direito até a artéria pulmonar e aorta. C, Um enxerto em tubo de politetrafluoroetileno é colocado a partir da artéria inominada até a artéria pulmonar direita. A septectomia atrial também é feita enquanto o paciente estiver sob parada circulatória.** (De Castaneda AR, Jonas RA, Mayer JE, Hanley FL: Hypoplastic left heart syndrome. In Cardiac Surgery of the Neonate and Infant. Philadelphia, WB Saunders, 1994.)

reconhecer, entretanto, que a circulação de Fontan não é normal e, mesmo na melhor das circunstâncias, resulta em alteração significativa na fisiologia cardiorrespiratória normal.

A circulação de Fontan é estabelecida ligando-se o retorno venoso sistêmico diretamente nas artérias isoladas do ramo pulmonar *sem uma fonte de força interveniente*. Por isso, no circuito de Fontan o fluxo de sangue é passivo, sendo promovido somente pelo diferencial de pressão entre o sistema venoso sistêmico e o átrio venoso pulmonar. Assim, qualquer impedimento ao fluxo na via sistêmico-pulmonar resultará em resultado insatisfatório do procedimento. Critérios estabelecidos para a criação de uma circulação de Fontan efetiva incluem: habilidade de conectar cirurgicamente o retorno venoso sistêmico às artérias pulmonares de maneira não obstruída, arquitetura e resistência normal das artérias pulmonares, drenagem venosa pulmonar normal e baixa pressão do átrio esquerdo, ausência de regurgitação significativa da valva atrioventricular, função ventricular satisfatória (e, com isso, baixa pressão ventricular diastólica final baixa) e saída arterial sistêmica desobstruída, além de funcionamento satisfatório da valva aórtica. O comprometimento de qualquer um desses elementos pode prejudicar a qualidade da circulação de Fontan.

O procedimento de Fontan passou por várias modificações técnicas nos mais de 30 anos de aplicação bem-sucedida em pacientes com fisiologia de ventrículo único. Muitos pacientes sofreram uma conexão atriopulmonar na qual a aurícula direita aberta sofria anastomose direta com a bifurcação da artéria pulmonar, com fechamento cirúrgico da CIA. Um grande número desses pacientes hoje se apresenta com dilatação extrema do átrio direito, resultando em fluxo lento, congestão hepática e disritmias atriais (Fig. 60-38). Atualmente, a modificação mais amplamente praticada do procedimento de Fontan é a *ligação cavopulmonar total* (TCPC, *total cavopulmonary connection*). Descrita pela primeira vez pelo Professor Marc DeLeval, essa operação envolve a ligação da VCS dividida nas porções superior e inferior da artéria pulmonar direita (tipicamente um pouco deslocada) junto com a criação de um canal para direcionar o fluxo da VCI para as artérias pulmonares. O canal pode ser criado por meio de um túnel lateral criado cirurgicamente no átrio direito (Fig. 60-39), ou interpondo-se um conduto entre a VCI e as artérias pulmonares (Fontan extracardíaco) (Fig. 60-40).

A alteração a partir de uma circulação carregada de volume em pacientes com ventrículo único desviado ou com bandagem para a circulação de Fontan resulta em descarga aguda de volume do ventrículo sistêmico. No coração cronicamente sobrecarregado, essa alteração aguda pode ser mal tolerada e resultar em disfunção diastólica e complacência ventricular reduzida. Para lidar com esse problema, os pacientes com ventrículo único passam, tipicamente, por um estádio interveniente de paliação na forma de uma anastomose cavopulmonar superior e bidirecional (desvio de Glenn). Esse desvio bidirecional é construído por meio de anastomose da extremidade da VCS dividida que sobe em direção à cabeça com o aspecto superior da artéria pulmonar direita (Fig. 60-41). Outras fontes de fluxo sanguíneo pulmonar são normalmente eliminadas e, por isso, o coração fica descarregado de volume; entretanto, o débito cardíaco sistêmico é mantido porque o retorno da VCI fica preservado. Após o desvio de Glenn, os pacientes ficam totalmente saturados; normalmente, eles apresentam saturações de aproximadamente 80%. Com o tempo, o ventrículo descarregado se remodela e o paciente é promovido à reoperação e conclusão da circulação de Fontan.

Os cuidados perioperatórios do paciente do procedimento de Fontan podem ser desafiadores. As alterações agudas em carga de volume cardíaco podem afetar negativamente o débito cardíaco. Mesmo em pacientes com conexões de Fontan ideais, a

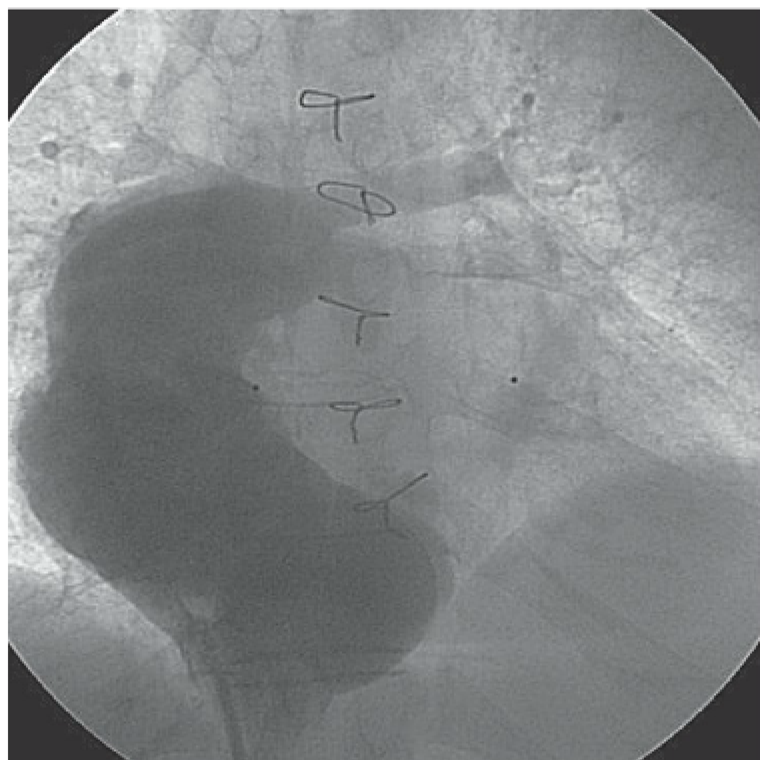
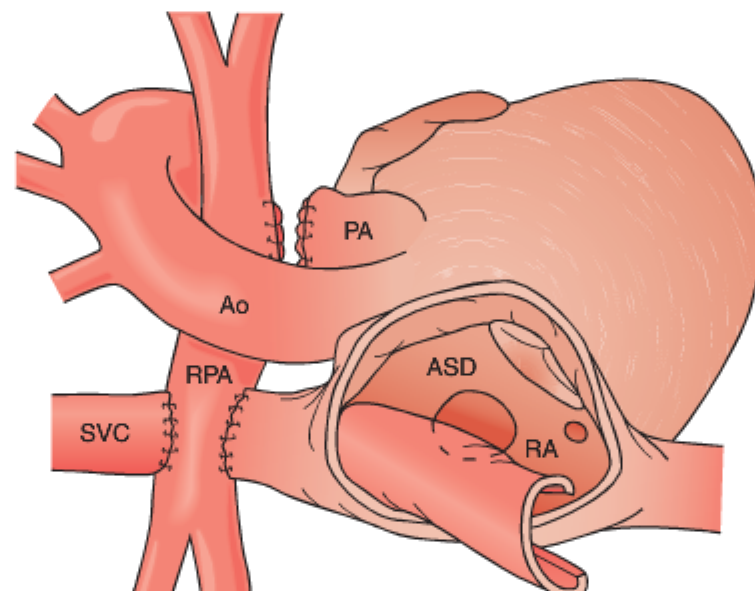


Figura 60-38 Angiograma de átrio direito dilatado em paciente com conexão atriopulmonar de Fontan.



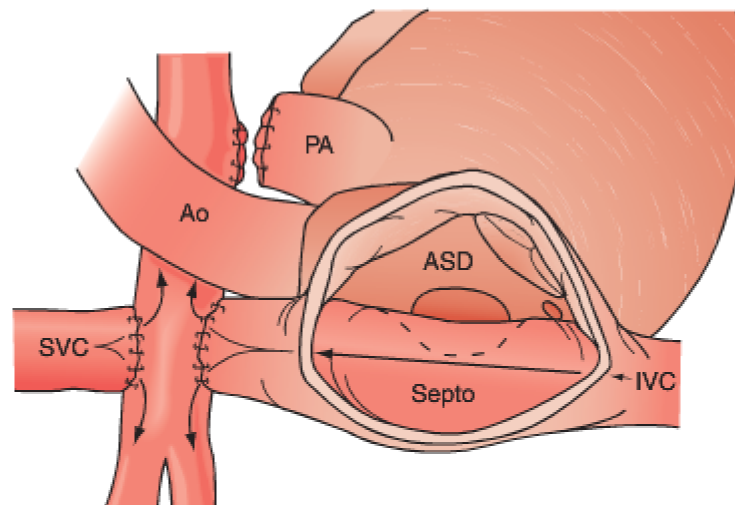


Figura 60-39 **A e B, Túnel Lateral de Fontan. Ao, aorta; CIA, comunicação interatrial; VCI, veia cava inferior; RA, átrio direito; RPA, artéria pulmonar direita; PA, artéria pulmonar; VCS, veia cava superior.** (Modificada de Lok JM, Spevak PJ, Nichols DG: Tricuspid atresia. In Nichols DG, Ungerleider RM, Spevak PJ, et al [eds]: Critical Heart Disease in Infants and Children. Philadelphia, Mosby, 2006, p. 813.)

pressão venosa central aumenta agudamente para 12 a 15 mmHg e as consequências desse aumento agudo de pressão venosa incluem efusões pleurais, congestão hepática e ascite. Em candidatos ao procedimento de Fontan que não atendem idealmente às condições requeridas, alguns cirurgiões estabelecem, rotineiramente, um "vazamento" ou fenestração intencional, com o objetivo de preservar o carregamento do volume ventricular sistêmico e diminuir a congestão venosa sistêmica à custa de certo grau de dessaturação, em virtude da derivação direita-esquerda. Qualquer impedimento ao fluxo sanguíneo pulmonar passivo inibirá o fluxo de Fontan e resultará em insuficiência do coração direito. A ventilação de pressão positiva, em especial os níveis elevados de pressão expiratória final positiva, impedirá o fluxo sanguíneo pulmonar no paciente de Fontan. Por outro lado, a extubação precoce e a ventilação espontânea efetiva melhorarão o fluxo sanguíneo pulmonar nesse paciente.

As complicações crônicas de viver com uma circulação de Fontan ainda estão se desdobrando, mas já incluem: a congestão hepática crônica e a cirrose, a enteropatia com perda de proteínas, as disritmias atriais e a doença da estase venosa.[62] O tratamento de pacientes com circulação de Fontan deficiente é um desafio. Esses pacientes estão em alto risco de comprometimento cardíaco intenso ao se submeterem à anestesia geral com ventilação de pressão positiva ou a qualquer procedimento envolvendo grandes trocas de fluido, incluindo a operação abdominal. Os pacientes com congestão hepática crônica podem desenvolver um quadro de coagulopatia relacionado à redução em produção de fatores.

ANOMALIAS DIVERSAS

Anéis Vasculares e Funda de Artéria Pulmonar

Os anéis vasculares são anormalidades do arco aórtico e de seus ramos e comprimem a traqueia, o esôfago ou ambos, podendo ser completos ou parciais. A funda de artéria pulmonar ocorre quando a artéria pulmonar esquerda surge da artéria pulmonar direita, passando à esquerda entre a traqueia e o esôfago. A traqueia pode se mostrar comprimida, a cartilagem pode estar mole ou pode ocorrer estenose intrínseca da traqueia na forma de anéis completos de cartilagem. A categorização desses defeitos é útil para a descrição:

Anéis vasculares completos

- *Arco duplo:* arcos iguais ou arco esquerdo ou direito dominante (Fig. 60-42).
- *Arco direito: ligamentum arteriosus* esquerdo originário de artéria subclávia anômala esquerda.
- *Arco direito:* ramificação de imagem espelhada com ligamento esquerdo proveniente da aorta descendente.

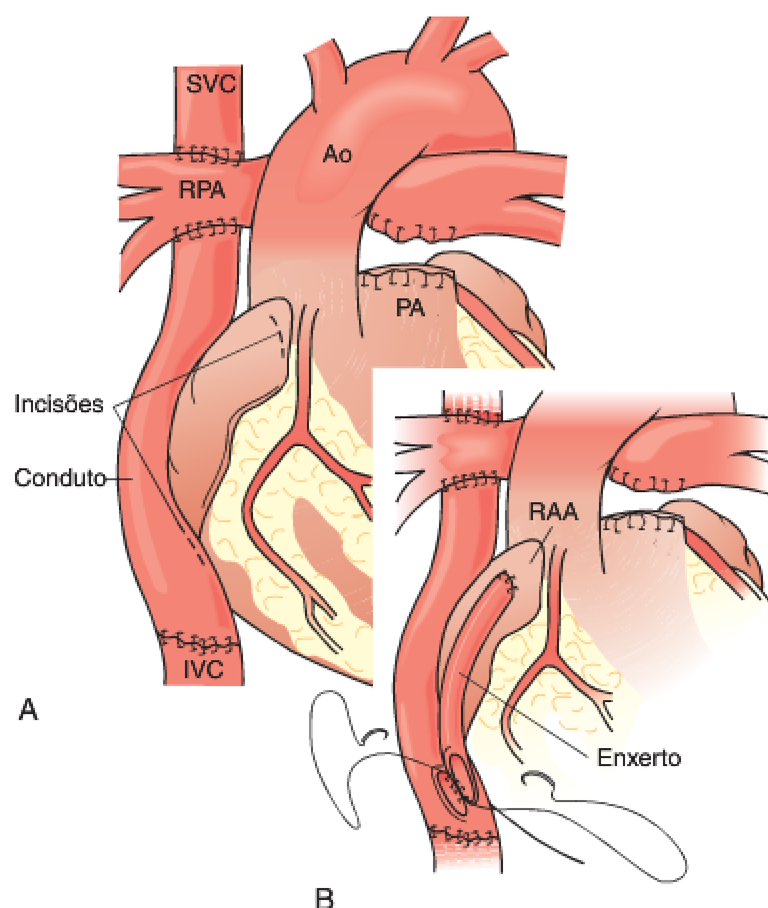


Figura 60-40 **A, Fontan extracardíaco. Ao, aorta; VCI, veia cava inferior; PA, artéria pulmonar; RPA, artéria pulmonar direita; VCS, veia cava superior. B, Criação de fenestração em um Fontan extracardíaco usando enxerto entre o conduto extracardíaco e o apêndice atrial direito (RAA, *right atrial appendage*).** (Modificada de Lok JM, Spevak PJ, Nichols DG: Tricuspid atresia. In Nichols DG, Ungerleider RM, Spevak PJ, et al [eds]: Critical Heart Disease in Infants and Children. Philadelphia, Mosby, 2006, p. 814.)

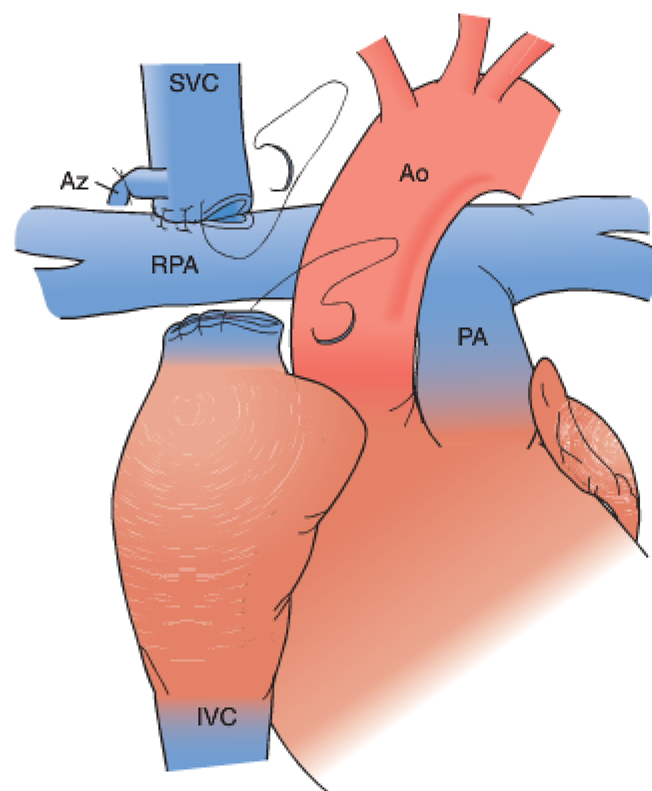


Figura 60-41 **Desvio bidirecional de Glenn. Ao, aorta; Az, veia ázigos; VCI, veia cava inferior; PA, artéria pulmonar; RPA, artéria pulmonar direita; VCS, veia cava superior.** (Modificada de Lok JM, Spevak PJ, Nichols DG: Tricuspid atresia. In Nichols DG, Ungerleider RM, Spevak PJ, et al [eds]: Critical Heart Disease in Infants and Children. Philadelphia, Mosby, 2006, p. 809.)

Anéis vasculares parciais

- *Arco esquerdo:* artéria subclávia direita aberrante.
- *Arco esquerdo:* compressão da artéria inominada.

Anéis da Artéria Pulmonar

O arco aórtico duplo é a forma mais comum de anel completo. Dois arcos surgem da aorta ascendente, formando um anel verdadeiro. O arco esquerdo geralmente é menor. O complexo do ligamento esquerdo-arco direito é formado a partir da persistência do quarto arco direito e regressão do quarto arco esquerdo. A artéria subclávia esquerda de origem totalmente anômala geralmente está associada a um divertículo em sua base (Kommerell). Em anéis parciais, a forma mais comum é a artéria subclávia direita aberrante surgindo distal à artéria subclávia esquerda com um arco esquerdo. A artéria subclávia direita passa atrás do esôfago, da esquerda para a direita. A compressão da artéria inominada surge de origem mais posterior e à esquerda dessa artéria, a partir do arco esquerdo, levando à compressão anterior da traqueia.

Diagnósticos e Indicações para Intervenção

Os sintomas refletem o grau de compressão da traqueia e do esôfago, assim como a presença de traqueomalacia coexistente ou estenose dos anéis completos. Os sintomas do trato respiratório superior predominam, com tosse metálica característica, infecções respiratórias recorrentes, recusa alimentar e, às vezes, problemas de motilidade esofágica. Nas crianças, a documentação de um anel é indicação para operação. Pacientes mais velhos geralmente são assintomáticos. De início, o diagnóstico é feito pelo alto índice de suspeita, e a ingestão de bário é a primeira investigação. A ecocardiografia pode documentar um padrão anormal de ramificação de vasos da cabeça e do pescoço, excluindo as anormalidades intracardíacas. A RM fornece os detalhes anatômicos completos.

Operação

A maioria dos anéis vasculares é acessível através de uma toracotomia posterolateral esquerda (a exceção é o arco esquerdo com ligamento do lado direito). Executa-se a divisão do anel e, no caso de arco duplo, a preservação do arco dominante. A preservação do nervo laríngeo recorrente é importante. A experiência inicial com reparo endoscópico auxiliado por robô dos anéis vasculares também já foi informada.[15] As fundas de artéria pulmonar são abordadas através da linha média, e atualmente o uso de *bypass* cardiopulmonar facilita a reconstrução da traqueia e a relocação da artéria pulmonar direita (Fig. 60-43). O reparo pode ser obtido com baixo risco. Os sintomas podem levar meses para se resolver, com resolução lenta da traqueomalacia subjacente.

Anomalias de Artéria Coronária

Essas anomalias ocorrem como resultado de origem, terminações e curso anômalos e formação de aneurisma. Dessas variáveis, são discutidas somente a artéria coronária esquerda anômala surgindo da artéria pulmonar (ALCAPA, *anomalous left coronary artery from pulmonary artery*) e as fístulas de artéria

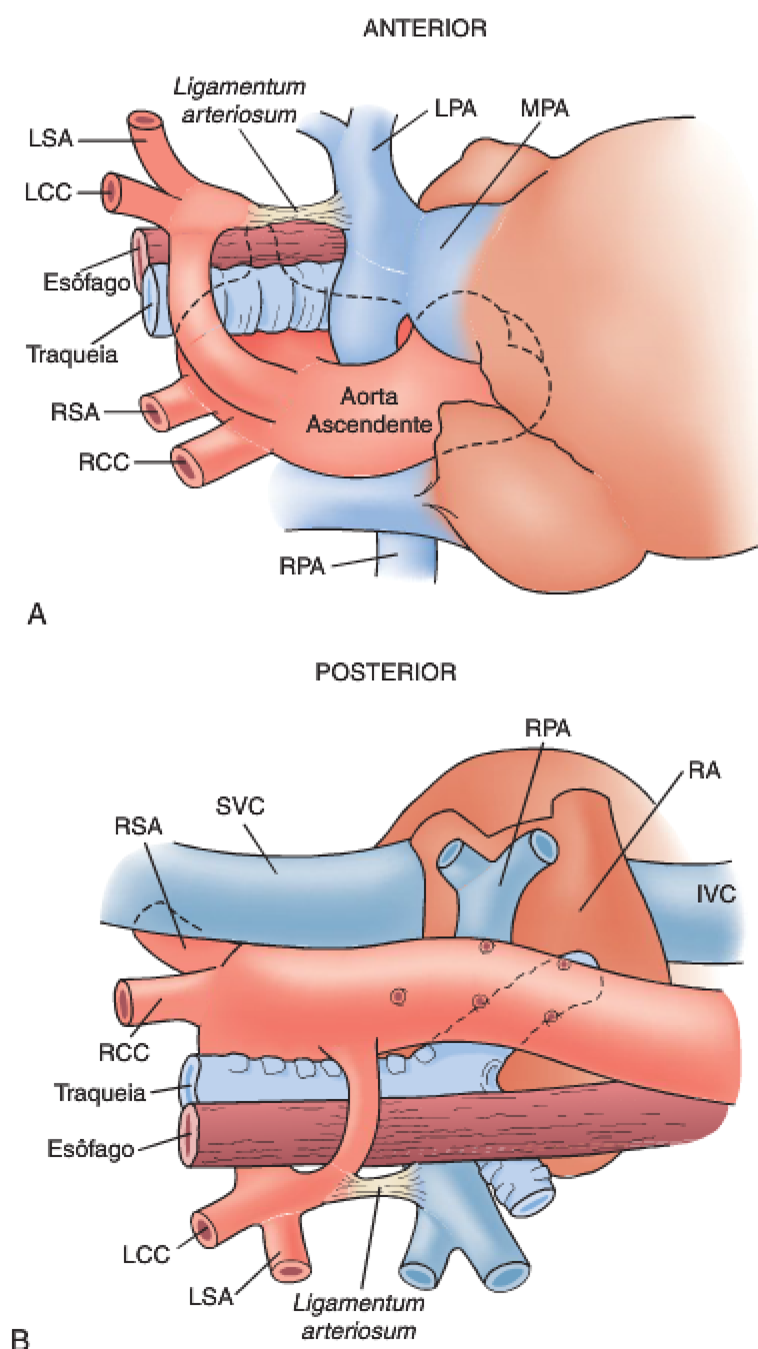


Figura 60-42 **A e B, Arco aórtico duplo. VCI, veia cava inferior; MPA, artéria pulmonar principal; LCC, carótida comum esquerda; LPA, artéria pulmonar esquerda; LSA, artéria subclávia esquerda; RA, átrio direito; RCC, carótida comum direita; RSA, artéria subclávia direita; VCS, veia cava superior.** (Modificada de Jonas RA: Comprehensive Surgical Management of Congenital Heart Disease. Nova York, Oxford University Press, 2004, p. 499.)

coronária. Essa lesão (ALCAPA) é rara e frequentemente letal no início da vida. Se não tratada, a mortalidade chega a 90%.

Artéria Coronária Esquerda Anômala Surgindo da Artéria Pulmonar

Anatomia e Fisiopatologia

Em termos de desenvolvimento, a falha da conexão normal do broto da artéria coronária à aorta resulta em conexão anormal à artéria pulmonar. A origem anormal pode estar situada na artéria pulmonar principal ou nos ramos proximais. As anormalidades associadas são raras, mas seu reconhecimento é importante, pois a diminuição da pressão da artéria pulmonar pela ligação de PDA ou o fechamento de uma CIV pode ser fatal se a anomalia ALCAPA não for observada. No útero, com pressões iguais da aorta e da artéria pulmonar, pode ocorrer a perfusão satisfatória da anomalia. Após o nascimento, ocorre a queda da pressão arterial pulmonar e diminui também a perfusão da artéria coronária esquerda. A isquemia provoca função ventricular prejudicada e infartações do miocárdio, levando à dilatação do ventrículo esquerdo. A disfunção do músculo papilar causa regurgitação mitral e o desenvolvimento precoce de vaso colateral coronariano pode impedir a infartação contínua.

Diagnóstico e Indicações para Intervenção

A anormalidade ALCAPA é suspeita em qualquer criança com regurgitação mitral, disfunção ventricular ou cardiomiopatia dilatada. As crianças se apresentam com débito cardíaco baixo e insuficiência cardíaca sistêmica. A amamentação também pode precipitar a morte súbita e a angina em lactentes. A morte súbita já foi descrita em crianças mais velhas. O ECG pode refletir alterações isquêmicas. O ecocardiograma geralmente é diagnóstico, mas uma vez que esse diagnóstico é frequentemente confundido com o quadro de cardiomiopatia dilatada, existe um argumento a favor da cateterização em todos os portadores dessa cardiomiopatia, nos quais a anatomia da artéria coronária não pode ser definida claramente na ecocardiografia. Os achados secundários de câmaras cardíacas dilatadas e anormalidades de movimento da parede segmentar junto com a regurgitação mitral implicam em busca por ALCAPA, e o diagnóstico confirmado é indicação para intervenção.

Operação

Em geral está presente certo grau de disfunção ventricular. O suporte inotrópico pré-operatório e a otimização da hemodinâmica podem ser necessários antes da intervenção cirúrgica. A cardiomiopatia intensa pode, raramente, precisar de transplante cardíaco. A experiência atual indica que a criação de um sistema coronário duplo é segura e reprodutível e oferece a melhor oportunidade para recuperação da função.[63] As considerações cirúrgicas incluem a proteção ótima do miocárdio e a prevenção da distensão do coração esquerdo. Atualmente, o procedimento de escolha é o reimplante direto da lesão ALCAPA na aorta ascendente (Fig. 60-44). Às vezes, a mobilidade limitada da artéria coronária impedirá o reimplante e será necessária a criação cirúrgica de um túnel ligando aorta-artéria pulmonar-artéria coronária: o procedimento de Takeuchi. Não se recomenda a ligação da lesão ALCAPA.

O tratamento pós-operatório é direcionado para manter a perfusão coronariana e o débito cardíaco adequados. O suporte mecânico do coração pode ser temporariamente necessário. A regurgitação mitral normalmente melhora e a substituição da valva raramente é necessária. A intervenção atual tem baixo índice de mortalidade cirúrgica. Os riscos de não sobrevivência se relacionam à disfunção ventricular pré-operatória e ao choque cardiogênico. O reparo de Takeuchi está associado a complicações do túnel, como: obstrução, vazamento, dano à valva aórtica e RVOTO a longo prazo.

Fístula Arteriovenosa e Aneurismas Coronarianos

A fístula isolada da artéria coronária é mais rara que a lesão ALCAPA. A drenagem da fístula de artéria coronária é relatada como terminando mais frequentemente no lado direito do coração ou da artéria pulmonar que no lado esquerdo. Um desvio do sistema de alta pressão da artéria coronária para o interior de uma câmara cardíaca de baixa pressão pode resultar em roubo coronário e certo grau de sobrecarga de volume cardíaco. Os aneurismas de artéria coronária estão associados à doença de Kawasaki.

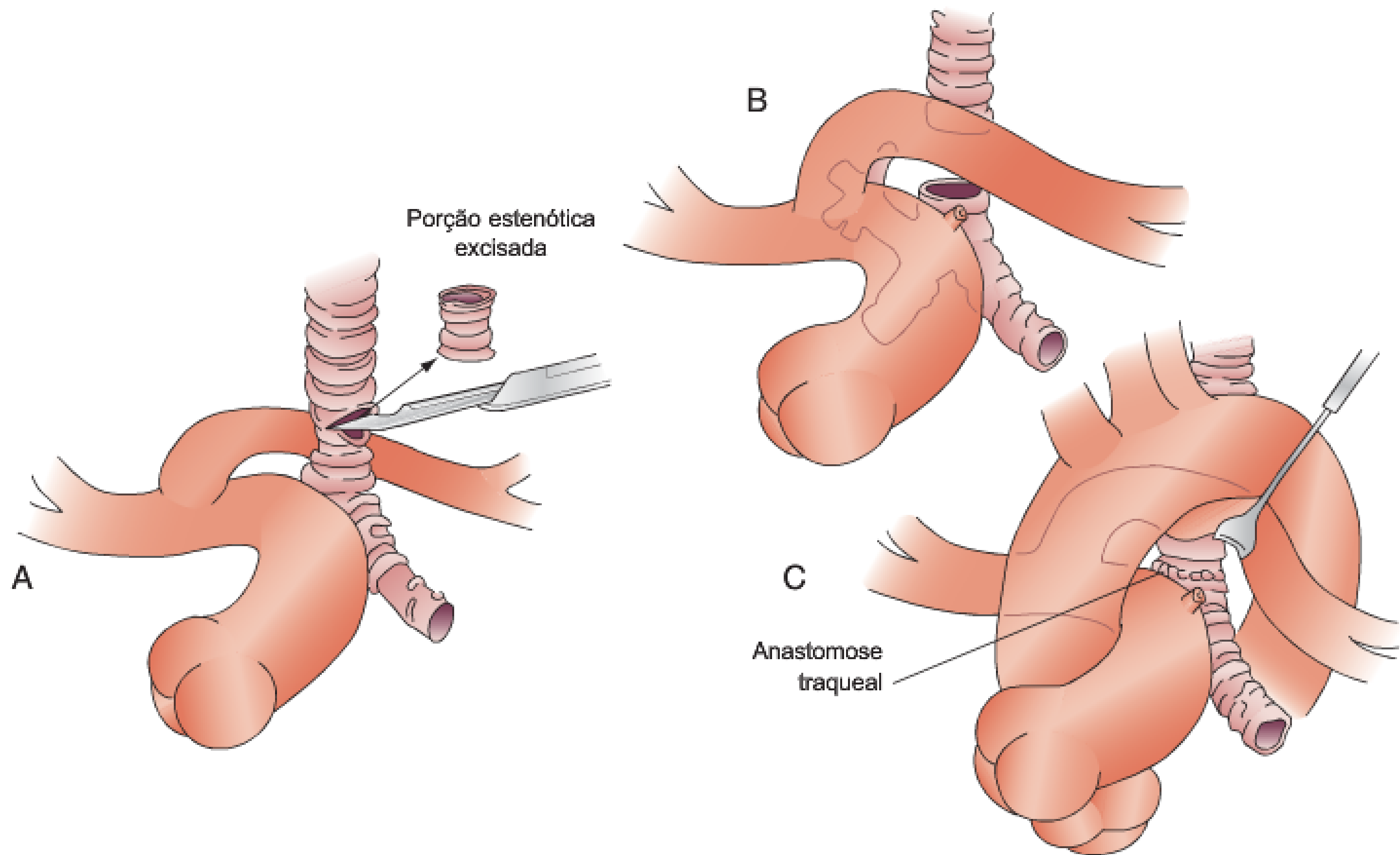


Figura 60-43 **Métodos para o tratamento de funda de artéria pulmonar com estenose associada da traqueia usando *bypass* cardiopulmonar. A, Ressecção do segmento da traqueia envolvido. B, Translocação anterior da artéria pulmonar esquerda após transecção da traqueia. C, Anastomose direta da traqueia.** (De Castaneda AR, Jonas RA, Mayer JE, Hanley FL: Vascular rings, slings, and tracheal anomalies. In Cardiac Surgery of the Neonate and Infant. Philadelphia, WB Saunders, 1994.)

Diagnóstico e Indicações para Intervenção

A apresentação depende do tamanho do comprometimento funcional produzido pela isquemia e sobrecarga de volume. A ecocardiografia pode ser capaz de delinear a anomalia, mas a angiografia é diagnóstica. Os detalhes da anatomia coronária são essenciais para determinar a intervenção. A cateterização de intervenção é útil para a obliteração de fístulas e de aneurismas terminais.

Operação

Se a lesão não for adequada à intervenção transcateter, o caminho será a operação, cujas opções incluem: ligação com sutura sem *bypass*, *bypass* cardiopulmonar e aneurismectomia com fechamento da fístula. Os índices de mortalidade precoce e tardia são baixos, e os fatores de risco para morte e disfunção ventricular dizem respeito a insuficiência da artéria coronária e infartação após a ligação da fístula ou da aneurismectomia.[64]

Anomalia de Ebstein da Valva Tricúspide

Essa lesão é um defeito raro no qual os anexos da valva tricúspide estão deslocados para o interior do ventrículo direito em vários graus. A anomalia de Ebstein inclui um espectro de anormalidades que envolve um certo deslocamento da valva atrioventricular direita (tricúspide), tamanho variável do ventrículo direito e obstrução variável do fluxo pulmonar de saída. As anormalidades associadas são CIA, atresia pulmonar e transposição congênita corrigida. Os folhetos posterior e septal da valva tricúspide se mostram em vários graus de deslocamento em direção ao ápice do ventrículo direito, resultando em uma porção atrializada do ventrículo. O folheto anterior permanece grande e em forma de vela. A principal questão hemodinâmica é a incompetência da tricúspide com redução do fluxo de sangue pulmonar e, na presença de CIA, um desvio direita-esquerda causando cianose. Essa incompetência duradoura leva à sobrecarga de volume de um ventrículo direito anormal. A obstrução variável da via de saída pulmonar limitará o fluxo de sangue pulmonar efetivo. Se o fluxo de sangue pulmonar adequado exigir patência ductal continuada, então a necessidade de intervenção neonatal será quase certa.

Diagnóstico e Intervenção

As formas mais intensas da anomalia de Ebstein se apresentam com cianose na infância. Neonatos doentes tendem a apresentar a forma intensa da doença, com o ventrículo direito grosseiramente ineficiente composto pela alta resistência pulmonar do neonato ou por atresia da valva pulmonar. O índice de mortalidade neste grupo é alto. Pacientes mais velhos apresentam insuficiência cardíaca e podem sofrer cianose. As arritmias supraventriculares e a síndrome da pré-excitação, Wolff-Parkinson-White, estão associadas à anomalia de Ebstein. A ecocardiografia é diagnóstica. Neonatos criticamente doentes têm índices ruins de sobrevivência e a operação só é indicada após a estabilização com PGE_1 e ventilação controlada. Na criança mais velha, a cianose e a insuficiência cardíaca são indicações para intervenção, embora recentemente a intervenção precoce no paciente assintomático, antes da dilatação excessiva do ventrículo direito, tenha sido ativamente aplicada.

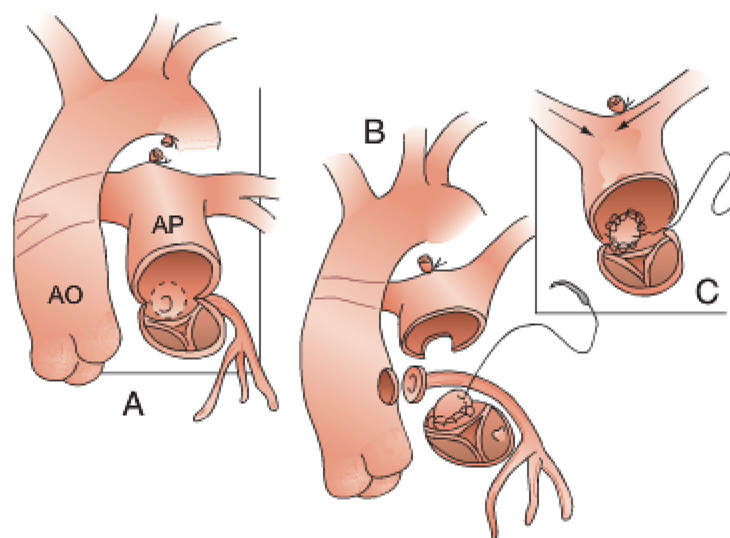


Figura 60-44 **Reimplante direto da artéria coronária esquerda anômala surgindo da artéria pulmonar (ALCAPA). A, Excisão da lesão ALCAPA da artéria pulmonar (PA). AO, aorta. B, Reimplante aórtico do óstio coronariano na aorta. C. Reconstrução da PA com pericárdio autólogo.** (De Vouhe PR, Tamisier D, Sidi D, et al: Anomalous left coronary artery from the pulmonary artery: Results of isolated aortic reimplantation. Ann Thorac Surg 54:621, 1992. Reimpresso com autorização de Society of Thoracic Surgeons. EUA.)

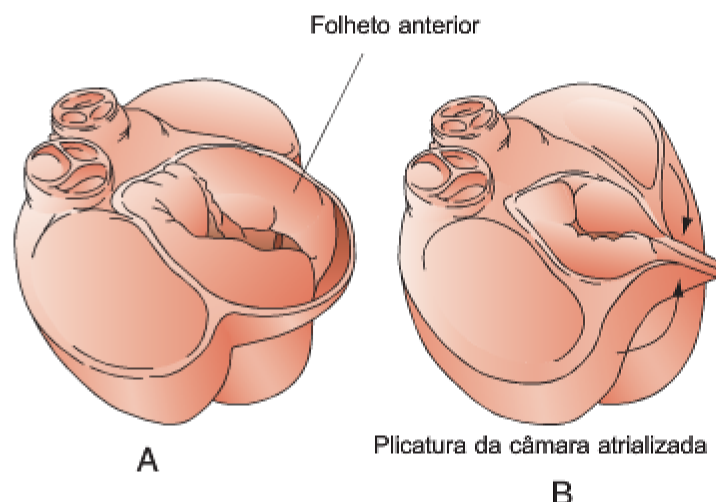


Figura 60-45 **Reparo da malformação de Ebstein usando o método Carpentier. A, Os folhetos anterior e posterior da valva tricúspide são destacados do anel. B, O átrio é pregueado reduzindo o diâmetro anelar. Os folhetos destacados são religados ao anel.** (De anomalia de Ebstein. In Castaneda AR, Jonas RA, Mayer JE, Hanley FL [eds]: Cardiac Surgery of the Neonate and Infant. Philadelphia, WB Saunders, 1994.)

Operação

Em neonatos criticamente doentes, pode ser necessária a paliação e a criação de um desvio arterial sistêmico-pulmonar após a estabilização. O procedimento de Starnes permitiu a salvação em casos anteriormente sem esperança. Essa operação consiste em fechamento com retalho do orifício da valva tricúspide, septectomia atrial e desvio arterial sistêmico-pulmonar. Em pacientes com formas menos intensas dessa doença, o reparo ou a substituição da valva tricúspide também são opções.[65,66] As técnicas cirúrgicas para o tratamento da anomalia de Ebstein estão evoluindo e os resultados estão melhorando para esse grupo tão desafiador de pacientes[67] (Fig. 60-45).

Anomalias da Valva Mitral

A maioria das anormalidades da valva atrioventricular esquerda, ou mitral, está associada a outras lesões complexas como, por exemplo, o complexo de Shone. Mais frequentemente, a doença da valva mitral em crianças é de natureza inflamatória, ou seja, uma doença reumática ou endocardite infectante. Ela também pode estar associada à doença vascular do colágeno e à síndrome de Marfan.

Estenose Mitral

A estenose mitral é causada por obstrução nos níveis supravalvular, valvular ou subvalvular, de modo isolado ou em combinação. A estenose supravalvular é causada por um anel de tecido fibroso situado acima do anel da valva mitral ou anexo aos folhetos proximais. A estenose valvular envolve os folhetos, com fusão da comissura ocorrendo com ou sem hipoplasia do anel da valva. A hipoplasia da valva mitral frequentemente está associada à hipoplasia ventricular esquerda. Com frequência, os folhetos e o aparelho subvalvular também se mostram displásicos. A fusão dos folhetos pode levar a um orifício acessório e produzir estenose mitral em um nível puramente valvular (conhecido como valva mitral de orifício duplo). Três tipos de estenose subvalvular já foram reconhecidos: valva mitral em paraquedas, valva em rede e ausência de um ou de ambos os músculos papilares. A regurgitação mitral resulta da dilatação anelar secundária, de fendas isoladas congênitas da valva e do prolapso dos folhetos a partir de cordas anormais ou de inserção de músculo papilar.

A ecocardiografia é diagnóstica e a intervenção inclui a valvuloplastia por balão, particularmente para formas selecionadas de estenose reumática mitral e intervenção cirúrgica. A intervenção é programada para evitar sequelas irreversíveis relacionadas com a sobrecarga de volume ou à hipertensão pulmonar. A intervenção cirúrgica em crianças visa preservar a valva mitral. As técnicas de valvuloplastia são extremamente valiosas nas crianças. Próteses são as opções menos desejáveis. As valvas bioprotéticas ou de tecido precisam ser evitadas nas crianças. A colocação supra-anelar da prótese pode ser necessária, e a repetição dessa colocação é assegurada.

RESUMO

Este capítulo fornece uma revisão básica das principais lesões cardíacas congênitas e uma estrutura do diagnóstico e do tratamento desses quadros. Deve-se enfatizar que, para a maioria dos pacientes, o diagnóstico de doença cardíaca congênita, seja ou não tratada cirurgicamente, carrega implicações por toda a vida. Para pacientes com doença cardíaca congênita e que se apresentam para operação não cardíaca, a compreensão completa da anatomia e da fisiologia peculiares do paciente é obrigatória para a formação de uma estratégia de tratamento racional. Recomendamos ao leitor a consulta de vários textos excelentes sobre doença cardíaca congênita para uma revisão mais completa de cada uma das lesões revisadas neste capítulo.

Referências Selecionadas

Bailey LL, Nehlsen-Cannarella SL, Doroshow RW, et al: Cardiac allotransplantion in newborns as therapy for hypoplastic left heart syndrome. N Engl J Med 315(15):949-951, 1986.

Esta referência clássica descreve o primeiro relatório sobre transplante cardíaco em recém-nascidos com HLHS. Embora com aplicabilidade limitada por causa da limitação de órgãos de doadores, o transplante cardíaco neonatal forneceu uma nova opção de sobrevivência às crianças nascidas com HLHS.

Blalock A, Taussig HB: The surgical treatment of malformations of the heart in which there is pulmonary stenosis or pulmonary atresia. JAMA 128:189-202, 1945.

Este artigo referencial descreve o procedimento cirúrgico que deu início à era da operação cardíaca eletiva. Os doutores Blalock e Taussig, e Vivien Thomas, informam a experiência inicial com o tratamento cirúrgico paliativo de pacientes portadores de estenose pulmonar ou atresia pulmonar usando o desvio de Blalock-Taussig.

Kirklin JW, Dushane JW, Patrick RT, et al: Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pump-oxygenator system (gibbon type). Report of eight cases. Mayo Clin Proc 30:201-206, 1955.

Este é um artigo referencial que demonstrou que os reparos abertos de defeitos cardíacos congênitos, usando sistemas de bombeamento de oxigênio, poderiam ser executados com risco mínimo para o paciente.

Mustard W: Successful two-stage correction of transposition of the great vessels. Surgery 55:469-472, 1964.

Esta referência clássica descreve uma das primeiras abordagens cirúrgicas ao tratamento da transposição-D das grandes artérias (D-TGA). Embora a operação de troca arterial seja o tratamento cirúrgico preferido atualmente para D-TGA, há muitos pacientes adultos com problemas congênitos na comunidade que receberam o tratamento paliativo com o procedimento de Mustard. A compreensão da operação e da fisiologia resultante é essencial às estratégias gerais de tratamento cirúrgico para as operações não cardíacas.

Nichols DG, Ungerleider RM, Spevak PJ, et al [eds]: Critical Heart Disease in Infants and Children, 2ª ed. Filadélfia, Mosby, 2006.

Este livro fornece uma revisão abrangente e atual da doença cardíaca em lactentes e crianças. O texto contém vários desenhos cirúrgicos e imagens diagnósticas para complementar o material didático.

Norwood WI, Lang P, Castaneda AR, Campbell DN: Experience with operations for hypoplastic left heart syndrome. J Thorac Cardiovasc Surg 82:511-519, 1981.

Neste artigo referencial, Norwood e colaboradores informam os resultados da então nova técnica cirúrgica reconstrutora para aliviar recém-nascidos com a síndrome hipoplásica de câmaras esquerdas (HLHS). Até a operação de Norwood, a única opção de sobrevivência para pacientes com essa síndrome era o transplante cardíaco. Na maioria dos centros atuais, o procedimento de Norwood é a forma principal de terapia para a maioria dos neonatos com HLHS.

Senning A: Surgical correction of transposition of the great vessels. Surgery 45:966-980, 1959.

Esta referência clássica descreve a abordagem cirúrgica inicial ao tratamento da transposição-D das grandes artérias (TGA). Embora a operação de troca arterial seja o tratamento cirúrgico preferido atualmente para a D-TGA, há muitos pacientes adultos com o problema congênito na comunidade submetidos ao procedimento de Senning. A compreensão da operação e da fisiologia resultante é essencial às estratégias gerais de tratamento cirúrgico para as operações não cardíacas.

Warden HE, Cohen M, Read RC, Lillehei CW: Controlled cross circulation for open intracardiac surgery: Physiologic studies and results of creation and closure of ventricular septal defects. J Thorac Surg 28:331-341; discussion 341-333, 1954

Este artigo referencial descreve a técnica de circulação cruzada para facilitar o fluxo auxiliar (*bypass*) cardiopulmonar e o reparo intracardíaco de lesões cardíacas congênitas. Lillehei e colaboradores documentam o uso bem-sucedido da circulação cruzada para corrigir defeitos como a comunicação interventricular.

Wilcox B, Cook A, Anderson R: Surgical Anatomy of the Heart, 3ª ed. Cambridge, Reino Unido: Cambridge University Press, 2004.

Esse texto é um excelente manual de referência para a compreensão da anatomia complexa do coração, com fotografias coloridas e diagramas. Trata-se de uma fonte valiosa para qualquer estudante de cirurgia cardíaca.

Referências

1. Blalock A, Taussig HB: The surgical treatment of malformations of the heart in which there is pulmonary stenosis or pulmonary atresia. JAMA 128:189-202, 1945.
2. Warden HE, Cohen M, Read RC, Lillehei CW: Controlled cross circulation for open intracardiac surgery: Physiologic studies and results of creation and closure of ventricular septal defects. J Thorac Surg 28:331-341; discussion 341-333, 1954.
3. Kirklin JW, Dushane JW, Patrick RT, et al: Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pump-oxygenator system (gibbon type): Report of eight cases. Mayo Clin Proc 30:201-206, 1955.
4. Williams RG, Pearson GD, Barst RJ, et al: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on research in adult congenital heart disease. J Am Coll Cardiol 47:701-707, 2006.
5. Towbin J: Genetics of Heart Disease. Pediatr Cardiol Today 2(8):1-8; 2004.
6. Moore J, Beekman III R, Case C, et al: Guidelines for Pediatric Cardiovascular Centers. Pediatrics 109:544-549, 2002.
7. Mullins C: Cardiac catheterization in congenital heart disease: Pediatric and adult. Malden, MA, Blackwell Futura, 2006.
8. Warnes CA: The adult with congenital heart disease: Born to be bad? J Am Coll Cardiol 46(1):1-8, 2005.
9. Galli KK, Myers LB, Nicolson SC: Anesthesia for adult patients with congenital heart disease undergoing noncardiac surgery. Int Anesthesiol Clin 39(4):43-71, 2001.
10. Mott AR, Fraser CD Jr, McKenzie ED, et al: Perioperative care of the adult with congenital heart disease in a free-standing tertiary pediatric facility. Pediatr Cardiol 23:624-630, 2002.
11. Wilcox B, Cook A, Anderson R: Surgical Anatomy of the Heart, 3rd ed. Cambridge, UK, Cambridge University Press, 2004.
12. Triedman JK: Arrhythmias in adults with congenital heart disease. Heart 87:383-389, 2002.
13. Ghaferi AA, Hutchins GM: Progression of liver pathology in patients undergoing the Fontan procedure: Chronic passive congestion, cardiac cirrhosis, hepatic adenoma, and hepatocellular carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg 129:1348-1352, 2005.
14. Andropoulos DB, Stayer SA, Russell IA: Anesthesia For Congenital Heart Disease, 1st ed. Malden, MA, Blackwell Futura, 2005.
15. Suematsu Y, Mora BN, Mihaljevic T, del Nido PJ: Totally endoscopic robotic-assisted repair of patent ductus arteriosus and vascular ring in children. Ann Thorac Surg 80:2309-2313, 2005.
16. Eerola A, Jokinen E, Boldt T, Pihkala J: The influence of percutaneous closure of patent ductus arteriosus on left ventricular size and function: A prospective study using two- and three-dimensional echocardiography and measurements of serum natriuretic peptides. J Am Coll Cardiol 47:1060-1066, 2006.
17. Sachweh JS, Daebritz SH, Hermanns B, et al: Hypertensive pulmonary vascular disease in adults with secundum or sinus venosus atrial septal defect. Ann Thorac Surg 81:207-213, 2006.
18. Hopkins RA, Bert AA, Buchholz B, et al: Surgical patch closure of atrial septal defects. Ann Thorac Surg 77:2144-2149; author reply 2149-2150, 2004.
19. Berdat PA, Chatterjee T, Pfammatter JP, et al: Surgical management of complications after transcatheter closure of an atrial septal defect or patent foramen ovale. J Thorac Cardiovasc Surg 120:1034-1039, 2000.
20. Amin Z, Hijazi ZM, Bass JL, et al: Erosion of Amplatzer septal occluder device after closure of secundum atrial septal defects:

Review of registry of complications and recommendations to minimize future risk. Catheter Cardiovasc Interv 63:496-502, 2004.
21. Divekar A, Gaamangwe T, Shaikh N, et al: Cardiac perforation after device closure of atrial septal defects with the Amplatzer septal occluder. J Am Coll Cardiol 45:1213-1218, 2005.
22. Neill CA, Ferencz C, Sabiston DC, Sheldon H: The familial occurrence of hypoplastic right lung with systemic arterial supply and venous drainage "scimitar syndrome." Bull Johns Hopkins Hosp 107:1-21, 1960.
23. Dibardino DJ, McKenzie ED, Heinle, JS, et al: The Warden procedure for partially anomalous pulmonary venous connection to the superior vena caval vein. Cardiol Young 14(1):64-66, 2004.
24. Attenhofer Jost CH, Connolly HM, Danielson GK, et al: Sinus venosus atrial septal defect: Long-term postoperative outcome for 115 patients. Circulation 112:1953-1958, 2005.
25. Hopkins WE, Waggoner AD: Severe pulmonary hypertension without right ventricular failure: The unique hearts of patients with Eisenmenger syndrome. Am J Cardiol 89:34-38, 2002.
26. Diab KA, Hijazi ZM, Cao QL, Bacha EA: A truly hybrid approach to perventricular closure of multiple muscular ventricular septal defects. J Thorac Cardiovasc Surg 130:892-893, 2005.
27. McCarthy KP, Ching Leung PK, Ho SY: Perimembranous and muscular ventricular septal defects: Morphology revisited in the era of device closure. J Interv Cardiol 18:507-513, 2005.
28. Roos-Hesselink JW, Meijboom FJ, Spitaels SE, et al: Outcome of patients after surgical closure of ventricular septal defect at young age: Longitudinal follow-up of 22-34 years. Eur Heart J 25:1057-1062, 2004.
29. Formigari R, Di Donato RM, Gargiulo G, et al: Better surgical prognosis for patients with complete atrioventricular septal defect and Down's syndrome. Ann Thorac Surg 78:666-672; discussion 672, 2004.
30. Rastelli GC, Weidman WH, Kirklin JW: Surgical repair of the partial form of persistent common atrioventricular canal, with special reference to the problem of mitral valve incompetence. Circulation 31(Suppl 1):31-35, 1965.
31. De Oliveira NC, Sittiwangkul R, McCrindle BW, et al: Biventricular repair in children with atrioventricular septal defects and a small right ventricle: Anatomic and surgical considerations. J Thorac Cardiovasc Surg 130:250-257, 2005.
32. Journois D, Baufreton C, Mauriat P, et al: Effects of inhaled nitric oxide administration on early postoperative mortality in patients operated for correction of atrioventricular canal defects. Chest 128:3537-3544, 2005.
33. Khositseth A, Tocharoentanaphol C, Khowsathit P, Ruangdaraganon N: Chromosome 22q11 deletions in patients with conotruncal heart defects. Pediatr Cardiol 26:570-573, 2005.
34. Morales D, Braud, BE, Gunter KS, et al: Encouraging results for the Contegra conduit in the problematic right ventricle-to-pulmonary artery connection. J Thorac Cardiovasc Surg 132:665-671, 2006.
35. Chen JM, Glickstein JS, Davies RR, et al: The effect of repair technique on postoperative right-sided obstruction in patients with truncus arteriosus. J Thorac Cardiovasc Surg 129:559-568, 2005.
36. Khambadkone S, Coats L, Taylor A, et al: Percutaneous pulmonary valve implantation in humans: results in 59 consecutive patients. Circulation 112:1189-1197, 2005.
37. Brown JW, Ruzmetov M, Okada Y, et al: Truncus arteriosus repair: Outcomes, risk factors, reoperation and management. Eur J Cardiothoracic Surg 20: 221-227, 2001.
38. Fraser CD, McKenzie ED, Cooley DA. Tetralogy of Fallot: Surgical management individualized to the patient. Ann Thorac Surg 71:1556-1561, 2001.
39. Mustard W: Successful two-stage correction of transposition of the great vessels. Surgery 55:469-472, 1964.
40. Senning A: Surgical correction of transposition of the great vessels. Surgery 45:966-980, 1959.
41. Dos L, Teruel L, Ferreira IJ, et al: Late outcome of Senning and Mustard procedures for correction of transposition of the great arteries. Heart 91:652-656, 2005.
42. Hutter PA, Kreb DL, Mantel SF, et al: Twenty-five years' experience with the arterial switch operation. J Thorac Cardiovasc Surg 124:790-797, 2002.
43. Yacoub MH, Radley-Smith: Anatomy of the coronary arteries in transposition of the great arteries and methods for their transfer in anatomical correction. Thorax 33(4):418-424, 1978.
44. DiBardino DJ, Allison AE, Vaughn WK, et al: Current expectations for newborns undergoing the arterial switch operation. Ann Surg 239:588-596, 2004.
45. Langley SM, Winlaw DS, Stumper O, et al: Midterm results after restoration of the morphologically left ventricle to the systemic circulation in patients with congenitally corrected transposition of the great arteries. J Thorac Cardiovasc Surg 125:1229-1241, 2003.
46. Tweddell JS, Pelech AN, Frommelt PC, et al: Complex aortic valve repair as a durable and effective alternative to valve replacement in children with aortic valve disease. J Thorac Cardiovasc Surg 129:551-558, 2005.
47. Fraser CD: Aortic valve repair. In Yang S, Cameron D (eds): Current Therapy in Thoracic and Cardiovascular Surgery. Philadelphia, Mosby, 2004.
48. Marasini M, Zannini L, Ussia GP, et al: Discrete subaortic stenosis: Incidence, morphology and surgical impact of associated subaortic anomalies. Ann Thorac Surg 75:1763-1768, 2003.
49. Shone JD, Sellers RD, Anderson RC, et al: The developmental complex of "parachute mitral valve," supravalvular ring of left atrium, subaortic stenosis, and coarctation of aorta. Am J Cardiol 11:714-725, 1963.
50. Brown JW, Ruzmetov M, Vijay P, et al: Operative results and outcomes in children with Shone's anomaly. Ann Thorac Surg 79:1358-1365, 2005.
51. Cowley CG, Orsmond GS, Feola P, et al: Long-term, randomized comparison of balloon angioplasty and surgery for native coarctation of the aorta in childhood. Circulation 111:3453-3456, 2005.
52. Fiore AC, Fischer LK, Schwartz T, et al: Comparison of angioplasty and surgery for neonatal aortic coarctation. Ann Thorac Surg 80:1659-1664; discussion 1664-1665, 2005.
53. Elgamal MA, McKenzie ED, Fraser CD Jr: Aortic arch advancement: The optimal one-stage approach for surgical management of neonatal coarctation with arch hypoplasia. Ann Thorac Surg 73:1267-1272; discussion 1272-1273, 2002.
54. Morales DSL, Scully PT, Braud, BE, et al: Interrupted aortic arch repair: Aortic arch advancement without a patch minimizes arch re-interventions. Ann Thoracic Surg (in press) 82:1577-1584, 2006.
55. Sittiwangkul R, Azakie A, Van Arsdell GS, et al: Outcomes of tricuspid atresia in the Fontan era. Ann Thorac Surg 77:889-894, 2004.
56. Bailey LL, Nehlsen-Cannarella SL, Doroshow RW, et al: Cardiac allotransplantation in newborns as therapy for hypoplastic left heart syndrome. N Engl J Med 315:949-951, 1986.
57. Norwood WI, Lang P, Casteneda AR, Campbell DN: Experience with operations for hypoplastic left heart syndrome. J Thorac Cardiovasc Surg 82:511-519, 1981.
58. Fraser CD Jr, Mee RB: Modified Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome. Ann Thorac Surg 60(6 Suppl):546-549, 1995.
59. Ashburn DA, McCrindle BW, Tchervenkov CI, et al: Outcomes after the Norwood operation in neonates with critical aortic stenosis or aortic valve atresia. J Thorac Cardiovasc Surg 125: 1070-1082, 2003.
60. Sano S, Ishino K, Kado H, et al: Outcome of right ventricle-to-pulmonary artery shunt in first-stage palliation of hypoplastic left heart syndrome: A multi-institutional study. Ann Thorac Surg 78:1951-1957; discussion 1957-1958, 2004.

61. Bacha EA, Daves S, Hardin J, et al: Single-ventricle palliation for high-risk neonates: The emergence of an alternative hybrid stage I strategy. J Thorac Cardiovasc Surg 131:163-171, 2006.
62. Jacobs ML, Pelletier G: Late complications associated with the Fontan circulation. Cardiol Young 16(Suppl 1):80-84, 2006.
63. Ando M, Mee RB, Duncan BW, et al: Creation of a dual-coronary system for anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery utilizing the trapdoor flap method. Eur J Cardiothorac Surg 22:576-581, 2002.
64. Kamiya H, Yasuda T, Nagamine H, et al: Surgical treatment of congenital coronary artery fistulas: 27 years' experience and a review of the literature. J Card Surg 17:173-177, 2002.
65. Carpentier A, Chauvaud S, Mace L, et al: A new reconstructive operation for Ebstein's anomaly of the tricuspid valve. J Thorac Cardiovasc Surg 96:92-101, 1988.
66. Starnes VA, Pitlick PT, Bernstein D, et al: Ebstein's anomaly appearing in the neonate: A new surgical approach. J Thorac Cardiovasc Surg 101:1082-1087, 1991.
67. Knott-Craig CJ, Overholt ED, Ward KE, et al: Repair of Ebstein's anomaly in the symptomatic neonate: An evolution of technique with 7-year follow-up. Ann Thorac Surg 73:1786-1792; discussion 1792-1793, 2002.

61 CAPÍTULO

Tratamento Cirúrgico da Doença Arterial Coronariana

Victor A. Ferraris, MD, PhD e Robert M. Mentzer, Jr., MD

ANATOMIA ARTERIAL CORONARIANA

As artérias coronárias originam-se da raiz da aorta, por trás das válvulas esquerda e direita da valva aórtica. Elas fornecem o suprimento sanguíneo ao miocárdio, através dos principais vasos de condutância, e penetram o miocárdio por meio de vasos penetrantes, conhecidos como *artérias de resistência*. Estes vasos, então, ramificam-se em um plexo de capilares, que são essencialmente contíguos com todos os miócitos (a distância intercapilar em repouso é de 17 μm). O tronco da coronária esquerda (TCE) nasce do seio coronário esquerdo; possui em média 2 cm de comprimento e varia de 1 a 4 cm. Após fazer o seu trajeto entre a artéria pulmonar e a aurícula esquerda, ele se bifurca em dois ramos principais: a artéria coronária descendente anterior (DA) e a artéria coronária circunflexa (Cx). Em muitas circunstâncias o vaso trifurca-se; isto ocorre quando o vaso do ramo mediano se origina entre as artérias descendente anterior e circunflexa. Ocasionalmente, o TCE está ausente, e a DA e a Cx provêm de óstios em comum ou em separado. Com menos frequência, um único vaso coronário nasce de um orifício comum e fornece todo o fluxo sanguíneo cardíaco (Fig. 61-1).

Em geral, a DA irriga as porções anterior e lateral esquerda do ventrículo esquerdo. A DA prossegue distalmente por trás do tronco pulmonar para dentro do sulco interventricular e dá origem a inúmeros ramos perfurantes para o septo interventricular anterior. Na maioria dos casos, a DA enrola-se ao redor do ápice cardíaco e faz uma anastomose com a artéria descendente posterior (DP), um ramo da artéria coronária direita (CD). Conforme a DA acompanha o sulco interventricular, ela pode dar origem a um ou mais ramos que fazem um trajeto diagonalmente sobre a parede livre anterior do ventrículo esquerdo. O primeiro ramo diagonal e a primeira perfurante septal são, geralmente, os maiores vasos que nascem a partir da DA, e tanto as septais quanto as diagonais tornam-se menores conforme os vasos progridem distalmente.

A Cx origina-se do TCE e segue um trajeto posterior sob a aurícula esquerda e ao longo do sulco atrioventricular (AV) esquerdo. Na maioria dos casos, a Cx termina como um ramo obtuso marginal. No entanto, ela pode ser a fonte primária do fluxo sanguíneo para a DP. Um a quatro ramos marginais obtusos de tamanhos variáveis emergem da Cx e fazem um trajeto ao longo dos aspectos lateral e posterolateral do ventrículo esquerdo. Os ramos que nascem mais distalmente, não raro, são denominados *ramos posterolaterais* da artéria circunflexa. Estes ramos fazem um trajeto paralelo ao da DP, mas não fornecem nenhum ramo perfurante para irrigar o septo interventricular. Em 10% dos pacientes, a Cx supre as artérias descendente posterior e do nódulo AV, conforme ela faz o seu trajeto ao longo do sulco interventricular posterior. Este padrão de circulação é denominado circulação com dominância esquerda (Fig. 61-1).

A CD irriga a maior parte do ventrículo direito, bem como a parte posterior do ventrículo esquerdo. A CD emerge do seu óstio no seio coronário direito, passa profundamente no sulco AV direito e, então, prossegue para um trajeto sobre a superfície anterior do coração. Na extremidade superior da margem aguda do coração, a CD volta-se posteriormente na direção da *crux* e quase sempre se bifurca na DP e na artéria posterolateral direita. A CD também emite múltiplos ramos ventriculares direitos (marginais agudos) assim como ramos para o nódulo AV, embora este último também possa ser proveniente da Cx. Em aproximadamente 90% dos pacientes, a CD passa através do sulco AV para o sulco interventricular posterior e torna-se a DP. Este padrão de circulação é denominado sistema com domi-

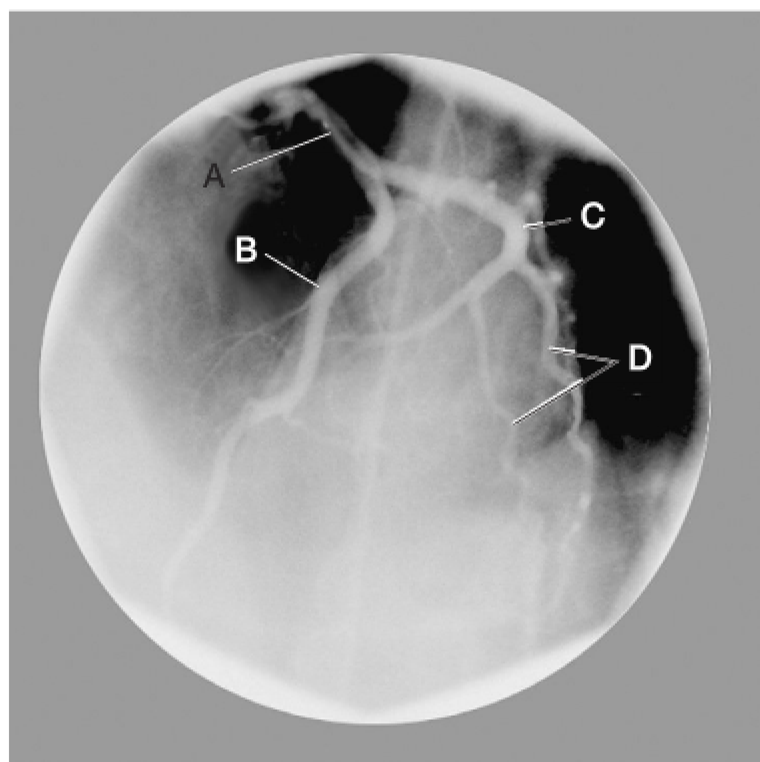


Figura 61-1 **Tronco da artéria coronária esquerda (A), artéria coronária descendente anterior (B), artéria circunflexa (C) e vasos obtusos marginais (D).** (Cortesia de David Booth, MD, Division of Cardiology, University of Kentucky, 2003.)

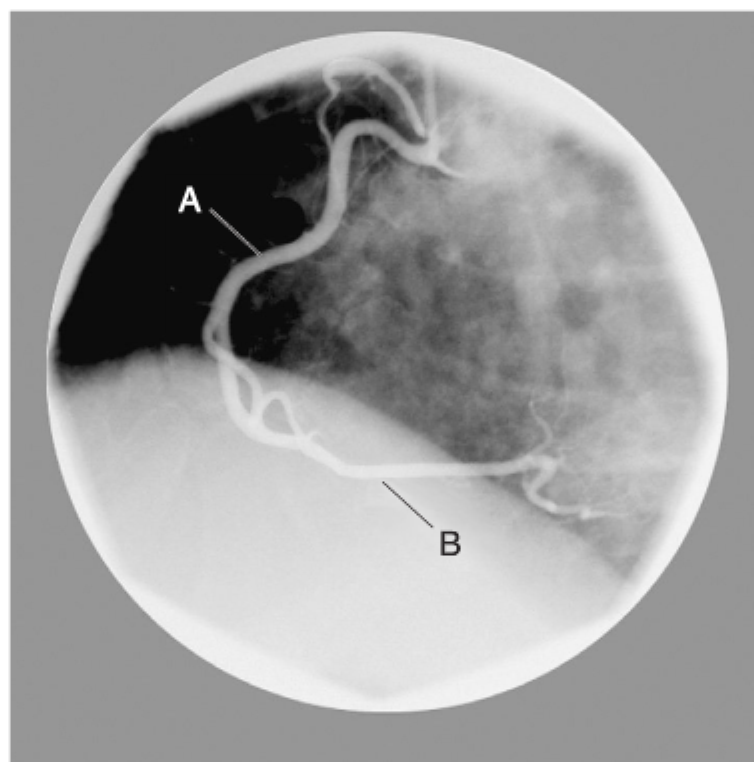


Figura 61-2 **Artéria coronária direita (A) e artéria descendente posterior (B).** (Cortesia de David Booth, MD, Division of Cardiology, University of Kentucky, 2003.)

nância direita. Ocasionalmente, a DP surge tanto a partir da CD quanto da Cx e a circulação é considerada como balanceada (Fig. 61-2). A artéria do nódulo sinoatrial provém da CD proximal, em 50% dos pacientes, e muitos outros pequenos ramos atriais provém da CD, mas raramente são significativos. Outros ramos proeminentes que nascem da CD incluem a artéria marginal aguda e os ramos ventriculares anteriores. Embora a origem da DP frequentemente seja utilizada clinicamente para definir a dominância de circulação no coração, os anatomistas a definem com base no local de origem da artéria sinoatrial. Em 90% dos pacientes, a CD bifurca-se em artérias descendente posterior e posterolateral direita. A artéria do nódulo AV provém da CD em cerca de 90% dos pacientes.

A incidência de anomalias coronarianas é de aproximadamente 1%, e estas anomalias congênitas podem ser ou não significativas. As anomalias hemodinamicamente significativas incluem as fístulas coronarianas ou a origem da artéria coronária a partir da artéria pulmonar. Ambos os casos podem resultar em perfusão coronariana anormal. A variação congênita mais comumente encontrada durante a angiografia é a origem da artéria circunflexa a partir da CD ou do seio coronário direito, o que ocorre em cerca de 0,5% dos pacientes. A origem anômala da artéria descendente anterior a partir do seio de Valsalva direito ou a partir da CD é outra anomalia comum e está associada à tetralogia de Fallot.

Uma rede venosa drena a circulação coronariana, e a circulação venosa pode ser dividida em três sistemas: o seio coronário e suas tributárias, as veias ventriculares direitas anteriores e as veias tebesianas. A doença oclusiva é incomum no sistema venoso.

O seio coronário drena, predominantemente, o ventrículo esquerdo e recebe 85% do sangue venoso coronariano. Ele se encontra posteriormente ao sulco AV posterior e esvazia no átrio direito. As veias ventriculares direitas anteriores fazem o seu trajeto através da superfície do ventrículo direito para o sulco AV direito, onde penetram diretamente no átrio direito ou formam a pequena veia cardíaca, que penetra o átrio direito diretamente ou une-se ao seio coronário logo proximalmente a seu orifício. As veias tebesianas são pequenos tributários venosos que drenam diretamente para as câmaras cardíacas e saem primariamente no átrio direito e ventrículo direito.

CIRCULAÇÃO CORONARIANA E REGULAÇÃO DO FLUXO SANGUÍNEO

Fluxo Sanguíneo Coronariano

As artérias coronárias liberam oxigênio e outros substratos metabólicos para o miocárdio e, simultaneamente, removem o dióxido de carbono e os produtos da degradação metabólica através do processo de troca transcapilar. Com relação à maioria dos demais sistemas orgânicos, o miocárdio apresenta elevada taxa de utilização energética. O fluxo sanguíneo coronário normal é, em média, de 225 mL/min ou 0,7 a 0,9 mL/g de miocárdio por minuto e libera 0,1 mL de oxigênio por grama de miocárdio por minuto. A extração de oxigênio no leito capilar coronariano é, em média, 75% em condições normais e tem a capacidade de se elevar para 100% durante o esforço.

Fatores que Influenciam na Resistência Vascular Coronariana

Em resposta ao exercício vigoroso, o coração saudável pode aumentar o fluxo sanguíneo miocárdico em 4 a 7. O aumento desse fluxo ocorre por meio de vários mecanismos que incluem a regulação metabólica, física e neuro-humoral.

Metabólicos

O metabolismo miocárdico local é o regulador primário do fluxo sanguíneo coronariano e esse fluxo está inversamente relacionado com a resistência vascular (Fig. 61-3). Há uma forte correlação entre a atividade metabólica miocárdica e a magnitude das modificações no fluxo sanguíneo coronariano (Fig. 61-4). O mecanismo pelo qual o metabolismo miocárdico aumentado promove uma elevação no fluxo sanguíneo coronariano ainda não foi bem elucidado. Formulou-se a hipótese de que a redução no suprimento de oxigênio em relação à demanda de oxigênio dispara a liberação de uma substância vasodilatadora a partir do miocárdio, que, por sua vez, inicia o relaxamento dos vasos de resistência coronarianos. Isto resulta em aumento na liberação de sangue rico em oxigênio. Um exemplo disto é o fenômeno de *hiperemia reativa*. Quando o fluxo sanguíneo é transitoriamente interrompido pela oclusão de um vaso no coração que está batendo, o fluxo sanguíneo imediatamente excede o fluxo basal normal quando a oclusão é removida. O fluxo sanguíneo retorna ao nível basal durante um período de tempo proporcional à duração da oclusão. Vários fatores metabólicos que foram implicados como mediadores da hiperemia reativa incluem CO_2, tensão de O_2 reduzida, íons hidrogênio, lactato, íons potássio e adenosina. Destes, a adenosina é um dos candidatos mais fortes.

No contexto de isquemia ou aumento na atividade metabólica, a adenosina, um potente vasodilatador e produto da degradação do trifosfato de adenosina, é produzida, acumula-se no espaço intersticial e relaxa o músculo liso vascular. Isto resulta em relaxamento vasomotor, vasodilatação coronariana e fluxo sanguíneo aumentado. Apesar de a adenosina ser um dos principais candidatos, ela pode ser apenas parte do processo, já que os antagonistas do receptor da adenosina não bloqueiam completamente a hiperemia reativa. Outro fator que pode exercer um papel importante é o óxido nítrico (ON) produzido a partir do endotélio. O óxido nítrico é também chamado de *fator de relaxamento derivado do endotélio* (EDRF). Na ausência de endotélio, uma das fontes de produção de ON, as artérias coronárias não sofrem autorregulação sugerindo um mecanismo dependente do endotélio para vasodilatação e hiperemia reativa.

Componentes Físicos de Resistência Vascular

A pressão aórtica é um fator-chave responsável pela perfusão miocárdica. A vasculatura coronária pode compensar e manter a perfusão coronária normal entre pressões sistólicas de 60 a 180 mmHg através do processo de autorregulação. Este é um processo pelo qual os barorreceptores promovem vasodilatação ou vasoconstrição local através de alterações no diâmetro coronariano, de modo que o fluxo sanguíneo coronário é mantido em um nível constante. A compressão extravascular das coronárias durante a sístole é outro fator que exerce um papel importante na regulação do fluxo sanguíneo. Durante a sístole, as pressões intracavitárias geradas dentro da parede ventricular esquerda excedem a pressão intracoronária, sendo o fluxo nutriente impedido. Isto pode resultar em reversão transitória na direção do fluxo sanguíneo para os vasos epicárdicos (Fig. 61-3).

A frequência cardíaca também afeta o fluxo sanguíneo arterial coronariano. A taquicardia aumenta a proporção do ciclo cardíaco em sístole e resulta em uma restrição ao fluxo sanguíneo. Em geral, isto é compensado pela vasodilatação coronariana, que ocorre como resultado do aumento na atividade metabólica. A bradicardia prolonga a diástole e, portanto, o fluxo coronariano e a liberação de nutrientes aumentam (Fig. 61-3).

Neurais e Neuro-humorais

A estimulação dos nervos simpáticos cardíacos, indiretamente, aumenta o fluxo sanguíneo coronariano como resultado de uma atividade metabólica aumentada secundária à uma contratilidade miocárdica aumentada e à taquicardia. Apesar de existirem receptores α e β-adrenérgicos nos vasos coronarianos, os receptores α são mais proeminentes nos vasos epicárdicos e os receptores β, mais proeminentes nos vasos intramusculares. Embora possa ocorrer tanto vasodilatação quanto vasoconstrição com a ativação dos receptores, estes efeitos exercem papel menos importante do que os fatores metabólicos (Fig. 61-3). A estimulação parassimpática tem apenas um ligeiro efeito vasodilatador sobre as artérias coronárias e não é um contribuinte significativo à regulação do fluxo sanguíneo coronariano normal.

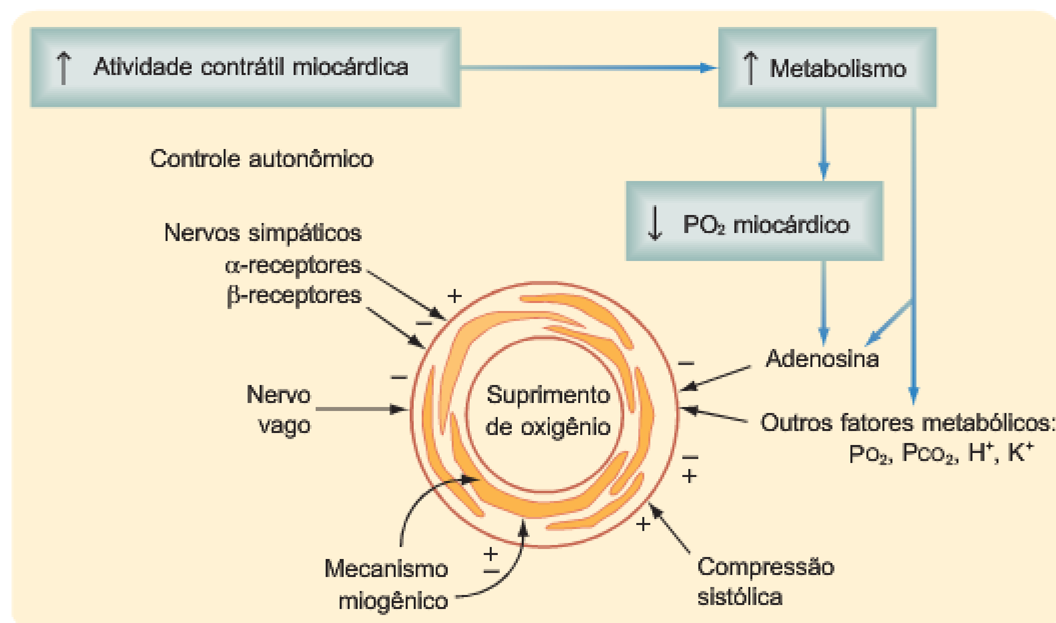


Figura 61-3 **Representação esquemática dos fatores que aumentam (+) ou diminuem (−) a resistência vascular coronariana.** (De Berne RM, Levy MN [eds]: Physiology, 4th ed. St. Louis, Mosby, 1998, p. 483.)

MECÂNICA DA FUNÇÃO DE BOMBA

No coração normal, um aumento no volume intraventricular, durante a diástole, leva a um aumento na força de contração. A associação entre o volume diastólico final e a pressão sistólica, conhecida como a *relação de Frank-Starling*, está sob a influência da estimulação hormonal e da neuronal. Por exemplo, um aumento nas catecolaminas circulantes pode resultar em contrações mais potentes (inotropismo), batimento cardíaco rápido (cronotropismo) e relaxamento mais eficiente (lusitropismo). O desempenho ventricular é também determinado, em parte, pelas alterações na pré-carga e na pós-carga. A pré-carga varia como resultado de alterações no volume intravascular causado por alterações na capacitância venosa sistêmica, na capacitância venosa pulmonar e na complacência ventricular. A *pré-carga* é um termo que descreve a pressão intraventricular imediatamente antes da contração, sendo comumente denominada *pressão de enchimento*. A *pós-carga* refere-se ao grau de pressão desenvolvido durante a sístole ventricular que é necessária para ejetar o sangue contra a pressão do vaso receptor, a aorta ou a artéria pulmonar. Quanto maior for a pós-carga, maiores as necessidades de energia e o consumo de oxigênio. A pós-carga é comumente medida dividindo-se a diferença entre a pressão aórtica média e a pressão venosa central pelo débito cardíaco. A complacência ventricular é determinada pelas modificações no volume e na pressão. O ventrículo direito é mais complacente do que o ventrículo esquerdo e, como consequência, pode servir como um reservatório de volume.

Uma compreensão quanto à mecânica das contrações ventriculares normal e anormal é facilitada pela apresentação gráfica da relação entre a pressão e o volume ventriculares durante um único ciclo cardíaco. Esta representação, chamada de *alça pressão-volume*, é mostrada para um coração normal na Figura 61-5. O enchimento diastólico começa no ponto A e continua até o ponto C. Durante a fase inicial de enchimento rápido proveniente dos átrios, ocorre uma ligeira queda na pressão ventricular, que demarca o relaxamento progressivo dos ventrículos. Uma vez cessando o relaxamento ativo dos ventrículos, o ponto B, a pressão aumenta ligeiramente como resultado do enchimento ventricular passivo. Logo antes de completar o enchimento, o ponto C, uma contração atrial acrescenta volume adicional (o chamado *kick* atrial). Durante a contração isovolumétrica, do ponto C ao ponto D, a pressão ventricular eleva-se rapidamente, sem nenhuma modificação no volume ventricular. Quando a pressão no ventrículo excede a pressão na aorta, a valva aórtica abre- se, o ponto D, e a fase rápida da ejeção começa. Entre o ponto D e o E, a pressão ventricular aumenta enquanto o volume ventricular declina. Entre os pontos E e F, tanto a pressão quanto o volume declinam, até que a ejeção seja completada e a valva aórtica se feche, ponto F. Uma vez fechada a valva aórtica, ocorre uma fase de relaxamento isovolumétrico, ponto F até A, que se caracteriza pela rápida queda na pressão sem modificação no volume ventricular. Quando a pressão ventricular cai abaixo da pressão atrial, a valva mitral se abre, ponto A, e o enchimento ventricular começa a completar o ciclo cardíaco.

As alças pressão-volume são úteis para a compreensão de diversas condições fisiológicas e fisiopatológicas. O formato da alça pressão-volume durante a sístole é determinado pela contratilidade cardíaca e pela pós-carga contra a qual o ventrículo está ejetando (representado pela linha que vai do ponto C até F na Fig. 61-5). No caso de estimulação adrenérgica, a alça pressão-volume é desviada para a esquerda (Fig. 61-5, quadrante II). Assumindo que todas as demais variáveis permaneçam constantes, os efeitos inotrópicos e lusitrópicos positivos da estimulação adrenérgica promovem uma maior fração de ejeção (FE), que está associada à menor pressão de enchimento diastólica final. Um aumento na pós-carga, conforme pode ser observado com hipertensão ou estenose da valva aórtica, está associado a um desvio da alça para cima e para a direita (Fig.

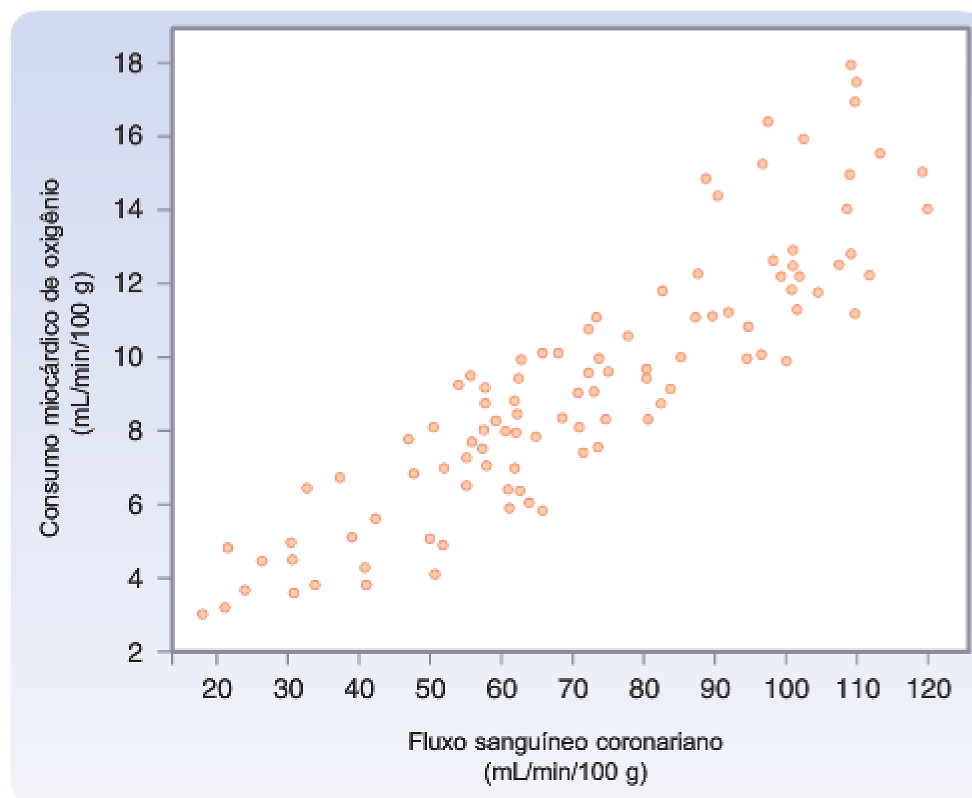


Figura 61-4 **Relações entre o consumo miocárdico de oxigênio e o fluxo sanguíneo coronariano durante uma variedade de intervenções que aumentaram ou diminuíram a taxa metabólica miocárdica.** (De Berne RM, Levy MN [eds]: Physiology, 4th ed. St.Louis, Mosby, 1998, p. 482.)

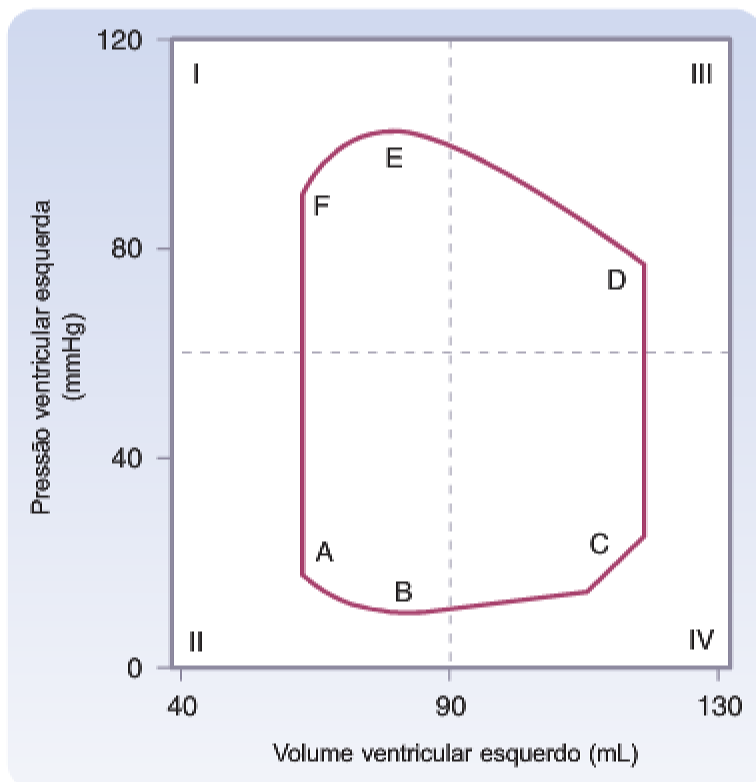


Figura 61-5 **Alça pressão-volume durante um único ciclo cardíaco. Uma variedade de condições patológicas traz um desvio na alça pressão-volume para os quadrantes, aqui identificados como os quadrantes I a IV. A a C, enchimento diastólico; C a D, contração isovolumétrica; D a F, ejeção ventricular; F a A, relaxamento isovolumétrico.** (Cortesia da Divisão de Cirurgia Cardiotorácica, University of Kentucky, 2003.)

61-5, quadrante III). Se o volume de ejeção permanecer constante, a FE diminuirá ligeiramente. No caso de uma isquemia miocárdica, há uma redução na contratilidade miocárdica e na complacência ventricular. Se o volume de ejeção for mantido, a alça pressão-volume desviar-se-á para a direita (Fig. 61-5, quadrante IV). Isto resulta em um declínio agudo na FE e em um aumento na pressão de enchimento. A fibrose miocárdica secundária à isquemia crônica e a infarto pode acarretar redução na complacência ventricular. Se a função sistólica estiver preservada, o volume de ejeção poderá ser mantido se as pressões de enchimento forem aumentadas. Neste caso, a alça pressão-volume é desviada para cima. Conforme a função ventricular começa a piorar e o ventrículo se dilata, a alça pressão-volume também se desvia para a direita e são necessárias maiores pressões de enchimento para manter-se o débito cardíaco (Fig. 61-5, quadrante IV).

DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

Patogênese

A aterosclerose da artéria coronária é uma doença progressiva que começa precocemente na vida. Os vasos epicárdicos são os mais susceptíveis, as artérias intramiocárdicas as menos. Inicialmente, a membrana elástica interna sofre ruptura, degeneração e regeneração. Isto é acompanhado por um depósito de mucopolissacarídeos e pela proliferação de células endoteliais e de fibroblastos. Posteriormente, as lesões de crescimento aparecem sob a forma de pequenos depósitos de material lipoide visíveis por debaixo da íntima. Isto, por fim, progride para a formação de placas e a obstrução do lúmen arterial. Nos estádios finais da doença, os pacientes tornam-se sintomáticos ou morrem por infarto do miocárdio decorrente de estreitamento acentuado ou por fechamento do lúmen vascular, ruptura da placa ou trombose da artéria coronária.

Papel da Inflamação

Embora tenham sido implicados vários mecanismos e muitos fatores de risco para o desenvolvimento da doença, parece que as causas primárias da doença arterial coronariana aterosclerótica (DAC) são a lesão endotelial induzida por uma resposta inflamatória da parede e pelo depósito de lipídeos. Existem evidências de que uma resposta inflamatória está envolvida em todos os estádios da doença, desde o depósito inicial até formação e ruptura da placa e trombose da artéria coronária. Precocemente, após o início de dieta aterogênica em animais, as células endoteliais começam a expressar moléculas de adesão selecionadas, como a molécula-1 de adesão celular vascular, que liga diversas classes de leucócitos, monócitos e linfócitos T. Uma vez que tenham os leucócitos aderido ao endotélio, as moléculas de quimioatração promovem a transmigração e penetram a íntima, onde participam e perpetuam a resposta inflamatória local. Os monócitos expressam receptores de remoção de resíduos para as lipoproteínas modificadas, o que lhes permite ingerir lipídeos. Estes lipídeos modificados induzem a expressão de numerosas moléculas de adesão, quimocinas, citocinas pró-inflamatórias e outros mediadores da inflamação nos macrófagos e nas paredes celulares vasculares. Os macrófagos ativados também liberam mitógenos e quimioatrativos, como o fator estimulante das colônias de macrófagos, e a proteína-1 quimioatrativa dos monócitos. Estas moléculas promovem e perpetuam a mobilização em andamento dos monócitos na placa em evolução. Os sinais tissulares, da mesma forma, estimulam as células T a elaborar citocinas inflamatórias, como o interferon-γ e o fator de necrose tumoral β, que estimulam ainda mais o processo inflamatório. Os leucócitos ativados também liberam os mediadores fibrinogênicos, que promovem a liberação pelas células locais de uma matriz extracelular densa. Além de promover o início do ateroma, a inflamação precipita a evolução das complicações trombóticas agudas. Por exemplo, os macrófagos ativados secretam enzimas proteolíticas que degradam o colágeno, o qual proporciona resistência à capa fibrosa protetora da placa. Isto, por sua vez, torna a capa fina, frágil e com tendência à ruptura.

Ruptura da Placa

Vários estudos demonstraram que 70% a 80% dos trombos coronarianos ocorrem onde a capa fibrosa de uma placa aterosclerótica fissurou-se ou rompeu-se. A extensão subsequente do trombo para dentro da placa, com a propagação do trombo corrente abaixo, acarreta evento coronariano agudo. De acordo com os paradigmas atuais, a ruptura da capa fibrosa leva à exposição de componentes trombogênicos da placa, com posterior ativação das plaquetas e das vias de coagulação que resultam na formação de trombos e em comprometimento luminar agudo[2] (Figs. 61-6 e 61-7). Embora se desconheça o mecanismo exato responsável pela ruptura da placa, as cinco características das placas vulneráveis ou de alto risco que apresentam tendência à ruptura são:

1. Núcleo lipídico grande, excêntrico, macio.
2. Capa fibrosa fina.
3. Inflamação dentro da capa e da adventícia.
4. Neovascularização da placa aumentada.
5. Evidências de remodelamento para fora ou positivo do vaso.

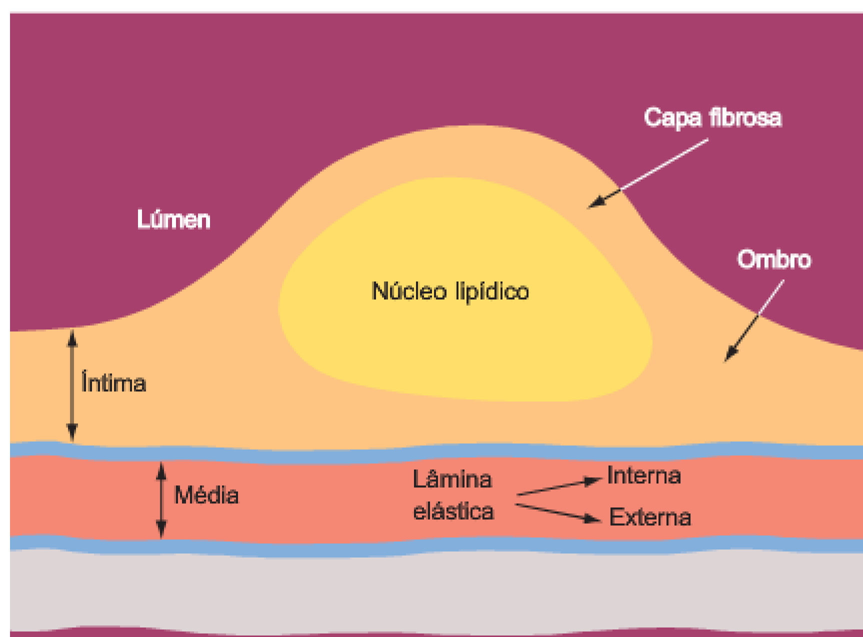
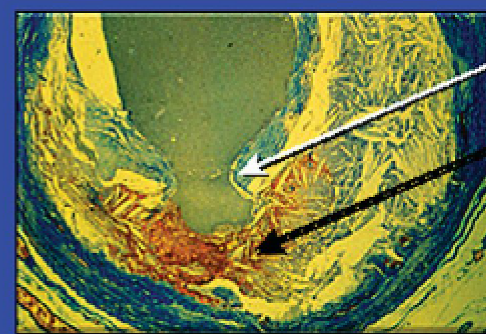


Figura 61-6 **Anatomia de uma placa aterosclerótica. Após os leucócitos terem se acumulado nesta lesão, frequentemente morrem, algumas vezes por apoptose, que pode levar a um núcleo lipídico recoberto por uma capa fibrosa.** (De Lipids Online – http://www.lipidsonline.org.)

Capas fibrosas mais finas estão sob maior risco de ruptura. Isto provavelmente se deve a um desequilíbrio entre a síntese e a degradação da matriz extracelular na capa fibrosa, que resulta em redução global no colágeno e nos componentes da matriz (Fig. 61-8). A ruptura aumentada da matriz pode ser decorrente de sua degradação como resultado de metaloproteinases expressas pelas células inflamatórias dentro da placa. A produção reduzida de matriz extracelular, provavelmente, também contribuirá. Embora a ruptura da placa possa acarretar trombose e manifestar-se como uma síndrome coronariana aguda (SCA), nem todas as rupturas são sintomáticas. A resposta trombótica à ruptura da placa, provavelmente, é regulada pela trombogenicidade dos componentes da placa. O fator tissular, secretado pelos macrófagos ativados e encontrado em elevadas concentrações dentro do núcleo lipídico da placa, é um dos mais potentes estímulos trombogênicos tanto da via intrínseca quanto da extrínseca. A ruptura de uma placa vulnerável pode ocorrer espontaneamente ou como resultado de gatilhos específicos, como uma atividade física extrema, estresse emocional intenso, exposição a drogas, exposição ao frio e infecções agudas. Existem também componentes circadianos para o início das SCAs.[1]

Trombose de um ateroma roto, a causa da maioria das síndromes coronarianas agudas, resulta de:



- Enfraquecimento da capa fibrosa
- Trombogenicidade do núcleo lipídico

Figura 61-7 **Trombose de um ateroma roto: enfraquecimento da capa fibrosa. A maioria das síndromes coronarianas é causada pela trombose de um ateroma roto, o que pode resultar do enfraquecimento da capa fibrosa e trombogenicidade aumentada do núcleo lipídico.** (Cortesia de Michael J. Davies, MD. De Lipids Online – http://www.lipidsonline.org.)

Metabolismo Lipídico

Evidências epidemiológicas sugerem que a aterosclerose da artéria coronária está intimamente ligada ao metabolismo lipídico, especificamente ao do colesterol. Muitos estudos demonstraram que a terapia com o inibidor da redutase da hidroximetilglutaril coenzima-A (estatina), tendo como objetivo reduzir os lipídeos, resultou em redução significativa da mortalidade. Em um estudo de observação de pacientes que receberam terapia com estatinas e sabidamente eram portadores de DAC, o tratamento com as estatinas esteve associado a uma melhor sobrevida em todos os grupos etários.[2] Houve redução de risco ajustada de 30% na mortalidade para aqueles com idade inferior a 65 anos, 44% para os pacientes com 65 a 79 anos e redução de 50% nos pacientes com mais de 79 anos. O maior benefício na sobrevida derivou daqueles pacientes com o mais elevado quartil de proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCR-hs), um biomarcador de inflamação e de DAC.[3] Estudos em animais e em humanos demonstraram que a terapia com estatina também modificava a composição lipídica dentro das placas pela redução na quantidade de lipoproteína-colesterol de baixa densidade (LDL) e pela estabilização da placa por vários mecanismos, inclusive redução no acúmulo de macrófagos, degradação de colágeno, redução na expressão da protease da célula muscular lisa e diminuição na expressão do fator tissular. Portanto, pode estar indicado o emprego mais agressivo da estatina após operação de revascularização miocárdica (RVM).

Obstruções Coronarianas Fixas

Mais de 90% dos pacientes com doença cardíaca isquêmica sintomática apresentam aterosclerose avançada em decorrência de obstrução fixa. As placas ateroscleróticas das artérias coronárias são concêntricas (25%) ou excêntricas (75%). As lesões

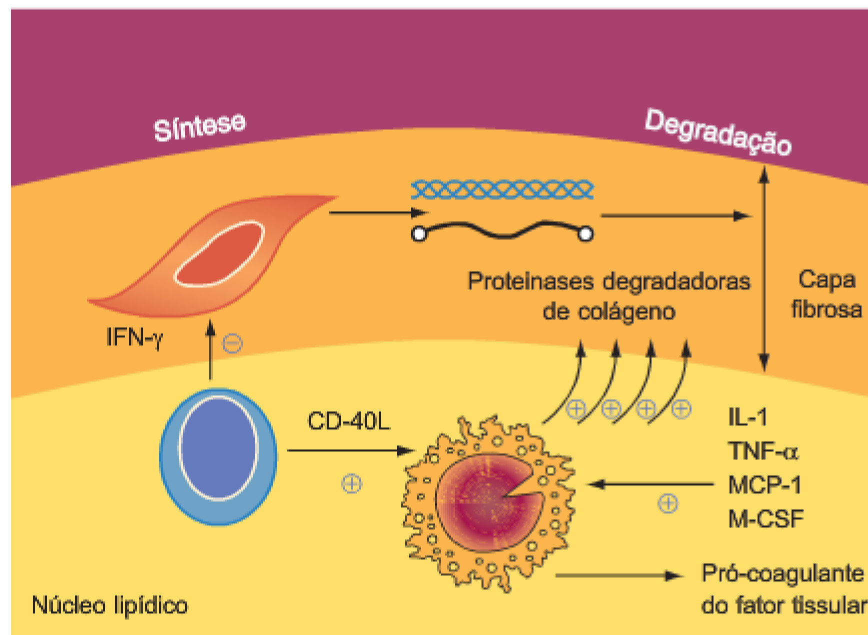


Figura 61-8 Metabolismo da matriz e integridade da capa fibrosa da placa. Esta figura apresenta a atual compreensão sobre a dinâmica da estabilidade da placa e a trombogenicidade. As células inflamatórias podem enviar mensagens moleculares para as células lisas musculares (interferon-γ) que inibem a capacidade deste tipo celular de sintetizar colágeno novo para fortalecer a capa fibrosa da placa. Além disso, as células inflamatórias podem liberar enzimas proteolíticas capazes de degradar o colágeno e outros constituintes estruturalmente importantes da capa fibrosa da placa. Portanto, quando há inflamação na íntima, o colágeno responsável pela integridade da capa fibrosa da placa está sob um duplo ataque, sujeito tanto a uma redução na síntese quanto a um aumento na degradação. Isto arma o palco para a ruptura da placa. As células inflamatórias também são responsáveis pela sinalização e pela produção de quantidades crescentes de fator tissular, um potente pró-coagulante considerado responsável pela trombose das placas rotas. IL-1, interleucina-1; MCP-1, proteína-1 quimiotática de monócito; M-CSF, fator estimulador de colônias de macrófagos. (De Libby P: Molecular bases of the acute coronary syndromes. Circulation 91:2844-2850, 1995. Fonte: Lipids Online – www.lipidsonline.org.)

excêntricas comprometem apenas uma porção do lúmen e, mediante remodelamento vascular, o lúmen arterial pode permanecer patente até o final do processo patológico. O impacto de uma estenose coronariana sobre o fluxo sanguíneo coronário pode ser apreciado no contexto da lei de Poiseuille. O volume de líquido homogêneo passando por unidade de tempo através de um tubo é diretamente proporcional ao seu comprimento e à sua viscosidade. Do ponto de vista clínico, as reduções no diâmetro luminar até 60% apresentam um impacto mínimo sobre o fluxo. No entanto, uma vez que a área de corte transversal do vaso tenha diminuído em 75% ou mais, o fluxo sanguíneo coronário é significativamente comprometido. Clinicamente, isto não raro coincide com o início da angina de esforço. Com redução de 90% ou mais no diâmetro luminar, a resistência é 256 vezes maior do que na estenose de 60% e o fluxo coronariano pode ser inadequado em repouso.

ISQUEMIA E LESÃO DA CÉLULA MIOCÁRDICA

A isquemia miocárdica pode acarretar lesão reversível e/ou irreversível. A isquemia de 15 a 20 minutos de duração está associada à disfunção miocárdica pós-isquêmica que dura horas a dias, apesar do restabelecimento do fluxo coronariano normal. Esta lesão reversível é denominada *atordoamento miocárdico*. Os mecanismos subjacentes ao atordoamento são complexos, mas, em geral, parecem estar relacionados com a sobrecarga intracelular de cálcio e com o estresse oxidativo induzido pelas espécies reativas de oxigênio (ERO) liberadas no momento da reperfusão. Embora o cálcio intracelular possa retornar aos níveis normais precocemente durante a reperfusão, aumentos transitórios podem ativar uma diversidade de proteases, inclusive a proteína cinase C, cujas ativação e ação posterior sobre as proteínas contráteis pode acarretar lesão miofibrilar. A incidência de atordoamento miocárdico em pacientes no pós-operatório de RVM varia de 20% a 80%, dependendo de sua definição e/ou manifestação clínica. Por exemplo, até 75% dos pacientes após a operação de RVM podem receber alguma forma de suporte inotrópico no período pós-operatório imediato para manter um índice cardíaco satisfatório, saturação venosa mista, pressão arterial e/ou débito urinário. Na maioria dos pacientes isto não está associado a prognósticos adversos específicos. No paciente com disfunção miocárdica pré-operatória grave e reserva cardíaca limitada, no entanto, o atordoamento miocárdico pode resultar em redução mais profunda no débito cardíaco. Estes pacientes podem precisar de suporte inotrópico mais intenso e inserção de um balão intra-aórtico (BIA). Nestes pacientes a taxa de mortalidade secundária ao atordoamento pode chegar de 10% a 15%.

A disfunção contrátil reversível que se assemelha a uma redução do fluxo sanguíneo coronariano em repouso é denominado *miocárdio hibernante*. Ele caracteriza-se por uma redução equilibrada na contratilidade miocárdica e no consumo de oxigênio e é encontrado em pacientes com DAC grave que se apresentam com angina estável ou instável (AI), infarto do miocárdio ou insuficiência cardíaca congestiva. Por definição, isto é reversível após o restabelecimento do fluxo sanguíneo coronariano normal. As biopsias de tecido humano obtidas a partir do miocárdio hibernante mostraram perda de miofibrilas, acúmulo de glicogênio e fibrose intersticial. Se a disfunção contrátil no miocárdio hibernante é decorrente de redução no fluxo sanguíneo coronariano, ou na reserva coronariana, ainda não ficou esclarecido. Também é controverso se a disfunção contrátil crônica é causada pelos episódios repetitivos de atordoamento

miocárdico ou se é um mecanismo adaptativo à isquemia miocárdica crônica. Características que diferenciam estes dois fenômenos são resumidas na Tabela 61-1.

O infarto do miocárdio representa morte e necrose celular. É uma lesão irreversível que está associada à isquemia que dura mais de 20 minutos. Já que pode haver gradiente de isquemia dentro do miocárdio, nem todas as células estão igualmente sob risco de lesão. As células ao redor da periferia de uma zona isquêmica e adjacentes a um sangue rico em oxigênio na câmara ventricular podem permanecer viáveis. Na ausência de um fluxo sanguíneo colateral adequado, uma isquemia sustentada, frequentemente, resulta em infarto transmural em 6 a 12 horas. A morte celular leva a um processo inflamatório que envolve a migração de leucócitos polimorfonucleares para dentro da área isquêmica e a remoção do tecido necrótico pelos macrófagos durante dias. Isto é seguido por resposta fibroblástica e neovascularização. Como os miócitos são incapazes de regeneração, o tecido infartado, por fim, é substituído por um tecido fibroso não contrátil.

Outra causa de perda celular do cardiomiócito associada à isquemia é a apoptose, ou a morte celular programada. Este processo é um fenômeno não inflamatório que ocorre como resultado de reperfusão e pode estar associado às disfunções precoce e tardia do músculo cardíaco. Alguns dos mecanismos propostos subjacentes à apoptose são os mesmos propostos para o atordoamento miocárdico, a hibernação e o infarto, isto é, a geração de ERO intracelular e/ou sobrecarga de cálcio intracelular. A apoptose foi observada em humanos com miocárdio hibernante, infarto agudo do miocárdio (IAM) e insuficiência cardíaca crônica. As características da morte apoptótica são morfológica e biologicamente diferentes da morte celular secundária à necrose celular. Com a necrose, a morte celular está associada ao edema e à ruptura das membranas do sarcolema, da mitocôndria e do núcleo, e o agrupamento de cromatina nuclear, e as células mortas são removidas através de um processo inflamatório. Em contrapartida, a célula apoptótica encolhe, o núcleo condensa e degrada em nucleossomas e fragmentos de DNA, e as células são fagocitadas. Existem algumas evidências de que nem todas as células apoptóticas estão comprometidas com morte celular nos estádios iniciais do processo. A apoptose representa um aspecto de um *continuum* da isquemia. A sua contribuição para a disfunção miocárdica após a isquemia pode ser mais relevante para o processo de remodelamento ventricular pós-isquêmico.

Finalmente, há evidências pré-clínicas e circunstanciais em humanos de que existe um fenômeno isquêmico adaptativo no coração humano. Este fenômeno, conhecido como *pré-condicionamento isquêmico* (PCI), está associado a uma redução no tamanho do infarto, com a apoptose e com as arritmias associadas à reperfusão. O PCI ocorre quando o coração é exposto a breves períodos de isquemia subletal, antes de um período de isquemia prolongada. O(s) mecanismo(s) subjacente(s) é(são) obscuro(s), porém mais provavelmente envolve(m) a ativação de receptores na superfície celular e as vias de sinalização de transdução intracelular. Se o fenômeno puder ser simulado farmacologicamente, isto poderá levar ao desenvolvimento de agentes farmacológicos eficazes no aumento da tolerância do coração à isquemia.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO DA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

Quadro Clínico

Uma das manifestações mais típicas da DAC é a angina do peito, um desconforto ou sensação de peso, aperto, compressão ou constricção no tórax. Este desconforto usualmente é retroesternal ou precordial esquerdo e pode irradiar-se a partir do tórax. É também caracterizado como desconforto na mandíbula, ombro ou no braço. Os pacientes, não raro, experimentam uma sensação desagradável similar à de uma indigestão e/ou falta de ar. Muitas vezes ela está presente enquanto o paciente se exercita, alimenta-se ou está sob grande estresse emocional e quase sempre se reduz com repouso. Os pacientes com AI, caracteristicamente, apresentam dor em repouso ou

Tabela 61-1 Características da Disfunção Miocárdica Pós-isquêmica Reversível

ATORDOAMENTO	HIBERNAÇÃO
Miocárdio disfuncional com fluxo sanguíneo normal, ou quase normal	Miocárdio disfuncional com fluxo sanguíneo reduzido
Anormalidade contrátil reversível com o passar do tempo	Anormalidade contrátil reversível com a reperfusão
Ausência de danos irreversíveis	Ausência de danos irreversíveis
Cintilografia de perfusão (cintilografia com PET) normal ou aumentada	Cintilografia de perfusão (cintilografia com PET) aumentada
Função contrátil diminuída	Função contrátil diminuída
Nenhuma piora metabólica durante a estimulação inotrópica	Recrutamento da reserva inotrópica à custa de uma recuperação metabólica
Ruptura da estrutura miofibrilar no modelo canino	Ruptura da estrutura miofibrilar no modelo canino
O coração não se adapta à subperfusão crônica	O coração adapta-se à subperfusão crônica
Não é obtido um estado estável entre a perfusão e a contração	Pode ser atingido estado estável entre a perfusão e a contração
Um não pareamento perfusão-contração dura horas a dias, até meses	Pareamento contração-perfusão pode ser mantido por períodos prolongados
Ausência de evidências para o processo de desdiferenciação em miócitos	Evidências de um processo de desdiferenciação nos miócitos

PET, tomografia por emissão de pósitrons.

com mínimos esforços, que dura mais do que 20 minutos. Ela frequentemente é de natureza intensa, início recente (no último mês) e ocorre em um padrão crescente. No entanto, a angina nem sempre está presente com a isquemia miocárdica. Até 15% dos pacientes com DAC significativa não se apresentam com angina. Esta isquemia silenciosa ocorre mais frequentemente em pacientes com diabetes melito e é detectada durante as monitorizações eletrocardiográfica (ECG) e/ou ecocardiográfica durante um teste de estresse. Em pacientes sob risco da doença, a *angina pectoris* é graduada de acordo com diversos sistemas de classificação, como a Classificação Funcional do New York Heart Association e o Sistema de Classificação da Canadian Cardiovascular Society (CCS). Esta última é mais específica para os pacientes com angina *pectoris*. Utilizando-se o esquema da CCS, os pacientes classe I são assintomáticos, os classe II experimentam ligeira limitação das atividades habituais, os classe III experimentam acentuada limitação da atividade com atividades físicas habituais e os classe IV são incapazes de submeterem-se a qualquer atividade sem desconforto. As classificações permitem a avaliação das condições do paciente acompanhado durante um período de tempo e das intervenções terapêuticas.

Em contraste com a *angina do peito*, o infarto do miocárdio muitas vezes se apresenta como dor torácica em esmagamento que pode estar associada a náusea, diaforese, ansiedade e dispneia. Os sintomas também incluem tonteiras, fadiga e vômitos. A dor ou as parestesias associadas usualmente se irradiam para o pescoço e/ou mandíbula e ao longo do braço. A frequência cardíaca e a pressão arterial, inicialmente, podem ser normais, porém ambas se elevam em resposta à duração e à gravidade da dor. Em até 40% dos pacientes, a primeira manifestação de doença arterial coronariana é a morte súbita, provavelmente resultante de disrritmia ventricular maligna causada por IAM. Mais da metade dos óbitos por IAM ocorre no tratamento antes da hospitalização. No hospital, as fatalidades respondem por 10% de todas as mortes por IAM e cerca de mais 10% das mortes ocorrem no primeiro ano após o infarto.[4,5]

Exame Físico

É possível ao paciente ser portador de uma DAC extensa e o exame físico ser pouco notável. Os achados pertinentes no exame físico mais frequentemente estão, em geral, associados às manifestações da aterosclerose. O estado mental do paciente pode variar de normal a ansioso, até a confusão mental. O exame do fundo de olho pode revelar um sinal em fio-de-cobre, hematoma retiniano ou trombose secundária a uma doença vascular oclusiva e hipertensão. A presença de sopros e frêmitos no pescoço pode refletir uma doença carótida subjacente significativa. Pulsações anormais das veias do pescoço podem ser observadas em pacientes com bloqueios atrioventriculares do segundo e terceiro graus. O pulso pode ser fraco ou filiforme e sugere batimentos ectópicos ou extrassístoles. Não raro, um impulso ectópico precordial pode ser palpado ao longo da borda esternal esquerda inferior, demarcando um aumento do ventrículo esquerdo decorrente de exacerbação na complacência do ventrículo esquerdo e abaulamento. Pode ser notada uma terceira bulha cardíaca com as pressões de enchimento ventricular elevadas. Uma quarta bulha cardíaca é comumente audível em pacientes com DAC aguda e crônica, e sopros cardíacos podem refletir músculos papilares isquêmicos e insuficiência da valva mitral, estenose/insuficiência aórtica e ruptura do septo interventricular. Em pacientes com doença isquêmica mais avançada, a ausculta do tórax pode revelar estertores, e o exame do abdome, hepatomegalia, dor no quadrante superior direito abdominal, ascite e edemas periférico e pré-sacral acentuados.

Estudos Laboratoriais

Os pacientes com suspeita de DAC devem submeter-se a um teste sanguíneo apropriado, como um perfil lipídico (colesterol, triglicerídeos, LDL, lipoproteína de alta densidade [HDL]) e talvez um nível de PCR-hs. O nível de colesterol sérico elevado está associado a risco elevado de doença cardíaca coronariana. Um aumento em 10% no colesterol sérico está associado à elevação de 20% a 30% na doença cardíaca. Foram demonstrados benefícios nítidos para os regimes dietéticos e medicamentosos que reduzem o colesterol sérico e que as estatinas reduzem as doenças cardíacas coronarianas fatais e não fatais e lentificam a progressão da placa em um enxerto de derivação.

Existem também vários marcadores da inflamação úteis para predizer o desenvolvimento da doença cardíaca coronariana. Estes incluem o PCR-hs, a molécula de adesão ICAM-1 e as citocinas como a interleucina (IL)-6 e o fator de necrose tumoral. O PCR-hs acrescenta valor preditivo do colesterol total e do colesterol HDL na determinação do risco de um futuro infarto do miocárdio. Ainda precisa ser determinado se estes marcadores podem ser empregados para melhor identificar os pacientes sob risco e alvo de intervenções terapêuticas.

Estudos Diagnósticos

Há inúmeros métodos e tecnologias disponíveis para detectar a presença de estenose das artérias coronárias hemodinamicamente significativa e avaliar a função cardíaca e a viabilidade miocárdica. A informação, por fim, determina se um paciente deve ser tratado clinicamente, com uma angioplastia coronariana transluminar percutânea (ACTP), por uma intervenção coronariana percutânea (PCI, em inglês para *percutaneous coronary intervention*) ou com uma operação de revascularização miocárdica (Fig. 61-9). Muitos destes estudos poderão ser realizados mesmo se o paciente for incapaz de se exercitar. Os pontos fortes e os fracos de cada método são mostrados no Quadro 61-1.

Radiografia de Tórax

A radiografia de tórax é útil para identificar causas de desconforto ou dor torácica além daquelas que se devem à DAC. Com uma DAC avançada, pode haver evidências de cardiomegalia, edema pulmonar, ou derrames pleurais, indicativos de insuficiência cardíaca. Evidências de calcificações nas artérias coronárias, nas valvas aórtica ou mitral ou da aorta também são consistentes com evidências presuntivas de aterosclerose generalizada.

Eletrocardiograma

Deve ser obtido um eletrocardiograma de 12 derivações em pacientes com suspeita de DAC e naqueles com episódios de desconforto torácico ou *angina do peito*. O ECG é avaliado quanto a evidências de hipertrofia ventricular esquerda, depressão ou elevação do segmento ST, extrassistolia ou ondas Q. Além disso, as arritmias (fibrilação atrial ou taquicardia ventricular) e os defeitos de condução (bloqueio do fascículo anterior esquerdo, bloqueio do ramo direito, bloqueio do ramo esquerdo) são sugestivos de DAC e de infarto do miocárdio. Uma elevação persistente do segmento ST ou uma onda Q em evolução é consistente com uma lesão miocárdica e isquemia em evolução. Cinquenta por cento dos pacientes apresentam ECGs normais, apesar da existência de DAC significativa, e 50% dos ECGs obtidos durante a dor torácica são normais em repouso. Um teste ergométrico com ECG é útil para determinar a extensão da DAC e o seu prognóstico. Os protocolos de exercício, normalmente empregando uma esteira ou uma bicicleta, aumentam a demanda miocárdica de oxigênio para

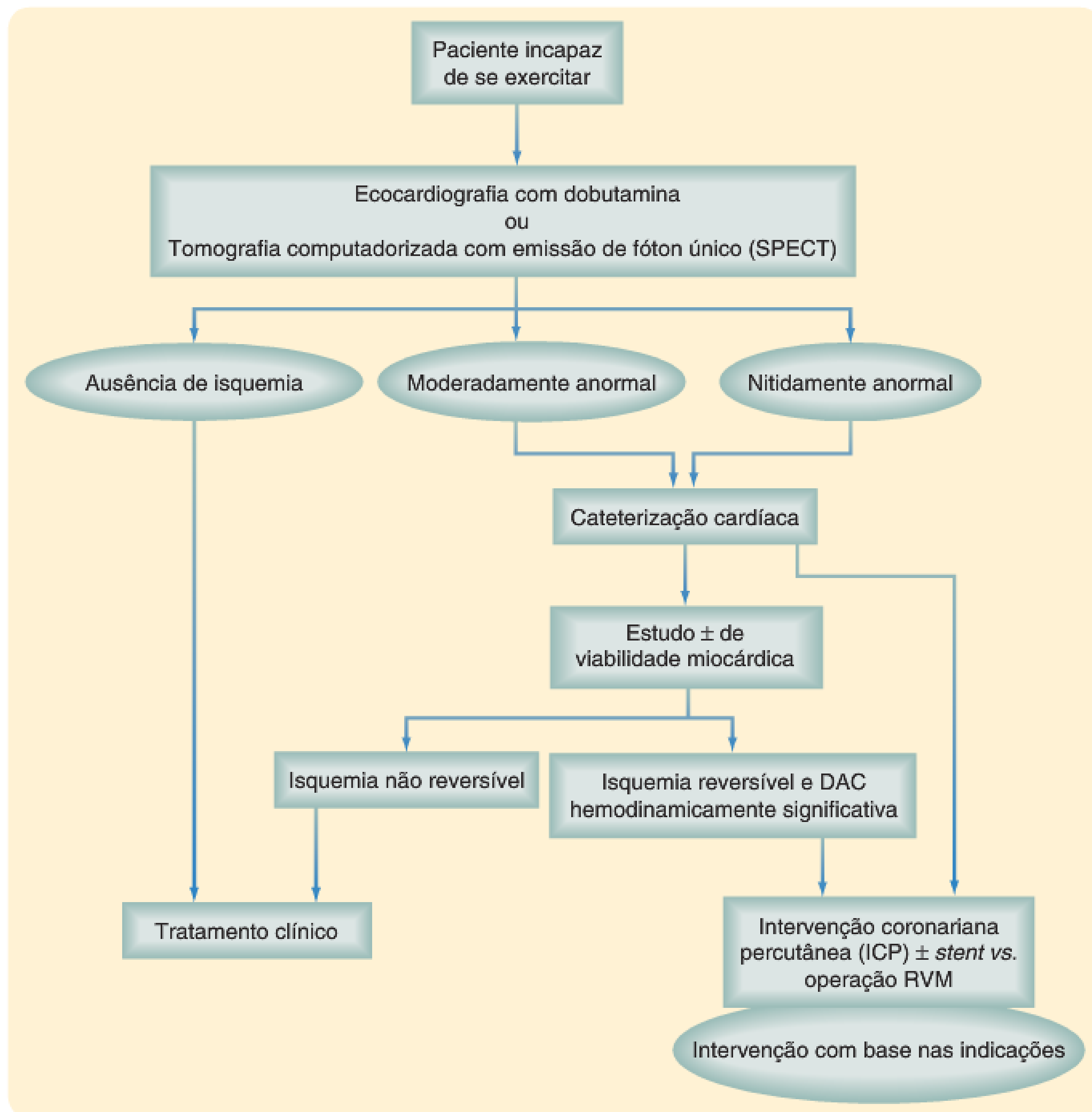


Figura 61-9 **Estratégia para avaliação dos pacientes com suspeita de doença arterial coronariana (DAC) e incapazes de se exercitar. RVM, revascularização miocárdica.** (Cortesia da Divisão de Cirurgia Cardiotorácica, University of Kentucky, 2003.)

desencadear um limiar isquêmico. Um ECG positivo durante o exercício pode mostrar um achatamento progressivo do segmento ST ou uma depressão do segmento ST conforme o exercício progride. Durante a fase de recuperação, pode persistir a depressão do ST, com segmentos com depressão para baixo e inversão da onda T. Achados adicionais associados a um prognóstico adverso e presença de doença oclusiva multiarterial incluem a duração do exercício limitado ao sintoma de menos de 6 equivalentes metabólicos, a incapacidade de elevar-se a pressão arterial sistólica a mais de 120 mmHg ou o aparecimento de arritmias ventriculares. Para a detecção da DAC, a sensibilidade e a especificidade de um ECG de esforço chega a 70% e 80%, respectivamente. A precisão da verificação por ECG de esforço depende de o paciente atingir 80% a 90% da resposta máxima ao exercício esperada para a sua idade (Quadro 61-1).

Ecocardiografia

A ecocardiografia de superfície e a transesofágica (ETE) usam ondas acústicas refletidas para realizar um imageamento. Indicações comuns para um ecocardiograma em repouso incluem os sopros cardíacos e diagnósticos sugestivos de estenose ou insuficiência aórtica, cardiomiopatia hipertrófica, estenose ou regurgitação valvar mitral e insuficiência cardíaca congestiva. A ecocardiografia de repouso também pode revelar anormalidades da motilidade parietal segmentar, dilatação ventricular e afilamento da parede. A sensibilidade e a especificidade da ecocardiografia podem ser intensificadas com administração de dobutamina intravenosa em doses incrementais, sendo úteis na diferenciação entre miocárdio atordoado, hibernante ou infartado. Uma resposta inotrópica reduzida e evidências de novas anormalidades da motilidade parietal também são indicativas de isquemia miocárdica (Quadro 61-1).

Quadro 61-1 Pontos Fortes e Limitações das Técnicas Diagnósticas

Detectando a Doença Arterial Coronariana e Avaliando o Prognóstico

Teste Ergométrico

Pontos fortes: baixo custo; duração curta; avaliação do estado funcional; alta sensibilidade na doença triarterial ou na lesão do tronco da coronária esquerda; prognóstico (p. ex., isquemia a baixas cargas de trabalho)

Limitações: sensibilidade subótima; baixa taxa de detecção na doença uniarterial; não diagnóstico com ECG basal anormal; baixa especificidade nas mulheres pré-menopausa; precisa obter ≥ 85% da frequência cardíaca máxima para acurácia

Cintilografia de Perfusão com Exercício/Estresse Farmacológico

Pontos fortes: avaliação simultânea da perfusão e da função (SPECT sincronizada pelo ECG); maior sensibilidade e especificidade do que o teste ergométrico; elevada especificidade com o Tc^{99m}; pode ser realizada na maior parte dos pacientes; valor prognóstico adicional; acurácia comparável com o estresse farmacológico; viabilidade e isquemia simultaneamente avaliadas; análise quantitativa das imagens

Limitações: especificidade subótima com Tl^{201}; tempo de procedimento longo com Tc^{99m}; maior custo do que o teste ergométrico; exposição à radiação; imagens de má qualidade em obesos

Ecocardiografia de Exercício/Estresse Farmacológico

Pontos fortes: maiores sensibilidade e especificidade do que o teste ergométrico; valor prognóstico adicional; valor comparável ao estresse com a dobutamina; tempo de exame curto; identificação das anormalidades cardíacas estruturais; avaliação simultânea da perfusão com os agentes de contraste; custo relativamente menor; nenhuma radiação

Limitações: sensibilidade diminuída para a detecção da doença uniarterial ou da estenose leve com a imagem pós-exercício; incapacidade de realizar imagens de todo o ventrículo esquerdo em alguns pacientes; altamente dependente do operador; nenhuma análise quantitativa das imagens; alguns pacientes com péssima janela acústica (p. ex., doença pulmonar obstrutiva crônica); isquemia da zona de infarto menos bem detectada

Avaliação da Viabilidade Miocárdica

Cintilografia com SPECT

Pontos fortes: alta sensibilidade para predizer a melhora funcional após a revascularização; critérios quantitativos objetivos (p. ex., > 60% de captação no segmento); FEVE quantificada na cintilografia com Tc^{99m}-sestamibi ou Tc^{99m}-tetrofosmin; preditiva de prognósticos clínicos

Limitações: comparada a PET, resolução e sensibilidade diminuídas; menos quantitativa do que a PET; áreas de atenuação (p. ex., parede inferior com as cintilografias com Tc^{99m}-sestamibi) interpretadas erroneamente como não viáveis; não pode diferenciar a viabilidade endocárdica da epicárdica; nenhuma medida absoluta do fluxo sanguíneo; menor especificidade do que a ecocardiografia com dobutamina para predizer a melhora funcional após a revascularização

Cintilografia com PET

Pontos fortes: avaliação simultânea da perfusão e do metabolismo; maior sensibilidade do que qualquer outra técnica; boa especificidade; nenhum problema de atenuação; o fluxo sanguíneo absoluto pode ser medido; preditiva dos resultados

Limitações: menor especificidade do que a ecocardiografia com dobutamina ou a RM; não consegue separar a viabilidade endocárdica da epicárdica; alto custo e tecnologia extremamente sofisticada; disponibilidade limitada

Ecocardiografia com Dobutamina

Pontos fortes: maior especificidade do que as técnicas nucleares; a viabilidade é avaliada em baixas doses e a isquemia em doses maiores; avaliação da regurgitação mitral na ecocardiografia basal; preditiva de resultados; amplamente disponível; menor custo do que a RM com dobutamina

Limitações: péssimas janelas em 30% dos pacientes; menor sensibilidade do que as técnicas nucleares; miocárdio com baixo fluxo pode não se mostrar aumentado durante a estimulação; confia na avaliação visual do espessamento parietal

Ecocardiografia Contrastada

Pontos fortes: integridade miocirculatória avaliada assim como o espessamento sistólico; melhor estimativa da extensão da viabilidade do que apenas a avaliação funcional; delineação precisa da área de necrose; resolução da perfusão endocárdica *vs.* epicárdica; viabilidade avaliada na presença de oclusão coronariana total

Limitações: janelas difíceis em 30% dos pacientes; problemas de atenuação; escassos dados clínicos disponíveis

RM com Dobutamina

- *Pontos fortes:* avalia a reserva inotrópica no endocárdio com um marcador; medida da espessura parietal mais precisa do que com a ETE; melhor qualidade de imagem do que a ecocardiografia para a reserva contrátil; avaliação simultânea da perfusão utilizando-se um realce com contraste; boa sensibilidade e especificidade para a viabilidade
- *Limitações:* maior custo do que o da ecocardiografia; disponibilidade limitada; menor sensibilidade do que as técnicas nucleares, porém pode ser mais específica; a informação das imagens não está disponível em tempo real; os pacientes com marca-passos ou cardioversores-desfibriladores implantáveis não podem realizar o exame

ECG, eletrocardiograma; FEVE, fração de ejeção ventricular esquerda; RM, imagem de ressonância magnética; PET, tomografia por emissão de pósitrons; SPECT, tomografia computadorizada por emissão de um único fóton; ET, ecocardiografia transesofágica.

Adaptado de Braunwald E, Zipes DP, Libby P (eds): Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001, pp 435, 437.

Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único

As imagens tomográficas computadorizadas por emissão de fóton único (SPECT) utilizando-se o Tl^{201} ou o Tc^{99m}-sestamibi após exercício ou estresse farmacológico apresentam uma sensibilidade para a detecção de DAC de 85% a 96% e, quando sincronizadas com o ECG, apresentam especificidade de 90%. Comparado ao teste ergométrico com ECG, ambas as técnicas

são mais acuradas. São particularmente úteis em pacientes com hipertrofia ventricular esquerda e/ou anormalidades da condução e para os pacientes incapazes de obterem 85% das suas respostas ao exercício máximas preditas. Em conjunto com a sincronização pelo ECG, o imageamento com SPECT-Tl^{201} também fornece dados úteis sobre o espessamento parietal regional, FE ventricular esquerda global e perfusão miocárdica. Para os pacientes que não conseguem se exercitar, a administração de vasodilatadores (adenosina, dipiridamol) ou inotrópicos (dobutamina) permite aquisição de dados semelhantes com sensibilidade e especificidade comparáveis (Quadro 61-1).

Tomografia por Emissão de Pósitrons

A cintilografia tomográfica por emissão de pósitrons (PET) é uma técnica útil para a avaliação da viabilidade e metabolismo miocárdicos e para a avaliação do fluxo sanguíneo miocárdico. Já que a extração miocárdica de glicose está elevada nos miócitos isquêmicos, o radiotraçador análogo da glicose F^{18}-2-fluoro-2-desoxiglicose (FDG) pode ser utilizado para imagear o coração; relata-se que a PET é superior à SPECT com tálio, a perfusão com Tc^{99m}, e a ecocardiografia de estresse com dobutamina na avaliação da viabilidade miocárdica. O valor preditivo positivo (VPP) e o valor preditivo negativo (VPN) chegam a 95%. A perfusão dos traçadores não-metabólicos pelo miocárdio pode identificar dois padrões básicos: perfusão normal/uniforme e miocárdio subperfundido. A combinação da perfusão anormal com um estudo PET positivo indica miocárdio viável em área de estenose arterial coronariana. Além disso, a PET FDG é um preditor extremamente preciso de melhora na motilidade parietal regional e na FE ventricular esquerda global, após a revascularização miocárdica. Para os pacientes com perfusão anormal e captação maior do que 75% de PET normal, o VPP de recuperação do ventrículo esquerdo é de 65% a 90%. A captação menor do que 75%, geralmente, indica uma recuperação improvável da função ventricular esquerda (VPN, 75% a 95%) após a revascularização. As limitações à PET incluem o custo, a disponibilidade de PET cardíaco e a inabilidade de se interpretar o estudo em pacientes diabéticos que apresentem resistência significativa à insulina (Quadro 61-1).

Imagem de Ressonância Magnética com Gadolíneo

Em virtude da exposição à radiação da cintilografia com SPECT e a disponibilidade limitada do imageamento com PET cardíaco, a perfusão do miocárdio de primeira passagem realizada com imagens de ressonância magnética (IRM) é uma boa alternativa para a avaliação da viabilidade miocárdica. Um estudo prospectivo de 31 pacientes com DAC confirmada e função ventricular esquerda diminuída (FE $< 0{,}35$) mostrou que a RM apresenta sensibilidade de 86% e especificidade de 94%, respectivamente, quando a PET era usada como padrão para a identificação de segmentos do miocárdio com defeitos de fluxo/metabolismo pareados.[6] A avaliação quantitativa da massa de infarto também se correlaciona bem com a PET. Em outro estudo, 48 pacientes com DAC foram avaliados prospectivamente com RM em sequência híbrida de pulsos ecoplanar em múltiplos cortes, realçada por gadolíneo *versus* PET, e comparados com 18 pacientes normais.[7] A análise característica receptor-operador da DAC (conforme definida pela PET) apresentou a sensibilidade e especificidade de 91% e 94%, respectivamente. Comparada com a angiografia coronariana quantitativa, a RM detectou lesões maiores que 50%, com especificidade e sensibilidade de 87% e 85%, respectivamente. Estes achados sugerem que a RM cardíaca é um excelente método diagnóstico alternativo que pode ser usado para determinar a presença e a extensão da DAC e da viabilidade miocárdica (Quadro 61-1).

Tomografia Computadorizada Espiralar com Multidetector Sincronizada por ECG/Tomografia Computadorizada com Feixes Eletrônicos

A tomografia computadorizada (TC) espiralar com múltiplos detectores sincronizada pelo ECG é um instrumento em potencial para imageamento cardíaco funcional e isquêmico. Ela pode identificar o afilamento parietal regional miocárdico e a presença de trombos murais. A TC por feixe de elétrons realçada pelo uso de contraste (TCFE) é empregada para detectar lesões hemodinamicamente significativas, embora 30% a 40% dos pacientes não consigam ser imageados em razão de um artefato de movimento cardíaco inaceitável. Há variação na eficácia para as artérias coronárias específicas, com sensibilidade e especificidade globais de 90% e 80%, respectivamente. Relatou-se que a quantificação pela TCFE do cálcio na artéria coronária prediz achados SPECT anormais e correlaciona-se com uma isquemia miocárdica assintomática existente em pacientes clínicos de alto risco. Isto sugere que a TCFE pode ser um bom teste de rastreamento para DAC em pacientes com risco intermediário.

A tomografia computadorizada com multidetector permite o imageamento das artérias coronárias e especialmente dos enxertos de desvio dessas artérias.[8] Os estudos indicam que a sensibilidade e a especificidade da TC com multidetector chegam a ou excedem aquelas de outros métodos não invasivos de imageamento da anatomia das artérias coronárias.[8] Esse método de investigação é particularmente útil para imageamento da doença da artéria coronariana proximal e dos enxertos dessas artérias. Conquistas tecnológicas mais recentes aperfeiçoam a TC com multidetector convencional acrescentando mais sequências de formação de imagens ao processo, de tal modo que já existem disponíveis matrizes de TC com multidetector com 128 cortes. As máquinas mais novas com maior número de matrizes fornecem mais sensibilidade e especificidade.[8] A superação da angiografia coronariana (a ser discutida posteriormente) pela TC com multidetector ou pela RM com gadolíneo para o diagnóstico de DAC em pacientes sintomáticos ainda permanece em discussão.

Cateterismo Cardíaco

A anatomia das artérias coronárias, da aorta ascendente, das valvas aórtica e mitral e do ventrículo esquerdo pode ser prontamente avaliada no momento do cateterismo cardíaco esquerdo. A angiografia coronariana de alta qualidade é essencial para identificação da DAC e avaliação da sua extensão e gravidade. O cateterismo cardíaco que inclua um ventriculograma também permite a avaliação das funções sistólica e diastólica, o diagnóstico de derivações intracardíacas, a diferenciação entre restrição miocárdica da constrição pericárdica e avaliação da disfunção valvar. O cateterismo cardíaco direito é usado para medir as pressões venosa central, atrial direita, ventricular direita e da artéria pulmonar e as pressões pulmonares, bem como o débito cardíaco. Também pode ser usado para avaliar a presença de derivações intracardíacas, avaliar arritmias e iniciar um ritmo cardíaco temporário.

INDICAÇÕES PARA A OPERAÇÃO DE RVM E RESULTADOS APÓS A REVASCULARIZAÇÃO

O objetivo do tratamento clínico para os pacientes com DAC sintomática é a redução da demanda cardíaca de oxigênio, baixando a frequência cardíaca, reduzindo a contratilidade miocárdica e reduzindo a resistência vascular sistêmica.[9,10] O objetivo da terapia intervencionista é aumentar o suprimento de oxigê-

nio e de nutrientes pela dilatação ou pela derivação das obstruções das artérias coronárias. Embora a terapia clínica possa ser efetiva, em muitos casos o melhor tratamento é a angioplastia com ou sem stents e/ou operação de RVM. Já que a terapia intervencionista não é isenta de riscos, é importante compreender os benefícios e riscos relativos na sobrevida associados a eles. O benefício na sobrevida para os pacientes após operação de RVM foi inicialmente estudado em pacientes com angina crônica estável.

Angina Crônica Estável

Operação de RVM *versus* Tratamento Clínico

Nas décadas de 1970 e de 1980, vários estudos clínicos prospectivos, randomizados avaliaram os benefícios na sobrevida da operação de RVM em pacientes com angina crônica estável. Estes estudos mostraram um benefício significativo e que resultou na aplicação disseminada da operação de RVM para o tratamento dos pacientes com DAC. Eles também ajudaram a identificar categorias específicas de pacientes com angina que apresentavam a maior probabilidade de beneficiarem-se da operação de RVM (Tabela 61-2), isto é, os pacientes com doença do TCE, doença uni, bi ou triarterial com comprometimento proximal da DA; e doença triarterial com função ventricular esquerda prejudicada. Estas observações foram confirmadas em uma metanálise destes estudos (Fig. 61-10). Estes estudos foram conduzidos em uma era na qual menos de 50% dos pacientes estavam sendo tratados com β-bloqueadores, menos de 40% recebiam ácido acetilsalicílico (AAS) e menos de 10% dos pacientes recebiam enxerto de ATI. Também, os bloqueadores do canal de cálcio, os inibidores da enzima conversora da angiotensina e os agentes redutores de lipídeos não estavam disponíveis. As mulheres foram excluídas em todos, exceto um destes estudos, e apenas pacientes com idade inferior a de 65 anos foram estudados. No entanto, como resultado direto destes estudos clínicos, a operação de RVM atualmente é aceita como uma modalidade terapêutica apropriada para o tratamento de subgrupos específicos de pacientes com angina crônica estável (Tabela 61-2).

ACTP *versus* Tratamento Clínico

Nos anos 1980, a ACTP foi introduzida como uma alternativa à operação de RVM. A primeira ACTP bem-sucedida foi realizada por Gruntzig e colegas.[11] Inicialmente, o processo era realizado em pacientes com doença uniarterial e lesões isoladas. Com as melhorias na tecnologia de cateter, maior experiência e o advento de intervenções baseadas em stents, a angioplastia agora é realizada em pacientes com doença multiarterial. Embora a taxa de sucesso sintomática a curto prazo para a ACTP chegue a 85% a 90%, o papel da ACTP no tratamento dos pacientes com angina cujos sintomas estão adequadamente controlados com a terapia clínica permanece controverso.[12,13] No estudo Angioplasty Compared to Medicine (ACME), a eficácia da ACTP foi comparada ao melhor tratamento clínico em 212 pacientes com isquemia comprovada, doença uniarterial e estenoses acima de 70%.[14] Neste estudo, os pacientes que se submeteram à ACTP demonstraram maior alívio da angina, necessidade reduzida de medicações antianginosas, melhor qualidade de vida e melhor tolerância ao exercício; não houve diferenças na mortalidade. No entanto, alguns pacientes com ACTP (19%) precisaram de intervenções adicionais por cateter e 7% submeteram-se a uma operação de CABG. No grupo de tratamento clínico, 11% progrediram para ACTP e nenhum submeteu-se à RVM. Em 4 anos, os pacientes inicialmente randomizados para ACTP apresentavam melhor qualidade de vida e episódios significativamente menos frequentes de AI. Portanto, neste estudo, o número aumentado de reintervenções no primeiro ano e os custos elevados do grupo tratado pela ACTP pareceram justificáveis pela menor incidência de procedimentos subsequentes e menores custos no período de acompanhamento a longo prazo. No estudo Coronary Angioplasty *versus* Medical Therapy for Angina: The Second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2),[13] a ACTP proporcionou melhor alívio sintomático precoce para a angina comparado com o tratamento clínico. Isto, no entanto, não foi mantido ao longo do tempo e, em 2,9 anos, o grupo de ACTP apresentava um risco 3% maior de morte e de infarto do miocárdio (Tabela 61-3).

Uma das grandes limitações deste estudo foi a ausência de testes de esforço e de viabilidade miocárdica pré-procedimento. Sem estas informações, é difícil saber se os grupos de ACTP e de terapia clínica estavam igualmente pareados. Também é difícil extrapolar os achados para a prática atual, pois os estudos foram realizados antes dos stents coronários. No entanto, parece que os pacientes com angina podem ser tratados de maneira relativamente segura com tratamento clínico ou intervenção pela ACTP. O risco das complicações precoces associadas à ACTP, no entanto, precisa ser levado em consideração antes de se prosseguir com a abordagem intervencionista neste grupo de pacientes.

RVM *versus* ACTP

Um dos primeiros estudos prospectivos em grande escala randomizados comparando a ACTP à operação de RVM foi o estudo Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI), relatado em 1996.[15] Pacientes com doença multiarterial foram randomicamente designados para a operação de RVM (n = 914) ou ACTP (n = 915) e acompanhados, em média, por 5,4 anos. Neste curto período, a incidência de infarto com onda Q foi maior no grupo de operação de RVM (4,6% *vs.* 2,1%); as taxas de AVC foram similares (0,8% *vs.* 0,2%). Ao final de 5 anos, a taxa de sobrevida foi de 89,3% para a coorte de operação de RVM e de 86,3% para a coorte de ACTP (P = 0,19). No entanto, entre os pacientes de ACTP, 54% precisaram de procedimentos adicionais de revascularização. Trinta e um por cento submeteram-se à operação de RVM, 34% submeteram-se à ACTP adicional e 11% submeteram-se a ambas as intervenções. Em contrapartida, apenas 8% dos pacientes com operação de RVM precisaram de uma repetição da revascularização. Portanto, parece que, apesar de a ACTP não comprometer a taxa de sobrevida em 5 anos em pacientes com doença multiarterial, uma revascularização subsequente, incluindo a operação de RVM, foi necessária com maior frequência. Entre os pacientes diabéticos, a taxa de sobrevida em 5 anos para os pacientes com operação de RVM foi acentuadamente maior (80,6% *vs.* 65,5%) (Tabela 61-3). No estudo Emory Angioplasty *versus* Surgery Trial (EAST), os desfechos primários foram morte, infarto do miocárdio ou presença de uma grande área de isquemia miocárdica em 3 anos. Os desfechos secundários incluíram a mortalidade por todas as causas e a necessidade de repetição dos procedimentos de revascularização após um acompanhamento prolongado. Após a visita de aniversário de 3 anos, os pacientes foram contactados e os registros médicos foram examinados até a morte ou até o oitavo aniversário. Os resultados mostraram que, após 3 anos, o número de repetições de intervenções foi similar. Em 8 anos, a taxa de sobrevida para ambos os grupos também foi similar; a angioplastia, 79,3% e a operação de RVM, 82,7%. Houve tendência para os pacientes com estenose proximal da DA e aqueles com diabetes a apresentarem melhor sobrevida tardia com a operação de RVM (Tabela 61-3). Em virtude do número relativamente pequeno de pacientes incluídos no estudo, porém, o estudo não teve potência suficiente para detectar diferenças significativas na sobrevida.

Tabela 61-2 Indicações para a Operação de RVM Isolada em Pacientes com Angina Estável, Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio

CONDIÇÃO	CLASSE* I	IIa	IIb	III
Assin-tomático ou angina leve	1. Estenose do TCE ≥ 60% 2. Equivalente de TCE: DA proximal e estenoses em Cx > 70% 3. D3V (benefício na sobrevida > com função anormal do VE: FE ≤ 0,50)	Estenose proximal da DA com D1V ou D2V†	D1V ou D2V não envolvendo a DA proximal‡	Nenhuma
Angina crônica estável	1. Estenose do TCE ≥ 60% 2. Equivalente de TCE: DA proximal e estenoses em Cx > 70% 3. D3V (benefício na sobrevida > com função anormaldo VE: FE < 0,50) 4. D2V com estenose proximal significativa: ou FE < 0,50 ou isquemia nos testes não invasivos 5. D1V ou D2V sem significativa na DA estenose da DA proximal, mas comgrande área de miocárdio viável e critérios de alto risco em testes não invasivos 6. Angina incapacitante, apesar da terapia clínica máxima (paciente de risco aceitável)	1. Estenose proximal da DA com D1V† 2. D1V ou D2V sem estenose significativa da DA proximal, área moderada de miocárdio viável e isquemia demonstrável nos testes não invasivos	Nenhuma	1. D1V ou D2V sem significativa estenose DA proximal, em pacientes que têm sintomas moderados que são improváveis à isquemia miocárdica ou que não receberam um adequeado exame da terapia médica e (1) têm apenas uma pequena área de miocárdio viável ou (2) nenhuma isquemia demonstrável nos testes não invasivos 2. Estenoses limítrofes (50%-60%) além do TCE, nenhuma isquemia demonstrável nos testes não invasivos 3. Estenoses coronarianas < 50%
AI/ IAMSSST	1. Estenose do TCE ≥ 60% 2. Equivalente de TCE: DA proximal e estenoses em Cx > 70% 3. Isquemia contínua não responsiva à terapia não círurgica máxima	1. Estenose da DA proximal com D1V ou D2V†	D1V ou D2V não compro-metendo a DA proximal‡	Nenhuma
AI/ IAMSSST	RVM de emergência ou urgente em pacientes com IAMSSST deve ser feita nas seguintes situações: falha da angioplastia com dores persistentes ou instabilidade hemodinâmica; isquemia persistente ou recorrente refratária à terapia clínica; no momento do reparo cirúrgico de ruptura do septo ventricular após infarto ou insuficiência da valva mitral; choque cardiogênico empacientes < 75 anos com elevação do segmento ST ou bloqueio de ramo do feixe esquerdo ou IM posterior que evolui para choque em 36 horas após IM; arritmias ventriculares na presença de ≥ 50% de estenose de porte à esquerda e/ou doença triarterial	A RVM pode ser feita como reperfusão primária em pacientes que falharam em fibrinólise/PCI e que estejam prestes (6-12 h) a evoluírem para IAMSSST. (Mortalidade por RVM elevada para os primeiros 3-7 dias após infarto e o benefício da RVM deve ser equilibrado contra este risco aumentado)		RVM de emergência não deve ser realizada em pacientes com angina persistente e uma pequena área de miocárdio ameaçada que são hemodinamicamente estáveis RVM de emergência não deve ser realizada em pacientes com bem-sucedida reperfusão epicaríaca, mas reperfusão microvascular malsucedida

**Classe I:* Condições para as quais existem evidências e/ou concordância geral que um determinado procedimento/tratamento seja útil e eficaz.
Classe IIa: O peso da evidência/opinião é favorável à utilidade/eficácia.
Classe IIb: A utilidade/eficácia é menos bem estabelecida pela evidência/opinião.
Classe III: As condições para as quais existem evidências e/ou concordância geral de que o procedimento/tratamento não tem utilidade/eficácia e, em alguns casos, pode ser prejudicial.

†Torna-se classe I se for documentada isquemia extensa por um estudo não invasivo e/ou FEVE < 0,50.

‡Se houver uma grande área de miocárdio viável e critérios de alto risco nos testes não invasivos, torna-se classe I.

D1V, doença uniarterial; D2V, doença biarterial; D3V, doença triarterial; TCE, tronco da coronária esquerda; DA, artéria coronária descendente anterior; Cx, artéria coronária circunflexa; VE, ventrículo esquerdo; FE, fração de ejeção; IAMCSST/IAM, infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST/infarto agudo do miocárdio; AI/IAMSSST, angina instável/infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST; RVM, revascularização miocárdica.

Dados de Babapulle MN, Joseph L, Belisle P et al: A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. Lancet 364(9434):583-591, 2004, and Williams DO, Braunwald E, Thompson B, et al: Results of percutaneous transluminal coronary angioplasty in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarctation: Observations from the TIMI IIIB Trial. Circulation 94:2749-2755, 1996.

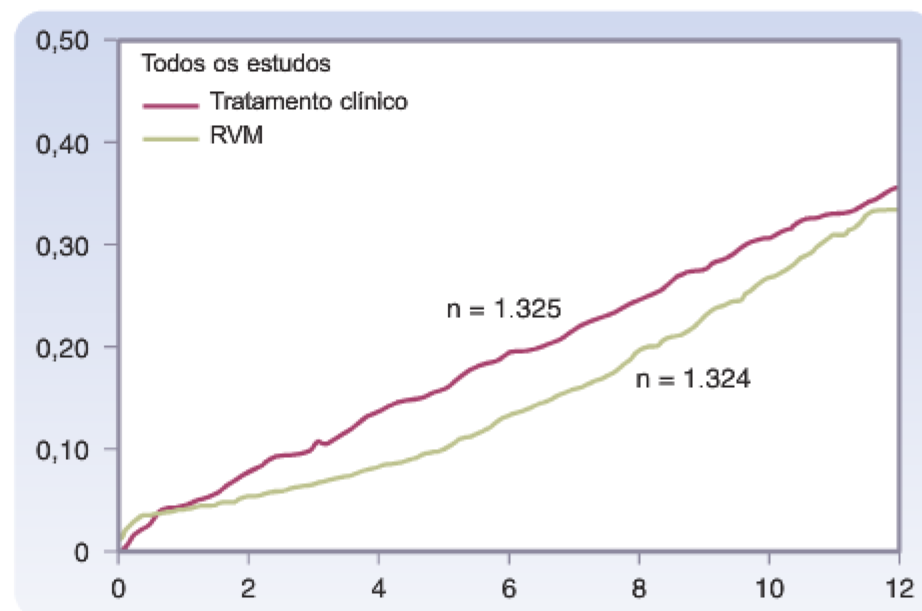


Figura 61-10 Mortalidade total cumulativa para 12 anos após operação de revascularização miocárdica (RVM) *versus* tratamento não intervencionista para os pacientes com angina crônica estável. (Adaptado de Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al: Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: Overview of 10 years-results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. Lancet 344:563-570, 1994.)

Um dos pontos fortes do estudo BARI era que a metodologia de classificação do infarto do miocárdio baseava-se em sintomas, resultados do ECG obtidos a intervalos de tempos predeterminados e laboratório central empregado para medir os níveis das enzimas cardíacas. No entanto, os critérios de inclusão resultaram na seleção de pacientes preferencialmente adequados para ACTP. Portanto, os achados não podem ser completamente aplicáveis a pacientes com doença multiarterial complexa. Além disso, tanto nos estudos BARI e EAST, poucos pacientes de operação de RVM submeteram-se a revascularização de grande número de artérias e eles foram realizados quando *stents* e novos agentes farmacológicos, como o clopidogrel e outros inibidores das glicoproteínas (GP) IIb/IIIa, não estavam disponíveis. Apesar destas limitações, parece que a operação de RVM nitidamente confere um benefício na sobrevida para os pacientes diabéticos que é superior ao da angioplastia. No que diz respeito à qualidade de vida e às questões financeiras, apesar de os dados coletados em 934 dos 1.829 pacientes incluídos no estudo BARI mostrarem que os pacientes de ACTP retornavam mais cedo ao trabalho, os pacientes operados de RVM apresentavam melhores escores de estado funcional (Duke Activity Status Index). Além disso, apesar de o custo da angioplastia ser 95% o da operação de RVM (P = 0,047), a diferença real entre as duas intervenções foi de menos de 3.000 dólares, e isto foi observado apenas em pacientes com doença biarterial. A ACTP pareceu ser mais dispendiosa em pacientes com doença triarterial.

Desde o estudo BARI, pelo menos nove estudos clínicos randomizados foram conduzidos para comparar os resultados em curto e longo prazo do procedimento RVM *versus* ACTP como tratamento primário para a doença multiarterial. A metanálise destes nove estudos clínicos randomizados e controlados revelou que a sobrevida era equivalente nesses estudos após 1 e 3 anos de acompanhamento, mas, quando RVM era a primeira intervenção, havia uma vantagem significativa na sobrevida aos 5 e 8 anos após a intervenção, em comparação com a intervenção coronariana percutânea.[16] A taxa de mortalidade de 8 anos foi de 13,7% com RVM *versus* 17,1% com ACTP (P < 0,03). A taxa de mortalidade relativa quando ACTP era a primeira intervenção foi 25% mais alta que quando RVM fora a primeira intervenção.

Os estudos randomizados e controlados (RCTs) de ACTP *versus* RVM são limitados por inclusão altamente selecionada extrapolação de quaisquer resultados desses estudos à população total de pacientes com doença de multivarterial seja provavelmente não apropriada.[17] Dados coletados prospectivamente sobre os resultados de ACTP e de RVM de toda a população cativa fornecem informações úteis sobre como os médicos aplicaram, com sucesso, a evidência dos RCTs, das metanálises e dos estudos não controlados ao tratamento de pacientes no mundo real. Uma comparação entre ACTP e RVM em uma população cativa foi divulgada pelos New York State Cardiac Procedure Registries.[18] A análise deste grande banco de dados com mais de 50 mil pacientes descobriu que, durante o acompanhamento de 3 anos, a necessidade de nova revascularização foi 11 vezes mais alta no grupo de ACTP (37% ACTP *versus* 3,3% RVM). Além disso, a mortalidade após 3 anos foi significativamente mais alta no grupo de ACTP. Por exemplo, em pacientes com doença triarterial, a taxa de mortalidade ajustada de 3 anos foi 43% mais alta com a ACTP primária que com a RVM.

Nos anos de 1990, os stents coronarianos foram introduzidos para tratar a ocorrência problemática de reestenose após ACTP. Três grandes RCTs compararam RVM à ACTP com próteses:

1. O Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) apresentou acompanhamento de 5 anos em 1.205 pacientes randomizados portadores de doença de multiarterial.[18]
2. O estudo ERACI II apresentou acompanhamento de 5 anos de 450 pacientes randomizados para ACTP com stent coronariano *versus* RVM em sete centros argentinos.[19]
3. O estudo clínico SoS apresentou resultados de RVM *versus* ACTP com colocação de próteses em 988 pacientes de 53 centros na Europa e no Canadá.[20]

Apesar das variações metodológicas em todos os estudos, é evidente que a RVM confere redução em longo prazo no número de eventos cardíacos maiores em pacientes randomizados para RVM como tratamento inicial.

Tabela 61-3 Estudos Pertinentes Comparando a ACTP e a Operação de RVM

ESTUDO, NÚMERO DE PACIENTES (*N*) E ACOMPANHAMENTO (A)	REFERÊNCIA	PROPÓSITO	ACHADOS
Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) *N* = 205 A = 400 dias	J Am Coll Cardiol 39:559-564, 2002	Avaliou a eficácia da revascularização na sobrevida livre de eventos	A revascularização completa mais frequentemente é obtida com a operação de RVM. Os pacientes randomizados para a *stents* com revascularização incompleta tiveram maior necessidade de operação de RVM subsequente.
	N Engl J Med 344:1117-1124, 2001	Comparou a operação de RVM e o *stent* para a doença multiarterial	O *stent* coronário foi menos dispendioso do que a operação de RVM (3.000 doláres/paciente) e conferiu o mesmo grau de proteção contra a morte, AVC e infarto do miocárdio. O *stent* esteve associado à maior necessidade de repetição da revascularização.
Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) *N* = 1.829 A = 5,4 anos	N Engl J Med 335:217-225, 1996	Comparou a operação de RVM com a angioplastia em pacientes com doença multiarterial	A estratégia de ACTP inicial não comprometeu a sobrevida em 5 anos da população global, mas foi associada a revascularizações frequentes. A sobrevida em 5 anos para os diabéticos tratados foi melhor após a operação de RVM (ACTP 65,5%, RVM 80,6%).
	JAMA 277:715-721, 1997	Analisou os resultados clínicos e funcionais em pacientes com doença multiarterial	A ausência de episódios de angina foi mais frequente nos pacientes de RVM. O uso de medicação anti-isquêmica foi maior no grupo de ACTP. A revascularização foi maior nos pacientes com ACTP (52%) *vs*. Operação de RVM (6%).
	Circulation 96:1761-1769, 1997	Avaliou a influência de diabetes nos pacientes com RVM e ACTP com doença multiarterial	Os pacientes com diabetes melito tratada designados para a estratégia inicial de RVM apresentaram uma melhora acentuada na sobrevida (RVM 94,2%, ACTP 79,4%). O benefício para a sobrevida da operação de RVM foi limitada aos pacientes que receberam pelo menos um enxerto de ATI.
	N Engl J Med 336:92-99, 1997	Analisou o custo e a qualidade de vida	A operação de RVM foi associada à melhor qualidade de vida, a ACTP apresentou um menor custo em 5 anos do que a operação de RVM apenas em pacientes com D2V.
	Circulation 98:1279-1285, 1998	Analisou o prognóstico para as mulheres	A taxa de mortalidade em 5 anos não ajustada para mulheres e homens submetidos à RVM e ACTP foi similar. Em razão de perfis de maior risco o sexo feminino foi um preditor independente de melhor sobrevida em 5 anos, após o ajuste para os fatores de risco.
A = 7,8 anos	J Am Coll Cardiol 35:1122-1129,2000	Avaliou o prognóstico a longo prazo em pacientes diabéticos	O benefício na sobrevida para a operação de RVM, em relação à ACTP, foi mais pronunciada em 7 anos (RVM 76,4%, ACTP 55,7%).
Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST) *N* = 392 A = 8 anos	J Am Coll Cardiol 35:1116-1121, 2000	Avaliou o prognóstico a longo prazo	Os pacientes com estenose proximal da DA e diabetes tendiam a apresentar melhor sobrevida tardia com a operação de RVM (não atingiu significância estatística).
Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA)-1 *N* = 1.011 A = 2,5 anos	Lancet 341:573-580,1993	Examinou os efeitos a longo prazo da ACTP vs. RVM em pacientes com D1V, D2V, D3V	A prevalência da angina foi três vezes maior no grupo de ACTP, em 6 meses, e 1,5 vez maior, em 2 anos. As drogas antianginosas foram mais frequentes no grupo de ACTP. A operação de RVM foi associada a menor risco de angina e menos intervenções diagnósticas e terapêuticas adicionais.
A = 2 anos	Lancet 344:927-930,1994	Analisou o custo da intervenção	Custo da ACTP foi 80% o da operação de RVM.
A = 6,5 anos	Lancet 352:1419-1425,1998	Analisou os resultados clínicos e os custos	Nenhuma diferença na mortalidade. No grupo de ACTP, a prevalência de angina foi maior e 26% submeteram-se à RVM. Os custos da ACTP e da operação de RVM foram similares após 5 anos.
RITA-2 Coronary Angioplasty versus Medical Therapy for Angina *N* = 1.018 A = 2,7 anos	Lancet 350:461-468,1997	Comparou os efeitos a longo prazo da ACTP e do tratamento conservador	A intervenção precoce com ACTP esteve associada com maior melhora sintomática, mas também com um prejuízo pequeno, porém real, devido a complicações relacionadas com o procedimento.

ACTP; angioplastia coronariana transluminal percutânea; DA, artéria coronária descendente anterior; ATI, artéria torácica interna; D1V, doença uniarterial; D2V, doença biarterial; D3V, doença triarterial; RVM, revascularização miocárdica.

Qualquer benefício da RVM comparado com stents para pacientes portadores de doença multiarterial foi minimizado pela comunidade de cardiologia de intervenção com o advento do stents coronariano com eluição de fármacos (ou *stent* farmacológico) (DES, do inglês *drug-eluting stent*). Esses stents foram introduzidos para reduzir ainda mais a taxa de reestenose e a comunidade de cardiologia de intervenção adotou esses dispositivos, apregoando que a tecnologia melhorada tornara obsoletos os resultados dos RCTs favorecendo a RVM. Entretanto, a sobrevida equivalente, comparada com a RVM em pacientes com doença de multiarterial, pode ser atingida pelos *stents* farmacológicos somente se a redução na taxa de reestenose se traduzir em mortalidade reduzida. Até o momento, não se demonstrou qualquer benefício em termos de mortalidade do uso de DES em comparação com o *stent* não-farmacológico. Uma metanálise examinou 11 RCTs de DES *versus stents* não farmacológicos e nenhum destes estudos clínicos descobriu qualquer benefício da DES em relação à mortalidade.[21] É provável que o uso desses *stents* farmacológicos não confira benefício à taxa de mortalidade porque os eventos coronarianos subsequentes estão, com frequência, relacionados com a progressão da doença em outras artérias que não aquela contendo o *stent*. Mesmo se a taxa de reestenose em artérias com *stent* fosse zero, a maioria dos procedimentos de revascularização ocorreria em artérias sem *stents*. Portanto, uma vez que a reestenose em artérias com *stent* está minimamente relacionada com a mortalidade a prazo intermediário e a longo prazo, e os *stents* farmacológicos não demonstraram qualquer benefício em relação à sobrevida, a RVM ainda permanece como a melhor opção em pacientes com doença multiarterial e em certos subgrupos com doença uniarterial ou biarterial.

Em resumo, a operação de RVM confere um benefício de sobrevida a longo prazo superior em pacientes com lesões anatômicas específicas (como doença multiarterial, lesão de tronco coronariano esquerdo, doença uniarterial e biarterial com obstrução proximal da DA) e está associada a menos crises de angina, uma redução significativa nas medicações antianginosas e menos ICPs posteriores. A operação de RVM é o tratamento de escolha em pacientes diabéticos. Apesar de controverso, o impacto econômico parece ser comparável quando a frequência de repetições de ICPs é levada em conta. Se isto permanece assim com os *stents* farmacológicos ainda não se sabe.

Síndromes Coronarianas Agudas

Os pacientes com SCAs representam um grupo de pacientes que apresentam sinais e sintomas que requerem uma avaliação e tratamento imediatos. Ela representa uma constelação de condições clínicas que refletem uma isquemia miocárdica aguda e incluem as categorias de AI, infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST (IAMSSST) e infarto do miocárdio com elevação do segmento ST (IAMCSST). A AI com extravazamento de enzimas é denominada IMSSST. Mais de 1,5 milhão de pacientes com AI ou IAMSSST é admitido anualmente ao hospital, e 800.000 são admitidos com IAMCSST. Desses que sofrem de IAM, 213.000 morrerão, e a metade desses pacientes também, em até 1 hora após o início dos sintomas. As arritmias, geralmente a fibrilação ventricular, são a causa de morte precoce. As categorias de IAM são IAMSSST, IAMCSST, infarto do miocárdio sem onda Q (IAMSQ), e infarto do miocárdio com onda Q (IAMCQ). A maioria dos pacientes com elevação do segmento ST evoluirá desenvolvendo um IAMCQ. Dependendo da apresentação e do diagnóstico, o tratamento intervencionista e os prognósticos podem diferir muito entre os pacientes com AI/IAMSSST e IAM/IAMCSST.

AI/IAMSSST

ICP *versus* Tratamento Clínico

O estudo Thrombolysis In Myocardial Ischemia (TIMI) IIIB[22] estudou a eficácia da terapia trombolítica com o ativador tissular do plasminogênio (t-PA) e a ACTP precoce no tratamento de pacientes com AI. Os resultados mostraram que a trombólise não conferia nenhum benefício ao tratamento; de fato, houve algumas evidências de que a administração de t-PA intravenoso antes da ACTP aumentava o risco de infarto do miocárdio periprocedimento. No entanto, a ACTP obteve uma grande taxa de sucesso angiográfico e, no período de acompanhamento de 1 ano, a mortalidade cumulativa foi de apenas 2,0%. No entanto, a taxa de isquemia recorrente foi frequente, a reospitalização foi necessária em mais de um terço dos pacientes e realizou-se uma repetição da revascularização em 28%. Dez por cento dos pacientes submeteram-se à operação de RVM nos 12 meses seguintes. Portanto, parece que apesar de a ACTP poder ser uma opção terapêutica aceitável em pacientes com AI, ela está associada à necessidade de repetição dos procedimentos de revascularização. A maioria dos pacientes neste estudo teve doença uniarterial, e a função ventricular esquerda estava apenas discretamente comprometida.

Terapia Coadjuvante à ICP

Para minimizar as complicações de uma oclusão coronariana aguda e de reestenose após ACTP (35% a 45% em 6 meses), a revascularização contemporânea com base no cateterismo agora inclui a colocação de *stent* coronariano e o uso coadjuvante de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa. O receptor plaquetário GP IIb/IIIa é um sítio para a ligação do fibrinogênio e promove agregação plaquetária. A ligação de mais de 80% destes receptores resulta em uma potente antitrombose. A pronta disponibilidade destes inibidores (abciximab, tirofiban, eptifibatide) levou múltiplos estudos clínicos multicêntricos a avaliar a sua eficácia. No estudo Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting (EPISTENT), os pacientes que se submeteram ao ACTP para AI/IAMSSST foram randomizados para uso de *stent* e terapia com abciximab *versus* placebo.[23] Os pacientes com *stent* também receberam AAS e a tienopiridina ticlopidina. O uso coadjuvante de abciximab foi associado a uma redução na morte, no infarto do miocárdio e na revascularização de urgência em 30 dias. Também esteve associado, contudo, à maior incidência de sangramento importante. Em um ano, a mortalidade para os pacientes que receberam *stent* com abciximab também foi menor nos pacientes diabéticos. Em contrapartida, em uma metanálise de seis estudos randomizados, controlados por placebo de pacientes com AI/IAMSSST que receberam antagonistas GP IIb/IIIa, houve apenas ligeira redução na mortalidade ou no infarto do miocárdio nos pacientes que receberam *stent*. No entanto, as grandes complicações hemorrágicas permaneceram um problema.

As tienopiridinas, inibidores do difosfato de adenosina (DP), como a ticlopidina e o clopidogrel, também são empregadas para prevenir a ativação das plaquetas e a trombose e foram estudadas em pacientes tratados conservadoramente e com ICP. O estudo Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Ischemic Events (CURE) avaliou a eficácia do clopidogrel no tratamento não intervencionista dos pacientes com AI.[24] O tratamento esteve associado à menor taxa de mortalidade, de infarto do miocárdio e de AVC, mas com maior taxa de sangramento importante. No estudo PCI-CURE, os pacientes foram randomizados para clopidogrel e ácido acetilsalicílico, ou placebo e ácido acetilsalicílico, antes do procedimento e por 1 mês após. A ICP com clopidogrel e AAS coadjuvantes demonstrou uma redução na mortalidade cardíaca e no infarto do miocárdio.[25]

Apesar de ser promissor, é prematuro concluir que todos os pacientes com AI/IAMSSST com ou sem ICP devam ser tratados com um inibidor da IIb/IIIa ou do ADP. Isto se deve, em parte, às diferenças nos desenhos dos estudos clínicos quanto aos critérios de inclusão e desfechos estabelecidos bem como a ausência de um acompanhamento suficientemente longo. Parece, entretanto, que o *stent* coronariano e a terapia antiplaquetária melhoraram a eficácia e a durabilidade da ICP no tratamento dos pacientes com AI/IAMSSST. Uma das grandes vantagens do uso dos tienopiridínicos como terapia coadjuvante é a menor taxa de complicações hemorrágicas comparada aos inibidores da GP IIb/IIIa.

Operação de RVM *versus* Tratamento Clínico

Um dos primeiros estudos a avaliar o papel da operação de RVM no tratamento dos pacientes com AI/IAMSSST foi relatado por Parisi e associados.[12] Os pacientes foram estratificados pelo quadro clínico e pela avaliação invasiva da função ventricular esquerda. Os quadros clínicos incluíram angina progressiva ou de início recente e episódios prolongados de angina sem alívio com a medicação. A *função ventricular esquerda anormal* foi definida como uma FE menor que 0,50. O acompanhamento após 5 anos revelou diferenças importantes na sobrevida nos pacientes com doença triarterial. A taxa de sobrevida para os pacientes com operação de RVM foi de 89%, enquanto era de apenas 75% para os pacientes tratados clinicamente. A operação de RVM também esteve associada a menos episódios de hospitalizações posteriores. No acompanhamento após 8 anos, Sharma e colegas relataram que as taxas de sobrevida cumulativas para os pacientes com angina grave em repouso, associada a alterações no ST-T no ECG e função ventricular esquerda anormal foram maiores em pacientes cirúrgicos comparados aos pacientes tratados clinicamente (87% vs. 54%).[26] Em outra análise de dados, a terapia clínica foi determinada como a terapia preferida para os pacientes de AI com doença em apenas um ou dois vasos e FE normal, enquanto a operação aumentava a sobrevida em pacientes com doença triarterial ou FE baixa.[27] Este e outros estudos demonstraram que a operação de RVM é eficaz para o tratamento da AI e está associada a alívio prolongado dos sintomas e a uma excelente sobrevida a longo prazo (Tabela 61-3).

Operação de RVM *versus* ICP

Com a crescente evidência que a ICP pode ser realizada com segurança com boas taxas de sobrevida a longo prazo em pacientes com angina crônica estável, a ICP agora se expandiu para o tratamento dos pacientes com AI. Isto levou a estudos clínicos desenhados para comparar as taxas de sobrevida entre a operação de RVM e a ICP para os pacientes com AI/IAMSSST. O estudo Angina with Extremely Serious Operative Mortality Evaluation (AWESOME)[28] randomizou pacientes com isquemia miocárdica clinicamente refratária e fatores adversos para a operação de RVM em dois grupos: operação de RVM ou ICP. As taxas de sobrevida em 30 dias para a operação de RVM e ICP foram de 95% e 97%, respectivamente. Em 3 anos, as taxas de sobrevida foram de 79% e 80%, respectivamente. Portanto, a ICP parecia ser uma alternativa aceitável para a operação de RVM em pacientes com isquemia miocárdica clinicamente refratária. Em uma subanálise do Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS), os pacientes com doença multiarterial e AI foram comparados com os pacientes com angina estável randomizados para ICP com implante de *stent* ou operação de RVM usando enxertos arteriais.[29] De modo similar ao estudo AWESOME, não houve diferenças significativas na taxa de eventos adversos maiores em um ano. No entanto, a necessidade de nova revascularização foi maior nos pacientes com ICP e *stents*. Ainda não se sabe se a sobrevida a longo prazo e o alívio sintomático nos pacientes com AI com doença multiarterial tratados com angioplastia e *stent* serão comparáveis aos da operação de RVM.

IAMCSST/IAM

ICP *versus* Tratamento Clínico para o IAM

O papel da angioplastia no tratamento dos pacientes com IAMCSST/IAM é controverso. Em uma metanálise que incluiu a ACTP como coadjuvante à trombólise primária, não ocorreu melhoria na sobrevida com ACTP tardia após os trombolíticos.[29] Nesta análise, ocorreu uma tendência para aumento nos desfechos combinados de morte e de infarto do miocárdio para os pacientes que se submeteram à ACTP deliberada alguns dias após o infarto.

Quando a ACTP como terapia inicial era comparada ao uso dos trombolíticos, houve, porém, redução significativa na mortalidade intra-hospitalar e após seis semanas e no infarto do miocárdio/mortalidade combinados nos pacientes de ACTP. Estes achados sugerem que a ACTP apresenta vantagem na sobrevida em relação aos trombolíticos como tratamento inicial para o IAMCSST/IAM e o emprego da ACTP tardia como um coadjuvante à terapia, inclusive os trombolíticos, não afetou a sobrevida. No estudo Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO) IIb,[30] o desfecho composto de morte, infarto do miocárdio não fatal e AVC incapacitante não fatal, após 30 dias, foi de 9,6% para o ACTP e 13,7% para os trombolíticos. No entanto, após 6 meses, os resultados eram similares. Este estudo sugere que, apesar de a ACTP conferir um benefício a curto prazo em relação ao tratamento clínico e os trombolíticos, o benefício não persistia ao longo do tempo. Em contrapartida, uma revisão retrospectiva do National Registry of Myocardial Infarction (NRMI-2),[31] comparando a ACTP com a terapia trombolítica para o IAMCSST/IAM não mostrou diferença na mortalidade intra-hospitalar (5,2% *vs.* 5,4%) ou taxas de reinfarto (2,5% *vs.* 2,9%). No entanto, na coorte de pacientes que se apresentaram em choque cardiogênico ocorreu uma vantagem na sobrevida de 68% para o ACTP *versus* 48% para os trombolíticos. Em geral, porém, não pareceu haver vantagem da ACTP para os pacientes com IAMCSST/IAM.

Papel da Operação de RVM

Em pacientes com IAM, a operação de RVM é quase sempre associada com a abordagem para tratamento de uma complicação específica. Exemplos incluem angina refratária pós-infarto, ruptura do músculo papilar com regurgitação mitral e comunicação interventricular pós-infarto. O argumento a favor da operação de urgência, ou de emergência, frequentemente, baseia-se na elevada mortalidade precoce decorrente de complicações mecânicas. Já que há um número cada vez maior de pacientes que precocemente se submetem a cateterismo após o IAM, não é de surpreender-se ter havido aumento no número de pacientes identificados como candidatos a ser operados. O aspecto controverso é o momento adequado, já que a mortalidade cirúrgica precoce pode ser tão baixa quanto 5% em pacientes com infarto subendocárdico quanto chegar a 25% em pacientes com uma função ventricular esquerda reduzida.

Em geral, os pacientes operados precocemente após IAM estão mais enfermos, são refratários à terapia clínica, apresentam maior incidência de insuficiência renal, precisam da inserção de um balão intra-aórtico (BIA), são mais velhos ou apresentavam, previamente, um infarto do miocárdio. Em um estudo, a taxa de mortalidade para pacientes que se submeteram a uma operação de RVM de emergência menos de 6 horas, de 6 horas

a 2 dias, 2 a 14 dias, 2 a 6 semanas e mais de 6 semanas, após um infarto do miocárdio, foi de 9,1%, 8,3%, 5,2%, 6,5% e 2,9%, respectivamente.[32] Houve também um aumento em duas vezes na mortalidade nos pacientes operados de RVM em menos de 48 horas, comparados com aqueles operados mais de 48 horas. O uso de BIA no pré-operatório esteve associado à redução da na mortalidade cirúrgica. Portanto, a operação de RVM após o infarto do miocárdio não complicado pode ser realizada com taxas de mortalidade aceitáveis contanto que sejam utilizadas, precocemente, intervenções de suporte apropriadas, inclusive o BIA, para estabilização do paciente antes da operação. Nos pacientes com IAMCSST/IAM, aqueles que não conseguem ser estabilizados com terapia clínica agressiva e suporte intervencionista não cirúrgico, a operação de RVM deverá ser cogitada se a anatomia coronária for aceitável e um defeito mecânico específico puder ser corrigido.

Operação de RVM e População de Pacientes Especiais

Diabetes Melito

Os pacientes com diabetes melito estão sob maior risco de desenvolver DAC. Este é um problema significativo, já que a DAC é responsável por 75% das mortes em pacientes diabéticos. Da mesma maneira, a taxa de mortalidade após a operação de RVM é maior em pacientes diabéticos do que na população geral. No estudo BARI, prospectivo, randomizado (Tabela 61-3), as taxas de mortalidade para a operação de RVM em pacientes diabéticos que recebiam apenas enxertos de veias safenas ou ACTP eram elevadas, 18,2% e 20,6%, respectivamente. No entanto, a taxa de mortalidade foi consideravelmente menor nos pacientes cirúrgicos que receberam enxertos de ATIs (2,9%). No estudo EAST (Tabela 61-3) os achados foram menos conclusivos, mas ocorreu uma tendência similar que favoreceu a operação. Portanto, a operação de RVM que incluía enxertos com ATI pareceu ser o tratamento de escolha para os pacientes diabéticos. Atualmente, o estudo Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) está em andamento para determinar se o tratamento tendo como alvo a atenuação da resistência à insulina pode deter ou retardar a progressão da DAC e se a revascularização precoce reduz a mortalidade e a morbidade em pacientes com diabetes tipo II cujos sintomas sejam leves e estáveis.[33]

Mulheres

Enquanto as mulheres para todos os grupos etários apresentam menor incidência de DAC que os homens, ela ainda é a principal causa de morte em mulheres nos Estados Unidos. Historicamente, manifestações graves e complicações associadas à DAC em mulheres eram consideradas incomuns. Isto pode explicar, em parte, por que as mulheres receberam tratamentos menos intensivos e menos tratamentos invasivos. Por estas razões e como os primeiros estudos quanto à eficácia da operação de RVM enfocaram primariamente homens, o objetivo de estudos mais recentes foi determinar se o sexo feminino é um fator de risco independente para complicações após a terapia intervencionista. No registro TIMI IIIB, as taxas de infarto do miocárdio e de morte 6 semanas após trombolíticos e ICP para a AI/IAMSSST foram similares para mulheres e homens.[34] Isto foi verdadeiro apesar de as mulheres serem mais velhas e terem comorbidades mais significativas (hipertensão, diabetes). No entanto, a doença multiarterial era menos comum em mulheres; elas apresentavam menos lesões coronarianas críticas com estenoses de 60%, ou mais, e a sua FE média era maior. Isto pode explicar porque menos mulheres (19%) foram operadas de RVM do que os homens (27%). Entre os pacientes cirúrgicos de RVM, no entanto, a taxa de mortalidade após 6 semanas era maior em mulheres (embora o número total de mortes neste estudo tenha sido de apenas 7). Quando a idade era registrada como um fator em uma análise multivariável dos dados, o sexo não esteve ligado ao prognóstico.

Em contraste, o exame dos dados da Society of Thoracic Surgeons (STS), em dois estudos em separado, revelou que a taxa de mortalidade cirúrgica foi maior em mulheres, isto é, 3,15% *versus* 2,16%.[35,36] Os dados consistiam em 97.153 mulheres e 247.760 homens. Nesta análise, a função ventricular esquerda mediana era melhor em mulheres; elas receberam menos enxertos de ATI, eram mais idosas e apresentavam maior número de comorbidades (diabetes, hipertensão, doença vascular periférica) que os homens.

Achados similares foram observados em uma análise retrospectiva estratificada pela idade de 51.187 pacientes (mulheres = 15.178, 29,7%) nos dados do National Cardiovascular Network.[37] Neste estudo, as mulheres apresentaram um aumento em quase duas vezes na mortalidade hospitalar, após a operação de RVM (5,3% *vs.* 2,9%). No entanto, a mortalidade ajustada com base no sexo diminuía inversamente com a idade. Especificamente, apesar de as mulheres com idade inferior a 50 anos apresentarem um aumento em duas vezes na mortalidade, este diferencial diminuía com a idade e desaparecia em pacientes com mais de 79 anos de idade. As mulheres também tiveram mais complicações pós-operatórias, como insuficiência renal (5,0% *vs.* 4,0%), complicações neurais (5,3% *vs.* 3,8%) e infarto do miocárdio pós-operatório (1,7% *vs.* 1,3%). Apesar de estes achados sugerirem que as mulheres realmente tiveram mais complicações e estão sob maior risco de morte após a operação de RVM, ainda não ficou esclarecido por que a mortalidade estava inversamente relacionada com a idade e a complicação ocorreu mais frequentemente em mulheres com idade inferior a 50 anos. Também é importante reconhecer que os estudos retrospectivos usando uma coleta de dados de voluntários apresentam limitações inerentes.

Durante a última década, observa-se interesse renovado na saúde da mulher, incluindo questões importantes do sexo associadas à RVM. Hoje já se aceita a existência de diferenças significativas no perfil de risco dos homens em comparação com o das mulheres submetidas a procedimentos de RVM.[35,37] Mesmo quando ambos os sexos compartilham um fator de risco comum, o impacto relativo de um fator de risco é, com frequência, bem diferente nos homens que nas mulheres.[35] Além disso, uma intervenção para tratar clinicamente o mesmo fator de risco pode evocar respostas muito diferentes entre os sexos. O mais importante, talvez, é o fato de que uma determinada complicação pós-operatória parece exercer efeito muito mais danoso nas mulheres que nos homens que apresentem a mesma complicação. Em virtude das possíveis diferenças associadas ao sexo nos resultados de RVMs, o STS Evidence Based Workforce, nos EUA, conduziu um estudo para resumir as evidências disponíveis sobre as diferenças entre os sexos nos resultados associados à RVM. A Tabela 61-4 resume as principais descobertas deste estudo.

Doença Renal

A insuficiência renal também é um fator de risco independente para a sobrevida após a operação de RVM. Um nível de creatinina sérico maior que 2,0 mg/dL está associado a um aumento em duas vezes na mortalidade. Estimou-se que cerca de 14% dos pacientes operados de RVM apresentavam um certo grau de insuficiência renal quando ela era definida como um nível sérico de creatinina maior do que 1,5 mg/dL. Em um estudo retrospectivo[38] de 59.576 pacientes operados de RVM ou a uma ICP, demonstrou-se um benefício na sobrevida com a operação

Tabela 61-4 Recomendações Específicas ao Sexo para Mulheres Submetidas à RVM

DESCOBERTA	RECOMENDAÇÃO	CLASSE	NÍVEL DE EVIDÊNCIA
A artéria mamária interna é pouco utilizada nas mulheres submetidas a procedimentos de RVM. Essa artéria confere efeito protetor que está associado à redução significativa na mortalidade por RVM, em comparação com a revascularização cirúrgica somente com condutos venosos.	Sempre que for tecnicamente possível, pelo menos uma artéria mamária interna deverá ser usada em todos os procedimentos de RVM.	I	B
O nível de glicose sanguínea perioperatória > 150 mg/dL está associado ao aumento na morbidade e na mortalidade operatória.	Os níveis de glicose sanguínea perioperatória deverão ser mantidos na faixa de 100 a 150 mg/dL.	I	B
Níveis intraoperatórios de hematócrito inferiores a 22% estão associados à maior incidência de resultados adversos.	Todos os esforços deverão ser dedicados a assegurar níveis intraoperatórios adequados de hematócrito.	IIa	B
Não há evidência que estabeleça a superioridade da RVM sem CEC sobre a RVM convencional usando CEC.	As indicações para RVM sem CEC são as mesmas para mulheres e homens	IIa	B
Níveis intraoperatórios baixos de levotiroxina e de tiroxina livre estão associados a uma taxa alta de mortalidade por RVM em mulheres com hipotiroidismo.	Pacientes com hipotiroidismo submetidas à RVM deverão ser mantidas em estado eutirepóideo durante e após a operação.	IIa	C
A TRH está associada a várias complicações incluindo episódios tromboembólicos. O uso dessa terapia em procedimentos de RVM tem valor questionável.	A TRH não deverá ser usada em mulheres pós-menopausa submetidas à RVM.	III	B

RVM, revascularização miocárdica; RVM sem CEC, revascularização miocárdica CEC; TRH, terapia de reposição hormonal.

Adaptado de Mentzer RM Jr.: Does size matter? What is your infarct rate after coronary artery bypass grafting? J Thorac Cardiovasc Surg 126(2):326-328, 2003.

de RVM em pacientes com um nível de creatinina sérica maior do que 2,5 mg/dL. As taxas de sobrevida em um, dois ou três anos foram de 84,1%, 77,4% e 65,9% para a operação de RVM quando comparadas com 70,8%, 51,9% e 46,1% para a ICP. Esta diferença na sobrevida não foi atribuída a diferenças na função ventricular esquerda, gravidade da DAC e incidência de comorbidades. Em outro estudo retrospectivo[39] de 15.784 pacientes dependentes de hemodiálise operados de RVM, apenas ACTP e ACTP com *stent*, ocorreu também uma vantagem na sobrevida para a operação de RVM. Apesar de a mortalidade precoce ser maior para a operação de RVM (8,6%) *versus* ACTP (6,4%) ou *stent* (4,1%), a mortalidade equalizou-se em 6 a 9 meses. Em dois anos a sobrevida era demonstrada ser melhor com a operação de RVM. Comparada a ACTP, a operação de RVM proporcionou uma redução de 20% no risco de morte, enquanto a ACTP com *stent* proporcionou apenas uma vantagem de 6% na sobrevida. Este efeito foi mais dramático em pacientes diabéticos, nos quais a operação de RVM esteve associada a um risco 27% menor de morte. Portanto, apesar de a operação de RVM em pacientes com insuficiência renal e falência renal estar associada à maior morbidade e mortalidade, a operação de RVM está associada à melhor sobrevida quando comparada à ICP.

Obesidade

A obesidade é um risco conhecido para a DAC, diabetes, hipertensão e AVC e está associada a um risco 50% a 100% maior de mortalidade por todas as causas, comparada com os outros pacientes pareados pela idade. Portanto, não é de se surpreender que a obesidade seja quase sempre assumida como fator de risco para eventos adversos após a operação de RVM. No entanto, contrariamente a diversas presunções, há uma falta de concordância se a obesidade *per se* é um preditor independente de mortalidade. Em um estudo retrospectivo, multicêntrico, de 11.101 pacientes operados de RVM,[40] a mortalidade foi similar em pacientes *não obesos* (índice de massa corporal [IMC] < 31), *moderadamente obesos* (IMC 31 a 36) e pacientes *gravemente obesos* (IMC > 36). Embora as infecções da ferida cirúrgica esternal tenham sido mais frequentes nos pacientes moderadamente e bastante obesos, as incidências de complicações hemorrágicas e acidentes vasculares cerebrais (AVCs) foram os mesmos.

Em contrapartida, uma análise multivariável ajustada dos dados no STS National Cardiac Database revelou que a mortalidade cirúrgica era elevada tanto nos pacientes moderadamente obesos quanto nos bastante obesos. Além disso, as incidências de insuficiência renal pós-operatória, ventilação prolongada e infecção da ferida esternal foram também significativamente maiores. Nesta análise, a *obesidade* foi definida como *normal/leve* (IMC < 35), *moderada* (IMC 35 a 39,9) e *extrema* (IMC ≥ 40). Portanto, embora a obesidade possa afetar a morbidade, o seu impacto sobre a mortalidade é obscuro. Isto pode ser decorrente de uma acentuada variabilidade na definição de obesidade, uma confiança na experiência empírica e da natureza observacional dos estudos até o momento.

Reoperação pela Doença Arterial Coronariana

Em 5 anos, 15% dos pacientes operados com RVM apresentam recorrência dos sintomas, tipicamente angina. Isto aumenta para aproximadamente 40% em 10 anos. Os sintomas recorrentes quase sempre indicam progressão da doença na circulação coronariana nativa ou doença no enxerto. Na maioria dos casos, as indicações para prosseguir com a angiografia coronariana, ICP com ou sem *stent* e/ou repetição da operação

de RVM são as mesmas da primeira operação. Os pacientes considerados candidatos à reoperação de RVM geralmente são mais velhos, têm DAC mais difusa e apresentam função ventricular diminuída. Os fatores que aumentam o risco de reoperação incluem ausência de enxerto de ATI, idade mais jovem no momento da primeira operação, revascularização incompleta prévia, insuficiência cardíaca congestiva e angina classe III ou IV da Classificação da New York Heart Association. A reoperação de RVM difere do procedimento primário, pois toma-se cuidado em evitar a lesão aos enxertos pervios/patentes. A manipulação dos antigos enxertos é mantida ao mínimo para evitar microembolização do leito coronariano distal. A mortalidade da reoperação de RVM pode exceder a da operação de RVM primária; em algumas séries, ela foi relatada como sendo de até 10%. Apesar de a reoperação da RVM poder ser realizada com segurança, globalmente, a sobrevida do paciente e o desaparecimento da angina ao longo do tempo reduzem-se. A sobrevida máxima e a ausência da necessidade de uma reoperação são mais bem obtidas em pacientes pelo tratamento agressivo dos fatores de risco como diabetes melito, hipercolesterolemia, hipertensão e tabagismo.

Complicações da DAC Passíveis de Operação

Uma região da parede ventricular que esteja acinética ou discinética e resulte em redução na FE do ventrículo esquerdo é denominada *aneurisma ventricular*. O tratamento cirúrgico é projetado para melhorar a geometria ventricular e, desta forma, a sua função, e muitas vezes inclui emprego de materiais protéticos para restabelecimento da geometria ventricular normal e do volume da câmara e normalizar a tensão parietal ventricular. A incidência de aneurismas ventriculares após IAM foi relatada como tão alta quanto 35%. Isto tem declinado, em parte, em razão de aplicação precoce e agressiva das terapias intervencionistas. Noventa por cento dos aneurismas ventriculares esquerdos são resultado de um infarto do miocárdio transmural secundário a uma oclusão aguda da DA. Os pacientes podem desenvolver um aneurisma precocemente, 48 horas após o infarto, porém a maioria dos pacientes o faz ao longo de semanas. Aproximadamente dois terços dos pacientes que desenvolvem aneurismas ventriculares permanecem assintomáticos.

A taxa de sobrevida em 10 anos destes pacientes pode exceder 90%. Em contraste, a sobrevida em 10 anos para os pacientes sintomáticos é menor do que 50%. As causas mais comuns de morte são as arritmias (> 40%), insuficiência cardíaca congestiva (> 30%) e infarto do miocárdio recorrente (> 10%). A mortalidade é influenciada pela idade do paciente, pelo início da insuficiência cardíaca, pela extensão da DAC, pela presença de regurgitação mitral, pela incidência e pelos tipos de arritmias ventriculares e pela função ventricular esquerda diminuída. O risco de tromboembolismo é baixo, e a anticoagulação a longo prazo não é recomendada, com exceção daqueles pacientes que apresentam evidências de trombos murais. O diagnóstico é quase sempre feito pela ecocardiografia. As cintilografias com tálio ou PET são úteis para detectar a extensão do aneurisma e a viabilidade das regiões adjacentes. Em geral, os pacientes com sintomas de angina, insuficiência cardíaca congestiva e/ou que apresentam arritmias refratárias devem ser considerados candidatos a operação de RVM e ressecção do aneurisma. Os pacientes com uma ruptura contida e/ou evidências de um falso aneurisma devem ser operados logo após o diagnóstico ser feito, já que estes apresentam uma tendência a romper-se espontaneamente. Os pacientes que apresentam eventos tromboembólicos apesar da anticoagulação também são candidatos a serem operados. A causa mais comum de morte pós-operatória é insuficiência cardíaca. A taxa de sobrevida em 5 anos após a operação foi relatada como variando entre 60% e 80%. Em geral, os reparos ou ressecções cirúrgicos, em conjunto com a operação de RVM, resultam em alívio da angina e resolução dos sintomas de insuficiência cardíaca para a maioria dos pacientes.

Outra complicação do IAM é a comunicação interventricular pós-infarto. Ocorre em cerca de 5% dos pacientes e está associada à oclusão aguda do vaso. O defeito é mais comum em homens (3:2) e tipicamente se apresenta em 2 a 4 dias após o infarto. A CIV geralmente fica localizada na porção anterior ou apical do septo ventricular. Aproximadamente 25% dos pacientes apresentam-se com um defeito na porção posterior do septo ventricular. Isto está mais comumente associado a infarto do miocárdio na parede inferior e é secundário à oclusão do sistema da CD ou de um ramo distal da Cx. Aproximadamente um terço dos pacientes apresenta evidências de bloqueio de condução AV transitório antes do início de uma ruptura septal. Um sopro cardíaco sistólico novo, bem audível após infarto do miocárdio, sugere o diagnóstico e é uma indicação para a ecocardiografia. O ecocardiograma é eficaz em determinar o tamanho e o caráter do CIV, assim como o grau de derivação esquerda-direita. O cateterismo do coração direito, tipicamente, mostra progressão nos níveis de saturação de oxigênio no ventrículo direito e na artéria pulmonar. Uma vez estabelecido o diagnóstico, os pacientes devem submeter-se a cateterismo cardíaco esquerdo imediatamente para que seja caracterizado o grau de DAC, a magnitude da disfunção ventricular esquerda e a presença de insuficiência valvar mitral. Cerca de 60% dos pacientes com CIV pós-infarto apresentam DAC significativa em um vaso não relacionado. A taxa de mortalidade no paciente sem tratamento é elevada, com 25% dos pacientes morrendo em 24 horas por insuficiência cardíaca refratária. A sobrevida dos pacientes em 1 semana, 1 mês e mais de 1 ano é de 50%, 20% e menos de 10%, respectivamente. Os pacientes considerados candidatos a ser operados devem ser tratados precocemente com o fechamento do defeito e operação de RVM concomitante. Na ausência de insuficiência cardíaca congestiva refratária e instabilidade hemodinâmica, a taxa de sobrevida pode chegar a 75%.

A regurgitação mitral isquêmica (RMI) pode ocorrer precoce ou tardiamente e, dependendo da gravidade da disfunção ventricular esquerda, pode ser ameaçadora à vida. Cerca de 40% dos pacientes que sofrem um IAM desenvolvem RMI que é detectável pela ecocardiografia Doppler com fluxo colorido. Em 3% a 4% dos casos o grau de regurgitação mitral é de moderado a grave. A RMI aguda pode ocorrer como resultado de necrose e ruptura do músculo papilar, em decorrência de oclusão das artérias epicárdicas sobrejacentes que dão origem aos vasos penetrantes que irrigam os músculos papilares. O músculo papilar posterior está envolvido três a seis vezes mais frequentemente do que o músculo anterior, e a totalidade do tronco do músculo ou uma das cabeças na qual as cordas tendíneas se inserem podem romper-se parcial ou totalmente. Outra causa de RMI é a disfunção isquêmica do músculo papilar. A patogênese das RMIs aguda e crônica, na ausência de ruptura do músculo papilar, não é completamente compreendida, mas parece estar relacionada com deformações da geometria ventricular. Os pacientes apresentam-se, habitualmente, com dor torácica e dispneia e evidências de edema pulmonar, hipotensão e sopro cardíaco que se irradia para a axila esquerda. A radiografia do tórax revela sinais de congestão pulmonar, com edema pulmonar intersticial e cardiomegalia. O cateterismo do coração direito demonstra pressões elevadas na artéria pulmonar, com ondas V proeminentes, saturação de oxigênio venoso misto baixa e baixo débito cardíaco. A ecocardiografia transtorácica ou a ETE frequentemente é diagnóstica, mas o cateterismo cardíaco esquerdo é útil para definir a anatomia da artéria coronária. Na maioria dos casos, a intervenção cirúrgica imediata proporciona a melhor possibilidade para a sobrevida. Os preditores de mortalidade

intra-hospitalar incluem insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal e DAC multiarterial. O tratamento cirúrgico emergencial, geralmente, envolve a troca valvar mitral e operação de RVM concomitante. A mortalidade hospitalar pode ser tão elevada quanto 50%, embora, em pacientes selecionados, a mortalidade possa ser tão baixa quanto 10% a 15%. A operação para a RMI crônica quase sempre é realizada em base eletiva e, mais frequentemente, consiste em revascularização miocárdica completa e plastia da valva mitral, em vez de troca.

OPERAÇÃO DE REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA: ASPECTOS TÉCNICOS

Circulação Extracorpórea

Os componentes básicos de uma bomba de circulação extracorpórea consistem em uma ou mais cânulas venosas, um reservatório venoso que coleta o sangue através da gravidade, um oxigenador e um trocador de calor, uma bomba de perfusão, um filtro de sangue no cateter arterial e uma cânula arterial (Fig. 61-11). A máquina para circulação extracorpórea é construída a partir de vários materiais biocompatíveis que podem incluir o policarbonato, o cloreto de polivinil, o Teflon, o polietileno, o aço inoxidável, o titânio, a borracha de silicone e o poliuretano. Os condutos de sangue são projetados para minimizar a turbulência, a cavitação, as alterações na velocidade do fluxo sanguíneo e o volume de soluções não sanguíneas necessárias para se fazer uma primeira lavagem na bomba e na tubulação. O circuito tem múltiplos portais ou acessos para que sejam obtidas amostras de sangue para estudos laboratoriais e para a infusão de sangue, produtos de sangue, cristaloides e/ou drogas.

Os componentes suplementares incluem um sistema de sucção para cardiotomia, para coletar o sangue não diluído ou "limpo" a partir das câmaras cardíacas abertas e do campo cirúrgico. Este sangue é filtrado, desaerado e retorna à bomba de derivação. O sangue diluído do campo cirúrgico e o sangue que foi exposto a elementos potencialmente prejudiciais (p. ex., citocinas, gordura) são coletados num dispositivo de um sistema em separado que concentra as hemácias lavadas antes de retorná-las diretamente para o paciente. Um dispositivo para a infusão de cardioplegia consiste em uma bomba em separado, um reservatório e um trocador de calor. Ele é utilizado para administrar sangue frio enriquecido de potássio ou soluções de cristaloides na circulação coronariana para proteger o coração durante a parada isquêmica. Aproximadamente 2 L de solução são necessários para se fazer uma primeira lavagem na bomba cardíaca em adultos. A solução de lavagem consiste em uma solução salina balanceada e, frequentemente, uma solução com amido. O sangue homólogo em geral não é acrescentado a menos que o paciente esteja anêmico (*i. e.*, hematócrito < 25 mL/dL). O emprego da circulação extracorpórea (CEC) requer a supressão da cascata de coagulação pela heparina, já que os componentes da bomba de derivação e a ferida cirúrgica são poderosos estimulantes para a formação de trombos. No entanto, a heparinização sistêmica pode resultar em perda maior de sangue e necessidade de transfusões de sangue homólogo e de produtos do sangue. A heparina também pode induzir hipotensão transitória como resultado de uma reação alérgica.

O consumo de oxigênio de um paciente em CEC a temperaturas normais é, em média, 80 a 125 mL/min/m^2, similar ao do adulto anestesiado sem derivação. Embora um fluxo de bomba com a velocidade de 2,2 L/min/m^2 satisfaça as necessidades metabólicas da maioria dos pacientes e evite a acidose, uma velocidade de fluxo de 2,5 L/min/m^2 assegura a perfusão da microcirculação e acrescenta uma margem de segurança. Se for empregada hipotermia, a velocidade de fluxo poderá ser reduzida para menos do que 2,2 L/min/m^2. Isto se deve ao consumo médio de oxigênio do corpo reduzir-se em 50% para cada 10°C de diminuição na temperatura corporal. Abaixo de 28°C, uma velocidade de fluxo de 1,6 L/min/m^2 pode ser mantida por até 2 horas. Desvantagens significativas do emprego de uma hipotermia significativa para acomodar velocidades de fluxo mais lentas incluem tempo extra para o reaquecimento do paciente e alterações associadas que ocorrem na reatividade dos elementos sanguíneos, particularmente das plaquetas. Estas últimas podem resultar em maior propensão ao sangramento uma vez que o paciente esteja sendo reaquecido. Durante a CEC, a pressão sanguínea sistêmica é mantida pelo ajuste da velocidade da bomba rolante, manipulando-se o volume intravascular do paciente e ajustando-se a resistência vascular periférica pela infusão de vasodilatadores como o nitroprussiato ou nitroglicerina, ou vasoconstritores, como a efedrina. Em geral, a pressão arterial média normotérmica deve ser mantida entre 50 e 70 mmHg. A pressão de perfusão pode ser mantida 10 a 15 mmHg mais alta quando se sabe que o paciente tem doença arterial obstrutiva intracraniana ou carotídea.

Técnicas de Proteção Miocárdica

Com o advento da operação de RVM, tornou-se evidente que alguns pacientes apresentavam graus variáveis de lesão miocárdica e de necrose apesar da revascularização miocárdica adequada. Muitos pacientes morriam de insuficiência cardíaca ou tinham longos períodos de baixo débito cardíaco. Por fim, determinou-se que esta necrose ocorreu como resultado de um dano isquêmico sofrido durante o momento do pingamento transverso da aorta e da parada isquêmica. Como resultado, inúmeras metodologias e técnicas evoluíram nos últimos 50 anos para prevenir esta complicação (Tabela 61-5). No entanto, o fundamento é o uso da hipotermia sistêmica e a infusão de cristaloide hiperpotassêmico frio ou de soluções sanguíneas diretamente na aorta ascendente proximal após a colocação do clampe transversal aórtico. Este último resulta em parada diastólica do coração, acentuada redução no consumo miocárdico de oxigênio e campo cirúrgico limpo.

Atualmente, há inúmeras maneiras diferentes de administração de soluções cardioplégicas (Tabela 61-6). Uma das técnicas envolve uma abordagem balanceada; isto é, a solução cardioplégica é administrada primeiramente, anterogradamente, pela aorta ascendente proximal e, então, retrogradamente por um cateter no seio coronário inserido através de uma sutura em bolsa colocada no átrio direito. A extensa rede de colaterais entre as veias e as artérias coronárias e a escassez de valvas dentro do sistema venoso coronariano assegura a distribuição relativamente homogênea da cardioplegia, quando se utiliza a abordagem retrógrada. Os pacientes com lesões proximais de alto grau, sobretudo aqueles com vasos colaterais subótimos podem se beneficiar da aplicação de ambas as técnicas. Após a administração inicial da cardioplegia, doses adicionais quase sempre são administradas a cada 15 a 20 minutos. A temperatura do miocárdio pode ser continuamente monitorizada com sonda intracardíaca. Em pacientes com hipertrofia ventricular significativa e naqueles sem vasos colaterais evidentemente adequados podem ser necessários intervalos mais curtos entre as infusões.

Condutos para o Enxerto de Derivação Arterial Coronariana

As artérias torácicas internas (ATIs) (esquerda e/ou direita) são os condutos preferidos, já que suas taxas de patência excedem

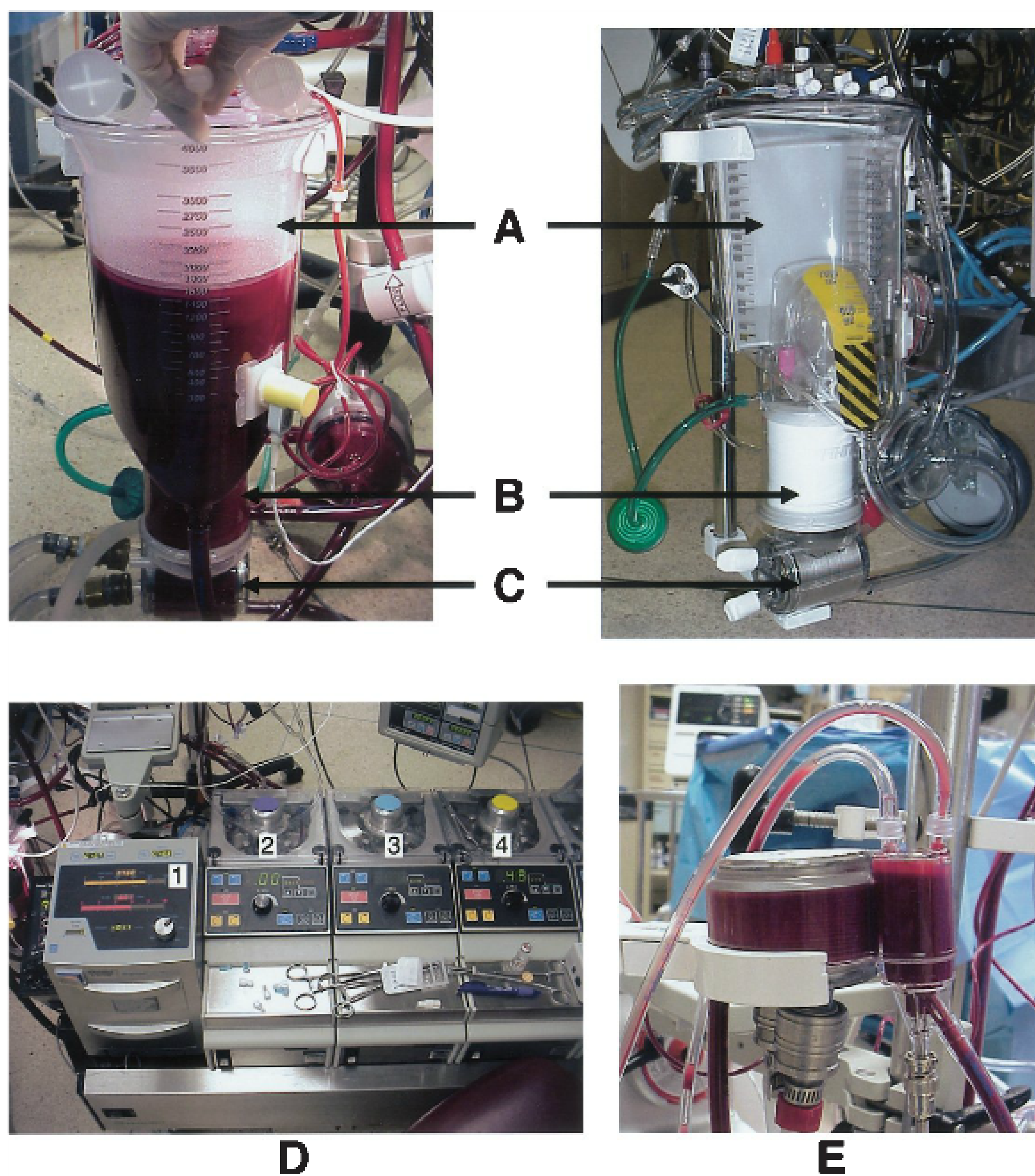


Figura 61-11 **Componentes de um sistema de circulação extracorpórea (CEC): A indica o reservatório venoso e o filtro de sangue; B, o oxigenador de membrana; e C, a espiral de troca de calor.** ***D*** **mostra os seguintes componentes: (1) console de controle do CEC, (2) bomba rolante para infusão do sangue oxigenado, (3) cardioplegia e (4) cateteres de sucção controlados. E é o reservatório de cardioplegia e o trocador de calor.** (Cortesia da Division of Cardiothoracic Surgery, University of Kentucky, 2003.)

90% em 10 anos.[41] A ATI esquerda geralmente é usada como enxerto para DA e os segmentos de veias safenas invertidos para enxertos nos vasos remanescentes. O pedículo da ATI direita pode ser usado como enxerto para a CD; se ela tiver um comprimento suficiente, poderá ser usada como enxerto na DP ou ramos da Cx. A vantagem da utilização destes condutos precisa ser pesada contra os riscos em potencial em subgrupos específicos de pacientes. Por exemplo, os pacientes diabéticos podem estar sob risco aumentado de infecções. Nestes pacientes, a mobilização bilateral das ATIs foi associada a um risco 14 vezes maior de infecções da ferida esternal. Já que há algumas evidências da existência de um benefício na sobrevida associada ao emprego de apenas enxertos arteriais, a artéria radial frequentemente é empregada em conjunto com enxertos ATI para revascularizar o coração. O emprego apenas de enxertos arteriais apresenta vantagens adicionais de eliminar a necessidade de incisões nas extremidades inferiores e o risco de infecções nas feridas cirúrgicas das pernas. Antes de fazer uma incisão no antebraço, realiza-se teste de Allen, e o arco palmar é avaliado com ultrassonografia para confirmar a presença de circulação colateral adequada na mão. A artéria radial, então, é procurada com a técnica *no-touch*. Antes da sua remoção, a adequação do fluxo arterial para a mão respectiva pode ser avaliada pela compressão direta da extremidade proximal do vaso. Os vasodilatadores sistêmicos, como a nitroglicerina, são usualmente empregados durante a dissecção para minimizar o vasoespasmo. O enxerto livre, então, é armazenado em solução que contenha heparina e papaverina. Outro conduto arterial pediculado que pode ser empregado é a artéria gastroepiploica. Este conduto é mais apropriado para os vasos nas porções inferior e lateral do ventrículo esquerdo. As limitações associadas ao emprego deste enxerto incluem sua predileção para o vasospasmo, torções, dobras e vulnerabilidade a erros técnicos no sítio anastomótico devido à sua fina parede arterial. Em

Tabela 61-5 Inovações no Campo da Proteção Miocárdica

NOME	ANO	INOVAÇÃO
Bigelow	1950	Estudou a aplicação da hipotermia à cirurgia cardíaca em caninos
Melrose & Bentall	1955	Introduziu o conceito de parada cardíaca química reversível em caninos
Lillehei	1956	Detalhou um método para administração de cardioplegia com cristaloides hipotérmicos canulando-se as artérias coronárias
Gerbode & Melrose	1958	Usou o citrato de potássio para induzir parada cardíaca em humanos
Bretschneider	1964	Desenvolveu uma solução pobre em sódio, livre de cálcio, contendo procaína para parar o coração
Sondergaard	1964	Adotou a solução cardioplégica de Bretschneider e foi um dos primeiros a utilizá-la rotineiramente para a proteção miocárdica na prática clínica
Gay & Ebert	1973	Recebeu o crédito de reviver o emprego da cardioplegia induzida pelo potássio; demonstrou que a solução de potássio poderia parar um coração canino por 60 minutos, sem danos celulares
Hearse	1975	Destacou as infusões pré-isquêmicas para impedir lesões isquêmicas em ratos; esta fórmula tornou-se conhecida como *solução de St. Thomas nº 1*
Braimbridge	1975	Um dos primeiros a empregar a solução de St Thomas nº 1 clinicamente
Buckberg	1979	Introduziu o uso do sangue como um veículo para a infusão de potássio nas artérias coronárias
Akins	1984	Utilizou as técnicas da parada fibrilatória hipotérmica para a revascularização miocárdica sem cardioplegia
Lichenstein & Salerno	1991	Introduziu a cardioplegia com sangue aquecido

Tabela 61-6 Métodos e Administração das Soluções Cardioplégicas

TIPOS DE INFUSÃO	TEMPERATURAS DE INFUSÃO	INTERVALOS DE INFUSÃO
Anterógrada	Tépida	Contínua
Retrógrada	Aquecida	Intermitente
Retrógrada e anterógrada, combinadas	Fria	

geral, a artéria gastroepiploica é reservada para os pacientes com opções limitadas para condutos.

O conduto mais comumente empregado é a veia safena interna. A escolha da perna direita ou esquerda depende de uma variedade de fatores, tais como evidências de retiradas prévias de veias safenas, doença de estase venosa, insuficiência vascular arterial, presença de ferimentos não cicatrizados, veias varicosas ou história de tromboflebite superficial. A adequação da veia pode ser avaliada no pré-operatório utilizando-se o ultrassom Doppler. Esta técnica também pode ser empregada para mapear a localização anatômica do vaso a fim de minimizar a extensão da incisão na extremidade inferior. As técnicas empregadas para procurar a veia safena incluem incisão longa e única sobre a veia, múltiplas pequenas incisões com pontes de pele intactas e dissecções endoscópicas. Em geral, a veia safena ideal deve ter diâmetro de 3,5 mm, nenhuma varicosidade ou área de estreitamento. A técnica em ponte ou endoscópica minimiza a extensão da incisão cutânea e está associada a menores taxas de infecção e menos dor pós-operatória. O estiramento ou a manipulação do vaso são minimizados para evitar lesão endotelial e trombose. Os ramos laterais são clipados ou ligados para evitar complicações hemorrágicas no período pós-operatório. As incisões nas pernas são fechadas em camadas para eliminar o espaço morto e evitar a formação de hematomas e diminuir o risco de infecções. O conduto venoso, então, é armazenado em solução salina heparinizada ou em sangue até que seja necessário. As taxas de patência do enxerto venoso foram relatadas como sendo de 88% precocemente após o enxerto, 81% em 1 ano, 75% em 5 anos e 50% em 15 anos. A taxa de oclusão do enxerto venoso é de aproximadamente 2% por ano.[42] Se a veia safena for inadequada ou estiver indisponível, a veia safena externa poderá ser utilizada.

Anestesia para a Revascularização Miocárdica

Os grandes avanços na anestesia cardíaca nestes últimos 5 anos primariamente refletem melhorias nas técnicas e nas metodologias. Por exemplo, a anestesia com altas doses de narcóticos, rotineiramente empregada uma década atrás, evoluiu para um método de anestesia balanceada. Isto envolve o uso criterioso de narcóticos de ação mais curta, como o remifentanil, suplementado por agentes voláteis mais seguros, como o sevoflurano e/ou agentes intravenosos de ação curta, como o propofol. O emprego dos agentes de ação curta resultou em menor tempo de suporte ventilatório, menor tempo de estadia na unidade de terapia intensiva (UTI) e redução na duração da estadia hospitalar. Também houve maior emprego de técnicas suplementares, como os bloqueios regional, epidural e paraespinhais, para reduzir o uso de agentes sistêmicos e melhorar o controle da analgesia e a função pulmonar pós-operatória. A manutenção do controle da pressão arterial média para preservar a pressão de perfusão cerebral minimiza a disfunção neuropsicométrica e neurocognitiva pós-operatória. Também a monitorização do índice biespectral cerebral em tempo real, embora um pouco controversa, pode ser usada para predizer a profundidade da anestesia e evitar excesso de anestesia narcótica. A administração adequada de oxigênio é assegurada mantendo-se um hematócrito de 25% ou maior durante e após a CEC. Finalmente,

existem evidências de que o estrito controle glicêmico em pacientes diabéticos operados de RVM pode melhorar a sobrevida e reduzir os eventos isquêmicos recorrentes. Os níveis de glicose séricos pós-operatórios devem ser mantidos entre 100 e 150 mg/dL.

O emprego de ETE intraoperatória representa outro avanço importante na anestesia cardíaca. Ele é particularmente útil na avaliação da função miocárdica antes e após a CEC. A isquemia miocárdica peroperatória, manifestada por anormalidades da motilidade parietal regional, frequentemente pode ser detectada antes das alterações isquêmicas no ECG e das elevações nas pressões arteriais pulmonares. O ETE também pode ser usado para determinar a presença de ar intracavitário e da resposta ventricular ao crescente volume intravascular. Esta informação pode ser útil para a decisão do melhor momento para o desmame do paciente da CEC.

Com a operação de RVM sem CEC (OPCAB) há, em geral, maior necessidade de mais monitorização e mais suporte circulatório, particularmente durante a manipulação cardíaca e os períodos de oclusão coronariana isolada. Isto inclui a administração mais dinâmica de agentes inotrópicos e cronotrópicos, de volume intravascular e de medicações antiarrítmicas. Isto possibilitou que a revascularização miocárdica fosse realizada com segurança sem CEC e é responsável, em parte, pela aplicação mais ampla da OPCAB (Tabela 61-7).

Operação

A preparação para a operação de RMV inclui a administração de antibióticos pré-operatórios (p. ex., cefuroxima 1,5 g intravenosa, ou vancomicina 1 g intravenosa para um paciente com alergia à penicilina) pelo menos 30 minutos antes de realizar-se a incisão cutânea. Após a colocação apropriada das linhas de monitorização hemodinâmica e a inserção de um cateter de Foley, o paciente é posicionado na posição de pernas de rã e recebe um acolchoamento apropriado para minimizar os pontos de pressão. O paciente é preparado e envolto em campos cirúrgicos e realiza-se uma incisão de esternotomia mediana (Fig. 61-12). Caracteristicamente, a metade esquerda do esterno é afastada e elevada para expor a ATI. Uma vez identificada e a sua pulsatilidade verificada, a fáscia endotorácica é aberta medialmente à artéria. Uma tração mínima e uma técnica *no-touch* são empregadas para proteção do vaso.

O uso de uma luz direta e a magnificação proporcionadas por lupas cirúrgicas permitem a dissecção precisa. Um dispositivo de radiofrequência ou um eletrocautério podem ser usados para mobilizar o pedículo e identificar a artéria e os ramos venosos. A vantagem do dispositivo de radiofrequência é a ausência de energia térmica transmitida com o seu risco associado de lesão vascular induzida pelo calor. Os ramos laterais são clipados no lado arterial e o outro lado é clipado ou cau-

Tabela 61-7 Estudos Fundamentais de Pacientes com Doença Cardíaca Isquêmica Estável Empregados para Avaliação dos Resultados da Operação de RVM*

ESTUDO	FONTE DE REFERÊNCIA	CONCLUSÕES
Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group: Eleven-year survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina	N Engl J Med 311:1333-1339, 1984	A vantagem na sobrevida esteve associada à operação de RVM quando a DAC incluía o TCE e/ou D3V com função do VE prejudicada.
Varnauskas E, European Coronary Surgery Study Group: Twelve-year follow-up of survival in the randomized European Coronary Surgery Study	N Engl J Med 319:332-337, 1988	A operação de RVM esteve associada à maior sobrevida em pacientes com doença do TCE, D3V, função do VE diminuída e estenose proximal da DA 12 anos após a randomização. O pico da vantagem foi observado em 5 anos.
Coronary Artery Surgery Study (CASS) principal investigators and associates: CASS: A randomized trial of coronary bypass surgery symptoms	Circulation 68:939-950, 1983	A operação de RVM e o tratamento não cirúrgico foram associados a taxas similares de sobrevida. A operação poderia ser adiada com segurança até o início dos sintomas.
Norris RM, Agnew TM, Brandt PWT, et al: Coronary surgery after recurrent myocardial infarction: Progress of a trial comparing surgical with nonsurgical management for asymptomatic patients with advanced coronary disease	Circulation 63:785-792, 1981	A operação de RVM conferia vantagens na sobrevida em pacientes com doença do TCE e/ou D3V com função do VE diminuída.
Mathur VS, Guinn GA: Prospective randomized study of the surgical therapy of stable angina	Cardiovasc Clin 8:131-144, 1977	A operação de RVM esteve associada à melhora superior nos sintomas e na qualidade de vida.
Kloster FE, Kremkau EL, Ritzman LW, et al: Coronary bypass for stable angina	N Engl J Med 300:149-157, 1979	A operação de RVM resultou em melhora funcional maior e menos AI comparada com a terapia clínica, nenhuma diferença na mortalidade ou no infarto do miocárdio após 3 anos.

*Usada por Michele e Yusuf[39] em metanálises.

AI, angina instável; DA, artéria coronária descendente anterior; DAC, doença arterial coronariana; D3V, doença triarterial; RVM, revascularização miocárdica; VE, ventrículo esquerdo; TCE, tronco da coronária esquerda.

terizado. O pedículo, então, é mobilizado a partir da artéria e da veia subclávias por baixo do manúbrio até a bifurcação dos ramos epigástricos superiores e musculofrênicos, distalmente ao nível do diafragma. Após a anticoagulação com heparina, a ATI é seccionada na bifurcação distal e mede-se o seu fluxo. Um fluxo livre maior do que 60 mL/min é o desejável. O vaso é suavemente ocluído distalmente com um clampe, e o pedículo é inoculado com jato de solução de papaverina para promover dilatação arterial e prevenir o espasmo vascular. A extremidade distal do vaso é preparada para o enxerto neste momento, ou isto é adiado até antes da realização da anastomose. Se o diâmetro da ATI parecer adequado, mas o vaso não possuir um influxo ou uma pulsatilidade adequadas, o pedículo poderá ser utilizado como enxerto livre. Neste caso, o pedículo é seccionado ao nível da artéria subclávia e armazenado em uma solução de papaverina até quando for necessário. Outra equipe cirúrgica pode procurar a veia safena interna, ou a artéria radial, simultaneamente.

A seguir, o paciente é heparinizado sistemicamente (300 unidades/kg) com um tempo de coagulação ativado alvo (TCA) maior do que 400 segundos. A aorta é examinada para detectar áreas de calcificação e determinar o local da canulação e do pinçamento transversal. A ecocardiografia epiaórtica pode ser usada para identificar placas calcificadas e ajuda a planejar o local da canulação a fim de minimizar a ruptura das placas ateroscleróticas e reduzir o risco de embolização e de acidente vascular cerebral (AVC). A aorta ascendente é canulada proximalmente à artéria inominada, utilizando-se suturas duplas em bolsa colocadas em sentido anterolateral. Quando a cânula é introduzida na aorta, é importante que a ponta seja direcionada em sentido distal. A cânula aórtica é então posicionada no sítio amarrando-se as suturas em bolsa com torniquetes de Rumel; a seguir, estes torniquetes são fixos ao lado da cânula. A extremidade aberta da cânula é irrigada retrogradamente para remover o ar e qualquer resto aterosclerótico. Ela, então, é ancorada à linha de perfusão arterial da máquina de CEC. A extremidade proximal da cânula aórtica então é ancorada às bordas da ferida cirúrgica. A canulação venosa é realizada introduzindo-se uma cânula dentro do átrio direito através de uma única sutura em bolsa na aurícula direita. Quando se utiliza uma drenagem venosa em estádio duplo, a ponta é direcionada para dentro da veia cava inferior. As suturas venosas em bolsa são apertadas, utilizando-se um torniquete de Rumel, e então ancoradas à cânula venosa. A extremidade aberta é colocada como uma interface com a tubulação venosa da bomba de derivação. Se é administrada cardioplegia retrógrada, coloca-se uma sutura em bolsa próxima ao sulco AV, o átrio é incisado e introduz-se uma cânula de cardioplegia retrógrada no seio coronário.

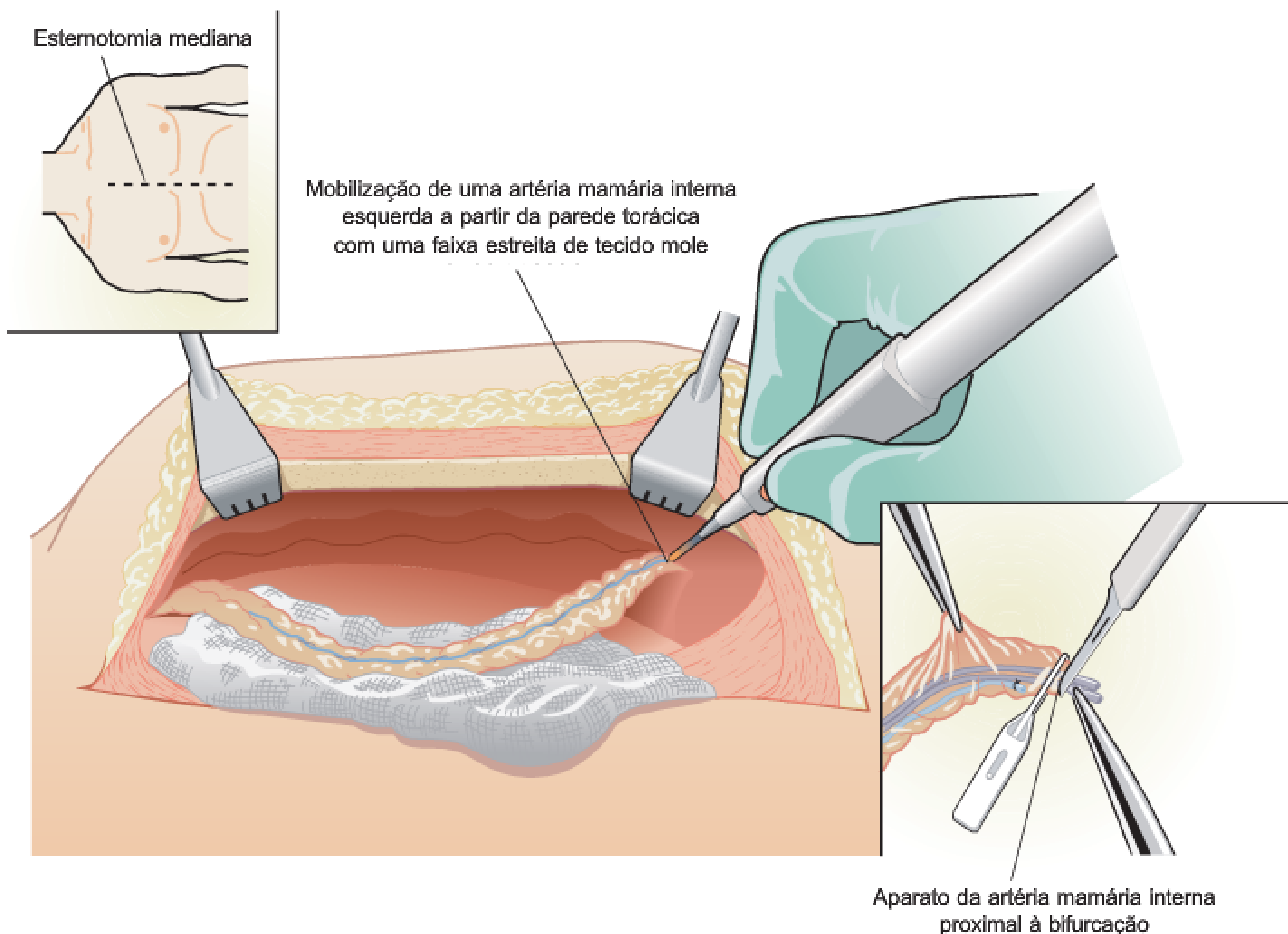


Figura 61-12 Os procedimentos de revascularização miocárdica são realizados mediante esternotomia mediana (*quadro pequeno à esquerda*). O esterno seccionado é levantado por retração controlada que proporciona exposição, mas não deve ser excessiva de modo a fraturar o esterno ou as costelas. A incisão prossegue proximal e distalmente até que seja obtido um comprimento adequado para o enxerto intencionado e, geralmente, termina na bifurcação da artéria mamária interna (*quadro pequeno à direita)*. Então administra-se, sistemicamente, heparina antes de a mamária interna ser ocluída. A artéria mamária interna é preparada para enxertamento após a secção. (De Jones RH: Coronary artery bypass grafts. In Sabiston DC Jr [ed]: Atlas of Cardiothoracic Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1995.)

Após a heparinização, o paciente é colocado em CEC e resfriado até uma temperatura central de 30 a 32° C. Durante o resfriamento, pode ser inserida uma cânula cardioplégica na aorta através de uma sutura em bolsa em separado. Ela está suficientemente distanciada da cânula aórtica para permitir espaço para a aorta ser pinçada transversalmente. Além de servir para infundir as soluções cardioplégicas, a cânula pode ser usada para descomprimir o ventrículo esquerdo. Uma vez obtidos fluxos de bomba aceitáveis (2,2 L/min/m^2) e pressão média do sangue estabilizada (50 a 70 mmHg), a aorta é pinçada transversalmente e infunde-se uma solução cardioplégica fria. O coração também é resfriado topicamente usando-se uma solução salina fria. O nervo frênico pode ser protegido cobrindo-o com uma compressa isolante. Se forem empregadas as cardioplegias anterógrada e retrógrada, dois terços da solução serão administrados anterogradamente, com o restante oferecido através da cânula retrógrada. A cardioplegia com sangue oxigenado anterógrada e/ou retrógrada é então administrada de modo intermitente, geralmente a intervalos de 15 a 20 minutos, para que seja assegurada uma proteção miocárdica adequada durante o período de parada isquêmica.

Anastomoses Distais

Os vasos-alvo podem ser identificados e os locais de anastomoses distais determinados antes do pinçamento transversal da aorta ou posteriormente. A vantagem da primeira é que as artérias coronárias estão distendidas e é mais fácil a avaliação do comprimento apropriado do enxerto. O local ideal para a anastomose deve ser facilmente acessível e livre de doença aterosclerótica e ter um diâmetro de pelo menos 1,5 mm.

Após o local da anastomose ter sido selecionado, usa-se uma lâmina Beaver para expor a face anterior da artéria coronária, e um pequeno bisturi de ponta afiada é usado para puncionar o vaso; a arteriotomia é então estendida usando-se tesouras finas de coronária para criar uma abertura de 3 a 7 mm medida para se parear ao diâmetro luminar do conduinte. Deve-se tomar cuidado em não lesar a parede posterior. Evita-se endarterectomia da artéria coronária, se possível, pois isto está associado à maior taxa de trombose do enxerto/artéria nativa.

Quando se emprega um segmento de veia safena invertida, a anastomose é realizada com suturas interrompidas ou contínuas de fio de polipropileno 7-0 ou 8-0. Com este último, toma-se cuidado para evitar formar bolsões na linha de sutura e estreitar o local da anastomose. Uma sonda de exploração de 1,0 a 1,5 mm frequentemente é utilizada para avaliação da patência da anastomose. O enxerto então é pressurizado com sangue heparinizado ou solução cardioplégica para avaliar a anastomose quanto à hemostasia ou evidências de estenose. Se forem necessários múltiplos enxertos, pode ser usado um único conduto (p. ex., veia safena) para realizar múltiplas anastomoses laterolaterais (enxertos sequenciais) para conservar o comprimento do enxerto.

Quando se emprega a ATI, a extremidade distal do vaso é biselada em um ângulo agudo e então a incisão é estendida usando-se as tesouras finas para íris (Fig. 61-13). A arteriotomia do vaso nativo é medida para se parear com a abertura da ATI. A anastomose terminolateral pode ser completada usando-se uma sutura contínua de polipropileno 8-0 (Fig. 61-14). Ao ser completada a anastomose, ambos os lados do pedículo são suturados ao epicárdio para minimizar a tensão sobre a anastomose e/ou torcer o enxerto quando o paciente é desmamado da CEC e os pulmões são ventilados.

Anastomoses Proximais

Se as anastomoses proximais forem completadas após as anastomoses distais terem sido completadas, isto poderá ser realizado mesmo enquanto o pinçamento transversal da aorta ainda está no seu local ou após ele ter sido removido e substituído por um clampe de oclusão parcial. Este último permite ao coração ser perfundido e reaquecido. A vantagem de uma técnica com um único pinçamento transversal é que ele minimiza o número de vezes que a aorta é manipulada e, teoricamente,

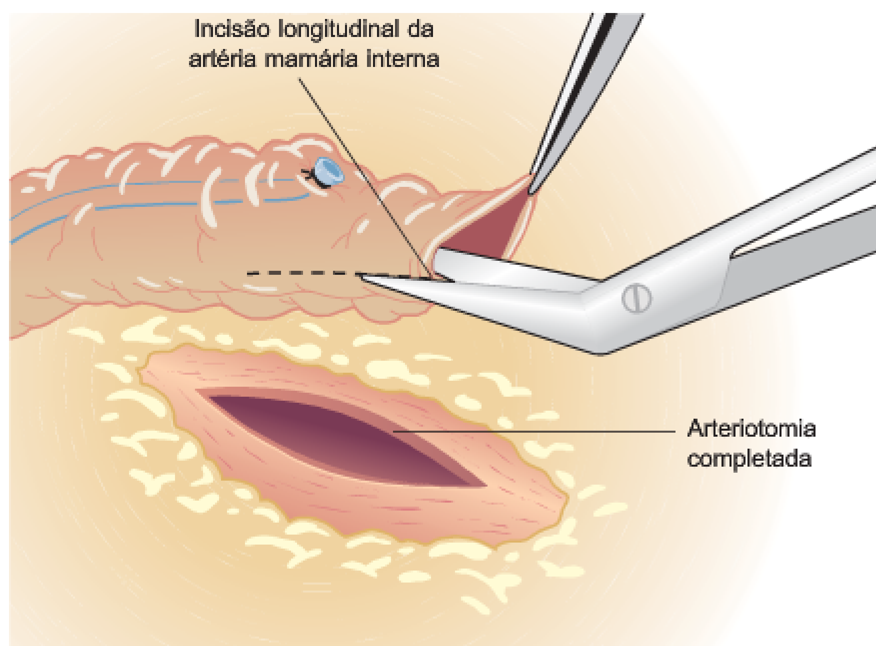


Figura 61-13 **A técnica da anastomose entre a artéria mamária interna e a artéria descendente anterior ilustra os princípios gerais usados para a construção de todas as anastomoses proximais e distais. O enxerto é aberto longitudinalmente para parear ou exceder o comprimento da arteriotomia coronariana. Esta abertura previne uma angulação no local da anastomose da mamária interna e da aorta com a veia safena. Esta abertura não é necessária no sítio anastomótico distal da veia, porém, um ligeiro biselamento da veia distal ajuda a prevenir a angulação da veia safena na anastomose com a artéria coronária.** (De Jones RH: Coronary artery bypass grafts. In Sabiston DC Jr [ed]: Atlas of Cardiothoracic Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1995.)

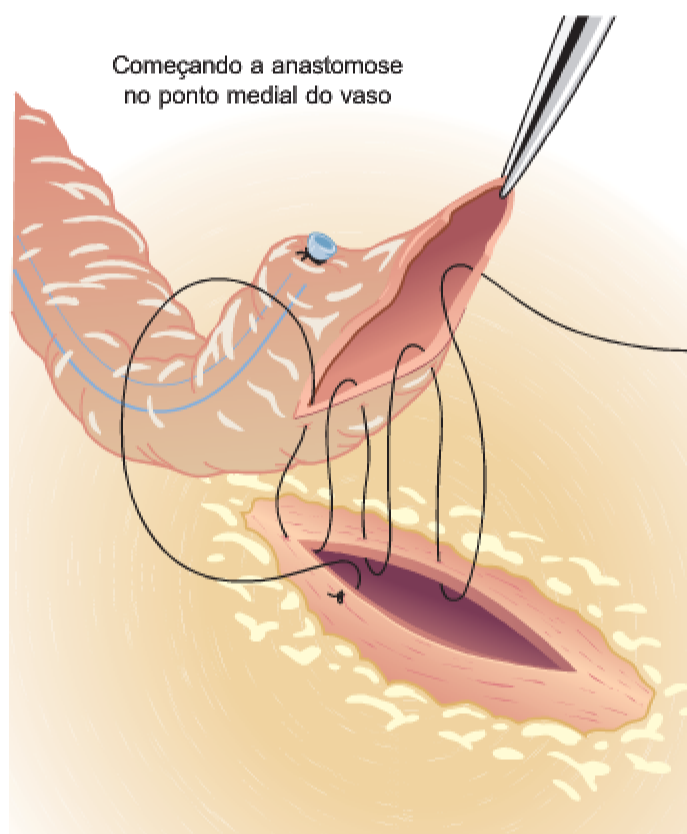


Figura 61-14 **A anastomose começa na parte medial ao longo do lado do enxerto de modo que o nó final não esteja na porção mais distal ou proximal da anastomose, reduzindo deste modo, as possibilidades de erro técnico que impediria o fluxo pelo enxerto. A sutura de polipropileno permite que uma porção da anastomose seja completada antes que os dois vasos sejam reunidos.** (De Jones RH: Coronary artery bypass grafts. In Sabiston DC Jr [ed]: Atlas of Cardiothoracic Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1995.)

reduz o risco de ruptura da placa e embolização. Com qualquer uma destas abordagens, utiliza-se um buril aórtico para excisão dos botões de tecido aórtico e para criar os locais de anastomose das anastomoses proximais dos enxertos. A abertura proximal dos condutos então é espatulada para criar um capuz e cada anastomose é completada usando-se uma sutura contínua de polipropileno 6-0 ou 7-0. A mesma técnica poderá ser empregada se as anastomoses aórticas proximais forem realizadas antes da colocação do paciente em CEC, usando-se um clampe de oclusão aórtica parcial. Após ser completada a anastomose, pequenos clampes *bulldog* são colocados sobre cada enxerto e o paciente é colocado em uma posição com a cabeça mais baixa do que o corpo. O fluxo da bomba é transitoriamente reduzido conforme o pinçamento transversal da aorta é removido e o coração reperfundido. Após os enxertos terem se enchido de sangue, são feitas pequenas punções nas veias utilizando-se uma agulha calibre 25 para a retirada de ar. Os clampes *bulldog* são então removidos e o coração é perfundido através dos enxertos e dos vasos nativos. Todos os locais de anastomose são reexaminados e os locais de sangramento suturados.

Término da Circulação Extracorpórea

O reaquecimento sistêmico, geralmente, é iniciado após ser completada a última anastomose distal. O sangue que se acumulou nos espaços pleurais é evacuado e reprocessado usando-se um *cell saver* para reinfusão subsequente. Após a remoção do pinçamento transversal da aorta, o coração quase sempre começa a bater, espontaneamente, em pouco tempo. Apesar de poder desenvolver-se um ritmo sinusal normal, ele frequentemente entra em fibrilação ventricular e requer cardioversão usando-se pás de desfibrilador interno. Se a frequência cardíaca for menor do que 70 batimentos/minuto, podem ser colocados fios temporários de marca-passos atriais e ventriculares na superfície do coração, em geral no átrio direito ou no ventrículo direito, e inicia-se o estímulo com o marca-passo a aproximadamente 90 batimentos/minuto.

Uma vez que o paciente tenha sido adequadamente reaquecido (~36,5°C), o ritmo sinusal normal foi reiniciado e a ventilação restabelecida, então o paciente é desmamado da CEC pela gradual redução nas velocidades de fluxo de bomba para zero enquanto se mantém um volume intravascular adequado via transfusão. Frequentemente é necessário manipular o estado contrátil do coração e a resistência vascular periférica (pós-carga) pela infusão de agentes inotrópicos como a dobutamina e vasodilatadores ou vasoconstritores como a nitroglicerina e a efedrina, respectivamente. Uma vez que o paciente tenha se estabilizado fora da CEC, a protamina é administrada para reverter a anticoagulação induzida pela heparina. As cânulas aórtica e venosa são removidas e amarram-se as suturas em bolsa. Tubos torácicos pleurais e mediastinais são inseridos (conjuntamente com fios de marca-passos temporários atriais e ventriculares, se estes não foram colocados previamente) e após obter-se hemostasia, o esterno é fechado usando-se fios de aço de grande calibre em pontos simples ou em figura de oito. A fáscia pré-esternal e a área ao redor do xifoide são aproximadas com suturas de Vicryl e o restante do tecido fechado em camadas. A pele pode ser aproximada com uma sutura contínua com um fio subcuticular monofilamentar e *Steri-Strips* ou grampos. Compressas estéreis secas são colocadas sobre todas as linhas de incisão, cabos e drenos, e o paciente é transferido para a UTI cirúrgica.

Cuidados Pós-operatórios

O cuidado pós-operatório começa com o transporte do paciente para a UTI de operação cardíaca. Deve ser realizado um exame físico direto na chegada. Isto inclui a avaliação do nível de consciência, ruídos respiratórios, pulsos periféricos e temperatura corporal. A drenagem através de um dreno mediastimal deve ser registrada e avaliada a cada hora. Os ajustes iniciais do respirador devem ser feitos para serem pareados aos da sala de operação. Alternativamente, o respirador pode ser ajustado a um volume corrente de 12 mL/kg, uma frequência respiratória mandatória intermitente de 8 a 10 respirações/minuto, uma fração de oxigênio inspirado de 60% e uma pressão positiva ao final da expiração (PEEP) de 5 cm H_2O para proporcionar uma margem de segurança adequada. É obtida uma radiografia de tórax para confirmar a posição do tubo endotraqueal e identificar pneumotórax, atelectasias, edema pulmonar ou derrames pleurais. Os estudos laboratoriais iniciais devem incluir hemoglobina, hematócrito, eletrólitos, ureia e creatinina, contagem de plaquetas, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial e gasometria arterial. No que diz respeito aos dispositivos de monitorização contínua, o paciente deve receberr um ECG com a capacidade de avaliar as anormalidades do segmento ST e da onda T, um cateter arterial para medir a pressão arterial, um cateter para medir a pressão venosa central, oximetria de pulso, capnografia e temperatura central. Em pacientes selecionados, as pressões da artéria pulmonar e o débito cardíaco são monitorizados continuamente usando-se um cateter de Swan-Ganz.

As considerações iniciais durante as primeiras 12 horas após a operação devem ser a manutenção de uma pressão arterial adequada, de débito cardíaco, da correção de distúrbios da coagulação, correção da hipocalcemia ionizada, estabilização do

volume intravascular e normalização da resistência vascular periférica. Isto frequentemente envolve a administração de soluções cristaloides, sangue ou produtos do sangue, agentes inotrópicos, cálcio e vasodilatadores e/ou vasoconstritores.

No período pós-operatório imediato, é desejável evitar acentuadas elevações na pressão arterial (pressão arterial média > 100 mmHg). Hipertensão significativa resulta em aumento no consumo miocárdico de oxigênio e tensão sobre os cateteres arteriais. Nos pacientes com significativa disfunção ventricular esquerda preexistente, isto também pode levar à redução no índice cardíaco. A hipertensão pode ser decorrente de hipoxemia, hipercarbia, hipotermia com tremores e sedação inadequada e analgesia. Ela pode ser tratada mediante limpeza das secreções retidas no tubo endotraqueal, ajuste dos controles do respirador, aquecimento do paciente com cobertores de ar quente, administração de analgésicos e infusão de vasodilatadores. Já que ocorre com frequência um débito cardíaco baixo após a CEC, pode-se usar um cateter de Swan-Ganz para avaliar a adequação da perfusão sistêmica, medindo-se o índice cardíaco e monitorizando-se a oxigenação venosa mista. Em geral, o objetivo é a manutenção de um índice cardíaco de 2,2 L/min/m^2 e uma oxigenação venosa mista de 60%. As causas mais comuns de baixo débito cardíaco são isquemia miocárdica, hipovolemia, frequência/ritmo cardíaco anormal, disfunção miocárdica e tamponamento cardíaco. A isquemia miocárdica pode variar desde alterações assintomáticas do segmento ST até o infarto com uma hipotensão profunda. A primeira pode ser devida a um espasmo arterial coronariano, hipoperfusão da ATI ou oclusão precoce do enxerto. O espasmo arterial coronariano ocorre em cerca de 1% dos pacientes e pode ser tratado com nitroglicerina intravenosa ou bloqueadores do canal de cálcio. Neste meio tempo, os agentes α-adrenérgicos podem ser necessários para manter a pressão arterial. Se a isquemia for grave e o paciente não responder a um suporte farmacológico, o paciente poderá precisar de angiografia coronariana de emergência, ou nova operação e/ou nova revascularização. Com relação à hipovolemia, há várias opiniões a respeito de qual tipo de líquido de hidratação deve ser empregado no pós-operatório. Geralmente, as soluções de Ringer-lactato são apropriadas, mas podem ser suplementadas com até 1,5 L de amido hidroxietil (Hetastarch) ou produtos de sangue. Este último depende de o paciente estar anêmico ou haver evidências de sangramento ativo.

No período pós-operatório imediato, a maioria dos pacientes encontra-se taquicárdica. Se tiverem sido tratados previamente à operação com β-bloqueadores, podem estar bradicárdicos (< 60 batimentos/minuto). Em geral, o ritmo desejável e a frequência cardíaca são sinusal, e frequência entre 70 e 100 batimentos/minuto. Um ritmo sinusal normal assegura sincronismo AV e manutenção de uma contração atrial, o que pode contribuir para até 25% do débito cardíaco. Se o paciente estiver bradicárdico ou apresentar evidências de bloqueio atrioventricular, deverá ser iniciado um marca-passo atrial ou AV através de fios temporários de marca-passos, para aumentar a frequência e/ou restabelecer o sincronismo. As arritmias são comuns e podem resultar de anormalidades eletrolíticas, acidose, níveis elevados de catecolaminas circulantes e isquemia miocárdica. As taquiarritmias supraventriculares associadas a uma instabilidade hemodinâmica devem ser tratadas imediatamente com cardioversão. Os pacientes hemodinamicamente estáveis com taquicardia supraventricular recidivante devem ser tratados com adenosina em doses crescentes. O *flutter* atrial pode ser tratado utilizando-se o marca-passo acelerado, se a frequência atrial puder ser identificada e controlada. A fibrilação atrial responde a digoxina, procainamida, diltiazem, β-bloqueadores ou amiodarona intravenosos e a cardioversão. O paciente hemodinamicamente instável com arritmias ventriculares precisa de uma desfibrilação imediata e uma infusão em bolo intravenosa de lidocaína seguida por uma infusão contínua. Outros agentes alternativos incluem a procainamida e o bretílio.

A disfunção miocárdica também é comum em pacientes após CEC e pode ser secundária ao atordoamento miocárdico (uma lesão transitoriamente reversível) ou à necrose miocárdica (infarto). Nestes pacientes, se a frequência cardíaca, a pré-carga ventricular, o ritmo e a pós-carga ventriculares foram otimizados e eles ainda demonstrarem um baixo débito cardíaco, eles mais provavelmente irão se beneficiar de um suporte inotrópico. Este suporte pode ser dividido em agentes catecolaminérgicos (epinefrina, norepinefrina, dobutamina e dopamina) e não catecolaminérgicos (milrinona). A epinefrina é uma droga eficaz pelas suas propriedades α e β-adrenérgicas. Em baixas doses, a epinefrina estimula os receptores β_2 periféricos e promove leve vasodilatação. Em doses maiores, a α-estimulação causa vasoconstrição e taquicardia. A norepinefrina apresenta efeito mais pronunciado sobre os receptores α-adrenérgicos periféricos com uma resultante vasoconstrição. Estas drogas quase sempre são administradas em doses entre 0,01 a 0,10 μg/kg/min e são ajustadas de acordo com a resposta do paciente. A dobutamina e a dopamina apresentam efeitos comparáveis sobre o débito cardíaco e são similares à epinefrina e à norepinefrina, mas, em geral, são menos arritmogênicas. A dobutamina também é um vasodilatador e é usada para reduzir tanto a pré-carga quanto a pós-carga ventricular. A milrinona é um inibidor da fosfodiesterase e lentifica a degradação do monofosfato cíclico de adenosina (AMPc). O seu mecanismo de ação complementa o das catecolaminas, que estimulam o AMPc. Esta droga frequentemente é usada em combinação com outros agentes inotrópicos para obter um resultado sinérgico.

Balão de Contrapulsação Intra-aórtico (BIA)

Para os pacientes que demonstram uma profunda disfunção miocárdica e não respondem à reposição volumétrica, pode estar indicada a terapia farmacológica intensiva com o BIA. O bombeamento com um balão intra-aórtico melhora a pressão arterial média e a perfusão arterial coronariana e reduz o trabalho cardíaco e a demanda de oxigênio. Se o BIA foi empregado para controlar a dor torácica no pré-operatório, ele frequentemente é removido em 24 horas após a operação. No entanto, se ele foi usado no pré-operatório para instabilidade hemodinâmica, o desmame do BIA pode ser mais difícil e precisar de mais tempo.

Tamponamento

No período pós-operatório, o tamponamento cardíaco pode ser devido à formação de um coágulo pericárdico e à compressão cardíaca. A condição deverá ser suspeitada se o paciente exibir evidências de baixo débito cardíaco e hipotensão, não conseguir responder a infusão de líquidos intravenosos e requerer níveis elevados de suporte inotrópico. Frequentemente ocorre declínio acentuado na drenagem pelo dreno torácico mediastinal antes do início dos sinais de tamponamento. O diagnóstico pode ser feito com base em sinais de alargamento do mediastino na radiografia de tórax e evidências de derrame pericárdico pela ecocardiografia. A ecocardiografia de superfície (transtorácica) é útil, porém, pode ficar comprometida pela presença de curativos na ferida e de drenos torácicos. A ETE é mais confiável, mas pode não estar imediatamente disponível. Se estiver posicionado no local um cateter de Swan-Ganz e as pressões do coração direito e esquerdo forem monitorizadas, a pressão venosa central e a pressão capilar pulmonar encunhada geralmente estão elevadas e equalizadas. Uma vez feito o diagnóstico, o paciente deve retornar à sala de operação para a evacuação do coágulo e alívio da compressão. Se as condições do paciente

estiverem piorando rapidamente poderá ser realizada uma abordagem subxifoide simples à beira do leito, o que resulta em melhora dramática na hemodinâmica.

Sangramento Pós-operatório.

A combinação de heparinização, hipotermia, CEC e reversão com a protamina está associada a um risco aumentado de sangramento após a operação de RVM. O sangramento após uma operação de RVM que precise de transfusão e/ou reoperação para interromper o sangramento está associado a um aumento significativo na morbidade e na mortalidade. Uma minoria de pacientes submetidos a procedimentos cardíacos (15%-20%) consome mais de 80% dos produtos de sangue transfusados na operação. O sangue deve ser considerado como um recurso escasso que carrega riscos significativos e benefícios não comprovados. Existe um subgrupo de pacientes de alto risco que exige múltiplas medidas de prevenção para reduzir a chance de sangramento pós-operatório. Seis variáveis se destacam como indicadores de risco importantes:

1. Idade avançada.
2. Volume pré-operatório baixo de eritrócitos (anemia pré-operatória ou dimensão corporal pequena).
3. Medicamentos antiplaquetas ou antitrombóticos pré-operatórios.
4. Procedimentos complexos ou de reoperação.
5. Operações de emergência.
6. Comorbidades não cardíacas do paciente (como insuficiência renal, doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes, insuficiência cardíaca congestiva).

As técnicas de conservação do sangue com base em evidências incluem o seguinte:

1. Drogas que aumentam o volume de sangue pré-operatório (como a eritropoetina) ou diminuem o sangramento pós-operatório (como a aprotinina).
2. Dispositivos que conservam o sangue (como o salvamento do sangue intraoperatório e as intervenções que poupam o sangue).
3. Outras intervenções que protegem o sangue do próprio paciente do estresse da operação (como a pré-doação autóloga e a hemodiluição normovolêmica).
4. Consenso, algoritmos de transfusão de sangue específicos da instituição complementados por teste rápido.
5. Uma abordagem multimodal à conservação do sangue combinando todos os recursos anteriores, especialente em pacientes de alto risco (o mais importante).

Apesar dos esforços na conservação do sangue para limitar o sangramento perioperatório e a transfusão de sangue, 2% a 3% dos pacientes exigirá reexploração quanto ao sangramento e até 20% deles apresentará sangramento excessivo exigindo transfusão após a operação. O sangramento superior a 500 mL, na primeira hora, ou um sangramento persistente de mais de 200 mL por hora, nas 4 horas seguintes, são indicações de exploração do mediastino. A exploração também estará indicada se for identificado um grande hemotórax na radiografia de tórax ou ocorrer tamponamento pericárdico. Em 20% dos casos, pode ser identificado um local específico de sangramento. As fontes típicas de sangramento cirúrgico incluem os locais de canulação, as anastomoses proximais/distais e os ramos das ATIs e os enxertos venosos. No entanto, na maior parte das vezes, não se identifica um local específico de sangramento e ele está relacionado com uma neutralização inadequada da heparina, disfunção plaquetária qualitativa ou quantitativa, fibrinólise, e deficiências nos fatores V, VIII, XIII, no fibrinogênio e no plasminogênio. No caso de suspeita de sangramento pós-operatório não cirúrgico, uma das abordagens é a obtenção de TCA e a administração de protamina para o retorno do TCA ao nível basal. Em geral, as hemácias são administradas se o paciente estiver sangrando ativamente e/ou estiver anêmico (Hgb = 7,0). As plaquetas são administradas se houver evidência de sangramento clínico e testes de coagulação anormais (preferivelmente testes rápidos como o analisador de plaquetas PFA-100 ou a tromboelastografia). O crioprecipitado pode ser usado para tratar os baixos níveis de fibrinogênio (< 100 mg/dL). Drogas com propriedades de conservação do sangue como a aprotinina e os análogos da lisina (ácido aminocaproico ε e o ácido tranexâmico) são usadas com frequência, especialmente em pacientes de alto risco.

Extubação

É desejável iniciar o processo de desmame ventilatório assim que o paciente despertar, estiver hemodinamicamente estável com drenagem torácica mínima e possa manter volume corrente espontâneo e frequência respiratória satisfatória. Em geral, o índice cardíaco deve ser de 2,2 L/min/m^2 ou maior e a pressão arterial média deve exceder 70 mmHg. O paciente deve estar confortável em suporte com pressão positiva contínua nas vias respiratórias com secreções mínimas e ter frequência respiratória espontânea de 20 ou mais respirações/minuto. A habilidade em manter um pH arterial maior que 7,35, enquanto a frequência ventilatória mandatória intermediária está reduzida a zero é um teste confiável. Após a extubação, o paciente precisa ser encorajado a respirar profundamente e usar a espirometria de incentivo. Uma função pulmonar pós-operatória subótima pode precisar de terapia adicional, inclusive emprego de broncodilatadores, mucolíticos e fisioterapia torácica. Após a extubação é importante proporcionar ao paciente alívio suficiente da dor para minimizar o estresse emocional, a tosse escassa e a relutância em iniciar a deambulação. Uma dor não aliviada também pode ser fonte de taquicardia, hipertensão e isquemia miocárdica. Antes de deixar a UTI, os cateteres desnecessários devem ser removidos. A remoção dos fios de marca-passos atriais e ventriculares temporários muitas vezes é adiada para o terceiro dia de pós-operatório.

PREVISÃO DOS RESULTADOS DA OPERAÇÃO DE RVM UTILIZANDO-SE MODELOS DE ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

As técnicas operatórias e os componentes técnicos da RVM amadureceram durante todos esses anos desde a década de 1960, quando foi realizada a primeira operação usando CEC. Simultaneamente, os resultados da intervenção operatória para DAC melhoraram, apesar do aumento na acuidade da população de pacientes exigindo a operação. Com o aumento na frequência de procedimentos de RVM, surgiu a preocupação quanto às consequências e os resultados operatórios, direcionando cirurgiões, planos de saúde e pacientes a concentrarem-se na qualidade dos serviços fornecidos por cirurgiões que executam esse procedimento. Em um esforço para tratar destas questões, muitas organizações profissionais buscaram medir resultados de operações por meio de grandes bancos de dados para identificar fatores de risco e selecionar pacientes de acordo com seu risco para um evento adverso. Ficou imediatamente óbvio que o ajuste do risco é essencial para a comparação precisa de prestadores de cuidados (hospitais e cirurgiões). A Tabela 61-8 apresenta uma lista parcial de modelos de ajuste de risco usados por várias dessas organizações para comparar as consequências de mortalidade desses prestadores. Uma vez que as contraindicações absolutas para a operação de RVM são muito poucas, é importante compreender a mortalidade e a morbi-

Tabela 61-8 Modelos de Risco Recentemente Publicados para Mortalidade Cirúrgica por RVM

	NYS	TORONTO	EUA	EMORY	VA	AUSTRÁLIA	CANADÁ	CLEVELAND	ISRAEL	STS	NNE	STROKE	PARSONNET	
Número de Pacientes	174.210	57.187	50.357	17.128	13.368	12.712	12.003	7.491	4.918	4.835	3.654	3.055	2.152	
Número de Fatores de Risco	*29*	*16*	*13*	*7*	*6*	*9*	*5*	*9*	*7*	*9*	*9*	*10*	*8*	*Soma*
Idade	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	12
Sexo	X	X	X	X	X		X	X		X		X		9
Urgência cirúrgica	X		X		X	X		X		X	X	X		8
Fração de ejeção	X	X			X		X	X		X	X	X		8
Disfunção renal/ Creatinina	X	X	X	X						X	X		X	7
RVM anterior	X		X	X				X			X	X		6
Classe NYHA	X	X	X	X		X				X				6
DAC principal à esquerda	X	X						X		X	X	X		6
Vasos coronarianos doentes	X	X			X			X		X		X		6
Doença vascular periférica	X		X			X		X	X					5
Diabetes melito	X	X			X					X			X	5
Doença cerebrovascular	X		X	X		X								4
Variáveis intraop/ pós-op			X				X		X				X	4
Infarto do miocárdio	X	X	X	X										4
Tamanho do corpo	X	X										X		3
Balão de contrapulsação intra-aórtico (BIA) pré-operatório	X	X				X								3
Choque cardiogênico/ instável	X	X									X			3
DPOC	X	X												2
ACTP	X		X											2
Angina		X					X							2
Nitratos intravenosos	X					X								2
Arritmias	X								X					2

História de operação no coração		X		X						2
Instabilidade hemodinâmica	X								X	2
Escore de comorbidade de Charison							X	X		2
Dependência de diálise	X	X								2
Hipertensão pulmonar	X								X	2
Diuréticos	X			X						2
Hipertensão sistêmica					X					1
Albumina sérica						X				1
Etnia	X									1
ICC anterior							X			1
Ritmo do infarto do miocárdio	X									1
Índice cardíaco						X				1
Pressão diastólica final do VE								X		1
Ritmo do AVC	X									1
Doença do fígado			X							1
Neoplasia/doença metastática			X							1
Aneurisma ventricular			X							1
Esteroides	X									1
Digitais	X									1
Terapia trombolítica									X	1
Bicarbonato arterial						X				1
Aorta ascendente calcificada									X	1

*Os modelos de risco para mortalidade são distribuídos horizontalmente pelo número de pacientes. Os fatores de risco são distribuídos verticalmente pela soma de suas manifestações nestes modelos.

RVM, revascularização miocárdica; ICC, insuficiência cardíaca congestiva; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; AVC, acidente vascular cerebral; BIA, balão de contrapulsação intra-aórtico; VE, ventrículo esquerdo; NYHA, New York Heart Association; ACTP, angioplastia coronariana transluminal percutânea.

Adaptado de Grunkemeier GL, Zerr KJ, Jin R: Cardiac surgery report cards: Making the grade. Ann Thorac Surg 72:1845-1848, 2001.

dade hospitalar no contexto do risco pré-operatório. Exemplos de dados ajustados pelo risco, multi-institucionais incluem Department of Veterans Affairs (VA) Continuous Improvement in Cardiac Surgery Program, STS National Database e Northern New England (NNE) Database (Tabela 61-8). Os prognósticos pela estratificação de risco são fornecidos tanto para as instituições participantes quanto para os cirurgiões. Esta informação, então, é utilizada como instrumento de rastreamento para avaliação e melhoria da qualidade dos cuidados e, cada vez mais, para comparar os prestadores desses serviços.

Em 2000, o Institute of Medicine divulgou um relatório altamente crítico ao sistema de cuidados de saúde dos EUA, sugerindo a ocorrência de 50.000 a 90.000 mortes desnecessárias por ano resultantes de erros no sistema de cuidados de saúde.[44] Os relatórios dessa instituição criaram um alerta intensificado sobre os aspectos mais globais de qualidade. Para a maior parte da história da cirurgia cardíaca, a qualidade fora geralmente igualada à mortalidade operatória e, em menor escala, à morbidade operatória grave (ou seja, medidas de resultado). Depois do aparecimento do relatório do Institute of Medicine, observou-se uma alteração distinta no panorama da avaliação da qualidade. O foco estreito na mortalidade operatória deu lugar a uma análise mais ampla que também incluía a morbidade operatória. A ênfase nestas *medidas de resultado* foi expandida mais ainda para incluir o *processo* de distribuição de cuidados cirúrgicos. *Medidas de resultado* foram desenvolvidas para monitorizar os processos de cuidados e incluem, tipicamente, a escolha do medicamento, o cronograma de administração e outras intervenções consideradas apropriadas para os melhores cuidados possíveis. *Medidas estruturais* como a tecnologia da informação sobre saúde (TIS) e o desenho organizacional também foram considerados como elementos importantes neste modelo mais global de qualidade médica. Donabedian[45] tem o crédito de ter reconhecido que medidas de resultado, medidas de processo e medidas estruturais contribuem para a qualidade dos cuidados. Mantendo esse modelo bem aceito de Donabedian, medidas de resultado, medidas de processo e medidas estruturais constituem o que se conhece como *medidas de desempenho*.

As definições a seguir são adaptadas daquelas propostas pela Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO):

- *Medida de Desempenho:* uma entidade quantitativa que fornece indicação do desempenho de uma organização em relação a um processo ou resultado especificado.
- *Medida de Resultado:* uma medida que indica os resultados das medidas de processo. Os exemplos são: mortalidade cirúrgica, frequência de mediastinite, insuficiência renal, IM pós-operatórios e assim por diante.
- *Medida de Processo:* medida que focaliza um processo que leva a um determinado resultado. Nesta definição está intrínseca a base científica da crença de que o processo aumentará a probabilidade de se atingir um resultado desejado. Os exemplos incluem a taxa de uso da artéria mesentérica inferior em pacientes submetidos à RVM ou a fração de pacientes de RVM tratados com betabloqueadores após a operação.
- *Medida Estrutural:* medida que avalia se existe número, tipo e distribuição apropriados de pessoal médico, equipamento e instalações para a prestação de cuidados de saúde ótimos. Os exemplos incluem a participação em um banco de dados nacional ou volume de procedimentos.

A STS assumiu a liderança no desenvolvimento de medidas de desempenho que incorporam medidas estruturais, de processo e de resultado em um único calibre de qualidade. Esta medida, certamente, será usada pelos planos de cuidados de saúde para julgar os prestadores de serviços de cirurgia cardíaca nos próximos anos.

Existem pelo menos quatro resultados clínicos de interesse para os cirurgiões que lidam com pacientes cardíacos cirúrgicos: mortalidade, morbidade grave não fatal, uso de recursos e satisfação do paciente. Quais características do paciente constituem fatores de risco importantes podem depender amplamente do resultado de interesse. Por exemplo, a Tabela 61-9 apresenta uma lista de fatores multivariados e razões de probabilidade associados a resultados de mortalidade em pacientes submetidos a operações cardíacas.[46] As variáveis clínicas associadas ao uso aumentado de recursos após a operação são diferentes daquelas associadas ao risco aumentado de mortalidade. Generalizando, os fatores de risco associados à morte no hospital provavelmente refletem variáveis concorrentes, específicas da doença, enquanto os fatores associados ao uso aumentado de recursos reflete doença grave comórbida.[46] Por exemplo, o risco de mortalidade após RVM está associado a fatores específicos da doença como fração de ejeção ventricular, IM recente e instabilidade hemodinâmica no momento da operação, enquanto os fatores de risco para uso aumentado dos recursos (conforme medidos pelo tempo de permanência no hospital e custo hospitalar) incluem doenças comórbidas como doença vascular periférica, disfunção renal, hipertensão e doença pulmonar crônica (Tabela 61-9).

As condições de comorbidade são indicadores importantes de custos hospitalares, pois os pacientes com comorbidades múltiplas geralmente precisam de hospitalização prolongada, não só para tratamento da doença cirúrgica primária como também para o tratamento de condições comórbidas que se compliquem.

A *mortalidade operatória* é um resultado facilmente definido e prontamente mensurado, tendo valor inegável para o paciente. A maioria dos estudos que tentaram definir os cuidados efetivos se concentraram em mortalidade como uma consequência para as razões mencionadas. Outras consequências, como o uso de recursos ou os indicadores de qualidade de vida podem ser mais relevantes após a operação em muitas situações. As medições de resultado que não a mortalidade operatória são particularmente importantes quando se decide como gastar o numerário dedicado a cuidados de saúde de maneira inteligente.

Os dados ajustados pelo risco são particularmente úteis na identificação e na priorização das variáveis pré-operatórias preditivas dos prognósticos. Uma metanálise[47] de sete grandes grupos de dados de pacientes identificou sete fatores de risco centrais (inequivocamente relacionados com a mortalidade cirúrgica) e 13 fatores de risco nível 1 (provavelmente relacionados com a mortalidade a curto prazo após a operação de RVM). As variáveis centrais incluem precisão da operação, operação cardíaca prévia, idade, FE, sexo, gravidade da DAC e presença de doença do TCE. Estas variáveis foram reconhecidas como preditivas de mortalidade após a operação de RVM em todos os sete grupos de dados. A presença de níveis elevados de creatinina sérica, ACTP durante a admissão índice, infarto do miocárdio recente há menos de 1 semana, história de angina, arritmia ventricular, insuficiência cardíaca congestiva, regurgitação mitral, diabetes, doença cerebrovascular, doença vascular periférica, doença pulmonar obstrutiva crônica, altura e peso foram considerados menos preditivos.

Indicadores de Mortalidade

Decididamente, o volume de experiência disponível com estratificação de risco e análise de resultados em cirurgia cardiotorácica lida com fatores de risco associados à mortalidade operatória, particularmente em pacientes submetidos à revascularização coronariana. A maioria das análises de estratificação

Tabela 61-9 Fatores Multivariados Associados a Vários Resultados de Operação Cardíaca

VARIÁVEL	RISCO DE RESULTADO RELATIVO			
	Morbidade Grave (IC 95%)	Mortalidade (IC 95%)	Custo Reduzido (IC 95%)	Permanência Reduzida (IC 95%)
Insuficiência cardíaca congestiva	4,81 (2,16-5,98)	9,20 (6,02-14,0)	0,56 (0,51-0,63)	0,79 (0,73-0,85)
Risco de mortalidade prognosticado NYS		1,28 (1,16-1,41)	0,93 (0,89-0,97)	0,78 (0,76-0,80)
Tipo de operação		6,04 (3,48-10,5)	0,43 (0,40-0,47)	0,53 (0,48-0,59)
Creatinina > 2,5 mg/100 mL			0,40 (0,33-0,49)	0,47 (0,38-0,58)
Prioridade		18,6 (7,42-46,6)	0,53 (0,50-0,56)	
Idade/Volume de RBC (por aumento de unidade de 0,01)	6,93 (3,21-11,5)		0,61 (0,55-0,67)	0,32 (0,30-0,36)
Procedimento de reoperação			0,68 (0,62-0,76)	
BIA pré-operatório			0,65 (0,56-0,75)	
Hipertensão	5,62 (2,11-15,2)		0,86 (0,81-0,92)	0,83 (0,78-0,89)
Mais de um IM anterior			0,83 (0,75-0,91)	
Insuficiência renal dependente de diálise			0,61 (0,47-0,78)	
Doença vascular periférica				0,85 (0,71-0,94)
Doença anterior do SNC	3,41 (2,99-4,91)			0,81 (0,72-0,92)
DPOC				0,87 (0,79-0,94)

BIA, balão intra-aórtico de contrapulsação; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; IM, infarto do miocárdio; RBC, glóbulos vermelhos do sangue; SNC, sistema nervoso central.

de risco mostrada na Tabela 61-8 é usada para a avaliação de consequências de vida ou de morte em pacientes cirúrgicos com doença cardíaca isquêmica, em parte porque a mortalidade é um parâmetro fácil de se medir e acompanhar. Cada um dos sistemas de estratificação de risco mostrado na Tabela 61-8 computa um escore de risco baseado em fatores de risco que dependen do diagnóstico do paciente. Para o diagnóstico de doença cardíaca isquêmica, a Tabela 61-8 mostra os fatores de risco significativos considerados importantes para um espectro desses sistemas. A definição de mortalidade operatória varia entre os diferentes sistemas (ou mortalidade dentro de 30 dias ou dentro do hospital), mas os fatores de risco identificados por meio de cada um dos esquemas de estratificação na Tabela 61-8 mostram muitas similaridades. Algumas variáveis são fatores de risco em quase todos os sistemas de estratificação; outras nunca são fatores de risco significativos. Cada um dos modelos de risco foi validado usando conjuntos de dados separados; assim, existe certa justificativa para o uso de qualquer um dos métodos de estratificação, tanto na avaliação pré-operatória de pacientes a serem submetidos à RVM quanto para se fazer comparações entre os provedores (sejam médicos ou hospitais), mas existem advertências sobre a validade e a confiabilidade destes modelos.

No momento, não é possível recomendar um método de estratificação de risco em detrimento de outro. De modo geral, quanto maior a amostra, mais fatores de risco serão encontrados. O modelo ideal poderia incluir até mais variáveis que o modelo mais subtancial na Tabela 61-8. O diagnóstico de regressão (p. ex., as curvas características de operação do receptor [ROC] e os estudos de validação cruzada) conduzido nos modelos e incluído na Tabela 61-8 sugere que os modelos são bons, mas não perfeitos, para prognosticar consequências. Em termos estatísticos, isto significa que nem toda a variabilidade em mortalidade operatória é explicada pelo conjunto de fatores de risco incluído nos modelos de regressão. Portanto, é possível que a inclusão de novos fatores de risco putativos nas equações de regressão possa melhorar a validade e a precisão dos modelos.

O escrutínio e o teste de novos modelos de regressão e de novos fatores de risco é feito por meio de métodos de validação cruzada e por outros diagnósticos de regressão antes da aceitação. Ainda não se tem certeza se a inclusão de muitos mais fatores de risco melhorariam significativamente a qualidade e a habilidade prognóstica dos modelos de regressão. Por exemplo, o modelo STS de estratificação de risco descrito na Tabela 61-8 inclui muitas variáveis prognósticas, enquanto o esquema Canadá de ajuste de risco inclui somente cinco variáveis de prognóstico. Ainda assim, o diagnóstico de regressão para estes dois modelos é similar, sugerindo que os dois modelos possuem precisão e capacidade prognóstica iguais. Isto sugere que os modelos são eficazes no prognóstico do comportamento da população, mas não necessariamente adequados para prognosticar resultados individuais.

Muito trabalho ainda precisa ser feito tanto para explicar as diferenças em fatores de risco observados entre os vários modelos de estratificação como para determinar quais modelos são mais adequados aos estudos de melhoria da qualidade. Muitos aspectos críticos de qualquer programa de resultados envolvendo ajuste de risco devem ser considerados ao se determinar a qualidade do método de estratificação de risco ou quando se compara um com o outro (ver adiante). Daley[48] fornece um resumo dos aspectos essenciais necessários para a validação de qualquer modelo de ajuste de risco. Ela afirma que não existe nenhuma evidência definida de que as diferenças em mortalidades ajustadas ao risco entre os provedores reflitam as diferenças no processo e estrutura dos cuidados.[49] Esta questão demanda estudos complementares.

Muitos dos bancos de dados mostrados na Tabela 61-8 acumulam informações do paciente em bases voluntárias, o que implica a inserção desses dados voluntariamente, de acordo com as vontades de cada instituição que participe do banco de

dados. Outros bancos inserem os dados do paciente por ordem de alguma organização de supervisão (p. ex., a Veteran's Administration ou o governo do estado de Nova York). Para determinar as diferenças entre os grupos de dados mandatórios e voluntários, foi realizada uma análise comparativa de 10 anos, em 2001, dos fatores de risco para a operação de RVM e os seus resultados, utilizando-se o STS National Database (n = 1,1 milhão) voluntário e o VA Continuous Improvement in Cardiac Surgery Program, mandatório (n = 74.000).[41] Apesar de existirem diferenças nos dados demográficos, ambos os grupos de dados produziram fatores de risco similares com índices de possibilidade similares para a mortalidade após 30 dias da cirurgia de RVM. Os três mais potentes preditores de risco para a mortalidade nos dados do STS e do VA foram o nível de creatinina sérica acima de 3,0 mg/dL, necessidade de BIA no pré-operatório e operação cardíaca prévia. Na década de 1990, a mortalidade da operação de RVM em ambos os grupos de dados declinou de 3,8% para 2,7% no registro STS e de 4,3% para 2,7% no registro CICSP. Isto ocorreu apesar de um aumento nos fatores de risco pré-operatórios em ambos os grupos de dados. Isto explica, em parte, o declínio significativo ao longo do tempo nas relações de mortalidade observada/esperada em ambos os grupos de dados. Estes grupos de dados ajustados pelo risco oferecem uma oportunidade aos hospitais e aos cirurgiões de identificar problemas de sistema e avaliá-los com a intenção de melhorar os resultados e intensificar os cuidados ao paciente. No entanto, existem variações sutis, porém importantes, regionais, institucionais e do provedor, que não podem ser inteiramente analisadas para um modelo generalizado de estratificação de risco.

Fatores de Risco para Morbidade Pós-operatória e Uso de Recursos

Os pacientes com resultados não fatais após operações para doença cardíaca isquêmica constituem mais de 95% do grupo de pacientes submetidos à operação. De cerca de 500 mil pacientes submetidos à RVM precoce, entre 50% e 75% apresentam o que se caracteriza por um quadro sem complicações para o paciente e para o provedor dos serviços. As complicações ocorridas em pacientes que sobreviveram variam desde disfunções graves de sistemas orgânicos até limitações mínimas ou insatisfação com o estilo de vida, e respondem por uma fração significativa do custo dos procedimentos. Um relatório estima que até 40% dos custos hospitalares iniciais para uma RVM são consumidos por 10% a 15% dos pacientes que apresentam complicações graves após a intervenção cirúrgica. Isto sugere que reduzir a morbidade em pacientes cardíacos cirúrgicos de *alto risco* tem impacto significativo na redução de custos.

Durante muitos anos, a *mortalidade* operatória era o único critério para um procedimento de RVM bem-sucedido. Este conceito deu lugar a um foco mais amplo sobre toda a hospitalização associada à RVM. Existe um acordo universal de que as complicações não fatais desempenham papel central na avaliação da qualidade da RVM, mas muitas consequências de morbidade são relativamente difíceis de se definir e acompanhar. O ajuste de risco é particularmente difícil porque os fatores de risco para a maioria das complicações ainda não foram adequadamente estabelecidos. A baixa frequência de algumas complicações também cria desafios estatísticos.

Shroyer e colaboradores[50] usaram parte da grande experiência nacional obtida no Banco de Dados STS para examinar cinco complicações pós-operatórias importantes da RVM: derrame, insuficiência renal, reoperação dentro de 24 horas após a RVM, ventilação pós-operatória prolongada (> 24 h) e mediastinite. Para cada uma delas, os fatores de risco foram identificados por meio de triagem univariada, seguida de análise de regressão logística multivariada. Modelos prognósticos foram desenvolvidos para cada uma das cinco complicações, permitindo assim o uso de fatores de risco específicos do paciente para ajustar a intensidade da doença e determinar perfis para os provedores de serviços. Por sua vez, este procedimento permite comparações significativas de populações combinadas pelo tipo de risco entre provedores e uma marca de referência nacional.

Para fins de estimativas de morbidade, foram examinados mais de 500 mil pacientes do banco de dados STS.[50] Isto permitiu uma estimativa precisa da frequência de cada uma destas cinco complicações pós-operatórias. Por exemplo, as estimativas de morbidade em pacientes de RVM deste grande banco de dados são:

1. Derrame — 1,63%
2. Insuficiência renal exigindo diálise — 3,53%
3. Ventilação pós-operatória prolongada — 5,96%
4. Mediastinite — 0,63%
5. Reoperação dentro de 24 horas — 7,17%

As variáveis prognósticas da regressão logística para cada complicação demonstraram sobreposição considerável, mas com diferenças substanciais nas razões de probabilidade associadas aos fatores de risco individuais. A importância relativa de fatores de risco específicos foi diferente, dependendo da medida de resultado. Para cada uma das complicações, o choque pré-operatório foi, invariavelmente, um fator de risco de grande porte, assim como qualquer forma de diabetes. As reoperações foram associadas a uma elevada razão de probabilidade para a maioria das morbidades pós-operatórias, especialmente para a ventilação pós-operatória prolongada.

Estes modelos apresentaram diagnóstico satisfatório de modelo de regressão, indicando confiabilidade razoável. Os diagnósticos são, em geral, inferiores àqueles vistos em modelos de regressão típicos de mortalidade operatória por RVM, sugerindo que fatores não mensurados possam ser responsáveis pelos resultados. Apesar disso, nesse contexto, a habilidade de usar modelos validados para estratificar pacientes conforme o risco é inestimável. As organizações nacionais de qualidade, como o National Quality Forum (NOF) e os grandes planos de cuidados de saúde apostaram alto na necessidade de ajuste de risco para a maioria das medidas de resultado, incluindo os resultados tanto de mortalidade quanto de morbidade.

Fatores de Risco que não Prognosticam Consequências

Às vezes, surgem estudos que sugerem que uma variável particular de um paciente *não é* um fator de risco para um resultado particular do paciente. Muito cuidado deve ser tomado ao interpretar resultados negativos. Muitos fatores de risco putativos rotulados como "não diferente do controle" em estudos que usam amostras inadequadas não receberam um teste imparcial. Por exemplo, Burns e associados[51] estudaram tempos de sangramento de um gabarito pré-operatório em 43 pacientes submetidos a RVM seletiva e não encontraram nenhum aumento na perda de sangue pós-operatória em pacientes com tempos de sangramento cutâneo prolongados. O estudo desses pesquisadores informa cinco pacientes cujos tempos de sangramento persistiram por mais de oito minutos. Nesta pequena amostra, observou-se uma tendência para mais unidades de sangue transfundidos, mas as diferenças entre grupos com tempo de sangramento alto e baixo foram informadas como "não significativas" pelos autores no nível de α = 5% (ou seja, $P = 0,05$). Usando os dados do autor é possível computar um erro β para essa observação negativa de menos de 0,5. Isto significa que existe até 50% de chance de que o achado negativo seja realmente um dado falso-negativo. Esta alta taxa de falso-negativo ocorre

por causa da amostra de tamanho pequeno e da ampla variação nos valores de tempo de sangramento. Nós encontramos tempos de sangramento elevados (> 10 minutos) como um fator de risco multivariado significativo para o excesso de transfusões sanguíneas após RVM em dois estudos diferentes.[52,53] Embora haja controvérsias sobre o valor do tempo de sangramento como teste de triagem, é possível que, descartando-se esse tempo após um estudo clínico não conclusivo, como aquele de Burns e colaboradores, um fator de risco potencialmente importante seja ignorado. Muito cuidado deverá ser tomado na interpretação de um achado negativo, especialmente em um grupo pequeno de estudo. A mesma nota de cuidados foi destacada por Freiman e coautores,[54] após revisão da literatura médica, durante um período de 10 anos. Estes autores descobriram que 50 de 71 estudos clínicos randomizados, controlados e "negativos" poderiam ter perdido uma melhora terapêutica de 50% com a intervenção por que a amostra estudada era pequena demais.[54] Esses estudiosos chegaram à conclusão de que muitas terapias descartadas como ineficazes após estudos clínicos negativos e inconclusivos ainda podem ser importantes em termos clínicos. Achados negativos em um relatório de literatura exigem escrutínio e compreensão de erros estatísticos do tipo II.

MÉTODOS ALTERNATIVOS DE REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA

Operação de Revascularização Miocárdica sem Bomba

Relata-se que o uso da CEC está associado à resposta inflamatória corporal total (RICT), uma resposta mediada, em parte, pela ativação do complemento, dos macrófagos e das citocinas. Este fenômeno foi relacionado ao contato dos componentes sanguíneos com a superfície do circuito de derivação. Formulou-se a hipótese de que a RICT contribui para o sangramento pós-operatório, a disfunção neurocognitiva, o tromboembolismo, a retenção de líquidos e a disfunção reversível dos órgãos. Em uma tentativa de minimizar estas complicações, a operação OPCAB está sendo empregada com frequência cada vez maior, sendo atualmente considerada um método alternativo aceitável para a revascularização miocárdica. Inúmeros estudos e programas de estudos clínicos foram realizados para avaliar a eficácia e a segurança desta operação e definir o subgrupo de pacientes que apresentam maior probabilidade de se beneficiarem desta abordagem (Tabela 61-10). Os achados até o momento foram mistos.

Em uma análise multicêntrica retrospectiva de 7.867 pacientes registrados, publicada em 2001,[55] os pacientes de OPCAB apresentaram menor incidência de uso de BIA (2,3% *vs.* 3,41%), menor incidência de fibrilação atrial pós-operatória (21,2% *vs.* 26,3%) e duração mais curta da estadia (5 *vs.* 6 dias) comparada com a operação de RVM com CEC. A incidência de AVC, mediastinite e sangramento precisando de reoperação foi similar, no entanto, e não houve diferença na mortalidade, isto é, 2,5% sem CEC e 2,6% com CEC. Em outro estudo observacional envolvendo 1.570 pacientes, a operação de OPCAB foi associada à menor perda de sangue, maiores níveis de hemoglobina pós-operatórios, menos transfusões sanguíneas, e a duração de estadia na UTI e no hospital foi mais curta.[56] Neste estudo, não houve diferença no infarto do miocárdio perioperatório, no uso de agentes inotrópicos, na incidência de fibrilação atrial pós-operatória, nas complicações neurais, na ventilação prolongada, na insuficiência renal ou na mortalidade. Portanto, parece que a intervenção cirúrgica pode ser uma alternativa segura à operação de RVM convencional com CEC.

Para avaliar mais diretamente a RCIT mediada pela CEC, Ascione e associados[56] conduziram um estudo cirúrgico prospectivo, randomizado, de OPCAB para examinar as relações entre os biomarcadores de RCIT, a morbidade e a mortalidade pós-operatória na operação de OPCAB e os pacientes operados de RVM (Tabela 61-10). Os níveis da elastase neutrofílica sérica, IL-8, C3a e C5a estavam mais elevados na operação de RVM no grupo com CEC imediatamente após a intervenção cirúrgica. Estes níveis elevados também foram associados à maior incidência de infecção, tempo mais longo de intubação, maior perda sanguínea, maiores necessidades transfusionais e maior duração da estadia na UTI e no hospital. No entanto, não houve diferença na incidência de infarto do miocárdio pós-operatório, insuficiência renal aguda, AVC ou morte. A incapacidade em demonstrar redução na RCIT e incidência de morte e de infarto do miocárdio poderia ser, em parte, decorrente do número relativamente pequeno de pacientes estudados. Alternativamente, pode não haver relação direta entre a RCIT induzida pela CEC, conforme avaliado por certos biomarcadores, e a morte e o infarto do miocárdio.

No que diz respeito à disfunção neurocognitiva, foi realizado um estudo prospectivo, randomizado para determinar a possível relação entre o número de sinais transitórios de alta intensidade (STAIs) usando-se um ultrassom Doppler transcraniano (como um marcador substituto de microêmbolos cerebrovasculares) em pacientes submetidos a uma operação de RVM convencional *versus* paciente operado sem CEC.[57] Os resultados sugeriram que a ocorrência de microêmbolos e a incidência de prejuízo cognitivo estavam aumentados nos pacientes submetidos à CEC. O número médio de STAIs nos pacientes operados sem CEC foi de 11 *versus* 394 nos pacientes submetidos a uma operação de RVM convencional. Isto se correlacionou com dois dos três testes neurais, que indicaram que a incidência de disfunção neuropsiquiátrica e neurocognitiva era maior nos pacientes com operação de RVM com CEC. Estes achados corroboram a hipótese de que a RVM sem CEC está associada a uma redução na ocorrência de microêmbolos e resultados neurocognitivos adversos. Usando uma abordagem diferente, Patel e colegas[58] estudaram 2.327 pacientes consecutivos e os dividiram em três grupos: com CEC, sem CEC com manipulação aórtica (a aorta usada como fonte do influxo do enxerto) e sem CEC e sem manipulação aórtica (influxo com base em um pedículo). Neste estudo, a CEC foi um fator de risco para o déficit neural focal, mas não houve diferenças nos déficits focais entre os pacientes de operados sem CEC com ou sem manipulação aórtica. Apesar deste estudo também corroborar o conceito que a CEC pode estar associada a mais eventos neurais, isto não parece estar relacionado com a *manipulação aórtica*, conforme definido pelos investigadores. Outros investigadores, no entanto, não demonstraram uma proteção neurocognitiva superior com a operação de RVM sem CEC (Tabela 61-10). Se a operação de RVM sem CEC resultaria em maior proteção cerebral e precisaria aguardar os resultados do VA Prospective Randomized Cooperative Study, que seria concluído em 2007.

Outro argumento a favor da realização da RVM sem CEC é o potencial para redução na incidência de insuficiência renal pós-operatória. Em um estudo prospectivo, randomizado, os pacientes foram estudados para determinar se aqueles pacientes com operação de RVM sem CEC estavam sob menor risco de elevações na depuração de creatinina e na relação urinária de microalbumina/creatinina no período pós-operatório imediato.[59] Nos pacientes operados de RVM sem CEC, os valores foram menores e os níveis de *N*-acetil-β-glicosaminidase, um marcador sensível de lesão renal, foram mais baixos (Tabela 61-10). Esta diferença foi observada apesar do uso do manitol e da manutenção da pressão arterial normal média nos pacientes subme-

Tabela 61-10 Estudos Representativos, Prospectivos, Randomizados Comparando os Resultados da Operação de RVM sem CEC com a Operação de RVM com CEC

ESTUDO, NÚMERO DE PACIENTES (N) E ACOMPANHAMENTO (A)	REFERÊNCIA	PROPÓSITO	ACHADOS
Pacientes de Baixo Risco Beating versus Arrested Heart revascularization: Evaluation of myocardial function in a prospective, randomized trial *N* = 80 A = 1 semana	Eur J Cardiothorac Surg 15:685-690, 1999	Avaliou a eficácia e a segurança	A RVM sem CEC é segura e eficaz e está associada a uma redução na liberação da troponina I.
On-pump versus off-pump revascularization: Evaluation of renal function *N* = 50 A = 1 semana	Ann Thorac Surg 68:493-498, 1999	Analisou a função renal pós-operatória	A filtração glomerular, conforme avaliada pela depuração da creatinina e pela relação da microalbumina/creatinina, foi significativamente reduzida abaixo dos níveis pré-operatórios nos pacientes de RVM comparados aos indivíduos de RVM sem CEC 24 a 48 horas após a operação. Não ocorreram casos de insuficiência renal aguda, morte ou infarto do miocárdio, em nenhum dos grupos.
Economic outcome of off-pump Coronary Artery Bypass Surgery: A prospective, randomized study *N* = 200 A = 1 semana	Ann Thorac Surg 66:2237-2242, 1999	Segurança e análise de custos	A RVM sem CEC foi segura e eficaz. Em média, os custos foram 30% menores com a RVM sem CEC. O custo médio total por paciente para os materiais operatórios, ocupação do leito e necessidades transfusionais foi de 3.731 dólares com CEC e de 2.615 dólares sem CEC.
Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass *N* = 60 A = 1 semana	Ann Thorac Surg 69:1198-1204, 2000	Efeito da operação sobre a resposta inflamatória	A RVM sem CEC foi associada à resposta inflamatória reduzida e menor infecção pós-operatória (24 e 48 horas).
Serum S-100 protein release and neuropsychologic outcomes during coronary revascularization on the beating heart: A prospective, randomized study *N* = 60 A = 12 semanas	J Thorac Cardiovasc Surg 119:148-154, 2000	Avaliou a liberação da proteína S-100 até 24 horas após a operação e resultados neuropsicológicos	A barreira cerebral e/ou hematoencefálica pode ser mais adversamente afetada durante a operação de RVM com CEC. Isto não se refletiu em uma piora neuropsicológica detectável em 12 semanas.
In-hospital outcomes of off-pump versus on-pump coronary artery by pass procedures: A multicenter experience	Ann Thorac Surg 72:1528-1534, 2001	Comparou os perfis de risco pré-operatório e os resultados no hospital de pacientes tratados sem bomba com aqueles subetidos à RVM convencional com CEC.	Pacientes submetidos à RVM sem CEC não são expostos a riscos maiores para resultados adversos em curto prazo. Eles mostram necessidade significativamente menor de BIA, taxas mais baixas de fibrilação atrial e internação mais curta no hospital.
Cognitive Outcome After off-pump and on-pump Coronary Artery Bypass Surgery *N* = 281 A = 3 e 12 meses	JAMA 287:1405-1412, 2002	Analisou o efeito dos procedimentos sobre o prognóstico cognitivo	Os pacientes após RVM sem CEC apresentaram resultados cognitivos melhores 3 meses após a operação, mas os efeitos foram limitados e se tornaram mínimos em 12 meses.
Complete Revascularization in coronary artery bypass grafting With and Without Cardiopulmonary Bypass *N* = 80 A = 2 semanas	Ann Thorac Surg 71:165-169, 2001	Avaliou a exequibilidade da operação de RVM sem CEC para obter revascularização completa	A RVM sem CEC era segura e eficaz, porém, a taxa de revascularização incompleta era maior.

Tabela 61-10 Estudos Representativos, Prospectivos, Randomizados Comparando os Resultados da Operação de RVM sem CEC com a Operação de RVM com CEC – cont.

ESTUDO, NÚMERO DE PACIENTES (N) E ACOMPANHAMENTO (A)	REFERÊNCIA	PROPÓSITO	ACHADOS
Early Outcome After Off-Pump Versus On-Pump Coronary Bypass Surgery *N* = 281 A = 1 mês	Circulation 104:1761-1766, 2001	Avaliou a evolução cardíaca e a qualidade de vida	A RVM sem CEC é segura e resulta em mortalidade cardíaca e resultados na qualidade de vida a curto prazo similares aos da operação de RVM com CEC. Note que a liberação da creatinacinase MB foi 41% menor no grupo de RVM sem CEC.
On-pump versus off-pump coronary Artery bypass surgery in a matched sample of women.	Circulation 110 (Suppl II): II1-6, 2004	Comparação de resultados em amostra combinada de mulheres	A operação sem bomba levou à redução da mortalidade e da morbidade incluindo complicações de sangramento.
Off-pump versus on-pump myocardial Revascularizationin low-risk patients with one- or two-vessel disease: perioperative results in a multicenter randomized controlled trial *N* = 160 A = 2 semanas	Ann Thorac Surg 77:569-573, 2004.	Avaliar a mortalidade e a morbidade após revascularização do miocárdio, comparando RVM a RVM sem CEC em um subconjunto de pacientes com lesões na artéria descendente	Não houve diferença estatística em mortalidade e morbidade hospitalar usando técnicas com ou sem CEC para pacientes de baixo risco.
Pulmonary outcome of off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery in a randomized trial (SMART Trial) *N* = 200 A = 30 dias	Chest 127:892-901, 2005	Comparação de consequências pulmonares após RVM sem CEC *versus* RVM com CEC	RVM sem CEC foi associada à maior redução na conformidade respiratória pós-cirúrgica, mas não houve diferença nas radiografias do tórax nem na espirometria ou nas taxas de morte, pneumonia, efusão pleural ou edema pulmonar.
Pacientes de Alto Risco Different CABG methods in patients with chronic Obstructive Pulmonary Disease *N*= 37 A = 2 meses	Ann Thorac Surg 71:152-157, 2001	Determinou o efeito de diferentes técnicas de RVM sobre a função pulmonar	Os procedimentos de RVM sem CEC foram mais vantajosos do que os procedimentos com CEC, para os pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica.

CEC, circulação extracorpórea; RVM, revascularização miocárdica; RVM sem CEC, revascularização miocárdica sem CEC.

tidos à operação de RVM convencional. Nenhum dos grupos, porém, demonstrou qualquer manifestação clínica de insuficiência renal. Logo, ainda não foi esclarecido se a operação de RVM sem CEC realmente reduz os riscos de insuficiência renal significativa comparada à operação de RVM com CEC.

Robótica

Avanços rápidos na tecnologia levaram à aplicação da operação de RVM robótica. Sistemas microcirúrgicos roboticamente assistidos apresentam a vantagem teórica de intensificar a destreza cirúrgica e minimizarem a natureza invasiva da operação arterial coronariana convencional.[60] Um dos principais sistemas atualmente em uso é o sistema da Vinci pelo Intuitive Surgical (Mountain View, CA). Ele consiste em três componentes principais: o módulo de interface cirurgião-dispositivo, o controlador computadorizado e a instrumentação de interface específica do paciente. Ambos permitem manipulação cirúrgica em tempo real, maior destreza e magnificação óptica do campo cirúrgico via portais de acesso mínimos. Embora apenas tenham sido iniciados uns poucos estudos preliminares, os resultados, até o momento, sugerem que a operação de RVM pode ser realizada com segurança com taxas de patência do enxerto satisfatórias. As atuais limitações incluem sua falta de aplicabilidade a todos os pacientes, tempo de sala de operação prolongado, aplicabilidade limitada para acessar todos os vasos, o custo e oportunidades limitadas para o treinamento.

Revascularização Transmiocárdica com *Laser*

Pacientes com angina crônica intensa e refratária à terapia clínica e que não possam ser completamente revascularizados ou com intervenção com cateter percutâneo ou com RVM representam verdadeiros desafios clínicos. A revascularização transmiocárdica a *laser* (RVTML), seja como terapia isolada ou como procedimento adjunto à RVM, pode ser apropriada para alguns destes pacientes.[61] A RVTML utiliza um feixe de *laser* de alta energia para criar canais transmurais miocárdicos que, originalmente, supostamente forneceriam um acesso direto ao sangue oxigenado na cavidade ventricular esquerda. Isto não mais é considerado o mecanismo pelo qual a RVTML resulta em redução nos sintomas da doença cardíaca isquêmica. Embora tenha sido documentado um certo grau de neovascularização local, a magnitude das alterações não é responsável por qualquer aumento substancial na perfusão miocárdica. Apesar de relatos de alívio da angina, a cintilografia com Tl^{201} SPECT, a cintilo-

grafia com PET e outros estudos de perfusão fracassaram em demonstrar qualquer melhora significativa no fluxo Sanguíneo regional. Um dos mecanismos propostos relaciona um efeito local sobre a sinalização neuronal cardíaca. Formulou-se a hipótese de que a lesão tissular local pela RVTML danifica os neurônios sensoriais ventriculares e os axônios eferentes autonômicos, e isto acarreta denervação cardíaca local e alívio anginoso. Independente disso, a terapia com RVTML está associada à melhora reprodutível nos sintomas; os pacientes submetidos à RVTML mostraram uma melhora persistente na classe anginosa, usando-se o Canadian Cardiovascular System.[12] Esta melhora é obtida em 60% a 80% dos pacientes em até 6 meses após a intervenção cirúrgica.

O procedimento, em geral, é realizado em pacientes associado a outros procedimentos de revascularização, mas pode ser feito como procedimento isolado, especialmente com abordagens minimamente invasivas. A STS Evidence-Based Workforce, nos EUA, revisou as evidências disponíveis e recomenda o uso da RVTML para pacientes com fração de ejeção superior a 0,30 e angina de classe III ou IV no escore do Canadian Cardiovascular System, que é refratária à terapia clínica máxima.[61] Estes pacientes deverão ter isquemia reversível da parede livre do ventrículo esquerdo e DAC correspondendo às regiões de isquemia miocárdica. Em todas as regiões do miocárdio, a doença coronariana não deve ser passível de RVM ou de intervenção coronariana percutânea se resultante de:

1. Doença difusa intensa.
2. Falta de alvos adequados para a revascularização completa.
3. Falta de enxertos adequados para revascularização completa.

Estudos clínicos randomizados dão suporte a esta recomendação (nível de evidência, A; recomendação de classe I). Os pacientes com função ventricular deprimida (FV < 0,3) e angina instável, ou com níveis mais baixos de angina, também podem se beneficiar deste procedimento, mas as evidências de suporte ainda não estão bem estabelecidas.

Procedimentos Híbridos

Muitos cardiologistas intervencionistas relutam em recomendar a RVM na era do *stents* coronariano farmacológico (DES, em inglês), principalmente por causa ao aumento da mortalidade direta e da morbidade significativa. Entretanto, uma análise sem tendência das evidências disponíveis sobre mortalidade e morbidade associadas à RVM sugere que as taxas de mortalidade operatória para o procedimento de RVM isolado são baixas (1%-2%) e aproximam-se daquelas da intervenção coronariana percutânea (PCI, em inglês). Da mesma forma, as taxas de morbidade para RVM primária estão diminuindo. Já é geralmente aceito que a anastomose da artéria mamária interna esquerda (ATIE) com a artéria descendente anterior (DA) é um tratamento durável e efetivo para DAC que confere benefício a longo termo em mortalidade reduzida e sem necessidade de reintervenção. Além disso, as abordagens cirúrgicas minimamente invasivas são altamente bem-sucedidas na criação dessa anastomose.

Ao mesmo tempo, as intervenções com cateter são muito bem-sucedidas na abertura de artérias coronárias bloqueadas, com baixo índice de reestenose. A confluência destas observações levou vários cirurgiões a sugerirem uma abordagem integrada à revascularização coronariana, denominada de *procedimento híbrido*. Esse procedimento consiste na criação de uma anastomose ATIE-DA minimamente invasiva em conjunto com *stent* farmacológico (DES) para as artérias coronárias DA não obstruídas. Esta abordagem teve sucesso no início, mas existem muitas armadilhas em potencial. Os custos do procedimento podem ser maiores que aqueles da RVM isolada ou do implante DES isolado. O momento para qual procedimento deve ser executado em primeiro lugar ainda é incerto. As consequências a longo prazo do procedimento híbrido também são incertas. Estas e outras incertezas tornam os procedimentos híbridos em intervenções sem base de evidências. Apesar disso, esses procedimentos conquistaram seu lugar na arena e podem ganhar mais aceitação à medida que resultados em prazos mais longo sejam publicados.

EVOLUÇÕES FUTURAS

A operação de RVM evoluiu para uma modalidade de tratamento maduro para o tratamento dos pacientes com doença cardíaca isquêmica. Agora é o método mais seguro e mais confiável para se revascularizar completamente o coração isquêmico, associado a resultados excelentes a médio e longo prazos. Os estudos pré-clínicos e clínicos, agora, estão em andamento para desenvolver e avaliar novas metodologias que tornarão a operação ainda mais segura e eficaz. Isto inclui o emprego de técnicas menos invasivas, testes de dispositivos de circulação extracorpórea, desenvolvimento de métodos para melhora da proteção miocárdica e técnicas para intensificar a patência do enxerto. No que diz respeito às técnicas cirúrgicas menos invasivas, as com maiores capacitações estão sendo desenvolvidas para facilitar o desempenho de manobras cirúrgicas mais precisas com espaços mais confinados. Já existe uma grande variedade de dispositivos de acoplamento do enxerto sendo investigada que é designada para facilitar as anastomoses proximais e distais do enxerto da artéria coronária. Estes dispositivos incluem clipes interrompidos, portais magnéticos de estacionamento e *stents* intracoronários metálicos especializados. De forma promissora, um dispositivo utilizável estará disponível nos próximos anos. Além disso, os estudos clínicos estão em andamento para determinar se a normalização da geometria ventricular esquerda em pacientes com doença cardíaca isquêmica dilatada intensificará os efeitos benéficos da revascularização miocárdica completa. O desenvolvimento de dispositivos de assistência ventricular menores e mais eficientes sem propensão para infecção e complicações tromboembólicas poderia levar a sistemas de suporte circulatório que dispensarão a necessidade de transplante cardíaco ortotópico para a disfunção ventricular esquerda isquêmica. No que diz respeito à proteção miocárdica, há evidências crescentes de que até mesmo uma leve necrose durante a operação de RVM (conforme medida pela creatina cinase [CK] e CK-MB) ocorre não apenas mais frequentemente do que previamente apreciado, mas também está associada à redução na sobrevida a médio e longo prazos. Isto levou a um interesse renovado no desenvolvimento de métodos mais eficientes para a proteção do coração. Uma destas estratégias sob investigação intensiva consiste em simular, farmacologicamente, o fenômeno da ICP.[62]

Finalmente, sabe-se que a hiperplasia da íntima vascular (HIV) é um componente importante da doença oclusiva do enxerto venoso. As terapias com base genética podem tornar possível transfectar as veias safenas humanas antes de serem enxertadas e prevenir a HIV. Também pode ser possível manipular o PCR-hs e lentificar a progressão da doença aterosclerótica cardíaca nas artérias coronárias nativas. Da mesma maneira, já que ficou demonstrado que as estatinas aumentam a sobrevida em pacientes com DAC, pode ser possível usar estes agentes para promover a proteção endotelial e induzir a reversão da cascata de resposta inflamatória que leva à formação da placa aterosclerótica. Se todos estes esforços forem bem-sucedidos, pode ser que o atual benefício na sobrevida operatória de RVM para os pacientes com DAC avançada seja prolongado em duas vezes no futuro próximo.

Referências

1. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD: Pathology of the unstable plaque. Prog Cardiovasc Dis 44:349-356, 2002.
2. Allen Maycock CA, Muhlestein JB, Horne BD, et al: Statin therapy is associated with reduced mortality across all age groups of individuals with significant coronary disease, including very elderly patients. J Am Coll Cardiol 40:1777-1785, 2002.
3. de Winter RJ, Heyde GS, Koch KT, et al: The prognostic value of pre-procedural plasma C-reactive protein in patients undergoing elective coronary angioplasty. Eur Heart J 23:960-966, 2002.
4. Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJ, et al: Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. N Engl J Med 352:2581-2588, 2005.
5. Boersma E, Mercado N, Poldermans D, et al: Acute myocardial infarction. Lancet 361(9360):847-858, 2003.
6. Klein C, Nekolla SG, Bengel FM, et al: Assessment of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging: comparison with positron emission tomography. Circulation 105:162-167, 2002.
7. Schwitter J, Nanz D, Kneifel S, et al: Assessment of myocardial perfusion in coronary artery disease by magnetic resonance: A comparison with positron emission tomography and coronary angiography. Circulation 103:2230-2235, 2001.
8. Stein PD, Beemath A, Kayali F, et al: Multidetector computed tomography for the diagnosis of coronary artery disease: A systematic review. Am J Med 119:203-216, 2006.
9. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al: ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). Circulation 110:340-437, 2004.
10. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al: ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). J Am Coll Cardiol 44:213-310, 2004.
11. Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE: Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: Percutaneous transluminal coronary angioplasty. N Engl J Med 301:61-68, 1979.
12. Parisi AF, Khuri S, Deupree RH, et al: Medical compared with surgical management of unstable angina: 5-year mortality and morbidity in the Veterans Administration Study. Circulation 80:1176-1189, 1989.
13. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: The second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. RITA-2 trial participants. Lancet 350(9076):461-468, 1997.
14. Hartigan PM, Giacomini JC, Folland ED, Parisi AF: Two- to three-year follow-up of patients with single-vessel coronary artery disease randomized to PTCA or medical therapy (results of a VA cooperative study). Veterans Affairs Cooperative Studies Program ACME Investigators. Angioplasty Compared to Medicine. Am J Cardiol 82:1445-1450, 1998.
15. Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease: The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). Circulation 96:1761-1769, 1997.
16. Hoffman SN, TenBrook JA, Wolf MP, et al: A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: One- to eight-year outcomes. J Am Coll Cardiol 41:1293-1304, 2003.
17. Hannan EL, Racz MJ, McCallister BD, et al: A comparison of three-year survival after coronary artery bypass graft surgery and percutaneous transluminal coronary angioplasty. J Am Coll Cardiol 33:63-72, 1999.
18. Serruys PW, Ong AT, van Herwerden LA, et al: Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease: The final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) randomized trial. J Am Coll Cardiol 46:575-581, 2005.
19. Rodriguez AE, Baldi J, Fernandez Pereira C, et al: Five-year follow-up of the Argentine randomized trial of coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple vessel disease (ERACI II). J Am Coll Cardiol 46:582-588, 2005.
20. SoS Investigators: Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): A randomised controlled trial. Lancet 360(9338): 965-970, 2002.
21. Babapulle MN, Joseph L, Belisle P, et al: A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. Lancet 364(9434):583-591, 2004.
22. Williams DO, Braunwald E, Thompson B, et al: Results of percutaneous transluminal coronary angioplasty in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: Observations from the TIMI IIIB Trial. Circulation 94:2749-2755, 1996.
23. Topol EJ, Mark DB, Lincoff AM, et al: Outcomes at 1 year and economic implications of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade in patients undergoing coronary stenting: Results from a multicentre randomised trial. EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. Lancet 354(9195): 2019-2024, 1999.
24. Budaj A, Yusuf S, Mehta SR, et al: Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups. Circulation 106:1622-1626, 2002.
25. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al: Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: The PCI-CURE study. Lancet 358(9281):527-533, 2001.
26. Sharma GV, Deupree RH, Khuri SF, et al: Coronary bypass surgery improves survival in high-risk unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative study with an 8-year follow-up. Veterans Administration Unstable Angina Cooperative Study Group. Circulation 84(5 Suppl):III260-267, 1991.
27. Sharma GV, Deupree RH, Luchi RJ, Scott SM: Identification of unstable angina patients who have favorable outcome with medical or surgical therapy (eight-year follow-up of the Veterans Administration Cooperative Study). Am J Cardiol 74:454-458, 1994.
28. Morrison DA, Sethi G, Sacks J, et al: Percutaneous coronary intervention versus repeat bypass surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia: AWESOME randomized trial and registry experience with post-CABG patients. J Am Coll Cardiol 40:1951-1954, 2002.
29. Michels KB, Yusuf S: Does PTCA in acute myocardial infarction affect mortality and reinfarction rates? A quantitative overview (meta-analysis) of the randomized clinical trials. Circulation 91:476-485, 1995.
30. Berger PB, Ellis SG, Holmes DR Jr: Relationship between delay in performing direct coronary angioplasty and early clinical outcome in patients with acute myocardial infarction: Results from the global use of strategies to open occluded arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO-IIb) trial. Circulation 100:14-20, 1999.
31. Tiefenbrunn AJ, Chandra NC, French WJ, et al: Clinical experience with primary percutaneous transluminal coronary angioplasty compared with alteplase (recombinant tissue-type plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction: A report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRMI-2). J Am Coll Cardiol 31:1240-1245, 1998.
32. Creswell LL, Moulton MJ, Cox JL, Rosenbloom M: Revascularization after acute myocardial infarction. Ann Thorac Surg 60:19-26, 1995.
33. Sobel BE, Frye R, Detre KM: Burgeoning dilemmas in the management of diabetes and cardiovascular disease: Ra- tionale

for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Trial. Circulation 107:636-642, 2003.
34. Hochman JS, McCabe CH, Stone PH, et al: Outcome and profile of women and men presenting with acute coronary syndromes: A report from TIMI IIIB. TIMI Investigators. Thrombolysis in Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol 30:141-148, 1997.
35. Edwards FH, Carey JS, Grover FL, et al: Impact of gender on coronary bypass operative mortality. Ann Thorac Surg 66:125-131, 1998.
36. Hartz RS, Rao AV, Plomondon ME, et al: Effects of race, with or without gender, on operative mortality after coronary artery bypass grafting: A study using The Society of Thoracic Surgeons National Database. Ann Thorac Surg 71:512-520, 2001.
37. Vaccarino V, Abramson JL, Veledar E, Weintraub WS: Sex differences in hospital mortality after coronary artery bypass surgery: Evidence for a higher mortality in younger women. Circulation 105:1176-1181, 2002.
38. Szczech LA, Reddan DN, Owen WF, et al: Differential survival after coronary revascularization procedures among patients with renal insufficiency. Kidney Int 60:292-299, 2001.
39. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ: Comparative survival of dialysis patients in the United States after coronary angioplasty, coronary artery stenting, and coronary artery bypass surgery and impact of diabetes. Circulation 106:2207-2211, 2002.
40. Birkmeyer NJ, Charlesworth DC, Hernandez F, et al: Obesity and risk of adverse outcomes associated with coronary artery bypass surgery. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Circulation 97:1689-1694, 1998.
41. Grover FL, Shroyer AL, Hammermeister K, et al: A decade's experience with quality improvement in cardiac surgery using the Veterans Affairs and Society of Thoracic Surgeons national databases. Ann Surg 234:464-472; discussion 472-464, 2001.
42. Fitzgibbon GM, Kafka HP, Leach AJ, et al: Coronary bypass graft fate and patient outcome: Angiographic follow-up of 5,065 grafts related to survival and reoperation in 1,388 patients during 25 years. J Am Coll Cardiol 28:616-626, 1996.
43. Grunkemeier GL, Zerr KJ, Jin R: Cardiac surgery report cards: Making the grade. Ann Thorac Surg 72:1845-1848, 2001.
44. Kohn LT, Corrigan J, Donaldson MS, Institute of Medi- cine (U.S.): Committee on Quality of Health Care in America. To Err Is Human: Building a Safer Health System. Washington DC, National Academy Press, 2000.
45. Donabedian A: Explorations in Quality Assessment and Monitoring. Ann Arbor, MI, Health Administration Press, 1980.
46. Ferraris VA, Ferraris SP, Singh A: Operative outcome and hospital cost. J Thorac Cardiovasc Surg 115:593-602; discussion 602-603, 1998.
47. Jones RH, Hannan EL, Hammermeister KE, et al: Identification of preoperative variables needed for risk adjustment of short-term mortality after coronary artery bypass graft surgery. The Working Group Panel on the Cooperative CABG Database Project. J Am Coll Cardiol 28:1478-1487, 1996.
48. Daley J: Criteria by which to evaluate risk-adjusted outcomes programs in cardiac surgery. Ann Thorac Surg 58:1827-1835, 1994.
49. Daley J: Validity of risk-adjustment methods. In Iezzoni LI (ed): Risk Adjustment for Measuring Healthcare Outcomes, 2nd ed. Chicago, Health Administration Press, 1997, pp 331-363.
50. Shroyer ALW, Coombs LP, Peterson ED, et al: The Society of Thoracic Surgeons: 30-Day operative mortality and morbidity risk models. Ann Thorac Surg 75:1856-1864; discussion 1864-1865, 2003.
51. Burns ER, Billett HH, Frater RW, Sisto DA: The preoperative bleeding time as a predictor of postoperative hemorrhage after cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 92:310-312, 1986.
52. Ferraris VA, Berry WR, Klingman RR: Comparison of blood reinfusion techniques used during coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 56:433-439; discussion 440, 1993.
53. Ferraris VA, Gildengorin V: Predictors of excessive blood use after coronary artery bypass grafting: A multivariate analysis. J Thorac Cardiovasc Surg 98:492-497, 1989.
54. Freiman JA, Chalmers TC, Smith HJ, Kuebler RR: The importance of beta, the type II error, and sample size in the design and interpretation of the randomized controlled trial. In Bailar JC, Mosteller F (eds): Medical Uses of Statistics, 2nd ed. Boston, NEJM Books, 1992, pp 357-373.
55. Hernandez F, Cohn WE, Baribeau YR, et al: In-hospital outcomes of off-pump versus on-pump coronary artery bypass procedures: a multicenter experience. Ann Thorac Surg 72:1528-1533; discussion 1533-1534, 2001.
56. Chamberlain MH, Ascione R, Reeves BC, Angelini GD: Evaluation of the effectiveness of off-pump coronary artery bypass grafting in high-risk patients: An observational study. Ann Thorac Surg 73:1866-1873, 2002.
57. Diegeler A, Hirsch R, Schneider F, et al: Neuromonitoring and neurocognitive outcome in off-pump versus conventional coronary bypass operation. Ann Thorac Surg 69:1162-1166, 2000.
58. Patel NC, Deodhar AP, Grayson AD, et al: Neurological outcomes in coronary surgery: Independent effect of avoiding cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 74:400-405; discussion 405-406, 2002.
59. Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, et al: On-pump versus off-pump coronary revascularization: Evaluation of renal function. Ann Thorac Surg 68:493-498, 1999.
60. Shennib H, Bastawisy A, Mack MJ, Moll FH: Computer-assisted telemanipulation: An enabling technology for endoscopic coronary artery bypass. Ann Thorac Surg 66:1060-1063, 1998.
61. Bridges CR, Horvath KA, Nugent WC, et al: The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: Transmyocardial laser revascularization. Ann Thorac Surg 77:1494-1502, 2004.
62. Mentzer RM Jr: Does size matter? What is your infarct rate after coronary artery bypass grafting? J Thorac Cardiovasc Surg 126:326-328, 2003.

CAPÍTULO 62

Doença Cardíaca Adquirida: Valvular

David A. Fullerton, MD e Alden H. Harken, MD

As doenças cardíacas valvulares podem ser consideradas doenças cirúrgicas. As valvas cardíacas estenóticas ou insuficientes criam demandas hemodinâmicas sobre um ou ambos os ventrículos cardíacos. Os mecanismos compensatórios dos ventrículos permitem que o coração tolere estas lesões por períodos variáveis de tempo, algumas vezes por anos, antes que seja necessária a intervenção cirúrgica. No entanto, lesões valvulares significativas acabam por produzir disfunções ventriculares sistólicas e/ou diastólicas, levando à insuficiência cardíaca. Como regra geral, a operação para as lesões valvares estenóticas pode ser adiada até que o paciente apresente sintomas. No entanto, a insuficiência valvar pode produzir uma disfunção ventricular significativa antes de desenvolver sintomas; pode estar indicada uma operação em pacientes que ainda não apresentam sintomas. Dentre as valvas cardíacas, as valvas aórtica e mitral são, de longe, as que apresentam maior probabilidade de adquirir doença e, portanto, são o foco deste capítulo.

PERSPECTIVAS HISTÓRICAS

A insuficiência cardíaca secundária à estenose mitral já era bem reconhecida ao final do século XIX, e os esforços para a sua correção cirúrgica começaram muito antes da máquina de circulação extracorpórea estar disponível.[1] Em 1897, Samways sugeriu (mas nunca executou) a possibilidade de dilatação de uma valva mitral estenótica. Com base nos seus próprios estudos de autópsia da doença cardíaca reumática, em Londres, Brunton, em 1902, propôs a intervenção cirúrgica para a estenose mitral pela passagem retrógrada de um dilatador, através da parede do ventrículo esquerdo, até o orifício valvar mitral; a sua proposta foi desprezada pelos cirurgiões londrinos, e Brunton nunca tentou esta manobra. O conceito, porém, foi aplicado 20 anos depois, em Boston, quando apareceu, em 1923, o primeiro relato de uma correção cirúrgica bem-sucedida da estenose mitral; Cutler e Levine relataram o alívio bem-sucedido de estenose mitral pela incisão da valva com um bisturi inserido mediante ventriculotomia apical esquerda. Em 1925, Soutter realizou a primeira comissurotomia mitral fechada bem-sucedida, no London Hospital, pela introdução do seu dedo indicador através da aurícula esquerda. Apesar do sucesso de Soutter, ele não recebeu mais nenhum encaminhamento de pacientes, e passaram-se mais 20 anos antes de o procedimento tornar-se disseminado. Em junho de 1948, Bailey, na Filadélfia, e Harken, em Boston, realizaram uma comissurotomia mitral fechada bem-sucedida. Posteriormente, esta foi amplamente empregada para a estenose mitral.

Em meados da década de 1970, a técnica fechada foi suplantada pela comissurotomia mitral a céu aberto. Apesar de a comissurotomia mitral fechada ter obtido boa paliação da estenose mitral para aquela era, a comissurotomia mitral aberta ofereceu várias vantagens. Primeira, é possível realizar valvoplastia sob visão direta. A razão primária para o fracasso da comissurotomia mitral fechada era a estenose residual, e não a reestenose. Em mais de 75% dos pacientes, o aparelho subvalvar mitral contribui significativamente para a estenose. A técnica a céu aberto permite secção precisa e máxima não apenas das comissuras fusionadas, como também das cordoalhas fusionadas. Além disso, o cálcio pode ser desbridado da válvula e qualquer insuficiência mitral residual, corrigida no momento da operação. Finalmente, a técnica fechada apresenta a desvantagem de, potencialmente, poder desalojar um trombo atrial esquerdo, resultando em embolização intraoperatória e acidente vascular cerebral (AVC).

As tentativas cirúrgicas para a correção da estenose aórtica também começaram no início do século XX.[1] Em 1912, Tuffier, em Paris, tentou a dilatação digital transaórtica de uma valva aórtica estenótica. Em 1947, Smithy (que morreu de estenose aórtica aos 43 anos de idade) e Parker, na University of South Carolina, descreveram um modelo experimental de valvulotomia aórtica. Três anos depois, na Filadélfia, Bailey relatou uma valvotomia aórtica bem-sucedida pela inserção de um dilatador mecânico através das válvulas estenóticas de pacientes para

abrir as comissuras fusionadas. Em 1952, Hufnagel e Harvey, na Georgetown University, colocaram a primeira prótese valvular de bola na aorta descendente em um paciente com insuficiência aórtica. A operação da valva aórtica sob visão direta precisou aguardar o desenvolvimento da derivação cardiopulmonar por Gibbon em 1954. Em 1955, Swann realizou a primeira valvulotomia aórtica bem-sucedida, usando hipotermia e oclusão do influxo. Inicialmente, as operações a céu aberto nas valvas aórticas eram limitadas à comissurotomia da válvula aórtica e ao desbridamento das válvulas aórticas calcificadas. No entanto, Harken, em Boston, em 1960, e Starr, em Portland, em 1963, relataram a substituição da valva aórtica por uma prótese valvular de bola. Em 1962, Ross, em Londres, realizou com sucesso substituição valvar com um enxerto ortotópico. Em 1967, Ross realizou o primeiro autoenxerto pulmonar (procedimento de Ross) para a correção da estenose aórtica. Em meados da década de 1960, foram implantadas válvulas aórticas de porco montadas em próteses, mas estas válvulas fixadas em formaldeído rapidamente degeneravam-se. Em 1974, Carpentier, em Paris, relatou a longevidade superior da válvula de porco preservada com glutaraldeído.

CONSIDERAÇÕES DIAGNÓSTICAS

A doença cardíaca valvular pode ser sugerida pela história do paciente ou por sopro cardíaco detectado ao exame físico. Independentemente da lesão valvular em questão, a ecocardiografia deve ser empregada para avaliar a gravidade da estenose, da regurgitação, ou de ambas. Informações disponíveis a partir do ecocardiograma incluem a definição da anatomia valvar, a avaliação da função contrátil ventricular, a determinação da magnitude da regurgitação valvar empregando-se o imageamento com fluxo Doppler colorido e a determinação da gravidade da estenose valvar.

A ecocardiografia bidimensional transtorácica é absolutamente não invasiva e pode fornecer as informações necessárias. Se for preciso mais informações, a ecocardiografia transesofágica pode oferecer melhor definição da anatomia das valvas aórtica e mitral; é também uma modalidade de imageamento mais sensível para a detecção da regurgitação mitral.

Apesar de a maioria das lesões valvulares poder ser diagnosticada com precisão pela ecocardiografia, o cateterismo cardíaco pode ser necessário para confirmar o diagnóstico ou fornecer informações adicionais concernentes à função ventricular. Antes da operação, pode ser necessário excluir a presença de doença arterial coronariana. As áreas valvares mitral ou aórtica podem ser determinadas no cateterismo cardíaco empregando-se a fórmula de Gorlin,[2] que permite o cálculo da área valvar, como a seguir:

$$\text{Área valvar} = \text{fluxo através da valva} \div (C \times \sqrt{\text{gradiente transvalvar médio}})$$

onde C é uma constante empírica: 44,5 para a valva aórtica e 38 para a valva mitral.

VALVA MITRAL

Anatomia Cirúrgica da Valva Mitral

A função normal da valva mitral depende da interação coordenada entre o aparelho valvar mitral, que inclui o anel valvar mitral, os folhetos valvares, as cordas tendíneas e os músculos papilares ventriculares esquerdos. A valva mitral normal possui dois folhetos: o anterior (ou folheto aórtico) e o posterior (ou folheto mural). Dois músculos papilares têm origem na parede ventricular esquerda: o posterior (ou posteromedial) e o anterior (ou anterolateral). Cada um dos folhetos da valva mitral é conectado a cada um dos músculos papilares por tendões, as cordas tendíneas.

Os folhetos são suspensos a partir do anel mitral, uma estrutura colagenosa que circunda o orifício entre o átrio e o ventrículo esquerdos. Embora os dois folhetos apresentem aproximadamente a mesma área de superfície, eles têm formatos muito diferentes (Fig. 62-1). O folheto anterior é retangular. A sua base está inserida no anel mitral, anteriormente, com largura da sua base de cerca de um terço da circunferência do anel mitral. Esta inserção do folheto anterior ao anel mitral estende-se ao anel aórtico através do tecido fibroso, fornecendo uma "continuidade fibrosa" entre as valvas aórtica e mitral; o folheto anterior da valva mitral é imediatamente visível assim que o cirurgião olha para baixo através da valva aórtica. O folheto posterior é retangular e a sua inserção no anel mitral estende-se por aproximadamente dois terços da circunferência do anel mitral. Os dois folhetos são separados por duas comissuras distintas.

Existem três pontos de referência importantes (Fig. 62-1). Primeiro, a artéria coronária circunflexa corre ao longo da superfície epicárdica do coração sobrejacente ao anel mitral posterior. Poucos milímetros de músculo atrial esquerdo separam a artéria do anel, tornando-a suscetível a lesões durante a operação valvar mitral. Segundo, a valva aórtica está muito próxima do folheto anterior da valva mitral (continuidade mitro-aórtica). A válvula não coronariana da valva aórtica, portanto, é suscetível a lesões durante a operação mitral. Terceiro, o nódulo atrioventricular está localizado profundamente em relação à comissura posteromedial da valva mitral.

Estenose Mitral

Etiologia

A febre reumática é a principal causa de estenose mitral, e cerca de dois terços dos pacientes com estenose mitral reumática são do sexo feminino. A febre reumática geralmente ocorre na in-

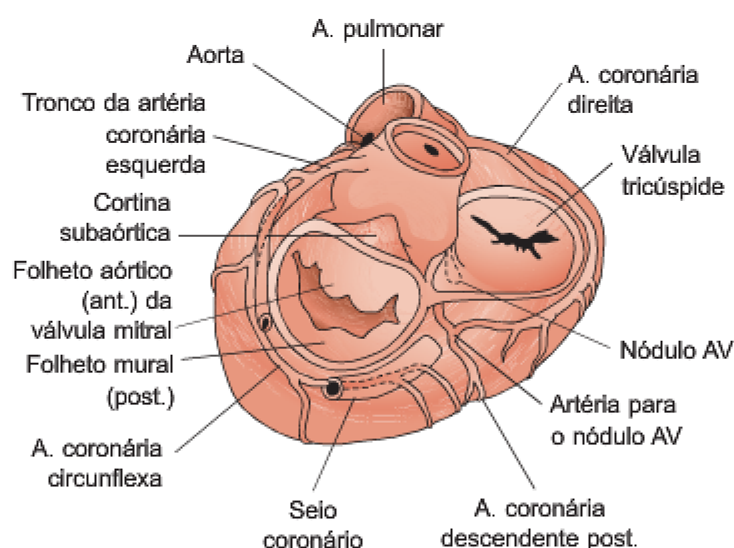


Figura 62-1 **Anatomia da valva mitral, e sua relação com outras estruturas cardíacas. Pontos de referência anatômicos importantes incluem relação da valva mitral com a valva aórtica, artéria coronária circunflexa e nódulo atrioventricular (AV).** (De Buchanan SA, Tribble CG: Reoperative mitral replacement. In Kaiser LR, Kron IL, Spray TL [eds]: Mastery of Cardiothoracic Surgery. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998, p. 351.)

fância ou na adolescência (idade média 8 a 12 anos) e cria uma infiltração inflamatória do miocárdio e das valvas. Talvez em virtude de esta doença afligir pessoas jovens e muitos anos se passarem antes de os sintomas se manifestarem, muitas vezes é difícil obter uma história prévia de febre reumática. Conforme a valva mitral cicatriza após febre reumática aguda, o aparelho mitral lentamente se deforma, e a doença permanece caracteristicamente assintomática durante pelo menos 10 anos; os sintomas comumente aparecem durante a terceira ou a quarta década de vida. A cicatrização da inflamação proveniente da febre reumática, por fim, causa espessamento e encurtamento das cúspides e das comissuras da valva mitral, com fusão e encurtamento concomitantes das cordas tendíneas. A estrutura do aparelho valvar então se calcifica e estreita-se, tornando-se afunilada. Tais espessamento e fusão da valva não somente criam estenose, mas também, frequentemente, impedem o fechamento completo da valva. De todos os pacientes com doença valvar mitral reumática, aproximadamente a metade apresenta estenose e regurgitação mitral combinadas.

Outras causas de estenose mitral são muito menos comuns do que a febre reumática e incluem tumor carcinoide maligno, lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide. Raramente a malformação congênita da valva pode causar estenose mitral, e a estenose mitral congênita quase nunca é uma lesão cardíaca isolada.

Fisiopatologia

A área de secção transversal da valva mitral normal é de 4 a 6 cm^2. Uma área valvar mitral de 2 cm^2 é considerada estenose mitral "moderada", e uma área de 1 cm^2, estenose mitral "grave". Sob condições normais, não existe nenhum gradiente pressórico através da valva mitral, e a pressão atrial esquerda normalmente é menor do que 15 mmHg. Conforme a valva mitral se torna mais estreitada, é necessário um gradiente pressórico cada vez maior para mobilizar o sangue do átrio esquerdo para o ventrículo esquerdo através da valva mitral durante a diástole; um gradiente transvalvar de 10 mmHg indica uma estenose mitral grave. A significância do gradiente transvalvar é que a pressão atrial esquerda progressivamente aumenta conforme a valva mitral se torna mais estenótica. Por sua vez, a pressão atrial esquerda aumentada é transmitida, retrogradamente, para dentro das veias pulmonares, capilares pulmonares e, por fim, artérias pulmonares. Uma pressão atrial esquerda de cerca de 25 mmHg aumenta a pressão capilar pulmonar o suficiente para produzir edema pulmonar.

A gravidade da obstrução através da valva é determinada pelo gradiente transvalvar e pela velocidade do fluxo através da valva. A velocidade do fluxo é uma função tanto do débito cardíaco quanto da frequência cardíaca; em razão de o fluxo através da valva mitral ocorrer durante a diástole e a diástole ser encurtada conforme a frequência cardíaca se eleva, uma frequência cardíaca mais rápida a qualquer débito cardíaco aumenta o gradiente transvalvar e eleva a pressão atrial esquerda. A contribuição da contração (*kick*) atrial ao débito cardíaco é particularmente importante na estenose mitral; ela disponibiliza até 30% do gradiente transvalvar. Por estas razões, o início dos sintomas quase sempre está relacionado com atividades de esforço ou início da fibrilação atrial.

Para a manutenção de um enchimento ventricular esquerdo adequado através de uma valva de 1 cm^2, por exemplo, é necessário um gradiente pressórico de 20 mmHg. Uma pressão diastólica final ventricular esquerda normal de 5 mmHg resulta em pressão atrial esquerda de 25 mmHg. A pressão atrial esquerda irá elevar-se ainda mais se a velocidade de fluxo através da valva aumentar (débito cardíaco aumentado), o trânsito através da valva encurtar (tempo diastólico diminuído) ou se o *kick* atrial for perdido (fibrilação atrial).

A hipertensão pulmonar é um componente importante da fisiopatologia da estenose mitral e, quando grave, pode dominar o quadro clínico. Pelo menos três mecanismos fisiopatológicos contribuem para a hipertensão pulmonar observada na doença valvar mitral de longa data:

1. Pressão atrial esquerda aumentada transmitida retrogradamente para dentro da circulação arterial.
2. Remodelamento vascular da vasculatura pulmonar em resposta à obstrução crônica à drenagem venosa pulmonar ("componente fixo").
3. Vasoconstrição arterial pulmonar ("componente reativo").

Diagnóstico

Sintomas

A dispneia, principal sintoma da estenose mitral, é desencadeada caracteristicamente pelo esforço, ou está associada ao início abrupto de uma fibrilação atrial. O débito cardíaco aumentado, ou uma maior frequência cardíaca com o esforço, ou a perda do *kick* atrial e a taquicardia com a fibrilação atrial resultam em aumento no gradiente transvalvar. Isto, por sua vez, aumenta a pressão atrial esquerda, e as veias e os capilares pulmonares ficam ingurgitados, produzindo a sensação de dispneia e promovendo edema pulmonar. Se o aumento atrial esquerdo for suficiente para comprimir as estruturas circunjacentes, o paciente poderá queixar-se de disfagia ou de rouquidão. Uma elevação acentuada na pressão atrial esquerda pode produzir hemoptise.

Exame Físico

O ventrículo esquerdo tipicamente tem um tamanho normal e o *ictus cordis*, portanto, não está deslocado. O sopro da estenose mitral é mais audível no *ictus*. Ele é um sopro diastólico de timbre baixo, em ruflar, que diminui com a inspiração e aumenta durante a expiração; pode reduzir-se acentuadamente com a manobra de Valsalva. Um estalido de abertura precede o sopro, é audível no *ictus* e representa a excursão completa dos folhetos valvares mitrais. Se os folhetos mitrais estiverem rígidos ou calcificados, o estalido de abertura poderá não ser audível. Em pacientes com hipertensão pulmonar, sinais de uma pressão ventricular direita e de uma pressão venosa central elevadas podem predominar no quadro clínico. Os achados clínicos, como veias distendidas no pescoço, hepatomegalia, ascite e edema periférico, combinados com um componente pulmonar da segunda bulha (P_2) hiperfonético audível, sugerem hipertensão pulmonar significativa.

Radiografia de Tórax

Vários achados podem ser notados na radiografia de tórax. A silhueta cardíaca pode ter o tamanho normal, mas o átrio esquerdo encontra-se aumentado. O átrio esquerdo aumentado de tamanho pode ser visualizado como uma dupla densidade por trás do átrio direito na projeção póstero-anterior, ou como deslocando o brônquio-fonte esquerdo para cima. Na projeção lateral, o átrio esquerdo aumentado pode deslocar o esôfago posteriormente. É possível observar a calcificação dos folhetos mitrais ou do anel mitral. A hipertensão venosa pulmonar deve ser suspeitada quando as artérias pulmonares estiverem aumentadas em tamanho e houver cefalização do fluxo sanguíneo pulmonar.

Ecocardiograma

O ecocardiograma é o principal instrumento usado para confirmar o diagnóstico. Usando-se o ecocardiograma, a área valvar mitral pode ser determinada por dois mecanismos. Primeiro, a área valvar mitral pode ser diretamente determinada pela eco-

cardiografia com a planimetria. Segundo, a medida da velocidade do fluxo sanguíneo através da valva pela ecocardiografia Doppler permite o cálculo do gradiente transvalvar. Como o gradiente transvalvar persiste por mais tempo quanto mais intensa a estenose da valva, o tempo necessário para que o gradiente transvalvar diminua pode ser medido e é chamado de *meia-vida de pressão*. A área valvar mitral pode então ser calculada usando-se a seguinte fórmula:

Área valvar mitral = 220 ÷ meia-vida pressórica

Cateterismo Cardíaco

A estenose mitral também pode ser diagnosticada pelo cateterismo cardíaco. Antes de submeter o paciente a uma correção cirúrgica da estenose mitral, o cateterismo cardíaco deve ser realizado naqueles com história de angina e os com idade superior a 40 anos para que se exclua doença arterial coronariana. No momento do cateterismo cardíaco, a pressão atrial esquerda pode ser diretamente determinada (pela punção transatrial) ou inferida pela pressão capilar pulmonar. A medida simultânea da pressão diastólica ventricular esquerda permite o cálculo do gradiente transvalvar; um gradiente transvalvar superior a 10 mmHg é consistente com estenose mitral significativa. Usando-se a fórmula de Gorlin, a área valvar mitral (AVM) pode ser calculada como a seguir:

$$AVM = F \div 38\,(\sqrt{\Delta P})$$

onde ΔP é o gradiente transvalvar diastólico médio (mmHg); F, o fluxo mitral diastólico médio em mililitros por segundo (derivado do débito cardíaco medido e da determinação de uma duração diastólica) e 38 é uma constante.

História Natural

A história natural da estenose mitral foi alterada pela intervenção cirúrgica bem-sucedida. No entanto, dados coletados do período anterior ao uso disseminado da operação para estenose mitral indicavam que, após o diagnóstico, a sobrevida média entre os pacientes com estenose mitral assintomática era de 15 a 20 anos; por outro lado, em pacientes com sintomas, a sobrevida média era de apenas 2 a 7 anos.[3] A distensão do átrio esquerdo predispõe à fibrilação atrial e à formação de trombo intra-atrial associada. Até 20% dos pacientes com estenose mitral e fibrilação atrial podem sofrer embolização sistêmica, especialmente acidentes vasculares cerebrais.

Tratamento

O paciente assintomático em ritmo sinusal requer apenas profilaxia contra a endocardite bacteriana. Quando surgem os sintomas, o tratamento clínico da estenose mitral inclui diuréticos para reduzir a pressão atrial esquerda e esforços para manter o ritmo sinusal com agentes β-bloqueadores ou bloqueadores do canal do cálcio. A digoxina é útil no controle da frequência ventricular em pacientes que estejam em fibrilação atrial. Os pacientes em fibrilação atrial devem ser anticoagulados com terapia crônica usando-se warfarina sódica (Coumadin), pois o risco de embolização sistêmica é elevado.

O alívio mecânico da estenose mitral deve ser considerado quando os pacientes apresentam sintomas, quando aparecem evidências de hipertensão pulmonar ou quando a área valvar mitral for reduzida a aproximadamente 1 cm^2. Outras condições que devem estimular a consideração de uma intervenção cirúrgica incluem embolização sistêmica, piora da hipertensão pulmonar e endocardite. As opções para o alívio mecânico da estenose mitral incluem valvuloplastia mitral por balão, valvoplastia cirúrgica aberta (comissurotomia) e troca valvar mitral.

Valvuloplastia Mitral por Balão

Primeiramente realizada em 1984, a valvuloplastia mitral por balão tornou-se o tratamento de escolha para pacientes selecionados com estenose mitral.[4] A ecocardiografia pode ser usada para determinar os pacientes considerados bons candidatos, tais como aqueles com valvas flexíveis mas sem calcificação valvar ou deformações nas cordas tendíneas. As contraindicações a este procedimento incluem presença de regurgitação mitral moderada, espessamento e calcificação dos folhetos mitrais e cicatrização e calcificação do aparelho subvalvar.[5] Realizada na sala de cateterismo cardíaco sob orientação fluoroscópica, a técnica envolve o avanço de um ou dois cateteres-balão através do septo interatrial e a insuflação do balão dentro da valva mitral estenótica.

A valvuloplastia mitral por balão proporcionou bons resultados a curtos e médio prazos em pacientes apropriadamente selecionados. A insuflação do balão deve aumentar a área valvar mitral para aproximadamente 2 cm^2. Este aumento na área valvar mitral quase sempre está associado a um declínio significativo na pressão atrial esquerda e no gradiente transvalvar e com pelo menos 20% de aumento no débito cardíaco. A taxa de mortalidade associada à valvuloplastia mitral por balão é de 0,5% a 2%. Outros riscos associados a este procedimento incluem embolismo sistêmico, perfuração cardíaca e criação de uma regurgitação mitral; o risco de cada uma destas complicações é de 1% a 2%. Demonstrou-se que uma resistência vascular pulmonar aumentada era normalizada após valvuloplastia por balão bem-sucedida. Cerca de 10% dos pacientes permanecem com uma comunicação interatrial residual. Três anos após a valvuloplastia por balão, pelo menos 66% dos pacientes não precisam de uma intervenção subsequente. Em pacientes apropriadamente selecionados, os resultados da valvuloplastia por balão compararam-se favoravelmente com os da valvoplastia cirúrgica.

Comissurotomia Mitral Aberta

A valvoplastia cirúrgica aberta (comissurotomia) permite exame cuidadoso da valva mitral e das cordas tendíneas sob visão direta, bem como a remoção de trombos do átrio esquerdo. Como os trombos se originam na aurícula esquerda, o seu orifício pode ser cirurgicamente suturado por dentro do átrio esquerdo, reduzindo-se o risco de embolizações posteriores. O cirurgião então pode seccionar com um instrumento as comissuras e os folhetos fusionados, mobilizar cordoalhas com cicatrizes e desbridar calcificações. Além disso, a reconstrução da valva pode eliminar regurgitação mitral preexistente. A presença de regurgitação mitral significativa, no entanto, pode estimular a consideração de troca da valva mitral.

A taxa de mortalidade associada à valvoplastia mitral aberta é menor que 2%.[6] Quando executada em pacientes apropriadamente selecionados, cerca de 75% não precisarão de intervenções posteriores na valva mitral nos próximos 5 anos. Entretanto, em razão da menor morbidade relacionada ao procedimento, a valvuloplastia por balão é o procedimento de escolha.

Troca da Valva Mitral

A valva mitral deve ser substituída quando a valvoplastia não é possível pela densa calcificação dos folhetos ou do aparelho subvalvar ou em razão de uma regurgitação mitral concomitante. Independentemente de se implantar prótese biológica ou metálica, devem ser feitos esforços para que seja preservada a continuidade entre o ápice ventricular esquerdo e o anel mitral, proporcionada pelas cordas tendíneas, o que pode ser facilmente conseguido pela preservação do folheto posterior da valva mitral nativa.

A contribuição do aparelho mitral à função ventricular esquerda tem sido apreciada recentemente.[7] Proporciona-se van-

tagem mecânica ao ventrículo esquerdo pela sua conexão com o seu ápice (por meio dos músculos papilares) ao anel mitral através das cordas tendíneas; a eliminação desta conexão pela remoção de todo o aparelho mitral acarreta perda na função ventricular esquerda. Dados convincentes de animais de laboratório e em humanos demonstraram que a preservação de pelo menos algumas das cordas tendíneas no momento da troca valvar mitral resulta em função ventricular esquerda muito melhor a longo prazo do que a troca valvar mitral com separação da cordoalha. Portanto, se for necessária a troca valvar mitral, deverão ser feitos esforços para preservar o folheto posterior e, em alguns casos, o folheto anterior da valva mitral nativa.

A taxa de mortalidade operatória associada à troca valvar mitral para a estenose mitral é de 2% a 10%.[8] A mortalidade cirúrgica aumenta com a idade avançada e na presença de doença coronariana. A hipertensão pulmonar normalmente se resolve após a troca valvar, mas várias semanas ou meses podem ser necessários. A taxa de sobrevida em 5 anos após a troca é de 70% a 90%.[6,9]

Insuficiência Mitral

Etiologia

A competência da valva mitral requer um aparelho valvar mitral intacto. A anormalidade de quaisquer um de seus componentes pode produzir regurgitação mitral: os folhetos mitrais, as cordas tendíneas, o anel valvar mitral ou os músculos papilares. Mundialmente, a febre reumática permanece a causa mais comum de regurgitação mitral; ela resulta em uma deformidade e em uma retração dos folhetos e no encurtamento da cordoalha. Os folhetos podem ser perfurados secundariamente a um trauma ou por endocardite infecciosa. A calcificação do anel mitral pode resultar em rigidez anular e impedir o fechamento da valva, e a dilatação do anel mitral resultante da dilatação do ventrículo esquerdo, da mesma forma, pode impedir a aposição dos folhetos durante a sístole.

A ruptura da cordoalha pode resultar de trauma, endocardite, febre reumática ou doenças da formação do colágeno; a cordoalha do folheto posterior rompe mais frequentemente do que a do folheto anterior. O prolapso da valva mitral é encontrado em 2% da população dos EUA e mais de 5% dos pacientes com prolapso da valva mitral desenvolvem regurgitação mitral secundária ao alongamento ou ruptura da cordoalha. A doença arterial coronariana pode produzir um infarto do músculo papilar, resultando em regurgitação mitral. O infarto na distribuição da artéria descendente anterior pode necrosar o músculo papilar anterolateral, enquanto o músculo posterolateral poderá infartar se o fluxo sanguíneo através da artéria descendente posterior for interrompido. A regurgitação mitral resultante do infarto do miocárdio caracteristicamente se apresenta como um sopro novo vários dias após o infarto.

Fisiopatologia

A valva mitral regurgitante oferece uma via alternativa pela qual o sangue pode sair do ventrículo esquerdo. Durante a contração isovolumétrica e a sístole, o sangue preferencialmente é ejetado para dentro do átrio esquerdo, de baixo volume. O volume do fluxo regurgitante (fração regurgitante) depende do tamanho do orifício regurgitante e do gradiente pressórico entre o ventrículo esquerdo e o átrio esquerdo.

Pós-carga ventricular aumentada ou volume de ejeção ventricular esquerdo anterógrado diminuído aumentam a pressão ventricular esquerda e, desta forma, o gradiente pressórico entre o ventrículo esquerdo e o átrio esquerdo. O anel da valva mitral é alargado pela dilatação do ventrículo esquerdo. Portanto, o tamanho do orifício regurgitante está aumentado pela contratilidade ventricular esquerda diminuída, bem como pelas pré e pós-carga ventriculares aumentadas. Como a valva apresenta seu extravazamento durante a sístole, o volume de um fluxo regurgitante também aumenta conforme se eleva a frequência cardíaca (número de sístoles por minuto).

O mecanismo compensatório pelo qual o ventrículo esquerdo adapta-se para manter um fluxo sanguíneo sistêmico adequado (débito cardíaco anterógrado) é a sobrecarga de volume; ele precisa bombear o volume combinado dos fluxos sistêmico e regurgitante (Fig. 62-2). A sobrecarga volumétrica acarreta dilatação cardíaca, assim como a uma hipertrofia ventricular esquerda. Em virtude de o ventrículo esquerdo ejetar para dentro da resistência reduzida do átrio esquerdo, os parâmetros da função sistólica (fração de ejeção) estão *aumentados* na regurgitação mitral. Conforme ocorre na insuficiência aórtica, no entanto, o ventrículo esquerdo acaba falhando após esta sobrecarga de volume crônica. Parâmetros *normais* de função sistólica indicam uma disfunção contrátil significativa do ventrículo esquerdo. Uma fração de ejeção inferior a 40%, no caso de regurgitação mitral, indica uma significativa disfunção contrátil ventricular esquerda.

Como ocorre na estenose mitral, a regurgitação mitral resulta em hipertensão atrial esquerda. Esta pressão é transmitida retrogradamente para dentro da circulação pulmonar e, se for suficientemente elevada, produzirá hipertensão pulmonar. A magnitude da pressão atrial esquerda é uma função da complacência do átrio esquerdo. Uma complacência normal ou baixa do átrio esquerdo, como a que pode ocorrer na regurgitação mitral aguda, resulta em elevação relativamente rápida na pressão atrial esquerda. Por outro lado, a sobrecarga volumétrica crônica no ventrículo esquerdo que se desenvolva lentamente pode criar um átrio esquerdo significativamente aumentado e complacente com pressão atrial esquerda relativamente baixa.

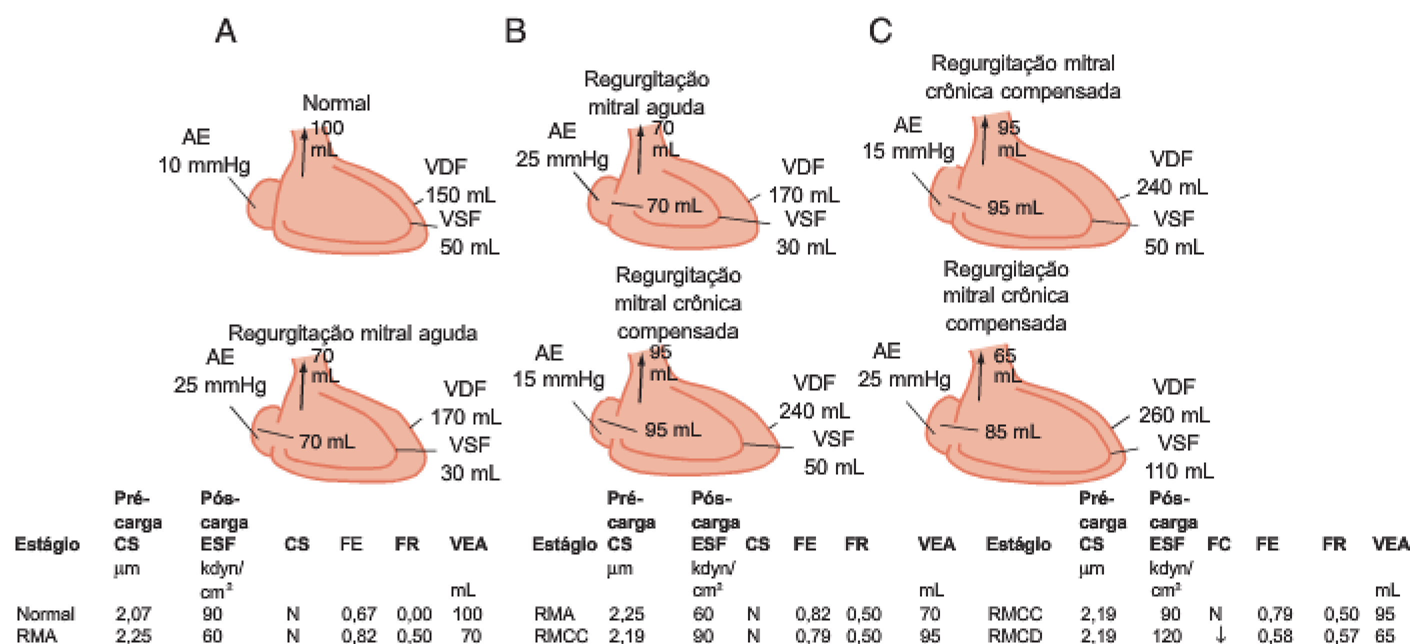
Diagnóstico

Sintomas

Os sintomas da regurgitação mitral são os da insuficiência cardíaca: respiração difícil, dispneia aos esforços, ortopneia, edema pulmonar e tolerância ao exercício reduzida. Os sintomas são determinados pelo grau de regurgitação mitral, pela velocidade da sua progressão, pelo grau de hipertensão pulmonar e pela magnitude da disfunção contrátil do ventrículo esquerdo. Por exemplo, pacientes com regurgitação mitral leve podem permanecer assintomáticos durante a maior parte das suas vidas. Por outro lado, os pacientes com regurgitação mitral aguda grave, como a que pode ocorrer com a endocardite ou com a ruptura de cordas tendíneas, podem apresentar edema pulmonar e precisam ser operados urgentemente. O início da fibrilação atrial prejudica o *status* funcional do paciente, mas não no mesmo grau que ocorre na estenose mitral. Com a regurgitação mitral crônica moderada a grave, os pacientes podem permanecer assintomáticos por longos períodos. Entretanto, a ausência de sintomas pode ser muito enganosa, pois a função contrátil do ventrículo esquerdo pode estar lentamente se agravando pela sobrecarga volumétrica. Quando ocorrem sintomas, a disfunção contrátil do ventrículo esquerdo pode ser irreversível.

Exame Físico

Na ausculta cardíaca, um sopro holossistólico é melhor audível no ápice e irradia-se para a axila e região escapular esquerda. O exame pulmonar pode ser significativo pela presença de estertores e de broncoespasmo causados pelo aumento no líquido intersticial pulmonar. A lesão da valva mitral deve ser considerada no diagnóstico diferencial dos pacientes com asma de início na idade adulta.



Estágio	Pré-carga CS µm	Pós-carga ESF kdyn/cm²	CS	FE	FR	VEA mL
Normal	2,07	90	N	0,67	0,00	100
RMA	2,25	60	N	0,82	0,50	70

Estágio	Pré-carga CS µm	Pós-carga ESF kdyn/cm²	CS	FE	FR	VEA mL
RMA	2,25	60	N	0,82	0,50	70
RMCC	2,19	90	N	0,79	0,50	95

Estágio	Pré-carga CS µm	Pós-carga ESF kdyn/cm²	FC	FE	FR	VEA mL
RMCC	2,19	90	N	0,79	0,50	95
RMCD	2,19	120	↓	0,58	0,57	65

Figura 62-2 Fisiopatologia e compensação para as regurgitações mitrais aguda e crônica. **A,** Com a regurgitação mitral aguda, o volume diastólico final (VDF) aumenta de 150 para 170 mL. Em virtude de o ventrículo esquerdo ejetar sangue tanto na aorta quanto no átrio esquerdo (AE), o volume sistólico final (VSF) diminui de 50 para 30 mL. A fração de ejeção, portanto, aumenta agudamente, mas como uma percentagem significativa é ejetada para dentro do AE, o volume de fluxo sanguíneo para dentro da aorta (volume de ejeção anterógrado [VEA]) diminui de 100 para 70 mL. O volume regurgitante para dentro do AE aumenta a pressão do AE. **B,** A compensação miocárdica para a regurgitação mitral crônica inclui hipertrofia ventricular esquerda excêntrica. O VDF ventricular esquerdo aumenta de 170 para 240 mL. O ventrículo maior resulta em volume de ejeção total assim como em VEA aumentados. O aumento do AE eleva sua capacitância, que acomoda o volume regurgitante a pressões menores. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo é supernormal. **C,** Por fim, o coração descompensa e a força contrátil (FC) do ventrículo esquerdo declina; o VSF aumenta de 50 para 110 mL conforme o VEA declina. O ventrículo esquerdo dilata, o que compromete ainda mais a capacidade do aparelho mitral em fechar-se; o volume regurgitante aumenta. A fração de ejeção permanece acima do normal até que a função contrátil decline ainda mais. ESF, esforço sistólico final; FR, fração regurgitante; CS, comprimento do sarcômero; FE, fração de ejeção. (De Carabello BA: Mitral regurgitation: Basic pathophysiologic principles. Mod Concepts Cardiovasc Dis 57:53; 1988.)

Eletrocardiograma

O eletrocardiograma é notável pelo aumento atrial esquerdo e, frequentemente, pela fibrilação atrial.

Radiografia de Tórax

A radiografia de tórax é significativa pela cardiomegalia e pelo aumento atrial esquerdo. A hipertensão venosa pulmonar pode se manifestar como cefalização do fluxo sanguíneo pulmonar e edema pulmonar.

Ecocardiograma

O diagnóstico é confirmado pela ecocardiografia. A ecocardiografia transesofágica é particularmente eficaz em fornecer uma explicação anatômica para a regurgitação, como folhetos perfurados, má coaptação dos folhetos ou cordas tendíneas rotas. A ecocardiografia Doppler revela um jato de alta velocidade de fluxo sanguíneo regurgitante para dentro do átrio esquerdo durante a sístole.

Infelizmente, a determinação da gravidade da regurgitação mitral é apenas semiquantitativa. A gravidade da regurgitação é calibrada como uma função da distância do anel mitral a partir do qual o jato pode ser visualizado (p. ex., para dentro das veias pulmonares) e pela largura do jato regurgitante. A regurgitação recebe um escore subjetivo de uma escala que vai de 1 (leve) a 4 (grave). A cronicidade da regurgitação pode ser inferida a partir do tamanho do átrio esquerdo; o átrio esquerdo de tamanho aumentado sugere regurgitação mitral crônica. A ventriculografia com contraste, realizada durante um cateterismo cardíaco, da mesma maneira, demonstra uma regurgitação mitral durante a sístole.

História Natural da Regurgitação Mitral

A história natural da doença é variável, determinada pela causa da regurgitação mitral, pelo volume regurgitante e pela magnitude da disfunção sistólica ventricular esquerda. Os pacientes com uma regurgitação mitral leve caracteristicamente permanecem assintomáticos por anos e raramente chegam a desenvolver regurgitação mitral grave. Conforme é a situação na maioria das doenças valvulares, a história natural da insuficiência mitral é obscura, pois a intervenção cirúrgica alterou efetivamente esta história. Entretanto, na era pré-cirúrgica, cerca de 80% dos pacientes com insuficiência mitral grave sobreviviam 5 anos e 60%, 10 anos.[10,11] Os pacientes com estenose e regurgitação mitral combinadas apresentavam prognóstico pior, com taxa de sobrevida em 5 anos de apenas 67%.

Tratamento

A diurese e a redução da pós-carga com os inibidores da enzima conversora da angiotensina são a pedra angular do tratamento clínico. A importância da redução da pós-carga não pode ser excessivamente destacada. Como o sangue que deixa o ventrículo esquerdo faz um trajeto de menor resistência, a redução da resistência vascular sistêmica aumenta o débito cardíaco sistêmico. No caso de uma insuficiência cardíaca por regurgitação mitral aguda, podem ser necessários vasodilatadores intravenosos (nitroprussiato). Quando as condições do paciente se estabilizam, pode-se conseguir a conversão para os inibidores da enzima conversora da angiotensina por via oral. Os diuréticos funcionam não apenas para aliviar o edema pulmonar, mas também para reduzir o diâmetro ventricular esquerdo.

O tamanho do anel mitral, portanto, é diminuído e a fração regurgitante, reduzida.

As indicações para a intervenção cirúrgica incluem sintomas apesar do tratamento clínico; regurgitação mitral grave na presença de anormalidade estrutural identificada, como uma corda tendínea rota; desenvolvimento de hipertensão pulmonar; ou evidências de piora da função contrátil do ventrículo esquerdo, conforme determinado pela ecocardiografia ou pela ventriculografia contrastada.

É difícil julgar a função ventricular esquerda em pacientes sem sintomas, tornando essencial o acompanhamento com ecocardiogramas seriados. A disfunção ventricular assintomática pode desenvolver-se insidiosamente. Dois parâmetros de função ventricular esquerda são úteis ao se tomar a decisão quanto ao momento adequado da operação: a fração de ejeção (FE) e o diâmetro diastólico final (DDF). Como a regurgitação mitral reduz a impedância total contra a ejeção ventricular esquerda, a FE deve ser supernormal na presença de uma função contrátil miocárdica normal. FE menor do que 60% sugere disfunção miocárdica, e a mortalidade cirúrgica aumenta.[12] O outro parâmetro útil da função ventricular esquerda é o DDF do ventrículo esquerdo.[12] O DDF é menos dependente da pré-carga do que a FE, e a informação implícita a ela é complementar. Quando o DDF ventricular esquerdo exceder 45 mm, o prognóstico após a intervenção cirúrgica será pior.[13] Mesmo na ausência de sintomas, portanto, os pacientes deverão ser encaminhados para operação quando a FE ventricular esquerda for menor do que 60% ou quando o DDF do ventrículo esquerdo for maior do que 45 mm.[14]

Nestes casos há duas opções cirúrgicas: a plastia valvar mitral, ou a substituição valvar mitral. Quando possível, a valva deve ser reparada. A decisão final sobre qual destas opções empregar é feita no intraoperatório, após a inspeção valvar. A plastia da valva mitral apresenta várias vantagens em relação à substituição. Primeira, a função ventricular esquerda é mais bem preservada após a plastia[15,16] (Fig. 62-3). A plastia valvar preserva a continuidade entre o anel mitral e o músculo papilar ventricular proporcionada pelas cordas tendíneas; isto oferece ao ventrículo esquerdo uma vantagem mecânica e otimiza a sua função. Quando as cordas tendíneas são sacrificadas durante substituição valvar mitral, a fração de ejeção pós-operatória tipicamente se reduz (Fig. 62-4). Logo, mesmo quando a substituição valvar mitral é necessária para a regurgitação mitral, as cordas tendíneas devem ser preservadas, se possível.[17]

Segunda, a substituição valvar mitral submete o paciente aos riscos associados às próteses valvulares, como o tromboembolismo e o risco de uma endocardite em uma prótese valvular. As válvulas biológicas podem, por fim, ser alteradas na sua estrutura e as próteses valvulares mecânicas obrigam o paciente a uma anticoagulação durante toda a sua vida, com warfarina sódica. Após a plastia valvar mitral, os pacientes em ritmo sinusal não precisam de terapia com warfarina sódica durante muito tempo.

Terceira, a taxa de mortalidade cirúrgica associada à plastia valvar mitral (0% a 2%) é significativamente menor do que a da substituição (4% a 8%).[6] A sobrevida a longo prazo também parece melhor com a plastia. Esses resultados provavelmente derivam da função ventricular esquerda superior após a plastia mitral do que após a substituição.

Uma disfunção ventricular esquerda significativa há muito tem sido reconhecida como fator de risco significativo para morte cirúrgica após a correção cirúrgica para regurgitação mitral. Recentemente, vários investigadores obtiveram excelentes resultados com a plastia da valva mitral, mesmo em pacientes com insuficiência cardíaca grave e frações de ejeção ventriculares esquerdas inferiores a 20%.[18] O *status* funcional dos pacientes melhorou significativamente e a necessidade de internações hospitalares para o tratamento da insuficiência cardíaca foi acentuadamente reduzida. A preservação do aparelho mitral no momento da plastia é essencial para a obtenção destes resultados.

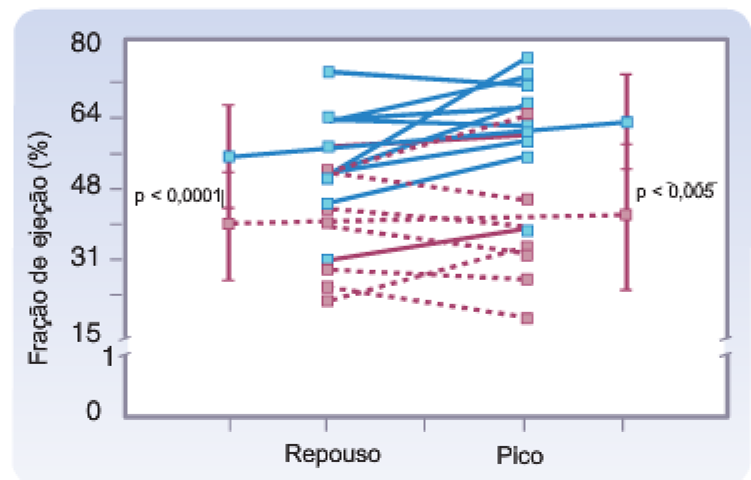


Figura 62-3 **Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (VE) após a plastia valvar mitral (*quadrados azuis*) *versus* substituição (*quadrados rosados*). A fração de ejeção é maior em repouso e com o exercício após a plastia.** (De Tishler MD, Cooper KA, Rowen M, LeWinter MM: Mitral valve replacement versus mitral repair: A Doppler and quantitative stress echocardiograph study. Circulation 89:132, 1994. Copyright 1994.)

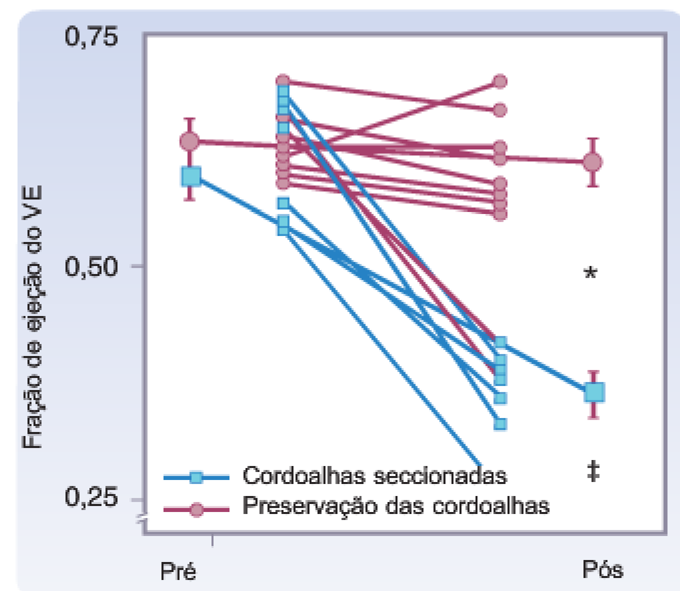


Figura 62-4 **Fração de ejeção pós-operatória após a substituição valvar mitral com (*círculos*) e sem (*quadrados*) preservação das cordas tendíneas. A fração de ejeção diminui significativamente sem a cordoalha que foi seccionada, mas é mantida com a preservação da cordoalha.** (De Roseate JD, Carabello BA, Ushere BW et al: Mitral valve replacement with and without chordal preservation in patients with chronic mitral regurgitation. Circulation 86:1718, 1992.)

VALVA AÓRTICA

Anatomia Cirúrgica da Valva Aórtica

A valva aórtica normal é composta de três válvulas finas e flexíveis, inseridas no coração na junção da aorta com o ventrículo esquerdo. As válvulas são inseridas dentro dos três seios de Valsalva da aorta proximal e se reúnem em três comissuras, que criam o formato de uma coroa. Em razão de as artérias coronárias nascerem a partir de dois dos três seios de Valsalva, as válvulas aórticas são nomeadas segundo seus seios respectivos como *válvula coronariana esquerda, válvula coronariana direita* e *válvula não coronariana*. Existem dois pontos de referência cirúrgicos importantes. Primeiro, a comissura entre as válvulas esquerda e não coronariana está posicionada sobre a válvula anterior da valva mitral. Segundo, a comissura entre as válvulas não coronariana e coronariana direita está posicionada sobre o feixe esquerdo de His. A lesão a este feixe de condução durante a operação valvar aórtica pode criar um bloqueio de ramo (Fig. 62-5).

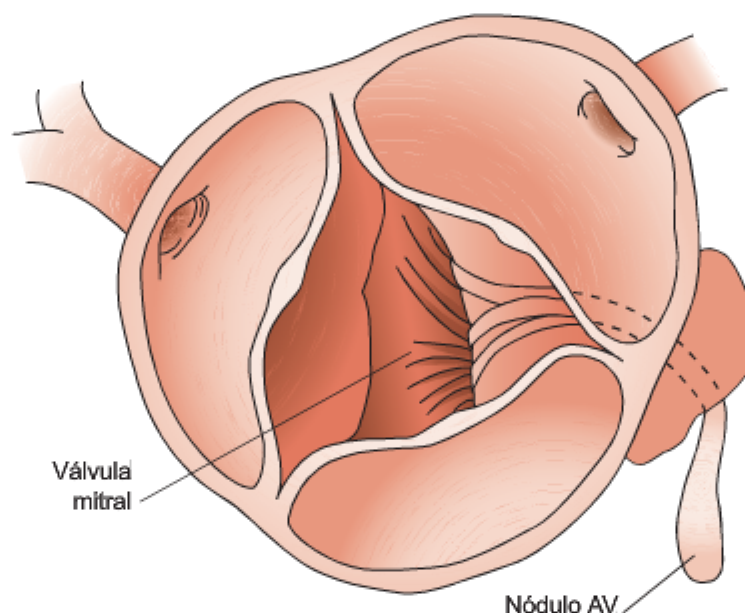


Figura 62-5 **Anatomia cirúrgica da valva aórtica. A comissura entre as válvulas não coronariana e coronariana esquerda encontra-se anterior ao feixe esquerdo de His. A lesão a este tecido de condução durante a operação valvar aórtica pode resultar em bloqueio atrioventricular. AV, atrioventricular.**

Estenose Aórtica

Etiologia

A estenose aórtica adquirida quase sempre resulta da calcificação da valva aórtica associada ao envelhecimento. Apesar de o processo mais frequentemente ser idiopático,[19] a febre reumática pode afetar a valva aórtica em um processo similar ao que ocorre na valva mitral. Na estenose aórtica reumatoide, a inflamação produz aderências e fusão das comissuras e das válvulas, com espessamentos e calcificações. A retração das válvulas muitas vezes torna estas valvas tanto regurgitantes quanto estenóticas. O processo inflamatório da febre reumática raras vezes envolve apenas a valva aórtica, em geral envolve também a valva mitral. Na estenose aórtica degenerativa idiopática ou senil, válvulas macroscopicamente normais tornam-se calcificadas como resultado do esforço das válvulas normais nos pontos de flexão, causando uma imobilidade das válvulas. Esta calcificação pode estender-se para baixo e para dentro do folheto anterior da mitral ou para cima, ao longo da aorta, ocasionalmente causando estenose ostial coronariana.

As anormalidades valvares congênitas podem ser clinicamente significativas imediatamente após o nascimento, como ocorre nas o valvas unicúspides ou nas valvas em formato de domo. Os pacientes que nascem com valva aórtica congenitamente bicúspide raramente são sintomáticos na infância, mas apresentam tendência a desenvolver estenose aórtica precocemente na idade adulta. A valva bicúspide produz um fluxo turbulento através das válvulas, acarretando fibrose, calcificação e enrijecimento. Os pacientes com valva aórtica bicúspide apresentam tendência a desenvolver estenose aórtica em idade mais precoce (quinta a sexta décadas de vida) do que aqueles com valva tricúspide (sétima, oitava ou nona décadas de vida) (Fig. 62-6).

Fisiopatologia

Na estenose aórtica adquirida ocorre um estreitamento crônico e progressivo da valva aórtica. Conforme a valva se estreita, a resposta compensatória apropriada do ventrículo esquerdo é a hipertrofia. Conforme o ventrículo se hipertrofia, ele se torna

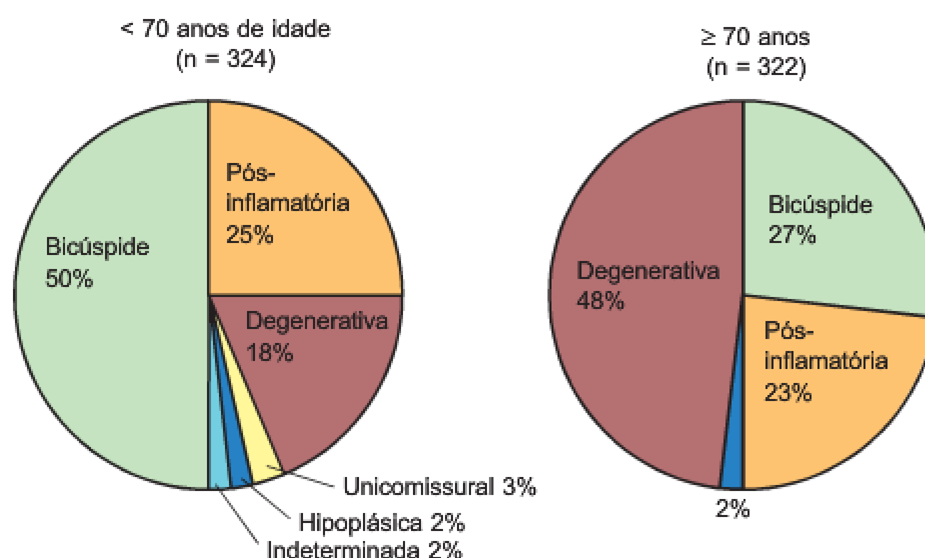


Figura 62-6 **Causas de estenose aórtica em função da idade.** (De Passik CS, Ackermann DM, Pluth JR, Edwards WD: Temporal changes in the causes of aortic stenosis: A surgical pathologic study of 646 cases. Mayo Clin Proc 62;119, 1987.)

mais rígido à medida que sua complacência diminui; é necessária uma maior pressão diastólica final ventricular esquerda para manter o mesmo volume de débito cardíaco. Para que seja obtida uma pressão diastólica final ventricular esquerda suficientemente alta (carga diastólica), o coração torna-se cada vez mais dependente do *kick* atrial; a perda deste *kick*, como ocorre com a fibrilação atrial, pode resultar em declínio significativo no débito cardíaco e descompensação hemodinâmica aguda.

Apesar de a hipertrofia ventricular esquerda ser uma resposta biológica apropriada para uma pós-carga crescente, apresenta efeitos prejudiciais. Os efeitos combinados de qualquer um dos seguintes culminará em aumento na demanda miocárdica de oxigênio: maior massa ventricular esquerda; complacência ventricular esquerda diminuída, resultando em maior tensão parietal ventricular; maior pressão ventricular sistólica; e tempo de ejeção sistólico mais longo. Ao mesmo tempo, o fluxo sanguíneo arterial coronariano fica comprometido pelo aumento da tensão parietal comprimindo os vasos e pela maior pressão diastólica ventricular esquerda, que reduz a pressão de perfusão da artéria coronária. Esses fatores contribuem para uma perfusão arterial coronariana inadequada do subendocárdio, o que acarreta isquemia crônica. Por sua vez, a isquemia crônica leva à morte celular e à fibrose.

A hipertrofia ventricular esquerda pode permitir ao coração obter um débito cardíaco normal sob condições em repouso.[20] Para isto, porém, é necessário que exista um gradiente de pressão através da valva, e, conforme a área valvar aórtica (AVA) se torna menor, o gradiente através da valva do ventrículo esquerdo para a aorta aumenta. Esta relação de fluxo através da valva, a área da valva e o gradiente de pressão transvalvar é expressa na fórmula de Gorlin,[2] como a seguir:

$$AVA = F \div 44{,}5\ (\sqrt{\Delta P})$$

onde ΔP é o gradiente pressórico médio através da valva. O fluxo aórtico valvar (F) é igual ao débito cardíaco em mililitros por minuto dividido pelo período de ejeção sistólica em segundos por minuto. AVA é a área valvar aórtica em centímetros quadrados e C, uma constante empírica de orifício, 44,5.

Para o cálculo rápido, isto se simplifica para:

$$AVA = \text{Débito cardíaco} \div \sqrt{\text{Gradiente pressórico médio}}$$

A relação do fluxo através da valva aórtica e do gradiente de pressão transvalvar é mostrada na Figura 62-7. Conforme a área valvar diminui para 1 cm^2, ocorre pouca modificação no gradiente transvalvar necessário para gerar o mesmo fluxo, e os pacientes, muitas vezes, não experimentam sintomas. Com uma área valvar de 0,8 cm^2, os pacientes, invariavelmente, apresentam sintomas.

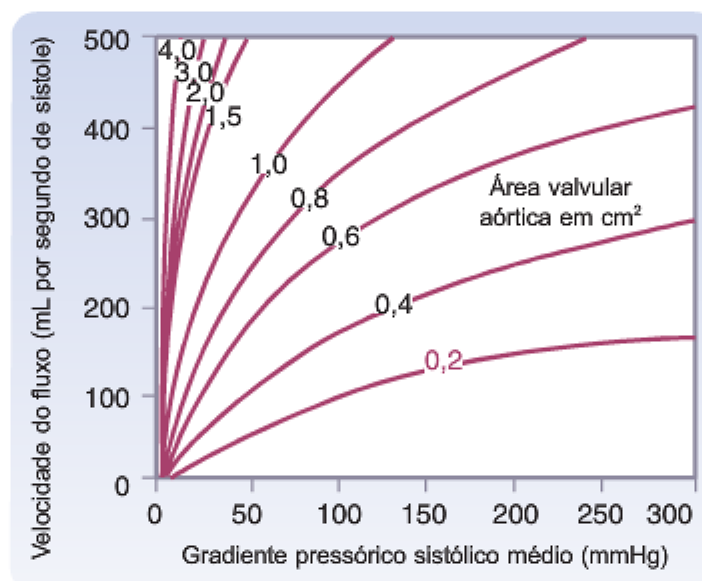


Figura 62-7 **O gráfico ilustra a relação entre o gradiente pressórico sistólico médio através da valva aórtica e a velocidade do fluxo através da valva aórtica por segundo de sístole, conforme prevista pela fórmula de Gorlin. Conforme a área da valva é reduzida para aproximadamente 0,7 cm^2, pouco aumento no fluxo é obtido apesar de aumentos acentuados no gradiente médio, deste modo definindo a estenose aórtica "crítica".** (De Hurst JW, Logue RB, Schlant RC, Wenger NK (eds): Hurst's The Heart: Arteries and Veins, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 1974, p 811.)

Diagnóstico

Sintomas

Os sintomas clássicos de estenose aórtica são a angina, síncope e insuficiência cardíaca. Os pacientes podem não apresentar sintomas, até que a área valvar aórtica seja de cerca de 1 cm^2; isto geralmente requer anos. Quando este grau de estenose tiver sido atingido, no entanto, ela poderá estreitar-se ainda mais rapidamente, com início rápido dos sintomas e, ocasionalmente, morte súbita.

Exame Físico

A ausculta do tórax em pacientes com estenose aórtica revela um sopro sistólico melhor audível na base do coração, que se irradia para dentro das artérias carótidas; pode ser difícil de distinguir o sopro da estenose aórtica de um sopro na artéria carótida. Este sopro está associado a uma elevação lenta e prolongada no pulso arterial, chamado de *pulsus parvus et tardus*. O sopro de estenose aórtica grave é suave e de timbre alto e, frequentemente, é descrito como um sopro em "pio de gaivota".

Eletrocardiograma

O eletrocardiograma é notável pela hipertrofia ventricular esquerda em 85% dos pacientes e pela evidências de aumento atrial esquerdo em 80% dos pacientes. A inversão da onda T e a depressão do segmento ST são comuns.

Radiografia de Tórax

A silhueta cardíaca na radiografia de tórax quase sempre é normal, mas pode revelar dilatação pós-estenótica da aorta ascendente ou calcificação da valva aórtica. Os pacientes com sintomas de insuficiência cardíaca podem apresentar evidências visíveis de edema pulmonar.

Ecocardiograma

A gravidade da estenose aórtica pode ser estimada com precisão pela ecocardiografia. O gradiente transvalvar máximo pode ser calculado a partir da velocidade do sangue que atravessa a valva pela fórmula a seguir:

$$\text{Gradiente} = 4V^2$$

onde V é a velocidade sanguínea máxima medida (em metros por segundo) através da valva.

A determinação ecocardiográfica da velocidade através da valva também pode ser usada para calcular a área valvar aórtica, usando-se a equação de continuidade[21] (Fig. 62-8).

Cateterismo Cardíaco

A medida mais precisa da estenose aórtica é determinada pelo cateterismo cardíaco. Um cateter pode ser retraído a partir do ventrículo esquerdo até a aorta para se determinar o gradiente pressórico transvalvar. Entretanto, as medidas simultâneas da

aorta e as medidas pressóricas ventriculares são mais precisas e, de fato, mandatórias quando o paciente está em fibrilação atrial. Os pacientes com idade superior a 40 anos devem realizar angiografia coronariana antes da operação valvar aórtica, para que seja excluída a doença arterial coronariana.

História Natural

A história natural da estenose aórtica foi relatada por Ross e Braunwald.[22] A sobrevida dos pacientes não é diminuída até que se desenvolvam sintomas, os quais estão associados à redução na área valvar aórtica dos 3 a 4 cm^2 normais para menos de 1 cm^2. Após os sintomas surgirem, a sobrevida do paciente é limitada. Os três sintomas principais da estenose são angina, síncope e insuficiência cardíaca congestiva[22] (Fig. 62-9). A angina quase sempre é o sintoma mais precoce, e a sobrevida média de um paciente com estenose aórtica e angina é de 4,7 anos. Quando um paciente experimenta síncope, a sobrevida é tipicamente inferior a 3 anos. Os pacientes com dispneia e insuficiência cardíaca congestiva, em virtude de sua disfunção ventricular esquerda associada, têm sobrevida média de 1 a 2 anos. A insuficiência cardíaca congestiva é o sintoma de apresentação em quase um terço dos pacientes.

Tratamento

A estenose aórtica é uma obstrução mecânica ao fluxo a partir do ventrículo esquerdo. A única terapia eficaz é a substituição valvar aórtica. A existência de sintomas é uma indicação para a substituição valvar. A angina e a síncope justificam uma terapia cirúrgica eletiva, enquanto a insuficiência cardíaca congestiva exige intervenção urgente. A questão da substituição valvar aórtica em pacientes com estenose aórtica que não apresentam sintomas ficou menos esclarecida. Um pequeno número de pacientes assintomáticos subitamente apresentou sintomas e, então, teve morte súbita. Os investigadores concordam, porém, que nos pacientes com estenose aórtica sem sintomas a sobrevida é excelente.[23-25] O risco de morte súbita em pacientes assintomáticos com gradiente transvalvar maior ou igual a 50 mmHg ou uma área valvar de menos de 0,5 cm^2 é de aproximadamente 4% ao ano.[26]

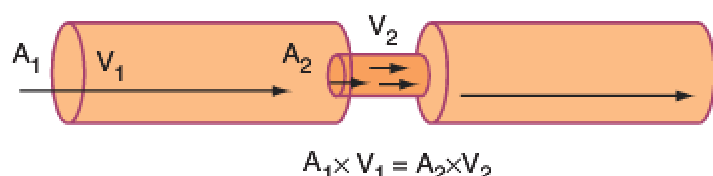


Figura 62-8 **Determinação da área valvar aórtica usando a equação de continuidade.** Para o fluxo sanguíneo ($A_1 \times V_1$) permanecer constante quando ele atinge uma estenose (A_2), a velocidade precisa aumentar para V_2. A determinação do aumento da velocidade para V_2 pela ultrassonografia Doppler permite tanto o cálculo do gradiente valvar aórtico quanto a solução da equação para A_2. A, área; V, velocidade. (De Carabello BA: Aortic stenosis. In Crawford MH [ed]: Current Diagnosis and Treatment in Cardiology. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1995, p 87.)

Em um estudo de 113 pacientes assintomáticos com estenose aórtica crítica, 38 apresentaram sintomas em 2 anos. Não ocorreram mortes súbitas em 118 pacientes assintomáticos durante o acompanhamento.[25] Para que sejam mais bem identificados estes pacientes assintomáticos que apresentam probabilidade de apresentar sintomas, um grupo de 123 adultos (idade média de 63 anos) com estenose aórtica assintomática com um gradiente transvalvar médio inicial de 30 mmHg foi acompanhado prospectivamente. Durante o acompanhamento de 2,5 anos, não ocorreram mortes súbitas. Contudo, entre os pacientes com uma velocidade transvalvar inicial de mais de 4 m/s, apenas 21% estavam vivos e sem substituição valvar após 2 anos de acompanhamento.[26] Portanto, a operação aórtica deve ser recomendada aos pacientes com doenças sintomática e assintomática que apresentem evidências de descompensação ventricular esquerda ou um gradiente transvalvar de mais de 4 m/s.

Em pacientes com função ventricular preservada, a substituição valvar aórtica está associada com taxa de mortalidade cirúrgica de 2% a 8%.[28] Os fatores de risco perioperatórios independentes incluem idade, função ventricular esquerda, classe funcional da New York Heart Association e função pulmonar. Após a substituição valvar aórtica, a taxa de sobrevida projetada em 10 anos pareada para a idade é de 80% a 85%.[28] Os sintomas são aliviados em quase todos os pacientes; no entanto, a melhoria na fração de ejeção e a resolução da hipertrofia ventricular podem necessitar de meses para ocorrer. A mortalidade cirúrgica aumenta exponencialmente com a redução na fração de ejeção ventricular esquerda. A substituição valvar aórtica em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva acarreta uma mortalidade de mais de 24%.[28] Em pacientes com estenose aórtica e doença arterial coronariana, a substituição valvar e a revascularização

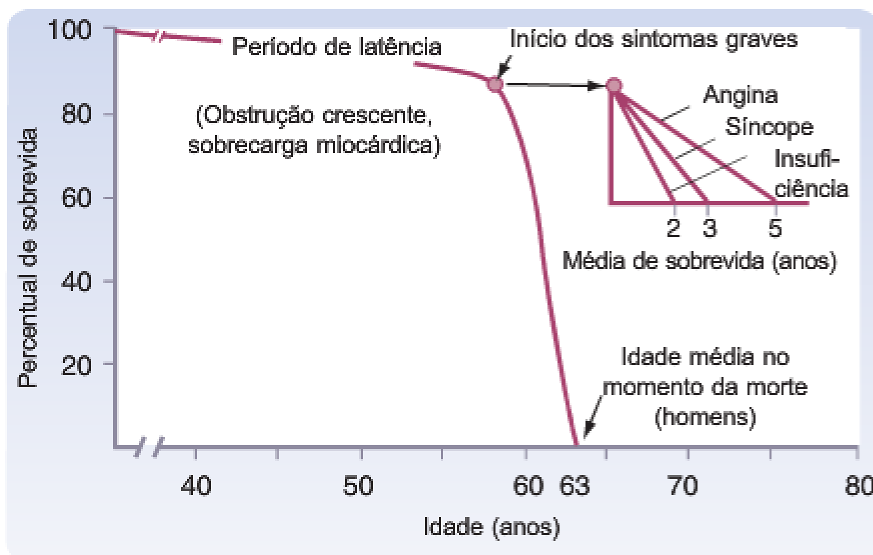


Figura 62-9 **História natural da estenose aórtica tratada clinicamente.** (De Ross J, Braunwald E: Aortic stenosis. Circulation 38:V61, 1968.)

miocárdica devem ser realizadas associadamente. A mortalidade perioperatória é maior em pacientes que não se submetem à revascularização miocárdica simultânea.

Para os pacientes com estenose aórtica grave que não sejam candidatos a substituição valvar aórtica, a valvuloplastia aórtica percutânea por balão pode proporcionar alguma paliação da estenose aórtica. Neste procedimento, um ou dois cateteres-balão podem ser passados através do orifício aórtico e, então, inflados em um esforço de "fraturar" o cálcio que está retardando o movimento das válvulas. Os resultados imediatos revelam aumento na área valvar aórtica de apenas 50%, com uma taxa de mortalidade de 3% a 10%. Os resultados a longo prazo são ainda mais desapontadores: 30% a 35% dos pacientes apresentam recorrência dos sintomas em 6 meses, e a taxa de mortalidade é de 60% após 18 meses do procedimento.[29] Ocorrem recorrência de sintomas, morte, reestenose da valva aórtica ou uma combinação destes em mais da metade dos pacientes em 6 meses. O único papel potencial da valvuloplastia aórtica por balão pode ser nos pacientes idosos, frágeis e possivelmente senis, cuja sobrevida a longo prazo seja pequena.

Insuficiência Aórtica

Etiologia

A insuficiência aórtica pode resultar da doença das válvulas ou da raiz aórtica. A febre reumática pode afetar as válvulas pelo encurtamento da distância da borda livre das válvulas até o anel aórtico, em vez de levar a uma fusão comissural. Isto impede a coaptação das válvulas durante a diástole e resulta em vazamento central. As valvas aórticas bicúspides congênitas caracteristicamente acarretam estenose aórtica, mas podem tornar-se regurgitantes se uma válvula prolapsa. A endocardite pode destruir as válvulas.

A dilatação da raiz aórtica produz regurgitação aórtica, apesar de uma morfologia normal das válvulas, por impedir a coaptação das válvulas. A mais comum destas lesões é a ectasia anuloaórtica, uma dilatação idiopática da raiz e do anel aórticos; conforme os seios de Valsalva e a aorta proximal se dilatam, a coaptação diastólica das válvulas é impedida, resultando em insuficiência valvar. De modo semelhante, a degeneração mixoide da raiz aórtica pode levar à dilatação da raiz, conforme se observa na síndrome de Marfan, na síndrome de Ehlers-Danlos e na necrose medial cística. Estas condições podem acarretar redundância das válvulas, prolapso progressivo e regurgitação. O trauma e a dissecção da parede aórtica poderão produzir regurgitação aórtica se ela levar à perda da suspensão comissural e ao prolapso das válvulas.

Fisiopatologia

A valva aórtica vaza durante a diástole, o que reduz a pressão diastólica e alarga a pressão de pulso. Como o fluxo sanguíneo coronariano ocorre primariamente na diástole, a menor pressão sanguínea diastólica reduz a perfusão coronariana. Diferentemente da estenose aórtica, na qual o processo lesivo é a sobrecarga do ventrículo esquerdo, a fisiopatologia da insuficiência aórtica deriva da sobrecarga de volume ventricular esquerdo. O aumento no volume diastólico final do ventrículo esquerdo (pré-carga) resulta não apenas do enchimento através da valva mitral, como também da valva aórtica incompetente. Os pacientes com insuficiência aórtica crônica podem ter o maior volume diastólico ventricular esquerdo de qualquer tipo de doença cardíaca. No entanto, como a complacência do ventrículo esquerdo frequentemente está aumentada, a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo pode estar ou não elevada. Com a dilatação ventricular esquerda, o volume de ejeção anterógrado normal e a fração de ejeção podem ser mantidos pelo aumento nos volumes diastólico final e sistólico final ventriculares esquerdos. De acordo com a lei de Laplace, esta dilatação ventricular esquerda aumenta a tensão parietal do ventrículo esquerdo necessária para desenvolver a pressão sistólica. Tal esforço parietal aumentado não somente exacerba a demanda miocárdica de oxigênio, mas também inicia a hipertrofia ventricular esquerda e aumenta a massa parietal ventricular esquerda. Por fim, ocorre a fibrose miocárdica.

Com uma insuficiência aórtica bem compensada, o exercício pode ser tolerado, pois a resistência vascular periférica declina, reduzindo a pós-carga do ventrículo esquerdo e aumentando o fluxo anterógrado efetivo. Ao mesmo tempo, a frequência cardíaca aumenta, o que encurta o tempo diastólico, deste modo elevando o fluxo regurgitante. No entanto, como o ventrículo acaba se descompensando, o volume diastólico final do ventrículo esquerdo aumenta, mesmo sem elevação no volume regurgitante aórtico. O volume sistólico final aumenta conforme o volume anterógrado de ejeção declina, pois o esvaziamento ventricular fica prejudicado; o ventrículo entra em falência (Fig. 62-10).

Na insuficiência aórtica grave, um aumento na demanda miocárdica de oxigênio excede o suprimento miocárdico de oxigênio, causando isquemia apesar das artérias coronárias normais. Observam-se massa ventricular esquerda aumentada e aumento na tensão parietal associadamente a pressões diastólicas baixas (pressão de perfusão coronariana baixa). Consequentemente, e em particular com o exercício, quando o período diastólico encurta-se, o fluxo sanguíneo coronariano pode não satisfazer as demandas.

Diagnóstico

Sintomas

Os mecanismos compensatórios da regurgitação aórtica podem permitir aos pacientes permanecer assintomáticos por longos períodos. Quando esses mecanismos compensatórios começam a falhar, no entanto, a disfunção ventricular esquerda torna-se manifesta e os pacientes experimentam sintomas de insuficiência cardíaca. Os sintomas, geralmente resultado de uma elevação na pressão atrial esquerda, incluem dispneia de esforço, ortopneia e dispneia paroxística noturna. A angina noturna ocorre ocasionalmente como resultado de frequência cardíaca baixa e pressão diastólica excessivamente baixa, com um resultante baixo fluxo sanguíneo coronariano.

Exame Físico

O exame físico de pacientes com insuficiência aórtica é característico pela pressão de pulso ampla. Os pulsos periféricos elevam-se e caem abruptamente (pulso de Corrigan ou "em martelo d'água"), a cabeça pode oscilar com cada sístole (sinal de Musset) e os capilares serem visivelmente pulsáteis (sinal de Quincke). A ausculta revela um sopro regurgitante de alta frequência, em decrescendo. Um ruflar mesotelediastólico pode ser audível (sopro de Austin-Flint) e representa o fluxo anterógrado rápido através da valva mitral que se fecha prematuramente como resultado de um enchimento ventricular rápido secundário à regurgitação aórtica.

Radiografia de Tórax

A radiografia de tórax revela caracteristicamente uma silhueta cardíaca aumentada, com sombra atrial esquerda alargada e regurgitação aórtica crônica. Com a insuficiência aórtica aguda, no entanto, o tamanho do coração pode não estar aumentado.

Eletrocardiograma

O eletrocardiograma quase sempre é inespecífico, mas pode revelar hipertrofia ventricular esquerda e aumento atrial esquerdo.

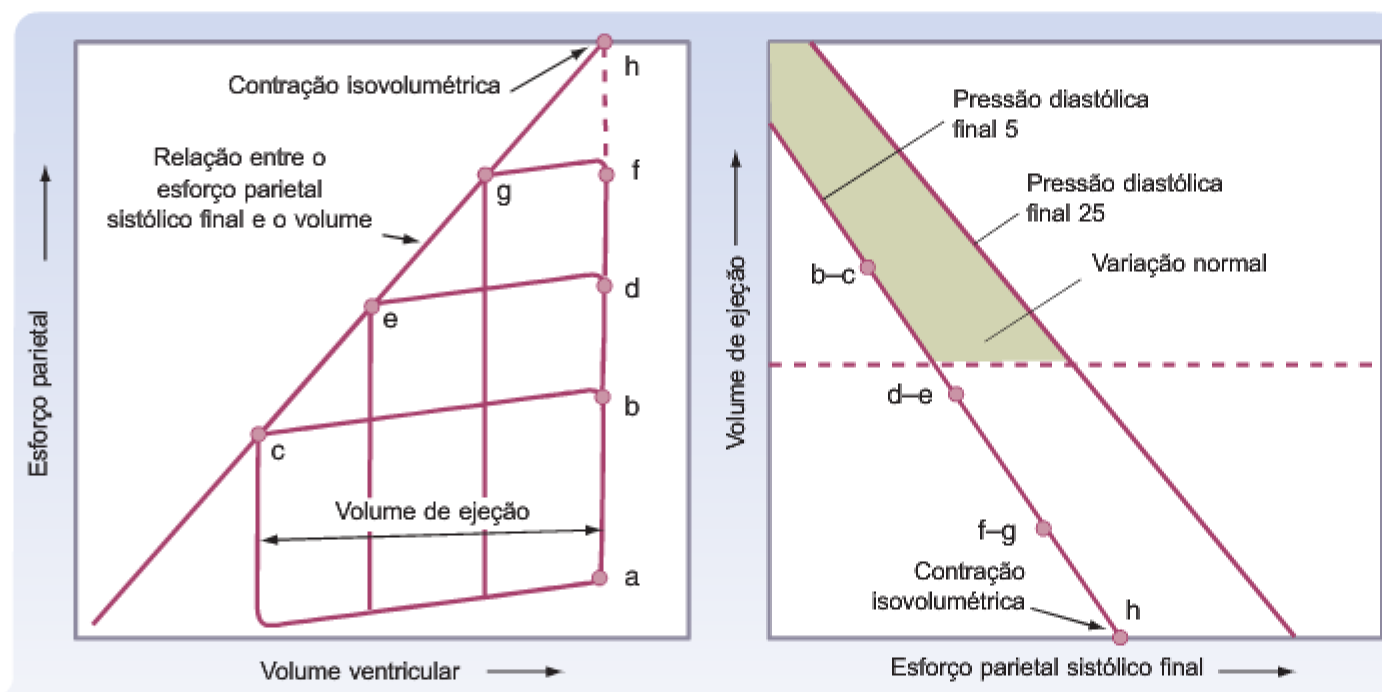


Figura 62-10 À *esquerda*, uma série de alças de esforço-volume é mostrada. Conforme a pós-carga é progressivamente exacerbada, o esforço parietal é aumentado de tal forma que a ejeção, que inicialmente ocorria em b, agora ocorre em d e, então, em f. O volume de ejeção diminui de b-c para d-e e, então, para f-g. No esforço parietal máximo, h, não há volume de ejeção, mas, em vez disso, simplesmente uma contração isovolumétrica. À *direita*, é retratada a relação inversa entre o volume de ejeção e o esforço parietal ao final da sístole. As duas inclinações negativas representam famílias de volumes de ejeção gerados com pressão diastólica final ventricular esquerda de 5 mmHg. (De Weber KT, Janicki JS, Shroff SG, Laskey W: The mechanics of ventricular function. Hosp Pract 18:113, 1983.)

Ecocardiografia

A ecocardiografia Doppler é a técnica não invasiva mais precisa para confirmar o diagnóstico da regurgitação aórtica e determinar a gravidade da insuficiência aórtica. Assim como ocorre com a regurgitação mitral, a gravidade é graduada semiquantitativamente como leve, moderada ou grave.

Cateterismo Cardíaco

A gravidade da regurgitação aórtica pode ser visualizada angiograficamente no cateterismo cardíaco. Como ocorre com a ecocardiografia, a gravidade pode ser graduada subjetivamente de leve a grave.

História Natural

Devido aos mecanismos compensatórios discutidos previamente, os pacientes com insuficiência aórtica crônica podem permanecer assintomáticos por longos períodos de tempo. Os pacientes com insuficiência aórtica leve a moderada apresentam excelente prognóstico a longo prazo: a taxa de sobrevida em 10 anos após o diagnóstico é de 85% a 95%. Os estudos nos quais os pacientes com regurgitação aórtica grave foram incluídos revelaram taxa de sobrevida em 10 anos de 70% e taxa de sobrevida em 20 anos de 50%. Uma vez que tenham ocorrido sintomas de insuficiência cardíaca, a sobrevida é acentuadamente reduzida; quase 50% dos pacientes com insuficiência ventricular esquerda morrem em 2 anos.

Tratamento

A terapia clínica para a regurgitação aórtica baseia-se em uma combinação de redução na pós-carga e em diuréticos. Demonstrou-se que a redução na pós-carga com a nifedipina retarda a necessidade de substituição valvar aórtica. O uso crônico dos inibidores da enzima conversora da angiotensina é mais comum para a redução da pós-carga.

Os pacientes com insuficiência aórtica sintomática precisam de tratamento cirúrgico, pois o seu prognóstico, quando tratados clinicamente, é apenas de alguns poucos anos. O momento adequado para a intervenção cirúrgica em pacientes com ou sem sintomas, no entanto, pode ser uma decisão clínica muito difícil.[30] Tais pacientes podem ser tratados com sucesso com diuréticos e redução na pós-carga por longos períodos de tempo. Uma disfunção sistólica ventricular esquerda irreversível significativa pode se desenvolver insidiosamente e antes que ocorram evidências clínicas de insuficiência cardíaca congestiva.

Portanto, os pacientes assintomáticos devem ser cuidadosamente acompanhados não invasivamente com ecocardiografias ou ventriculografias radionuclídeas seriadas quanto a evidências de disfunção sistólica ou de fração de ejeção reduzida. A substituição valvar aórtica deve ser realizada antes de o ventrículo esquerdo ter se dilatado irreversivelmente. Uma dimensão diastólica final de mais de 55 mm estimada pela ecocardiografia foi associada à disfunção ventricular esquerda irreversível, mesmo após a substituição valvar aórtica,[30] devendo esta troca ser realizada antes de a dimensão ventricular exceder este valor. No cateterismo cardíaco, o volume sistólico final pode ajudar a determinar o tratamento destes pacientes assintomáticos. Quando o volume sistólico final for menor do que 30 mL/m^2, o prognóstico após o tratamento cirúrgico será excelente. A disfunção sistólica progressiva, com volumes sistólicos finais superiores a 90 mL/m^2, apresenta um péssimo resultado a curto, intermediário e longo prazos. Quando a disfunção ventricular esquerda é notada em pacientes com fração de ejeção diminuída e boa tolerância ao exercício, recomenda-se operação eletiva. Um tratamento clínico persistente destes pacientes prejudica, enormemente, o resultado cirúrgico e, por fim, o prognóstico.[14]

A taxa de mortalidade associada à substituição valvar aórtica para a insuficiência aórtica é de 4% a 6%.[14] A sobrevida a longo prazo depende da função ventricular esquerda pré-operatória.

Tanto os resultados precoces como os tardios melhoram quando a intervenção cirúrgica precede a descompensação ventricular esquerda.

TÉCNICA CIRÚRGICA

Substituição Valvar Aórtica

A incisão padrão para a substituição valvar aórtica é a esternotomia mediana. Uma vez feita a incisão, o paciente é conectado a um circuito de circulação extracorpórea pela canulação da aorta ascendente distal e do átrio direito. A proteção miocárdica é obtida mediante resfriamento tópico do miocárdio e cardioplegia retrógrada. A maioria dos cirurgiões emprega hipotermia sistêmica moderada (28°C a 32°C) durante a operação.

Após o coração fibrilar e ter sido feito o pinçamento transversal aórtico, realiza-se aortotomia transversa de aproximadamente 4 cm distal à origem da artéria coronária direita. A aortotomia é estendida para a esquerda e para a direita, desta forma expondo a valva aórtica (Fig. 62-11). As válvulas aórticas nativas são excisadas, com grande cuidado para remover qualquer partícula de cálcio. Com as válvulas removidas, uma válvula protética de tamanho apropriado é suturada no local (Fig. 62-11). A aortotomia é fechada, reassume-se a função cardíaca e o paciente é desconectado da circulação extracorpórea.

Substituição e Plastia da Valva Mitral

A incisão padrão para a substituição valvar mitral é a esternotomia mediana, embora uma toracotomia direita possa, algumas vezes, ser apropriada para as reoperações. O paciente é conectado a um ramo arterial do circuito de circulação extracorpórea pela canulação da aorta ascendente distal. A drenagem venosa para a derivação cardiopulmonar é estabelecida pela canulação das veias cavas superior e inferior (canulação bicaval). A proteção miocárdica é obtida pelo resfriamento tópico do miocárdio e pela cardioplegia retrógrada. A maioria dos cirurgiões emprega hipotermia sistêmica moderada (28°C a 32°C) durante a intervenção cirúrgica.

A exposição cirúrgica da valva mitral pode ser particularmente difícil e obtida usando-se várias incisões diferentes sobre o coração. A incisão mais comum para expor a valva é a atriotomia transversa esquerda executada na parede lateral direita do átrio esquerdo, logo anterior às veias pulmonares esquerdas. Uma abordagem cirúrgica alternativa à valva mitral é executada mediante incisão no átrio direito e, então, através do septo interatrial, o que proporciona uma excelente exposição do átrio esquerdo e da valva mitral.

Uma vez exposta a valva mitral, ela precisa ser cuidadosamente examinada para determinar se pode ser reparada ou precisa ser substituída. Se a valva precisar ser trocada, deverão ser feitos esforços para preservar o aparelho da valva mitral nativa, se possível, a fim de preservar a continuidade mecânica entre o anel valvar mitral e o ápice do ventrículo esquerdo. Isto geralmente é obtido imbricando-se os folhetos da valva mitral com suturas e colocando-se uma prótese valvar de tamanho apropriado dentro do anel da valva nativa (Fig. 62-12).

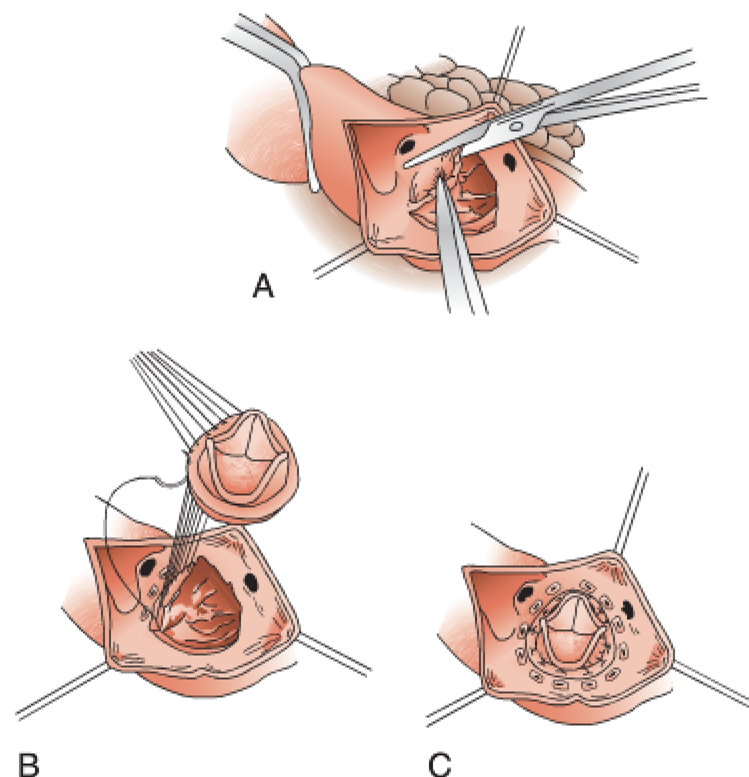


Figura 62-11 **Substituição valvar aórtica. Os folhetos lesados são excisados (A) e a prótese valvar, suturada no local com pontos interrompidos acolchoados (B e C).** (De Albertucci M, Karp RB: Prosthetic valve replacement. In Al Zaibag M, Duran CMG [eds]: Valvular Heart Disease. New York. Marcel Dekker, 1994, p. 615.)

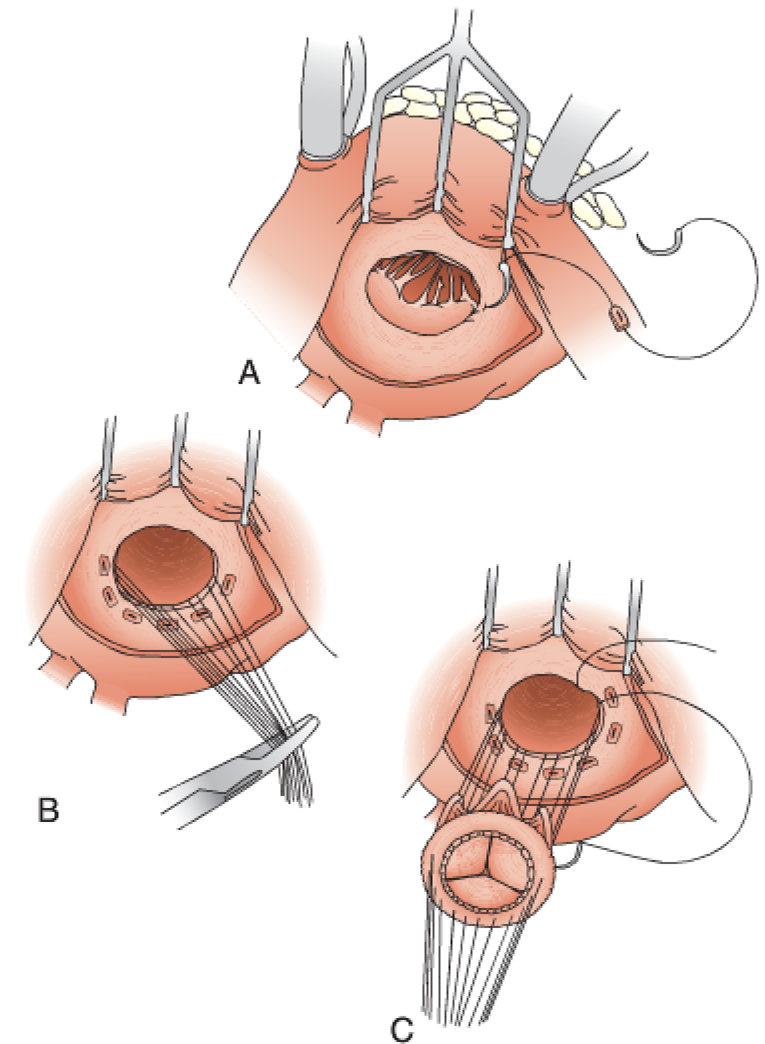


Figura 62-12 **A a C, Substituição valvar mitral com preservação do folheto posterior. Isto preserva a conexão anular-apical por meio das cordas tendíneas.** (De Albertucci M, Karp RB: Prosthetic valve replacement. In Al Zaibag M, Duran CMG [eds]: Valvular Heart Disease. New York. Marcel Dekker, 1994, p. 613.)

Se a valva puder ser reparada, poderão ser aplicadas várias técnicas cirúrgicas a fim de restabelecer a competência valvar. Na maioria dos casos, uma porção incompetente de um ou de ambos os folhetos da valva mitral precisa ser ressecada, e o folheto então é reaproximado (Fig. 62-13). No momento da plastia valvar mitral, a lesão específica responsável pela regurgitação é corrigida. Por exemplo, uma causa comum de regurgitação mitral é a presença de cordas tendíneas rotas. No momento da operação, o folheto prolapsado ou flácido conectado pela corda tendínea rota é ressecado, o folheto é reaproximado primariamente e a circunferência do anel mitral é reduzida, usando-se um anel de anuloplastia. A adequação do reparo é avaliada sob visão direta pelo enchimento do ventrículo esquerdo com solução salina sob pressão moderada. Após o paciente ter sido desconectado da circulação extracorpórea, é feita uma avaliação final quanto à competência do reparo, com o uso de ecocardiografia transesofágica intraoperatória. A durabilidade de uma determinada plastia valvar mitral depende, em grande parte, da doença responsável pela regurgitação. No entanto, na maioria das séries, a taxa de fracasso da valvoplastia mitral para a regurgitação mitral é de menos de 1% por ano. O anel mitral invariavelmente fica dilatado nos casos cirúrgicos de regurgitação mitral, contribuindo para uma péssima coaptação dos folhetos valvares mitrais anterior e posterior durante a sístole. Para retornar o diâmetro alargado do anel mitral ao normal e reforçar o reparo do folheto, sutura-se um anel de anuloplastia ao perímetro do anel mitral.

RESULTADOS CIRÚRGICOS

De acordo com o Society of Thoracic Surgeons (STS) National Cardiac Surgery Database, cerca de 70.000 operações valvulares são realizadas nos Estados Unidos anualmente.[31] A taxa de mortalidade operatória para a operação de substituição valvar é influenciada por diversas variáveis, como qual é a valva que está sendo substituída, se uma operação de revascularização miocárdica está sendo realizada durante a mesma operação e outras variáveis específicas dos pacientes.

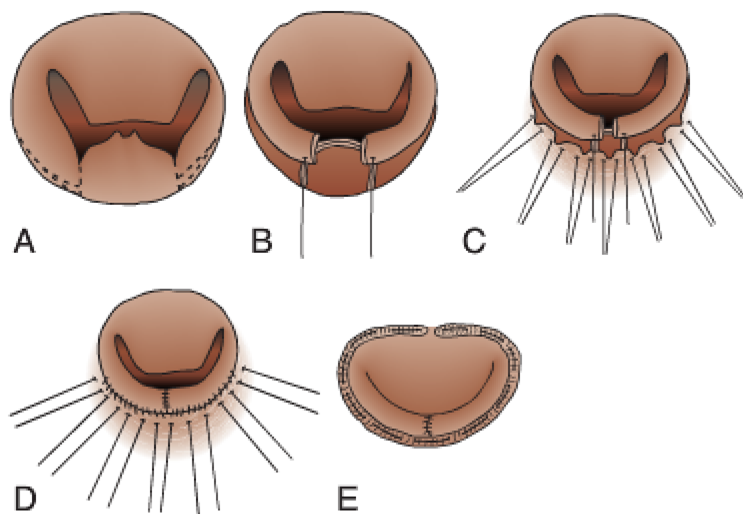


Figura 62-13 A a E, Exemplo de plastia valvar mitral. Neste exemplo, a lesão específica é um folheto posterior flácido. Ele é reparado mediante ressecção do segmento flácido, reaproximações do folheto e redução da circunferência do anel mitral usando-se um anel de anuloplastia. (De Perier P, Clausnizer B, Mistarz K: Carpentier "sliding leaflet" technique for repair of mitral valve: Early results. Ann Thorac Surg 57:383, 1994.)

Conforme mostrado na Tabela 62-1, a taxa de mortalidade cirúrgica no STS Database para a substituição valvar aórtica isolada é de cerca de 4%. Por outro lado, a taxa de mortalidade cirúrgica para a substituição valvar mitral combinada com revascularização miocárdica é muito maior, chegando a 13%.[32,33] Outros bancos de dados, inclusive o New York State Department of Health Cardiac Surgery Reporting System e Department of Veteran Affairs Cardiac Surgery Database, encontraram taxas de mortalidade muito similares para as operações valvares cardíacas.[34]

Os riscos inerentes a todos os procedimentos cirúrgicos são influenciados por fatores de risco específicos ao paciente, e grandes bancos de dados como os anteriormente mencionados proporcionam o poder estatístico para serem identificados os fatores específicos do paciente que contribuem para os riscos da operação valvar. A Tabela 62-2 lista alguns dos principais fatores de risco específicos ao paciente para as operações valvares mais comuns provenientes do STS Database.[31]

ESCOLHA DAS PRÓTESES VALVARES

Para a substituição aórtica ou mitral, existem duas escolhas principais de próteses valvares cardíacas: próteses mecânicas e biopróteses. As biopróteses são porcinas ou de pericárdio bovino. Os desempenhos hemodinâmicos das válvulas são similares. Os riscos cirúrgicos associados à substituição valvar cardíaca não estão associados com a escolha da prótese.

Tabela 62-1 Taxas de Mortalidade Cirúrgica

	SVA	SVM	SVA/RVM	VM/RVM
Society of Thoracic Surgeons	4,0	6,0	6,8	13,3
New York Cardiac Surgery Reporting System	3,3	6,2	7,1	12,8
Department of Veterans Affairs	3,9	5,9	7,3	11,8

SVA, substituição valvar aórtica; RVM, revascularização miocárdica, SVM, substituição valvar mitral.

De Grover FL, Edwards FH: Similarities between STS and New York State databases for valvular heart disease. Ann Thorac Surg 70:1143, 2000.

Tabela 62-2 Fatores de Risco Independentes para a Mortalidade Cirúrgica (Razão de Chance) para as Substituições Valvares

FATOR DE RISCO	SVA	SVA + RVM	SVM	SVM + RVM
Status de salvamento	7,12	7,00	6,39	3,40
Insuficiência renal dependente de diálise	4,32	4,60	4,74	1,83
Status emergencial	3,46	1,89	3,57	2,38
Insuficiência renal não dependente de diálise	2,20	2,11	2,31	
Primeira reoperação	1,70	2,40	1,45	1,31

SVA, substituição valvar aórtica; RVM, revascularização miocárdica; SVM, substituição valvar mitral.

A escolha da prótese valvar precisa ser específica para o paciente. As próteses mecânicas apresentam excelente durabilidade e terão desempenho indefinidamente sem desintegração estrutural, mas, em razão de serem trombogênicas, as válvulas mecânicas obrigam o paciente a uma anticoagulação durante toda a sua vida (warfarina sódica). Logo, os pacientes com uma válvula mecânica incorrem nos riscos da anticoagulação crônica. As biopróteses não precisam de anticoagulação, mas sofrerão uma desintegração estrutural. A durabilidade de uma bioprótese é inversamente relacionada à idade do paciente no momento do seu implante. Se uma bioprótese desintegrar-se estruturalmente, o paciente precisará de reoperação com troca da prótese. É importante reconhecer que aproximadamente 80% de todas as substituições valvares aórticas e mitrais nos Estados Unidos são realizadas em pacientes com idade superior a 60 anos. A idade do paciente deve ser considerada, pois pode ser perigoso submeter um paciente geriátrico à anticoagulação crônica.

A taxa de sobrevida em 10 anos para os pacientes após a substituição valvar aórtica varia de 40% a 70%, com média na literatura de 50%.[35] O tipo de prótese não causa impacto na sobrevida, mas outros fatores específicos do paciente, como a idade no momento da operação e a presença ou ausência de doença arterial coronariana, fazem um impacto na sobrevida após a substituição valvar. Independentemente do tipo de prótese valvar implantada, cerca de um terço dos pacientes morre de causas relacionadas à prótese. Logo, uma consideração importante na escolha da prótese para qualquer paciente é como o paciente individualmente pode ser afetado pela morbidade ou pela mortalidade relacionada à prótese.

Conforme mostrado na Figura 62-14, as principais causas de morte relacionada à prótese, após o implante, incluem tromboembolismo, reoperação, sangramento e endocardite da prótese valvar. A principal causa de morte relacionada à prótese é o tromboembolismo. Em grande parte em razão de as próteses mecânicas serem trombogênicas, o risco de tromboembolismo é maior com as próteses mecânicas. Após 10 anos de substituição valvar aórtica, o risco de tromboembolismo é de 20% para as próteses mecânicas[36] e de 9% para as biopróteses.[37]

O risco de endocardite das próteses valvares não é diferente entre as válvulas mecânicas ou biológicas. É de cerca de 4% ao longo de toda a vida do paciente. No entanto, se ocorrer endocardite da prótese valvar, ela estará associada a uma taxa de mortalidade de 50%.[38]

A escolha da prótese valvar deve considerar os riscos da anticoagulação (prótese mecânica) e a probabilidade e riscos de uma reoperação para a desintegração estrutural da bioprótese. O risco de complicações hemorrágicas pela anticoagulação crônica encontra-se entre 1% e 2% por ano. De fato, 4% das mortes relacionadas às próteses valvares resultam de sangramento (Fig. 62-14). As biopróteses estão indicadas em pacientes com contraindicações à anticoagulação pela sua ocupação profissional ou pelas doenças clínicas coexistentes. Da mesma maneira, pacientes clinicamente não aderentes ou cujo nível de anticoagulação não pode ser estritamente monitorado não devem receber próteses mecânicas. Dez por cento das mortes relacionadas às próteses resultam da reoperação, o que afasta alguns pacientes e médicos das biopróteses. No entanto, dados recentes demonstram que se for empregada a metodologia estatística atual, em vez da atuarial, para avaliar a probabilidade de reoperação para a desintegração estrutural valvar de uma bioprótese, a incidência de reoperação é de menos de 15% para pacientes com idade superior a 60 anos[39] (Fig. 62-15). Uma força-tarefa combinada da American Heart Association e do American College of Cardiology forneceu algumas recomendações para ajudar a equilibrar estes riscos. A força-tarefa recomendou que as biopróteses fossem colocadas em posição aórtica em pacientes com idade superior a 65 anos e na posição mitral em pacientes com mais de 70 anos.[14]

Uma alternativa no tratamento da doença valvar aórtica, em pacientes jovens, é o procedimento de autoenxerto pulmonar (procedimento de Ross). Inicialmente realizado por Ross, em 1967, o procedimento obteve aceitação mais ampla durante as últimas 2 décadas. O procedimento envolve o emprego da própria raiz pulmonar do paciente como um autoenxerto para substituir a valva e a raiz aórticas doentes. É usado um aloenxerto pulmonar criopreservado para substituir a raiz pulmonar do paciente (Fig. 62-16). Apesar de ser um procedimento tecnicamente muito exigente, a taxa de mortalidade cirúrgica associada ao procedimento de Ross é de 5%, ou menos, e não é diferente da associada à substituição valvar aórtica isolada quando realizada por cirurgiões experientes. Dados de médio

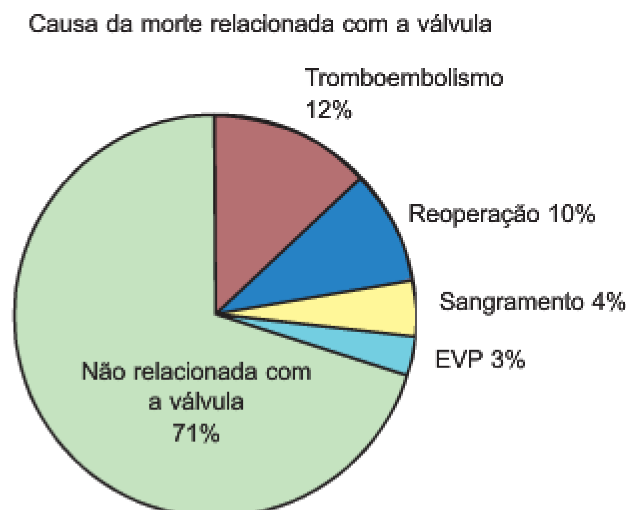


Figura 62-14 **Causas de mortes relacionadas a próteses após a operação de substituição valvar. De todas as mortes após a operação valvar, 29% são relacionadas à prótese e 71% não o são. As mortes relacionadas com as próteses são atribuíveis a tromboembolismo, reoperação, sangramento e endocardite da válvula prostética (EVP).**

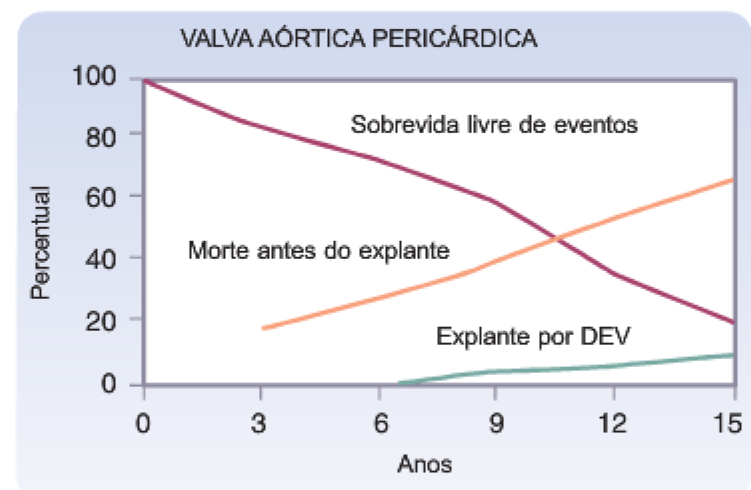


Figura 62-15 **Após a substituição valvar aórtica com bioprótese de pericárdio bovino, o risco de se submeter à reoperação em decorrência da desintegração estrutural da prótese (DEV) é de menos de 15% em 15 anos.** (De Banbury MK, Cosgrove DM III, White JA, et al: Age and valve size effect on the long-term durability of the Carpentier-Edwards aortic pericardial bioprosthesis. Ann Thorac Surg 72:753; 2001.)

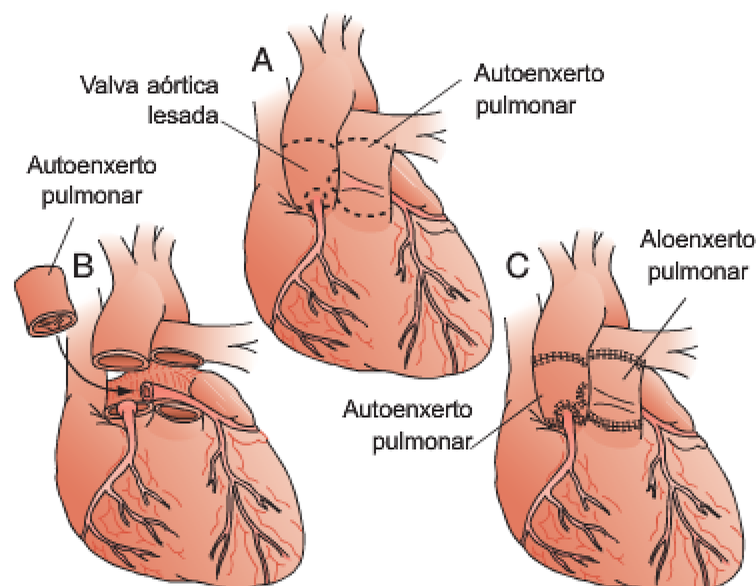


Figura 62-16 **A a C,** Procedimento de autoenxerto pulmonar (Ross). **A valva aórtica lesada e a raiz aórtica proximal são excisadas. A valva pulmonar e o tronco da artéria pulmonar (autoenxerto) são excisados e o autoenxerto é usado para substituir a raiz aórtica. Os botões de artérias coronárias são reimplantados dentro da raiz aórtica. Um homoenxerto então é usado para reconstruir a via de saída do ventrículo direito.** (De Kouchoukos NT, Davila-Roman VG, Spray TL et al: Replacement of the aortic root with a pulmonary autograft in children and young adults with aortic-valve disease. N Engl J Med 330:1, 1994.)

prazo sugerem uma excelente função do autoenxerto pulmonar; a necessidade de reoperação do autoenxerto é rara na primeira década de pós-operatório. A durabilidade do homoenxerto pulmonar é excelente; 80% dos pacientes estão livres de disfunção do homoenxerto após 16 anos. A anticoagulação crônica não é necessária, e o risco de complicações relacionadas com a válvula, extremamente baixo.[40]

Referências Selecionadas

Bonow RO, Carabello B, De Leon AC, et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease. J Am Coll Cardiol 32:1486, 1998.

Esta é uma referência muito detalhada que avalia todos os aspectos da doença cardíaca valvar, inclusive as indicações cirúrgicas.

Carabello BA: Modern management of mitral stenosis. Circulation 112:432-437, 2005.

É uma revisão de consenso e de fácil compreensão.

Cardoso LF, Grinberg M, Rati MA, et al.: Comparison between percutaneous baloon valvuloplasty and open commissurotomy for mitral stenosis. A prospective and randomized study. Cardiology 98:186-190, 2002.

Esse estudo confirma a valvuloplastia mitral por balão como tratamento de escolha para estenose mitral.

Banbury MK, Cosgrove DM III, White JA, et al: Age and valve size effect on the long-term durability of the Carpentier-Edwards aortic pericardial bioprosthesis. Ann Thorac Surg 72:753, 2001.

Este estudo destaca a importância de ser empregada a metodologia estatística atual, em vez da atuarial, na avaliação dos eventos relacionados com as válvulas após o implante de uma prótese valvar.

O artigo salienta que, embora as biopróteses possam desintegrar-se estruturalmente, a probabilidade de reoperação é baixa, pois a maioria dos pacientes morre antes disso.

Grover FL, Edwards FH: Similarity between the STS and New York State databases for valvular heart disease. Ann Thorac Surg 70:1143-1144, 2000.

Este artigo confirma que resultados cirúrgicos entre grandes bancos de dados são comparáveis para operação valvar.

Referências Clássicas

Ross J, Braunwald E: Aortic stenosis. Circulation 38:V61,1968.

Este estudo clássico fornece a história natural da estenose aórtica. Continua a guiar a terapia hoje.

Gorlin R, Gorlin SG: Hydraulic formula for calculation of area of stenotic mitral valve, other cardiac valves, and central circulatory shunts. Am Heart J 41:1, 1951.

Esse estudo mostra a capacidade de se determinar o tamanho de óstios valvares.

Olesen KH: The natural history of 271 patients with a mitral stenosis under medical treatment. Br Heart J 24:349, 1962.

Esse estudo relata a história natural do tratamento clínico de estenose mitral.

Referências

1. Westaby S, Bosher C: Development of surgery for valvular heart disease. In Westaby S, Bosher C: Landmarks in Cardiac Surgery. Oxford, UK, Isis Medical Media, 1997, p 139.
2. Gorlin R, Gorlin SG: Hydraulic formula for calculation of area of stenotic mitral valve, other cardiac valves, and central circulatory shunts. Am Heart J 41:1, 1951.
3. Olesen KH: The natural history of 271 patients with mitral stenosis under medical treatment. Br Heart J 24:349, 1962.
4. Carabello BA: Modern management of mitral stenosis. Circulation 112:432-437, 2005.
5. Palacios IF, Sanchez PL, Harrell LC, et al: Which patients benefit from percutaneous mitral balloon valvuloplasty? Prevalvuloplasty and post valvuloplasty variables that predict long-term outcome. Circulation 105:1465-1471, 2002.
6. Cardoso LF, Grinberg M, Rati MA, et al: Comparison between percutaneous balloon valvuloplasty and open commissurotomy for mitral stenosis: A prospective and randomized study. Cardiology 98:186-190, 2002.
7. Solomon NA, Pranav SK, Naik D, Sukumaran S: Importance of preservation of chordal apparatus in mitral valve replacement. Expert Rev Cardiovasc Ther 2:253-261, 2006.
8. Smerup M, Funder J, Nyboe C, et al: Strut chordal-sparing mitral valve replacement preserves long-term left ventricular shape and function in pigs. J Thorac Cardiovasc Surg 130:1675-1682, 2005.
9. Ruel M, Kulik A, Lma BK, et al: Long-term outcomes of valve replacement with modern prostheses in young adults. Eur J Cardiothorac Surg 27:425-433, 2005.
10. Rapaport E: Natural history of aortic and mitral valve disease. Am J Cardiol 35:221, 1975.
11. Buja P, Tatantini G, Del Bianco F, et al: Ischemic mitral regurgitation on the threshold of a solution: From paradoxes to unifying concepts. Circulation 112:745-758, 2005.
12. Heikkinen J, Biencari F, Satta J, et al: Quality of life after mitral valve repair. J Heart Valve Dis 14:722-726, 2005.
13. Bonow RO, Cheitlin MD, Crawford MH, Douglas PS: Task Force 3: Valvular heart disease. J Am Coll Cardiol 45:1334-1340, 2005.

14. Bonow RO, Carabello B, De Leon AC, et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease. J Am Coll Cardiol 32:1486, 1998.
15. Adams DH, Anyanwu A: Pitfalls and limitations in measuring and interpreting the outcomes of mitral valve repair. J Thorac Cardiovasc Surg 13:523-529, 2006.
16. Borger MA, Adam A, Murphy PM, et al: Chronic ischemic mitral regurgitation: Repair, replace or rethink? Ann Thorac Surg 81:1153-1161, 2006.
17. Muthialu N, Varma SK, Ramanathan S, et al: Effect of chordal preservation on left ventricular function. Asian Cardiovasc Thorac Ann 13:233-237, 2005.
18. De Bonis M, Lapenna E, La Canna G, et al: Mitral valve repair for functional mitral regurgitation in end-stage dilated cardiomyopathy: Role of the "edge-to-edge" technique. Circulation 112(9 Suppl):I402-I408, 2005.
19. Rahimtoola SH: The year in valvular heart disease. J Am Coll Cardiol 47:427-439, 2006.
20. Anselmi A, Lotrionte M, Biondi-Zoccai GG, et al: Left ventricular hypertrophy, apoptosis, and progression to heart failure in severe aortic stenosis. Eur Heart J 26:2747, 2005.
21. Schroeder RA, Mark JB: Is the valve OK or not? Immediate evaluation of a replaced aortic valve. Anesth Analg 101:1288-1291, 2005.
22. Ross J Jr, Braunwald E: Aortic stenosis. Circulation 38:V61, 1968.
23. Carabello BA: Evaluation and management of patients with aortic stenosis. Circulation 105:1746-1750, 2002.
24. Rosenhek R, Binder T, Porenta, G: Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. N Engl J Med 343:611-617, 2000.
25. Amato MCM, Moffa PJ, Werner KE, Ramires JAF: Treatment decision in asymptomatic aortic valve stenosis: Role of exercise testing. Heart 86:381-386, 2001.
26. Otto CM: Aortic stenosis: Listen to the patient, look at the valve. N Engl J Med 343:652-654, 2000.
27. Lung B, Gohlke-Barwolf C, Tornos P, et al: Working Group Report. Recommendations on the management of the asymptomatic patient with valvular heart disease. Eur Heart J 23:1253-1266, 2002.
28. Puvimanasinghe JP, Takkenberg JJ, Edwards MB, et al: Comparison of outcomes after aortic valve replacement with a mechanical valve or a bioprosthesis using microsimulation. Heart 90:1172-1178, 2004.
29. Andrus BW, O'Rourke DJ: Percutaneous and surgical treatment of aortic stenosis. Expert Rev Cardiovasc Ther 4:203-209, 2006.
30. Borer JS, Bonow RO: Contemporary approach to aortic and mitral regurgitation. Circulation 108:2432-2438, 2003.
31. Edwards FH, Peterson ED, Coombs LP, et al: Prediction of operative mortality after valve replacement surgery. J Am Coll Cardiol 37:885-892, 2001.
32. Grover FL, Edwards FH: Similarity between the STS and New York State databases for valvular heart disease. Ann Thorac Surg 70:1143-1144, 2000.
33. Edwards FH, Grover FL: Surgical risk assessment. Adv Card Surg 12:77-96, 2000.
34. Hannan EL, Racz MJ, Jones RH, et al: Predictors of mortality for patients undergoing cardiac valve replacements in New York State. Ann Thorac Surg 70:1212-1218, 2000.
35. Vesely I: Heart valve tissue engineering. Circ Res 97:743-755, 2005.
36. Takahashi T, Hasegawa Y, Ohshima K, et al: Long-term follow-up after aortic valve replacement with a small aortic prosthesis. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 11:245-248, 2005.
37. Mistiaen W, Van Cauwelaert P, Muylaert P, et al: Thromboembolic events after aortic valve replacement in elderly patients with a Carpentier-Edwards Perimount pericardial bioprosthesis. J Thorac Cardiovasc Surg 127:1166-1170, 2004.
38. Mahesh B, Angelini G, Caputo M, et al: Prosthetic valve endocarditis. Ann Thorac Surg 80:1151-1158, 2005.
39. Banbury MK, Cosgrove DM 3rd, White JA, et al: Age and valve size effect on the long-term durability of the Carpentier-Edwards aortic pericardial bioprosthesis. Ann Thorac Surg 72:753-757, 2001.
40. Fullerton DA, Fredericksen JW, Sundaresan RS, Horvath KA: The Ross procedure in adults: Intermediate-term results. Ann Thorac Surg 76:471-476, 2003.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

SEÇÃO XII

VASCULAR

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO 63

Leito Vascular Torácico com Ênfase na Aorta

Hazim J. Safi, MD, Anthony L. Estrera, MD, Charles C. Miller, III, PhD, Ali Azizzadeh, MD e Eyal E. Porat, MD

O leito vascular torácico inclui as estruturas arterial, venosa e linfática contidas no tórax. Entretanto, a estrutura mais significativa com relação à patologia cirúrgica ainda é a aorta. Por isso, este capítulo enfatiza a aorta: patologia, diagnóstico, tratamento e resultados do tratamento cirúrgico.

DESENVOLVIMENTO EMBRIONÁRIO

Durante o desenvolvimento embrionário, os vasos torácicos passam por muitos estádios de formação. Conexões vasculares podem se formar e depois desaparecer, capilares podem se fundir e produzir veias e artérias, e o fluxo sanguíneo pode mudar de direção várias vezes. Nenhum dos vasos principais do adulto, além da aorta, se apresenta como tronco único no embrião. Durante esse período podem surgir anormalidades aórticas como consequência de falha de algumas estruturas em regredir ou em se desenvolver.[1]

A árvore arterial sistêmica tem sua origem no coração e no saco aórtico como seis pares de artérias situadas ventralmente, ou arcos aórticos, que passam lateralmente em torno do intestino para formar vasos dorsais pareados, ou aortas dorsais (Fig. 63-1). As duas aortas dorsais são separadas inicialmente pelo tubo neural e a notocórdia, que está em contato com o intestino. Com a separação do intestino, desenvolvem-se conexões cruzadas entre as duas aortas dorsais até um plexo de vasos ser formado. A evolução do plexo produz coalescência e, então, fusão da aorta dorsalmente.

Os seis pares de arcos aórticos embrionários se desenvolvem e regridem durante o amadurecimento para, por fim, tornarem-se estruturas distintas da aorta torácica. Os primeiro e segundo arcos estão praticamente formados quando surge o terceiro arco. A extremidade dorsal do segundo arco torna-se o tronco da artéria estapédica, enquanto o remanescente desse arco também desaparece. O terceiro par de arcos transforma-se na carótida comum e na porção proximal das artérias carótidas internas. O quarto arco direito torna-se a porção proximal da artéria subclávia direita, enquanto o quarto arco esquerdo constitui uma porção do arco aórtico entre a carótida comum esquerda e a artéria subclávia esquerda. O quinto arco embrionário desaparece em ambos os lados. O sexto arco direito transforma-se na parte proximal da artéria pulmonar direita, e o sexto arco esquerdo transforma-se na parte proximal da artéria pulmonar esquerda, enquanto a porção distal se mantém como o ducto arterioso.

Por volta do final da quarta semana de gestação, a conexão entre o bulbo cardíaco, a primeira das três partes do coração primitivo do embrião, e o primeiro par de arcos se estende e se transforma no tronco arterial. O tronco arterial transforma-se nas raízes aórtica e pulmonar. O saco aórtico transforma-se na aorta ascendente, artéria braquicefálica e arco aórtico até a origem da carótida comum esquerda. A porção craniana da aorta dorsal direita torna-se a artéria subclávia direita e esquerda, e a aorta dorsal esquerda torna-se o arco distal. Os remanescentes das aortas dorsais direita e esquerda se fundem e dão origem à aorta torácica e abdominal descendentes. As sétimas artérias intersegmentares direita e esquerda se desenvolvem nas artérias subclávias respectivas.

As veias embrionárias primitivas podem ser divididas em três grupos principais: os complexos das veias vitelina, umbilical e principal. Paralelamente ao desenvolvimento do sistema arterial, o sistema venoso surge a partir de uma rede de capilares que por fim coalescem para formar canais e, então, vasos distintos. O sistema cardinal primitivo, do qual surgem as veias do tórax, é formado por anastomoses com veias umbilicais e vitelinas na extremidade posterior do coração em desenvolvimento. A disposição simétrica inicial da veia cardinal comum,

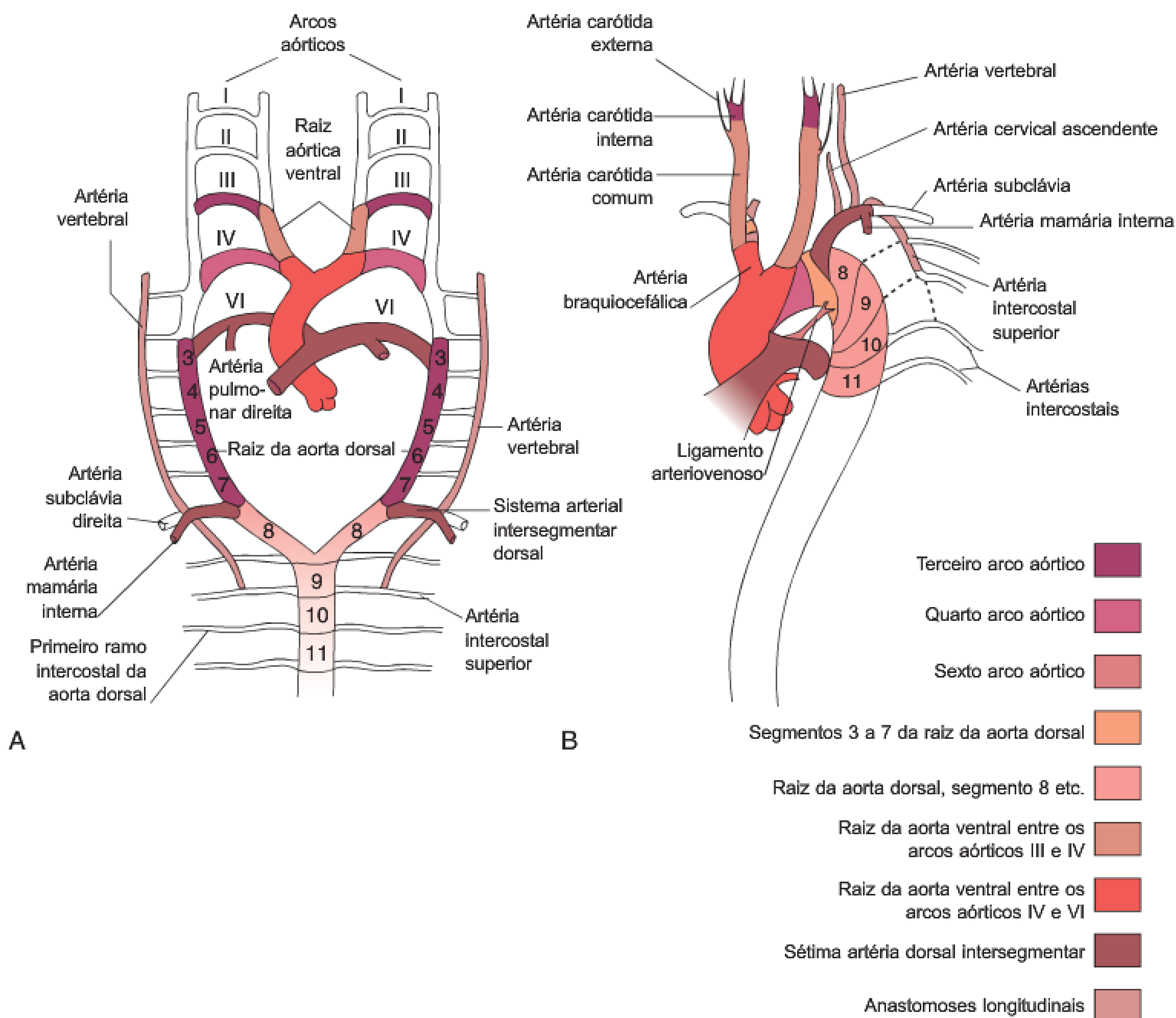


Figura 63-1 Um diagrama das vários componentes do arco aórtico no embrião humano (A). As porções que regridem estão sem cor; porções que se desenvolvem na aorta humana adulta e em ramos (B) são destacadas por cores e são rotuladas.

pré, pós, subdireita e esquerda e das veias supracardinais acaba aumentando, combinando-se e regredindo para transformar-se na disposição assimétrica das veias cava inferior e superior e das veias braquicefálica, ázigo e hemiázigo.

ANATOMIA FUNCIONAL

A raiz da aorta tem origem no ventrículo esquerdo do coração e termina no abdome, na bifurcação aórtica, que se divide nas artérias ilíacas comuns direita e esquerda. A raiz aórtica abriga a valva aórtica, seios de válvula e as artérias coronárias direita e esquerda. O segmento tubular anterior, ou aorta ascendente, origina-se da raiz. A aorta ascendente curva-se, posteriormente, para a esquerda como o arco aórtico, do qual surgem as artérias braquicefálica (ou inominada), carótida comum esquerda e subclávia esquerda. A aorta torácica descendente começa distalmente à artéria subclávia esquerda e termina no 12º espaço intercostal. São ramos da aorta torácica descendente as artérias intercostal, brônquica e esofágica. A artéria de Adamkiewicz é a principal fonte de suprimento sanguíneo da parte inferior da artéria espinhal anterior, que, por sua vez, supre grande parte da medula espinhal. Existe grande variabilidade na origem dessa artéria, mas em geral ela tem sua origem entre os 9º e 12º espaço intercostal. A aorta entra no abdome pelo hiato aórtico. A Figura 63-2 mostra uma aorta normal com importantes divisões anatômicas em cores para identificação.

ANORMALIDADES CONGÊNITAS

As anormalidades aórticas em geral são múltiplas e com frequência ocorrem em parentes. O padrão mais comum de ramificação direita para esquerda do arco aórtico é composto por artéria braquicefálica, artéria carótida comum esquerda e artéria subclávia esquerda (75%). Menos frequentemente (20%),

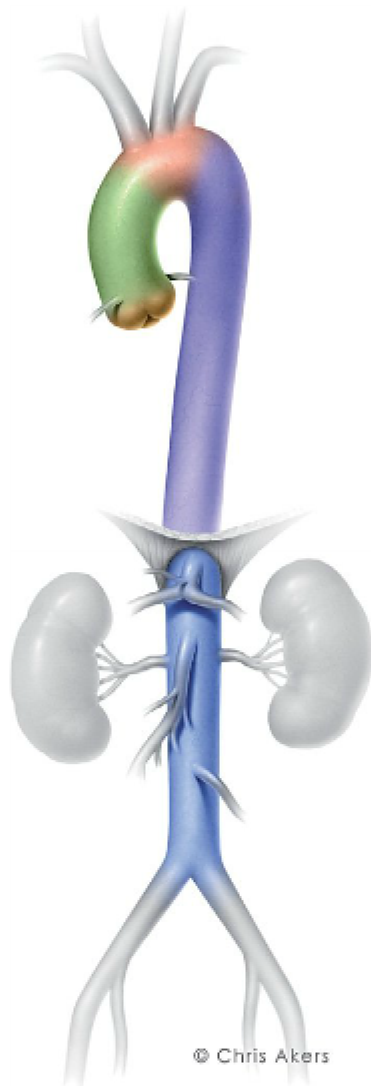


Figura 63-2 **A aorta normal com cortes anatômicos importantes coloridos para identificação; em verde estão a raiz aórtica da aorta ascendente com os óstios coronários; em rosa está o arco aórtico; em violeta está a aorta torácica descendente, e em azul está a aorta abdominal. As seções coloridas de violeta e azul, em conjunto, são conhecidas como *aorta toracoabdominal*.** (© Chris Akers, 2006. Reimpressa com permissão.)

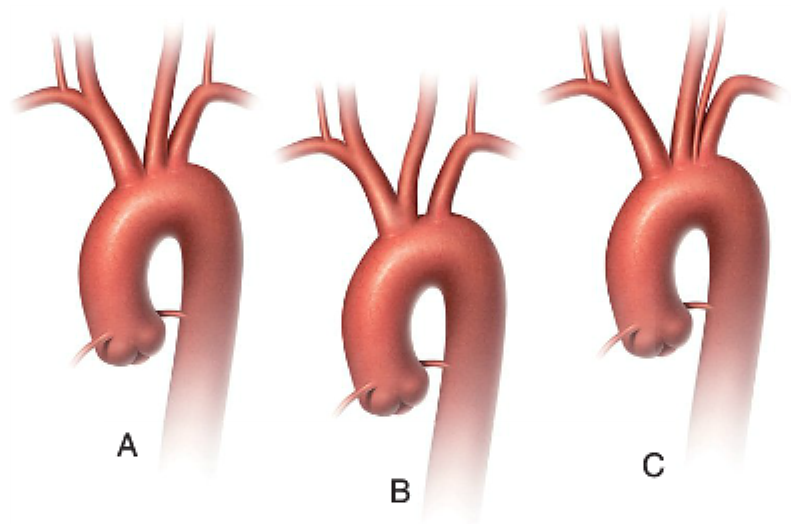


Figura 63-3 **Padrão de ramificação do arco aórtico. A, O padrão mais comum de artéria braquiocefálica, artéria carótida comum esquerda e artéria subclávia esquerda. B, Um padrão menos frequente de artérias braquiocefálica e carótida comum esquerda dividindo uma origem comum a partir do arco proximal para a artéria subclávia esquerda (arco bovino). C, O padrão menos comum de óstios separados para as artérias braquicefálica, carótida comum esquerda, vertebral esquerda e subclávia esquerda.** (© Chris Akers, 2006. Reimpressa com permissão.)

as artérias carótida comum esquerda e braquicefálica partilham uma origem comum a partir do arco proximal para a artéria subclávia esquerda (arco bovino). Menos comumente (3%), são pontos inicialmente separados das artérias braquicefálica, carótida comum esquerda, vertebral esquerda e subclávia esquerda (Fig. 63-3). Foram descritas outras quatorze configurações em cadáveres com até quatro ramos primários ou apenas dois ramos primários.[2]

Um anel vascular é uma condição na qual a configuração anômala do arco ou vasos associados forma um anel parcial ou completo em torno da traqueia ou do esôfago, provocando compressão. As anormalidades do arco aórtico podem ser caracterizadas como esquerda, direita ou arco aórtico duplo. Essas configurações do arco podem estar associadas a ligamento arterial esquerdo ou direito e artéria subclávia esofágica esquerda ou direita. Os pacientes com arco aórtico direito e ligamento esquerdo em geral desenvolvem um divertículo conhecido como *divertículo de Kommerell*, associado à artéria subclávia retroesofágica esquerda. Uma artéria subclávia direita aberrante (Fig. 63-4) se forma como resultado de uma artéria segmentar direita persistente e regressão do quarto arco aórtico direito, que é o oposto do desenvolvimento normal. A artéria subclávia direita aberrante provém da aorta torácica descendente, distal à artéria subclávia esquerda, atravessando posteriormente a traqueia e o esôfago à frente da coluna vertebral, e ocorre com uma incidência de 0,5% na população.[3] Como descrito originalmente pelo cirurgião inglês David Bayford em 1787, essa anormalidade pode produzir compressão do esôfago pela artéria subclávia direita, ocasionando obstrução da deglutição ou disfagia.[4]

O ducto arterioso patente é a anomalia vascular mais comum, com incidência de 1 em 2.000 nascidos vivos ou 5% a 10% de todos os tipos de doenças cardíacas congênitas.[5] O ducto arterioso, que leva sangue fetal da artéria pulmonar esquerda para a aorta, se contrai ao nascimento devido ao aumento da tensão de oxigênio. Em um mês o ducto arterioso geralmente está ocluído, formando o ligamento arterioso fibroso. Um ducto arterioso patente pode levar ao *shunt* da circulação sistêmica para a circulação pulmonar, levando à hipertensão pulmonar.

Coarctação é a constrição da parede do vaso e da luz que corresponde a 5% a 8% das doenças cardíacas congênitas. A coarctação do tipo pós-ductal é mais comum (distalmente ao ligamento) do que a do tipo pré-ductal, que ocorre próximo a um ducto arterioso patente. O mecanismo etiológico da coarctação é desconhecido, mas a constrição pode ser resultante da incorporação do tecido ductal sensível ao oxigênio à parede da aorta torácica. A coarctação crônica pode gerar à formação de grande rede colateral pelas artérias intercostais, hipertensão proximal e chanfradura da costela.

Anormalidades Venosas

Podem ocorrer anomalias venosas tanto em conexões das veias sistêmicas como nas veias pulmonares. A mais comum é a veia cava superior esquerda persistente, que drena para o átrio direito por um orifício aumentado do seio coronário. A veia cava superior esquerda persistente se forma quando a veia cardinal anterior esquerda não regride, mas se comunica com o átrio direito pelo corno esquerdo do seio venoso, que se torna o seio coronário.

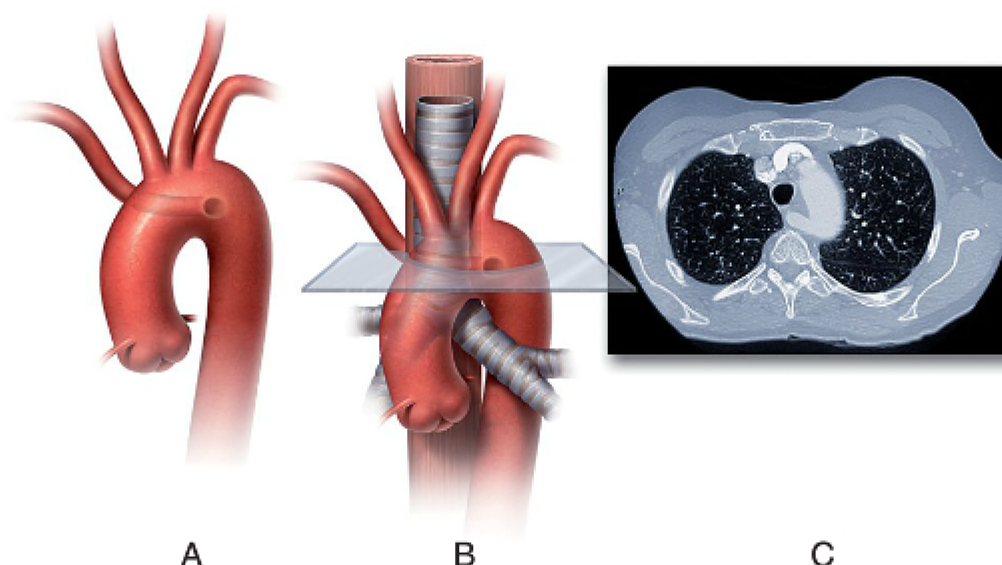


Figura 63-4 Ilustrações de uma artéria subclávia direita aberrante surgindo da aorta torácica descendente, distal à artéria subclávia esquerda (A), cruzando, posteriormente, a traqueia e o esôfago, em frente da coluna vertebral (B), acompanhada de uma imagem de tomografia computadorizada da mesma (C). (© Chris Akers, 2006. Reimpressa com permissão.)

A ausência de uma veia braquiocefálica esquerda (veia inominada) e uma pequena veia cava superior direita sinaliza a existência de veia cava superior esquerda persistente. Essas anormalidades vasculares não significam quaisquer problemas inerentes da circulação, porque o sangue venoso é por fim capturado pelos pulmões. Entretanto, a veia cava superior esquerda patente pode ter implicações durante procedimentos cirúrgicos, como dificuldade de colocação de guia durante implante de marca-passo endocardíaco transvenoso. Tais situações exigem um cirurgião experiente que possa reconhecer a anormalidade no intraoperatório, porque muitos pacientes com veia cava superior esquerda patente se submetem a operações cardíacas sem ter conhecimento da existência dessa anormalidade.[6]

A anormalidade mais comum da veia cava inferior é a interrupção de seu curso abdominal com drenagem para o coração pelo sistema ázigos ou hemiázigos. As anormalidades das veias pulmonares relacionam-se com locais individuais ou em combinação. Uma conexão totalmente anômala em geral é uma confluência de veias por trás do átrio esquerdo que se liga à veia cava superior, ao seio coronário ou ao sistema venoso porta que atravessa o diafragma.

DOENÇAS AÓRTICAS E ETIOLOGIA

Aneurisma e Dissecção da Aorta

As doenças mais comuns da aorta são aneurisma e dissecção, que são classificadas pela localização anatômica (Figs. 63-5 a 63-7). Um aneurisma da aorta é definido como uma dilatação localizada da aorta que excede 50% do diâmetro aórtico normal. Fatores associados à formação de aneurisma incluem idade avançada, hipertensão, tabagismo, arteriosclerose e dissecção aórtica. Acreditava-se que a dissecção aguda da aorta fosse o evento catastrófico mais comum dessa artéria, entretanto, um estudo recente sugere que a dissecção aguda da aorta e a ruptura do aneurisma degenerativo da aorta possam ocorrer com a mesma frequência.[7] Uma laceração na íntima permite que o sangue escape da luz verdadeira da aorta e disseque as camadas aórticas, e parte dele recircula por um falso canal recentemente formado. A parede aórtica enfraquecida é altamente suscetível à ruptura aguda e tem tendência crônica à dilatação progressiva.

A hipertensão arterial e os distúrbios do tecido conjuntivo (em particular a síndrome de Marfan) podem predispor os pacientes à dissecção. A causa da laceração inicial ainda não é conhecida, mas a histologia da parede aórtica exibe tipicamente degeneração medial (Fig. 63-8).

A dissecção da aorta é considerada aguda quando o diagnóstico clínico é feito em até 14 dias após o início dos sintomas, e crônica, após 14 dias. Quando uma dissecção envolve a aorta ascendente em geral é referida como tipo A de Stanford. A dissecção sem envolvimento da aorta ascendente — mais frequentemente com a laceração intimal na aorta torácica descendente — é referida como tipo B de Stanford ou tipo III de DeBakey. A classificação de DeBakey distingue também a dissecção da aorta ascendente *com* envolvimento da aorta torácica descendente (tipo I de DeBakey) da dissecção da aorta descendente *sem* envolvimento da aorta torácica descendente (tipo II de DeBakey) (Fig. 63-7).

Cerca de 20% dos aneurismas e dissecções da aorta relacionam-se com distúrbios hereditários do tecido conjuntivo.[8] A síndrome de Marfan é o distúrbio mais comum, ocorrendo no mundo todo com uma frequência de 1 em 5.000.[9] Complicações esqueléticas, oculares e cardiovasculares caracterizam a síndrome de Marfan, com complicações cardiovasculares como aneurisma e dissecção como principais causas de morbidade e mortalidade.

A dilatação da aorta observada em pacientes com Marfan é o resultado de defeitos genéticos em um componente específico de fibras elásticas conhecidas como fibrilina-1 (*FNB1*). Embora herdada em um padrão autossômico dominante, um quarto dos pacientes não possui histórico familiar e tem a síndrome como resultado de uma nova mutação. Cento e trinta e sete mutações foram registradas no banco de dados internacional de Marfan (http://www.umd.necker.fr). Alguns pacientes que não preenchem os critérios diagnósticos usuais podem ainda ter mutações de *FBN1* e aneurisma e dissecção da aorta torácica.[10]

Várias outras síndromes genéticas conhecidas predispõem os indivíduos a aneurisma e dissecção da aorta torácica, como síndrome de Turner, síndrome de Ehlers-Danlos e doença renal policística. As mutações na fibrilina-2, ou *FBN2*, causam aracnodactilia congênita da contratura, uma síndrome intimamente relacionada com a síndrome de Marfan. Estudos de agregação

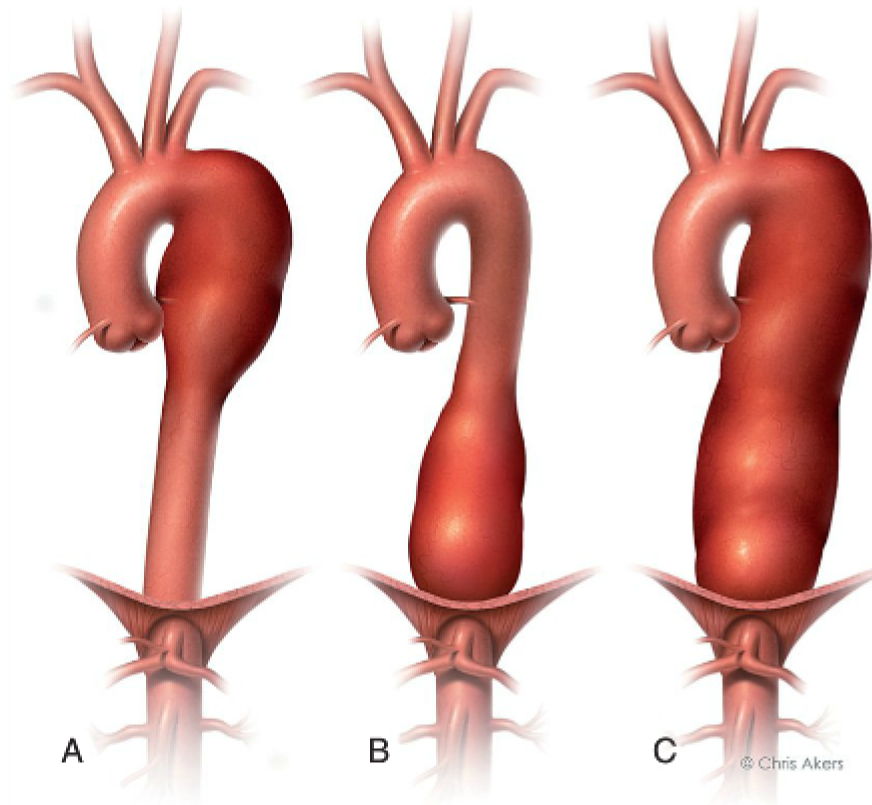


Figura 63-5 Classificação, aneurisma aórtico torácico descendente: tipo A, distal à artéria subclávia para o sexto espaço intercostal (A); tipo B, abaixo do sexto espaço intercostal e acima do diafragma (12º espaço intercostal) (B); tipo C, toda a aorta torácica descendente, distal à artéria subclávia esquerda e acima do diafragma (12º espaço intercostal (C). (© Chris Akers, 2006. Reimpressa com permissão.)

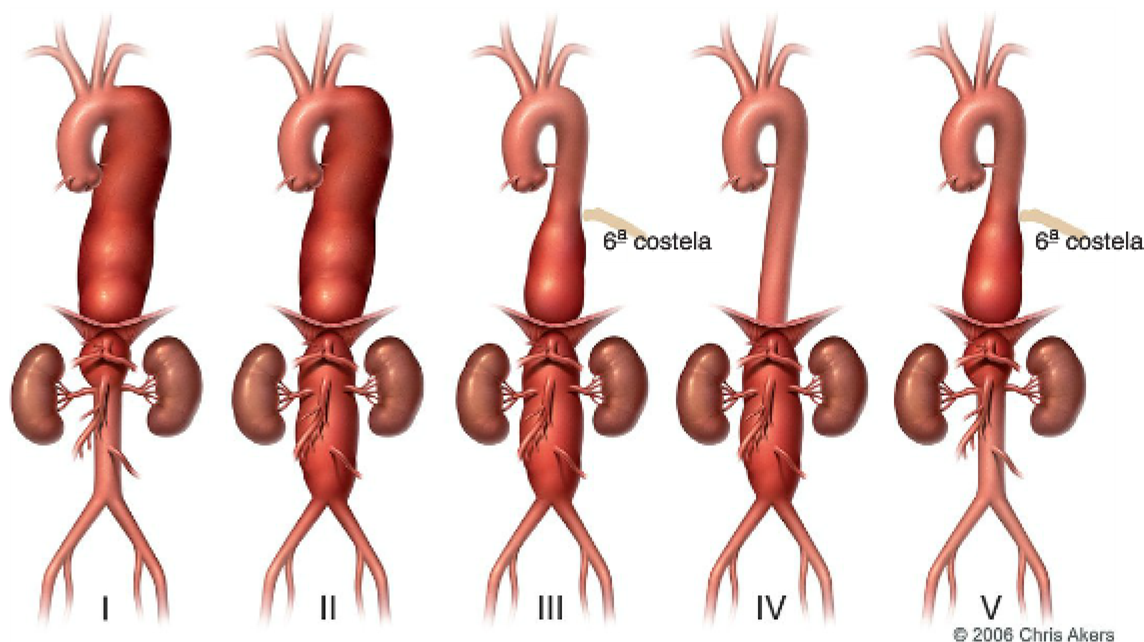


Figura 63-6 Classificação normal de aneurisma da aorta toracoabdominal. Tipo I, distal à artéria subclávia esquerda e acima das artérias renais. Tipo II, distal à artéria subclávia esquerda e abaixo das artérias renais. Tipo III, a partir do 6º espaço intercostal e abaixo das artérias renais. Tipo IV, a partir do 12º espaço intercostal até a bifurcação ilíaca (aneurisma aórtico abdominal total). Tipo V, abaixo do 6º espaço intercostal e logo acima das artérias renais. (© Chris Akers, 2006. Reimpressa com permissão.)

familiar têm indicado que até 20% dos pacientes com dissecção e aneurisma da aorta torácica sem uma das síndromes genéticas descritas anteriormente têm outros membros da família afetados. Esses estudos substanciam a hipótese de que fatores genéticos predispõem os indivíduos que não têm uma síndrome genética conhecida a aneurisma e dissecção da aorta torácica.

Famílias em que múltiplos membros têm aneurisma e dissecção da aorta torácica, ou aneurisma e dissecção da aorta torácica familial (ADAT), têm sido relatadas na literatura. O estudo de imagem da aorta dos membros da família dos pacientes com ADAT tem fornecido a melhor visão da herança e das características da síndrome.[11] Na maioria dessas famílias, o fenótipo

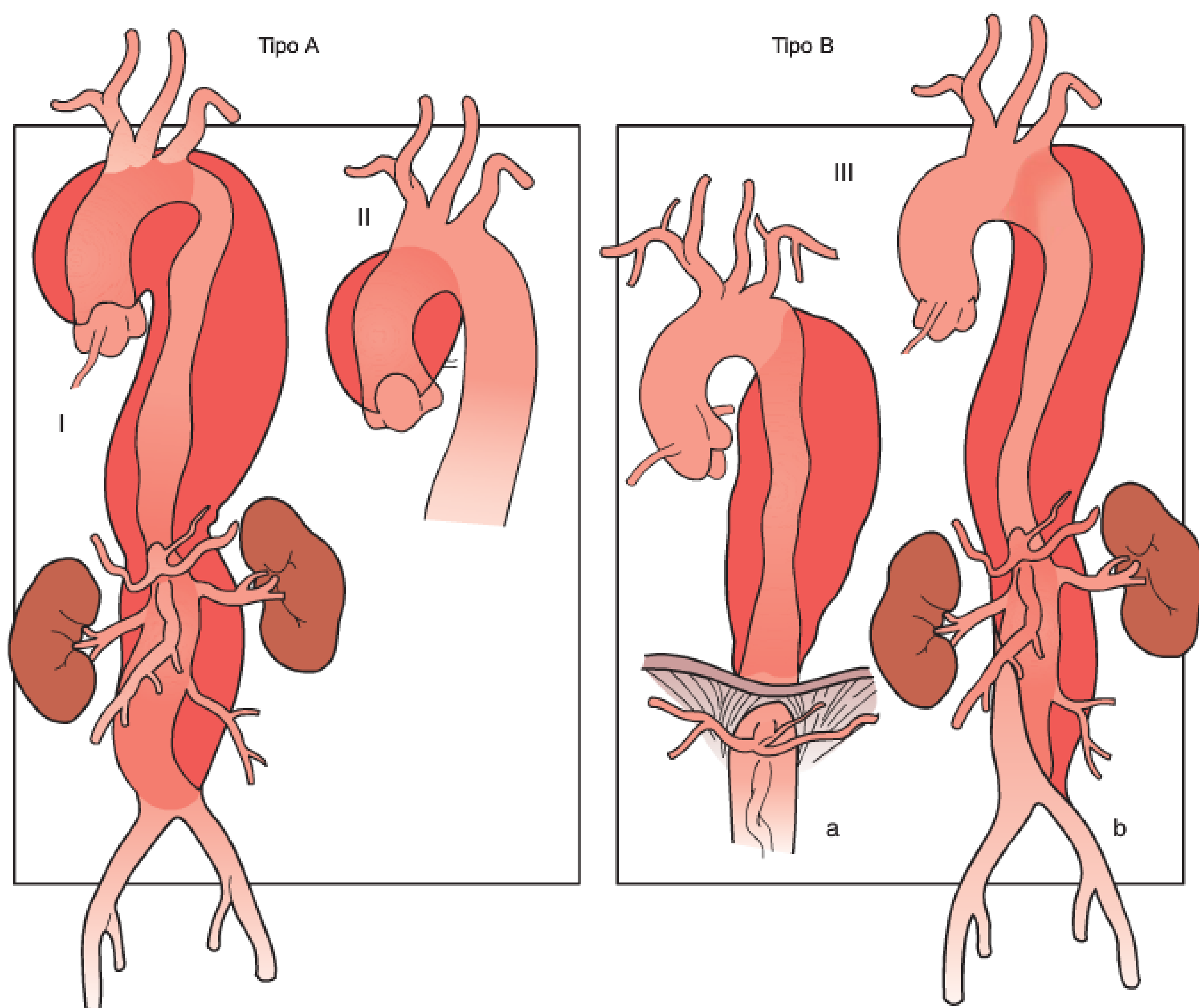


Figura 63-7 Classificação da dissecção da aorta com base no local da laceração da íntima. *Esquerda*, Tipo A de Stanford, tipos I e II de DeBakey. *Direita*, tipo B de Stanford, tipo III de DeBakey.

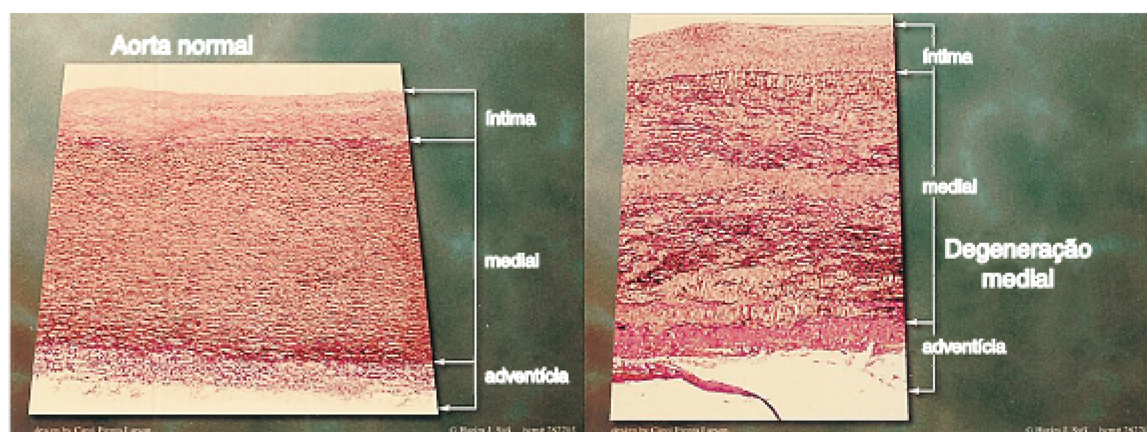


Figura 63-8 Parede aórtica normal (*esquerda*) *versus* anormal (*direita*). (© Hazim J, Safi, 2006, Reimpressa com permissão.)

para ADAT é herdado de modo autossômico dominante, com acentuada variabilidade na idade de início da doença aórtica e menor penetrância. Com mais frequência, a condição não se deve a mutações em *FBN1*. O mapeamento de ADAT no *locus* para 3P24-25[12] tem identificado mutações no receptor do fator-β transformador do crescimento do tipo II associado a ADAT.[13]

Tumores Aórticos

Os tumores primários da aorta são extremamente raros, com menos de 100 casos relatados na literatura inglesa.[14] Embora os tumores possam ser compostos por vários tipos histológicos, a maioria é de sarcomas, com predominância do histiocitoma

fibroso maligno. A maioria dos sarcomas primários da aorta e da artéria pulmonar (artérias elásticas) provém da íntima, cresce ao longo do lúmen, formando massas polipoides. Os tumores da íntima podem se apresentar com sintomas relacionados à obstrução vascular ou embolização distal. Os tumores que surgem das camadas medial e da adventícia ocorrem com menor frequência. Os sintomas em geral são inespecíficos e incluem dor torácica e dispneia. Como os tumores podem imitar aneurisma ou doença oclusiva aórtica, os diagnósticos, em geral, são feitos após a morte ou no intraoperatório.[15] Os tumores primários da aorta mais comumente se apresentam entre a sexta e a sétima décadas de vida e envolvem a aorta torácica e abdominal da mesma forma. Os tumores malignos (*i.e.*, sarcomas), em geral, se associam a prognóstico ruim e respondem pouco à quimioterapia ou à radiação. Entretanto, a ressecção cirúrgica de qualquer sarcoma da vasculatura, quando realizável, pode resultar em cura ou paliação dos sintomas.

DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

Antes da tomografia computadorizada (TC) e da ressonância magnética (RM) se tornarem amplamente disponíveis, a aortografia era realizada rotineiramente nos pacientes com aneurisma e dissecção da aorta. As imagens eram produzidas por uma sucessão rápida de imagens do meio de contraste injetado por cateter posicionado na aorta. Na lesão traumática aguda da aorta, a aortografia pode identificar irregularidade da parede arterial, vazamento e acúmulo de contraste na região da irregularidade. A aortografia pode detectar dilatação da raiz aórtica e definir a condição de vasos menores. A aortografia foi a melhor modalidade de imagem para confirmar o diagnóstico de dissecção da aorta porque podia identificar o verdadeiro e o falso lúmen e determinar locais de lacerações e a extensão da dissecção. Entretanto, aortogramas falso-positivos podem ocorrer quando o falso lúmen não é opacificado, quando ocorre opacificação simultânea dos lúmens verdadeiro e falso e quando o retalho da íntima não é observado. A TC substituiu a aortografia pela avaliação da aorta torácica e de seus ramos. A aortografia, atualmente, se reserva a pacientes com suspeita de doença oclusiva do ramo aórtico e, em geral, é realizada junto com cateterização cardíaca.

Nas últimas décadas, os avanços técnicos na TC e na RM melhoraram muito o estudo por imagem dos vasos torácicos. A TC, uma técnica radiográfica baseada em digitalização, pode produzir imagens rápidas de múltiplas fatias dos órgãos de tecido mole do corpo, e é nossa técnica preferida para imagem da aorta torácica. É menos invasiva, mais rápida e segura e mais barata que a aortografia. A TC avalia os vasos sistêmicos, definindo anormalidades aórticas, dissecção, aneurisma, coágulos e calcificação; e vasos pulmonares, revelando presença de doença pulmonar e anormalidades venosas torácicas como malformação arteriovenosa pulmonar. A TC helicoidal com multidetectores praticamente suplantou a TC convencional e proporciona reconstrução tridimensional das imagens adquiridas por TC (Fig. 63-9). A TC determina a extensão do aneurisma registrando o diâmetro aórtico em série, desde a aorta ascendente até o arco e aorta toracoabdominal. A angiotomografia (ATC) adquire imagens axiais durante a fase arterial após injeção de um bolo de contraste intravenoso (IV). A ATC pode distinguir o lúmen falso do verdadeiro na dissecção da aorta e detectar acuradamente a localização proximal da laceração da íntima (Fig. 63-10). Também pode revelar trombo associado ou alterações inflamatórias na parede torácica. A TC é indispensável ao acompanhamento de pacientes e ao rastreamento da taxa de crescimento de aneurisma da aorta. Alguns pacientes podem exigir preparação adicional antes de se submeter à TC, como hidratação adequada e pré-medicação para insuficiência renal e alergia ao contraste. A Figura 63-11 mostra uma imagem de TC coronal de um paciente com dissecção crônica do tipo B.

Figura 63-9 Angiotomografia computadorizada tridimensional reconstruindo a aorta e seus ramos principais em paciente com aneurisma aórtico ascendente grande.

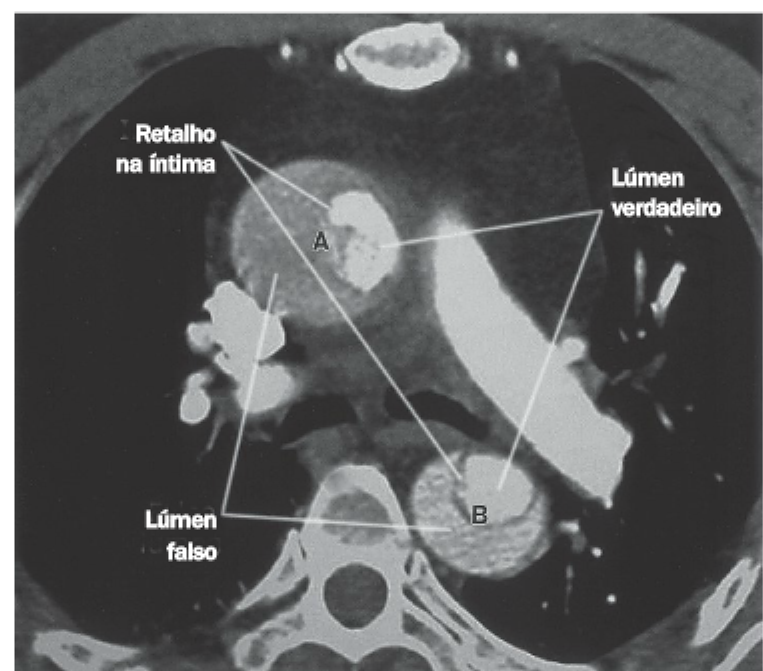


Figura 63-10 Tomografia computadorizada de uma dissecção aórtica tipo A com retalho da íntima nos segmentos ascendente (A) e descendente (B) da aorta.

Figura 63-11 Imagem de tomografia computadorizada coronal de um paciente com dissecção do tipo B crônica.

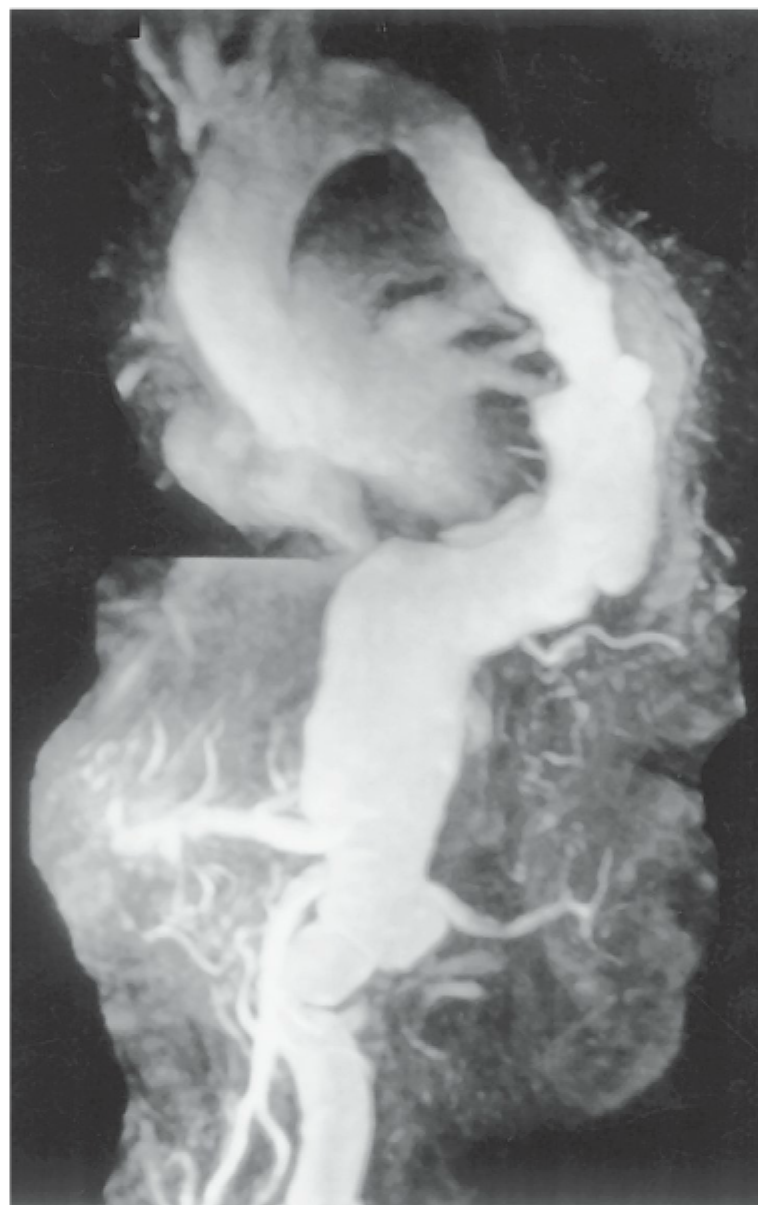


Figura 63-12 Imagem de ressonância magnética mostrando um aneurisma aórtico torácico com dissecção crônica.

A RM não exige contraste iodado e pode ser realizada com segurança em pacientes com insuficiência renal. Uma imagem é detectada por sinais de radiofrequência quando os átomos de hidrogênio do corpo reagem ao campo magnético mais forte da RM. A RM, particularmente a angiografia por ressonância magnética (ARM) tridimensional com contraste de gadolínio, pode identificar, claramente, a morfologia dos vasos torácicos. A RM pode avaliar o local e a extensão de lesões obstrutivas não valvulares da aorta (*i.e.,* coarctação, interrupção do arco aórtico e estenose supravalvular). A RM é a modalidade de imagem preferida para tumores aórticos, em função de suas diversas capacidades, que incluem imagem multiplanar para excelente definição anatômica do coração, pericárdio, mediastino e pulmões, e melhor diferenciação morfológica entre tecido tumoral e tecidos cardiovascular, mediastinal ou pulmonar circundantes. Os pacientes com dispositivos metálicos internos (p. ex., marca-passo, prótese ortopédica) não podem se submeter à RM. O tempo mais longo de exame (um problema particular para pacientes com claustrofobia) e os custos mais altos são limitações da RM. A Figura 63-12 mostra uma RM de um paciente com dissecção crônica.

Outras modalidades de imagem para estudos dos vasos torácicos incluem ecocardiografia transesofágica (ETE), ultrassonografia intravascular (USIV) e ultrassom epiaórtico intraoperatório (USEI). O USIV pode proporcionar uma imagem da anatomia interna das paredes aórticas. A ponta de um minicateter inserida por via percutânea, incorporada a um dispositivo de ultrassom, pode identificar defeitos da íntima, placas ateromatosas, calcificação e trombos intraluminares. A ETE utiliza um minitransdutor de ultra-som de alta frequência colocado sobre uma sonda e inserido no esôfago inferior. Como o esôfago inferior se localiza próximo à parte posterior do coração, não ocorre interrupção da imagem pelo tecido pulmonar. A ETE tem a vantagem de ser portátil e de rápida execução. A ETE é altamente sensível no diagnóstico da doença aórtica (Fig. 63-13), e é uma excelente ferramenta intraoperatória, capaz de relatar a estrutura e a função cardíacas. Ela pode avaliar a função ventricular e pesquisar doença de valva aórtica, dilatação aórtica, aneurisma da aorta ascendente, dissecção, trombos, doença aterosclerótica e doença da valva mitral. De particular valor durante operações cardíacas que empregam derivação cardiopulmonar, a ETE e o USEI podem detectar ateromas da aorta torácica. Os aneurismas da aorta do arco aórtico transverso não podem ser identificados pela ETE devido à interposição da traqueia cheia de ar e dos brônquios. Embora a ETE possa ser realizada à beira do leito ou no intraoperatório, a técnica exige um cardiologista ou anestesista experiente para interpretar os dados do estudo. As contraindicações são obstrução esofágica, divertículo ou varizes, sangramento gastrointestinal superior ativo ou doença da coluna cervical.

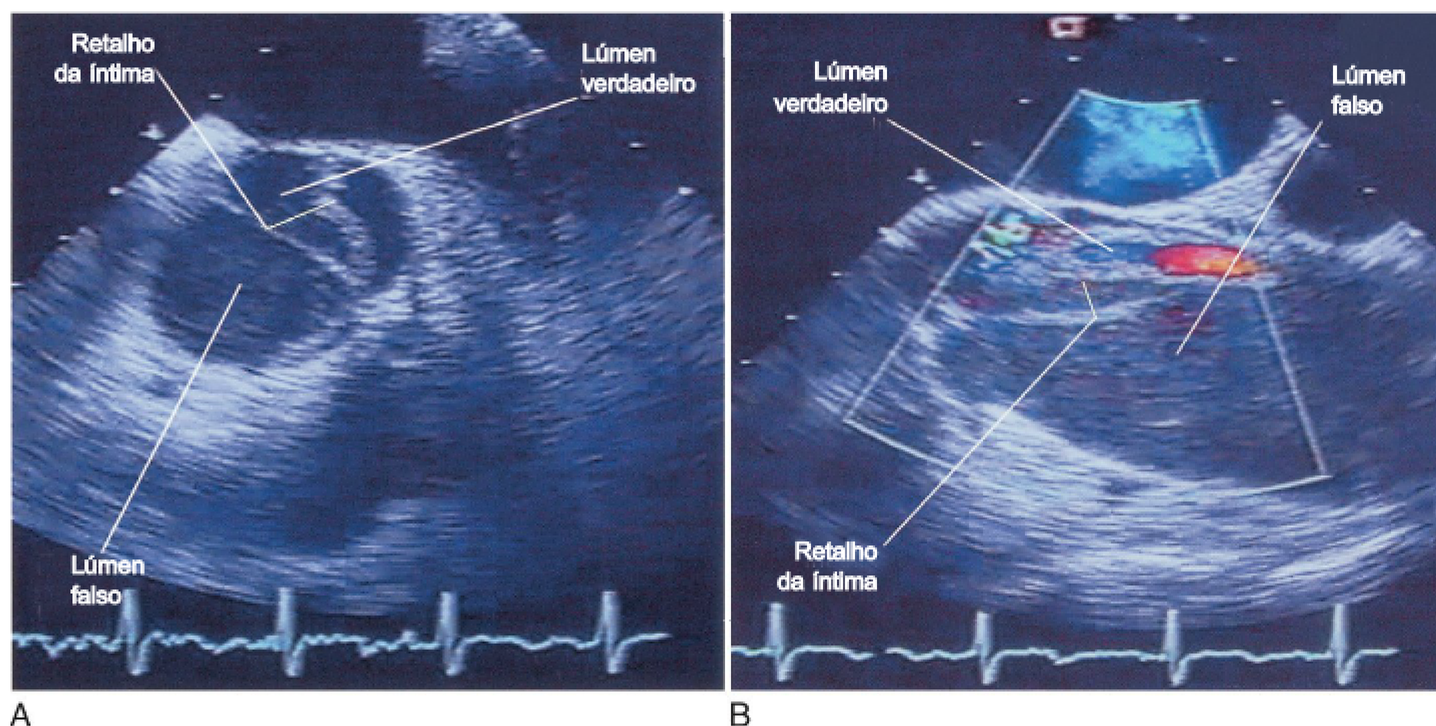


Figura 63-13 Ecocardiografia transesofágica de disssecção da aorta aórtica ascendente em corte cruzado (A) e visão em modo sagital com Doppler colorido mostrando ausência de fluxo na falsa luz (B). (Cortesia de Mihai Croitaru, MD, University of Texas-Houston.)

ANEURISMAS DA AORTA

História Natural e Incidência

O rastreamento na população em busca de aneurisma torácico não é prática comum; em consequência, não se dispõe de análises prospectivas ou randomizadas da história natural de aneurismas ou dissecção da aorta. Entretanto, taxas da população podem ser estimadas pela monitorização de uma população definida para utilização de sistema de saúde, que foi a abordagem utilizada por Bickerstaff e colegas[16] na bem descrita população de Rochester, MN. O estudo foi conduzido em uma coorte histórica baseada na população a partir de registros coletados entre 1951 e 1980. Apenas 11% se submeteram a tratamento cirúrgico.O momento do diagnóstico foi abstraído de registros médicos, e os pacientes foram "acompanhados" historicamente até a morte. Esse estudo relatou uma incidência de população com aneurisma da aorta torácica detectado como sendo de 5,9 novos aneurismas por 100.000 pessoas/ano em 1982. Em um acompanhamento para o relato de Bickerstaff, Clouse e colaboradores estudaram a mesma coorte de Rochester, MN, até 1994, começando em 1980, quando o estudo anterior foi suspenso.[18] Esses autores avaliaram a incidência como sendo de 10,4 por 1.000.000 pessoas/ano, ou 3 vezes mais alta que as taxas de 1951 a 1980 após o ajuste de idade. A diferença significativa do estudo de 1982 quase certamente se deveu à melhoria dos métodos diagnósticos representados pelo aumento do uso da TC torácica após 1980.

Sem tratamento, 75% a 80% dos aneurismas da aorta torácica acabam se rompendo (Fig. 63-14). As taxas de sobrevida em cinco anos sem tratamento variam de 10% a 20%, com tempo médio de ruptura nos aneurismas não dissecantes de 2 a 3 anos. Embora as mulheres desenvolvam aneurisma da aorta torácica 10 a 15 anos mais tarde que os homens, ocorre ruptura mais frequentemente em mulheres. Alterações significativas na estrutura da parede aórtica ocorrem com o envelhecimento, que são diferentes da formação de aneurismas. A idade nos pacientes com aneurisma da aorta torácica, entretanto, tem sido associada ao maior risco de ruptura. O tamanho do aneurisma influi de modo significativo na taxa de ruptura. Quando um aneurisma aórtico atinge 6 cm de diâmetro, o risco de ruptura é de 31%. Para a aorta torácica descendente, o tamanho crítico é de cerca de 7 cm, com risco de 43% de ruptura.[19]

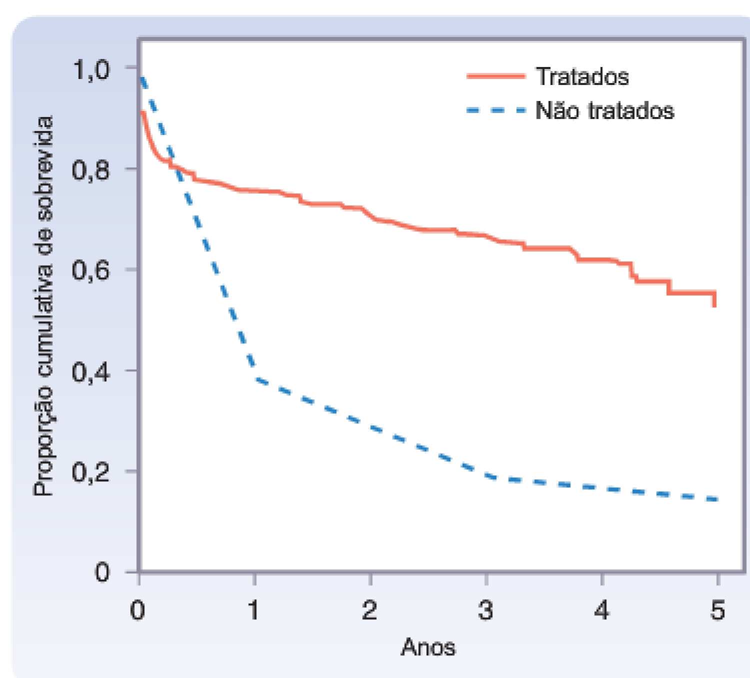


Figura 63-14 Comparação das taxas de sobrevida dos pacientes com aneurisma aórtico toracoabdominal sem tratamento (Bickerstaff e cols.[16]) *versus* tratados cirurgicamente (Safi e associados[17]).

Manifestação Clínica

As manifestações clínicas dos aneurismas da aorta torácica variam amplamente. Na maioria dos pacientes os aneurismas são

descobertos por acaso, sem sintomas específicos, por serem silenciosos e terem crescimento lento. Dor crônica nas costas é uma queixa frequente nos pacientes, mas a dor relacionada com causas muscoloesqueléticas em geral é difícil de diferenciar da dor relacionada com aneurisma. Grandes aneurismas aórticos podem pressionar as estruturas adjacentes e criar sintomas como rouquidão, decorrente de paralisia das cordas vocais relacionada com compressão do nervo laríngeo recorrente ou vago, dispneia consequente a comprometimento brando a grave da via aérea superior por compressão da árvore traqueobrônquica, hipertensão pulmonar decorrente de pressão na artéria pulmonar e disfagia causada por compressão do esôfago. A erosão direta do aneurisma para a árvore traqueobrônquica, esôfago, ou ambos, resulta em fistulização e sangramento (hemoptise ou hematêmese). Um aneurisma aórtico toracoabdominal pode fazer pressão contra o estômago e causar perda de peso relacionado com saciedade precoce. Doença aterosclerótica oclusiva associada das artérias visceral ou renal pode causar angina intestinal ou hipertensão arterial, respectivamente. A pressão aumentada com sopro diastólico pode alertar o médico para um aneurisma aórtico ascendente com insuficiência da valva aórtica. O médico também pode descobrir um aneurisma torácico por inspeção incidental de uma radiografia do tórax (Fig. 63-15).

Indicações Cirúrgicas

Os pacientes diagnosticados com aneurisma de 5 cm ou mais ou com aumento rápido do aneurisma são considerados candidatos a reparo cirúrgico. Uma alteração súbita nas características ou a presença de dor significativa serve como alerta para o médico sobre a possibilidade de expansão rápida do aneurisma, extravasamento ou ruptura. Quando se considera a taxa de crescimento do aneurisma e o risco de ruptura, o paciente com Marfan ou outros distúrbios vasculares do colágeno e os com dissecção da aorta devem receber atenção especial. Mais de 90% das mortes nos pacientes com Marfan relacionam-se a complicações de aneurismas ou dissecções da aorta torácica. Os pacientes com Marfan, com predisposição à dissecção e ruptura (ADAT familiar), e os com mutações no receptor do fator-β transformador do crescimento do tipo II[13] devem ser operados precocemente devido a taxas mais rápidas de crescimento do aneurisma e rupturas em diâmetros menores.[19]

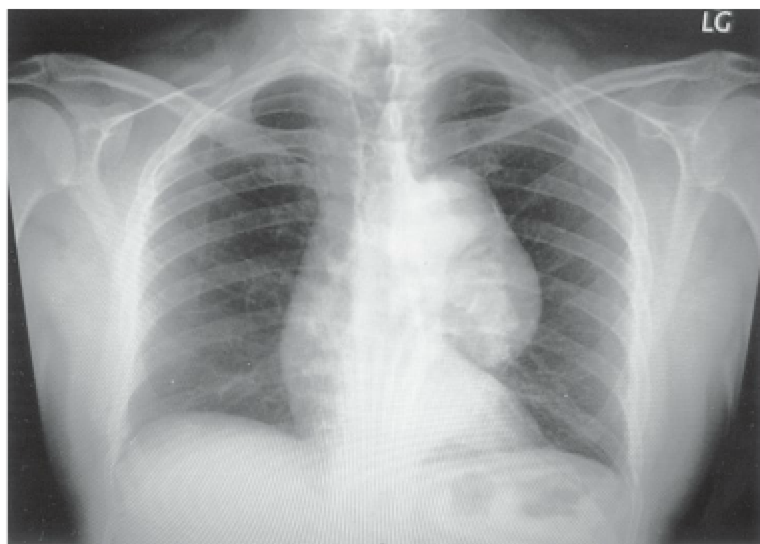


Figura 63-15 Radiografia de tórax de paciente com aneurisma aórtico torácico.

DISSECÇÃO DA AORTA TORÁCICA

Manifestação Clínica

Dor intensa e abrupta pode ser o prenúncio de dissecção aórtica aguda.[20] Dor torácica se manifesta em cerca de dois terços dos pacientes, e dor nas costas invariavelmente acompanha as dissecções que começam distalmente ao arco aórtico. A dor pode migrar conforme a dissecção progride distalmente. Os pacientes com dissecções da aorta ascendente podem ter insuficiência da valva aórtica associada à dispneia e um sopro pansistólico. Outros sintomas e sinais agudos relacionados com oclusão de ramos aórticos incluem infarto cerebral, infarto do miocárdio, isquemia intestinal, isquemia de membro e paraplegia. Diferenciar dissecções aórticas crônica e aguda, tipos A e B, tem importantes implicações clínicas (Fig. 63-16). O período de 14 dias após o início da dissecção tem sido considerado, empiricamente, como delimitador de fase aguda, porque, nessa fase inicial, as taxas de mortalidade e morbidade são mais altas e os pacientes que sobrevivem em geral se estabilizam no final desse período. Complicações mais graves geralmente ocorrem durante a fase aguda, e a operação na aorta agudamente dissecada é de alto risco, associada à considerável taxa de sangramento em função da friabilidade da parede aórtica.

Fase Aguda

A história natural da dissecção da aorta aguda tipo A associa-se à alta taxa de mortalidade, que tem sido relatada como 1% por hora nas primeiras 48 horas, ou cerca de 50% em dois dias, 75% em duas semanas e 90% em um ano.[21] Pode ocorrer morte precoce como resultado de síndromes de má perfusão (cerebrovascular, visceral, renal ou isquemia periférica), complicações cardíacas (insuficiência aórtica aguda, isquemia coronariana, tamponamento cardíaco) ou ruptura livre[22] (Tratamento Cirúrgico e Resultados: Aorta Torácica Proximal, adiante). O paciente instável com suspeita de dissecção aguda da aorta do tipo A é imediatamente levado à sala de operação e avaliado por ETE. Se for confirmada a dissecção, faz-se o reparo (Fig. 63-17). A cirurgia no caso do paciente hemodinamicamente estável é menos urgente, e o paciente é transferido primeiro para um ambiente de terapia intensiva até confirmação do diagnóstico.

Para a dissecção aórtica do tipo B, o tratamento preferido em geral é a terapia clínica visando ao controle da dor e à correção da hipertensão (Tratamento Clínico, a seguir). Os pacientes são admitidos a uma unidade de tratamento intensivo e observados de perto. O reparo cirúrgico em geral é reservado para dissecção complicada por ruptura aórtica, má perfusão intestinal, isquemia de membro, dor intratável ou hipertensão incontrolável. Cerca de 16% dos pacientes com dissecção aórtica aguda do tipo B necessitam de operação[23] (Tratamento Cirúrgico e Resultados: Aorta Torácica Distal, adiante).

Tratamento Clínico

Iniciamos terapia anti-hipertensiva ou a denominada terapia anti-impulso em todos os pacientes com dissecção aguda, seja tipo A ou tipo B. É realizada monitorização invasiva da pressão arterial sistêmica. Utilizamos esmolol para bloqueio-β EV (variação, 50-300 μg/kg/min) titulado para frequência cardíaca (60-80 batimentos/min), pressão sistólica (< 120 mmHg) e pressão arterial média (80 mmHg). Preferimos o esmolol, um agente β_1-seletivo, devido à sua fácil titulação e curta ação. O bloqueio β também pode ser atingido com propranolol, um bloqueador β_1 e β_2 não seletivo (2-5 mg IV a cada 4-6 horas) ou labetalol, um bloqueador β_1 e β_2 não seletivo, bem como um bloqueador α_1 (20 mg em injeção lenta IV, seguidos de 40 mg IV a cada 10 minutos).

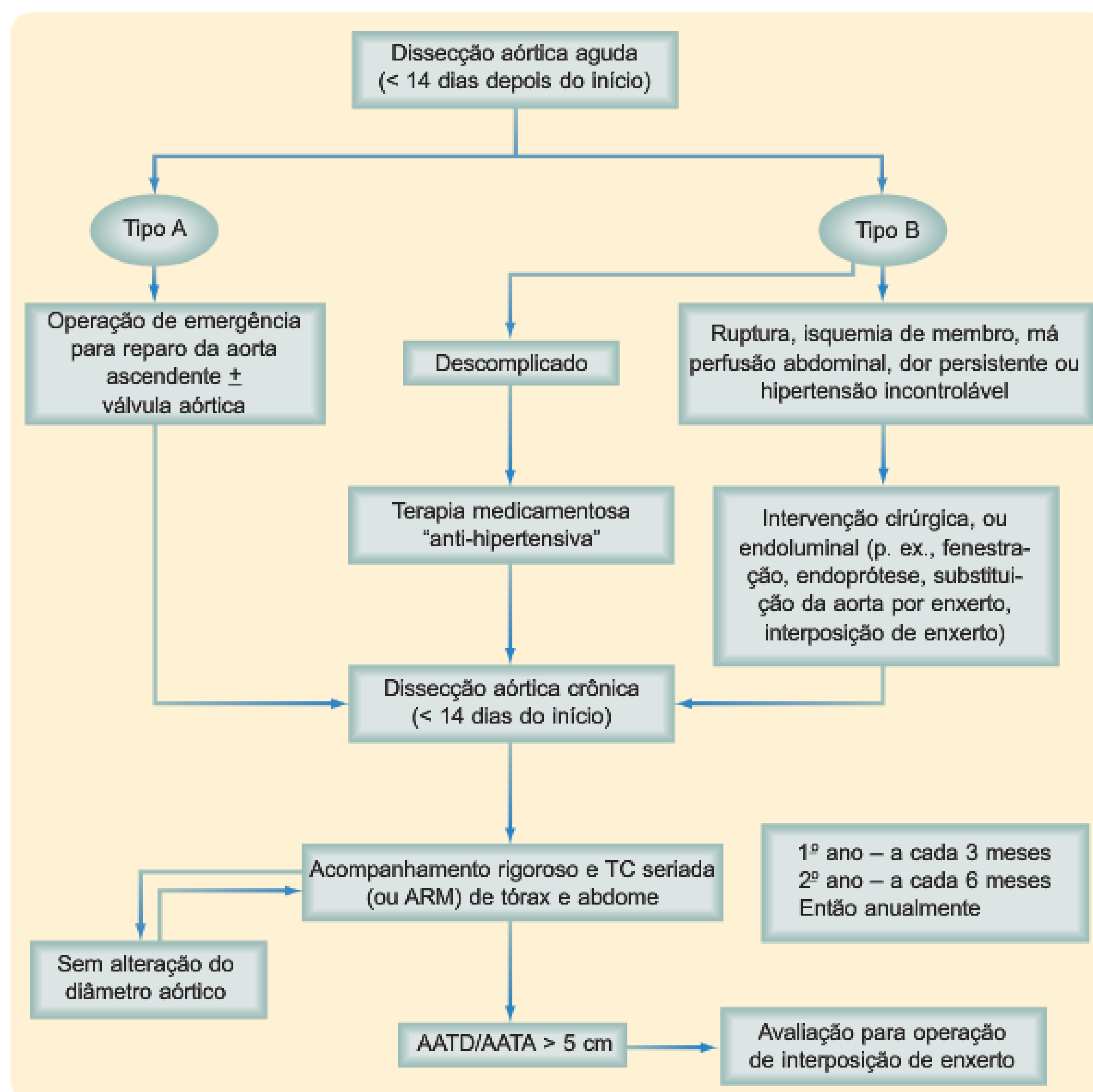


Figura 63-16 Algoritmo para tratamento da dissecção aórtica. TC, tomografia computadorizada; AATD, aneurisma aórtico torácico descendente; ARM, angiografia por ressonância magnética; AATA, aneurisma aórtico toracoabdominal.

Os pacientes cuja hipertensão é refratária ao bloqueio β podem exigir combinação de terapia com outros agentes. Nossa escolha de combinação de terapia inclui um agente bloqueador de canais de cálcio, nicardipina (5-15 mg/h IV), nitroglicerina (infusão intravenosa de 5 μg/min) e nitroprussiato de sódio (infusão IV de 0,5-5 μg/kg/min). Já que agentes potentes de descarga como o nitroprussiato de sódio podem de fato causar um aumento na Dp/dt quando usados isoladamente, é importante usá-los em combinação com um agente boqueador β. Além disso, o nitroprussiato de sódio precisa ser usado com cautela, porque pode se associar à toxicidade do cianeto e gerar paraplegia.[24]

Fase Crônica

Todos os pacientes que sobrevivem à fase aguda da dissecção da aorta, quer do tipo A quer do B, precisam ser acompanhados de perto. É necessário obter imagens seriadas da aorta dissecada antes da alta, depois de 6 semanas, 3 meses, 6 meses, 12 meses e anualmente daí em diante. A adesão à terapia anti-hipertensiva crônica reduz a incidência de hospitalização subsequente e pode reduzir a evolução da dilatação aórtica. Na maioria dos pacientes a dor aguda desaparece, e os outros sintomas diminuem. A recidiva de dor torácica e nas costas pode indicar expansão aórtica súbita ou ruptura iminente. Todos os pacientes sintomáticos são avaliados para reparo cirúrgico. Cerca de 20% a 40% dos pacientes que sobrevivem à fase aguda da dissecção da aorta desenvolvem dilatação aneurismática significativa da aorta em 2 a 5 anos, exigindo substituição por enxerto cirúrgico quando o diâmetro máximo da aorta atinge 5 a 6 cm para evitar ruptura. A extensão da substituição por enxerto cirúrgico dependerá da extensão do aneurisma aórtico. Em geral, substituímos todos os segmentos aórticos aneurismáticos, preservando a aorta sem dilatação (com ou sem dissecção).

TRATAMENTO CIRÚRGICO E RESULTADOS: AORTA TORÁCICA PROXIMAL

Raiz Aórtica

As inovações técnicas do início da década de 1950 permitiram as primeiras operações bem-sucedidas da raiz aórtica. A derivação cardiopulmonar, que substitui a ação de bombeamento do coração e a função de troca gasosa dos pulmões, foi essencial. O paciente é colocado em derivação cardiopulmonar após

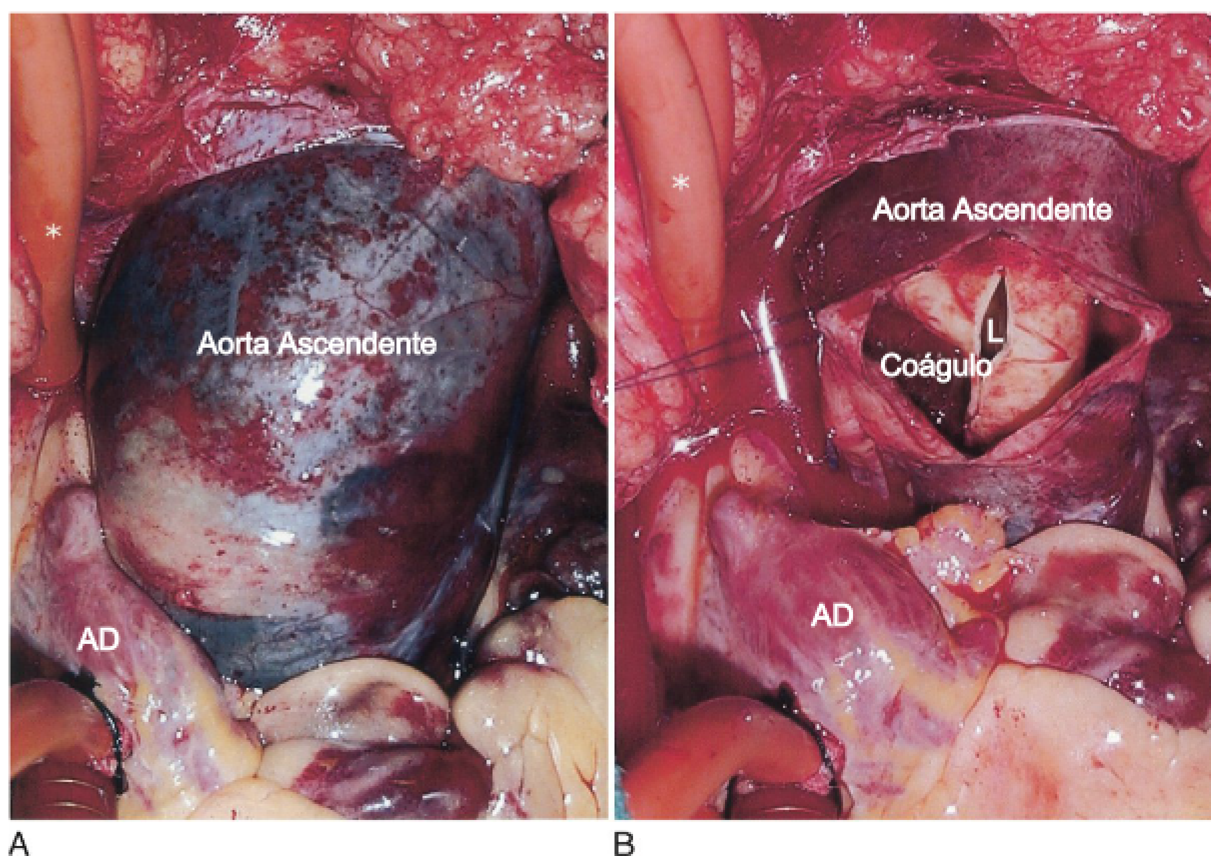


Figura 63-17 **A**, Fotografia operatória de dissecção aórtica aguda do tipo A com hematoma na parede aórtica. **B**, Após abertura da aorta, um grande coágulo tirado do falso lúmen: o lúmen verdadeiro (L) é visto após divisão do retalho da íntima. AD, átrio direito.

o tórax ser aberto com esternotomia mediana e ser canulada a aorta ascendente ou a artéria axilar ou femoral. A perfusão cardioplégica retrógrada através do seio coronariano proporciona proteção do miocárdio durante todo o procedimento, mantendo sua temperatura abaixo de 15°C. A abertura através da veia pulmonar superior esquerda evita distensão ventricular e permite a melhor descompressão do ventrículo esquerdo. São necessárias hipotermia profunda e parada circulatória nos casos de dissecção aguda da aorta ou aneurismas que se estendem para o arco aórtico; por outro lado, a aorta ascendente pode ser seguramente clampeada sem hipotermia profunda.

A introdução de valva protética ou a substituição por enxerto, ou ambas, depende da manifestação clínica do paciente e é determinada no momento da operação. Os pacientes com anormalidades intrínsecas nos folhetos da valva, valva aórtica bicúspide ou síndrome de Marfan podem exigir substituição da valva aórtica. A substituição da valva dependerá do grau de estenose ou insuficiência detectado na ecocardiografia pré-operatória. A substituição da aorta ascendente poupando a troca da valva pode ser realizada quando a função da valva aórtica continua preservada. A troca da valva realizada separadamente da substituição da aorta com enxerto, em vez de um enxerto composto com valva, pode ser aplicável nos pacientes com dilatação do seio menor. A substituição da raiz aórtica por aloenxerto (homoenxerto) pode ser adequada para pacientes fisicamente ativos que não desejam tomar anticoagulantes ou para pacientes com endocardite de valva nativa ou protética. O reparo aórtico (por ressuspensão das comissuras da valva aórtica), em vez de substituição, pode ser adequado em casos de dissecção aguda da aorta e uma valva aórtica normal.

Bentall e de Bono, em 1968, e Edwards e Kerr, em 1970, criaram um enxerto de valva composto. Na técnica de Bentall, um enxerto de valva composto é colocado no ânulo aórtico após as paredes da aorta serem abertas longitudinalmente e os folhetos da valva aórtica serem excisados. A extremidade distal do enxerto é cortada e costurada de forma terminoterminal à aorta ascendente distal. São realizadas aberturas no enxerto para implante das artérias coronárias direita e esquerda. Os óstios coronários são suturados firmemente a suas aberturas correspondentes no enxerto composto. Entretanto, a fixação laterolateral das artérias coronárias à prótese valvar pode tensionar a anastomose, o que pode levar ao pseudoaneurisma. Embora poucos grupos continuem a usar a técnica de Bentall, o relato de pseudoaneurisma em 7% a 25% dos pacientes levou muito cirurgiões a adotarem novas técnicas para a refixação da artéria coronária.[25] Christian Cabrol, em 1981, desenvolveu um método para substituir a raiz aórtica sem ter que mobilizar as artérias coronárias. Um pequeno enxerto de tubo de Dracon é suturado ao óstio coronário esquerdo, passado por trás do enxerto da aorta ascendente e anastomosado ao óstio coronário direito. Um pequeno enxerto de Dracon é então anastomosado laterolateralmente ao enxerto composto. O sangramento é minimizado porque a tensão da linha de sutura é significativamente reduzida, mas pode ocorrer torção na anastomose laterolateral ou no óstio direito. A modificação da ténica de Cabrol consiste em anastomose terminolateral do enxerto de Dracon coronário principal esquerdo, com uma fixação em botão da artéria coronária direita diretamente ao enxerto composto ou substituído por veia separada ou enxerto de Dracon. As torções do enxerto ou a oclusão do enxerto no ângulo do óstio da artéria coronária direita são evitadas porque o enxerto menor não é contido por uma anastomose laterolateral. Com mais frequência, usamos a técnica em botão ou o retalho de Carrel para refixação da artéria coronária direita e esquerda. Ela consome mais tempo que a técnica de Cabroll, mas são poucas as complicações. Os óstios da artéria coronária direita e esquerda são dissecados a partir da aorta, preservando um círculo de tecido ou botão, e anastomosados diretamente ao enxerto composto.

Resultados: Raiz Aórtica

A falta de padronização da literatura torna difícil a interpretação dos resultados cirúrgicos na raiz aórtica. Em geral, tanto a etiologia (dilatação, síndrome de Marfan, dissecção da aorta) quanto a técnica reconstrutiva (Cabrol, Wheat, Bentall e em botão) parecem influenciar o resultado. O reparo de uma raiz aórtica anormal pode ser realizado com segurança, dependendo dos fatores de risco, com uma taxa global de mortalidade operatória variando de 2% a 15%. As principais complicações operatórias da intervenção cirúrgica são sangramento no local de anastomose (exigindo nova operação) e tromboembolia. As complicações a longo prazo incluem endocardite, eventos tromboembólicos e pseudoaneurisma.

Aorta Ascendente e Arco

Se a doença aneurismática for limitada à porção tubular da aorta ascendente, não é necessário hipotermia profunda e usamos a técnica fechada (*i.e.*, com aorta clampeada). Se, entretanto, o aneurisma se estender além da aorta ascendente para o arco, ou se existir dissecção aguda, usamos a anastomose distal aberta — com suspensão hipotérmica profunda da circulação. O campo cirúrgico seco da técnica aberta permite que o cirurgião veja claramente todas as porções anormais da aorta ascendente para dentro em alguns milímetros dos grandes vasos. Derivação cardiopulmonar, suspensão da circulação e perfusão cerebral retrógrada também são usadas. A perfusão cerebral retrógrada é iniciada após o paciente ter sido resfriado entre 20° C e 15°C (temperatura nasofaríngea) e a leitura do eletroencefalograma esteja isoelétrica. Sangue oxigenado é perfundido em direção retrógrada, pela veia cava superior, para o cérebro. Outra técnica que tem sido usada para proteção cerebral durante o período de parada circulatória é a perfusão cerebral anterógrada. Essa técnica emprega cateteres inseridos diretamente para os óstios das artérias inominada e carótida comum esquerda ou utiliza uma cânula na artéria axilar com clampeamento proximal da artéria inominada durante o período de parada da circulação. Ambas as abordagens têm potenciais benefícios, e a eficácia continua sob debate.

As artérias braquicefálicas, carótida comum esquerda e subclávia esquerda são preservadas como um retalho, enquanto a aorta ascendente e o arco transverso são excisados. Após um enxerto ser suturado à aorta torácica descendente imediatamente distal à artéria subclávia esquerda, as artérias braquicefálicas são anastomosadas a um corte na porção superior do arco do enxerto. A valva aórtica e os seios aórticos são inspecionados e reparados, se necessário (Raiz Aórtica, antes). O enxerto é então suturado à aorta ascendente supracoronária.

A operação para dissecção aguda do tipo A e para aneurismas da raiz, aorta ascendente e arco é semelhante, com exceção da sutura adicional necessária em função da falsa luz na dissecção da aorta (Fig. 63-18). Na dissecção crônica, a divisão entre o lúmen verdadeiro e o falso está aberto. No quadro agudo, o falso lúmen é obliterado por costura junto com as paredes dissecadas usando-se sutura corrida de polipropileno 4-0. O enxerto é suturado ao arco aórtico proximal. O arco aórtico é substituído se se identificar hematoma, fragmentação da íntima aórtica ou ruptura da árvore. Lacerações da íntima são também excisadas ou reparadas. A raiz aórtica é reconstruída colocando-se suturas com polipropileno 4-0 ao longo da junção sinotubular para evitar dissecção retrógrada.

Resultados: Aorta Ascendente e Arco

Antes de a parada circulatória total com hipotermia tornar-se uma etapa regular da operação aórtica, a substituição do arco implicava uma taxa de mortalidade extremamente alta, de até 75%. A introdução da hipotermia profunda e da parada circulatória total reduziu a mortalidade operatória para entre 10% e 15%. O desenvolvimento de derivações circulatórias adicionais reduziu a mortalidade operatória para cerca de 5%.[26] Os principais fatores de risco associados a AVC e encefalopatia após reparo do arco/aorta ascendente eram o tempo de parada circulatória, o comprometimento do arco transverso e o grau de doença ateromatosa na aorta (Fig. 63-19).

TRATAMENTO CIRÚRGICO E RESULTADOS: AORTA TORÁCICA DISTAL

Nos últimos 15 anos, avanços notáveis têm sido feitos nas estratégias para proteger a medula espinhal durante o reparo da aorta torácica descendente e toracoabdominal, em um esforço para reduzir a incidência de déficit neurológico (paraplegia ou paraparesia). Mesmo no aneurisma mais extenso, a taxa de déficit neurológico é de cerca de 4%. Isso foi conseguido com a implementação de técnicas adjuntas para proteger a medula espinal. Também ocorreram melhorias nas técnicas cirúrgicas e na avaliação pré-operatória dos fatores de risco do paciente (p. ex., cardíaco, pulmonar, renal). Também observamos melhoria acentuada na anestesia cardiovascular, levando à redução da taxa de mortalidade e da permanência hospitalar tanto na UTI quanto no hospital. Estabelecemos uma terapia adjuntiva consistindo em perfusão aórtica distal, drenagem do líquido cefalorraquidiano e hipotermia moderada passiva com manobras intraoperatórias para proteger os rins, medula e vísceras. Nosso fundamento para essa estratégia relaciona-se com o estado da aorta após clampeamento proximal da aorta torácica descendente. Após o clampeamento proximal ser aplicado, a pressão aórtica cai e a pressão do LCR se eleva, de modo que a perfusão para a medula é mínima. Com a implementação de nossa estratégia, observamos grandes melhoras na morbidade e na mortalidade em pacientes que se submetem ao reparo. O uso dessa técnica anula os efeitos colaterais do clampeamento aórtico, permitindo que o cirurgião execute o reparo com maior segurança.

O paciente é levado à sala de operação e colocado em posição supina. Induz-se a anestesia geral. Uma cânula endotraqueal de luz dupla é utilizada para ventilação pulmonar seletiva. Isso nos permite esvaziar o pulmão esquerdo para evitar lesá-lo durante o reparo aórtico. Cateteres IV são inseridos nas veias jugulares esquerda e direita, bem como em ambas as artérias radiais. Um cateter de Swan-Ganz é colocado na artéria pulmonar para monitorar a hemodinâmica do coração. Eletrodos são colocados na cabeça para monitorar o eletroencefalograma e ao longo da medula para potenciais evocados somatossensoriais e motores. Um cateter de Foley é inserido; e, na maioria dos casos, monitoramos a temperatura da bexiga. Também podemos monitorizar a temperatura central pelo reto e a da medula espinal pela temperatura nasofaríngea. Posicionamos o paciente em decúbito lateral direito, com o ombro em um ângulo reto com a superfície da mesa de operação. A virilha esquerda e o quadril são rodados entre 45 e 60 graus para permitir acesso a ambas as artérias femorais comuns. A equipe de anestesia insere um cateter no 3º ou 4º espaço lombar, avançando-o 5 cm. A pressão do LCR é mantida a menos de 10 mmHg durante a operação e por 3 dias após a operação (Fig. 63-20). O paciente é mantido na posição usando-se coxins e, então, preparada antissepsia de maneira estéril usual.

Adaptamos a incisão com base na extensão do aneurisma (Fig. 63-21). Para um aneurisma toracoabdominal que se estende da artéria subclávia esquerda para baixo da artéria renal, da aorta mesodescendente para baixo das renais ou para um aneurisma total da aorta abdominal (*i.e.*, extensões II, III e VI)

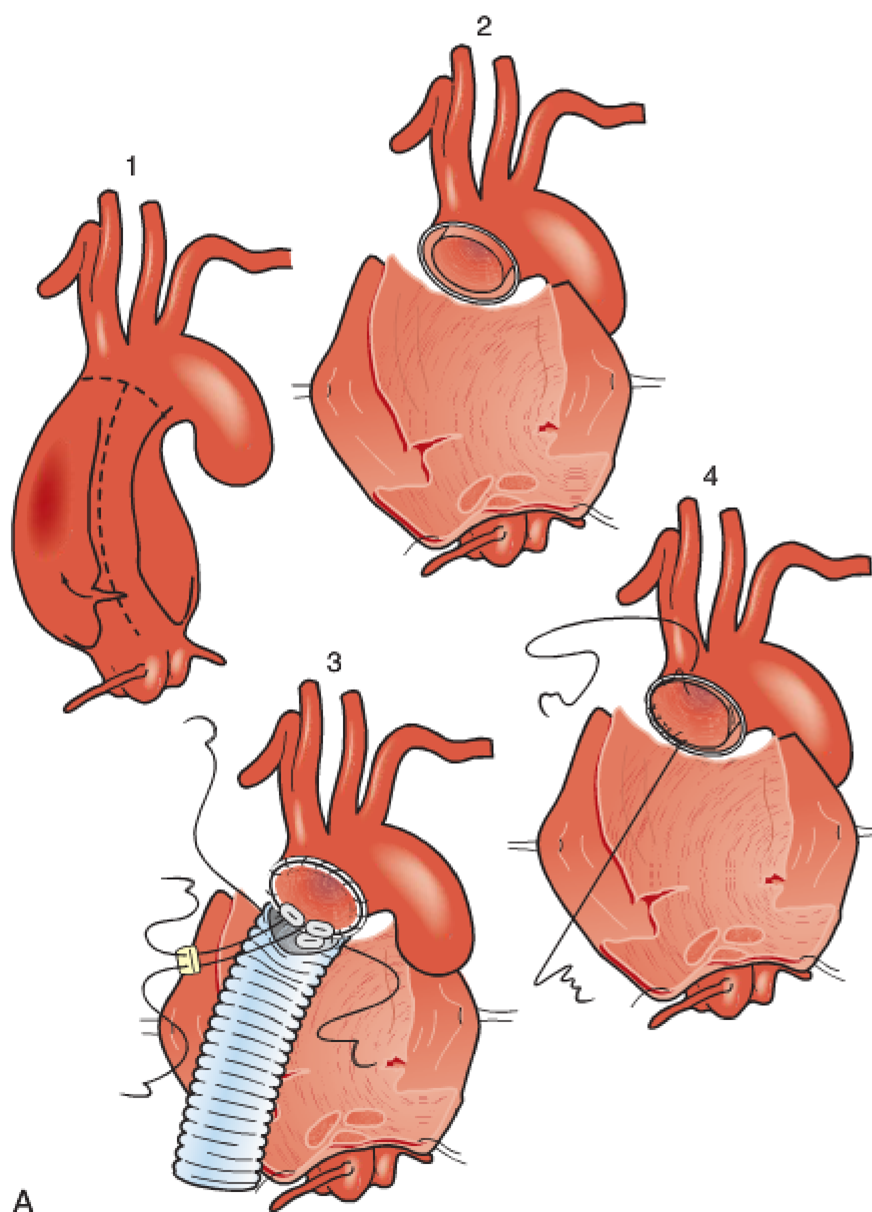


Figura 63-18 **A, Tratamento da dissecção aórtica ascendente. Com parada cardíaca, a aorta ascendente e o arco transverso são abertos, expondo a dissecção (1, 2). O lúmen falso é obliterado (3). O enxerto é suturado ao arco transverso em uma anastomose distal aberta (4).**

usamos uma incisão toracoabdominal completa; ela começa paralela à borda vertebral da escápula e se curva ao longo da sexta costela em direção ao umbigo e, então, para a linha média abaixo do umbigo. Em pacientes com um aneurisma da aorta torácica descendente ou com extensão I ou V com comprometimento apenas para o eixo celíaco, e não para a artéria mesentérica superior, usamos a incisão toracoabdominal esquerda modificada. A sexta costela é removida. Em raras ocasiões, mantemos a costela.

Em pacientes com extensão I ou V com comprometimento da artéria mesentérica superior, a incisão abdominal vai até o umbigo. Dissecamos a aorta abdominal extraperitonealmente para movimentar as vísceras e o rim esquerdo medialmente e extraperitonealmente. A porção muscular do diafragma é cortada, tomando-se cuidado para não lesionar o nervo frênico esquerdo. Dissecamos o pilar do diafragma em torno da aorta, de modo a expandir o hiato aórtico. Afastadores autoestáticos são usados para manter o tórax e o abdome abertos. O paciente é anticoagulado com 1 mg de heparina por quilo de peso corporal. Incisamos o pericárdio paralelamente ao nervo frênico esquerdo, expondo a veia pulmonar inferior. Usamos suturas com remendo de polipropileno 3-0 em cordão de bolsa. A artéria femoral comum esquerda é exposta e canulada. Uma cânula aórtica é colocada na veia pulmonar inferior esquerda, presa e conectada à bomba centrífuga BioMedicus e ao transformador de calor em linha, que, por sua vez, é conectado à linha femoral (Fig. 63-22). A aorta torácica descendente proximal é dissecada. Começamos no hilo do pulmão. Deve-se tomar cuidado para não lesionar o nervo vago esquerdo. Dissecamos, portanto, entre o vago e a aorta torácica descendente. Isso continuará em direção cefálica até chegarmos ao ligamento arterioso, um limite para o nervo laríngeo recorrente esquerdo. Precisamos tomar cuidado de proteger este nervo enquanto fazemos a transecção do ligamento arterial. Dissecamos a aorta torácica descendente proximal, circunferencialmente, ou proximal ou distal à subclávia esquerda.

Escolhe-se um local para a colocação da pinça proximal. Usamos clampeamento sequencial durante nosso reparo para minimizar o tempo isquêmico (Fig. 63-23). Começamos com derivação do coração esquerdo. Uma pinça é colocada proximal ou distal à subclávia esquerda e na aorta torácica descendente. A aorta torácica é aberta longitudinalmente entre os dois locais de pinçamento. As paredes da aorta são retraídas usando suturas de autorretenção nº 2. Devido ao perigo de fístula

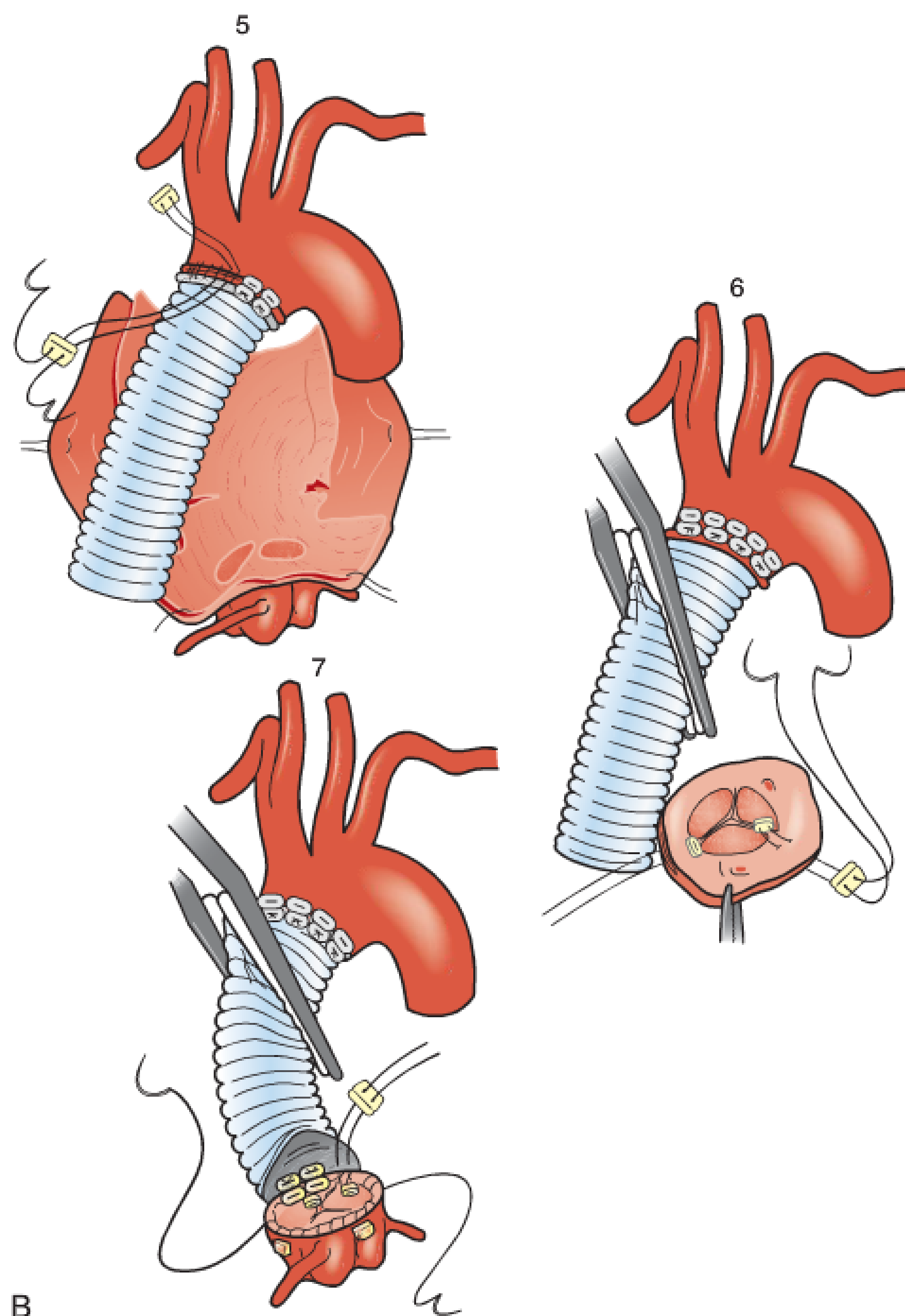


Figura 63-18, cont. B, A anastomose distal é reforçada (5). A valva aórtica é ressuspensa (6). A anastomose proximal é construída (7).

enxertoesofágica, não usamos mais a técnica de inclusão do enxerto na parede aórtica do aneurisma na anastomose proximal. Em vez disso, fazemos a transecção completada aorta torácica proximal para separá-la do esôfago subjacente. Escolhemos um enxerto de tubo de Dracon de tamanho apropriado, impregnado com colágeno ou gelatina. O enxerto é suturado à aorta torácica descendente proximalmente usando suturas de polipropileno 3-0. Reforçamos a linha de sutura com suturas com patch de polipropileno, se necessário. A pinça distal é movida para a aorta abdominal acima do tronco celíaco, e o remanescente da aorta torácica é aberto longitudinalmente. Usamos suturas retráteis de seda nº 2 para retrair as paredes da aorta. As artérias intercostais superiores são ligadas usando seda 2-0. Identificamos as artérias intercostais inferiores (T8-T12) para determinar permeabilidade. Reaproximamos essas artérias caso sejam permeáveis, porque descobrimos, anteriormente, que sua ligadura aumenta o risco de déficit neurológico.[27] Se estiverem ocluídas, então reaproximamos as artérias intercostais superiores, em vez de ligá-las. As artérias intercostais são reaproximadas com uma incisão elíptica feita no enxerto de Dracon. Suturamos o enxerto à parede aórtica torácica contendo os orifícios das artérias intercostais apropriadas usando suturas de polipropileno 3-0. A pinça proximal é movida para o enxerto, distal ao local de reaproximação da artéria intercostal. Quaisquer pontos de sangramento são tratados. Em determinados casos, como naqueles com dissecção aguda da aorta tipo B (DeBakey tipo II) ou aorta gravemente calcificada com placa ateromatosa, a reaproximação da artéria intercostal não é aconselhável em razão do perigo de sangramento e de oclusão.

O enxerto é, então, passado pelo hiato aórtico para o campo abdominal. A aorta abdominal infra-renal é pinçada e o remanescente da aorta abdominal é aberto. As paredes são retraídas usando suturas de retração de seda nº 2. Inspecionamos o tronco celíaco, a artéria mesentérica superior e ambas as arté-

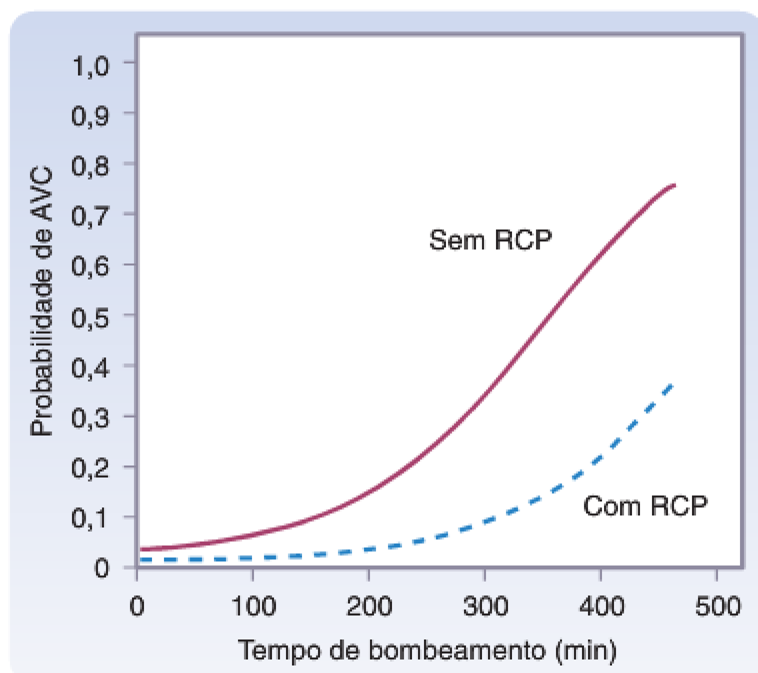


Figura 63-19 **Probabilidade de AVC de acordo com o tempo de bomba, com e sem perfusão cerebral retrógrada (RCP).** (© Chris Akers, 2006. Reimpressa com permissão.)

rias renais. Em nossa prática, 5% dos pacientes têm placa ateromatosa ou doença oclusiva. Em tais casos, realizamos uma endarterectomia nessas artérias. Por outro lado, perfundimos o tronco celíaco, mesentérico superior e ambas as artérias renais usando sangue frio. A perfusão é realizada com um cateter de perfusão com ponta de balão especialmente projetado com a capacidade de monitorar a pressão distal à perfusão. A pressão da artéria renal distal ao balão é mantida acima de 60 mmHg. Fazemos uma incisão elíptica no enxerto oposto ao tronco celíaco, à artéria mesentérica superior e a ambas as artérias renais, e usamos suturas de polipropileno 3-0 para reimplantar essas artérias.

Nos pacientes com síndrome de Marfan preferimos usar um enxerto de Dracon vascular especialmente confeccionado com enxertos de braços laterais para o tronco celíaco, a artéria mesentérica superior e ambas as artérias renais. Também utilizamos essa estratégia em pacientes com aneurismas aórticos toracoabdominais com vísceras aumentadas porque o uso de uma abertura elíptica oposta aos vasos viscerais não é exequível. Antes de completar a anastomose o cateter com ponta em balão é removido e o enxerto perfundido com o paciente na posição de Trendelenburg. Restauramos então o fluxo para as vísceras e artérias renais. Os pontos de sangramento são tratados usando-se suturas de polipropileno 3-0. Se a parede da aorta for espessa e calcificada, usamos suturas de polipropileno 2-0. O anestesiologista aplica índigo carmim, e o tempo de depuração da urina é registrado e usado para analisar a função renal pós-operatória imediata. A pinça é aplicada acima da bifurcação ilíaca ou na artéria ilíaca esquerda. O enxerto é anastomosado à aorta abdominal infra-renal logo acima da bifurcação ilíaca usando suturas de polipropileno 3-0 ou 2-0. Antes da remoção da pinça proximal o enxerto é novamente perfundido, distal e proximalmente, para remover todo o ar e resíduos. A anastomose é completada.

A conduta é um pouco diferente se o paciente tiver um aneurisma aórtico torácico decorrente de dissecção crônica (tipo A ou tipo B) e a aorta abdominal distal não estiver dilatada. Reparamos apenas a porção da aorta torácica descendente que contém o aneurisma. Preferimos fenestrar o lúmen falso para permitir perfusão para ambos os lúmens. Se o paciente tiver dissecção aguda na aorta torácica descendente, a íntima da aorta torácica descendente proximal será suturada usando suturas finas de polipropileno 4-0 ou 5-0 com uso liberal de suturas com *patch*. Distalmente, gostamos de recanalizar o fluxo sanguíneo para o lúmen verdadeiro após suturar a íntima e a adventícica.

Para completar a anastomose final, primeiro removemos a pinça distal, e os pontos de sangramento são checados. Depois a pinça proximal é removida. Ao mesmo tempo, o paciente é reaquecido com o transformador de calor em linha. Quando a temperatura nasofaríngea, da bexiga ou retal atinge 36°C o paciente é retirado da perfusão aórtica distal. Descanulamos então o paciente, e a veia pulmonar inferior é presa. Reparamos a artéria femoral comum esquerda utilizando fio de polipropileno 5-0, costurado de forma contínua.

Administra-se sulfato de protamina (1 mg de protamina por miligrama de heparina administrada). O abdome é fechado em camadas com polipropileno. Em geral, inserimos drenos de tórax 6 French para drenagem. Aproximamos o espaço intercostal e a fáscia muscular usando suturas absorvíveis. A pele é aproximada usando grampos. O paciente é colocado na posição

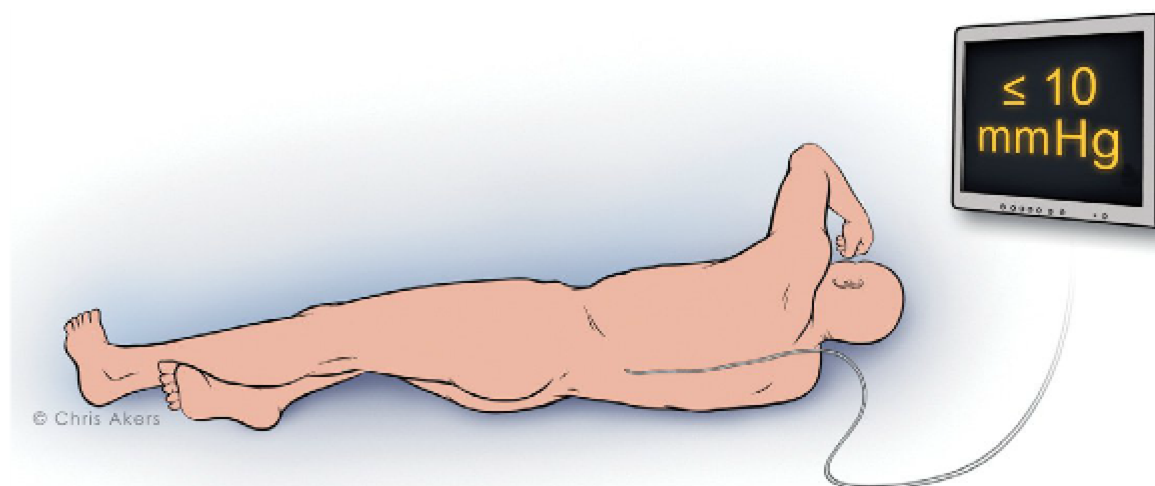


Figura 63-20 **A drenagem do LCR é iniciada no período intraoperatório e mantida por 3 dias após a operação para manter a pressão do LCR abaixo de 10 mmHg.** (© Chris Akers, 2006. Reimpressa com permissão.)

supina, e o anestesiologista troca a cânula de luz dupla por uma de luz única. Em circunstâncias especiais, como quando as cordas vocais estão edemaciadas, essa etapa pode ser adiada.

Resultados: Aorta Descendente e Toracoabdominal

As taxas de mortalidade do reparo dos aneurismas aórticos torácicos e toracoabdominais variam entre 5% e 21%, dependendo das séries e da condição do paciente no momento da operação. Análises multivariadas têm apontado a idade, a insuficiência renal e os aneurismas sintomáticos de extensão II como fatores de risco significativo de mortalidade.[28-30] Avaliávamos a função renal pré-operatória medindo a creatinina sérica. Entretanto, recentemente descobrimos que a função renal pré-operatória, conforme medida pela taxa de filtração glomerular estimada (GFR), é um preditor significativo de mortalidade nesses pacientes, superior às avaliações usando medidas totais de creatinina sérica. No subgrupo de pacientes com doença renal clinicamente evidente, aqueles no quartil mais alto de GFR têm uma taxa de mortalidade de 5%, enquanto aqueles no quartil mais baixo têm uma taxa de mortalidade de 27%.[31] Os pacientes que se submetem à substituição eletiva por enxerto em centros de excelência de alto volume evoluem melhor, com taxas de mortalidade entre 5% e 15%. Nossa taxa atual de mortalidade para reparo eletivo varia entre 5% e 12%, em oposição a taxas de 20 a 25% no início da década de 1990.

Complicações da Medula Espinal

O tratamento adjunto (perfusão aórtica distal, drenagem do LCR e hipotermia moderada) reduziu nossa incidência global de déficit neurológico imediato para 2,4%[32] e, em particular, 0,8% para reparo de aneurisma aórtico torácico.[33] Com o tratamento adjunto, nossa taxa de déficit neurológico para o aneurisma aórtico toracoabdominal de extensão II também declinou, e hoje está entre 7% e 12% em comparação com taxas entre 30% e 40% na era do clampeamento simples,[34] quando o tempo de clampeamento era um preditor significativo de déficit neurológico (Fig. 63-24). Embora o tempo de clampeamento tenha aumentado a cada ano desde que usamos o tratamento adjunto (34 segundos por ano), as taxas de déficit neurológico diminuíram. Ainda que permaneçam outros fatores de risco de déficit neurológico, o tempo de clampeamento cruzado não é mais um preditor significativo de déficit neurológico em nossas séries[32] (Fig. 63-25).

O déficit neurológico imediato é definido como paraplegia ou paraparesia que ocorre quando o paciente acorda da anestesia. *Déficit neurológico de início retardado* refere-se à paraplegia ou paraparesia que se desenvolve após um período de função neurológica normal. Temos observado déficit neurológico retardado em 2 horas e também em 2 semanas após a operação (média, 2 dias) em 2,4% dos pacientes.[35] Nenhum fator de risco isolado explica o início de ambos os déficits, mas os pesquisadores têm se interessado cada vez mais pela forma como o paciente pode sair neurologicamente intacto da intervenção cirúrgica e depois desenvolver paraplegia. Utilizando análises multivariáveis, descobrimos que a dissecção aguda, o aneurisma aórtico toracoabdominal tipo II e a insuficiência renal foram preditores pré-operatórios independentes.[35]

Em outro estudo examinando fatores pós-operatórios independentes de fatores de risco pré-operatórios, descobrimos pressão arterial média pós-operatória baixa (< 60 mmHg) e complicações da drenagem do LCR como preditores significativos.[36] Especulamos que o déficit neurológico retardado após reparo aórtico toracoabdominal pode resultar de um fenômeno de "segundo golpe". Embora adjuntos possam proteger a medula espinhal no intraoperatório e reduzir a incidência de déficit neurológico imediato, a medula espinhal continua vulnerável durante o período pós-operatório inicial. Injúria isquêmica adicional causada por instabilidade hemodinâmica e mau funcionamento do cateter de drenagem do LCR podem gerar o segundo golpe, causando déficit neurológico retardado. Como fatores pós-operatórios associados ao déficit neurológico retardado provavelmente se relacionam com pressão arterial e liberação de oxigênio, mantemos a pressão arterial média acima de 90 a 100 mmHg, a hemoglobina acima de 10 mg/dL e o índice cardíaco acima de 2,0 L/min. Se ocorrer déficit neurológico retardado enquanto se coloca o dreno do LCR, o paciente é colocado na posição supina e o LCR é drenado livremente até sua pressão cair abaixo de 10 mmHg. Caso o dreno tenha sido removido e ocorra déficit neurológico retardado, o cateter de drenagem do LCR é reinserido e drenado por 72 horas. Com esse protocolo, temos

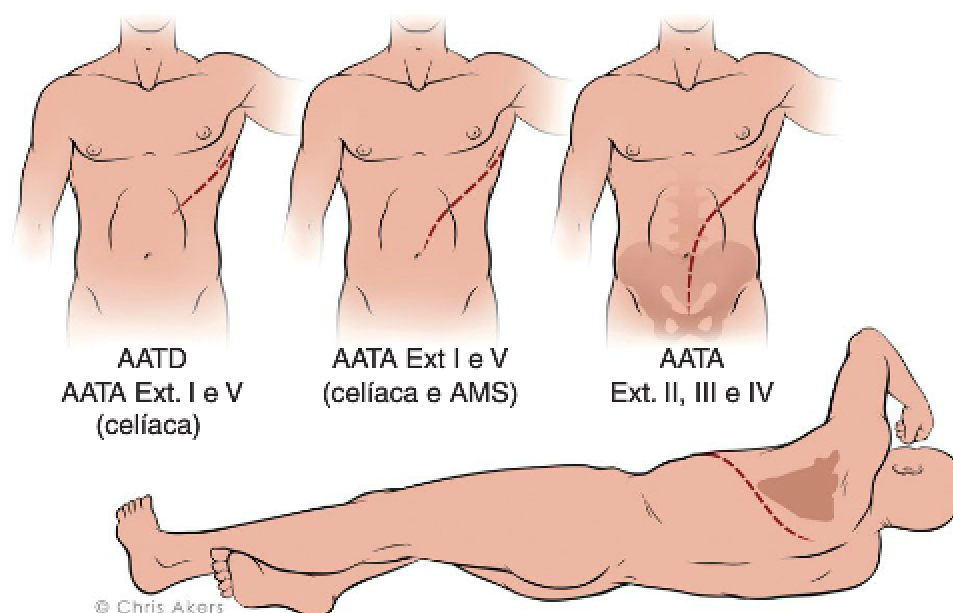


Figura 63-21 As incisões são feitas para a porção do aneurisma aórtico toracoabdominal. AATD, aneurisma aórtico torácico descendente; AMS, artéria mesentérica superior; AATA, aneurisma aórtico toracoabdominal.

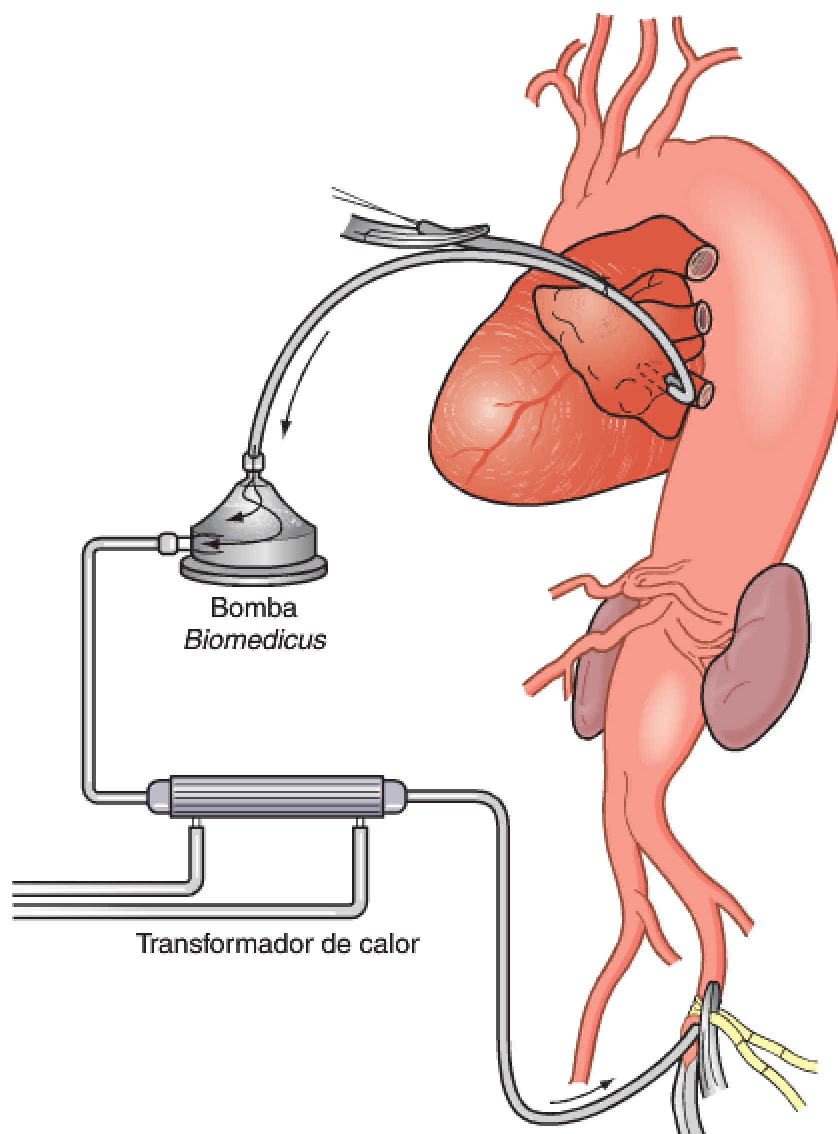


Figura 63-22 Perfusão aórtica distal. A saída do fluxo é do átrio esquerdo, entrada de fluxo para a artéria femoral esquerda.

observado recuperação parcial do déficit neurológico em mais de 50% dos pacientes e recuperação completa em 40%.[35]

Insuficiência Renal

A incidência de insuficiência renal após reparo aórtico toracoabdominal varia de 4% a 29%. A insuficiência renal aumenta a morbidade, a permanência hospitalar e a mortalidade. Temos mostrado que a presença de insuficiência renal pré-operatória e o desenvolvimento de insuficiência renal pós-operatória se associam a maior mortalidade em 30 dias e déficit neurológico.[31,37] Nossa incidência atual de insuficiência renal varia entre 7% e 15%, dependendo da extensão do aneurisma e da função renal pré-operatória do paciente. Cerca de 15% dos pacientes com insuficiência renal pós-operatória necessitam hemodiálise. Os fatores de risco associados à insuficiência renal são GFR diminuído (< 90 mL/min), refixação direta da artéria renal esquerda e uso da técnica de clampeamento cruzado simples. Boas estratégias para proteger a função renal durante reparo aórtico toracoabdominal ainda são ilusórias. De grande preocupação, acreditamos, é nosso achado de uma incidência mais alta de doença renal subclínica (GFR 65-80 mL/min), que foi significativa para a mortalidade de pacientes.[31] Os objetivos da proteção perioperatória dos rins são manter liberação adequada de oxigênio renal, reduzir o uso de oxigênio renal e diminuir a lesão tubular renal direta. Assim, esses objetivos têm sido mais eficazmente atingidos por congelamento renal ativo, manutenção direta da perfusão renal, supressão da vasoconstrição renal, prevenção de micro-oclusão por êmbolos particulados e prevenção de lesão por reperfusão pós-isquêmica. Entretanto, os esforços futuros devem focalizar na identificação do mecanismo de deterioração renal nesses pacientes.

Impacto da Dissecção

A dissecção aórtica aguda aumenta substancialmente o risco de paraplegia após substituição da aorta torácica descendente ou toracoabdominal por enxerto.Como os pacientes de dissecção estão gravemente doentes e se submetem à operação de emergência com pouco tempo para preparação, o método de proteção da medula espinal durante operação para dissecção aguda em geral não é excelente. As taxas de morte hospitalar relatadas variam de 30% a 50%, em comparação com 10% a 20% dos pacientes tratados clinicamente. Os índices de sobrevivência para casos "não complicados" tratados com operação precoce são os mesmos que nos tratados clinicamente. Entretanto, a operação durante a fase aguda associa-se a sangramento mais significativo da aorta dissecada e a taxa mais alta de paraplegia (14%-32%).

A dissecção crônica era considerada um fator de risco de paraplegia ou paraparesia em pacientes que se submetiam ao

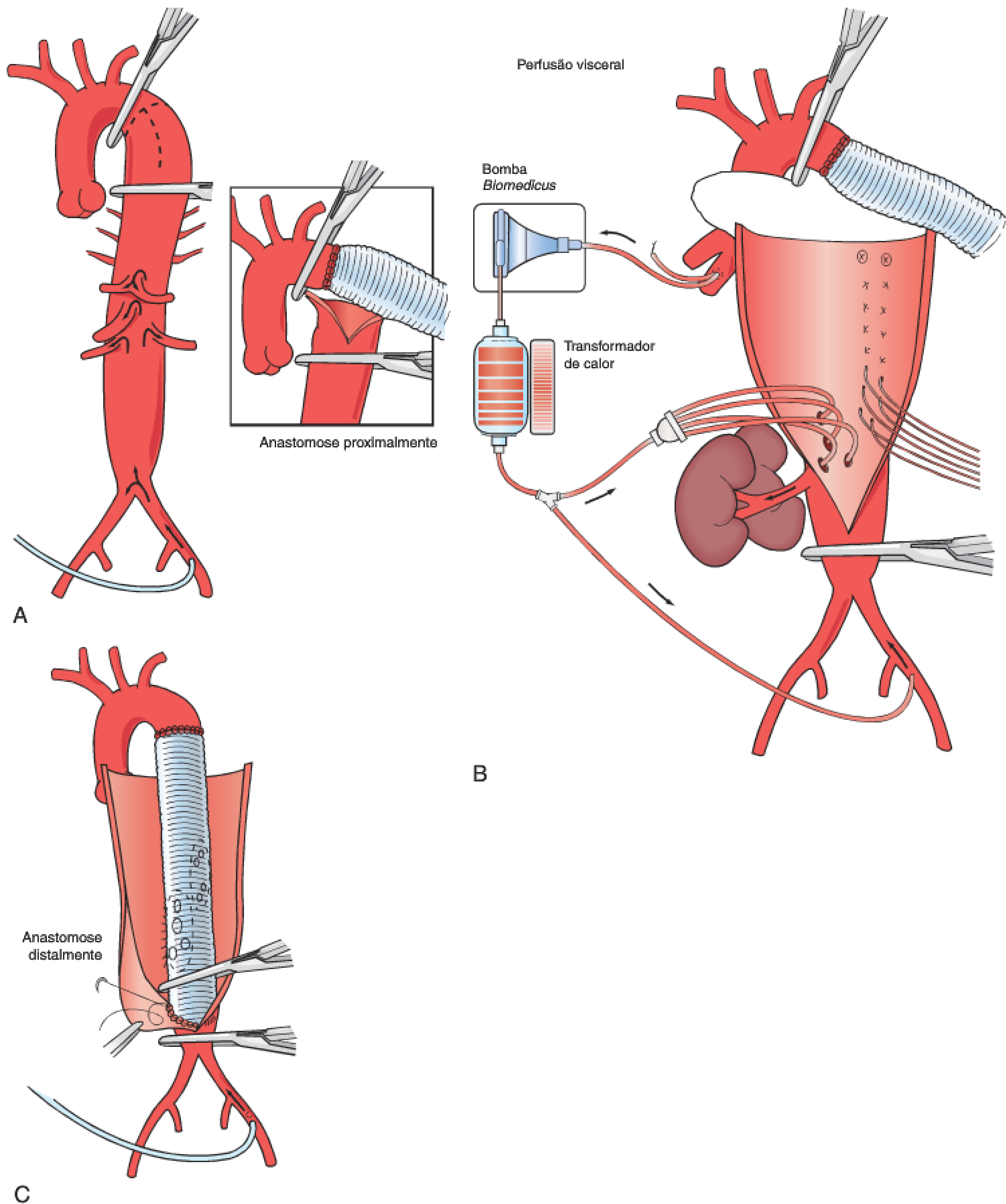


Figura 63-23 Clampeamento sequencial no tratamento do aneurisma aórtico toracoabdominal. **A**, A torácica descendente superior é pinçada e o aneurisma proximal aberto enquanto a aorta inferior e as artérias periféricas continuam a ser perfundidas. **B**, A pinça distal é movida para baixo da aorta. O sangramento proveniente das artérias intercostais pode ser controlado usando-se cateteres com balão French 3, enquanto as artérias intercostais inferiores permeáveis são ressuturadas. A perfusão visceral e renal é mantida usando-se cateteres de Pruitt French-9 durante o reimplante das artérias viscerais e renais. **C**, A anastomose distal é completada e os membros inferiores continuam perfundidos com clampeamento distal na bifurcação aórtica.

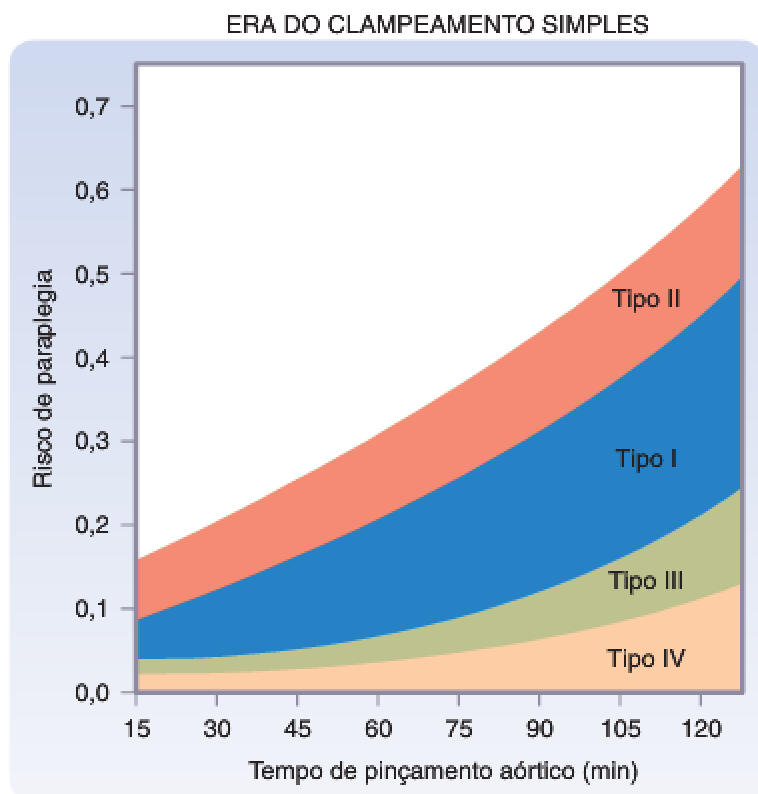


Figura 63-24 Análise de regressão logística múltipla de acordo com risco de déficit neurológico e tempo de pinçamento aórtico sem uso de terapia adjunta.

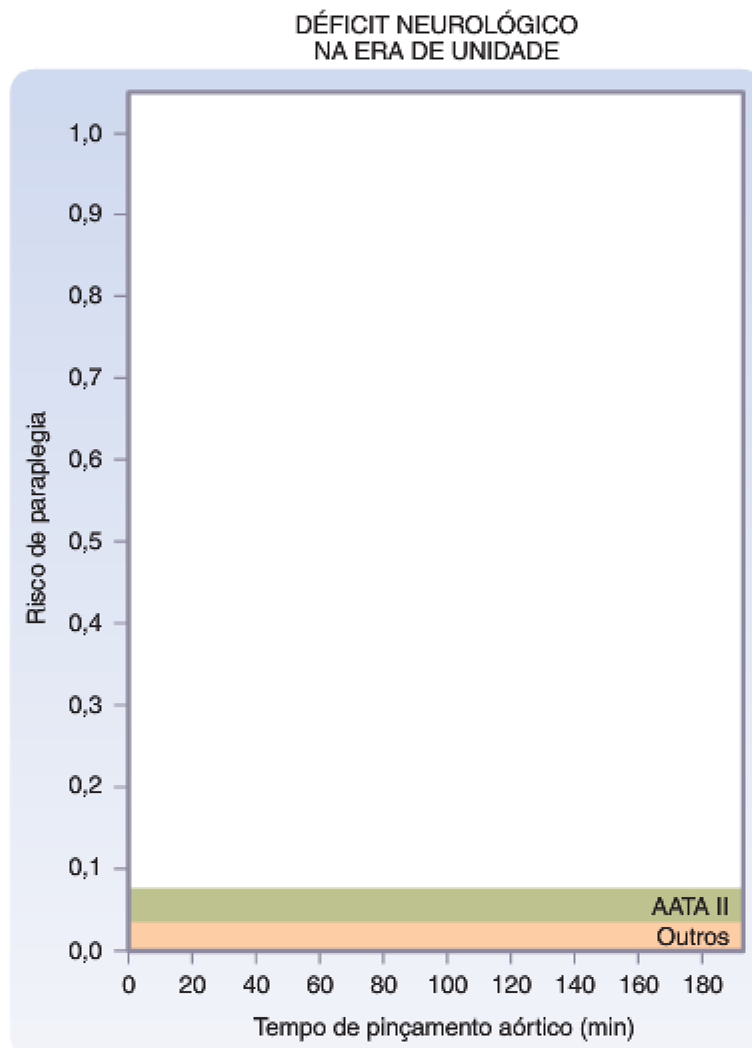


Figura 63-25 Análise de regressão logística múltipla de acordo com risco de déficit neurológico e tempo de pinçamento aórtico com uso de terapia adjunta. A incidência de déficit neurológico se reduziu de tal forma que agora classificamos o risco de déficit neurológico do paciente como tipo II *versus* não tipo II. AATA, aneurisma aórtico toracoabdominal.

reparo da aorta torácica descendente e toracoabdominal, em particular durante a era do clampeamento simples. Entretanto, quando analisamos dados recentes não observamos diferença apreciável na taxa de déficit neurológico para pacientes com ou sem dissecção crônica que se submeteram a reparo aórtico torácico descendente ou toracoabdominal (3,6% *versus* 4,7%, respectivamente).[38] A dissecção crônica sem dúvida torna o reparo cirúrgico do aneurisma aórtico torácico descendente ou toracoabdominal mais difícil, mas a sobrevida e o resultado neurológico não diferem daquele da operação para aneurisma sem dissecção. Vários fatores provavelmente são responsáveis pelo bom resultado neurológico de nossos pacientes com dissecção crônica, incluindo melhores técnicas cirúrgicas e assistência anestésica e reimplante de artérias intercostais. Entretanto, o elemento-chave na melhora da proteção da medula espinal é o uso do adjunto de perfusão aórtica distal, drenagem do LCR e hipotermia moderada.

REPARO ENDOVASCULAR

Dake e cols. relataram o primeiro tratamento endovascular do aneurisma aórtico torácico descendente (AATD) em 1994.[39] Entretanto, uma prevalência relativamente mais baixa do AATD em comparação com os aneurismas aórticos abdominais, bem como desafios técnico e anatômico, retardou o uso disseminado desse procedimento. Considerações técnicas para o reparo aórtico endovascular torácico (RAEVT) incluem proximidade do aneurisma ao arco e vasos viscerais, forças hemodinâmicas fortes, dispositivos de perfil grande e anatomia altamente tortuosa. O primeiro dispositivo comercial a obter aprovação da FDA para RAEVT foi a endoprótese (W.L. Gore Flagstaff, AZ) (Fig. 63-26) Gore Thoracic Aortic Graft (TAG). Outros dispositivos atualmente submetidos a ensaio são o dispositivo Talent (Medtronic AVE, Santa Rosa, CA) e o dispositivo TX2 (Cook, Bloomington, IN).

Ensaio Principal

Um ensaio prospectivo, randomizado foi realizado para determinar a segurança e a eficácia da endoprótese TAG em comparação com operação aberta.[40] Entre 1999 e 2001, 139 pacientes foram incluídos no grupo endovascular contra 94 indivíduos no grupo-controle. As taxas de mortalidade, paraplegia e AVC foram de 2,1%, 3% e 4% nos pacientes endovasculares, em comparação com 11,7%, 14% e 4% no grupo cirúrgico.[25]

Planejamento Pré-operatório

Os pacientes com AATD fusiforme que tem pelo menos duas vezes o tamanho da aorta torácica normal são candidatos a reparo. Para reparo bem-sucedido, o aneurisma precisa ser excluído proximal e distalmente. Isso exige fixação e selamento nas zonas proximal e distal de fixação. *Fixação* é a capacidade do dispositivo de resistir a deslocamento, enquanto *selamento* é a barreira mecânica para evitar endovazamento pelo local de fixação. Um colo com no mínimo 20 mm distal à carótida comum

Figura 63-26 **O dispositivo TAG.** (Foto cortesia de W. L. Gore & Associates, Inc.)

esquerda é necessário para a zona de assentamento proximal (ZAP). Da mesma forma, é necessário um colo com no mínimo 20 mm proximalmente ao tronco celíaco para a zona de fixação distal (ZAD).[41]

Em alguns casos, a zona de fixação tem se estendido por cobertura do arco ou vasos viscerais. A maioria dos centros revasculariza a carótida, a inominada e a artéria visceral antes de serem cobertas. A Figura 63-27 mostra a ARM de um paciente submetido à derivação carotídea-carotídea antes do procedimento RAEVT. A carótida comum esquerda foi excluída durante esse procedimento. Esses procedimentos em geral são realizados em estádios. A revascularização da subclávia esquerda é reservada para pacientes que desenvolvem sintomas isquêmicos do membro superior esquerdo, para aqueles que têm uma artéria vertebral esquerda dominante ou que se submeteram à derivação anterior, exigindo fluxo da subclávia esquerda. Por exemplo, pacientes que se submeteram à derivação prévia da artéria coronária usando a artéria mamária interna esquerda exigem transposição adjunta da subclávia esquerda ou derivação antes do reparo endovascular.[42]

Outros fatores anatômicos que exigem avaliação pré-operatória incluem o grau de ateromatose no saco do aneurisma, a extensão do aneurisma envolvendo artérias intercostais e a presença de trombo ou calcificação no colo proximal ou distal. Por fim, o tamanho dos vasos de acesso é muito importante. Muitos pacientes com doença aneurismática têm doença aterosclerótica aortoilíaca subjacente. A utilização de um dispositivo para o procedimento RAEVT exige a colocação de uma bainha de 20 a 24 French (7,6-9,2 mm) de perfil. Em pacientes com anatomia limítrofe, deve-se considerar, inicialmente, a criação de um conduto ilíaco.

Imagem e Tamanho

A ATC é amplamente usada para avaliar AATD. As reconstruções tridimensionais dessas imagens são ferramentas valiosas para escolher o tamanho dos endoenxertos. Características anatômicas incomuns de alguns AATD podem dificultar suas medidas nas imagens axiais isoladamente. Medidas de linha de centro nas imagens de reconstrução facilitam a medida da extensão do aneurisma, enquanto os diâmetros dos vasos são mais bem medidos a partir das imagens transversas em um plano perpendicular ao eixo central. As angiografias são realizadas no intraoperatório antes da liberação do dispositivo, exceto em aneurismas complexos e incomuns. Nessas raras circunstâncias, as angiografias podem proporcionar informação valiosa para planejamento do procedimento. O USIV tem sido cada vez mais usado como ferramenta adjunta, em particular em casos que envolvem dissecção aórtica.[43]

Medida e tamanho acurados são cruciais na realização bem-sucedida de um procedimento RAEVT. Para o dispositivo TAG (W.L. Gore, Flagstaff, AZ), as medidas do diâmetro do colo (parede interna para parede interna) variando de 23 a 37 mm podem ser reparadas usando dispositivos variando de 26 a 40 mm. Isso significa um aumento de tamanho de 6% a 19% em comparação com a luz vascular. Enxertos de *stent* estão disponíveis em comprimentos de 10, 15 e 20 cm.[41] Em muitos casos, uma combinação de dispositivos de comprimento e diâmetro diferentes é necessária para reparos complexos. No ensaio principal do TAG, 55% dos pacientes exigiram mais de um dispositivo.[40] Em geral, os dispositivos com diâmetro menor ou distais são liberados primeiro. É necessária sobreposição adequada (3-5 cm) na maioria das circunstâncias. Tanto a subestimação

Figura 63-27 Angiografia por ressonância magnética de um paciente que se submeteu à derivação carotídea-carotídea antes de um procedimento de tratamento aórtico endovascular torácico (RAEVT). A carótida comum esquerda foi excluída durante esse procedimento.

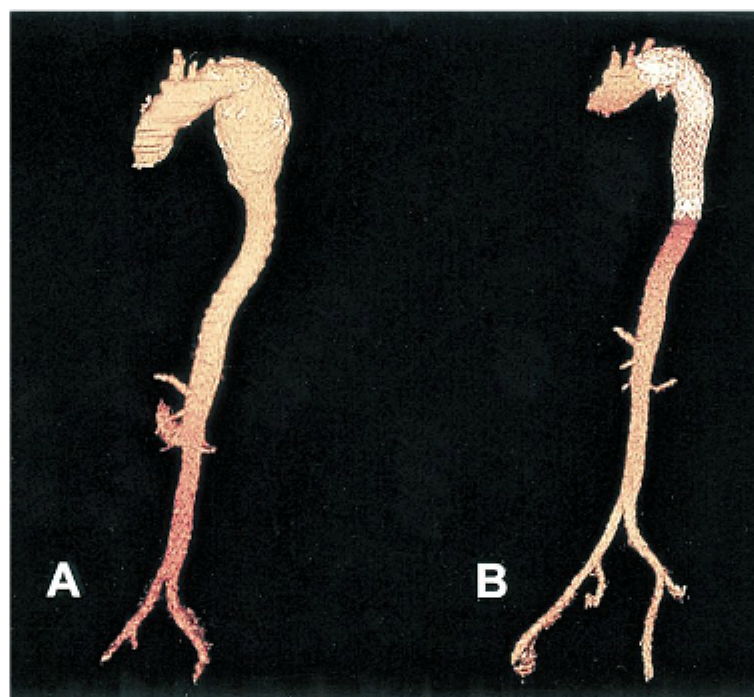


Figura 63-28 Tomografia computadorizada tridimensional reconstruída da aorta antes (A) e após (B) tratamento de um aneurisma aórtico torácico descendente usando técnica endovascular.

como a supervalorização da luz podem levar ao uso de endoprótese de tamanho inadequado e a uma pletora de complicações, incluindo endovazamento, migração, ruptura aórtica, fístula, torção do dispositivo e oclusão da luz.

Procedimento

A seleção do paciente e o planejamento adequado são itens cruciais para o sucesso e a eficiência do procedimento de RAEVT. Salas de operação híbridas com equipamento fixo de imagem proporcionam um ambiente ideal para procedimentos endovasculares e combinados. Em geral é necessário equipamento de anestesia geral e regional. A drenagem pré-operatória do LCR pode ser realizada de acordo com o cirurgião.[44] É desejável a disponibilidade de guias, bainhas, cateteres e balões para atender a várias situações. Um acesso cirúrgico aberto da artéria femoral é necessário para liberar bainhas calibrosas; entretanto, técnicas percutâneas são realizadas por alguns pesquisadores. A angiografia diagnóstica intraoperatória é realizada antes da colocação do dispositivo sob fluoroscopia. É necessária uma angiografia para avaliar a exclusão do aneurisma, a permeabilidade do arco, os vasos mesentéricos e a eventual presença de endovazamentos. A Figura 63-28 mostra reconstruções de TC tridimensionais da aorta antes e após correção de um aneurisma aórtico torácico descendente usando técnica endovascular.

Complicações

As complicações mais comuns no ensaio principal do TAG foram lesão vascular (14%), distúrbio pulmonar (10%), sangramento (9%), endovazamentos (4%), AVC (4%), cardíacas (3%), paraplegia (3%) e morte (2,1%).[40] As lesões vasculares com frequência são decorrentes da introdução de sistemas introdutores relativamente calibrosos no sistema ilíaco. Dá-se atenção inicial à criação de condutos ilíacos em pacientes com vasos pequenos ou estenose ilíaca grave. A incidência de AVC era alta em pacientes com aneurisma mais proximal, que exigiam cobertura da artéria subclávia esquerda. Todos os pacientes eram submetidos à derivação carotídea-subclávia pré-operatória. Isso tornou o ateroembolismo secundário à manipulação de um arco aórtico aterosclerótico uma causa provável. O risco de paraplegia parece aumentar com a extensão da cobertura da aorta torácica descendente. Os pacientes com circulação colateral comprometida (reparo de aneurisma aórtico abdominal anterior, oclusão da artéria hipogástrica ou cobertura planejada da artéria subclávia esquerda) ou comprometimento hemodinâmico perioperatório (hipotensão, lesão vascular) parecem estar sob maior risco.[44-46] A drenagem perioperatória da medula espinhal, realizada profilaticamente ou expectantemente, tem sido usada para evitar e tratara paraplegia. A mortalidade perioperatória no ensaio do TAG foi relacionada com complicações cardiopulmonares e cerebrovasculares. Isso talvez reflita as múltiplas comorbidades que estão presentes na população com aneurisma.

Vigilância

Todos os pacientes que se submetem a RAEVT exigem imagem de controle ao longo da vida. Nosso protocolo institucional abrange ATC realizada a 1, 6 e 12 meses, e anualmente daí em diante. Os pacientes são avaliados em termos de tamanho do aneurisma, endovazamentos, migração e fratura do dispositivo. Os endovazamentos são classificados com base em sua localização: tipo I (proximal ou distal à zona de assentamento), tipo II (fluxo retrógrado a partir de um ramo como uma artéria intercostal para o saco aneurismático), tipo III (separação de componente ou falha estrutural no corpo de um enxerto), tipo IV (porosidade do enxerto), tipo V (tensão

interna ou expansão do aneurisma sem um endovazamento identificável).[47] Os endovazamentos do tipo I e III submetem o saco aneurismático à pressão sistêmica, e devem ser reparados sempre. Os do tipo II podem ser observados de perto, se o aneurisma for estável ou caso se contraia. Os do tipo IV em geral são observados no intraoperatório secundariamente à anticoagulação sistêmica e se curam, em geral, após reversão de heparina. Os endovazamentos do tipo V podem representar uma falha do tratamento endovascular e podem exigir conversão para reparo aberto.

Conclusão

O reparo endovascular do AATD é uma alternativa menos invasiva que a operação aberta tradicional em pacientes adequadamente selecionados. Os resultados iniciais têm sido promissores, com melhora da morbidade e da mortalidade, mas ainda faltam dados a longo prazo. A ampla aplicação dessa tecnologia está atualmente limitada pela anatomia do paciente. A evolução de enxertos ramificados e fenestrados pode tornar os reparos endovasculares aplicáveis a uma parcela maior de pacientes no futuro.

ANEURISMA AÓRTICO EXTENSO E TÉCNICA DA TROMBA DE ELEFANTE

A doença aneurismática ocorre em mais de uma parte da aorta em cerca de 20% dos casos. Aneurisma aórtico extenso (também conhecido como *mega-aorta*) refere-se ao envolvimento aneurismático de todo o arco aórtico transverso, ascendente, e aorta toracoabdominal. Embora os fatores associados incluam síndrome de Marfan e dissecção aórtica crônica, a causa de aneurisma aórtico extenso ainda não é clara. O tratamento em estádio único dos aneurismas extensos pode aumentar muito os riscos. O paciente é submetido a um procedimento longo que exige múltiplas incisões, uma disposição de procedimentos cirúrgicos protetores, tempos de pinçamento maiores e considerável perda de sangue. O reparo em estádios seria visto como uma solução lógica. Mas antes da introdução da técnica da tromba de elefante por Borst em 1983,[48] o reparo em vários estádios era repleto de complicações, em particular sangramento excessivo no segundo estádio. Como a técnica da tromba de elefante permite que o cirurgião evite o clampeamento da aorta torácica descendente nativa proximal no segundo estádio, esse problema foi resolvido.

Desde 1991 temos usado, rotineiramente, a técnica da tromba de elefante para tratamento de aneurisma aórtico extenso[49] (Fig. 63-29). A aorta ascendente e o arco transverso são, geralmente,

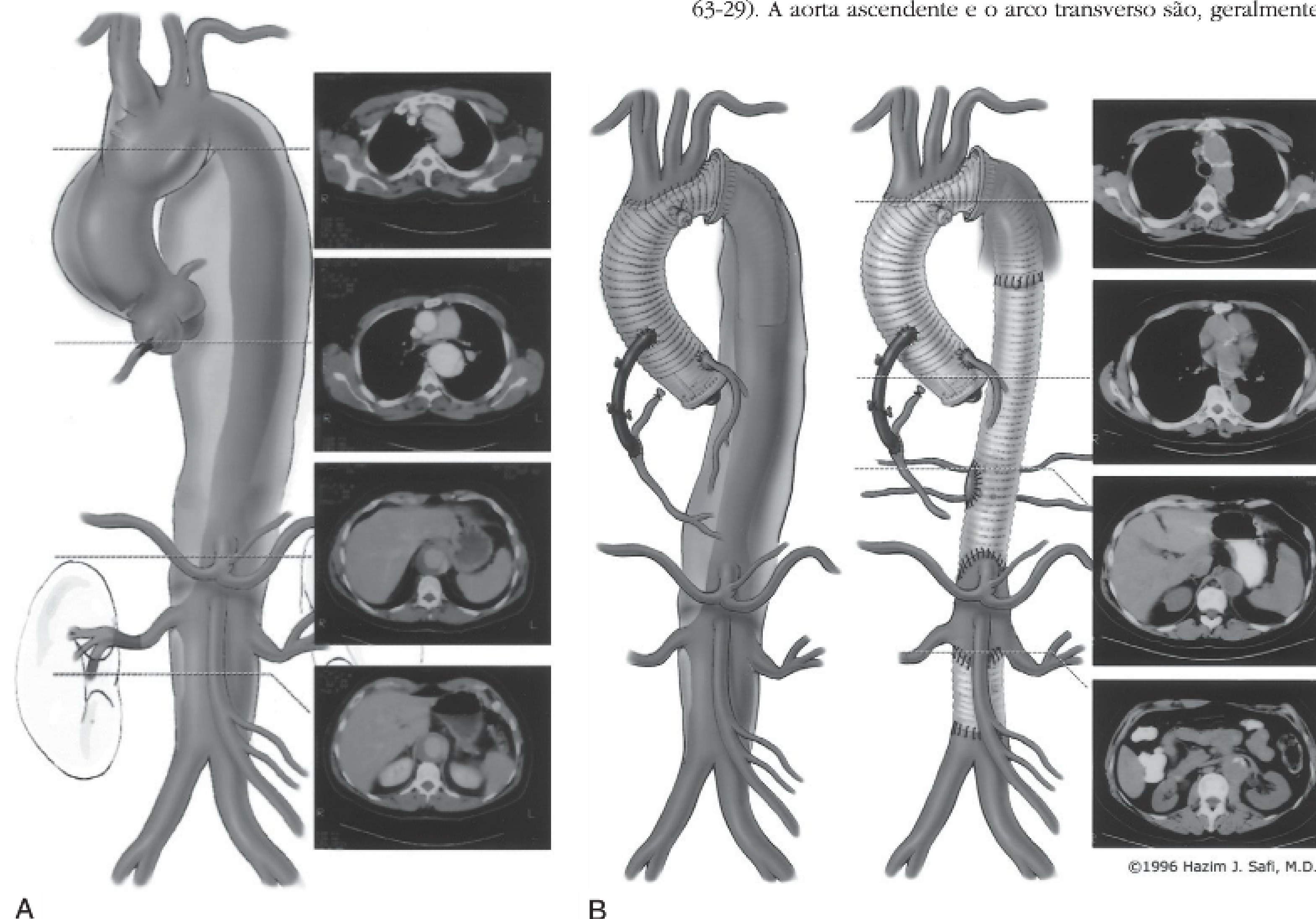


Figura 63-29 Tratamento de aneurisma aórtico extenso e dissecção crônica. **A**, Diagrama (*esquerda*) e imagens axiais de tomografia computadorizada correspondentes (*direita*) do aneurisma pré-operatório. **B**, Tratamento da "tromba de elefante", tipo I, com substituição de enxerto do arco ascendente, reimplante dos grandes vasos, derivação da artéria coronária direita e remendo de Carrel da artéria coronária esquerda. A "tromba" está no interior da aorta torácica descendente (*esquerda*); complementação do tipo 2 do tratamento de "tromba de elefante" com substituição por enxerto aórtico toracoabdominal de tipo II, reimplante das artérias intercostais inferiores e das artérias viscerais e renais (*centro*) e imagens axiais de TC correspondentes (direita). (© 1996 Hazim J. Safi, MD.)

operados primeiro e, após um período de recuperação de 4 a 6 semanas, o tratamento dos aneurismas torácico descendente ou toracoabdominal é realizado. O primeiro estádio é realizado de uma maneira semelhante à operação padrão da aorta ascendente e arco transverso (Tratamento Cirúrgico e Resultados: Aorta Torácica Proximal), exceto para a substituição do enxerto do arco aórtico. O enxerto é parcialmente dobrado sobre si mesmo, e o enxerto dobrado é posicionado 7 a 10 cm na aorta descendente. A borda dobrada do enxerto é suturada à aorta torácica descendente imediatamente distal à artéria subclávia esquerda. Quando essa anastomose se completa, a porção interior do enxerto é puxada para fora em direção à aorta ascendente, e a porção exterior é deixada para oscilar na aorta descendente (assemelhando-se a uma tromba de elefante). As artérias braquicefálica, carótida comum esquerda e subclávia esquerda são então reimplantadas em um orifício lateral feito na porção do arco superior do enxerto.

Após uma recuperação de 4 a 6 semanas o paciente se submete ao segundo estádio de tratamento. O segundo estádio da técnica da tromba de elefante é bastante semelhante ao reparo-padrão do aneurisma torácico descendente ou aórtico toracoabdominal (Tratamento Cirúrgico e Resultados: Aorta Torácica Distal). Usa-se drenagem do LCR. A perfusão aórtica distal é estabelecida do apêndice atrial esquerdo ou da veia pulmonar para a artéria femoral comum esquerda. A aorta torácica descendente proximal é aberta, e a porção da tromba de elefante do enxerto (inserido na aorta torácica descendente durante o estádio 1) é prontamente agarrada e pinçada. Um novo enxerto é suturado à "tromba de elefante". A técnica da tromba de elefante torna clara a necessidade de pinçar a aorta torácica descendente proximal e reduz o risco de sangramento excessivo.

Resultados: Técnica da Tromba de Elefante

Desde dezembro de 2005, realizamos o procedimento de tromba de elefante em 254 pacientes. Nossa taxa de mortalidade em 30 dias para o primeiro estádio do tratamento foi de 6,3 %, e a mortalidade em 30 dias foi significativamente associada a GFR ($P < 0,03$). A mortalidade em 30 dias no segundo estádio foi de 8,7%; e embora a mortalidade no segundo estádio não se associasse a GFR, mostramos anteriormente que a GFR é um preditor de mortalidade para tratamento da aorta torácica descendente e toracoabdominal.[31] Durante o intervalo entre as operações, ou cerca de 31 dias a 6 semanas após o estádio 1, a mortalidade foi de 2,9%. Quando realizamos um acompanhamento de 5 anos dos pacientes que não retornaram ao segundo estádio do tratamento, descobrimos que 32% tinham morrido. Embora fôssemos capazes de obter a causa da morte em apenas uma pequena percentagem de pacientes, a maioria delas se devia à ruptura do aneurisma.

Complicações importantes dos dois estádios foram relativamente pequenas, com taxas de AVC de cerca de 2% no primeiro estádio e nenhum déficit neurológico no segundo. Tem sido difícil estabelecer a extensão do tempo de recuperação entre os dois estádios. Como esses pacientes são vulneráveis à ruptura, recomendamos, atualmente, um período de 4 semanas de recuperação antes da realização do procedimento de segundo estádio. Recentemente, uma técnica híbrida tem sido realizada na qual o componente descendente do aneurisma aórtico extenso foi tratado usando-se uma técnica endovascular[50,51] (Fig. 60-30). Essa porção endovascular pode ser realizada durante o primeiro estádio tradicional da técnica da tromba do elefante ou mais tarde, se necessário. Essa técnica híbrida tem o potencial de reduzir a morbidade associada ao tratamento da aorta torácica

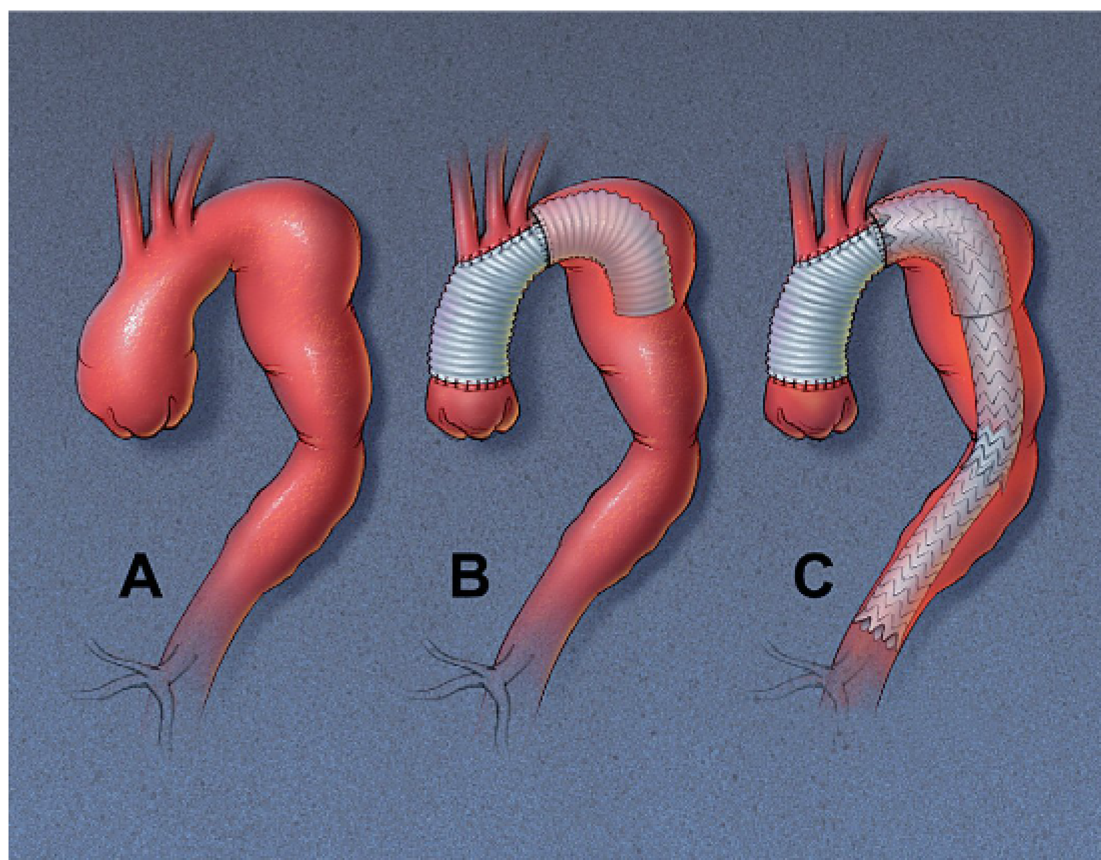


Figura 63-30 A técnica híbrida da tromba de elefante para tratamento de aneurismas aórticos extensos. **A**, A aorta aneurismática. **B**, O componente ascendente é reparado usando o reparo tradicional de primeiro estádio, deixando a tromba de elefante na aorta descendente proximal. **C**, O componente descendente é reparado usando uma técnica endovascular, no mesmo tempo do reparo de primeiro estádio ou mais tarde. (© Chris Akers, 2006. Reimpressa com permissão.)

descendente, eliminando o tradicional segundo estádio do tratamento aberto. Entretanto, a durabilidade desses enxertos com *stent* ainda não é conhecida.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Dra. Dianna M. Milewicz por sua contribuição para a seção sobre genética deste capítulo, e agradecemos a nosso editor, Kirk Soodhalter, e a nosso ilustrador, Chris Akers.

Referências Selecionadas

Clouse WD, Hallett JW Jr, Schaff HV, et al: Improved prognosis of thoracic aortic aneurysms: A population-based study. JAMA 280: 1926-1929, 1998.

Nessa atualização do clássico estudo de Bickerstaff sobre a história natural dos aneurismas aórticos torácicos, Clouse e cols. examinam as possíveis causas de erro diagnóstico dessa doença, quando sem tratamento. De seus estudos de coorte de 133 pacientes, baseado na população, eles descobriram uma incidência aumentada de aneurisma aórtico torácico em comparação com o estudo de Bickerstaff, mas eles também observaram melhora da sobrevida. Discutem as causas desse fenômeno e dão uma boa visão sobre um tema difícil e pouco explorado.

Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, et al: The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): New insights into an old disease. JAMA 283:897-903, 2000.

A dissecção aórtica aguda é uma emergência clínica potencialmente letal associada a altas taxas de morbidade e mortalidade. O International Registry of Acute Aortic Dissection coletou os dados de 464 pacientes de 12 centros internacionais de referência para aumentar nosso conhecimento sobre os efeitos dos recentes avanços técnicos na assistência ao paciente e resultado. Achados físicos antigamente vistos como típicos são observados em apenas um terço dos pacientes, e os médicos são alertados sobre a ampla variedade de sintomas na dissecção aórtica aguda. Uma análise detalhada dos dados para a dissecção aórtica aguda e crônica do tipo A e B tratada cirúrgica ou clinicamente proporciona uma excelente visão do resultado atuais dos pacientes com dissecção.

Hasham SN, Willing MC, Guo DC, et al: Mapping a locus for familial thoracic aortic aneurysms and dissections (TAAD2) to 3p24-25. Circulation 107(25):3184-3190, 2003.

Milewicz e associados estudaram extensamente a genética molecular da doença cardiovascular, em particular na síndrome de Marfan. Este artigo explora a identidade de genes que predispõem os pacientes sem síndromes conhecidas ao aparecimento de dissecções e aneurismas aórticos. O artigo proporciona uma visão do futuro de como a caracterização desses genes ampliará nossa capacidade de encontrar pessoas com maior risco de aneurismas e dissecções aórticas.

Safi HJ, Estrera AL, Miller CC 3rd, et al: Evolution of risk for neurologic deficit after descending and thoracoabdominal aortic repair. Ann Thorac Surg 80(6):2173-2179; discussion 2179, 2005.

Este artigo apresenta nossa experiência de 15 anos com tratamento aórtico torácico descendente e toracoabdominal. Com a adoção dos procedimentos adjuntos (perfusão aórtica distal, drenagem do LCR e hipotermia moderada), observam-se as taxas de déficit neurológico caindo dramaticamente. O tempo de clampeamento não é mais um fator de risco significativo de déficit neurológico em nossas séries. O uso desse conjunto de procedimentos adjuntos tornou-se o padrão de tratamento em nossa prática.

Safi HJ, Miller CC 3rd, Estrera AL, et al: Staged repair of extensive aortic aneurysms: Long-term experience with the elephant trunk technique. Ann Surg 240(4):677-684; discussion 684-685, 2004.

Borst introduziu a técnica da tromba de elefante na década de 1980, o tratamento em dois estádios para aneurismas aórticos extensos que envolve a aorta ascendente, arco aórtico e aorta descendente ou toracoabdominal. Este artigo descreve uma das maiores séries de pacientes em que se usou a técnica da tromba de elefante provindos dos grupos de cientistas que estudam as características e necessidades cirúrgicas dos pacientes com aneurisma aórtico extenso. O artigo investiga os resultados do uso dessa técnica e demonstra os bons resultados do tratamento em dois estádios *versus* o estádio único da aorta inteira.

Svensson LG, Crawford ES, Hess KR, et al: Experience with 1509 patients undergoing thoracoabdominal aortic operations. J Vasc Surg 17:357-368; discussion 368-370, 1993.

O estudo de Svensson sobre o grande número de pacientes de E. Stanley Crawford examina em detalhes uma ampla variedade de fatores de risco associados à mortalidade precoce e às complicações pós-operatórias em pacientes que se submetem a operações aórticas toracoabdominais. O tamanho das séries permite uma comparação sólida dos quatro tipos de aneurismas aórticos toracoabdominais de Crawford e a análise do efeito da extensão do aneurisma sobre complicações como paraplegia e insuficiência renal. O estudo é um clássico e continua a ser citado pelos pesquisadores do aneurisma aórtico toracoabdominal.

Referências

1. Gray H, William PL, Bannister LH: Embryology and development. In Gabella G (ed): Gray's anatomy: The anatomical basis of medicine and surgery, 38th ed. New York, Churchill Livingstone, pp 1609-1611.
2. McDonald JJ, Anson BJ: Variations in the origin of arteries derived from the aortic arch in American whites and negroes. Am J Phys Anthrop 27:97-107, 1940.
3. Skandalakis JE, Gray SW, Panagiotis S: The thoracic and abdominal aorta. In Skandalakis JE, Gray SW (eds): Embryology for Surgeons: The Embryological Basis for the Treatment of Congenital Anomalies, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994, pp 976-1030.
4. Bayford D: An account of a singular case of deglutition. Mem Med Soc Lond 2:275, 1794.
5. Mitchell SC, Korones SB, Berendes HW: Congenital heart disease in 56,109 births: Incidence and natural history. Circulation 43:323-332, 1971.
6. Skandalakis JE, Gray SW, Panagiotis S: Superior and inferior venae cavae. In Skandalakis JE, Gray SW (eds): Embryology for Surgeons: The Embryological Basis for the Treatment of Congenital Anomalies, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994, pp 1032-1051.
7. Clouse WD, Hallett JW Jr, Schaff HV, et al: Acute aortic dissection: Population-based incidence compared with degenerative aortic aneurysm rupture. Mayo Clin Proc 79:176-180, 2004.
8. Vaughan CJ, Casey M, He J, et al: Identification of a chromosome 11q23.2-q24 locus for familial aortic aneurysm disease, a genetically heterogeneous disorder. Circulation 103:2469-2475, 2001.
9. Dietz HC, Pyeritz RE: Mutations in the human gene for fibrillin-1 (FBN1) in the Marfan syndrome and related disorders. Hum Mol Genet 4(Spec No):1799-1809, 1995.
10. Milewicz DM, Michael K, Fisher N, et al: Fibrillin-1 (FBN1) mutations in patients with thoracic aortic aneurysms. Circulation 94:2708-2711, 1996.
11. Milewicz DM, Chen H, Park ES, et al: Reduced penetrance and variable expressivity of familial thoracic aortic aneurysms/dissections. Am J Cardiol 82:474-479, 1998.
12. Hasham SN, Willing MC, Guo DC, et al: Mapping a locus for familial thoracic aortic aneurysms and dissections (TAAD2) to 3p24-25. Circulation 107:3184-3190, 2003.

13. Pannu H, Fadulu VT, Chang J, et al: Mutations in transforming growth factor-beta receptor type II cause familial thoracic aortic aneurysms and dissections. Circulation 112: 513-520, 2005.
14. Burke AP, Virmani R: Tumors of the heart and great vessels. In: Atlas of Tumor Pathology. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1996, pp 1-11.
15. Estrera AL, Porat EE, Aboul-Nasr R, et al: Primary lymphoma of the aorta presenting as a descending thoracic aortic aneurysm. Ann Thorac Surg 80:1502-1504, 2005.
16. Bickerstaff LK, Pairolero PC, Hollier LH, et al: Thoracic aortic aneurysms: A population-based study. Surgery 92:1103-1108, 1982.
17. Miller CC 3rd, Porat EE, Esterera AL, et al: Number needed to treat: Analyzing the effectiveness of thoracoabdominal aortic repair. Eur J Vasc Endovasc Surg 28:154-157, 2004.
18. Clouse WD, Hallett JW Jr, Schaff HV, et al: Improved prognosis of thoracic aortic aneurysms: A population-based study. JAMA 280:1926-1929, 1998.
19. Davies RR, Goldstein LJ, Coady MA, et al: Yearly rupture or dissection rates for thoracic aortic aneurysms: Simple prediction based on size. Ann Thorac Surg 73:17-27; discussion 28, 2002.
20. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, et al: The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): New insights into an old disease. JAMA 283:897-903, 2000.
21. Hirst AE Jr, Johns VJ Jr, Kime SW Jr: Dissecting aneurysm of the aorta: A review of 505 cases. Medicine 37:217-219, 1958.
22. Estrera AL, Huynh TT, Porat EE, et al: Is acute type A aortic dissection a true surgical emergency? Semin Vasc Surg 15:75-82, 2002.
23. Estrera AL, Miller CC 3rd, Safi HJ, et al: Outcomes of medical management of acute type B aortic dissection. Circulation 114(1 Suppl):I384-389, 2006.
24. Shenaq SA, Chelly JE, Karlberg H, et al: Use of nitroprusside during surgery for thoracoabdominal aortic aneurysm. Circulation 70(3 Pt 2):17-10, 1984.
25. Kouchoukos NT, Marshall WG Jr, Wedige-Stecher TA: Eleven-year experience with composite graft replacement of the ascending aorta and aortic valve. J Thorac Cardiovasc Surg 92:691-705, 1986.
26. Estrera AL, Miller CC 3rd, Huynh TT, et al: Replacement of the ascending and transverse aortic arch: Determinants of long-term survival. Ann Thorac Surg 74:1058-1064; discussion 1064-1065, 2002.
27. Safi H, Miller CI, Carr C, et al: The importance of intercostal artery reattachment during thoracoabdominal aortic aneurysm repair. J Vasc Surg 27:58-68, 1998.
28. Cambria RP, Davison JK, Carter C, et al: Epidural cooling for spinal cord protection during thoracoabdominal aneurysm repair: A five-year experience. J Vasc Surg 31:1093-1102, 2000.
29. Estrera AL, Miller CC 3rd, Huynh TT, et al: Neurologic outcome after thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm repair. Ann Thorac Surg 72:1225-1230; discussion 1230-1231, 2001.
30. Svensson LG, Crawford ES, Hess KR, et al: Experience with 1509 patients undergoing thoracoabdominal aortic operations. J Vasc Surg 17:357-368; discussion 368-370, 1993.
31. Huynh TT, van Eps RG, Miller CC 3rd, et al: Glomerular filtration rate is superior to serum creatinine for prediction of mortality after thoracoabdominal aortic surgery. J Vasc Surg 42:206-212, 2005.
32. Safi HJ, Estrera AL, Miller CC, et al: Evolution of risk for neurologic deficit after descending and thoracoabdominal aortic repair. Ann Thorac Surg 80:2173-2179; discussion 2179, 2005.
33. Estrera AL, Miller CC 3rd, Chen EP, et al: Descending thoracic aortic aneurysm repair: 12-Year experience using distal aortic perfusion and cerebrospinal fluid drainage. Ann Thorac Surg 80:1290-1296; discussion 1296, 2005.
34. Safi HJ, Miller CC 3rd, Huynh TT, et al: Distal aortic perfusion and cerebrospinal fluid drainage for thoracoabdominal and descending thoracic aortic repair: Ten years of organ protection. Ann Surg 238:372-380; discussion 380-381, 2003.
35. Estrera AL, Miller CC 3rd, Huynh TT, et al: Preoperative and operative predictors of delayed neurologic deficit following repair of thoracoabdominal aortic aneurysm. J Thorac Cardiovasc Surg 126:1288-1294, 2003.
36. Azizzadeh A, Huynh TT, Miller CC 3rd, et al: Postoperative risk factors for delayed neurologic deficit after thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm repair: A case-control study. J Vasc Surg 37:750-754, 2003.
37. Safi HJ, Harlin SA, Miller CC, et al: Predictive factors for acute renal failure in thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm surgery [published erratum appears in J Vasc Surg 25:93, 1997]. J Vasc Surg 24:338-344; discussion 344-345, 1996.
38. Safi HJ, Miller CC 3rd, Estrera AL, et al: Chronic aortic dissection not a risk factor for neurologic deficit in thoracoabdominal aortic aneurysm repair. Eur J Vasc Endovasc Surg 23:244-250, 2002.
39. Dake MD, Miller DC, Semba CP, et al: Transluminal placement of endovascular stent-grafts for the treatment of descending thoracic aortic aneurysms. N Engl J Med 331:1729-1734, 1994.
40. Makaroun MS, Dillavou ED, Kee ST, et al: Endovascular treatment of thoracic aortic aneurysms: Results of the phase II multicenter trial of the GORE TAG thoracic endoprosthesis. J Vasc Surg 41:1-9, 2005.
41. GORE TAG Thoracic Endoprosthesis Instructions for Use. (2006). Retrieved April 27, 2006, from http://www. goremedical.com/English/Products/TAG/Ifu.htm.
42. Matsumura JS: Worldwide survey of thoracic endografts: Practical clinical application. J Vasc Surg 43(Suppl A):20A-1A, 2006.
43. White RA, Donayre CE, Walot I, et al: Intraprocedural imaging: Thoracic aortography techniques, intravascular ultrasound, and special equipment. J Vasc Surg 43(Suppl A):53A-61A, 2006.
44. Cheung AT, Pochettino A, McGarvey ML, et al: Strategies to manage paraplegia risk after endovascular stent repair of descending thoracic aortic aneurysms. Ann Thorac Surg 80:1280-1288; discussion 1288-1289, 2005.
45. Mitchell RS: Endovascular stent graft repair of thoracic aortic aneurysms. Semin Thorac Cardiovasc Surg 9:257-268, 1997.
46. Sullivan TM, Sundt TM 3rd: Complications of thoracic aortic endografts: Spinal cord ischemia and stroke. J Vasc Surg 43(Suppl A):85A-88A, 2006.
47. Veith FJ, Baum RA, Ohki T, et al: Nature and significance of endoleaks and endotension: Summary of opinions expressed at an international conference. J Vasc Surg 35:1029-1035, 2002.
48. Borst HG, Walterbusch G, Schaps D: Extensive aortic replacement using "elephant trunk" prosthesis. Thorac Cardiovasc Surg 31:37-40, 1983.
49. Safi HJ, Miller CC 3rd, Estrera AL, et al: Staged repair of extensive aortic aneurysms: Long-term experience with the elephant trunk technique. Ann Surg 240:677-684; discussion 684-685, 2004.
50. Azizzadeh A, Estrera AL, Porat E, et al: The hybrid elephant trunk procedure: A single-stage repair of an ascending, arch, and descending thoracic aortic aneurysm. J Vasc Surg 44:404-407, 2006.
51. Karck M, Chavan A, Khaladj N, et al: The frozen elephant trunk technique for the treatment of extensive thoracic aortic aneurysms: Operative results and follow-up. Eur J Cardiothorac Surg 28:286-290; discussion 290, 2005.

Doença Vascular Cerebral

Thomas Stuart Riles, MD e Caron B. Rockman, MD

A indicação primária para a realização de operação vascular cerebral é a prevenção do acidente vascular cerebral. Por essa razão, é importantíssimo compreender a prevalência do acidente vascular cerebral, assim como a relação entre o acidente vascular cerebral e a doença vascular cerebral existente. O acidente vascular cerebral é a terceira principal causa de óbito nos Estados Unidos, sendo superado apenas pelas cardiopatias e pelo câncer. A cada ano, nos Estados Unidos, cerca de 700.000 pessoas apresentam um acidente vascular cerebral novo ou recorrente. Quase 83% de todos os AVCs são isquêmicos e 7,6% desses AVCs isquêmicos levam à morte do paciente em um prazo de 30 dias. Além disso, estima-se que 2% da população estadunidense, ou mais de 4,5 milhões de indivíduos, sejam sobreviventes de AVCs. Como tal, o AVC é também a principal causa de incapacidade grave a longo prazo. O custo estimado, direto e indireto, com o cuidado de pacientes vítimas de AVCs nos Estados Unidos em 2002 foi de 49,4 bilhões de dólares. Certamente, ninguém seria capaz de negar que o AVC é uma doença devastadora, tanto pela perspectiva do paciente quanto ao se considerar os custos de cuidados de saúde de uma nação.[1]

Mais de 75% dos pacientes que sofrem um acidente vascular cerebral sobrevivem a seu primeiro AVC por pelo menos um ano. Dos 4,5 milhões de sobreviventes de AVCs nos Estados Unidos, mais de 1,1 milhão de adultos apresentam como sequelas limitações funcionais e dificuldades para realizar atividades da vida cotidiana. Em relação a um grupo de indivíduos com mais de 65 anos de idade, que foram observados seis meses após um AVC isquêmico, 30% eram incapazes de caminhar sem algum tipo de assistência, 19% tiveram afasia, 26% foram internados em uma clínica geriátrica e 35% apresentaram sintomas depressivos. A cada ano, ocorrem mais de 900.000 internações hospitalares relacionadas ao AVC.

Infelizmente, o tratamento do AVC, uma vez que o evento tenha ocorrido, geralmente não é bem-sucedido.[1] Cerca de 30% dos pacientes que apresentam um AVC necessitam, a longo prazo, de internação em uma clínica especializada e outros 30% necessitam de uma assistência substancial para que possam realizar as atividades da vida cotidiana. Embora haja relatos de tratamento trombolítico precoce do AVC isquêmico,[2] esta intervenção é praticamente limitada a um número relativamente pequeno de pacientes, que possam ser tratados em um centro médico maior nas primeiras horas do desenvolvimento de seus sintomas iniciais.

Apesar dessas estatísticas surpreendentes e de amplas pesquisas nessa área, não existe um consenso sobre o melhor modo de prevenção de um AVC isquêmico.[1] Estima-se que, nos Estados Unidos, 20% a 75% dos AVCs sejam causados por doença no segmento cervical da artéria carótida, sendo os casos restantes causados por fibrilação atrial e hipertensão[3] (Fig. 64-1). Essas três causas de acidente vascular cerebral conhecidas na atualidade frequentemente não produzem sintomas preditivos iniciais. Além disso, o manejo precoce e adequado dessas condições, quando reconhecidas, pode prevenir o desenvolvimento de AVCs futuros. É claro que o tratamento ideal do AVC é a prevenção primária.[1] Do ponto de vista da cirurgia vascular cerebral, para a prevenção do AVC, é fundamental compreender as causas subjacentes de AVC, quais pacientes têm predisposição para desenvolver AVCs e que terapias preventivas são efetivas e estão disponíveis.

EPIDEMIOLOGIA DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL E DA ATEROSCLEROSE DA ARTÉRIA CARÓTIDA

A epidemiologia da aterosclerose da carótida tem sido estudada amplamente. Os fatores de risco individuais para AVC

incluem a hipertensão arterial, a fibrilação atrial, a doença cardíaca, o diabetes e o fumo. Qualquer combinação desses fatores aumenta muito a probabilidade de AVC. Os indivíduos que praticam exercícios vigorosos apresentam uma incidência reduzida de AVC.

Em um subgrupo do Estudo Framingham, que incluiu 1.116 pacientes, a regressão logística multivariada revelou que a idade, fumar cigarros, a pressão arterial sistólica e os níveis de colesterol apresentaram uma relação independente à aterosclerose da carótida.[4] Entretanto, a prevalência significativa de doença arterial carotídea na população em geral era baixa, de aproximadamente 8%. No estudo Tromso,[5] uma análise de 6.727 pacientes que foram triados para doença arterial carotídea chegou a conclusões similares, mas detectou também que o gênero masculino era um fator preditivo independente. Em um estudo adicional dos fatores de risco associados à oclusão da artéria carótida interna (ACI), Bogousslavsky e colegas detectaram que o tabagismo, uma história familiar de AVC e a obesidade tiveram uma prevalência maior do que nos pacientes pareados por idade e por gênero, sem doença vascular cerebral.[6] Por fim, o estudo SMART detectou que a prevalência de doença arterial carotídea aumentou em até 50% nos pacientes com doença arterial periférica.[7] A incidência de AVC é mais elevada nos homens do que nas mulheres com idade de 65 a 75 anos, mas essa diferença não esteve presente em indivíduos com idades mais elevadas. A mortalidade global devida aos AVCs é, na verdade, mais elevada no sexo feminino, porque as mulheres geralmente têm uma expectativa de vida maior do que os homens. As mulheres afro-americanas apresentam um risco de primeiro AVC quase duas vezes mais alto em comparação com as mulheres brancas.

Desses estudos, torna-se evidente que os fatores de risco ateroscleróticos tradicionais são associados ao desenvolvimento da doença aterosclerótica da carótida. Embora a incidência de AVC varie consideravelmente entre os países do mundo inteiro, existe também uma diferença marcante entre os tipos de AVC que ocorrem nas diferentes populações. No Japão e na Coreia, por exemplo, aproximadamente 50% de todos os AVCs são hemorrágicos, em comparação com cerca de 16% nos Estados Unidos.

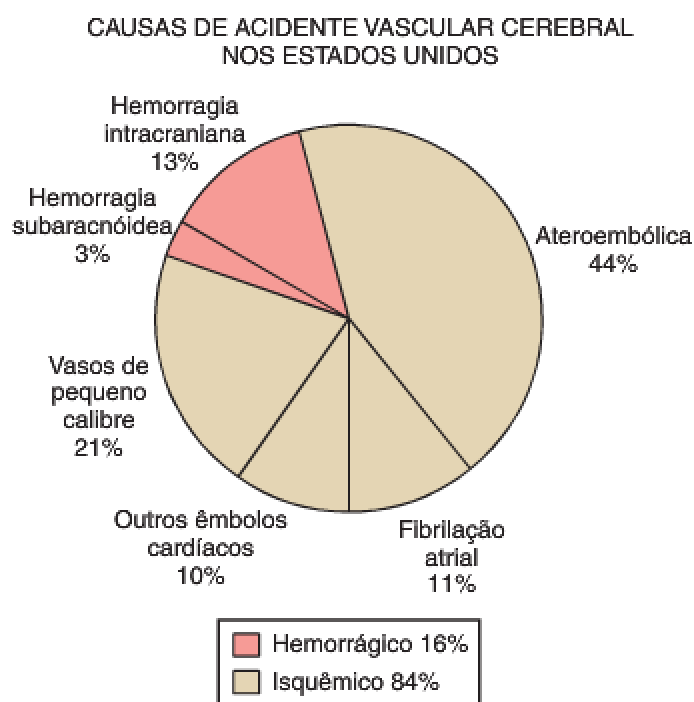


Figura 64-1 Incidência das diversas causas de AVC nos Estados Unidos.

ETIOLOGIA DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

O *acidente vascular cerebral* é um termo abrangente, relacionado a qualquer lesão cerebral aguda que resulte em um déficit neurológico com duração igual ou superior a 24 horas. Embora o AVC possa resultar de infecções, traumatismos, tumores ou de doenças neurológicas intrínsecas, quase 75% dos casos são de natureza isquêmica, relacionados a uma de três condições subjacentes: hipertensão arterial, fibrilação atrial ou doença vascular cerebral. Os AVCs frequentemente são classificados como de natureza hemorrágica ou isquêmica. Nos Estados Unidos, 13% dos AVCs são devidos à hemorragia cerebral intraparenquimatosa e 3% são devidos à hemorragia subaracnóidea. Dos AVCs isquêmicos que compõem os 84% restantes, mais de 50% são causados por doença aterosclerótica dos vasos cerebrais extracranianos, incluindo o arco aórtico, a artéria carótida e as artérias vertebrais (Fig. 64-2). Aproximadamente 10% de todos os AVCs são devidos à embolização de trombos murais em indivíduos com fibrilação atrial. Outros 10% são decorrentes de êmbolos provenientes do ventrículo esquerdo ou de cardiopatias valvulares. Os AVCs relacionados à hipertensão crônica em geral são causados por doença difusa dos pequenos vasos intracerebrais.

FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DA BIFURCAÇÃO CAROTÍDEA

A doença aterosclerótica da bifurcação da artéria carótida comum, que se estende para as artérias carótidas interna e externa, é a causa mais comum de AVC isquêmico nos Estados Unidos. A prevalência surpreendente de placa aterosclerótica neste sítio tem sido o foco de muitos estudos. Alguns autores correlacio-

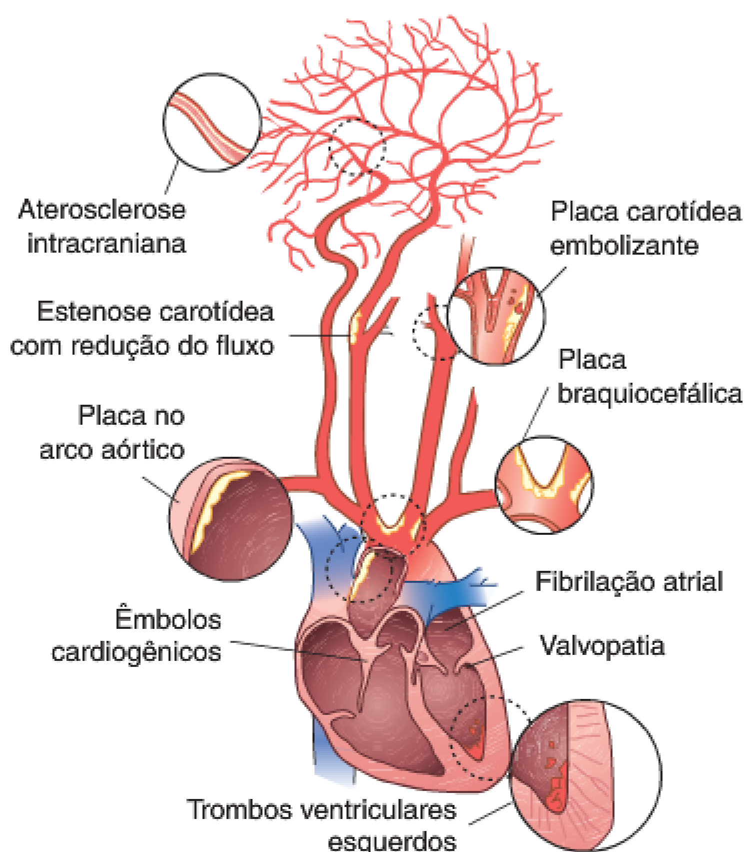


Figura 64-2 Fontes ateroscleróticas arteriais e cardiogênicas de AVC.

naram as forças de cisalhamento do fluxo sobre a parede arterial no bulbo carotídeo com a formação de placa[8] (Fig. 64-3). Além de seu formato, a bifurcação carotídea apresenta outras características singulares. A inervação pelos barorreceptores e quimiorreceptores presentes em sua estrutura também pode estar associada à formação de placa muito nociva, característica da bifurcação carotídea.

O precursor precoce da placa da bifurcação carotídea é um espessamento fibroso da túnica íntima da artéria, devido à proliferação de células musculares lisas (Fig. 64-3). Esse espessamento pode ocorrer já na terceira ou quarta décadas de vida. Mais tarde, os macrófagos com alto conteúdo lipídico podem ser encontrados na placa, dando origem ao ateroma característico. Com o passar do tempo, a placa pode tornar-se calcificada. Os programas de triagem demonstraram que 7% a 12% dos indivíduos com mais de 65 anos de idade apresentam formação de placa na bifurcação carotídea.[1] A maioria desses casos não é clinicamente significativa, porque esses elementos não obstruem o fluxo de sangue, não embolizam placa ou trombos para o encéfalo e, portanto, não têm probabilidade de causar um AVC.

Na medida em que a placa aumenta em espessura, podem ocorrer diversas alterações, capazes de levar a um AVC. A placa pode se fragmentar ou ulcerar, levando à embolização do material da placa para as artérias intracranianas. Pode haver formação de um trombo na superfície da placa. Esse trombo também pode embolizar para o cérebro. A progressão da placa e a formação de trombo podem reduzir o fluxo de sangue para o cérebro, pelo estreitamento da luz ou por oclusão completa da ACI. Em virtude do fluxo sanguíneo colateral abundante através do círculo de Willis, a doença oclusiva da artéria carótida raramente causa AVC por uma hipoperfusão cerebral global, resultante da restrição de fluxo na bifurcação carotídea. A embolização de material da placa é uma causa muito mais comum tanto de ataques isquêmicos transitórios quanto de AVCs relacionados à aterosclerose da artéria carótida extracraniana.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DOENÇA ARTERIAL CAROTÍDEA

Os sintomas neurológicos associados à doença da bifurcação carotídea são classificados como acidentes vasculares cerebrais (AVCs) e ataques isquêmicos transitórios (TIAs). Por convenção, um AVC se refere a sintomas que duram mais de 24 horas, enquanto os sintomas que se resolvem no prazo de até 24 horas são classificados como TIAs. Na prática clínica, a maioria dos TIAs dura somente alguns segundos a minutos. É necessário enfatizar que essas classificações são clínicas, e podem não apresentar correlação com os sinais radiográficos de um AVC. Por exemplo, um indivíduo pode apresentar um TIA, ou até mesmo pode estar totalmente assintomático, e ainda assim pode ter evidências de um infarto cerebral ao exame do cérebro por tomografia computadorizada (TC) ou por ressonância magnética (RM).

A maioria dos pacientes que estão sintomáticos descreve os sintomas focais clássicos relacionados à isquemia da retina ou do hemisfério cerebral ipsilateral. Mais frequentemente, os sintomas neurológicos são o resultado de êmbolos provenientes de placas na bifurcação da carótida para vasos mais distais. Menos frequentemente, uma oclusão ou estenose grave pode causar redução do fluxo e isquemia global dos tecidos terminais. Os sintomas do território da carótida direita, por exemplo, podem incluir monoparesia ou hemiplegia esquerda e perda visual do olho direito (Fig. 64-4). A fraqueza ou paralisia da face e das extremidades contralaterais é devida à isquemia da porção motora do córtex do lobo parietal cerebral. Os sintomas do lado esquerdo são a imagem especular dos sintomas do lado direito, com o acréscimo de afasia — a perda da capacidade de falar ou a troca de palavras — porque o centro da fala é mais localizado no hemisfério cerebral esquerdo. Em uma pequena percentagem da população, principalmente nos indivíduos canhotos, o centro da fala pode estar localizado no hemisfério direito.

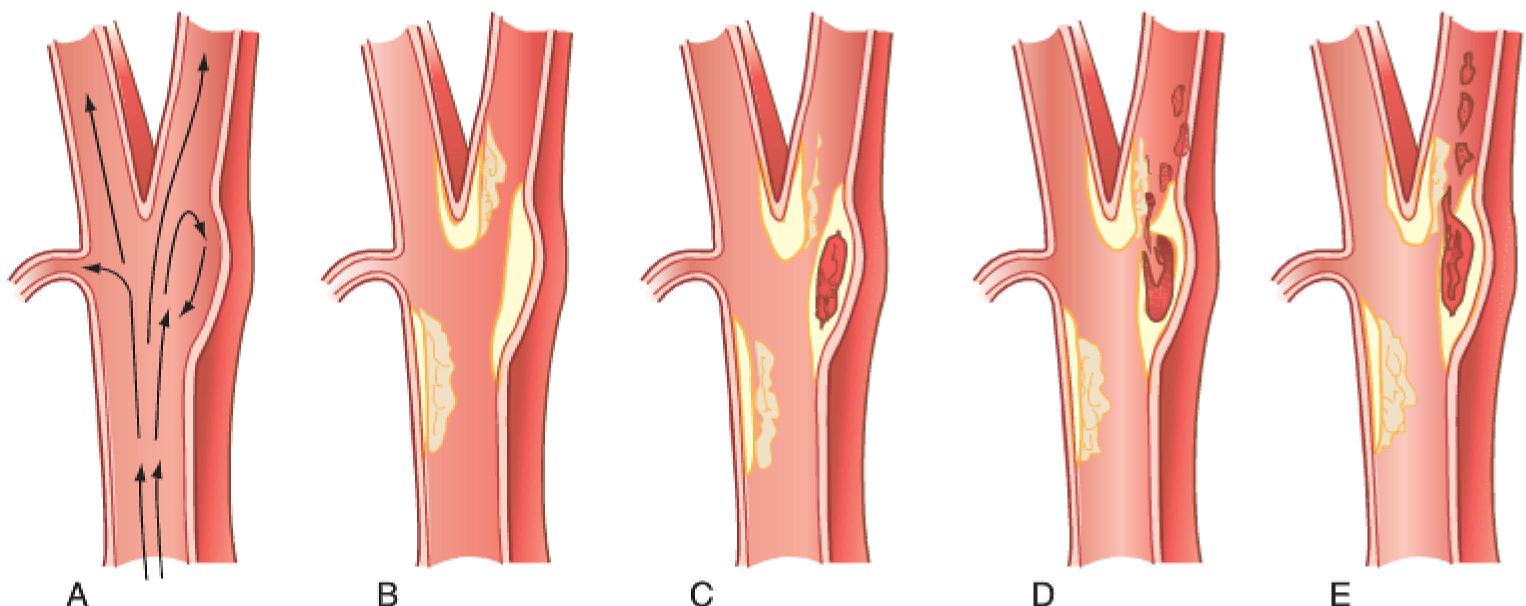


Figura 64-3 **A,** A representação simplificada dos padrões de fluxo na bifurcação carotídea demonstra uma reversão complexa do fluxo ao longo da parede posterior do seio carotídeo. Essa região é mais vulnerável ao desenvolvimento de placa. **B,** Placa estabelecida na bifurcação da carótida. **C,** Núcleo necrótico central, mole, com uma cápsula fibrosa delgada. Esta área tende à ruptura da placa. **D,** A ruptura da cápsula fibrosa permite que debris celulares necróticos e material lipídico do núcleo central entrem na luz da artéria carótida interna, desse modo, transformando-se em êmbolos aterogênicos. O paciente pode manifestar sintomas (isquemia transitória, AVC ou amaurose fugaz) ou permanecer assintomático, dependendo da localização e da extensão do comprometimento tecidual. **E,** O núcleo necrótico vazio torna-se uma úlcera profunda na placa. As paredes da úlcera são altamente trombogênicas e reagem com as plaquetas. Isso leva ao tromboembolismo na circulação da artéria carótida interna.

Os sintomas visuais relacionados à doença da bifurcação carotídea são devidos à isquemia da retina. Esses sintomas são em geral causados por microêmbolos que passam pela artéria oftálmica ipsilateral. Se a perda visual monocular for transitória, será denominada *amaurose fugaz*. Um paciente que apresentou amaurose fugaz diversas vezes descreve a experiência como uma "cortina" descendo sobre um olho ou como um defeito em cunha no campo visual. Algumas vezes, os sintomas são descritos como rajadas de luz ou pontos cintilantes no campo visual. Se examinarmos o olho de um paciente que foi vítima de um episódio recente de amaurose fugaz, é possível que se observe um pequeno êmbolo em uma artéria retiniana. Êmbolos da artéria retiniana, conhecidos como *placas de Hollenhorst*, também, podem ser observados em pacientes sem sintomas clínicos prévios. O achado de uma placa de Hollenhorst é uma indicação da necessidade de uma avaliação adicional das artérias carótidas, porque existe uma alta correlação com a placa da bifurcação carotídea.

Embora os sintomas descritos sejam mais típicos, os pacientes com queixas de quaisquer sintomas neurológicos de surgimento recente, incluindo sensação de cabeça vazia, desorientação, perda transitória da memória, fala pastosa e perda inexplicada da consciência, devem ser completamente avaliados tanto para a doença da bifurcação carotídea quanto em relação a outras causas de AVC.

RISCO DE ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL DECORRENTE DE DOENÇA DA BIFURCAÇÃO CAROTÍDEA

É essencial compreender a história natural de indivíduos com doença da bifurcação carotídea para poder determinar quais indivíduos se beneficiarão com a operação ou com outra terapia. A comparação da incidência de AVC entre os pacientes recebendo a melhor terapia clínica *versus* a melhor terapia cirúrgica tem sido tema de grandes ensaios clínicos randomizados e mutricêntricos. Os braços clínicos desses ensaios fornecem algumas das melhores informações no que se refere ao risco de doença carotídea em indivíduos recebendo tratamento exclusivamente clínico.

O ensaio North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET)[9] distribuiu aleatoriamente indivíduos com sintomas neurológicos prévios de TIA ou AVC e com doença da bifurcação carotídea para grupos de tratamento clínico ou cirúrgico. Para os participantes tratados clinicamente, o estudo demonstrou que o risco de AVC apresentou uma correlação direta com a espessura da placa ou, mais precisamente, com a redução no tamanho da luz arterial residual determinada pela placa. Após 18 meses, as incidências de AVC eram 19%, 28% e 33% para reduções do diâmetro da luz de 70% a 80%, 80% a 90% e 90% a 99%, respectivamente[10] (Fig. 64-5). O risco mais elevado de AVC com o tamanho de placa mais significativo parece ser devido ao fato de que as placas em estádio avançado têm maior probabilidade de apresentar elementos de degeneração (ulceração, formação de trombo mural), que levam a maior risco de embolização do que à redução no fluxo sanguíneo. Um achado que dá respaldo a esse conceito é a observação de que, em indivíduos com estenose de alto grau e TIAs recorrentes, os sintomas frequentemente desaparecem se a artéria evolui para uma oclusão completa.

O estudo "Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study" (ACAS) foi desenhado para fornecer informações similares no que se refere a indivíduos com estenose assintomática.[3] Detectou-se que o risco global de AVC foi de 11% após cinco anos,[3] em indivíduos tratados clinicamente, com redução de 60% a 99% no diâmetro de uma artéria carótida (Fig. 64-6). Por sua vez, pacientes tratados com endarterectomia carotídea (EAC) tiveram um risco de AVC de apenas 5,1% após 5 anos. Embora esse valor represente claramente uma redução de mais de 50% no risco global para os pacientes tratados cirurgicamente, deve

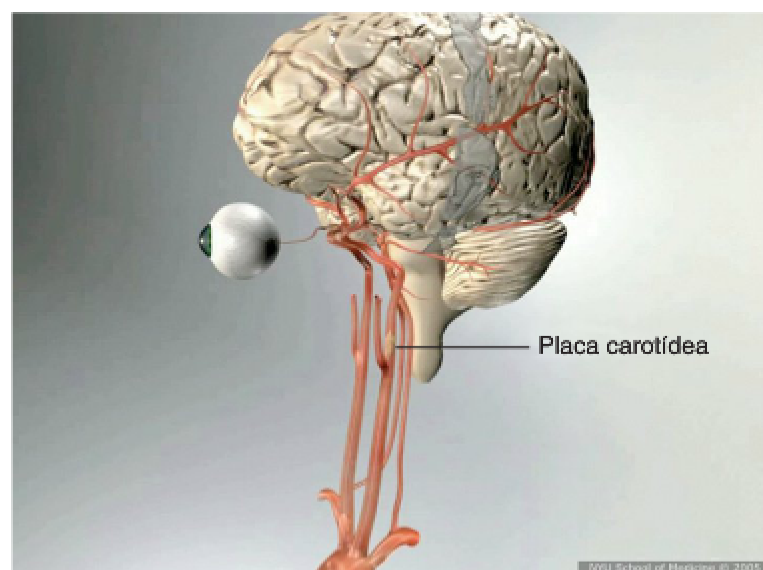


Figura 64-4 Representação da distribuição do fluxo sanguíneo da artéria carótida interna esquerda. Êmbolos formados da placa situada na bifurcação podem resultar em perda da força motora ou sensibilidade no lado contralateral do corpo; incapacidade de falar, se o centro da fala estiver situado à esquerda, e perda da visão no lado ipsilateral. (Cortesia da New York University School of Medicine, 2005. Reproduzido com permissão.)

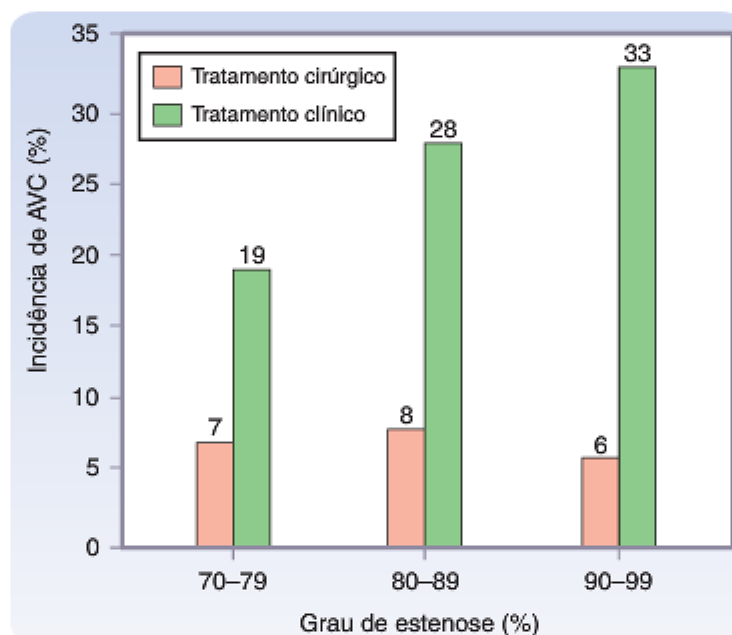


Figura 64-5 Dados do ensaio "North American Symptomatic Carotid Artery Trial" (NASCET), demonstrando o risco de AVC em pacientes sintomáticos, com graus variáveis de estenose na bifurcação carotídea, se tratados somente com terapia clínica. Após 18 meses, as incidências de AVC passaram a ser 19%, 28% e 33% para reduções no diâmetro da luz arterial de 70%-80%, 80%-90% e 90%-99%, respectivamente.

ser enfatizado que o risco de AVC entre os pacientes tratados clinicamente foi apenas um pouco maior do que 2% por ano. Entretanto, a maioria dos pacientes admitidos ao ensaio apresentou um grau relativamente moderado de estenose da artéria carótida (60%-80%), com relativamente poucos indivíduos apresentando uma estenose de mais de 90% (Fig. 64-7). O risco global de redução de AVC nos pacientes tratados cirurgicamente foi mais significativo para os indivíduos do sexo masculino do que para pacientes do sexo feminino, devido a um risco aumentado de AVC perioperatório entre as mulheres participantes do estudo. É interessante observar que o estudo ACAS também encontrou um risco significativo de AVC, de cerca de 1%, relacionado apenas à angiografia cerebral pré-operatória.

Anteriormente aos estudos NASCET[9] e ACAS,[3] diversos clínicos analisaram indivíduos com doença carotídea assintomática em um esforço de compreender sua história natural. Dados desses primeiros estudos não randômicos forneceram um quadro adicional relacionado ao risco de AVC em indivíduos com estenose assintomática de alto grau. Segundo os dados agrupados de sete estudos que observaram por um período médio de 33 meses um total de 536 indivíduos com mais de 75% de estenose, o risco de AVC foi de 5,4% por ano.[11] Dessas observações, ficou evidente que as placas carotídeas assintomáticas trazem consigo um risco muito menor de AVC do que aquelas associadas a sintomas neurológicos ipsilaterais prévios. Para ambas as categorias de pacientes, contudo, o risco é diretamente relacionado à intensidade de redução do diâmetro da luz da artéria devido à placa. Conforme será discutido em uma seção futura, uma compreensão clara da história natural de várias condições é essencial para que se possa ponderar os riscos e os benefícios de uma determinada terapia. Diversas outras observações são dignas de serem mencionadas. Do estudo NASCET, torna-se evidente que, em pacientes com sintomas de estenose carotídea compatível, o risco de AVC aumenta significativamente se a artéria carótida contralateral estiver ocluída.[12] Esse estudo também revela que a presença de ulceração nas placas à angiografia aumenta o risco de AVC.[13]

INDICAÇÕES PARA O PROCESSO DIAGNÓSTICO DA DOENÇA OCLUSIVA DA ARTÉRIA CARÓTIDA

Qualquer indivíduo que tenha apresentado TIA ou um AVC em um hemisfério cerebral precisa ser avaliado em relação à possibilidade de doença carotídea, exceto se existir outra causa evidente, como um tumor ou sangramento intracerebral. Os dados que dão respaldo ao tratamento cirúrgico para a prevenção de AVC em pacientes previamente sintomáticos já estão bem-estabelecidos, uma vez que o tratamento oferecido, seja a reparação cirúrgica a céu aberto ou a angioplastia com colocação de *stent*, está relacionado a um risco de AVC de menos de 6%.[10] Em uma minoria de pacientes sintomáticos, um déficit neurológico grave ou comorbidades significativas, tais como um câncer em estádio avançado, pode impedir a realização da intervenção e, portanto, ser uma contraindicação para a continuidade do processo diagnóstico.

As indicações para a avaliação de pacientes assintomáticos ainda não estão bem-definidas. A presença de um sopro cervical é provavelmente a causa mais comum de um exame ultrassonográfico para o diagnóstico de doença arterial carotídea. Contudo, a presença de um sopro audível sobre a bifurcação da carótida não está bem-correlacionada com o achado de estenose significativa. A presença de outras doenças vasculares (p. ex., doença arterial coronária, claudicação intermitente) ou um histórico familiar de AVC ou de doença vascular é suficiente para que alguns clínicos decidam avaliar as artérias carótidas. No momento atual, existe uma tendência crescente para a triagem de rotina da doença carotídea entre indivíduos sob risco. As limitações, até este ponto, são as seguintes:

1. Falta de definição dos grupos de risco adequados.
2. Alto custo dos exames de diagnóstico.
3. A incerteza que muitos clínicos têm sobre as indicações das intervenções em indivíduos assintomáticos com placas na bifurcação carotídea.

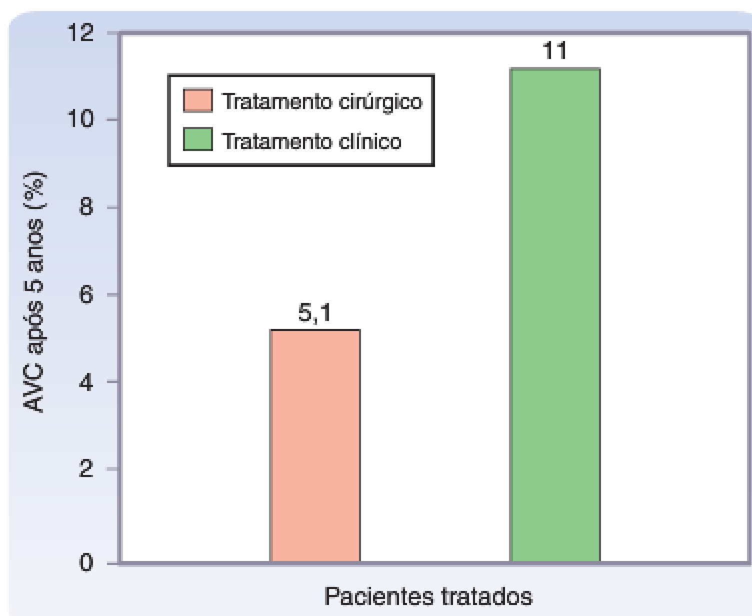


Figura 64-6 Os dados do estudo Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS) demonstram que, após 5 anos, os pacientes que foram tratados cirurgicamente tiveram um número menor de AVCs do que aqueles tratados clinicamente (5,1% *versus* 11%).

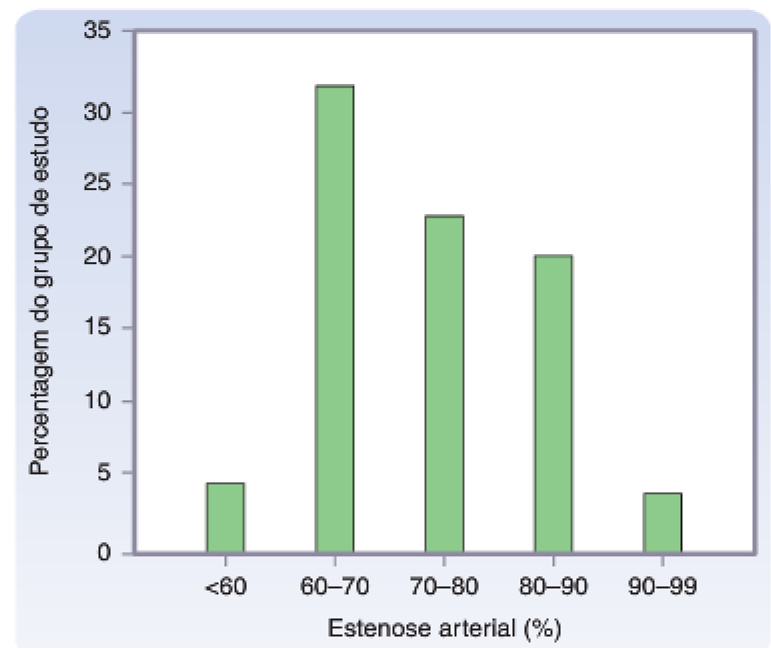


Figura 64-7 Os dados do estudo Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS) demonstram que a maioria dos pacientes que foram admitidos no estudo tinha estenose moderada da artéria carótida (60%-80% de redução do diâmetro). Relativamente poucos indivíduos apresentaram mais de 90% de estreitamento da luz da artéria.

Devido ao grande número de AVCs registrados nos Estados Unidos, decorrentes de doença carotídea e o medo de AVC entre população idosa, é provável que a triagem do AVC venha a ter uma aceitação mais ampla em um futuro próximo.

Embora a relação custo-benefício da triagem universal para a doença arterial carotídea continue sendo um tópico inevitável, a estenose carotídea oculta significativa foi considerada como sendo a causa tratável mais comum de AVC detectada em um esforço recente de triagem dirigida para as três causas de AVC passíveis de tratamento mais comuns.[1] Essa, então, é considerada uma área crucial, na qual existe um potencial para uma intervenção mais precoce, para prevenir um futuro AVC. A hipertensão, a fibrilação atrial e as outras causas de AVC isquêmico passíveis de tratamento são mais provavelmente detectadas em consultas de rotina por um profissional de cuidados primários, enquanto a estenose carotídea não pode ser diagnosticada por um exame físico isolado. Certamente o diagnóstico de estenose carotídea oculta, mesmo que não seja indicação de EAC, indica a necessidade de correção de fatores de risco, e talvez do uso de medicações antiplaquetárias ou redutoras do colesterol.[1]

EXAMES DIAGNÓSTICOS USADOS NA AVALIAÇÃO DA DOENÇA ARTERIAL CAROTÍDEA

A avaliação do pescoço com um estetoscópio é o meio mais simples e menos oneroso de avaliar um indivíduo quanto à doença arterial carotídea. A detecção de um sopro cervical é sugestiva de que o indivíduo possa ter uma estenose carotídea e que o caso merece receber uma avaliação mais aprofundada. Infelizmente, o achado de um sopro não é muito sensível, nem específico, para a doença da bifurcação carotídea. Dos indivíduos com estenose carotídea significativa, menos de 70% terão um sopro cervical. Daqueles com essa alteração, até 30% não terão estenose carotídea significativa.

Mensuração do Grau de Estenose da Artéria Carótida

Por convenção, a maioria dos pesquisadores e clínicos tem adotado a *redução do diâmetro* como a medida para expressar estreitamento de uma artéria, em decorrência de uma placa ou por algum outro processo patológico. Para a artéria carótida, essa avaliação inclui uma comparação do diâmetro da luz dessa artéria na porção mais estreita, com a luz da mesma artéria vários centímetros acima da bifurcação carotídea, onde a artéria geralmente está livre da doença. Compreende-se que o bulbo carotídeo seja em geral mais amplo do que a porção distal da artéria carótida e, portanto, a redução do diâmetro nesse ponto pode ser consideravelmente maior do que a determinada se levarmos em consideração apenas a luz residual. Além disso, os clínicos estão cientes de que uma redução real na área da luz da artéria é sempre maior do que a redução do diâmetro. Para propósitos clínicos, essas imprecisões são irrelevantes, pois os estudos que têm sido utilizados para determinar o risco de AVC com terapia clínica vêm utilizando os mesmos critérios de redução de diâmetro para classificar os indivíduos participantes do estudo. A menos que especificado de outra maneira, a percentagem de estenose de uma artéria carótida é o valor inverso ao diâmetro da luz residual no ponto mais estreitado, em comparação com um diâmetro da ACI em um ponto mais distal que esteja livre da doença (Fig. 64-8).

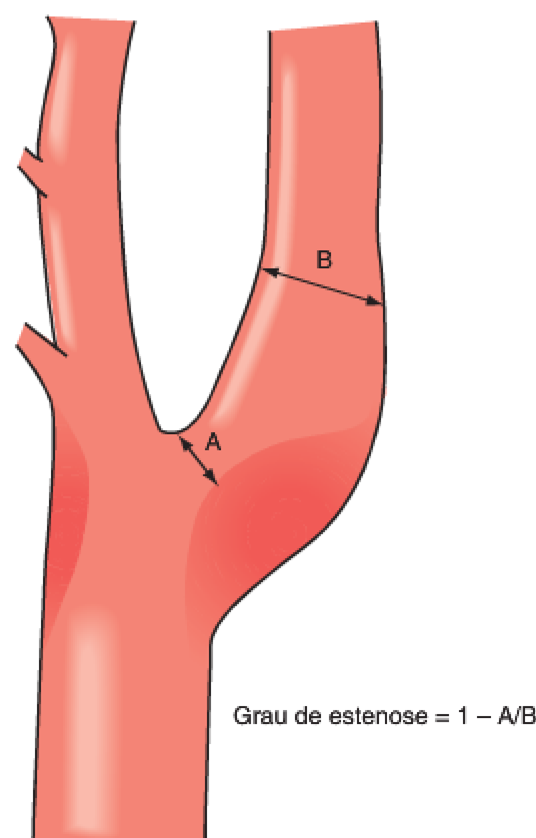


Figura 64-8 Convencionou-se que, para descrever a estenose carotídea, é usada a comparação entre o diâmetro da luz arterial no ponto mais estreito com o diâmetro da artéria carótida interna em um segmento normal, vários centímetros distalmente à estenose.

Ultrassom Duplex

O ultrassom duplex é o exame mais utilizado para avaliar as artérias carótidas. O duplex, como o nome sugere, usa tanto técnicas de ultrassonografia em modo B quanto Doppler para avaliar as artérias carótidas cervicais. O modo B é usado para visualizar a artéria e centralizar o feixe Doppler, focado no centro da luz arterial. O modo Doppler avalia a velocidade de fluxo naquele ponto (Fig. 64-9). Quanto mais estreita for a luz da artéria, maiores serão as velocidades durante as fases sistólica e diastólica do ciclo cardíaco. Embora os critérios variem em função da máquina Duplex utilizada e de um laboratório para outro, os critérios aceitos para determinar os diferentes graus de redução do diâmetro são apresentados na Tabela 64-1.[14]

Embora o exame duplex não seja invasivo e, portanto, seja seguro e esteja prontamente disponível, ele apresenta várias limitações. Primeiro, depende da habilidade do examinador. A precisão do exame é baseada na capacidade do examinador de visualizar as artérias carótidas e medir com precisão a velocidade do fluxo de sangue através da região em que a placa se localiza. A calcificação pode tornar essas avaliações especialmente difíceis. Segundo, o exame é limitado à porção cervical das artérias carótidas. Não é possível avaliar o sítio de origem das carótidas e suas porções intracranianas. Deixando esses aspectos de lado, um ultrassonografista experiente em geral é capaz de determinar o grau de estenose de uma artéria carótida com uma precisão de mais de 97%.

Doppler Transcraniano

O Doppler transcraniano é realizado por insonação da artéria cerebral média através do osso temporal. O exame pode determinar a qualidade do fluxo de sangue na artéria cerebral média. Embora seja mais preciso para diagnosticar a presença de um êmbolo nessa artéria, a redução do fluxo pode ser sugestiva de uma doença da bifurcação carotídea. Dadas as informações limitadas, tal método raramente é utilizado como um exame de primeira linha para avaliar indivíduos com suspeita de serem portadores de doença carotídea.

Angiografia Convencional

Embora em uma época fosse o único método de imagem para vasos extracranianos e, portanto, servisse como o padrão-ouro para avaliar as modalidades de imagem mais novas, hoje em dia a angiografia cerebral dirigida por cateter raras vezes é usada isoladamente para o diagnóstico da doença carotídea. O risco de AVC relacionado a uma angiografia cerebral chega a valores de até 1% em indivíduos com doença vascular cerebral. Esse risco é principalmente decorrente do deslocamento de êmbolos durante a manipulação do cateter no arco aórtico e nos vasos carotídeos. Também existe um risco de falência renal pela injeção dos constrastes à base de iodo em pacientes com insuficiência renal. Esses riscos e a introdução de métodos de imagem mais simples, seguros e com custo mais baixo levaram à realização de um menor número de angiografias convencionais para o diagnóstico de doença arterial carotídea. A angiografia ainda pode ser de grande valor quando os outros exames não podem ser realizados, ou se não forem capazes de fornecer informações suficientes para a realização de um diagnóstico preciso. Além disso, a angiografia cerebral é essencial para o tratamento endovascular da doença carotídea. As imagens obtidas por cateter são uma parte rotineira da angioplastia com balão percutâneo, implantação de *stent* e, em alguns casos, a terapia trombolítica em vasos intracranianos.

Angiografia por Ressonância Magnética

A angiografia por ressonância magnética (MRA) tornou-se um meio confiável e de baixo risco para a realização de exames de imagem das artérias carótidas. As vantagens da MRA incluem a ausência de risco e a capacidade de observar toda a extensão da artéria carótida, incluindo sua origem da aorta até os vasos intracranianos. Também é um procedimento que tem a conveniência de poder ser realizado em casos ambulatoriais. Entre suas desvantagens encontram-se a incapacidade de realizar o exame em indivíduos com marca-passo e com outros implantes metálicos e o fato de a máquina onde é realizado o exame estar associada à claustrofobia.

Em pacientes cooperativos, imagens relativamente boas podem ser obtidas mesmo sem o uso de contraste (Fig. 64-10). A limitação inerente à MRA é que a turbulência do fluxo sanguíneo pode fazer com que a luz do vaso pareça mais estreita do que realmente é. Por essa razão, a MRA não é confiável para mensurar com precisão a luz residual de uma artéria. O uso de gadolínio, um material de contraste não iodado introduzido na corrente sanguínea, melhora a nitidez das imagens e, até certo grau, a precisão da MRA para mensurar os diâmetros da luz arterial.

Angiografia por Tomografia Computadorizada

As angiografias por TC representam outro meio simples e relativamente seguro de exame de imagem das artérias carótidas. As imagens tridimensionais produzidas por esta técnica estão tornando-se rapidamente quase tão precisas quanto as angiografias convencionais. Como a MRA, a angiografia por TC pode ser realizada em pacientes ambulatoriais. Não provoca tanta claustrofobia quanto a MRA e pode ser usada em pacientes com implantes metálicos. Como o exame requer um contraste iodado, traz consigo certo risco de insuficiência renal em indivíduos com comprometimento da função renal (Fig. 64-11).

ENDARTERECTOMIA CAROTÍDEA

A endarterectomia carotídea, primeiramente realizada em 1954 pelos Drs. Eastcott e Rob, é na atualidade o procedimento vascular realizado mais frequentemente nos Estados Unidos. A importância da operação da artéria carótida tem aumentado muito durante as últimas 2 décadas, desde que os relatos de vários estudos grandes, multicêntricos e randômicos demonstraram a eficácia da operação na redução do risco de AVC em indivíduos com doença arterial carotídea significativa. O aumento no número de procedimentos também está relacionado com a facilidade de detecção de doença carotídea, com os exames diagnósticos mais recentes e a população idosa, que vem aumentando rapidamente. Na atualidade, mais de 160.000 operações de carótida são realizadas a cada ano nos Estados Unidos (Fig. 64-12).

Indicações para a Operação

As indicações para qualquer intervenção na artéria carótida são determinadas pelo risco relativo do procedimento e pela história natural da doença. Na atualidade, a ausência ou presença de sintomas neurológicos focais e o grau de estreitamento da luz da carótida são os melhores indicadores do risco para AVC futuro em um determinado indivíduo. Os ensaios randomizados NASCET[9] e ACAS,[3] juntamente com outros estudos, têm fornecido aos clínicos uma boa compreensão da história natural dos pacientes com uma variedade de condições clínicas e de características da placa. Os critérios geralmente aceitos, baseados nesses estudos, são: (1) para artérias carótidas sintomáticas, uma redução superior a 50% no diâmetro; e (2) para todas as artérias carótidas assintomáticas, uma redução de mais de 80% no diâmetro. Embora o estudo ACAS recomende que seja feita operação para pacientes com uma estenose superior a 60%, muitos clínicos acreditam que os benefícios da operação ou da angioplastia não sejam alcançados para estenoses assintomáticas menores que 80% devido ao menor risco de AVC com graus menores de estenose carotídea e o risco relativo dessas intervenções.

Outros marcadores, inclusive as características ultrassonográficas da placa (ecolúcida ou eco-opaca), a ausência ou presença de ulceração ou de irregularidades superficiais da placa, a presença de trombo móvel e a capacidade de opacificar de um hemisfério cerebral para o outro através do círculo de Willis têm sido utilizados por alguns clínicos para determinar quais pacientes deveriam ser submetidos à operação ou à angioplastia da artéria carótida.

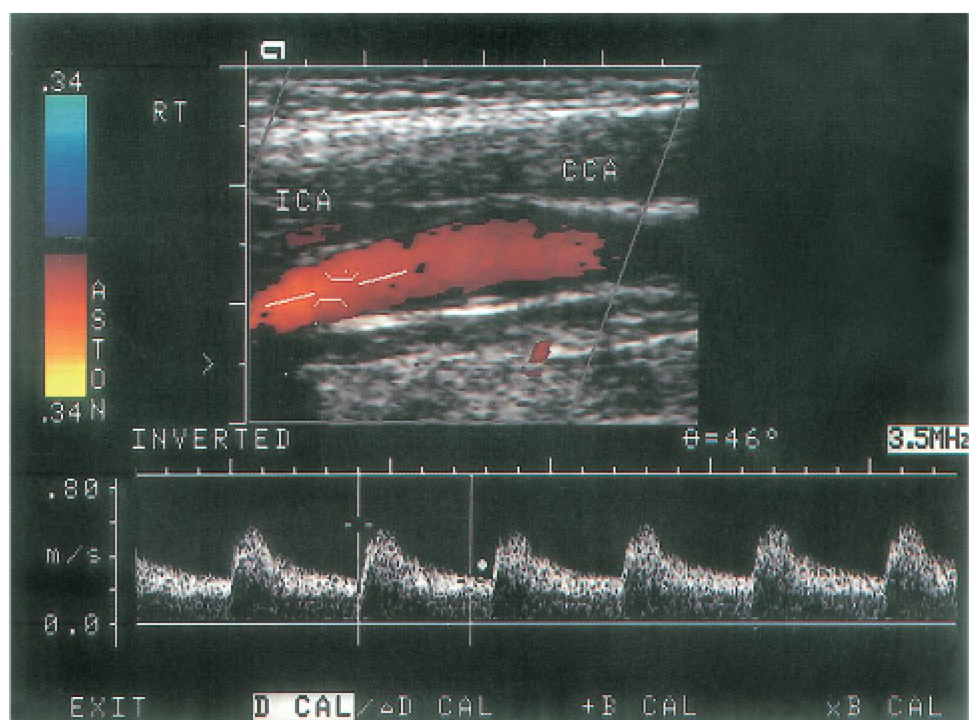
Os estudos NASCET e ACAS demonstraram claramente que, para indivíduos com graus similares de estenose na bifurcação carotídea, o risco de um AVC futuro é significativamente aumentado naqueles que já tiveram um TIA ou AVC ipsilateral, em comparação com aqueles que estavam assintomáticos. Embora não seja substanciado por dados confiáveis, a maioria dos clínicos demonstra que, quanto mais alta a frequência e o número de eventos neurológicos transitórios no território da circulação carotídea, maior será o risco de AVC iminente e, portanto, mais forte a indicação para intervenção.

A operação geralmente não é indicada quando se sabe que a artéria carótida está completamente ocluída, devido ao alto

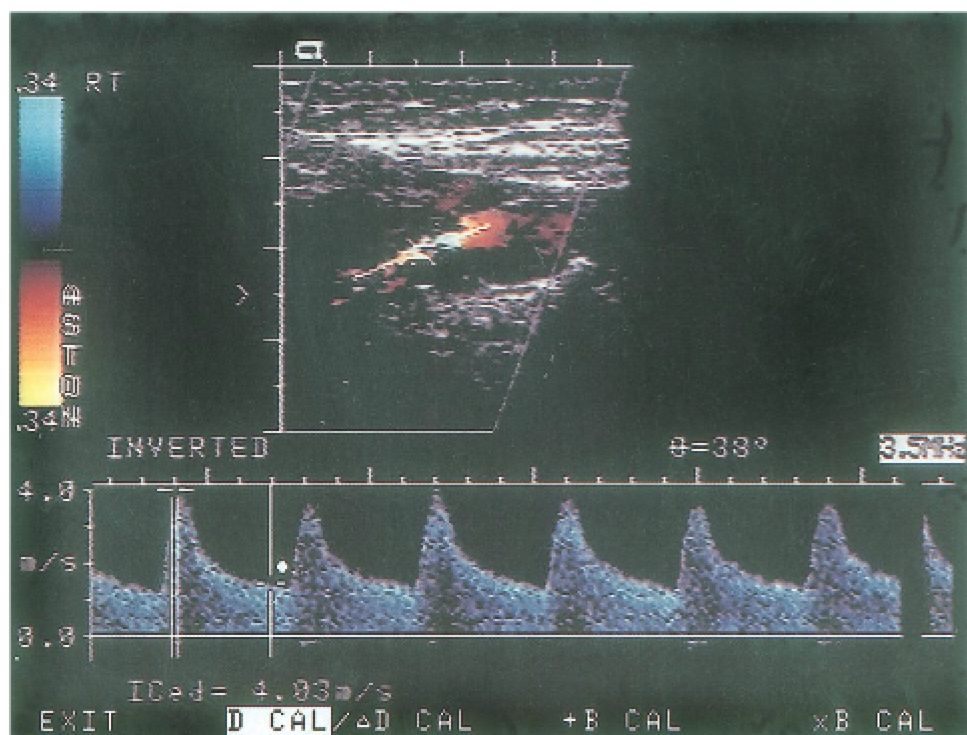
risco cirúrgico relacionado à realização de uma trombectomia em uma ACI com oclusão crônica. Além disso, a maioria dos pacientes não apresenta sintomas recorrentes após a artéria ter se tornado completamente ocluída, porque a embolização provavelmente não irá ocorrer, uma vez que o fluxo de sangue sobre a placa tenha cessado. De fato, muitos pacientes que têm uma ACI crônica e totalmente ocluída nunca manifestaram sintomas de AVC clínico.

As comorbidades e a saúde geral do indivíduo também participam da decisão clínica. Fatores como doenças pulmonares ou cardíacas graves que possam aumentar o risco do procedimento devem ser levados em consideração. De maneira similar, já que a maior parte do risco para AVC em muitos indivíduos é calculada em termos de anos e não em meses, a idade e a expectativa de vida baseadas nas comorbidades podem afetar significativamente os benefícios de uma operação profilática.

Por fim, as indicações para a operação ou a angioplastia são baseadas na presunção de que o risco de AVC e óbito de um procedimento seja menor que 3% para pacientes assintomáticos, e menor que 6% para pacientes sintomáticos. Se a equipe cirúrgica que trata o paciente não pode alcançar esses resultados, os benefícios da intervenção não podem ser justificados com base nos dados disponíveis.



A



B

Manejo Cirúrgico

Avaliação Pré-operatória

Uma vez que tenha sido tomada a decisão de realizar a operação em um paciente com doença da bifurcação carotídea, a avaliação pré-operatória consta essencialmente do registro de um histórico e do exame físico, a realização de eletrocardiograma, radiografia de tórax e exames laboratoriais de rotina. Alguns clínicos indicam a operação com base apenas no ultrassom duplex, enquanto outros preferem associar as informações do ultrassom a angiografia por TC ou MRA. As provas de esforço ou outros testes cardíacos mais abrangentes não são necessários, exceto para indivíduos com angina grave, insuficiência cardíaca congestiva ou outras condições cardíacas graves. Inicia-se a terapia com Aspirina® (80-325 mg/dia) geralmente tão logo o diagnóstico seja feito, sendo mantida até o dia da operação e durante toda a fase pós-operatória. Esse procedimento é baseado em dados que documentam uma redução na incidência de eventos tromboembólicos após a operação carotídea em pacientes sob terapia antiplaquetária. Os indivíduos que não podem fazer uso de Aspirina® recebem clopidogrel (Plavix®), 75 mg/dia, como terapia alternativa.[15]

Tabela 64-1 Critérios do Exame Duplex para Determinar os Diferentes Graus de Redução do Diâmetro de um Vaso

ESTENOSE %	VELOCIDADE SISTÓLICA MÁXIMA (CM/S)	VELOCIDADE DIASTÓLICA MÁXIMA (CM/S)	AMPLIAÇÃO ESPECTRAL
0-15	<120	NA	Nenhuma
16-49	<120	NA	Presente
50-79	>120	<125	Acentuada
80-99	>120	>125	Acentuada
100	Sem fluxo presente	Sem fluxo presente	Sem fluxo presente

NA, não se aplica.

Considerações Anestésicas e Técnicas de Monitorização Neurológica Intra-operatória

A escolha do anestésico durante a EAC continua sendo um assunto debatido por mais de 3 décadas.[16] A justificativa inicial para o uso de anestesia regional era observar as condições neurológicas do paciente desperto durante o clampeamento da artéria carótida. Um grupo pequeno, mas significativo, de pacientes mostrou-se intolerante ao clampeamento e requereu a colocação de um *shunt* provisório para redirecionar o sangue para o cérebro, promovendo a proteção cerebral durante a operação. Para procedimentos cirúrgicos realizados sob anestesia geral, pode-se optar por um dos dois métodos a seguir: um *shunt* poderia ser usado de rotina ou alguma técnica de monitorização poderia ser usada para detectar os pacientes sob risco de isquemia cerebral, de modo que um *shunt* pudesse ser usado seletivamente. A anestesia regional foi uma ferramenta essencial para ajudar na avaliação de várias técnicas de monitorização e medidas de proteção cerebral.[16]

Embora resultados excelentes tenham sido alcançados com a anestesia geral e com uma variedade de abordagens para monitorização, historicamente nenhuma técnica isolada foi bem correlacionada com as condições neurológicas do paciente consciente. Todos os métodos diretos (eletroencefalografia, respostas dos potenciais evocados) e indiretos (medida da pressão de refluxo no coto da artéria carótida, Doppler transcraniano, tensão de oxigênio na veia jugular) de detecção de isquemia cerebral durante o clampeamento da carótida mostraram, em um momento ou em outro, uma falta de sensibilidade ou especificidade quando comparados com as condições neurológicas avaliadas com o paciente desperto.[16] O eletroencefalograma (EEG), por exemplo, pode levar a uma incidência de até 20% a 25% de uso de *shunt* temporário; a incidência de uso de *shunt*

Figura 64-9 Um exame de imagem duplex combina duas modalidades diagnósticas. As informações anatômicas do exame em modo B e as informações fisiológicas de velocidades de fluxo procedentes do exame com Doppler ajudam a definir as anormalidades morfológicas e hemodinâmicas na bifurcação carotídea. A tecnologia com Doppler pulsado permite que sejam obtidas amostras da velocidade de fluxo em uma área específica da luz do vaso. A representação do fluxo em cores possibilita a determinação da velocidade e da direção do fluxo sanguíneo dentro da luz do vaso, projetando os resultados em uma escala de cores na imagem do vaso formada do exame em modo B. Dessa maneira, vasos com sangue fluindo na direção arterial são representados como uma determinada cor, geralmente *vermelho*, e o fluxo sanguíneo na direção oposta (fluxo venoso) é representado em *azul*. Variações da tonalidade da cor indicam mudança na velocidade, com as tonalidades mais claras indicando velocidades maiores. Esta tecnologia é útil, pois possibilita ao examinador detectar as áreas de maior intensidade da doença e os distúrbios do fluxo na imagem em modo B, em tempo real, para medir as velocidades e realizar a análise espectral no ponto de estenose máxima. Informações adicionais são derivadas da análise do formato das ondas espectrais. O sinal de retorno do Doppler consiste em frequências múltiplas, que são representativas das velocidades dos elementos celulares do sangue em um determinado volume da amostra. Se as células estão se movimentando em velocidades e direções similares, as frequências resultantes quando representadas graficamente como velocidades no eixo Y produzem uma onda de formato estreito. Esse tipo de formato de onda é observado com fluxo laminar unidirecional. Irregularidades na luz do vaso, tais como a presença de placa, não somente aumentam as velocidades de pico em um determinado volume da amostra como também aumentam a faixa de frequências em seu interior, à medida que os distúrbios de fluxo resultantes causam variações na velocidade e na direção dos componentes celulares do sangue. Isso leva a um alargamento do formato de onda espectral, que é característico de estenose significativa da luz do vaso.
A, O fluxo arterial (*vermelho*) é apresentado nas artérias carótida interna (ACI) e carótida comum (ACC). A coleta de amostras para o cálculo das velocidades de fluxo e para a análise do formato de onda espectral é realizada na corrente central da ACI, conforme mostrado no diagrama, e o formato de onda é apresentado abaixo. Os valores de pico das velocidades sistólica e diastólica final são mensurados em uma onda representativa; no exemplo, os valores são 0,58 m/s (58 cm/s) e 0,25 m/s (25 cm/s), respectivamente. Esses valores estão bem dentro dos limites de normalidade. **B,** A mesma área geral está sendo pesquisada em uma ACI comprometida. A luz do vaso parece estreita, e a cor *vermelha* torna-se heterogênea e mais clara. A amostra para análise do fluxo arterial é coletada na área de estreitamento e de comprometimento máximos, e o formato de onda resultante é apresentado abaixo. O valor de pico das velocidades sistólicas é de cerca de 4 m/s (400 cm/s) e a velocidade diastólica final é 1,41 m/s (141 cm/s). Esses valores são elevados, indicando velocidades de fluxo anormalmente aumentadas na área de estenose. Além disso, a análise espectral mostra alargamento de fluxo não laminar. Esses achados são característicos de estenose significativa. Pela aplicação de critérios validados, a gravidade da estenose pode ser estimada com precisão.

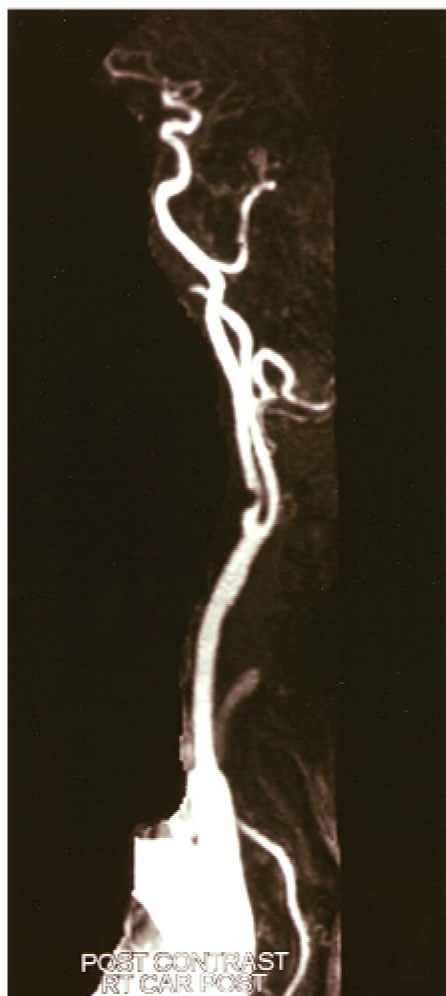


Figura 64-10 Uma imagem representativa da artéria carótida, com uma estenose na origem da artéria carótida interna, em uma angiografia por RM com injeção intravenosa de gadolínio.

Figura 64-11 Uma imagem representativa da circulação extracraniana obtida em uma angiografia por TC e reconstrução tridimensional. A *seta* aponta a estenose na artéria carótida interna esquerda.

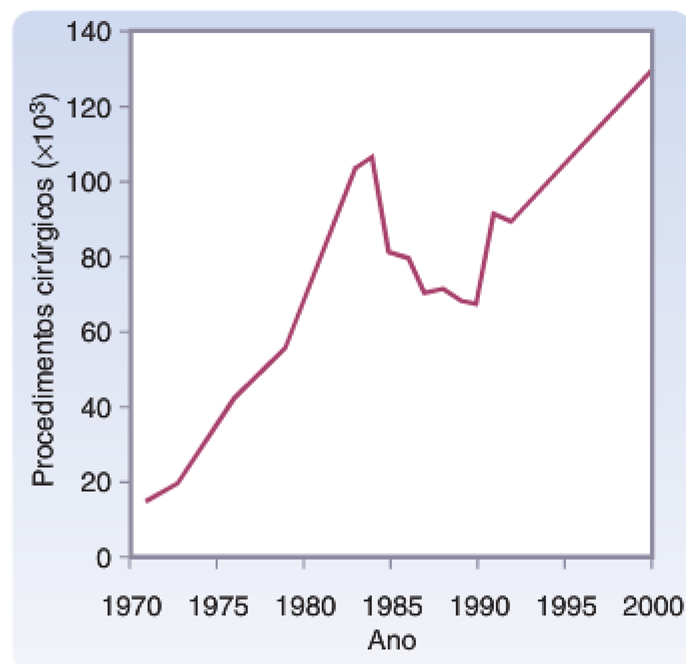


Figura 64-12 Número de endarterectomias carotídeas realizadas anualmente nos Estados Unidos.

temporário em uma população similar de pacientes submetidos a anestesia local foi necessária em apenas 7%. Por sua vez, ficou evidente que ocorreram AVCs perioperatórios mesmo na ausência de quaisquer alterações EEG.[16] Alguns cirurgiões usam a pressão média da ACI na porção distal ao clampeamento como um indicador para o uso de *shunt* temporário. As opiniões diferem quanto aos valores-limite para o uso de *shunt*, mas em geral valores superiores a 50 mmHg são considerados seguros para o clampeamento sem o uso de *shunt*.

Os defensores da anestesia regional têm argumentado que as complicações neurológicas seriam menos frequentes, pois com a anestesia regional a necessidade de *shunt* pode ser avaliada com maior precisão. Além disso, os pacientes que têm doença coronária e pulmonar possivelmente evoluem melhor sem intubação endotraqueal e sem anestesia geral. Embora diversos relatos tenham demonstrado resultados melhores com o uso de anestesia regional ao invés da anestesia geral, várias séries grandes relatadas na literatura demonstram taxas de complicação cardiopulmonar e neurológica igualmente baixas com o uso de anestesia geral, utilizando várias formas de monitorização intracerebral.[16]

Em nossa instituição, a anestesia regional com o uso de *shunt* seletivo é o método de escolha para a operação carotídea, sendo usado em cerca de 85% dos procedimentos de EAC.[16] A claustrofobia, os distúrbios neurológicos incluindo o AVC e as barreiras linguísticas têm sido consideradas como contraindicações relativas, pois esses fatores dificultam a cooperação e a comunicação. A conversão inesperada para anestesia geral durante o curso da intervenção cirúrgica é rara, ocorrendo em cerca de 2% dos casos. Dados de nossa instituição têm revelado tendências para um aumento nas taxas de mortalidade perioperatória (2,0% *versus* 1,4%) e AVC (3,2% *versus* 2,0%) com o uso de anestesia geral, em oposição à anestesia regional. É possível que a seleção dos pacientes também desempenhe um papel importante nesses resultados. Entretanto, acreditamos que a anestesia regional possa ser usada com segurança para a EAC na maioria dos pacientes, com resultados clínicos excelentes.[16]

De um ponto de vista prático, existem vantagens e desvantagens em cada tipo de anestesia para a operação carotídea. A anestesia geral é certamente mais confortável para o paciente e o cirurgião. Assegura um acesso adequado à via aérea e evita a movimentação do paciente, que poderia atrapalhar o cirurgião. Em pacientes com comorbidades como a doença pulmonar ou cardíaca, a anestesia regional pode ser mais segura. Além disso, alguns cirurgiões consideram que os pacientes preferem não ser submetidos à anestesia geral para a operação de suas carótidas.

Monitorização e Proteção Cerebral

Se o paciente está desperto, a tolerância à interrupção do fluxo sanguíneo na ACI pode ser prontamente avaliada pedindo-se ao paciente para movimentar a mão contralateral e para contar em voz alta. Se o paciente não tolerar o clampeamento, geralmente tal intolerância ficará evidente em alguns minutos, quando não em segundos. A monitorização deve ser contínua durante todo o procedimento, pois variações na pressão arterial, na frequência cardíaca e na saturação de oxigênio podem levar à isquemia cortical e à disfunção cerebral. Das observações feitas em pacientes despertos, se a artéria carótida contralateral estiver patente, 92% dos pacientes toleram o clampeamento da artéria operada sem desenvolver sintomas de isquemia cerebral.[16] Mesmo quando a artéria carótida contralateral está completamente ocluída, mais de metade dos pacientes toleram o clampeamento da artéria carótida remanescente, presumivelmente devido ao excelente fluxo contralateral da circulação cerebral posterior.[17] Para os pacientes que demonstram sinais de isquemia cerebral com clampeamento da ACI, um *shunt* temporário da artéria carótida comum para a ACI fornecerá um fluxo de sangue suficiente para o cérebro enquanto o procedimento está sendo realizado. Para os pacientes que precisam de um *shunt*, o intervalo entre o clampeamento da artéria e a restauração do fluxo sanguíneo através do *shunt* não deve ser superior a 4 minutos, de modo a prevenir um infarto cerebral por fluxo sanguíneo inadequado.

Procedimento Cirúrgico

Coloca-se o paciente em decúbito dorsal, sobre a mesa cirúrgica, com a cabeça voltada para o sentido contrário ao lado a ser operado (Figs. 64-13 a 64-16). Uma leve extensão do pescoço é útil, se puder ser tolerada. Faz-se uma incisão de 5 a 10 cm ao longo da margem anterior do músculo esternocleidomastóideo. Se for necessário realizar uma extensão cranial adicional, a incisão deve ser dirigida posteriormente à glândula parótida e à orelha. Após realizar a divisão do músculo platisma, o músculo esternocleidomastóideo é mobilizado, por dissecção da margem medial, até que as estruturas venosas sejam identificadas. Quaisquer veias que cruzam o campo cirúrgico — cervical, facial ou tireóidea média — podem ser dissecadas até a veia jugular. Esses ramos são ligados em sua origem na veia jugular.

Com a mobilização da veia jugular lateralmente, a artéria carótida comum é exposta. O nervo vago geralmente é encontrado posteriormente à artéria carótida, mas em alguns casos é superficial a ela. A identificação do nervo é importante para evitar sua lesão durante a dissecção ou durante o clampeamento da artéria carótida.

Na porção superior da área dissecada, o tendão digástrico pode ser identificado por dissecção, abaixo da glândula parótida e acima dos linfonodos cervicais. Os linfonodos são mobilizados e rebatidos lateralmente, expondo as estruturas neurovasculares situadas abaixo. O nervo hipoglosso localiza-se profundamente à veia facial. A alça cervical é ramificação do nervo hipoglosso, onde este muda de curso, dirigindo-se medialmente em direção à faringe. A alça cervical pode ser útil para a localização do hipoglosso caso a dissecção seja difícil. A divisão da veia facial, o ramo esternocleidomastóideo da artéria carótida externa e quaisquer outros pequenos vasos que cruzem ajudam a expor o hipoglosso e permitem a dissecção da ACI acima da placa. A ACI está muito próxima à porção ascendente do nervo hipoglosso, do nervo vago e da veia jugular. Acima e abaixo da placa, as artérias carótidas são dissecadas e envolvidas com alças de silicone. Para evitar a embolização de material da placa, a dissecção do bulbo carotídeo precisa ser mínima, até que se administre heparina intravenosa e a ACI distal seja clampeada.

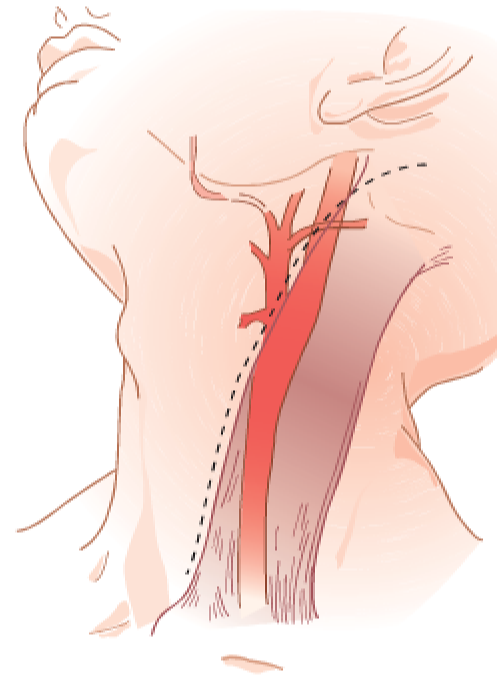


Figura 64-13 Posicionamento da incisão para uma perfeita exposição da porção extracraniana da artéria carótida.

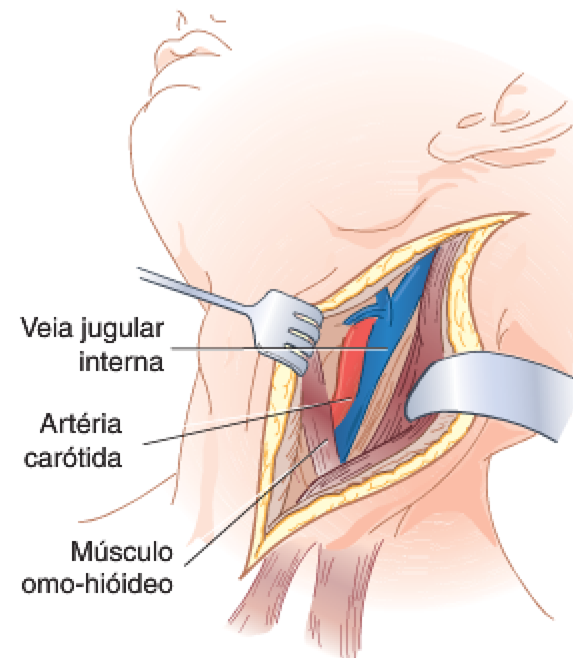


Figura 64-14 O músculo esternocleidomastóideo é retraído posteriormente para expor a bainha carótida.

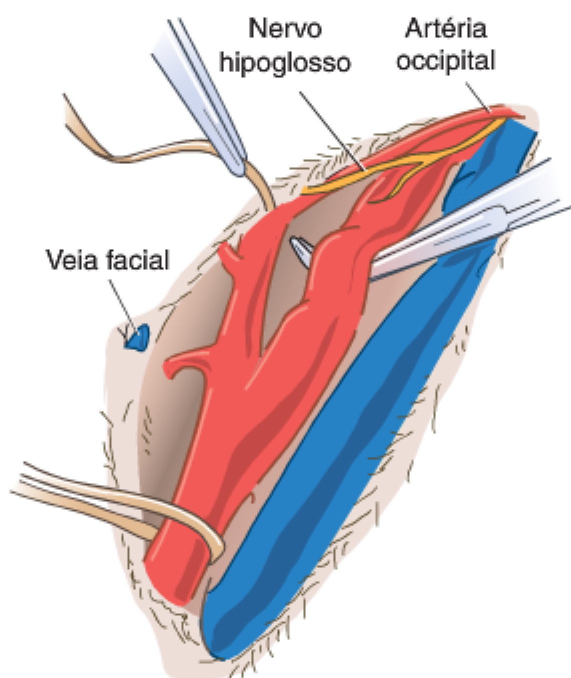


Figura 64-15 A veia facial comum, ramo da veia jugular interna, marca a localização da bifurcação carotídea. Após seccionar a veia facial, a veia jugular interna é retraída posteriormente para expor a bifurcação carotídea.

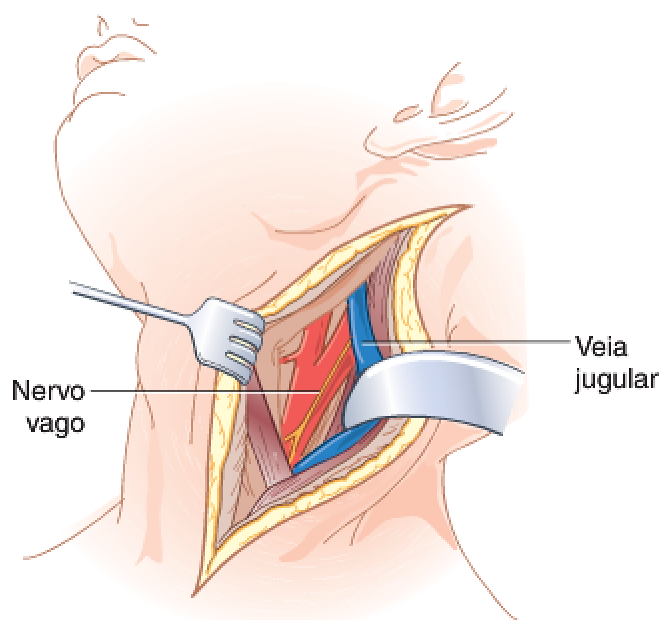


Figura 64-16 As artérias carótida comum, carótida interna e externa são expostas e mobilizadas, com dissecção mínima e manipulação do segmento portador da doença, da artéria carótida comum, distal, e carótida interna, proximal (bulbo carotídeo).

O procedimento mais comum é uma arteriotomia longitudinal, da carótida comum até a ACI. Para a técnica de eversão, a arteriotomia é feita obliquamente, cruzando o bulbo sobre a ACI. A placa é removida por uma dissecção romba entre a adventícia e a túnica média. Não é necessário remover a túnica média, mas se esta não for removida deve-se tomar cuidado para não deixar fibras frouxas na luz arterial, que possam embolizar ou servir como um nicho de formação de trombos.

A causa mais comum de AVC pós-operatório é um defeito técnico produzido no momento da reconstrução da artéria. Os defeitos – placas residuais, elevações nos retalhos da íntima, estreitamento da luz, lesões pelo clampeamento ou angulações – podem levar à agregação plaquetária, à formação de trombos, à embolização e ao desenvolvimento de AVC. A técnica para reconstrução deve assegurar que exista uma luz adequada na artéria e que a superfície interna seja lisa e livre de defeitos que possam causar turbulência do fluxo sanguíneo.

Para alcançar esse objetivo, é importante fazer uma arteriotomia suficientemente longa para assegurar que não exista placa residual ou elevações do retalho da íntima na extremidade distal da endarterectomia. Qualquer uma dessas ocorrências pode ser tratada fazendo-se uma arteriotomia mais alta, até que um ponto de transição suave possa ser encontrado, ou utilizando suturas com prolene 6 e um *patch* para ampliar a luz sobre a placa residual.

A ACI redundante pode ser um problema. Caso não seja abordada, o que previamente era uma curvatura ou uma espiral na artéria pode se tornar uma dobra, uma vez que a artéria tenha sido dissecada e a placa rígida removida. Após o fluxo ter sido restaurado, uma dobra pode causar turbulência e trombose. Uma técnica para eliminar o segmento redundante é ressecar uma porção da ACI e promover uma nova anastomose desta usando uma sutura arterial. Outra técnica é suturar a dobra de ACI, fazendo com que o excesso de ACI torne-se extraluminal (Fig. 64-17). Em ambos os casos, um *patch* é colocado sobre a linha de sutura, ao invés de tentarmos fazer uma sutura por primeira intenção. Utilizando a técnica de eversão, a ACI apenas é extraída transversalmente do bulbo carotídeo, com incisões oblíquas, anterior e posteriormente (Fig. 64-18). A arteriotomia na ACI é estendida além do ponto de endarterectomia. A ACI é, então, tracionada para baixo, até o bulbo, e reanastomosada com uma sutura contínua com prolene, eliminando a redundância de modo efetivo.

Embora a arteriotomia possa ser fechada por primeira intenção, com uma sutura contínua com fio único, a maioria dos cirurgiões utiliza algum tipo de *patch* elíptico. Evidências consideráveis estão disponíveis para demonstrar que o fechamento com *patch* está associado a menor risco de AVC pós-operatório e a uma menor incidência de estenose carotídea recorrente. Parece haver pouca diferença entre os materiais para o *patch* — material sintético, veias autólogas, pericárdio bovino — com relação às complicações precoces e tardias.

Técnicas de Fechamento da Artéria durante a Endarterectomia Carotídea

A endarterectomia arterial e a reconstrução durante a EAC podem ser realizadas de várias maneiras, inclusive com uma endarterectomia-padrão com fechamento primário, endarterectomia-padrão com angioplastia com colocação de *patch* e endarterectomia com eversão com reimplante da ACI. Além disso, a angioplastia com *patch* pode ser realizada com uma ampla gama de materiais, tanto autólogos quanto sintéticos. Embora resultados excelentes tenham sido relatados de maneira independente com muitas dessas técnicas, o método ideal de reconstrução arterial continua sendo um assunto controvertido. Entretanto, existe uma grande quantidade de dados na literatura sugestivos de que a angioplastia com colocação de *patch* ou a técnica de endarterectomia com eversão sejam superiores ao uso de suturas primárias. Recentemente, uma análise multivariada de mais de 10.000 endarterectomias carotídeas detectou que a realização de angioplastia com uso de *patch* foi associada a risco perioperatório significativamente mais baixo do que o fechamento por primeira intenção.[18] De maneira similar, vários ensaios randomizados e controlados de angioplastia com uso de *patch* comparado com fechamento por primeira intenção durante a EAC vêm sugerindo que a angioplastia com uso de *patch* possa reduzir o risco de AVC perioperatório ou de óbito.

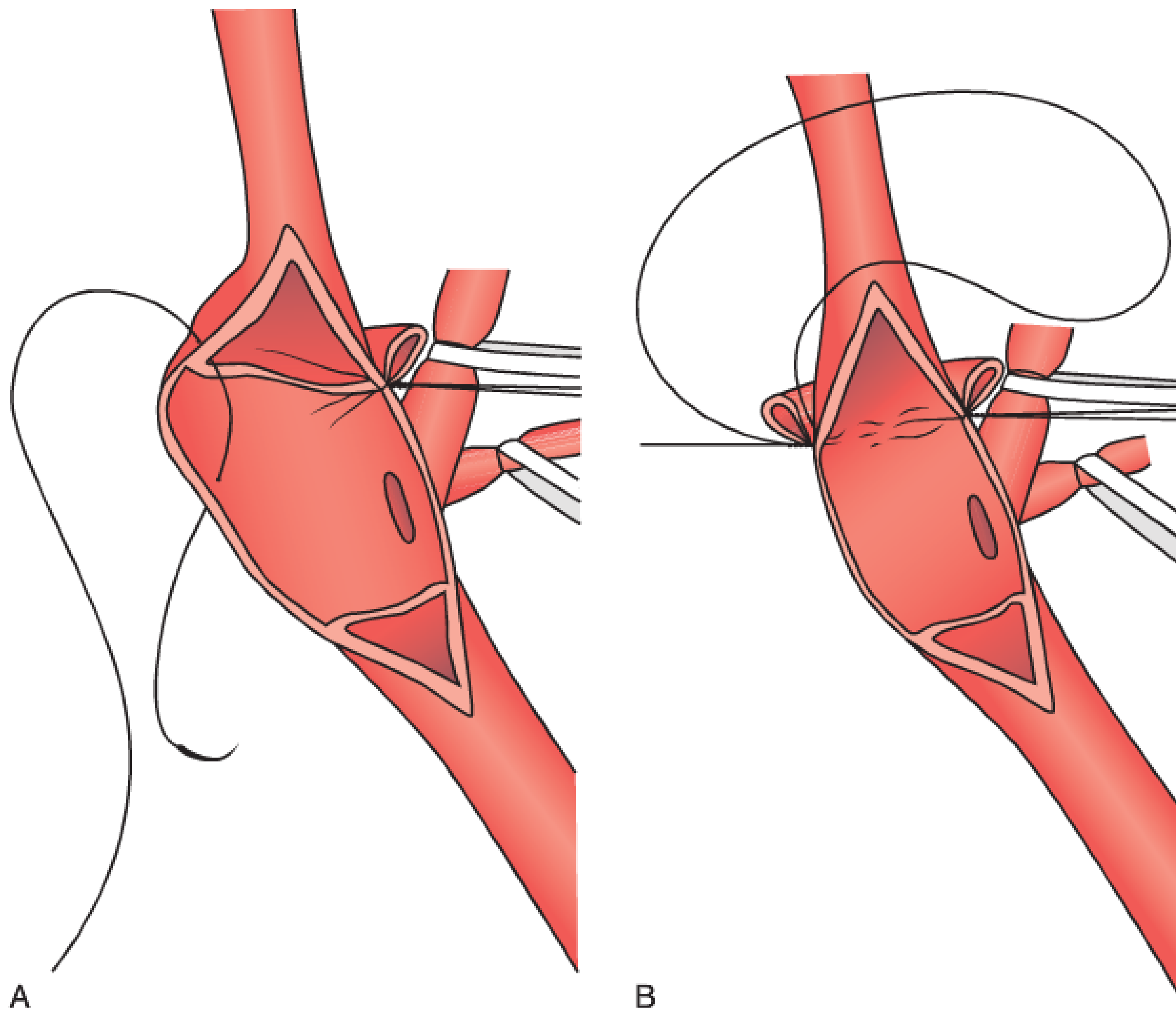


Figura 64-17 Uma ilustração demonstrando a técnica operatória para a criação de uma prega na artéria carótida interna, para corrigir a redundância resultante da remoção de uma placa de um vaso tortuoso. **A e B,** A prega é feita com uma sutura em ambos os lados da ACI.

Do ponto de vista fisiológico, foi demonstrado que, em comparação com o fechamento por primeira intenção, a angioplastia com uso de *patch* de veia fornece uma superfície de fluxo parcialmente endotelizada, uma área transversal significativamente maior e um nível relativamente baixo de força de cisalhamento na parede. Foi levantada a hipótese de que esses três fatores juntos possam proteger contra a trombose no período pós-operatório imediato e contra reestenose tardia significativa.[19] Atualmente, a angioplastia com uso de *patch* de material protético é também amplamente realizada, com diversos estudos demonstrando desfechos equivalentes aos da angioplastia com uso de *patch* de veia safena. Em comparação com a angioplastia com uso de *patch*, os proponentes da técnica de endarterectomia com eversão mencionam uma possível redução da incidência de estenose carotídea recorrente subsequente, e uma vantagem potencial, pois neste caso não existe a necessidade de uma arteriotomia longitudinal e da colocação de um *patch* na artéria.

Complicações da Endarterectomia Carotídea

Embora os benefícios da EAC sobre o tratamento clínico dos pacientes com estenose carotídea tanto sintomática quanto assintomática tenham sido confirmados por ensaios clínicos randomizados e prospectivos, a vantagem da terapia cirúrgica só é alcançada se as complicações da operação carotídea forem mantidas em um nível muito baixo. Especialmente em pacientes assintomáticos, nos quais a margem de benefícios na prevenção do AVC é menos acentuada, é fundamental que se obtenha uma redução da incidência de complicações pós-EAC. A complicação da EAC mais discutida e analisada é, evidentemente, o AVC. Contudo, uma série de outras complicações pode ocorrer, podendo causar morbidade considerável para os pacientes, tanto a curto quanto a longo prazo.

AVC

Embora muitos estudos assinalem a incidência de AVC perioperatório após a EAC, poucos relatos têm enfocado a causa dos AVCs perioperatórios. Em um relato detalhado dos resultados do estudo NASCET, detectou-se que o tromboembolismo originado por erro técnico ou por imperfeição no local de endarterectomia era a principal causa de AVC pós-operatório após EAC.[20] Em nossa instituição, em sua maioria, os procedimentos de EAC vêm sendo realizados em pacientes acordados. Essa técnica tem fornecido a oportunidade de correlacionar o início dos AVCs perioperatórios com o momento e os eventos específicos do procedimento. Realizou-se uma avaliação aprofundada das causas de 66 (2,2%) AVCs perioperatórios, documentados após 3.062 endarterectomias carotídeas.[21] Os fatores de risco para o desenvolvimento de um AVC perioperatório incluíram: hipertensão, histórico de um AVC pré-operatório, o uso de anestesia geral e o uso de *shunt* temporário durante a operação. Os mecanismos de desenvolvimento de AVCs perioperatórios puderam ser agrupados em diversas categorias:

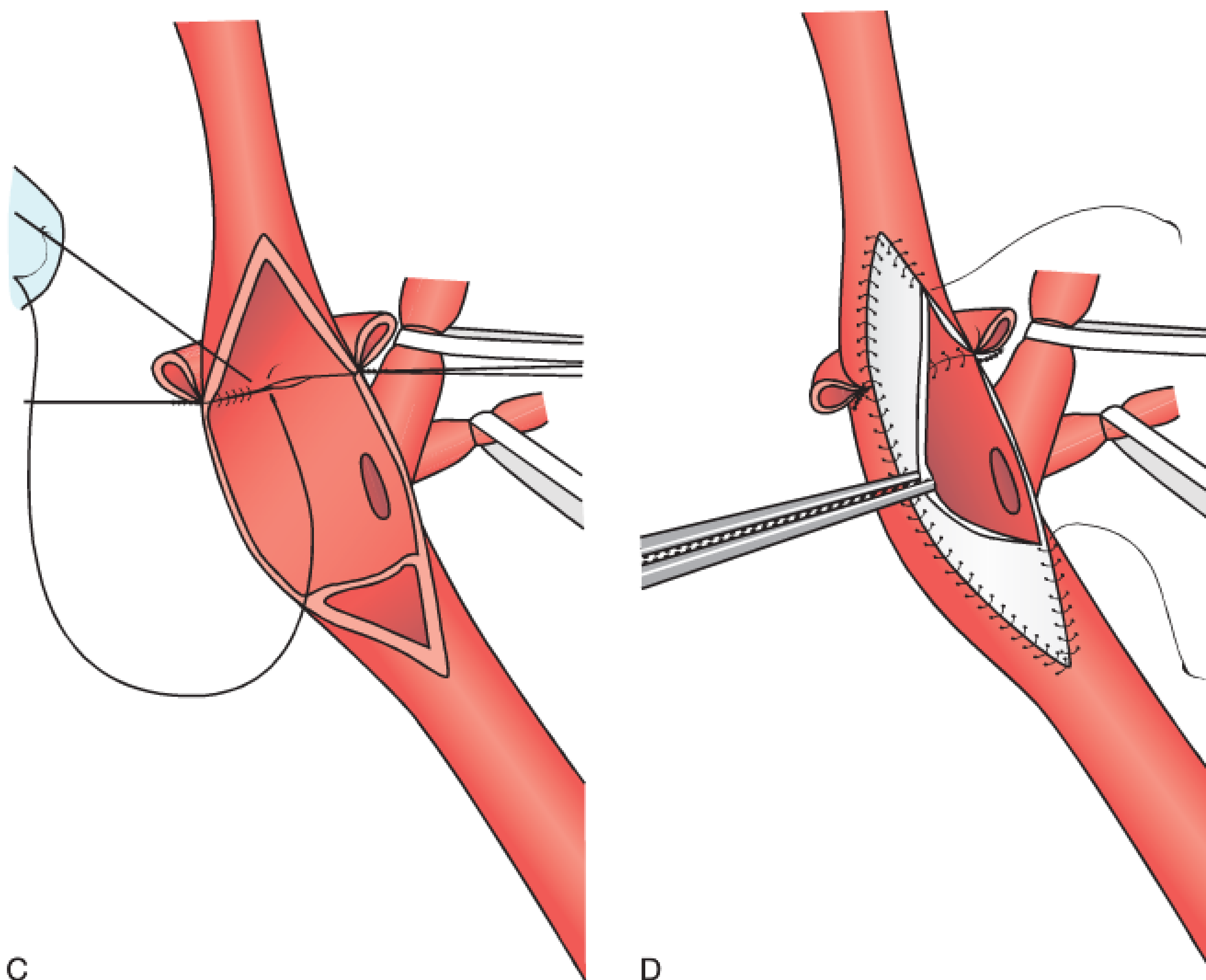


Figura 64-17 (cont.) **C,** Uma sutura contínua com fio mononáilon é feita de um lado ao outro para fechar o espaço. **D,** Um remendo é suturado à arteriotomia para a conclusão do procedimento de reconstrução.

1. Isquemia durante o clampeamento da carótida.
2. Trombose ou embolização pós-operatória.
3. Hemorragia intracerebral.
4. AVCs por outros mecanismos.
5. AVCs não relacionados com a artéria reconstruída.[21]

A causa mais comum de AVC perioperatório foi a trombose e o tromboembolismo pós-operatório, que foi responsável por 38% de todos os AVCs perioperatórios. O tromboembolismo em geral foi relacionado com imperfeição técnica ou com defeito no local de endarterectomia.[21]

Considerou-se que os eventos neurológicos pós-operatórios ocorrendo no período pós-operatório imediato, ou seja, nas primeiras 24 horas da operação, têm uma probabilidade significativamente maior de serem causados por eventos tromboembólicos do que por outras causas de AVC.[22] Os déficits manifestos após as primeiras 24 horas da operação tiveram uma probabilidade significativamente maior de serem causados por outras etiologias. Embora cada paciente necessite de uma abordagem individualizada, em geral defendemos a imediata reoperação e reexploração dos pacientes que sejam neurologicamente normais ao final do procedimento cirúrgico, mas que desenvolvam um déficit neurológico nas primeiras 24 horas após a operação.[22] Em pacientes submetidos à reoperação imediata, observou-se a presença de trombos intraluminais em cerca de 80% dos casos, em geral acompanhados por alguma imperfeição técnica. Após a reexploração, a trombectomia e a reparação de qualquer imperfeição técnica observada geraram resolução completa ou melhora significativa do déficit neurológico em quase 70% dos casos.[22]

Complicações Não Relacionadas a AVC

As complicações da EAC não relacionadas a AVC podem ser subdivididas em complicações neurológicas e não neurológicas. As complicações neurológicas que não o AVC incluem a lesão de nervos cranianos e a síndrome da hiperperfusão cerebral.

Lesão de Nervos Cranianos

Embora não seja um infarto cerebral franco, a lesão de nervos cranianos grave e permanente é rara após a EAC, mas pode ter consequências igualmente devastadoras para a qualidade de vida do paciente. Felizmente, a lesão de nervos cranianos após a EAC é caracterizada por uma neuropraxia transitória: o mecanismo de lesão é mais relacionado ao estiramento, à retração ou ao clampeamento do nervo envolvido do que a uma secção da estrutura. Dada a familiaridade que a maioria dos cirurgiões que realizam procedimentos na carótida tem com a anatomia do pescoço, lesões graves de nervos cranianos ocorrem mais em circunstâncias incomuns, tais como a reoperação carotídea ou em casos de lesões incomumente altas. A incidência relatada de lesão de nervos cranianos após a EAC varia muito, entre 3% e 23%, em séries representativas. A discrepância na incidência relatada depende mais provavelmente da metodologia exata pela qual a disfunção do nervo craniano é definida e diagnos-

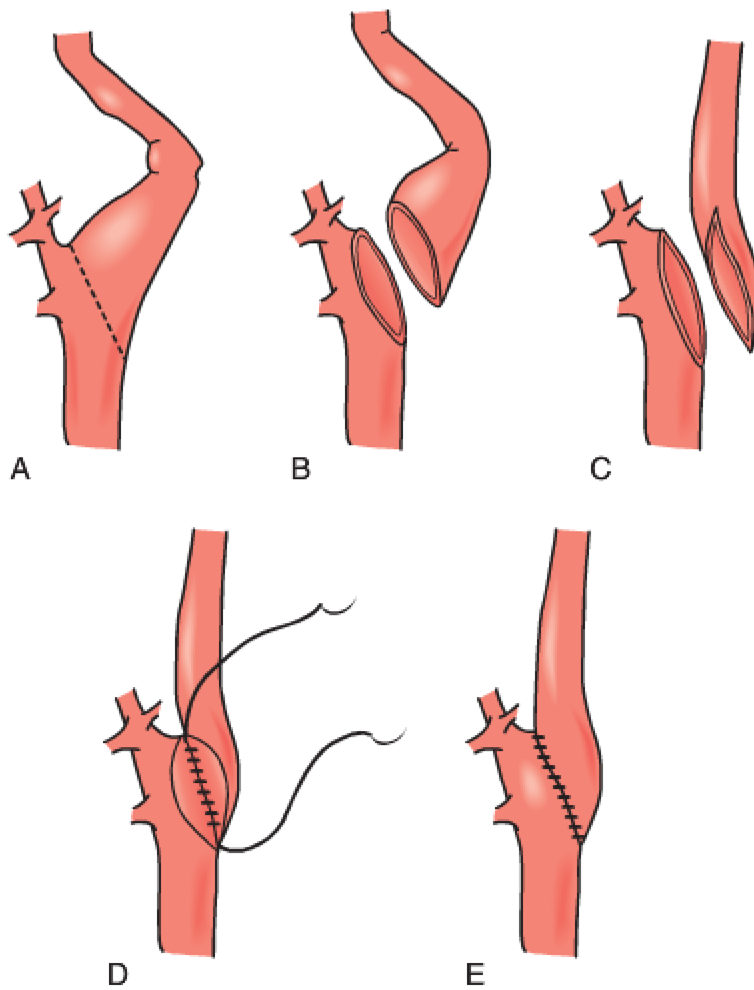


Figura 64-18 Uma ilustração para mostrar a técnica de endarterectomia por eversão e reconstrução do bulbo carotídeo para eliminar a redundância da artéria carótida interna (ACI). **A,** A arteriotomia é feita obliquamente sobre o bulbo carotídeo. **B,** Quando a placa é removida, a ACI é totalmente seccionada. **C,** A ACI é seccionada cranialmente e a carótida comum caudalmente, na quantidade adequada para remover a redundância. **D e E,** A ACI é, então, reanastomosada à artéria carótida comum, retificando efetivamente a ACI ao colocá-la em uma nova posição.

ticada.[23] A incidência real das lesões de nervos cranianos clinicamente significativas é mais difícil de ser determinada, sendo provavelmente muito mais baixa.

Os nervos cranianos e cervicais sob maior risco durante a EAC são: hipoglosso, vago, laríngeo recorrente, o ramo mandibular marginal, laríngeo superior, glossofaríngeo, raiz espinal do nervo acessório, cervical transverso e nervos auriculares maiores.[23] A lesão grave do nervo hipoglosso pode resultar em mordidas e alteração da motricidade da língua, disartria e comprometimento da mastigação e da deglutição. A lesão do nervo laríngeo recorrente ou vago pode resultar em paralisia das cordas vocais, rouquidão ou obstrução da via aérea, quando bilateral. A lesão do nervo glossofaríngeo resulta mais de dissecção incomumente alta durante a EAC, principalmente se o ventre posterior do músculo digástrico for dissecado. Os sintomas de lesão glossofaríngea podem variar de disfagia até episódios recorrentes de aspiração, insuficiência respiratória e desnutrição. Em casos raros, a traqueostomia e a alimentação por jejunostomia podem ser necessárias. A lesão do ramo laríngeo superior do nervo vago pode resultar em alterações vocais sutis, que podem ser problemáticas para cantores ou pessoas que falam em público. A lesão do ramo mandibular marginal do nervo facial em geral é transitória e provoca principalmente uma preocupação estética.[23]

Em resumo, certo grau de disfunção de nervos cranianos após a EAC é um achado relativamente comum, mas a maioria das lesões é de caráter transitório e não tem um significado clínico importante. O tratamento é expectante e de suporte, quando necessário. No caso de procedimentos bilaterais planejados, é preciso tomar cuidado para documentar a recuperação da corda vocal antes de realizar a operação contralateral. A prevenção de lesões graves de nervos cranianos pode ser melhorada por um bom conhecimento das variações anatômicas dos nervos cranianos e cervicais, com atenção aos detalhes na dissecção e no posicionamento do afastador e pelo posicionamento meticuloso dos *clamps* vasculares.[23]

Síndrome de Hiperperfusão Cerebral

A síndrome de hiperperfusão cerebral com risco de hemorragia intracerebral (HIC) é uma das complicações mais temidas pelos cirurgiões que realizam a EAC. Embora relativamente pouco frequente, essa complicação pode ter sequelas devastadoras e frequentemente fatais e continua sendo uma causa significativa de morbidade neurológica após a EAC.[23] O mecanismo proposto para a hiperperfusão resulta de uma falta de autorregulação vascular e o denominador comum na fisiopatologia da síndrome parece ser a hiperemia reativa.[23] Em suas formas menos graves, a hiperperfusão resulta em edema cerebral leve, cefaleia e convulsões. Quando um vaso hiperperfundido anormal se rompe, ocorre a HIC.

A incidência da síndrome de hiperperfusão após uma EAC é desconhecida. As incidências relatadas em várias séries grandes variam de 0,4% a 2%.[23] Em nossa instituição, uma avaliação de 1.500 EACs realizadas identificaram 11 pacientes com HIC, perfazendo uma incidência de 0,7%.[24] A taxa de mortalidade entre esses pacientes foi de 36%. A HIC parece ser responsável por 13% a 15% dos AVCs perioperatórios após a EAC.[24] Levando-se em consideração a morbidade grave desta complicação, é importantíssimo compreender quais pacientes estão sob risco aumentado.

Os fatores mais identificados que predispõem um paciente ao desenvolvimento de hiperperfusão cerebral incluem a história de AVC, especialmente quando recente; a correção de uma estenose grave (>90%); a hipertensão intraoperatória ou pós-operatória grave; o uso de anticoagulantes; a isquemia cerebral crônica grave; e a oclusão da artéria carótida contralateral.[24,25] É claro que um ou mais desses fatores reconhecidos frequentemente estão presentes em muitos pacientes submetidos à EAC, e a hiperperfusão clinicamente evidente não ocorre na maioria dos pacientes portadores de um ou mais desses fatores de risco. Entretanto, é importante estar ciente da presença dos sintomas precoces da síndrome nesses casos.

Em contraste com as deficiências neurológicas pós-operatórias relacionadas com o tromboembolismo, a HIC após a EAC tende a ocorrer no terceiro dia de pós-operatório ou depois desse momento. Os pacientes apresentam cefaleia, convulsões, embotamento progressivo ou hemiparesia. O diagnóstico da síndrome com frequência é clínico e se baseia principalmente na suspeita do cirurgião ao detectar um paciente com fatores de risco compatíveis. A TC para avaliar a presença de hemorragia ou edema é o exame de escolha em qualquer paciente que apresente dor orbitária ou frontoparietal grave ou com crise convulsiva. O EEG pode revelar a presença de descargas epileptiformes lateralizantes ou a atividade convulsiva franca. A profilaxia é difícil, pois requer a previsão de que os pacientes desenvolverão tal evento. Entretanto, certas medidas são interessantes em pacientes considerados sob risco: um controle rigoroso da pressão arterial, o uso criterioso de anticoagulantes

e de agentes antiplaquetários e a monitorização rigorosa das condições neurológicas. Em pacientes que apresentam apenas cefaleia, uma analgesia simples pode ser suficiente. Em pacientes com sintomas mais graves, medicações anti-hipertensivas e anticonvulsivantes devem ser a terapia obrigatória. Caso o edema cerebral seja significativo, podem ser utilizadas medicações diuréticas e anti-inflamatórias. Quando ocorrem hemorragias cerebrais pequenas ou em petéquias, as medidas anteriores frequentemente são suficientes. Contudo, quando ocorre uma hemorragia maciça, pode ser necessário realizar uma intervenção neurocirúrgica e o prognóstico é desfavorável.

Ruptura do Remendo Venoso

A reconstrução da artéria carótida por angioplastia com uso de remendo após a EAC é uma técnica aceita e pode reduzir a incidência de trombose, embolização e estenose carotídea recorrente no pós-operatório.[23] A veia safena magna tem como vantagens o fato de ser autóloga, de estar prontamente disponível e ser de fácil uso. Uma complicação rara, mas potencialmente fatal de seu uso é a ruptura do remendo venoso. Sua incidência varia de 0% a 4,0%.[26] As manifestações da ruptura do remendo venoso no período pós-operatório imediato incluem hemorragia maciça no pescoço, com comprometimento da via aérea, parada respiratória e óbito. Os possíveis fatores predisponentes incluem o uso de veia do tornozelo ou o uso de uma veia de pequeno calibre (<3,5 mm de diâmetro) quando distendida. A incidência da ruptura do remendo venoso provavelmente pode ser reduzida ou praticamente eliminada pelo uso da veia safena magna coletada da região da coxa.[23,26]

Hematoma Pós-operatório

O hematoma do campo operatório após EAC pode ser potencialmente fatal devido ao risco de comprometimento da via aérea pela hemorragia no pescoço. A incidência relatada na literatura varia de 1% a 4,5%. Os fatores de risco relatados incluem hipertensão perioperatória, falta de reversão da heparinização intraoperatória com sulfato de protamina e o reinício pós-operatório da anticoagulação com heparina ou varfarina para tratamento ou profilaxia do tromboembolismo arterial ou venoso. Pelo menos um estudo detectou uma incidência significativamente aumentada de hematoma da ferida cirúrgica após a EAC quando a protamina não provocou a reversão adequada.[27] O manejo bem-sucedido do hematoma da ferida cirúrgica após uma EAC inclui o reconhecimento imediato da complicação e o retorno ao centro cirúrgico para drenagem do hematoma. Mesmo um hematoma que a princípio pareça ser benigno pode progredir rapidamente para comprometimento respiratório e estridor. Embora esses hematomas estejam mais relacionados a sangramentos venosos aparentemente menores ou a sangramentos difusos por efeito residual da heparina, suas consequências podem ser graves se não forem tratadas prontamente.

Complicações Infecciosas

Relatos da ruptura do remendo venoso após uma EAC, bem como a degeneração aneurismática tardia do remendo venoso, levaram a pesquisas para buscar materiais alternativos aceitáveis para os remendos. A morbidade no local de dissecção e a necessidade de segmentos venosos para a subsequente revascularização coronária ou da extremidade inferior também têm sido citadas como motivos para se considerar as opções de remendos protéticos. Os remendos protéticos, tais como os de politetrafluoroetileno (PTFE) e os de poliéster, são alternativas interessantes, uma vez que estão disponíveis e são de uso tecnicamente simples. Embora vários estudos tenham demonstrado que o poliéster trançado seja comparável às veias quanto às taxas de reestenose, as desvantagens potenciais dos materiais protéticos incluem um possível aumento na recorrência de estenose, um aumento da trombogenicidade e casos de infecção.

Embora as complicações infecciosas potenciais continuem sendo uma preocupação significativa relacionada aos remendos protéticos, há muito poucas séries relatadas dessa ocorrência após uma EAC, e sua incidência real é desconhecida. Em nossa instituição, foi relatada uma série de 10 casos que necessitaram intervenção cirúrgica e o manejo das infecções pós-operatórias no remendo em dacron após a realização de uma EAC.[28] Metade dos pacientes apresentaram celulite precoce e aparecimenrto de abscesso muitas semanas após a operação. Entretanto, 1 a 2 anos após a operação, os demais 50% apresentavam-se com fístulas. Todos os pacientes tiveram sua artéria carótida reconstruída com material autólogo, sem a ocorrência de morbidade significativa na segunda operação. Em nosso relato, bem como em vários outros, todos os pacientes permaneceram livres de infecção após o procedimento cirúrgico, ao uso de antibiótico e a remoção do remendo protético.[28]

Instabilidade Perioperatória da Pressão Arterial

A instabilidade da pressão arterial após a EAC pode contribuir para a morbidade, o aumento no tempo de permanência hospitalar, o aumento dos custos com internação e, ocasionalmente, pode resultar em mortalidade.[29] A disfunção do barorreceptor carotídeo e o comprometimento da autorregulação cerebral após a manipulação do bulbo carotídeo e do nervo do seio carotídeo têm sido implicados na etiologia da hipertensão e da hipotensão. Os fatores de risco potenciais relatados de hipertensão pós-operatória incluem: ter sido submetido a uma endarterectomia por eversão e ter sido submetido a uma operação sob anestesia geral, ao invés da anestesia regional. Foi demonstrado que a hipertensão pós-operatória em especial está associada a um aumento na incidência de AVC e morte pós-operatória, além de complicações cardíacas pós-operatórias. A hipotensão e a bradicardia no pós-operatório não parecem estar correlacionadas com os resultados perioperatórios. O manejo de pacientes pós-EAC deve incluir um tratamento rigoroso da instabilidade hemodinâmica, de modo a prevenir as complicações secundárias. Além de complicações cardíacas potenciais, a hipotensão grave pode, em teoria, predispor à trombose da reconstrução arterial e a hipertensão grave pode aumentar as chances de hiperperfusão cerebral e de hemorragia intracraniana.[23]

Infarto do Miocárdio

Além de serem portadores de aterosclerose sistêmica, os pacientes submetidos à operação vascular em geral são indivíduos idosos, com histórico de uso de tabaco ou de tabagismo atual e, frequentemente, têm comorbidades clínicas.[30] Não é de surpreender que as complicações cardiopulmonares sejam o problema perioperatório mais frequentemente enfrentado por essa população de pacientes. A fisiopatologia do infarto agudo de miocárdio (IAM) perioperatório é complexa. Tanto a operação quanto a anestesia desencadeiam processos que aumentam ainda mais o estresse sobre o miocárdio, incluindo a liberação de catecolaminas, os desvios dos fluidos, as flutuações na pressão arterial, a hipercoagulabilidade transitória e a taquicardia.[30] De modo interessante, a incidência de IM pós-operatório após a operação da carótida parece ser mais baixa do que a incidência após uma operação na aorta ou a reconstrução de artéria infrainguinal. As incidências de IM agudo relatadas na literatura após uma EAC variam de 0,3% a 1,6%.[30]

Ainda não foi esclarecido se esse achado é secundário a um menor grau de invasividade inerente e aos desvios de fluidos relacionados à operação carotídea, ou à natureza mais abrangente de outros procedimentos vasculares maiores, ou se a

população de pacientes é realmente diferente. Entretanto, o aspecto mais crítico para o cirurgião é realizar uma avaliação pré-operatória cuidadosa, enfocando a detecção de doença arterial coronariana grave não reconhecida que possa tornar-se manifesta no período perioperatório. Os componentes exatos de um processo diagnóstico cardíaco pré-operatório adequado ainda são controvertidos, com alguns pesquisadores sugerindo que seja realizado o teste de estresse farmacológico de rotina para todos os pacientes que irão se submeter à EAC, e outros sugerindo a adoção desse teste apenas em raras ocasiões.

Situações Especiais

Oclusão da Carótida Contralateral

Considera-se a oclusão total da ACI contralateral frequentemente como um fator preditivo de evolução desfavorável após a EAC para estenose carotídea ipsilateral.[17] Recentemente, os defensores da angioplastia e da colocação de *stent* (ACS) sugeriram que esta técnica possa ser o procedimento de escolha em pacientes com oclusão contralateral (OC), devido à percepção de um desfecho desfavorável no grupo tratado com operação. Em nossa instituição, desenvolvemos um estudo para revisar uma série grande de EACs em pacientes com OC para determinar se os resultados diferiam em relação aos pacientes com uma artéria contralateral patente.[17] Os pacientes com OC apresentaram uma propensão significativamente maior para ser do sexo masculino, ter histórico de fumo e ter sido vítima de um AVC pré-operatório do que os pacientes sem OC. Entretanto, a incidência de AVC perioperatório foi de 3,0% em comparação com 2,1% no grupo sem essa oclusão (valor de *P* não significativo). Quando foram realizados exames adicionais somente dos pacientes assintomáticos, as incidências de AVC perioperatório em pacientes com e sem OC foram essencialmente equivalentes a 1,8%.

Detectou-se que os pacientes sintomáticos com OC eram subgrupo com a mais alta incidência de AVC perioperatório (3,7%). Entretanto, este subgrupo também parece ter o pior prognóstico para o tratamento clínico. Em conclusão, a presença de OC não parece aumentar significativamente o risco perioperatório para EAC. Tal procedimento pode ser realizado com segurança nesses pacientes e não é considerado como uma condição de alto risco para a intervenção cirúrgica, favorecendo a ACS. Contudo, os critérios para a realização de EAC, para pacientes com OC tanto sintomáticos quanto assintomáticos, ainda continuam os mesmos, e o limiar para a indicação de operação de uma lesão ipsilateral em um paciente com OC não apresentou redução.[17]

Operação para Reestenose Carotídea

Na literatura, as estimativas da incidência de estenose recorrente após uma EAC prévia são muito discrepantes, variando de 1,2% a 36% nas diversas séries publicadas.[31] Os pesquisadores têm enfocado a elucidação dos fatores de risco, tais como fumo de cigarros, hipercolesterolemia, ser do gênero feminino e o uso de fechamento por primeira intenção durante a primeira EAC. O significado clínico da reestenose carotídea ainda continua sendo um assunto controvertido. A reestenose geralmente ocorre em dois momentos após a EAC: a doença recorrente precoce, que ocorre nos primeiros 2 a 3 anos após a EAC, tende a ser secundária à hiperplasia neointimal no sítio da endarterectomia prévia. A reestenose tardia, que ocorre cerca de 3 anos após a EAC, em geral é causada por doença aterosclerótica recorrente na bifurcação carotídea. Alguns autores acreditam que o curso clínico da reestenose seja benigno, principalmente quando relacionado à hiperplasia neointimal precoce. Os argumentos para o manejo não cirúrgico da reestenose carotídea são baseados no aumento do risco de complicação perioperatória observada nos casos de reoperação. As causas técnicas potenciais para o aumento do risco em casos de reintervenções na carótida incluem a formação de tecido cicatricial denso, que levaria à dificuldade na dissecção, e lesões de nervos cranianos ou lesões venosas inadvertidas, lesões arteriais inadvertidas, dificuldades técnicas em alcançar um plano de endarterectomia adequado, dificuldades técnicas em alcançar o controle do coto distal da carótida interna em um campo submetido à reoperação e dificuldades técnicas em usar o *shunt*, quando necessário. Frequentemente, durante as reoperações da carótida, não é possível realizar uma segunda endarterectomia convencional e pode ser necessário lançar mão de um enxerto.[31]

Apesar dessas dificuldades potenciais, existem muitos relatos excelentes de séries cirúrgicas para o tratamento da reestenose carotídea. Em nossa instituição, a taxa global de complicação perioperatória foi baixa, com uma taxa combinada de AVC permanente e óbito de 3,7% após 82 casos de reoperação da carótida.[31] A taxa de lesão permanente de nervos cranianos foi de 1,2%. Infelizmente, a durabilidade dessas 82 reintervenções a longo prazo não foi a ideal, com insucessos tardios, consistindo em quatro casos de reestenose secundária, requerendo um tratamento terciário, e cinco casos tardios de oclusão total. Foi detectada uma tendência para a melhora dos resultados a longo prazo com o uso de enxertos na primeira reoperação, em oposição a uma tentativa de utilização desses enxertos na reoperação com endarterectomia e angioplastia com uso de remendo. É interessante notar que os casos nos quais a reconstrução foi realizada com remendo de veia tiveram uma taxa significativamente mais alta de insucessos tardios do que aqueles nos quais a reconstrução foi realizada com material sintético.

Momento Ideal para Realizar a Endarterectomia Carotídea após um AVC Pré-operatório

Geralmente aceita-se que os pacientes sintomáticos, com histórico de TIA ou AVC prévios, tenham um maior risco de desenvolver AVC perioperatório quando comparados com pacientes assintomáticos submetidos à EAC. Isto se reflete nas diretrizes da American Heart Association sobre os padrões para a indicação de operação carotídea, que propõem uma relação "aceitável" AVC/óbito de 6% para pacientes sintomáticos e menos de 3% para pacientes assintomáticos.[32] Embora a segurança e a eficácia da EAC em pacientes com sintomas neurológicos hemisféricos tenham sido demonstradas em ensaios clínicos randomizados e prospectivos, o momento ideal para realizar uma EAC após um AVC hemisférico ipsilateral é controvertido.[33] A literatura sobre a EAC inicial descreveu uma ocorrência devastadora de conversão de infartos isquêmicos preexistentes para hemorragias intracerebrais fatais, após a revascularização precoce com EAC, para casos de infartos agudos.[34] Entretanto, após uma avaliação mais aprofundada, vários desses estudos iniciais relataram pacientes cirúrgicos com deficiências neurológicas profundas preexistentes, ou com oclusão da ACI aguda conhecida, que são pacientes sob risco altamente aumentado para complicações perioperatórias. O mecanismo presumido foi relacionado à perfusão cerebral ou à hiperperfusão de uma área de cérebro isquêmico ou infartado, que havia perdido seus mecanismos autorreguladores vasculares. Com base nesses relatos, bem como na experiência negativa de outros autores com esse tipo de pacientes, recomendou-se que fosse aguardado um período de 4 a 8 semanas entre a ocorrência de um AVC agudo e a realização da revascularização.

Mais recentemente, outros pesquisadores independentes sugeriram que a EAC mais precoce após um AVC completo e estável, além de ser um procedimento seguro, também pode reduzir o risco de infarto recorrente ou de conversão de uma estenose grave para uma oclusão total durante um período de

espera definido de maneira arbitrária.[35] Presumivelmente, o desenvolvimento de técnicas de TC, bem como de RM cerebrais mais sofisticadas, provocará uma otimização na seleção dos pacientes indicados para uma intervenção precoce. A análise dos dados do NASCET[35] e do "European Carotid Surgery Trial" (ECST)[36] é sugestiva de que a EAC precoce possa também ser segura. Vários pesquisadores têm enfatizado a importância da seleção adequada dos pacientes para serem submetidos a uma revascularização precoce após o AVC, mencionando fatores tais como a gravidade e a estabilidade das deficiências neurológicas e o tamanho do infarto à TC cerebral pré-operatória. Tanto o tamanho pré-operatório do infarto quanto a gravidade do AVC inicial têm demonstrado serem fatores preditivos significativos de agravamento das condições neurológicas do paciente no pós-operatório.

Em nossa instituição, conduzimos uma revisão de 1.158 casos de EAC em pacientes sintomáticos, dos quais 62,7% tinham TIAs e 37,3% apresentavam AVCs completos.[33] Pacientes com TIA tiveram uma probabilidade significativamente maior de serem submetidos à operação em um período de tempo precoce, nas primeiras 4 semanas da apresentação dos sintomas, em comparação com os pacientes vítimas de acidente vascular cerebral. Os pacientes com AVC operados precocemente apresentaram uma taxa significativamente mais elevada de AVC perioperatório e de óbito perioperatório do que os pacientes com AVC que foram operados mais tardiamente (AVC, 9,4% *versus* 2,4%, P = 0,003; óbito, 2,2% *versus* 0%, P <0,04). Dos 17 AVCs perioperatórios que ocorreram em pacientes com AVCs prévios submetidos à EAC precoce, cinco foram devidos à hemorragia intracerebral (29,4%), e dois foram secundários à extensão de um AVC preexistente, presumivelmente secundário à hiperperfusão (11,8%). Com base nesse estudo, recomendamos cautela quanto à realização de EAC precoce para pacientes com AVC.[33] Entretanto, é preciso notar que a maior parte da literatura existente recomenda exatamente o oposto. A tomada de decisão deve ser analisada para pacientes com AVC levando em consideração a gravidade do AVC, a estabilidade das condições neurológicas, o tamanho da área infartada aos exames de imagem pré-operatórios e a natureza e gravidade da lesão carotídea. Adiar a operação por um período de cerca de 4 semanas pode ser prudente se qualquer um dos fatores acima representar uma preocupação por parte do clínico em um determinado paciente.[33]

Procedimentos Combinados Carotídeos–Coronários

A aterosclerose é uma doença sistêmica, e muitos pacientes têm doença significativa em mais de um território vascular. O manejo adequado da doença arterial coronária sincronicamente ao da doença arterial carotídea continua sendo um assunto controvertido. O IM é uma complicação potencial grave e uma causa importante de mortalidade após EAC, e o AVC é uma complicação potencial maior da operação de revascularização com enxerto arterial coronariano (CABG). A incidência real de doença arterial carotídea significativa em pacientes submetidos à CABG é desconhecida. Um relato de quase 1.800 exames de triagem da carótida com ultrassom duplex, em pacientes submetidos à CABG, detectou uma incidência de 6,3% de estenoses carotídeas superiores a 75%.[37] Entretanto, a etiologia do AVC após CABG é multifatorial e pode incluir a embolização aterosclerótica e cardioarterial, bem como a presença de uma doença na bifurcação carotídea. Além disso, a abordagem para a doença combinada pode ser estadiada ou simultânea, e a literatura varia amplamente em relação às recomendações para as estratégias de tratamento nos diferentes grupos de pacientes. A maioria dos estudos tem demonstrado uma incidência aumentada de AVC e de óbito com a realização combinada dos procedimentos EAC e CABG. Ainda não foi totalmente esclarecido se esse achado realmente reflete o risco aditivo simples de dois procedimentos cirúrgicos sincrônicos, ou representa um risco primordialmente aumentado em pacientes com doença aterosclerótica mais extensa.[37] A literatura recente sugere que essa última alternativa seja realmente a real.[38]

Possíveis estratégias de manejo incluem os procedimentos estadiados, com o território vascular sintomático tendo a preferência, ou os procedimentos simultâneos. Quando a lesão carotídea é sintomática na presença de doença arterial coronariana assintomática e estável, a maioria dos profissionais prefere realizar a EAC primeiro, com a adoção das precauções adequadas para os pacientes com doença arterial coronariana conhecida. Alguns profissionais acreditam que a EAC realizada sob anestesia locorregional, ou talvez a ACS, possa ser adequada nessa situação. De maneira similar, na presença de doença coronária ativa ou instável e uma lesão carotídea assintomática, a maioria dos profissionais prefere tratar primeiramente as lesões coronárias. A preocupação torna-se maior nos pacientes nos quais a CABG deva ser realizada e nos quais uma lesão carotídea pré-oclusiva ou sintomática também esteja presente. Existem preocupações de que, com a hipoperfusão relativa que ocorre com a CABG no *bypass* cardiopulmonar, uma lesão carotídea pré-oclusiva possa tornar-se ocluída ou possa provocar hipoperfusão cerebral global. Essa condição é especialmente relacionada aos pacientes com estenose carotídea bilateral grave e naqueles com oclusão da artéria carótida unilateral e estenose grave contralateral. Nesses casos, o procedimento combinado pode ser mais adequado.

Em muitos procedimentos de EAC e CABG combinados, a esternotomia é realizada primeiramente, sendo posicionadas cânulas, de modo que a opção de começar imediatamente um *bypass* cardiopulmonar esteja disponível se o paciente apresentar deterioração clínica do ponto de vista cardíaco. Assim, a EAC é realizada de modo habitual. Dado o grau extremo de heparinização e a disponibilidade imediata da veia safena devidamente localizada, muitos cirurgiões optam por realizar a angioplastia com uso de remendo venoso, ao invés de usar material protético nesses casos. O material protético, em pacientes com heparinização excessiva, pode produzir um sangramento no local de punção da agulha, o qual pode ser problemático. Além disso, o paciente irá requerer heparinização durante as várias horas seguintes, enquanto o procedimento cardíaco estiver sendo realizado. O acesso ao pescoço é geralmente deixado aberto durante o procedimento de CABG, sendo reinspecionado e suturado após a administração de protamina, ao final do procedimento de CABG.

Angioplastia Carotídea e Implantação de *Stent*

A angioplastia percutânea com balão transluminal e colocação de *stent* nas artérias coronárias tem se tornado uma vela mestra do tratamento para a doença arterial coronária. De maneira similar, essas técnicas endovasculares percutâneas têm sido amplamente utilizadas no tratamento de doença oclusiva das artérias das extremidades inferiores. Entre as vantagens evidentes dessas técnicas, em contraste com a CABG tradicional ou a operação de *bypass* na extremidade inferior, incluem-se sua natureza menos invasiva, maior facilidade de recuperação, eliminação de incisões amplas, redução da incidência de complicações na ferida cirúrgica e maior aceitação pelo paciente. Aparentemente, seria natural presumir que a angioplastia percutânea e a implantação de *stents* na artéria carótida possam oferecer vantagens similares quando comparadas com a EAC tradicional. Entretanto, antes do desenvolvimento e do uso inicial da ACS, havia várias preocupações. Primeira, e mais importante, os profissionais estavam muito preocupados com os riscos de causar um AVC durante o procedimento, como

resultado da ateroembolização relacionada com a passagem dos fios-guias e dos cateteres endovasculares pela placa aterosclerótica. Além disso, muitos profissionais reconhecem que a EAC, apesar de ser uma operação a céu aberto, é uma técnica cirúrgica muito menos invasiva, com uma recuperação muito mais simples, em comparação com outras operações a céu aberto, como a CABG. A EAC frequentemente pode ser realizada sem anestesia geral, muitos pacientes submetidos à EAC recebem alta na manhã seguinte ao procedimento e, frequentemente, existe pouca necessidade de medicação analgésica narcótica e poucas restrições para as atividades normais. Por fim, a EAC em mãos experientes, em geral, produz resultados excelentes, com um risco muito baixo de morbidade grave ou de mortalidade. Esses resultados têm sido demonstrados constantemente, durante quase 50 anos, tanto em ensaios multi-institucionais quanto em relatos unicêntricos. Por essa razão, alguns profissionais estavam preocupados de que até mesmo uma abordagem percutânea da doença arterial carotídea não fosse capaz de oferecer uma vantagem tão grande quanto a EAC.

Entretanto, a ACS passou a ser mais aceita por muitos profissionais na última década. Embora tenha emergido como uma terapia alternativa, a EAC atualmente é considerada um procedimento terapêutico padrão. A técnica em si é conceitualmente similar à angioplastia com cateter de balão e implantação de *stent* em outras áreas do sistema vascular. Passa-se um fio-guia no interior da luz arterial, através da lesão estenótica, e um *stent* de metal autoexpansível é, então, introduzido pelo fio, sendo posicionado e implantado na área da lesão. A insuflação do balão e a angioplastia geralmente completam o procedimento. O desenvolvimento de "dispositivos de proteção cerebral", contendo uma variedade de cateteres de balão e filtros que podem ser posicionados delicadamente na porção distal da ACI antes da angioplastia propriamente dita e da implantação do *stent* no sítio de lesão, tem levado a uma redução na preocupação relacionada à embolização cerebral durante o procedimento e parece ter melhorado os resultados globais do procedimento.[39] Os dispositivos com filtro funcionam de modo a captar partículas deslocadas da placa aterosclerótica durante a implantação do *stent*. Essas partículas são, então, extraídas quando da remoção do dispositivo filtrante. O dispositivo de proteção do tipo balão serve para interromper o fluxo na porção distal da ACI durante o procedimento de implantação do *stent*, similar à colocação de um *clamp* cirúrgico distal na artéria durante a EAC a céu aberto. O paciente deve ser monitorado de maneira similar, a fim de detectar o desenvolvimento de isquemia cerebral durante o período de interrupção do fluxo da artéria carótida. Antes da desinsuflação do balão e da restauração do fluxo sanguíneo da ACI, a coluna de sangue estático do paciente é coletada e examinada, procurando-se detectar quaisquer resíduos ateromatosos. Outro dispositivo de proteção, de um tipo mais recente, consiste em um sistema de reversão do fluxo na ACI durante o procedimento de implantação do *stent*, impedindo que quaisquer resíduos ateromatosos trafeguem em direção ao cérebro.[40] Embora esses dispositivos em geral tenham se tornado uma parte rotineira dos procedimentos de ACS, não eliminam totalmente os riscos de AVC embólico durante o procedimento.

O procedimento de ACS continua em desenvolvimento, e estão sendo feitos vários grandes estudos randomizados controlados que comparam os resultados desse procedimento mais recente com a EAC tradicional. Há duas áreas controvertidas e cujas perguntas continuam sem respostas. Primeira, quais pacientes serão beneficiados pelo procedimento endovascular, ao invés da operação a céu aberto? E segunda, os resultados do procedimento endovascular são tão bons quanto os do tratamento tradicional?

Inicialmente, acreditava-se que a implantação de *stents* na carótida fosse mais aplicável aos pacientes considerados de alto risco para a EAC. Duas categorias de pacientes foram avaliadas: pacientes de risco aumentado para a operação, devido a um alto nível de comorbidades clínicas, e os pacientes com risco aumentado para a operação por complexidade anatômica. Por exemplo, os pacientes com insuficiência cardíaca congestiva ou com doença arterial coronariana grave devem ser classificados como portadores de um risco aumentado para complicações cardíacas após a EAC. Por sua vez, os pacientes com irradiação cervical prévia e aqueles que precisam de uma nova operação carotídea podem ser classificados como de alto risco para complicações técnicas, devido ao nível de tecido cicatricial presente na região do pescoço. Infelizmente, esse conceito de "pacientes de alto risco" para EAC, que provavelmente se beneficiariam com um procedimento endovascular, de certo modo tem sido difícil de ser estabelecido com precisão. Um estudo revisou as EACs realizadas em 228 pacientes que não teriam preenchido os critérios de inclusão para o estudo NASCET com base em seu risco aumentad.[41] Este estudo também não foi capaz de demonstrar que esses assim chamados "pacientes de alto risco" realmente tivessem resultados inferiores para a EAC. Um estudo adicional de mais de 13.000 procedimentos de endarterectomia detectou que as características de comorbidade cardiopulmonar não aumentavam o risco de AVC perioperatório, de óbito e nem de eventos cardíacos.[42] Por fim, muitos pesquisadores têm enfocado os pacientes com mais de 80 anos de idade, que não preenchiam os requisitos dos ensaios NASCET e ACAS, possivelmente por risco aumentado para uma operação a céu aberto. Entretanto, os resultados provisórios da fase inicial do ensaio "Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stent Trial" (CREST), um estudo multicêntrico em desenvolvimento, surpreendentemente detectaram que o risco de AVC e de óbito periprocedimento em pacientes submetidos à implantação de *stent* na carótida foi muito maior entre os indivíduos com mais de 80 anos. De fato, o risco de AVC ou de óbito para a EAC em 99 pacientes com 80 anos de idade ou mais foi de 12,1%.[43] Parece contraditório afirmar que os pacientes considerados de alto risco após a operação a céu aberto possam estar sob risco de complicações ainda maiores para um procedimento endovascular teoricamente menos invasivo, e há várias explicações possíveis para isso. Contudo, sendo assim, não é necessariamente correto definir quais pacientes devam ser beneficiados com a ACS secundária a um aumento inerente do risco para a intervenção cirúrgica a céu aberto.

Até o presente momento, ainda não foi totalmente esclarecido se os resultados da implantação de *stent* na carótida são de fato equivalentes aos da EAC. Foram concluídos diversos ensaios que compararam os resultados da EAC em relação à implantação de *stents*. O ensaio SAPPHIRE ("Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy") comparou a implantação de *stents* na artéria carótida com a endarterectomia em 334 pacientes selecionados aleatoriamente, com condições coexistentes que potencialmente poderiam aumentar o risco para a endarterectomia.[44] A análise dos resultados após 30 dias e 1 ano, incluindo óbito, AVC ou IM, detectou que a implantação de *stent* na carótida não foi inferior à EAC. Entretanto, observou-se que os resultados globais em ambos os braços deste ensaio foram perturbadoramente elevados, com um risco de 12,2% entre os pacientes que receberam *stents* e 20,1% entre os pacientes submetidos à endarterectomia.[44] O ensaio CaRESS ("Carotid Revascularization Using Endarterectomy or Stenting Systems") foi um estudo prospectivo multicêntrico, mas não randomizado, que comparou as duas técnicas.[45] Este estudo, que incluiu 397 pacientes, também detectou que os riscos após 30 dias e após 1 ano, para óbito,

AVC ou IM, foram equivalentes para os pacientes submetidos aos dois procedimentos. O ensaio CAVATAS ("Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study") distribuiu aleatoriamente 504 pacientes para receber um dos dois tratamentos.[46] As incidências de AVC maior ou de óbito em 30 dias após o procedimento não diferiram significativamente: 6,4% para o grupo que recebeu tratamento endovascular e 5,9% para a operação. Após um ano, a reestenose carotídea grave foi observada mais frequentemente no grupo endovascular (14% *versus* 4%, *P* <0,001). Por fim, os resultados relatados recentemente do ensaio SPACE ("Stent-Protected Angioplasty Versus Carotid Endarterectomy"), que distribuiu aleatoriamente 1.200 pacientes com estenose arterial carotídea sintomática para os dois grupos de tratamento, detectou uma incidência de AVC e óbito de 6,9% após 30 dias da implantação de *stents*, em comparação com a incidência de 6,3% após a endarterectomia.[47] Este estudo concluiu que os resultados não foram capazes de provar a não inferioridade da implantação de *stents* na artéria carótida, quando comparada com a endarterectomia, e que os resultados não justificam seu uso disseminado a curto prazo para o tratamento da estenose da artéria carótida. Uma revisão sistemática adicional sobre esse tópico na base de dados Cochrane, que incluiu uma metanálise de cinco ensaios com um total de 1.269 pacientes, detectou que não foram encontradas diferenças significativas nos riscos maiores de ambos os tratamentos, mas que os intervalos de confiança muito grandes tornaram impossível excluir a presença de uma diferença favorável a um dos tratamentos.[48] Este estudo também concluiu que atualmente não existem evidências suficientes para dar respaldo a uma mudança ampla na prática clínica, deixando-se de recomendar a EAC como tratamento de escolha para uma estenose arterial carotídea selecionada adequadamente.

Em síntese, embora o tratamento endovascular da doença arterial carotídea com angioplastia percutânea e implantação de *stent* tenha surgido como uma alternativa viável à EAC, no momento da redação deste relato, seu papel preciso ainda precisa ser definido. A EAC é um procedimento com resultados excelentes, cuja superioridade sobre o tratamento clínico isolado na prevenção do AVC foi demonstrada diversas vezes em ensaios randomizados e prospectivos. Entretanto, como uma tecnologia em evolução, os resultados da ACS provavelmente serão melhorados com o passar do tempo. Atualmente não existe um consenso absoluto sobre quais pacientes precisamente serão mais beneficiados com cada uma das técnicas, ou se seus resultados são equivalentes. Felizmente, os resultados futuros de ensaios clínicos randomizados prospectivos ajudarão a responder a essas questões definitivamente.

Doença Vertebrobasilar

A isquemia vertebrobasilar (IVB) é muito menos comum do que a isquemia do território carotídeo. Essa diferença ocorre primariamente por causa das seguintes razões:

1. A artéria basilar pode receber aporte sanguíneo suficiente de ambas as artérias vertebrais.
2. As artérias comunicantes posteriores, na maioria dos indivíduos, fornecem ramos colaterais excelentes para a artéria basilar.
3. A doença das artérias vertebrais e basilares é menos prevalente.

Entretanto, em circunstâncias específicas, a IVB pode levar a sintomas incapacitantes, ao AVC e à morte súbita. Os pacientes com IVB podem descrever sintomas característicos de diplopia, ataxia, disartria e quedas súbitas. Mais difícil de serem diagnosticados são aqueles com sintomas inespecíficos, tais como tontura ou sintomas visuais mal definidos. O clínico precisa levar em consideração a possibilidade da presença de IVB nos indivíduos com tais sintomas, se não houver qualquer outra explicação óbvia. Caso os sintomas transitórios sejam desencadeados por rotação da cabeça ou por extensão do pescoço, é preciso suspeitar de insuficiência vertebrobasilar. Os AVCs na área de distribuição do cerebelo podem resultar em deficiências visuais graves e distúrbios de fala. Os AVCs do tronco encefálico podem ser fatais e provavelmente são subdiagnosticados como causas de morte súbita.

Embora os êmbolos originados no coração ou no arco da aorta, ou por doença da porção proximal da artéria subclávia, possam causar sintomas, considera-se geralmente que, em sua maioria, os casos de IVB sejam devidos à diminuição do fluxo sanguíneo através dos vasos que irrigam a porção posterior do encéfalo. Para desenvolver sintomas relacionados ao fluxo, decorrentes do sistema vertebrobasilar, em geral é preciso haver tanto um componente anatômico quanto fisiológico.

Considerações Anatômicas

Além de estenoses e de oclusões da artéria basilar e das artérias comunicantes posteriores, a IVB pode resultar de doença na artéria inominada, nas artérias subclávias e nas artérias vertebrais. Com relação a esta última, em geral, é necessário que haja uma doença oclusiva de ambos os sistemas vertebrais. Dizendo de outra maneira, se houver um fluxo desobstruído da aorta até a artéria basilar em pelo menos um dos lados, é improvável que o indivíduo venha a apresentar sintomas, a menos que a artéria vertebral remanescente seja temporariamente ocluída por dobra ou compressão da artéria, pela movimentação da vértebra cervical.

Um fluxo sanguíneo insuficiente para a circulação cerebral posterior pode ser resultante de diversas condições, inclusive de anomalias anatômicas, doença aterosclerótica, dissecções e compressão óssea das artérias vertebrais quando passam por processos transversos de C2 até C7. As anomalias das artérias vertebrais são comuns. Em até 10% da população, uma artéria vertebral pode ser de tamanho menor, não se comunicar com a artéria basilar ou estar totalmente ausente. Anomalias nos vasos do arco da aorta, inclusive com a origem da artéria vertebral esquerda do arco, são suficientemente frequentes, de modo que é preciso levá-las em consideração na avaliação da circulação cerebral posterior.

A doença aterosclerótica do sistema vertebrobasilar pode ocorrer em qualquer ponto, mas é mais comum na origem das artérias vertebrais. Entre indivíduos com doença arterial oclusiva, a artéria subclávia esquerda não raramente é afetada. A doença das artérias subclávias produz mais sintomas nos braços, mas ocasionalmente pode levar à IVB.

Síndrome do Roubo da Subclávia

A oclusão da origem da artéria subclávia ou da artéria inominada pode levar à reversão do fluxo na artéria vertebral ipsilateral, e o sistema vertebrobasilar essencialmente passa a servir como fluxo colateral para o braço afetado. A *síndrome do roubo da subclávia* refere-se à reversão do fluxo da artéria vertebral em decorrência de uma oclusão na artéria subclávia ou inominada, resultando em IVB. Classicamente, ocorrem sintomas quando os exercícios feitos com os braços aumentam o "roubo" do fluxo de sangue do tronco encefálico. O exercício reduz a resistência periférica no braço afetado, diminuindo a pressão arterial distal à oclusão. Essa condição, por sua vez, resulta em aumento do fluxo retrógrado da artéria vertebral. Caso a artéria vertebral contralateral não seja capaz de suprir a demanda, o braço pode "roubar" sangue da artéria basilar, reduzindo a pressão na circulação cerebral posterior. O resultado pode ser uma IVB transitória. Os sintomas também podem resultar de

ações que ocluem a artéria vertebral contralateral ou de quaisquer condições que possam resultar em redução da pressão arterial ou do débito cardíaco.

Fatores Fisiológicos

Assumindo-se que um indivíduo tenha fluxo sanguíneo marginal para a artéria basilar devido a algum processo oclusivo arterial, podem ocorrer sintomas neurológicos transitórios resultantes de algumas alterações fisiológicas que reduzem efetivamente o fluxo sanguíneo remanescente para o sistema. Essa condição pode ser resultante de um evento cardíaco, como uma arritmia, uma queda na pressão arterial ou uma redução no débito cardíaco. Também pode ser resultante de uma alteração no equilíbrio do fluxo sanguíneo através de vasos patentes. Já foi descrita a síndrome clássica do roubo da subclávia, na qual a alteração fisiológica é deflagrada pelos exercícios feitos com o braço. Um dobramento da artéria vertebral não obstruída com a rotação da cabeça é outra causa comum de TIA vertebrobasilar. Se um paciente relata sintomas quando gira a cabeça para um lado ou quando olha para cima, é preciso estar alerta para a possibilidade de que essas ações possam estar causando IVB.

Diagnóstico

O primeiro passo no processo de diagnóstico da IVB é fazer um registro detalhado e um exame físico cuidadoso. O relato de tontura, dificuldade de fala, visão dupla, ataxia e quedas súbitas deveria levar a uma pesquisa adicional para a doença da circulação cerebral posterior. O achado de um sopro sobre a clavícula pode ser um sinal de estenose da artéria subclávia ou vertebral. A redução da pressão arterial em um braço é diagnóstico de doença oclusiva da artéria inominada ou da subclávia. A detecção de uma "latência de pulso" ou um pico de pulso sistólico tardio na artéria radial no mesmo lado em que há uma redução da pressão arterial é um achado clássico de estenose do segmento proximal da artéria subclávia, com fluxo reverso na artéria vertebral ipsilateral. A latência de pulso é decorrente de um aumento no tempo de propagação, à medida que a onda de pulso se propaga até a artéria vertebral contralateral e desce pela vertebral ipsilateral para alcançar o braço afetado.

Uma angiografia por RM com gadolínio ou uma angiografia por TC podem fornecer informações úteis, relacionadas aos vasos do arco aórtico até a artéria basilar. A obtenção de imagens mais precisas das artérias vertebrais e basilares em geral requer que seja feita uma angiografia cerebral dirigida por cateter. Especialmente difícil é a visualização das origens das artérias vertebrais. Essa observação com frequência requer projeções oblíquas, pois esses vasos geralmente surgem da face posterior das artérias subclávias e podem não ser claramente observados com uma projeção ântero-posterior clássica. Caso ocorram sintomas apenas quando o paciente assume uma determinada posição da cabeça, é provável que a porção da artéria vertebral que passa através dos processos transversos esteja sendo dobrada ou comprimida intermitentemente. O diagnóstico pode passar despercebido, a menos que sejam feitas imagens com a cabeça na posição associada aos sintomas.

Se o paciente tem achados anatômicos que dêem respaldo ao diagnóstico de IVB, o passo seguinte é examinar os fatores fisiológicos potenciais que possam estar produzindo os sintomas. Pode ser preciso realizar uma monitorização com Holter e um teste de esforço para excluir a presença de arritmias e de insuficiência miocárdica. Embora um indivíduo possa ter doença vertebrobasilar, se os episódios forem associados somente a períodos de bradicardia, um marca-passo pode ser suficiente para controlar os sintomas. Um tratamento muito intenso com medicação anti-hipertensiva também pode precipitar uma IVB. Por fim, é preciso excluir outras causas de sintomas inespecíficos, tais como hipoglicemia, hipercalcemia, hipotiroidismo e outros transtornos neurológicos intrínsecos.

Indicações para a Terapia Cirúrgica

Diferentemente da doença arterial carotídea, existem poucas evidências que relacionam a doença oclusiva assintomática da circulação cerebral posterior a um risco mais alto de AVC ou de óbito. Em parte, isso pode refletir a dificuldade de reconhecer um óbito devido ao infarto do tronco encefálico. Por sua vez, a observação clínica tem demonstrado que muitos indivíduos com doença oclusiva da circulação cerebral posterior permanecem livres de sintomas e morrem de causas não relacionadas. Como 90% do fluxo sanguíneo para o cérebro são fornecidos pela circulação anterior, e geralmente existe um fluxo colateral excelente através do círculo de Willis, a doença oclusiva das artérias subclávia e vertebral parece ser bem-tolerada pela maioria dos indivíduos. Na atualidade, não existem indicações definitivas para a intervenção cirúrgica em pacientes assintomáticos com doença oclusiva vertebrobasilar. A possível exceção é caso raro de um paciente assintomático, com doença oclusiva grave e não passível de reconstrução das carótidas e com vasos comprometidos irrigando a circulação cerebral posterior. Nessas circunstâncias, a operação para melhorar a circulação para as artérias vertebrais pode ser justificada como um meio de manter um fluxo sanguíneo adequado para o cérebro.

Se um indivíduo tiver sintomas sugestivos de IVB e apresentar doença oclusiva tanto da circulação carotídea quanto da vertebral, a atenção deve ser voltada primeiramente para a correção de qualquer lesão restritiva do fluxo nas artérias carótidas. Como a maioria dos indivíduos tem circulação colateral excelente para a artéria basilar e seus ramos, pelas artérias comunicantes posteriores e pelo círculo de Willis, o fluxo sanguíneo carotídeo em geral é suficiente para fornecer sangue para todo o encéfalo. A correção de uma estenose grave da artéria carotídea é suficiente para debelar os sintomas de IVB na maioria dos casos. Em geral, as intervenções cirúrgicas ou endovasculares são reservadas para os pacientes que preenchem os seguintes critérios:

- Sintomas de IVB ou sintomas no território carotídeo ipsilateral a uma ACI com oclusão.
- Doença oclusiva demonstrável, que restringe efetivamente o fluxo sanguíneo de ambos os sistemas vertebrais.
- Artérias carótidas que sejam livres de lesões estenóticas ou que estejam completamente ocluídas e sejam inoperáveis.
- Ausência de causas cardíacas e metabólicas que justifiquem os sintomas.

Para pacientes que preencham esses critérios, há uma alta probabilidade de alívio dos sintomas com um procedimento idealizado para melhorar a circulação cerebral posterior.

Procedimentos Cirúrgicos para o Manejo da Doença Vertebrobasilar

Uma ampla gama de procedimentos cirúrgicos e endovasculares está disponível para o tratamento da IVB. Para cada paciente, as seguintes considerações devem ser feitas:

1. O conjunto específico de doenças vasculares que causam os sintomas.
2. A morbidade associada a um procedimento específico para um determinado problema.
3. A durabilidade dos resultados do procedimento.

A IVB decorrente de uma síndrome do roubo da subclávia é um exemplo excelente das escolhas que devem ser feitas pelo cirurgião no planejamento de um procedimento terapêutico.

Estenose ou Oclusão da Artéria Subclávia

A oclusão da artéria subclávia direita ou inominada pode ser tratada por uma esternotomia limitada, com reparação direta por endarterectomia ou pela colocação de um enxerto de interposição sintético. Raramente esse procedimento é necessário, pois a maioria dos pacientes pode ser tratada com uma variedade de procedimentos cirúrgicos extra-anatômicos reconstrutivos ou de angioplastia, ambos com resultados excelentes e morbidade mais baixa. A porção proximal da artéria subclávia esquerda é um dos leitos arteriais de acesso mais difícil, devido a seu posicionamento posterior ao arco da aorta. Não se recomenda que seja feita a reparação direta desse vaso, exceto sob circunstâncias extraordinárias.

Para indivíduos com doença oclusiva da artéria inominada ou subclávia, o uso de angioplastia transluminal percutânea (PTA) com implantação de *stent* tem sido bem-sucedido nos últimos anos. De Vries e colegas relataram uma série de 110 pacientes tratados com PTA, com sucesso clínico em 102 (93%) deles.[49] Foram registrados oito casos de obstrução recorrente significativa, com necessidade de intervenções adicionais para o alívio dos sintomas recorrentes. Outras séries têm demonstrado resultados similares. A durabilidade dos resultados da reconstrução precisa ser levada em consideração quando se opta pela PTA como tratamento para doença de vasos do arco da aorta.

Há muito tempo, os procedimentos extra-anatômicos vêm sendo utilizados para o tratamento de IVB decorrente de doença da artéria subclávia ou inominada. Em geral, qualquer vaso do arco que seja patente pode ser usado como uma artéria doadora para esse propósito. O *bypass* carotídeo-subclávio ipsilateral e a transposição da artéria subclávia para o lado da carótida adjacente são, ambas, técnicas que demonstraram ser seguras e duradouras para o manejo da oclusão do segmento proximal da artéria subclávia. Os *bypasses* de vasos do lado oposto do pescoço podem ser feitos se a artéria carótida adjacente não for adequada. O *bypass de* carótida-subclávia contralateral e o *bypass* com enxertos subclávio-subclávio contralateral podem ser tunelizados retrofaringealmente para evitar a passagem do enxerto anteriormente à traqueia. O *bypass* axilo axilar, com a colocação de enxerto sob o tecido subcutâneo e sobre o esterno, também pode ser usado para o manejo desse problema, mas tem a desvantagem de ficar no caminho, caso uma esternotomia seja necessária em um momento futuro. Os enxertos sintéticos são mais usados para o *bypass* extra-anatômico, pois os enxertos de veia tendem a ter uma taxa mais alta de reestenose com o passar do tempo.

Operação da Artéria Vertebral

Embora a artéria vertebral possa estar comprometida em qualquer ponto ao longo de seu curso, o local mais comum de uma lesão aterosclerótica é a sua origem, da artéria subclávia. Essa artéria é acessível através de uma incisão supraclavicular. A gordura pré-escalênica e os linfonodos contidos nela são mobilizados inferiormente da clavícula e medialmente da veia jugular. É preciso ter cautela e evitar ou mobilizar o ducto torácico à esquerda para evitar um extravasamento linfático. Abaixo da gordura pré-escalênica, identifica-se o nervo frênico cruzando o músculo escaleno anterior. O nervo deve ser mobilizado para que o músculo possa ser seccionado. Após a secção do músculo, identifica-se facilmente a artéria subclávia, que é dissecada medialmente. A seguir, dissecam-se o tronco tireocervical, a artéria mamária e a artéria vertebral.

A estenose da artéria vertebral pode ser tratada diretamente por angioplastia com uso de remendo. Uma incisão em L é feita da artéria subclávia, em direção à artéria vertebral, cruzando a área de estenose. Um fragmento de veia safena pode ser fixado com sutura à arteriotomia para aumentar a abertura da artéria vertebral. A endarterectomia da artéria vertebral não é aconselhada, pois a placa geralmente estende-se em direção à artéria subclávia, dificultando a delimitação da extensão da endarterectomia.

Outros procedimentos cirúrgicos que têm sido bem-sucedidos para o manejo da estenose proximal da artéria vertebral incluem a transecção e a transposição da artéria vertebral para a carótida adjacente ou para um ponto mais distal na subclávia, e um *bypass* de um desses dois vasos, até a artéria vertebral, usando um segmento da veia safena.

Se a artéria vertebral apresentar doença no segmento V2 ou no segmento da artéria vertebral que passa através dos processos transversos de C6 a C2, é melhor reconstruir a artéria vertebral com um *bypass* de artéria carótida ou subclávia, até o segmento da artéria vertebral entre C1 e C2. O Dr. Ramon Berguer, que primeiramente descreveu esse procedimento, relata resultados excelentes em pacientes selecionados.[50]

Embora a angioplastia com balão e implantação de *stent* nas artérias vertebrais seja um procedimento descrito, o número de procedimentos realizados é baixo e os resultados têm sido variáveis. No momento da redação deste capítulo, não havia dados suficientes para afirmar se a angioplastia será um procedimento coadjuvante importante para o tratamento dos pacientes com IVB decorrente de lesões nas artérias vertebral e basilar.

Referências Selecionadas

Coward LJ, Featherstone RL, Brown MM: Safety and efficacy of endovascular treatment of carotid artery stenosis compared with carotid endarterectomy: A Cochrane systematic review of the randomized evidence. Stroke 36:905-911, 2005.

Uma metanálise recente dos ensaios clínicos existentes, publicados no momento da redação deste capítulo, que compararam a angioplastia carotídea com implantação de *stent* e a endarterectomia carotídea. Embora o estudo não tenha encontrado evidências de diferenças significativas nos resultados dos dois procedimentos, concluiu que não existem evidências suficientes para dar respaldo a uma mudança generalizada na prática clínica, deixando de recomendar a endarterectomia carotídea como tratamento de escolha para uma estenose da artéria carótida selecionada adequadamente.

Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study: Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. JAMA 273:1421-1428, 1995.

O principal ensaio prospectivo randomizado multicêntrico que comparou a endarterectomia carotídea com a melhor terapia clínica disponível, em relação à prevenção de AVC, em pacientes com alto grau de estenose da artéria carótida, que nunca haviam desenvolvido TIAs ou AVCs prévios. O estudo demonstrou a superioridade do tratamento cirúrgico, consistindo em endarterectomia carotídea, em comparação com o manejo clínico ideal.

North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effects of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade stenosis. N Engl J Med 325:445-453, 1991.

O principal ensaio prospectivo randomizado multicêntrico que comparou a endarterectomia carotídea com a melhor terapia clínica disponível, em relação à prevenção de AVC, em pacientes com alto grau de estenose da carótida, que já haviam apresentado TIAs ou AVCs prévios. O estudo demonstrou a superioridade do tratamento cirúrgico sobre a melhor terapêutica clínica nesses pacientes, e confirmou o alto risco de eventos vasculares recorrentes em pacientes com estenose carotídea, que já haviam sofrido um TIA ou um AVC inicial.

Riles TS, Imparato AM, Jacobowitz GR, et al: The cause of perioperative stroke after carotid endarterectomy. J Vasc Surg 19:206-216, 1994.

Uma análise profunda das causas de AVC perioperatório após endarterectomia carotídea da revisão de quase 2.500 casos consecutivos. Este estudo foi notável por afirmar que, em sua maioria, os AVCs perioperatórios após a operação carotídea estão relacionados com imperfeições técnicas no local da endarterectomia, estabelecendo a necessidade de uma perfeição técnica absoluta, na realização da operação, para assegurar resultados ideais e obter a melhor relação risco-benefício com a realização da intervenção cirúrgica.

Zarins CK, Giddens DP, Bharadvaj BK, et al: Carotid bifurcation atherosclerosis: Quantitative correlation of plaque localization with flow velocity profiles and wall shear stress. Circ Res 53:502-514, 1983.

Uma análise profunda de 12 bifurcações da artéria carótida de adultos, obtidas de amostras de autopsia. Este estudo conclui que, na bifurcação da carótida humana, as regiões de força de cizalhamento moderada a alta, onde o fluxo permanece unidirecional e alinhado axialmente, são relativamente poupadas do espessamento intimal. O espessamento da túnica íntima e a aterosclerose desenvolvem-se principalmente em regiões de força de cizalhamento relativamente baixa na parede, com separação do fluxo e de onde o fluxo unidirecional parte alinhado axialmente.

Referências

1. Rockman CB, Jacobowitz GR, Gagne PJ, et al: Focused screening for occult carotid artery disease: Patients with known heart disease are at high risk. J Vasc Surg 39:44-51, 2004.
2. Clark WM, Wissman S, Albers GW, et al: Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: A randomized controlled trial. Alteplase for acute noninterventional therapy in ischemic stroke. JAMA 282:2019-2026, 1999.
3. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study: Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. JAMA 273:1421-1428, 1995.
4. Fine-Edelstein JS, Wolf PA, O'Leary DH, et al: Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham Study. Neurology 44:1046-1050, 1994.
5. Mathiesen EB, Joakimsen O, Boaa KH, et al: Prevalence of and risk factors associated with carotid artery stenosis: The Tromso Study. Cerebrovasc Dis 12:44-51, 2001.
6. Bogousslavsky J, Regli F, Van Melle G: Risk factors and concomitants of internal carotid artery occlusion of stenosis: A controlled study of 159 cases. Arch Neurol 42:864-867, 1985.
7. Simos PCG, Algra A, Eikelboom BC, et al, for the SMART Study Group: Carotid artery stenosis in patients with peripheral arterial disease: The SMART study. J Vasc Surg 30:519-525, 1999.
8. Zarins CK, Giddens DP, Bharadvaj BK, et al: Carotid bifurcation atherosclerosis: Quantitative correlation of plaque localization with flow velocity profiles and wall shear stress. Circ Res 53:502-514, 1983.
9. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effects of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade stenosis. N Engl J Med 325:445-453, 1991.
10. Barnett HJM, Taylor DW, Eliasziw M, et al: Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. N Engl J Med 339:1415-1425, 1998.
11. Riles TS, Fisher FS, Lamparello PJ, et al: Immediate and long-term results of carotid endarterectomy for asympto- matic high-grade stenosis. Ann Vasc Surg 8:144-149, 1994.
12. Gasecki AP, Eliasziw M, Ferguson GG, et al: Long-term prognosis and effect of endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis and contralateral carotid stenosis or occlusion: Results from North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. J Neurosurg 83:778-782, 1995.
13. Eliasziw M, Streifler JY, Fox AJ, et al: Significance of plaque ulceration in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Stroke 25:304-308, 1994.
14. Taylor DC, Strandness DE Jr: Carotid artery duplex scanning. J Clin Ultrasound 15:635-644, 1987.
15. Taylor DW, Barnett HJM, Haynes RB, et al: Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: A randomized controlled Trial. ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators. Lancet 353:2179-2184, 1999.
16. Rockman CB, Riles TS, Gold M, et al: A comparison of regional and general anesthesia in patients undergoing carotid endarterectomy. J Vasc Surg 24:946-956, 1996.
17. Rockman CB, Su W, Lamparello PJ, et al: A reassessment of carotid endarterectomy in the face of contralateral carotid occlusion: Surgical results in symptomatic and asympto- matic patients. J Vasc Surg 36:668-673, 2002.
18. Halm EA, Hannan EL, Rojas M, et al: Clinical and operative predictors of outcomes of carotid endarterectomy. J Vasc Surg 42:420-428, 2005.
19. Archie JP Jr: The geometry and mechanics of saphenous vein patch angioplasty after carotid endarterectomy. Tex Heart Inst J 14:396-400, 1987.
20. Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HW, et al: The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: Surgical results in 1415 patients. Stroke 30:1751-1758, 1999.
21. Riles TS, Imparato AM, Jacobowitz GR, et al: The cause of perioperative stroke after carotid endarterectomy. J Vasc Surg 19:206-216, 1994.
22. Rockman CB, Jacobowitz GR, Riles TS, et al: Immediate re-exploration for the perioperative neurologic event following carotid endarterectomy: Is it worthwhile? J Vasc Surg 32:1062-1070, 2000.
23. Rockman C, Riles TS: Nonstroke complications of carotid endarterectomy. In Towne JB, Hollier LH (eds): Complications in Vascular Surgery, 2nd ed. New York, Marcel Dekker, 2004, pp 475-482.
24. Pomposelli FB, Lamparello PJ, Riles TS, et al: Intracranial hemorrhage after CEA. J Vasc Surg 7:248-255, 1988.
25. Ouriel K, Shortell CK, Illig KA, et al: Intracerebral hemorrhage after carotid endarterectomy: Incidence, contribution to neurologic morbidity, and predictive factors. J Vasc Surg 29:82-89, 1999.
26. Archie JP: Carotid endarterectomy saphenous vein patch rupture revisited: Selective use on the basis of vein diameter. J Vasc Surg 24:346-352, 1996.
27. Treiman RL, Cossman DV, Foran RF, et al: The influence of neutralizing heparin after carotid endarterectomy on postoperative stroke and wound hematoma. J Vasc Surg 12:440-446, 1990.
28. Rockman CB, Wu WT, Domenig C, et al: Postoperative infection associated with polyester patch angioplasty following carotid endarterectomy. J Vasc Surg 38:251-256, 2003.
29. Nowak LR, Corson JD: Blood pressure instability after carotid endarterectomy. In Ernst CB, Stanley JD (eds): Current Therapy in Vascular Surgery, 4th ed. St. Louis, Mosby, 2001, pp 71-73.
30. Clouse WD, Brewster DC: Cardiopulmonary complications related to vascular surgery. In Towne JB, Hollier LH (eds): Complications in Vascular Surgery, 2nd ed. New York, Marcel Dekker, 2004, pp 15-48.
31. Rockman CB, Riles TS, Landis, et al: Redo carotid surgery: An analysis of materials and configurations used in carotid reoperations and their influence on perioperative stroke and subsequent recurrent stenosis. J Vasc Surg 29:72-81, 1999.
32. Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE, et al: Guidelines for carotid endarterectomy: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. Stroke 29:554-562, 1998.
33. Rockman CB, Maldonado TS, Jacobowitz GR, et al: Early carotid endarterectomy in symptomatic patients is associated

with poorer perioperative outcomes. J Vasc Surg 44: 480-487, 2006.
34. Wylie EJ, Hein MF, Adams JE: Intracranial hemorrhage following surgical revascularization for treatment of acute strokes. J Neurosurg 21:212-216, 1964.
35. Gasecki AP, Ferguson GG, Eliasziw M, et al: Early endarterectomy for severe stenosis after a nondisabling stroke: Results from the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. J Vasc Surg 20:288-295, 1994.
36. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial. Interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. Lancet 337:1235-1243, 1991.
37. Ricotta JJ, Faggioli GL, Castilone A, et al: Risk factors for stroke after cardiac surgery: Buffalo Cardiac-Cerebral Study Group. J Vasc Surg 21:359-364, 1995.
38. Ricotta JJ, Wall LP, Blackstone E: The influence of concurrent carotid endarterectomy on coronary bypass: A case-controlled study. J Vasc Surg 41:397-401, 2005.
39. Ohki T, Veith FJ, Grenell S, et al: Initial experience with cerebral protection devices to prevent embolization during carotid artery stenting. J Vasc Surg 36:1175-1185, 2002.
40. Parodi JC, Ferreira LM, Sicard G, et al: Cerebral protection during carotid stenting using flow reversal. J Vasc Surg 41:416-422, 2005.
41. Gasparis AP, Ricotta L, Cuadra SA, et al: High-risk carotid endarterectomy: Fact or fiction. J Vasc Surg 37:40-46, 2003.
42. Stoner MC, Abbott WM, Wong DR, et al: Defining the high-risk patient for carotid endarterectomy: An analysis of the prospective national Surgical Quality Improvement Program database. J Vasc Surg 43:285-296, 2006.
43. Hobson RW II, Howard VJ, Roubin GS, et al: Carotid artery stenting is associated with increased complications in octogenarians: 30-Day stroke and death rates in the CREST lead-in phase. J Vasc Surg 40:1106-1111, 2004.
44. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al, for the Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy (SAPPHIRE) Investigators: Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. N Engl J Med 351:1493-1501, 2004.
45. Carotid Revascularization Using Endarterectomy or Stenting Systems (CaRESS) Steering Committee: Carotid Revascularization Using Endarterectomy of Stenting Systems (CaRESS) phase I clinical trial: 1-Year results. J Vasc Surg 42:213-219, 2005.
46. Anonymous: Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): A randomized trial. Lancet 357:1729-1737, 2001.
47. The SPACE Collaborative Group: 30-Day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: A randomized non-inferiority trial. Lancet 368:1239-1247, 2006.
48. Coward LJ, Featherstone RL, Brown MM: Safety and efficacy of endovascular treatment of carotid artery stenosis compared with carotid endarterectomy: A Cochrane systematic review of the randomized evidence. Stroke 36:905-911, 2005.
49. DeVries JP, Jager LC, Van Den Berg JC, et al: Durability of percutaneous transluminal angioplasty for obstructive lesions of the proximal subclavian artery: Long-term results. J Vasc Surg 41:19-23, 2005.
50. Berguer R: Distal vertebral artery bypass: Technique, the "occipital connection," and potential uses. J Vasc Surg 2(4):621-626, 1985.

CAPÍTULO 65

Aneurisma Vascular

Peter Gloviczki, MD e Joseph J. Ricotta, II, MD

O termo *aneurisma* deriva da palavra grega *aneurysma*, que significa "ampliação" e pode ser definido como uma dilatação localizada, permanente e irreversível de um vaso sanguíneo, tendo pelo menos 50% de aumento em seu diâmetro quando comparado ao diâmetro normal esperado.[1] A *ectasia* é definida como uma dilatação inferior a 50% do diâmetro normal. O diâmetro normal da aorta e das artérias depende de idade, sexo, tamanho do corpo e outros fatores. Nos homens, a aorta infrarrenal tem normalmente entre 14 e 24 mm de diâmetro, enquanto nas mulheres esses valores ficam entre 12 e 21 mm. Portanto, um aneurisma aórtico abdominal (AAA) será diagnosticado se o diâmetro for de 3 cm ou mais em um homem, ou de 2,6 cm ou mais em uma mulher.

Os aneurismas podem se desenvolver em qualquer ponto da árvore arterial, mas se localizam, com maior frequência, na aorta e, em seguida, nas artérias ilíaca, poplítea e femoral, em ordem decrescente. Eles também podem se desenvolver nas artérias inominada, subclávia e carótida, nas artérias das extremidades superiores e nas artérias viscerais e renais. Os aneurismas intracranianos e aqueles que afetam as veias não são considerados neste capítulo, enquanto os aneurismas aórticos torácicos e toracoabdominais são discutidos em outro capítulo deste tratado.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Os aneurismas arteriais são conhecidos desde a Antiguidade. O Papiro de Ebers, um texto do ano 2000 AC, já contém a descrição de aneurismas traumáticos das artérias periféricas, e Antyllus executou a primeira operação eletiva para tratamento de um aneurisma no século II DC. Ele descreveu a ligadura da artéria, acima e abaixo do aneurisma, efetuando uma incisão na bolsa aneurismática e evacuando o conteúdo dela. Essa descrição de reparo de aneurisma permaneceu como a base para as operações arteriais diretas nos 1.500 anos seguintes. Hunter executou o que se acredita ser a mais famosa operação de um aneurisma arterial em 1785, quando ele tratou um cocheiro portador de massa pulsátil na fossa poplítea, provavelmente secundária a trauma repetitivo contra o assento da carruagem. O paciente também apresentava claudicação resultante de oclusão distal ao aneurisma, e Hunter concluiu que artérias colaterais tinham se desenvolvido ao redor da oclusão. Na época, o tratamento padronizado envolvia a amputação, mas Hunter executou uma incisão na porção medial da coxa acima do joelho, no sítio hoje conhecido como "canal de Hunter"* e ligou a artéria com quatro suturas. O paciente sobreviveu, e Hunter começou a realizar operações similares. O discípulo mais aclamado de Hunter foi *Sir* Astley Cooper, o primeiro a reparar um aneurisma roto da artéria ilíaca, em 1817. Infelizmente, seu paciente foi a óbito 2 dias depois de uma ligadura aórtica. Cooper também relatou a existência da primeira fístula aortoentérica primária, e chamou a atenção para muitos tipos de aneurisma. No final dos anos de 1800, Halsted reparou pela primeira vez e com sucesso um aneurisma da subclávia com a ligadura proximal no tórax. Matas, legendário cirurgião de Nova Orleans, introduziu a técnica da endoaneurismorrafia em 1906, que envolveu o clampeamento acima e abaixo do aneurisma, abrindo-o, ligando os ramos de dentro para fora e reforçando a parede com suturas sobrepostas. Matas executou a primeira ligadura proximal bem-sucedida de um aneurisma aórtico em 1923, 106 anos depois da histórica operação de Cooper.

A cirurgia vascular moderna foi estabelecida por experiências de Carrell e Guthrie, que desenvolveram técnicas de anastomoses vasculares bem-sucedidas em animais, em um trabalho que

*Nota da Tradução (N.T.): Canal dos adutores.

resultou na conquista, por Alexis Carrell, do Prêmio Nobel em 1912. Entretanto, somente em 1951 Charles Dubost realizou com sucesso a primeira correção de um AAA por meio da abordagem retroperitoneal, com um homoenxerto de aorta torácica congelada. Em 1953, DeBakey e Cooley informaram a sobrevivência de 5 de 6 pacientes operados para correção de AAAs. No mesmo ano, Bahnson, do Johns Hopkins Hospital, relatou o primeiro tratamento de um aneurisma aórtico roto. Ainda em 1953, Vorhees introduziu um enxerto sintético (prótese) para substituição da aorta, enquanto em 1957 DeBakey usou Dacron entrelaçado. O primeiro tratamento bem-sucedido de um aneurisma aórtico toracoabdominal foi descrito por Etheredge, em 1955, seguido de quatro casos em 1956, executados por DeBakey e colaboradores. Durante as décadas de 1960, 1970 e 1980 Crawford aperfeiçoou o tratamento de aneurismas toracoabdominais, e suas contribuições reduziram drasticamente o risco associado à complexa operação da aorta. Em 1980, Williams e Ricotta descreveram a abordagem retroperitoneal estendida para a aorta visceral para tratar aneurismas aórticos. Em 1988, Hollier informou resultados excelentes usando a drenagem do fluido cerebrospinal para reduzir a paraplegia nos casos de aneurismas aórticos toracoabdominais.

O tratamento de aneurisma aórtico endovascular (EVAR, para *endovascular aortic aneurysm repair*) data de 1991, quando Juan Parodi introduziu esse tratamento revolucionário para AAA.[2] A técnica envolvia a colocação endovascular transfemoral de uma prótese expandida (*stent*) na aorta para excluir o aneurisma da circulação. O EVAR oferece a vantagem de morbidade reduzida ao evitar a exposição cirúrgica direta transabdominal ou transtorácica em pacientes com aneurisma torácico. A técnica EVAR tem sido continuamente aperfeiçoada nas últimas duas décadas, e, atualmente, nos EUA, há quatro dispositivos aprovados pela Food and Drug Administration para reparo de AAA e um dispositivo aprovado para reparo de aneurisma torácico.

CLASSIFICAÇÃO

Os aneurismas são classificados em dois grupos principais: *verdadeiros* e *falsos*. Nos aneurismas verdadeiros todas as três camadas da parede do vaso estão envolvidas, enquanto os aneurismas falsos, ou pseudoaneurismas, não envolvem as três camadas da parede vascular. Os aneurismas também são diferenciados tanto pela morfologia quanto pela etiologia. Os mais comuns têm a forma *fusiforme* (em forma de fuso), com dilatação simétrica envolvendo toda a circunferência da artéria. Os aneurismas que afetam somente parte dessa circunferência são denominados *saculares*. Acredita-se que esses aneurismas excêntricos tenham risco mais alto de ruptura que os fusiformes.

Em termos de etiologia, os aneurismas mais comuns são os *degenerativos*, causados por alterações ateroscleróticas na parede do vaso. A patogênese dos aneurismas, como discutido mais tarde, é um processo multifatorial envolvendo: predisposição genética, envelhecimento, aterosclerose, inflamação e ativação localizada de enzimas proteolíticas. Os aneurismas *congênitos* e aqueles associados a arterites e a desordens do tecido conjuntivo são raros. Os aneurismas infectados (micóticos) são relativamente mais comuns e se apresentam, frequentemente, como aneurismas falsos. Aneurismas também ocorrem na presença de enfraquecimento da parede do vaso em virtude de dissecção arterial ou aórtica. As dissecções levam à separação das camadas da parede arterial em virtude de laceração na íntima e da espessura variável da média. O termo *aneurisma dissecante* é aplicado a dissecções com dilatação aneurismática do lúmen falso.

A dilatação aneurismática também pode resultar da dilação pós-estenótica de uma artéria, como na artéria subclávia de pacientes com a síndrome do desfiladeiro torácico ou em casos de coarctação da aorta. Outros tipos de aneurisma incluem aqueles associados à gestação e à infância. A etiologia dos pseudoaneurismas inclui: trauma fechado ou penetrante, lesão iatrogênica durante cateterização arterial e rompimento anastomótico de enxerto arterial.

O local mais frequentemente afetado por aneurismas arteriais extracranianos é a aorta infrarrenal. Em uma série extensa de autopsias em pacientes com aneurismas aortoilíacos, o local mais afetado era a aorta abdominal (65%), seguida pela aorta torácica (19%), a aorta abdominal e as artérias ilíacas (13%), a aorta toracoabdominal (2%) e as artérias ilíacas isoladamente (1%).[3] Os aneurismas arteriais periféricos são muito menos comuns. Os aneurismas poplíteos respondem por cerca de 70% de todos os aneurismas periféricos, os aneurismas femorais são menos frequentes e os da carótida representam menos de 4%. Aneurismas viscerais (esplâncnicos) e da artéria renal têm sido considerados raros, embora a incidência informada dessas lesões venha aumentando recentemente, em virtude das frequentes investigações abdominais por exames de imagens não invasivos.

O tamanho de um aneurisma é descrito por sua largura (diâmetro ântero-posterior ou lateral) e comprimento. A largura do aneurisma, e não a extensão, é o fator prognóstico mais importante de ruptura. A *arteriomegalia,* originalmente descrita por Leriche em 1943, se refere à dilatação arterial difusa sem formação de aneurisma discreto e envolvendo vários segmentos da árvore arterial, incluindo a aorta e as artérias ilíaca, femoral e poplítea. As artérias que normalmente não estão predispostas ao desenvolvimento de aneurismas, como a ilíaca externa e a femoral profunda, também se mostram frequentemente dilatadas. Em cerca de 6.000 pacientes submetidos à arteriografia aortofemoral na Mayo Clinic (EUA), a arteriomegalia foi descoberta em 5%.[4] Foram identificados três padrões: tipo I, com aneurismas da aorta para a artéria femoral comum e arteriomegalia mais distal; tipo II, com aneurismas do segmento fêmoro-poplíteo e arteriomegalia mais proximal; e tipo III, com aneurismas da aorta para a artéria poplítea com arteriomegalia dos segmentos não aneurismáticos intervenientes. Somente os homens foram afetados, e eles eram aproximadamente 5 anos mais jovens que os pacientes de meia-idade com aneurismas solitários. Esse quadro era distinto daquele de aneurismas múltiplos que são separados por segmentos arteriais não ectásicos de diâmetro normal, uma condição frequentemente denominada *aneurismose*. Gloviczki e associados estudaram 102 pacientes portadores de aneurismas aórticos múltiplos e submetidos a 201 reconstruções aórticas.[5] A aneurismose estava presente em 3,4% dos pacientes com aneurismas aórticos, dos quais 75% eram homens. A história de tabagismo e de alterações anormais no eletrocardiograma estava presente em 84%, a hipertensão em 75% e a doença pulmonar obstrutiva crônica em 61%. Dezoito por cento dos portadores de aneurismas aórticos torácicos exigiram tratamento cirúrgico de um segundo aneurisma aórtico. Em um estudo conduzido por Bickerstaff e associados, 25% dos pacientes com aneurismas torácicos também apresentavam AAA.[6] Os pacientes com AAA têm propensão para aneurismas das extremidades inferiores. Em uma revisão de quase 1.500 pacientes com aneurismas aórticos, 3,5% deles, todos homens, apresentaram aneurismas nas artérias femoral, poplítea ou visceral. A probabilidade de identificação de um AAA em um homem portador de aneurisma da artéria femoral foi de 92%, e de 64% para homens portadores de aneurisma da artéria poplítea.[7] Em revisão recente conduzida na Mayo Clinic em 141 aneurismas unilaterais (47%) e em 158 aneurismas bilaterais

(53%) da artéria poplítea, o AAA estava presente em 55% dos pacientes, mais frequentemente nos casos bilaterais[8] (65% *versus* 43%, Fig. 65-1).

PATOGÊNESE

A patogênese da formação de um aneurisma é complexa. Várias teorias já foram propostas, mas nenhuma delas teve ou tem aceitação universal. Mais de 90% dos aneurismas estão associados à aterosclerose, tradicionalmente considerada como a causa primária. Entretanto, a maioria dos pacientes (75%) com doença aneurismática não apresenta doença vascular oclusiva envolvendo os segmentos aortoiliofemorais. Além disso, a indução de aneurismas em cobaias animais alimentadas com dieta aterogênica não foi prognóstica, embora a regressão de ateromas experimentais tenha realmente resultado em formação de aneurismas em macacos. Essas descobertas, assim como outras, levaram os investigadores a concluir que a aterosclerose é mais um achado coincidente ou um processo facilitador que uma causa primária da formação de um aneurisma. Em vez de ser denominado *aterosclerótico*, um AAA é mais precisamente chamado de *idiopático*. A interação de fatores múltiplos, e não um processo único, é responsável pela destruição da camada média da parede da aorta, que leva à formação do aneurisma.

O desenvolvimento de AAAs está associado a alterações no tecido conjuntivo da parede da aorta. A parede normal é formada de unidades lamelares que consistem em elastina, colágeno (principalmente os tipos I e III) e células do músculo liso vascular. A elastina e o colágeno são os principais componentes estruturais e atuam de maneira complementar um ao outro. As fibras de elastina são mais abundantes na camada média, e acredita-se que representem o principal componente de sustentação de carga sob a maioria das condições fisiológicas e de fornecimento de retração elástica. O colágeno fornece a força de tensão; ele ajuda a manter a integridade estrutural da parede e atua como uma "rede de proteção", adquirindo funções de sustentação de carga sob pressões mais altas ou na falha da elastina. Histologicamente, a parede do aneurisma se mostra afinada, com redução acentuada no volume de elastina medial. Estudos bioquímicos demonstraram quantidades reduzidas tanto de elastina quanto de colágeno na parede de um aneurisma, mas uma proporção maior de colágeno em relação à elastina.[9] A fragmentação da elastina é a ocorrência estrutural inicial, e sua depleção é concluída precocemente no processo de formação do aneurisma. Os aneurismas se alongam à medida que se dilatam, tornando-se inclinados e tortuosos. Acredita-se que o enfraquecimento e a fragmentação da elastina sejam responsáveis por esse alongamento e tortuosidade. Embora a fragmentação da elastina seja a característica mais importante encontrada na parede de um aneurisma, o tecido adventício, no qual predomina o colágeno, é responsável pela resistência da aorta na falta de elastina medial. Estudos experimentais demonstraram que o tratamento enzimático com elastase leva à dilatação arterial e ao enrijecimento sob pressões fisiológicas, enquanto o tratamento com colágeno leva à ruptura arterial sem dilatação.[9] Isso sugere que a degradação da elastina é um passo-chave no desenvolvimento de aneurismas, mas que a degradação do colágeno é, por fim, exigida para sua ruptura. E o mais interessante: existem menos unidades lamelares na aorta abdominal que na torácica, e até mesmo uma redução abrupta adicional no número de unidades lamelares abaixo das artérias renais. Acredita-se que essa relativa escassez de elastina e de colágeno desempenhe um papel, entre outros fatores, na predileção para o desenvolvimento de aneurismas na aorta infrarrenal. Além disso, a elastina não é sintetizada na aorta adulta, e sua meia-vida é de 40 a 70 anos, o que gera sua redução com a idade e consequente ocorrência de AAAs em pacientes idosos.

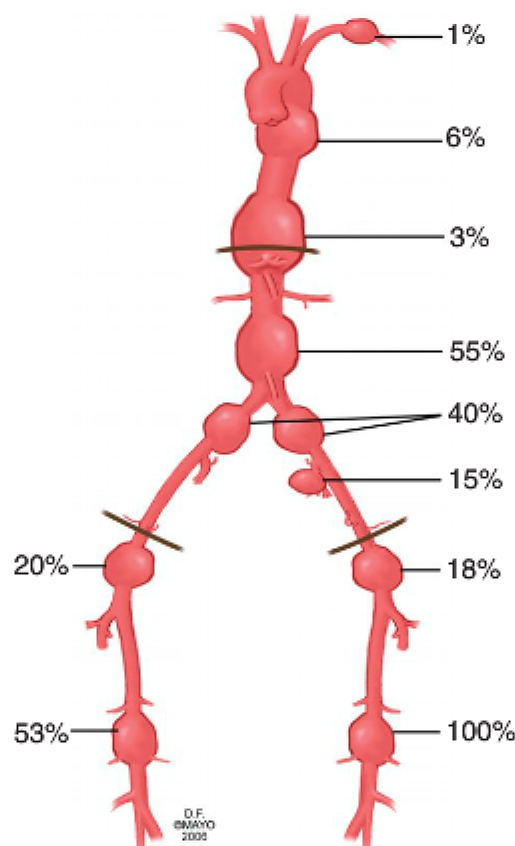


Figura 65-1 **Prevalência de aneurismas em 368 pacientes com aneurismas da artéria poplítea.** (De Huang Y, Gloviczki P, Noel AA e colaboradores: Early complications and long-term outcome after open surgical treatment of popliteal artery aneurysms: Is exclusion with saphenous vein by-pass still the gold standard? J Vasc Surg 45:706-715, 2007. Com autorização da Mayo Foundation for Medical Education and Research. Todos os direitos reservados.)

As enzimas proteolíticas também demonstraram atuar na formação de aneurismas. Observa-se aumento na expressão e na atividade de metaloproteinases de matriz (MMPs, para *matrix metalloproteinases*) na parede de aneurismas aórticos. Estudos sugerem que as MMPs e outras proteinases derivadas de macrófagos e de células do músculo liso da aorta são secretadas para o interior da matriz celular e se integram à formação do aneurisma.[10] Nos AAAs, a ativação de MMPs favorece a degradação da elastina e do colágeno. A degradação intersticial do colágeno acompanha o aumento na expressão de colagenases MMP-1 e MMP-13 em AAAs em seres humanos. As elastases MMP-2, MMP-9 e MMP-12 também mostram aumento de expressão em tecido aórtico aneurismático.[11] A MMP-12 se mostra significativamente expressa ao longo da borda proximal de condução de AAAs em seres humanos, e pode ser importante na formação de aneurismas. A MMP-2 é encontrada em altas concentrações em aortas aneurismáticas pequenas, sugerindo um papel durante a formação precoce do aneurisma. A MMP-9 é encontrada em abundância em células do músculo liso medial, e níveis aumentados dessa proteinase também foram encontrados na parede da aorta e no sangue em até metade dos pacientes portadores de aneurismas aórticos, mas não naqueles portadores de doença aórtica oclusiva.[11] Vale notar que esses níveis séricos elevados voltam ao normal após o reparo do aneurisma. A MMP-9 também demonstrou atividade três vezes maior em aneurismas com 5 a 7 cm de diâmetro, em comparação com aneurismas com diâmetros inferiores a 5 cm, o que é coerente

com os índices aumentados de expansão observados para AAAs maiores. O papel importante desempenhado pela MMP-9 na formação de aneurismas é reforçado pela observação de que camundongos sem MMP-9 não formam aneurismas experimentais. O transplante de medula óssea, entretanto, restaura o fenótipo do aneurisma. Além disso, a expressão de inibidores de tecido de MMPs (TIMPs) demonstrou diminuir na parede dos aneurismas, promovendo com isso a expressão exagerada de MMPs e, consequentemente, a degradação da elastina e do colágeno. Um outro inibidor de proteases, a antitripsina α-1, demonstrou ser deficiente em aneurismas aórticos. Isso pode explicar a associação de rupturas de AAAs com a doença pulmonar obstrutiva crônica (pacientes com enfisema e níveis reduzidos de antitripsina α-1). Com base nessas informações, pode-se concluir que durante a formação de um aneurisma aórtico o equilíbrio de remodelação da parede do vaso entre MMPs, TIMPs e outros inibidores de protease favorece a degradação da elastina e do colágeno.

Um outro aspecto histológico proeminente dos aneurismas aórticos é a presença de um infiltrado inflamatório com preponderância de células de plasma na camada média e de células-tronco na camada adventícia. Existe a hipótese de que essas células liberem, subsequentemente, uma cascata de citocinas que resulta na ativação de várias proteases diferentes. Os produtos expostos da degradação da elastina podem servir como agentes quimiotáticos para a infiltração dos macrófagos. O conceito de que a formação de aneurisma é autoimune tem o suporte do extenso infiltrado linfocítico e monocítico na média e na adventícia, além da deposição de imunoglobulina G (IgG) na parede da aorta. As citocinas geradas por macrófagos e linfócitos estão aumentadas na parede de um aneurisma aórtico. Essas citocinas inflamatórias induzem a expressão e a ativação de MMPs e de TIMPs. Já se sugeriu também uma causa infecciosa para a formação de aneurismas. Cerca de 55% dos aneurismas da aorta demonstram a presença de *Chlamydia pneumoniae* por imunoistoquímica. Já foi demonstrado que esse organismo induz a formação de AAA em coelhos. Espécies reativas ao oxigênio, como o superóxido (O_2^-), também se mostram aumentadas em AAAs humanos. A infusão de elastina em modelos animais demonstrou aumentar a expressão da síntese de óxido nítrico e diminuir a expressão do antioxidante, superóxido dismutase. Em tecido aneurismático humano os níveis de O_2^- são 2,5 vezes mais altos que aqueles nos tecidos aórticos não aneurismáticos adjacentes e 10 vezes mais altos que os da aorta de controle.

Existe também evidência considerável de que a genética influencia significativamente a formação de um aneurisma aórtico. O agrupamento familiar ocorre em 15% a 25% dos pacientes submetidos a reparo de AAA. Os padrões de herança do cromossomo autossômico dominante, autossômico recessivo e X associado já foram amplamente demonstrados. Irmãos do sexo feminino estão em risco particularmente elevado. Os aneurismas familiares não parecem ser anatômica ou clinicamente distinguíveis daqueles sem padrão familiar, exceto pelo fato de se desenvolverem mais cedo, apresentarem proporção homem-mulher diminuída de 2:1 (prevalência feminina) e parecerem exibir risco maior de ruptura. As anormalidades genéticas específicas informadas incluem: colágeno tipo III reduzido na camada média da aorta em aneurismas familiares, polimorfismos no gene para a cadeia pro-α do colágeno tipo III e o alelo Hp-2-1 da haptoglobina e deficiências na antitripsina α-1. Além disso, já foi provado que a deficiência na enzima lisil oxidase contendo cobre causa aneurismas aórticos em camundongos. Essa enzima é importante na ligação cruzada de colágeno e elastina, e está ligada ao cromossomo do sexo. Os defeitos genéticos também já foram associados à formação de aneurismas em pacientes portadores da síndrome de Marfan (gene da fibrilina no cromossomo 15) e em pacientes portadores da síndrome de Ehlers-Danlos tipo 4 (gene de pró-colágeno COL3A1 tipo III).[12] As implicações clínicas desses estudos genéticos dão suporte sólido à triagem de parentes de primeiro grau de pacientes com aneurismas aórticos. A triagem genética de pacientes em risco elevado de AAA também estará disponível no futuro.

Uma vez desenvolvido o aneurisma, independentemente da causa, sua dilatação é governada por princípios físicos, especialmente pela lei de Laplace. Essa lei, $T = PR$, descreve a relação entre o estresse tangencial (T) com tendência a romper a parede de uma esfera, o raio (R) e a pressão transmural (P). Por isso, para uma dada pressão transmural a tensão da parede é proporcional ao raio. Isso explica por que, uma vez ocorrida a dilatação da aorta, a dilatação do vaso se intensifica e, portanto, aneurismas de grande porte têm maior predisposição à ruptura que os menores. Além disso, isso explica por que a hipertensão é um fator de risco importante para a ruptura de um aneurisma. A lei de Laplace, entretanto, não considera a espessura da parede do vaso. Incorporando-se essa espessura (δ) à equação, temos: $T = PR/\delta$. A tensão na parede arterial se torna maior quando a pressão no aneurisma aumenta, quando o raio do aneurisma aumenta ou quando a espessura da parede da aorta diminui.

A patogênese dos aneurismas aórticos degenerativos é multifatorial e envolve a remodelação desordenada da matriz extracelular, a ativação de enzimas proteolíticas, a inflamação crônica, a predisposição genética e o estresse biomecânico da parede do vaso. Os aneurismas degenerativos respondem por mais de 90% dos AAAs. As causas menos frequentes incluem: infecção, arterite, necrose cística medial, trauma, distúrbios herdados do tecido conjuntivo e pseudoaneurisma de rompimento anastomótico. Os aneurismas aórticos são raros em crianças e em adultos jovens e apresentam etiologias variadas, as mais comuns sendo a esclerose tuberosa, a doença de Behçet, a síndrome de Marfan, a síndrome de Ehlers-Danlos e a infecção proveniente de cateteres inseridos na artéria umbilical.

ANEURISMAS AÓRTICOS ABDOMINAIS

Epidemiologia

Os aneurismas aórticos se localizam, com mais frequência, na aorta infrarrenal e, geralmente, o segmento imediatamente abaixo das artérias renais é poupado (Fig. 65-2). Os aneurismas envolvendo o segmento infrarrenal imediato são conhecidos como AAAs justarrenais, enquanto aqueles que envolvem a origem das artérias renais são chamados de *AAAs pararrenais*. Os aneurismas suprarrenais se estendem acima das artérias renais e correspondem ao aneurisma toracoabdominal do tipo IV na classificação de Crawford, pois esses pacientes geralmente exigem abordagem toracoabdominal para o reparo da lesão. As artérias ilíacas estão envolvidas em 40% dos pacientes com AAA. Em 90% deles, as artérias ilíacas comuns são afetadas, enquanto 10% envolvem as artérias ilíacas internas.

Os aneurismas da aorta abdominal são comuns. Estima-se que 1,7 milhão de pessoas apresentam AAA, cerca de 190.000 casos são diagnosticados por ano e mais de 50.000 operações são executadas anualmente nos EUA. Desde 1970 verificou-se a triplicação da incidência informada, em parte por causa do envelhecimento da população e do uso mais frequente de modalidades de triagem diagnóstica, mas também por causa do aumento no número de casos novos. Estudos de porte envolvendo autopsia demonstraram a prevalência de AAA entre 1,8% e 6,6%. Hoje, estima-se que, nos EUA, entre 3,5 e 6,6 indivíduos por grupos de mil pessoas sejam portadores de AAAs.[13,14]

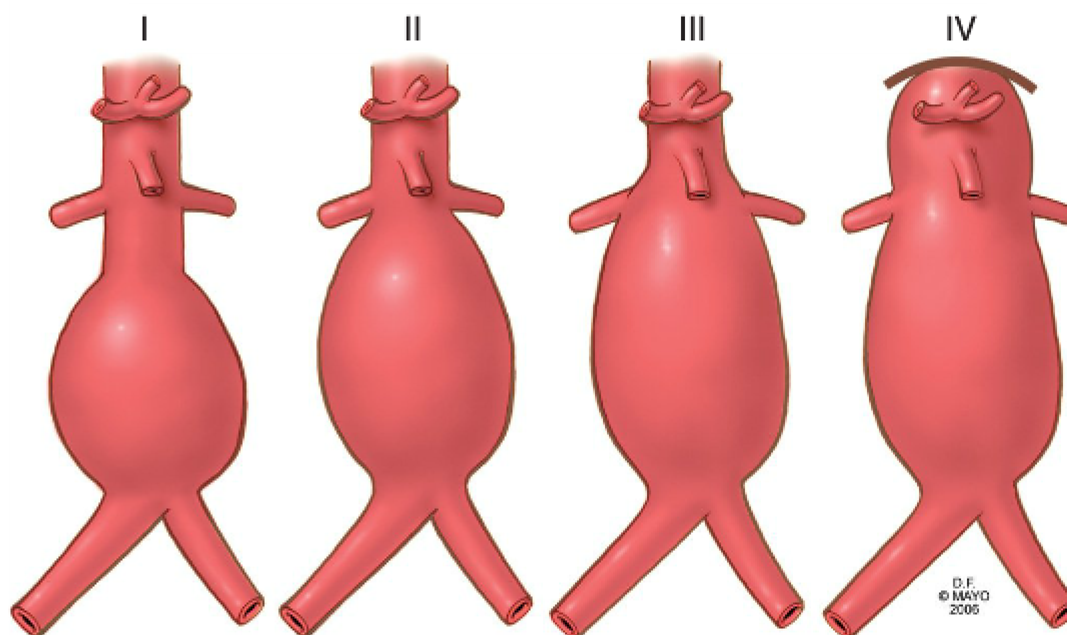


Figura 65-2 **Classificação de aneurismas aórticos abdominais: infrarrenal (I), justarrenal (II), pararrenal (III) e suprarrenal (IV).** (Com autorização da Mayo Foundation for Medical Education and Research. Todos os direitos reservados.)

Fatores de Risco

Embora se desconheça a causa exata, vários fatores de risco foram identificados como contribuintes para o desenvolvimento de AAAs, os mais importantes sendo: idade, sexo, etnia, tabagismo e história familiar de doença aneurismática.

A prevalência de AAAs aumenta com a idade. A frequência de aneurismas aumenta de maneira uniforme em homens com mais de 55 anos, atingindo o pico de 6% na faixa de 80 a 85 anos. Nas mulheres, observa-se um aumento contínuo após os 70 anos, com pico de 4,5% em pacientes com mais de 90 anos. A proporção homem:mulher é de 4:1 a 5:1 na faixa etária de 60 a 70 anos, mas depois dos 80 anos essa proporção se aproxima de 1:1.[15]

O sexo masculino constitui um fator de risco independente para a formação de AAA. Em um grande estudo com autopsia desenvolvido na Suécia, a prevalência de AAAs foi de 4,3% nos homens e de 2,1% nas mulheres. Em um estudo de triagem para AAA desenvolvido pela Veteran's Administration (VA), nos EUA, envolvendo pacientes entre 50 e 79 anos de idade, foram examinados 122.272 homens e 3.450 mulheres. A prevalência de AAAs de 3 cm ou mais foi de 4,3% nos homens e de 1,0% nas mulheres.[16] Mais recentemente, Lederle e colaboradores informaram que os AAAs são encontrados em 4% a 8% dos homens idosos e em 0,5% a 1,5% das mulheres idosas.[15] No estudo Aneurysm Detection and Management (ADAM), as mulheres apresentaram entre 6 e 8 vezes menos probabilidade de desenvolver AAA (razão de probabilidade 0,12-0,18).[14]

O AAA é, basicamente, uma doença de homens brancos idosos. Esses pacientes têm entre 2 e 3 vezes mais probabilidade de desenvolver AAA que os homens de raça negra. A raça negra, tal como a população do sexo feminino, é considerada como fator de risco negativo para o desenvolvimento de AAA (razão de probabilidade: 0,53).[15]

O tabagismo está associado a 78% dos AAAs, com preponderância de 8:1 de aneurismas em fumantes, em comparação com os não fumantes.[14] No estudo ADAM, o tabagismo foi considerado como o fator de risco mais fortemente associado à formação de AAA e associado a 75% de todos os AAAs de 4 cm ou mais. A prevalência da formação de aneurismas é maior entre os fumantes, e aumenta ainda mais dependendo do tempo de uso do tabaco.[14,16] Uma vez o paciente tenha deixado de fumar, o risco de desenvolvimento de AAA diminui lentamente. O risco relativo de morte por ruptura de um AAA aumenta em 4,6 vezes para usuários de cigarros e em 2,4 vezes para usuários de cachimbo e charuto, em comparação com os não fumantes.

A história familiar de doença aneurismática é um fator de risco importante, e em parentes de primeiro grau de pacientes com AAA existe um risco relativo 11 vezes maior de a pessoa também desenvolver esse tipo de aneurisma, com incidência de 10% a 20%. Os aneurismas familiares afetam pacientes mais jovens e relativamente mais mulheres que homens. Irmãos mais velhos de pacientes com AAA confirmado têm o maior risco de desenvolver esse aneurisma. A prevalência de AAA em irmãos com mais de 60 anos é de 18%.

Pacientes com aterosclerose têm 1,6 vez mais probabilidade de desenvolverem um AAA que aqueles sem doença aterosclerótica. Os pacientes com doença arterial periférica (PAD, *peripheral arterial disease*) apresentam incidência aumentada de aneurisma aórtico. O risco de formação de aneurisma aórtico é maior em pacientes com estenose da carótida. Entretanto, somente pacientes não diabéticos respondem por essa prevalência aumentada. A prevalência de aneurismas é de 10% a 12% em homens hipertensos. A pressão diastólica elevada e a pressão de pulso elevada foram consideradas como fatores de risco para a formação de AAA.

A relação entre o diabetes melito e o desenvolvimento de um AAA é inversa. A doença é considerada como fator de risco negativo. Pacientes diabéticos se mostraram duas vezes mais propensos a desenvolver AAA que os não diabéticos (razão de probabilidade: 0,52).[15]

A prevalência de AAA em homens com história de hérnia inguinal é mais alta do que em homens sem essa história, e esse fato continua verdadeiro quando se ajusta a situação para uma história de tabagismo. Homens com história de hérnia inguinal estão em risco mais alto de formação de AAA, mais notadamente se eles forem usuários de cigarros. Como já mencionado, a expansão de aneurismas aórticos foi associada à evidência de infecção crônica por *Chlamydia pneumoniae*. Cerca de 55% dos aneurismas aórticos demonstram *C. pneumoniae* por imunoistoquímica. Em vários estudos de triagem, alta

prevalência de AAAs foi encontrada entre pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

História Natural

A história natural dos AAAs é a expansão contínua, com a complicação mais frequente e letal desses aneurismas sendo a ruptura. Nos EUA, a ruptura de aneurismas é a causa de morte de 1,2% da população masculina e de 0,6% da feminina. Cerca de 15 mil óbitos são causados por AAAs rotos a cada ano, tornando essa lesão a 13ª causa principal de morte naquele país e a 10ª causa de morte entre os homens. Em um estudo de 231 aneurismas rotos, 71% dos pacientes não sabiam, antes da ruptura, que eram portadores de um aneurisma.[17] A maioria das rupturas ocorre no espaço retroperitoneal, mas a ruptura livre da parede anterior pode resultar em sangramento para a cavidade abdominal; a ruptura para a veia cava inferior ou para a veia ilíaca provoca fístula arteriovenosa aortocaval ou aortoilíaca[18], enquanto a ruptura para o duodeno resulta em sangramento gastrointestinal de grande porte em virtude da fístula aortoduodenal primária.

Uma vez rompido o AAA, apenas metade dos pacientes chega viva ao hospital. Em um estudo, 50% das vítimas chegaram ao hospital com vida, 7% foram a óbito antes da operação, 17% foram a óbito durante a operação e 37% foram a óbito dentro de 30 dias da operação, para uma taxa geral de mortalidade para reparo cirúrgico aberto de 45%.[19] Embora os resultados iniciais do estudo EVAR para AAA rompido sejam encorajadores, cerca de 25% a 30% dos pacientes com essa ruptura poderão sobreviver. Às vezes, os AAAs podem levar a quadros potencialmente fatais ou à incapacidade das extremidades por causa da tromboembolia aguda.

As taxas de crescimento de AAAs variam conforme o tamanho do aneurisma, e o crescimento mais rápido é observado em aneurismas de 5 cm ou maiores. Lesões inferiores a 5 cm de diâmetro crescem à média de 0,32 cm por ano, enquanto a expansão para aneurismas de mais de 5 cm foi relatada como de 0,4 a 0,5 cm por ano. Cronenwett e colaboradores descobriram que a taxa de expansão era expressa com maior precisão em função do diâmetro do aneurisma do que como taxa fixa.[20] Os AAAs de 3 a 6 cm se expandiram à média de 10% de seu diâmetro por ano. Oitenta por cento dos AAAs crescem, e destes, cerca de 20% crescem a uma taxa superior a 0,5 cm por ano.

Quanto maior o diâmetro do aneurisma, maior o risco de ruptura (Tabela 65-1). O risco anual para ruptura de um AAA entre 4 e 5,4 cm de tamanho é de cerca de 0,5% a 1%. Para AAAs entre 5,5 e 6 cm, o risco anual de ruptura é estimado entre 5% e 10%. Lesões entre 6 e 7 cm possuem taxa de ruptura anual estimada de 10% a 20%.[13,21,22]

Além do tamanho e da taxa de crescimento, outros fatores também aumentam o risco de ruptura. Cronenwett e colaboradores demonstraram que a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e a hipertensão sistólica foram prognósticas da ruptura de AAAs pequenos.[20] A pressão aumentada também foi associada ao aumento na taxa de crescimento e de ruptura de aneurismas. Os estudos ADAM e UK analisaram principalmente pacientes cirúrgicos em condições de risco satisfatório, mas em ambos os estudos as coortes foram excluídas porque foram consideradas inadequadas para tratamento cirúrgico.[13-15,22] Nos dois estudos, a taxa de ruptura foi mais alta entre pacientes de alto risco não elegíveis que nos randomizados (pacientes em risco satisfatório). Parece haver uma variação sazonal na incidência de mortes por ruptura de AAA, com picos nos meses mais frios do inverno. Não se sabe a causa, mas suspeita-se da hipertensão e do tabagismo, pois a exposição ao tabaco é maior em ambientes fechados durante o frio, além de ocorrer um pico de pressão arterial no inverno em pacientes hipertensos.

Apresentação Clínica

A maioria dos aneurismas assintomáticos é descoberta em exames físicos de rotina, com a palpação de massa abdominal pulsátil ou durante um estudo radiográfico executado para triagem para aneurisma ou para diagnóstico de qualquer outro quadro abdominal, retroperitoneal ou pélvico. Às vezes, um aneurisma é descoberto durante uma operação abdominal ou pélvica não relacionada.

Os sintomas podem ser causados por ruptura livre ou contida da lesão, por trombose ou por embolia distal. Os aneurismas infectados apresentam sinais locais ou sistêmicos de infecção bacteriana ou fúngica. A compressão do intestino por um aneurisma de grande porte pode causar saciedade precoce ou náusea e vômito. Dor abdominal crônica vaga ou dor nas costas é o sintoma mais comum, presente em até 30% dos pacientes. Dor intensa nas costas na ausência de ruptura já foi descrita como resultado de erosão de um grande aneurisma para a coluna vertebral ou em pacientes com aneurismas inflamatórios. Os aneurismas agudos e em expansão provocam dor nas costas intensa e profunda ou dores abdominais que se irradiam para as costas. Esse quadro pode estar associado à sensibilidade à apalpação do aneurisma. Essa apresentação normalmente significa ruptura iminente, exigindo avaliação e tratamento urgentes.

A apresentação clássica de um AAA roto é o início súbito de dor no flanco ou na região média do abdome, choque e a presença de massa abdominal pulsátil. Entretanto, apenas um terço dos pacientes com AAA roto se apresenta com essa tríade.[19] A dor pode se irradiar para a virilha ou coxa e em geral é intensa, constante e não afetada pela mudança de posição do corpo, sendo mais comum no lado esquerdo. Choque e distensão abdominal são comuns, dificultando a palpação de uma massa abdominal pulsátil. A intensidade do choque varia de moderada a intensa, e a duração dos sintomas pode variar

Tabela 65-1 Fatores de Risco para Ruptura de Aneurisma Aórtico Abdominal

FATOR DE RISCO	BAIXO RISCO	RISCO MÉDIO	ALTO RISCO
Diâmetro	< 5 cm	5-6 cm	> 6 cm
Expansão	< 0,3 cm/ano	0,3-0,6 cm/ano	> 0,6 cm/ano
Tabagismo, DPOC	Nenhum, leve	Moderado	Intenso/esteroides
História familiar	Sem parentes	Um parente	Vários parentes
Hipertensão	Pressão arterial normal	Controlado	Mal controlado
Forma	Fusiforme	Sacular	Muito excêntrico
Sexo		Masculino	Feminino

de alguns minutos para mais de 24 horas. Rupturas retardadas e contidas podem resultar em erros de diagnóstico na forma de: *angina pectoris*, úlcera péptica perfurada, pancreatite aguda, colecistite aguda, diverticulite aguda, oclusão vascular mesentérica, cólica ureteral, hérnia inguinal sintomática, prolapso de disco intervertebral lombar e até mesmo ciática. A maioria, se não todas, das rupturas contidas progride para a ruptura livre, e deve ser obrigatoriamente operada com urgência.

Raramente, um AAA pode se romper para a veia cava inferior ou para uma das veias ilíacas, produzindo uma fístula aortocava ou aortoilíaca.[18] Os pacientes podem se apresentar com edema unilateral ou bilateral das extremidades inferiores, insuficiência cardíaca congestiva com débito cardíaco elevado e um sopro abdominal contínuo ou frêmito palpável. A hematúria macroscópica da hipertensão venosa intravesicular é outro sinal característico de fístula aortocava. Um AAA também pode se romper para o interior do trato gastrointestinal, mais frequentemente para a quarta porção do duodeno, produzindo fístula aortoentérica primária, choque e sangramento gastrointestinal maciço.

Diagnóstico

A maioria dos grandes aneurismas é identificada ao exame físico em pacientes magros ou de estatura normal. Um AAA pode ser detectado como uma massa abdominal firme e pulsátil, na qual o espaço entre as duas mãos posicionadas de cada lado da lesão se amplia a cada sístole. A aorta se bifurca no nível do umbigo e, portanto, pode ser palpada para a esquerda e levemente acima do umbigo. Além disso, se o diâmetro superior do aneurisma puder ser sentido (no nível da margem costal), a lesão provavelmente estará confinada à aorta infrarrenal.

O exame físico em pacientes obesos, especialmente nos casos de aneurismas pequenos, não é confiável. Estudos demonstraram que a palpação abdominal para detectar AAAs tem sensibilidade geral de 52%. O aumento da sensibilidade aumentou com o diâmetro de 29% para AAAs de 3,0 a 3,9 cm, para 50% em AAAs de 4,0 a 4,9 cm e para 76% em AAAs de 5,0 cm ou maiores. A extensão do aneurisma aórtico para as artérias ilíacas não pode ser percebida no exame físico. Grandes aneurismas das artérias hipogástricas podem ser frequentemente detectados por exame retal.

Em cerca de 70% dos casos, os AAAs podem ser diagnosticados na radiografia simples do abdome ou da coluna lombar pelo padrão característico de calcificação em "casca de ovo". Entretanto, a determinação precisa do tamanho da lesão é difícil, e uma radiografia abdominal negativa não exclui o diagnóstico. Esse não é um método confiável para diagnóstico ou exclusão.

O ultrassom abdominal é o teste não invasivo mais amplamente usado para detecção de AAAs (Fig. 65-3). Ele fornece detalhes estruturais da parede do vaso e das placas ateroscleróticas, além de medir com precisão o tamanho do aneurisma no sentido longitudinal e em cortes transversais. Estudos comparando o ultrassom da aorta infrarrenal com a medição intraoperatória demonstraram precisão de 3 mm. As aortas torácica e suprarrenal não podem ser vistas satisfatoriamente com o ultrassom por causa do tecido pulmonar sobreposto contendo ar. A qualidade do exame pode ser influenciada por fatores do próprio paciente, como obesidade e presença de gás intestinal, e também pela experiência do examinador. As vantagens do ultrassom são as suas características de ser um exame não invasivo, de baixo custo, ampla disponibilidade e ausência de radiação ionizante. Por isso, esse exame é particularmente adequado para avaliação inicial de pacientes com suspeita de AAA para triagem e para vigilância quanto ao tamanho da lesão. O exame não serve para determinar as dimensões do colo do aneurisma em sua relação com as artérias renais, e não é confiável para o estudo das artérias ilíacas, das artérias renais acessórias ou de outras anomalias. Assim, ele é menos útil como ferramenta de planejamento pré-operatório.

A tomografia computadorizada (TC) é o teste mais preciso para investigar os AAAs (Fig. 65-4). Ela pode identificar a extensão proximal e distal do aneurisma, incluindo a porção torácica, identificar doença oclusiva ou aneurismática nas artérias renal, visceral e ilíaca e a presença de artérias renais múltiplas e acessórias. O tamanho do lúmen aórtico, o volume e a localização do trombo mural na aorta e a presença de calcificação podem ser vistos com facilidade. As estruturas retroperitoneal e intraperitoneal adjacentes são facilmente identificadas, assim como as principais estruturas venosas e suas anomalias.

Se houver dissecção, a TC também pode ajudar a discernir entre lúmen falso e verdadeiro. Essa modalidade de investigação também é útil na identificação da fibrose retroperitoneal que acompanha os aneurismas inflamatórios, assim como do extravasamento do material de contraste, que é diagnóstico de ruptura de um aneurisma.

Os multidetectores espirais de TC com projeções em vários planos e a angiografia tridimensional por TC (CTA, *computed tomography angiography*) (Fig. 65-5) substituíram a angiografia convencional para avaliação da doença aneurismática da aorta. A TC, especialmente com a disponibilidade de detectores com 64 canais, se tornou a melhor modalidade de investigação por imagens para planejamento de um tratamento de AAA.

A ressonância magnética (RM) é uma técnica de investigação por imagens útil para avaliar a doença aneurismática da aorta (Fig. 65-6) por meio da obtenção de imagens em planos seccionais transversais, longitudinais e coronais sem radiação ionizante ou a necessidade de agentes de contraste. Os agentes de contraste não nefrotóxicos, como o gadolínio, tornaram possível a produção de imagens de alta qualidade da aorta e de seus ramos que rivalizam com as da TC. Além disso, a RM é a modalidade de escolha para pacientes com AAA e com insuficiência renal.

A angiografia tridimensional por ressonância magnética (ARM) demonstra com precisão a doença aneurismática aortoilíaca e é útil para planejar o tratamento do aneurisma e para acompanhamento do tratamento endovascular. Entretanto, ela é menos sensível que a TC na identificação de artérias renais acessórias e na caracterização da estenose da artéria renal. Além disso, a presença de equipamento de monitoramento, de marca-passos cardíacos ou de clampes cirúrgicos torna impossível a realiza-

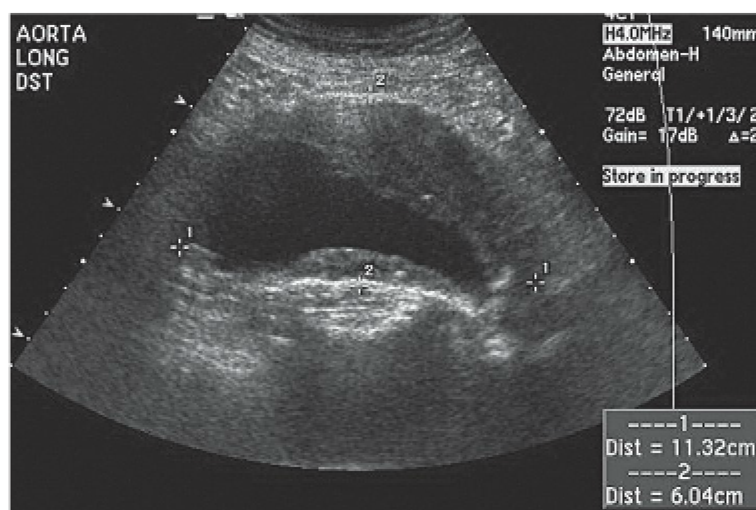
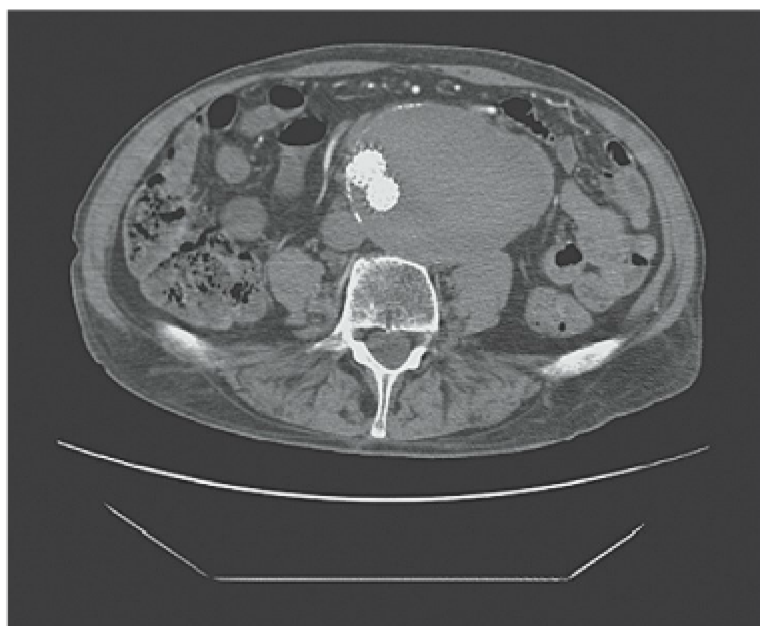


Figura 65-3 Imagem de ultrassom de um aneurisma aórtico abdominal de 6 cm no plano longitudinal. Observe a grande quantidade de trombos no aneurisma.

A



B

Figura 65-4 **A**, Imagem em corte transverso por tomografia computadorizada de um aneurisma aórtico abdominal de 11 cm. **B**, Imagem de TC 3 meses após tratamento endovascular. Observe o aneurisma trombosado e membros patentes da endoprótese AneuRx.

Figura 65-5 Angiografia tridimensional colorida por TC de um paciente com aneurisma aórtico abdominal.

Figura 65-6 A angiografia por ressonância magnética (ARM) demonstra aneurisma aórtico infrarrenal.

ção da RM. A RM também é menos disponível e é mais dispendiosa que a TC ou o ultrassom. A RM e a ARM são reservadas para o planejamento de tratamento de aneurisma em pacientes com insuficiência renal.

A arteriografia com contraste (Fig. 65-7) fornece informações confiáveis sobre o calibre do lúmen aórtico e a doença dos ramos vasculares. Entretanto, uma vez que a maioria dos aneurismas contém um volume variável de trombos murais, o lúmen aórtico é reduzido até perto do normal na maioria dos pacientes, e a avaliação do tamanho da lesão não é confiável. Apesar disso, a arteriografia pode ser útil na avaliação pré-operatória ao fornecer ao cirurgião as informações precisas sobre doença arterial associada envolvendo as artérias renais, os ramos viscerais e as artérias ilíaca e femoral. Os riscos associados à arteriografia incluem os efeitos nefrotóxicos do contraste, da embolização

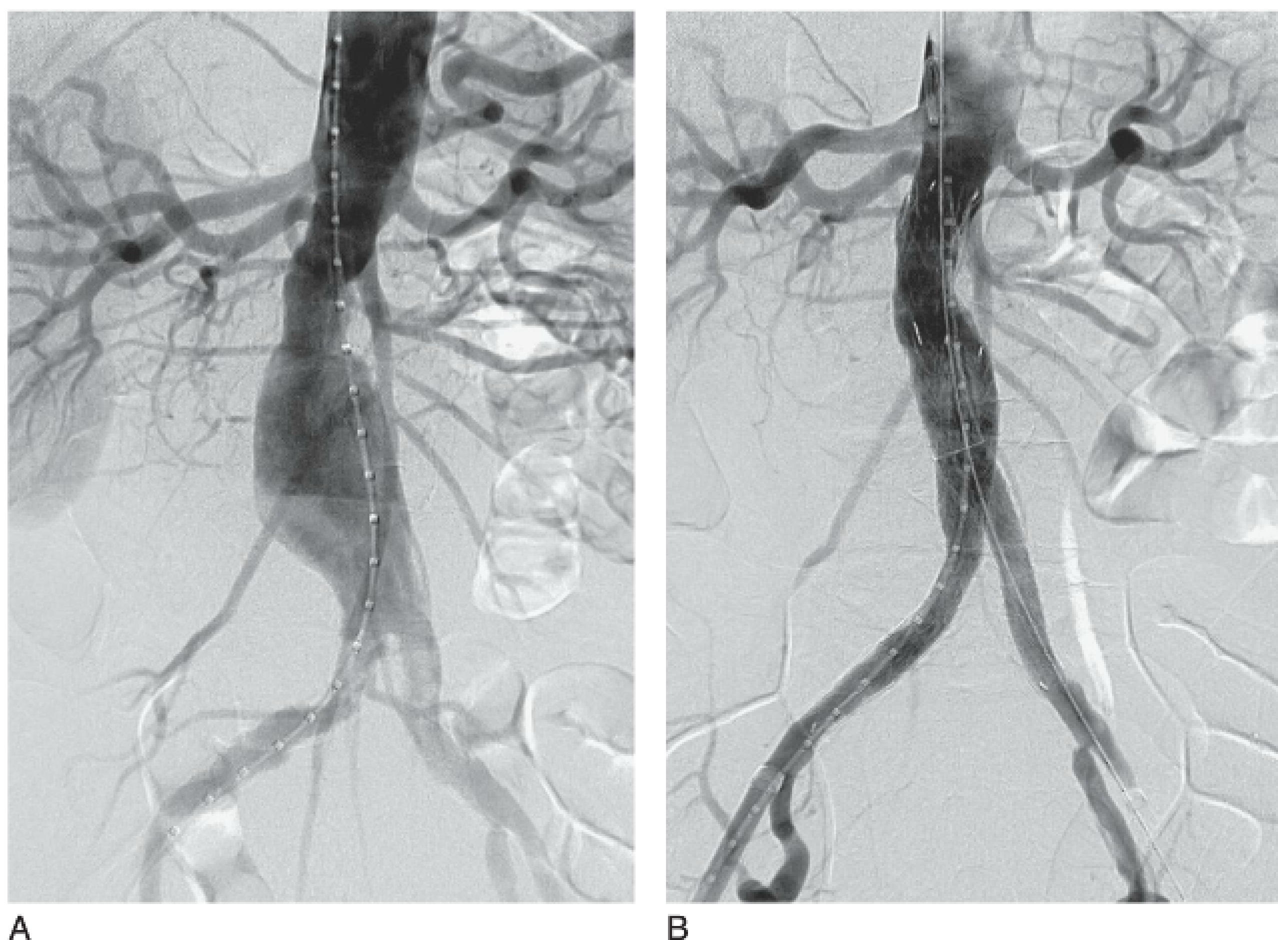


Figura 65-7 **A**, Aortografia convencional com contraste executada antes do tratamento de aneurisma endovascular. **B**, Aortografia de conclusão após tratamento bem-sucedido com endoprótese.

distal da manipulação de cateteres e da hemorragia ou formação de pseudoaneurisma no local da punção. Com a disponibilidade de exames de ATC e ARM tridimensionais de alta qualidade, a arteriografia com contraste está sendo usada com menos frequência para o planejamento pré-operatório. As vantagens da arteriografia percutânea direta sobre a ATC e a ARM são a possibilidade de medir gradientes de pressão nas lesões oclusivas, se existentes, e o potencial de orientar o tratamento.

Triagem para Aneurismas Aórticos Abdominais

Os AAAs permanecem assintomáticos por vários anos e, se não tratados, cerca de um terço deles causa a morte em virtude de ruptura. Esses aneurismas são detectados prontamente por investigação abdominal por imagens, e o tratamento eletivo pode prevenir a ruptura. O método preferido para a triagem é o ultrassom.

Existem registros de quatro estudos randomizados de triagem de AAA usando ultrassom e incluindo mais de 125 mil homens, e cada estudo clínico registrou a redução da mortalidade relacionada a AAAs variando de 21% a 68%, assim como uma redução de 45% para 49% na incidência de AAAs rotos.

No Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) conduzido no Reino Unido,[23] 70.495 homens entre 65 e 74 anos foram inscritos, e os portadores de AAA de 5,5 cm ou mais foram encaminhados para tratamento cirúrgico. Aos 4 anos, foi observada uma redução de 42% nos óbitos causados por AAAs na população examinada, em comparação com o grupo não examinado.

Em 2003 foi emitida uma declaração de consenso pela Sociedade de Cirurgia Vascular (Society for Vascular Surgery) sobre a triagem para AAAs.[24] Essa declaração recomendava a triagem por ultrassom para AAAs em homens entre 60 e 85 anos, em mulheres entre 60 e 85 anos com fatores de risco cardiovascular e em homens e mulheres com mais de 50 anos e história familiar de AAA. O ultrassom é recomendado anualmente para AAAs de 4,0 a 4,5 cm e a cada 6 meses para AAAs com mais de 4,5 cm. Nos EUA foi recentemente aprovada a Screening Abdominal Aortic Aneurysms Very Efficiently (SAAAVE) Act para fornecer a triagem aos 65 anos para homens fumantes e homens e mulheres com história familiar de AAA, conforme recomendação da Força-tarefa de Serviços de Prevenção — U.S. Preventive Services Task Force — naquele país.[16]

Avaliação Pré-operatória

Com frequência, os portadores de AAA também acusam doença cardíaca, pulmonar, vascular periférica ou renal associada. A avaliação dessas comorbidades é essencial para determinar o risco para o tratamento cirúrgico e planejar as intervenções pré-operatórias para reduzir o risco cirúrgico (Tabela 65-2). Deve-se obter a história completa e proceder ao exame físico, incluindo o exame de pulsos e a ausculta de sopros abdominais e da carótida.

O exame de pulsos é importante para estabelecer a existência de doença aneurismática ou oclusiva periférica associada. É necessário excluir a suspeita para outras manifestações de doença aterosclerótica, como a doença da artéria coronária e a doença cerebrovascular. Dada a forte associação entre o tabagismo e a AAA, a doença pulmonar também é uma comorbidade comum. Os exames de sangue incluem medições de

Tabela 65-2 Riscos de Tratamento Cirúrgico Aberto de Aneurisma Aórtico Abdominal

FATOR DE RISCO	RISCO BAIXO	RISCO INTERMEDIÁRIO	ALTO RISCO
Idade	< 70 anos	70-80 anos	> 80 anos
Estado funcional	Ativo, com exercícios físicos regulares	Sedentário, porém independente	Capacidade mínima de executar as atividades diárias
Cardíaco	Ausência de doença cardíaca clinicamente evidente	Doença coronária estável; IM remoto; FE > 35%	Doença coronariana significativa; IM recente; angina frequente; ICC; FE < 25%
Pulmonar	Ausência de doença clínica	DPOC leve, FEV_1 > 1 L/s	Dependente de O_2; dispneia em repouso; FEV_1 < 1 L/s
Renal	Função renal normal	Creatinina 2,0-3,0	Creatinina > 3,0
Outros	AAA infrarrenal não inflamatório	AAA justarrenal, suprarrenal ou inflamatório	Insuficiência hepática classe B ou C na criança; albumina < 2
Mortalidade operatória antecipada	1%-3%	3%-7%	Pelo menos 5%-10%. Cada condição de comorbidade acrescenta 3%-5% ao risco geral

AAA, aneurisma aórtico abdominal; ICC, insuficiência cardíaca congestiva; DOPC, doença pulmonar obstrutiva crônica; FE, fração de ejeção; FEV_1, volume expiratório forçado em 1 segundo; IM, infarto do miocárdio.

eletrólitos do soro, nível de creatinina, hemograma completo, parâmetros de coagulação, urinálise, eletrocardiograma e radiografia do tórax em duas projeções.

O ponto mais importante para a redução de riscos de tratamento operatório é a otimização cardíaca pré-operatória, uma vez que as complicações cardíacas são a causa mais comum de morbidade e mortalidade perioperatória. O American College of Cardiology emitiu um consenso que classifica o risco cardíaco em três níveis: mínimos, intermediários e máximos. A decisão de buscar avaliações cardíacas complementares tem como base esses fatores prognósticos e a capacidade funcional do paciente. Pacientes com fatores prognósticos intermediários ou mínimos, mas com capacidade funcional não satisfatória, são submetidos ao teste de esforço cardíaco pré-operatório em esteira com tálio-dipiridamol ou ecocardiografia de esforço com dobutamina. Os pacientes com fatores prognósticos máximos de risco cardíaco são considerados para a angiografia coronariana pré-operatória.

Se o paciente apresentar sopro na carótida ou história anterior de ataque isquêmico transitório ou derrame, executa-se o exame duplex da carótida. Pacientes com alto grau de estenose da artéria carótida interna (70% a 99%) são considerados para endarterectomia da carótida antes do tratamento do AAA.

Em pacientes fumantes ou com história de insuficiência pulmonar, a avaliação pré-operatória inclui a verificação da função pulmonar com resposta aos agonistas adrenérgicos beta e a gasometria arterial à temperatura ambiente. Todos os pacientes são incentivados e recebem apoio para parar de fumar, e são educados quanto aos riscos à saúde presentes no cigarro. Os pacientes com doença pulmonar intensa devem ser tratados com terapia esteroide ou broncodilatadora antes de serem submetidos ao tratamento eletivo de aneurisma.

A preparação pré-operatória do intestino é realizada por meio de um laxante leve para reduzir o calibre do cólon e da flora do lúmen. Os pacientes são tratados com antagonistas beta-adrenérgicos perioperatórios (bloqueadores beta), e os desfibriladores cardíacos implantáveis automáticos (AICDs) são desativados. Um cateter venoso central é colocado para acesso e medições de pressão com ou sem a adição de um cateter de artéria pulmonar. Coloca-se também uma pressão arterial invasiva e um cateter urinário, um tubo nasogástrico, um cobertor de aquecimento para a porção superior do corpo, além de serem administrados antibióticos (injetados antes da incisão).

Para pacientes com aneurismas rotos, especialmente aqueles com hipotensão, recomenda-se a intervenção operatória imediata que, geralmente, é a única oportunidade de sobrevivência. Esses pacientes são levados diretamente para o centro cirúrgico para tratamento de emergência. O único teste essencial é o exame com amostra de sangue para combinação cruzada. Todos os pacientes precisam ter pelo menos duas vias de acesso intravenosas de grande calibre e um cateter urinário. Se possível, deve-se evitar a sedação até que o paciente chegue à sala de operação com o abdome preparado e com o local cirúrgico devidamente isolado e pronto para receber a incisão. A indução anestésica e a incisão da pele não devem ser iniciadas até que todas as medidas de reanimação sejam providenciadas.

Tratamento Clínico

Para pacientes com AAAs de baixo risco (diâmetro pequeno sem outros fatores de risco para ruptura) sendo tratados com medições seriadas de tamanho, tentativas são feitas para reduzir a taxa de expansão e o risco de ruptura. Isso pode ser conseguido com modificações dos fatores de risco, incluindo parar de fumar, controle da pressão arterial e redução do nível de colesterol, dos triglicerídeos e das lipoproteínas.

Apesar dos resultados promissores iniciais, estudos clínicos recentes e randomizados falharam em confirmar o efeito benéfico dos bloqueadores beta em diminuir o crescimento de aneurismas aórticos. Estudos experimentais demonstraram que o tratamento com drogas anti-inflamatórias não esteroides (AINES, indometacina) inibe os AAAs induzidos por elastase em ratos por meio da inibição de ciclo-oxigenase-2 e redução de prostaglandina E_2, interleucina-6 e metaloproteinase-9 da matriz (MMP-9). Estudos retrospectivos de caso-controle em seres humanos descobriram um índice significativamente menor de formação de aneurismas nos pacientes tratados com AINES. Essas descobertas demonstram que esses medicamentos podem ter o potencial de reduzir o crescimento de aneurismas.

Os inibidores da MMP também foram propostos como outra abordagem terapêutica para diminuir a expansão de aneurismas. Os derivados da tetraciclina, como a doxiciclina, demonstraram exercer efeito inibidor efetivo das MMPs. Em um estudo, pacientes submetidos a tratamento aberto de AAA e que foram tratados antes da operação com doxiciclina oral durante uma semana demonstraram redução cinco vezes maior no volume de MMP-9

expresso no tecido da parede do aneurisma, em comparação com os controles. Um outro estudo prospectivo, randomizado e controlado por placebo examinou os efeitos da doxiciclina em pacientes com AAAs pequenos e assintomáticos, e demonstrou diferenças significativas em termos de expansão do aneurisma entre o grupo tratado com doxiciclina (7% dos pacientes com expansão de AAA > a 5 mm), em comparação com o grupo tratado com placebo (41% dos pacientes com expansão de AAA > a 5 mm). Por isso, esses resultados encorajadores dão suporte sólido à avaliação complementar da doxiciclina como uma opção viável no tratamento clínico de AAAs.[25]

Indicações para Tratamento

O objetivo do tratamento eletivo para AAA é o de prevenir a ruptura e prolongar a vida. A avaliação cuidadosa de fatores que influenciam o risco de ruptura, a mortalidade operatória e a expectativa de vida são essenciais, e a preferência do paciente recebe importância cada vez maior.

A evidência de nível 1 para o tratamento de AAAs pequenos foi fornecida por dois estudos clínicos prospectivos e randomizados: o U.K. Small Aneurysm Trial[13] e o estudo ADAM[22], conduzidos nos centros médicos da Veterans Administration em todo o território dos EUA. Cada estudo clínico examinou mais de 1.000 pacientes com AAA entre 4,0 e 5,4 cm, aleatoriamente designados para tratamento cirúrgico aberto, eletivo e precoce *versus* a vigilância com ultrassom ou TC a cada 3 a 6 meses. A taxa anual de ruptura para aneurismas nos dois estudos ficou entre 0,5% e 1%. Nenhum estudo demonstrou diferença em sobrevida entre pacientes submetidos a tratamento cirúrgico aberto precoce e aqueles randomizados para a vigilância regular. A taxa de sobrevida de 6 anos para as duas coortes de pacientes foi de 64% no estudo do Reino Unido e de cerca de 70% no estudo ADAM. O estudo do Reino Unido demonstrou que a morte fora atribuível à ruptura do aneurisma em 5% dos homens, mas em 14% das mulheres. O risco de ruptura foi quatro vezes maior entre as mulheres. As investigações concluíram que o limiar de diâmetro do AAA de 5,5 cm pode ser muito grande para as mulheres.

Em 2003, o Joint Council of the Vascular Societies publicou diretrizes para o tratamento de AAAs.[21] O Conselho observou que o tratamento de AAAs é individualizado e recomendou tratamento cirúrgico para AAAs com diâmetro de 5,5 cm ou mais para os homens. Os aneurismas que se expandem a taxas superiores a 1 cm/ano ou os sintomáticos devem ser tratados. Entretanto, subconjuntos de pacientes mais jovens e de baixo risco, com expectativa de vida longa, podem preferir o tratamento mais cedo. Se a taxa de mortalidade operatória do cirurgião for baixa, o tratamento poderá ser indicado em aneurismas de tamanhos menores (4,5-5,4 cm), se esta for a escolha do paciente. Para as mulheres e pacientes com risco de ruptura acima da média, um AAA de 4,5 a 5,0 cm de diâmetro tem um limiar apropriado para o tratamento eletivo. Os aneurismas atípicos (dissecantes, pseudoaneurismas, micóticos, saculares e as úlceras penetrantes) podem ser uma indicação para tratamento cirúrgico, independentemente do tamanho. Para pacientes de alto risco, justifica-se adiar o tratamento até que o diâmetro fique maior, especialmente se o procedimento EVAR não for possível.

As diretrizes recomendaram o procedimento EVAR como a opção mais apropriada para pacientes em risco aumentado, em vez do tratamento aberto convencional. O procedimento EVAR é preferido para pacientes mais velhos e em alto risco, para aqueles com abdomes "hostis" e para pacientes com outros quadros clínicos com probabilidade de aumentar o risco do tratamento aberto, se sua anatomia for apropriada. Foi enfatizado que a preferência do paciente é muito importante. É essencial que os pacientes estejam bem informados para decidir sobre as escolhas.

Técnica do Tratamento Aberto

Para o tratamento aberto, várias exposições podem ser usadas, cada uma com seus méritos e desvantagens. As opções incluem a abordagem transperitoneal, por meio de uma longa incisão na linha média ou de uma minilaparotomia, ou a abordagem retroperitoneal, por meio de uma incisão no flanco esquerdo.

Abordagem Transperitoneal

Esta abordagem permite a exposição do AAA, das artérias renais e de ambas as artérias ilíacas (Fig. 65-8). Uma incisão abdominal na linha média é feita desde o xifoide até o púbis. Dependendo da extensão do aneurisma, a incisão pode ser encurtada. Após penetrar na cavidade peritoneal, executa-se uma exploração abdominal completa. Confirma-se a colocação correta do tubo nasogástrico e do cateter da bexiga urinária. Executa-se a seguir o rebatimento superior do omento e do cólon transverso, e o intestino delgado é rebatido para o lado direito do paciente. Faz-se um esforço para manter o intestino delgado dentro da cavidade abdominal, pois acredita-se que isso reduza a incidência de íleo pós-operatório. A seguir, faz-se uma incisão no peritônio posterior, entre a veia mesentérica inferior e a quarta porção do duodeno, desde o ligamento do músculo suspensor do duodeno (ou ligamento de Treitz) até a bifurcação da aorta, expondo a aorta abdominal infrarrenal. Todo o cuidado é tomado para evitar lesão à artéria mesentérica inferior (AMI) na sua origem. Normalmente, essa artéria se origina da parede anterolateral esquerda da aorta, na metade do caminho entre as artérias renais e a bifurcação aórtica. Em aneurismas inflamatórios, em reoperações aórticas e diante de infecções pélvicas ou tumores associados, a colocação de cateteres ureterais ajudará a evitar lesão ureteral.

Coloca-se um afastador abdominal autoestático para facilitar a exposição. A dissecção é feita superiormente na aorta até que a veia renal esquerda seja identificada. A mobilização dessa veia com a ligadura de suas tributárias (veia adrenal esquerda, veia gonadal esquerda e veia lombar) é geralmente necessária para expor a aorta suprarrenal. As artérias renais são identificadas e o colo proximal do aneurisma infrarrenal é dissecado e mobilizado o suficiente para permitir a colocação do clampe infrarrenal. Para um aneurisma exigindo clampeamento suprarrenal, ambas as artérias renais devem ser dissecadas. Em pacientes exigindo esse clampeamento, a oclusão das artérias renais com clampes moles do tipo "bulldog" ou alças de silicone é recomendada para evitar o ateroembolismo.

Inferiormente, a dissecção é realizada até o nível da bifurcação aórtica, expondo as duas artérias ilíacas comuns. Se essas artérias apresentarem aneurismas, ambas serão dissecadas em um segmento curto para permitir a colocação de clampes vasculares. A dissecção excessiva da bifurcação aórtica e das artérias ilíacas comuns proximais, especialmente do lado esquerdo, deve ser limitada para evitar lesão ao plexo nervoso simpático, que é essencial nos homens para manter a função ejaculatória normal. Os ureteres estão localizados próximo às bifurcações ilíacas, cursando ao longo da superfície anterior das artérias ilíacas, e todo cuidado deve ser tomado para evitar lesão durante a dissecção e o clampeamento. A dissecção circunferencial das artérias ilíacas é evitada para minimizar o risco de lesão às veias ilíacas.

Heparina IV (60-70 U/kg) e manitol (12,5 mg) são administrados para forçar a diurese antes do clampeamento. O clampe aórtico é colocado em um local onde a chance de um trombo solto causar embolização renal seja mínima. É obrigatório um estudo cuidadoso por TC, e se a aorta infrarrenal se mostrar

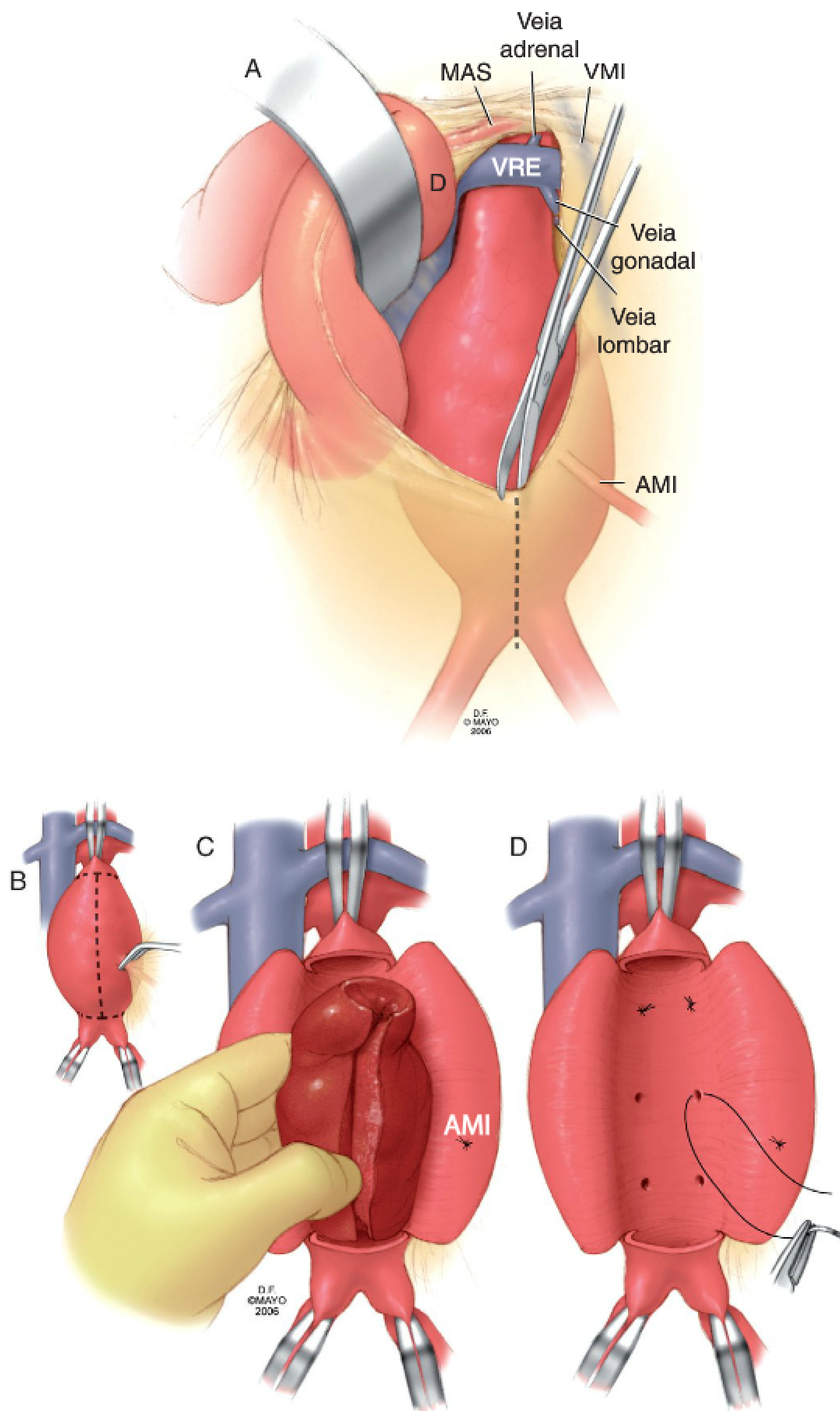


Figura 65-8 **A a J**, **Técnica operatória de tratamento transperitoneal de aneurisma aórtico abdominal com enxerto protético reto ou bifurcado (veja detalhes no texto). D, duodeno; AMI, artéria mesentérica inferior; VMI, veia mesentérica inferior; VRE, veia renal esquerda; AMS, artéria mesentérica superior.** (Com autorização da Mayo Foundation for Medical Education and Research. Todos os direitos reservados.)

Continua

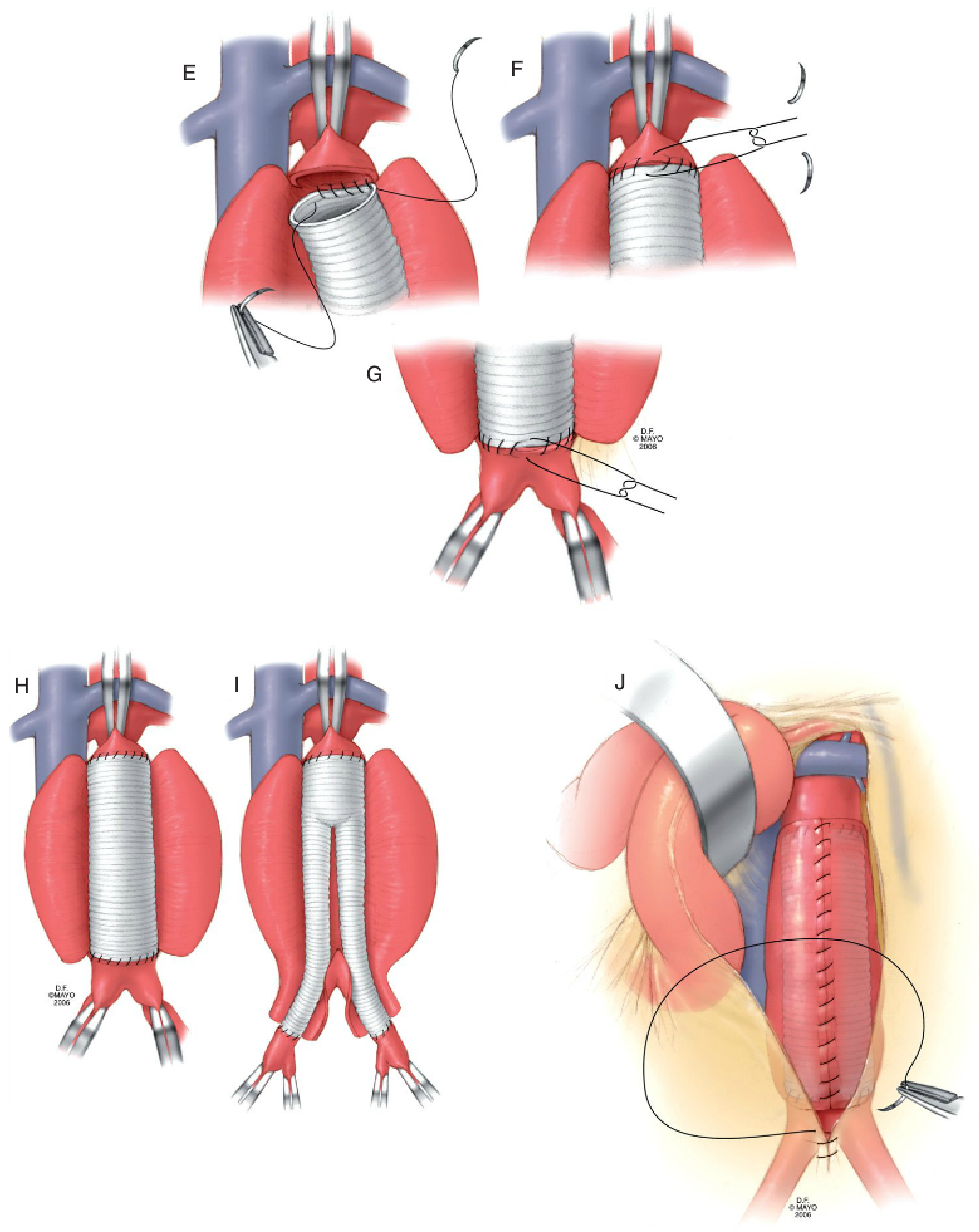


Figura 65-8, cont.

com aspecto de lã trançada (*shaggy*), será necessário o clampeamento suprarrenal ou supracelíaco. Caso seja feito o clampeamento aórtico suprarrenal e a perfusão renal seja interrompida por mais de 30 minutos, recomenda-se a perfusão do rim com soro fisiológico heparinizado gelado.

Embora alguns cirurgiões defendam a colocação de clampes ilíacos primeiro, essa técnica não evita completamente a embolização retrógrada de material de trombos para as artérias renais. Após o clampeamento proximal e distal, a bolsa do aneurisma é aberta em sentido longitudinal e o trombo é removido. As artérias lombares pérvias são suturadas com polipropileno e o sangramento da artéria mesentérica inferior (AMI) é controlado com uma alça de silicone ou um clampe. Se as artérias ilíacas não se mostrarem aneurismáticas, usa-se um enxerto de Dacron reto revestido com colágeno ou gelatina e com porosidade zero, geralmente de 16 ou 18 mm de diâmetro. São feitas anastomoses tanto proximais quanto distais com suturas contínuas de polipropileno 3-0. Quando as artérias ilíacas comuns estão envolvidas, usa-se um enxerto bifurcado de 16 ou 18 mm, suturado a essas artérias distais de forma término-terminal com suturas contínuas de polipropileno 4-0 (Fig. 65-9). Em pacientes com aneurismas ilíacos internos associados, pelo menos uma artéria ilíaca interna é reconstruída com enxerto de 8 mm, desde o ramo ilíaco até a artéria ilíaca interna distal. A doença oclusiva de artéria ilíaca externa associada é rara e geralmente tratada com derivação aortofemoral. Antes do desclampeamento, as anastomoses proximais e distais são irrigadas, para eliminação de quaisquer trombos, e as suturas são completadas. O clampe aórtico é removido com cuidado para minimizar a hipotensão e permitir a reposição adequada de volume. Qualquer artéria renal acessória maior será ou incorporada à anastomose proximal ou reimplantada no enxerto, separadamente. Nesse ponto, a AMI é avaliada para sangramento retrógrado. Se esse sangramento for intenso (pressão do coto superior a 40 mm Hg), a artéria será ligada perto da aorta ou reforçada de dentro da bolsa para fora. O sangramento retrógrado não satisfatório da artéria mesentérica inferior é sinal de circulação colateral insuficiente para o cólon sigmoide, o que justifica o reimplante da AMI. Um clampe de Satinsky de pinçamento lateral é usado para o enxerto da aorta e a anastomose é executada com sutura contínua de polipropileno 4-0. Se o problema for a perfusão do intestino ao final do procedimento, injetam-se duas ampolas de corante de fluoresceína IV para avaliar o padrão da perfusão com uma lâmpada de Woods.[26] Se o padrão se mostrar manchado, perivascular ou ausente, será necessário considerar a revascularização complementar ou a ressecção do intestino. Quando a hemostasia for atingida, a bolsa do aneurisma será fechada sobre o enxerto com sutura contínua de polipropileno 3-0 para separar a prótese do duodeno e ajudar a hemostasia. O retroperitônio, então, será fechado sobre a bolsa do aneurisma, e a parede abdominal será fechada da maneira padronizada.

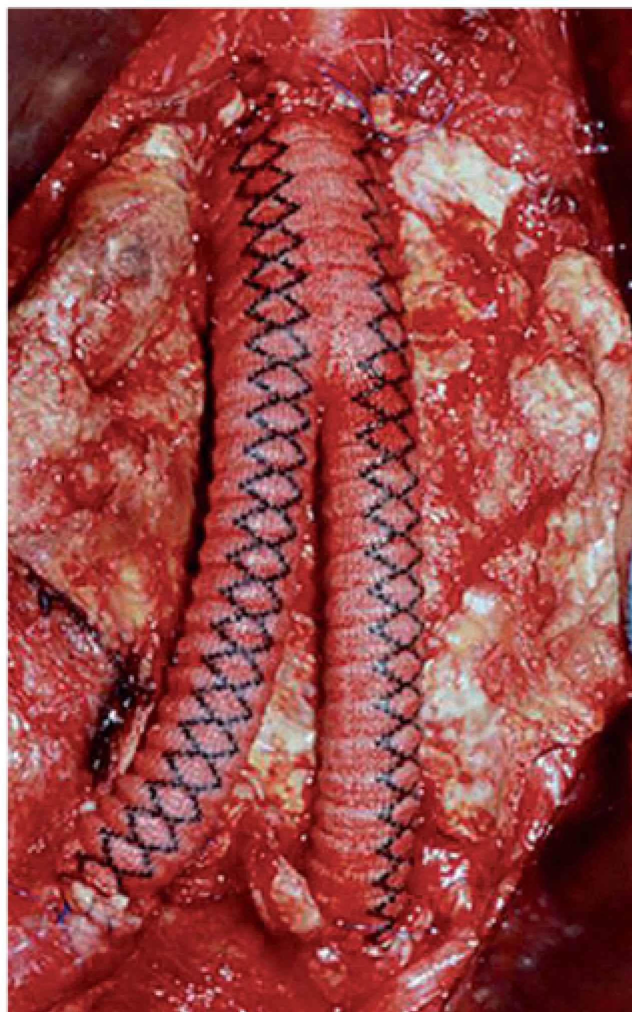


Figura 65-9 Enxerto aortoilíaco bifurcado de poliéster para tratamento de aneurisma aórtico abdominal.

Abordagem Retroperitoneal

A abordagem pela linha média pode ser difícil em pacientes com abdome "hostil" com várias operações anteriores ou tratamento com radiação, aneurisma suprarrenal, rim em ferradura, diálise peritoneal, aneurisma inflamatório ou ascite. Nessas situações, a abordagem retroperitoneal será a preferida. Ela oferece a vantagem de evitar totalmente o conteúdo intraperitoneal e também possibilita a redução das complicações gastrointestinais e pulmonares, assim como diminui o tempo de permanência na unidade de terapia intensiva e no hospital. A desvantagem do procedimento é oferecer dificuldade de acesso às artérias ilíacas direitas distais e à artéria renal direita.

Para a incisão retroperitoneal, o paciente é posicionado em decúbito lateral direito (Fig. 65-10). A fenda da mesa de operação fica a meio caminho entre o topo da crista ilíaca e a margem costal. O braço esquerdo é acolchoado e protegido em um suporte no lado direito da mesa. Os ombros ficam inclinados a 60° e os quadris a 30°, para permitir a melhor exposição possível das artérias ilíacas ou mesmo da artéria femoral direita, se necessário. A mesa de operação pode ser suavemente flexionada no meio para maximizar o espaço entre a crista ilíaca e a margem costal.

A incisão começa no décimo espaço intercostal, na linha axilar posterior, e se estende em orientação medial para a borda lateral da bainha do músculo reto, em direção a um ponto médio entre o umbigo e a sínfise púbica. A incisão de 12 a 15 cm pode ser prolongada tanto para cima quanto para baixo, se necessário. O músculo oblíquo externo é separado, sem cortes, ao longo de suas fibras, e os músculos abdominais oblíquo interno e transverso são seccionados no mesmo plano com um eletrocautério. A dissecção é mantida lateral no quadrante inferior esquerdo e a penetração no retroperitônio é feita o mais lateralmente possível, para minimizar o risco de penetrar na cavidade peritoneal. A bainha do reto pode ser seccionada, se necessário. Deve-se cuidar para preservar os vasos epigástricos inferiores, se possível, ou ligar esses vasos cuidadosamente, caso seja necessário estender a incisão. A dissecção digital cega é usada para liberar o peritônio lateral e posteriormente, a partir da fáscia muscular sobreposta. O peritônio é retraído em orientação medial e superior, identificando-se o músculo psoas. A seguir, os vasos ilíacos e o ureter esquerdo são identificados. A partir desse ponto, há duas técnicas que podem ser seguidas.

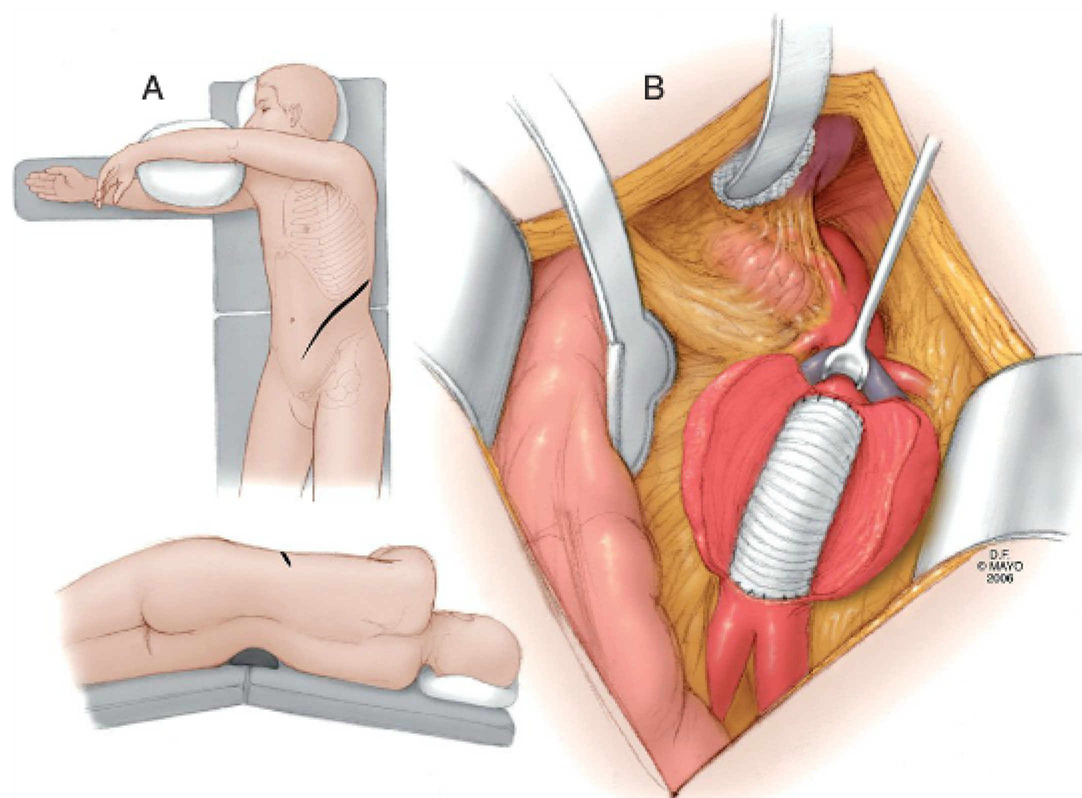


Figura 65-10 **A e B, Técnica operatória de tratamento de aneurisma aórtico abdominal com enxerto reto de prótese aórtica infrarrenal (veja texto para detalhes).** (Com autorização da Mayo Foundation for Medical Education and Research. Todos os direitos reservados).

A dissecção prossegue sobre o ureter esquerdo, e o rim esquerdo é preservado em sua posição normal. Deve-se cuidar para manter o suprimento de sangue para o ureter e evitar a dissecção excessiva dessa estrutura. A lesão ao cólon descendente também deve ser evitada durante a dissecção do plano sobre a fáscia renal (fáscia de Gerota). Uma vez identificada a veia renal esquerda, o cirurgião chega ao colo do aneurisma aórtico, que é facilmente clampeado transversalmente, em ponto distal às artérias renais. Em pacientes com rim em ferradura, ou de aneurisma inflamatório e naqueles que provavelmente precisem de um clampe suprarrenal ou supracelíaco, o ureter e o rim esquerdo são retraídos em orientação medial à cavidade peritoneal. A veia gonadal é seccionada para facilitar a exposição do colo aórtico. Esse colo e as artérias ilíacas são então clampeados, realizando-se o tratamento e o fechamento da bolsa, da mesma forma descrita para a abordagem transperitoneal. Os músculos da parede abdominal são fechados em camadas e, em seguida, fecha-se a camada subcutânea e a pele.

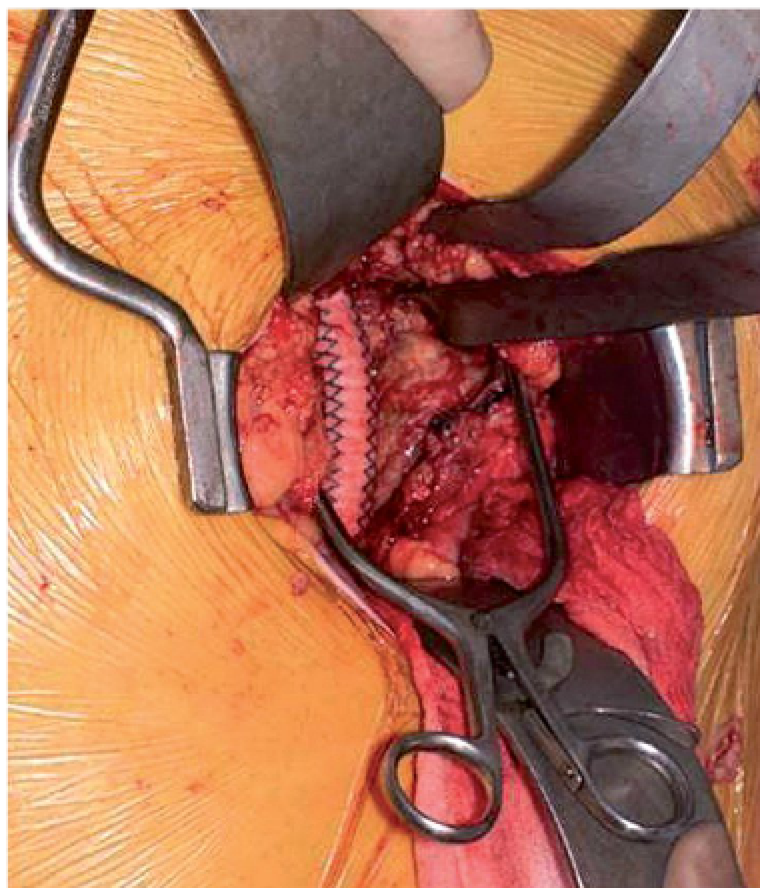
Operação da Aorta com Incisão Mínima

A seleção dos pacientes é importante, pois os obesos e aqueles que precisam de inserção de enxerto bifurcado não são bons candidatos para esse procedimento. A incisão periumbilical da linha média tem menos de 12 a 15 cm, com pelo menos 9 cm dessa incisão ficando proximais ao umbigo (Fig. 65-11). A incisão pode ser estendida em sentido proximal ou distal, se necessário. A exploração abdominal é limitada, e a retração do intestino delgado precisa ser feita por via intra-abdominal, com afastadores autoestáticos e grandes esponjas abdominais. O tratamento do aneurisma é feito quase da mesma maneira que o transperitoneal tradicional, embora os afastadores precisem ser reajustados após a conclusão da anastomose proximal para ganhar exposição adequada para a anastomose distal. O uso de clampes aórticos e ilíacos curtos e especiais (clampes de Cosgrove) ajuda a manter o campo visual o mais amplo possível.

A operação da aorta com incisão mínima (MIAS, para *minimal incision aortic surgery*) demonstrou redução de íleo pós-operatório, redução em intensidade da dor pós-operatória e menor incidência de hérnia da incisão, em comparação com o tratamento aberto padrão transperitoneal da linha média. Em um estudo prospectivo não randomizado, Turnipseed e colaboradores também observaram internação hospitalar mais curta e benefício significativo de custo do procedimento, em comparação com o tratamento aberto padrão.[27]

Tratamento Pós-operatório

Após o tratamento cirúrgico aberto, a maioria dos pacientes é acompanhada imediatamente na unidade de terapia intensiva cirúrgica. O acompanhamento intensivo é necessário para a resposta adequada às alterações hemodinâmicas e troca de fluidos, avaliação da situação respiratória e de oxigenação e controle da dor. Alguns pacientes exigem um período de ventilação mecânica durante a correção da coagulação e reaquecimento. A análise laboratorial de sangue inclui gasometria arterial, hemograma completo, perfil metabólico básico, cálcio, protrombina e atividade de tromboplastina, além de análise de lactato. Caso tenha sido realizado o clampeamento da aorta supracelíaca, o sangue também é enviado ao laboratório para testes de função hepática e níveis de amilase e de lipase. A radiografia do tórax é feita para verificar a posição do tubo endotraqueal e a colocação do acesso venoso central. O eletrocardiograma é feito para comparação com o pré-operatório, e esse procedimento é repetido diariamente para observar quaisquer alterações. As medições de rotina da troponina seriada são obtidas a cada 8 horas durante as primeiras 24 horas, para avaliar um possível infarto do miocárdio pós-operatório. A observação do débito urinário, da frequência cardíaca, da pressão arterial e da pressão venosa central é importante para avaliação da situação de fluidos do paciente. O bloqueio beta



A

B

Figura 65-11 A, Enxerto de tubo aórtico reto colocado por meio de minilaparotomia. B, Incisão fechada da pele da minilaparotomia de 12 cm usada para o tratamento de aneurisma.

deve ser mantido no período pós-operatório para manter a frequência cardíaca inferior a 80 batimentos/minuto. Cateteres urinários são mantidos em posição para avaliação dos fluidos. Todos os pacientes precisam ter um mecanismo para prevenção de tromboembolia, geralmente na forma de um dispositivo de compressão de extremidade inferior e heparina subcutânea. A descompressão nasogástrica continua até que o paciente mostre sinais de função gastrointestinal restaurada. Administra-se também a profilaxia para úlcera gástrica ou com antagonistas dos receptores de histamina-2 ou com inibidores da bomba de prótons. Uma vez extubado, o paciente é encorajado a usar um espirômetro de incentivo e tossir conforme o necessário. Os antibióticos perioperatórios são suspensos em 24 horas. A avaliação dos pulsos periféricos é feita em intervalos regulares.

Resultados do Tratamento Aberto

A mortalidade precoce do tratamento aberto eletivo de AAA melhorou significativamente durante as últimas duas décadas em virtude do aperfeiçoamento na avaliação pré-operatória, nas técnicas intraoperatórias e nos cuidados perioperatórios. As taxas de mortalidade de tratamento eletivo aberto de AAA infrarrenal em pacientes em condições de risco satisfatórias são inferiores a 5%; em centros de alto volume de atendimento, essa taxa fica entre 1% e 3%.[28] O estudo clínico ADAM apresentou taxa de 1,8%. A causa mais frequente de óbito é a disfunção do miocárdio, geralmente isquêmica.

As complicações do tratamento aberto eletivo de aneurisma aórtico ocorrem em 10% a 30% dos casos, a mais frequente sendo o infarto não fatal do miocárdio, que ocorre em 3,1% a 16% dos pacientes (média de 6,9%), geralmente nas primeiras 48 horas após a operação.[29] Outras complicações cardíacas incluem as arritmias e a insuficiência cardíaca congestiva. A insuficiência renal é a segunda complicação mais frequente, ocorrendo em cerca de 6% dos casos e responsável por até 12% dos casos fatais.[30] Ela é mais comum em pacientes com doença renal preexistente e pode ocorrer como resultado de hipoperfusão, clampeamento da aorta suprarrenal, ateroembolia e administração de contraste. A insuficiência renal terminal exigindo diálise é rara. A insuficiência renal após tratamento de um AAA roto ocorre em 15% a 21% dos pacientes e implica um alto índice de mortalidade. A taxa de pneumonia pós-operatória é de aproximadamente 5%. A extubação precoce e a mobilização com aspiração pulmonar agressiva podem ajudar a prevenir o aparecimento de pneumonia hospitalar e de disfunção pulmonar.

O sangramento pós-operatório também pode ocorrer das linhas de sutura anastomótica, de lesões venosas não identificadas e como resultado de coagulopatia devido a hipotermia ou perda sanguínea intraoperatória. A presença de sangramento contínuo exige reoperação precoce. As complicações gastrointestinais de natureza funcional são frequentes, mas raramente perduram além de 2 a 3 dias. Às vezes, a paralisia duodenal ou do intestino delgado persiste por mais tempo. Pode, também, ocorrer um quadro de pancreatite pós-operatória resultante da lesão causada pelos afastadores.

A complicação gastrointestinal mais grave relacionada a esse tipo de procedimento é a isquemia do cólon esquerdo e do músculo reto, com a incidência de isquemia transmural do cólon após reconstrução aórtica entre 0,6% e 2%.[26] Em pacientes com ruptura, essa taxa de complicação pode ser de até 30%. A isquemia intestinal se desenvolve quando artérias hipogástricas não são revascularizadas ou quando uma artéria mesentérica inferior (AMI) ou uma mesentérica superior patente é ligada. A ligadura imprópria da AMI muito distante da parede do aneurisma pode interferir no suprimento colateral de sangue para o músculo reto e levar à isquemia. A hipotensão pós-operatória e a instabilidade hemodinâmica são fatores que contribuem. É importante manter

a perfusão anterógrada em pelo menos uma das artérias hipogástricas. A primeira indicação de isquemia do intestino pode ser uma necessidade exacerbada de fluido IV nas primeiras 8 a 12 horas após a operação. A diarreia, geralmente sanguinolenta, é típica nas primeiras 48 horas. Distensão abdominal, febre ou elevação na contagem de leucócitos no sangue levantam a suspeita de isquemia do cólon e exigem a sigmoidoscopia imediata, que revela, tipicamente, o aparecimento abrupto de alterações da mucosa entre 10 e 20 cm acima do bordo anal. Se a necrose estiver limitada à mucosa, o tratamento poderá ser conservador, com repouso intestinal, antibióticos e hidratação com fluidos. Entretanto, se houver envolvimento das camadas musculares poderá ocorrer o desenvolvimento de estrituras segmentares que poderão, por fim, exigir ressecção. A necrose de espessura total evidenciada na sigmoidoscopia ou os sinais de irritação do peritônio exigem reoperação urgente, com ressecção de todo o intestino isquêmico e criação de uma estomia apropriada. Caso o enxerto aórtico esteja significativamente contaminado, ele será removido e substituído por um extra-anatômico (axilofemoral). O índice de mortalidade chega a quase 50%, e pode ser ainda mais elevado quando ocorre necrose intestinal de espessura total e peritonite.

A embolização do trombo mural ou da placa aterosclerótica do aneurisma pode causar isquemia da extremidade inferior, ou ainda trombose distal ao clampe vascular. Esse quadro exige reoperação e trombectomia. Às vezes, pode ocorrer microembolização, resultando em pequenas áreas de isquemia, geralmente na planta do pé. Esse quadro se manifesta clinicamente com dor e sensibilidade muscular, frequentemente sem perda dos pulsos pediosos. Em alguns pacientes com embolização significativa pode ocorrer isquemia extensa de extremidade inferior e de nádega, um quadro associado a uma taxa elevada de mortalidade.

A lesão isquêmica de medula espinhal ou ao plexo lombossacro é rara após reconstruções aórticas infrarrenais, com incidência de 0,3%. Essa complicação é muito mais frequente após tratamento de AAA roto (1,4%) que após tratamento de AAA eletivo (0,1%).[31] A preservação do suprimento sanguíneo da pelve, evitando o clampeamento suprarrenal prolongado, e a remoção cuidadosa do trombo aórtico do aneurisma para evitar a embolização da artéria lombar ou da ilíaca interna são importantes para reduzir ainda mais essa complicação devastadora. O índice de mortalidade associada a esse quadro pode chegar a 50%.

A disfunção sexual pós-operatória é mais frequente nos homens e se deve à lesão aos nervos autônomos durante a dissecção para-aórtica e a dissecção das artérias ilíacas. Além disso, essa reação adversa também pode resultar da redução no fluxo sanguíneo à pelve após oclusão ou embolização da artéria hipogástrica. Os sintomas podem incluir impotência ou ejaculação retrógrada. Essa complicação tem sido observada em até 25% dos pacientes. A preservação cuidadosa dos nervos, particularmente em seu trajeto ao longo do lado esquerdo da aorta infrarrenal, ao redor da artéria mesentérica inferior e sobre a artéria ilíaca comum proximal esquerda tem demonstrado reduzir esse problema.

O quadro de trombose venosa profunda (TVP) pode ocorrer em até 18% dos pacientes, embora o número de casos clinicamente significativos seja menor. A profilaxia perioperatória com meias de compressão graduada, dispositivos de compressão pneumática intermitente e heparina subcutânea reduzirá o risco tanto de TVP quanto de embolia pulmonar. A colocação de filtros profiláticos em pacientes em alto risco para embolia pulmonar precisa ser considerada.

As complicações tardias após o tratamento de AAA bem-sucedido são raras. Em um estudo desenvolvido por Hallett e associados, apenas 7% dos pacientes sofreram tais complicações 5 anos após o reparo do aneurisma.[32] Em um acompanhamento médio de 5,8 anos, a complicação mais comum foi o pseudoaneurisma anastomótico (3%), seguido de trombose do enxerto (2%), erosão ou fístula entérica do enxerto (1,6%), infecção do enxerto (1,3%), hemorragia anastomótica (1,3%), isquemia colônica (0,7%) e ateroembolia (0,3%). As complicações vasculares tardias após tratamento de aneurisma roto são mais frequentes, ocorrendo em cerca de 17% dos pacientes.[33]

A sobrevida a longo prazo após tratamento bem-sucedido de aneurisma aórtico é menor que aquela da população em geral, principalmente por causa da doença da artéria coronária associada. A taxa de sobrevida de 5 anos após tratamento de AAA bem-sucedido é de cerca de 70%, comparada à de 80% dos controles da mesma idade e sexo. A taxa de sobrevida de 10 anos após tratamento de AAA é de cerca de 40%, e o tempo médio de sobrevida após o tratamento é de 7,4 anos. As causas de morte após tratamento de AAA incluem: doença cardíaca (44%), câncer (15%), ruptura de outro aneurisma (11%) e derrame (9%). O resultado funcional após tratamento aberto é preocupante: em um estudo, quase 3 anos após a intervenção cirúrgica um terço dos pacientes não tinha voltado ao seu estado funcional de antes da operação.

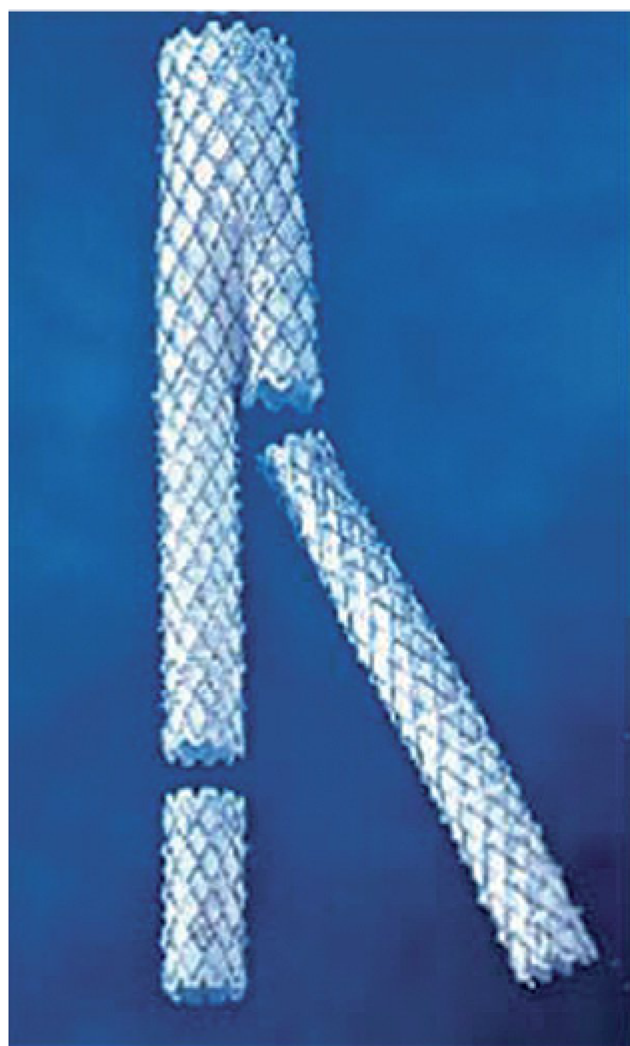
Tratamento de Aneurisma Aórtico Endovascular

Durante o procedimento EVAR, o enxerto endovascular é introduzido no aneurisma através das artérias femorais e fixado ao colo não aneurismático da aorta e das artérias ilíacas com *stents* autoexpansíveis. Alguns desses enxertos possuem pinos ou ganchos para fixação, enquanto outros possuem fixação suprarrenal por meio de *stents*. Com isso, evita-se uma incisão abdominal de grande porte, e a morbidade relacionada ao procedimento é reduzida. Um enxerto endovascular exclui o aneurisma do fluxo sanguíneo e se estende da aorta infrarrenal até ambas as artérias ilíacas, preservando o fluxo para as artérias ilíacas internas.

O primeiro procedimento EVAR foi executado por Parodi e associados, em 1991, usando um enxerto de Dacron suturado a *stents* de Palmaz expansíveis por balão.[2] Desde então, vários dispositivos fabricados comercialmente foram desenvolvidos e testados.[34-40] No momento, há quatro dispositivos endovasculares aprovados pela Food and Drug Administration dos EUA para tratamento de AAA infrarrenal (Medtronic: AneuRx, Gore: Excluder, Cook: Zenith, Endologix: Powerlink) (Fig. 65-12). Com exceção do enxerto Powerlink, que é um dispositivo de um corpo só, os outros três modelos são dispositivos com vários módulos compostos por *stents* metálicos autoexpansíveis acoplados a um enxerto fino de poliéster ou de politetrafluoretano (PTFE). Esses módulos acoplados produzem um selamento nos pontos proximal e distal de fixação pela força radial produzida por um dispositivo 10% a 20% maior que o diâmetro do vaso. O dispositivo Zenith tem uma porção proximal de *stent* de metal exposto com pequenos ganchos para fixação complementar suprarrenal. O dispositivo Powerlink, que é projetado em uma peça com enxerto de PTFE acoplado a *stent* de cromo-cobalto, é o único enxerto que também oferece essa característica de fixação suprarrenal. Essas próteses modulares exigem a liberação bem-sucedida de vários componentes sobrepostos, um corpo bifurcado e um ou dois componentes ilíacos. Enxertos complementares de extensão proximal ou distal podem ser adicionados, conforme o necessário.

Seleção de Pacientes

Além das considerações sobre risco e benefício, a seleção de pacientes para o procedimento EVAR depende de medições anatômicas precisas de locais de fixação de enxerto proximais e distais e dos vasos de "acesso" (artérias ilíaca e femoral). A área de interesse mais importante é o colo proximal da aorta.



A

B

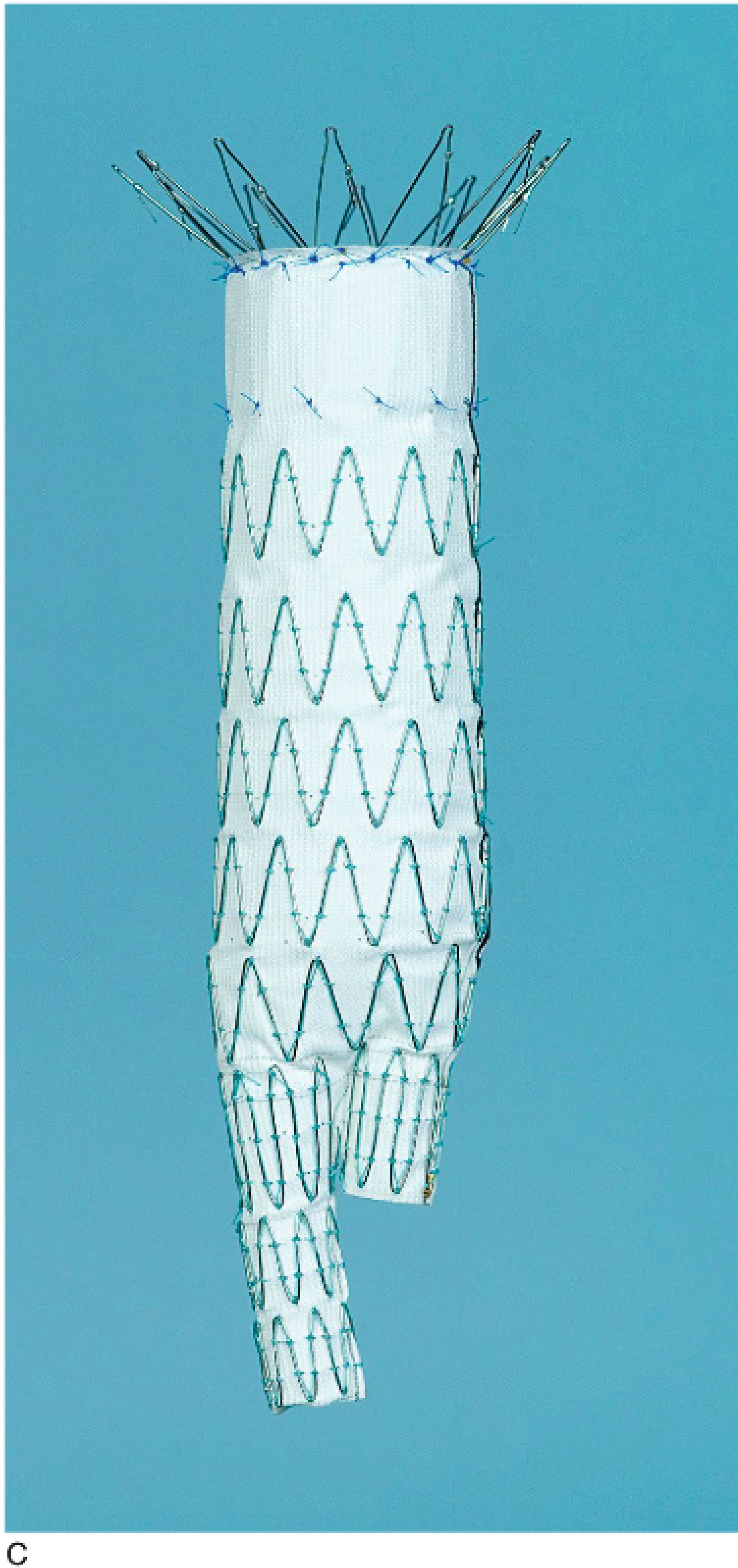
Figura 65-12 Endopróteses aprovadas nos EUA para tratamento de aneurisma aórtico abdominal. **A**, AneuRx (Medtronic). **B**, Excluder (W.L. Gore, Inc.)

Um colo cilíndrico distal às artérias renais com extensão mínima de 15 mm e diâmetro de 34 mm ou menos é o preferido. O colo precisa estar relativamente livre de trombos, permitindo o espaço adequado para a fixação proximal. Um colo cônico, "afunilado ao contrário" e dilatado em mais de 4 mm da extremidade proximal para a distal é menos adequado para a colocação do dispositivo. A angulação do colo (o ângulo entre o colo proximal e a aorta suprarrenal) de 60 graus (45 graus com o dispositivo AneuRx) ou menos é aceitável. Ângulos maiores que 60 graus têm maior risco de selamento inadequado do enxerto. A segunda área de interesse é a zona de ancoragem distal no interior das artérias ilíacas comuns. O anexo distal da endoprótese exige zonas de ancoragem da artéria ilíaca com pelo menos 18 mm e comprimento de aproximadamente 2 cm. Grandes volumes de calcificação ou trombo nessas artérias e angulação superior a 90 graus podem resultar em selamento inadequado. Se a artéria ilíaca comum for curta ou a artéria ilíaca externa precisar ser usada como zona de ancoragem, a artéria hipogástrica poderá ser coberta e exigirá embolização antes ou durante o procedimento. Uma artéria hipogástrica pode ser sacrificada sem causar isquemia pélvica ou espinhal, desde que a artéria hipogástrica contralateral seja patente. A terceira questão envolve a qualidade dos vasos de acesso. Os diâmetros dos lúmenes das artérias femoral e ilíaca externa precisam obrigatoriamente permitir o acesso do mecanismo de liberação da endoprótese. Para os enxertos disponíveis no mercado, são aceitáveis diâmetros de 7 mm ou mais. Diâmetros menores que 7 mm podem exigir a necessidade de um conduto cirurgicamente construído na artéria ilíaca através de uma incisão extraperineal. Calcificação significativa e tortuosidade extrema das artérias femoral e ilíaca externa podem gerar dificuldades técnicas até mesmo em lúmenes de tamanho adequado por causa da rigidez dos mecanismos de liberação.

Vários métodos de investigação por imagens são usados para a obtenção desses dados anatômicos importantes. O estudo-padrão é a TC espiral de cortes finos (menos de 3 mm) com reconstruções tridimensionais. Os diâmetros são medidos por imagens transversais, e as extensões e angulações são calculadas a partir dessas reconstruções. A aortografia intraoperatória com cateteres centimetrados pode ser usada para medir a extensão e avaliar a angulação do colo e a tortuosidade ilíaca. O ultrassom intravascular pode ser útil e talvez o meio mais preciso de medição do diâmetro da artéria ilíaca e do colo aórtico.

Técnica de Tratamento Endovascular de Aneurisma Aórtico

Os detalhes técnicos de tratamento endovascular diferem com cada dispositivo, mas os princípios gerais são similares (Fig. 65-13). Esse procedimento pode ser realizado em uma sala hemodinâmica com capacidade para operação ou em um centro cirúrgico com um arco-C de angiografia fixa ou móvel e sob anestesia geral, regional, espinhal ou local. Ambas as artérias



C

D

Figura 65-12, cont. C, Zenith (Cook). D, Powerlink (Endologix).

femorais comuns são canuladas ou por via percutânea ou, mais frequentemente, por dissecção. Bainhas vasculares são posicionadas em fios-guia sob orientação fluoroscópica em ambas as artérias ilíacas externas. O paciente recebe tratamento sistêmico com heparina e a aortografia diagnóstico é executada através de um cateter de angiografia *pigtail* colocado logo acima das artérias renais.

As medições apropriadas são obtidas. Fios-guia super-rígidos são, então, inseridos na aorta torácica através das duas bainhas femorais. O dispositivo da endoprótese é inserido na aorta, geralmente por meio de seu próprio mecanismo de liberação. Um cateter com vários orifícios laterais é inserido a partir do lado contralateral para marcar o nível das artérias renais, e o dispositivo principal é liberado logo abaixo da artéria renal inferior. Em sentido distal, o dispositivo é aberto logo acima da bifurcação ilíaca, com o devido cuidado para não cobrir a artéria hipogástrica, a menos que planejado antes da operação. A endoprótese contralateral apropriadamente selecionada é liberada a partir do interior do módulo principal. A dilatação por balão é executada em todos os pontos de fixação e uma

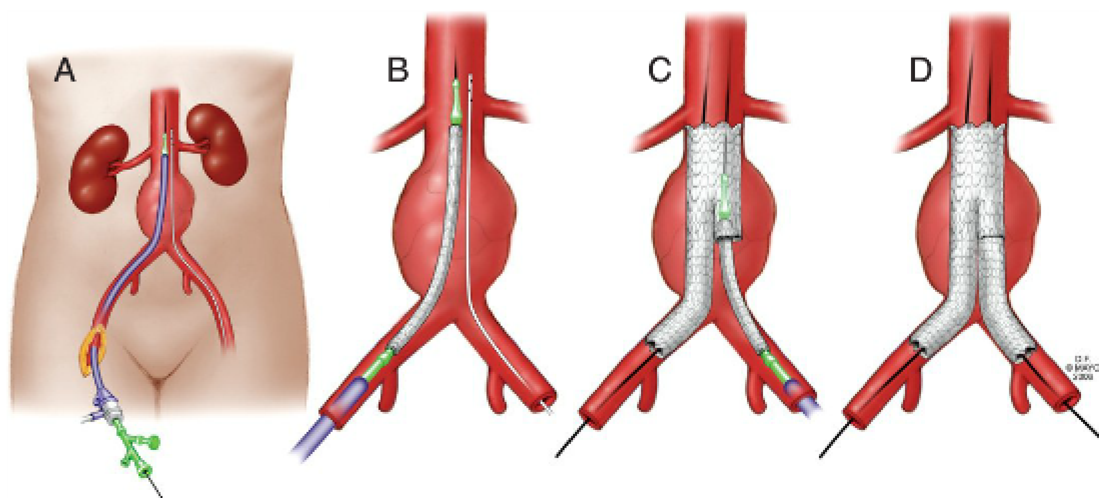


Figura 65-13 Técnica de tratamento endovascular de aneurisma aórtico abdominal. **A** e **B**, Ambas as artérias femorais comuns são canuladas. À direita, o dispositivo avança até o nível das artérias renais. A aortografia através de um cateter com vários orifícios laterais colocado a partir do lado contralateral identifica as artérias renais antes da distribuição do dispositivo. **C**, O dispositivo principal é distribuído na aorta e na artéria ilíaca direita. O ramo ilíaco esquerdo avança para o dispositivo principal. **D**, O ramo ilíaco esquerdo da endoprótese é distribuído. (Com autorização da Mayo Foundation for Medical Education and Research. Todos os direitos reservados.)

angiografia final é obtida com a devida atenção à posição e ao selamento dos pontos de fixação do enxerto (Fig. 65-14).

Complicações

Várias complicações podem ocorrer no período imediatamente após a operação, as mais comuns sendo as complicações das incisões relacionadas ao acesso vascular, incluindo sangramento, hematoma, formação de pseudoaneurisma e infecção do ferimento. A manipulação dos dispositivos endovasculares no interior da bolsa aneurismática ou nos vasos de acesso também pode causar embolização distal para as extremidades inferiores.

Uma das razões principais para a falha da endoprótese é a presença de vazamento (*endoleak*), definido como um fluxo de sangue persistente para fora do enxerto e dentro da bolsa aneurismática. Há quatro tipos de vazamento (Tabela 65-3). Os vazamentos do tipo I (vazamento do sítio de fixação) e do tipo III (peças da endoprótese desconectadas), se identificados durante a operação, são tratados antes que o paciente deixe a sala de procedimentos. Esses quadros são frequentemente tratados com um segundo procedimento endoluminal, como a dilatação por balão ou a colocação de *stents* adicionais. Colos aneurismáticos curtos e significativamente calcificados e aneurismas de grande porte geram maior risco de sofrer o vazamento do tipo I.[41] Os vazamentos do tipo II (artéria lombar ou mesentérica inferior patente) podem ser inicialmente tratados com observação, pois a maioria se fecha espontaneamente. Um vazamento persistente do tipo II, especialmente se estiver associado à dilatação da bolsa aneurismática, é tratado com nova intervenção e pode ser resolvido com embolização com molas ou injeção de cola nos vasos geradores. Como alternativa, pode-se executar a ligadura endoscópica retroperitoneal das artérias lombares ou da artéria mesentérica inferior ou a conversão aberta em ocasiões raras.

Chamamos de endotensão o estado de pressão elevada na bolsa aneurismática. Em geral, acredita-se que para a existência da endotensão é necessária a presença de um vazamento ativo ou recentemente selado ou coagulado. No momento, a TC é o único método de detectar esse quadro, ao identificar a dilatação da bolsa do aneurisma. Esse método ainda é rudimentar; entretanto, há trabalhos em desenvolvimento para projetar microssensores de pressão para controle das pressões da bolsa aneurismática.

Uma outra complicação do procedimento EVAR é a migração do dispositivo. Isso é definido como um aumento superior a 5 mm na distância entre a artéria renal inferior e a extremidade craniana do dispositivo. A migração responde pela maioria dos vazamentos do tipo I e representa um fator significativo para a ruptura posterior. Essa migração pode ocorrer em caso de fratura dos ganchos na endoprótese ou se houver uma fratura do sistema de fixação ao fixar ou penetrar na parede aórtica. Além disso, a remodelação e a dilatação do colo aórtico após o procedimento EVAR que altera a zona de selamento do dispositivo já foram sugeridas como outra causa potencial da migração do enxerto. A migração do dispositivo está associada a um risco três vezes maior para vazamentos do tipo I e ao grau de sobreposição existente entre o dispositivo e a aorta infrarrenal (menos sobreposição envolve risco mais alto de migração). Essa migração também depende do comprimento do colo da aorta e da extensão da dilatação do colo proximal.

Vigilância Pós-operatória

A vigilância é um componente-chave do procedimento EVAR, e a conformidade do paciente deve ser considerada. A vigilância permite a identificação de vazamentos, de crescimento da bolsa aneurismática, da migração e posição da endoprótese, de dobras e de falha estrutural do enxerto. Deve-se obter uma TC 3 meses após o implante da prótese. Se não houver fluxo ou vazamento ao redor do enxerto na TC inicial obtida logo após a operação, então as tomografias poderão ser realizadas após 6, 12 e 18 meses e anualmente daí em diante (Fig. 65-15). Se houver fluxo na periferia do enxerto diferente de um vazamento dos tipos I ou II, suspeita de vazamento ou insuficiência de enrugamento da bolsa aneurismática, a TC deverá ser feita com maior frequência. Em pacientes com vazamentos dos tipos I ou III ou com dilatação da bolsa aneurismática superior a 5 mm, deve-se proceder à avaliação angiográfica, além de se considerar nova intervenção.

Resultados

Há três grandes estudos clínicos randomizados e controlados para avaliar a eficácia do procedimento EVAR. O estudo The Endovascular Aneurysm Repair Trial 1 (EVAR-1) randomizou 1.082 pacientes com AAAs maiores de 5,5 cm de diâmetro.[42] Os re-

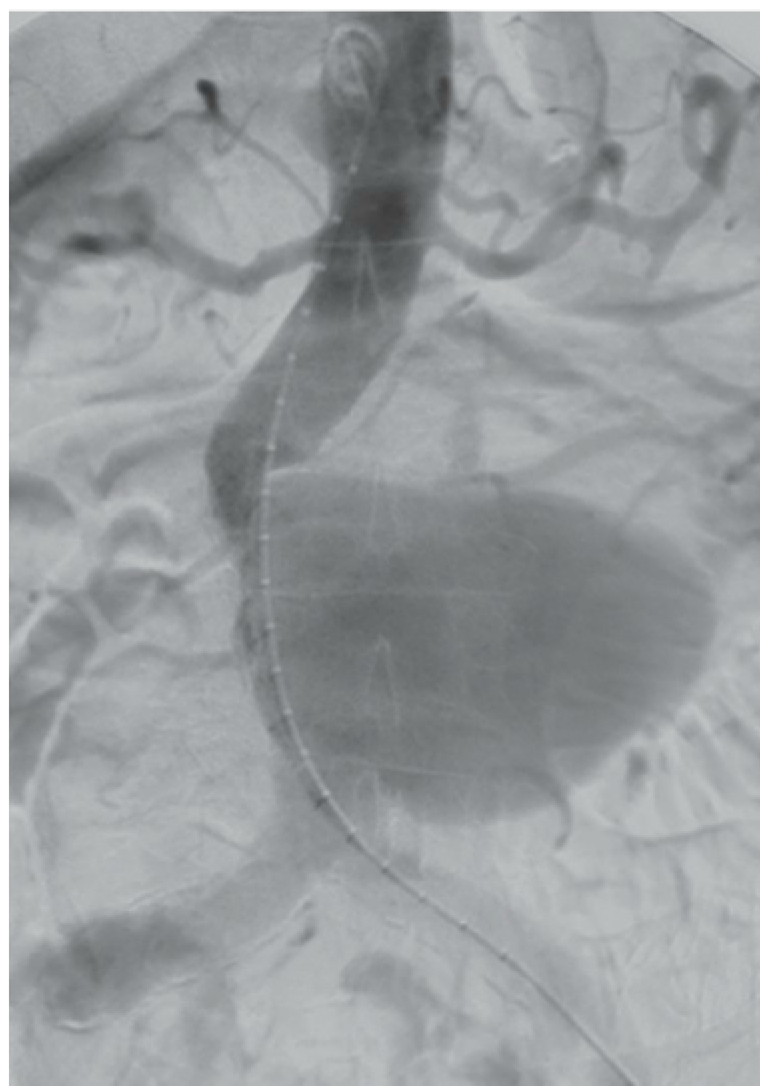


Figura 65-14 **A**, Aortografia demonstrando um colo aórtico longo acima de um grande aneurisma aórtico abdominal. **B**, Aortografia confirmando a distribuição bem-sucedida de uma endoprótese.

sultados iniciais mostraram um benefício de sobrevida a curto prazo com o reparo endovascular, com taxa de mortalidade de 30 dias de 1,7% no grupo EVAR e de 4,7% no grupo de tratamento aberto. Entretanto, 4 anos após a randomização não foi observada qualquer diferença entre os dois grupos na mortalidade por todas as causas (~28%), embora os óbitos relacionados ao aneurisma tenham caído em 3% após o procedimento EVAR que após a operação aberta (4% *versus* 7%). As complicações pós-operatórias após 4 anos foram maiores no grupo EVAR (41%) que no grupo de reparo aberto (9%). Não houve diferença na qualidade de vida, e os custos hospitalares após 4 anos também foram mais elevados no grupo EVAR.

Um estudo holandês, Dutch Randomized Endovascular Management (DREAM), randomizou 351 pacientes com aneurismas de 5 cm ou maiores para o EVAR e para o tratamento cirúrgico aberto.[43] A mortalidade de 30 dias favoreceu o grupo EVAR (1,2%), em oposição ao grupo de tratamento aberto (4,6%). Além disso, a taxa combinada de mortalidade operatória e de complicações pós-operatórias foi de 4,7% no grupo EVAR e de 9,8% no grupo de tratamento aberto. Entretanto, não houve diferença na sobrevida geral após 2 anos. Além disso, houve mais óbitos relacionados ao aneurisma após tratamento aberto (5,7%) que após o procedimento EVAR (2,1%).

O procedimento EVAR foi considerado particularmente efetivo no tratamento de pacientes de alto risco. Isso foi estudado no estudo EVAR-2, que selecionou 338 pacientes, não candidatos à operação aberta, ao grupo EVAR *versus* observação.[44] Greenhalgh e colaboradores não descobriram nenhum benefício no grupo EVAR sobre o grupo de observação de pacientes portadores de aneurisma de alto risco e não adequados ao tratamento cirúrgico aberto. O índice de mortalidade de 30 dias após o EVAR foi de 9%, e, após 4 anos, de 64%. Não houve diferença na mortalidade geral tardia, nem diferença na mortalidade relacionada ao aneurisma entre os dois grupos. Os custos hospitalares foram significativamente mais altos no grupo EVAR, e não foi observado qualquer benefício na qualidade de vida em termos de saúde. Vários estudos conduzidos isoladamente por algumas instituições e pelo U.S. Lifeline Registry contradizem essas conclusões.[30,32,39]

Uma análise retrospectiva recente de 355 pacientes da Mayo Clinic, nos EUA, submetidos a tratamento para AAA por tratamento aberto ou pelo procedimento EVAR, demonstrou que o índice de mortalidade de 30 dias no grupo de tratamento aberto foi de 1,1%, em comparação com 0% para o EVAR.[32] As complicações cardíacas e pulmonares foram menos frequentes após o EVAR (11% e 3%) que após o tratamento cirúrgico aberto (22% e 16%), apesar do número mais elevado de pacientes de alto risco submetidos ao EVAR. Em compensação, o procedimento EVAR resultou em taxa maior de complicações relacionadas ao enxerto, com mais intervenções secundárias, mais

Tabela 65-3 Tipos e Tratamentos de Vazamento após Reparo Endovascular de Aneurisma Aórtico

TIPO DE VAZAMENTO	CAUSAS DO VAZAMENTO	OPÇÕES DE TRATAMENTO
Tipo I	Selamento inadequado da extremidade proximal ou distal da endoprótese	Dilatação por balão Colocação de *stents* ou módulos adicionais Conversão aberta
Tipo II	Fluxo proveniente das artérias com sangramento retrógrado Artérias lombar, sacral média, mesentérica inferior, hipogástrica e renal acessória patentes	Observação Embolização com espiral ou cola Ligadura laparoscópica Conversão aberta
Tipo III	Rompimento ou laceração do tecido da endoprótese Desconexão do módulo	Colocação de *stents* ou módulos adicionais Endoprótese secundária Conversão aberta
Tipo IV	Fluxo proveniente da porosidade do tecido da endoprótese	Observação

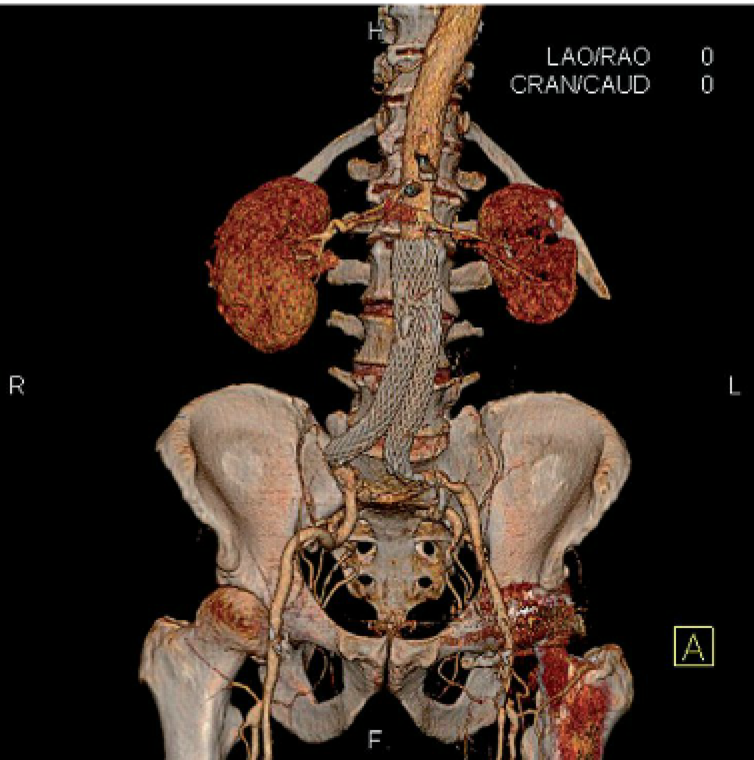


Figura 65-15 Angiografia tridimensional por TC 6 meses após tratamento de aneurisma aórtico abdominal com endoprótese.

problemas tardios relacionados ao dispositivo, necessidade de vigilância mais duradoura e o alto custo da endoprótese.

Considerações Especiais para Tratamento de Aneurisma Aórtico Abdominal

Várias condições anatômicas e patológicas podem complicar o tratamento de AAAs e afetar negativamente o resultado. Às vezes, o tratamento de um AAA é complicado por doença associada. O tratamento bem-sucedido exige avaliação cuidadosa e uma decisão correta sobre tratar ou não as duas condições em sequência ou ao mesmo tempo.

Aneurismas Aórticos Pararrenais

Cerca de 20% dos AAAs são classificados como pararrenais, caracterizados pela ausência de uma aorta normal entre a extensão superior do aneurisma e as artérias renais (Fig. 65-2). Embora as tentativas de tratamento desses aneurismas por meio de técnicas endovasculares ou procedimentos combinados (híbridos) abertos e endovasculares sejam encorajadoras, a maioria dos aneurismas pararrenais é tratada por técnica aberta. West e colaboradores estudaram os resultados de 247 operações de aneurismas aórticos pararrenais.[45] As taxas de mortalidade de 30 dias, cirúrgicas e hospitalares, foram de 2,5% e 2,8%, respectivamente. A complicação mais comum foi a insuficiência renal (22%); diálise foi necessária em 3,7% dos pacientes, e o nível anormal de creatinina sérica pré-operatória (> a 1,5 mg/dL) foi indicativo da necessidade de diálise pós-operatória. A idade avançada, o tempo maior de isquemia mesentérica, a necessidade de executar um enxerto para a artéria renal e a ligadura da veia renal esquerda foram prognósticos significativos de complicações cardiopulmonares e renais, assim como de hospitalização prolongada.

Aneurisma Inflamatório

Os aneurismas inflamatórios (Fig. 65-16) representam cerca de 5% de todos os AAA infrarrenais. Eles apresentam uma crosta inflamatória que geralmente está aderida à quarta porção do duodeno e envolve, com frequência, a veia cava inferior e a veia renal esquerda. Os ureteres também podem estar envolvidos. A etiologia dos aneurismas inflamatórios ainda não está totalmente esclarecida. Uma teoria alega que a obstrução linfática ocorre durante a expansão do aneurisma, produzindo estase, edema e fibrose secundária. Outras possibilidades são infecção, disfunção autoimune ou reação de ruptura contida e cronificada. Os AAAs inflamatórios apresentam uma correlação familiar sólida, e o tabagismo desempenha papel importante na resposta inflamatória.[46]

Em geral, os pacientes apresentam dor abdominal ou no flanco e, com frequência, perda de peso associada. A taxa de sedimentação de eritrócitos é significativamente alta em 75% dos casos. A ruptura do aneurisma não é comum, provavelmente porque essas lesões são frequentemente sintomáticas e tratadas antes da ruptura. O diagnóstico é mais bem feito por TC (Fig. 65-16) e pela angiografia por TC, com a identificação típica de quatro camadas separadas: lúmen aórtico, trombo mural, parede aórtica espessada e tecido inflamatório periaórtico. O tratamento desses aneurismas pode ser tecnicamente desafiador, por causa do envolvimento das estruturas adjacentes. A abordagem retroperitoneal tem sido tradicionalmente defendida porque o risco de lesão ao duodeno ou à veia renal esquerda é maior quando se aplica a abordagem transperitoneal. Na maioria dos pacientes, é necessária a colocação de cateteres ureterais para minimizar o risco das lesões. Seguindo

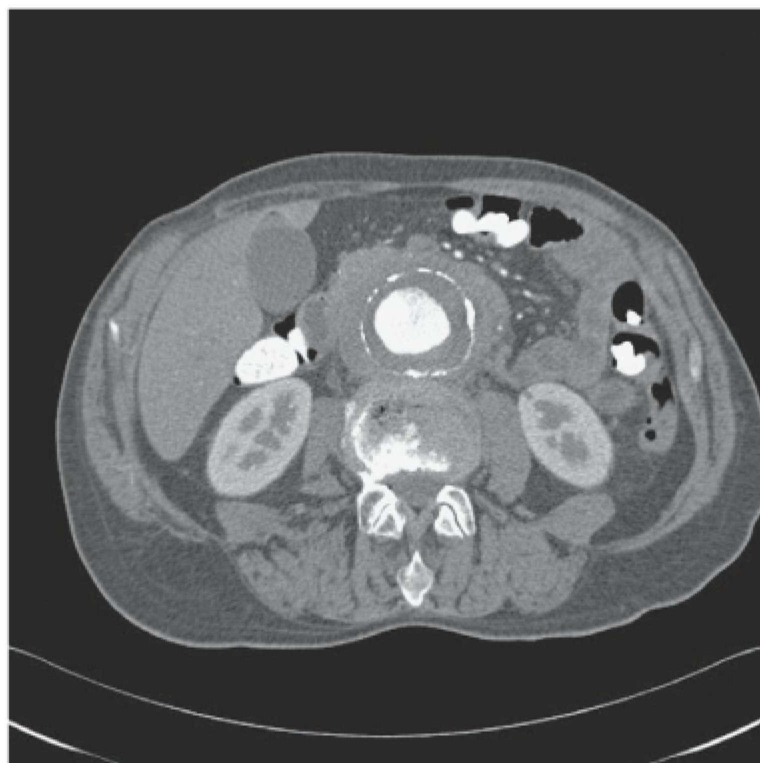


Figura 65-16 Imagem em corte transversal de TC confirmando a presença de aneurisma aórtico abdominal inflamatório. Observe a camada espessa de tecido inflamatório vascularizado ao redor do aneurisma.

esses princípios, os resultados são geralmente satisfatórios nos casos de tratamento eletivo.

Anomalias Venosas

As anomalias mais comuns são a veia cava do lado esquerdo e a veia renal esquerda retroaórtica. Estima-se que as variáveis anatômicas da veia renal esquerda estejam presentes em 10% dos pacientes, com a veia retroaórtica presente em 4% das ocasiões. Um colar venoso circunferencial à aorta (duas veias renais ao redor da aorta) é encontrado em até 6% dos casos. Estima-se que a ocorrência de uma veia cava inferior dupla de cada lado da aorta ocorra em 3% dos pacientes, enquanto uma veia cava do lado esquerdo esteja presente em 0,5% dos casos. Caso as variantes anatômicas de veia renal esquerda e de veia cava não sejam identificadas durante a dissecção e o clampeamento da aorta, poderão ocorrer lesões venosas significativas e hemorragia exsanguinante subsequente.

Fístula Aortocava

A perfuração espontânea de um aneurisma aórtico para a veia cava inferior tem sido observada em 0,2% a 1,3% dos pacientes portadores de AAA (Fig. 65-17). A incidência dessa lesão é duas vezes maior em pacientes que apresentam aneurisma roto. Os sinais de insuficiência cardíaca de débito elevado estão presentes em cerca de metade dos pacientes. Existe um sopro abdominal contínuo em pacientes portadores de AAAs de grande porte. As manifestações de hipertensão venosa estão presentes e incluem edema das extremidades inferiores, priapismo, sangramento retal e hematúria. O "roubo" pela fístula pode resultar em pulsos distais reduzidos ou isquemia evidente das extremidades inferiores. O tratamento é cirúrgico, e o fechamento da fístula é executado com o devido cuidado para evitar a embolização pulmonar, controlando-se o sangramento venoso com compressas, pressão digital ou grandes cateteres balão. O reparo é feito ou com sutura direta ou com remendo arterial seguido de tratamento do AAA com enxerto de Dacron.[40] A interrupção da veia cava inferior raramente se justifica, embora o uso de filtros removíveis torne esse procedimento uma técnica atraente para a prevenção de êmbolo perioperatório. O índice de mortalidade em casos eletivos é de 6%.[18]

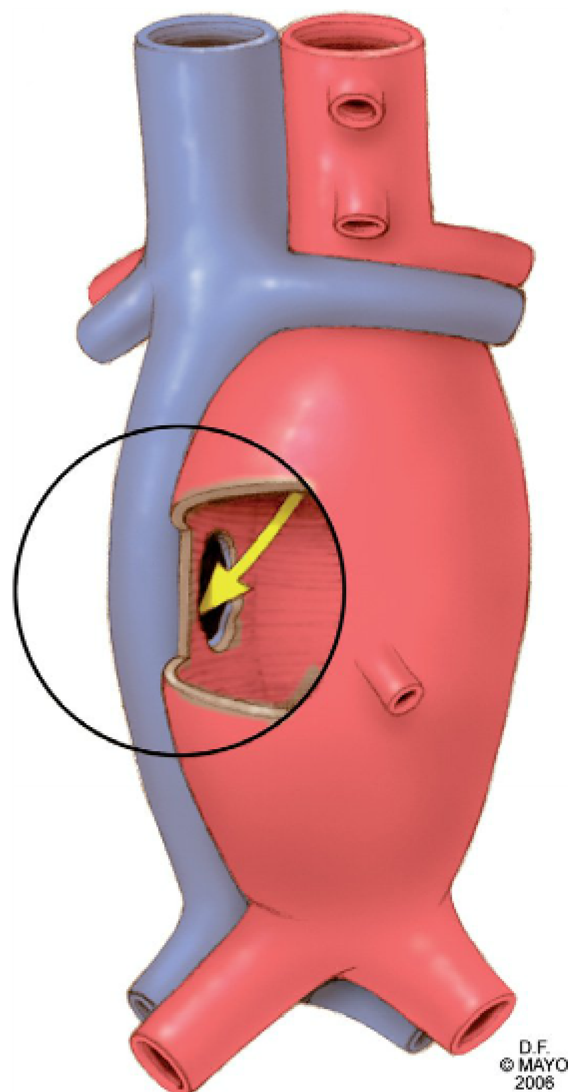


Figura 65-17 **Fístula aortocava.** (Com autorização da Mayo Foundation for Medical Education and Research. Todos os direitos reservados.)

Rim em Ferradura

O rim em ferradura está presente em menos de 3% da população, e sua associação ao AAA é rara, mas isso complica a colocação de uma prótese, pois a massa renal está normalmente fundida à frente da aorta. O sistema de coleta e os ureteres estão deslocados para baixo e há, com frequência, várias artérias renais anômalas surgindo da aorta.[47] A massa anômala aparece na TC, RM ou ultrassom pré-operatórios, mas a angiografia pré-operatória é essencial para a avaliação apropriada das artérias renais. O istmo do rim raramente precisa ser dividido e, se possível, deve ser evitado, pois a prótese aórtica pode ficar em forma de túnel atrás dele. Se as artérias renais surgirem do aneurisma, elas poderão ser reimplantadas no enxerto como um remendo. A abordagem retroperitoneal esquerda é defendida porque permite o tratamento mais fácil das várias artérias renais acessórias (Fig. 65-18). O reparo endovascular fica difícil ou mesmo impossível por causa de artérias renais múltiplas.

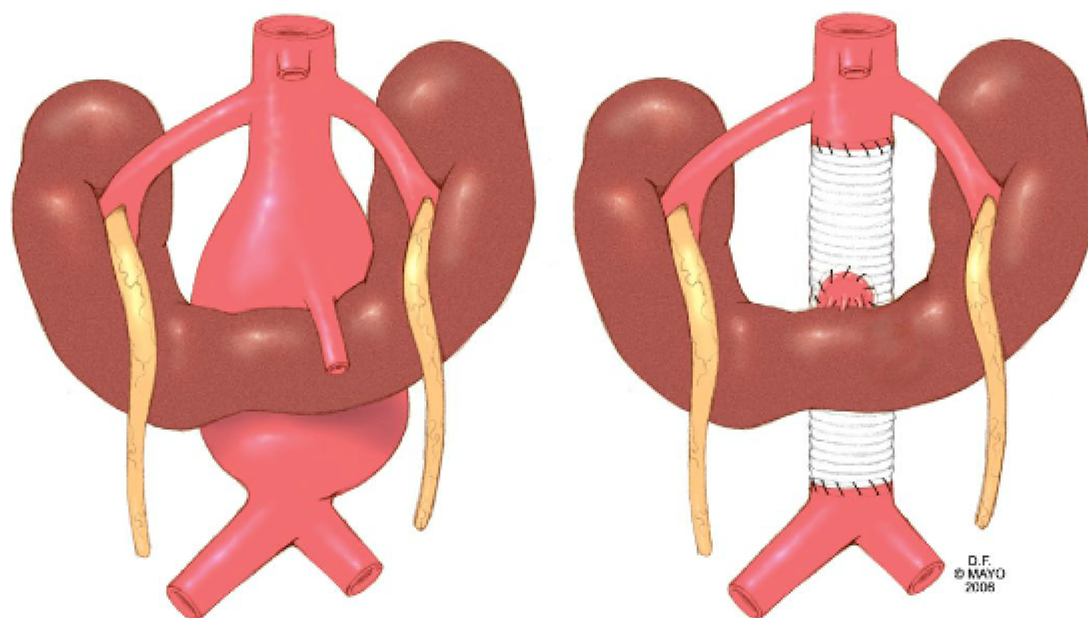


Figura 65-18 **Tratamento de aneurisma aórtico abdominal em casos de rim em ferradura.** (Com autorização da Mayo Foundation for Medical Education and Research. Todos os direitos reservados.)

Doença Intra-abdominal Associada

Na presença de malignidade abdominal ou de outra doença intra-abdominal concomitante com um AAA sintomático ou roto, o tratamento do aneurisma é realizado para assegurar a sobrevivência imediata do paciente. Tumores malignos, a maioria colônicos, são encontrados inesperadamente em 4% a 5% dos pacientes submetidos à operação para AAA. Quando houver neoplasia concomitante a um AAA, o problema mais potencialmente fatal será tratado primeiro. Um câncer de cólon obstrutivo, hemorrágico ou perfurado deve ser ressecado antes do tratamento eletivo de um AAA estável de 5,5 cm. Da mesma forma, um aneurisma sintomático ou roto é reparado antes de uma ressecção eletiva de cólon. Quando ambas as entidades são assintomáticas, o tratamento deve ter como base o tamanho do aneurisma. Se o AAA tiver 5 cm ou mais, ele será tratado primeiro e a ressecção do cólon poderá ser realizada 2 a 4 semanas mais tarde. Se o aneurisma for pequeno (< a 5 cm), a lesão colônica será ressecada em primeiro lugar. Caso um AAA sintomático ou roto e um câncer de cólon obstrutivo sejam encontrados simultaneamente, uma estratégia seria tratar o aneurisma e exteriorizar uma alça do cólon proximal ao tumor para descompressão na mesma operação, junto com a descompressão do estômago com tubo nasogástrico. A maturação da colostomia pode ser feita no dia seguinte para evitar contaminação do enxerto aórtico.

A descoberta de cálculos de vesícula biliar é esperada em 5% a 20% dos pacientes submetidos à operação. A incidência de culturas de bile positivas em pacientes com colelitíase chega a 33%. Assim como ocorre com as lesões de cólon, a execução da colecistectomia eletiva, que poderia levar à contaminação de uma prótese aórtica recentemente implantada, não é realizada em conjunto com um tratamento de AAA.

Aneurisma Aórtico Abdominal Roto

A complicação mais terrível dos AAAs é a ruptura do aneurisma (Fig. 65-19). Os aneurismas podem se romper livremente para a cavidade peritoneal ou para o retroperitônio. A ruptura intraperitoneal livre em geral ocorre anteriormente e está associada ao colapso hemodinâmico imediato e a um alto índice de mortalidade. As rupturas retroperitoneais são geralmente posteriores e podem ser contidas pelo músculo psoas e pelo tecido

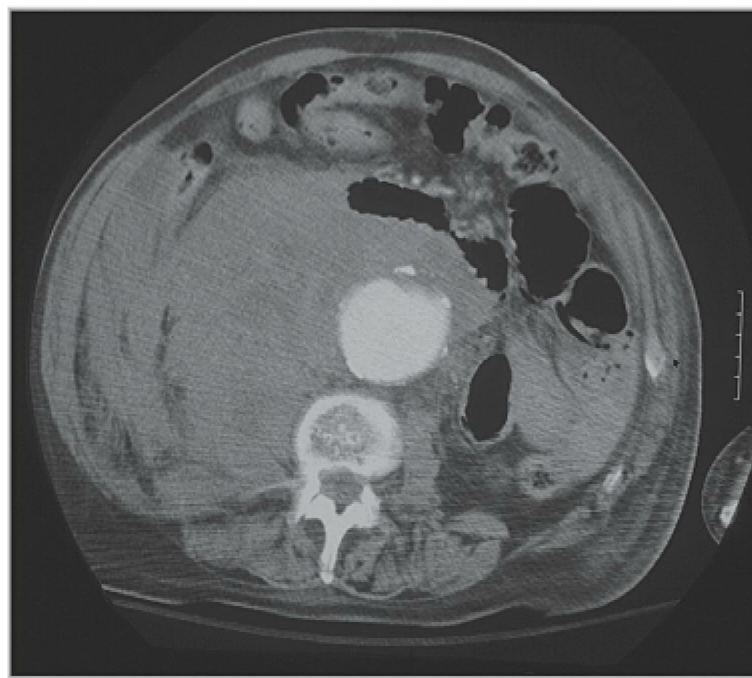


Figura 65-19 **TC confirmando aneurisma aórtico abdominal roto.**

periaórtico e perivertebral adjacente. Esse tipo de ruptura pode ocorrer inicialmente sem perda significativa de sangue, e o paciente pode ficar hemodinamicamente estável. Os dois tipos de ruptura se manifestam com dores abdominais e nas costas, palidez, síncope ou outros sintomas relacionados a sangramento e choque hipovolêmico. Se não tratada, a ruptura de um AAA é fatal em todos os casos.

Os AAAs rotos exigem tratamento cirúrgico imediato. Se o paciente estiver instável e já houver diagnóstico anterior de AAA, ou na presença de massa pulsátil, não será necessária a avaliação complementar e o paciente será transferido imediatamente para o centro cirúrgico. Pacientes estáveis com diagnóstico questionável podem ser submetidos à TC para confirmar a presença de um aneurisma aórtico, bem como para demonstrar sua extensão, local da ruptura e grau do envolvimento

ilíaco. Em pacientes não estáveis o suficiente para serem submetidos a essa TC, pode-se executar um ultrassom de emergência para confirmar a presença do AAA. Um aneurisma em expansão ou sintomático é passível de ruptura e também deve ser tratado rapidamente.

O tratamento cirúrgico aberto de um AAA roto é mais frequentemente executado pela abordagem transperitoneal. A primeira prioridade é bloquear a hemorragia pelo controle proximal da aorta. A reanimação é mais bem-sucedida na sala de operação que na emergência, e a pressão arterial precisa ser restaurada somente aos níveis suficientes para manter a perfusão cerebral e do órgão-alvo antes da indução da anestesia. O paciente é preparado com isolamento do campo cirúrgico e a equipe se posiciona para efetuar a incisão antes da indução da anestesia, pois essa indução pode resultar em hipotensão intensa e súbita quando os efeitos do tamponamento e a vasoconstrição reflexa forem revertidos por relaxamento da parede abdominal e agentes anestésicos forem administrados. Em casos de ruptura contida, o controle da aorta proximal é mais bem-sucedido no nível supracelíaco, através do omento inferior (Fig. 65-20). Após a dissecção do colo do aneurisma, o clampe aórtico pode ser movido para baixo, para o nível infrarrenal. Em casos de ruptura livre, a aorta pode ser rapidamente comprimida no hiato diafragmático, ou manualmente ou com um dispositivo de compressão disponível no mercado. O clampe infrarrenal ou o cateter balão de oclusão intraluminal pode ser substituído assim que possível. Quando o sangramento for controlado, a infusão adequada de sangue e de volume geralmente será restaurada. A operação é, então, conduzida de maneira similar à do tratamento eletivo de aneurisma. A heparina é desnecessária, e deverá ser evitada. O uso agressivo de sangue, plaquetas e plasma fresco congelado é essencial para a sobrevivência desses pacientes.

Em um estudo de 413 pacientes consecutivos tratados para AAA roto, a taxa geral de mortalidade precoce foi de 45%. A idade avançada (>80 anos), o escore APACHE*, o hematócrito inicial baixo[19] e a parada cardíaca pré-operatória foram associados ao aumento da mortalidade. As taxas de sobrevivência acumuladas após o tratamento bem-sucedido aos 5 e 10 anos são de 64% e de 33%, respectivamente. Dois terços dos pacientes que receberam alta hospitalar após o tratamento do AAA roto estavam vivos depois de 5 anos. Acredita-se que o AAA seja menos adequado ao procedimento EVAR por causa da necessidade de medições pré-operatórias do aneurisma e da anatomia arterial para determinar o tamanho apropriado e o tipo de endoprótese a ser usada, e também pela demora em obter a oclusão proximal da aorta. Veith e colaboradores publicaram os resultados de 29 tratamentos endovasculares de AAAs rotos.[48] Os pacientes foram tratados com restrição de fluidos (hemostasia hipotensiva), transporte urgente para o centro cirúrgico, colocação de um fio-guia braquial ou femoral na aorta supracelíaca, mediante anestesia local, e arteriografia. O procedimento EVAR foi realizado quando a anatomia aortoilíaca era adequada; caso contrário, os pacientes foram submetidos ao tratamento cirúrgico aberto. Um balão supracelíaco foi colocado e inflado para oclusão proximal da aorta usando o fio-guia previamente posicionado somente em caso de colapso circulatório. A mortalidade operatória foi de 13%. Apenas 10 pacientes exigiram o controle supracelíaco por balão. Existe evidência cada vez maior de que os enxertos endovasculares são a melhor maneira de se tratar AAAs rotos, em comparação com o tratamento cirúrgico aberto. Entretanto, o número de estudos publicados e de pacientes continua pequeno, e o papel final do procedimento EVAR para tratamento de AAAs rotos ainda não foi determinado.

*N.T.: Método de avaliação da gravidade da doença de um paciente internado em UTI.

ANEURISMAS DA ARTÉRIA ILÍACA

Os aneurismas das artérias ilíacas ocorrem em conjunto com os aórticos em 40% dos pacientes. Aneurismas ilíacos isolados são raros, respondendo por menos de 2% de todos os aneurismas aortoilíacos. Assim como os aneurismas aórticos, os ilíacos ocorrem em associação com a aterosclerose. Entretanto, eles também ocorrem na gestação e na ausência da aterosclerose, assim como em pacientes com as síndromes de Marfan e de Ehlers-Danlos, a doença de Kawasaki, a doença de Takayasu, a necrose cística medial e a dissecção arterial. A

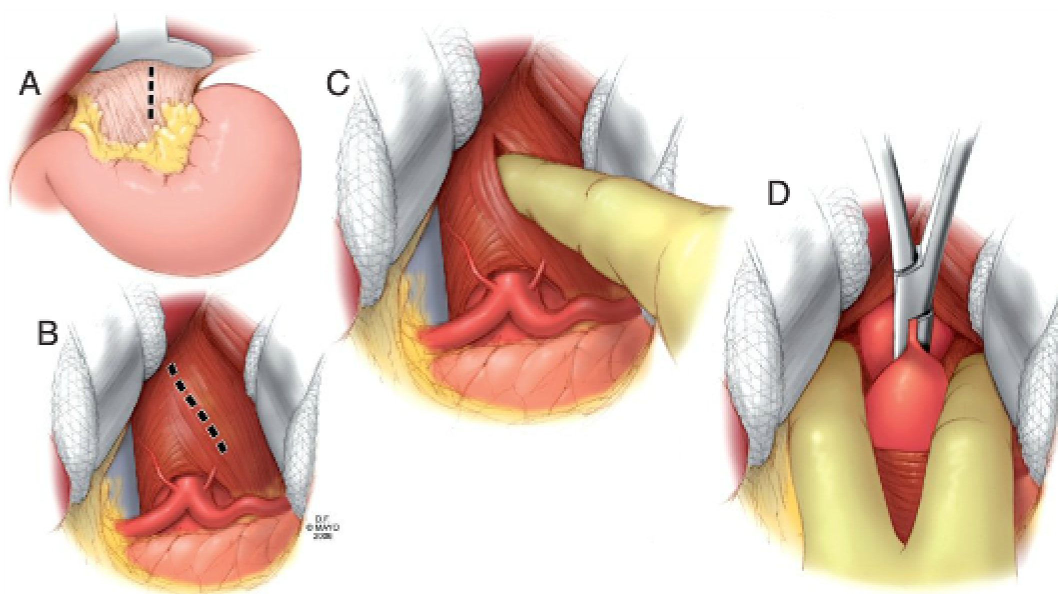


Figura 65-20 **A a D, O controle supracelíaco da aorta pode ser obtido seccionando-se o ligamento gastroepático e o pilar esquerdo do diafragma. A dissecção digital cega através do pilar diafragmático esquerdo e lateralmente ao redor da aorta permite a colocação apropriada do clampe.** (Com autorização da Mayo Foundation for Medical Education and Research. Todos os direitos reservados.)

maioria dos aneurismas ilíacos isolados envolve a artéria ilíaca comum (70%) e a artéria hipogástrica (ilíaca interna) (20%). Os aneurismas isolados da artéria ilíaca externa são raros. Na maioria dos pacientes os aneurismas ilíacos são múltiplos, e bilaterais em cerca de 33%. Uma vez que a maioria deles ocorre em associação com a aterosclerose, a idade média no diagnóstico é de 69 anos. Os homens são mais afetados que as mulheres, na proporção de 7:1, e envolvem igualmente os dois lados do corpo.

A apresentação clínica de aneurismas ilíacos é variável. Em virtude de sua localização na pelve eles não são facilmente palpáveis ao exame físico, a menos que sejam grandes. Muitos pacientes apresentam sintomas na ausência de ruptura. Os sintomas são causados por compressão das estruturas pélvicas adjacentes, como a bexiga e o ureter, o cólon e o reto, os nervos lombossacros e as veias pélvicas. Em consequência, os pacientes frequentemente sofrem de dor na virilha, no flanco e na porção inferior do abdome. Geralmente o diagnóstico é feito por TC ou ultrassom, executados por causa dos sintomas ou de um quadro não relacionado. Aneurismas significativos da artéria ilíaca comum podem ser palpados no exame abdominal, enquanto os da artéria hipogástrica são mais prontamente palpáveis no exame do reto. Uma vez que esses aneurismas se apresentam frequentemente com sintomas não específicos, o diagnóstico é tardio em muitos casos. Portanto, os aneurismas ilíacos tendem a aparecer apenas com tamanho significativo à época do diagnóstico. Um estudo informou que o tamanho médio dos aneurismas ilíacos no diagnóstico é de 5,6 cm, com taxa de ruptura de 30%. O índice de mortalidade operatória em pacientes com aneurismas ilíacos rotos é de 40%.

Vários estudos sugerem que aneurismas ilíacos isolados inferiores a 3 cm de diâmetro podem ser tratados de maneira conservadora por meio de observação com ultrassom ou TC semestral. Os aneurismas ilíacos com mais de 3,5 cm são tratados, se possível. Os aneurismas da artéria ilíaca comum associados a aneurismas aórticos e com mais de 2 cm são tratados por meio de uma endoprótese bifurcada à época do reparo do aneurisma aórtico.

O tratamento aberto de aneurismas da artéria ilíaca é feito por colocação de enxerto através de uma incisão cirúrgica aberta. Uma vez que a artéria ilíaca externa raramente apresenta essa lesão, essa operação pode ser geralmente confinada ao abdome. Aneurismas bilaterais da artéria ilíaca comum exigem reconstrução com um enxerto aortoilíaco bifurcado. Aneurismas da artéria hipogástrica podem ser tratados com endoaneurismorrafia. Essas lesões não são tratadas com uma simples ligadura do colo, pois permanecerão pressurizadas por meio de vasos colaterais, causando maior dilatação aneurismática. O advento das técnicas endovasculares expandiu as opções de tratamento para aneurismas ilíacos. Os aneurismas da artéria ilíaca comum são tratados percutaneamente com um *stent* revestido (endoprótese), excluindo assim a lesão, como ocorre no tratamento endovascular de AAAs. Os aneurismas da artéria ilíaca interna podem ser tratados com técnicas de cateter, injetando-se molas de embolização e outros materiais trombogênicos na bolsa aneurismática e em suas ramificações.

ANEURISMAS DA ARTÉRIA FEMORAL

Os aneurismas da artéria femoral (AAFs) representam o segundo tipo de aneurisma arterial periférico mais frequente após os poplíteos. Eles são bilaterais em mais de 50% dos pacientes, e 92% dos pacientes são portadores de aneurisma aortoilíaco concomitante. Os aneurismas verdadeiros das artérias femorais são, quase sempre, de natureza aterosclerótica degenerativa, enquanto os AAFs falsos podem se desenvolver como resultado de rompimento da anastomose enxerto-artéria após revascularização cirúrgica com *bypass* aortofemoral ou femoropoplíteo. Os pseudoaneurismas femorais (hematoma pulsátil) também podem se desenvolver após a cateterização percutânea, enquanto os micóticos podem surgir em pacientes com enxerto infectado e suturado à artéria femoral ou em usuários de drogas injetáveis. Os organismos mais comumente causadores de aneurismas micóticos são: *Staphylococcus aureus, Escherichia coli* e a espécie *Salmonella*.

O diagnóstico de AAF aterosclerótico geralmente é feito por exame físico e confirmado por ultrassom. Em pacientes que apresentam pseudoaneurismas femorais após cateterismos a compressão orientada por ultrassom, com ou sem injeção de trombina, também pode ser aplicada para tratar a doença. Em aneurismas verdadeiros crônicos, a ATC ou a aortografia com contraste ajuda no planejamento cirúrgico, enquanto em pacientes com aneurismas micóticos pode ser necessária a avaliação pré-operatória mais extensa com cultura de sangue, cultura local do ferimento e investigação de leucócitos marcados com índio.

Todos os AAFs verdadeiros com 2 cm ou mais devem ser indicados para tratamento por causa do risco de complicações tromboembólicas ou risco aumentado de ruptura. Os grandes aneurismas femorais, especialmente os falsos e aqueles envolvendo a artéria femoral profunda, apresentam grandes chances de ruptura; em um estudo, 50% dos aneurismas dessa artéria sofreram ruptura.

O tratamento cirúrgico inclui, em geral, a ressecção e a reposição com enxerto protético de interposição. Sempre se faz, também, uma tentativa de revascularizar a artéria femoral profunda. Em um campo infectado, a reconstrução com enxerto de veia femoral ou safena ou com prótese embebida em rifampina também é uma opção. A revascularização da extremidade com *bypass* pelo forame obturador ou *bypass* axilofemoral ou axilopoplíteo também pode ser considerada. Nesses casos, o enxerto precisa ser inserido profunda ou lateralmente ao campo infectado, e a parte esterilizada da operação precisa ser realizada em primeiro lugar, fechando-se a pele antes da remoção da artéria ou enxerto infectado da virilha. Pacientes assintomáticos se recuperam muito bem após o tratamento de aneurisma femoral, mas os sintomáticos apresentam taxa de amputação de até 10%, mesmo nas mãos de cirurgiões experientes, e muitos deles ficam com sintomas residuais em virtude da perfusão reduzida da extremidade. As taxas mais altas de amputação foram reportadas em usuários de drogas ilícitas que exigiram tratamento de aneurismas femorais infectados. Reddy sugeriu tratamento autólogo com enxerto venoso e cobertura imediata com retalho do músculo sartório para reduzir a taxa de reinfecção e de sangramento recorrente.[49]

ANEURISMAS DA ARTÉRIA POPLÍTEA

Os aneurismas da artéria poplítea (AAP) são raros, afetando menos de 0,1% dos pacientes hospitalizados. Trata-se de aneurismas periféricos comuns que respondem por 70% dos aneurismas de artérias periféricas. A identificação de AAPs é importante devido ao risco de perda da extremidade como resultado de complicações da doença. Apesar do progresso na terapia, as taxas de amputação em pacientes com tromboembolia aguda devida a AAPs têm variado de 0% a 30%.[8]

Quase todos os pacientes (97%) com AAPs são do sexo masculino, e a doença é bilateral em 53% dos casos. Em um estudo conduzido pela Mayo Clinic, incluindo 368 AAPs trata-

dos em 299 pacientes, 40% dessa população eram assintomáticos, 38% tinham isquemia crônica da extremidade e 22% se apresentavam com tromboembolia aguda que incluía trombose da artéria poplítea, embolização da artéria tibial e síndrome do dedo azul.[8] A ruptura ocorreu somente em um AAP.

A maioria dos AAPs pode ser diagnosticada pelo exame físico cuidadoso. O duplex confirma o diagnóstico, e as investigações por ATC, RM ou arteriografia ajudam no planejamento da operação aberta ou de um tratamento endovascular mais recentemente introduzido.

Os sintomas agudos e crônicos são, em geral, indicações para a intervenção. Essa intervenção é sugerida em pacientes assintomáticos em risco cirúrgico razoável e com aneurismas de 2 cm ou mais, com trombo no aneurisma e com evidência angiográfica de embolização distal.

A reconstrução cirúrgica aberta com *bypass* de veia safena é o padrão-ouro atual para reparo, enquanto a exclusão do aneurisma é sugerida usando-se a endoaneurismorrafia para evitar o aumento tardio do aneurisma excluído ao se alimentar as artérias geniculares. Em um estudo, 68% dos AAPs foram tratados com veia safena e 26% com enxertos de PTFE. A abordagem medial é a preferida pela maioria dos cirurgiões, embora a abordagem posterior também seja atraente se a artéria poplítea proximal for de tamanho normal (Fig. 65-21). Beseth e Moore usaram enxertos curtos de PTFE por meio dessa abordagem, com bom nível de eliminação e resultados excelentes.[50]

O índice de mortalidade precoce dos AAPs foi de 1% (3 em 368) no estudo da Mayo Clinic, todos os pacientes com apresentação aguda.[8] A taxa de trombose do enxerto de 30 dias foi de 4% (agudo: 7/80, 10%; crônico: 5/142, 4%; assintomático: 1/146, 1%), e houve somente cinco amputações precoces após falha de *bypass* (PTFE: 4; veia: 1), todos com quadro agudo. A taxa de patência de 5 anos do enxerto foi de 86%, mais alta nos casos de enxerto de veia safena (94%) que de enxerto de PTFE (63%, $P \leq 0{,}05$). A taxa de perda de extremidade de 5 anos foi de 4% (16 de 368), e 14 das 16 amputações ocorreram com quadros agudos (18%, 14/80). Não houve perda de extremidade em pacientes assintomáticos ou naqueles com sintomas crônicos quando o enxerto de veia safena foi usado para *bypass*.

Em pacientes com isquemia aguda da extremidade, considera-se a trombólise orientada por cateter. A ponta do cateter é colocada na artéria poplítea distal, sem qualquer tentativa de dissolver todos os trombos no aneurisma. O procedimento melhora o leito distal para revascularização e reduz o risco de perda da extremidade.

As publicações recentes são promissoras para o tratamento endovascular de AAPs com endopróteses, especialmente para pacientes de alto risco. Um estudo de 23 extremidades informou 74% de patência de endopróteses após 1 ano, enquanto um estudo prospectivo e randomizado de 30 pacientes informou taxa de patência primária de 100% em 2 anos para a operação aberta, em comparação com a de 80% para o tratamento endovascular, sem diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos.[51] Para o tratamento endovascular, é preciso ter experiência adicional com um grande número de pacientes e acompanhamento mais prolongado. Atualmente, o tratamento de AAPs com *bypass* de safena e endoaneurismorrafia continua a ser o padrão-ouro.

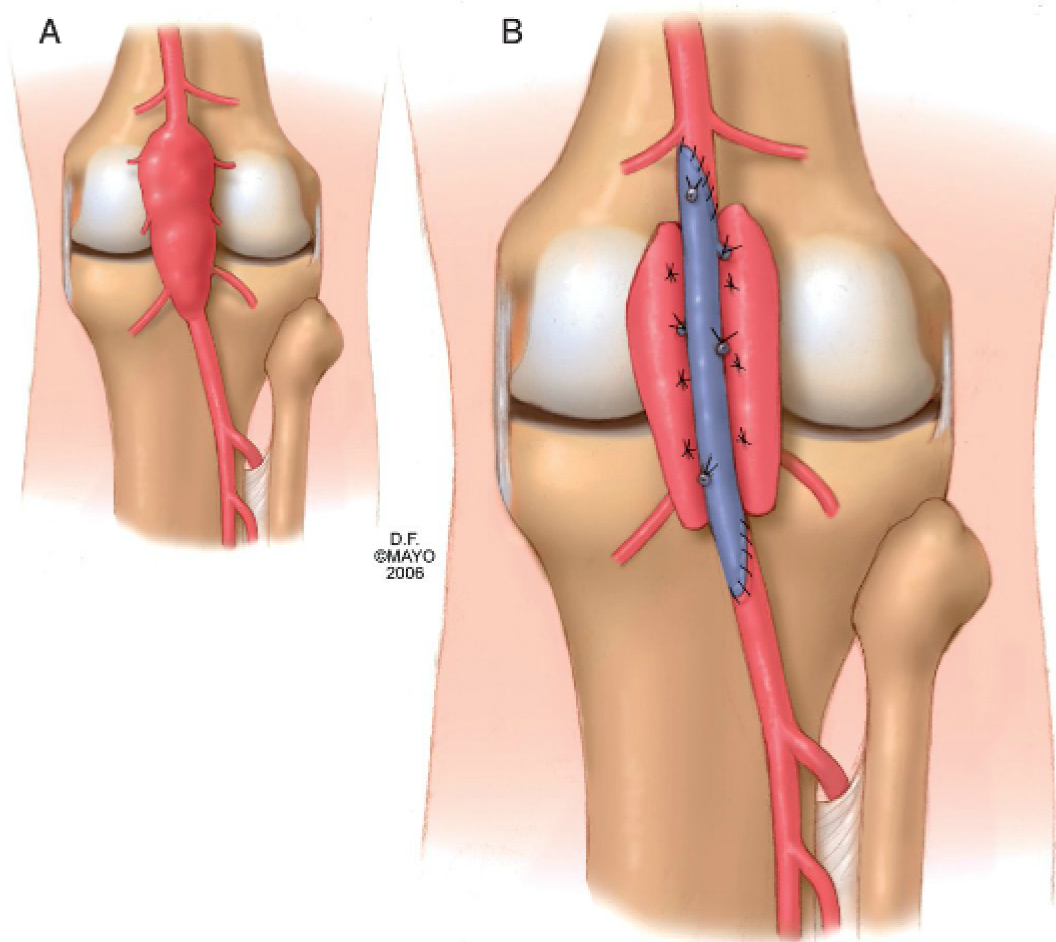


Figura 65-21 **A**, **Aneurisma de artéria poplítea. B, Tratamento por meio de abordagem posterior usando enxerto de interposição de veia safena. As artérias geniculares são interrompidas de dentro para fora da bolsa aneurismática.** (Com autorização da Mayo Foundation for Medical Education and Research. Todos os direitos reservados.)

ANEURISMAS DAS EXTREMIDADES SUPERIORES

Os aneurismas das extremidades superiores são raros, respondendo por cerca de 1% de todos os aneurismas periféricos. Entretanto, eles têm o potencial de gerar complicações graves, como perda de dedos e da extremidade, derrame resultante da embolização proximal para as artérias vertebral e carótida e hemorragia exsanguinante. Portanto, o diagnóstico rápido e o tratamento são imperativos.

Nas extremidades superiores, os aneurismas mais comuns são os da artéria subclávia[52], causados geralmente por aterosclerose, trauma, compressão no desfiladeiro torácico e infecção. Os aneurismas da artéria subclávia proximal estão mais frequentemente associados à aterosclerose, e até 50% dos pacientes desenvolvem aneurismas em outros locais. Os aneurismas da artéria subclávia distal estão tipicamente associados à costela cervical anômala ou a outras causas de síndrome do desfiladeiro torácico. Os pacientes podem sofrer dor no pescoço, tórax ou ombro, resultante da expansão ou ruptura da lesão. A principal complicação dos aneurismas da subclávia é a embolização distal para a extremidade superior. Pode ocorrer fadiga por esforço do braço, antebraço ou mão, assim como dor, paralisia, gangrena ou perda de tecido como resultado de isquemia aguda ou crônica. Além disso, a embolização pode ocorrer proximalmente para as artérias vertebral e carótida, e os pacientes podem sofrer ataques transitórios de isquemia ou derrame. A compressão recorrente do nervo laríngeo pela expansão do aneurisma pode levar à rouquidão ou à insuficiência respiratória. Da mesma forma, também pode ocorrer compressão da traqueia ou do plexo braquial, causando insuficiência respiratória ou paralisia desse plexo, respectivamente. A síndrome de Horner também pode resultar da compressão do gânglio estrelado, e o aneurisma pode erodir para o pulmão, causando hemoptise. A massa pulsátil pode ser palpada no exame físico, e um sopro pode estar presente na fossa supraclavicular ou na axila. O diagnóstico pode ser estabelecido por ultrassom duplex ou TC. A angiografia do arco aórtico e da extremidade superior é necessária para definir a extensão do aneurisma, sua posição em relação à artéria vertebral, à artéria carótida comum (para aneurismas do lado direito) e às estruturas do desfiladeiro torácico, além da extensão e da natureza da doença tromboembólica, se presente.

Os aneurismas das artérias subclávias são considerados como potencialmente fatais e ameaçam a integridade da extremidade. Por isso, devem ser tratados assim que identificados. O tratamento cirúrgico envolve a ressecção do aneurisma e o restabelecimento da continuidade arterial, geralmente com um enxerto. Sempre que possível, a artéria vertebral deverá ser preservada. Os aneurismas da artéria subclávia distal podem ser tratados por meio de abordagem supraclavicular ou infraclavicular, ou ainda pela combinação dessas duas técnicas. Quando o aneurisma for proximal o suficiente para indicar que o controle proximal não poderá ser obtido com segurança por meio dessas abordagens, exige-se a execução de uma esternotomia mediana (lesões do lado direito) ou toracotomia esquerda (lesões do lado esquerdo). As lesões na porção média da subclávia podem, com frequência, ser tratadas por meio da abordagem supra ou infraclavicular, com ou sem a ressecção medial da clavícula. A tromboembolia da extremidade deverá ser tratada com trombectomia por balão para restaurar a perfusão distal. O tratamento endovascular também pode ser obtido com uma endoprótese, e é particularmente útil em pacientes de alto risco. Entretanto, os resultados a longo prazo com essa técnica são desconhecidos.

O quadro de uma artéria subclávia direita aberrante surgindo da aorta torácica descendente proximal pode estar associado a uma alteração aneurismática na origem da artéria, e é conhecido como *divertículo de Kommerell* (Fig. 65-22). As complicações associadas a essa anormalidade incluem a disfagia resultante da compressão do esôfago (*disfagia lusoria*), a dispneia por causa da compressão da traqueia e a dor resultante da expansão ou ruptura, além de sintomas isquêmicos da extremidade superior resultantes da tromboembolia. Recomenda-se tratamento de artérias subclávias direitas aberrantes com divertículo de Kommerell independentemente do tamanho do aneurisma devido ao risco de ruptura e de embolização distal.

Os aneurismas da artéria axilar estão caracteristicamente associados a trauma fechado ou penetrante. Os sintomas estão relacionados à compressão do nervo e à isquemia em virtude da trombose ou tromboembolia. Do mesmo modo que com os aneurismas de artéria subclávia, os aneurismas de artéria axilar deverão ser tratados assim que identificados, por causa do risco de perda da extremidade. O tratamento cirúrgico envolve a ressecção do aneurisma com a reconstrução primária se houver envolvimento de um segmento arterial curto, ou, mais frequentemente, com a reconstrução por meio de enxerto venoso de interposição.

Os aneurismas também podem se formar na artéria ulnar e estão, caracteristicamente, associados a trauma repetitivo à mão dominante, um quadro clínico denominado *síndrome do martelo hipotenar*. As complicações incluem a trombose de artéria ulnar e a tromboembolia distal com quadros associados de dor em repouso, entorpecimento, cianose e grangrena da mão e dos terceiro e quarto dedos. Sintomas de compressão do nervo ulnar também são possíveis, e o tratamento consiste em ressecção cirúrgica e reconstrução com enxerto venoso.

ANEURISMAS DA ARTÉRIA ESPLÂNCNICA

É cada vez maior a descoberta de aneurismas dos ramos viscerais da aorta abdominal devido ao uso mais frequente dos estu-

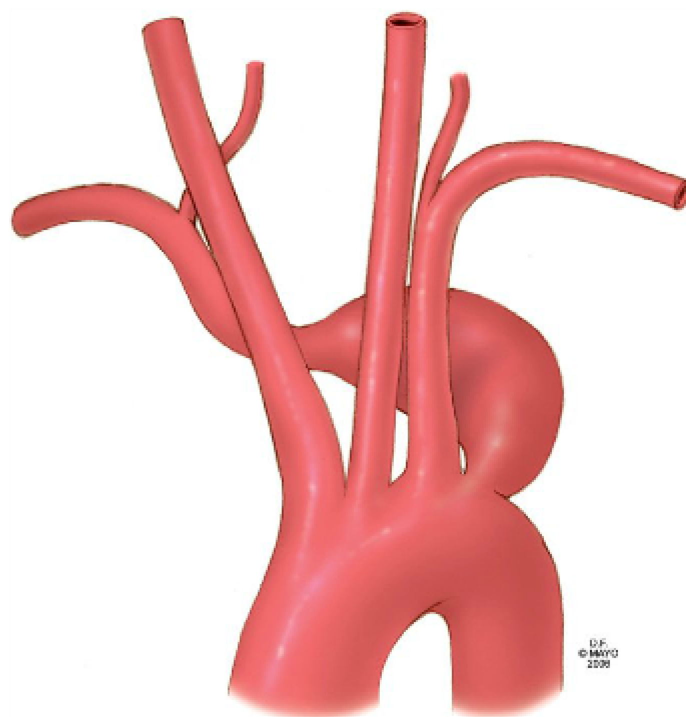


Figura 65-22 Aneurisma de uma artéria subclávia direita aberrante com divertículo de Kommerell associado. (Com autorização da Mayo Foundation for Medical Education and Research. Todos os direitos reservados.)

dos abdominais por imagens, em especial a TC. Esses aneurismas são três vezes mais comuns que os da artéria renal, e seu significado clínico é a alta incidência de mortalidade devido a rupturas. Cerca de 22% dos casos se apresentam com "sangramento evidente" ou a conhecida apoplexia abdominal, com índice de mortalidade variando de 21% a 100%, conforme relatórios já publicados. As mulheres em idade reprodutiva são as que estão em mais alto risco de ruptura de um aneurisma de artérias esplâncnicas. De 306 casos desse aneurisma relatados pela Mayo Clinic, Abbas e colaboradores descobriram que os aneurismas da artéria esplênica eram os mais comuns (71%).[53] E pelo menos um terço dos aneurismas de artéria esplâncnicas é múltiplo.

Aneurismas da Artéria Esplênica

As mulheres têm quatro vezes mais probabilidade de desenvolver aneurismas de artéria esplênica que os homens; de 217 pacientes, Abbas e colaboradores descobriram que 71% eram mulheres e 29% homens.[53] Os aneurismas da artéria esplênica são mais comuns entre os aneurismas esplâncnicos, muitos deles se apresentam em forma sacular e a maioria é causada por aterosclerose. Um fluxo arterial esplênico alto é uma causa importante, frequentemente como resultado de hipertensão porta. A fibrodisplasia medial associada à hipertensão renovascular e à poliarterite nodosa é outra causa, enquanto a pancreatite e os êmbolos sépticos são as causas mais frequentes de aneurismas micóticos falsos. A incidência de aneurismas da artéria esplênica é mais alta em mulheres multíparas: 40% ou mais das pacientes afetadas tinham tido seis ou mais gestações. Essas lesões também são frequentes em pacientes com esplenomegalia e após transplante hepático ortotópico. O risco geral de ruptura é de 5% (10 entre 217 pacientes estudados). A literatura demonstra evidência de que as gestantes têm alto risco de ruptura de um aneurisma de artéria esplênica.

A ruptura é a complicação mais frequente e pode se apresentar com hipotensão, choque hemorrágico e dor no quadrante superior esquerdo. Na gravidez, a ruptura pode resultar em alto índice de mortalidade materna (75%) e em um índice ainda mais alto de mortalidade fetal (95%). Em receptores de transplante, o índice de mortalidade após ruptura de aneurisma esplênico é de 50%. Na série de estudos da Mayo Clinic, o índice de mortalidade de pacientes com essa doença foi de 20%.[53]

As radiografias simples também podem mostrar a calcificação curvolinear do aneurisma, mas essa calcificação não protege o paciente contra a ruptura. A angiografia por TC revela o aneurisma e ajuda no planejamento do tratamento.

A embolização percutânea da artéria esplênica é a terapia mais frequentemente aplicada. Raramente é necessária a esplenectomia cirúrgica aberta, mas a ligadura cirúrgica distal e a proximal com a operação aberta ou com a laparoscopia são boas opções de tratamento. A ligadura aberta ou a embolização por cateterismo deverão ser consideradas para aneurismas sintomáticos, para aneurismas de 2 cm de diâmetro ou para qualquer aneurisma de artéria esplênica em uma mulher em idade reprodutiva. O infarto esplênico e a recanalização da artéria tratada com embolização são quadros preocupantes, e esses pacientes exigem acompanhamento regular com investigações por imagem. Mais recentemente, endopróteses têm sido usadas com sucesso para tratar aneurismas de artéria esplênica. Os aneurismas micóticos podem exigir tratamento cirúrgico aberto com esplenectomia e pancreatectomia, frequentemente com prognóstico ruim.

Aneurismas da Artéria Hepática

A maioria dos aneurismas extra-hepáticos é de aneurismas verdadeiros, enquanto a maioria dos intra-hepáticos são aneurismas falsos, em virtude dos procedimentos de intervenção trans-hepática mais usados frequentemente. A aterosclerose degenerativa e a fibroplasia medial são as causas mais frequentes de aneurismas extra-hepáticos, seguidas de periarterite nodosa, aneurismas micóticos (geralmente causados por pancreatite), neurofibromatose, transplante de fígado e a granulomatose de Wegener. A maioria dos pacientes sintomáticos se apresenta com dores no quadrante superior direito ou com choque hipovolêmico. Às vezes, a hemorragia gastrointestinal é causada por ruptura do aneurisma para o interior do trato gastrointestinal. A ruptura para a árvore biliar resulta na tríade clássica de cólica biliar, hemobilia e icterícia obstrutiva.

A maioria dos aneurismas hepáticos exige intervenção, pois a ruptura é frequente e letal.[53] A embolização transcateter ou a ligadura proximal e distal é um tratamento adequado se a artéria gastroduodenal fornecer a circulação colateral ao fígado. Caso contrário, recomenda-se a aplicação de um enxerto de veia safena, pois o *runoff* é, com frequência, ruim devido à embolização anterior resultante do aneurisma.

A inserção de endopróteses está se transformando em uma opção terapêutica. Sempre que possível, a oclusão da artéria hepática própria deverá ser evitada, pois poderá resultar em necrose hepática.

Aneurismas da Artéria Mesentérica Superior

A arteriosclerose degenerativa é a causa mais comum de aneurisma da artéria mesentérica superior, mas um terço dessa população desenvolve esse aneurisma em virtude de êmbolos sépticos infectados por estreptococos não hemolíticos, estafilococos ou bactérias Gram-positivas. A poliarterite nodosa, a neurofibromatose e as dissecções traumáticas e espontâneas são causas complementares. O sangramento evidente e a dor abdominal são as apresentações mais típicas. A isquemia mesentérica aguda em virtude de tromboembolia está associada à ruptura em 50% dos pacientes. Qualquer aneurisma desse tipo, independentemente do tamanho, deverá ser considerado para tratamento. A embolização transcateter é uma boa opção se houver circulação colateral adequada; caso contrário, recomenda-se a ligadura proximal e distal e a reconstrução cirúrgica com enxerto. Para esses aneurismas existe registro de casos bem-sucedidos de endopróteses usadas para o tratamento.

Aneurismas Pancreático-duodenais e Gastroduodenais

A dor abdominal e o sangramento de um ducto pancreático (*hemosuccus pancreaticus*) são apresentações típicas e estão associadas, com frequência, a pseudocistos pancreáticos. A dilatação súbita ou o início de pulsatilidade do cisto justifica a terapia imediata. A embolização transcateter é usada caracteristicamente para tratamento agudo, embora a infecção secundária do material embólico seja comum. A ligadura proximal e distal, geralmente sem reconstrução vascular, é a terapia definitiva em muitos pacientes.

ANEURISMAS DA ARTÉRIA RENAL

Os aneurismas da artéria renal são raros, assim como sua ruptura. A maioria é sacular, e 75% deles ocorrem na bifurcação dos ramos primário e secundário. A fibrodisplasia medial é a causa mais frequente dos aneurismas renais verdadeiros, seguida de aterosclerose degenerativa (Fig. 65-23) e da poliarterite nodosa. A dissecção espontânea ou traumática é a causa mais frequente de aneurismas renais falsos. Em geral, os pacientes são assintomáticos ou apresentam doença oclusiva da artéria renal asso-

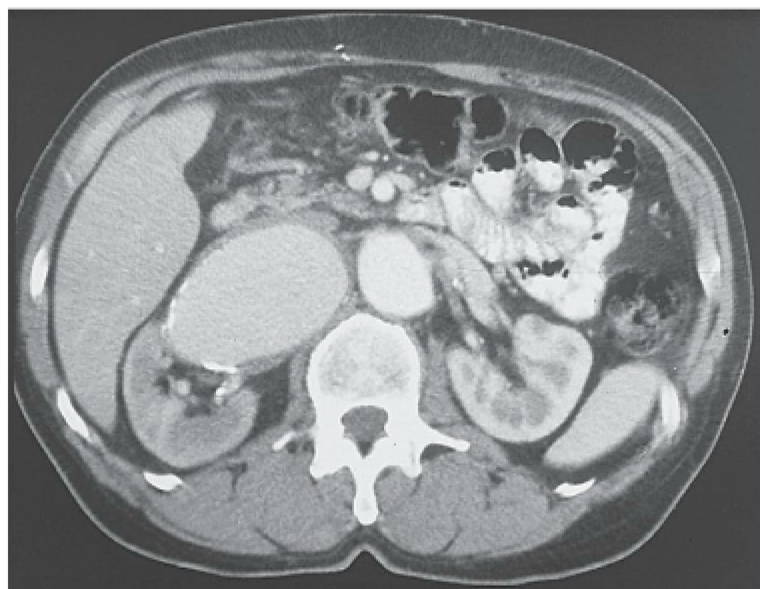


Figura 65-23 TC demonstrando um aneurisma degenerativo de 6 cm na artéria renal direita. Observe a presença de um pequeno aneurisma aórtico abdominal.

ciada, além de hipertensão renovascular ou nefropatia isquêmica. A ruptura ocorre em menos de 3% dos casos, mas quando o aneurisma se rompe em uma gestante o índice de mortalidade fetal é de 75% e o maternal de 50%. Há discussões sobre as indicações cirúrgicas, mas qualquer aneurisma de 2 cm ou mais em uma mulher em idade reprodutiva deverá ser tratado.[54] Os objetivos do tratamento cirúrgico com remendo arterial ou enxerto, às vezes usando reconstrução *ex vivo*, são os de evitar a ruptura do aneurisma, preservar o parênquima renal e tratar qualquer sintoma de hipertensão renovascular subjacente. A reconstrução *ex vivo* pode ser necessária para aneurismas envolvendo o ramo primário ou secundário.[54] A embolização transcateter pode ser tentada em pacientes não elegíveis para o tratamento aberto ou para aqueles com aneurisma sacular, nos quais a embolização pode resultar em oclusão do aneurisma sem infarto de uma porção significativa do parênquima renal. Os pacientes que recebem acompanhamento regular para aneurismas de artéria renal deverão ser passíveis de controle clínico rigoroso da pressão arterial.

Referências Selecionadas

Brewster DC, Cronenwett JL, Hallett JW Jr, para o Conselho Conjunto da Associação Americana de Cirurgia Vascular e para a Sociedade de Cirurgia Vascular: Guidelines for the treatment of abdominal aortic aneurysms. Report of a subcommittee of the Joint Council of the American Association for Vascular Surgery and Society for Vascular Surgery. J Vasc Surg 37:1106-1117, 2003.

Este importante documento contém diretrizes da Sociedade de Cirurgia Vascular sobre tratamento endovascular e cirúrgico aberto de aneurismas aórticos abdominais.

EVAR Trial Participants: Endovascular aneurysm repair versus open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR Trial I): Randomized controlled trial. Lancet 365:2179-2186, 2005.

Relatório sobre 1.082 pacientes com aneurisma aórtico abdominal de, pelo menos, 5,5 cm de diâmetro e randomizados para operação aberta ou tratamento endovascular. Em comparação com o tratamento aberto, a técnica endovascular não apresentou vantagens, nesse estudo, quanto à mortalidade por todas as causas e à qualidade de vida, tendo resultado em um número maior de complicações e de reintervenções. Entretanto, a técnica resultou em melhora de 3% na sobrevida relacionada ao aneurisma. O autor recomendou a vigilância contínua e o acompanhamento mais prolongado dos pacientes para se avaliar a eficácia e a durabilidade do tratamento endovascular.

Lederle FA, Wilson SE, Johnson GR, et al, para a Detecção e Tratamento de Aneurismas – Veterans Affairs Cooperative Study Group: Immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. N Engl J Med 346:1437-1444, 2002.

Estudo multicêntrico prospectivo que randomizou pacientes portadores de aneurisma aórtico abdominal de 4,0 a 5,4 cm de diâmetro para serem submetidos ao tratamento cirúrgico aberto ou ao acompanhamento a cada 6 meses. O índice de óbitos relacionados ao aneurisma não foi diferente no grupo cirúrgico (3%), daquele do grupo sob acompanhamento (2,6%). O estudo concluiu que a sobrevida não melhorou com o tratamento imediato de pequenos aneurismas aórticos abdominais.

Noel AA, Gloviczki P, Cherry KJ Jr, et al: Ruptured abdominal aortic aneurysms. The excessive mortality rate of conventional repair. J Vasc Surg 34:41-46, 2001.

Este estudo retrospectivo analisou fatores afetando a sobrevida em 413 pacientes consecutivos tratados na Mayo Clinic (EUA) para aneurisma aórtico abdominal (AAA) roto. Os autores concluíram que a mortalidade cirúrgica continua excessiva, embora a melhora na última década seja evidente. Pacientes com mais de 80 anos e choque ou parada cardíaca apresentam o mais alto índice de mortalidade. Uma vez que o diagnóstico de AAA era desconhecido em mais de 70% dos pacientes antes da ruptura, os autores recomendam a triagem da população de alto risco e o reparo eletivo precoce.

Zarins CK: Lifeline registry of endovascular aneurysm repair: Long-term primary outcome measure. J Vasc Surg 42:1-10, 2005.

Este manuscrito revisou as medidas de resultado primário de 2.664 pacientes submetidos a tratamento endovascular de aneurisma aórtico abdominal e comparou os dados com os de 334 pacientes submetidos a tratamento aberto. Ambas as técnicas se mostraram eficazes na prevenção da ruptura do aneurisma após 1 ano, e não se observou diferença de sobrevida entre os dois grupos aos 4 anos. O autor concluiu que o tratamento endovascular usando dispositivos aprovados pelo FDA é um tratamento seguro, eficaz e durável para pacientes anatomicamente adequados e portadores de aneurismas aórticos abdominais infrarrenais.

Referências

1. Johnston KW, Rutherford RB, Tilson MD, et al: Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. Subcommittee on Reporting Standards for Arterial Aneurysms, Ad Hoc Committee on Reporting Standards, Society for Vascular Surgery and North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery. J Vasc Surg 13:452-458, 1991.
2. Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD: Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. Ann Vasc Surg 5:491-499, 1991.
3. Bengtsson H, Sonesson B, Bergqvist D: Incidence and prevalence of abdominal aortic aneurysms, estimated by necropsy studies and population screening by ultrasound. Ann N Y Acad Sci 800:1-24, 1996.
4. Hollier LH, Stanson AW, Gloviczki P, et al: Arteriomegaly: Classification and morbid implications of diffuse aneurysmal disease. Surgery 93:700-708, 1983.
5. Gloviczki P, Pairolero P, Welch T, et al: Multiple aortic aneurysms: The results of surgical management. J Vasc Surg 11:19-27; discussion 27-28, 1990.
6. Bickerstaff LK, Pairolero PC, Hollier LH, et al: Thoracic aortic aneurysms: A population-based study. Surgery 92:1103-1108, 1982.

7. Dent TL, Lindenauer SM, Ernst CB, et al: Multiple arteriosclerotic arterial aneurysms. Arch Surg 105:338-344, 1972.
8. Huang Y, Gloviczki P, Noel AA, et al: Early complications and long-term outcome after open surgical treatment of popliteal artery aneurysms: Is exclusion with saphenous vein by-pass still the gold standard? J Vasc Surg 45:706-715, 2007.
9. Cohen JR, Mandell C, Chang JB, et al: Elastin metabolism of the infrarenal aorta. J Vasc Surg 7:210-214, 1988.
10. Ailawadi G, Eliason JL, Upchurch GR Jr: Current concepts in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysm. J Vasc Surg 38:584-588, 2003.
11. McMillan WD, Pearce WH: Increased plasma levels of metalloproteinase-9 are associated with abdominal aortic aneurysms. J Vasc Surg 29:122-127; discussion 127-129, 1999.
12. Oderich GS, Panneton JM, Bower TC, et al: The spectrum, management and clinical outcome of Ehlers-Danlos syndrome type IV: A 30-year experience. J Vasc Surg 42:98-106, 2005.
13. The UK Small Aneurysm Trial Participants: Mortality results for randomised controlled trial of early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms. Lancet 352:1649-1655, 1998.
14. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, et al: Prevalence and associations of abdominal aortic aneurysm detected through screening. Aneurysm Detection and Management (ADAM) Veterans Affairs Cooperative Study Group. Ann Intern Med 126:441-449, 1997.
15. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, et al: The aneurysm detection and management study screening program: Validation cohort and final results. Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Investigators. Arch Intern Med 160:1425-1430, 2000.
16. Fleming C, Whitlock EP, Beil TL, et al: Screening for abdominal aortic aneurysm: A best-evidence systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 142:203-211, 2005.
17. Gloviczki P, Pairolero PC, Mucha P Jr, et al: Ruptured abdominal aortic aneurysms: Repair should not be denied. J Vasc Surg 15:851-857; discussion 857-859, 1992.
18. Davis PM, Gloviczki P, Cherry KJ Jr, et al: Aorto-caval and ilio-iliac arteriovenous fistulae. Am J Surg 176:115-118, 1998.
19. Noel AA, Gloviczki P, Cherry KJ Jr, et al: Ruptured abdominal aortic aneurysms: The excessive mortality rate of conventional repair. J Vasc Surg 34:41-46, 2001.
20. Cronenwett JL, Sargent SK, Wall MH, et al: Variables that affect the expansion rate and outcome of small abdominal aortic aneurysms. J Vasc Surg 11:260-268; discussion 268-269, 1990.
21. Brewster DC, Cronenwett JL, Hallett JW Jr, et al: Guidelines for the treatment of abdominal aortic aneurysms. Report of a subcommittee of the Joint Council of the American Association for Vascular Surgery and Society for Vascular Surgery. J Vasc Surg 37:1106-1117, 2003.
22. Lederle FA, Wilson SE, Johnson GR, et al: Immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. N Engl J Med 346:1437-1444, 2002.
23. Ashton HA, Buxton MJ, Day NE, et al: The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: A randomised controlled trial. Lancet 360:1531-1539, 2002.
24. Kent KC, Zwolak RM, Jaff MR, et al: Screening for abdominal aortic aneurysm: A consensus statement. J Vasc Surg 39:267-269, 2004.
25. Steinmetz EF, Buckley C, Thompson RW: Prospects for the medical management of abdominal aortic aneurysms. Vasc Endovascular Surg 37:151-163, 2003.
26. Bergman RT, Gloviczki P, Welch TJ, et al: The role of intravenous fluorescein in the detection of colon ischemia during aortic reconstruction. Ann Vasc Surg 6:74-79, 1992.
27. Turnipseed WD, Carr SC, Hoch JR, et al: Minimal incision aortic surgery (MIAS). Ann Vasc Surg 17:180-184, 2003.
28. Rutherford RB, Krupski WC: Current status of open versus endovascular stent-graft repair of abdominal aortic aneurysm. J Vasc Surg 39:1129-1139, 2004.
29. Hertzer NR, Mascha EJ: A personal experience with factors influencing survival after elective open repair of infrarenal aortic aneurysms. J Vasc Surg 42:898-905, 2005.
30. Elkouri S, Gloviczki P, McKusick MA, et al: Perioperative complications and early outcome after endovascular and open surgical repair of abdominal aortic aneurysms. J Vasc Surg 39:497-505, 2004.
31. Gloviczki P, Cross SA, Stanson AW, et al: Ischemic injury to the spinal cord or lumbosacral plexus after aorto-iliac reconstruction. Am J Surg 162:131-136, 1991.
32. Hallett JW Jr, Marshall DM, Petterson TM, et al: Graft-related complications after abdominal aortic aneurysm repair: Reassurance from a 36-year population-based experience. J Vasc Surg 25:277-284; discussion 285-276, 1997.
33. Cho JS, Gloviczki P, Martelli E, et al: Long-term survival and late complications after repair of ruptured abdominal aortic aneurysms. J Vasc Surg 27:813-819; discussion 819-820, 1998.
34. Greenberg RK, Chuter TA, Sternbergh WC 3rd, et al: Zenith AAA endovascular graft: Intermediate-term results of the US multicenter trial. J Vasc Surg 39:1209-1218, 2004.
35. Matsumura JS, Brewster DC, Makaroun MS, et al: A multicenter controlled clinical trial of open versus endovascular treatment of abdominal aortic aneurysm. J Vasc Surg 37:262-271, 2003.
36. Moore WS, Matsumura JS, Makaroun MS, et al: Five-year interim comparison of the Guidant bifurcated endograft with open repair of abdominal aortic aneurysm. J Vasc Surg 38:46-55, 2003.
37. Carpenter JP: Multicenter trial of the PowerLink bifurcated system for endovascular aortic aneurysm repair. J Vasc Surg 36:1129-1137, 2002.
38. Zarins CK, White RA, Moll FL, et al: The AneuRx stent graft: Four-year results and worldwide experience 2000. J Vasc Surg 33:S135-145, 2001.
39. Lifeline registry of endovascular aneurysm repair: Long-term primary outcome measures. J Vasc Surg 42:1-10, 2005.
40. Greenberg RK, Lawrence-Brown M, Bhandari G, et al: An update of the Zenith endovascular graft for abdominal aortic aneurysms: Initial implantation and mid-term follow-up data. J Vasc Surg 33:S157-164, 2001.
41. Sampaio SM, Panneton JM, Mozes GI, et al: Proximal type I endoleak after endovascular abdominal aortic aneurysm repair: Predictive factors. Ann Vasc Surg 18:621-628, 2004.
42. Endovascular aneurysm repair versus open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1): Randomised controlled trial. Lancet 365:2179-2186, 2005.
43. Blankensteijn JD, de Jong SE, Prinssen M, et al: Two-year outcomes after conventional or endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. N Engl J Med 352:2398-2405, 2005.
44. Endovascular aneurysm repair and outcome in patients unfit for open repair of abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 2): Randomised controlled trial. Lancet 365:2187-2192, 2005.
45. West CA, Noel AA, Bower TC, et al: Factors affecting outcomes of open surgical repair of pararenal aortic aneurysms: A 10-year experience. J Vasc Surg 43:921-927; discussion 927-928, 2006.
46. Nitecki SS, Hallett JW Jr, Stanson AW, et al: Inflammatory abdominal aortic aneurysms: A case-control study. J Vasc Surg 23:860-868; discussion 868-869, 1996.
47. de Virgilio C, Gloviczki P: Aortic reconstruction in patients with horseshoe or ectopic kidneys. Semin Vasc Surg 9:245-252, 1996.
48. Veith FJ, Ohki T, Lipsitz EC, et al: Treatment of ruptured abdominal aneurysms with stent grafts: A new gold standard? Semin Vasc Surg 16:171-175, 2003.
49. Reddy DJ: Treatment of drug-related infected false aneurysm of the femoral artery: Is routine revascularization justified? J Vasc Surg 8:344-345, 1988.
50. Beseth BD, Moore WS: The posterior approach for repair of popliteal artery aneurysms. J Vasc Surg 43:940-944; discussion 944-945, 2006.

51. Antonello M, Frigatti P, Battocchio P, et al: Open repair versus endovascular treatment for asymptomatic popliteal artery aneurysm: Results of a prospective randomized study. J Vasc Surg 42:185-193, 2005.
52. Bower TC, Pairolero PC, Hallett JW Jr, et al: Brachiocephalic aneurysm: The case for early recognition and repair. Ann Vasc Surg 5:125-132, 1991.
53. Abbas MA, Stone WM, Fowl RJ, et al: Splenic artery aneurysms: Two decades experience at Mayo Clinic. Ann Vasc Surg 16:442-449, 2002.
54. Dzsinich C, Gloviczki P, McKusick MA, et al: Surgical management of renal artery aneurysm. Cardiovasc Surg 1:243-247, 1993.

CAPÍTULO 66

Doença Oclusiva Arterial Periférica

Michael Belkin, MD, Christopher D. Owens, MD, Anthony D. Whittemore, MD,
Magruder C. Donaldson, MD, Michael S. Conte, MD e Edwin Gravereaux, MD

CONSIDERAÇÕES BÁSICAS

As doenças arteriais oclusivas têm alta prevalência na sociedade ocidental, onde constituem a principal causa de morte. Os eventos adversos decorrem dos efeitos da obstrução circulatória em órgãos-alvo críticos (p. ex., cérebro, coração, vísceras abdominais) ou extremidades. Além da morte, que é mais causada por infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral, significativas deficiências e perda de função causam um substancial custo para a sociedade. A aterosclerose é a causa da maioria esmagadora das lesões e, com o aumento da longevidade e das mudanças demográficas nos Estados Unidos, assumem o topo das prioridades como um tema de saúde nacional.

Aterosclerose

Observações Gerais e Fatores de Risco

A aterosclerose é um complexo processo inflamatório crônico que afeta artérias elásticas e musculares. A doença é tanto sistêmica quanto segmentar, com evidente predomínio por determinados locais dentro da árvore arterial e com relativa preservação de outros. As lesões mais precoces (i.e, raias de gordura) podem ser detectadas na infância, em indivíduos suscetíveis. As lesões progridem com uma série de fases patológicas bem-caracterizadas antes de desenvolver manifestações clínicas. Estudos baseados na população demonstraram importantes fatores de risco, que se tornaram alvos para a terapia preventiva, bem como pistas potenciais para a patogênese da doença (Tabela 66-1). Os mais importantes fatores de risco independentes para aterosclerose são hipercolesterolemia, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo e diabetes melito.

A hipercolesterolemia (p. ex., colesterol total sérico acima de 200 mg/dL) está claramente associada ao risco aumentado. A grande importância prognóstica é a divisão relativa entre as subclasses de lipoproteínas carreadoras de colesterol: a fração de lipoproteína de baixa densidade (LDL), a qual é aterogênica, e a fração de lipoproteína de alta densidade (HDL), a qual exerce um efeito ateroprotetor pelo “transporte reverso” do colesterol. Estudos demonstraram forte correlação positiva entre doença cardiovascular aterosclerótica e níveis elevados de colesterol total e LDL, e uma correlação negativa, igualmente significativa, com níveis de HDL. Apesar dessas conhecidas correlações entre o perfil sérico lipídico e o risco cardiovascular, a associação da alimentação permanece complexa nos metabolismos individuais, altamente variáveis. A variabilidade genética no metabolismo do colesterol proporciona um importante mecanismo para o bem-conhecido grupamento familiar de doença aterosclerótica prematura. Um papel importante da dieta é fortemente sugestivo pela variação notada na prevalência entre diferentes nações e grupos étnicos, com um evidente aumento associado ao consumo da chamada dieta ocidental (i. e., rica em gordura, pobre em fibras). Os potenciais efeitos dos numerosos componentes dietéticos, tanto protetores quanto aterogênicos, têm sido intensamente investigados sem um consenso. Destes, o papel causal da dieta lipídica, particularmente colesterol e gorduras saturadas, foi definido com mais clareza.

O tabagismo é fortemente associado à incidência da aterosclerose, bem como ao aumento das taxas de morbidade e mortalidade para manifestações coronarianas, cerebrais e periféricas. O mecanismo para os efeitos do tabagismo, aparentemente, está envolvido com a toxicidade direta dos metabólitos do tabaco no endotélio vascular, provavelmente pela criação de estresse oxidativo. Pacientes diabéticos também têm um grande aumento do risco para aterosclerose, frequentemente manifestando uma forma agressiva da doença, que gera altos índices de eventos miocárdicos, acidente vascular cerebral e amputação. A hipertensão arterial sistêmica é outro importante fator para aterosclerose coronariana, com aumento contínuo no risco relativo associado a cada aumento de pressão.

A idade e o gênero também demonstram uma importante influência. As implicações da idade como um fator de risco,são evidentes: a prevalência continuará a crescer com o aumento da idade da população. Além disso, as manifestações iniciais nos órgãos-alvo tendem a agrupar-se em diferentes faixas etárias, com eventos coronarianos frequentemente precedendo doenças periféricas em uma década ou mais. O risco aumen-

Tabela 66-1 Fatores de Risco para Aterosclerose

Firmemente Estabelecidos
Hipercolesterolemia
Tabagismo
Hipertensão arterial sistêmica
Diabetes melito
Fatores Relativos
Idade avançada
Gênero masculino
Hipertrigliceridemia
Hiper-homocisteinemia
Vida sedentária
Histórico familiar

Tabela 66-2 Diretrizes para Modificação dos Fatores de Risco

Controle Lipídico
Metas: Primária — LDL sérico <100 mg/dL; secundária — HDL >35 mg/dL, TG <200 mg/dL
Abordagens: Dieta <30% de gordura, <7% de gordura saturada, <200 mg/dia de colesterol; terapia medicamentosa específica, voltada para o perfil lipídico
Redução de Peso
Metas: <120% do peso corporal ideal
Abordagens: Atividade física, dieta como descrito
Tabagismo
Meta: Parada total
Abordagens: Modificação de comportamento, aconselhamento, análogos da nicotina
Pressão Arterial
Meta: <140/90 mmHg
Abordagens: Controle de peso, atividade física, restrição de sódio, medicamentos anti-hipertensivos
Atividade Física
Metas: Pelo menos 30 min de exercícios moderados 3 a 4 vezes/semana
Abordagens: Caminhada, ciclismo, corrida, estilo de vida

HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade; TG, triglicerídio.

Dados retirados do American Heart Association Council Newsletter, outono de 1995.

tado associado ao gênero masculino e feminino pós-menopausa tem causado grande interesse nos potenciais efeitos "ateroprotetores" do estrogênio. A hipertrigliceridemia, o fibrinogênio sérico aumentado e a hiper-homocisteinemia também têm sido associados ao risco cardiovascular. Uma atividade física diária moderada parece induzir um efeito protetor, enquanto um estilo de vida sedentário tem sido associado a maior incidência da doença. Diretrizes para modificação dos fatores de risco têm sido publicadas e regularmente atualizadas pela American Heart Association (Tabela 66-2).

Patologia e Teorias da Aterogênese

A marca patológica característica da aterosclerose é a placa aterosclerótica. Existem muitos componentes importantes da placa: células musculares lisas, tecido conjuntivo (matriz), lipídeos e células inflamatórias (predominantemente macrófagos). A presença de lipídeos dentro dessas lesões é uma proeminente característica para a distinção comparativa com outras arteriopatias. As lesões ateroscleróticas têm sido categorizadas pela variável extensão de cada um desses componentes, somada às características das complicações, como calcificação e ulceração, que podem ocorrer nas placas avançadas. Um importante conceito vinculador da morfologia da placa com as manifestações clínicas é a correlação entre o tampão fibroso — uma camada de células musculares lisas e tecido conjuntivo com espessura variável — e um centro lipídico necrótico abaixo, composto de lipídeo amorfo extracelular, proteínas plasmáticas e fatores hemostáticos.[1] Os conteúdos dessa região central são marcadamente trombogênicos, quando expostos à circulação sanguínea, tal como ocorre quando um fino tampão fibroso rompe ou ulcera. Imagina-se que esse fenômeno seja um importante mecanismo pelo qual as lesões com pouco significado hemodinâmico possam ser responsáveis por trombose aguda e infarto tissular distal. De fato, essa sequência pode ser mais típica para alguns eventos clínicos (p. ex., infarto agudo do miocárdio) do que para a lenta progressão do tamanho da lesão, produzindo insuficiência hemodinâmica distal. O estudo longitudinal da morfologia da placa não foi possível até recentemente, mas, com o desenvolvimento da ultrassonografia e da ressonância magnética, esses dados assumirão um importante papel na realização da tomada da decisão clínica. Até o presente momento, é evidente que ambos os mecanismos característicos da placa, como também o grau de obstrução luminal (estenose), são de importância clínica.

A distribuição anatômica da aterosclerose é marcadamente constante e imagina-se que reflete um importante papel para estresse hemodinâmico.[2] Uma influência associada ao desenvolvimento embrionário (p. ex., topografias distintas de linhagens celulares da musculatura arterial lisa no desenvolvimento do sistema circulatório) pode estar envolvida nessa vulnerabilidade regional. As placas tendem a concentrar-se nas bifurcações e angulações, onde, sabidamente, ocorrem alterações locais devidas ao esforço, à separação do fluxo, turbulência e estase. A aorta infrarrenal, as artérias coronárias proximais, as artérias iliofemorais (especialmente a artéria femoral superficial), a bifurcação carotídea e as artérias poplíteas são comumente envolvidas. As extremidades superiores, assim como as artérias carótida comum, renais e mesentéricas (após suas origens), são em geral poupadas.

As placas ateroscleróticas são lesões dinâmicas que podem progredir ou regredir com o passar do tempo. De maneira similar, a parede arterial também sofre remodelamento adaptativo. A dilatação arterial é uma característica bem-estabelecida da aterosclerose e normalmente resulta em relativa preservação da luz, até que o volume da placa atinja um limiar (estenose de aproximadamente 40%) do qual a compensação não mais ocorra e a diminuição da luz inicie-se progressivamente[3] (Fig. 66-1). A atrofia da camada média também pode ocorrer nos casos em que a estabilidade mecânica da parede estiver prejudicada. Esse mecanismo foi sugerido como uma possível causa para a associação de doença aneurismática.

A hipótese da "resposta à lesão" e suas mais recentes modificações, que incluem o conceito de diferenciação das células endoteliais, é a teoria predominante da patogênese.[4] Essas hipóteses incorporam papéis importantes para os lipídeos, a inflamação e a trombose, em adição à proliferação e disfunção das células da parede arterial. Nas versões iniciais dessa teoria, pensava-se que o fator desencadeante fosse uma lesão que descobrisse o endotélio de forma localizada. Recentemente, uma definição mais ampla de lesão endotelial foi criada para incluir uma monocamada endotelial mecanicamente intacta, porém fenotipicamente alterada como substrato. A causa da lesão inicial, mecânica ou tóxica pode ser variável, com a inclusão de uma lista parcial de estresse hemodinâmico, metabó-

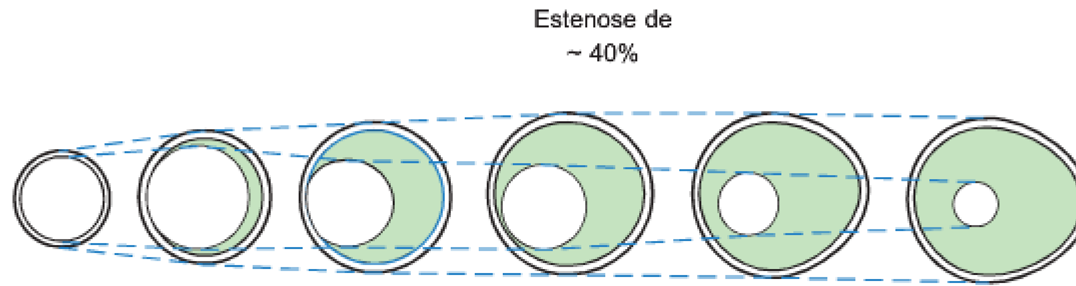


Figura 66-1 **A vasodilatação arterial adaptativa na aterosclerose preserva a luz intraluminar até que a placa atinja uma massa crítica.** (Adaptado de Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK et al: Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. N England J Med 316:1371-1375, 1987.)

litos tóxicos (p. ex., fumaça de cigarro, homocisteína), hipoxia ou agentes infecciosos (citomegalovírus, *Chlamydia*, herpesvírus). A via final comum é a perda de numerosos efeitos ateroprotetores do endotélio normal, os quais incluem a função barreira, as propriedades antiadesivas potentes e a influência antiproliferativa sobre a camada muscular lisa subjacente.

A célula muscular lisa vascular (CML) tem papel central no desenvolvimento da lesão. A migração e proliferação da CML da camada média resultam em uma neoíntima celular. As CMLs da íntima sofrem uma mudança fenotípica de um estado contrátil para um secretor, produzindo a matriz extracelular constituinte da placa. A entrada e o acúmulo de lipídeos na parede vascular são eventos precoces importantes. A oxidação dos lipídeos, particularmente as partículas de LDL, produz metabólitos que potencializam o fenótipo endotelial "ativado", caracterizado pela expressão pró-inflamatória (p. ex., moléculas de adesão leucocitária) e moléculas pró-coagulantes (p. ex., fator tissular), assim como diminui a produção de substâncias protetoras (p. ex., óxido nítrico). Os monócitos circulantes são recrutados, aderindo ao endotélio ativado ou à matriz exposta, e penetram na parede, tornando-se macrófagos e fagocitando os lipídeos. Os linfócitos T também são recrutados e, junto com essas células inflamatórias, elaboram um conjunto de citocinas (especialmente interleucina 1, fator α de necrose tumoral e fator β transformador de crescimento), as quais potencializam a inflamação. Além disso, os macrófagos são fontes importantes de enzimas degradantes da matriz, que podem estar envolvidas no remodelamento da parede e na estabilidade da placa.

Plaquetas podem aderir ao endotélio disfuncional, à matriz exposta e aos monócitos/macrófagos. Um importante papel das plaquetas e dos seus produtos promotores do crescimento e vasoativos tem sido citado há bastante tempo. O protótipo do fator de crescimento conhecido como fator de crescimento derivado da plaqueta (FCDP) é um potente estimulador tanto da migração quanto da proliferação das CML, e foi identificado em abundância nas placas ateroscleróticas. As plaquetas não são as únicas fontes de FCDP; isoformas diferentes de FCDP também podem ser produzidas por células endoteliais e CML. Outros fatores de crescimento produzidos localmente, em particular o fator de crescimento fibroblástico básico (FCFB), aparentemente apresentam um papel na hiperplasia da CML. A amplificação ocorre por meio de numerosos mecanismos de retroalimentação positivos entre citocinas e fatores do crescimento (tanto autócrinos quanto parácrinos), os quais têm um papel central na atividade inflamatória persistente.

Uma explicação alternativa é oferecida pela "hipótese monoclonal", que deriva da observação de que várias placas ateroscleróticas parecem conter uma população expandida de CML clonada.[5] A placa em desenvolvimento é vista como uma neoplasia benigna de CML, como uma alteração associada no fenótipo da CML para o estado secretor. Entretanto, a observação da placa monoclonal permanece intrigante, pois a teoria falha em explicar todas as características epidemiológicas e patológicas da aterosclerose, sendo a menos aceita atualmente.

Outras Arteriopatias

Outras causas de doença arterial oclusiva, apesar de muito menos comuns do que aterosclerose, nas sociedades ocidentais, devem ser consideradas especialmente nos pacientes que não se enquadram nos fatores de risco descritos. Estas incluem tromboangeíte obliterante (doença de Buerger), arterite de Takayasu, arterite temporal/células gigantes e outras vasculites menos comuns. Cada um desses distúrbios tem um quadro clínico, radiológico e anatômico próprio.[6]

A doença de Buerger é exclusivamente associada ao tabagismo. Ela é mais prevalente no Oriente Médio e na Ásia. As lesões oclusivas são predominantes nas artérias musculares, com predileção pelos vasos tibiais. Dor em repouso, gangrena e ulceração são as apresentações típicas. Tromboflebite superficial recorrente ("flebite migratória") é característica. O diagnóstico é suspeitado em pacientes jovens que são tabagistas pesados sem outros fatores de risco para aterosclerose. A angiografia normalmente revela oclusão difusa dos vasos distais nas extremidades. O acometimento arterial parece progredir das porções distais para as proximais. As opções de revascularização são, portanto, normalmente limitadas. A doença quase sempre apresenta remissão, caso haja parada do tabagismo. A simpatectomia tem um papel limitado nos pacientes com ulceração.

A arterite de Takayasu ("doença sem pulso") comumente afeta mulheres jovens, tendo alta prevalência em descendentes de europeus ocidentais e asiáticos. Normalmente, há um pródromo marcado por sinais e sintomas inflamatórios sistêmicos. A doença arterial ocorre predominantemente na aorta e seus principais ramos, sendo descritos vários padrões de envolvimento. Os vasos supra-aórticos são frequentemente acometidos, levando a sintomas de hipoperfusão cerebral ou claudicação dos membros superiores. O tratamento inicial é baseado no processo inflamatório e é predominantemente clínico. O tratamento cirúrgico é, em geral, indicado para as manifestações isquêmicas, e só deve ser realizado quando a atividade inflamatória estiver sob controle (i. e., velocidade de hemossedimentação normalizada).

A arterite temporal (algumas vezes chamada de *arterite de células gigantes*) afeta, predominantemente, pacientes com mais de 50 anos de idade, com uma discreta tendência ao sexo feminino (2:1). A incidência aumenta para cada década acima dos 50 anos. As artérias temporal superficial, vertebrais e troncos supra-aórticos podem estar acometidos. Como na doença de Takayasu, normalmente ocorrem sinais inflamatórios sistêmicos. Sintomas isquêmicos são comuns, incluindo claudicação dos músculos faciais ou das extremidades e isquemia retiniana. Cefaleia é um sintoma comum. Amaurose, normalmente irreversível,

é uma complicação temida. Uma vez que o diagnóstico é suspeitado, o tratamento deve ser imediato e consiste em altas doses de corticosteroides. A operação é raramente indicada, exceto em casos de envolvimento dos troncos supra-aórticos com sintomas isquêmicos.

O fenômeno de Raynaud é caracterizado por episódios recorrentes de vasoespasmo digital, desencadeado pelo frio ou estresse emocional.[7] A exposição ao frio, inicialmente, produz palidez dos dedos, seguida de cianose, dor e parestesia. O reaquecimento leva a uma forte vermelhidão. O espectro clínico de gravidade é amplo e pode incluir ulceração e perda digital em pacientes com períodos prolongados de isquemia. Perda tissular progressiva implica oclusão vascular persistente subjacente ao vasoespasmo. Causas primárias (doença de Raynaud) e secundárias são reconhecidas. O fenômeno de Raynaud secundário tem sido associado a várias doenças hematológicas, reumatológicas, distúrbios traumáticos, drogas e toxinas. O tratamento é baseado em reduzir a exposição aos estímulos desencadeantes e tratamento farmacológico (bloqueadores de canal de cálcio e simpaticolíticos). A simpatectomia pode ser tentada em pacientes com isquemia digital grave e ulcerações.

Métodos Diagnósticos na Doença Oclusiva Arterial Periférica

Investigação Hemodinâmica Não Invasiva

As placas ateroscleróticas produzem alterações locais e distais de fluxo e pressão, que podem ser medidas por vários métodos não invasivos. O principal ponto no tratamento da aterosclerose periférica é a avaliação hemodinâmica das obstruções circulatórias, que assumem importância primordial na comparação com a presença anatômica ou a distribuição das lesões. Na prática clínica, o laboratório vascular não invasivo fornece uma combinação de medidas fisiológicas e mapeamento das lesões, o que é crítico para vigilância longitudinal, seleção dos pacientes para intervenção e acompanhamento após o procedimento.

Nas extremidades inferiores, a medida da pressão tem um papel central na avaliação da gravidade da doença. Medidas segmentares da pressão podem ser utilizadas no membro para localizar e graduar as lesões hemodinamicamente significativas, assim como quantificar o grau de obstrução circulatória. O índice isolado mais útil é a pressão no nível do tornozelo, que pode ser obtida de maneira simples à beira do leito com um aparelho de Doppler portátil e um esfigmomanômetro. O manguito é colocado ao redor da parte inferior da panturrilha, logo acima dos maléolos, e o Doppler é posicionado sobre a artéria pediosa ou tibial posterior até a obtenção do sinal de fluxo. O manguito é inflado e depois esvaziado lentamente, anotando-se o valor em que ocorreu o retorno do sinal audível.

Como a pressão no tornozelo varia de acordo com a pressão aórtica central, ela é normalmente comparada com a pressão da artéria braquial, obtendo-se um índice (índice tornozelo-braço [ITB]). O ITB é bastante reprodutível no mesmo paciente e, portanto, é muito útil para a vigilância longitudinal no paciente com doença obstrutiva. Em pessoas normais, em repouso, o ITB é discretamente maior que um (1,0 a 1,2). Existe uma correlação entre a gravidade dos sinais e sintomas de insuficiência arterial e o ITB (Fig. 66-2), estando os claudicantes usualmente entre 0,5 e 0,7, e a isquemia crítica (dor de repouso ou necrose tissular), habitualmente, está associada ao ITB abaixo de 0,4. Além da avaliação pré-operatória, o ITB pode ser usado no acompanhamento após a reconstrução arterial para avaliar o sucesso cirúrgico ou a falência subsequente do enxerto. A causa mais comum de erro no ITB é o falso resultado, devido a calcificações vasculares extensas, como é comum nos diabéticos e pacientes com insuficiência renal crônica. Nesses casos, outras medidas da perfusão distal (p. ex., pressão digital, medição do volume de pulso transmetatársico, oximetria percutânea) podem ser indicadores mais fidedignos da alteração fisiológica.

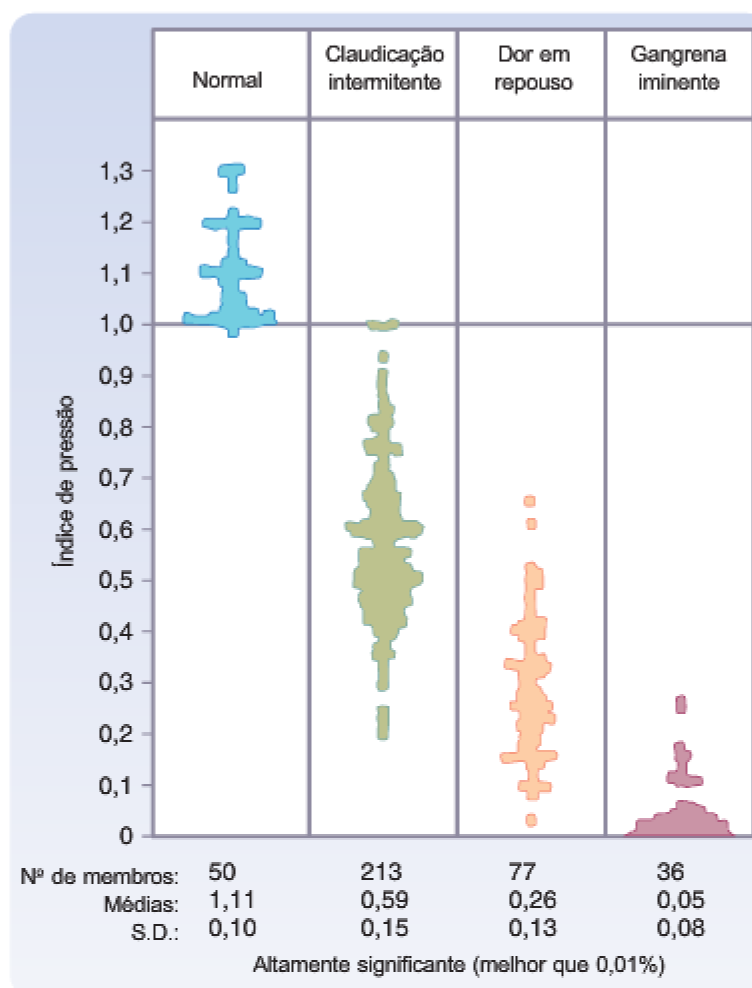


Figura 66-2 Correlação entre sinais e sintomas na insuficiência arterial dos membros inferiores e o índice tornozelo-braço (ITB). (Adaptado de Yao JST: Hemodynamic studies in peripheral arterial disease. Br J Surg 57:761, 1970.)

Uma avaliação mais completa da doença arterial infrainguinal pode ser obtida pela técnica da pressão segmentar. Os manguitos são colocados em vários níveis da extremidade inferior, tipicamente nas partes proximal e distal da coxa, panturrilha e do tornozelo. A técnica é facilitada por sistemas automatizados que enchem e esvaziam sequencialmente os manguitos, enquanto um aparelho de Doppler é utilizado para medir o fluxo distal, como na técnica do ITB (Fig. 66-3). A pressão na coxa proximal, em pacientes normais, é maior que a pressão braquial, portanto um índice na coxa proximal menor que 1 é muito sugestivo de doença aortoilíaca. Gradientes de pressão entre segmentos adjacentes de 30 mmHg ou mais podem ser indicativos de oclusão no segmento estudado. Novamente, resultados falso-positivos podem ser obtidos em pacientes com calcificação extensa. As pressões digitais (dedos da mão ou pé) podem ser obtidas com esfigmomanômetro de tamanho adequado e uma sonda fotopletismográfica na polpa digital. As pressões digitais são úteis em pacientes com doença restrita aos vasos distais (p. ex., doença de Raynaud avançada com lesões obstrutivas fixas) ou, mais comumente, para ajudar a prever a probabilidade de cicatrização em procedimentos no antepé, ulcerações ou amputação de dedos. Uma pressão digital maior que 30 mmHg é preditiva de sucesso na cicatrização em aproximadamente 90% dos casos, enquanto valores menores que 10 mmHg têm grande

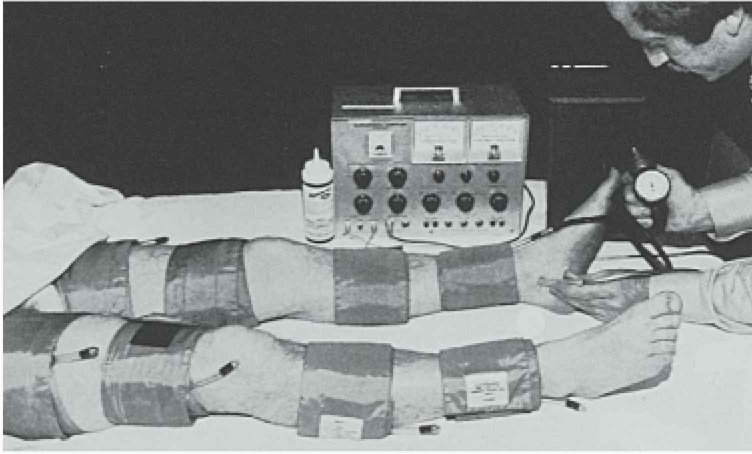


Figura 66-3 **Técnica de medição da pressão segmentar no membro inferior.** (De Summer DS, Thiele BL: The vascular laboratory in the lower extremity. In Rutherford RB [ed]: Vascular Surgery, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1995, p. 54.)

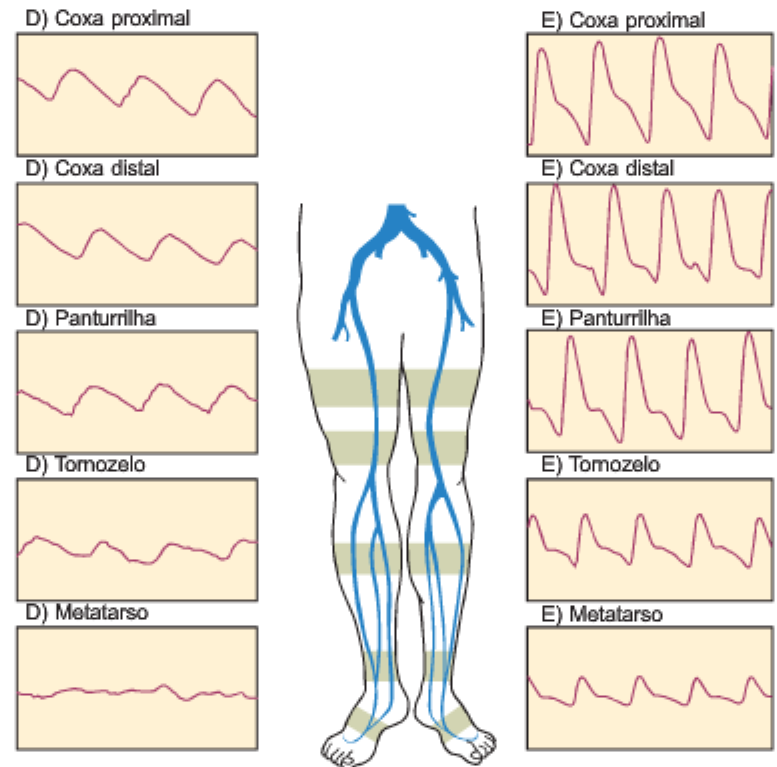


Figura 66-4 **Exemplo de RVP em um membro inferior normal (*esquerda*) e um paciente com dor em repouso (*direita*). Os traçados da direita são compatíveis com doença aortoilíaca e femoropoplítea combinadas, com colateralização distal mínima.**

probabilidade de insucesso. Valores entre 10 e 30 mmHg não são preditivos e devem ser analisados no contexto de um exame físico e uma avaliação clínica cuidadosos.

O teste de esforço pode ser útil em pacientes com claudicação. É particularmente útil em pacientes com sintomas atípicos e pulsos normais em repouso ou suspeita clínica de doença da coluna lombar, na qual causas tanto neurais quanto vasculares podem estar presentes em graus variáveis. Pacientes com claudicação na panturrilha, resultante de doença na artéria femoral superficial, demonstram, uniformemente, marcada diminuição da pressão no tornozelo, no momento do início dos sintomas, como resultado do gradiente aumentado devido à resistência fixa ao aumento do fluxo sanguíneo. Um teste de esforço normal exclui de maneira clara a insuficiência arterial. Além disso, o teste de esforço vem sendo utilizado para quantificar o grau de incapacidade na claudicação arterial; os relatos da distância de marcha são notoriamente desconfiáveis.

A pletismografia do membro, que mede a flutuação no volume do membro durante o ciclo cardíaco, é um auxiliar útil às medidas de pressão segmentar. A técnica mais comum utiliza manguitos pletismográficos segmentares de ar, comumente chamados de registro de volume de pulso (RVP). A análise da forma das ondas (contorno e amplitude) é altamente preditiva de oclusão ou estenose arterial proximal (Fig. 66-4). O RVP transmetatársico obtido com um manguito ao redor do antepé é, particularmente, útil nos pacientes diabéticos com pressões segmentares falsamente elevadas no membro. Na prática clínica, as pressões segmentares e o RVP são obtidos simultaneamente, e as informações integradas comparando-se segmentos adjacentes, assim como níveis correspondentes no membro contralateral. Combinados com um histórico e um exame físico cuidadosos, os exames não invasivos básicos oferecem informação adequada para a maioria das tomadas de decisão quanto à escolha de pacientes para revascularização.

Doppler e Ultrassonografia com Doppler (Duplex Scan)

A evolução da tecnologia da ultrassonografia revolucionou a obtenção das imagens vasculares. A disponibilidade de aparelhos portáteis de alta resolução, com transdutores podendo avaliar vários níveis de profundidade nos tecidos, permitiu a avaliação longitudinal não invasiva de quase toda a árvore circulatória, exceto a aorta torácica. O duplex scan combina a tradicional imagem bidimensional modo B com medidas de parâmetros do fluxo sanguíneo utilizando o Doppler. O Doppler baseia-se em mudanças na medida da frequência, que se correlaciona com a velocidade do fluxo. A imagem no modo B é utilizada para guiar a localização do ponto da amostra para o Doppler em diferentes locais, e a frequência resultante ou o perfil da velocidade podem ser usados para graduar a gravidade das lesões obstrutivas. Uma escala de cores também pode ser utilizada para acessar visualmente locais de baixa e alta velocidade ou turbulência (Fig. 66-5).

O duplex scan tem um papel central em várias áreas da prática vascular. A aplicação mais comum é para a doença da bifurcação carotídea, como discutido no Capítulo 64. Nas doenças vasculares abdominais e das extremidades, seu uso está em contínua expansão. Comparado com outras técnicas não invasivas discutidas anteriormente, o duplex scan permite a localização anatômica precisa das lesões, a quantificação de sua gravidade e, com o desenvolvimento de sistemas de alta resolução, acesso à morfologia da placa. As imagens coloridas do fluxo facilitaram o exame por permitirem ao examinador identificar rapidamente vasos profundos e pela demonstração de áreas de turbulência onde, provavelmente, existem lesões com alto grau de obstrução. Apesar do imenso refinamento tecnológico dos aparelhos, a habilidade e o treinamento do operador continuam sendo uma variável importante na precisão. A aorta abdominal, os vasos renais e mesentéricos, as artérias ilíacas e os vasos infrainguinais podem, todos, ser visualizados. A interposição de gás intestinal é uma limitação técnica comum para os vasos abdominais. O mapeamento arterial das extremidades inferiores com duplex scan vem sendo proposto como o método de imagem para determinar a possibilidade de angioplastia ou revascularização; entretanto, o exame de toda uma extremidade é demorado e possui muitas variáveis dependentes do examinador. Isso não permite a mesma medida global da perfusão do membro com pressões segmentares, ou VPS, e permanece inferior para técnicas angiográficas no planejamento pré-operatório. Resumindo, a imagem do duplex scan é mais utilizada para

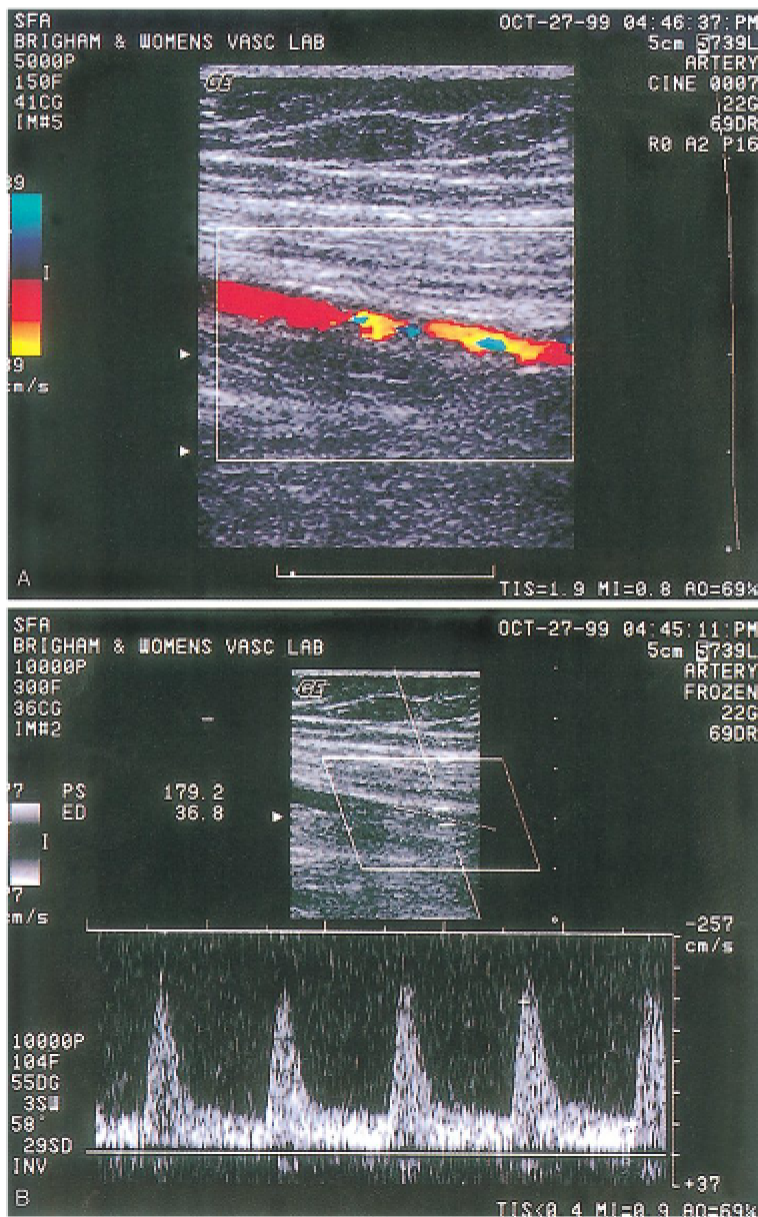


Figura 66-5 **Imagens ultrassonográficas coloridas com duplex com os perfis de velocidade ao Doppler. A, Lesão com alto grau de obstrução na artéria femoral superficial, como demonstrado pelo fluxo turbulento e a alta velocidade de pico sistólica (VPS). B, Estenose localizada em um enxerto venoso, como identificado pela elevada VPS, comparada ao segmento adjacente.**

avaliar a anatomia e a gravidade das lesões arteriais originais na definição das localizações dentro da árvore vascular, particularmente bifurcação da carótida e artérias renal e femoral.

Uma aplicação crítica do duplex scan é a avaliação de enxertos venosos nas extremidades inferiores no pós-operatório. Numerosos estudos demonstraram aumento do tempo de patência do enxerto e salvamento do membro quando enxertos que obstruem (i. e., estenosados) são detectados e revistos antes da oclusão. A identificação de um enxerto em falência pelo exame clínico, incluindo medidas ITB seriadas, é relativamente insensível. A imagem de fluxo colorido do enxerto inteiro, incluindo as artérias proximal e distal e as regiões anastomosadas, fornece um mapeamento completo de qualquer distúrbio no fluxo ou desenvolvimento de estenoses. O critério velocidade foi desenvolvido para lesões com alto grau de estenose, que podem justificar a observação mais intensa, a arteriografia ou a intervenção para prevenir a falência. Áreas focais de alta velocidade (velocidade de pico sistólica >300 cm/s ou média de velocidade [lesão/contracorrente] >3,5) ou velocidade global mínima (<40 cm/s), através do enxerto, usualmente são indicativos de lesão hemodinâmica crítica.[8] Através da confecção de mapeamento detalhado de determinado enxerto, lesões isoladas podem ser acompanhadas quanto à progressão. Na maioria dos serviços de cirurgia vascular com grande movimento, o uso dessa técnica tem provado ser valioso em identificar e tratar lesões hiperplásicas localizadas, com uma variedade de técnicas cirúrgicas (remendo, angioplastia, interposição de enxerto, ponte) ou radiológicas (angioplastia) aumentando o tempo de patência do enxerto e reduzindo a necessidade de refazer difíceis revascularizações.

Oximetria Percutânea

A medida percutânea da tensão de oxigênio ($pcPO_2$) é uma outra técnica para avaliação da perfusão tecidual. Pequenos eletrodos polarográficos são aplicados sobre a pele, em vários locais, usualmente no tronco (controle), na coxa, na panturrilha e no dorso do pé. Os eletrodos medem a difusão do oxigênio pela pele, que é um reflexo da perfusão tissular subjacente, mas também é afetada por outras inúmeras variáveis, incluindo temperatura da pele, tônus simpático, condições da pele — como presença de celulite ou hiperceratose — e edema. Essas variáveis limitam a reprodutibilidade do exame. Todavia, a medida da pcP_{O2} tem um papel na avaliação da isquemia crítica, particularmente em pacientes diabéticos com calcificação vascular extensa. Valores normais de pcP_{O2} nos pés são, em média, de 50 a 60 mmHg. Valores acima de 40 mmHg são preditivos de cicatrização de lesões nos pés ou amputações primárias de antepé; valores menores que 10 mmHg estão quase universalmente associados à falência da cicatrização. Como no caso das pressões digitais, valores na faixa intermediária não são particularmente úteis como medidas isoladas e devem ser usados no contexto clínico.

Arteriografia

A era moderna da reconstrução arterial tem sido possível pelo desenvolvimento da arteriografia (Moniz, 1927; dos Santos, 1929), que permitiu a localização anatômica do aneurisma e das lesões oclusivas e suas correlações com os sintomas. Avanços tecnológicos em cateteres, meios de contraste, equipamentos radiológicos e processo de imagem têm levado a um grande aumento da segurança e da imagem de alta resolução de toda a árvore circulatória.

Arteriografias aórticas e das extremidades são, geralmente, realizadas por punção com agulha nas artérias femoral ou braquial, passando um fio-guia e inserindo um cateter usando a técnica de Seldinger. A maioria dos estudos diagnósticos tem sido realizada usando cateteres introduzidos através de bainhas de 5 French (1,7 mm de diâmetro externo). Após o posicionamento do cateter por fluoroscopia, um meio de contraste é injetado através de uma bomba injetora mecânica com tempo programado, e as imagens são obtidas rapidamente por aquisição digital. Um exame completo da aorta abdominal e das extremidades inferiores, em geral, necessita de várias injeções, porque há necessidade de colocar o cateter em diferentes posições, e necessidade de diferentes projeções e posições do paciente, para obtenção de boas imagens. Uma grande variedade de fios-guia e cateteres tem sido desenvolvida para auxiliar os cirurgiões a cateterizar seletivamente vasos distantes (p. ex., vasos renais, mesentéricos, cerebrais e pulmonares). O posterior processamento digital de imagens permite a subtração dos ossos e outras melhorias para facilitar a visualização dos vasos e das lesões em questão.

As complicações da arteriografia podem ser divididas nas relacionadas à cateterização e nas relacionadas aos meios de

Tabela 66-3 Complicações da Arteriografia Contrastada

Relacionadas ao Local de Punção ou Cateter
Hemorragia/hematoma
Pseudoaneurisma
Fístula arteriovenosa
Ateroembolismo
Trombose local
Relacionadas ao Meio de Contraste
Reação de hipersensibilidade grave (anafilático)
Reação de hipersensibilidade leve
Vasodilatação/hipotensão
Nefrotoxicidade
Hipervolemia (carga osmótica)

contraste injetados (Tabela 66-3). As maiores complicações da colocação do cateter são ateroembolização e problemas no local da punção (sangramento, pseudoaneurisma e fístula arteriovenosa). A embolização distal pode ocorrer pelo deslocamento da placa pelo cateter quando ele é passado ou manipulado dentro da árvore arterial. A ateroembolia da aorta proximal (torácica ou abdominal superior) pode produzir efeitos devastadores de microembolização para dentro da circulação mesentérica ou renal, podendo resultar em infarto intestinal ou insuficiência renal. Os microêmbolos que seguem para os membros inferiores podem se alojar mais nos vasos digitais, resultando no surgimento da clássica "síndrome dos dedos azuis". As lesões de pele produzidas podem ser muito dolorosas, e a perda de tecidos, que normalmente é superestimada pela aparência inicial, pode necessitar de amputação dos dedos ou até do antepé. Esta complicação ocorre em apenas uma pequena fração dos casos.

As complicações no local da punção são relativamente infrequentes após exames diagnósticos, sendo mais associadas a bainhas de grosso calibre para as intervenções que usam cateteres (*i.e.*, angioplastia, endopróteses). O ponto-chave é a prevenção, que começa com a escolha apropriada do local arterial para cateterização, uma inserção minimamente traumática de agulha/fio-guia/cateter e a adequada hemostasia, após a retirada do cateter. Sangramento significativo e formação de pseudoaneurisma podem quase sempre ser atribuídos à dificuldade técnica, à necessidade de anticoagulação sistêmica ou drogas antiplaquetárias. Uma fístula arteriovenosa pode resultar da passagem inadvertida da agulha ou de um fio-guia através de uma veia adjacente paralela à artéria. O diagnóstico é sugerido por achados físicos de massa pulsátil ou sopro contínuo e é facilmente confirmado pelo duplex scan. O tratamento dessas complicações do local da punção é individualizado e depende, sobretudo, da estabilidade do paciente, da necessidade de anticoagulação plena e contínua e de outros fatores. Pacientes com sangramentos hemodinamicamente significativos, hematomas em expansão, grandes pseudoaneurismas ou complicações locais causadas pela compressão em nervos adjacentes e pele, ou pacientes necessitando de anticoagulação contínua, devem ser tratados com operação precoce. O vaso é dissecado e o local de punção é tratado por sutura direta. Raramente pode ser necessário um remendo sintético, a não ser em local de lesão grave por calcificação aterosclerótica do vaso onde a sutura primária é impossível ou pode causar estenose. Para pacientes estáveis com pseudoaneurismas sem coagulopatia, a compressão guiada por ultrassonografia tem tido grande sucesso como terapia isolada. Mais recentemente, a injeção direta de trombina guiada pela ultrassonografia dentro do saco aneurismático foi relatada como uma técnica rápida e altamente bem-sucedida para pseudoaneurisma.

Meios de contraste podem produzir reações adversas em graus maiores ou menores. Os contrastes iodados convencionais têm efeito tóxico direto no endotélio em virtude de sua alta osmolaridade (5 a 8 vezes a osmolaridade plasmática normal). Novos meios de contraste com baixa osmolaridade (não iônicos) têm, aproximadamente, um terço da osmolaridade dos meios antigos. A injeção intravascular do meio de contraste provoca vasodilatação (sensação de calor) com uma concomitante queda da pressão arterial. Muitos pacientes têm experiência desagradável durante a injeção, o que se imagina ser devido à osmolaridade. Reações idiossincrásicas ao meio de contraste ocorrem em aproximadamente 4% dos pacientes. Elas não têm relação com a dosagem, podendo tanto ser graves (anafilaxia) quanto discretas (náusea, urticária, prurido). As piores reações são raras; precisam ser reconhecidas imediatamente e tratadas por controle das vias aéreas, corticoides e suporte cardiopulmonar. A incidência de reações mais leves parece reduzir com os meios de contraste de baixa osmolaridade. Os pacientes com histórico prévio de alergia aos meios de contraste ou iodo (p. ex., crustáceos) ou com asma apresentam alto risco.

A toxicidade renal é uma importante consequência adversa do contraste arteriográfico. O mecanismo é desconhecido e pode envolver isquemia renal resultante de diurese osmótica ou efeito tóxico direto no epitélio tubular. São fundamentais a avaliação do risco e o preparo pré-angiográfico. Os fatores associados a alto risco incluem insuficiência renal crônica (creatinina >1,5), nefropatia diabética, nefropatia associada a mieloma múltiplo, desidratação, idade acima de 60 anos, operação recente e grandes doses de meios de contraste. Os fatores de risco parecem somar-se. Os agentes de contraste iodado administrados aos pacientes que recebem metformina (dimetilbiguanida) podem resultar, raramente, em acidose láctica. Assim, esse agente é suspenso 2 dias antes e reiniciado 2 dias após a administração do agente de contraste se a função renal estiver estável. A manutenção de uma hidratação adequada antes, durante e após a injeção do contraste é fundamental e mais bem obtida por administração intravenosa (IV) contínua de cloreto de sódio isotônico ou de bicarbonato de sódio.[9] Embora controversa, a administração seletiva de *N*-acetilcisteína, um antioxidante contendo tiol, na dose de 600 mg durante 2 dias antes e após o procedimento em indivíduos com evidência de insuficiência renal, pode oferecer o potencial de conservação do rim.[10] As substâncias não iônicas parecem causar menos toxicidade renal, devendo ser escolhidas para pacientes de alto risco. A maior limitação desses contrastes é que são marcadamente mais caros, em comparação com os meios convencionais.

A tomografia computadorizada (TC), com administração endovenosa de contraste, também pode delinear a anatomia vascular. Protocolos específicos para tempo de injeção e obtenção rápida de imagem (*i.e.*, angiotomografia helicoidal) têm melhorado a resolução. São possíveis as reconstruções tridimensionais, que podem ser particularmente úteis em vasos altamente tortuosos e aneurismas. A técnica tem sido mais útil para a aorta toracoabdominal e a bifurcação das carótidas (Fig. 66-6). Dissecção e doença aneurismática da aorta têm indicação específica, no sentido de que a lesão abrange segmento maior, havendo menos probabilidade de passar despercebida entre cortes adjacentes. Tem utilidade limitada na doença oclusiva aortoilíaca ou infrainguinal.

A angiografia por ressonância magnética (ARM) é uma técnica importante que vem ganhando aplicação em virtude do rápido avanço dessa tecnologia. Ela possui as grandes vantagens de ser uma técnica não invasiva e evitar a exposição ao meio de contraste. A técnica mais utilizada para obter as imagens vasculares é o tempo de fuga (TDF), no qual o brilho é dire-

Figura 66-6 **Angiotomografia das artérias dos membros inferiores com reconstrução tridimensional revelando aneurisma bilateral da artéria poplítea.** (Cortesia de Joseph Schoepf, MD, e Edgar K. Yucel, MD, Brigham and Women's Hospital.)

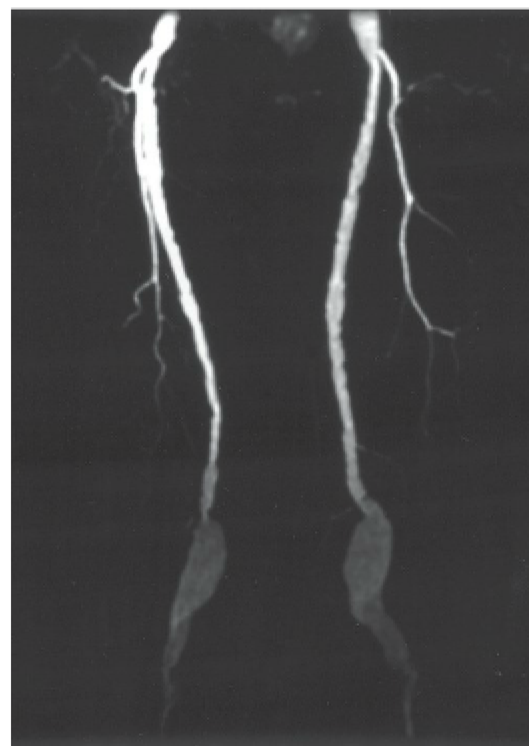


Figura 66-7 **Angiografia por ressonância magnética contrastada por gadolínco dos vasos femoropoplíteos, em um paciente com aneurisma das artérias poplíteas bilaterais.** (Cortesia de Servet Tatli, MD, e Edgar K. Yucel, MD, Brigham and Women's Hospital.)

tamente relacionado com a velocidade do sangue que entra no corte. Como resultado, muitas vezes superestima-se a gravidade da lesão, o que é uma limitação importante. A técnica tem tido sua maior indicação, até agora, na avaliação da circulação carotídea e intracraniana, da aorta toracoabdominal, de artérias renais e vasos dos membros inferiores (Fig. 66-7). É o exame de escolha para estudar malformações arteriovenosas ou as principais veias abdominais (p. ex., para planejar operações de descompressão porta). O estudo dos membros inferiores é limitado, inicialmente, pelo tempo prolongado, caso seja necessário um exame equivalente a uma arteriografia com estudo do deságue da perna. Quando o exame pode ser mais limitado, como na avaliação pré-operatória de deságue distal, em um paciente com pulso femoral normal, sua utilidade é maior. A ARM é particularmente útil em pacientes que apresentam alto risco de nefropatia induzida por contraste, principalmente diabéticos idosos.

Intervenções Terapêuticas na Doença Arterial Oclusiva

O arsenal terapêutico moderno para tratar a doença arterial oclusiva tem pelo menos meio século de existência. O seu desenvolvimento é marcado por vários avanços fundamentais: a descoberta da heparina, a arteriografia (Moniz, 1927), os enxertos homólogos arteriais (DeBakey, anos 1950), os enxertos sintéticos (Voorhees, 1952), a angioplastia por balão (Gruntzig, 1974) e os *stents* (Dotter, 1969), combinados com a melhora contínua do instrumental e do material de sutura, facilitaram as anastomoses vasculares.

Tratamento Clínico

O tratamento clínico da aterosclerose é direcionado para a redução da sua progressão, indução de regressão e prevenção do final mórbido da formação da lesão. O tratamento dos fatores de risco é a abordagem principal. A terapia para diminuir os níveis lipídicos utiliza tanto uma dieta quanto uma gama de medicamentos com efeitos específicos em diferentes classes lipídicas. Essas drogas incluem niacina, resinas que se unem aos ácidos biliares, inibidores da HMG-CoA redutase (as estatinas), clofibrato e genfibrozila. Agentes mais recentes inibem a absorção de colesterol no intestino delgado (ezetimibe) ou aumentam a competência do "transporte-reverso" ao bloquearem a proteína de transferência do éster de colesterol (torcetrapibe). O regime dietético específico e a terapia medicamentosa são realizados de acordo com o perfil da anormalidade lipídica de cada paciente. As recentes diretrizes de prática clínica publicada pelo American College of Cardiology e pela American Heart Association recomendou que todos os pacientes portadores de doença de artéria pulmonar devem reduzir seus níveis de colesterol LDL para menos de 100 mg/dL e para menos de 70 mg/dL nos pacientes considerados de alto risco de sofrerem episódios isquêmicos, especialmente aqueles com diabetes melito, síndrome metabólica ou doença coronária ativa.[11] A interrupção do tabagismo é de fundamental importância. Novos análogos da nicotina, disponíveis em grande variedade de formas, com mecanismos de liberação lenta, podem ser úteis, mas o sucesso a longo prazo necessita de modificações do comportamento.

O uso de antiagregante plaquetário constitui outro ponto de grande importância no tratamento clínico. O objetivo é prevenir trombose, embolização e, talvez, até mesmo a progressão da doença aterosclerótica, já que pode haver a participação das plaquetas como fator etiológico. A Aspirina® continua sendo o padrão do tratamento antiplaquetário, com registros bem-estabelecidos de adesão, baixo risco e custo mínimo. Várias meta-

nálises têm demonstrado os efeitos benéficos da Aspirina® em pacientes com infarto agudo do miocárdio prévio, ateroembolismo carotídeo e operação arterial periférica.[12] Novas substâncias antiagregantes plaquetárias foram desenvolvidas, com potência cada vez maior e efeitos antiagregantes mais específicos. Entre elas há a ticlopidina e o clopidogrel, ambos eficazes na redução de alguns eventos cardiovasculares. Os antagonistas orais da glicoproteína plaquetária IIb/IIIa receptora do fibrinogênio, a interação crítica necessária para agregação, estão sendo exaustivamente estudados, principalmente em pacientes com intervenções coronarianas. Os resultados, a longo prazo, desses novos agentes não foram estabelecidos, especialmente em virtude de seu custo mais elevado e do perfil de segurança menor, em comparação com a Aspirina®. Atualmente, a Aspirina® em doses baixas (325 mg/dia) é a profilaxia antiplaquetária mais aceita para pacientes com doença cardiovascular.

Técnicas Básicas de Operação Arterial

O sucesso técnico nas operações de reconstrução arterial baseia-se na aplicação meticulosa de técnicas básicas de manuseio e de sutura dos vasos sanguíneos. As arteriotomias são, preferencialmente, feitas nas áreas macias da parede arterial, livres de doença. A escolha da orientação (*i.e.*, longitudinal ou transversal) da arteriotomia depende do calibre do vaso, da extensão local da doença e da técnica para reconstrução que está sendo utilizada. O fechamento primário de incisões longitudinais pode resultar em estenoses, razão pela qual muitas vezes são fechadas por meio de um remendo venoso ou prótese sintética. No caso de tromboembolectomia de artérias aparentemente normais, as incisões transversais são frequentemente utilizadas nos vasos calibrosos (p. ex., vasos iliofemorais); incisões longitudinais com angioplastia usando remendo são mais indicadas em vasos menores. Em geral, as incisões longitudinais oferecem mais flexibilidade para estendê-las, facilitando em lidar com doença localizada, ou para acomodar a anastomose de um enxerto.

Os materiais para sutura em operação vascular são inabsorvíveis (p. ex., polipropileno). A prática de manuseio mínimo da parede arterial, utilizando pinças vasculares especialmente projetadas (p. ex., DeBakey), diminui o descolamento ou a fragmentação da placa, que podem complicar o procedimento. A sutura deve englobar todas as camadas da parede do vaso, com o cuidado para incluir a íntima. A agulha deve atravessar a parede em um ângulo reto e, então, ser girada, sutilmente, ao longo da sua curvatura para desenhar a sutura. As angulações pequenas na passagem, o manuseio descuidado do fio ou a realização de alavanca com a agulha podem provocar uma laceração linear em um vaso aterosclerótico. Na realização de fechamento primário de uma arteriotomia, os pontos ficam próximos e em profundidade adequada para produzir hemostasia sem estreitamento. É importante uma ligeira e suave eversão das bordas com a ajuda do auxiliar, que mantém a tração sobre a sutura. No caso de veia ou remendo sintético, as bordas devem ser mais cuidadosamente evertidas sobre a parede arterial para evitar extravasamentos entre os pontos. A escolha da técnica de sutura (*i.e.*, contínua ou interrompida) depende do tamanho do vaso e da preferência do cirurgião. Pontos separados podem ser preferidos em vasos de pequeno calibre, pois evitam o efeito em "bolsa de tabaco" do chuleio contínuo, que pode produzir um grau de estreitamento. Nas artérias mais calibrosas, na maioria dos casos de angioplastia com remendo ou revascularização com enxerto, uma sutura contínua, realizada cuidadosamente, funciona bem e é mais eficiente. Em qualquer caso, os fios, em geral, são posicionados, inicialmente, em qualquer extremidade da arteriotomia, progredindo a sutura no sentido da porção média. A lavagem pela liberação do fluxo e do refluxo sanguíneo, abrindo-se os clampes, é manobra importante a ser feita, antes de completar a anastomose, para remover alguma quantidade de trombo, ar ou impureza.

Derivação Cirúrgica com Enxerto

A revascularização cirúrgica utilizando enxerto evoluiu como a técnica mais usada para o tratamento de lesões arteriais oclusivas. Tem encontrado larga aplicação nos leitos vasculares coronarianos, abdominal e periférico. Em comparação com outras técnicas, tais como angioplastia, endoprótese ou endarterectomia, a revascularização é a menos restrita em termos da natureza anatômica das lesões passíveis de tratamento (Tabela 66-4). Portanto, cada uma dessas outras modalidades é limitada no tratamento de oclusões mais longas e vasos de menor calibre, pois estas regiões são exatamente aquelas onde a revascularização cirúrgica é mais bem aplicada. A escolha específica de procedimento percutâneo ou cirúrgico deve ser avaliada sob medida para cada paciente, lesão, e experiência e habilidade do cirurgião. Na prática atual, uma combinação desses métodos é frequentemente necessária para alcançar os melhores resultados terapêuticos; então, é fundamental a familiaridade com todas as técnicas para o exercício da cirurgia vascular. Segue uma breve discussão das técnicas gerais e dos materiais de enxerto; para mais detalhes a respeito de descrições técnicas, o leitor deverá ver um dos textos ou atlas específicos de cirurgia vascular.[13]

A exposição anatômica das artérias doadoras e receptoras é obtida por incisões padronizadas no abdome ou nas extremidades. Nem sempre há necessidade de uma dissecção circunferencial completa, que, em algumas situações (p. ex., aorta, artérias ilíacas, reoperações), traz um risco adicional desnecessário devido à presença de estruturas venosas imediatamente adjacentes, de grande calibre. Apesar do aspecto arteriográfico, a presença de uma placa ou de calcificação significativa pode indicar modificação da estratégia cirúrgica original. Sempre que possível, são selecionados segmentos que apresentam doença mínima para os locais anastomóticos, pois isso facilita muito

Tabela 66-4 Comparação das Técnicas de Reconstrução Arterial pelas Características Anatômicas mais Favoráveis das Lesões Tratadas

	DERIVAÇÃO	ENDARTERECTOMIA	ATP/ENDOPRÓTESE
Estenose *vs.* oclusão	Qualquer uma	Estenose > oclusão	Estenose > oclusão
Comprimento do segmento	Não é um fator	Preferencialmente curto	Preferencialmente curto
Calibre do vaso	> 2 mm	Preferencialmente > 5-6 mm	Preferencialmente > 4 mm
Locais anatômicos mais adequados	Do arco aórtico até a extremidade distal	Lesões na bifurcação carotídea, femoral comum, lesões dos ramos aórticos	Aorta abdominal distal e ilíacas, lesões dos ramos aórticos (?? femoral/poplítea, carótida)

ATP, angioplastia transluminal percutânea; ??, aplicações controversas da ATP.

tanto o clampeamento vascular como a sutura. O local de vazão do fluxo é selecionado para estar abaixo de toda doença hemodinamicamente significativa, no vaso mais facilmente acessível que possa proporcionar perfusão distal. Enxertos mais curtos são preferíveis, principalmente quando a veia autógena tem um comprimento limitado. Várias técnicas estão disponíveis para o clampeamento e dependem do tamanho do vaso, da extensão, da pressão arterial e da presença ou gravidade da placa (especialmente calcificação). Esses métodos incluem a utilização de clampes vasculares atraumáticos, alças elásticas para vasos, oclusores intraluminais ou um torniquete na extremidade.

A anticoagulação plena, por administração intravenosa de heparina sódica, é feita antes da oclusão vascular. As doses padronizadas de heparina devem ser de 70 a 100 unidades/kg, "em bolo". Doses repetidas podem ser necessárias, dependendo do tempo da operação e da necessidade de períodos adicionais de oclusão do fluxo. A vida média da heparina varia de 60 a 90 minutos, na maioria dos pacientes, sendo um intervalo adequado para nova e menor dose (de um terço a metade da dose inicial). As medidas do tempo de coagulação ativado (TCA) são acompanhadas por meio de equipamento-padrão disponível na maioria das salas de operação cardiovascular, e facilita a dosagem adequada de heparina durante procedimentos prolongados. Para operações vasculares periféricas, um TCA na faixa de 250 a 350 segundos é adequado. Na conclusão do procedimento, quando se deseja a hemostasia, pode haver necessidade de reverter os efeitos da heparina pela administração de sulfato de protamina (dose: 1 mg/100 unidades de heparina circulante).

A arteriotomia é preferencialmente feita em uma área livre de doença; locais mal escolhidos ou extensão para áreas com placas acentuadas podem complicar muito a operação. As anastomoses mais realizadas são tanto terminolaterais quanto terminoterminais (Fig. 66-8). A anastomose terminolateral tem maior aplicação e é tecnicamente mais fácil. As anastomoses terminoterminais são facilitadas fazendo-se um bisel discreto nos dois lados (45 graus) para aumentar a abertura e, com o uso de sutura simples, para evitar o efeito em bolsa de tabaco da sutura contínua. Configurações terminolaterais são em geral realizadas com um ângulo de entrada menor que 45 graus para minimizar a turbulência. O enxerto é adequadamente biselado, e os pontos das extremidades são colocados primeiro. Um ou dois fios podem ser utilizados para completar a anastomose; na técnica com dois fios, um ponto separado é dado na base, que é o ponto mais crítico onde se deve evitar a estenose.

A avaliação intraoperatória da revascularização é crítica para o resultado, tanto de curto quanto de longo prazo. Para a revascularização do membro inferior, uma arteriografia no final é o padrão-ouro. O duplex scan está evoluindo continuamente em seu uso na sala de operação, permitindo boa resolução das alterações intraluminais, bem como o mapeamento da velocidade do fluxo. Em cada caso, o local da anastomose, do enxerto e do deságue distal é examinado no que diz respeito a alterações intraluminais (trombos, válvulas, placas, êmbolos), compressão extrínseca ou angulações (erros de tunelização) e técnica adequada.

A escolha ideal do material de enxerto depende da localização anatômica, do tamanho e do meio hemodinâmico da revascularização. O enxerto vascular "ideal" seria caracterizado tanto por seus atributos mecânicos quanto por sua resposta cicatricial após o implante. A força mecânica é fundamental nos enxertos aplicados na circulação arterial, pois devem ser capazes de suportar o estresse hemodinâmico, a longo prazo, sem fadiga do material, o que pode ser catastrófico. Disponibilidade, facilidade de sutura e simplicidade do manuseio são desejáveis para diminuir o tempo, o risco e o custo da operação. O enxerto deve ser resistente tanto à trombose quanto à infecção e, de forma ideal, deve ser totalmente incorporado pelo corpo, como

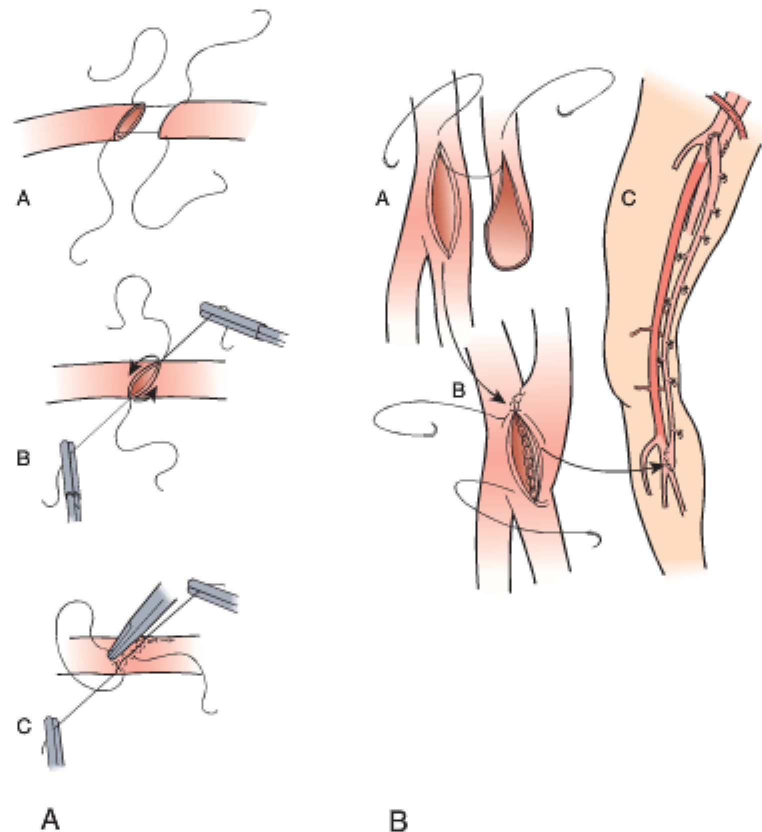


Figura 66-8 Técnicas de confecção de anastomoses de artéria com enxerto. **A**, Técnica terminoterminal utilizando biselamento e ponto nas extremidades. **B**, Anastomose terminolateral utilizando sutura contínua com dois fios.

um novo vaso e assemelhando-se a uma artéria nativa em estrutura e função. Levando-se em consideração fatores econômicos, o baixo custo e a durabilidade a longo prazo são, também, assuntos de grande importância.

Para reconstruções arteriais de grande calibre, os enxertos sintéticos feitos tanto de Dacron quanto de politetrafluoroetileno expandido (PTFE) estão disponíveis, oferecendo uma aproximação razoável a esses ideais e uma eficácia clínica comprovada. Os resultados a longo prazo dos enxertos sintéticos para substituição da aorta torácica e abdominal, vasos do arco aórtico e artérias ilíacas e femoral comum, tanto para aneurisma quanto para doença oclusiva, são geralmente excelentes, utilizando qualquer um dos vários materiais e processos de manufatura. Apesar de a infecção do enxerto, a oclusão e a dilatação serem problemas clínicos importantes, a maioria dos pacientes pode esperar uma perviedade duradoura e uma baixa frequência de reoperação. No entanto, os enxertos sintéticos têm, geralmente, demonstrado resultados desfavoráveis como substitutos de artérias de pequeno calibre (<6 mm). Nesses locais de baixo fluxo, o fator primordial que influencia a perviedade a longo prazo é o enxerto, e a tromborresistência de materiais autógenos endotelizados torna-se fundamental.

As veias autógenas, principalmente a veia safena interna, têm provado ser um substituto arterial durável e versátil. Nos membros inferiores, os resultados a longo prazo, com derivação com veia safena (utilizada em configurações *in situ* ou reversas) para substituição das artérias poplítea infrapatelar, tibial ou até artéria pediosa comprovaram ser excelentes, servindo de padrão de referência para outros enxertos. Outras veias (p. ex., veia safena externa, veias do braço) ou enxertos venosos compostos para as revascularizações infrapatelares são, normalmente, piores que um único enxerto de veia safena; entretanto, eles ainda são superiores em desempenho aos enxertos sintéticos

nas mãos da maioria dos cirurgiões. Estudos randomizados dos enxertos sintéticos em posição femoropoplítea demonstraram índices razoáveis de patência, principalmente na posição suprapatelar, onde são uma alternativa viável. Revascularizações para as tibiais com enxertos sintéticos têm alcançado resultados marcadamente inferiores, só devendo ser consideradas em circunstâncias extremas.

As principais complicações das revascularizações são oclusão e infecção do enxerto. A primeira é descrita em detalhes mais adiante neste capítulo. A segunda pode ser catastrófica e criar uma ameaça imediata, tanto ao membro quanto à vida. A morte pode ocorrer subitamente, por hemorragia interna ou externa. A perda do membro pode resultar em virtude de trombose secundária ou falência da tentativa de refazer o procedimento após a retirada do enxerto. Os enxertos sintéticos podem infectar-se, devido a erro na técnica estéril, a contaminação hematogênica ou complicações da ferida que resultaram, secundariamente, em exposição do enxerto. De modo geral, há necessidade de ressecção completa do enxerto infectado e uma revascularização alternativa, evitando-se o campo contaminado. Os enxertos venosos são bem menos acometidos por infecção, o que ocorre quase exclusivamente no contexto de uma complicação da ferida operatória com exposição do enxerto. Estes são mais bem tratados, agressivamente, com desbridamento cirúrgico da ferida, substituição do enxerto segmentar — se necessário — e cobertura adequada das partes moles.

Endarterectomia Cirúrgica

A endarterectomia é uma técnica desobliterante direta que tira proveito da localização patológica da aterosclerose nas camadas íntima e média. Isso permite que haja um plano de clivagem, facilmente criado, entre a placa e a camada média profunda (Fig. 66-9). Surpreendentemente, a camada média profunda residual e a adventícia, em geral, retêm força mecânica suficiente para não romper ou sofrer dilatação ao aumento progressivo da pressão arterial. Todas as várias técnicas utilizadas envolvem a dissecção romba até o fim da placa; o término desta placa ocorre por afilamento gradual e espontâneo, ou por secção da placa, com muita atenção no ponto final distal, que deve estar firmemente aderido e resistente à dissecção ou à elevação de um retalho que pode causar trombose. A técnica mais comum e simples é o método aberto, realizado por arteriotomia longitudinal, com visão direta de ambos os pontos de término, assim como de toda a superfície endarterectomizada. Extração, eversão e técnica semifechada são aplicáveis em situações específicas.

A endarterectomia é mais factível e durável quando aplicada para lesões estenóticas focais, em vasos de grande calibre e alto fluxo. A bifurcação da carótida, as origens das artérias viscerais e a artéria femoral comum são adequadas para este procedimento. A utilização de endarterectomia para longos segmentos aortoilíacos e femoropoplíteos caiu em desuso em virtude da dificuldade técnica, dos altos índices de fracasso e das vantagens óbvias de uma revascularização nesses locais. Mas oferece a vantagem de reconstrução autógena, evitando o risco de infecção associado às próteses. Os fracassos iniciais são devidos a problemas técnicos com o término inadequado ou a trombose localizada na superfície não endotelizada. A agregação plaquetária à matriz colágena é um problema específico, sendo a terapia antiagregante plaquetária usualmente utilizada. Insuficiências tardias se devem à hiperplasia exuberante da íntima, o que é uma ocorrência frequente em segmentos longos de artérias musculares (p. ex., femoral superficial) (Fig. 66-10).

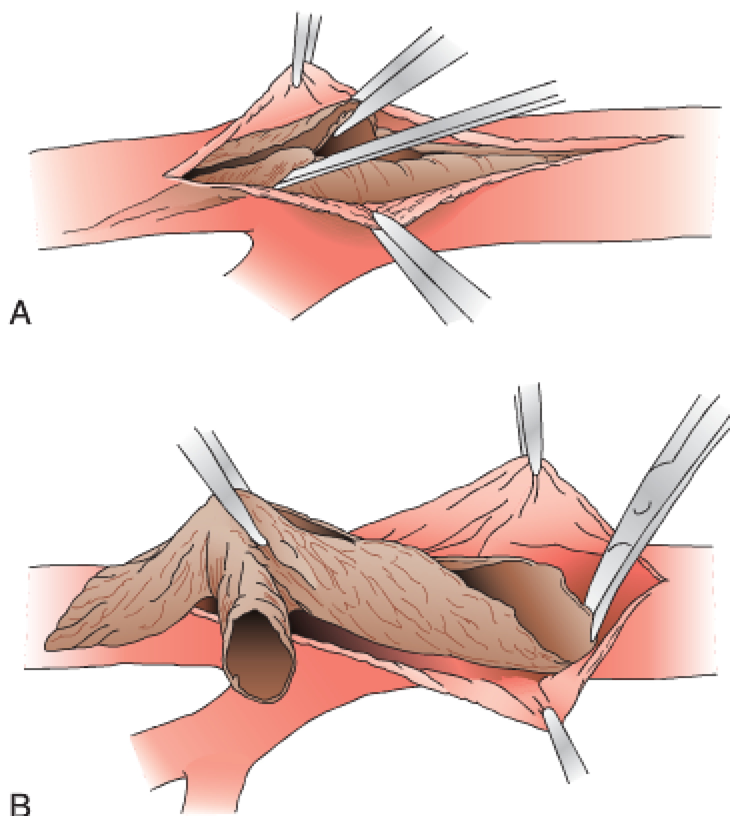


Figura 66-9 Técnica de endarterectomia. **A,** Separação inicial da placa no plano de clivagem adequado, com a mobilização facilitada por uma fina espátula. **B,** Término da endarterectomia devido ao alcance do final espontâneo da placa.

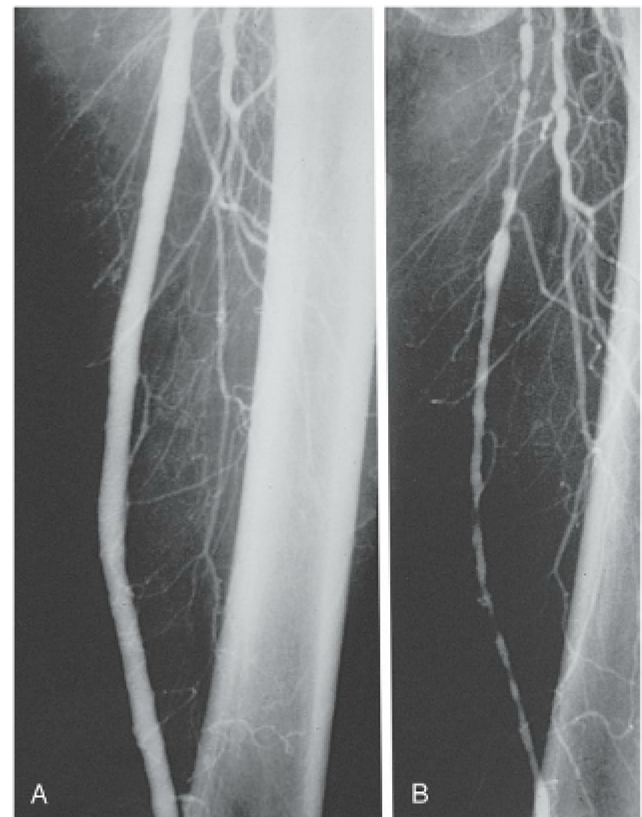


Figura 66-10 Reestenose após longa endarterectomia da artéria femoral superficial (AFS). **A,** Angiografia de controle após endarterectomia semifechada da AFS utilizando um endarterótomo em anel. **B,** Arteriografia de acompanhamento após oito meses, quando os sintomas de claudicação reapareceram. É evidente uma resposta hiperplásica vigorosa da íntima.

Angioplastia Percutânea, Endopróteses e Outras Técnicas Endovasculares

As técnicas percutâneas para tratamento das oclusões arteriais, incluindo dilatação com balão, endopróteses e aterectomia, sofreram um grande desenvolvimento no último quarto do século XX e estão assumindo um papel de crescente importância. Apesar de os conceitos iniciais da angioplastia e das endopróteses serem inicialmente atribuídos a Dotter, na década de 1960, foi o desenvolvimento do cateter-balão de dupla luz, por Gruntzig, em 1974, que desencadeou a aplicação clínica disseminada. A utilização da angioplastia por balão no tratamento das doenças coronárias, renais, ilíacas e dos membros inferiores começou a ser aceita como uma alternativa padronizada ao tratamento cirúrgico aberto.

O mecanismo da angioplastia por dilatação com balão, acredita-se, envolve a fratura e o deslocamento da placa, com uma distensão da média e talvez também da adventícia. Fios-guia, cateteres e balões específicos para cada localização foram desenhados. A primeira etapa é conseguir ultrapassar a lesão com um fio-guia, seguida do posicionamento adequado do cateter-balão. O balão deve ser longo o suficiente para englobar toda a lesão, e o seu diâmetro semelhante ao do vaso normal, para evitar uma hiperdistensão (levando à ruptura) ou dilatação inadequada. Os sistemas com balão de menor calibre têm permitido o uso de bainhas introdutórias de menor calibre, reduzindo as complicações no local da punção.

Semelhante à endarterectomia, a angioplastia transluminar percutânea (ATP) encontrou seu grande sucesso no tratamento das estenoses focais em artérias de grande calibre e alto fluxo. Os índices de perviedade em 5 anos para a ATP (sem colocação de endoprótese) nas lesões das artérias ilíacas comuns, por exemplo, está na faixa de 70% a 80%. Também foram relatados excelentes resultados para lesões tratáveis da aorta, dos vasos do arco, da renal e da mesentérica. Os resultados no sistema femoropoplíteo são inferiores aos das revascularizações, mas lesões cuidadosamente selecionadas, principalmente em claudicantes, podem ter resultados duradouros. Em todas as localizações anatômicas, tanto os resultados iniciais como os tardios aumentam no caso de lesões curtas e estenoses quando comparados às oclusões.

A reestenose, após angioplastia, pode ser devida tanto à retração elástica quanto à hiperplasia da íntima. Na circulação coronariana podem surgir reestenoses clinicamente significativas em até 40% dos pacientes no primeiro ano, necessitando de novo procedimento. Métodos promissores para limitar a reestenose incluem o uso mais liberal de *stents* para reduzir a retração elástica e o remodelamento constritivo e se aproximar da resposta celular pela liberação local de agentes antiproliferativos (p. ex., *stents* impregnados de medicamentos) ou radiação ionizante (braquiterapia).

Os *stents* asseguraram um nicho importante no arsenal vascular. O conceito mecânico é a manutenção da perviedade da luz vascular, exercendo uma força radial contínua na parede do vaso. Os *stents* metálicos possuem uma grande variedade de formas e tamanhos. De acordo com o método de colocação, eles podem ser agrupados naqueles que necessitam insuflação por balão (expansíveis com balão) e naqueles que não necessitam (autoexpansíveis). Sistemas melhores e mais precisos de transmissão, plataformas de perfil mais baixo e a facilidade geral de uso estão aumentando sua aplicação como modalidade primária. Ligas mais recentes de níquel e titânio (NITINOL – NIckel TItanium Naval Ordinance Laboratories) oferecem flexibilidade em várias dimensões, ao mesmo tempo que preservam a força radial, que pode servir não só como uma armação mecânica, mas também como plataforma farmacêutica para transporte. As dissecções localizadas, a retração elástica e as estenoses residuais pós-ATP são situações nas quais a colocação de *stents*, muitas vezes, pode melhorar o resultado técnico. A superioridade dos *stents* em relação à ATP isolada ainda está por ser comprovada, mas parece ser favorável nos longos segmentos de ilíaca, assim como nas lesões ostiais dos vasos dos ramos aórticos, que tendem a se mostrar significativamente calcificados e propensos ao recuo elástico. Há um interesse recente quanto ao tratamento das lesões da bifurcação carotídea com *stents*, e em pelo menos um estudo clínico randomizado essas próteses não se mostraram inferiores à endarterectomia da carótida.[14] Os locais anatômicos mais adequados para a colocação de *stents* são similares àqueles mencionados para a endarterectomia, embora os *stents* colocados nas articulações sejam suscetíveis a enrugamento ou fratura em virtude das forças motoras em excesso. Nesse momento, não parece que a colocação de *stents* aumente a perviedade em um prazo mais longo nos segmentos femoropoplíteos.[15] Entretanto, parece que o uso prudente desses dispositivos no tratamento de dissecção intensa pós-ATP e de estenose residual superior a 30% pode melhorar os resultados iniciais em curto prazo e evitar a oclusão imediata. Evidentemente, estudos clínicos mais formais devem ser conduzidos com períodos mais prolongados de acompanhamento para assegurar os perfis de segurança e de indicação dos *stents*. À medida que novos desenvolvimentos e tecnologia vão aparecendo, como a aterectomia, os dispositivos térmicos, os balões de corte e os *lasers*, o especialista vascular deve pesar cuidadosamente a proporção risco-benefício usando a literatura existente disponível para elaborar uma decisão bem informada e com base em evidência ao usar esses dispositivos.

Tratamento Trombolítico

Os medicamentos fibrinolíticos aumentam a conversão do plasminogênio em plasmina, que é então capaz de degradar a fibrina do coágulo. Essas substâncias têm sido utilizadas, tanto localmente quanto por via sistêmica, para obter a lise de trombos arteriais e venosos. Exceto por eventos embólicos agudos, a terapia trombolítica para doença arterial oclusiva não pode ser usada isoladamente. No entanto, ela é utilizada como um auxiliar importante da ATP ou de intervenções cirúrgicas, que são direcionadas, especificamente, para lesões ateroscleróticas, restaurando a perfusão do leito vascular distal. As duas principais substâncias em uso corrente são a urocinase e o ativador do plasminogênio tissular (tPA).

Nos casos de oclusões arteriais, o método mais eficaz é o tratamento regional, por um cateter guiado por angiografia. Comparando com a administração sistêmica, a infusão direta dentro do coágulo parece reduzir a dose e a duração do tratamento necessário para obter a lise completa. O cateter pode ser posicionado logo acima ou dentro do trombo. Diferentes dosagens e cateteres têm sido desenvolvidos para os medicamentos disponíveis. Geralmente, a infusão de uma alta dose inicial (dose de ataque) é acompanhada de um esquema de baixas doses, com acompanhamento frequente com angiografias para documentar a lise progressiva, até chegar a um ponto final satisfatório. A anticoagulação sistêmica com a administração de heparina deve ser mantida durante todo o procedimento, de modo que não se formem novos trombos, ao redor, distalmente ou no cateter, à medida que ocorre a lise. Em virtude dos riscos significativos de sangramento, bem como da necessidade de monitorização cuidadosa dos cateteres de infusão, os pacientes que necessitam de tratamento prolongado (em alguns casos, mais de 48 horas) são mais bem cuidados em uma unidade de tratamento intensivo. Em alguns casos, pode-se fazer uso da lise em conjunto com um dispositivo mecânico de trombectomia que usa o efeito de Bernoulli para criar um vácuo e extrair o coágulo. Esse procedimento pode encurtar substancialmente

a duração do tratamento e, com isso, a exposição do paciente à trombólise química.

A seleção adequada dos pacientes é fundamental para reduzir a incidência de complicações graves e aumentar a probabilidade de sucesso. Mesmo com a liberação local, um estado de fibrinólise sistêmica é induzido; portanto, os pacientes com alto risco de sangramento grave não são candidatos (Tabela 66-5). Estão inclusos pacientes com operações recentes, traumatismo, hemorragia digestiva ou interna, tumores intracranianos, gravidez ou acidente vascular cerebral recente. As contraindicações relativas incluem hemorragia digestiva, distúrbios da coagulação, hipertensão arterial sistêmica grave ou presença de trombos intracardíacos. O risco de hemorragia grave (5% a 15%) é aumentado com períodos de tratamento mais prolongados e uma queda do nível de fibrinogênio a menos de 100 mg/dL ou para menos de 50% do valor referencial, o que está associado ao aparecimento de um estado de lise sistêmica. Os trombos recentes são os mais facilmente lisados. Apesar de não se ter estabelecido um limite superior claro de cronicidade, a maioria dos médicos acredita que as oclusões trombóticas com mais de duas semanas de duração têm pouca probabilidade de responder bem ao tratamento lítico.

Uma importante consideração na escolha de pacientes para tratamento trombolítico é a gravidade da isquemia e o intervalo de tempo para a restauração da perfusão antes que tenha ocorrido lesão tissular irreversível. Pacientes com sinais de irreversibilidade, como alterações neurais significativas, não devem ser submetidos a tentativas de lise do trombo. Além disso, pacientes com rápida piora para isquemia grave geralmente têm poucas colaterais, e podem não tolerar o tempo necessário para se conseguir uma reperfusão com este método.

Grandes estudos recentes têm demonstrado um uso potencial para a terapia trombolítica no tratamento das oclusões arteriais, embora muitas controvérsias ainda permaneçam a respeito das indicações específicas.[16] Em pacientes adequadamente selecionados e com estratégia específica para uma lesão, por intervenção percutânea ou cirúrgica, o tratamento trombolítico tem um importante papel no tratamento da doença oclusiva arterial.

DOENÇA TROMBOEMBÓLICA AGUDA

O tratamento da isquemia aguda dos membros continua sendo um grande desafio cirúrgico. Apesar de um tratamento cirúrgico ótimo, a isquemia aguda do membro inferior resultante de doença tromboembólica continua a causar morbidade e mortalidade significativas. A taxa de perda dos membros, de 8% a 22%, e as taxas de mortalidade perioperatória, de 10% a 17%, continuam a ser relatadas.[17-19] A maximização do salvamento de um membro, com simultânea minimização da morbidade e mortalidade associadas, necessita de um rápido diagnóstico e restauração da perfusão.

Tabela 66-5 Contraindicações para Terapia Trombolítica

Absolutas
Sangramento importante recente
Acidente vascular encefálico recente
Trauma ou operação de grande porte recente
Isquemia irreversível de órgão-alvo
Doenças intracranianas
Procedimento oftalmológico recente
Relativas
Histórico de sangramento gastrointestinal ou de doença ulcerativa péptica em atividade
Anormalidades da coagulação subjacentes
Hipertensão arterial sistêmica descontrolada
Gravidez
Retinopatia hemorrágica

Fisiopatologia

Comparados com outros órgãos e tecidos, os membros são relativamente resistentes aos efeitos da isquemia. Ao contrário do cérebro, que sofre infarto com apenas 4 a 8 minutos de isquemia, ou do miocárdio, que infarta após 17 a 20 minutos, o membro inferior pode ser salvo após 5 ou 6 horas de isquemia grave.

A avaliação do efeito da isquemia no membro é complicada pelo fato de que vários tecidos que o compõem apresentam suscetibilidades diferentes à lesão isquêmica e manifestam esta lesão de maneiras diferentes. A pele e o osso são relativamente resistentes aos efeitos da isquemia, podendo sobreviver a lesões que, por seus efeitos em outros tecidos, tornariam o membro doloroso e inútil. O tecido nervoso é, geralmente, o mais sensível aos efeitos da isquemia. Portanto, pode haver morbidade significativa, apenas de lesão isquêmica do nervo, em um membro aparentemente intacto.

A musculatura esquelética é o componente estrutural principal do membro e, por várias razões, desempenha um papel principal na fisiopatologia da isquemia do membro. O músculo esquelético constitui mais de 40% da massa corporal e aproximadamente 75% do peso do membro inferior. Apesar de o músculo esquelético ter uma taxa metabólica de repouso relativamente baixa, quando comparada com outros tecidos, ela é responsável por 90% da atividade metabólica do membro inferior. O músculo esquelético recebe 71% do fluxo sanguíneo em repouso do membro inferior e uma proporção ainda maior durante a hiperemia de reperfusão. O músculo esquelético tem um papel central nas numerosas manifestações locais e sistêmicas das lesões por isquemia-reperfusão do membro.

Síndrome de Reperfusão

Os efeitos profundos da revascularização de um membro inferior isquêmico foram descritos no início dos anos de 1950 por Haimovici. Quando a musculatura esquelética isquêmica reperfunde, uma variedade de íons intracelulares, proteínas estruturais, enzimas e outros componentes é liberada através do sarcolema lesado para a circulação. A "síndrome mionefropática", que é associada a instabilidade hemodinâmica, acidose láctica e hiperpotassemia, é bem conhecida pelos cirurgiões. A mioglobina liberada pela musculatura lesada, na circulação, é filtrada através dos rins, resultando em urina escura (sem hemácias). A mioglobinúria pode persistir por 2 a 4 dias após a reperfusão. Insuficiência renal aguda pode ocorrer pelo desenvolvimento de tampões de mioglobina nos túbulos renais, bem como por toxicidade direta. Os níveis séricos de creatinofosfocinase podem aumentar acentuadamente (para mais de 10.000 unidades) após a reperfusão do músculo isquêmico. A contratilidade miocárdica pode ser deprimida; a irritabilidade cardíaca aumenta devido a distúrbios eletrolíticos (caracteristicamente a hiperpotassemia), podendo levar a arritmias fatais.

Quando o membro inferior é submetido a isquemia grave, ocorre disfunção da membrana celular. Desse modo, a fase de reperfusão é marcada pelo surgimento de edema tanto intracelular quanto intersticial. O edema intracelular resulta de lesão da membrana e insuficiência da adenosina trifosfatase ligada à membrana (ATPase). O edema intersticial resulta do aumento

da permeabilidade da membrana microvascular a íons, água e proteínas. Esse edema pode aparecer em minutos, evoluindo significativamente nas próximas 24 horas. O volume do edema depende do período de isquemia, da doença oclusiva subjacente e da adequação da revascularização. Quando o edema muscular ocorre dentro do compartimento osteofacial, a pressão intersticial continua a aumentar. A síndrome compartimental aguda ocorre quando a pressão do compartimento ultrapassa a pressão de perfusão capilar (30 mmHg), e a perfusão tecidual cessa. Caso não seja reconhecida e tratada por uma fasciotomia, a síndrome compartimental levará a uma isquemia prolongada, apesar de uma revascularização satisfatória.

Ocasionalmente, a lesão isquêmica pode ser prolongada como resultado de obstruções microvasculares do fluxo sanguíneo. O edema das células endoteliais pode predispor as plaquetas e os leucócitos a formarem um "lodo", levando ao chamado fenômeno de não reperfusão. De maneira similar, a oclusão vascular prolongada pode levar à trombose dos pequenos vasos musculares e da pele, o que impede a reperfusão tecidual quando o fluxo sanguíneo é restaurado em vasos de maiores calibres.

Apesar de o entendimento atual dos efeitos sistêmicos da revascularização do membro e da síndrome compartimental estar bem desenvolvido, a compreensão da lesão isquemia-reperfusão tecidual está apenas começando a evoluir. A fisiopatologia das lesões isquêmicas é complexa e envolve uma variedade de fatores, incluindo diminuição da carga energética celular, distribuição inadequada de oxigênio e substratos, alteração na compartimentação dos íons e alterações na permeabilidade da membrana. Mais recentemente, a atenção tem sido focada nas "lesões de reperfusão" (*i.e.*, lesão celular que ocorre ou se manifesta na ocasião da reperfusão dos tecidos isquêmicos). Acredita-se que grande parte dessas lesões seja provocada por radicais livres derivados do oxigênio, que são formados à medida que o oxigênio é reintroduzido nos tecidos. Esses radicais livres derivados do oxigênio são gerados por neutrófilos, através de uma enzima NADPH oxidase na membrana plasmática. Os radicais são compostos altamente reativos, que resultam da redução univalente do oxigênio. As espécies de radicais livres mais importantes incluem o radical superóxido, o peróxido de hidrogênio e o radical hidroxila, muito reativo. Eles atacam as ligações não saturadas dos ácidos graxos dentro da membrana fosfolipídica, causando alterações tanto mecânicas quanto funcionais dentro do tecido reperfundido.

Etiologia

Embolismo

A oclusão embólica de um vaso previamente desobstruído em geral resulta na forma mais grave de isquemia aguda. As causas mais comuns de êmbolo arterial são revistas na Tabela 66-6. Aproximadamente 80% dos êmbolos arteriais são de origem cardíaca. No passado, a maioria deles era decorrente de complicações cardíacas da febre reumática, incluindo êmbolos de válvulas acometidas, bem como de fibrilação atrial. Mais recentemente, a doença cardíaca aterosclerótica tornou-se a maior contribuinte. Cerca de 70% dos pacientes com êmbolos cardiogênicos têm fibrilação atrial, com o êmbolo surgindo de trombos murais atriais. A fibrilação atrial é, atualmente, a fonte mais comum de êmbolos cardiogênicos. O infarto agudo do miocárdio é a segunda causa mais comum de êmbolos cardiogênicos, causando aproximadamente um terço dos eventos embólicos distais. Os trombos murais ventriculares, que ocorrem após o infarto agudo do miocárdio, são, normalmente, a fonte dos êmbolos. Os trombos murais podem formar-se dentro de horas após o infarto do miocárdio, mas podem desenvolver-se semanas após o evento e ocorrem, por fim, em mais de um terço dos casos. A embolia periférica pode ser, frequentemente, o primeiro sinal de um infarto do miocárdio prévio e "silencioso". Apesar de prontamente disponível, o ecocardiograma padrão é, em geral, insensível para a detecção dos trombos murais intra-atriais. O ecocardiograma transesofágico é mais sensível para a detecção do trombo mural, tanto atrial quanto ventricular.

Tabela 66-6 Origens de Êmbolos Periféricos

ORIGEM	PERCENTAGEM
Cardiogênica	80
Fibrilação atrial	50
Infarto do miocárdio	25
Outras	5
Não Cardíaca	10
Doença aneurismática	6
Artéria proximal	3
Êmbolos paradoxais	1
Outras ou Idiopáticas	10

Não obstante a doença valvular reumática tenha diminuído em importância como fonte de êmbolos, as embolias decorrentes de próteses valvulares cardíacas vêm crescendo em importância como fonte de êmbolos. Diante de pacientes com próteses valvulares cardíacas que apresentam início súbito de isquemia de membro inferior, deve-se suspeitar de terem tido uma embolização valvular, principalmente na vigência de anticoagulação inadequada.

A endocardite bacteriana ou micótica pode resultar em embolização periférica. Tais êmbolos tendem a ser mais periféricos e resultar em complicações sépticas, em vez de oclusão de vasos mais calibrosos e isquemia. O abuso de drogas intravenosas permanece como o principal fator para endocardite e subsequente complicação embólica. Esses pequenos êmbolos normalmente resultam em lesões digitais e pseudoaneurismas periféricos infectados. Causas mais raras de êmbolos cardíacos incluem tumores intracardíacos, mais comumente mixomas atriais. O exame histopatológico de êmbolos que aparecem de forma rara é fundamental para o diagnóstico nesta situação. Uma causa incomum de embolização periférica, chamada de *embolização paradoxal*, pode ocorrer no grupo de pacientes com defeitos intracardíacos (p. ex., persistência do forame oval) e pressões cardíacas, do lado direito, aumentadas. Nesses pacientes, êmbolos venosos que chegam ao coração podem ganhar acesso à circulação arterial através de um forame oval persistente e, portanto, embolizar para a circulação arterial distal. Embora rara, esta embolia deve ser considerada em pacientes com trombose venosa profunda associada, embolia pulmonar ou defeitos cardíacos apropriados.

A embolização de uma artéria para outra é também causa de isquemia das extremidades. A maioria dos casos decorre de placas ateroscleróticas da aorta. Na maioria das situações, a ateroembolização resulta em microembolização difusa, provocando um quadro doloroso, cianose dos dedos do pé, com gangrena cutânea, livedo reticular e, frequentemente, dor muscular transitória. Esta chamada síndrome dos dedos azuis em geral aparece na presença de pulsos periféricos palpáveis até o nível do pedioso. Embora ocorra mais frequentemente após cateterização intraluminar, ela pode ocorrer espontaneamente. Essas microembolizações podem acometer as circulações renal e mesentérica, resultando em insuficiência renal progressiva e infarto intestinal. Mais raramente, o êmbolo de artéria para artéria pode ser suficientemente grande, de modo a resultar em macroembolização com isquemia distal. Isso pode ocorrer tanto de um trombo mural quanto de placas ateroscleróticas

Tabela 66-7 Local de Embolização Periférica

LOCAL	PERCENTAGEM
Bifurcação aórtica	10-15
Bifurcação ilíaca	15
Bifurcação femoral	40
Poplíteo	10
Membros superiores	10
Cerebral	10-15
Mesentérico, visceral	5

advindas da aorta ou do trombo mural que reveste uma artéria aneurismática.

Em 10% a 15% dos casos, a fonte de embolização, em última análise, não pode ser determinada. Os êmbolos não podem ser chamados de idiopáticos até que uma anamnese e um exame físico detalhados, assim como exames de imagens cardíaca e periféricas falhem na multiplicação de uma fonte emboligênica.

Os locais mais comuns de embolização são revistos na Tabela 66-7. Os êmbolos cardiogênicos, na maioria das vezes, chegam à aorta distal e aos membros inferiores (70% a 90% de todos os êmbolos). Dentro dos vasos, os êmbolos tendem a alojar-se nas bifurcações, onde o diâmetro dos vasos diminui. Cerca de 10% a 15% dos êmbolos cardiogênicos grandes se aloja na bifurcação aórtica (Fig. 66-11). Esses "êmbolos a cavaleiro" podem resultar em isquemia grave bilateral dos membros inferiores, bem como em lesão isquêmica neural. Outros 15% embolizam para a bifurcação ilíaca. O local mais comum de embolização do membro inferior é a bifurcação femoral (Fig. 66-12), constituindo mais de 40% dos casos. Êmbolos menores se alojam na artéria poplítea distal, no nível do tronco tibiofibular (Fig. 66-13), em 10% a 15% dos casos. Os membros superiores são acometidos em aproximadamente 10% dos casos, dos quais o êmbolo mais caracteristicamente se acomoda na artéria braquial.

Figura 66-11 Grande êmbolo cardiogênico alojado na bifurcação aórtica, conhecido como "êmbolo a cavaleiro".

A embolia cardiogênica é menos provável de ocorrer na circulação cerebral ou visceral. A embolização para a circulação cerebral ocorre em aproximadamente 13% dos casos, com resultados potencialmente devastadores. A embolização mesentérica e renal ocorre em quase 5% das embolias periféricas. Embora, muitas vezes, clinicamente silenciosos, tais êmbolos podem acarretar catástrofes agudas, como isquemia mesentérica secundária à embolia da artéria mesentérica superior.

Trombose

A trombose aguda geralmente ocorre em vasos afetados por aterosclerose preexistente. Portanto, em geral existe algum grau de desenvolvimento de circulação colateral, e a isquemia resultante, muitas vezes, é menos grave do que na embolia aguda. O vaso periférico mais acometido é a artéria femoral superficial, a qual é, geralmente, afetada por segmentos longos de aterosclerose. Os aneurismas da artéria poplítea também são sujeitos à trombose e podem resultar em isquemia grave, principalmente quando associados à embolização para os vasos tibiais.

Uma forma especialmente grave de isquemia resulta da trombose vascular distal das extremidades, que pode ocorrer devido à sepse ou aos estados de hipercoagulabilidade.[20] Os quadros mais comuns de hipercoagulabilidade associados à trombose arterial aguda são: deficiência de antitrombina III, anticoagulante lúpico (anticorpo antifosfolipídico) e deficiência de proteína C. Embora relacionados à trombose venosa, a resistência à proteína C ativada, causada por uma mutação espontânea do fator V de Leiden, pode também causar trombose arterial. A exposição à heparina pode provocar trombose em pacientes com anticorpos induzidos por heparina. Estes anticorpos fazem uma reação cruzada com o complexo do fator 4 de heparina-plaquetas na superfície plaquetária, causando um trombo branco, granular, revestido de plaquetas e levando à trombocitopenia.

Figura 66-12 Esta arteriografia demonstra um êmbolo ocluindo a artéria femoral esquerda, com um típico "menisco" arredondado sobre sua borda superior.

Figura 66-13 Êmbolo distal ocluindo a artéria poplítea direita.

A trombose aguda de um enxerto arterial prévio pode provocar também recorrência de isquemia. O grau de isquemia depende da localização do enxerto e da indicação original da operação. A oclusão precoce do enxerto (dentro de dois meses após a operação) é, geralmente, devida a erros técnicos ou de julgamento. As oclusões intermediárias do enxerto (dentro de dois anos) são geralmente atribuídas à formação de hiperplasia da íntima nas anastomoses ou dentro do enxerto (no caso de enxertos venosos).

Apresentação e Avaliação

A apresentação clássica dos pacientes com isquemia aguda dos membros caracteriza-se por: *dor, palidez, ausência de pulso, parestesias* e *paralisia*.

A dor é o sintoma mais comum em pacientes lúcidos. A intensidade da dor depende do grau da isquemia, que pode ser determinada pela localização da oclusão e pelo grau de circulação colateral. A dor isquêmica pode ser grave e difícil de aliviar, mesmo com altas doses de narcóticos. O início súbito de uma dor isquêmica grave, em um paciente previamente assintomático, é mais sugestivo de oclusão embólica. Pacientes com tromboses espontâneas, normalmente, já tiveram sintomas crônicos de claudicação, ou vários graus de dor, antes do evento agudo. Pacientes obnubilados podem apresentar isquemia grave sem queixas de dor. Isto é mais encontrado em pacientes intubados, no pós-operatório, com trombose arterial espontânea ou iatrogênica.

A palidez é um achado comum, porém relativo, que depende do grau de isquemia e da cor da pele subjacente. Uma oclusão embólica súbita e completa pode resultar em uma extremidade fria, branca, com aparência de cera e sem sinais de fluxo sanguíneo cutâneo. Por sua vez, uma oclusão parcial pode resultar apenas em enchimento capilar lentificado, com palidez à elevação do membro e rubor à pendência.

A ausência de pulsos arteriais no exame físico alertará o cirurgião tanto para a localização da oclusão arterial quanto para o grau de isquemia. Pacientes com embolia arterial aguda, geralmente, apresentam pulsos palpáveis normais acima da oclusão, com total ausência abaixo. O pulso imediatamente acima da oclusão (p. ex., o pulso da femoral comum em um paciente com êmbolo da bifurcação femoral) pode ser particularmente proeminente, tipo "martelo d'água", resultante do deságue limitado. A presença de pulsos arteriais normais no membro contralateral é mais sugestiva de embolia aguda, pois os pacientes com trombose aguda, geralmente, apresentam algum grau de diminuição simétrica do pulso, devido à aterosclerose de longa duração. O exame com um Doppler portátil de onda contínua desempenha um importante papel na avaliação inicial dos pacientes com oclusão vascular aguda. Mesmo a presença de sinais monofásicos de Doppler sobre os vasos pediosos afirma a perviedade vascular distal e, pelo menos, a viabilidade por curto período dos tecidos distais. Ao contrário, a ausência completa de fluxo arterial é mais sugestiva de isquemia grave e pede revascularização imediata.

Como dito anteriormente, nos membros, os nervos periféricos são os tecidos mais sensíveis à isquemia. Como tal, o grau de disfunção neural é um parâmetro sensível do grau de isquemia. Com isquemia leve, os achados devem ser subjetivos e sutis. Parestesias precoces podem ser caracterizadas como uma dormência dos dedos dos pés ou uma diminuição discreta da sensibilidade dos pés, em comparação com a extremidade contralateral, aos toques leves ou espetadas. No entanto, na isquemia grave, a perda sensorial acentuada pode levar à anestesia completa do pé, indicativa de risco de perda iminente dos tecidos, sem uma revascularização precoce. Paradoxalmente, os pacientes com a isquemia mais grave e completa anestesia relatam, menos dor do que aqueles com isquemia mais branda e sensações intactas.

A diminuição da força do membro é outro sinal importante de isquemia nervosa. A isquemia discreta resulta em uma fraqueza ou "rigidez" subjetiva dos dedos e pés, que pode ser facilmente avaliada no exame físico. Com a progressão e maior gravidade da isquemia, a diminuição da força muscular pode progredir para paralisia total do membro acometido. É usual o paciente com uma oclusão embólica súbita e completa apresentar início imediato de paralisia do membro afetado. Os pacientes com embolia a cavaleiro da aorta podem apresentar paralisia e anestesia bilaterais abaixo do abdome. Nos pacientes com isquemia grave caracterizada por anestesia e paralisia, é importante distinguir alterações isquêmicas reversíveis de irreversíveis. Os pacientes com isquemia prolongada apresentam o membro endurecido à palpação, e a rigidez é indicativa de isquemia muscular. A reperfusão de um membro como esse não restaurará a função, podendo resultar em lesões sistêmicas graves. A amputação primária é a melhor forma de tratamento nesses casos.

A oclusão embólica arterial aguda de um membro pode ser diagnosticada com precisão por anamnese e exame físico cuidadosos, na maioria dos casos. Êmbolos para o leito cerebral e visceral podem ser mais difíceis de identificar e tratar. O diagnóstico, nesses casos, é baseado em uma grande suspeita, alicerçado nas queixas do paciente e em seu histórico. Por exemplo, um paciente com início súbito de dor abdominal grave, em cólica, acoplada com fatores de risco para êmbolos cardiogênicos e uma relativa falta de achados clínicos, deve-se presumir que sofreu uma embolia para a artéria mesentérica superior até que se prove o contrário.

Como a avaliação de pacientes com oclusão arterial aguda geralmente difere os pacientes com oclusão embólica dos que sofreram oclusão trombótica, é importante fazer a distinção clínica apropriada. Como dito anteriormente, os pacientes com embolia tendem a apresentar fatores de risco (p. ex., fibrilação atrial, infarto recente do miocárdio, prótese cardíaca valvular),

um início mais súbito de sintomas (sem claudicação prévia) e achados unilaterais (membro contralateral normal). Apesar dessas características, ocasionalmente pode haver dificuldade em se fazer a distinção. Certamente, pacientes com infarto agudo do miocárdio recente ou fibrilação atrial podem apresentar doença oclusiva vascular periférica concomitante, e os pacientes com doença oclusiva vascular periférica podem sofrer embolias cardiogênicas. Portanto, a avaliação de cada paciente deve ser individualizada para fornecer informações suficientes para o tratamento efetivo do paciente, sem pôr em perigo a viabilidade do membro ou sua função, pela demora na revascularização.

Quando a anamnese e o exame físico sugerem um êmbolo como causa da oclusão, a avaliação subsequente deve ser simples e direta. A rotina pré-operatória deve incluir exames laboratoriais, radiografia do tórax e um eletrocardiograma de 12 derivações, de modo a documentar a fibrilação atrial, isquemia cardíaca ou um infarto miocárdico prévio (e talvez insuspeitado). Como os êmbolos arteriais são removidos por arteriotomia direta com a remoção do êmbolo (como descrito adiante), não há, geralmente, necessidade de arteriografia pré-operatória Quando o diagnóstico de embolia for questionável ou o local para arteriotomia não estiver claro, uma arteriografia pré-operatória pode ser indicada para definir a anatomia e orientar o procedimento de revascularização. O tratamento das embolias distais dos membros (abaixo das artérias braquial ou poplítea) pode ser auxiliado por arteriografias pré-operatórias detalhadas em casos selecionados. Por exemplo, êmbolos muito distais, dentro das porções mais distais da pediosa ou tibiais, podem ser mais bem tratados por terapia trombolítica por cateter (descrito anteriormente), em vez de cirurgicamente. As arteriografias de êmbolos intra-arteriais em geral demonstram uma interrupção abrupta da artéria com um menisco arredondado no local do êmbolo (Fig. 66-12). Por sua vez, os êmbolos podem aparecer como um defeito intraluminar, com fluxo parcial ao seu redor (Fig. 66-11). Após a operação, quando os êmbolos tiverem sido removidos e o membro revascularizado, estando o paciente estável, a avaliação deverá ser completada pela demonstração da fonte emboligênica. Na maioria das vezes, isso envolve um ecocardiograma transesofágico.

O tratamento cirúrgico dos pacientes com trombose arterial aguda é geralmente mais complexo do que a arteriotomia simples com extração do coágulo utilizada nas oclusões embólicas. Os pacientes que sofrem oclusões trombóticas têm normalmente doença aterosclerótica difusa em vários níveis arteriais, vários graus de desenvolvimento de circulação colateral e níveis imprevisíveis de reconstituição arterial distal. Esses pacientes são mais bem avaliados com uma arteriografia completa para definir a melhor abordagem para revascularização. Raramente a trombose arterial resulta em uma isquemia tão grave que o paciente tenha de ser levado imediatamente para a sala de operação, e sendo realizada uma arteriografia intraoperatória após a dissecção arterial.

Tratamento

Oclusão Embólica

Pacientes com oclusão arterial aguda devem ser anticoagulados com bolos de heparina endovenosa (5.000 a 10.000 unidades) e iniciar uma infusão contínua com 1.000 unidades por hora. O objetivo principal da anticoagulação é evitar trombose resultante de um fluxo lentificado após a oclusão embólica ou trombótica primária. Além disso, a anticoagulação em curto e em longo prazos é indicada em pacientes com êmbolos cardiogênicos para evitar novos eventos embólicos. A embolização recorrente ocorre em aproximadamente 7% dos pacientes que estão sendo submetidos à anticoagulação crônica contra 21% naqueles que não estão.

A decisão inicial mais importante está focada na viabilidade e no potencial de salvamento do membro isquêmico. Raramente, os pacientes apresentam uma isquemia tão grave e duradoura que uma lesão isquêmica irreversível do membro (manifestada como rigidez da muscular ou franca gangrena do pé) tenha ocorrido. Nesses casos, o melhor tratamento é a amputação primária do membro.

Na maioria dos casos, é indicada a revascularização rápida para restauração da função do membro. Como dito anteriormente, a operação imediata, após avaliação mínima e rápida, é indicada a pacientes que tenham sofrido embolização para os membros. Em pacientes com êmbolos para os membros inferiores, todo o membro é preparado e os campos cirúrgicos colocados. Isso permite a avaliação imediata do sucesso da revascularização, assim como o acesso imediato para uma exposição arterial mais distal, se necessário, para complementar o procedimento. Os êmbolos para os vasos ilíacos e femorais são acessados através de uma incisão na região inguinal. O acesso à artéria femoral pode ser realizado sob anestesia local e sedação venosa. Geralmente, entretanto, anestesia regional ou geral é preferível, principalmente quando é necessária a exposição da artéria poplítea.

Uma incisão padrão longitudinal ou oblíqua é feita na pele com a artéria femoral comum, bem como com a femoral profunda e com a femoral superficial, sendo reparadas individualmente. As artérias normais, livres de aterosclerose, são mais bem incisadas transversalmente, logo acima da bifurcação femoral. Em pacientes com aterosclerose significativa, as arteriotomias longitudinais oferecem melhor exposição e fechamento mais confiável (normalmente com um remendo arterial). Pacientes com embolia ilíaca, normalmente, não apresentam pulso femoral. O fluxo é restaurado pela passagem retrógrada de um cateter-balão de trombectomia número 4 ou 5. O cateter é introduzido de 10 em 10 cm. O enchimento cuidadoso do cateter, durante a sua retirada, retém e extrai os trombos sem causar lesão da parede arterial. Cada passagem deve progredir 10 cm até que um fluxo sanguíneo pulsátil seja restaurado. As passagens são repetidas até que não haja mais saída de trombos. A atenção é, então, voltada para os vasos distais. A passagem anterógrada de um cateter de Fogarty nº 3, por 3 a 5 cm, na artéria femoral profunda, geralmente retira qualquer trombo impactado e restaura um bom fluxo retrógrado. O cateter é, então, introduzido na artéria femoral superficial, progredindo paulatinamente até que não se retirem mais trombos. Pode ser necessária a introdução do cateter além do nível poplíteo e distal. A passagem do cateter de Fogarty, às cegas, da região inguinal até abaixo da artéria poplítea quase sempre resulta em cateterização da artéria fibular. A cateterização específica das artérias tibial anterior e posterior necessita de uma exposição mais distal no nível da artéria poplítea infrapatelar. Como alternativa, a passagem seletiva do cateter-balão sobre um fio-guia, usando controle fluoroscópico, tem facilitado a cateterização seletiva dos vasos distais. Quando bons fluxo e refluxo são alcançados, a arteriotomia transversa é fechada com fio de polipropileno 5-0, e o fluxo é restaurado.

Em pacientes com pulso poplíteo palpável e embolia distal, a melhor exposição é obtida no nível da artéria poplítea infrapatelar, através de uma incisão medial padrão. O músculo solear é cuidadosamente rebatido da tíbia, expondo-se o tronco tibiofibular. As veias tibiais anteriores podem ser seccionadas para facilitar o controle das artérias tibial anterior, posterior e fibular. Uma arteriotomia na artéria poplítea distal pode ser realizada, e a passagem de um cateter de Fogarty nº 3, retrogradamente, usado para restaurar o fluxo normal até o nível poplíteo. A cateterização seletiva dos vasos tibiais, anterior e posterior, bem como da artéria fibular, deve ser realizada através

de um cateter de trombectomia, nº 2 ou 3, restaurando o refluxo. Ao final da embolectomia e fechamento da arteriotomia, a reperfusão do membro é avaliada. Na maioria dos casos, o retorno de pulsos pediosos palpáveis e dedos róseos bem perfundidos asseguram ao cirurgião o sucesso de uma embolectomia completa. Em alguns casos, no entanto, o espasmo dos vasos distais secundário à passagem do cateter de Fogarty pode retardar o retorno da perfusão normal. Mesmo nesses casos, a restauração de sinais fortes ao Doppler deve estar presente no nível da pediosa. Após vários minutos, pulsos palpáveis e pele bem perfundida são restabelecidos. Em caso de qualquer dúvida quanto ao sucesso da embolectomia, uma arteriografia complementar deve ser realizada para avaliar a vascularização distal quanto a espasmo e trombos retidos. Nos raros pacientes que apresentam vasos permeáveis após a restauração até o nível tibial, na metade da perna, com oclusões dos vasos tibiais distais e pediosos, a infusão arterial intraoperatória direta de urocinase (50.000 a 250.000 unidades) pode ajudar a lise de trombos distais e restaurar a perfusão do pé. Ocasionalmente, incisão e trombectomia direta dos vasos tibiais distal e pedioso são necessárias para remover trombos impactados distalmente.

Pacientes com êmbolo a cavaleiro na bifurcação aórtica, com isquemia bilateral de membros inferiores, são acessados através de dissecções simultâneas das artérias femorais bilateralmente. As artérias femorais são clampeadas simultaneamente e abertas, e a trombectomia retrógrada realizada em ambos os membros, simultaneamente, para prevenir a fragmentação do trombo e embolização distal para o membro contralateral ao da trombectomia. Uma vez obtido o fluxo normal, o restante do procedimento é semelhante ao da embolectomia no nível das artérias ilíacas.

Pacientes com êmbolos nos membros superiores são abordados de maneira semelhante. Todo o membro é preparado e os campos cirúrgicos são colocados. Geralmente, toda embolectomia pode ser realizada sob anestesia local, através de uma incisão longitudinal, realizada logo acima do cotovelo. A artéria braquial é dissecada cuidadosamente das estruturas adjacentes, e uma arteriotomia transversa é realizada. A maioria dos êmbolos impacta logo acima do cotovelo, e são facilmente extraídos pela passagem de um cateter de Fogarty nº 3, tanto proximal quanto distalmente. Êmbolos que se alojam no nível da artéria subclávia são, geralmente, fáceis de retirar pela passagem retrógrada de um cateter de Fogarty nº 3, do cotovelo proximal até o nível subclávio. O fechamento arterial e a avaliação são similares aos realizados para os membros inferiores.

Recentemente, vários autores relataram o uso auxiliar da fluoroscopia para a passagem precisa do cateter de trombectomia. De maneira similar, outros têm achado a fluoroscopia útil para avaliar se a trombectomia foi completa (principalmente durante trombectomias de enxertos sintéticos obstruídos).

Oclusão Trombótica

Como mencionado anteriormente, os pacientes com oclusão arterial trombótica devem realizar uma arteriografia inicial para delimitar a anatomia arterial e definir a melhor técnica de revascularização. Na maioria das vezes, o local da oclusão trombótica é bem demonstrado. Nos pacientes com fluxo e deságue satisfatórios, após um longo segmento de oclusão vascular, a melhor opção é realizar revascularização cirúrgica através de uma ponte. O fluxo para a artéria femoral pode ser restaurado tanto através de uma revascularização aortofemoral direta quanto de vários tipos de pontes extra-anatômicas (ponte femorofemoral, ponte axilofemoral ou ponte iliofemoral), dependendo da anatomia do paciente. Oclusões arteriais infrainguinais são mais bem tratadas cirurgicamente com uma ponte femorodistal com veia autógena. Quando são identificados curtos segmentos trombóticos ocluídos, pode haver recanalização do vaso através de tratamento trombolítico por cateter, mostrando uma lesão subjacente apropriada para angioplastia com balão. Estudos recentes sugerem que a terapia trombolítica agressiva é mais benéfica quando o tempo de isquemia é curto e a trombólise pode reduzir a magnitude dos procedimentos cirúrgicos subsequentes.[16,21] Quando a arteriografia revela não haver recanalização arterial distal apropriada para revascularização, a trombólise com cateter pode restaurar uma perfusão suficiente para estabilizar ou revelar um vaso distal adequado para derivação.

Síndrome Compartimental

Como descrito previamente, os membros submetidos a períodos prolongados de isquemia seguidos de reperfusão sofrem lesão de reperfusão manifestada como edema tanto intracelular quanto intersticial. A lesão de reperfusão ocorre independentemente da causa da oclusão arterial (êmbolo ou trombose) ou do modo de revascularização (embolectomia com balão, pontes cirúrgicas ou recanalização por terapia trombolítica com cateter). Quando ocorre edema muscular dentro de uma área confinada osteofascial indistensível, ocorre aumento da pressão compartimental. Essas elevações podem ocorrer tanto nos braços quanto nas pernas. Nos membros inferiores, a panturrilha é a área mais afetada. O compartimento anterior da panturrilha, e depois o lateral, posterior profundo e posterior superficial, são envolvidos em ordem decrescente de frequência. Na coxa, o compartimento anterior do quadríceps é a área mais acometida. No membro superior, o compartimento anterior, ou volar, do antebraço é o mais acometido, porém a região dorsal do antebraço, bem como a mão e o braço, também pode ser acometida por edema de reperfusão.

Quando as pressões dentro do compartimento aumentam acima do nível da pressão de perfusão capilar, pode haver alteração tanto do fluxo venoso quanto da perfusão capilar, que podem cessar. Desta forma, pode haver isquemia recorrente e prolongada, a não ser que o compartimento afetado seja descomprimido. Assim como nas lesões isquêmicas, o tecido nervoso é mais suscetível aos efeitos da síndrome compartimental. O diagnóstico da síndrome compartimental baseia-se no alto nível de suspeição e na avaliação cuidadosa dos sinais e sintomas. Membros revascularizados após quatro a seis horas de isquemia grave são os que têm o maior risco de apresentarem síndrome compartimental. Os sinais e sintomas mais precoces devem ser cuidadosamente procurados, principalmente em pacientes com nível de consciência diminuído. O achado clínico típico mais precoce de síndrome compartimental é dor intensa, desproporcional ao achado relativamente pobre no exame físico. Os pacientes, geralmente, apresentam dor acentuada à compressão da panturrilha edemaciada e bastante desconforto à extensão passiva da panturrilha com dorsiflexão ou flexão plantar do pé. Devido ao compartimento anterior ser o mais afetado na perna, os sintomas neurais iniciais, muitas vezes, são dormência na região interdigital do hálux, devido à compressão do nervo fibular profundo. Pulsos presentes e sinais fortes ao Doppler podem estar bem preservados, apesar da evolução da síndrome compartimental, não devendo levar a uma falsa sensação de segurança. Quando o diagnóstico da síndrome compartimental é questionado, podem ser realizasdas medições diretas das pressões dentro dos compartimentos. Uma cânula agulhada, colocada diretamente no compartimento e conectada a um transdutor de pressão, permitirá uma medida acurada da pressão dentro do compartimento. Existem, também, aparelhos portáteis manuais feitos para medir as pressões intra-

compartimentais. Apesar de existir alguma controvérsia, geralmente há consenso de que, quando a pressão atinge por volta de 30 mmHg, há alteração da perfusão capilar, podendo ocorrer lesão neural e muscular.

Apesar de muitas vezes um edema significativo de panturrilha e aumento da pressão intracompartimental poderem ser tratados por elevação acentuada do membro, a elevação marcada da pressão compartimental, com alterações neurais, necessita de descompressão rápida e eficaz para prevenir uma lesão permanente e incapacitante. A maioria dos cirurgiões vasculares prefere a fasciotomia dos quatro compartimentos através de duas incisões. A incisão longitudinal mediana é feita logo posteriormente à tíbia, sendo aprofundada através da fáscia até o compartimento superficial posterior. O músculo solear é, então, incisado longitudinalmente, próximo à inserção tibial, incisando-se a fáscia profunda longitudinalmente para descomprimir o compartimento profundo posterior. Uma segunda incisão anterolateral na perna é feita longitudinalmente e aprofundada até a fáscia do compartimento anterior. Uma segunda incisão longitudinal é feita na fáscia do compartimento lateral, descomprimindo os músculos fibulares. A síndrome compartimental grave manifesta-se por imediata protrusão muscular à medida que o edema progride além da incisão fascial. A incisão cutânea deve ser longa o suficiente para evitar restrição ao músculo subjacente.

Quando um paciente é submetido à revascularização, após um intervalo prolongado (seis horas ou mais) de isquemia grave, deve-se considerar uma fasciotomia profilática, antecipando-se a uma síndrome compartimental iminente. As fasciotomias profiláticas podem ser realizadas através de incisões menores de pele, com extensão, às cegas, das incisões fasciais, deslizando-se uma tesoura de Metzenbaum ligeiramente aberta na fáscia. A incisão cutânea pode ser ampliada posteriormente se surgir uma síndrome compartimental característica.

Uma alternativa cirúrgica à fasciotomia dos quatro compartimentos, favorecida por vários cirurgiões ortopédicos, envolve a ressecção de uma parte da fíbula ou dissecção de todos os tecidos ao redor de um segmento deste osso, pois como as fáscias de todos os quatro compartimentos inserem-se na fíbula, a ruptura dessas inserções pode descomprimir, adequadamente, os vários compartimentos da panturrilha.

DOENÇA OCLUSIVA CRÔNICA DOS MEMBROS INFERIORES

Apresentação e Evolução Natural

Pacientes com claudicação arterial sofrem de dor muscular isquêmica reprodutível por distribuição inadequada do oxigênio durante o exercício. Estudos sugerem que os pacientes com claudicação, embora tenham um aumento de risco de mortalidade cardiovascular, apresentam baixo risco de perda do membro[22,23] (Tabela 66-8). Trabalhos recentes, utilizando métodos não invasivos e análise multivariada, definiram de maneira mais precisa a evolução natural da claudicação arterial. O risco anual de mortalidade e perda de membro em paciente com claudicação é de aproximadamente 5% e 1%, respectivamente. Mais da metade desses pacientes permanece estável ou tem melhora dos sintomas com o tratamento conservador, que consiste em aumento dos exercícios, perda de peso e modificação dos fatores de risco. Aproximadamente 20% a 30% dos pacientes com claudicação chegam à operação dentro de 5 anos, devido à progressão da doença.

Ao contrário do paciente com claudicação, que apresenta dor na coxa, nádega ou panturrilha com o exercício, o paciente com isquemia grave, mais avançada, queixa-se de dor em repouso. Esta ocorre quando o fluxo sanguíneo é inadequado para suprir as necessidades metabólicas. No membro inferior, a dor em repouso isquêmica é localizada no antepé e deve ser facilmente diferenciada das cãibras musculares noturnas benignas da panturrilha, que também são comuns em pacientes idosos. O paciente com dor de repouso é acordado por um desconforto acentuado no antepé e pendura o membro afetado para fora da cama para alívio temporário dos sintomas. Os pacientes podem apresentar alterações tróficas, como atrofia muscular, adelgaçamento da pele, espessamento das unhas e rarefação de pelos na região distal do membro afetado. A dor em repouso é um sintoma de mau prognóstico e geralmente necessita de revascularização, pois esta forma de isquemia avançada, normalmente, evolui para perda tecidual.

O paciente com isquemia grave apresenta risco de infecção tecidual ou gangrena resultante de insuficiência arterial. Pacientes diabéticos ou com insuficiência renal são mais suscetíveis ao aparecimento de úlceras isquêmicas nos pés. Pequenos traumas no antepé levam à formação de úlcera e ruptura cutânea que, com a diminuição da perfusão tecidual, é incapaz de cicatrizar. O simples atrito entre os dedos isquêmicos adjacentes pode resultar em *lesões tróficas*. A superinfecção bacteriana de úlceras nos pés e nas pernas, bem como a osteomielite do osso subjacente, complica o tratamento desses pacientes. A profundidade e o padrão da penetração da úlcera, o grau de acometimento ósseo, a localização, a presença de infecção, a presença de neuropatia e o grau de insuficiência arterial podem impactar o tratamento desse paciente complexo com insuficiência arterial dos membros inferiores.

Avaliação

Laboratório Vascular

Exames não invasivos podem ajudar na previsão da localização e da gravidade da doença oclusiva aterosclerótica. A avaliação não invasiva é útil também para estabelecer a avaliação basal pré-operatória para uma subsequente comparação pós-operatória. As determinações rotineiras da pressão do ITB segmentar com Doppler são exames padrão, porém os resultados podem estar errados, com elevação nos pacientes diabéticos e com insuficiência renal. Neste grupo seleto de pacientes com vasos bastante calcificados, os gráficos de volume de pulso metatarsianos e digitais podem ser mais úteis na avaliação da doença vascular periférica.

Tabela 66-8 História Natural de Claudicação Iminente

ESTUDO	PACIENTES (N)	SOBREVIDA (%)	ACOMPANHAMENTO (ANOS)	ESTÁVEL OU MELHORADA (%)	AMPUTAÇÃO (%)
Boyd	1.476	73 38	5 10	80 60	7,2 12
Imparato	104	–	2,5	79	5,8
McAllister	100	89	6	78	7,0

Adaptado de Braunwald E: Atlas of heart diseases. In Craeger MA (ed): Vascular Disease, vol VII. Philadelphia, Current Medicine, 1996, p 3.5.

Pacientes com fatores de risco conhecidos e sintomas compatíveis com doença oclusiva apresentam pequeno desafio diagnóstico. No entanto, muitos pacientes com doença oclusiva podem apresentar perfusão normal em repouso e necessitar de exames provocativos para reproduzir seus sintomas e demonstrar exames laboratoriais anormais. O exame da prova de esforço pode ser usado para provocar os sintomas de claudicação, quando o reexame do paciente com registro do volume de pulso e sinais de Doppler deve ajudar a delinear a insuficiência vascular.

Angiografia

A abordagem angiográfica padrão para pacientes com doença oclusiva dos membros inferiores deve ser por cateterização transfemoral. As artérias aorta, ilíacas, femorais e o deságue distal de ambos os membros inferiores devem ser avaliados. Deve-se realizar imagens da aorta em dois planos e incidência das artérias celíaca e mesentérica superior. Caso o significado hemodinâmico de uma lesão seja questionado, devem-se medir os gradientes de pressão através da lesão antes e após a infusão de um vasodilatador (p. ex., tolazolina ou nitroglicerina). Se um paciente é um candidato adequado para angioplastia com balão, o tratamento intervencionista pode ser realizado nesta ocasião.

Como discutido anteriormente, tanto a arteriografia por ressonância magnética quanto o duplex scan estão assumindo um papel cada vez maior para delimitar a anatomia vascular central e periférica. Essas modalidades não invasivas podem ser de particular valor para minimizar a utilização ou dosagem de meios de contraste em pacientes com risco de nefropatia induzida por contraste. Uma limitação importante, quando comparada com a arteriografia contrastada, é a incapacidade de tratar simultaneamente as lesões por técnicas baseadas em cateteres (p. ex., ATP). A utilização de duplex scan ou a angiorressonância magnética como exame de triagem para prever a probabilidade de uma lesão passível de ATP ou colocação de *stent* é um algoritmo potencial direcionado à redução da morbidade da arteriografia convencional.

Avaliação do Risco Cardíaco

Os fatores de risco para doença oclusiva são similares aos da aterosclerose em geral e incluem tabagismo, hipertensão, hipercolesterolemia, diabetes e sexo masculino. Vários pacientes apresentam doença cardíaca declarada, e seu tratamento foi bem descrito na literatura. Como a isquemia miocárdica continua sendo a principal causa de morte após operação vascular, os pacientes devem ser submetidos à avaliação pré-operatória dos fatores de risco e provas seletivas de esforço, antes de serem submetidos a operação vascular de grande porte. O início e a otimização do tratamento clínico (particularmente o bloqueio adrenérgico), antes de operações vasculares eletivas, têm sido de fundamental importância para minimizar a morbidade e a morte perioperatória nesse grupo de pacientes. Na verdade, em pacientes com doença coronária estável, a revascularização cardíaca pré-operatória não oferece nenhuma melhora em termos de reduzir a mortalidade pós-operatória.[24]

Tratamento

Doença Oclusiva Aortoilíaca

Vários pacientes com doença oclusiva aortoilíaca (DOA) podem ser tratados conservadoramente com as modificações dos fatores de risco e esquema agressivo de deambulação. Apenas os que sofrem claudicação incapacitante ou isquemia com risco de perda do membro devem ser considerados candidatos à arteriografia e intervenção.

Angioplastia Transluminar Percutânea

Durante a década de 1990, as indicações de ATP tornaram-se mais liberais à medida que a ATP das artérias ilíacas tornou-se cada vez mais documentada. A ATP é realizada sob anestesia local, com sedação mínima, com apenas um dia de internação, com significativamente menos morbidade e redução de produtividade. Apesar de inicialmente realizada apenas para estenose da artéria ilíaca comum, a ATP é rotineiramente utilizada para tratar oclusões segmentares curtas, bem como lesões das artérias ilíacas externas. A ATP das artérias ilíacas pode ser útil na melhora do fluxo antes de uma reconstrução cirúrgica mais distal.

A utilização de *stents* na artéria ilíaca tem aumentado seu papel no tratamento de pacientes com DOA. Elas são mais úteis após resultados iniciais não ideais pela ATP. No entanto, ocasionalmente, são utilizadas logo no tratamento de lesões complexas. Por exemplo, as lesões bilaterais proximais das artérias ilíacas comuns são um problema para o tratamento padrão por ATP, sendo mais bem tratadas com a colocação simultânea de endopróteses nas ilíacas comuns ("balões se beijando"). De modo geral, relatos de vários estudos sugerem que os resultados do tratamento percutâneo para doença aortoilíaca são melhores para lesões das ilíacas comuns (*versus* externa) e menos favoráveis para oclusões extensas, em contraposição a estenoses curtas; as próteses parecem melhorar os resultados de ATP isolada em alguns quadros, mas as informações são menos claras. A aplicação dos avanços no desenho e nos materiais dos *stents*, assim como a redução no calibre do equipamento, melhorou os resultados iniciais. A taxa de perviedade, em 5 anos, para a ATP da artéria ilíaca comum, é de 80%, sendo bastante inferior (50% a 60%) para a doença da ilíaca externa. É importante observar que as taxas de complicações são baixas e o insucesso raramente modifica as opções cirúrgicas disponíveis.

Quando a ATP não for uma opção, estão disponíveis várias outras alternativas cirúrgicas. A técnica combinada de exposição cirúrgica aberta da artéria femoral comum com a recanalização endovascular por angioplastia de segmento muito doente da artéria ilíaca foi descrita, inicialmente, em pacientes com comorbidades proibitivas para operação de grande porte ou anestesia geral. Essa estratégia inclui endarterctomia femoral e subsequente aplicação endoluminar de um *stent* para realinhar a artéria dilatada por balão, com a capacidade de dilatação posterior do vaso para um calibre maior e de confeccionar cirurgicamente a anastomose distal para o deságue dos vasos femorais. Dependendo do paciente e da anatomia doente, as opções incluem pontes aortobifemoral, tromboendarterectomia aortoilíaca, ponte axilofemoral, ponte iliofemoral e ponte femorofemoral.

Ponte Aortofemoral

A ponte aortofemoral é realizada sob anestesia geral inalatória. Introduz-se um cateter peridural, no pré-operatório, para melhorar o controle da dor e facilitar a extubação pós-operatória precoce. O paciente é preparado e são colocados os campos cirúrgicos desde o tórax até a porção média das coxas, com as regiões inguinais expostas. Os vasos femorais são expostos, inicialmente, através de incisões longitudinais bilaterais. A exposição preliminar dos vasos femorais diminui o tempo de permanência do abdome aberto e melhora a eficiência da cirurgia. Nos pacientes com doença oclusiva grave das artérias femorais, deve-se realizar uma ampla exposição das artérias femorais profundas, para uma possível profundoplastia, antes de abrir o abdome. Uma vez dissecados os vasos femorais, fazem-se, gentilmente, túneis retroperitoneais por baixo do ligamento inguinal, na superfície anterior da artéria ilíaca externa. As regiões inguinais são protegidas com compressas

embebidas em antibióticos, voltando-se a atenção para o abdome. Tanto uma exposição transperitoneal direta quanto uma lateral (flanco) retroperitoneal podem ser utilizadas. Geralmente, a abordagem anterior é preferível, em virtude de a tunelização do enxerto ser bem mais fácil à direita. O abdome é aberto através de uma incisão mediana longitudinal, e é feito o inventário da cavidade abdominal quanto a alterações. O cólon transverso é tracionado cefalicamente, e todo o intestino delgado é afastado para a direita do paciente. O ligamento de Treitz é incisado e o duodeno é mobilizado para a direita, para expor a aorta infrarrenal. A dissecção é realizada superiormente até o nível da veia renal, para permitir um ótimo clampeamento e boas condições para a anastomose proximal. Completa-se a dissecção inferiormente até o nível da artéria mesentérica inferior. O paciente é anticoagulado com heparina (5 mil a 7 mil unidades), após a realização dos túneis retroperitoneais anteriores a ambas as artérias ilíacas e posteriores aos ureteres. Deve-se ter muito cuidado para evitar traumatismo do plexo nervoso autônomo (principalmente sobre a artéria ilíaca comum esquerda proximal). São colocados clampes vasculares atraumáticos, proximalmente, à artéria mesentérica inferior e, distalmente, às artérias renais.

Pode-se realizar a anastomose proximal tanto terminoterminal quanto terminolateral. A técnica terminoterminal é preferível, na maioria dos casos, tendo a vantagem de não precisar do restabelecimento do fluxo na aorta mais distal, evitando, portanto, potencial embolização intraoperatória para os membros inferiores. A técnica terminoterminal pode também diminuir a incidência de fístula aortoentérica pós-operatória, por ser a retroperitonização do enxerto facilitada. Para realizar uma anastomose proximal terminoterminal, a aorta é seccionada de maneira biselada, logo proximal ao clampe distal. A aorta distal é fechada, tanto por fio monofilamentar inabsorvível em chuleio quanto através de um grampeador cirúrgico. Caso haja doença aneurismática da aorta associada, a aorta poderá ser incisada longitudinalmente e a bifurcação suturada de modo a se conseguir a completa exclusão do segmento dilatado. A técnica terminolateral de anastomose proximal da derivação aortofemoral é, geralmente, reservada para pacientes com oclusão das artérias ilíacas externas, que não teriam uma perfusão retrógrada adequada para importantes colaterais na pelve. A anastomose proximal é terminada utilizando-se fio de polipropileno 3-0 em chuleio.

Ao término da anastomose, liberam-se os clampes proximais, e um clampe vascular é colocado, proximalmente, através das pernas do enxerto. Essas pernas são, então, introduzidas através dos túneis retroperitoneais previamente confeccionados para as artérias femorais. Os vasos femorais são clampeados na região inguinal, através de clampes vasculares atraumáticos. Para os pacientes com artérias femorais normais e uma perviedade ampla da profunda, a anastomose é realizada com as artérias femorais comuns. Muitos pacientes com DOA apresentam doença oclusiva associada às artérias femorais, e é essencial que o fluxo sanguíneo para a femoral profunda seja otimizado. Neste caso, a extremidade da anastomose é colocada na artéria femoral profunda. Se necessário, pode-se realizar uma endarterectomia completa da profunda e uma profundoplastia. Antes de terminar a anastomose, o fluxo e o refluxo são liberados, na tentativa de retirar quaisquer restos ateroscleróticos ou coágulos que possam ter sido coletados no enxerto ou nos vasos nativos. Ao término de ambas as anastomoses na região inguinal, o abdome e as anastomoses proximais são reinspecionados em busca de sangramento. Uma vez obtida a hemostasia, a anastomose proximal e o enxerto são cobertos com material autógeno. Caso tenha sido realizada uma anastomose terminoterminal, o retroperitônio é fechado sobre o enxerto. Se uma anastomose terminolateral tiver sido realizada, o omento poderá ser utilizado para envolver a anastomose e cobrir parcialmente o enxerto. O abdome e as regiões inguinais são fechados de uma maneira padrão.

As pontes aortobifemorais com enxerto têm resultado em taxas de perviedade entre as mais altas, comparadas com quaisquer das maiores reconstruções arteriais. A taxa de perviedade primária de enxertos aortobifemorais, em 5 anos, está na faixa de 70% a 88%, com taxas de 10 anos na faixa de 66% a 78%. Os pacientes operados por claudicação, com bom deságue infrainguinal, apresentam taxas superiores de perviedade, em comparação com aqueles operados em virtude da ameaça de perda do membro, com doença oclusiva infrainguinal associada. Estudos têm demonstrado que pacientes mais jovens (<50 anos) e aqueles com aortas menores têm taxas de perviedade menores do que nos mais velhos e com aorta mais calibrosa.[25] Em pacientes com significativa doença na femoral profunda, a profundoplastia, simultaneamente, melhora a perviedade do enxerto. Além das excelentes taxas de perviedade, após derivação aortobifemoral, a maioria dos pacientes apresenta alívio significativo dos sintomas. As taxas de mortalidade perioperatórias são em média de 4%, com uma taxa cumulativa de sobrevida em 5 anos, para pacientes submetidos à ponte aortobifemoral com enxerto de 70% a 75%, o que é significativamente pior do que a população de controle da mesma faixa etária e mais característico de pacientes com claudicação em geral.

Raramente, os pacientes apresentam doença oclusiva arterial isolada da ilíaca comum proximal e aorta terminal. Estes pacientes, geralmente, são mulheres fumantes na quarta ou quinta década de vida. Nelas, quando a DOA está localizada na bifurcação aórtica, uma endarterectomia aortoilíaca pode ser realizada. O procedimento oferece a vantagem de não necessitar de material sintético; no entanto, está repleto de numerosas armadilhas técnicas, tendo sido substituído por opções percutâneas para lesões localizadas. A endarterectomia aortoilíaca é contraindicada a pacientes com DOA, com ectasia arterial ou doença aneurismática.

Pontes Extra-anatômicas

Blaisdell[26] e outros, utilizando enxertos de poliéster (Dacron), foram pioneiros na realização de uma ponte extra-anatômica da artéria axilar para a artéria femoral ipsilateral, devido à doença oclusiva. Originalmente, a utilização de pontes extra-anatômicas foi feita em pacientes com complicações após reconstrução aortoilíaca. Atualmente, as derivações extra-anatômicas são alternativas importantes no tratamento seletivo da DOA. Pontes extra-anatômicas são mais úteis quando a necessidade de fluxo é requerida para as femorais e é contraindicada uma reconstrução direta transabdominal, devido às comorbidades do paciente ou doença intra-abdominal, e quando se considera que a aorta representa uma fonte de fluxo insatisfatória. Pontes extra-anatômicas podem também ser preferíveis em pacientes com doença maligna fora de controle, ou em pacientes nos quais outras doenças possam limitar sua expectativa de vida.

Ponte axilofemoral (ou bifemoral) é realizada em paciente sob anestesia geral. Ele é colocado na posição supina, com o braço dobrado ou abduzido a não mais de 90 graus. A artéria axilar do lado com menos evidência de aterosclerose dos membros superiores (pressão sanguínea maior, pulso mais forte) é selecionada como local doador. Se a doença acometer igualmente ambos os membros superiores, a artéria axilar direita deve ser escolhida como local doador, uma vez que tem menos risco de desenvolver doença oclusiva da subclávia. A exposição é obtida através de uma incisão transversa sobre o sulco deltopeitoral. A artéria axilar, que é posterior à veia axilar

e inferior ao plexo braquial, é identificada e liberada. Ocasionalmente, a secção do tendão do peitoral menor auxilia a exposição da artéria axilar. As artérias femorais são dissecadas de maneira padrão. É feito um túnel subcutâneo entre as artérias axilar e femoral com um tunelizador. O túnel deve ter um trajeto lateral à artéria axilar, posterior ao peitoral maior, acompanhando inferiormente a linha axilar média (superficial à fáscia do oblíquo externo) e, então, medialmente à espinha ilíaca ântero-superior, pois isso previne a angulação do enxerto quando o paciente se sentar ereto. É feito, então, um túnel suprapúbico extra-aponeurótico entre as duas incisões femorais. Após a complementação dos túneis, o paciente é anticoagulado com heparina. Um enxerto de 6 ou 8 mm de PTFE aramado é o preferido. As anastomoses são realizadas de uma maneira sequencial, com a primeira sendo a anastomose axilar, seguida da artéria femoral ipsilateral e, subsequentemente, as da ponte femorofemoral. Se for realizado um enxerto axilobifemoral, a chegada de fluxo para a derivação femorofemoral se origina da porção superior da anastomose femoral do enxerto axilofemoral. O fluxo é restabelecido, faz-se a hemostasia e as feridas são lavadas com solução antibiótica e fechadas com fio absorvível. Como os pacientes submetidos a enxertos axilofemorais muitas vezes apresentam aumentos de comorbidade, a taxa de mortalidade após ponte axilofemoral atinge níveis superiores a 13%. A perviedade primária em 5 anos varia grandemente na literatura, indo de 19% a 79%, com taxas de perviedade secundária tão altas como 85%.

Ponte Femorofemoral

No paciente com doença ilíaca oclusiva unilateral, a artéria femoral contralateral pode servir de fonte de fluxo. Apesar de a ponte femorofemoral ser mais bem realizada sob anestesia geral ou regional, pode ser feita com anestesia local em circunstâncias especiais. As incisões são feitas na região inguinal, bilateralmente paralelas às artérias femorais, sendo os vasos dissecados. Antes de se administrar heparina, faz-se um túnel subcutâneo superficial à fáscia do oblíquo externo, entre as duas incisões. Pode-se utilizar enxerto de Dacron ou PTFE, com resultados semelhantes. Se houver doença oclusiva femoral significativa, é importante estabelecer um fluxo livre para a femoral profunda. O enxerto é anastomosado às artérias femorais de maneira padrão, com um fio monofilamentar em sutura contínua. As taxas de perviedade cumulativas variam de 60% a 80% em 5 anos, após pontes femorofemorais.

Ponte Iliofemoral

Além da derivação femorofemoral, pode-se utilizar uma ponte iliofemoral para tratar doença da artéria ilíaca unilateral. Ela é mais indicada para pacientes com artérias ilíacas externas estenosadas ou ocluídas e uma artéria ilíaca comum proximal relativamente livre de doença. A operação pode ser realizada sob anestesia geral ou regional, com o paciente na posição supina. A artéria ilíaca comum é exposta através de uma incisão oblíqua na parte inferior do abdome. Ao entrar no plano retroperitoneal, o conteúdo abdominal é afastado medialmente e a artéria ilíaca comum proximal é isolada. O acesso femoral é feito como descrito previamente. Faz-se um túnel sob o ligamento inguinal, antes da administração de heparina. A anastomose da artéria ilíaca é realizada inicialmente com a técnica terminolateral. Tanto os enxertos de PTFE quanto os de Dacron são indicados para esses casos. O enxerto é passado sob o ligamento inguinal e anastomosado à artéria femoral, como descrito anteriormente. As incisões do abdome e da artéria femoral são fechadas da maneira padrão após a hemostasia. As taxas de perviedade, em três anos, para ponte iliofemoral são de 90% ou mais em vários trabalhos.

Doença Oclusiva Infrainguinal

A doença arterial oclusiva infrainguinal representa a manifestação mais comum de doença oclusiva arterial crônica encontrada pelo cirurgião vascular. A doença oclusiva da artéria femoral superficial isolada geralmente se apresenta com claudicação dos músculos da panturrilha. Os pacientes com oclusões em vários níveis das artérias femoral superficial, poplítea e tibiais podem apresentar dor em repouso ou perda tecidual por isquemia. As ulcerações isquêmicas apresentam-se como úlceras pequenas e secas nos dedos dos pés ou no calcanhar, mas podem evoluir para gangrena franca do antepé ou calcanhar. A maioria dos fumantes, inicialmente, apresenta doença arterial oclusiva isolada da femoral superficial e claudicação. Por sua vez, os diabéticos apresentam, mais frequentemente, oclusões distais das artérias poplítea e tibiais; eles podem apresentar necrose tissular franca, sem histórico prévio de claudicação, se a artéria femoral superficial estiver poupada.

Pacientes com sintomas de claudicação são tratados conservadoramente, com modificação dos fatores de risco e um esquema de deambulação agressivo. O tratamento clínico tem tido um papel limitado, apesar de novas drogas comercializadas (p. ex., o inibidor da fosfodiesterase III, cilostazol) poderem encontrar um nicho de mercado potencial. Os pacientes com claudicação realmente incapacitante, como os incapazes de realizar suas tarefas diárias devido à claudicação, devem ser considerados candidatos à arteriografia e ao tratamento intervencionista. Uma vez que os sintomas isquêmicos tenham progredido para dor em repouso ou ulceração tecidual, o tratamento cirúrgico é indicado para alívio da dor e salvamento do membro. Nos pacientes considerados candidatos a tratamento intervencionista, realiza-se uma arteriografia para demonstrar a anatomia. Ocasionalmente, os pacientes apresentam lesões isoladas da artéria femoral superficial, que podem ser passíveis de tratamento com ATP (descrita anteriormente). Na maioria dos casos, no entanto, oclusões longas necessitam de uma ponte da femorodistal para melhorar a circulação distal. Qualquer ponte infrainguinal necessita de fluxo normal na região inguinal. Os pacientes com doença oclusiva ilíaca associada devem ter as lesões corrigidas, ou por revascularização cirúrgica ou por ATP, antes da operação de reconstrução infrainguinal. Em muitos casos, a correção das oclusões dos vasos suprainguinais aliviará os sintomas dos pacientes e diminuirá a necessidade de reconstrução infrainguinal.

Em geral, a revascularização infrainguinal é mais bem realizada com enxerto venoso autógeno, preferencialmente a safena interna ipsilateral. A superioridade das reconstruções com veias autógenas é mais evidente nos enxertos para revascularização realizada nos vasos poplíteos infrapatelar, tibiais ou na pediosa. Quando se realiza revascularização para a artéria poplítea suprapatelar, em virtude de claudicação, os enxertos sintéticos (i. e., Dacron ou PTFE) podem ser utilizados com uma expectativa de resultados que se aproxima daquela obtida com o uso da safena interna.

Enxerto Venoso Reverso

A técnica original para a operação de revascularização infrainguinal, ainda preferida por muitos cirurgiões, utiliza a safena interna em posição reversa. A operação pode ser realizada sob anestesia geral ou regional. Todo o membro do paciente, da região umbilical até o pé, é preparado, e são colocados os campos cirúrgicos. Uma incisão longitudinal é feita na região inguinal e aprofundada através da fáscia. Os vasos femorais são cuidadosamente dissecados das veias que os acompanham e reparados individualmente.

O tecido linfático sobre os vasos femorais é ligado e seccionado para evitar fístulas linfáticas ou linfoceles pós-operatórias.

A veia safena interna é, então, dissecada na junção safenofemoral e exposta através de uma incisão única, contínua, longitudinal, ao longo da coxa, e de incisões menores separadas, deixando pontes de pele entre cada uma. Mais recentemente, a dissecção da veia safena, endoscopicamente, tem permitido a preparação da veia através de incisões mínimas. A veia safena interna é exposta em extensão suficiente para alcançar o vaso distal. A artéria poplítea suprapatelar é exposta através de uma incisão medial na coxa e continuada anteriormente ao músculo sartório e posterior ao músculo vasto medial, entrando no espaço poplíteo suprapatelar. A artéria poplítea é cuidadosamente dissecada de veias e nervos que a acompanham. De maneira similar, a artéria poplítea infrapatelar é dissecada através de uma incisão medial na porção superior da panturrilha, posteriormente à tíbia, e prolongada através da fáscia no espaço poplíteo infrapatelar. Neste ponto, a artéria poplítea infrapatelar é facilmente dissecada das estruturas adjacentes. O tronco tibiofibular pode ser exposto pela dissecção distalmente e seccionando a inserção do músculo solear da tíbia. As artérias tibial posterior e fibular são dissecadas através de uma incisão similar, medial, mais distal, que é aprofundada através da fáscia da panturrilha. O músculo solear é, então, separado da tíbia, expondo a artéria tibial posterior dentro do espaço profundo da panturrilha. A artéria fibular é localizada mais lateralmente, sendo exposta através da reflexão posterior do músculo flexor longo do hálux. A artéria tibial anterior é exposta através de uma incisão separada ântero-lateral na panturrilha, que é aprofundada através da fáscia e lateralmente ao músculo tibial anterior, expondo assim os vasos tibiais anteriores situados diretamente sobre a membrana interóssea. Uma vez expostos os vasos proximais e distais, a veia safena interna é suavemente retirada de seu leito, após a ligadura de seus ramos, com fio de seda, dilatando suavemente a veia com solução cristaloide contendo heparina e papaverina. O paciente é anticoagulado com 5.000 a 10.000 unidades de heparina, e os vasos femorais são clampeados e abertos longitudinalmente. Em virtude da orientação das válvulas da veia safena interna, ela é invertida de modo que a extremidade venosa distal é suturada à artéria proximal e a extremidade proximal da veia é suturada à artéria distal. O enxerto venoso é devidamente cortado em bisel e a anastomose é feita com fio de polipropileno 5-0, utilizando técnicas de anastomose padrão. Antes do término da anastomose, todos os vasos são lavados com fluxo sanguíneo e a anastomose finalizada; é restabelecido o fluxo nos vasos nativos; e o fluxo através do enxerto é avaliado. O enxerto venoso reverso pode ser posicionado diretamente no plano subcutâneo, no seu caminho da anastomose proximal para a distal. Por sua vez, pode-se preferir um plano subsartorial mais anatômico, principalmente em pacientes cujas feridas podem ter problemas de cicatrização. Quando se realiza revascularização para artéria poplítea infrapatelar, é preferível tunelizar o enxerto diretamente através da fossa poplítea para facilitar uma configuração anastomótica distal mais favorável. Os enxertos para a artéria tibial anterior podem ser tunelizados através da membrana interóssea ou, se se preferir, pelo tecido subcutâneo, através da região ântero-lateral da coxa, lateral ao joelho e diretamente no local da exposição da artéria tibial anterior na região ântero-lateral da perna. Os vasos distais são ocluídos com clampes tipo buldogue, atraumáticos e abertos longitudinalmente. O enxerto venoso é cortado no comprimento adequado e biselado, sendo a anastomose terminada com uma sutura de polipropileno 6-0 ou 7-0. É preferível utilizar a técnica do "paraquedas" no ângulo proximal da anastomose, particularmente quando a artéria está localizada profundamente na panturrilha. Antes do término da anastomose, todos os vasos são lavados e a perviedade em cada anastomose é testada com um dilatador arterial coronariano fino. A anastomose é terminada e o fluxo é restabelecido. Os resultados de estudos recentes com enxerto de veia safena reversa utilizando técnicas cirúrgicas modernas têm sido excelentes, com índices de perviedade, em 5 anos, tanto primária quanto secundária, na faixa de 75% e 80%, respectivamente, e índices de salvamento do membro de 90%.[27]

Ponte de Veia Safena Interna In Situ

A diferença da técnica da ponte de veia safena interna *in situ* consiste em deixar a veia no seu próprio leito (*i.e.*, *in situ*) em vez de removê-la e revertê-la. Essa abordagem requer a destruição das válvulas competentes da veia safena, de modo a permitir o fluxo em direção distal na veia. Apesar de a ponte com veia safena interna *in situ* ter sido introduzida nos anos de 1960, a natureza entediante do procedimento e os resultados confusos evitaram a sua difusão. No início dos anos de 1970, Leather e colaboradores[28] desenvolveram uma nova técnica para destruição das válvulas, que levou a um novo interesse e foi, eventualmente, adotada. Embora teoricamente existam vantagens para a técnica *in situ*, incluindo a manutenção da *vasa vasorum* e o endotélio do enxerto venoso, elas nunca provaram ter uma vantagem clara em termos de perviedade ou funcionamento do enxerto venoso. Existem muitas vantagens práticas para a técnica *in situ* que oferecem benefícios para o cirurgião. A manutenção do enxerto venoso na sua posição original permite ao cirurgião suturar a porção maior da veia safena interna nos vasos femorais mais calibrosos e suturar a veia safena distal, de menor calibre, nos vasos tibiais menores. Essa compatibilidade de tamanhos das extremidades proximal e distal facilita a confecção de anastomoses tecnicamente mais precisas. A preservação da crossa da veia safena oferece vantagens particulares quando suturada numa artéria femoral doente, de paredes espessadas. Em virtude dessas vantagens técnicas, é possível utilizar, com sucesso, veias safenas internas de menor calibre, que não serviriam para a técnica reversa.

O preparo e a exposição arterial para ponte *in situ* são similares aos da ponte reversa. A maioria dos cirurgiões prefere expor toda a veia safena interna, através de uma incisão contínua na coxa e perna. Após a anticoagulação com heparina, a arteriotomia é realizada, o cajado da veia safena é seccionado da veia femoral comum, utilizando uma pinça de Satinsky. A veia femoral comum é, então, suturada com prolene 5-0 (Fig. 66-14). A válvula proximal da veia safena interna pode ser retirada sob visão direta, com uma pinça fina e tesoura de Potts. A anastomose proximal da crossa da veia safena na artéria femoral (Fig. 66-14B) é realizada com uma técnica cirúrgica padrão. Novamente, todos os vasos são lavados e restabelece-se o fluxo para os vasos femorais após testada a anastomose.

O fluxo pulsátil é restabelecido no enxerto venoso, e o primeiro local com válvula competente é, obviamente, onde a veia está distendida e, inferiormente, permanece vazia. Utiliza-se, então, um valvulótomo para destruir as válvulas e, portanto, permitir o fluxo anterógrado através do enxerto (Fig. 66-14C). Atualmente, está disponível uma variedade de valvulótomos. A maioria dos cirurgiões prefere o de Mills modificado, que é curto, com a ponta cortante, assemelhando-se a um taco de hóquei: ele é introduzido pelos ramos laterais da veia safena interna e tracionado distalmente, seccionando cada par de válvulas, à medida que são encontradas. A orientação constante das válvulas venosas, paralelas à pele, facilita a secção precisa e atraumática daquelas. As válvulas mais distais são seccionadas pela introdução do valvulótomo através da extremidade distal aberta do enxerto venoso e o tracionando distalmente. Várias modificações na técnica *in situ* foram introduzidas para melhorar a simplicidade e a precisão da operação enquanto se diminui a morbidade. Por exemplo, valvulótomos longos, autocentrali-

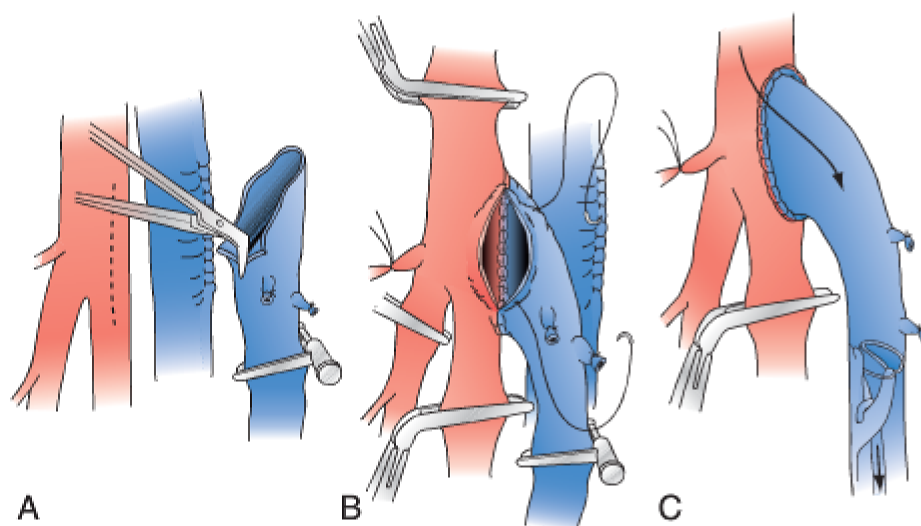


Figura 66-14 **A,** No método de reconstrução infrainguinal *in situ*, a junção safenofemoral é seccionada na região inguinal, a venotomia na veia femoral é suturada, e a extremidade da veia safena é preparada para anastomose. **B,** Após a primeira válvula ser retirada sob visão direta, o enxerto é anastomosado em posição terminolateral com a artéria femoral. **C,** O fluxo é restaurado através do enxerto venoso e o valvulótomo é inserido através dos ramos laterais em intervalos apropriados para destruir as cúspides valvulares residuais.

zadores, que podem ser introduzidos através da extremidade distal da veia e podem ser utilizados para destruir todas as válvulas em uma passagem única. Uma vez que todas as válvulas foram destruídas e um excelente fluxo pulsátil verificado através do enxerto, os vários ramos laterais da veia safena interna devem ser ocluídos com clipes cirúrgicos ou ligaduras para prevenir a formação de fístulas arteriovenosas. Mais recentemente, a angioscopia intra-arterial foi combinada com valvulótomos especialmente desenhados e molas para embolização dos ramos laterais, de modo a permitir que a técnica *in situ* seja realizada através de incisões limitadas, proximal e distalmente, sem expor todo o comprimento da veia. Estudos recentes utilizando o enxerto de veia safena interna *in situ* têm relatado taxas cumulativas de perviedade do enxerto, em 5 anos, na faixa de 80%, com índices de salvamento do membro em 84% a 90%.[29]

Ao término da revascularização, tanto o enxerto reverso como o *in situ* são avaliados por um Doppler contínuo, além das artérias de deságue. Uma arteriografia complementar é realizada por punção direta da porção proximal do enxerto para avaliá-lo, assim como a anastomose distal e o leito distal. Defeitos técnicos insuspeitados, como trombos intraluminares, angulações ou torções do enxerto, ou válvulas íntegras, devem ser imediatamente reparados. Mais recentemente, o duplex scan intraoperatório provou ser uma avaliação complementar sensível para detectar anormalidades significativas, tanto nas anastomoses quanto no enxerto.

Ponte com Próteses Sintéticas

Como mencionado anteriormente, tanto o poliéster (Dacron) quanto o PTFE podem ser utilizados seletivamente para a operação de reconstrução arterial infrainguinal, em particular quando a anastomose distal é na artéria poplítea suprapatelar. Os melhores resultados podem ser esperados quando as operações são realizadas em vasos de grande calibre, com bom deságue (dois a três vasos tibiais pérvios). A realização da operação é semelhante à da ponte com veia safena interna reversa, exceto pela incisão longitudinal para a retirada da veia safena, que é desnecessária. A possibilidade de realizar uma ponte com enxerto sintético, através de duas incisões pequenas para a exposição da artéria proximal e distal, é uma vantagem clara da técnica. A arteriotomia e a anastomose proximal são realizadas utilizando-se a técnica padrão, e o enxerto é tunelizado através de um plano subsartorial, até a artéria poplítea suprapatelar. A anastomose distal é, então, realizada.

Uma lavagem intensa do enxerto e dos vasos nativos é imperativa quando se utiliza enxerto sintético. Dependendo do calibre dos vasos nativos, pode-se ter de utilizar um enxerto de 6 ou 8 mm. Embora os enxertos sintéticos sejam usados ocasionalmente para revascularização infrapatelar da artéria poplítea ou dos vasos tibiais, os resultados obtidos são notadamente inferiores aos obtidos com a veia safena interna. Várias técnicas cirúrgicas, incluindo a confecção de uma fístula arteriovenosa, a colocação de remendo venoso na anastomose da prótese com a artéria e a criação de um anel de veia autógena interposto entre a artéria nativa e a prótese sintética, foram propostas como técnicas úteis para melhorar os resultados das pontes com enxertos sintéticos realizadas no nível infrapatelar.

Reoperação das Intervenções de Revascularização

Cada vez mais os pacientes apresentam insucesso das reconstruções arteriais anteriores e recidiva de seus sintomas isquêmicos, com risco de perda do membro. As reoperações para reconstruções arteriais infrainguinais oferecem uma variedade de desafios. Em muitos casos, a veia safena interna ipsilateral já foi utilizada previamente, não estando mais disponível para uma nova revascularização. A fibrose extensa, ao redor dos vasos doadores e receptores, resultante da dissecção anterior, dificulta a exposição cirúrgica. Uma variedade de estratégias é útil no tratamento desses casos complexos. Sempre que possível, devem-se utilizar locais alternativos para doação de fluxo arterial proximal ou distalmente à artéria fibrosada, evitando-se a dissecção no local fibrótico.

Se a veia safena interna contralateral estiver disponível, constituirá o conduto ideal para a nova ponte. Recentes estudos demonstraram um impacto mínimo tanto a curto quanto a longo prazo sobre o membro contralateral nessas situações.[30] Dependendo do comprimento da ponte e do calibre da veia safena interna, o enxerto poderá ser utilizado tanto na posição reversa como na não revertida com as válvulas destruídas. No entanto, em virtude de uma ponte contralateral ou operação prévia da artéria coronária, pode não existir veia safena interna disponível para o novo procedimento. Nessa situação, uma avaliação preliminar das veias dos braços e da veia safena externa,

utilizando duplex scan, mostra a melhor veia autógena disponível para revascularização. Apesar de as veias dos membros superiores poderem estar fibrosadas, ou com calibre pequeno nos antebraços, as veias profundas do braço, incluindo as veias cefálica e basílica, são de excelente calibre e qualidade. Embora tenham paredes finas e sejam incômodas para se manusear, essas veias são resistentes. Como as várias veias ectópicas são, normalmente, relativamente curtas, é necessário realizar uma anastomose venovenosa para criar um enxerto venoso composto de comprimento suficiente para completar a reconstrução arterial.[31]

Um bisel amplo de cada veia e a utilização de fios monofilamentares finos facilitam a complementação de uma anastomose ampla entre as veias do enxerto composto. Dependendo do tamanho e calibre das veias ectópicas, elas podem ser colocadas tanto em posição reversa quanto não reversa com as válvulas destruídas. Quando a veia autógena é curta, normalmente é mais vantajoso iniciar a ponte de um vaso mais distal, como a artéria femoral superficial ou a artéria poplítea. Esta origem mais distal funciona particularmente bem em pacientes diabéticos, que, em geral, têm fluxo relativamente preservado no nível do joelho.[32]

Apesar dos avanços nas técnicas cirúrgicas, os resultados de uma segunda revascularização infrainguinal permanecem inferiores aos obtidos com a primeira operação. Quando a veia autógena está disponível para uma segunda ponte, o índice de perviedade, em 5 anos, é de 60%, e o índice de salvamento do membro é de 72%.[33]

Após o término de qualquer revascularização com enxerto venoso autógeno, a possibilidade de falência do enxerto continua como o maior problema. A falência precoce do enxerto venoso (dentro de 30 dias), geralmente, representa um erro de julgamento ou um erro técnico durante a condução da operação. Entre eles há erros técnicos simples, como dobras ou torções do enxerto, ou a persistência de válvulas. Os erros de julgamento incluem a utilização de veias de pequeno calibre, ou de má qualidade, ou a confecção de uma anastomose em um local inadequado. Os fracassos intermediários (30 dias a 2 anos) são, geralmente, causados por hiperplasia da íntima que se forma nas anastomoses ou nos locais de válvulas dentro do enxerto. A falência tardia do enxerto (mais de 2 anos) é, mais frequentemente, causada devido à progressão da doença oclusiva aterosclerótica dentro dos vasos proximal ou distal. Em virtude da importância da perviedade do enxerto venoso na manutenção tanto da função quanto da viabilidade do membro e como é difícil restaurar a perviedade duradoura do enxerto venoso uma vez que ele tenha trombosado, é importante manter um programa de acompanhamento para assegurar que os enxertos venosos estejam funcionando bem e não desenvolvendo lesões estenóticas que ameacem a perviedade do enxerto. Os exames pós-operatórios com duplex scan têm provado ser muito acurados na identificação de lesões significativas no enxerto venoso, que ameaçam a perviedade do enxerto. O reconhecimento e o reparo dessas lesões, antes do aparecimento de trombose do enxerto, asseguram, na maioria dos casos, a perviedade duradoura do enxerto.

Angioplastia Transluminar Percutânea

O papel da ATP no tratamento da doença oclusiva infrainguinal é consideravelmente mais limitado do que no tratamento da DOA. O calibre menor dos vasos, a natureza mais difusa da doença e o deságue mais limitado impedem os resultados a longo prazo da angioplastia infrainguinal, em comparação com aqueles obtidos nas ilíacas mais calibrosas. Apesar disso, tanto a ATP infrainguinal e mesmo a infrapoplítea e a colocação de *stents* foram recentemente realizadas com entusiasmo considerável tanto por cirurgiões vasculares como por outros especialistas em intervenção clínica. Essa mudança nos padrões da prática é largamente alimentada por registros de centros isolados com poucos pacientes e curtos períodos de acompanhamento. Apesar da falta de estudos de controle randomizados e bem conduzidos[34], essa abordagem parece ter papel em populações de pacientes muito selecionados que incluem os que apresentam claudicação com lesões estenóticas curtas e isoladas, ou mesmo oclusões de segmentos curtos na artéria femoral superficial. Os pacientes com isquemia crítica do membro (dor em repouso ou ulceração) com frequência apresentam doença complexa e de vários segmentos estendendo-se abaixo da artéria poplítea e que não se presta às abordagens percutâneas. Ao contrário do tratamento das lesões ilíacas, nas quais as endopróteses provaram ser úteis após angioplastias tecnicamente complicadas, as endopróteses não apresentaram grande melhora na perviedade das angioplastias femoral ou poplítea. Endopróteses novas e mais flexíveis, autoexpansivas, com sistemas de pequeno calibre ou liberação de medicamentos, podem melhorar a perviedade.[35] Em pacientes com poucas veias autógenas, a utilização de uma angioplastia de um curto segmento da artéria femoral superficial pode permitir que o enxerto se origine mais distalmente da artéria femoral superficial ou da artéria poplítea.

ISQUEMIA VISCERAL CRÔNICA

Doença Oclusiva Renovascular

A doença oclusiva crônica da artéria renal principal resulta na redução do fluxo sanguíneo para o rim. Quando o nível de oclusão ultrapassa 60% do diâmetro da artéria renal principal, as alterações de pressão e fluxo distal resultam no aumento da secreção de renina e em subsequentes alterações na vasoconstrição periférica e no volume do líquido extracelular, o que resulta em hipertensão. Estima-se que menos de 5% dos indivíduos hipertensos apresentam hipertensão renovascular. Os pacientes com aterosclerose clinicamente aparente apresentam uma prevalência maior de doença da artéria renal. Por exemplo, entre os pacientes com doença coronária que foram submetidos à arteriografia abdominal, 11% apresentaram doença significativa da artéria renal unilateral, com estenose maior que 50%, e 4% apresentaram doença bilateral significativa.[36] Entre os pacientes com pressão arterial diastólica acima de 115 mmHg, a prevalência de hipertensão renovascular é de 15% a 20%, e entre as crianças menores de 5 anos, a prevalência é de aproximadamente 75%.

Quando há acometimento bilateral significativo das artérias renais, o índice de filtração glomerular é reduzido o suficiente para a diminuição da depuração de creatinina. A insuficiência renal decorrente da perfusão renal reduzida é uma manifestação tardia da doença oclusiva arterial avançada acometendo ambos os rins. Tem sido estimado que mais de 30% dos pacientes submetidos à diálise, em virtude de doença renal em fase terminal, sofrem de doença oclusiva renovascular significativa como um fator contribuinte. A nefrosclerose, a nefropatia diabética, o ateroembolismo, a glomerulonefrite e outras doenças podem coexistir com doença renovascular em vários pacientes com insuficiência renal crônica.

O reconhecimento e a correção da doença oclusiva da artéria renal principal podem resultar em melhora impressionante do controle da pressão sanguínea e na preservação da função renal.

Patologia

A aterosclerose responde por cerca de 90% dos casos de hipertensão renovascular (Tabela 66-9). Essa causa é duas vezes mais

Tabela 66-9 Causas da Doença Oclusiva Renovascular

Aterosclerose
Displasia fibromuscular
Doença de Takayasu
Vasculite por radiação
Neurofibromatose
Tromboembolia

comum em homens do que em mulheres, embora, à medida que a idade aumenta, a distribuição por gênero se torne mais igual. Mais comumente, o processo aterosclerótico inicia-se na aorta adjacente com continuidade da placa, que invade a artéria renal proximal, resultando em estenose "ostial" da artéria renal (Fig. 66-15). A placa se estende para dentro do terço proximal da artéria, mas o vaso mais distal permanece relativamente livre de doença. A aterosclerose acomete a origem da artéria renal bilateralmente em mais da metade dos pacientes. A placa está sujeita a fratura e hemorragia subintimal, com aumento associado da estenose ou oclusão súbita, assim como ateroembolia, que produz a oclusão dos pequenos ramos do parênquima renal. Os trabalhos utilizando angiografia seriada e ultrassonografia renal esclareceram que existe evolução natural da doença oclusiva renal aterosclerótica. As artérias com estenose maior que 60% progredirão nos anos subsequentes para piora da estenose e, finalmente, oclusão.[37] A percentagem exata que por fim evolui para a oclusão é desconhecida, mas já foram informadas estimativas de até 18% em um período de 5 anos.[38]

A displasia fibromuscular é a segunda causa mais comum de doença arterial renal. Distinguem-se três subtipos, com base na camada da parede arterial mais acometida. A fibroplasia da média é a mais comum, respondendo por 85% das lesões displásicas. Quase sempre acomete mulheres, surgindo mais entre as idades de 25 e 45 anos. A etiologia é desconhecida. A doença acomete a artéria renal principal, tanto como uma estenose solitária quanto com múltiplas estenoses intercaladas por dilatações, dando a aparência de "contas de rosário" (Fig. 66-16). Podem surgir aneurismas verdadeiros em aproximadamente 10% dos pacientes com essa doença, sendo frequente em pontos da arcada arterial periférica. As lesões são bilaterais em 70%, e a fibroplasia da média pode também acometer outras artérias, mais a carótida interna e as artérias ilíacas externas. A displasia perimedial é responsável por cerca de 10% das lesões displásicas, afetando, quase exclusivamente, mulheres entre 30 e 50 anos de idade. A fibroplasia da íntima responde pelos 5% das lesões displásicas. Esse subtipo é mais comum em crianças e adultos jovens de qualquer sexo. A displasia fibromuscular é, geralmente, autolimitada e não progride depois de alcançar um limiar clinicamente reconhecível.

Um pequeno número de pacientes do grupo pediátrico tem anomalias no desenvolvimento que resultam em fluxo prejudicado para a artéria renal. Essas lesões, usualmente, envolvem a origem da artéria renal, com constrições fibrosas, algumas vezes em associação de coarctação da aorta abdominal.

Fisiopatologia

Em 1836, foi observada uma associação entre hipertensão e doença renal. Uma substância capaz de causar aumento de pressão foi descoberta no coelho, em 1897, que foi chamada de *renina*. Em 1934, Goldblatt mostrou que a compressão da artéria renal unilateral produzia hipertensão nos cães. A cura da hipertensão através da nefrectomia foi mostrada em 1937, e pela restauração do fluxo para o rim utilizando a tromboendarterectomia, em 1954.

A hipertensão ocorre após a redução da pressão média de perfusão da artéria renal acima de 60% do diâmetro ou 75% da área de corte transversal da artéria renal proximal. Os barorreceptores renais nas arteríolas aferentes detectam a redução da pressão arterial média, acarretando a liberação de renina pelo aparelho justaglomerular. A renina liberada na veia renal hidrolisa o angiotensinogênio produzido no fígado, formando angiotensina I. Esse decapeptídio é inativo, mas é convertido no octapeptídeo angiotensina II, nos pulmões, pela enzima de conversão da angiotensina (ECA). A angiotensina II é um forte

Figura 66-15 Arteriografia demonstrando o comprometimento aterosclerótico de ambas as artérias renais. Tipicamente, a placa aórtica invade o óstio renal, como visto neste exemplo de doença oclusiva ostial da artéria renal bilateral.

Figura 66-16 Arteriografia demonstrando displasia fibromuscular com acometimento da artéria renal esquerda e artérias polares superior e inferior anômalas à direita. Note a aparência típica de "contas de rosário" nesses três vasos.

vasoconstritor, com uma meia-vida de quatro minutos, que atua diretamente sobre a musculatura lisa vascular. Os inibidores da ECA, tais como o captopril, são eficazes no tratamento da hipertensão relacionada a níveis aumentados de renina e, subsequentemente, níveis aumentados de angiotensina II (Fig. 66-17).

A angiotensina II também facilita a formação de aldosterona pelo córtex suprarrenal. A aldosterona provoca retenção de sal e água pelo rim, resultando em aumento de volume do líquido extracelular, contribuindo para a hipertensão. Os diuréticos são benéficos no controle da hipertensão, pois ajudam a corrigir a hipervolemia.

Quando uma artéria renal está acometida pela doença oclusiva, o aumento da secreção de renina pelo rim acometido resulta em hipertensão, que suprime a secreção de renina do rim contralateral. Ocorre aumento da filtração glomerular no rim normal, resultando em volume extracelular relativamente normal ou baixo. Quando ambos os rins estão acometidos, ou nos casos de um único rim acometido, a hipoperfusão renal global resulta em hipertensão hipervolêmica. Com a piora do quadro, ocorre diminuição da depuração da creatinina, ocorrendo a azotemia.

A hipertensão renovascular tem um impacto significativo sobre o coração e o aparelho circulatório. A nefrosclerose acomete o tecido renal "desprotegido" pela doença arterial renal proximal, assim exposto à hipertensão, em um rim relativamente normal contralateral a um rim com doença oclusiva significativa. A hipertensão também contribui, significativamente, para a evolução da aterosclerose coronariana periférica e das artérias carótidas, bem como da retinopatia hipertensiva. O coração em si é acometido pela hipertrofia ventricular esquerda e pela redução da complacência ventricular. Na presença de doença oclusiva arterial renal bilateral, com resultante hipervolemia associada à hipertensão, uma crise hipertensiva repentina pode ser desencadeada com insuficiência ventricular esquerda aguda precipitando o chamado edema pulmonar repentino.

Diagnóstico

Apresentação Clínica

A apresentação clínica é uma pista importante quanto à presença de doença oclusiva renovascular (Tabela 66-10). Os pacientes pediátricos hipertensos, entre os quais as causas renovasculares são mais prevalentes, devem ser investigados no sentido de procurar causas passíveis de correção. Mulheres com idade entre 25 e 50 anos devem ser tratadas de modo semelhante. Pacientes mais idosos com alteração significativa recente da pressão arterial, ou da função renal, e fatores de risco coexistentes para aterosclerose devem ser submetidos também a triagem. Pacientes que respondem drasticamente aos inibidores da ECA têm maior probabilidade de apresentar hipertensão hiperreninêmica devido à doença renovascular. Se a

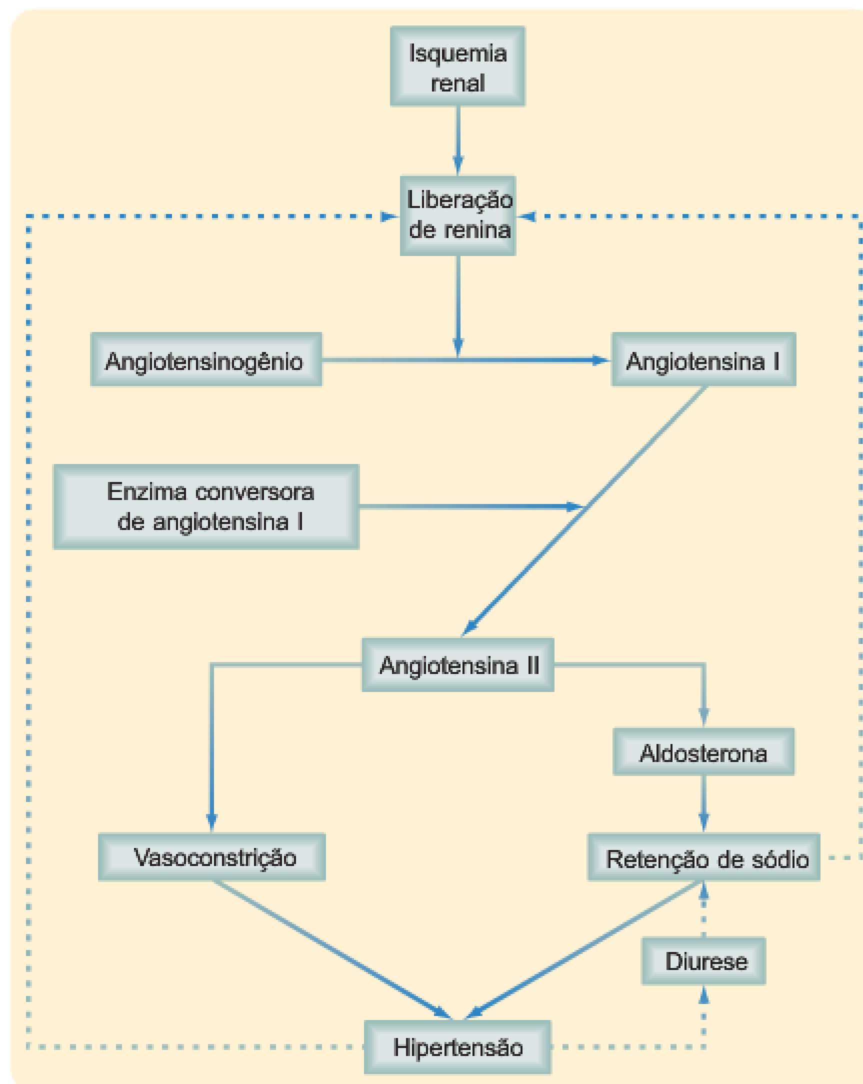


Figura 66-17 **Consequências da hipersecreção de renina como resultado de isquemia renal. As *setas pontilhadas* representam os fatores inibidores.** (Adaptado de Pickering TG: Renal vascular disease. In Braunwald S, Creager MA [eds]: Atlas of Heart Diseases, vol 7. St. Louis, CV Mosby, 1996, p. 4.3.)

Tabela 66-10 Correlatos Clínicos de Prevalência Aumentada de Doença Renovascular

Hipertensão intensa – diastólica superior a 115 mmHg
Hipertensão refratária
Novo início de hipertensão sustentada em pacientes com menos de 20 anos, mulheres com menos de 50 anos, qualquer sexo com mais de 50 anos
Hipertensão e sopro epigástrico ou no flanco
Hipertensão moderada ou intensa e progressiva em pacientes com manifestações de aterosclerose sistêmica e insuficiência renal estável ou progressiva não explicada
Hipertensão maligna ou crise hipertensiva
Normalização dramática de pressão arterial por inibidor da enzima de conversão da angiotensina
Aumento na creatinina sérica com melhora da pressão arterial

azotemia piorar com o tratamento anti-hipertensivo, deve-se suspeitar de doença renal arterial bilateral. Os pacientes com crise hipertensiva e edema pulmonar repentino com insuficiência ventricular esquerda são altamente suspeitos, sobretudo se o controle da pressão sanguínea resultar em aumento da insuficiência renal.

Exames Fisiológicos

Muitos esforços têm sido realizados na tentativa de aperfeiçoar a utilização da dosagem da renina para fazer o diagnóstico de hipertensão renovascular. A amostra seletiva de sangue de cada veia renal e a comparação com amostras da veia cava infrarrenal e suprarrenal podem, realmente, demonstrar a hipersecreção de renina de um rim acometido por doença arterial renal. Para melhorar a eficácia, necessita-se da interrupção do uso de β-bloqueadores e da estimulação da secreção de renina, limitando a ingestão de sódio e administrando um diurético durante alguns dias antes da dosagem; o paciente também deve ser colocado em uma posição ereta durante a coleta. Esses problemas logísticos tornaram a dosagem seletiva de renina pouco prática na maioria dos centros. A dosagem periférica venosa da renina também tem sido utilizada, mas os valores são mais úteis apenas quando estimulados semelhantemente e indexados em relação a um balanço de sódio sérico. Como muitas substâncias anti-hipertensivas apresentam impacto sobre a renina e o sódio, e como tais medicamentos devem ser interrompidos por pelo menos três semanas para se obter uma dosagem precisa, esta técnica tornou-se pouco prática.

A demonstração da função renal assimétrica é outra abordagem fisiológica para o diagnóstico. Exames seletivos da função renal utilizam cateterização ureteral seletiva para colher amostras de urina de cada rim. Se amostras pequenas de urina com altas concentrações de sódio, creatinina ou ácido *p*-amino-hipúrico forem detectadas em um dos lados, o rim acometido está provavelmente isquêmico. Mas esse método é um tanto problemático e raramente usado. A pielografia endovenosa hipertensiva pode demonstrar o aparecimento retardado do meio de contraste endovenoso no rim acometido, uma diferença no tamanho do rim e um retardo da hiperconcentração de contraste no sistema coletor, bem como uma "dobra" ocasional do ureter causada por grandes artérias periureterais colaterais.

Mais recentemente, utiliza-se um radionuclídeo para avaliar o fluxo sanguíneo renal e a função excretora. O inibidor da ECA, captopril, estimulou a precisão do estudo com radionuclídeo. A angiotensina II no rim acometido provoca uma vasoconstrição seletiva das arteríolas eferentes, resultando na manutenção de uma filtração glomerular relativamente normal, apesar da doença arterial renal proximal. Quando se utiliza captopril para bloquear a angiotensina II, a filtração glomerular diminui significativamente. Quando a cintilografia renal é realizada antes e após o captopril, com demonstração de piora da filtração após o uso do medicamento, os sinais são altamente sugestivos de doença renovascular significativa, com precisão de 90% a 95%, em comparação com a arteriografia.[39] Os exames fisiológicos que dependem da lateralidade da doença não são aplicáveis na presença de doença bilateral nem nos casos em que a creatinina sérica esteja elevada acima de 3 mg/dL.

Exames Anatômicos

A ultrassonografia renal é um método importante para determinar a diferença no tamanho dos rins. No adulto, um rim com menos de 10 cm de comprimento é anormalmente pequeno, sendo a doença arterial renal proximal uma possível causa. A ultrassonografia renal é um método importante para determinar outras causas que contribuem para a azotemia, como cistos renais ou hidronefrose. Cada vez mais o duplex scan tem sido utilizado com sucesso para avaliar o fluxo renal. Podem ser obtidas imagens da artéria renal utilizando ultrassonografia modo B e imagens de Doppler para caracterizar as velocidades de fluxo, comparando as características do fluxo da artéria renal proximal com as características de fluxo da aorta adjacente e artéria renal mais distal. O chamado fenômeno *tardus-parvus* é observado em artérias com uma estenose acima de 60%, causando atraso e diminuição da forma da onda no fluxo da artéria renal. As características do fluxo diastólico refletem a resistência vascular no parênquima renal. Entre os exames não invasivos, o duplex scan tem eficácia acima de 90% na detecção de doença significativa dos vasos renais principais.[39] Como ocorre com toda a tecnologia de investigação por imagens dependente do ultrassom, esse exame depende significativamente do técnico quanto à exatidão e reprodutibilidade.

A RM está se tornando a modalidade de avaliação anatômica de escolha em vários centros, onde o exame contrastado com gadolíneo provou ser um meio objetivo e seguro para identificar doenças da artéria renal.[40] Apesar de a tortuosidade e a obliquidade da origem da artéria renal poderem causar artefatos, tornando as imagens de difícil interpretação, o exame é acurado o suficiente para permitir que a RM tenha papel importante nas fases iniciais da avaliação dos pacientes. A TC helicoidal também está disponível, gerando imagens de alta resolução das artérias renais. Esse método é muito eficaz, mas necessita da utilização de meio de contraste intravenoso, com pequeno risco de toxicidade renal.

O método diagnóstico mais preciso é a arteriografia. A arteriografia endovenosa com subtração digital, embora menos invasiva, necessita de uma dose relativamente grande de contraste iodado e, muitas vezes, fornece imagens comparativamente piores. O exame intra-arterial seletivo utilizando recursos de computação permite uma definição anatômica precisa, geralmente com exposição mínima ao contraste. Uma variante ainda mais segura é feita com o uso de dióxido de carbono como meio de contraste radiológico em pacientes com insuficiência renal avançada.

A triagem rotineira utilizando exames laboratoriais únicos, como exame da dosagem de renina periférica ou exame anatômico único como a RM, em uma grande porção da população de pacientes hipertensos, é inadequada. A avaliação necessita de consideração a respeito do quadro e da apresentação clínica, seguida de uma sequência lógica de exames confirmatórios, projetados para descobrir o diagnóstico com custo e risco mínimos. Como são logisticamente problemáticos, os exames

fisiológicos foram gradativamente substituídos pelo diagnóstico anatômico, que depende da ultrassonografia, da RM para detecção inicial e, em última análise, da arteriografia para confirmação e possível tratamento endovascular (Tabela 66-11). No quadro clínico adequado, a presença de um rim pequeno com estenose arterial acima de 60%, dilatação pós-estenótica e sinais de função parenquimatosa retardada é altamente sugestiva de sucesso após a revascularização. Cada vez mais os métodos percutâneos de revascularização estão disponíveis, com risco mínimo para o paciente, tornando a precisão absoluta do diagnóstico menos problemática do que seria se houvesse apenas uma solução terapêutica de maior risco envolvendo uma operação árdua.

Tratamento

O tratamento inicial da hipertensão renovascular é clínico. Bloqueadores β-adrenérgicos, diuréticos, vasodilatadores e inibidores da ECA são comumente utilizados com sucesso. Um método terapêutico mais agressivo é justificável se o controle da pressão sanguínea necessitar de doses maiores de dois ou três medicamentos, ou se a função renal piorar enquanto estiverem usando medicamentos anti-hipertensivos, principalmente inibidores da ECA (Fig. 66-18). Nessas circunstâncias, exames não invasivos, como USG e RM, devem ser realizados, seguidos por arteriografia diagnóstica confirmatória, que deve ser realizada nesses casos, com um planejamento de realizar, em um determinado período, tratamento percutâneo endovascular da artéria renal se forem encontradas lesões favoráveis.

A angioplastia renal percutânea transluminar é um instrumento terapêutico importante. O acesso às artérias renais pode ser abordado ou da artéria femoral ou braquial. Com frequência, a abordagem braquial é favorável dada a direção natural em inclinação descendente de algumas artérias renais. A dilatação por balão é o procedimento de escolha para pacientes com displasia fibromuscular envolvendo a artéria renal principal, reservando-se a revascularização cirúrgica para lesões mais complicadas envolvendo ramos da artéria renal. A angioplastia renal percutânea transluminar é aplicada também com sucesso em pacientes com aterosclerose focal não ostial. A aterosclerose localizada não ostial ou a displasia pode ser tratada com um sucesso técnico superior a 90% e benefícios a longo prazo em 70% a 90% dos casos.[13] As lesões ateroscleróticas ostiais têm muito menos probabilidade de responder à dilatação com balão, pois são essencialmente compostas de placas aórticas, e não podem ser rompidas eficazmente e remodeladas de maneira durável apenas com o balão. O sucesso técnico para aterosclerose ostial não ultrapassa 50%, e os índices de sucesso, a longo prazo, estão em 40% entre os casos inicialmente tratados.[41] O sucesso imediato e, a longo prazo, da angioplastia com balão pode ser melhorado pelo uso de *stents* arteriais[38,42] (Fig. 66-19). Embora desnecessárias para a maioria das lesões não ostiais, os *stents* ampliaram a utilidade do tratamento percutâneo para a aterosclerose ostial.[43] A maioria dos médicos usa um *stent* de baixo perfil, pré-montado para tratar lesões estenóticas da artéria renal, com um índice de sucesso próximo de 100%. A taxa de morbidade após a terapia percutânea é inferior a 10%, com morbidade intensa incluindo ruptura ou oclusão da artéria em 1% a 2% dos casos. No momento, a terapia em longo prazo com Aspirina® é o padrão de tratamento após colocação percutânea de endoprótese em artéria renal, embora sejam necessários estudos clínicos para determinar o papel dos agentes antiplaquetários complementares como o clopidogrel. A taxa de re-estenose após colocação de endoprótese em artéria renal é de 15% a 17%, com taxa de perviedade de 84,5% após 5 anos.[44]

Uma abordagem direta da artéria renal é possível por uma variedade de técnicas cirúrgicas. A endarterectomia renal isolada pode ser realizada em circunstâncias pouco habituais para corrigir doença unilateral ou bilateral da artéria renal. A endarterectomia transaórtica é um método efetivo e trabalhoso para corrigir doença ostial renal por ocasião de operação aórtica para doença aneurismática ou doença oclusiva adjacente. As lesões oclusivas podem ser derivadas através de anastomoses proximais na aorta, artéria ilíaca ou através de próteses aórticas. O material sintético ou a veia autógena são igualmente satisfatórios para anastomose com a artéria renal proximal. A veia autógena é preferível para anastomoses mais distais ou quando for o caso de rins pequenos. Como, na faixa etária pediátrica, a veia safena tende a se dilatar com o tempo, é preferível a utilização de artéria autógena, como a artéria ilíaca interna, para a derivação renal em crianças. Para reduzir a morbidade operatória nos idosos, que não podem tolerar o clampeamento temporário da aorta durante a operação, alternativas extra-anatômicas incluindo as artérias hepática e esplênica podem ser usadas para a anastomose proximal de uma ponte para a artéria renal direita ou esquerda, respectivamente. Em raras ocasiões, a doença oclusiva vascular complicada pode necessitar de retirada do rim para reconstrução *ex vivo*, com reimplante

Tabela 66-11 Estudos de Triagem para Doença Oclusiva Renovascular

Ultrassom renal para avaliar o tamanho do rim, diagnósticos alternativos (cistos, hidronefrose)
Ultrassom duplex de artéria renal
Cintilografia renal com captopril
Investigação por imagens de ressonância magnética
Arteriografia

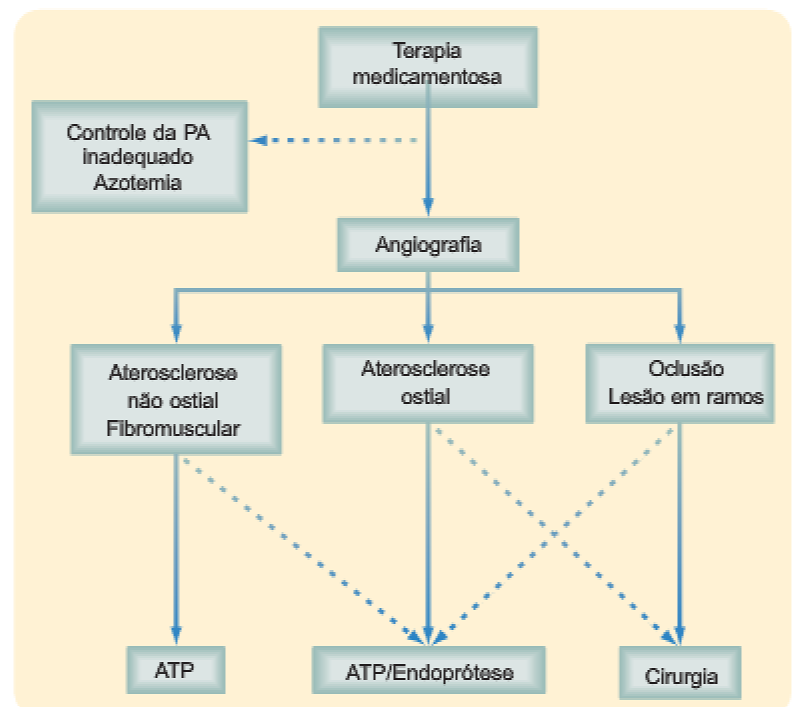


Figura 66-18 Esquema terapêutico para pacientes com doença oclusiva da artéria renal comprovada. *Setas pontilhadas* representam opções terapêuticas secundárias. PA, pressão arterial; PTRA, angioplastia renal transluminar percutânea.

Figura 66-19 Arteriografia de controle após angioplastia transluminar percutânea e colocação de endoprótese na artéria renal esquerda devido a doença ostial no paciente demonstrada na Figura 66-15.

in situ ou na pelve, utilizando a artéria e a veia como nos transplantes renais. Morbidade significativa ocorre em 5% a 10% dos pacientes após a operação. O óbito perioperatório é raro em pacientes pediátricos e displásicos, e os índices de mortalidade variam entre 0,9% e 5,8% no grupo aterosclerótico mais idoso. Embora se tenha pensado, inicialmente, que a operação da artéria renal em associação de operação aórtica aumentasse os índices de morbidade e mortalidade, experiências recentes indicam que a endarterectomia da artéria renal pode ser realizada em associação de ressecção de aneurisma aórtico, ou ponte aórtica, sem aumentar o risco de mortalidade.

A presença de uma artéria ocluída não é necessariamente uma contraindicação para a revascularização. O tratamento percutâneo pode ser tentado e, se um fio-guia puder passar através da oclusão, poderá haver um bom resultado com a angioplastia com balão e colocação de *stent*. Mais caracteristicamente, há indicação cirúrgica quando se encontra oclusão de um segmento curto de 1 a 2 cm na reconstituição de uma artéria praticamente normal. Se o rim tiver mais de 7 a 8 cm de comprimento, existe uma chance significativa de recuperação da função e redução da secreção de renina após a revascularização. Os rins que estiverem com menos de 6 cm, geralmente, não têm chances de salvação e a nefrectomia pode ser levada em consideração. A nefrectomia é muito mais rara do que no passado, em virtude do sucesso da revascularização e da eficácia dos inibidores da ECA para a hipertensão hiper-reninêmica.

Resultados da Revascularização

Os resultados, a longo prazo, após angioplastia renal percutânea transluminar são excelentes para pacientes com displasia fibromuscular. As lesões acometendo os ramos arteriais ou as áreas de bifurcações são menos prováveis de serem tratadas com sucesso e têm mais chances de estar associadas a complicações após tentativa de angioplastia. Entre os pacientes com doença arterial renal aterosclerótica, o uso seletivo apropriado da angioplastia com balão e endopróteses resulta em excelente sucesso após vários anos, com cura da hipertensão em 20% a 25% dos casos, melhorando ou estabilizando em 50% a 60% e fracasso em 15% a 20%.[42,45,46]

A revascularização cirúrgica para displasia fibromuscular resulta em cura ou melhora da hipertensão, com índices semelhantes ao tratamento percutâneo. Entre as crianças, o tratamento cirúrgico é altamente bem-sucedido, resultando em cura da hipertensão em 70% a 85% dos casos e melhora em outros 10% a 25%, com fracasso em menos de 10%. Entre pacientes com aterosclerose, cura-se a hipertensão em cerca de um terço e melhora-se em 50%, com fracasso em 10% a 20%. A endarterectomia do óstio da artéria renal é um procedimento bastante durável. Estudos seriados a respeito da perviedade da derivação indicam que até 88% dos enxertos permanecem pérvios em até 20 anos após a operação. Ocorre dilatação do enxerto venoso em 3% a 5%, principalmente entre a faixa etária pediátrica.

Tem havido melhora da função renal em 40% dos pacientes submetidos a revascularização em virtude de azotemia. Tais pacientes quase sempre foram submetidos à revascularização bilateral ou apresentavam rim único, com o objetivo terapêutico de aumentar o fluxo sanguíneo para a maior quantidade de parênquima renal possível. O acompanhamento e histórico natural indicam que, mesmo entre pacientes sem melhora significativa da insuficiência renal, o índice no qual a função renal se agrava é reduzido pela revascularização. Em raras ocasiões, os pacientes submetidos à diálise tiveram este tratamento suspenso após a intervenção cirúrgica.

A doença oclusiva da artéria renal responsável pela hipertensão contribui muito para a insuficiência renal. A suspeita clínica e uma avaliação diagnóstica adequada podem direcionar os pacientes no sentido do tratamento específico para melhorar o fluxo para os rins, aumentando cada vez mais a utilização de métodos percutâneos relativamente seguros. Os resultados desses tratamentos oferecem benefícios substanciais para pacientes cuidadosamente selecionados e tratados.

Isquemia Mesentérica

A doença oclusiva vascular dos vasos mesentéricos é um problema relativamente raro, porém muitas vezes catastrófico. Quando ocorre oclusão aguda de uma grande artéria, geralmente resulta em doença grave, e a sobrevida é incomum. A insuficiência mesentérica não oclusiva e a oclusão venosa mesentérica ocorrem na presença de doença concomitante grave, de etiologias variadas. Muitas vezes, a isquemia intestinal crônica se apresenta como um desafio diagnóstico, mas os resultados são gratificantes com o tratamento oportuno.

Fisiopatologia

A anatomia arterial mesentérica é notável pelo seu rico fluxo colateral (Fig. 66-20). Como resultado, a oclusão gradativa de um ou até dois dos principais troncos mesentéricos geralmente é bem tolerada, desde que haja tempo para a dilatação de ramos colaterais do tronco não acometido. Por sua vez, a oclusão repentina de um tronco principal ou, mais perifericamente, após as maiores colaterais pode ser mal tolerada, com consequências graves. A oclusão vascular aguda resulta em lesão tissular, com liberação de conteúdo intracelular e de produtos secundários do metabolismo anaeróbico para a circulação sistêmica. A mucosa intestinal comprometida permite o afluxo irrestrito de material tóxico, da luz do intestino, com consequências sistêmicas. Se as superfícies serosas estiverem acometidas pela necrose de toda a parede, haverá perfuração e peritonite. Doença cardíaca associada, ou aterosclerose sistêmica muitas vezes complicam a oclusão arterial aguda. A isquemia não oclusiva e oclusões venosas são geralmente complicadas por doença sistêmica ou abdominal concomitante com risco de vida.

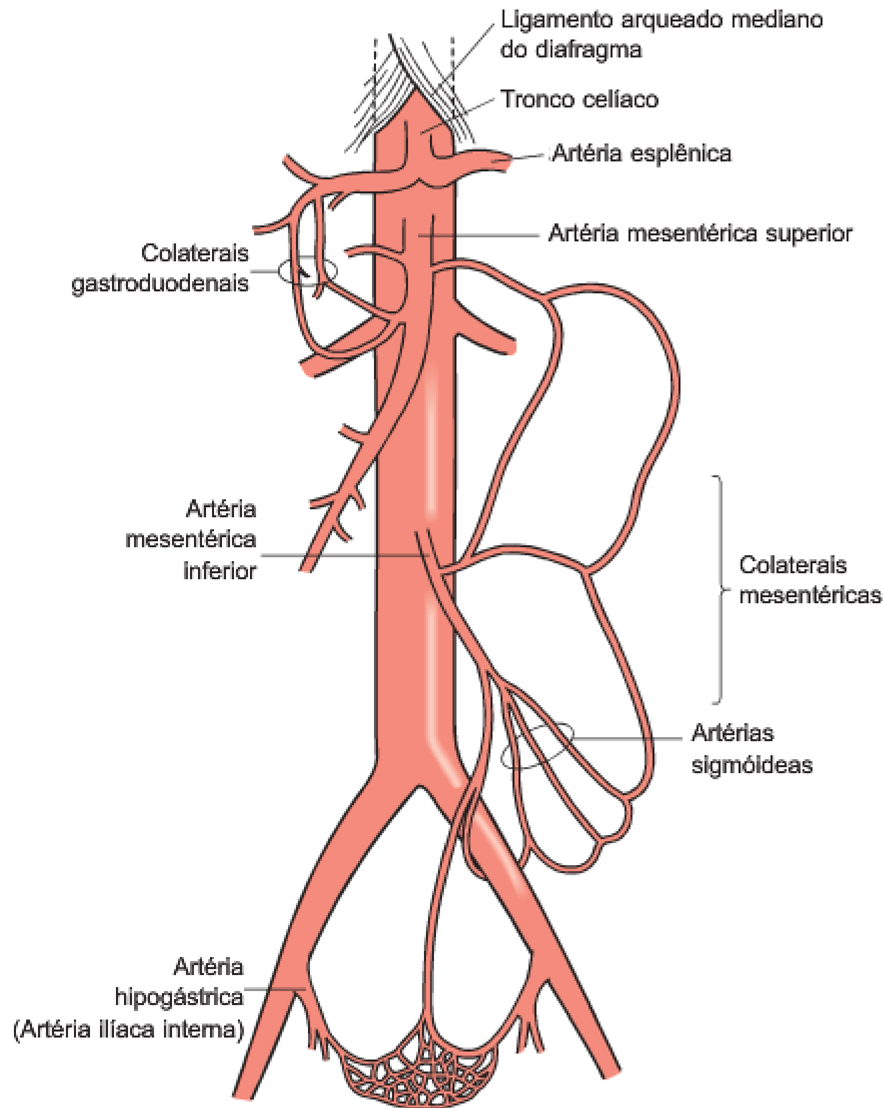


Figura 66-20 Anatomia arterial mesentérica demonstrando a grande quantidade de ramos colaterais entre os ramos principais. (Adaptado de Stoney RJ, Wylie EJ: Surgery of celiac and mesenteric arteries. In Haimovici HH [ed]: Vascular Surgery: Principles and Techniques. New York, McGraw-Hill, 1976, p. 668-679.)

A oclusão arterial aguda mesentérica é mais decorrente de embolia cardiogênica e, em geral, acomete a mesentérica superior. Na maioria das vezes, a oclusão embólica ocorre distalmente à origem da artéria mesentérica superior, pois o êmbolo é empurrado para dentro da artéria até um ponto onde a ramificação reduz sua luz para um diâmetro menor do que o êmbolo (Fig. 66-21). Mais raramente, a oclusão trombótica no local de aterosclerose crônica ocorre na origem do vaso adjacente à doença ostial. Em ambos os casos, pode ocorrer estase com trombose secundária em vasos adjacentes proximais e distais, até o ponto onde o fluxo das colaterais se mantém. A oclusão embólica aguda é, geralmente, uma lesão mais profunda e grave do que a trombose no local de doença crônica pelo seguinte:

1. Não existe proteção por colaterais cronicamente dilatadas de outras artérias mesentéricas.
2. Oclusão em pontos além do ponto de chegada de fluxo das grandes colaterais.
3. Oclusão de vários ramos para segmentos adjacentes ao ponto de ramificação arterial.

A insuficiência mesentérica não oclusiva aguda decorre de uma doença grave com sepse e colapso cardiovascular, com consequente vasoconstrição do leito vascular mesentérico. A utilização de vasopressores para suporte hemodinâmico exacerba o problema. Se for prolongada, essa doença pode resultar em comprometimento hemodinâmico do fluxo de nutrientes para as vísceras intestinais e mesentéricas. A oclusão mesentérica venosa resulta em comprometimento vascular devido à redução do retorno venoso.

A insuficiência mesentérica crônica é quase exclusivamente um problema da faixa etária mais avançada, com aterosclerose difusa que acomete a aorta e as artérias mesentéricas proximais. Como as colaterais geralmente são abundantes, dois entre os três principais vasos mesentéricos — na maioria das vezes, a artéria mesentérica superior e celíaca — estarão gravemente comprometidos antes que surjam sintomas (Tabela 66-12). Ocorre uma isquemia relativa após as refeições, durante as quais existe um aumento da demanda de fluxo para o leito mesentérico. A vasodilatação após a refeição reduz a resistência periférica, mas o fluxo não pode aumentar na presença de lesões oclusivas proximais fixas, provocando dor isquêmica transitória, que foi denominada corretamente *angina intestinal*. Uma manifestação rara da insuficiência mesentérica crônica ocorre mais entre pacientes jovens e saudáveis que apresentam compressão da artéria celíaca pelo ligamento arqueado mediano do diafragma.

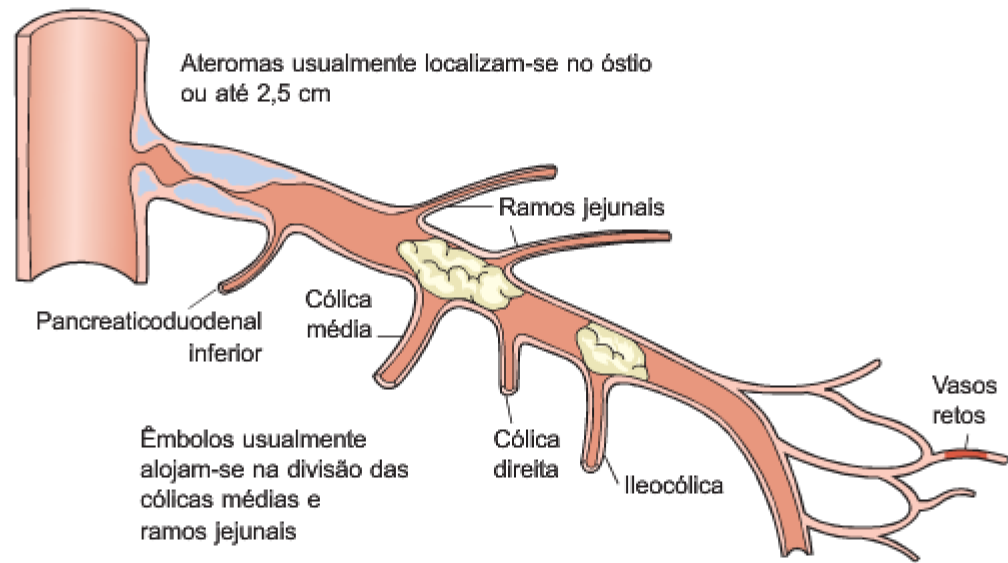


Figura 66-21 **Localizações típicas das obstruções da artéria mesentérica superior em pacientes com embolia e trombose.** (De Donaldson MC: Mesenteric vascular disease. In Braunwald S, Creager MA [eds]: Atlas of Heart Diseases. St. Louis, Mosby, 1996, p. 56.)

Tabela 66-12 Extensão da Obstrução em Insuficiência Arterial Mesentérica Crônica

LOCAL	PERCENTAGEM
Celíaco, AMS, AMI	41-75
Celíaco, AMS	29-82
Celíaco, AMI	2
SMA, AMI	5
Celíaco	0-14
AMS	1,4 - 9

AMI = artéria mesentérica inferior; AMS, artéria mesentérica superior.

Tabela 66-13 Apresentação de Isquemia Mesentérica Aguda

Doença cardíaca ou debilitante concorrente
Dor fora de proporção à sensibilidade
Distensão abdominal, disfunção gastrointestinal
Evidência do terceiro espaço – oligúria, hemoconcentração
Sangue nas fezes
Contagem elevada de leucócitos – frequentemente superior a 20.000
Acidose metabólica
Enzimas séricas elevadas
Distensão intestinal, espessamento da parede evidente nas imagens do rim-ureter-bexiga e na tomografia computadorizada
Achados endoscópicos no cólon
Achados específicos no arteriograma

Apresentação e Tratamento

Oclusão Mesentérica Arterial Aguda

A causa mais comum da oclusão arterial mesentérica aguda é a embolia para a artéria mesentérica superior e, raramente, para a artéria celíaca. Uma dor acentuada quase sempre está presente, localizada na região periumbilical (Tabela 66-13). O exame do abdome revela, caracteristicamente, uma dor discreta durante as fases iniciais para tornar-se maior à medida que o intestino isquêmico provoca peritonite visceral e, finalmente, peritonite parietal. A contagem leucocitária, geralmente, está elevada, e uma acidose metabólica pode estar presente. Uma radiografia simples do abdome pode mostrar alças intestinais repletas de líquido, com sinais de edema da parede. A doença cardíaca subjacente é responsável pelos êmbolos em 90% dos casos, e arritmias, infarto recente do miocárdio ou doença valvular podem estar presentes.

O tratamento precoce depende basicamente do diagnóstico imediato, que necessita de um alto índice de suspeição. O diagnóstico diferencial com pancreatite aguda, perfuração de víscera oca, ruptura de aneurisma ou litíase renal deve, rapidamente, ser excluído, enquanto se inicia a reposição hídrica e antibióticos. A arteriografia pode identificar o local da oclusão, mas não é fundamental se o paciente apresentar sinais clínicos evidentes, e se o tratamento cirúrgico tiver de ser retardado como resultado.

A operação oferece a melhor chance de tratamento bem-sucedido.[47] A laparotomia exploratória permite a confirmação rápida do diagnóstico e a exclusão de outras doenças. Se todo o intestino estiver francamente necrótico, a probabilidade de sobrevida é praticamente nenhuma, e não se deve fazer outro tipo de tratamento na maioria das vezes. Se houver uma necrose intercalada ou segmentar ou ainda isquemia generalizada que parece ser reversível, disseca-se a artéria mesentérica superior na base do mesocólon transverso. A pulsação e o fluxo são avaliados na artéria principal e em seus ramos, utilizando a ultrassonografia com Doppler perioperatório.

Em geral, o êmbolo provoca uma oclusão acessível distal em relação à origem da artéria mesentérica superior, alojando-se no primeiro ponto de bifurcação da artéria. Na maioria das vezes, a artéria mesentérica superior proximal deve ser aberta longitudinalmente, realizando-se uma tromboembolectomia e utilizando-se de um remendo para fechar a artéria (Fig. 66-22). Se a artéria estiver macia e livre de aterosclerose, pode-se utilizar uma arteriotomia transversa e fechá-la primariamente, sem remendo. Nos pacientes com doença arterial crônica significativa associada, nos quais ocorreu trombose, a simples tromboembolectomia pode não conseguir restaurar a

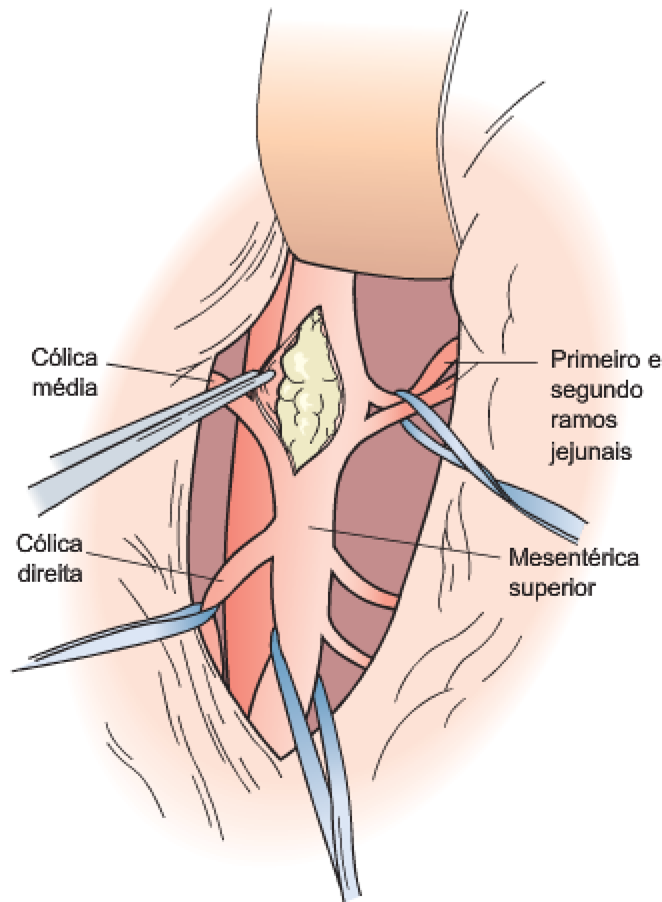


Figura 66-22 **Arteriotomia longitudinal da artéria mesentérica superior para tromboembolectomia. A arteriotomia é fechada com remendo ou pela realização de uma ponte com enxerto de uma fonte de fluxo apropriada.** (Adaptado de Yao JST, Bergan JJ, Pearce WH, Flinn WR: Operative procedures in visceral ischemia. In Bergan JJ, Yao JST [eds]: Techniques in Arterial Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1990, p. 284-293.)

chegada normal de fluxo. Nesses casos, utiliza-se uma arteriotomia da artéria mesentérica superior como local de anastomose distal de uma ponte. Na maioria das vezes, uma veia autógena é preferível para evitar o risco de infecção do enxerto sintético. A derivação pode originar da aorta, ou de uma artéria ilíaca, dependendo de qual estiver menos acometida pela doença. Após o restabelecimento do fluxo, as regiões francamente necróticas do intestino devem ser ressecadas. As regiões com chance de recuperação potencial podem ser observadas durante 24 a 36 horas, sendo reavaliadas em operações de "second look". O índice de mortalidade relatado para pacientes operados para isquemia intestinal aguda chega a 85%, embora, com diagnóstico e intervenções agressivas, os índices de mortalidade possam ser reduzidos para a faixa de 25%.[47]

Insuficiência Mesentérica Não Oclusiva

Os pacientes que apresentam insuficiência mesentérica não oclusiva estão, com frequência, gravemente enfermos e muitas vezes estiveram internados em unidades de tratamento intensivo antes de apresentar insuficiência mesentérica. Se o paciente estiver obnubilado, intubado ou acentuadamente sedado, o quadro pode ser sutil e o diagnóstico retardado. A dor abdominal difusa é acentuada e desproporcional à palpação. A acidose pode ser acentuada. Uma radiografia simples do abdome, a ultrassonografia e a TC ajudam a excluir outros diagnósticos, tais como úlcera perfurada e colecistite aguda. A arteriografia é um valioso passo diagnóstico confirmatório. A arteriografia clássica inclui ausência de oclusão de um vaso calibroso e um padrão de vasoespasmo focal sequencial com "formação em contas de rosário" dos ramos mesentéricos principais e um aspecto de "amoreira" da vascularização distal.

Além de fazer o diagnóstico, a arteriografia facilita o tratamento precoce, fundamental na infusão seletiva contínua de vasodilatadores, tais como papaverina na artéria mesentérica superior. A reposição hídrica, a suspensão dos vasoconstritores, antibióticos para combater a translocação porta de bactérias e a monitorização angiográfica do vasoespasmo são importantes componentes do tratamento do paciente. A operação fica reservada para os casos em que os pacientes apresentam piora clínica ou sinais de peritonite sugerindo infarto intestinal. O sucesso é possível apenas com o controle da doença subjacente que precipitou a insuficiência mesentérica. Em virtude da complexidade da doença, os pacientes com insuficiência mesentérica não oclusiva têm prognóstico sombrio.

Tabela 66-14 Condições Associadas à Trombose Venosa Mesentérica

Hipertensão Porta
Cirrose
Esplenomegalia congestiva
Inflamação
Peritonite
Doença intestinal inflamatória
Abscesso pélvico ou intra-abdominal
Doença diverticular
Estado Pós-operatório e Trauma
Esplenectomia e outros estados pós-operatórios
Trauma abdominal fechado
Estados de Hipercoagulabilidade
Neoplasias (cólon, pâncreas)
Contraceptivos orais
Gravidez
Tromboflebite migratória
Antitrombina III, proteína C, deficiência de S
Trombose venosa profunda periférica
Policitemia verdadeira
Trombocitose
Outras Condições
Doença renal (síndrome nefrótica)
Doença cardíaca (insuficiência congestiva)

Oclusão Venosa Mesentérica

Ocorre oclusão venosa mesentérica em pacientes com uma variedade de doenças concomitantes, inclusive doença hepática e hipertensão porta, pancreatite, doenças inflamatórias intraperitoneais, estados de hipercoagulabilidade e quadros de baixo fluxo sistêmico (Tabela 66-14). A trombose venosa é menos drástica do que a oclusão arterial, e um diagnóstico precoce é difícil em virtude de o quadro clínico ser discreto[48] (Tabela 66-15). Geralmente, a dor abdominal é vaga, e a sensibilidade é discreta ou controversa. A TC pode mostrar um espessamento da parede intestinal, com passagem retardada do meio de contraste intravenoso para o sistema porta e ausência de opacificação da veia porta. A arteriografia pode mostrar congestão venosa e falta de um enchimento imediato do sistema porta.

O tratamento deve consistir em suporte hemodinâmico, anticoagulação e exames seriados. Se surgir peritonite, a laparotomia exploradora é indicada para avaliar a viabilidade intestinal,

com ressecção intestinal segmentar se necessário. A trombectomia cirúrgica tem pouca probabilidade de obter êxito. O tratamento fibrinolítico é problemático em virtude de a congestão da parede intestinal tornar o quadro suscetível a hemorragia. Em geral o prognóstico é bom, pois se forma uma circulação venosa colateral e a recanalização parcial, ou mesmo total, das veias mesentéricas pode ocorrer em muitos casos.

Insuficiência Mesentérica Crônica

Os pacientes com doença arterial mesentérica crônica avançada mais comumente apresentam um padrão estereotipado de dor pós-prandial, em localização periumbilical, que ocorre dentro de 30 minutos após uma refeição (Tabela 66-16). Daí então ela melhora gradualmente, reaparecendo com as refeições subsequentes. Como a alimentação provoca dor, os pacientes reduzem o volume das refeições e desenvolvem o padrão de "medo de comida", gerando abstinência alimentar que resulta em perda ponderal. A má absorção, raramente ou nunca, é um componente desta doença.

O diagnóstico necessita de uma cuidadosa anamnese e exclusão de outras doenças, tais como malignidade, pancreatite crônica e úlcera gástrica. Muitas vezes, exames diagnósticos seriados são realizados para excluir essas doenças, e um diagnóstico de isquemia mesentérica crônica é feito, posteriormente, por exclusão. Tem sido utilizado duplex scan, com sucesso cada vez maior, para documentar doença oclusiva na artéria mesentérica superior proximal e nas artérias celíacas. O exame diagnóstico definitivo é a arteriografia, que invariavelmente revela oclusão de pelo menos duas das três principais artérias mesentéricas. Os padrões de colaterais muitas vezes são proeminentes, incluindo uma grande artéria enovelada no mesentério do cólon (Fig. 66-23).

Em casos selecionados, a revascularização pela angioplastia transluminar percutânea ou a colocação de endopróteses pode ser bem-sucedida, principalmente entre pacientes idosos que são maus candidatos à operação devido ao alto risco cirúrgico. Entretanto, a taxa de reestenose e de reintervenções pode chegar de 30% a 50% e a 50%, respectivamente.[49] Mais comumente[50] o tratamento definitivo necessita de operação, utilizando tanto uma abordagem direta para as oclusões arteriais proximais, através de endarterectomia transaórtica, quanto derivação com enxerto. A ponte pode ser realizada utilizando-se um enxerto sintético que se origina na aorta supracelíaca e conecta-se tanto com a artéria celíaca quanto com a mesentérica superior. Por sua vez, pode-se utilizar uma derivação retrógrada da aorta infrarrenal ou da artéria ilíaca. A exploração cirúrgica e o tratamento são, geralmente, facilitados em virtude de o paciente apresentar perda de peso significativa antes da operação. Os resultados cirúrgicos são, em geral, altamente gratificantes em pacientes adequadamente selecionados, com rápida resolução dos sintomas e ganho de peso. A perviedade dos enxertos a longo prazo, é excelente, ultrapassando 90%.

Um pequeno subgrupo de pacientes sem aterosclerose e, geralmente, com idade mais jovem, apresenta dor pós-prandial característica devido à compressão do tronco celíaco pelo ligamento arqueado mediano do diafragma. Em geral, esses pacientes apresentam longo histórico de queixas crônicas. Muitas vezes, foram avaliados por vários médicos e podem ter desenvolvido dependência a medicamentos analgésicos. A avaliação

Tabela 66-15 Apresentação de Trombose Venosa Mesentérica

APRESENTAÇÃO	PERCENTAGEM
Dor (insidiosa)	81
Sangramento gastrointestinal	19
Fezes positivas	63
Anorexia	44
Trombose venosa profunda anterior	44
Câncer pancreático	13
Hepatite	25
Trombocitose	25
Fibrinogênio aumentado	13
Proteínas C, S reduzidas	50

Tabela 66-16 Sinais e Sintomas de Insuficiência Arterial Mesentérica Crônica

SINAL OU SINTOMA	PERCENTAGEM
Dor	100
Perda de peso	80-98
Sopro abdominal	68-75
Náusea, vômitos	54-84
Diarreia	35
Constipação	13-26
Fezes positivas para hemocultura	8

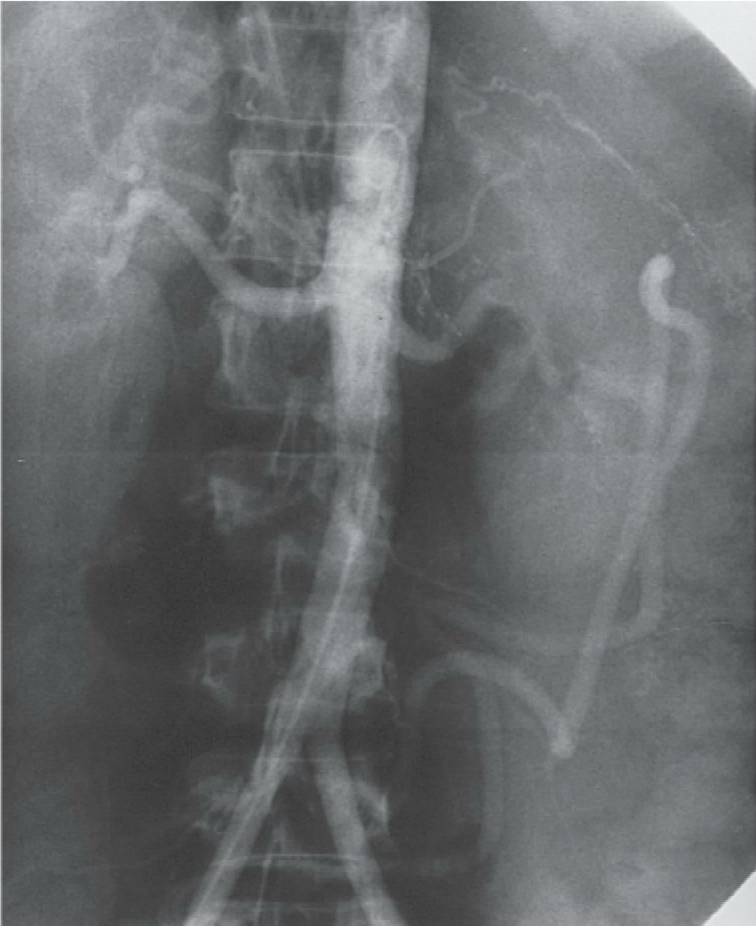


Figura 66-23 Arteriografia de paciente com isquemia intestinal crônica demonstrando grande artéria enovelada formando colateral dentro do mesentério do cólon.

utilizando RM ou arteriografia mostra compressão extrínseca da artéria celíaca proximal com dilatação pós-estenótica. As imagens durante a inspiração e a expiração mostram uma constrição dinâmica da artéria. O tratamento deve ser direcionado para pacientes altamente selecionados. Os métodos percutâneos não têm sucesso em aliviar a compressão extrínseca. A operação consiste em liberar o ligamento arqueado mediano. Uma minoria dos pacientes pode apresentar espessamento fibroso secundário do tronco celíaco proximal, que deve ser tratado com uma derivação curta ou angioplastia com remendo. A causa hemodinâmica para a dor ainda não está clara, e pode-se ter algum benefício terapêutico com a ablação do plexo nervoso celíaco durante a intervenção cirúrgica. Os resultados do procedimento são, em geral, favoráveis em pacientes cuidadosamente selecionados.

Referências Selecionadas

Antiplatelet Trialists' Collaboration: Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: II. Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. BMJ 308:159-168, 1994.

A segunda de uma série de metanálises publicadas sobre experiências com terapia antiplaquetária focou-se na doença vascular periférica e nas revascularizações com enxerto.

Boley SJ, Brandt LJ, Veith FJ: Ischemic disorders of the intestines. Curr Prob Surg 15:1-85, 1978.

Esta excelente revisão enfatiza o importante papel da terapia e do diagnóstico angiográficos, particularmente para doença mesentérica não oclusiva.

Glagov S, Zarins C, Giddens DP, Ku DN: Hemodynamics and atherosclerosis: Insights and perspectives gained from studies of human arteries. Arch Pathol Lab Med 112: 1018-1031, 1988.

Escrita por um pioneiro neste campo, esta é uma excelente introdução para princípios conceituais e experimentais unindo forças hemodinâmicas e aterosclerose.

Goldblatt H: Studies on experimental hypertension. J Exp Med 59:347, 1934.

Este artigo clássico foi o primeiro a descrever o mecanismo por trás da hipertensão renovascular.

Haimovici H: Muscular, renal and metabolic complications of acute arterial occlusions: Myonephropathic-metabolic syndrome. Surgery 85:461-473, 1979.

A descrição clássica dos efeitos sistêmicos da revascularização em membros com isquemia crítica.

Pohl MA: The ischemic kidney and hypertension. Am J Kidney Dis 21 (Suppl 2):22-28, 1993.

Este artigo é uma excelente revisão da doença renovascular, do ponto de vista do rim.

Ross R: Atherosclerosis: An inflammatory disease. N Engl J Med 340:115-126, 1999.

Uma revisão concisa e atualizada das novas hipóteses de aterogênese, com uma excelente lista de referência.

Sos T, Pickering T, Sniderman K, et al: Percutaneous transluminal renal angioplasty in renovascular hypertension due to atheroma or fibromuscular dysplasia. N Engl J Med 309:274, 1983.

Este artigo foi o primeiro a descrever, cuidadosamente, técnicas e resultados da terapia percutânea para doença renovascular, diferenciando entre doença ostial e não ostial.

STILE Investigators: Results of a prospective randomized trial evaluating surgery versus thrombolysis for ischemia of the lower extremity. The STILE Trial. Ann Surg 220:251-268, 1994.

Uma grande avaliação randomizada sobre o papel da trombólise no tratamento da isquemia aguda do membro inferior.

Stoney RJ, Cunninghan CG: Acute mesenteric ischemia. Surgery 114:489-490, 1993.

Uma revisão fidedigna de um subgrupo desafiador de pacientes com doença mesentérica.

Referências

1. Fuster V: Syndromes of Atherosclerosis: Correlations of Clinical Imaging and Pathology. New York, Futura, 1996.
2. Glagov S, Zarins C, Giddens DP, Ku DN: Hemodynamics and atherosclerosis: Insights and perspectives gained from studies of human arteries. Arch Pathol Lab Med 112:1018-1031, 1988.
3. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, et al: Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med 316:1371-1375, 1987.
4. Ross R: Atherosclerosis: An inflammatory disease. N Engl J Med 340:115-126, 1999.
5. Benditt EP: Implications of the monoclonal character of human atherosclerotic plaques. Am J Pathol 86:693-702, 1977.
6. Porter JM, Taylor LM, Harris EJ: Nonatherosclerotic vascular disease. In Moore WS (ed): Vascular Surgery: A Comprehensive Review. Philadelphia, WB Saunders, 1991.
7. Creager MA, Halpern JL, Coffman JD: Raynaud's phenomenon and other vascular disorders related to temperature. In Loscalzo J, Creager MA, Dzau VJ (eds): Vascular Medicine. Boston, Little, Brown, 1996.
8. Bandyk DF, Schmitt DD, Seabrook GR, et al: Monitoring functional patency of in situ saphenous vein bypasses: The impact of a surveillance protocol and elective revision. J Vasc Surg 9:286-296, 1989.
9. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al: Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: A randomized controlled trial. JAMA 291:2328-2334, 2004.
10. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, et al: Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. N Engl J Med 343:180-184, 2000.
11. ACC/AHA 2005 practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic). Circulation 113:1474-1547, 2006.
12. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. II. Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. Antiplatelet Trialists' Collaboration. BMJ 308:159-168, 1994.
13. Rutherford RB: Atlas of Vascular Surgery: Basic Techniques and Exposures. Philadelphia, WB Saunders, 1993.
14. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al: Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. N Engl J Med 351:1493-1501, 2004.
15. Muradin GS, Bosch JL, Stijnen T, Hunink MG: Balloon dilation and stent implantation for treatment of femoropopliteal arterial disease: Meta-analysis. Radiology 221:137-145, 2001.
16. Results of a prospective randomized trial evaluating surgery versus thrombolysis for ischemia of the lower extremity. The STILE trial. Ann Surg 220:251-266; discussion 266-258, 1994.
17. Jivegard LE, Arfvidsson B, Holm J, Schersten T: Selective conservative and routine early operative treatment in acute limb ischaemia. Br J Surg 74:798-801, 1987.
18. Elliott JP Jr, Hageman JH, Szilagyi E, et al: Arterial embolization: Problems of source, multiplicity, recurrence, and delayed treatment. Surgery 88:833-845, 1980.

19. Baxter-Smith D, Ashton F, Slaney G: Peripheral arterial embolism: A 20 year review. J Cardiovasc Surg (Torino) 29:453-457, 1988.
20. Donaldson MC, Weinberg DS, Belkin M, et al: Screening for hypercoagulable states in vascular surgical practice: A preliminary study. J Vasc Surg 11:825-831, 1990.
21. Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA: A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the legs. Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery (TOPAS) Investigators. N Engl J Med 338:1105-1111, 1998.
22. McAllister FF: The fate of patients with intermittent claudication managed nonoperatively. Am J Surg 132:593-595, 1976.
23. Boyd AM: The natural course of arteriosclerosis of the lower extremities. Proc R Soc Med 55:591-593, 1962.
24. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, et al: Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. N Engl J Med 351:2795-2804, 2004.
25. Reed AB, Conte MS, Donaldson MC, et al: The impact of patient age and aortic size on the results of aortobifemoral bypass grafting. J Vasc Surg 37:1219-1225, 2003.
26. Blaisdell FW: Extraanatomical bypass procedures. World J Surg 12:798-804, 1988.
27. Taylor LM Jr, Edwards JM, Porter JM: Present status of reversed vein bypass grafting: Five-year results of a modern series. J Vasc Surg 11:193-205; discussion 205-206, 1990.
28. Leather RP, Shah DM, Chang BB, Kaufman JL: Resurrection of the in situ saphenous vein bypass: 1000 cases later. Ann Surg 208:435-442, 1988.
29. Donaldson MC, Mannick JA, Whittemore AD: Femoral-distal bypass with in situ greater saphenous vein: Long-term results using the Mills valvulotome. Ann Surg 213:457-464; discussion 464-465, 1991.
30. Chew DK, Owens CD, Belkin M, et al: Bypass in the absence of ipsilateral greater saphenous vein: Safety and superiority of the contralateral greater saphenous vein. J Vasc Surg 35:1085-1092, 2002.
31. Chew DK, Conte MS, Donaldson MC, et al: Autogenous composite vein bypass graft for infrainguinal arterial reconstruction. J Vasc Surg 33:259-264; discussion 264-265, 2001.
32. Reed AB, Conte MS, Belkin M, et al: Usefulness of autogenous bypass grafts originating distal to the groin. J Vasc Surg 35:48-54; discussion, 54-55, 2002.
33. Belkin M, Conte MS, Donaldson MC, et al: Preferred strategies for secondary infrainguinal bypass: Lessons learned from 300 consecutive reoperations. J Vasc Surg 21:282-293; discussion 293-295, 1995.
34. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, et al: Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): Multicentre, randomised controlled trial. Lancet 366:1925-1934, 2005.
35. Duda SH, Poerner TC, Wiesinger B, et al: Drug-eluting stents: Potential applications for peripheral arterial occlusive disease. J Vasc Interv Radiol 14:291-301, 2003.
36. Harding MB, Smith LR, Himmelstein SI, et al: Renal artery stenosis: Prevalence and associated risk factors in patients undergoing routine cardiac catheterization. J Am Soc Nephrol 2:1608-1616, 1992.
37. Zierler RE, Bergelin RO, Isaacson JA, Strandness DE Jr. Natural history of atherosclerotic renal artery stenosis: A prospective study with duplex ultrasonography. J Vasc Surg 19:250-257; discussion 257-258, 1994.
38. Zeller T: Renal artery stenosis: Epidemiology, clinical manifestation, and percutaneous endovascular therapy. J Interv Cardiol 18:497-506, 2005.
39. Davidson RA, Wilcox CS: Newer tests for the diagnosis of renovascular disease. JAMA 268:3353-3358, 1992.
40. Cambria RP, Kaufman JL, Brewster DC, et al: Surgical renal artery reconstruction without contrast arteriography: The role of clinical profiling and magnetic resonance angiography. J Vasc Surg 29:1012-1021, 1999.
41. Sos TA: Angioplasty for the treatment of azotemia and renovascular hypertension in atherosclerotic renal artery disease. Circulation 83:I162-166, 1991.
42. Rodriguez-Lopez JA, Werner A, Ray LI, et al: Renal artery stenosis treated with stent deployment: Indications, technique, and outcome for 108 patients. J Vasc Surg 29:617-624, 1999.
43. van de Ven PJ, Kaatee R, Beutler JJ, et al: Arterial stenting and balloon angioplasty in ostial atherosclerotic renovascular disease: A randomised trial. Lancet 353:282-286, 1999.
44. Blum U, Krumme B, Flugel P, et al: Treatment of ostial renal-artery stenoses with vascular endoprostheses after unsuccessful balloon angioplasty. N Engl J Med 336:459-465, 1997.
45. Lim ST, Rosenfield K: Renal artery stent placement: Indications and results. Curr Interv Cardiol Rep 2:130-139, 2000.
46. Tullis MJ, Zierler RE, Glickerman DJ, et al: Results of percutaneous transluminal angioplasty for atherosclerotic renal artery stenosis: A follow-up study with duplex ultrasonography. J Vasc Surg 25:46-54, 1997.
47. Park WM, Gloviczki P, Cherry KJ Jr, et al: Contemporary management of acute mesenteric ischemia: Factors associated with survival. J Vasc Surg 35:445-452, 2002.
48. Harward TR, Green D, Bergan JJ, et al: Mesenteric venous thrombosis. J Vasc Surg 9:328-333, 1989.
49. Brown DJ, Schermerhorn ML, Powell RJ, et al: Mesenteric stenting for chronic mesenteric ischemia. J Vasc Surg 42:268-274, 2005.
50. Kasirajan K, O'Hara PJ, Gray BH, et al: Chronic mesenteric ischemia: Open surgery versus percutaneous angioplasty and stenting. J Vasc Surg 33:63-71, 2001.

CAPÍTULO 67

Trauma Vascular

Asher Hishberg, MD e Kenneth L. Mattox, MD

DESAFIO DO TRAUMA VASCULAR

As lesões dos vasos sanguíneos constituem os desafios mais dramáticos para os cirurgiões de trauma, porque o reparo é, em geral, urgente, o cirurgião precisa decidir entre várias opções de tratamento (aberto ou endovascular) e a reconstrução de uma lesão arterial pode ser tecnicamente desafiadora. Além disso, em uma época de crescente subespecialização e acentuada redução da cirurgia vascular no currículo de treinamento em cirurgia geral, números crescentes de cirurgiões que recebem chamadas para trauma se sentem agora menos confortáveis para lidar com essas lesões. Assim, os grandes traumas vasculares ainda são um elemento crucial da cirurgia do trauma, e todo cirurgião geral precisa ser preparado para lidar com eles definitivamente ou usando rapidamente as denominadas táticas de controle de lesão vascular. Uma chamada para tirar o cirurgião vascular de casa não é uma solução válida para o paciente com uma lesão da veia ilíaca exsanguinante.

O tratamento efetivo das lesões vasculares depende dos princípios bem-sucedidos da assistência moderna ao trauma com a atual abordagem da terapia vascular esboçada nos capítulos iniciais desta seção. A diferença fundamental entre operação vascular eletiva e trauma vascular é a fisiologia do paciente ferido. Um vaso principal lacerado é tipicamente apenas um componente do complexo politrauma que inclui lesões a outros órgãos e sistemas. Esses pacientes em geral estão criticamente doentes e rapidamente atingem um ponto de irreversibilidade fisiológica.[1] Nessas circunstâncias clínicas dramáticas, a chave para um resultado favorável é a manutenção de prioridades certas.

O cirurgião precisa lembrar-se de que, embora uma hemorragia importante (típica de lesões vasculares do tronco) constitua uma ameaça imediata à vida do paciente, a isquemia (comumente proveniente de lesão arterial periférica) é uma ameaça à viabilidade do membro, uma prioridade menor. Além disso, embora o controle da hemorragia em geral seja obrigatório como manobra para salvar a vida, a reconstrução de um vaso lesionado pode não ser. Como o paciente lesionado está próximo de sua capacidade fisiológica máxima, uma solução técnica temporária mais simples é, em geral, uma opção mais segura que uma reconstrução complexa e que consome tempo.[2] No paciente gravemente traumatizado, a solução definitiva tecnicamente mais exequível nem sempre está de acordo com o melhor interesse do paciente.

A primeira parte deste capítulo focaliza os princípios fundamentais do diagnóstico e tratamento do trauma vascular. A segunda parte lida com lesões a determinados vasos em localizações anatômicas específicas. Ambas as partes enfatizam a convergência moderna de estratégias cirúrgicas inovadoras, como diagnóstico por imagem e tecnologia endovascular, uma convergência que oferece ao cirurgião de trauma uma ampla variedade de opções para o tratamento de lesões dos grandes vasos.

ABORDAGEM GERAL DO TRAUMA VASCULAR

Padrões de Lesão

O trauma vascular ocorre em um número limitado de padrões, que são determinados primariamente pelo mecanismo de trauma.[3] O trauma penetrante resulta tipicamente em vários graus de laceração ou transecção do vaso. As extremidades de uma artéria completamente transeccionada em geral se retraem e se espasmam com subsequente trombose. Portanto, um vaso lacerado ou incompletamente transeccionado tipicamente sangra mais profusamente que um completamente transeccionado.

Trauma fechado resulta em rompimento da parede arterial, variando em gravidade de pequenos retalhos da íntima à lesão transmural extensa com extravasamento ou trombose. A lesão por desaceleração causa deformação da parede arterial. Em um vaso pequeno (p. ex., artéria renal), isso provoca rompimento

da íntima e subsequente trombose, enquanto em um vaso grande o resultado será uma lesão de toda a espessura com apenas uma camada fina de adventícia temporariamente tamponando a laceração, como ocorre tipicamente na aorta torácica descendente.

O sangramento proveniente de um vaso lacerado pode ser livre ou contido, este último causando a formação de pseudoaneurisma. Uma fístula arteriovenosa é o resultado da comunicação traumática entre uma artéria e uma veia lesionadas.

A perda de membro mais provavelmente resulta de trauma fechado e lesões por armas de grande calibre, em especial em função da lesão maior ao osso e aos tecidos moles da extremidade lesionada. As lesões por arma de pequeno calibre e as feridas penetrantes raramente promovem perda de membro.

O uso crescente de diagnóstico invasivo, monitoramento e modalidades terapêuticas em muitos campos da medicina trouxe um aumento correspondente extraordinário de trauma vascular iatrogênico. Toda cateterização e inserção de cateter arterial é, de fato, uma forma de lesão vascular, na qual o médico conta com um mecanismo hemostático do paciente para ocluir a perfuração e reparar a lesão. A lesão iatrogênica pode ocorrer no local alvo da intervenção (p. ex., artéria coronária) ou no local de acesso (p. ex., artéria femoral comum). A última é mais comum e pode exigir reparo cirúrgico.

Conceito de Lesão Vascular Mínima

Nem todas as lesões arteriais exigem tratamento cirúrgico. Durante as duas últimas décadas, uma série de estudos demonstrou convincentemente que retalhos não oclusivos da íntima, estreitamento arterial segmentar, pequenos pseudoaneurismas e pequenas fístulas arteriovenosas têm uma história natural benigna e são muito prováveis de cicatrizar ou melhorar sem intervenção. Esses achados angiográficos assintomáticos que nem ocluem e nem sangram têm sido denominados lesões arteriais mínimas. Ao contrário da crença anterior, apenas cerca de 10% das lesões mínimas evoluem para exigir um reparo cirúrgico ou endovascular.[4] O tratamento não operatório com acompanhamento cuidadoso é, portanto, a opção segura e custo-eficaz para esses pacientes. Entretanto, não existem atualmente critérios objetivos para definir precisamente o que constitui uma lesão mínima. O tamanho do defeito angiográfico, os traumas associados e, mais importante, a disponibilidade do paciente para acompanhamento são fatores a serem considerados na tomada de decisão de tratar uma lesão mínima de maneira conservadora. Em raras ocasiões, quando uma lesão mínima não oclusiva aumenta de tamanho e acaba exigindo reparo cirúrgico ou endovascular, a morbidade não aumenta em função da espera.

Tratamento Endovascular

Com o rápido progresso na terapia vascular da doença arterial, não surpreende que as opções de tratamento endovascular ganhem popularidade como alternativas ao reparo aberto em lesões arteriais selecionadas. No paciente hemodinamicamente estável, com uma lesão arterial traumática não sangrante, a colocação percutânea de endoprótese no defeito na parede arterial é uma solução de baixa morbidade para um problema que pode, por outro lado, exigir um procedimento cirúrgico tecnicamente desafiador no paciente com fisiologia gravemente comprometida. De fato, a terapia endovascular revolucionou o tratamento de complicações decorrentes do trauma como fístulas arteriovenosas e pseudoaneurismas, em especial em locais inacessíveis.[5]

Para algumas lesões arteriais, a opção endovascular tem-se revelado a abordagem preferida. As dificuldades técnicas de obter acesso à artéria vertebral dentro do canal ósseo ou de obter controle distal de uma lesão distal para a artéria carótida interna tornam a oclusão angiográfica da artéria lesionada uma alternativa bastante atraente. Em traumas fechados não oclusivos da artéria renal, o *stent* endovascular tem grande utilidade em comparação com o reparo aberto, apesar do risco desconhecido de permeabilidade a longo prazo. Da mesma forma, o trauma fechado da artéria subclávia com frequência é parte de um complexo de lesão envolvendo múltiplos sistemas de órgãos, e uma endoprótese pode ser a solução mais rápida e menos perigosa para o paciente.

A abordagem endovascular nos traumas fechados da aorta torácica descendente rapidamente ganha popularidade.[6-10] A experiência clínica com endoprótese da aorta vem revelando-se promissora, principalmente por se associar à baixa morbidade; a paraplegia, a complicação mais séria de um reparo aberto, não tem sido relatada nos reparos endovasculares. O procedimento é especialmente aplicável a pacientes com múltiplas lesões associadas que são candidatos ruins para reconstrução aórtica. As principais barreiras à adoção do reparo endovascular como procedimento preferido para trauma da aorta fechada são problemas técnicos com os dispositivos atualmente disponíveis[6,7] e ausência de estudos randomizados prospectivos.

PRINCÍPIOS CIRÚRGICOS

Acesso, Exposição e Controle

O controle inicial da hemorragia é obtido por pressão direta sobre o local de sangramento usando compressão manual ou digital. O pinçamento cego de um vaso sangrante é, em geral, ineficaz e pode lesionar estruturas adjacentes no feixe neurovascular. O cirurgião escolhe uma técnica hemostática definitiva de uma ampla gama de opções hemostáticas disponíveis. Estas incluem, entre outras, sutura hemostática, ligação, reconstrução e inserção de derivação temporária.[11-13] O tamponamento com cateter com balão usando um cateter de Foley inserido no trajeto do projétil é uma técnica útil para obtenção de controle temporário rápido do sangramento torrencial de uma lesão penetrante para um vaso inacessível, como no pescoço ou profundo na pelve (Fig. 67-1).

Um princípio cirúrgico importante no tratamento de trauma de grandes vasos é primeiro obter controle proximal (e, se possível, também distal) do vaso lesionado antes de penetrar o hematoma. Nas extremidades e no pescoço, o controle é obtido usando técnicas-padrão de exposição vascular.[13,14] No tórax, o controle de uma lesão vascular constitui-se na seleção correta do nível da toracotomia, uma vez que cada espaço intercostal proporciona acesso a um compartimento visceral torácico diferente. No abdome, os vasos principais são localizados no retroperitônio, e, portanto, a exposição baseia-se em manobras cirúrgicas como rotação visceral, flexionando assim estruturas retroperitoneais subjacentes.[15]

Avaliação da Lesão e do Paciente

A extensão anatômica da lesão é revelada apenas quando o vaso traumatizado é cuidadosamente explorado e aberto. A inspeção externa em geral não reflete a extensão completa da lesão da íntima, em especial no trauma fechado. Toda a extensão do segmento lesionado precisa ser delineada com precisão na operação, porque deixar lesão da íntima proximal ou distal irá resultar em uma falha precoce da reconstrução.

Um importante princípio no tratamento cirúrgico do trauma vascular é que a seleção da técnica de reparo é fortemente influenciada não só pela situação anatômica, mas também pela

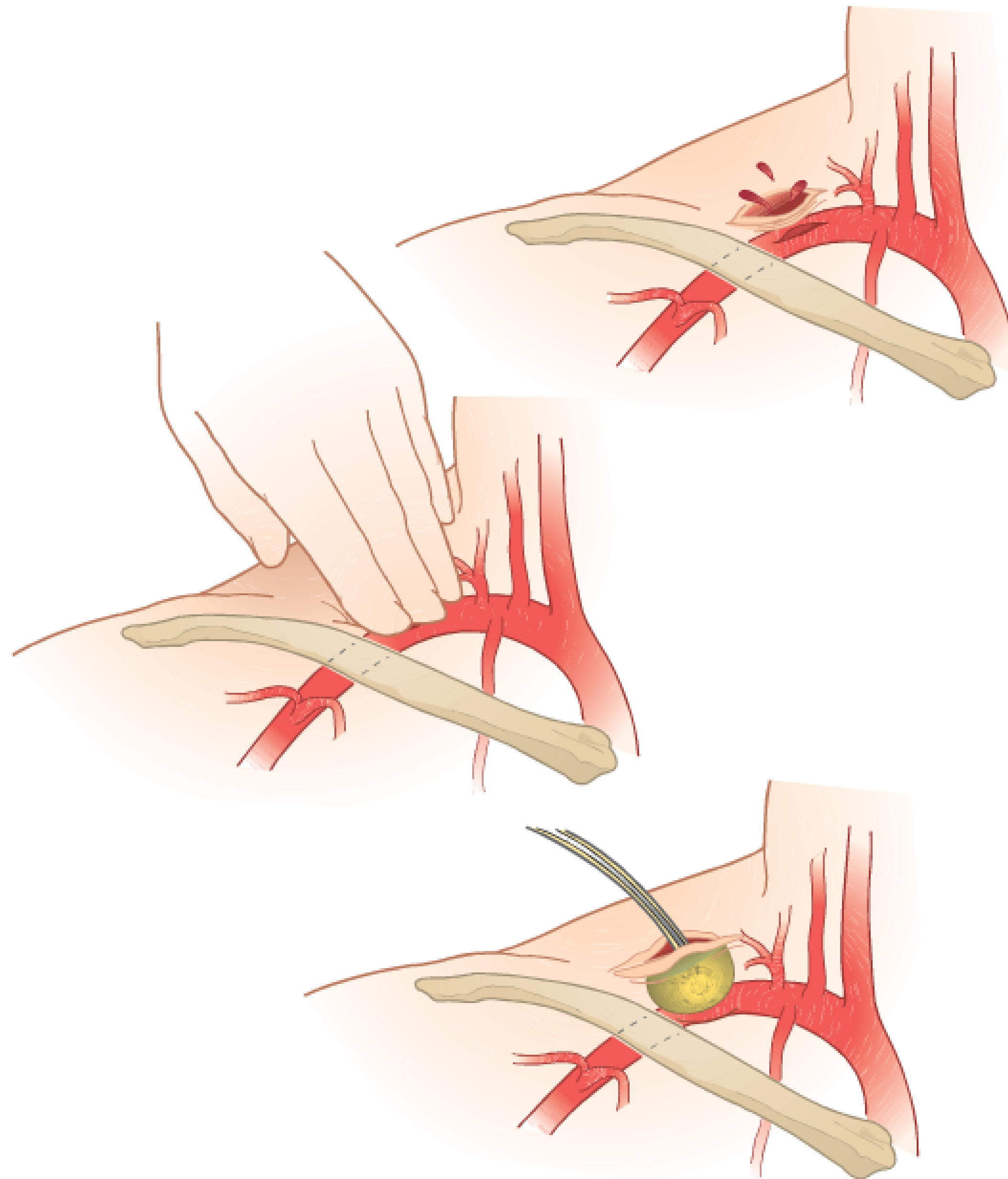


Figura 67-1 **Uso de tamponamento com balão para hemostasia temporária da lesão da artéria subclávia.** (Ilustração por Jan Redden.© Kenneth L. Mattox, MD.)

condição fisiológica do paciente, pelas lesões associadas e pela trajetória clínica global. O paciente com sangramento maciço incorre em uma carga rapidamente crescente de alterações fisiológicas. O marcador de uma fisiologia irreversível (e letal) é uma tríade de autopropagação de hipotermia, coagulopatia e acidose. Da perspectiva vascular, coagulopatia significa que a linha de sutura continuará a sangrar após sua conclusão, e persistirá um exsudamento difuso por todo o campo operatório, independentemente do sucesso técnico da reconstrução. A síndrome de hipotermia-coagulopatia-acidose marca efetivamente os limites do estado fisiológico do paciente, além do qual ocorre choque irreversível. O tratamento operatório de uma lesão vascular precisa, portanto, focalizar não apenas a restauração da integridade anatômica, mas também, mais importante, o estado fisiológico do paciente. A complexidade e a duração de um reparo planejado precisam ser inversamente proporcionais ao insulto fisiológico que o paciente já sofreu.

Controle da Lesão Vascular

Essas considerações levaram à introdução da denominada operação para controle de danos no trauma. A abordagem de controle de danos substitui em definitivo uma operação complexa com reparo em estádios. A introdução do controle de danos foi a mais importante inovação na cirurgia do trauma nos últimos 25 anos do século XX. A sequência de controle de danos começa com um procedimento rápido, no qual táticas de ação rápida são usadas para estancar a hemorragia, manter a perfusão distal e controlar o sangramento. O paciente é transferido para a UTI para ressuscitação, reaquecimento e reconstituição de seu estado fisiológico. O reparo definitivo das lesões é realizado 24 a 48 horas depois, durante uma reoperação planejada.

A abordagem do controle de danos tem sido aplicada a lesões vasculares também. A hemorragia é controlada por ligação ou tamponamento com balão. A perfusão distal em uma artéria lesionada é mantida com uma derivaçao intra-arterial temporária, em vez de com reconstrução formal.

A ligadura de um vaso lesionado no paciente criticamente lesionado é um marcador de bom julgamento cirúrgico, em vez da admissão de uma derrota. Todas as veias periféricas e a maioria das veias do tronco podem ser ligadas impunemente. A carótida externa, o eixo celíaco e as artérias ilíacas internas são exemplos de artérias que podem ser ligadas sem efeitos colaterais. O risco de amputação após ligadura dos vasos femo-

rais foi de 81% para a femoral comum e de 55% para a artéria femoral superficial durante a II Guerra Mundial (antes do advento da fasciotomia). O membro superior é mais tolerante à ligadura da artéria subclávia.

Uma derivação intraluminal temporária mantém perfusão distal através da artéria lesionada.[16] O fluxo sanguíneo pela derivação é cerca de metade do fluxo normal, suficiente para manter a viabilidade do membro. Existem relatos de derivações temporárias que permanecem permeáveis por mais de 24 horas após a inserção. Uma derivação de carótida disponível comercialmente, um cateter de sucção endotraqueal ou um tubo intravenoso estéril ajustado ao comprimento apropriado é inserido em ambas as extremidades de um vaso rompido e mantido no lugar com alças duplas ou ligaduras (Fig. 67-2). Uma derivação intraluminal pode ser usada em três situações clínicas:

1. Como técnica de controle de dano no paciente criticamente lesionado com pouca probabilidade de sobreviver a um reparo complexo porque as reservas fisiológicas foram exauridas.
2. Transferência do paciente com lesão arterial periférica do local do trauma (ou de uma instituição remota) para reconstrução vascular no centro de trauma.
3. Reparo de lesões combinadas vascular e ortopédica da extremidade, quando o alinhamento esquelético é obtido antes do reparo vascular em um membro isquêmico.

LESÕES DO PESCOÇO

A anatomia do pescoço consiste em dois grandes feixes neurovasculares dentro das bainhas da carótida, que são intimamente ligadas às estruturas aerodigestivas na linha média. Portanto, não surpreende que as lesões aos vasos cervicais principais frequentemente se associem a trauma às estruturas adjacentes. Um hematoma cervical em expansão apresenta-se como uma ameaça imediata à via aérea do paciente. Lesões vasculares importantes ocorrem em um de cada quatro pacientes com trauma cervical penetrante.[13] A estrutura vascular mais comumente lesionada é a veia jugular interna, que permite ligação ou reparo simples.

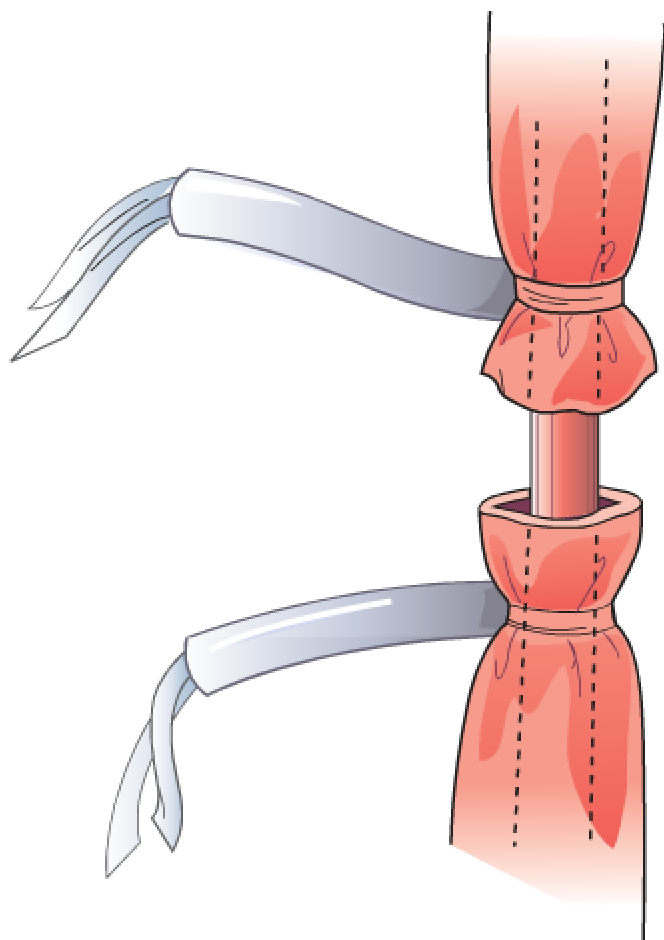


Figura 67-2 **Derivação intravascular temporária.** (Ilustração por Jan Redden.© Kenneth L. Mattox, MD.)

Manifestação Clínica e Preocupações Imediatas

A lesão vascular cervical pode apresentar-se como sangramento externo vigoroso, hematoma cervical em expansão ou estável, ou como um déficit neurológico hemisférico. Entretanto, uma lesão arterial maior também pode permanecer assintomática, de modo que o exame físico isolado não pode excluí-la com confiança. O trauma fechado da artéria carótida é uma lesão incomum, mas potencialmente devastadora.[17-20] O único indício clínico inicial pode ser um déficit neurológico hemisférico sem evidência por tomografia computadorizada (TC) de trauma cerebral.

Duas preocupações imediatas são o foco da atenção clínica durante a avaliação inicial. A primeira é um hematoma de expansão rápida que exige intubação endotraqueal imediata antes de a via aérea ser desviada e comprimida, tornando a intubação orotraqueal difícil ou impossível. A segunda é a hemorragia externa, que pode levar à exsanguinação. O sangramento externo vigoroso exige controle temporário por pressão manual ou tamponamento com balão usando um cateter de Foley, até ser obtido controle proximal na sala de operação.

Estudos Diagnósticos

O paciente instável que sangra ativamente com uma lesão penetrante do pescoço é levado imediatamente para a sala de operação para exploração do pescoço. O tratamento do paciente hemodinamicamente estável com suspeita de lesão vascular depende da zona de penetração cervical. Os pacientes assintomáticos com lesões penetrantes da base do pescoço (zona 1) exigem angiografia do arco dos quatro vasos ou para excluir lesão arterial importante ou para planejar a abordagem operatória se estiver presente uma lesão. O mesmo se aplica às lesões penetrantes acima do ângulo da mandíbula (zona 3), onde a exploração e o controle distal são tecnicamente difíceis; portanto, a solução endovascular, se exequível, pode ser a opção mais segura.

Os pacientes com lesões mesocervicais assintomáticas (zona 2) podem submeter-se à exploração do pescoço (um procedimento associado a uma morbidade muito baixa) ou a uma combinação de angiografia de quatro vasos, esofagoscopia e deglutição de bário para excluir lesão arterial e esofágica significativa. Ambas as vias são alternativas aceitáveis, e assim a escolha entre exploração operatória e uma sequência de procedimentos diagnósticos reflete as preferências individuais das políticas institucionais.

A ultrassonografia dúplex é uma excelente modalidade de imagem para um grande trauma arterial cervical. Entretanto, a indisponibilidade imediata na sala de atendimento ao trauma impede que se torne um substituto prático da angiografia na maioria dos centros de emergência.

Tratamento Cirúrgico

A exploração segura de um pescoço anatomicamente hostil, distorcido por um hematoma que se expande, atingiu um progresso sistemático a partir da busca de estruturas chaves para

o pescoço, usando o denominado rastro de segurança. A incisão cervical padrão é ao longo da margem anterior do músculo esternocleidomastóideo. Após a divisão do platisma, a dissecção prossegue para identificar a primeira estrutura-chave: a margem anterior do músculo esternocleidomastóideo. A dissecção progride então para identificar a seguinte estrutura-chave: a veia jugular interna. A dissecção ao longo da margem anterior dessa grande veia identifica a veia facial, a estrutura que marca a bifurcação carotídea. A veia facial é seccionada entre ligaduras para ganhar acesso à bifurcação da carótida.

As artérias carótidas traumatizadas são reconstruídas usando técnicas vasculares-padrão. Não existem bons estudos para apoiar a preferência por veia ou enxertos sintéticos de interposição na reconstrução da artéria carótida comum ou interna, nem existe evidência forte para apoiar a derivação rotineira. Um enxerto sintético tem a vantagem de disponibilidade imediata, e uma derivação temporária pode ser passada pelo enxerto e, então, inserida nas carótidas interna e comum para facilitar a construção de linhas de sutura anastomóticas com a derivação no lugar. O controle do coto distal de uma carótida interna lesionada na base do pescoço pode ser impossível mesmo com medidas adjuntivas, como divisão do ventre posterior do músculo digástrico, e uma solução angiográfica intervencionista é, de longe, a melhor. O tamponamento com cateter com balão através do trajeto do projétil, acompanhado de ligadura da artéria carótida interna após a bifurcação carótida, com remoção do balão 3 dias mais tarde, assegura uma solução simples para um problema técnico difícil (Fig. 67-3). Outra opção é inserir um cateter com balão de Fogarty intraluminal no coto da carótida interna, então insuflar e deixar o balão dentro da artéria.

A necessidade de reconstruir a artéria carótida do paciente com nítido déficit neurológico hemisférico tem sido há muito tempo tema de controvérsia. A evidência atual apoia a revascularização independentemente do estado neurológico do paciente, aceitando que o prognóstico seja ruim na presença de um profundo déficit neurológico (*i. e.,* coma) com ou sem revascularização.

A maioria das lesões da artéria vertebral é diagnosticada angiograficamente e é mais bem tratada por meios endovasculares. Raramente, são encontradas no campo operatório como sangramento vigoroso emanando de uma cavidade entre os processos transversos das vértebras cervicais, posterolateral à bainha da carótida.[21-23] Embora várias técnicas elaboradas tenham sido descritas para exposição operatória da artéria vertebral extracraniana, nenhuma é uma opção prática na situação aguda de hemorragia grave. A artéria é mais bem controlada por meios simples, como enchimento firme da cavidade sangrante no processso transverso com cera de osso. Se for encontrado extravasamento proveniente da artéria vertebral durante arteriografia, o controle angiográfico desse vaso inativo é o preferido.

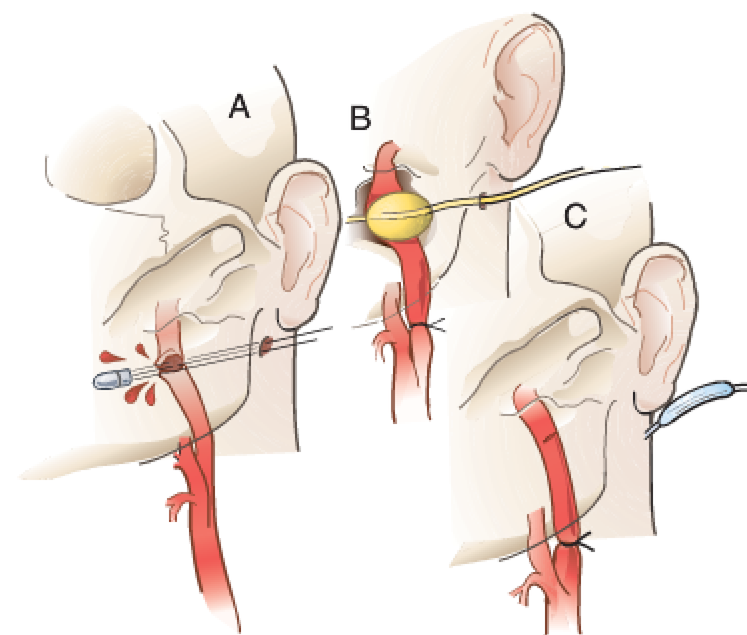


Figura 67-3 **A a C, Tamponamento com balão de lesão inacessível da artéria carótida interna.** (© Baylor College of Medicine, 1980.)

Trauma Cerebrovascular Fechado

A incidência estimada de lesão fechada clinicamente importante da carótida e das artérias vertebrais é de 1 a 3 pacientes por 1.000 admitidos em grandes centros de trauma.[17-19,24] Entretanto, com conhecimento crescente e um protocolo de rastreamento voltado para pacientes assintomáticos, é possível identificar essas lesões em até 1% das admissões por trauma fechado. O mecanismo típico é hiperextensão com rotação contralateral do pescoço ou um golpe direto no pescoço, mas, em alguns pacientes, nenhum de tais mecanismos pode ser encontrado. O evento fisiopatológico chave é uma laceração da íntima que pode permanecer assintomática ou evoluir para trombose local, embolização, dissecção distal e formação de pseudoaneurisma.

A marca clínica da lesão fechada da artéria carótida é um déficit neurológico hemisférico que é incompatível com os achados da TC. Uma característica clínica importante dessa lesão é que em cerca de metade dos pacientes existe um período latente de horas ou dias antes que o déficit neurológico apareça. A manutenção de um alto grau de suspeição em pacientes com trauma maxilofacial grave, um mecanismo de hiperextensão cervical e evidência de trauma direto do pescoço ou fraturas da base do crânio ou medula cervical em proximidade com os vasos relevantes geralmente permite o diagnóstico precoce dessas lesões. A modalidade diagnóstica padrão é a angiografia, porque a imagem dúplex não é sensível o suficiente. A sensibilidade da angiotomografia como exame de rastreamento para trauma cerebrovascular fechado está sob investigação.

O tratamento do trauma fechado das artérias carótida e vertebral é controverso e primariamente não cirúrgico. A maioria dos pacientes é tratada com anticoagulação sistêmica (caso não haja contraindicação devido ao trauma), apesar de os benefícios da heparina IV não serem claros em lesões suboclusivas com irregularidade da luz. Dissecção hemodinamicamente significativa e pseudoaneurisma na carótida interna distal, inacessível, são passíveis de tratamento endovascular; entretanto, estudos recentes têm descrito altas taxas de complicação com o tratamento endovascular para o trauma fechado de carótida; portanto, o papel da cirurgia endovascular nesses traumas não está bem definido.

TRAUMAS DOS VASOS TORÁCICOS

Trauma Vascular em Ferimento Penetrante de Tórax

O paciente com ferimento penetrante de tórax associado à lesão vascular apresenta-se tipicamente em choque, com um hemotórax mássico ou um hematoma em expansão no mediastino. A necessidade cirúrgica urgente é óbvia nessa situação. Menos comumente, o paciente pode estar hemodinamicamente estável e uma lesão sem sangramento (*i. e.,* pseudoaneurisma, fístula arteriovenosa ou trombose arterial) é suspeitada por exame e achados angiográficos.

Escolha do Acesso

A escolha da via de acesso para toracotomia é a decisão central no manejo da lesão vascular torácica, porque um acesso incorreto pode converter um procedimento normal em algo mais complexo e difícil. Em pacientes estáveis, a via de acesso é definida pelos achados angiográficos. Nos pacientes com sangramento ativo, instáveis hemodinamicamente, o cirurgião deve orientar a incisão em função da expectativa da lesão vascular. Como regra, uma toracotomia anterolateral sobre o lado ferido é a incisão de escolha para pacientes com sangramento contínuo na cavidade pleural. Esta incisão, realizada imediatamente abaixo do mamilo nos homens ou abaixo da mama em mulheres, não exige posicionamento especial do paciente, nem restringe o acesso ao hemitórax contralateral ou ao abdome. A única exceção é um ferimento penetrante à direita, na parte inferior do tórax (abaixo do mamilo), onde mais comumente o sangramento decorre de uma lesão do fígado, portanto a abordagem operatória se inicia com uma laparotomia mediana. Uma toracotomia anterior pode ser estendida rapidamente através do esterno para fornecer acesso ao mediastino e ao hemitórax contralateral, ainda que ao custo adicional de morbidade associada à transecção do esterno.

Ferimentos penetrantes na base do pescoço (saída do tórax) apresentam problemas especiais de acesso. Lesões do lado direito na base do pescoço são abordadas através de uma esternotomia mediana, que dá acesso à artéria inominada, à artéria carótida direita e à porção proximal da artéria subclávia. A parte proximal da artéria subclávia esquerda é intrapleural e posterior, por isso a maneira mais rápida de obter controle proximal é através de toracotomia esquerda anterolateral através do terceiro espaço intercostal (acima do mamilo).

Uma incisão supraclavicular é usada para ganhar acesso à parte mais distal da artéria subclávia. A incisão implica cuidadosa divisão de duas camadas musculares: o esternocleidomastóideo e o músculo escaleno anterior por trás dele. O nervo frênico, que atravessa o escaleno anterior, é a chave para a dissecção, e deve ser identificado e preservado. No paciente com hemorragia ativa e hematoma no segmento superior do tórax, a exposição dos vasos da subclávia pode ser acelerada pela ressecção subperiosteal da metade da clavícula medial.

Tratamento de Lesões Específicas

Lesões penetrantes de vasos como artéria inominada e porção proximal das artérias carótidas podem apresentar-se como um hematoma mediastinal. Assim como com qualquer outro tipo de hematoma resultante de uma lesão de grandes vasos, a abordagem através do hematoma sem controle proximal é uma receita para o desastre. O controle proximal pode ser obtido a partir do interior do pericárdio, onde a anatomia não é obscurecida pelo hematoma. A exposição é ampliada pela secção da veia inominada. A técnica de exclusão com confecção de enxerto da artéria inominada é descrita posteriormente.

Em pacientes que estão sangrando ativamente das lesões pulmonares hilares, a taxa de mortalidade é superior a 70%. Na prática, essas lesões geralmente envolvem mais de um elemento do hilo pulmonar. Em vez de tentar o reparo vascular da veia ou artéria pulmonar exsanguinando esses pacientes, uma rápida pneumonectomia usando um grampeador linear pode revelar-se como manobra salvadora de vidas.

Para lesões da artéria subclávia, a exposição requerida é quase sempre mais extensa do que a exposição da artéria axilar proximal. Deve haver um cuidado especial para evitar danos ao nervo frênico e ao plexo braquial. A maioria das lesões da artéria subclávia é reparada utilizando a interposição de um enxerto sintético. As lesões da veia subclávia são reparadas com sutura da lesão ou ligadura da veia. Lesões penetrantes causando lesões intrapericárdicas da veia cava são muito raras, e exigem reparação com o paciente em circulação extracorpórea. Na prática, esta lesão é quase invariavelmente fatal.

Lesão Vascular no Trauma Fechado de Tórax

Aorta

O trauma de aorta é o grande vilão no trauma fechado de tórax, e é a causa ou contribui com 10% a 15% das mortes em acidentes de veículos a motor em indivíduos com menos de 30 anos.[25] É uma lesão potencialmente letal que fornece ao cirurgião um intervalo de tempo que permite uma intervenção eficaz. Esta janela de tempo pode ser perdida devido ao fato de a lesão permanecer assintomática até um catastrófico sangramento ocorrer subitamente. Apesar dos recentes avanços no diagnóstico e da condução, as taxas de mortalidade persistem tão altas como 11% a 40%.[3-5, 26] Paraplegia, a mais temida complicação presente nos ferimentos de aorta, foi relatada em aproximadamente 13% das reparações abertas, mas os resultados variam consideravelmente entre as diferentes instituições e os cirurgiões.

Nos estudos baseados em autopsias, a localização proximal na aorta torácica descendente ocorre em apenas 36% a 54% dos casos; contudo, em estudos cirúrgicos esta localização é encontrada em 84% a 100%. Apenas 3% a 10% são relatadas na aorta ascendente, arco, ou na parte distal da aorta torácica descendente. Trauma torácico associado a lesões em outras cavidades e sistemas orgânicos é muito comum. Em um relatório multicêntrico, 51% dos pacientes com lesão aórtica apresentaram traumatismo craniano associado, 46% tinham fraturas das costelas e 38% contusão pulmonar. Vinte a 35% dos pacientes apresentavam lesões ortopédicas, e lesões abdominais são comuns. Estas múltiplas lesões associadas muitas vezes complicam ou proíbem uma reparação urgente da aorta, assim como o uso de heparina sistêmica gerando o potencial de aumento na incidência de alterações neurológicas e complicações hemorrágicas.

O evento fisiopatológico dominante nas lesões da aorta por trauma fechado é a súbita desaceleração com criação de uma força de cisalhamento entre uma parte da aorta torácica relativamente móvel e um segmento fixo adjacente. O mecanismo clássico de lesão aórtica no trauma fechado é de desaceleração súbita durante a colisão frontal dos automóveis ou uma queda de altura. No entanto, dados recentes mostram um número considerável de casos secundários a outros mecanismos, tais como o impacto de colisões laterais, atropelamentos, agressão e autoferimentos. Certamente, a possibilidade de lesão aórtica deve ser considerada em todas as vítimas do trauma fechado.

É importante ter em mente que a instabilidade hemodinâmica no paciente traumatizado não pode ser explicada pela lesão aórtica decorrente do trauma fechado. Se o paciente com uma suspeita ou comprovada lesão aórtica está hemodinamicamente instável, a explicação reside quase sempre em outras lesões associadas, normalmente no abdome. Esta fonte de sangramento ativo é uma ameaça imediata à vida do doente e precisa ser tratada antes da lesão aórtica. Muito raramente, a ruptura da aorta em si pode apresentar-se como um sangramento exsanguinante causando instabilidade hemodinâmica. O intervalo de tempo para salvar estes pacientes é extremamente reduzido, e muitas vezes o cirurgião é forçado a operar sem uma definição angiográfica do ferimento. A taxa de mortalidade nesses pacientes é de 90%.

O exame físico do paciente com lesão aórtica raramente é útil, porque os sinais classicamente descritos, como a hipertensão arterial quando medida a pressão arterial na extremidade superior, a diminuição do pulso femoral (chamada de *pseudocoarctação*) e um sopro entre as escápulas, são distintamente incomuns. O aspecto mais importante do exame físico é iden-

tificar lesões associadas que podem ter prioridade com relação à lesão aórtica ou que possam alterar o risco cirúrgico.

Vários achados radiográficos na radiografia torácica podem sugerir o diagnóstico da lesão aórtica aguda. Os achados mais significativos são alargamentos do mediastino (> 8 cm), desvio do brônquio principal esquerdo, um desvio da sonda nasogástrica da linha mediana e obliteração do espaço aortopulmonar. O diagnóstico da lesão aórtica contusa permanece notoriamente indefinido. Em 5% dos pacientes o mecanismo de trauma é, na verdade, a única pista para o diagnóstico. Em outros, sinais radiológicos podem ser tão sutis que mesmo um intérprete experiente não consegue discerni-los.

O papel da TC no diagnóstico de lesões traumáticas da aorta contínua a ser foco de debate. A TC em espiral ou de varrimento helicoidal de tórax tem um alto valor preditivo negativo, e é uma modalidade útil para a investigação da lesão da aorta[24, 27-30]. No entanto, a demonstração de um hematoma mediastinal não evitará a necessidade de subsequente aortografia para definir claramente o local e a extensão da lesão. Pelo menos 10 anomalias do arco aórtico que existem não são demonstradas na TC, e o cirurgião é aconselhado a conhecer melhor essas anormalidades.

A TC helicoidal está rapidamente tornando-se uma representação gráfica que rivaliza com a aortografia como a modalidade mais rápida e não invasiva. Reconstruções tridimensionais da aorta fornecem detalhes anatômicos precisos que diminuem a necessidade de uma posterior aortografia. No entanto, essas reconstruções são demoradas e utilizam muitos recursos informáticos. À medida que essa tecnologia amadurecer, ela pode substituir a aortografia como a modalidade de imagem de escolha.

A correta e precoce identificação da lesão da aórtica depende de um baixo limiar de indicação da aortografia quando o mecanismo de trauma, os achados físicos relevantes ou uma radiografia torácica anormal sugerir o diagnóstico. A aortografia ainda é a modalidade de imagem ideal em relação à qual todas as outras modalidades são comparadas. Ela fornece informação valiosa não só sobre a localização precisa e a extensão da lesão, mas também sobre outros detalhes que podem influenciar o plano operatório. Duas armadilhas clássicas na interpretação dos aortogramas são divertículo do ducto e anel vascular remanescente.

O tratamento tradicional da lesão aórtica contusa é a reparação imediata do segmento aórtico lesionado. Entretanto, em alguns pacientes, um adiamento proposital ou mesmo o tratamento não operatório pode ser indicado.[23,31,32] Os pacientes com lesão grave da cabeça ou lesão complexa multissistêmica e aqueles com rompimento do envelope fisiológico são maus candidatos para a reconstrução aórtica. O risco estimado de ruptura livre de 1% por hora perde o significado quando comparado com o risco de operação aórtica sob essas circunstâncias. Os pacientes com fatores comórbidos graves também são candidatos ruins para reconstrução aórtica. Atualmente, acumulam-se evidências de que, em pacientes estáveis, os adiamentos propositais da operação, combinados com controle farmacológico da pressão arterial e redução da pós-carga (objetivando valores da pressão arterial abaixo dos níveis pré-lesão) e monitoramento cuidadoso do hematoma mediastinal, podem ser um curso de ação aceitável. Este adiamento proposital permite que o cirurgião avalie a carga total de lesão do paciente, selecione o momento ideal para a intervenção e construa um endoenxerto sob medida quando necessário. O conceito de que o controle precoce da pressão arterial e redução da pós-carga (tipicamente usando um betabloqueador IV) converte esses casos de urgentes para casos adiados que podem ser reparados na manhã seguinte ou mesmo vários dias depois é um desvio de paradigma que simplifica o tratamento dessas lesões e permite a transferência do paciente para um centro de exclência. Além disso, lesões aórticas contusas mínimas, como retalho pequeno da íntima ou um pequeno pseudoaneurisma, provavelmente são passíveis de tratamento não operatório. Entretanto, o comportamento a longo prazo dessas lesões mínimas ainda não está bem definido, sendo, portanto, obrigatório o acompanhamento cuidadoso por imagens seriadas quando se escolhe o tratamento não operatório.

O uso de enxertos de *stent* endovascular para tratar lesão aórtica contusa vem ganhando rapidamente popularidade, apesar da ausência de dados de ensaios randomizados, acompanhamento a longo prazo e alguns problemas técnicos sérios com o endoenxerto. Inicialmente, esses endoenxertos foram usados em transecções crônicas. Nos últimos 10 anos, contudo, têm sido publicadas pequenas séries relatando o uso em lesão aórtica aguda.[6-9,25-28] Pelo menos 24 endoenxertos diferentes e componentes de endoenxertos aórticos abdominais têm sido usados na aorta torácica.[6] Alguns radiologistas e cirurgiões consideram, atualmente, o endoenxerto torácico como padrão de cuidado semelhante à reconstrução aórtica aberta após trauma, apesar da ausência de ensaios controlados e acompanhamento a longo prazo. Este entusiasmo originado do fato de que embora a taxa de mortalidade média relatada do reparo aórtico torácico aberto pós-traumático seja de 13% (variação, 0%-55%), e as taxas de paraplegia veriem em 10% (variação, 0%-20%), as taxas de mortalidade e paraplegia para lesões aórticas contusas selecionadas tratadas por endovascularização são de 3,8%, e apenas 1 de 239 casos relatados desenvolveu paraplegia.A opção endovascular é particularmente atraente para os pacientes com múltiplas lesões associadas que não podem tolerar a ventilação de um só pulmão exigida para um reparo aberto ou nos quais a heparina sistêmica esteja contraindicada por lesões associadas.

Vários obstáculos técnicos ainda impedem que o reparo vascular se torne a abordagem padrão para as lesões aórticas contusas. Um dos maiores obstáculos é a questão da discrepância entre o enxerto e o tamanho da aorta. O diâmetro médio da aorta torácica descendente de pacientes jovens é de 19,3 mm. Os endoenxertos comercialmente disponíveis, originalmente projetados para pacientes idosos com doença aórtica crônica, são significativamente maiores. O menor endoenxerto torácico aprovado nos Estados Unidos possui 26 mm de diâmetro. A inserção de um endoenxerto maior em uma aorta menor pode causar o pregueamento do enxerto. Este problema tem levado ao uso de aparelhos sob medida ou ao uso sem marca de membros de endoenxerto ilíaco, extensores de manguito e endoenxertos aórticos abdominais.

Outros problemas técnicos com os endoenxertos disponíveis atualmente são a angulação na junção do arco aórtico com a aorta torácica descendente (*i. e.*, em volta do ponto de fixação proximal do endoenxerto), que predispõe o endoenxerrto a endovazamentos, e a ausência de um colo proximal suficiente para ancorar com segurança o endoenxerto proximal à laceração aórtica. Além disso, o trauma iatrogênico no local de inserção e para as artérias femoral e ilíaca que precisam ser atravessadas para inserir o endoenxerto se soma à morbidade do procedimento. Avanços e refinamentos tecnológicos irão melhorar estas questões no futuro, aumentando a atratividade do reparo endovascular sobre a reconstrução aberta.

O reparo aberto da aorta torácica descendente é realizado através de uma toracotomia posterolateral esquerda no quarto espaço intescostal. O reparo operatório padrão das lesões aórticas usa pinças e reconstrução direta e pode ser realizado usando-se um de três adjuntos: controle farmacológico da hipertenção central, uma derivação passiva temporária, ou um *bypass* atriofemoral assistido por bomba. Este último pode ser realizado por um *bypass* com bomba tradicional (que exige

heparinização total) ou usando-se uma bomba centrífuga sem heparina.[26]

O uso de derivações temporárias ou *bypass* com bomba é mais complexo que a reconstrução direta com controle farmacológico. Entretanto, ele tem ganho popularidade nos últimos anos em função da percepção entre os cirurgiões (sem apoio de ensaios clínicos controlados) de que o uso de uma derivação ou *bypass* parcial pode melhorar o resultado e reduzir a incidência de paraplegia.

O controle proximal da lesão é obtido cingindo-se a artéria subclávia e o arco aórtico (entre as artérias carótida e subclávia esquerda). Este último é a parte mais difícil da dissecção. A pleura entre os nervos vago e frênico é incisada, e usando-se uma combinação de dissecção contusa e aguda, desenvolve-se um plano entre a artéria pulmonar e a face inferior do arco aórtico. Uma pinça vascular curva e grande pode, então, ser cuidadosamente levada em volta da aorta, criando espaço suficiente para o pinçamento aórtico. A aorta descendente distal é cingida após a abertura da pleura mediastinal, tomando-se cuidado em não lesionar um vaso intercostal. As pinças são colocadas nos vasos isolados, e evita-se flutuação extrema da pressão arterial mediante controle farmacológico cuidadoso. Após o clampeamento, entra-se no hematoma, e a extensão e a configuração da laceração são avaliadas por uma aortotomia longitudinal. O reparo primário direto é possível apenas em 15% dos pacientes, enquanto o resto exige um enxerto de interposição.

A mortalidade operatória relatada após um reparo aberto é de 5% a 25% e relaciona-se não só com o próprio procedimento mas também com a presença de lesões associadas e suas sequelas posteriores. A complicação mais temível é a paraplegia ou paraparesia, que ocorrem em cerca de 8% dos pacientes. A incidência de lesão da medula espinhal não é influenciada pela escolha da técnica operatória nem pelo método escolhido para lidar com a hipertensão central e com a isquemia distal. Também não existe, correlação direta comprovada entre o tempo de clampemaneto cruzado aórtico e a incidência de lesão da medula espinhal. Como observado anteriormente, um dos aspectos mais notáveis da opção de reparo endovascular é que esta complicação temível não ocorre.

Artéria Inominada

A segunda lesão vascular torácica contusa mais comum é uma laceração na origem da artéria inominada. A artéria ou é cortada fora do arco aórtico, como com lesão aórtica contusa, ou pinçada entre o esterno e a medula durante impacto frontal. A lesão contusa da artéria inominada é aparentada com uma brecha de lado na aorta torácica porque o reparo operatório exige que se obtenha controle no arco aórtico.

A apresentação clínica é semelhante à da lesão aórtica contusa porque a maioria dos pacientes encontra-se hemodinamicamente estável e assintomática. As evidências radiológicas de alargamento mediastinal na saída aórtica e de desvio para a esquerda da traqueia sugerem o diagnóstico, mas a angiografia é a modalidade diagnóstica definitiva.

O reparo operatório da lesão contusa da artéria inominada baseia-se no princípio de *bypass* e exclusão, eliminando a necessidade de *bypass* cardiopulmonar, derivações, ou o uso de heparina.[20,25] Após esternotomia mediana, a aorta ascendente é exposta dentro do pericárdio enquanto se evita deliberadamente o segmento traumatizado.Usando-se um clampeamento parcialmente oclusor sobre um segmento de aorta normal, costura-se um enxerto a ela em uma configuração terminal para lado, distante da lesão. A artéria inominada distal é, então, exposta e clampeada, e a anastomose distal é construída (Fig. 67-4). Só então o segmento lesionado do arco aórtico é reparado.

LESÕES DA VASCULATURA ABDOMINAL

A maioria das lesões da vasculatura abdominal resulta de trauma penetrante e associa-se a outras lesões abdominais.[3] As lesões vasculares são muito mais comuns após ferimentos abdominais por arma de fogo (25% dos pacientes) em comparação com ferimentos por punhalada (10%). Os grandes traumas da vasculatura abdominal apresentam-se clinicamente como hemorragia intraperitoneal livre ou como hematoma retroperitoneal contido.[33,34] A maioria dos pacientes com trauma abdominal de grandes vasos apresenta-se com um hematoma retroperitoneal contido ou pelo menos parcialmente contido, porque o sangramento livre proveniente de uma grande artéria intra-abdominal em geral resulta em morte no local do trauma.

Ocasionalmente, existem sinais clínicos da presença de uma lesão da vasculatura abdominal. Exemplos são a trajetória de uma bala através da linha média abdominal no paciente hipotenso ou um pulso femoral ausente. Na maioria dos pacientes, a indicação de laparotomia urgente é óbvia, e o diagnóstico é feito na operação. É preciso economizar tempo em exames diagnósticos desnecessários ou em tentativas fúteis de se estabilizar o paciente, uma vez que o volume de sangue perdido antes no controle cirúrgico pode influenciar adversamente o resultado.

Considerações Iniciais

A situação típica encontrada na laparotomia é um sangramento vigoroso ou um hematoma em expansão em um local relativamente inacessível, combinado com outras lesões de vísceras abdominais. O controle temporário rápido da hemorragia é obviamente a primeira prioridade, e é conseguido por pressão manual direta ou digital, enquanto o controle formal proximal e distal é obtido mais tarde. Após o sangramento ser temporariamente controlado, o cirurgião precisa parar e organizar a estratégia cirúrgica para controle da lesão. A urgência natural em proceder imediatamente com o reparo definitivo é o pior engano possível nesse momento. Em vez disso, um tempo inicial necessita ser usado para transfundir e ressuscitar o paciente, para obter instrumentos adicionais e um dispositivo de autotransfusão, para otimizar a exposição e organizar a equipe cirúrgica. Só então o reparo definitivo deve começar.

Uma vez definidas as lesões dos pacientes, o cirurgião tem de escolher entre o perfil operatório tradicional de reparo definitivo e um perfil de controle de danos. Este último consiste em uma operação inicial rápida na qual apenas medidas temporárias de ação rápida para controlar a hemorragia e o vazamento são empregadas. O paciente é, então, transferido para uma unidade cirúrgica de tratamento intensivo para reaquecimento e estabilização, com reparo definitivo realizado em uma reoperação planejada após 24 a 48 horas. Essa estratégia operatória é particularmente adaptável ao paciente com grandes lesões da vasculatura abdominal em conjunto com trauma da víscera abdominal sólida ou oca, no qual o reparo formal de todas as lesões não será tolerado pela instabilidade do paciente. Nessas circunstâncias, o cirurgião pode decidir tratar a lesão vascular usando apenas técnicas de controle de danos, como ligadura ou colocação temporária de derivação. Outra opção é realizar um reparo definitivo da lesão vascular e usar técnicas de controle de danos para lesão de víscera oca.

Pinçamento Aórtico

O clampeamento da aorta é um adjunto à ressuscitação e um meio de obter controle proximal global para reduzir hemorragia torrencial no abdome. A aorta supracelíca é mais rapidamente pinçada no hiato diafragmático. A dissecção às cegas pela rápida

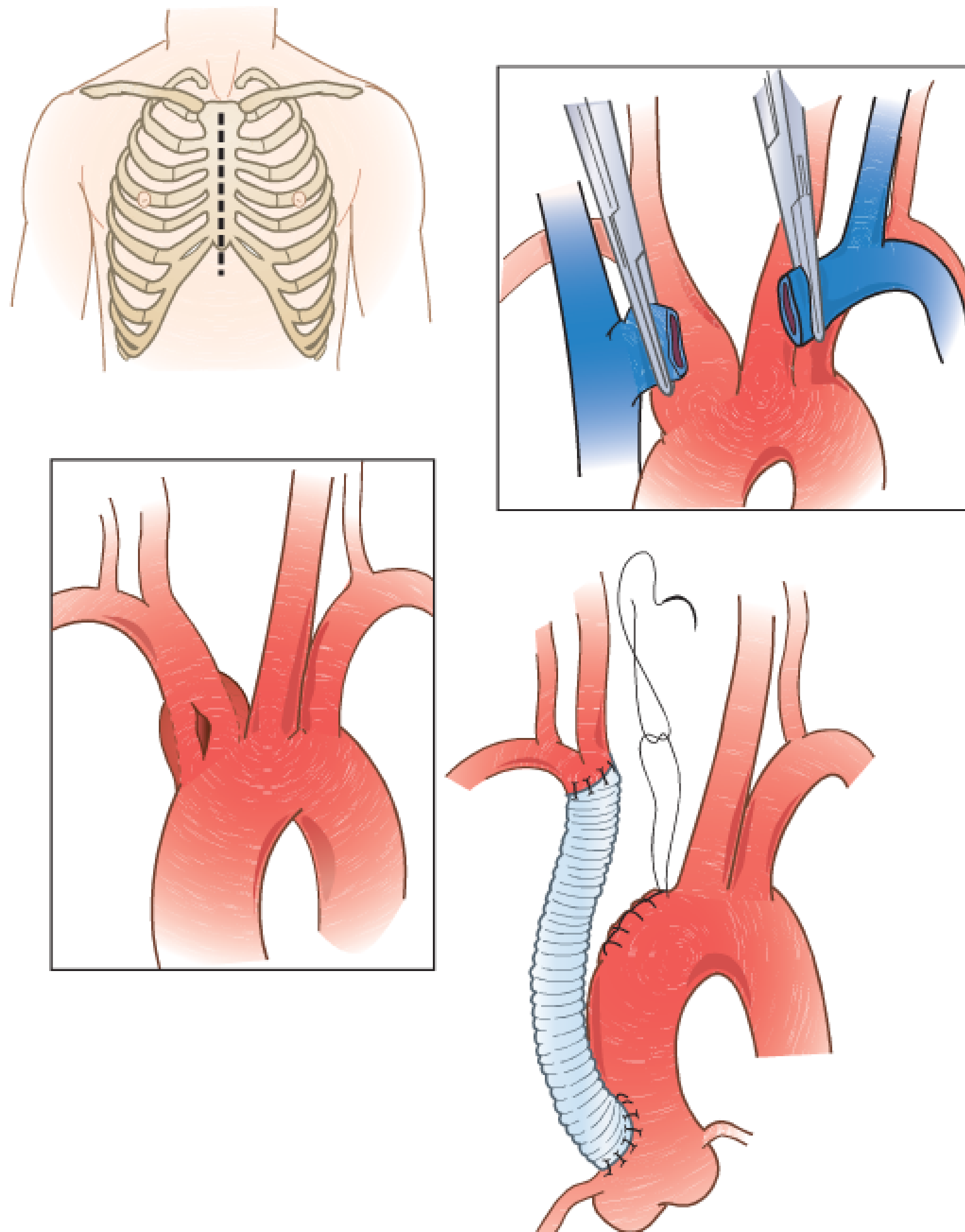


Figura 67-4 **A técnica de "derivação e exclusão" para reparo de lesões da artéria inominada.** (Ilustração por Jan Redden.© Kenneth L. Mattox, MD.)

abertura no omento menor permite que o cirurgião aborde o pilar diafragmético e abra-o longitudinalmente na direção de suas fibras. Isso é feito por dissecção digital, e o objetivo é criar espaço suficiente em ambos os lados da aorta para acomodar uma pinça aórtica. A via transcrural evita o tecido periaórtico denso da aorta abdominal suprarrenal. O pinçamento da aorta pelo pequeno omento é tipicamente realizado de maneira cega em uma via avascular, e a dissecção exigida em geral é simples, em especial para os inexperientes. É, portanto, mais seguro comprimir a aorta manualmente no hiato que arriscar lesão iatrogênica para o eixo celíaco, esôfago ou mesmo a própria aorta por uma pinça colocada às cegas e incorretamente.

O pinçamento aórtico tem profundas consequências fisiológicas. Embora a manobra eleve a pressão arterial do paciente, ela também causa aumento súbito da pós-carga e isquemia visceral e periférica, todos os quais são prejudiciais para o estado fisiológico limítrofe do paciente. Assim, o pinçamento aórtico, embora às vezes seja uma manobra salvadora de vida, precisa ser usado judiciosamente e realizado com cautela.

Manobras para Exposição Retroperitoneal

Os grandes vasos abdominais são estruturas retroperitoneais que repousam posteriormente ao conteúdo do saco peritoneal e na linha média. A exposição rápida dessas estruturas relativamente inacessíveis depende da mobilização das vísceras abdominais medialmente e do acesso ao retroperitônio.

A rotação visceral medial para a esquerda (manobra de Mattox) expõe todo o comprimento da aorta abdominal e seus ramos (exceto a artéria renal direita).[15] O plano correto é por incisão da fixação peritoneal lateral do sigmoide e cólon esquerdo. A mão desliza então para baixo, lateralmente ao cólon esquerdo, rim e baço (Fig. 67-5). A presença de um hematoma retroperitoneal facilita bastante a dissecção. O plano de dissecção é desenvolvido em frente dos vasos ilíacos comuns esquerdos e atrás do rim, com o dorso da mão dissecante deslizando sobre os músculos da parede abdominal posterior. A víscera localizada à esquerda (cólon esquerdo, rim, baço e

pâncreas) é levada para a linha média, e toda a extensão da aorta abdominal é então exposta.

A rotação visceral medial localizada à direita (manobra de Kocher estendida) consiste em reflexão medial do cólon direito e duodeno por incisão de suas fixações peritoneais laterais (Fig. 67-6). Essa exposição pode ser estendida medialmente destacando-se as fixações posteriores do mesentério do intestino delgado em direção ao ligamento duodenojejunal (manobra de Cattell-Braasch) (Fig. 67-7). O intestino delgado e o cólon são refletidos para o tórax inferior, proporcionando, assim, a exposição mais ampla possível do retroperitônio, incluindo a aorta, veia cava inferior e vasos ilíacos e renais.

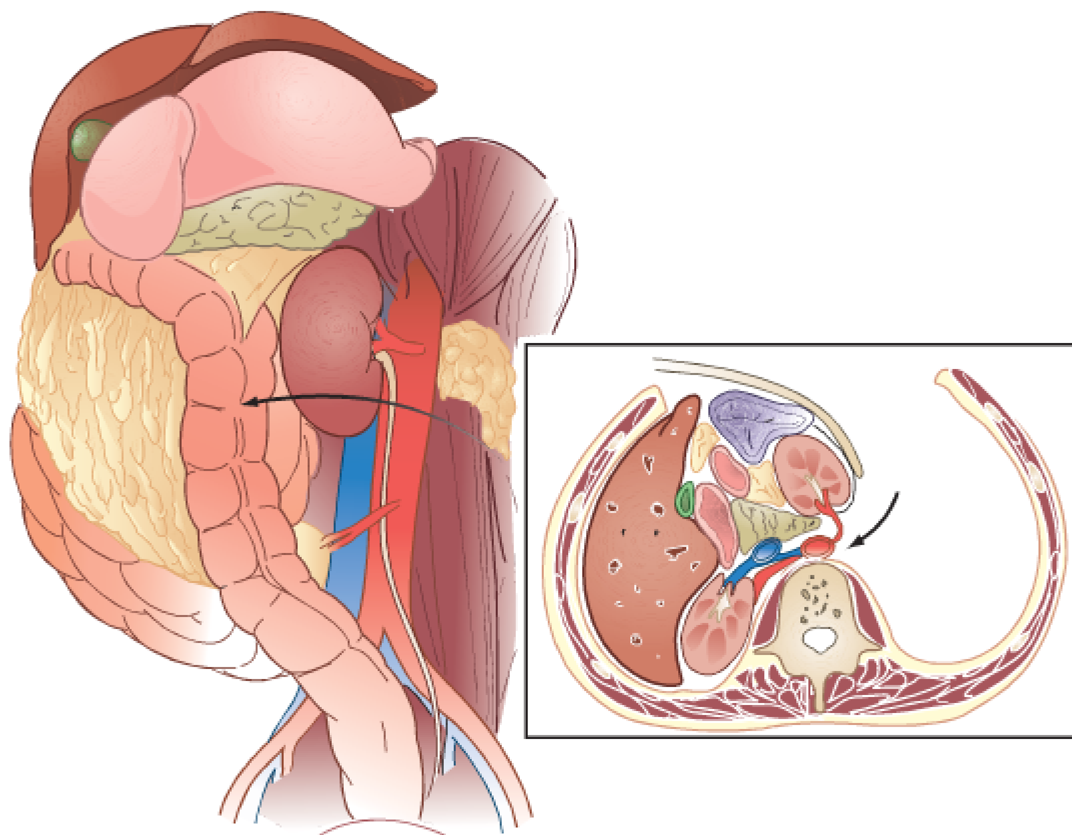


Figura 67-5 **Rotação visceral medial do lado esquerdo (manobra de Mattox).** (Ilustração por Jan Redden.© Kenneth L. Mattox, MD.)

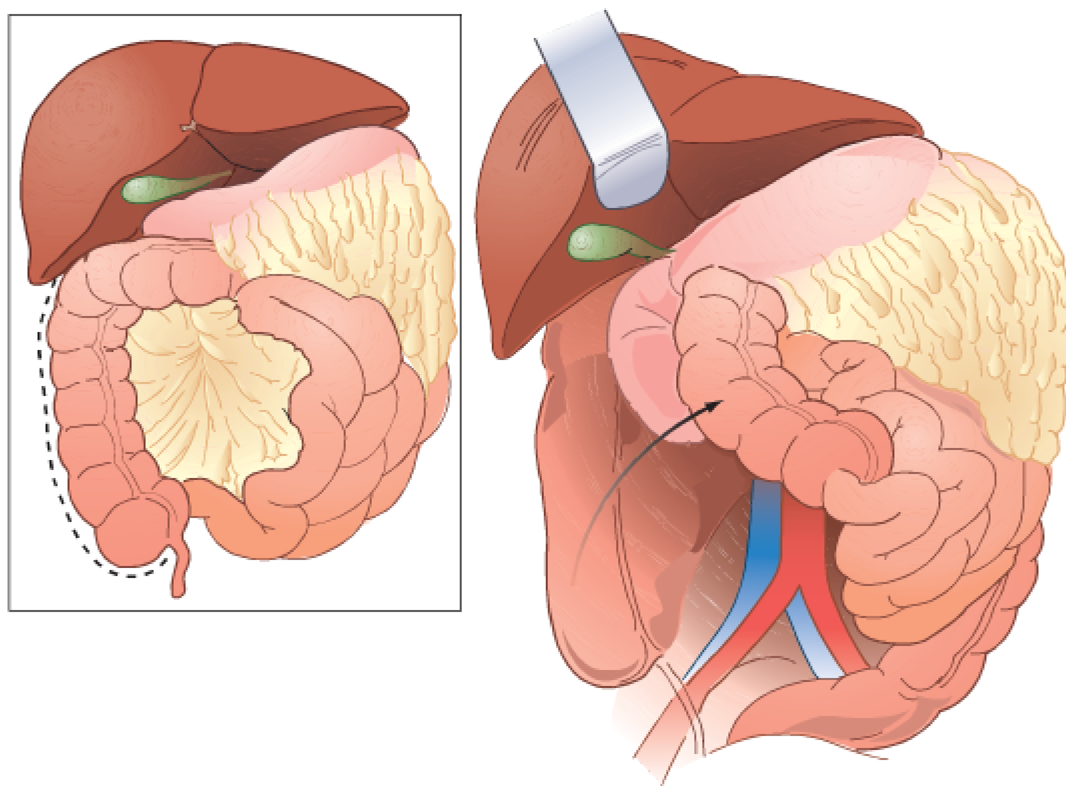


Figura 67-6 **Rotação visceral medial do lado direito (manobra estendida de Kocher).** (Ilustração por Jan Redden.© Kenneth L. Mattox, MD.)

Abordagem do Hematoma Retroperitoneal

A localização de um hematoma retroperitoneal e o mecanismo de lesão orientam a decisão de explorar o hematoma. O retroperitônio é dividido em três zonas anatômicas: o retroperitônio de linha média (zona 1) (Fig. 67-8), o espaço perinéfrico (zona 2) e o retroperitônio pélvico (zona 3).

Qualquer hematoma na zona 1 demanda exploração no trauma penetrante ou fechado por causa da alta probabilidade de lesões vasculares nessa área. O mesocólon transverso é a linha de divisão entre os compartimentos supramesocólico e inframesocólico. Um hematoma central supramesocólico apresenta-se por trás do omento menor, empurrando o estômago para a frente, enquanto um hematoma inframesocólico se desenvolve por trás da raiz do mesentério do intestino delgado, empurrando-o para a frente em uma configuração semelhante à de um aneurisma abdominal roto.[2,35]

Essa distinção entre hematoma supramesocólico e inframesocólico tem implicações críticas para controle proximal e exposição. Um hematoma supramesocólico é o resultado de lesão da aorta suprarrenal, eixo celíaco, artéria mesentérica superior proximal ou parte proximal de uma artéria renal. O controle proximal é obtido pelo pinçamento (ou compressão) da aorta no hiato diafragmático, e o vaso lesionado é exposto pela rotação visceral esquerda. Um hematoma inframesocólico central é o resultado de lesão da aorta infra-renal ou da veia cava inferior. O controle proximal é obtido na aorta supracelíaca, e a exposição é proporcionada pela abertura do peritônio posterior na linha média, em grande parte da mesma forma que para um aneurisma aórtico infrarrenal.

Um hematoma na zona 2 é o resultado de lesão de vasos renais ou do parênquima, e sua exploração é obrigatória no trauma penetrante para avaliar e reparar possíveis lesões. Um hematoma estável não expansível resultando de um mecanismo de trauma fechado é deixado sem exploração porque a abertura da fáscia de Gerota muito provavelmente resulta em lesão adicional do parênquima renal traumatizado e subsequente perda do rim. No paciente gravemente lesionado com um hematoma estável proveniente de lesão penetrante é aconselhável não explorar o rim lesionado, porque o paciente pode não ter reservas fisiológicas para tolerar um reparo elaborado e consumidor de tempo.

Tradicionalmente, o controle proximal de um hematoma perinéfrico é realizado na linha média onde a artéria e veia ipsilateral são laçadas. Entretanto, a dissecção é trabalhosa e, em geral, desnecessária. Na presença de hemorragia ativa, o rim lesionado pode ser rapidamente mobilizado com incisão do peritônio posterior e da fáscia de Gerota lateral a ela, com o levantamento para cima e medialmente do rim lesionado e então promovendo o pinçamento de todo o hilo renal.

Um hematoma retroperitoneal pélvico (zona 3) secundário ao trauma penetrante obriga a exploração em função da probabilidade de lesão do vaso ilíaco. Entretanto, os hematomas da zona 3 resultantes de trauma fechado são geralmente associados a fraturas pélvicas, e não são explorados devido ao tratamento efetivo desse tipo de sangramento ser basear-se não no controle operatório (que raramente se prova efetivo), mas na fixação externa ou embolização angiográfica dos vasos sangrantes. A única exceção é o hematoma de rápida expansão, no qual o cirurgião suspeita de grande lesão da vasculatura ilíaca que exige reparo operatório.

Lesões Específicas da Vasculatura Abdominal

Uma lesão penetrante de alta energia levando à transecção da aorta abdominal raramente é observada na sala de operação porque, em geral, resulta em exsanguição e morte imediata. As taxas de mortalidade das lesões da aorta abdominal variam de 50% a 90%, com lesões para o segmento aórtico perirrenal

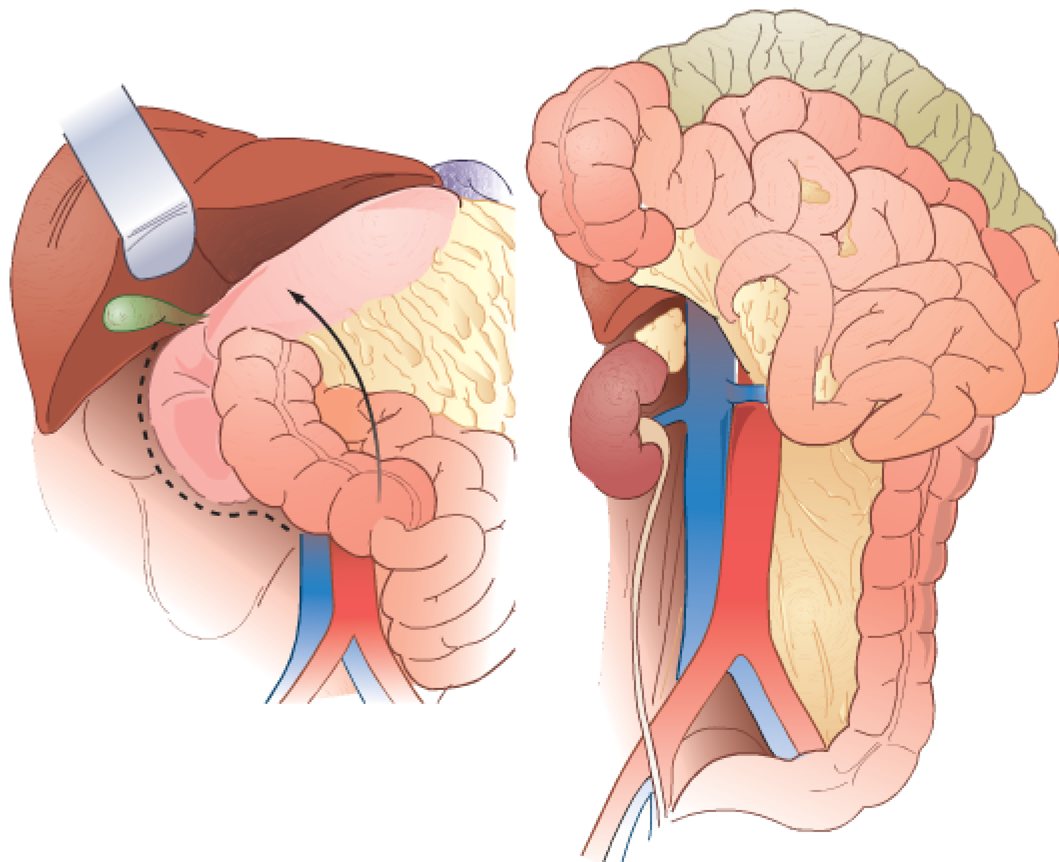


Figura 67-7 **Extensa exposição retroperitoneal pela manobra de Cattell-Braasch.** (Ilustração por Jan Redden.© Kenneth L. Mattox, MD.)

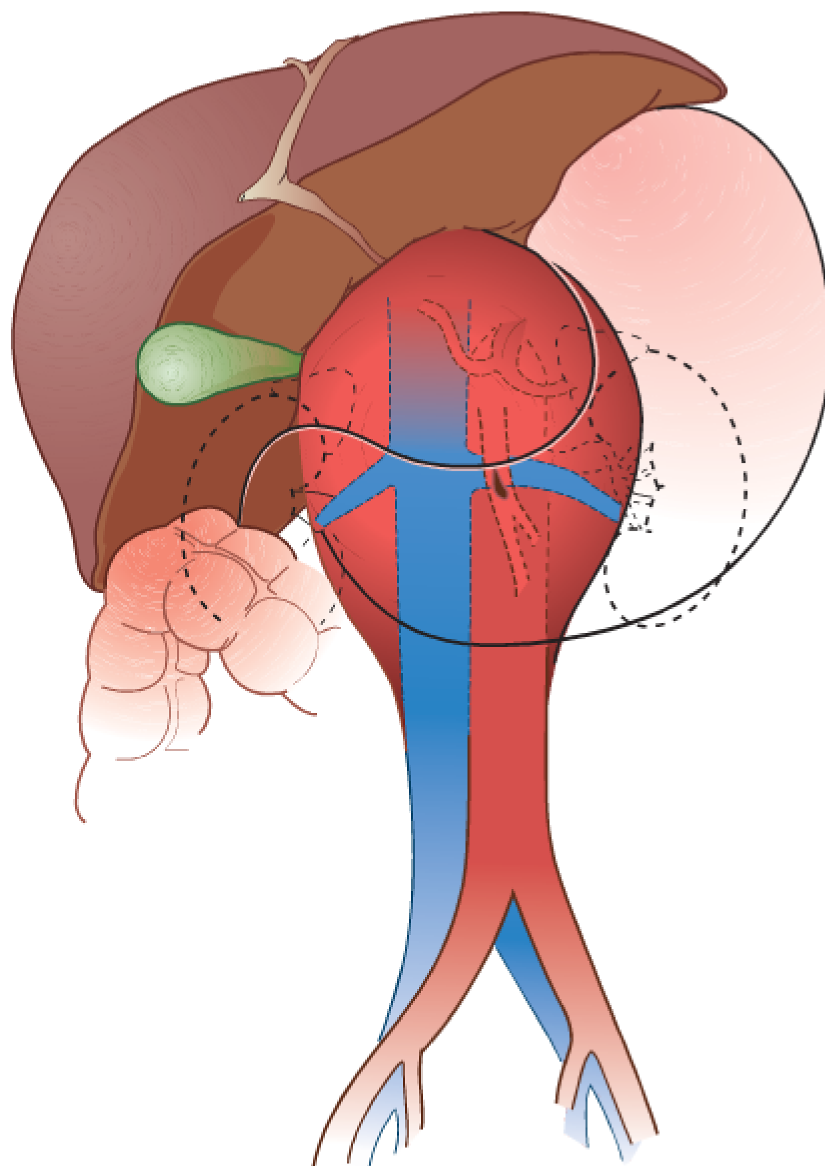


Figura 67-8 **Hematoma retroperitoneal, zona 1.** (Ilustração por Jan Redden.© Kenneth L. Mattox, MD.)

sendo as mais letais (> 80% de mortalidade), seguidas por lesões suprarrenais (50%-70%) e infrarrenais (50%-60%).[25] Lacerações lineares da aorta podem, algumas vezes, ser primariamente reparadas por aproximação transversa da luz, mas com mais frequência a destruição da parede aórtica obriga o enxerto de interposição. Apesar de questões teóricas de que o vazamento do conteúdo intestinal pode causar infecção do enxerto sintético, um enxerto sintético é a única opção prática, e infecções do enxerto após colocação para trauma penetrante à aorta não têm sido relatadas.

O trauma fechado com lesão da aorta abdominal é muito raro, em geral resulta de colisão de veículo e choque do corpo com o volante ou provocado pelo cinto de segurança. A localização mais comum é a origem da artéria mesentérica inferior, e a manifestação clínica é a de trombose aguda da aorta secundária a rompimento da íntima. O diagnóstico é feito na angiografia, e o reparo cirúrgico em geral exige um enxerto sintético de interposição.

As lesões penetrantes dos vasos ilíacos implicam altas taxas de mortalidade (25%-40%) porque a exposição e o controle podem ser difíceis, e lesões associadas a órgãos abdominais adjacentes são a regra, e não a exceção.[36-38] O controle proximal é inicialmente obtido fora da lesão, na aorta inframesocólica e na veia cava, e o controle distal é obtido nos vasos ilíacos externos no ligamento inguinal com um grande retrator para comprimir os vasos ilíacos contra a borda da pelve óssea. A reflexão do cólon da sua fixação peritoneal lateral no lado relevante destelha o hematoma pélvico. O controle vascular é então, otimizado, avançando-se gradualmente as pinças mais e mais próximo da lesão conforme a dissecção evolui.

Os vasos ilíacos são passíveis de técnicas de controle de dano, como inserção de derivação temporária, tamponamento com balão de uma lesão venosa ou mesmo ligação arterial com uma reconstrução extra-anatômica posteriormente. Algumas vezes, a única forma de ganhar acesso à veia ilíaca lesionada é dividir a artéria ilíaca comum sobrejacente e, então, reconstruí-la após o reparo venoso ser completado.

O uso de um enxerto sintético para reconstrução da artéria ilíaca na presença de contaminação peritoneal é tema de preocupação.[39] Na presença de vazamento limitado dos conteúdos do intestino delgado, o uso de um enxerto sintético (após a lesão do intestino ser reparada e o campo irrigado) é uma opção aceitável. Entretanto, com contaminação fecal macroscópica, a ligação da artéria ilíaca lesionada e uma derivação femofemoral subsequente são a estratégia mais segura.

Um limiar baixo para fasciotomia é mantido após as lesões do vaso ilíaco porque é comum haver edema da perna (particularmente após ligação da veia ilíaca), e o reparo de uma lesão

da artéria ilíaca pode consumir de tempo e se associar à isquemia prolongada. O paciente criticamente lesado e hipotenso é particularmente suscetível aos efeitos devastadores de pressões elevadas nos compartimentos.

As lesões dos vasos mesentéricos superiores apresentam-se como hemorragia exsanguinante proveniente da raiz do mesentério, um hematoma retroperitoneal central supramesocólico ou intestino isquêmico. O segmento proximal da artéria mesentérica superior é exposto por rotação visceral medial à esquerda, enquanto o segmento infrapancreático é avaliado tracionando-se o intestino delgado para baixo e para a esquerda e incisando o peritônio na raiz do mesentério. Outra boa opção para exposição do segmento infrapancreático é a manobra de Cattell-Braasch. A íntima proximidade dos vasos mesentéricos com o complexo pancreatoduodenal, veia cava inferior e o pedículo renal direito significa que várias lesões associadas são a regra, oportunidades para reconstrução são raras e a mortalidade é muito alta. O uso bem-sucedido de uma derivação temporária na artéria mesentérica superior como uma técnica de controle da lesão tem sido relatado. Se for necessária a interposição de enxerto para reconstruir a artéria mesentérica superior, uma tomada a partir da aorta distal acima da bifurcação mantém a linha de sutura distante do pâncreas lesionado. Uma laparotomia exploratória programada (*second-look*) é obrigatória para avaliar a viabilidade do intestino. A veia mesentérica superior lesionada é reparada por venorrafia lateral, quando possível. Em geral, a única opção técnica é a ligadura, que exige ressuscitação pós-operatória agressiva com líquido para compensar sequestro esplâncnico maciço resultante e pode levar à gangrena venosa do intestino. Uma laparotomia programada é obrigatória.

As lesões penetrantes das artérias renais tipicamente resultam em nefrectomia porque as lesões associadas fazem com que a reconstrução vascular complexa da artéria renal seja uma opção pouco atraente. O trauma renovascular fechado por desaceleração em geral é assintomático e descoberto quando um rim não contrasta na TC. É necessária a arteriografia para diagnóstico, e ela pode documentar um espectro de lesões variando de laceração da íntima à trombose completa da artéria renal. Como o trauma fechado renovascular em geral se associa a lesões mais ameaçadoras à vida, um adiamento significativo no diagnóstico é comum, e a tentativa de salvamento renal por grande reconstrução vascular é geralmente uma opção pouco prática. Para possíveis candidatos, o tempo-limite de adiamento da revascularização bem-sucedida ainda é controvertido. Se 4 a 6 horas tiverem passado desde a lesão e a artéria renal estiver ocluída, não se realiza o reparo.

As lesões da veia cava inferior (VCI) são altamente letais, com taxas de mortalidade consistentemente excedendo 50%, em particular para os últimos segmentos acessíveis da veia (bifurcação ilíaca, VCI suprarrenal e retro-hepática.[2, 40-44] A VCI é exposta por rotação visceral medial localizada à direita (Fig. 67-9), e o controle inicial é obtido por pressão direta acima e abaixo da lesão (Fig. 67-10). As opções técnicas para VCI infrarrenal são reparo lateral e ligadura.

As lesões da VCI retro-hepática são especialmente difíceis de acessar e controlar.[45] Os achados operatórios típicos são sangramento venoso maciço pela profunda ferida hepática ou proveniente da face posterior de um fígado gravemente lesionado. O sangramento não é efetado por uma manobra de Pringle. Em geral, no momento em que a lesão é reconhecida o paciente já tem perda sanguínea maciça mantida e está em choque profundo. As opções de reparo direto para a VCI retro-hepática são complexas e têm resultados sombrios. A técnica mais amplamente conhecida é a derivação atriocaval, descrita primeiramente por Schrock em 1968.[40,44,45] A derivação atriocaval

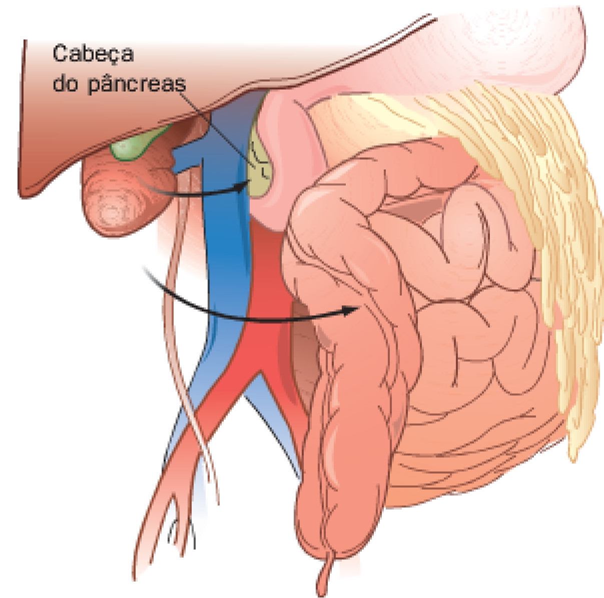


Figura 67-9 Rotação medial do lado direito da víscera para expor a veia cava inferior. (© Baylor College of Medicine, 1981.)

Figura 67-10 Compressão da veia cava inferior acima e abaixo da lesão.

usa um tubo torácico ou um tubo endotraqueal inserido pelo átrio direito para excluir o segmento lesionado sem comprometer a pré-carga cardíaca (Fig. 67-11). Esse procedimento exige familiaridade com a canulação cardíaca e é geralmente realizado por duas equipes trabalhando simultaneamente no tórax e no abdome. Não surpreende, portanto, que essa manobra técnica elaborada, em geral empregada em circunstâncias ruins, implique uma taxa de mortalidade de mais de 80%. Não existe uma boa solução na condução técnica do trauma da VCI retro-hepática. Vários autores têm relatado sucesso com a contenção

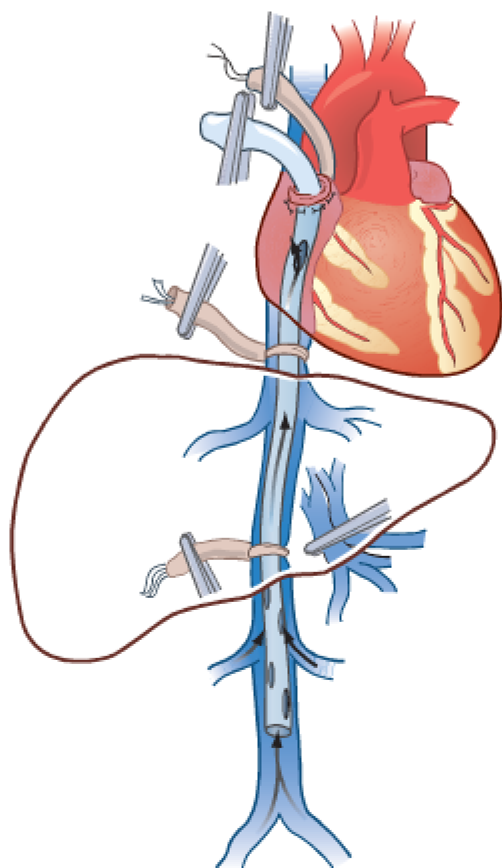


Figura 67-11 **A derivação atriocaval.** (© Baylor College of Medicine, 1984.)

por compressas nessas lesões, e essa solução simples, se realizada precoce e efetivamente, pode provar-se a solução mais prática para essas lesões venosas inacessíveis.

TRAUMA VASCULAR PERIFÉRICO

Princípios Gerais

Avaliação Inicial

A avaliação inicial e o tratamento do paciente com trauma vascular periférico focalizam o controle da hemorragia externa e o diagnóstico de isquemia de membro. Num membro isquêmico, a avaliação da gravidade da isquemia e a identificação do segmento arterial envolvido são as considerações-chave. É extremamente importante documentar o *status* neurológico da extremidade lesionada e avaliá-lo para síndrome compartimental. No paciente vítima de trauma hemodinamicamente instável, um pulso arterial reduzido ou uma extremidade pálida e fria é difícil de avaliar, de modo que o diagnóstico de isquemia em geral depende da comparação com a extremidade contralateral.[24]

Embora esteja estabelecido que a restauração de uma perfusão arterial em menos de 6 horas melhore as taxas de salvamento do membro, a janela de oportunidade para salvamente nunca é um intervalo fixo, mas, em vez disso, um quadro de tempo flexível que é altamente influenciado pelo local e pela natureza da lesão, pela presença de colaterais eficientes e pela idade e estado hemodinâmico do paciente. De todos os sintomas e sinais de isquemia aguda de membro, um déficit neurológico implica a maior urgência, porque significa a ameaça iminente de um insulto isquêmico irreversível.

Diagnóstico Vascular não Invasivo

O detector de fluxo Doppler portátil proporciona informação limitada, mas de boa qualidade, em especial no paciente hemodinamicamente instável, frio e vasoconstrito, no qual o diagnóstico de isquemia de membro em geral é difícil. O Doppler portátil é uma ferramenta de rastreamento confiável para obstrução arterial significativa após trauma fechado ou penetrante, e a arteriografia está indicada para qualquer diferença significativa (> 10 mmHg) nas pressões do tornozelo entre as extremidades. O Doppler portátil também é útil na avaliação da gravidade da isquemia, determinando a presença de um sinal Doppler venoso e arterial. A ausência do primeiro significa isquemia grave.

O rastreamento com dúplex tem uma taxa global de acurácia de cerca de 98% na detecção clínica de lesões significativas. Ele também pode detectar lesões arteriais mínimas, como dissecção da íntima e pequenos pseudoaneurismas. Entretanto, o uso rotineiro da ultrassonografia dúplex na sala de emergência de muitos centros de trauma é limitado por constrangimentos logísticos. Ela ainda é uma ferramenta valiosa para acompanhamento de pacientes com suspeita ou lesões vasculares mínimas, em pacientes pós-operatórios e naqueles com complicações tardias de trauma vascular, como pseudoaneurisma e fístula arteriovenosa.

Papel da Arteriografia

A arteriografia é a modalidade definitiva para diagnóstico de lesões arteriais da extremidade em pacientes hemodinamicamente estáveis. Está indicada quando a informação obtida pode alterar ou facilitar a abordagem operatória. Em pacientes com múltiplas penetrações na extremidade isquêmica e naqueles com trauma fechado (especialmente se várias fraturas estiverem presentes), a arteriografia pré-operatória elimina a necessidade de exposição extensa e orienta o local da lesão do feixe neurovascular destacando precisamente o local de lesão. No paciente com sangramento ativo, a exploração cirúrgica imediata sem angiografia é o curso certo de ação.

O uso da arteriografia para excluir trauma arterial em pacientes assintomáticos com feridas penetrantes próximas ao feixe neurovascular tem mudado nas últimas décadas. Embora anteriormente considerada uma prática-padrão, ela tem conclusivamente mostrado que o exame físico detecta com acurácia lesões arteriais que exigem reparo cirúrgico. Se a arteriografia diagnóstica for rotineiramente realizada para lesões proximais, cerca de 10% dos pacientes terão uma anormalidade angiográfica, mas essas lesões são mínimas e não exigem reparo cirúrgico, e têm uma história natural benigna. Com base nessas considerações, existe agora evidência conclusiva apoiando a política de seletividade que evita a arteriografia rotineira nos pacientes assintomáticos com lesões proximais.

O Membro Inviável

A decisão de amputar imediatamente um membro gravemente ferido (em vez de tentativas de salvamento) é difícil e implica grande carga emocional, em especial porque a reconstrução vascular em geral é tecnicamente realizável, sendo um dos aspectos menos problemáticos da lesão. O *membro inviável lacerado* é definido como lesão que envolve pelo menos três de quatro sistemas de tecido importantes de um membro, consistindo em osso, tecido mole, vasos e nervos. Vários sistemas de escore têm sido propostos para predizer o destino do membro com base na gravidade da lesão e nas lesões associadas do paciente e fatores comórbidos. Entretanto, na prática a decisão de proceder à amputação implica julgamento cirúrgico e circunstâncias específicas do paciente. É uma decisão de equipe e é feita apenas após exame cuidadoso e muitas considerações. A decisão em geral é tomada na sala de operação,

onde o membro inviável pode ser meticulosamente examinado sob condições ideais. Essa é a única forma confiável de avaliar a extensão completa da lesão, em especial para continuidade do nervo, um fator crítico no processo de decisão. Embora a própria lesão vascular seja geralmente um componente menos crítico que a lesão neural ou a capacidade de cobrir a reconstrução vascular com tecido mole viável, o tempo de isquemia total é uma consideração importante na decisão de amputar. Como regra geral, uma inervação totalmente interrompida, destruição extensa de tecido mole e perda óssea acima de 6 cm de comprimento são um prognóstico grave para o membro.

Técnica Operatória

Embora o controle de uma hemorragia ativa seja sempre uma prioridade, a reconstrução de vasos lesionados precisa ser cuidadosamente orquestrada com o tratamento de lesões ósseas e de partes moles. É preferível obter alinhamento do osso antes da reconstrução vascular porque a manipulação e a reconstrução ortopédica demandam tempo e podem romper o reparo vascular. Assim, se o membro não estiver macroscopicamente isquêmico, a redução e a fixação de fraturas são realizadas primeiro. Se o membro estiver isquêmico, uma derivação intraluminal temporária é inserida para manter perfusão distal durante o procedimento ortopédico.

Como em qualquer tipo de trauma vascular, um princípio técnico-chave é obter controle proximal e distal fora do hematoma e distante da área de sangramento ativo, usando uma exposição extensa que possa ter continuidade proximal e distal, se necessário.

A etapa seguinte é definir a extensão plena da lesão e planejar o reparo necessário. Em um trauma vascular contuso que permanece em continuidade, o fator-chave é a integridade da íntima. Um segmento da íntima lesionada pode frustrar facilmente um reparo arterial meticuloso. A lesão é cuidadosamente desbridada e a técnica de reconstrução escolhida conforme circunstâncias específicas no campo operatório.

Em função do diâmetro relativamente pequeno das artérias do membro, o reparo primário é exequível apenas em uma minoria de pacientes: aqueles com lacerações iatrogênicas ou uma ferida por punhalada simples. A maioria das lesões exige anastomose terminoterminal primária ou um enxerto de interposição. A artéria totalmente transeccionada de um paciente jovem tipicamente se retrai por uma distância surpreendente, fazendo com que o enxerto de transposição seja a única opção prática.

Antes de começar o reparo, uma trombectomia de Fogarty é realizada em ambas as extremidades do vaso lesionado para remover coágulo intraluminal e assegurar a presença de bom influxo e retorno de fluxo. As extremidades do vaso são então irrigadas com solução heparinizada. A anticoagulação sistêmica completa em geral é contraindicada no paciente com múltiplas lesões. Se existir qualquer incerteza sobre a integridade ou adequação do fluxo de saída, uma angiografia intraoperatória é realizada antes da reconstrução.

O pequeno diâmetro das artérias no braço e abaixo do joelho proíbe o uso de material sintético, fazendo com que um segmento maior da veia safena seja um conduto ideal nessas localizações. Um enxerto sintético é o conduto preferido na origem dos troncos supra-aórticos e ilíacos. Existe alguma controvérsia cercando a interposição de enxerto da artéria femoral.[39] A visão tradicional de que enxertos autógenos de veia têm melhor resultado nas feridas traumáticas contaminadas não é apoiado nem por dados clínicos nem experimentais. Evidência considerável tem-se acumulado para apoiar o uso de enxertos de politetrafluoroetileno (PTFE) em um campo operatório contaminado, porque o material é resistente à dissolução por colagenase bacteriana e funciona melhor do que um enxerto de veia, se o tecido mole para cobertura for perdido. O uso de um enxerto sintético também facilita o procedimento operatório, uma consideração importante nos pacientes com lesões graves.

A proteção do enxerto por cobertura de tecido mole adequada é um princípio fundamental na cirurgia vascular que é especialmente relevante no trauma. O enxerto precisa ser exposto através de um campo sem contaminação e precisa ser também adequadamente coberto com tecido mole viável. Um enxerto exposto, mesmo que patente, representa uma ameaça séria, não só para a viabilidade do membro, mas também para a vida do paciente. Portanto, a consideração da proteção do enxerto pode ditar o uso de uma rota extra-anatômica maior do que uma mais curta, mas contaminada, e pode, também, afetar a sequência operatória.

Lesões de Veia

A necessidade de rafiar veias periféricas lesionadas e as consequências a longo prazo da ligação da veia nos pacientes com trauma ainda são um foco de debate ativo. A evidência disponível apoia o reparo de lesões venosas encontradas durante exploração para um trauma arterial associado, mas apenas se o paciente estiver hemodinamicamente estável e o reparo não venha a pôr em risco ou atrasar o tratamento de outras lesões significativas. As taxas de permeabilidade a longo prazo de reparos venosos complexos (inclusive enxertos de interposição usando veia safena ou material sintético) são baixas. Os melhores resultados são obtidos por ráfia simples que não estreita a luz ou por anastomose terminoterminal. Ao contrário da visão anterior, as veias periféricas (inclusive a veia poplítea) podem ser ligadas sem comprometer reparos arteriais adjacentes ou afetar as taxas de salvamento de membro. O risco de edema da perna a longo prazo ou insuficiência venosa crônica é também muito baixo.

Fasciotomia

Múltiplos fatores contribuem para a rápida elevação das pressões do compartimento no paciente com lesão vascular periférica: trauma muscular direto, hipotensão, reperfusão da extremidade isquêmica e ligadura das veias lesionadas.[46,47] A síndrome compartimental é comum nesses pacientes, mas também é notoriamente difícil de diagnosticar precocemente. Edema generalizado, tumefação da extremidade lesionada e ausência de comunicação com o paciente se combinam para privar o cirurgião de indícios iniciais vitais. Definições arbitrárias de tempos isquêmicos são orientadores fracos da necessidade de fasciotomia. A medida da pressão usando um transdutor portátil é problemática no paciente hemodinamicamente lábil, no qual a pressão de compartimento que compromete a perfusão capilar pode ser significativamente inferior à do paciente estável. Portanto, a estratégia mais segura é manter um baixo limiar para fasciotomia. Trauma arterial e venoso combinado, demora entre a lesão e a revascularização e destruição extensa de osso e partes moles são exemplos de circunstâncias clínicas nas quais a fasciotomia precoce é do melhor interesse ao paciente.

Na fasciotomia de membro inferior, os quatro compartimentos da perna são descomprimidos. Obtém-se isso mais comumente por duas incisões longitudinais (Fig. 67-12). Uma incisão longitudinal é feita cerca de dois dedos lateral à crista tibial, começando imediatamente abaixo da tuberosidade da tíbia e estendendo-se para o tornozelo. A divisão da fáscia ao longo da linha de incisão descomprime os músculos do compartimento anterior, com atenção especial para dividir o extensor superior acima do tornozelo. O cirurgião identifica, então, a fáscia crural entre os compartimentos anterior e lateral e divide-a ao longo de toda a extensão da incisão, tomando cuidado para evitar

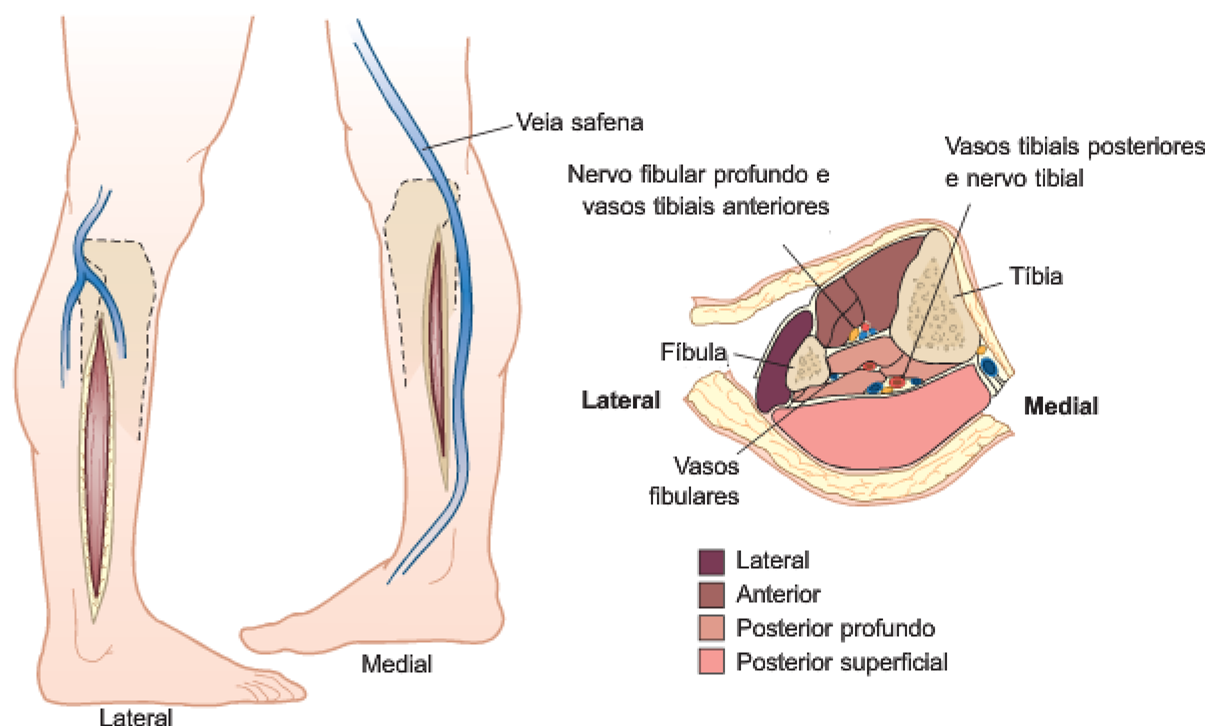


Figura 67-12 Fasciotomia.

lesionar o nervo peroneal lateral na face superior da incisão, a lesão iatrogênica mais comum durante uma fasciotomia anterior. Os compartimentos posteriores são descomprimidos por uma incisão medial separada colocada imediatamente posterior à borda posterior da tíbia, evitando cuidadosamente lesionar a veia safena magna. O compartimento posterior superficial é descomprimido por incisão da fáscia profunda. O deslocamento do músculo sóleo da face posterior da tíbia usando o eletrocautério abre o compartimento posterior profundo e completa o procedimento.

Trauma Iatrogênico

O trauma iatrogênico dos vasos femorais na virilha pode servir como um modelo de lesões iatrogênicas semelhantes em outra localização anatômica. O sangramento proveniente da ferida por punção da virilha em geral é o resultado de compressão inadequada da virilha após remoção de cateter. A hemorragia para o tecido subcutâneo apresenta-se como um hematoma em expansão, no qual a preocupação maior não é a perda de sangue maciça, mas a necrose por pressão da pele sobrejacente e compressão dos ramos cutâneos do nervo femoral com resultante neuralgia dolorosa. O tratamento é por descompressão cirúrgica do hematoma e reparo da artéria femoral lesionada por uma incisão longitudinal da virilha. O controle proximal pode, em geral, ser obtido no ligamento inguinal ou imediatamente acima dele, e uma sutura hemostática simples é tudo o que é necessário.

Uma canulação inadvertidamente alta da artéria ilíaca externa é difícil de comprimir efetivamente e pode resultar em um grande hematoma retroperitoneal. O paciente tipicamente apresenta-se com dor no flanco ou na virilha e sinais clínicos de perda de sangue sem um hematoma da virilha. A TC abdominal mostra o hematoma, e o sangramento geralmente é autolimitado. Raras vezes a deterioração hemodinâmica necessita de reparo cirúrgico urgente da artéria ilíaca externa lesionada.

Apesar de compressão efetiva, um pseudoaneurisma ainda pode desenvolver-se no local de punção. A manifestação típica é dor na virilha e hematoma que pode aparecer horas e mesmo dias após a canulação arterial. Com um grande pseudoaneurisma, um hematoma pulsátil pode ser observado. O diagnóstico de um pseudoaneurisma é feito por ultrassom Doppler de fluxo colorido, e o tratamento inicial é por compressão manual orientada por ultrassom com o objetivo de induzir trombose do pseudoaneurisma. A taxa de sucesso relatada da compressão orientada por ultrassom é de 80% a 90% para pequenos pseudoaneurismas agudos, mas é significativamente inferior para os grandes pseudoaneurismas e nos pacientes anticoagulados. Assim, 20% a 30% dos pacientes com pseudoaneurisma femoral iatrogênicio ainda exigem reparo cirúrgico.

A fístula arteriovenosa iatrogênica é tipicamente o resultado de uma punção baixa da virilha que perfura a artéria femoral superficial ou profunda junto com uma veia adjacente. A fístula arteriovenosa resultante em geral é assintomática e é incidentalmente descoberta durante a avaliação com Doppler colorido de um hematoma da virilha. Uma fístula maior pode ser associada a sopro contínuo e frêmito palpável. Fístulas pequenas descobertas incidentalmente em geral têm uma história natural benigna. Elas se fecham espontaneamente ou permanecem assintomáticas e não exigem tratamento. Uma fístula grande ou sintomática pode exigir reparo cirúrgico.

A trombose arterial é outro tipo frequentemente encontrado de lesão iatrogênica. É mais comum com canulações grandes em pacientes com aterosclerose da artéria femoral comum. O mecanismo subjacente é um retalho da íntima ou fratura de um pequeno segmento da parede arterial que leva à trombose. A compreensão desse mecanismo de lesão é a chave para um reparo efetivo, porque a trombectomia simples não será suficiente. A lesão da íntima subjacente precisa ser identificada e reparada, algumas vezes por meio de arterioplastia com remendo.

Tratamento de Lesões Específicas

A maioria das lesões da artéria femoral comum ou superficial é penetrante. O controle proximal de uma ferida no alto da coxa ou na virilha em geral é obtido por uma incisão longitudinal da virilha usando o ligamento inguinal como guia para a

dissecção. O ligamento inguinal limita a extensão para cima do hematoma da virilha. Portanto, levando a dissecção pelo ligamento inguinal e para a gordura pré-peritoneal atrás e acima dele, o cirurgião pode rapidamente identificar e controlar a artéria ilíaca externa distal antes de tratar o próprio hematoma. Por outro lado, a artéria ilíaca externa pode ser exposta através de uma incisão oblíqua separada acima e paralela ao ligamento inguinal, usando uma abordagem retroperitoneal. A dissecção pode, então, ser feita dentro do triângulo femoral para expor os vasos lesionados. A artéria femoral profunda necessita ser identificada e preservada durante a reconstrução de uma artéria femoral comum lesionada.

A artéria femoral superficial no canal de Hunter é exposta por uma incisão longitudinal medial da coxa. O músculo sartório é mobilizado e retraído, expondo o teto do canal de Hunter. Deve-se tomar cuidado especial para preservar o nervo safeno na face anterior da artéria.

As lesões da artéria poplítea resultam em perda de membro com mais frequência do que qualquer outra lesão vascular periférica. Taxas de amputação de até 20% têm sido relatadas, em especial por trauma fechado. O sistema arterial colateral em torno do joelho ainda não está desenvolvido e é muito suscetível à interrupção por trauma significativo, fazendo com que os atrasos no diagnóstico e no tratamento sejam particularmente implacáveis. O deslocamento posterior do joelho associa-se à lesão da artéria poplítea em um em cada 3 a 5 pacientes, mas outros tipos de trauma fechado em volta do joelho, como uma lesão por amortecimento da tíbia proximal ou qualquer lesão que causa uma articulação instável do joelho, também têm probabilidade de lesionar a artéria. A maioria dos pacientes apresenta-se com um membro claramente isquêmico, no qual a indicação para exploração cirúrgica urgente é óbvia. Na ausência de lesões associadas, alguns cirurgiões administram heparina IV no período pré-operatório para evitar trombose do leito capilar distal, a grande preocupação com as lesões poplíteas. Uma fasciotomia completa é realizada antes da exploração vascular na perna macroscopicamente isquêmica. Em cerca de 30% dos pacientes, a manifestação clínica é menos clara porque o membro não está macroscopicamente isquêmico. A chave para evitar atrasos é um alto índice de suspeição e um limiar baixo para angiografia, mesmo quando um trauma fechado significativo afetou a área em torno do joelho.

A artéria poplítea proximal é exposta por uma incisão ao longo da margem anterior do músculo sartório acima do joelho. A fáscia profunda é incisada e o sartório é retraído, proporcionando acesso ao espaço poplíteo entre o músculo semimembranoso e o tendão magno adutor. A artéria distal é abordada por uma incisão medial imediatamente atrás da margem posterior da tíbia. A fáscia crural é incisada, e entra-se no espaço poplíteo entre a cabeça medial dos músculos gastrocnêmio e sóleo. Pode-se obter ampla exposição de toda a extensão da artéria polplítea juntando-se as incisões e seccionando-se os tendões do semitendinoso, semimembranoso, grácil e sartório e, então, seccionando-se a cabeça medial do gastrocnêmio. Na maioria dos pacientes, a artéria é reparada usando-se um enxerto de interposição de veia safena a partir da extremidade contralateral. Na conclusão da reconstrução, obtém-se uma angiografia intraoperatória. Uma lesão de veia associada é reparada se as circunstâncias clínicas permitirem, mas a reconstrução venosa não influencia o resultado eventual do reparo arterial. Na ausência de sangramento ativo proveniente da artéria poplítea, uma abordagem mais eficiente é uma derivação pela técnica de exclusão. A artéria poplítea proximal e distal é exposta e isolada por incisões separadas, e um enxerto de veia safena é, então, tunelizado entre os segmentos expostos para derivar a lesão e anastomosar proximal e distalmente usando a técnica término-terminal, excluindo, assim, o segmento lesionado sem expô-lo.

As lesões penetrantes para as artérias da parte inferior da perna abaixo da trifurcação poplítea em geral apresentam-se com sangramento e tumefação progressiva da panturrilha. Se uma das três artérias da perna estiver envolvida, pode-se obter hemostase por embolização angiográfica ou ligadura cirúrgica. Os pacientes com trauma fechado grave da parte inferior da perna em geral apresentam-se com uma combinação de lesão extensa do osso e partes moles, bem como pulsos podálicos diminuídos ou ausentes. O exame físico é falível sob essas circunstâncias, e a angiografia é usada para diagnosticar ou excluir uma lesão arterial. A orientação tradicional para manter a permeabilidade de pelo menos duas artérias da perna após trauma fechado não está provada. A exploração e o reparo das artérias da parte inferior da perna é tecnicamente difícil nas circunstâncias hostis criadas por lesões de osso adjacente e de partes moles, e podem, seguramente, ser evitados na presença de uma única artéria permeável. Há, entretanto, evidência a sugerir que se apenas a artéria peroneira permanecer como vaso intacto isso pode não ser suficiente para impedir a isquemia do pé.

A exposição das artérias da parte inferior da perna é obtida proximalmente, distante da área de lesão (Fig. 67-13). A artéria poplítea distal é exposta abaixo do joelho por uma abordagem medial, e a dissecção continua distalmente mediante separação do músculo sóleo da margem posterior da tíbia, proporcionando, assim, acesso às artérias tibial posterior e peroneira. A artéria tibial anterior é visualizada por uma incisão anterolateral separando-se os músculos tibial anterior e extensor longo do hálux.

A maioria das lesões da artéria axilar é penetrante, resultando em hemorragia ou isquemia distal. Na maioria das séries publicadas, as lesões aos vasos subclávio e axilar são tratadas como entidade clínica única. A extensão de uma incisão subclávia para a face medial do braço superior abduzido expõe a artéria axilar. A incisão é feita através da fáscia peitoral, e o músculo peitoral maior pode ser seccionado ou rebatido, dependendo da exposição exigida. O músculo peitoral menor é, então, retraído ou seccionado, e a fáscia clavipeitoral é aberta, expondo o feixe neurovascular na bainha axilar.

As lesões da artéria braquial são responsáveis por 20% a 30% das lesões arteriais periféricas, transformando esse vaso na artéria mais frequentemente lesionada no corpo. A artéria é exposta por uma incisão medial do braço no sulco entre o bíceps e o tríceps. A primeira estrutura encontrada no feixe neurovascular é o nervo mediano, que precisa ser isolado e preservado. Se a artéria braquial for exposta no braço proximal, a artéria braquial profunda é identificada e controlada na margem lateral do músculo redondo maior.

A maioria das lesões isoladas da artéria ulnar ou radial pode ser ligada com impunidade. Uma mão isquêmica (devido a um arco palmar incompleto ou lesão de ambas as artérias) exige uma reconstrução arterial. Na presença de lesão associada de osso e tecido mole em geral é mais seguro começar a exposição da artéria radial proximalmente na bifurcação braquial e, então, seguir distalmente ao segmento lesionado. Uma incisão inferior do braço medial é realizada na fossa antecubital em uma configuração em forma de S, para evitar uma incisão longitudinal através da prega de pele antecubital. A aponeurose bicipital é dividida para expor a bifurcação braquial, e a artéria radial é identificada e isolada. A exposição da artéria ulnar no antebraço proximal é mais difícil devido à localização mais profunda da artéria nesse nível. Ela é encontrada profunda à fáscia antebraquial, entre os músculos flexor ulnar do carpo e flexor superficial dos dedos.

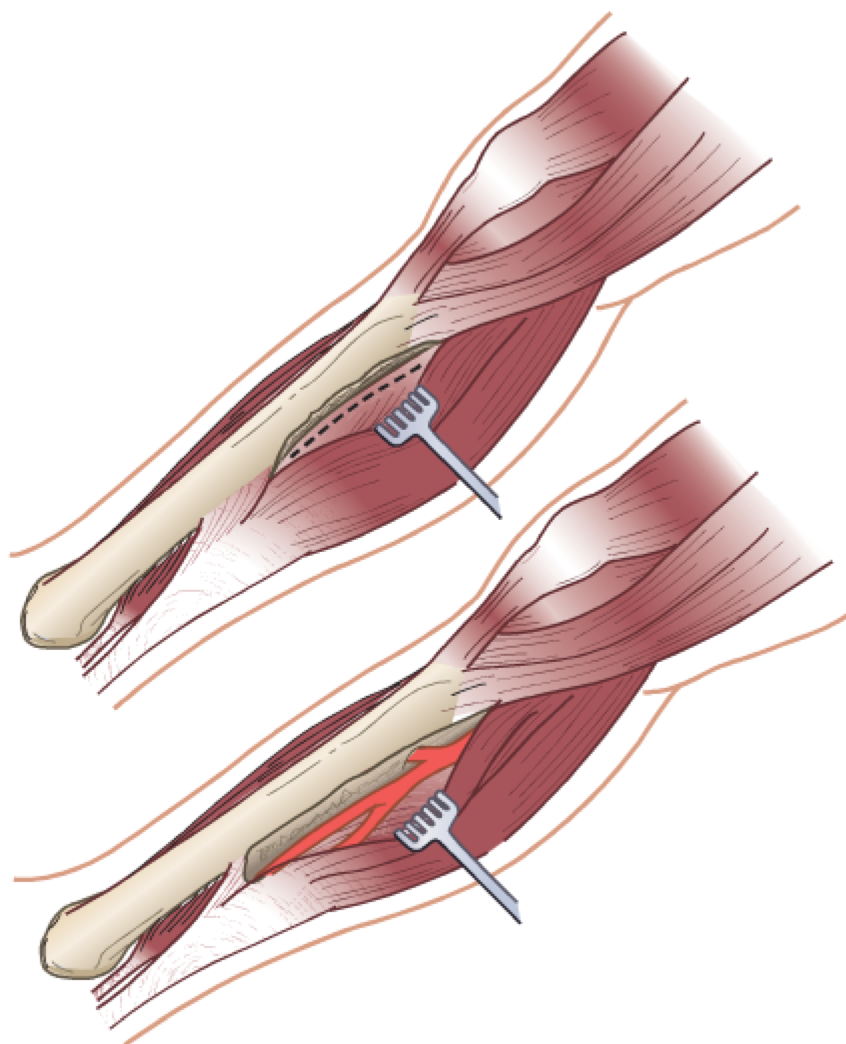


Figura 67-13 **Exposição dos vasos tibiais.** (Ilustração por Jan Redden. © Kenneth L. Mattox, MD.)

CONCLUSÃO

Existem várias diferenças importantes entre o trauma vascular e outros tipos de doença vascular. Uma característica importante do trauma vascular é a necessidade constante de se considerar a lesão e as várias opções terapêuticas no contexto da carga global de trauma do paciente. Um adiamento proposital no reparo operatório da lesão fechada da aorta e a decisão de empregar táticas de controle da lesão durante laparotomia para lesão vascular e de víscera oca combinada são dois exemplos desse princípio-chave.

No paciente gravemente lesionado, as prioridades de tratamento mudam constantemente, e o cirurgião precisa não só elaborar a solução técnica para as circunstâncias clínicas específicas como também estar preparado para modificá-las ou improvisar uma nova solução conforme as circunstâncias mudam. O sequenciamento dos reparos ortopédico e vascular no membro gravemente lesionado ilustra essa necessidade de flexibilidade.

O tratamento bem-sucedido do grande trauma vascular focaliza a adaptação das técnicas padrão de cirurgia vascular para situações não padrão. O uso de derivações intraluminais temporárias e tamponamento com cateter com balão demonstra como adjuntos técnicos padrão têm sido adaptados para proporcionar novas soluções em situações difíceis.

A terapia endovascular oferece um novo arranjo de opções de tratamento para o trauma vascular, e sua natureza minimamente invasiva é particularmente aplicável ao paciente criticamente lesionado e com reservas fisiológicas esgotadas. As soluções endovasculares estão desempenhando papel maior no tratamento das lesões vasculares do tronco nos pacientes sem sangramento.

Os avanços atuais na compreensão da fisiopatologia do trauma e a tecnologia inovadora para diagnóstico e terapia vascular estão convergindo rapidamente para proporcionar ao cirurgião de trauma do futuro uma excitante seleção de novas ferramentas. Essas ferramentas serão usadas para melhorar continuamente o resultado no tratamento do paciente com grande lesão vascular.

Referências Selecionadas

Hirshberg A, Mattox KL: Top knife: The art and craft of trauma surgery. Shrewsbury, UK, Publishing Ltd, 2004.

Um manual da cirurgia do trauma que inclui descrições detalhadas da abordagem operatória de grandes lesões vasculares, com ênfase especial nas técnicas de "controle de danos" vascular.

Rich NM, Mattox KL, Hirshberg A (eds): Vascular Trauma, 2nd ed. Philadelphia, Elsevier-Saunders, 2004.

A segunda edição desse livro-texto clássico contém discussões detalhadas de cada aspecto do tratamento moderno das lesões vasculares, opções de tratamento cirúrgico e endovascular, técnicas e complicações.

Bickell WH, Wall MJ Jr, Pepe PE, et al: Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. N Engl J Med 331:1105-1109, 1994.

O único estudo randomizado prospectivo na literatura que examinou o adiamento da ressuscitação líquida no trauma penetrante do dorso e mostrou que esse adiamento influencia favoravelmente o resultado.

Buckner BA, DiBardino DJ, Cumbie TC, et al: Critical evaluation of chest computed tomography scans for blunt descending thoracic aortic injury. Ann Thorac Surg 81:1339-1346, 2006.

Uma avaliação crítica da utilidade da TC como teste de rastreamento *versus* diagnóstico em paciente com lesão fechada da aorta descendente.

Burch JM, Richardson RJ, Martin RR, et al: Penetrating iliac vascular injuries: Recent experience with 233 consecutive patients. J Trauma 30:1450-1459, 1990.

As maiores séries na literatura, com uma discussão detalhada das várias opções técnicas para controle e reparo dessas lesões devastadoras.

Fabian TC, Richardson JD, Croce MA, et al: Prospective study of blunt aortic injury: Multicenter Trial of the American Association for the Surgery of Trauma. J Trauma 42:374-383, 1997.

Esse estudo mostrou que tempos de pinçamento aórtico abaixo de 30 minutos e técnicas de derivação que proporcionam perfusão aórtica distal se associam a baixo risco de paraplegia.

Mattox KL, Feliciano DV, Burch J, et al: Five thousand seven hundred sixty cardiovascular injuries in 4459 patients: Epidemiologic evolution 1958 to 1987. Ann Surg 209:698-707, 1989.

O maior estudo epidemiológico na literatura sobre lesões vasculares em civis.

Parker MS, Matheson TL, Rao AV, et al: Making the transition: The role of helical CT in the evaluation of potentially acute thoracic aortic injuries. AJR Am J Roentgenol 176:1267-1272, 2001.

A TC helicoidal tem sensibilidade e valor preditivo negativo comparáveis aos da aortografia.

Pratesi C, Dorigo W, Troisi N, et al: Acute traumatic rupture of the descending thoracic aorta: Endovascular treatment. Am J Surg 192:291-295, 2006.

Uma revisão contemporânea da utilidade e de algumas das dificuldades encontradas com o uso de endoprótese como um tratamento-padrão na lesão da aorta torácica.

Valentine RJ, Wind GG: Anatomic Exposures in Vascular Surgery. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003.

Um texto moderno sobre exposição e técnicas de acesso na cirurgia vascular.

Referências

1. Bickell WH, Wall MJ Jr, Pepe PE, et al: Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. N Engl J Med 331:1105-1109, 1994.
2. Asensio JA, Chahwan S, Hanpeter D, et al: Operative management and outcome of 302 abdominal vascular injuries. Am J Surg 180:528-534, 2000.
3. Mattox KL, Feliciano DV, Burch J, et al: Five thousand seven hundred sixty cardiovascular injuries in 4459 patients: Epidemiologic evolution 1958 to 1987. Ann Surg 209:698-707, 1989.
4. Hirshberg A, Wall MJ Jr, Allen MK, et al: Causes and patterns of missed injuries in trauma. Am J Surg 168:299-303, 1994.
5. Villas PA, Cohen G, Putnam SG III, et al: Wallstent placement in a renal artery after blunt abdominal trauma. J Trauma 46:1137-1139, 1999.
6. Mattox KL, Whigham C, Fisher RG, Wall MJ Jr: Blunt trauma to the thoracic aorta: Current challenges. In Lumsden AB, Lin PH, Chen C, and Parodi J (eds): Advanced Endovascular Therapy of Aortic Disease. London, Blackwell Publishing, 2007.
7. Lin P, Lumsden A: Traumatic thoracic aortic injury. Endovascular Today 5:58-66, 2006.
8. Pratesi C, Dorigo W, Troisi N, et al: Acute traumatic rupture of the descending thoracic aorta: Endovascular treatment. Am J Surg 192:291-295, 2006.
9. Tehrani HY, Peterson BG, Katariya K, et al: Endovascular repair of thoracic aortic tears. Ann Thorac Surg 82:873-878, 2006.
10. Orford VP, Atkinson NR, Thomson K, et al: Blunt traumatic aortic transection: The endovascular experience. Ann Thorac Surg 75:106-112, 2003.
11. Aucar JA, Hirshberg A: Damage control for vascular injuries. Surg Clin North Am 77:853-862, 1997.
12. Feliciano DV, Burch JM, Mattox KL, et al: Balloon catheter tamponade in cardiovascular wounds. Am J Surg 160:583-587, 1990.
13. Hirshberg A, Wall MJ, Johnston RH Jr, et al: Transcervical gunshot injuries. Am J Surg 167:309-312, 1994.
14. Valentine RJ, Wind GG: Anatomic Exposures in Vascular Surgery. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
15. Mattox KL, McCollum WB, Jordan GL Jr, et al: Management of upper abdominal vascular trauma. Am J Surg 128:823-828, 1974.
16. Dawson DL, Putnam AT, Light JT, et al: Temporary arterial shunts to maintain limb perfusion after arterial injury: An animal study. J Trauma 47:64-71, 1999.
17. Biffl WL, Moore EE, Elliott JP, et al: The devastating potential of blunt vertebral arterial injuries. Ann Surg 231:672-681, 2000.
18. Biffl WL, Moore EE, Mestek M: Patients with blunt carotid and vertebral artery injuries. J Trauma 47:438-439, 1999.
19. Biffl WL, Moore EE, Ryu RK, et al: The unrecognized epidemic of blunt carotid arterial injuries: Early diagnosis improves neurologic outcome. Ann Surg 228:462-470, 1998.
20. Miller PR, Fabian TC, Bee TK, et al: Blunt cerebrovascular injuries: Diagnosis and treatment. J Trauma 51:279-286, 2001.
21. Giacobetti FB, Vaccaro AR, Bos-Giacobetti MA, et al: Vertebral artery occlusion associated with cervical spine trauma: A prospective analysis. Spine 22:188-192, 1997.
22. Weller SJ, Rossitch E Jr, Malek AM: Detection of vertebral artery injury after cervical spine trauma using magnetic resonance angiography. J Trauma 46:660-666, 1999.
23. Willis BK, Greiner F, Orrison WW, et al: The incidence of vertebral artery injury after midcervical spine fracture or subluxation. Neurosurgery 34:435-442, 1994.
24. Britt LD, Weireter LJ, Cole FJ: Newer diagnostic modalities for vascular injuries: The way we were, the way we are. Surg Clin North Am 81:1263-1279, xii, 2001.
25. Mattox KL: Red River anthology. J Trauma 42:353-368, 1997.
26. Weiman DS, Gurbuz AT, Gursky A, et al: Comparison of spinal cord protection using left atrial-femoral with femoral-femoral bypass in patients with traumatic rupture of the aortic isthmus. World J Surg 30:1638-1641, 2006.
27. Buckner BA, DiBardino DJ, Cumbie TC, et al: Critical evaluation of chest computed tomography scans for blunt descending thoracic aortic injury. Ann Thorac Surg 81:1339-1346, 2006.
28. Berland LL, Smith JK: Multidetector-array CT: Once again, technology creates new opportunities. Radiology 209:327-329, 1998.
29. Horrocks JA, Speller RD: Short communication. Helical computed tomography: Where is the cut? Br J Radiol 67:107-111, 1994.
30. Parker MS, Matheson TL, Rao AV, et al: Making the transition: The role of helical CT in the evaluation of potentially acute thoracic aortic injuries. AJR Am J Roentgenol 176:1267-1272, 2001.

31. Fabian TC, Richardson JD, Croce MA, et al: Prospective study of blunt aortic injury: Multicenter Trial of the American Association for the Surgery of Trauma. J Trauma 42:374-383, 1997.
32. Pate JW, Fabian TC, Walker WA: Acute traumatic rupture of the aortic isthmus: Repair with cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 59:90-99, 1995.
33. Carrillo EH, Bergamini TM, Miller FB, et al: Abdominal vascular injuries. J Trauma 43:164-171, 1997.
34. Coimbra R, Hoyt D, Winchell R, et al: The ongoing challenge of retroperitoneal vascular injuries. Am J Surg 172:541-545, 1996.
35. Jurkovich GJ, Hoyt DB, Moore FA, et al: Portal triad injuries. J Trauma 39:426-434, 1995.
36. Burch JM, Richardson RJ, Martin RR, et al: Penetrating iliac vascular injuries: Recent experience with 233 consecutive patients. J Trauma 30:1450-1459, 1990.
37. Carrillo EH, Spain DA, Wilson MA, et al: Alternatives in the management of penetrating injuries to the iliac vessels. J Trauma 44:1024-1030, 1998.
38. Cushman JG, Feliciano DV, Renz BM, et al: Iliac vessel injury: Operative physiology related to outcome. J Trauma 42:1033-1040, 1997.
39. Feliciano DV, Mattox KL, Graham JM, et al: Five-year experience with PTFE grafts in vascular wounds. J Trauma 25:71-82, 1985.
40. Burch JM, Feliciano DV, Mattox KL: The atriocaval shunt: Facts and fiction. Ann Surg 207:555-568, 1988.
41. Burch JM, Feliciano DV, Mattox KL, et al: Injuries of the inferior vena cava. Am J Surg 156:548-552, 1988.
42. Kuehne J, Frankhouse J, Modrall G, et al: Determinants of survival after inferior vena cava trauma. Am Surg 65:976-981, 1999.
43. Porter JM, Ivatury RR, Islam SZ, et al: Inferior vena cava injuries: Noninvasive follow-up of venorrhaphy. J Trauma 42:913-918, 1997.
44. Schrock T, Blaisdell FW, Mathewson C Jr: Management of blunt trauma to the liver and hepatic veins. Arch Surg 96:698-704, 1968.
45. Cue JI, Cryer HG, Miller FB, et al: Packing and planned reexploration for hepatic and retroperitoneal hemorrhage: Critical refinements of a useful technique. J Trauma 30:1007-1113, 1990.
46. Feliciano DV, Cruse PA, Spjut-Patrinely V, et al: Fasciotomy after trauma to the extremities. Am J Surg 156:533-536, 1988.
47. Fainzilber G, Roy-Shapira A, Wall MJ Jr, et al: Predictors of amputation for popliteal artery injuries. Am J Surg 170:568-571, 1995.

CAPÍTULO 68

Doença Venosa

Julie A. Freischlag, MD e Jennifer A. Heller, MD

A compreensão da fisiologia venosa fornece ao cirurgião informações valiosas para a elaboração do diagnóstico e de um plano de tratamento. Avanços tecnológicos recentes ampliaram as opções terapêuticas. Este capítulo fornecerá ao leitor uma visão geral completa da fisiologia e da fisiopatologia das veias, seguida de uma avaliação das modalidades de diagnóstico disponíveis e das intervenções terapêuticas e, por fim, uma discussão sobre as desordens venosas específicas.

ANATOMIA

Para se entender a fisiopatologia da doença venosa, o conhecimento da anatomia é essencial. Uma vez determinada a localização e o tipo de incompetência venosa, pode-se construir um plano terapêutico. A drenagem venosa das pernas é realizada por dois sistemas paralelos conectados: os sistemas profundo e superficial. A nomenclatura do sistema venoso do membro inferior sofreu uma revisão e as alterações mais relevantes são tratadas neste capítulo.[1] Essa nomenclatura revisada é apresentada nas Tabelas 68-1 e 68-2.

Sistema Venoso Superficial

O sistema venoso superficial é formado a partir das condições entre as veias dorsais superficiais do pé e as plantares profundas. O arco venoso dorsal, no qual deságuam as veias metatársicas dorsais, continua com a veia safena magna (interna), medialmente, e a veia safena parva (externa), lateralmente (Fig. 68-1).

A veia safena interna, com grande proximidade ao nervo safeno, ascende anteriormente ao maléolo medial; passando-o, continua ascendendo medialmente ao joelho (Fig. 68-2). Ela ascende no compartimento superficial e deságua na veia femoral comum, após entrar na fossa oval. Antes de seu deságue na veia femoral comum, ela recebe as veias safenas acessórias medial e lateral, assim como pequenas tributárias da região inguinal, da região pudenda e da parede abdominal anterior. As veias do arco posterior drenam a área ao redor do maléolo medial e, à medida que ascendem na face posteromedial da panturrilha, recebem veias mediais perfurantes denominadas *perfurantes de Cockett* antes de se unirem à veia safena interna na altura do joelho.

A veia safena externa sobe a partir do arco venoso dorsal na região lateral do pé, ascendendo posterior ao maléolo lateral e desaguando na veia poplítea, após penetrar a fáscia. O exato ponto de entrada da veia safena externa na veia poplítea é variável. O nervo sural acompanha intimamente a veia safena externa.

Sistema Venoso Profundo

As veias digitais plantares do pé esvaziam-se em uma rede de veias metatársicas que compõem o arco venoso plantar profundo. Este continua nas veias plantares medial e lateral que, então, drenam nas veias tibiais posteriores. As veias dorsais do pé formam o par de veias tibiais anteriores na altura do tornozelo.

O par de veias tibiais posteriores, que se localiza ao lado da artéria tibial posterior, corre internamente à fáscia do compartimento posterior profundo. Estas veias penetram o solear e juntam-se à veia poplítea, após terem-se unido aos pares de veias fibulares e tibiais anteriores. Existem grandes seios venosos no músculo solear — os seios soleares — que drenam nas veias tibiais posteriores e fibulares. Existem veias gastrocnêmias bilaterais, que drenam na veia poplítea distalmente ao ponto onde drena a veia safena externa.

A veia poplítea penetra no canal dos adutores, a partir da qual é denominada *veia femoral*, anteriormente chamada de *veia femoral superficial*. A veia femoral ascende e recebe a drenagem da veia femoral profunda e, após esta união, passa a chamar-se *veia femoral comum*. Ao cruzar o ligamento inguinal, novamente troca de nome, passando a chamar-se *veia ilíaca externa*.

Veias perfurantes comunicam os sistemas venosos, superficial e profundo, em vários pontos do membro inferior: no pé, nas regiões lateral e medial da perna e na coxa distal e média

Tabela 68-1 Veias Superficiais

TERMINOLOGIA ANATÔMICA	TERMINOLOGIA PROPOSTA
Veia safena interna ou magna	Veia safena interna Veias inguinais superficiais
Veia pudenda externa	Veia pudenda externa
Veia circunflexa superficial	Veia ilíaca circunflexa superficial
Veia epigástrica superficial	Veia epigástrica superficial
Veia dorsal superficial do clitóris ou pênis	Veia dorsal superficial do clitóris ou pênis
Veias labiais anteriores	Veias labiais anteriores
Veias escrotais anteriores	Veias escrotais anteriores
Veia safena acessória	Veia safena interna acessória anterior Veia safena interna acessória posterior Veia safena interna acessória superficial
Veia safena externa ou parva	Veia safena externa Veia safena externa com extensão cranial Veia safena externa acessória superficial Veia circunflexa da coxa anterior Veia circunflexa da coxa posterior Veias intersafenas Sistema venoso lateral
Rede venosa dorsal do pé	Rede venosa dorsal do pé
Arco venoso dorsal do pé	Arco venoso dorsal do pé
Veias metatarsianas dorsais	Veias metatarsianas superficiais (dorsal e plantar)
Rede venosa plantar Arco venoso plantar	Rede subcutânea venosa plantar
Veias metatarsianas plantares	Veias digitais superficiais (dorsal e plantar)
Veia marginal lateral	Veia marginal lateral
Veia marginal medial	Veia marginal medial

(Fig. 68-3). Estes ramos perfurantes são extremamente variáveis. As veias perfurantes no pé tanto podem ser avalvuladas ou possuirem válvulas que direcionam o fluxo do sistema venoso profundo para o superficial.

Histologia e Função Venosa Normal

A parede venosa é composta de três camadas: íntima, média e adventícia. A veia é mais fina e possui menos musculatura lisa e elastina que a artéria. A íntima das veias possui uma camada celular endotelial sobre uma membrana basal, enquanto a média é formada por células musculares lisas e elastina/tecido conjuntivo. A adventícia da parede venosa contém fibras adrenérgicas, particularmente nas veias cutâneas. Descargas simpáticas centrais e o centro termorregulador do tronco cerebral podem alterar o tônus venoso, assim como outros estímulos

Tabela 68-2 Veias Profundas

TERMINOLOGIA ANATÔMICA	TERMINOLOGIA PROPOSTA
Veia femoral	Veia femoral comum Veia femoral
Veia femoral profunda ou veia profunda da coxa	Veia femoral profunda
Veia femoral circunflexa medial	Veia femoral circunflexa medial
Veia femoral circunflexa lateral	Veia femoral circunflexa lateral
Veias perfurantes	Veias femorais profundas comunicantes (veias acompanhantes de artérias perfurantes) Veias ciáticas
Veia poplítea	Veia poplítea Veias surais Veias soleais Veias gastrocnêmias Veias gastrocnêmias mediais Veias gastrocnêmias laterais Veia intergemelar
Veias geniculares	Plexo venoso genicular
Veias tibiais anteriores	Veias tibiais anteriores
Veias tibiais posteriores	Veias tibiais posteriores
Veias fibulares ou peroneiras	Veias fibulares ou peroneiras Veias mediais do pé Veias laterais do pé Arco venoso profundo do pé Veias metatársicas profundas (plantar e dorsal) Veias digitais profundas (plantar e dorsal) Veia pedal

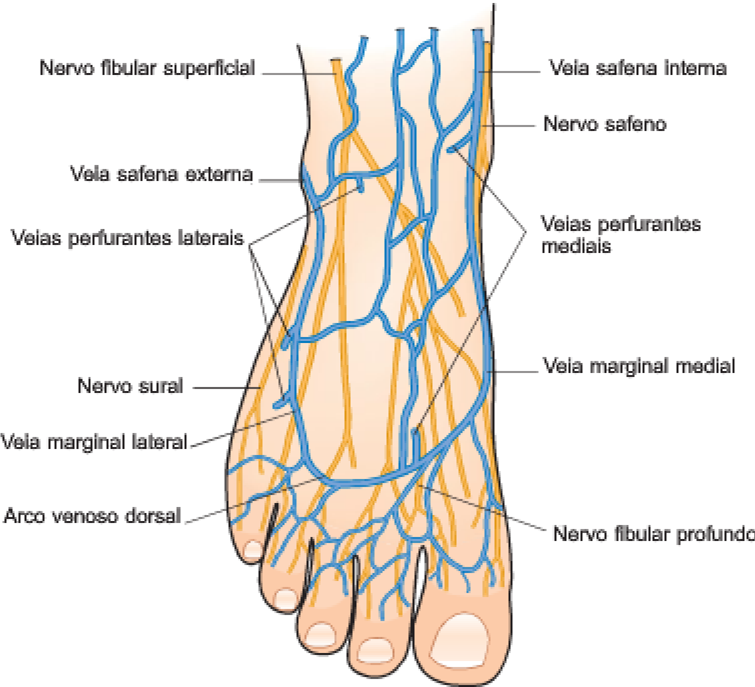


Figura 68-1 Drenagem venosa do pé.

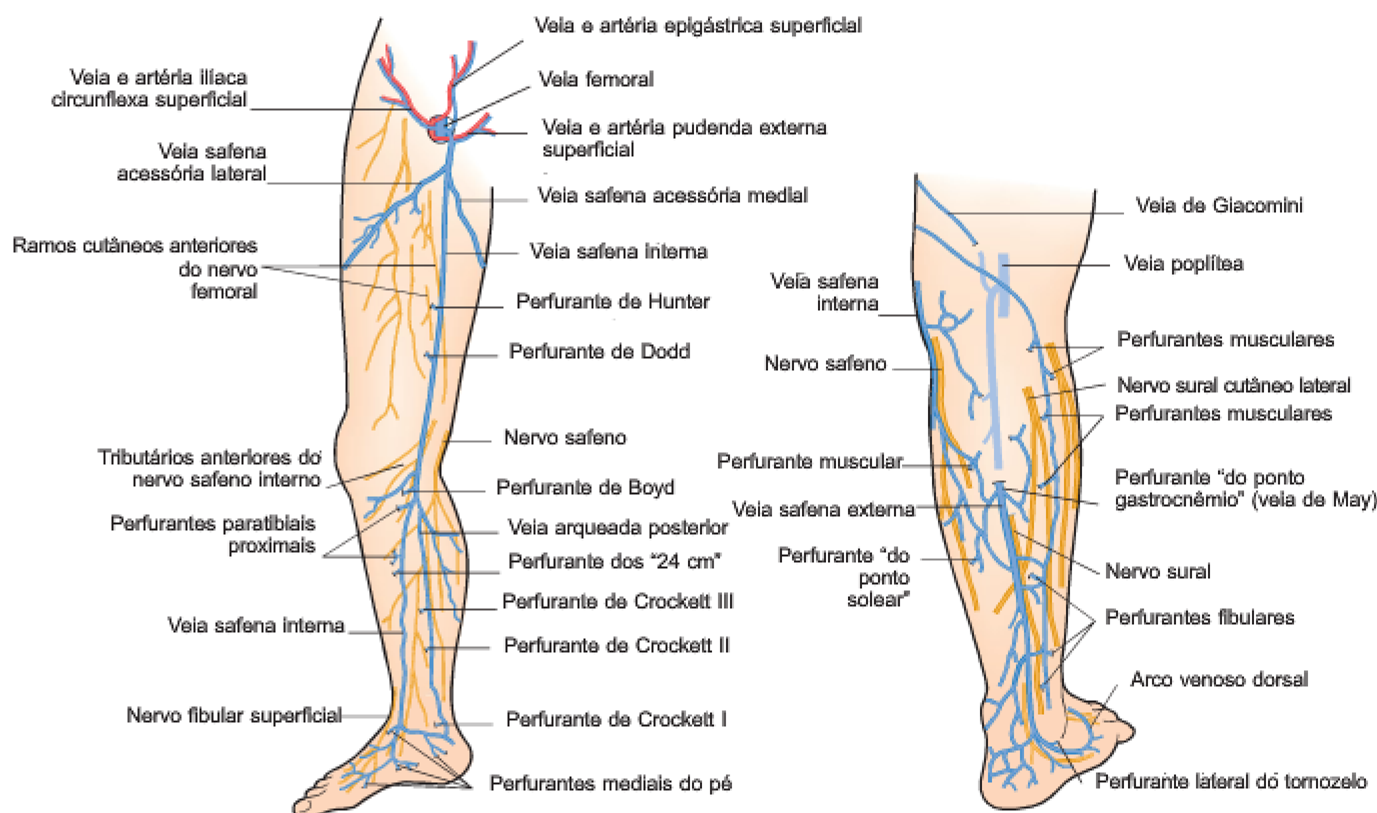


Figura 68-2 Drenagem venosa do membro inferior.

como as alterações de temperatura, dor, estímulo emocional e alterações na volemia.

As características histológicas das veias variam dependendo do seu calibre. As vênulas, as menores veias variando de 0,1 a 1 mm, contêm a maioria das células musculares lisas, enquanto as veias calibrosas dos membros contêm relativamente poucas células musculares lisas. Estas veias de grande calibre têm capacidade contrátil limitada, quando comparadas com a veia safena interna, que possui parede espessa. As válvulas venosas evitam o fluxo retrógrado e é sua falência que leva ao refluxo e aos sintomas associados a teste. As válvulas venosas são em maior número na proporção distal do sistema venoso no membro inferior, enquanto, conforme progredimos proximalmente, ocorre diminuição do número de válvulas até o ponto que deixam de existir, como nas veias cavas superior e inferior.

No sistema nervoso, encontra-se a maior parte da volemia. Devido às paredes finas, relativamente desprovidas de elastina, o sistema venoso é capaz de acomodar grandes alterações de volume, com pequenos aumentos da pressão. As veias têm uma forma normalmente elíptica até que o limite de sua distensibilidade seja alcançado; a partir daí, assumem uma forma cilíndrica.

Os músculos da panturrilha aumentam o retorno venoso, funcionando como uma bomba. Na posição supina, a pressão venosa em repouso nos pés é o resultado da energia cinética residual, menos a resistência das arteríolas e esfíncteres pré-capilares. É, então, gerado um gradiente de pressão para o átrio direito de aproximadamente 10 a 12 mmHg. Na posição ortostática, a pressão venosa em repouso nos pés reflete a pressão hidrostática de uma coluna de sangue desde o átrio até o pé.

O retorno venoso é facilitado pela função de bomba muscular da panturrilha — um mecanismo pelo qual a musculatura da panturrilha funciona como um fole durante o exercício, comprimindo o gastrocnêmio e os seios soleares e impulsionando o sangue em direção ao coração. As válvulas do sistema venoso, com funcionamento normal, impedem o refluxo de sangue; no entanto, quando uma ou mais dessas válvulas se tornam incompetentes, os sintomas de insuficiência venosa podem desenvolver-se. Durante a contração da musculatura da panturrilha, a pressão venosa do pé e do tornozelo cai drasticamente. As pressões que se desenvolvem no compartimento muscular, durante o exercício, variam entre 150 e 200 mmHg, e quando há uma falência das veias perfurantes, estas altas pressões são transmitidas para o sistema superficial.

INSUFICIÊNCIA VENOSA PRIMÁRIA

Há três categorias principais de insuficiência venosa primária: telangiectasias, veias reticulares e veias varicosas. As telangiectasias, as veias reticulares e as veias varicosas são similares fisiologicamente, apesar das variações de calibre. O resultado final comum são veias dilatadas, tortuosas, alongadas e válvulas com perda parcial ou total da função. As telangiectasias são varicosidades intradérmicas muito pequenas. As veias reticulares são veias subcutâneas dilatadas que penetram nas tributárias das veias safenas. As veias varicosas, como as safenas externas ou internas ou as tributárias principais, representam veias de calibre mais dilatado do sistema venoso superficial.

Patogênese

Defeitos fundamentais na força e características da parede venosa participam da patogênese das veias varicosas. Estes defeitos podem ser generalizados ou localizados e consistem em deficiências de elastina e colágeno. Gandhi e colaboradores[2] compararam o conteúdo de elastina e colágeno de veias varicosas com o de veias safenas internas normais e descobriram um aumento significativo de colágeno e uma redução significativa de elastina nas veias varicosas. Não foi demonstrada diferença na atividade proteolítica; portanto, diminui a possibilidade de que a degradação enzimática seja um componente

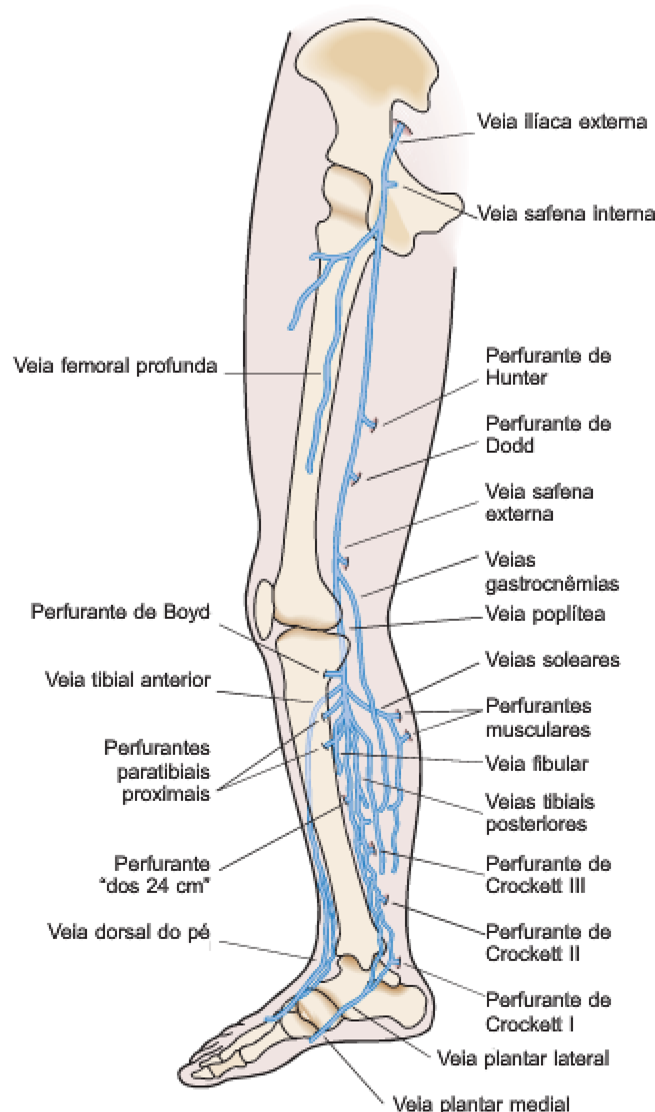


Figura 68-3 Veias perfurantes do membro inferior.

essencial na formação das veias varicosas. As telangiectasias R veias desenvolvem-se sob essas mesmas influências e pode se tornar sintomática. Os textos antigos e atuais reticulares sobre doença venosa se referiam e se referem a veias como cosmética e não sintomática, apesar da ampla documentação existente em contrário. O tratamento efetivo das telangiectasias R veias reticulares pode aliviar os sintomas da venostasia.

Diferenças anatômicas na localização das veias superficiais dos membros inferiores podem contribuir para a patogênese. Por exemplo, o tronco safeno principal não está sempre envolvido na doença varicosa. Talvez porque ele contenha uma camada fibromuscular medial bem desenvolvida e receba suporte do tecido conjuntivo fibroso que o une à fáscia profunda. Em contraste, as tributárias da veia safena interna recebem menos suporte do tecido subcutâneo gorduroso e são superficiais à camada membranosa da fáscia superficial (Fig. 68-4). Estas tributárias também contêm menos massa muscular em suas paredes. Por isso elas, e não o tronco principal, podem tornar-se seletivamente varicosas.[3]

Quando as peculiaridades anatômicas fundamentais são reconhecidas, a competência intrínseca ou incompetência do sistema valvular torna-se importante. Por exemplo, a falência da válvula em proteger uma veia tributária das pressões da veia safena interna permite o surgimento de um grupo de varicosidades. Esta não é uma história incomum para mulheres grávidas que descrevem o surgimento súbito de um grupo de varicosidades de causa desconhecida. A falha da proteção valvular é o mecanismo desse surgimento.

O grupo do Hospital Middlesex (Londres, Inglaterra) tem feito essas observações nas situações clínicas em que flavonoides purificados e micronizados foram dados como tratamento, durante 60 dias, para pacientes com doença venosa crônica.[4] A monitorização de moléculas de adesão endotelial solúveis revelou que houve uma redução nos níveis de molécula-1 de adesão intercelular, moléculas de adesão da celular vascular e lactoferrinas plasmáticas.

Além disso, as veias que comunicam o compartimento profundo com o superficial podem ter uma falência valvular. Estudos sobre a pressão demonstram que existem duas fontes de hipertensão venosa. A primeira é gravitacional e resultante do fluxo do sangue venoso em direção distal, através dos segmentos venosos axiais lineares. Trata-se da *pressão hidrostática*, que é o peso da coluna de sangue desde o átrio direito. As maiores pressões geradas por este mecanismo são evidenciadas no pé e tornozelo, onde as medidas são expressas em centímetros de água ou milímetros de mercúrio. A segunda fonte de hipertensão venosa é dinâmica. Ela é a força da contração muscular, normalmente contida dentro dos compartimentos da perna. Se as veias perfurantes falham, altas pressões (variando entre 150 e 200 mmHg) desenvolvem-se dentro do compartimento muscular, durante o exercício, sendo transmitidas diretamente ao sistema venoso superficial. Aqui, a súbita transmissão de pressão causa dilatação e alongamento das veias superficiais. Pode ocorrer incompetência valvular distal progressiva. Caso as válvulas proximais, como a válvula safeno-femoral, tornem-se incompetentes, a pressão da contração muscular sistólica é complementada pelo peso da coluna de sangue desde o coração. Além disso, esta coluna se transforma em uma barreira. O fluxo proximal de sangue através da veia femoral extravasa para a veia safena e flui distalmente. Conforme ocorre refluxo distal através de válvulas progressivamente incompetentes, o sangue volta através das veias perfurantes para as veias profundas. Aqui, novamente, volta para a veia femoral somente para ser reciclado distalmente. Alterações também ocorrem no nível celular. Na área distal, lipoesclerótica, ocorre proliferação capilar e aumento da permeabilidade capilar, resultante do alargamento dos poros celulares interendoteliais. Há extravasamento transcapilar de partículas osmoticamente ativas, sendo a principal o fibrinogênio. Na insuficiência venosa crônica (IVC), a capacidade fibrinolítica venosa está diminuída e a fibrina extravascular permanece evitando a troca normal de oxigênio e nutrientes nas células adjacentes.[5,6] Entretanto, poucas provas existem sobre uma anormalidade de suprimento de oxigênio para os tecidos.[7] Em vez disso, as pesquisas sugerem que vários processos patológicos estejam envolvidos, e no momento há dificuldade de identificar quais são ativos e quais estão latentes. No futuro, investigações fundamentais sobre este problema deverão melhorar os cuidados com os pacientes com estase venosa grave. É importante o entendimento da causa da hipertensão venosa e sua diferenciação em refluxo hidrostático e refluxo hidrodinâmico. A presença daquele implica a necessidade de correção cirúrgica da anormalidade, e a presença deste implica a necessidade de ligadura das veias perfurantes, que permite a exposição da circulação superficial às pressões compartimentais.

Fatores de Risco

Os fatores de risco para o desenvolvimento de veias varicosas incluem: idade acima de 50 anos, hormônios sexuais femininos, hereditariedade, força hidrostática gravitacional e força hidrodinâmica em virtude de contrações musculares. A função venosa é, sem dúvida, influenciada por alterações hormonais. Em especial, a progesterona liberada pelo corpo lúteo, que estabiliza o

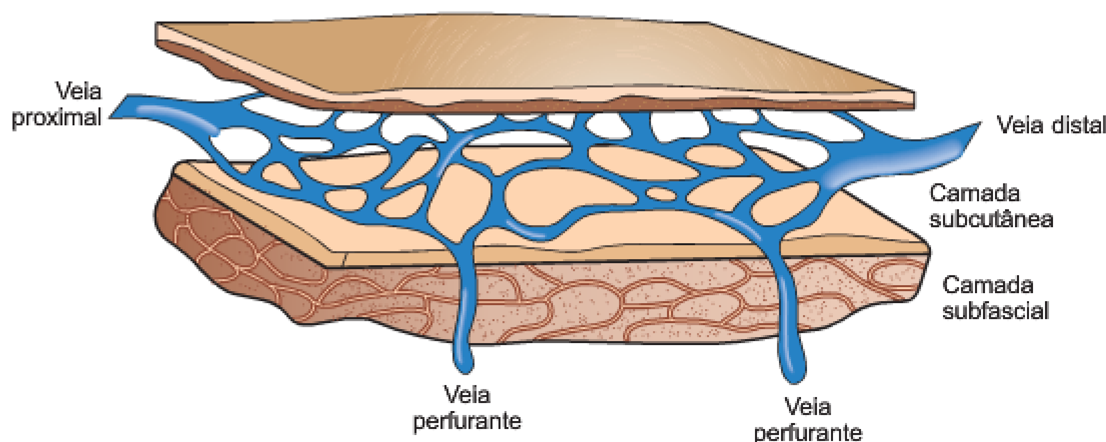


Figura 68-4 Dilatação de veias tributárias superficiais devido ao aumento da transmissão de pressão através das veias perfurantes.

útero através do relaxamento das fibras dos músculos lisos.[8,9] Este efeito influencia diretamente a função venosa, resultando em dilatação venosa passiva que, em muitos casos, provoca disfunção valvular. Embora a progesterona esteja implicada na primeira manifestação de varicosidades em mulheres grávidas, o estrogênio também exerce efeitos consideráveis. Esse hormônio produz o relaxamento do músculo liso e o enfraquecimento das fibras de colágeno. Além disso, a proporção estrogênio/progesterona influencia a capacitância venosa. Esta proporção pode explicar a predominância de sintomas de insuficiência venosa no primeiro dia do período menstrual, quando ocorre uma mudança profunda da fase da progesterona do ciclo menstrual para a fase do estrogênio. Embora já se reconheça que a hereditariedade é um fator de risco para o desenvolvimento de veias varicosas, o mecanismo genético preciso ainda precisa ser esclarecido.

Sintomas

O paciente com veias varicosas sintomáticas geralmente informa sensação de peso, desconforto e fadiga no membro. A dor é caracteristicamente "surda", não ocorrendo durante o repouso ou pela manhã, e é exacerbada ao final da tarde, especialmente após longo período em posição ortostática. As sensações desconfortáveis de dor, peso, cansaço ou queimação são aliviadas por meio de elevação dos membros ou compressão elástica. Prurido cutâneo também é sinal de insuficiência venosa. Trata-se de uma manifestação de congestão local em virtude do acúmulo de sangue venoso e pode preceder o início de dermatite. As mulheres queixam-se de exacerbação dos sintomas durante os primeiros dias do ciclo menstrual.

Exame Físico

O mais importante de todos os exames não invasivos disponíveis para estudar o sistema venoso é o exame físico, associado a uma história cuidadosa que esclareça os sintomas mencionados acima. O exame físico com boa iluminação proporciona quase todas as informações necessárias para o diagnóstico. Ele determina a natureza da estase venosa e averigua a presença de manchas e varicosidades protuberantes, a localização das veias perfurantes que alimentam grupos de varicosidade, a localização e a extensão de hiperpigmentação da pele e a gravidade e extensão nos flebites. O exame visual pode ser suplementado com a palpação do refluxo venoso com manobras de valsalva como a tosse. A percussão da coluna venosa de sangue também demonstra a transmissão da pressão através da coluna estática para veias distais incompetentes.

Após a obtenção dos dados, o médico parte para exames não invasivos que irão corroborar o seu diagnóstico.

Avaliação Diagnóstica de Disfunção Venosa

Os testes de Perthes, para avaliação de oclusão no sistema profundo, o teste de Brodie-Trendelenburg, para o refluxo axial, foram substituídos, no consultório, pelo aparelho de Doppler portátil com ondas contínuas complementado pela avaliação com dúplex *scan*.[10] O aparelho de Doppler portátil pode confirmar a impressão de refluxo na safena, indicando, assim, a necessidade de um procedimento cirúrgico a ser realizado no referido paciente. Um conceito errado é a crença de que o aparelho de Doppler é utilizado para localizar veias perfurantes. Em vez disto, ele é usado em localizações específicas para determinar válvulas incompetentes (p. ex., o aparelho portátil de ondas contínuas com detector de fluxo de 8 MHz colocado sobre as veias safena interna ou externa, próximo às suas terminações). A identificação acurada do refluxo valvular é conseguida com aumento e liberação do fluxo distal, durante a respiração normal, e com o uso da manobra de Valsalva. Normalmente, o exame com Doppler é complementado por outros estudos objetivos. Estes incluem a fotoplestimografia, a plestimografia com mercúrio e a fotorreografia, mas eles não são utilizados atualmente.

Outro instrumento reintroduzido para avaliar a função fisiológica da bomba muscular e das válvulas venosas é a plestimografia a ar.[11] Ela foi descartada nos anos 1960, devido à sua natureza incômoda. A computação permitiu sua reintrodução patrocinada por Christopoulos e colaboradores.[12] O instrumento consiste em uma câmara de ar que envolve o membro inferior desde o joelho até o tornozelo. Durante a calibração, as veias são esvaziadas através da elevação do membro, então o paciente é colocado de pé para que o volume venoso do membro possa ser medido, assim como seu tempo de enchimento. A taxa de enchimento é expressa em milímetros por segundo, oferecendo medidas semelhantes às da técnica com mercúrio.

A tecnologia do dúplex *scan* define mais precisamente quais veias têm refluxo pela visualização das veias superficiais e profundas. O exame é normalmente realizado com o paciente em posição deitada, porém isto conduz a uma avaliação errônea do refluxo. Na posição deitada, mesmo quando não há fluxo, as válvulas permanecem abertas. O fechamento valvular necessita de um fluxo reverso, em que o gradiente de pressão seja maior proximalmente do que distalmente.[13] Portanto, o exame com dúplex *scan* deve ser realizado com o paciente em posição ortostática ou com o tronco bastante elevado.[14,15]

As imagens são obtidas com transdutor de 10,0 ou 7,5 MHz, e o Doppler pulsado consiste em um transdutor de 3,0 MHz. O paciente é colocado de pé, com o transdutor posto longitudinalmente na região inguinal. Após a realização das imagens, os volumes podem ser medidos tanto na veia safena quanto na femoral. Este fluxo pode ser observado durante a respiração normal ou na inspiração forçada. A expiração forçada ou manobra de valsalva permitem a avaliação da competência valvular. A veia safena externa e a veia poplítea são examinadas de forma similar. As imagens melhoram a acurácia do exame com Doppler. Por exemplo, a incompetência discreta da veia safena pode ser diferenciada da incompetência valvular das veias gastrocnêmias pela aquisição de imagens e detecção do fluxo com dúplex *scan*.

A difusão do uso do dúplex *scan* tem permitido a comparação entre estudos baseados em exame clínico e os estudos com dúplex *scan*.[16] Em um estudo, no qual cada paciente foi examinado por três cirurgiões, utilizando-se técnicas diferentes (um utilizou o exame clínico, outro o Doppler portátil e o terceiro o dúplex *scan*), foi notado que o exame físico falhou em diagnosticar refluxo axial na junção safeno-femoral e na junção safeno-poplítea. Quando o Doppler foi adicionado ao exame, a avaliação tornou-se mais acurada. Baseado na avaliação pré-operatória somente com o exame clínico, poderiam ter sido realizadas operações inapropriadas em aproximadamente 20% dos membros. O exame clínico associado ao Doppler produziu uma incidência de 13% de indicações cirúrgicas inapropriadas.

Flebografia

Geralmente, a flebografia é desnecessária no diagnóstico e tratamento da estase venosa primária e das veias varicosas. Mas, nos casos graves de IVC, a flebografia pode ser especificamente útil. A flebografia ascendente define obstruções. A flebografia descendente identifica incompetências valvulares específicas, suspeitadas ao ultrassom modo-B e ao exame clínico.

Classificação de Intensidade Clínica

A classificação C-E-A-P é um sistema recente de escores que estratifica a doença venosa com base na apresentação *c*línica, na *e*tiologia, na *a*natomia e na fisio*p*atologia. Este esquema de classificação, descrito na Tabela 68-3, é útil para o acesso coerente e cuidadoso do médico a um membro com insuficiência venosa e posterior elaboração de um plano de tratamento adequado.

Indicações para Tratamento de Insuficiência Venosa Primária

As indicações de tratamento são dor, fatigabilidade, sensação de peso, tromboflebite superficial recorrente, sangramento e estético. Uma vez estabelecida a presença de veias varicosas sintomáticas por meio de critérios clínicos e objetivos, a próxima etapa é planejar o tratamento.

Tratamento não Cirúrgico

Como descrito anteriormente, os sintomas de insuficiência venosa são manifestações da incompetência valvular. Portanto, o objetivo do tratamento conservador é o de melhorar a disfunção da válvula. A primeira medida é a compressão externa com meias elásticas, de 20 a 30 mmHg, para serem usadas durante o dia. Embora ainda não se conheça totalmente o mecanismo pelo qual a compressão beneficia o tratamento, várias alterações fisiológicas já foram observadas com essa medida, incluindo a redução na pressão venosa de ambulação, a melhora na microcirculação cutânea e o aumento na pressão subcutânea, que diminuem a formação no edema. Os pacientes devem ser instruídos a utilizar a meia no período diurno, ao acordar, uma vez que o inchaço que se forma ao longo do dia dificulta vesti-las. Muito cuidado deve ser tomado com pacientes portadores de insuficiência arterial concomitante, pois as meias de compressão podem exacerbar a isquemia dos membros. Portanto, estes pacientes exigem menos compressão ou nenhuma compressão em alguns casos, dependendo da intensidade da doença arterial.

O segundo aspecto da terapia conservadora é a prática da elevação do membro inferior durante dois períodos curtos durante o dia, instruindo-se o paciente para manter os pés acima do nível do coração, ou "dedos acima do nariz". Se praticadas adequadamente, estas medidas podem melhorar os sintomas e os pacientes podem não precisar de intervenção posterior.

Os pacientes que mostram úlcera de estase exigirão cuidados locais ao ferimento. Um curativo montado com atadura inelástica, empastada com óxido de zinco, e que ficará em contato com a pele, é utilizado desde a base dos dedos até a tuberosidade tibial anterior, com uma compressão firme e graduada. Este curativo é conhecido, mais comumente, como *bota de Unna*. Uma revisão recente de 15 anos com 998 pacientes portadores de uma ou mais úlceras venosas, tratadas com uma bandagem similar, demonstrou que 73% das úlceras cicatrizaram nos pacientes que mantinham o seguimento. O tempo médio de tratamento para úlcera única foi de nove semanas. Em geral, as ataduras descritas acima, promovem uma cicatrização mais rápida do que somente o uso de meias elásticas.

Para a maioria dos pacientes, a compressão bem aplicada e mantida oferece o tratamento com o menor custo e maior eficiência para a cicatrização das úlceras venosas. Após a cicatrização, a maioria dos casos de IVC é controlada com meias elásticas, usadas durante o período de deambulação. Ocasionalmente, pacientes muito idosos ou com problemas de artrose não podem usar as meias elásticas e o controle deverá ser mantido com bota de Unna, que podem ser aplicadas nos membros e trocadas uma vez por semana.

Ablação Venosa: Escleroterapia

As venectasias com menos de 1 mm de diâmetro não necessitam de tratamento cirúrgico. Caso sejam decorrentes de incompetência da safena ou suas tributárias, elas poderão ser tratadas cirurgicamente. As venectasias podem ser tratadas de maneira eficiente com modernas técnicas de escleroterapia. Soluções diluídas do agente esclerosante (p. ex., tetradecil sódico a 0,2%) podem ser injetadas diretamente nos vasos da área acometida. Deve-se ter cuidado para que a dose não ultrapasse 0,1 ml em cada injeção, mas várias injeções podem ser utilizadas para tratamento de determinada área. Quando todos os vasos de determinada área tiverem sido preenchidos com o esclerosante, e antes que a reação inflamatória subjacente tenha progredido, uma atadura elástica é aplicada para evitar o retorno do sangue por 24 a 72 horas. Após 14 a 21 dias, é realizada uma incisão com drenagem do sangue retido e nova compressão por 12 a 18 horas. A liberação do sangue retido é fundamental para o sucesso da injeção primária. Essa terapia é reconhecidamente bem-sucedida por alcançar excelentes resultados estéticos e alívio dos sintomas.

Em pacientes alérgicos, a opção é o uso da solução salina hipertônica. Por outro lado, o uso de novas tecnologias, como o tratamento das telangiectasias com *laser*, mostrou-se desapontador. Vênulas maiores que 1 mm e menores do que 3 mm também podem ser esclerosadas, com uma concentração maior do agente esclerosante (tetradecil sódico a 0,5%), porém limitando-se o volume injetado para menos de 5 mL. As faixas elásticas devem ser mantidas por pelo menos 72 horas. O esvaziamento do sangue retido é de fundamental importância para prevenir a recanalização destes vasos após o tratamento.

Tabela 68-3 Classificação da Doença Venosa Crônica do Membro Inferior

C	Sinais clínicos (graus 0-6), suplementada "A" para assintomáticos e "S" para sintomáticos
E	Classificação etiológica (*c*ongênita, *p*rimária, *s*ecundária)
A	Distribuição anatômica (*s*uperficial, *p*rofunda, ou *p*erfurante, isolada ou combinada)
P	Disfunção fisiopatológica (*r*efluxo ou *o*bstrução, isolada ou combinada)

Classificação Clínica (C0-6)

Qualquer membro com possível doença venosa crônica é inicialmente colocado em uma das sete classes clínicas (C_{0-6}), de acordo com os sinais da doença.

Classificação Clínica da Doença Venosa Crônica dos Membros Inferiores

Classe 0	Sem sinais visíveis ou palpáveis de doença venosa
Classe 1	Telangiectasias, veias reticulares, aumento maleolar
Classe 2	Veias varicosas
Classe 3	Edema sem alterações da pele
Classe 4	Alterações da pele atribuídas à doença venosa (p. ex., pigmentação, eczema venoso, lipodermatosclerose)
Classe 5	Alterações da pele como as descritas acima com úlcera cicatrizada
Classe 6	Alterações da pele como as descritas acima com úlcera em atividade

Membros nas mais altas categorias acima têm sinais mais graves de doença venosa crônica e podem ter alguns ou todos os achados definidos para uma categoria clínica menos grave. Cada membro é também caracterizado como assintomático (A), por exemplo, $C_{0-6,A}$, ou sintomático (S), por exemplo, $C_{0-6,S}$. Sintomas que podem estar associados a telangiectasias, veias reticulares ou veias varicosas incluem dor com diferentes graus de intensidade e irritação da pele no membro inferior. A terapia pode alterar a categoria clínica da doença venosa crônica. Os membros devem, portanto, ser reclassificados após qualquer forma de tratamento clínico ou cirúrgico

Classificação Etiológica (E_C, E_P ou E_S)

Disfunção venosa pode ser congênita, primária ou secundária. Estas categorias são mutuamente exclusivas. Distúrbios venosos congênitos estão presentes ao nascimento, mas podem ser reconhecidos somente mais tarde. O método de diagnóstico das anomalias congênitas deve ser descrito. Disfunção venosa primária é definida como uma disfunção de causa desconhecida, mas não é de origem congênita. Disfunção venosa secundária denota uma condição adquirida resultando em doença venosa crônica, p. ex., trombose venosa profunda

Classificação Etiológica da Doença Venosa Crônica em Membro Inferior

Congênita (E_C)	Causa da doença venosa crônica presente desde o nascimento
Primária (E_P)	Doença venosa crônica de causa indeterminada
Secundária (E_S)	Doença venosa crônica com uma causa conhecida associada (pós-trombótica, pós-traumática, outras)

Classificação Anatômica (A_S, A_D ou A_P)

Os sítios anatômicos da doença venosa devem ser descritos como veias superficial (A_S), profunda (A_D) ou perfurante (A_P). Um, dois ou três sistemas podem ser comprometidos em qualquer combinação. Para estudos que requerem mais detalhes, o comprometimento das veias superficial, profunda e perfurante pode ser localizado pelo uso dos segmentos anatômicos

Localização Segmentar da Doença Venosa Crônica dos Membros Inferiores

Nº do Segmento	Veias
Veias Superficiais (A_{S1-5})	
1	Veias de telangiectasia reticular (veia safena interna, ou magna)
2	*Acima do joelho*
3	*Abaixo do joelho*
4	Veia safena externa (ou parva)
5	Não safena
Veias Profundas (A_{D6-16})	
6	Veia cava inferior
	Ilíaca
7	*Comum*
8	*Interna*
9	*Externa*
10	Pelvica: gonadal, do ligamento largo
	Femoral
11	*Comum*
12	*Profunda*
13	*Superficial*
14	Poplítea
15	Tibial (anterior, posterior ou peroneira)
16	Muscular (gastrointestinal, sólea, outras)

Continua

Tabela 68-3 Classificação da Doença Venosa Crônica do Membro Inferior - cont.

Nº do Segmento	Veias
Veias Perfurantes ($A_{P17,18}$)	
17	Coxa
18	Panturrilha
Classificação Fisiopatológica ($P_{R,O}$)	
Sinais ou sintomas clínicos de doença venosa crônica resultante de refluxo (P_R), obstrução (P_O) ou ambas ($P_{R,O}$).	
Classificação Fisiopatológica da Doença Venosa Crônica dos Membros Inferiores	
Refluxo (P_R)	
Obstrução (P_O)	
Refluxo e obstrução ($P_{R,O}$)	

Tratamento Cirúrgico

Veias Varicosas e Incompetência Venosa Superficial

O tratamento cirúrgico pode ser usado para remover varicosidades com diâmetro maior que 4 mm. A flebectomia ambulatorial pode ser realizada usando pequenas incisões, com preservação das veias safenas interna e externa, se elas não forem insuficientes (Fig. 68-5).[17] Quando a incompetência está presente nas veias safenas interna e externa, a remoção das colaterais é precedida pela remoção da veia safena (safenectomia). A fleboextração da safena deve ocorrer de cima para baixo, para evitar danos em linfáticos e nervos cutâneos (Fig. 68-6). Têm sido descritas muitas técnicas que adaptam novos instrumentos minimamente invasivos para a remoção da veia safena.[18,19]

No momento atual, como a veia safena interna é utilizada na confecção de ponte coronariana e para revascularização periférica, tem havido interesse em preservar a veia safena durante o tratamento cirurgíco da insuficiência venosa, com poucas evidências que justifiquem tal abordagem. Entretanto, vários estudos têm demonstrado a vantagem da retirada na prevenção de recorrência de veias varicosas.

A questão quanto à preservação ou à retirada da veia safena é importante; foi realizado um acompanhamento por cinco anos com exame clínico e dúplex *scan* de um grupo de pacientes.[20] Os pacientes foram randomizados em grupos para a retirada da veia safena interna e colaterais *versus* a ligadura da junção safeno-femoral, com incisões e exérese das colaterais. Foi visto que as reoperações foram necessárias somente para três de 52 membros que foram safenectomizados *versus* 12 em 58 membros nos quais foram realizadas ligaduras próximas. A neovascularização na junção safeno-femoral foi responsável por 10 de 12 veias varicosas recorrentes que precisaram de nova operação, e foi a causa de recidiva da incompetência safeno-femoral em 12 de 52 membros em que havia sido feito safenectomia *versus* 30 de 58 membros nos quais havia sido feita apenas ligadura da crossa. Claramente, o problema de neovascularização e recidiva de veias varicosas não foi resolvido pela safenectomia, mas a mesma diminuiu o risco de recidiva em dois terços após cinco anos de observação. Os autores do estudo concluíram que a safenectomia "deve ser rotineira para varizes primárias da safena interna".[20]

O tratamento moderno das veias varicosas é fundamentado no princípio da ablação da fonte de refluxo, algumas vezes denominado *ponto de refluxo*. Na maioria dos casos, este ponto é a válvula incompetente da junção safeno-femoral. Está claro

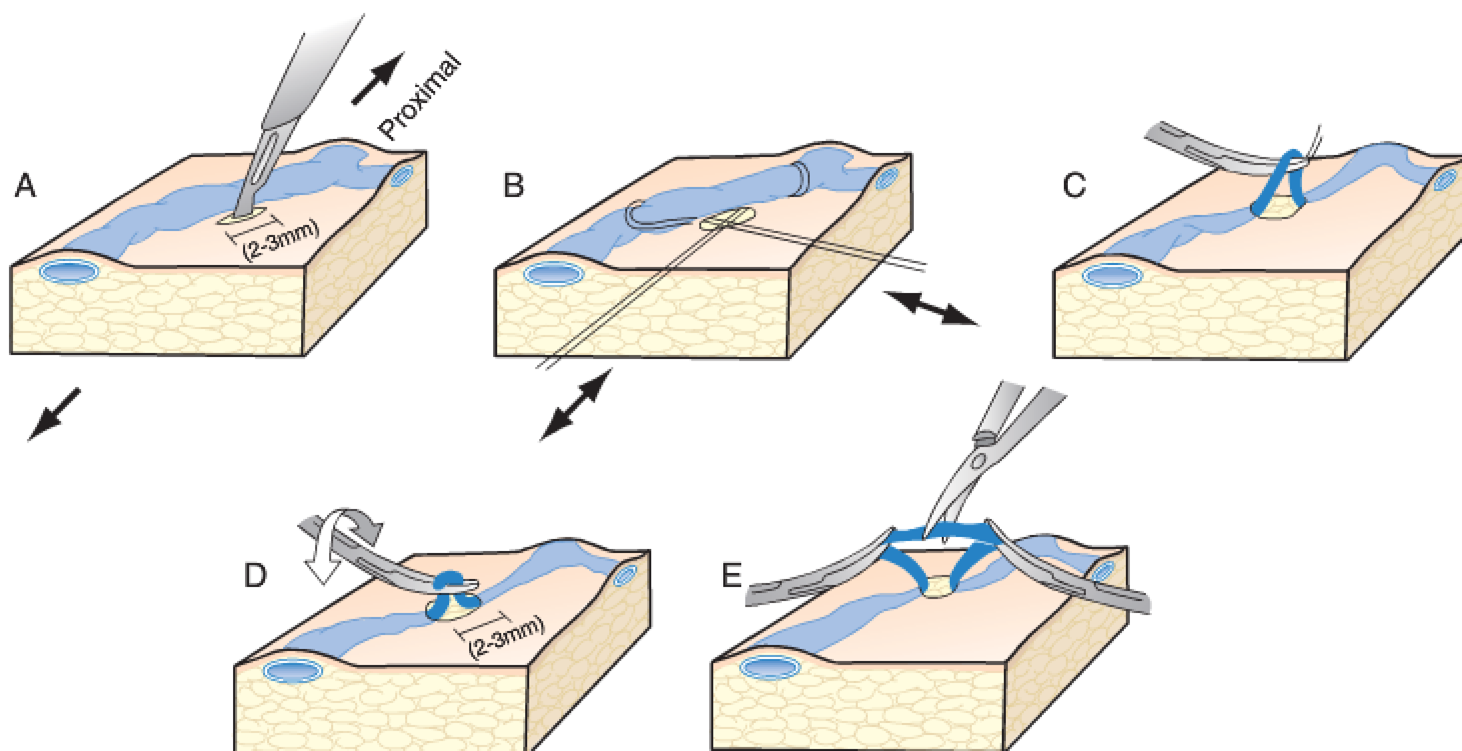


Figura 68-5 A a E, Técnica de flebectomia ambulatorial, também conhecida como *pequenas incisões para exérese das varicosidades*.

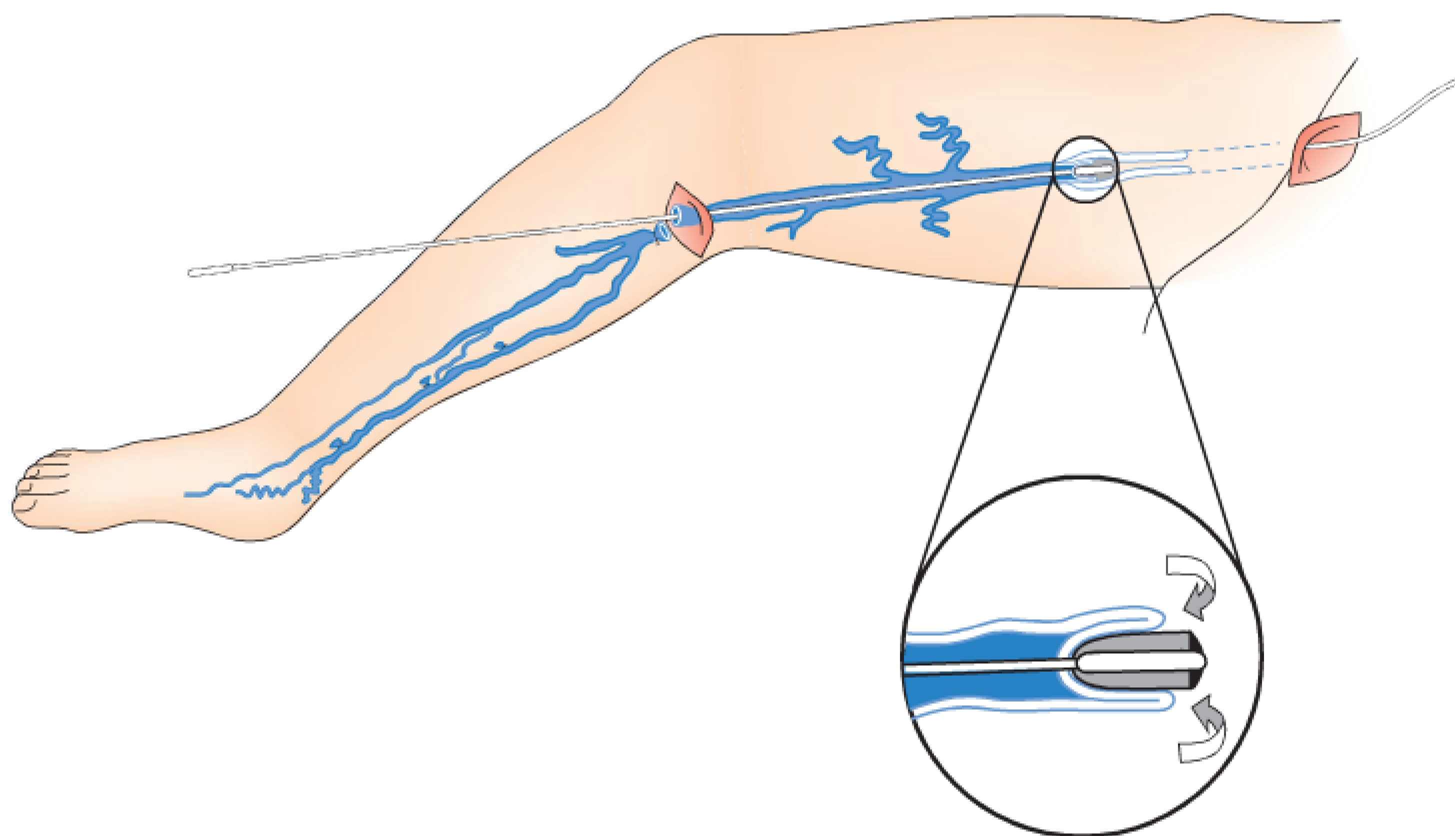


Figura 68-6 Retirada por inversão da veia safena em razaão do refluxo venoso superficial decorrente de uma junção safenofemoral incompetente.

para aqueles que estudam esta doença que, se a fonte e o problema anatômico do refluxo não forem resolvidos, procedimentos secundários, como a escleroterapia, estão destinados a uma alta taxa de recorrência. Por esta razão, o preceito fundamental no tratamento da insuficiência venosa superficial é tratar o ponto de refluxo para, então, tratar as varicosidades secundárias.

Avanços recentes no tratamento da veia safena interna incompetente incluíram a esclerose por radiofrequência e endovenosa a *laser*. Os dois métodos empregam um acesso percutâneo guiado por ultrassonografia para a veia safena externa, geralmente ao nível do joelho. A "esclerose" da veia é obtida ou por radiofrequência ou por *laser*. A confirmação do colabamento da veia é obtido com a utilização no dúplex no final do procedimento. Estes procedimentos têm as vantagens de serem percutâneos e executados em ambulatório. Não há necessidade de anestesia e os pacientes podem voltar às suas atividades normais dentro de um dia. Os riscos dos procedimentos incluem o desenvolvimento de uma trombose venosa profunda (TVP) ou de embolismo pulmonar, queimadura da pele, tromboflebite, parestesias e recorrência. Um estudo de acompanhamento de 2 anos comparou o fechamento endovenoso por radiofrequência com a ligadura da função safeno-femoral e a fleboextração, e os achados deste estudo revelaram taxas similares de sucesso no tratamento da insuficiência na veia safena. É interessante notar que os autores não acharam que a ligadura da junção safeno-femoral melhorasse o resultado em longo prazo. Entretanto, o índice de qualidade de vida foi superior no grupo tratado com radiofrequência endovenosa. Embora as descobertas iniciais sejam promissoras tanto na terapia com radiofrequência quanto com *laser*, não há, até o momento, nenhum estudo clínico prospectivo e randomizado para comparar estas três modalidades[21,22] (Quadro 68-1).

Operação para Insuficiência Venosa Crônica Grave

Enquanto a terapia conservadora está sendo realizada ou a cicatrização de uma úlcera está em andamento, estudos diagnósticos apropriados devem revelar padrões de refluxo venoso ou segmentos de oclusão venosa, para que a terapêutica específica possa ser individualizada para um membro em avaliação. As imagens pelo dúplex *scan* são eficazes na detecção de refluxo, se forem realizadas por um profissional competente. Este exame não invasivo pode provar ser o único procedimento necessário, além do Doppler portátil por onda contínua, se a exerese de veias superficiais estiver indicada. Se a retirada da veia ocorrer para confecção de uma ponte ou valvuloplastia, é necessária uma flebografia ascendente e descendente.[23]

Surpreendentemente, este refluxo superficial pode ser a única anormalidade presente na estase venosa crônica avançada. O tratamento percorre um longo caminho em direção ao alívio permanente da disfunção venosa crônica e seus efeitos cutâneos. Usando a tecnologia do dúplex *scan*, Hanrahan e colaboradores descobriram que em 95 membros com ulceração venosa

Quadro 68-1 Indicações para Intervenção em Veias Varicosas

Estética
Sintomas refratários à terapia conservadora
Sangramento de uma variz
Tromboflebite superficial
Lipodermatoesclerose
Úlcera de estase venosa

ativa, 16,8% tinham somente incompetência superficial e outros 19% apresentavam incompetência superficial combinada com incompetência de perfurantes.[24] De maneira similar, o grupo da Middlesex, em um estudo com 118 membros, verificou que, "em mais da metade dos pacientes com ulceração venosa, a doença está confinada ao sistema venoso superficial".[25]

Uma proporção significativa de pacientes com ulceração venosa apresenta função normal nas veias profundas e o tratamento cirúrgico é uma opção útil que pode tratar definitivamente as alterações hemodinâmicas. Não é razoável sustentar que todas as úlceras venosas não tenham cura cirúrgica quando há dados sugerindo que a operação venosa superficial tem o potencial de melhorar a hipertensão venosa. Um estudo clínico randomizado comparando a terapia de compressão e a operação para refluxo superficial *versus* só o tratamento conservador revelou melhora significativa naqueles pacientes que se submeteram à intervenção cirúrgica.[25] Tanto a terapia endovenosa com radiofrequência como com *laser* resultaram em sucesso precoce em pacientes com IVC e incompetência valvular e ulceração venosa.

No início da década de 1940, Linton[27] enfatizava a importância das veias perfurantes e defendia a ligadura cirurgica direta destas. Mas o procedimento proposto não obteve aceitação devido a uma alta incidência pós-operatória de complicações na cicatrização das feridas. Entretanto, técnicas videoassistidas, que permitem visualização direta através de incisões de tamanho pequeno, transformaram a exploração endoscópica subfascial e a ligadura das veias perfurantes em uma alternativa à técnica de Linton, minimizando a morbidade e as complicações da ferida. O tecido conjuntivo entre a fáscia crural e os músculos flexores é tão frouxo que este espaço potencial pode ser facilmente aberto e dissecado com o endoscópio. A operação feita com uma incisão proximal vertical alcança o objetivo de ligar as veias perfurantes em paciente em regime ambulatorial.

A possibilidade da operação endoscópica subfascial das veias perfurantes teve impacto no tratamento das úlceras venosas, nos países ocidentais, embora não tenha conseguido o impacto esperado por seus proponentes. Nos pacientes com *insuficiência venosa grave,* que se seguiu a uma *trombose venosa*, estabeleceu-se uma conexão entre os agregados de plaquetas e monócitos intravascular: o infiltrado leucocitário na pele do tornozelo causando a lipodermatoesclerose com ou sem úlcera ativa.[28]

As informações sobre os leucócitos na IVC são numerosas e consistentes, e a ativação dos leucócitos sequestrados na microcirculação cutânea durante a estase venosa é importante para o desenvolvimento das alterações de pele na IVC. Isso é refletido nos achados de marcadores de adesão entre leucócitos e células endoteliais, com produção aumentada de enzimas de granulação nos leucócitos e radicais livres do oxigênio. Entretanto, evidências experimentais ainda são necessárias para provar definitivamente a hipótese sobre os leucócitos.

Nos Estados Unidos, vários grupos realizaram a ligadura das veias perfurantes, utilizando aparelho de laparoscopia. As informações iniciais sugerem que a interrupção das veias perfurantes produz rápida cicatrização da úlcera e uma taxa baixa de recorrência. O North American Registry, que arquiva voluntariamente os resultados das operações das veias perfurantes, confirmou uma taxa baixa de recorrência das úlceras, em dois anos, e uma cicatrização mais rápida.[29]

Uma comparação entre os três métodos de ligadura das veias perfurantes, incluindo o procedimento clássico de Linton, o procedimento com aparelho de laparoscopia e o procedimento de ligadura direta, revelaram que as técnicas endoscópicas têm resultados comparáveis com os do procedimento de Linton, com muito menos cicatrizes e uma tendência muito maior à rápida recuperação. Mais veias perfurantes são identificadas com a técnica aberta. Entretanto, a média de internação hospitalar e o período de convalescença são mais favoráveis com os procedimentos laparoscópicos.[30]

Em geral, a literatura e a experiência clínica individual mostraram que pacientes com síndrome pós-trombótica não se beneficiam com a ligadura subfacial o suficiente para que, em Leicester (Inglaterra), os autores da técnica afirmassem: "Nós concluímos que a operação das veias perfurantes não é indicada para o tratamento de ulceração venosa em membros com trombose venosa profunda."[30] No entanto, foi relatado, em estudos anteriores, que o refluxo superficial foi corrigido com o tratamento da insuficiência de perfurantes. A melhora de tais membros, com ligadura de veia perfurante, produziu resultados satisfatórios e demonstrou que veias perfurantes são importantes na gênese da ulceração venosa e que sua ligadura acelera a cicatrização e pode reduzir a recorrência da ulceração.

Parte da dificuldade em entender a necessidade da ligadura da veia perfurante é a disparidade entre hemodinâmica venosa e a gravidade das alterações cutâneas. Isto não deve ser surpreendente, porque as alterações cutâneas da IVC são dependentes das interações leucócito-endoteliais, o que pode não ser diretamente relacionado com a hemodinâmica venosa. Além disso, a ligadura endoscópica da veia perfurante melhorou a hemodinâmica venosa em alguns membros, como se esperava, ao remover o refluxo superficial e o da veia perfurante. Em um esforço para eliminar veias perfurantes incompetentes sem a morbidade associada descrita nos procedimentos anteriormente mencionados, a escleroterapia orientada por ultrassom foi desenvolvida como uma técnica alternativa. Resultados precoces de um estudo são promissores e revelam melhores taxas de cicatrização de ferimento, quando comparado com a ligadura subfacial. Mais dados serão necessários antes da formulação de recomendações definitivas.[31]

Reconstrução Venosa Direta

Historicamente, os primeiros procedimentos com sucesso para reconstrução de veias de grande calibre foram os enxertos femorofemorais cruzados de Eduardo Palma e a interposição safeno-poplítea descrita por ele e usada por Richard Warren, de Boston.[33] Estas operações eram elegantes por sua simplicidade, uso de tecido autógeno e reconstrução por uma anastomose venovenosa simples.

Em relação ao enxerto femorofemoral cruzado, o único grupo que realizou estudos fisiológicos a longo prazo com um número grande de pacientes foi Halliday e colaboradores, de Sydnei, Austrália.[33] Apesar da flebografia ter sido usada na seleção de pacientes para a operação, não foram dados outros detalhes das indicações pré-operatórias. Eles foram capazes de documentar que 34 de 50 enxertos permaneceram pérvios a longo prazo, como verificado por flebografia pós-operatória. Acreditavam que os melhores resultados clínicos eram alcançados com o alívio da dor na panturrilha após exercício, mas tinham a impressão de que um enxerto funcionante também diminuía a progressão da lipoesclerose distal e controlava a recidiva das úlceras. Nenhuma prova disto foi dada nesse relato. A história do uso dos procedimentos de derivação para obstrução venosa é fascinante. No entanto, o advento das técnicas endovasculares tornou essas operações quase obsoletas.[34]

A ligadura das perfurantes, associada ao tratamento da insuficiência no sistema superficial, tem sido efetiva no controle da ulceração venosa em 75% a 85% dos pacientes. Entretanto, a ênfase em suas falhas levou Kistner em direção à reconstrução venosa direta, com a valvuloplastia, em 1968, e o reconhecimento geral desse procedimento, após 1975.[35] Avaliações posteriores da reconstrução valvular direta indicam

bons ou excelentes resultados em mais de 80% dos pacientes a longo prazo.[36]

Não se pode superestimar as contribuições de Kistner. A técnica de direcionamento do fluxo venoso incompetente, através de uma válvula proximal competente com a transferência de um segmento venoso, foi sua conquista seguinte. Após as contribuições de Kistner, os cirurgiões foram providos com um arsenal que incluiu a derivação venosa de Palma, a valvuloplastia direta (Kistner) e a transferência de segmento venoso (Kistner). Além disso, a reconstrução valvular externa foi realizada por várias técnicas, incluindo a monitorização por endoscopia, e trouxe a promessa de renovação no interesse desta forma de tratamento da insuficiência venosa.

O autotransplante axilar para poplítea de segmentos venosos contendo válvulas tem sido considerado desde as primeiras observações de Taheri e colaboradores.[37] A verificação de alguns resultados preliminares excelentes a longo prazo não tem sido consumada.

Com o advento da operação das veias perfurantes os bons resultados conseguidos colocaram a valvuloplastia direta em uma posição menos importante, e ainda com menos interesse do que o procedimento teve durante os anos 1980.

TROMBOSE VENOSA PROFUNDA DE MEMBRO INFERIOR

A trombose venosa profunda (TVP) aguda é uma grande causa de morbidade e mortalidade nos pacientes hospitalizados, particularmente no paciente cirúrgico. A tríade de estase venosa, lesão endotelial e hipercoagulabilidade, descrita pela primeira vez por Virchow, em 1856, mantém-se verdadeira um século e meio depois.

A TVP aguda causa vários riscos e tem consequências mórbidas significativas. O processo trombótico iniciado em um segmento venoso pode, na ausência de anticoagulação ou na presença de anticoagulação inadequada, propagar-se envolvendo segmentos mais proximais do sistema venoso profundo, resultando em edema, dor e imobilidade. A complicação mais temida da TVP aguda é embolia pulmonar, uma condição com consequências potencialmente letais. A complicação tardia da TVP, particularmente das veias iliofemorais, pode ser IVC decorrente de disfunção valvular na presença de obstrução luminar.

Por estas razões, o entendimento da fisiopatologia, padronização de protocolos para prevenção ou redução da TVP e instituição imediata de tratamento correto são todos essenciais na diminuição da incidência de morbidade desta condição comum e desafortunada.

Etiologia

A tríade de estase venosa, lesão endotelial e hipercoagulabilidade está presente na maioria dos pacientes cirúrgicos. Está claro, também, que o aumento da idade coloca o paciente sob um risco mais acentuado, sendo os pacientes com mais de 65 anos de idade os representantes da população de grande risco.

Estase

Estudos com fibrinogênio marcado em pacientes, assim como estudos de necropsias, têm demonstrado, de maneira bastante convincente, que os seios soleares são o local mais comum para o início da trombose venosa. A estase pode contribuir com o contato da camada celular endotelial com plaquetas ativadas e fatores pró-coagulantes, levando portanto à TVP. A estase, por si só, nunca foi demonstrada como sendo um fator causal de TVP.

Estado de Hipercoagulabilidade

Nosso conhecimento das condições de hipercoagulabilidade continua melhorando, porém ainda é embrionário. Os exames selecionados para quando se procura por estado de hipercoagulabilidade são listadas no Quadro 68-2. Tendo alguma das condições identificada, é instituído um regime terapêutico de anticoagulação por toda a vida, a menos que existam contraindicações específicas. É geralmente aceito que um paciente em pós-operatório de intervenções cirúrgicas de grande porte está propenso à formação de TVP. Após operações de grande porte, grande quantidade de fator tecidual pode ser liberada dentro da corrente sanguínea, proveniente dos tecidos lesionados. O fator tecidual é um potente pró-coagulante expresso na superfície celular dos leucócitos, como também sua forma solúvel na corrente sanguínea. Aumento na contagem de plaquetas, adesividade, alterações na cascata de coagulação e atividade fibrinolítica endógena resultam do estresse fisiológico, como grandes operações e traumatismo, e têm sido associados ao aumento do risco de trombose.

Lesão Venosa

Tem sido claramente estabelecido que a trombose venosa ocorre em veias distantes do local da operação; por outro lado, é também sabido que pacientes submetidos à implante de prótese total de quadril frequentemente desenvolvem TVP no membro contralateral.

Em um grupo de experimentos,[38,39] as operações abdominais e de prótese total de quadril, em modelos animais, foram usadas para estudar a possibilidade de dano no endotélio venoso a distância do sítio da operação. Nestes experimentos, veias jugulares foram excisadas após os animais terem a perfusão estabelecida. Assim, demonstrou-se que o dano endotelial ocorrera após operações abdominais e era muito mais grave após operações no quadril. Ocorreram múltiplas microlacerações percebidas dentro das cúspides valvulares, que resultaram na exposição da matriz subendotelial. O exato mecanismo pelo qual ocorre esta lesão a distância e quais mediadores, se celulares ou humorais, ainda não são claramente entendidos, mas a lesão ocorre, e sua existência neste e em outros estudos é evidente.

Diagnóstico

Incidência

O tromboembolismo venoso ocorre pela primeira vez em aproximadamente 100 pessoas por 100.000 a cada ano, nos Estados Unidos. A incidência cresce com o aumento da idade, sendo de 0,5% em 100.000 aos 80 anos de idade. Mais de dois terços destes pacientes só têm TVP, e os demais têm evidência de embolia pulmonar. A taxa de recidiva, com anticoagulação, tem sido notada em 6% a 7% nos seis meses subsequentes.

Nos Estados Unidos, a embolia pulmonar é causa de 50.000 a 200.000 mortes por ano. Tem sido observada uma taxa de mortalidade de 9,4% no 28º dia, após o primeiro episódio de

Quadro 68-2 Estados de Hipercoagulabilidade

Mutação do fator V de Leiden
Mutação do gene da protrombina
Deficiência de proteína C
Deficiência de proteína S
Deficiência de antitrombina III
Homocisteína
Síndrome antifosfolipídica

TVP, e de 15,1% após o primeiro episódio de tromboembolismo pulmonar. Ao lado da embolia pulmonar, a IVC secundária (resultante de TVP) é significativa em termos de custo, morbidade e limitação do estilo de vida.

Para que as consequências da TVP, com relação a embolia pulmonar e IVC, sejam prevenidas, deve-se otimizar a profilaxia, o diagnóstico e o tratamento da TVP.

Diagnóstico Clínico

O diagnóstico da TVP requer, para usar uma frase muito comum, um alto índice de suspeição. A maioria é familiarizada com o sinal de Homans, que se refere à dor na panturrilha quando se faz dorsiflexão do pé. É certamente verdade que a ausência deste sinal não é um indicador confiável da ausência de trombo venoso; o achado de sinal de Homans positivo deve prontamente atentar para a confirmação do diagnóstico. Certamente, a extensão da trombose venosa em membro inferior é um importante fator na manifestação dos sintomas. Por outro lado, a maioria dos trombos na panturrilha pode ser assintomática, a menos que haja propagação proximal. Esta é uma das razões pelas quais o teste de fibrinogênio marcado demonstra uma incidência mais elevada de TVP do que a incidência obtida pelos estudos de imagem. Somente 40% dos pacientes com trombose venosa têm algumas manifestações clínicas desta condição.

Uma grande trombose venosa envolvendo o sistema venoso iliofemoral resulta em um maciço edema na perna com cacifo, dor e palidez — uma condição conhecida como *phlegmasia alba dolens*. Com a progressão adicional da doença, pode haver comprometimento do fluxo arterial pelo grande edema. Esta condição resulta em uma perna cianótica e muito dolorosa, a condição chamada *phlegmasia cerulea dolens*. Com esta evolução da doença, a menos que o fluxo seja restabelecido, pode haver desenvolvimento de gangrena venosa.

Venografia

A injeção de meio de contraste no sistema venoso é óbvia e sabidamente o método mais acurado para confirmação e localização da TVP. O sistema venoso superficial tem sido ocluído com torniquete e tem sido injetado contraste nas veias do pé, para visualização do sistema venoso profundo. Portanto, trata-se de um bom exame para achar trombos oclusivos e não oclusivos, sendo invasivo, sujeito aos riscos do contraste e que requer interpretação com índice de erro de 5% a 10%.

Pletismografia por Impedância

A pletismografia por impedância mede a alteração na capacitância venosa e o índice de esvaziamento do volume venoso na oclusão temporária e na liberação do sistema venoso. Um manguito é inflado ao redor da coxa proximal, até o sinal elétrico atingir seu platô. Uma vez esvaziado o manguito, deve haver rápido refluxo e redução do volume. Com uma trombose venosa, nota-se um prolongamento da onda de refluxo. Não é muito usada clinicamente para detecção de trombose venosa na panturrilha e em pacientes com trombose venosa prévia.

Exames de Fibrina, Fibrinogênio

A base da fibrina ou fibrinogênio pode ser avaliada pela medida da degradação da fibrina intravascular. O teste de D-dímero mede os produtos de degradação da fibrina, que é um substituto da atividade da plasmina na fibrina. É mostrado que, na combinação com avaliação e julgamento clínicos, a sensibilidade excede 90% a 95%. O valor preditivo negativo é de 99,3% para avaliação proximal e 98,6% para avaliação distal. No paciente em pós-operatório, o D-dímero está elevado pela operação e como tal não é usado para avaliação de TVP. Entretanto, um teste de D-dímero negativo, em pacientes com suspeita de TVP, tem um alto valor preditivo negativo, variando de 97% a 99%.[40]

Dúplex Scan

O moderno teste diagnóstico de escolha para o diagnóstico de TVP é dúplex *scan*, uma modalidade que combina Doppler e imagem colorida de fluxo. Sua vantagem é ser não invasivo, abrangente e sem qualquer risco como o da angiografia contrastada. Este exame é também altamente dependente do operador e esta é uma das potenciais desvantagens.

O Doppler baseia-se no princípio do impedimento de um sinal de fluxo acelerado devido a um trombo intraluminar. Uma investigação detalhada começa na panturrilha, com imagens das veias tibiais e, então proximalmente, das veias poplítea e femoral. Um exame bem-feito avalia o fluxo com compressão distal, que deve resultar em um aumento do fluxo, e com compressão proximal, que deve interromper o mesmo. Se algum segmento do sistema venoso examinado apresentar incapacidade para demonstrar aumento à compressão, deve ser suspeito de trombose.

A ultrassonografia modo-B em tempo real, com imagem colorida de fluxo, tem melhorado a sensibilidade e a especificidade do exame ultrassônico. Com a dupla imagem, o fluxo sanguíneo pode ser mapeado na presença de uma oclusão trombótica parcial. O transdutor é usado também para comprimir a veia; uma veia normal deve ser facilmente comprimida, enquanto na presença de um trombo ocorre resistência à compressão. Adicionalmente, a cronicidade do trombo pode ser avaliada com base nas características da imagem, mais especificamente no aumento da ecogenicidade e da heterogeneidade. A imagem dupla é significativamente mais sensível do que a avaliação fisiológica indireta.

Venografia por Ressonância Magnética

Com grandes avanços na tecnologia das imagens, a venografia por ressonância magnética está na linha de frente dos exames por imagem para doença venosa proximal. O custo e a questão da tolerância do paciente, devido à claustrofobia, limita a difusão de sua aplicação, porém isto está mudando. A venografia é um exame por imagem útil para veias ilíacas e veia cava inferior, uma área em que o dúplex *scan* tem sua utilidade limitada.

Profilaxia

O paciente que sofreu operação de grande porte abdominal ou ortopédica, trauma grave ou imobilização prolongada (> 3 dias) apresenta um risco elevado de desenvolver tromboembolismo venoso. A análise dos fatores de risco específicos e os estudos epidemiológicos dissecando a etiologia do tromboembolismo venoso estão além dos objetivos deste capítulo. O leitor é referido para análises mais extensas deste problema.[41]

Os métodos de profilaxia podem ser mecânicos ou farmacológicos. O método mais simples para o paciente é poder andar. A ativação do mecanismo de bomba da panturrilha é um meio efetivo de profilaxia, como evidenciado pelo fato de que poucas pessoas sem fatores de risco subjacentes desenvolvem trombose venosa. Um paciente do qual se espera ser capaz de ficar de pé e andar em 24 a 48 horas tem um baixo risco de desenvolver trombose venosa. A prática de ter o paciente "fora da cama em uma cadeira" é a posição mais trombogênica que alguém pode querer. Colocar o paciente sentado com as pernas pendentes causa um represamento do sangue, que, durante as alterações pós-operatórias, pode ser facilmente um fator predisponente para o desenvolvimento do tromboembolismo.

O método mais comum de profilaxia no universo cirúrgico tem recaído sobre os aparelhos de compressão intermitente, que comprimem periodicamente as panturrilhas e irritam essencialmente o mecanismo da musculatura da panturrilha. Isso tem reduzido a incidência de tromboembolismo venoso nos pacientes cirúrgicos. O mecanismo mais provável para a eficiência deste aparelho é, mais provavelmente, a prevenção da estase venosa. Existe alguma literatura que sugere haver aumento sistemático da atividade fibrinolítica com o aparelho de compressão. Entretanto, isto não é estabelecido, já que existe um significativo número de estudos que não demonstram aumento da atividade fibrinolítica.[42]

Outro método tradicional de tromboprofilaxia é o uso de "minidoses" fixas de heparina. A dose tradicionalmente usada é de 5.000 unidades de heparina não fracionada, a cada 12 horas. Entretanto, a análise de ensaios comparando placebo *versus* a dose fixa de heparina mostrou que esta não é mais efetiva que aquele. Quando a heparina é usada a cada 8 horas, em vez de 12 horas, existe uma redução no desenvolvimento de tromboembolismo venoso.

Mais recentemente, um grande número de estudos tem revelado a eficácia da heparina de baixo peso molecular fracionada (HBPM) para a profilaxia e o tratamento do tromboembolismo venoso. A HBPM inibe a atividade do fator Xa e IIA, com uma proporção de antifator Xa para o antifator IIA variando de 1:1 para 4:1. A HBPM tem a meia-vida plasmática elevada e uma biodisponibilidade significativamente maior. Existe uma resposta anticoagulante muito mais previsível do que com a heparina fracionada. Não é necessário acompanhamento laboratorial, porque o tempo de tromboplastina parcial (TTPa) não é afetado. Uma grande variedade de estudos, incluindo uma grande metanálise, mostrou claramente que a HBPM apresenta resultados com equivalente, se não melhor, eficácia e significativamente menos complicações hemorrágicas.

Comparações da HBPM com medidas mecânicas demonstraram a superioridade daquela na redução do desenvolvimento de doença tromboembólica.[43-45] Ensaios prospectivos avaliando a HBPM em pacientes com lesões cranianas e pacientes traumatizados têm provado sua segurança, pois não ocorreu aumento no sangramento intracraniano ou em outros locais.[46] Adicionalmente, a HBPM demonstra redução no desenvolvimento do tromboembolismo quando comparada com outros métodos.

Em resumo, a HBPM deve ser considerada o melhor método de profilaxia em pacientes com riscos médio e alto. Mesmo a tradicional relutância em usar heparina em grupos de alto risco, como pacientes politraumatizados e com trauma cefálico, deve ser reexaminada, devido ao perfil eficaz e seguro da HBPM em múltiplos ensaios clínicos.

Tratamento

Uma vez estabelecido o diagnóstico de trombose venosa, é necessário instituir-se um plano de tratamento. As complicações da TVP na panturrilha incluem a propagação proximal do trombo em até um terço dos pacientes hospitalizados e a síndrome pós-trombótica. Além disso, a TVP de membro inferior não tratada envolve taxa de recorrência de 30%.

Qualquer tromboembolismo venoso envolvendo o sistema femoropoplíteo deve ser tratado com anticoagulação plena. Tradicionalmente, o tratamento da TVP está centrado na terapêutica com heparina, mantendo-se o TTPa em 60 a 80 segundos, seguido pela terapia com warfarin, até obter uma Razão Normalizada Internacional (INR) de 2,5 a 3,0. Se for usada heparina não fracionada, é importante calcular a dose terapêutica baseada em um nomograma. A incidência de tromboembolismo venoso recorrente aumenta se o tempo até a anticoagulação terapêutica for prolongado. Por essa razão, é fundamental alcançar níveis terapêuticos dentro de 24 horas. O regime usado amplamente é o de 80 U/kg de heparina "em bolo", seguido por uma infusão de 15 U/kg. O TTPa deve ser avaliado seis horas após qualquer mudança na dosagem da heparina. O warfarin é iniciado no mesmo dia. Se ele for iniciado sem heparina, existe o risco de um estado de hipercoagulabilidade transitória, porque os níveis de porteínas C e S caem antes de os outros fatores da vitamina K dependentes serem depletados. Com o advento da HBPM, não é mais necessário submeter o paciente à terapia com heparina endovenosa. Atualmente, é uma prática aceita aplicar a HBPM aos pacientes ambulatoriais, funcionando como uma ponte para a terapia com warfarin, que é também monitorado ambulatorialmente.

A duração recomendada para a terapia anticoagulante continua em evolução. O tempo mínimo de tratamento de três meses é defendido na maioria dos casos. A taxa de recorrência é a mesma com 3 ou 6 meses de terapia com warfarin. Se, entretanto, o paciente tem um conhecido estado de hipercoagulabilidade ou já teve episódios de trombose venosa, é necessária anticoagulação por toda a vida, na ausência de contraindicações. A faixa aceita para o INR é de 2 para 3; um estudo recente, randomizado duplo-cego, confirmou que o INR entre 2 e 3 foi mais efetivo na prevenção do tromboembolismo recorrente do que um regime de baixa intensidade com o INR de 1 para 1,9.[47] Adicionalmente, o regime de baixa intensidade não reduz o risco de sangramento clinicamente importante.

A anticoagulação oral é teratogênica; portanto, não pode ser usada durante a gravidez. No caso de uma gestante com trombose venosa, a HBPM é o tratamento de escolha, sendo realizada durante o parto, podendo continuar no pós-parto, se necessário.

Trombólise

O advento da trombólise resultou em um aumento do interesse desta para a TVP. O benefício porposto é a preservação da função valvular com, subsequentemente, menor possibilidade de desenvolver IVC. Entretanto, até o momento, existe pouca informação convincente para embasar o uso da terapia trombolítica para TVP.

Uma exceção é o paciente com flegmasia, no qual a trombólise é defendida para aliviar a significativa obstrução venosa. Nesta condição, a terapia trombolítica provavelmente resulta em um alívio maior dos sintomas e menos sequelas, a longo prazo, do que a anticoagulação com heparina isoladamente. A alternativa para esta condição é a trombectomia venosa cirúrgica. Independente de qual tratamento foi escolhido, a anticoagulação a longo prazo é indicada. A incidência de sangramento importante é maior com a terapia trombolítica.[48]

TROMBOSE VENOSA PROFUNDA DE MEMBRO SUPERIOR

A TVP de membro superior é bem menos comum que sua contrapartida de membro inferior, constituindo apenas 5% de todas as TVP documentadas. Embora não muito comum, esse é um problema grave; o embolismo pulmonar ocorre em até um terço de todos os pacientes portadores de TVP de membro superior. Esse tipo de TPV geralmente se refere à trombose das veias axilar ou subclávia. A síndrome pode ser dividida em duas categorias: primária/idiopática e secundária.

As etiologias primárias incluem a síndrome de Paget-Schroetter e a TVP idiopática de membro superior. Pacientes com a síndrome de Paget-Schroetter desenvolvem trombose de esforço do membro em virtude da compressão da veia subclávia, o componente venoso da síndrome do desfiladeiro torácico. O

quadro clínico clássico envolve um jovem atleta que usa o membro superior em movimentos repetitivos como natação, que causa compressão extrínseca repetiviva da veia subclávia. Nestes pacientes, as anomalias anatômicas como uma costela cervical ou faixas miofasciais causam a compressão venosa. As radiografias simples são os primeiros testes diagnósticos usados para confirmar a síndrome do desfiladeiro, e o tratamento-padrão é a trombólise inicial seguida pela ressecção da primeira costela. A TPV idiopática do membro superior, às vezes, acaba sendo atribuída a uma malignidade oculta e, portanto, um diagnóstico desse tipo de TVP justifica a avaliação para malignidade não detectada.

As etiologias secundárias do membro superior são mais comuns e incluem cateter venoso central de demora, marcapasso, trombofilia ou malignidade.

Os achados clássicos no exame físico são o inchaço unilateral, dor, desconforto no membro, eritema e um cordão palpável, e o diagnóstico é confirmado por ultrassonografia dúplex. Uma vez que a clavícula obscurece a porção média da veia subclávia, a venografia ou a venografia por ressonância magnética podem ser necessárias como modalidades de segunda linha de investigação por imagens. O tratamento da TVP de membro superior envolve a terapia de anticoagulação. Os parâmetros de dosagem terapêutica são os mesmos que aqueles para TVP de membro inferior. As complicações a longo prazo da TVP de membro superior incluem a recorrência e a síndrome pós-trombótica. Essa síndrome é tratada com a elevação do membro e a compressão elástica graduada.[49,50]

Filtro de Veia Cava

A complicação mais preocupante e potencialmente letal da TVP é a embolia pulmonar. Os sintomas de embolia pulmonar vão desde dispneia, dor torácica e hipoxia até um *cor pulmonale* agudo, não sendo específicos e necessitando de boa vigilância para que o diagnóstico seja feito. O padrão-ouro permanece sendo a angiografia pulmonar, mas está sendo paulatinamente substituído pela angiotomografia computadorizada.

A anticoagulação adequada é usualmente efetiva em estabilizar a trombose venosa, mas se o paciente desenvolver embolia pulmonar na presença de anticoagulação adequada está indicado um filtro de veia cava. As indicações gerais para isso estão listadas no Quadro 68-3. Os filtros modernos são colocados por via percutânea sobre um fio-guia. O filtro de Greenfield, que é o mais usado e que possui o maior número de informações, tem uma taxa de perviedade de 95% e uma taxa de embolia recorrente de 4%. Esta alta taxa de patência permite uma colocação supra-renal segura, caso haja comprometimento da veia cava inferior até acima das veias renais ou a colocação em uma gestante próxima do trabalho de parto.

As complicações relacionadas com o filtro são hematoma da ferida, migração do filtro para dentro da artéria pulmonar e oclusão da veia cava por um grande êmbolo. No caso de oclusão da veia cava, a drástica hipotensão que a oclusão causa pode ser confundida com uma embolia pulmonar maciça. A distinção entre hipovolemia da oclusão da veia cava e falência do coração direito, devido à embolia pulmonar, pode ser verificada através da mensuração da pressão de enchimento do lado direito do coração. O tratamento da oclusão da veia cava é a ressuscitação com volume.

Filtros Recuperáveis de Veia Cava

Embora geralmente seguros, os filtros de veia cava inferior envolvem risco e morbidade significativa. Portanto, a inserção permanente de um filtro, especialmente em um paciente jovem que pode precisar só de proteção em curto prazo, não tem aceitação geral. Os filtros recuperáveis surgiram como a solução em potencial para o paciente com indicações temporárias para profilaxia para êmbolo pulmonar. Existem três filtros recuperáveis de veia cava inferior aprovados pela Food and Drug Administration dos EUA: o filtro *Recovery*, o filtro *OptEase* e o filtro *Gunther-Tulip*. Estes dispositivos variam ligeiramente em termos de forma e de comprimento. Todos eles podem ser inseridos a partir da veia jugular interna ou da veia femoral e recuperados pela veia jugular direita (*Gunther-Tulip* e *Recovery*) ou pela veia femoral direita (*OptEase*). Antes da recuperação, executa-se um venograma para assegurar a ausência trombo da veia cava inferior ou no filtro. Estes dispositivos podem ser inseridos ou em uma sala de angiografia ou ao lado do leito, com o uso de ultrassom intravascular. A grande vantagem desses filtros recuperáveis é o fato de eles poderem ser removidos quando o paciente não precisar mais de proteção contra embolismo pulmonar ou quando ele já estiver em condições de se submeter à anticoagulação. Este tipo de filtro pode beneficiar grupos de pacientes como aqueles com traumas múltiplos ou os pacientes cirúrgicos de alto risco. As complicações de inserção informadas incluem: perfuração da veia cava, migração do filtro e trombose venosa no sítio de inserção. As complicações de recuperação incluem: falha na recuperação do filtro, embolização do trombo causada pelo filtro, trombo no sítio de recuperação da veia e hematoma na virilha. Entretanto, o papel desses filtros recuperáveis continua a representar um trabalho em progresso. Investigações complementares são necessárias antes do estabelecimento de diretrizes de prática definitivas[51,52] (Quatro 68-4).

Tromboflebite Superficial

A tromboflebite superficial é um distúrbio comum, diagnosticada tanto no hospital quanto no ambulatório. Em pacientes hospitalizados, a tromboflebite superficial resulta, geralmente, de um cateter de demora. Na clínica, os pacientes com tromboflebite informam fatores de risco predisponentes comuns como: operação recente, parto recente, estase venosa, veias varicosas ou uso de drogas intravenosas. Os pacientes que negam qualquer um dos fatores mencionados podem ser clas-

Quadro 68-3 Indicações para Filtro de Veia Cava

Tromboembolismo recorrente apesar da anticoagulação adequada.
Trombose venosa profunda em paciente com contraindicação à anticoagulação.
Embolismo pulmonar crônico com hipertensão pulmonar resultante.
Complicações de anticoagulação.
Trombo venoso iliofemoral em propagação na vigência de anticoagulação.

Quadro 68-4 Indicações para Inserção de Filtro Recuperável de Veia Cava Inferior

Inserção profilática em paciente com trauma de alto risco (pacientes ortopédicos ou de medula espinhal)
Contraindicação de curta duração de terapia de anticoagulação.
Proteção durante terapia venosa trombolítica.
Trombose iliocaval extensa.

sificados como portadores de tromboflebite idiopática. Nestes casos, deve-se assegurar que o paciente não tenha um estado oculto de supercoagulação ou malignidade oculta. Na verdade, em 1876, Trousseau identificou o fenômeno da tromboflebite migratória e malignidade, envolvendo particularmente a cauda do pâncreas. A doença de Mondor envolve a tromboflebite superficial das veias superficiais da mama. O diagnóstico de tromboflebite superficial pode ser feito facilmente pelo exame físico de um cordão eritematoso palpável cursando ao longo de uma veia superficial, localizado mais frequentemente ao longo dos membros inferiores. A ultrassonografia dúplex é usada se houver suspeita de propagação proximal no sistema venoso profundo. Com este diagnóstico de TVP, recomenda-se a anticoagulação. Se, porém, o trombo estiver encostado à junção safenofemoral, o tratamento deste quadro mais elusivo será motivo de controvérsia. Alguns autores recomendam o ultrassom em série, outros a anticoagulação; uma outra alternativa é a ligação cirúrgica dessa junção.

O tratamento de tromboflebite localizada e não complicada envolve a terapia de conservação, que consiste em medicamentos anti-inflamatórios e meias elásticas de compressão. Quando a tromboflebite envolver tufos venosos, especialmente nos membros inferiores, recomenda-se a incisão. A remoção seletiva de toda a veia ao longo de seu curso só é indicada no quadro raro de tromboflebite séptica supurativa, depois de excluídas todas as outras fontes de sepse.

CONCLUSÃO

O espectro da doença venosa é amplo e diversificado, fornecendo aos cirurgiões que conhecem totalmente a fisiologia peculiar de veias uma arena rica e recompensadora para investigações futuras.

Referências Selecionadas

American Venous Forum: Classification and grading of chronic venous disease in lower limb: A consensus statement. Vasc Surg 30:5, 1996.

A interpretação baseada somente na evidência externa, com relação à doença venosa crônica, pode ser muito sujeita a erros, e este consenso de um grupo internacional de especialistas na doença venosa crônica é uma tentativa clara de identificar características etiológicas, anatômicas, fisiopatológicas e clínicas do membro com doença venosa crônica.

Caggiati A, Bergan JJ, Gloviczki P et al: Nomenclature of the veins of the lower limbs: An international interdisciplinary consensus statement. J Vasc Surg 36:416-422, 2002.

Uma revisão na nomenclatura do sistema venoso, que visa eliminar algumas confusões entre o sistema venoso superficial e o profundo com a nomenclatura atual. Não está claro se alcança seu objetivo, mas é uma tentativa de padronizar a nomenclatura.

Chistopolous D, Nicolaides AN, Cook A et al: Pathogenesis of venous ulceration in relation to the calf muscle pump function. Surgery 106:829, 1989.

A ulceração decorrente da insuficiência venosa é acompanhada de aumento de refluxo e diminuição da fração de ejeção da panturrilha. O autor, elegantemente, demonstra que a combinação de refluxo venoso com a fração de ejeção no exercício, expressa como a fração de volume residual, correlaciona-se bem com o surgimento de ulcerações e as medidas ambulatoriais da pressão venosa.

Lippman HI, Fishman LM, Farrar RH et al: Edema control in the management of disabling chronic venous insufficiency. Arch Phys Med Rehabil 75:436, 1994.

A experiência de 15 anos demonstrando a eficácia da terapia compressiva, em particular a bota de Unna, na cicatrização das úlceras dos membros inferiores, com 90% de sucesso nos pacientes que aderiram ao tratamento.

Rutgers PH, Kitslaar PJ: Randomized trial of stripping versus high ligation combined with sclerotherapy in treatment of the incompetent saphenous vein. Am J Surg 168:311, 1994.

Este estudo demonstra, de maneira convincente, que a safenectomia com ressecção de colaterais é superior à ligadura alta sem safenectomia e escleroterapia, com relação a critérios estéticos, funcionais e avaliação com dúplex *scan*.

Referências

1. Caggiati A, Bergan JJ, Gloviczki P, et al: Nomenclature of the veins of the lower limbs: An international interdisciplinary consensus statement. J Vasc Surg 36:416-422, 2002.
2. Gandhi RH, Irizarry E, Nackman GB, et al: Analysis of the connective tissue matrix and proteolytic activity of primary varicose veins. J Vasc Surg 18:814-820, 1993.
3. Mashiah A, Rose SS, Hod I: The scanning electron microscope in the pathology of varicose veins. Isr J Med Sci 27:202-206, 1991.
4. Shoab SS, Porter J, Scurr JH, et al: Endothelial activation response to oral micronised flavonoid therapy in patients with chronic venous disease: A prospective study. Eur J Vasc Endovasc Surg 17:313-318, 1999.
5. Burnand KG, O'Donnell TF Jr, Thomas ML, et al: The relative importance of incompetent communicating veins in the production of varicose veins and venous ulcers. Surgery 82:9-14, 1977.
6. Burnand KG, Whimster I, Clemenson G, et al: The relationship between the number of capillaries in the skin of the venous ulcer-bearing area of the lower leg and the fall in foot vein pressure during exercise. Br J Surg 68:297-300, 1981.
7. Scurr JH, Coleridge-Smith PD: Pathogenesis of venous ulceration. Phlebologie 1(Suppl):3-16, 1992.
8. Wahl LM: Hormonal regulation of macrophage collagenase activity. Biochem Biophys Res Commun 74:838-845, 1977.
9. Woolley DE: On the sequential changes in levels of oestradiol and progesterone during pregnancy and parturition and collagenolytic activity. In Pez KA, Eddi AH (eds): Extracellular Matrix Biochemistry. New York, Elsevier, 1984.
10. Hoare MC, Royle JP: Doppler ultrasound detection of saphenofemoral and saphenopopliteal incompetence and operative venography to ensure precise saphenopopliteal ligation. Aust N Z J Surg 54:49-52, 1984.
11. Christopoulos D, Nicolaides AN: Noninvasive diagnosis and quantitation of popliteal reflux in the swollen and ulcerated leg. J Cardiovasc Surg (Torino) 29:535-539, 1988.
12. Christopoulos D, Nicolaides AN, Szendro G: Venous reflux: Quantification and correlation with the clinical severity of chronic venous disease. Br J Surg 75:352-356, 1988.
13. van Bemmelen PS, Beach K, Bedford G, et al: The mechanism of venous valve closure: Its relationship to the velocity of reverse flow. Arch Surg 125:617-619, 1990.
14. van Bemmelen PS, Bedford G, Beach K, et al: Quantitative segmental evaluation of venous valvular reflux with duplex ultrasound scanning. J Vasc Surg 10:425-431, 1989.
15. Vasdekis SN, Clarke GH, Nicolaides AN: Quantification of venous reflux by means of duplex scanning. J Vasc Surg 10:670-677, 1989.
16. Singh S, Lees TA, Donlon M, et al: Improving the preoperative assessment of varicose veins. Br J Surg 84:801-802, 1997.
17. Bishop CCR, Jarrett PEM: Outpatient varicose vein surgery under local anaesthesia. Br J Surg 73:821-822, 1986.
18. Conrad P: Groin-to-knee downward stripping of the long saphenous vein. Phlebology 7:20-22, 1992.

19. Neglen P, Einarsson E, Eklof B: The functional long-term value of different types of treatment for saphenous vein incompetence. J Cardiovasc Surg (Torino) 34:295-301, 1993.
20. Dwerryhouse S, Davies B, Harradine K, et al: Stripping the long saphenous vein reduces the rate of reoperation for recurrent varicose veins: Five-year results of a randomized trial. J Vasc Surg 29:589-592, 1999.
21. Sybrandy JE, Wittens CH: Initial experiences in endovenous treatment of saphenous vein reflux. J Vasc Surg 36:1207-1212, 2002.
22. Marston WA, Owens LV, Davies S, et al: Endovenous saphenous ablation corrects the hemodynamic abnormality in patients with CEAP clinical class 3-6 chronic venous insufficiency due to superficial reflux. Vasc Endovasc Surg 40: 25-30, 2006.
23. Bergan JJ: New developments in the surgical treatment of venous disease. Cardiovasc Surg 1:624-631, 1993.
24. Hanrahan LM, Araki CT, Rodriguez AA, et al: Distribution of valvular incompetence in patients with venous stasis ulceration. J Vasc Surg 13:805-812, 1991.
25. Gohel MS, Barwell JR, Earnshaw JJ, et al: Randomized clinical trial of compression and surgery versus compression alone in chronic venous ulceration (ESCHAR study) haemodynamic and anatomical changes. Br J Surg 92:291-297, 2005.
26. Walsh JC, Bergan JJ, Beeman S, et al: Femoral venous reflux abolished by greater saphenous vein stripping. Ann Vasc Surg 8:566-570, 1994.
27. Linton RR: The communicating veins of the lower legs and the operative technique for their ligation. Ann Surg 107:582, 1938.
28. Powell CC, Rohrer MJ, Barnard MR, et al: Chronic venous insufficiency is associated with increased platelet and monocyte activation and aggregation. J Vasc Surg 30:844-851, 1999.
29. Gloviczki P, Bergan JJ, Rhodes JM, et al: Mid-term results of endoscopic perforator vein interruption for chronic venous insufficiency: Lessons learned from the North American Subfascial Endoscopic Perforator Surgery Registry. The North American Study Group. J Vasc Surg 29:489-502, 1999.
30. Murray JD, Bergan JJ, Riffenburgh RH: Development of open-scope subfascial perforating vein surgery: Lessons learned from the first 67 cases. Ann Vasc Surg 13:372-377, 1999.
31. Masuda EM, Kessler DM, Lurie F, et al: The effect of ultrasound-guided sclerotherapy of incompetent perforator veins on clinical severity and disability scores. J Vasc Surg 43:551-556, 2006.
32. Rhodes JM, Gloviczki P, Canton L, et al: Endoscopic perforator vein division with ablation of superficial reflux improves venous hemodynamics. J Vasc Surg 28:839-847, 1998.
33. Palma EC, Esperon R: Vein transplants and grafts in the surgical treatment of the postphlebitic syndrome. J Cardiovasc Surg (Torino) 1:94-107, 1960.
34. Sillesen H, Just S, Jorgensen M, et al: Catheter-directed thrombolysis for treatment of iliofemoral deep venous thrombosis is durable, preserves valve function, and may prevent chronic venous insufficiency. Eur J Vasc Endovasc Surg 30:556-562, 2005.
35. Kistner RL: Surgical repair of the incompetent femoral vein valve. Arch Surg 110:1336-1342, 1975.
36. Kistner RL: Late results of venous valve repair. In Yao JST, Pearce WL (eds): Long-Term Results of Vascular Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1993, p 451.
37. Taheri SA, Lazar L, Elias S, et al: Surgical treatment of postphlebitic syndrome with vein valve transplant. Am J Surg 144:221-224, 1982.
38. Schaub RG, Lynch PR, Stewart GJ: The response of canine veins to three types of abdominal surgery: A scanning and transmission electron microscopic study. Surgery 83:411, 1978.
39. Stewart GJ, Alburger PD, Stone EA, Soszka TW: Total hip replacement induces injury to remote veins in a canine model. J Bone Joint Surg Am 65:97, 1983.
40. Kovacs MJ, MacKinnon KM, Anderson D, et al: A comparison of three rapid D-dimer methods for the diagnosis of venous thromboembolism. Br J Haematol 115:140-144, 2001.
41. Anderson FA Jr, Spencer FA: Risk factors for venous thromboembolism. Circulation 107:I9-I16, 2003.
42. Killewich LA, Cahan MA, Hanna DJ, et al: The effect of external pneumatic compression on regional fibrinolysis in a prospective randomized trial. J Vasc Surg 36:953-958, 2002.
43. Bernardi E, Prandoni P: Safety of low-molecular-weight heparins in the treatment of venous thromboembolism. Expert Opin Drug Saf 2:87-94, 2003.
44. Couturaud F, Julian JA, Kearon C: Low-molecular-weight heparin administered once versus twice daily in patients with venous thromboembolism: A meta-analysis. Thromb Haemost 86:980-984, 2001.
45. Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, et al: Meta-analysis of low-molecular-weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. Br J Surg 88:913-930, 2001.
46. Norwood SH, McAuley CE, Berne JD, et al: Prospective evaluation of the safety of enoxaparin prophylaxis for venous thromboembolism in patients with intracranial hemorrhagic injuries. Arch Surg 137:696-702, 2002.
47. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, et al: Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med 349:631-639, 2003.
48. Sillesen H, Just S, Jorgensen M: Catheter-directed thrombolysis for treatment of iliofemoral deep venous throm- bosis is durable, preserves valve function, and may prevent chronic venous insufficiency. Eur J Vasc Endovasc Surg 30: 556-562, 2005.
49. Joffe HV, Goldhaber SZ: Upper-extremity deep vein thrombosis. Circulation 106:1874-1880, 2002.
50. Martinelli I, Battaglioni P, Bucciarelli SM, et al: Risk factors and recurrence rate of primary deep vein thrombosis of the upper extremities. Circulation 110:566-570, 2004.
51. Offner PJ, Hawkes A, Madayag R, et al: The role of temporary IVC filters in critically ill surgical patients. Arch Surg 138:591-595, 2003.
52. Rosenthal D, Wellons ED, Lai KM, et al: Retrievable inferior vena cava filters: Initial clinical results. Ann Vasc Surg 20: 157-165, 2006.

Linfáticos

Iraklis I. Pipinos, MD e B. Timothy Baxter, MD

EMBRIOLOGIA E ANATOMIA

O sistema linfático primitivo tem sua origem durante a sexta semana de desenvolvimento, sob a forma de sacos linfáticos localizados próximos às veias jugulares. Durante a oitava semana, a cisterna do quilo se forma posteriormente à aorta, ao mesmo tempo que outros dois sacos linfáticos começam a se formar, correspondendo aos pedículos vasculares iliofemorais. Os canais de comunicação entre os sacos linfáticos, que formarão o ducto torácico, desenvolvem-se na nona semana.

Deste sistema linfático primitivo, surgem os brotos endoteliais, que crescem com o sistema venoso para formar os plexos linfáticos periféricos (Fig. 69-1). Quando os sacos linfáticos primitivos não desenvolvem conexões com os linfáticos e, subsequentemente, com o sistema venoso, poderão surgir cistos linfáticos localizados (linfangiomas cavernosos), também conhecidos como *higromas císticos*.[1] Da mesma forma, as falhas de conexão dos vestígios embrionários dos tecidos linfáticos aos canais eferentes levam ao desenvolvimento de cistos linfáticos (linfangiomas capilares), que, dependendo de sua localização, são classificados como linfangiomas tronculares, mesentéricos, intestinais e retroperitoneais. A hipoplasia ou a insuficiência no desenvolvimento das conexões dos canais de drenagem do sistema linfático das extremidades ao sistema linfático primitivo principal toracoabdominal poderá resultar em linfedema primário das extremidades.

A linfangiogênese parece ser regulada pelos fatores endoteliais vasculares C e D (VEGF-C, VEGF-D), pelo seu receptor VEGFR-3 e por sua proteína de ligação neurofilina-2 (Nrp2). Coerentemente com esses achados, camundongos com deficiência de Nrp2 manifestam hipoplasia linfática a mutação heterozigota inativante de VEGFR-3 é encontrada em camundongos Chy, um modelo animal de linfedema primário, esta parece ser a causa subjacente de pacientes com a doença de Milroy (linfedema familiar congênito).[2]

FUNÇÃO E ESTRUTURA

O sistema linfático é composto de três elementos:

1. Os capilares linfáticos iniciais ou terminais, que absorvem a linfa.
2. Os vasos coletores, que servem para o transporte da linfa.
3. Os linfonodos, que são interpostos no trajeto dos ductos coletores, filtrando a linfa e funcionando como um primeiro estádio do sistema imunológico.

Os linfáticos terminais possuem características estruturais especiais que permitem a entrada não só de macromoléculas, mas também de células e microrganismos. Sua característica estrutural mais importante é a alta porosidade, resultante de um pequeno número de junções entre as células endoteliais, uma membrana basal incompleta e limitada, e do ancoramento de filamentos (4-10 nm) que ligam a matriz intersticial às células endoteliais. Conforme o volume dos tecidos aumenta, esses filamentos são capazes de puxar as células endoteliais, produzindo largos espaços entre elas, oferecendo, então, muito pouca resistência ao influxo dos líquidos intersticiais e de macromoléculas para o interior dos canais linfáticos. Os vasos coletores ascendem paralelamente aos vasos sanguíneos principais de um órgão ou membro, passam através dos linfonodos regionais e drenam para dentro dos ductos linfáticos toracoabdominais principais. Estes ductos, eventualmente, drenam para dentro do sistema venoso através do ducto torácico. Existem comunicações adicionais entre os sistemas linfático e venoso. Essas comunicações linfovenosas, na maioria das vezes, ocorrem na região dos linfonodos e em locais com grandes veias, como as jugulares, subclávias e ilíacas. Várias estruturas do corpo não possuem sistema linfático. Como por exemplo, a epiderme, a

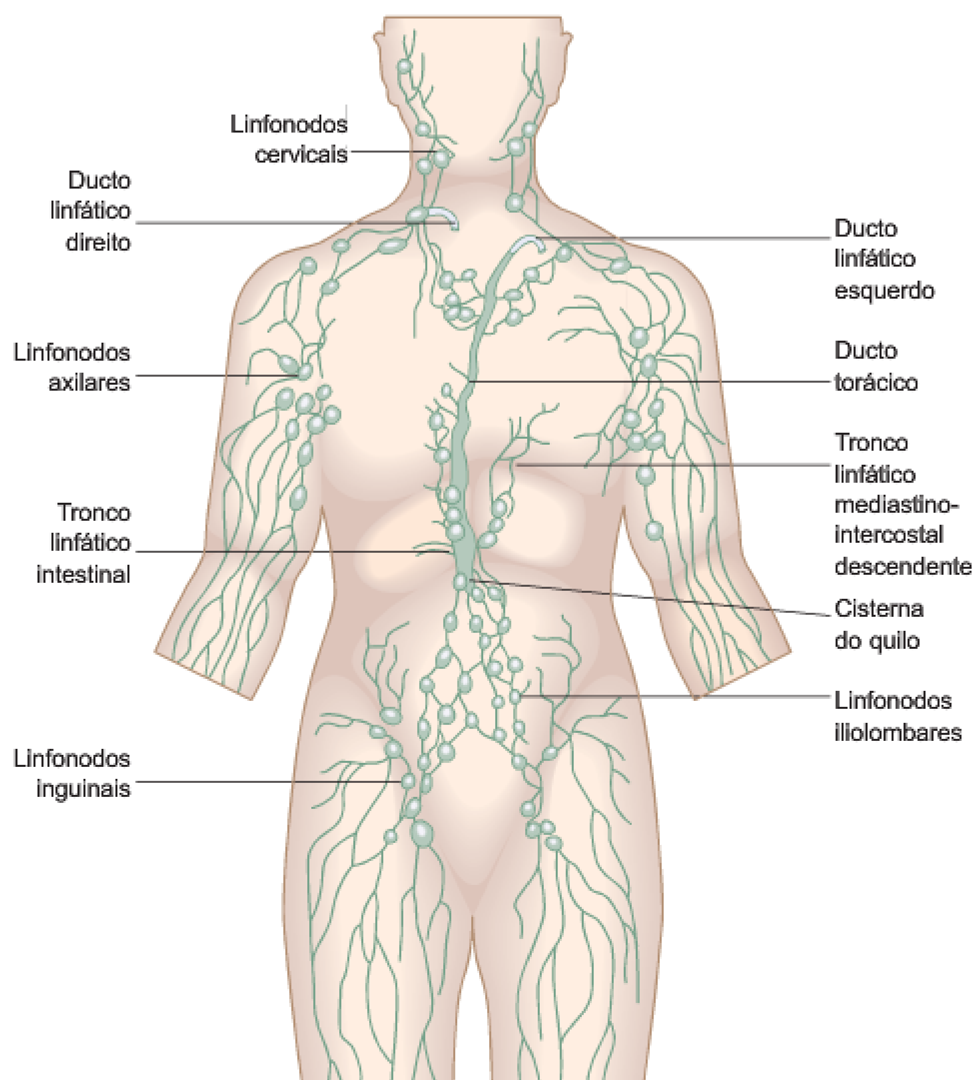


Figura 69-1 Principais trajetos linfáticos e grupos de linfonodos do sistema linfático.

córnea, o sistema nervoso central, as cartilagens, os tendões e os músculos.

O sistema linfático possui três funções principais. A primeira é reabsorver líquidos e macromoléculas ultrafiltradas, no nível dos capilares arteriais, e devolvê-las à circulação. Todos os dias, 50% a 100% das proteínas intravasculares são filtradas dessa maneira nos intestinos. Normalmente, elas entram através dos linfáticos terminais e são transportadas por linfáticos coletores, de volta ao sistema venoso. A segunda função consiste na apresentação dos microrganismos oriundos do espaço intersticial, através do sistema linfático, aos linfonodos que representam a primeira barreira do sistema imunológico. Por último, no trato gastrointestinal, os vasos linfáticos são responsáveis pela captação e o transporte da maior parte da gordura absorvida pelo intestino.

Em contrapartida com o que acontece com o fluxo venoso, o fluxo linfático centrípeto ocorre, principalmente, pela contratilidade de cada linfático, individualmente, o que em conjunto com um mecanismo valvular competente é capaz de estabelecer um fluxo contínuo de linfa. Além da contratilidade intrínseca, outros fatores como a atividade muscular adjacente, a pressão negativa secundária à respiração e a transmissão da pulsação arterial têm um papel menor no fluxo linfático. Estes fatores secundários parecem ter maior importância quando há estase linfática e congestão dos vasos linfáticos.

FISIOPATOLOGIA E ESTADIAMENTO

Linfedema é o resultado da incapacidade do sistema linfático em transportar as proteínas e líquidos presentes no interstício.[3] No primeiro estádio do linfedema, quando há redução da drenagem linfática, há um acúmulo de líquidos ricos em proteínas nos tecidos intersticiais. Clinicamente, trata-se de um edema mole. No segundo estádio do linfedema, o quadro clínico é exacerbado pelo acúmulo de fibroblastos, adipócitos e macrófagos, sendo estes últimos provavelmente os mais importantes, o que culmina em uma resposta inflamatória local, levando a alterações estruturais significativas, devido ao depósito de tecido conjuntivo e elementos adiposos na pele e subcutâneo. Neste estádio do linfedema, o edema tissular é mais proeminente e apresenta consistência elástica. No terceiro e mais avançado estádio do linfedema, os tecidos afetados sofrem mais lesões, resultantes da inflamação local e dos episódios infecciosos recorrentes gerados, tipicamente, por lesões com solução de continuidade na pele. As infecções recorrentes causam lesões nos canais linfáticos incompetentes e remanescentes, piorando progressivamente a insuficiência do sistema linfático. Por fim, isso resulta em um excesso de fibrose subcutânea e cicatrizes, associadas a graves alterações da pele, característicos da elefantíase linfostática.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Na maioria dos pacientes com linfedema no segundo e terceiro estádios, os achados característicos no exame físico estabelecem o diagnóstico. O membro com linfedema possui uma consistência firme e endurecida. A região perimaleolar perde sua forma normal, passando a ter um aspecto de tronco de árvore. Tipicamente o dorso do pé aumenta de volume, resultando em um aspecto de giba de búfalo, e os dedos ficam grossos e retangulares (Fig. 69-2). Com a piora do quadro, a pele sofre alterações características, como liquenificação, pele em casca de laranja e hiperceratose.[3] Além disso, os pacientes possuem um histórico de episódios recorrentes de celulites e linfangites após pequenos traumatismos e micose interdigital. De modo geral, pacientes somente com linfedema não apresentam hiperpigmentação e úlceras, características dos pacientes com insuficiência venosa crônica. O linfedema não responde satisfatoriamente à elevação dos membros durante a noite, enquanto o edema decorrente de doenças sistêmicas ou insuficiência venosa responde.

A avaliação da extremidade edemaciada deve começar com um histórico limiar bem-detalhado e um minucioso exame físico. A causa mais comum de edema bilateral é de origem sistêmica. Nestes casos destacam-se a insuficiência cardíaca congestiva, seguida pela insuficiência renal.[4] Hipoproteinemia secundária à cirrose, síndrome nefrótica e desnutrição também podem provocar edema bilateral nos membros inferiores. Outra causa importante a ser considerada no edema das pernas é o lipedema. O lipedema não é um edema verdadeiro, mas um excesso de gordura no subcutâneo encontrado em mulheres obesas. Ele é bilateral, não tem cacifo, é maior em tornozelos e pernas, e apresenta característica preservada dos pés. Estes não têm alterações na pele, e seu volume não é afetado pela elevação do membro. Geralmente, o histórico indica que isto tem sido um problema permanente que "acompanha a família".

Após excluirmos causas sistêmicas de edema em pacientes com acometimento unilateral, devemos considerar os edemas secundários a doenças linfáticas ou venosas. Estas são, na maioria das vezes, a causa de edema unilateral. O edema secundário à doença venosa é usualmente mole, com maior volume nas pernas e nos tornozelos, sem melhora nos pés. O edema responde prontamente à elevação do membro durante a noite. Nos estádios mais avançados, a pele é atrófica, com hiperpigmentação ocre. As úlceras associadas à insuficiência venosa geralmente ocorrem acima ou posterior e abaixo dos maléolos.

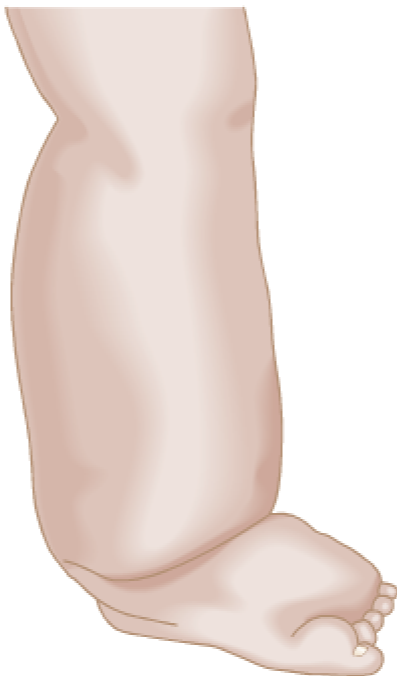


Figura 69-2 **Linfedema com perda característica da forma perimaleolar normal, resultando em padrão de tronco de árvore. O dorso do pé se mostra caracteristicamente inchado, resultando na aparência de giba de búfalo.**

CLASSIFICAÇÃO

O linfedema é geralmente classificado como primário, quando se sabe a etiologia, e como secundário, quando sua causa é uma doença ou um distúrbio conhecido.[5] O linfedema primário tem sido classificado com base na idade de início e na presença de casos na família. Os que iniciam antes do primeiro ano de vida são chamados *congênitos*. A versão familiar do linfedema congênito é conhecida como *doença de Milroy*, que é hereditária e dominante. O linfedema primário iniciado entre as idades de 1 e 35 anos é chamado de *linfedema precoce*, sendo sua forma familiar conhecida como *doença de Meige*. Finalmente, o linfedema iniciado após os 35 anos de idade é denominado *linfedema tardio*. O linfedema primário é relativamente raro, ocorrendo em um entre cada 10.000 indivíduos. A forma mais comum de apresentação é o linfedema precoce, que acomete aproximadamente 80% dos pacientes, sendo as formas congênita e tardia responsáveis por 10% cada uma. Em termos globais, a causa mais comum de linfedema secundário é a infestação dos linfonodos pelo parasita *Wuchereria bancrofti*, causando uma doença chamada *filariose*. Nos países desenvolvidos, as causas mais comuns de linfedema secundário são ressecção ou ablação de linfonodos regionais por operação, radioterapia, invasão tumoral, traumatismo direto ou, menos comumente, um processo infeccioso.

EXAMES DIAGNÓSTICOS

O diagnóstico de linfedema é relativamente fácil em pacientes com linfedema no segundo ou terceiro estádio da doença. Porém, pode ser um diagnóstico difícil de ser realizado no primeiro estádio, particularmente quando se trata de um edema leve, com cacifo e aliviado com manobras simples, como elevação do membro.[6,7] Em pacientes com suspeita de formas secundárias de linfedema, a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) são muito valiosas, para a exclusão de doenças oncológicas subjacentes.[8,9] Nos casos de excisão cirúrgica ou radioterapia de linfonodos, exames diagnósticos adicionais são raramente necessários, exceto para avaliação da neoplasia primária. Nos casos de edema de etiologia desconhecida e suspeita de linfedema, o exame diagnóstico de escolha é a linfocintilografia. Quando esta confirma retardo na drenagem linfática, o diagnóstico de linfedema primário não deve ser feito, até que se exclua, por TC ou RM, uma neoplasia envolvendo a drenagem linfática do membro. A linfoangiografia deve ser considerada, caso seja necessário um estudo mais detalhado dos canais linfáticos, para realização de um procedimento cirúrgico.

A linfocintilografia surgiu como o exame de escolha nos pacientes com suspeita de linfedema.[10-12] Ela não é capaz de diferenciar o linfedema primário do secundário, porém possui uma sensibilidade de 70% a 90% e uma especificidade de aproximadamente 100% na diferenciação entre edema de origem linfática e de outras causas de edema periférico. Este exame avalia a função linfática por meio da aferição da taxa de depuração de um marcador macromolecular radioativo (Fig. 69-3).

Figura 69-3 Padrão de linfocintigrafia em linfedema primário. Observe a área de fluxo reverso dérmico à esquerda e número reduzido de linfonodos na virilha. (De Cambria RA, Gloviczki P, Naessens JM, Wahner HW: Noninvasive evaluation of the lymphatic system with lymphoscintigraphy: A prospective, semiquantitative analysis in 386 extremities. J Vasc Surg 18:773-782, 1993.)

As vantagens dessa técnica são a simplicidade, segurança e reprodutibilidade, com uma pequena exposição à radioatividade (~5 mCi). Ela é realizada pela inoculação de albumina humana com iodo radioativo, ou coloide com Tc99, no primeiro espaço interdigital da mão ou do pé. A migração do marcador radioativo, pela pele e dos linfáticos subcutâneos, é facilmente monitorada com uma câmera gama para o corpo inteiro, produzindo imagens claras dos principais canais linfáticos no membro inferior, como também medindo o nível de radioatividade nos linfonodos inguinais, em 30 e 60 minutos após a injeção da substância radioativa nos pés. A captação de valores abaixo de 0,3% da dose total injetada em 30 minutos caracteriza o diagnóstico de linfedema. A captação normal fica entre 0,6% e 1,6%. Em pacientes com edema secundário à doença venosa, em geral a depuração do isótopo radioativo é anormalmente rápida, resultando em uma captação maior que 2% na região ilioinguinal. É importante frisar que a variação do volume do edema do membro inferior acometido aparentemente não altera a taxa de depuração do isótopo radioativo.

A linfoangiografia direta permite um estudo mais detalhado da anatomia linfática.[13] Entretanto, é um exame invasivo que envolve a dissecção e punção de linfáticos no dorso do pé, seguido da injeção lenta de um meio de contraste oleoso. O procedimento é trabalhoso, a punção normalmente necessita da ajuda de ampliação óptica (frequentemente é necessário um microscópio cirúrgico), e a dissecção necessita de alguma forma de anestesia. Após a punção do vaso linfático superficial, o material contrastado é lentamente injetado no sistema linfático. O volume ideal para o membro inferior é entre 7 e 10 mL do meio de contraste, e entre 4 e 5 mL para avaliação do membro superior. As possíveis complicações incluem: lesão dos linfáticos visualizados, reações alérgicas e embolia pulmonar, devido ao meio de contraste oleoso, que entra no sistema venoso através das anastomoses linfovenosas. Atualmente, a linfoangiografia é pouco utilizada em cirurgia vascular, sendo reservada para a avaliação pré-operatória de pacientes selecionados, que são candidatos a operações diretas em seus vasos linfáticos.

TRATAMENTO

A grande maioria dos pacientes com linfedema pode ser tratada com uma combinação de elevação do membro, uso de meias elásticas de boa qualidade, terapia de drenagem linfática e bomba de compressão. Uma nova classe de medicamentos, conhecidos como *benzopironas*, ainda está sob estudos nos Estados Unidos, mas pode ter seu lugar no tratamento do linfedema em um futuro próximo. O tratamento cirúrgico pode ser considerado em pacientes com complicações avançadas, nos quais o tratamento conservador não tem sucesso.

Medidas Terapêuticas Gerais

Todos os pacientes com linfedema devem ser ensinados para ter um cuidado meticuloso com a pele e evitar lesões.[14] Os pacientes devem ser instruídos a procurar seus médicos aos primeiros sinais de infecção, uma vez que esta pode progredir rapidamente com grave acometimento sistêmico.[15] As infecções devem ser tratadas pronta e agressivamente, com antibióticos apropriados para cocos gram-positivos.[16] O eczema nos dedos e no pé precisa de tratamento, e cremes à base de hidrocortisona devem ser considerados. Além disso, exercícios básicos alternados e lentos para as extremidades têm se mostrado valiosos para o tratamento do linfedema de longa data. Finalmente, os pacientes devem fazer todos os esforços para manter o peso ideal.

Elevação e Meias Elásticas

Para o tratamento do linfedema, em todos os estádios da doença, é necessário o uso contínuo de meias elásticas de boa qualidade, exceto quando os membros estão elevados acima do nível do corpo[17,18]. A meia elástica ideal deve ser feita sob medida e a pressão de compressão deve estar entre 30 e 60 mmHg. As meias possuem um benefício adicional que é a proteção contra lesões como queimaduras, cortes e picadas de insetos. O paciente deve evitar longos períodos de pé e deve elevar os membros durante a noite, pela elevação dos pés da cama em aproximadamente 15 cm.

Terapia de Drenagem Linfática

Essa técnica de massagem especializada para pacientes com linfedema é realizada com o objetivo de estimular os vasos linfáticos ainda funcionantes, drenar os depósitos de líquido rico em proteínas estagnados no subcutâneo através da ruptura da fibrose subcutânea e redirecionar o fluxo linfático para áreas do corpo onde ele está normal[19]. A massagem é iniciada pela extremidade contralateral normal, retirando o excesso de líquido e preparando os linfáticos das áreas saudáveis, a seguir indo

para os quadrantes abdominais adjacentes ao membro comprometido, antes de massagear o membro acometido. Este é massageado de forma segmentar, começando por suas zonas proximais e progredindo para as zonas distais. A técnica é demorada, porém efetiva na redução do volume dos membros linfedematosos.[20] Ao término do procedimento, o membro é envolvido com uma faixa pouco elástica e, então, a meia elástica (feita sob medida) é colocada para manter o membro com seu volume, que ficou reduzido, após a drenagem linfática. Esse tipo de tratamento é apropriado para pacientes em qualquer estádio do linfedema.[21]

Quando o paciente é encaminhado para a terapia de drenagem linfática, ele inicia com sessões diárias, evoluindo para semanais em um período de 8 a 12 semanas. A elevação do membro e o uso de meias elásticas são coadjuvantes necessários nessa fase. Após alcançar a redução máxima de volume, o paciente retornará a sessões de manutenção a cada 2 a 3 meses.

Terapia com Bomba de Compressão

A terapia com bomba de compressão pneumática é outro método efetivo para reduzir o volume do membro com linfedema, usando um princípio similar ao da drenagem linfática. O aparelho consiste em uma manga com vários compartimentos. O membro acometido pelo linfedema é colocado dentro dessa manga e, então, os compartimentos são insuflados progressivamente para drenar o líquido estagnado.[22]

Quando um paciente com linfedema avançado é encaminhado pela primeira vez ao tratamento, pode ser necessária para um bom controle, hospitalização de 3 a 4 dias, a fim de realizar elevação contínua do membro, drenagem linfática e compressão com bomba. Os pacientes com insuficiência cardíaca ou renal devem ser monitorados em relação à sobrecarga de líquido. Após o período inicial de tratamento intensivo, os pacientes passarão a utilizar uma meia elástica de boa qualidade, para manter o volume do membro. As sessões de manutenção serão prescritas de acordo com a necessidade.

Terapia Medicamentosa

As benzopironas vêm atraindo interesse como drogas potencialmente efetivas no tratamento do linfedema. Essa classe de medicamentos, com seu principal representante sendo a cumarina (1,2-benzopirona), parece reduzir o linfedema pela estimulação da proteólise tissular pelos macrófagos e pelo aumento da contratilidade dos linfáticos coletores. As benzopironas não têm efeito anticoagulante. O primeiro estudo cruzado e randomizado com o uso da cumarina, em pacientes com linfedema dos membros superiores e inferiores, foi descrito em 1993.[23] O estudo concluiu que a cumarina foi mais efetiva do que o placebo em reduzir, não só o volume, como também outros parâmetros importantes, incluindo temperatura da pele, episódios de inflamação secundária, desconforto no membro, turgor e elasticidade da pele. Um segundo estudo randomizado foi realizado em 1999,[24] focando os efeitos da cumarina em mulheres com linfedema secundário ao tratamento do câncer de mama. As investigações demonstraram que a substância não foi efetiva para este grupo de mulheres. Devido aos resultados contraditórios encontrados nesses dois grandes estudos, o entusiasmo com o uso de benzopirona diminuiu nos Estados Unidos. Estudos adicionais devem ser realizados para que se possa avaliar melhor os efeitos desses medicamentos em linfedemas primários e secundários, em diferentes estádios e extremidades.

O uso de diuréticos pode melhorar temporariamente o aspecto do membro linfedematoso no estádio I da doença, levando o paciente a desejar tratamento contínuo. Entretanto, os diuréticos não produzem outro efeito a não ser a redução temporária do volume intravascular, não havendo benefícios a longo prazo. Assim, os diuréticos não têm papel no tratamento do linfedema, independentemente do estádio.

Tratamento Cirúrgico

Noventa e cinco por cento dos pacientes com linfedema podem ser tratados conservadoramente. O tratamento cirúrgico deve ser considerado para pacientes em estádios II e III, que têm incapacidade funcional grave, linfangites recorrentes e muita dor, apesar do tratamento clínico. Duas categorias principais de operação estão disponíveis para o tratamento do paciente com linfedema: reconstrutiva e excisional.

Operações reconstrutivas[25-27] devem ser consideradas em pacientes com obstrução da circulação linfática proximal (tanto primária quanto secundária), com os linfáticos preservados e dilatados distalmente. Nesses pacientes, os linfáticos residuais dilatados podem ser anastomosados tanto com as veias próximas quanto com os canais linfáticos saudáveis transpostos (usualmente mobilizados ou retirados da extremidade contralateral), na tentativa de restaurar uma efetiva drenagem linfática no membro linfedematoso. O tratamento de pacientes selecionados com anastomose linfovenosa tem resultado em melhora objetiva em 30% a 60% desses pacientes, com uma média inicial de redução do excesso de volume do membro de 40% a 50%.[28,29]

Para os pacientes com linfedema primário com hipoplasia ou fibrose nos linfáticos distais, a reconstrução não é considerada. Para tais pacientes tem sido tentada a estratégia cirúrgica que envolve transposição de tecidos (parte do grande omento) para o membro afetado. A intenção é conectar os canais linfáticos hipoplasiados do membro aos linfáticos competentes do tecido transposto. As operações com retalho de omento têm tido resultados desanimadores.[30] Alternativamente, um segmento de íleo é separado do restante do intestino delgado, com sua mucosa retirada, e suturado sobre a superfície seccionada dos linfonodos ilioinguinais residuais, na tentativa de se fazer uma conexão entre os linfáticos do membro e os mesentéricos. Com a realização desta ponte êntero-mesentérica em um grupo de oito pacientes cuidadosamente selecionados, o resultado foi promissor, com seis pacientes apresentando resultados clínicos de melhora por um longo período de acompanhamento.[31]

As operações excisionais são a única opção viável para os pacientes sem linfáticos residuais de calibre adequado para os procedimentos reconstrutivos. Para pacientes no estádio II resistente e no estádio III inicial do linfedema, nos quais o edema é moderado e a pele é relativamente saudável, o procedimento de escolha é o descolamento de um largo segmento de tecido subcutâneo linfedematoso e da pele sobrejacente. Este procedimento paliativo foi introduzido com Kontoleon, em 1918, e popularizado posteriormente por Homans como "excisão subcutânea estadiada sob retalhos" (Fig. 69-4). O procedimento cirúrgico começa com uma incisão medial estendendo-se do maléolo medial, através da panturrilha, até metade da coxa.[32-34] Retalhos com espessura de 1 a 2 cm são descolados anterior e posteriormente, e todo o tecido subcutâneo sob os retalhos e a fáscia profunda na parte medial da panturrilha é removido juntamente com a quantidade excessiva de pele. O nervo sural é preservado. Após o primeiro estádio cirúrgico ser completado, e se for necessário uma retirada adicional de tecido linfedematoso, será realizada uma segunda operação, normalmente 3 a 6 meses depois. A operação de segundo estádio utiliza técnicas similares, através de uma incisão na face lateral do membro.

Em um recente estudo com acompanhamento a longo prazo, 80% dos pacientes submetidos à excisão subcutânea estadiada sob retalhos têm tido significante e duradoura redução do tamanho da extremidade, associada à melhora da função e da

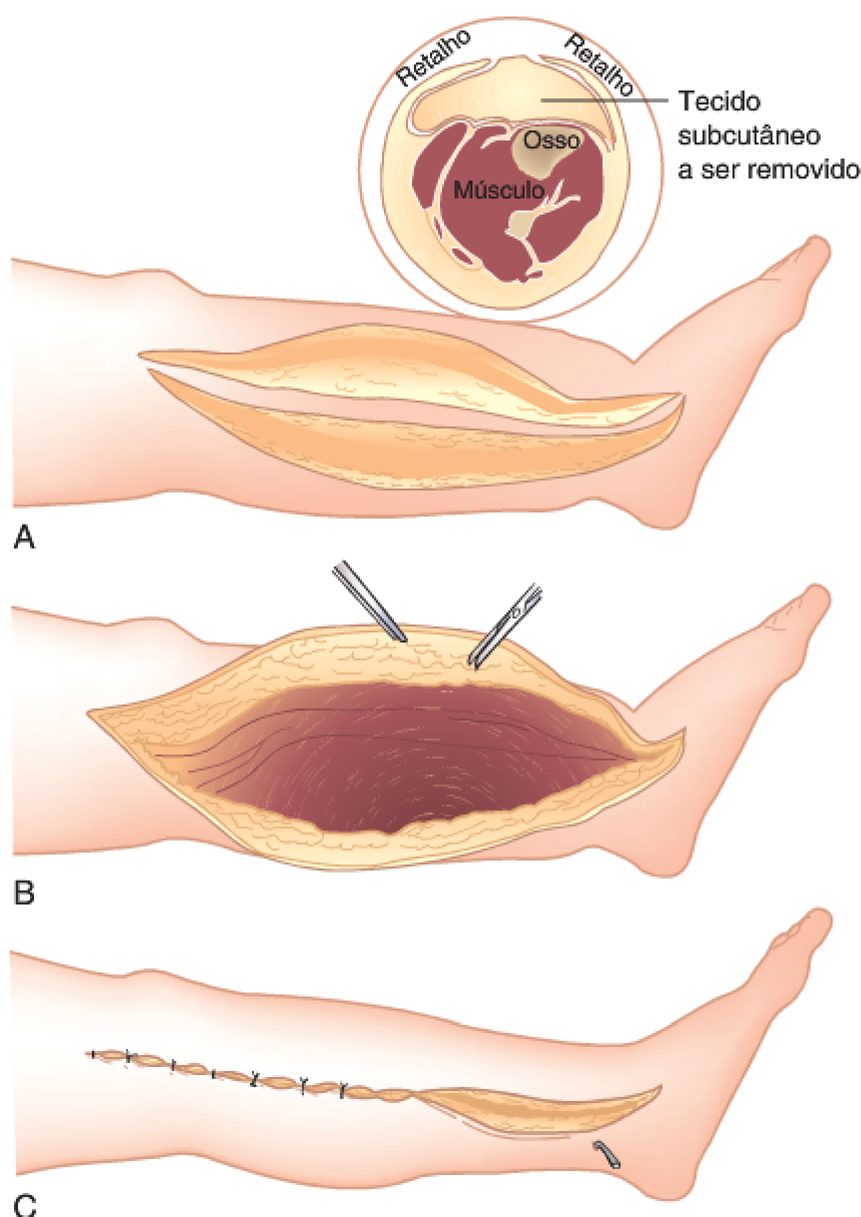


Figura 69-4 **A a C, Representação esquemática do procedimento de Kontoleon ou de Homans. Retalhos de pele relativamente espessos são elevados anterior e posteriormente, e todo o tecido subcutâneo sob os retalhos e na fáscia profunda medial subjacente da panturrilha é removido junto com a pele redundante necessária.**

forma desse membro. Complicações nas feridas foram encontradas em 10% dos pacientes.[32]

Quando o linfedema é muito pronunciado e a pele está acometida e infectada, o procedimento redutor simples de Kontoleon não é adequado. Neste caso, é realizada a operação excisional clássica, originalmente descrita por Charles em 1912 (Fig. 69-5). O procedimento envolve excisão completa e circunferencial da pele, do tecido subcutâneo e da fáscia profunda que envolvem a perna e o dorso do pé.[35] A excisão é usualmente realizada em um estádio, e a enxertia realizada, preferencialmente, com um enxerto de espessura total de pele retirada. Em um acompanhamento recente, os pacientes submetidos à operação de Charles tiveram uma redução imediata da circunferência e do volume do membro. O sucesso da enxertia foi de 88% e as complicações compreenderam, principalmente, infecção da ferida, hematomas e necrose do retalho. O período médio de internação hospitalar foi de 21 a 36 dias.[36] Apesar de ser uma operação de sucesso e com uma redução radical do volume do membro, o comportamento do retalho em cicatrização é imprevisível. Entre 10% e 15% dos enxertos são rejeitados e difíceis de manusear, devido ao excesso de cicatrizes, infecção localizada recorrente e hiperceratose ou dermatite. Essas complicações se mostram piores em pacientes quando o enxerto é realizado usando retalhos com espessura parcial provenientes da extremidade contralateral. Em casos avançados, as alterações exofíticas no retalho de pele, celulite crônica e perda da pele podem, eventualmente, levar à amputação da perna.[37]

QUILOTÓRAX

O derrame pleural quiloso é usualmente secundário ao trauma do ducto torácico (geralmente iatrogênico, após operação torácica) ou, mais raramente, manifestação de uma doença maligna avançada com metástase linfática.[38] O diagnóstico consiste em análise do líquido pleural, com presença de quilomícrons ou um nível de triglicerídeos maior que 110 mg/dL. O tratamento inicial não é cirúrgico, com drenagem torácica em selo d'água e uma dieta com triglicerídeos de cadeia média ou nutrição parenteral total. Em pacientes com lesão

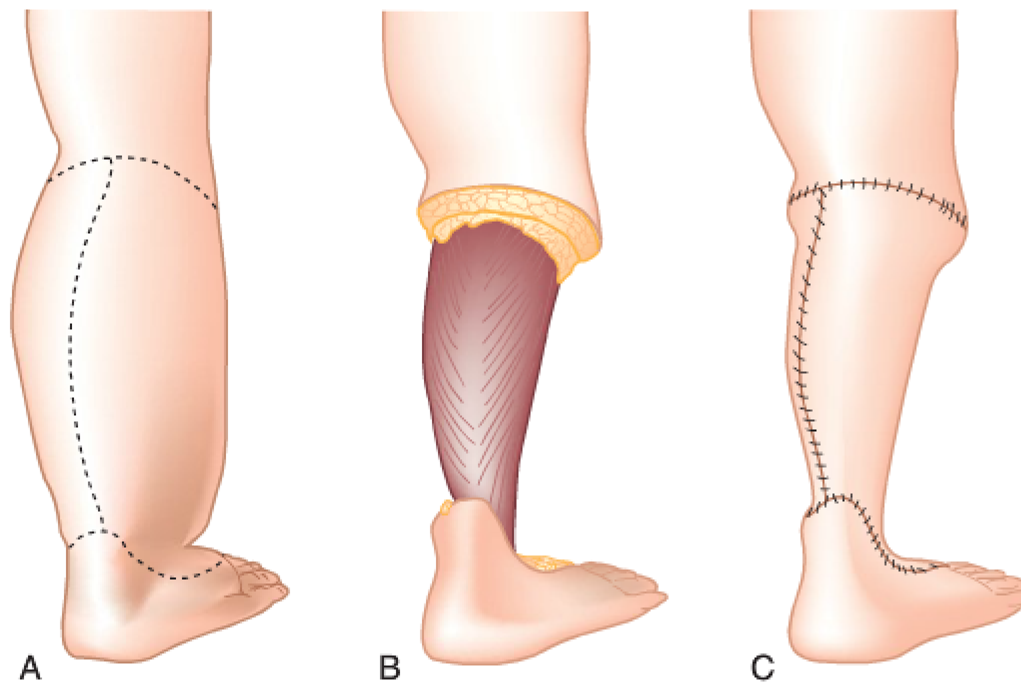


Figura 69-5 A a C, Representação esquemática do procedimento de Charles. Ele envolve excisão completa e circunferencial da pele, do tecido subcutâneo e da fáscia profunda da perna e o dorso do pé envolvidos. A cobertura é fornecida, de preferência, por enxertia de espessura total da pele excisada.

do ducto torácico e persistência de derrame pleural por mais de 1 semana após a drenagem, é indicada uma videotoracoscopia, ou toracotomia, para ligadura do ducto torácico anterior e posteriormente à lesão. O local da lesão pode ser identificado dando-se creme para o paciente, poucas horas antes da operação. Nos pacientes com quilotórax devido a doenças neoplásicas e drenagem persistente, apesar dos tratamentos quimioterápico e radioterápico ideais, a pleurodese é muito eficaz em prevenir a recorrência.[39]

QUILOPERITÔNIO

Em contrapartida com o quilotórax, as causas mais comuns de ascite quilosa são anormalidades linfáticas congênitas, nas crianças, e neoplasias envolvendo os linfonodos abdominais, em adultos. A lesão iatrogênica dos linfáticos abdominais, resultando em ascite quilosa no pós-operatório, é rara.[40] No líquido ascítico, a presença de quilomícrons na análise das lipoproteínas e nível de triglicerídeos acima de 110 mg/dL são diagnósticos. O tratamento inicial consiste em paracentese associada a dieta com triglicerídeos de cadeia média ou nutrição parenteral total. Em pacientes com quiloperitônio pós-operatório, caso não haja melhora da ascite após 1 a 2 semanas de tratamento conservador, a exploração cirúrgica deve ser realizada para identificação e ligadura do ducto linfático lesionado. Nos casos de quiloperitônio congênito ou decorrente de neoplasias, um período mais longo de tratamento conservador deve ser instituído (acima de 4 a 6 semanas). Caso a ascite persista nos pacientes com etiologia congênita, a linfocintilografia ou a linfoangiografia deve ser realizada antes de se tentar o controle através de uma laparotomia. Durante a laparotomia, o controle pode ser conseguido através da ligadura do vaso linfático lesionado ou a ressecção da alça de intestino associada ao extravasamento de linfa. Os pacientes com doenças neoplásicas devem ter sua doença de base tratada agressivamente, o que geralmente é eficaz no controle do quiloperitônio.

TUMORES DOS LINFÁTICOS

Os linfangiomas são os análogos, do sistema linfático dos hemangiomas dos vasos sanguíneos. Geralmente, são divididos em dois tipos: (1) linfangiomas simples ou capilares e (2) linfangiomas cavernosos ou higroma cístico.[41] Eles são considerados segmentos isolados do sistema linfático que mantêm a habilidade de produzir linfa. Com o aumento do volume de linfa dentro do tumor cístico, ele aumenta de tamanho dentro dos tecidos adjacentes. A maioria desses tumores benignos está presente no nascimento, e 90% deles podem ser identificados ao final do primeiro ano de vida. Os linfangiomas cavernosos, quase invariavelmente, ocorrem nas regiões cervical ou axilar, sendo muito raros no retroperitônio. Os linfangiomas capilares simples também apresentam uma tendência a ocorrerem no subcutâneo da cabeça, região cervical e na axila. Entretanto, raramente, eles podem ser encontrados na região toracoabdominal dentro de vísceras ou do tecido conjuntivo das cavidades abdominal e torácica. O tratamento dos linfangiomas deve ser a excisão cirúrgica, com cuidado para preservar as estruturas adjacentes infiltradas.

O linfangiossarcoma é um tumor raro que se desenvolve como complicação de um linfedema de longa data (usualmente mais de 10 anos).[42] Clinicamente, esses pacientes apresentam-se com uma piora aguda do edema e surgimento de nódulos subcutâneos com propensão a hemorragia e ulceração. Esta neoplasia pode ser tratada como outros sarcomas, com quimioterapia e radioterapia pré-operatórias, seguidas de procedimento cirúrgico, que muitas vezes pode ser radical, necessitando de amputação. Em geral, o tumor tem um prognóstico muito ruim.[43]

Referências Selecionadas

Gloviczki P: Principles of surgical treatment of chronic lymphoedema. Int Angiol 18(1):42-46, 1999.
Nagase T, Gonda K, Inoue K, et al: Treatment of lymphedema with lymphaticovenular anastomoses. Int J Clin Oncol 10:304-310, 2005.

Uma revisão que resume os elementos importantes e o tratamento dos pacientes com linfedema.

Tiwari A, Cheng KS, Button M, et al: Differential diagnosis, investigation, and current treatment of lower limb lymphedema. Arch Surg 138:152-161, 2003.

Rockson SG: Lymphedema. Curr Treat Options Cardiovasc Med 8:129-136, 2006.

Estas duas revisões atuais ilustram o conhecimento e as controvérsias na fisiopatologia, classificação, história natural, diagnóstico diferencial e tratamento do linfedema.

Wyatt LE, Miller TA: Lymphedema and tumors of the lymphatics. In Moore WS (ed): Vascular Surgery: A Comprehensive Review. Philadelphia: WB Saunders, 1998, pp 829-843.

Tratado de fonte segura, proporciona um resumo do diagnóstico e tratamento dos distúrbios linfáticos.

Referências

1. Levine C: Primary disorders of the lymphatic vessels: A unified concept. J Pediatr Surg 24:233-240, 1989.
2. Alitalo K, Tammela T, Petrova TV: Lymphangiogenesis in development and human disease. Nature 438(7070):946-953, 2005.
3. Browse NL, Stewart G: Lymphoedema: Pathophysiology and classification. J Cardiovasc Surg (Torino) 26:91-106 1985.
4. Cho S, Atwood JE: Peripheral edema. Am J Med 113(7):580-586, 2002.
5. Szuba A, Rockson SG: Lymphedema: Classification, diagnosis and therapy. Vasc Med 3:145-156, 1998.
6. Tiwari A, Cheng KS, Button M, et al: Differential diagnosis, investigation, and current treatment of lower limb lymphedema. Arch Surg 138:152-161, 2003.
7. Rockson SG: Lymphedema. Curr Treat Options Cardiovasc Med 8:129-136, 2006.
8. Marotel M, Cluzan R, Ghabboun S, et al: Transaxial computer tomography of lower extremity lymphedema. Lymphology 31:180-185, 1998.
9. Werner GT, Scheck R, Kaiserling E: Magnetic resonance imaging of peripheral lymphedema. Lymphology 31:34-36, 1998.
10. Burnand KG, McGuinness CL, Lagattolla NR, et al: Value of isotope lymphography in the diagnosis of lymphoedema of the leg. Br J Surg 89:74-78, 2002.
11. Szuba A, Shin WS, Strauss HW, et al: The third circulation: Radionuclide lymphoscintigraphy in the evaluation of lymphedema. J Nucl Med 44:43-57, 2003.
12. Cambria RA, Gloviczki P, Naessens JM, et al: Noninvasive evaluation of the lymphatic system with lymphoscintigraphy: A prospective, semiquantitative analysis in 386 extremities. J Vasc Surg 18:773-782, 1993.
13. Weissleder H, Weissleder R: Interstitial lymphangiography: Initial clinical experience with a dimeric nonionic contrast agent. Radiology 170:371-374, 1989.
14. Cohen SR, Payne DK, Tunkel RS: Lymphedema: Strategies for management. Cancer 15:92(4 Suppl):980-987, 2001.
15. Harris SR, Hugi MR, Olivotto IA, et al, for the Steering Committee for Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer: Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer. 11. Lymphedema. CMAJ 164:191-199, 2001.
16. Bernas MJ, Witte CL, Witte MH: The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: Draft revision of the 1995 Consensus Document of the International Society of Lymphology Executive Committee for discussion at the September 3-7, 2001, XVIII International Congress of Lymphology in Genoa, Italy. Lymphology 34(2):84-91, 2001.
17. Yasuhara H, Shigematsu H, Muto T: A study of the advantages of elastic stockings for leg lymphedema. Int Angiol 15:272-277, 1996.
18. Badger CM, Peacock JL, Mortimer PS: A randomized, controlled, parallel-group clinical trial comparing multilayer bandaging followed by hosiery versus hosiery alone in the treatment of patients with lymphedema of the limb. Cancer 88:2832-2837, 2000.
19. Lerner R: What's new in lymphedema therapy in America? Int J Angiol 7:191-196, 1998.
20. Franzeck UK, Spiegel I, Fischer M, et al: Combined physical therapy for lymphedema evaluated by fluorescence micro lymphography and lymph capillary pressure measurements. J Vasc Res 34:306-311, 1997.
21. Ko DS, Lerner R, Klose G, et al: Effective treatment of lymphedema of the extremities. Arch Surg 133:452-458, 1998.
22. Richmand DM, O'Donnell TF Jr, Zelikovski A: Sequential pneumatic compression for lymphedema: A controlled trial. Arch Surg 120:1116-1119, 1985.
23. Casley-Smith JR, Morgan RG, Piller NB: Treatment of lymphedema of the arms and legs with 5,6-benzo-[alpha] pyrone. N Engl J Med 329:1158-1163, 1993.
24. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al: Lack of effect of coumarin in women with lymphedema after treatment for breast cancer. N Engl J Med 340:346-350, 1999.
25. Campisi C, Boccardo F: Lymphedema and microsurgery. Microsurgery 22:74-80, 2002.
26. Gloviczki P: Principles of surgical treatment of chronic lymphoedema. Int Angiol 18(1):42-46, 1999.
27. Tanaka Y, Tajima S, Imai K, et al: Experience of a new surgical procedure for the treatment of unilateral obstructive lymphedema of the lower extremity: Adipo-lymphatico-venous transfer. Microsurgery 17:209-216, 1996.
28. O'Brien BM, Mellow CG, Khazanchi RK, et al: Long-term results after microlymphaticovenous anastomoses for the treatment of obstructive lymphedema. Plast Reconstr Surg 85:562-572, 1990.
29. Nagase T, Gonda K, Inoue K, et al: Treatment of lymphedema with lymphaticovenular anastomoses. Int J Clin Oncol 10:304-310, 2005.
30. Goldsmith HS: Long term evaluation of omental transposition for chronic lymphedema. Ann Surg 180:847-849, 1974.
31. Hurst PA, Stewart G, Kinmonth JB, Browse NL: Long-term results of the enteromesenteric bridge operation in the treatment of primary lymphoedema. Br J Surg 72:272-274, 1985.
32. Miller TA, Wyatt LE, Rudkin GH: Staged skin and subcutaneous excision for lymphedema: A favorable report of long-term results. Plast Reconstr Surg 102:1486-1498, 1998.
33. Wyatt LE, Miller TA: Lymphedema and tumors of the lymphatics. In Moore WS (ed): Vascular Surgery: A Comprehensive Review. Philadelphia: WB Saunders, 1998, pp 829-843.
34. Miller TA: Surgical management of lymphedema of the extremity. Plast Reconstr Surg 56:633-641, 1975.
35. Dellon AL, Hoopes JE: The Charles procedure for primary lymphedema: Long-term clinical results. Plast Reconstr Surg 60:589-595, 1977.
36. Dandapat MC, Mohapatro SK, Mohanty SS: Filarial lymphoedema and elephantiasis of lower limb: A review of 44 cases. Br J Surg 73:451-453, 1986.
37. Miller TA: Charles procedure for lymphedema: A warning. Am J Surg 139:290-292, 1980.
38. Johnstone DW: Postoperative chylothorax. Chest Surg Clin N Am 12:597-603, 2002.
39. Romero S: Nontraumatic chylothorax. Curr Opin Pulm Med 6:287-291, 2000.
40. Aalami OO, Allen DB, Organ CH Jr: Chylous ascites: A collective review. Surgery 128:761-778, 2000.
41. Fonkalsrud EW: Congenital malformations of the lymphatic system. Semin Pediatr Surg 3:62-69, 1994.
42. Nakazono T, Kudo S, Matsuo Y, et al: Angiosarcoma associated with chronic lymphedema (Stewart-Treves syndrome) of the leg: MR imaging. Skeletal Radiol 29:413-416, 2000.
43. Sordillo PP, Chapman R, Hajdu SI, et al: Lymphangiosarcoma. Cancer 48:1674-1679, 1981.

CAPÍTULO 70

Acessos e Portos

Frank M. Parker, DO, Michael C. Stoner, MD e Carl E. Haisch, MD

Acesso Vascular
Diálise Peritoneal

ACESSO VASCULAR

Histórico

O acesso ao sistema vascular é necessário para o tratamento de condições médicas complexas que ocorrem em vários pacientes. Acessos frequentes à corrente sanguínea são necessários em pacientes sob nutrição parenteral, em quimioterapia, com doenças malignas, para plasmaférese e em diálise por períodos curtos e prolongados.

Sem um acesso vascular adequado, a hemodiálise não poderia ter se desenvolvido como a conhecemos hoje. A primeira pesquisa significativa a investigar a diálise começou no século XIX, com Thomas Graham. George Haas, em 1924, continuou o trabalho de Graham, quando tentou dialisar o primeiro paciente humano. O paciente tolerou bem o procedimento, mas a quantidade de diálise foi inadequada para ter um efeito terapêutico, culminando com sua morte. No começo dos anos de 1940, Willem Johan Kolff projetou uma máquina de diálise utilizando tubos de celulose, e quando a heparina se tornou disponível dialisou seu primeiro paciente. O paciente morreu após 26 dias de tratamento, quando o acesso vascular se tornou indisponível, depois de várias dissecções cirúrgicas.

A grande descoberta nos acessos duradouros para diálise ocorreu quando Quinton e colaboradores usaram um enxerto de Teflon para construir uma conexão arteriovenosa em 1960. Esse avanço permitiu a primeira diálise em pacientes, por um longo período, e não foi melhorada até 1966, quando Brescia e associados[1] confeccionaram uma fístula arteriovenosa natural entre a artéria radial e a veia cefálica. A fístula de Brescia-Cimino ainda é considerada o padrão ouro para diálise. Para pacientes sem uma veia cefálica adequada, a safena tem sido usada, embora não seja considerada satisfatória. Materiais artificiais foram desenvolvidos e o material-padrão, atualmente, é o politetrafluoroetileno (PTFE).

A necessidade de infundir substâncias irritantes em um paciente requer um sistema de alto fluxo. Aubaniac usou a veia subclávia para o acesso vascular, em 1952, e Dudrick e Wilmore utilizaram-na, posteriormente, para suporte nutricional. Essa veia foi selecionada por seu alto fluxo e sua facilidade de acesso. O cateter de Broviac e, depois, o cateter de Hickman foram utilizados para suporte nutricional, quimioterapia e coleta de sangue, respectivamente. Hoje, os cateteres de duplo ou triplo lúmen estão disponíveis para permitir acessos vasculares para a monitorização, diálise e numerosas outras aplicações. Cateteres como Port-A-Cath e Infus-A-Port foram desenvolvidos para que todo o cateter e o porto de acesso estejam totalmente recobertos pela pele. Para utilizar esses cateteres, o acesso é obtido através de uma membrana em um porto de acesso com uma agulha especial.

Indicações

O acesso vascular através de uma fístula, um enxerto em alça ou um acesso externo se faz necessário quando precisa-se de acessos frequentes ao sistema vascular, conectar o acesso a um sistema de alto fluxo, quando há a necessidade de resistir múltiplas punções ou infusões de soluções altamente esclerosantes por via intravenosa (IV). O emprego mais comum ocorre em caso de insuficiência renal crônica ou aguda, administração de agentes quimioterápicos e outras drogas, hiperalimentação e administração de sangue ou hemoderivados. O acesso vascular é, também, frequentemente necessário em pacientes com AIDS, que requerem medicações para o tratamento de infecção por citomegalovírus ou acesso para retirada de sangue.

O acesso vascular é uma parte importantíssima da medicina. No orçamento da doença renal terminal, a manutenção e a colocação de dispositivos para acesso vascular e fístulas custam cerca de US$ 1 a 2 bilhões por ano nos Estados Unidos. Esse valor compromete mais de 17% do orçamento para pacientes com insuficiência renal terminal. Estima-se que 300.000 pacientes necessitem de diálise, e o número continua a aumentar, assim como a idade desses pacientes. Atualmente, 40% de todos os pacientes submetidos à diálise têm 65 anos de idade ou mais, e este percentual continua a aumentar.

Acesso Vascular Externo

Diálise

A primeira derivação bem-sucedida para hemodiálise repetida foi a derivação de Scribner, que utilizava uma extremidade de Teflon inserida tanto na artéria quanto na veia. Um tubo de Silastic ligado à ponta de Teflon foi introduzido na pele por meio de uma incisão cutânea e ambas as extremidades foram conectadas, estabelecendo um fluxo sanguíneo contínuo. Estas derivações são pouco utilizadas hoje, sobretudo para plasmaférese ou terapia de reposição renal contínua aguda.

Diálise através de Grandes Vasos

O acesso vascular de curta duração para hemodiálise pode ser obtido pela inserção de um cateter não tunelizado dentro das veias subclávia, jugular externa, jugular interna ou femoral. Os cateteres colocados por via percutânea podem dificultar ou impossibilitar a construção de uma fístula arteriovenosa interna ou autógena após um quadro de estenose venosa central. Após a colocação de um cateter na veia subclávia, até pelo curto período de 2 semanas, cerca de 50% dessas veias apresentam estenose significativa, que provoca coagulação da fístula ou edema no braço após a confecção da fístula. A incidência de estenose é muito menor, menos de 10%, quando se utiliza a veia jugular interna, porém essa complicação deve ser considerada. As estenoses podem não ser clinicamente evidentes, em virtude da circulação colateral, mas a fístula tornará a estenose evidente. Enquanto o paciente estiver sendo submetido à diálise, a fístula ou o enxerto podem apresentar pressão venosa elevada. Por esse motivo, se o paciente tiver um cateter na veia subclávia ou na jugular interna, uma linha central de cateter inserida perifericamente, ou uma linha de nutrição parenteral total, deve ser realizado um mapeamento das veias centrais com Doppler antes de se providenciar um acesso interno. O padrão-ouro ainda é uma venografia que permite a visualização da veia subclávia posterior à cabeça da clavícula. Os cateteres femorais podem ser colocados no leito do paciente; de maneira ideal, são removidos após a diálise, para prevenir infecções ou trombose venosa. O uso repetido dos cateteres pode levar à trombose iliofemoral, hemorragia local ou punção e lesão arterial.

Os cateteres mais comumente utilizados, hoje em dia, são os de borracha de silicone de luz dupla ou os cateteres de poliuretano. Estes são macios e, portanto, colocados em geral por via percutânea nas veias jugulares, externa ou interna, com ajuda de uma bainha removível. Uma disseção é raramente necessária. Os cateteres podem ser colocados nas veias mencionadas, mas também têm sido colocados na veia cava inferior, através de um acesso translombar ou trans-hepático. Os cateteres de luz dupla permitem pequena incidência de recirculação (2%-5%), exceto quando os curtos são colocados na veia femoral, onde a recirculação é inaceitavelmente elevada (18% a quase 40% com fluxos sanguíneos maiores que 400 mL/min) (Fig. 70-1). Como são macios e flexíveis, esses cateteres provocam menos lesão endotelial que os duros, assim como menor incidência de trombose.

Pacientes que necessitarão de acesso por longo tempo devem ter um cateter tunelizado enquanto aguardam pelo acesso interno ou, melhor ainda, ter esse acesso interno planejado antes da necessidade aguda por diálise. As diretrizes do grupo denominado Dialysis Outcomes Quality Initiative (DOQI) determinam que o acesso interno seja tentado primeiro. O manguito de Dacron permite crescimento tecidual que ajuda na redução do risco de infecção, quando comparado a cateteres sem o manguito. Muitos tipos diferentes de cateteres podem ser utilizados em pacientes submetidos à diálise. A maioria apresenta ambos os lúmens em uma única unidade; entretanto, o cateter Tesio é constituído por dois cateteres realmente separados, que são colocados através de duas agulhas diferentes. Eles possibilitam um fluxo de sangue maior que 400 mL/min, permitindo uma diálise de alto fluxo. A ponta do cateter deve estar no átrio direito para impedir a recirculação e diminuir a incidência de formação de coágulos na ponta do cateter. Cateteres rígidos devem ser colocados na junção do átrio direito com a veia cava superior, para prevenir arritmias ou lesão venosa. A incidência de estenose central é, aproximadamente, a mesma entre os cateteres duros e os flexíveis descritos anteriormente. Alguns pacientes não são elegíveis à confecção de fístula ou arteriovenosa de enxerto de PTFE. Nesses casos, um cateter de borracha de silicone pode ser o adequado. McLaughlin e colaboradores[2] demonstraram que cerca de 50% dos cateteres inseridos na subclávia direita sobrevive por 1 ano. Essa descoberta é coerente com os dados de Mosquera e colaboradores[3], que demonstraram taxa de patência de 74% após 1 ano e de 43% após 2 anos com o dispositivo PermCath. Um dos maiores problemas com esse cateter é tornar-se disfuncional em razão da formação de uma bainha de coágulo ou de fibrina. A utilização do ativador do plasminogênio tecidual para abrir os cateteres tem sido discutida. Este agente é seguro e não alergênico, e, embora de alto custo, pode prolongar a vida do cateter. Terapias trombolíticas mais recentes foram desenvolvidas para substituir a urocinase.

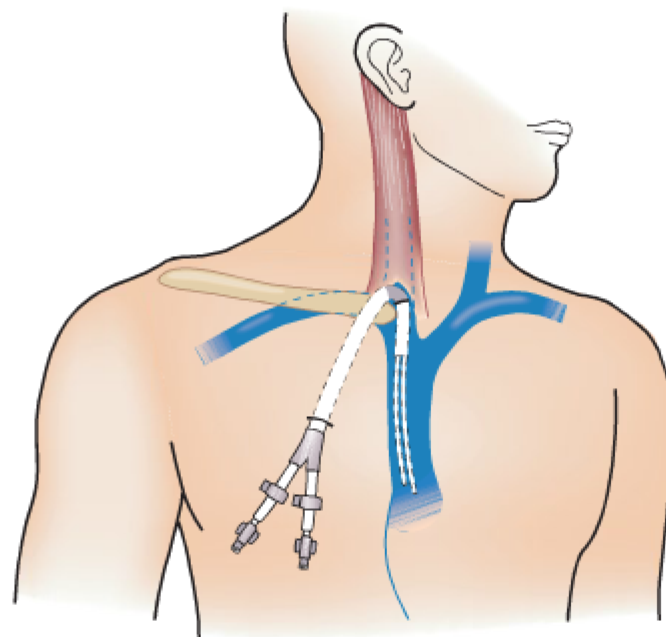


Figura 70-1 Posição de um cateter macio de Silastic na veia jugular interna para diálise. (De Uldall R, DeBruyne M, Besley M, et al: A new vascular access catheter for hemodialysis. Am J Kidney Dis 21: 270, 1993.)

Nutrição, Acesso Vascular e Quimioterapia

O acesso ao sistema venoso para quimioterapia, nutrição parenteral, administração de antibióticos e hemoderivados é obtido frequentemente através de vasos centrais, como as veias subclávia, jugular interna, jugular externa ou basílica. Quando nenhum outro local for encontrado, um cateter poderá ser introduzido na veia cava inferior, utilizando uma abordagem translombar ou trans-hepática. Se o paciente foi submetido, previamente, a colocação de inúmeros cateteres, o acesso guiado por ultrassonografia às veias colaterais, com monitorização fluoroscópica da progressão às veias centrais, pode ajudar na colocação do cateter e na nova canalização das veias centrais ocluídas. A venografia, antes da tentativa de se colocar o cateter,

é desnecessária, porque pode ser feita concomitantemente. Os cateteres empregados podem ser totalmente implantáveis como Port-A-Cath ou Infus-A-Port, ou externos como os cateteres Broviac, Hickman e Groshung. Os cateteres de Groshung possuem uma válvula na extremidade para impedir o refluxo de sangue para dentro do cateter. Estes cateteres podem ser colocados na sala de operação ou em um centro radiológico sem aumento do risco de infecção.

A linha central do cateter inserido perifericamente é colocada através de uma veia do braço, na beira do leito do paciente. Esse cateter pode possuir uma ponta aberta e requerer a administração de heparina, ou pode possuir uma ponta de Groshung. Tais cateteres são construídos com um porto semelhante ao do Port-A-Cath, colocado sob a pele. As complicações infecciosas desses cateteres de inserção periférica não são menores que aquelas das linhas centrais.

Complicações

As complicações podem ser divididas entre as que ocorrem secundariamente à introdução do cateter e as que ocorrem depois. As complicações iniciais na introdução na veia jugular interna ou na subclávia incluem pneumotórax, hemotórax, lesão arterial, lesão do ducto torácico, embolia gasosa, impossibilidade de passar o cateter, hemorragia, lesão nervosa e lesão de grandes vasos. A incidência de tais complicações diminui à medida que o médico adquire mais experiência na colocação dos cateteres. Deve-se obter uma radiografia de tórax após a colocação do cateter, para eliminar a possibilidade de pneumotórax e lesão de grandes vasos e para verificar a posição do cateter. A incidência de pneumotórax é de 1% a 4%, e a de lesão de grandes vasos é menos de 1%.[4] O alargamento do mediastino é uma indicação de lesão de grandes vasos. Ocorre lesão, mais frequentemente, quando o cateter é colocado do lado direito. Em pacientes que tiveram cateteres colocados previamente, ou nos quais a punção venosa é difícil, a ultrassonografia é recomendada. Isso permite a determinação da localização anatômica da veia e os processos patológicos que podem estar presentes, devido a procedimentos invasivos anteriores, como oclusão, trombose ou estenose. O uso da ultrassonografia em um estudo resultou em cateterização com sucesso em 100% dos pacientes.[5]

As outras complicações são mecânicas, trombóticas e infecciosas. As complicações mecânicas incluem mau posicionamento do cateter, impossibilidade de infundir fluidos ou coletar sangue, ou a possível passagem do cateter entre a clavícula e a primeira costela. Se existe um questionamento quanto à luz do cateter, ou a impossibilidade de lavá-lo, secundário a uma potencial lesão entre a clavícula e a primeira costela, o cateter deve ser removido para prevenir sua ruptura e a necessidade de retirá-lo do coração.

As complicações trombóticas ocorrem em 4% a 10% dos pacientes. A trombose pode ocorrer secundariamente à irritação da parede venosa causada pelo cateter, em consequência de um estado de hipercoagulabilidade do paciente, ou por irritação da parede venosa por um agente quimioterápico. O sinal inicial de trombose é a impossibilidade de retirar sangue pelo cateter. Entretanto, ele pode estar apoiado contra a parede do vaso e por isso impossibilitar a saída do sangue. Um ativador de plasminogênio tecidual (tPA) pode ser usado na tentativa de lisar o coágulo no interior do cateter. Caso não seja bem-sucedida, uma radiografia com contraste é indicada para determinar a posição e a integridade do cateter. Quando trombos recentes rodeiam o cateter, mas as necessidades do paciente não permitem sua retirada, deve ser considerada a trombectomia mecânica ou farmacológica. Se o cateter for removido e colocado em outro local, o paciente ainda precisará de tratamento para trombose venosa profunda.

O segundo problema mais frequente com o cateter é a infecção. Ela pode ocorrer logo após a colocação (3 a 5 dias) ou posteriormente, durante a vida útil dos cateteres. Ela pode ocorrer no local de saída da pele ou causar sepse relacionada com o cateter. Apesar do uso de antibióticos, a infecção pode ser uma complicação catastrófica, resultando em abscesso epidural, osteomielite, endocardite bacteriana ou artrite séptica. O diagnóstico de infecção é difícil. As melhores técnicas para detectar se o cateter está infectado necessitam de sua retirada. Maki e colaboradores (como relatado por Whitman[4]) descreveram uma cultura semiquantitativa, considerada positiva, com 15 unidades formadoras de colônia. Outra técnica requer uma coloração pelo Gram da ponta do cateter.[4] Uma terceira técnica quantifica as colônias de bactérias contadas nas culturas de sangue retirado do cateter venoso central e uma amostra de sangue periférico. Se a razão for de 10:1, considera-se o cateter infectado.

A incidência exata de infecção correlacionada com cateteres é difícil de determinar, mas estudos indicam uma taxa entre 0,5 e 3,9 episódios por 1.000 cateteres/dias. Vários pacientes com cateteres são imunocomprometidos secundariamente à quimioterapia, ao estado nutricional ou à doença subjacente. Os cateteres com multilúmen e a trombose induzida por cateter aumentam a incidência de sepse relacionada com o cateter.[4]

Quando um cateter é colocado, deve-se utilizar uma técnica estéril rigorosa. Um relato de Darouiche e colaboradores[6] demonstrou que cateteres com minociclina e rifampicina na superfície externa e interna apresentavam uma taxa de infecção menor do que aqueles com clorexidina e sulfadiazina de prata, somente na superfície externa. Esses achados indicam que a combinação de antibióticos pode ser importante, mas também a via intraluminal permanece sendo importante nas infecções hematogênicas relacionadas com cateteres centrais.

As infecções são quase sempre causadas pela flora da pele. A infecção precoce (3 a 5 dias), mais frequentemente, resulta de infecção do tecido subcutâneo. As infecções tardias podem ter a mesma causa ou podem ocorrer por disseminação hematogênica. As bactérias mais comuns são *Staphylococcus epidermidis* e *Staphylococcus aureus*. Espécies de *Candida* também podem, menos frequentemente, estarem envolvidas. O local de saída da pele deve ser coberto com gaze seca impregnada com pomada à base de iodo. Esse método é efetivo tanto para bactérias quanto para fungos, e o curativo deve ser trocado três vezes por semana.

A prática mais comum para cateteres com suspeita de infecção é a sua remoção. Entretanto, como os sítios para colocação de cateteres podem ser poucos, têm-se considerado a troca do cateter sobre um fio-guia. Beathard[7] definiu a metodologia para a troca do cateter: o local de saída é examinado; se estiver sem infecção, simplesmente se faz a troca do cateter sobre um fio-guia; se o local de saída estiver infectado, um fio-guia é usado, mas o cateter é colocado por um outro orifício de saída. Quando a infecção é grave, o cateter é removido, aguarda-se a melhora do paciente, e um novo cateter é colocado.

Acesso Vascular Interno

Fístulas Naturais

O material sintético, independentemente do tipo, tem maior tendência à trombose do que o tecido autógeno e, portanto, aumenta em 30% a 50% os custos anuais de manutenção em comparação aos custos de uma fístula autógena. Assim, o desenvolvimento de fístulas arteriovenosas por anastomose direta e sem a utilização de material sintético representa um dos maiores avanços no tratamento de pacientes submetidos à hemodiálise. A fístula mais frequentemente utilizada, o padrão pelo qual todas as outras são avaliadas, é a fístula de Brescia-Cimino. Deve-se

realizar a prova de Allen antes da operação, para assegurar o fluxo colateral adequado através da artéria ulnar e minimizar a isquemia da mão. A artéria e a veia são isoladas através de uma incisão longitudinal, tendo o cuidado de evitar o ramo superficial do nervo radial. A anastomose entre a artéria e a veia pode ser feita de várias maneiras, incluindo anastomose laterolateral, terminolateral entre a artéria e a veia, terminolateral entre a veia e a artéria, ou terminoterminal (Fig. 70-2). Uma anastomose laterolateral pode causar hipertensão venosa na mão, que pode ser corrigida através da ligadura da veia distalmente à anastomose. A anastomose terminoterminal parece estar acompanhada de uma elevada taxa inicial de trombose, porque existem poucos canais colaterais presentes. A dilatação da artéria e da veia, por meio de um dilatador coronariano, parece diminuir a taxa inicial de trombose nessas anastomoses.

Tipos de Fístulas Naturais

As fístulas arteriovenosas têm várias diferentes possibilidades anastomóticas, e o nome delas foi padronizado.[8] Além da fístula radiocefálica autógena direta no punho (fístula de Brescia-Cimino), as outras possibilidades incluem o acesso direto autógeno do ramo posterior da artéria radial para a veia cefálica (fístula na tabaqueira anatômica), a transposição da artéria ulnar para a veia cefálica no antebraço, o acesso direto autógeno braquiocefálico no braço (entre a veia antecubital e a artéria braquial) e a transposição autógena braquiobasílica no braço (transposição da veia basílica). Esta última requer dissecção da veia basílica e transferência para uma posição superficial na porção medial da extremidade superior (Fig. 70-3). Novos relatórios de procedimentos primários com fístula da artéria braquial para a veia braquial, com superficialização secundária já foram observados na literatura.[9]

Existem também relatórios sobre a transposição da veia safena para o membro superior como um conduto ou transposição de uma alça para a coxa, para criar um acesso natural da fístula.[10] A transferência da veia femoral superficial também já foi descrita, mas o procedimento envolve alto índice tanto inicial quanto tardio de complicações e está reservado para casos limitados[11]. O uso de grampos com Nitinol U demonstrou taxas mais altas de maturação em fístulas do antebraço, mas nenhuma melhoria nessas taxas em relação às fístulas do braço, quando comparado ao procedimento de anastomose convencional com sutura contínua. Sempre que possível, todas essas opções autólogas devem ser esgotadas antes que materiais não autógenos sejam utilizados para o acesso à diálise.

Devido à alta propensão para infecção nos pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), as veias naturais são preferidas para construção do acesso vascular para hemodiálise. Normalmente, esses pacientes não possuem veias em condições de uso nos braços. Gorksi e colaboradores[12] descreveram sua experiência empregando a veia safena na parte inferior das pernas desses pacientes. A veia foi dissecada para fora de seu leito e anastomosada à artéria femoral superficial, logo abaixo da artéria femoral profunda, fazendo uma alça de safena para ser utilizada na diálise.[12]

Atualmente, acredita-se que a quantidade de fístulas naturais seja muito baixa. Portanto, a National Kidney Foundation's Dialysis Outcome Quality Initiative Guidelines tem solicitado que se use um maior número de fístulas naturais.[13] A solicitação é para que, aproximadamente, 50% dos novos acessos sejam de fístulas naturais e que 40% dos pacientes em diálise usem fístulas de longa duração. O mapeamento dos vasos com Doppler tem sido realizado para determinar quais vasos podem ser utilizados para a construção de uma fístula natural. Silva e colaboradores[14]

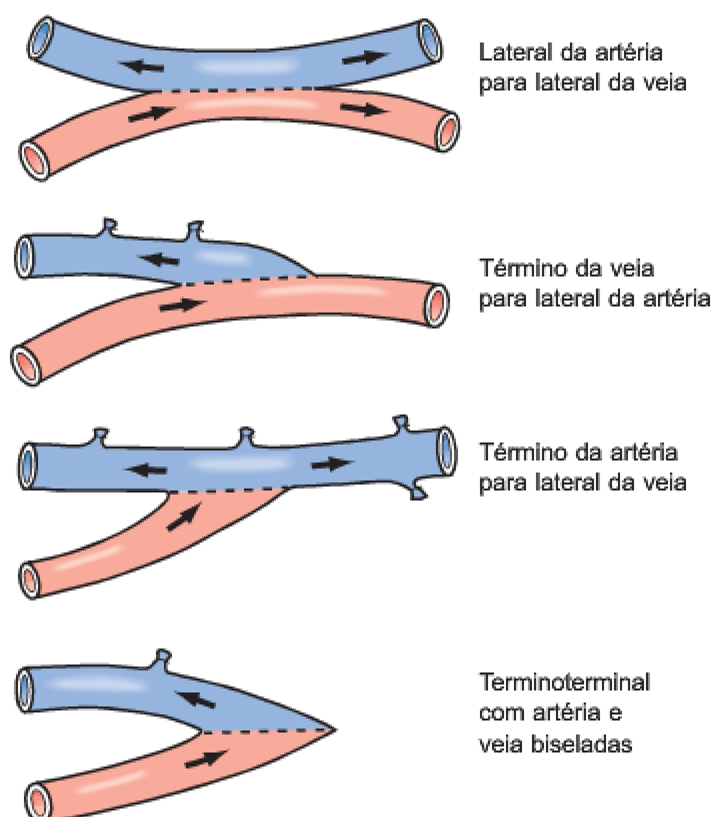


Figura 70-2 **Quatro tipos diferentes de anastomose usualmente construídos entre a artéria radial e a veia cefálica.** (De Ozeran RS: Construction and care of external arteriovenous shunts. In Wilson SE, Owens ML [eds]: Vascular Access Surgery. Chicago, Year Book Medical, 1980.)

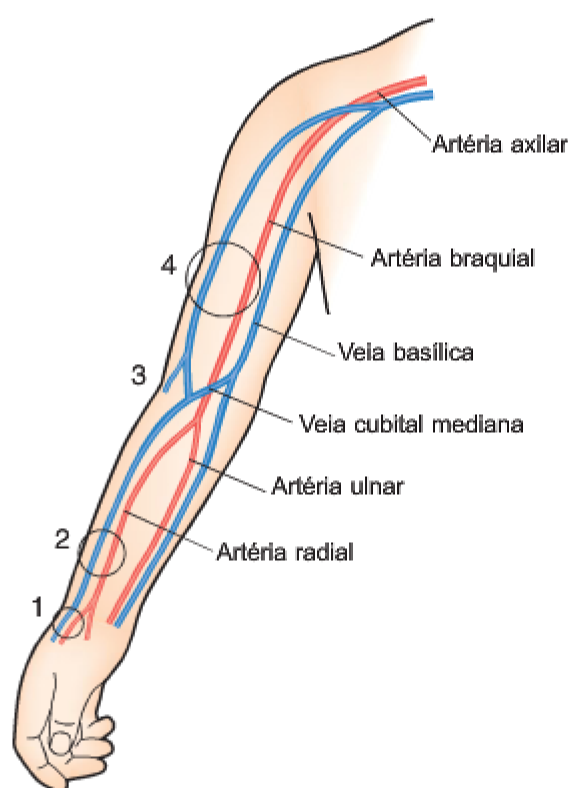


Figura 70-3 **Quatro sítios anastomóticos possíveis para inserção de fístulas arteriovenosas no membro superior.** (Redesenhado de Tilney NL, Lazarus JM [eds]: Surgical Care of the Patient with Renal Failure. Philadelphia, WB Saunders, 1982; como demonstrado em Haisch CE: Chronic vascular and peritoneal access. In Davis JH, Sheldon GF [eds]: Clinical Surgery. St Louis, CV Mosby, 1995.)

demonstraram que uma artéria deveria ter 2 mm ou mais de diâmetro e uma veia ter 2,5 mm ou mais de diâmetro para que fossem utilizadas para uma fístula. Com a utilização desses critérios de tamanho, com base nos estudos com Doppler, os autores foram capazes de aumentar as taxas de perviedade das fístulas naturais. Allon e Robbin[15] descreveram um mapeamento venoso com planejamento do acesso. Também demonstraram que o mapeamento venoso melhorou as taxas de maturação em diabéticos e mulheres, mas afirmaram que certos pacientes possuem veias inadequadas para confecção de fístulas. Os investigadores acreditam que esse tipo de informação tornará possível um maior número de fístulas naturais.

A perviedade dessas fístulas depende do tipo anatômico. A fístula autógena radiocefálica direta no punho (fístula arteriovenosa no punho de Brescia-Cimino) apresenta uma perviedade em 2 anos de 55% a 89%. Uma análise combinou uma série coletiva de mais de 1.400 fístulas autógenas radiocefálicas diretas no punho e encontrou uma taxa de perviedade global de 65% em 1 ano.[16] Estudos de 20 a 25 anos atrás mostraram uma taxa de falência de 10%, após construção de uma fístula, comparado com estudos mais recentes, que demonstraram taxa de falência acima de 50%.[15] Esta taxa de falência é atribuída a vasos ruins em uma população envelhecendo, deságue venoso insuficiente, desidratação excessiva ou hipotensão. A taxa de perviedade para acessos autógenos diretos no braço, braquiocefálicos (fístula braquiocefálica) é de cerca de 80%. A transposição da veia basílica também apresenta resultados impressionantes, com uma taxa de perviedade, em 24 meses, de 73%. Todos os pacientes que são candidatos potenciais à hemodiálise devem ter uma artéria do braço preservada para futura colocação do acesso dialítico.

Complicações

Diversas complicações ocorrem nas fístulas arteriovenosas. A mais comum é a falência na maturação (isto é, aumentar até um tamanho utilizável para diálise). Após a confecção da fístula, a complicação mais comum é a estenose da extremidade venosa proximal (48%), seguida de aneurismas (7%) e trombose (9%).[16] Os aneurismas decorrentes de punções repetidas por agulha têm maior probabilidade de ocorrer quando o acesso venoso é repetidamente obtido no mesmo ponto, uma manobra que enfraquece a parede do vaso. Pode ocorrer insuficiência cardíaca em pacientes com reserva cardíaca limítrofe e uma fístula com velocidade de fluxo superior a 500 ml por minuto. Mas a insuficiência cardíaca pode ser revertida com a colocação de uma faixa de Teflon ao redor do trato de deságue da fístula, até que o fluxo sanguíneo seja reduzido para menos de 500 ml/min. Ocasionalmente é necessário ligar a fístula. A síndrome de roubo arterial e a isquemia que a acompanha ocorrem em cerca de 1,6% dos pacientes com fístulas arteriovenosas. Esse problema é raro em pacientes com fístulas no punho (0,25%), mas é relativamente comum em pacientes com fístulas mais proximais (aproximadamente 30%).[17] A síndrome do roubo é causada pelo fluxo sanguíneo da artéria anastomosada para uma veia de baixa resistência, com fluxo sanguíneo retrógrado adicional da mão para o antebraço, promovendo isquemia.

A complicação da hipertensão venosa distal à fístula é consequência do fluxo de sangue do sistema arterial de alta pressão para o sistema venoso de baixa pressão; essa situação provoca hipertensão venosa e, consequentemente, edema nos tecidos distais, hiperpigmentação, endurecimento cutâneo e ulceração cutânea ocasional, semelhante à observada nas pernas de pacientes com estase venosa.[17] Com um desague venoso normal desobstruído, esta é uma condição rara. Mas, quando existe uma estenose venosa proximal em uma anastomose laterolateral, essa condição pode ocorrer. Tanto a síndrome do roubo como a hipertensão venosa distal ocorrem com mais frequência em pacientes com anastomoses laterolaterais. A ligadura da extremidade distal de uma derivação laterolateral corrige o problema, mas a manobra provoca, normalmente, a oclusão da derivação, pois a veia proximal está, em geral, parcialmente ocluída. Essa oclusão parcial proximal pode ser clinicamente detectada pela percussão da veia para sentir a onda de pulso transmitida na veia proximal ou pela utilização do duplex scan para mapear as veias do braço.[18] Esta complicação pode ser evitada pela confecção de anastomoses terminolaterais entre a veia e a artéria em todos os casos. A infecção de um acesso autógeno direto radiocefálico no punho (fístula arteriovenosa de Brescia-Cimino) é incomum (menos de 3%). Raramente, o paciente desenvolve quadro clínico de síndrome do roubo, caracterizado por dor, fraqueza, parestesia, atrofia muscular e, se não tratada, gangrena. Essas condições podem ser revertidas pelo fechamento da fístula.

Enxertos Sintéticos

A construção de acesso vascular utilizando material sintético colocado no subcutâneo, unindo uma artéria a uma veia torna-se, progressivamente, mais necessário em pacientes com veias periféricas ruins ou com fístulas arteriovenosas prévias ocluídas. O material ideal deve ser fácil de manipular e suturar, deve permitir biocompatibilidade enxerto-hospedeiro, ser minimamente trombogênico e resistir à infecção; deve ter baixo custo, selar após repetidas punções por agulha e permitir o crescimento tecidual.

Inúmeros diferentes materiais sintéticos foram utilizados como enxerto no passado, incluindo Dacron, enxerto bovino e politetrafluoroetileno (PTFE). O PTFE é o material mais popular. Ele permite o crescimento tecidual através do interstício do enxerto e, portanto, incorpora o enxerto em tecido viável. A neoíntima formada no enxerto pode reduzir a probabilidade de trombose e infecção. Os enxertos com PTFE apresentam menor incidência de formação de aneurisma do que os enxertos bovinos, e os enxertos com PTFE nem sempre precisam ser removidos, quando infectados. Enxertos de PTFE com heparina foram lançados recentemente e as taxas de perviedade ainda não foram determinadas. Além disso, o uso de um manguito venoso ou de uma prótese de enxerto venoso distal (*precuffed graft*) pode melhorar a perviedade ao permitir geometria mais favorável e reduzir o desencontro de conformidade.[19]

Técnica de Enxertos em Alça

O sucesso da criação de acesso vascular com o uso de próteses requer bom fluxo arterial aferente e fluxo venoso eferente. O duplex scan pode ajudar a delinear a circulação arterial e venosa. Em pacientes que já sofreram múltiplas punções venosas e subsequentes estenoses, o local da anastomose venosa deve ser cuidadosamente escolhido para estar situado em uma região proximal às áreas de obstrução. Deve-se evitar rodar ou pinçar o enxerto em seu túnel. O enxerto deve ser suficientemente grande para permitir facilmente a punção por agulha. Os tamanhos utilizados são os enxertos de 6 mm e os enxertos cônicos rápidos de 4 a 7 mm. Estes últimos propiciam um fluxo de no máximo 20% do enxerto reto de 6 mm, nas mesmas condições de pressão e com o mesmo comprimento. Vários estudos foram conduzidos para comparar tamanhos de enxertos. Um estudo randomizado recente comparando o enxerto cônico de 4 a 7 mm com o enxerto reto de 6 mm não mostrou diferenças em termos de perviedade ou de taxas de fluxo.[20] Um outro estudo de comparação entre enxertos retos de 6 mm e cônicos de 6 a 8 mm mostrou melhor perviedade e melhores taxas de fluxo nos enxertos maiores, em populações selecionadas de pacientes.[21] A diálise pode ser realizada, em geral,

imediatamente após a colocação do enxerto. Entretanto, a formação de hematoma após o sangramento no local da punção constitui uma complicação grave, em virtude da propensão à infecção e da oclusão por compressão do enxerto. Permitir o amadurecimento do enxerto por 1 ou 2 semanas minimiza o problema, pois propicia o crescimento de tecido na luz do enxerto, o que facilita o vedamento do enxerto no local da punção por agulha.

Várias configurações de enxerto foram desenvolvidas para diálise, e os nomes, padronizados.[8] Assim como nas fístulas arteriovenosas naturais, o braço não dominante deve ser utilizado primeiro, e deve ser tentado iniciar o mais distal possível no membro. O enxerto entre a artéria radial no punho e a veia cefálica, logo abaixo do cotovelo, tem esse objetivo. Ele apresenta a menor taxa de perviedade primária, entre todas as configurações, por causa do fluxo baixo pela artéria radial. Uma alça com prótese braquioantecubital (enxerto em alça no antebraço) é facilmente construída para unir a artéria braquial à veia cefálica ou à veia braquial no cotovelo. No braço, pode-se utilizar a artéria braquial e a veia axilar (acesso com prótese braquioaxilar — nova nomenclatura). Uma alça entre a artéria axilar e a veia axilar ipsilateral também é possível (Fig. 70-4). Os enxertos do braço têm taxa elevada de fluxo e baixa incidência de trombose. Contudo, apresentam incidência elevada de isquemia na mão, comparados com outros enxertos, devido ao fluxo preferencial do sangue arterial pelo enxerto e não pela circulação periférica (Fig. 70-5). Após a introdução do enxerto, é comum o aparecimento de edema secundário ao traumatismo cirúrgico e à alteração no fluxo venoso eferente. Ambos os problemas desaparecem com o tempo e a elevação do membro.

A interposição de enxertos nas extremidades inferiores é utilizada em pacientes sem vasos disponíveis em bom estado no braço. As duas configurações mais comuns são o enxerto em alça na coxa (artéria femoral superficial e a veia safena — acesso inguinal com alça sintética safenofemoral — nova nomenclatura) e o enxerto em alça entre a artéria poplítea e a veia femoral. Elas são escolhas ruins, especialmente em pacientes diabéticos ou muito idosos, os quais apresentam frequentemente insuficiência arterial periférica. Quando se considera um enxerto na perna, em um paciente sem qualquer outra possibilidade de confecção de enxerto em alça, é preciso estar consciente de que, 18 meses após a colocação do enxerto, um terço dos pacientes terá morrido de complicações sistêmicas decorrentes de insuficiência renal.[22]

Em pacientes cujos locais anteriormente descritos foram todos esgotados, é possível utilizar outras regiões para a confecção de enxerto arteriovenoso em alça. As possibilidades incluem anastomoses entre a artéria e a veia axilar, através do tórax, criando uma alça na região anterior do tórax, o enxerto entre a artéria axilar e a veia ilíaca, ou de artéria para artéria (Fig. 70-6). Este último, requer estreitamento da artéria entre a anastomose e a prótese, para permitir o fluxo adequado através do próprio enxerto, prevenindo, desta forma, a trombose do enxerto, o que pode resultar em isquemia aguda com risco de perda do membro.

Complicações

É possível ocorrer hemorragia precoce no local da anastomose, enquanto a hemorragia tardia é, de modo geral, secundária à punção por agulha e ao sangramento na região em torno do enxerto. A trombose precoce ocorre, normalmente, em virtude de razões técnicas, como o estreitamento dos fluxos aferente ou eferente. A trombose tardia é secundária à hiperplasia da íntima venosa na anastomose ou em uma região distal. A estenose ou a oclusão do fluxo eferente podem ser corrigidas por um remendo de enxerto, por dilatação com balão da área que apresenta estenose ou por uma ponte para derivar a obstrução.

A baixa pressão arterial ou a aplicação de pressão externa excessiva no enxerto podem contribuir para a incidência de trombose. Esta, se não estiver acompanhada de estreitamento dos fluxos aferente e eferente, pode ser quase sempre corrigida pela simples trombectomia ou injeção de urocinase no enxerto. Por vezes, não existem razões anatômicas ou relativas à pressão arterial, para que um paciente apresente episódios repetidos de trombose. Acredita-se que a causa mais frequente seja a hipercoagulabilidade. A intervenção farmacológica na prevenção da trombose tem sido amplamente utilizada sem sucesso. Alguns estudos recentes indicaram que o dipiridamol é útil na prevenção da trombose em enxertos novos, mas não é útil uma vez

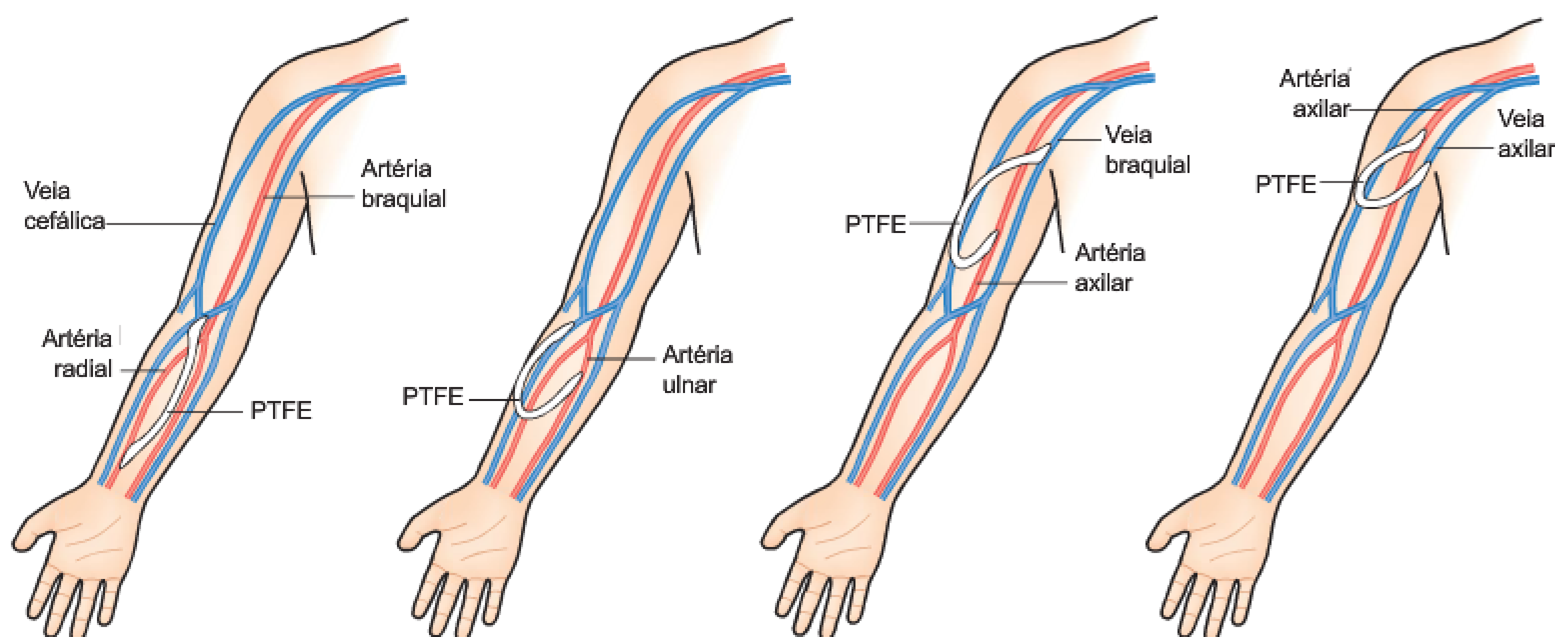


Figura 70-4 **Os quatro sítios mais comuns de inserção de enxerto em alça no membro superior. PTFE, politetrafluoroetileno.** (De Haisch CE: Chronic vascular and peritoneal access. In Davis JH, Sheldon GF [eds]: Clinical Surgery. St. Louis, CV Mosby, 1995.)

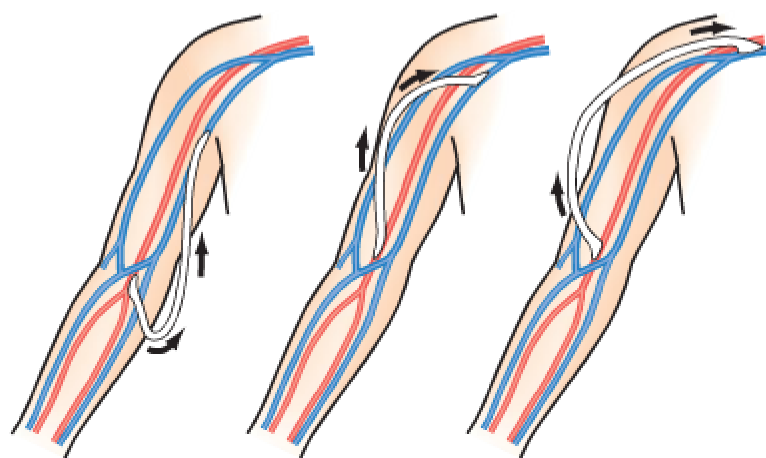


Figura 70-5 Três configurações possíveis de enxerto para enxertos em alça, nos quais foram usados sítios padronizados. (Redesenhado de Tilney NL, Lazarus JM [eds]: Surgical Care of the Patient with Renal Failure. Philadelphia, WB Saunders, 1982; como demonstrado em Haisch CE: Chronic vascular and peritoneal access. In Davis JH, Sheldon GF [eds]: Clinical Surgery. St Louis, CV Mosby, 1995.)

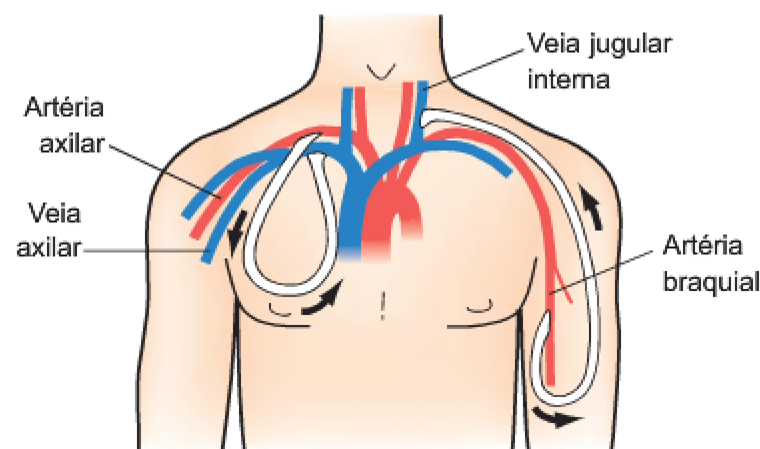


Figura 70-6 Enxerto da artéria axilar para a veia axilar com alça no tórax. (Redesenhado de Haimov M: Vascular access for hemodialysis: New modifications for the difficult patient. Surgery 92:109, 1982; como mostrado em Haisch CE: Chronic and peritoneal access. In Davis JH, Sheldon GF [eds]: Clinical Surgery. St Louis, CV Mosby, 1995.)

que já tenha havido a formação de coágulos. O estudo sobre padrões de prática e consequências da diálise – Dialysis Outcomes and Practice Patterns – mostrou que a aspirina aumentava a perviedade do enxerto secundário em 30%; entretanto, o uso tanto da aspirina quanto do clopidogrel após a colocação do enxerto resultou em complicações de sangramento inaceitáveis, cuja causa parece ter sido a presença de plaquetas urêmicas.[23] Uma das maneiras de tratar o paciente cujo enxerto parece coagular sem nenhuma razão anatômica tem sido a realização de uma avaliação da coagulação e do tratamento com medicação apropriada. Esses estudos incluem avaliações da proteína S, proteína C, antitrombina III, plasminogênio, fator V de Leyden e anticorpos antifosfolipídeos. Nenhuma intervenção farmacológica preveniu de maneira satisfatória a hiperplasia da íntima; entretanto, tanto o cilostazol (Pletal) quanto o clopidogrel (Plavix) têm demonstrado redução da hiperplasia da íntima em modelos animais. A aplicação local de numerosos agentes em próteses assim como a braquiterapia estão sendo investigadas e parecem ser promissoras.

A infecção constitui o principal problema em pacientes com enxertos sintéticos em alça. A drenagem do local e o tratamento da ferida podem solucionar o problema em alguns enxertos, se a linha de sutura não estiver envolvida. Em alguns casos, a região infectada pode ser contornada com enxerto curto ou recoberta com retalhos cutâneos. As principais razões para a remoção de todo o enxerto infectado são o comprometimento da linha de sutura, infecção do túnel, coagulação do enxerto ou insucesso da terapia local da ferida. Se houver envolvimento da linha de sutura na infecção, serão obrigatórias a remoção de todo o enxerto e a reconstrução da artéria. A taxa de salvamento de enxertos infectados é baixa (25% a 50%). Enxertos antigos coagulados podem ser uma fonte de infecção futura, especialmente em pacientes com albumina sérica baixa. Nassar e Ayus especularam que deixar enxertos de PTFE antigos coagulados no local do implante pode predispor alguns pacientes em hemodiálise a graves infecções com origem no enxerto de PTFE.[24] Em pacientes infectados pelo HIV, a principal complicação é a infecção; nestes pacientes, 32% dos enxertos são infectados em 30 dias. Os agentes etiológicos são o *S. aureus*, ou outras espécies estafilocócicas coagulase-negativas. Pacientes com histórico de uso de drogas intravenosas ou aqueles com AIDS apresentam uma taxa de infecção nos enxertos com PTFE de aproximadamente 40%.[25]

As próteses de PTFE, ou de outros materiais, também estão associadas a falsos aneurismas, de modo geral secundários à laceração do material do enxerto pela agulha de diálise; tais aneurismas podem ser revascularizados ou tratados com técnica endovascular aplicando-se próteses revestidas. As complicações hemodinâmicas de hipertensão venosa, insuficiência cardíaca congestiva, síndrome de roubo vascular e neuropatia do acesso vascular podem ocorrer nos enxertos em alça, como acontece nas fístulas naturais. As complicações podem ser reduzidas com a utilização de enxertos cônicos com alterações rápidas do diâmetro de 4 para 7 mm. Esse método diminui a velocidade do fluxo no enxerto e tem sido utilizado em pacientes idosos e diabéticos. A síndrome do roubo vascular tem maior tendência a ocorrer nas fístulas mais próximas no braço do que nas do antebraço. Tordoir e colaboradores[26] revisaram o uso da técnica de revascularização distal e ligação dos intervalos em sete estudos. Um enxerto da veia safena foi colocado em uma região proximal à anastomose arterial. A extremidade distal da veia safena foi posicionada em uma localização distal, da inserção da artéria no enxerto. Foi efetuada ligadura da artéria entre o ponto da anastomose arterial do enxerto e a extremidade distal da veia safena. Essa técnica solucionou completamente o roubo em mais de 85% dos pacientes nesses estudos, além de demonstrar a perviedade do acesso superior a 80%.[26]

Perviedade

A taxa de perviedade dos enxertos em alça é menor que a das fístulas arteriovenosas autógenas. Marx e colaboradores,[16] em uma avaliação de numerosos artigos, mostraram que a taxa de perviedade secundária após 1 ano em enxertos com PTFE é de 80% e, em 2 anos, de 69%. Esta taxa é, aproximadamente, a mesma das fístulas naturais; entretanto, a maior parte das perdas, como no caso das fístulas naturais, ocorre no início, e a taxa diminui após os 3 a 6 primeiros meses. Portanto, deve-se sempre tentar uma fístula natural, se houver vasos disponíveis. Raju[18] relatou uma perviedade de 93% no PTFE em 1 ano e de 77% em 2 anos. Munda e colaboradores[27] analisaram sua experiência com PTFE e demonstraram que a localização do enxerto afeta as taxas de perviedade. No braço, a taxa de perviedade foi de 60% em 12 meses; o enxerto reto de antebraço produziu uma taxa de perviedade de 35% em 12 meses, comparada à perviedade de 78% na alça de antebraço. Enxertos na coxa têm

demonstrado uma taxa de perviedade de 80% em 12 meses. A taxa de perviedade global parece estar relacionada com a magnitude do fluxo arterial e do tamanho e distensibilidade do deságue venoso.

Intervenção Radiológica e Triagem para Estenose

Schwab e colaboradores[28] demonstraram que a intervenção precoce na estenose do enxerto com angioplastia luminar percutânea reduziu a incidência de trombose. Eles mediram a pressão venosa com uma válvula com registro em três vias fixada a uma agulha de 16 gauges. As medidas foram realizadas com uma taxa de fluxo na máquina de diálise com velocidade de 200 a 250 mL/min. Uma pressão acima de 150 mm em três ocasiões diferentes estava correlacionada com uma estenose venosa de 50% ou mais. A monitoração de enxertos e fístulas incluiu o exame com Doppler, a verificação da pressão venosa, e da recirculação e a palpação do frêmito. Se o frêmito puder ser percebido em toda a extensão do enxerto, o fluxo sanguíneo estará acima de 450 mL/min. Uma alteração no frêmito indica que o fluxo foi reduzido. As estenoses hemodinamicamente significativas, maiores que 50%, devem ser dilatadas; entretanto, não existem dados sugerindo que as estenoses sem anormalidades hemodinâmicas maiores que 50% devam ser dilatadas ou corrigidas. Não há consenso estabelecido sobre se a intervenção radiográfica antes da trombose leva ao aumento na sobrevida do enxerto. Em virtude do custo mais baixo e da natureza não invasiva, a ultrassonografia com Doppler é sugerida em enxertos com suspeita de estenose; além disso, essa técnica pode ser usada para direcionar e refinar a técnica de intervenção nesses enxertos.

A superioridade da intervenção cirúrgica sobre a angioplastia percutânea nas lesões periféricas ainda deve ser determinada. A dilatação é realizada inflando um balão por 10 a 15 minutos, a uma pressão acima de 30 atm. Uma estenose residual de 30% ou menos é considerada um resultado adequado. A dilatação periférica por angioplastia tem uma boa taxa de sucesso, tanto para lesões estenóticas curtas quanto longas. O diâmetro do balão usado também pode ser importante para os resultados a longo prazo (a estenose distal em um enxerto de 6 mm pode necessitar de dilatação para 7 ou 8 mm). O período de tempo em que as lesões permanecem abertas varia, porém, com 90 dias a perviedade foi de 90%, e com um 1 ano foi de 40%. A maioria das séries apresentou uma perviedade, em 6 meses, de 40% a 50%, sem intervenção adicional. Ao contrário dos achados de outros pesquisadores, Beathard[29] foi capaz de demonstrar que dilatações subsequentes resultaram na mesma taxa de perviedade que a dilatação inicial (Fig. 70-7). Além disso, existe um subgrupo nítido de pacientes com estenose venal recalcitrante à angioplastia tradicional com balão. Balões de corte, próteses com membrana e próteses de eluição de drogas, tudo isso já foi proposto como adjuntos úteis nesses casos; entretanto, há falta de dados comprobatórios.[30] A crioterapia com balão, que demonstrou reduzir a hiperplasia da íntima, também já foi usada para tratar a estenose de fluxo externo.[31]

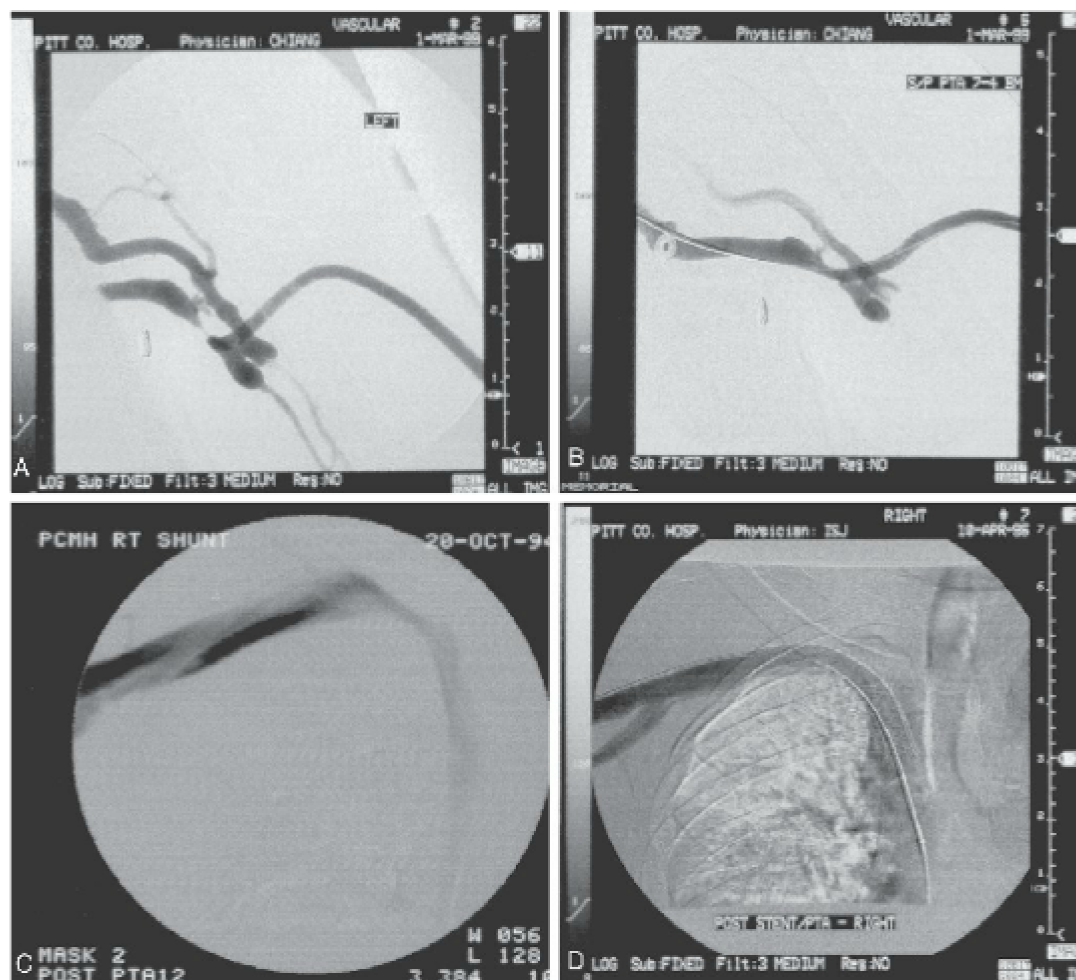


Figura 70-7 **A**, Fistulograma mostrando estenose de segmento curto de um enxerto de acesso de diálise que causou trombose do enxerto. **B**, Dilatação por balão mostrando "cintura" estenótica. **C**, Projeção de pós-dilatação bem-sucedida com resolução da estenose. **D**, estenose da veia subclávia causada por cateter central. Essa estenose é tão significativa que levou à formação de vasos colaterais.

Continua

Quando um enxerto está coagulado, o coágulo pode ser dissolvido com terapia trombolítica, quebrado mecanicamente, removido com cateter reolítico ou removido com cateter de Fogarty de maneira aberta. A taxa de sucesso técnico das terapias mecânicas e farmacológicas chega a 95%. Alguns desses tratamentos podem resultar em embolia pulmonar, o que é significativo em pacientes com reserva pulmonar comprometida. Vários dispositivos endovasculares fármaco-mecânicos, como o Sistema de Infusão Periférica de Trellis, já estão disponíveis, com a proposta de reduzir a dose do agente trombolítico e a taxa de embolia pulmonar. Alguns estudos demonstraram não haver diferença significativa no sucesso ou na perviedade, a longo prazo, entre os enxertos abertos cirurgicamente e os tratados por via percutânea. Uma metanálise recente, examinando o tratamento cirúrgico *versus* o endovascular dos enxertos coagulados, encontrou sete estudos aceitáveis em um total de 479 pacientes e demonstrou a clara superioridade do reparo cirúrgico com 30, 60, 90 dias e 1 ano.[32]

Poucos estudos compararam a intervenção cirúrgica e a endovascular de uma maneira prospectiva randomizada. Marston e colaboradores[33] demonstraram que, em pacientes com estenose venosa e longos segmentos de estenose eferente, a terapia cirúrgica resultou em uma vida útil mais longa dos enxertos, em comparação com o grupo endovascular (36% *versus* 11% em 6 meses). Os argumentos contra a terapia cirúrgica são a utilização de veias adicionais e a necessidade de usar cateteres centrais antes que o acesso seja reutilizado. Esse artigo indica um lugar possível para ambos os tipos de terapia, e que a seleção do melhor tipo para lesões estenóticas, tanto longas quanto curtas, nas anastomoses ainda deverá ser determinada.[33] Apesar da perviedade mais curta da terapia endovascular, a derivação cirúrgica ainda pode ser usada após a falência da terapia endovascular; portanto, o uso das duas técnicas como complementares pode potencializar a vida útil de um acesso.

A angioplastia desempenha um papel importante na estenose central que ocorre após a colocação de cateter na veia subclávia. Uma vez que estes pacientes apresentam com frequência muitas comorbidades, apenas intervenções cirúrgicas de alto risco devem ser realizadas. Lumsden e colaboradores[34] demonstraram que a dilatação com balão foi bem-sucedida em 17 de 22 pacientes com estenose central, com uma perviedade de 42% em 6 meses. Os autores usaram uma prótese em cinco pacientes e tiveram sucesso inicial satisfatório.[34] A causa mais comum de falha da prótese é a hiperplasia da íntima no interior ou ao redor da prótese. Essas próteses parecem ser mais eficazes em pacientes com uma veia grande sem confluência venosa, como ocorre no sistema venoso central (Fig. 70-7). A estenose venosa na periferia tem sido tratada por várias modalidades, incluindo o balão de corte, prótese, prótese revestida ou a braquiterapia. Em estudos menores e não randomizados, algumas dessas modalidades demonstraram superioridade; entretanto, são necessárias pesquisas complementares.[35,36]

Fisiologia

As consequências fisiológicas das fístulas arteriovenosas dependem do tamanho das artérias e veias proximais e distais, do fluxo colateral em torno da fístula e do seu diâmetro. O comprimento da fístula tem pouca influência no fluxo, quando é 20% menor ou 75% maior que o diâmetro da artéria. Contudo, entre estes dois valores, pequenas alterações no tamanho podem mudar drasticamente o fluxo. A maioria das fístulas para uso clínico é confeccionada de modo a serem mais largas do que o diâmetro da artéria, para haver uma margem para ocorrência de estenose posteriormente. O fluxo sanguíneo através de uma fístula laterolateral, ou de uma fístula terminolateral, entre a veia e a artéria no punho, é alimentado tanto pelas artérias proximais quanto pelas distais, com um terço do fluxo proveniente das artérias distais.

Uma fístula arteriovenosa grande funcionando pode causar queda na pressão arterial tanto sistólica quanto diastólica, aumento no débito cardíaco, na pressão venosa proximal distal à

E

F

Figura 70-7, cont. E, balão com diâmetro grande e "cintura". F, Dilatação bem-sucedida da estenose. Os vasos colaterais não aparecem mais, indicando ausência de gradiente residual.

fístula, na frequência cardíaca, além de um discreto aumento no tamanho do coração. Há também aumento no volume sanguíneo em pacientes com fístulas arteriovenosas crônicas. Essas alterações são revertidas com o fechamento destas.

As plaquetas e a fibrina podem se acumular em uma fístula crônica, com eventual fechamento do lúmen. Pacientes com uma fístula grande apresentam, de modo geral, aumento progressivo do comprimento e dilatação da artéria e da veia proximais. Aquela se alonga e dilata, ocorrendo hipertrofia da musculatura lisa. Finalmente, pode haver o desenvolvimento de atrofia da musculatura lisa, e ocorrem alongamento e dilatação adicionais. Esta situação produz uma dilatação aneurismática e um vaso tortuoso. A veia de deságue apresenta aumento da musculatura lisa, dos tecidos fibrosos e do colágeno, além de ficar significativamente mais larga. O fluxo sanguíneo em torno da fístula é aumentado para manter o fluxo distalmente a ela. Um aumento correspondente da temperatura também ocorre. Entretanto, o fluxo sanguíneo distal à fístula pode ser reduzido, gerando temperaturas mais baixas, particularmente na mão.

Fisiopatologia da Hiperplasia Venosa

O fluxo turbulento na anastomose de uma fístula arteriovenosa ou enxerto de PTFE tem influência na hiperplasia venosa. O número de Reynolds varia quando o fluxo de fluido não é laminar. Quando há uma fístula ou um enxerto em H, entre uma artéria e uma veia, o número de Reynolds aumenta. Isso gera aumento da turbulência e consequente hiperplasia. Haruguchi e Teraoka[37] revisaram dados sobre a tensão nas paredes arteriais (*wall shear stress*) e demonstraram que com a redução dessa tensão, reduziu-se, também, a intensidade da hiperplasia da íntima.

Foram estudadas as alterações que ocorrem no nível molecular na anastomose de uma fístula arteriovenosa e a porção venosa de um enxerto de PTFE. Stracke e colaboradores[38] compararam os níveis do fator de crescimento transformador β (TGF-β) e do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) em veias estenóticas de fístulas arteriovenosas e veias não estenosadas de controle, em pacientes urêmicos, mas que não fazem diálise. Outro controle se deu em pacientes com veias safenas normais submetidos à derivação coronariana. As veias estenosadas mostraram níveis marcadamente elevados de TGF-β e IGF-1 nas camadas neoíntima e média, quando comparados com os níveis das veias-controle. Esses fatores de crescimento têm mostrado correlação com a formação neo-íntima e estão reconhecidamente envolvidos com a inflamação local.

Alterações na íntima venosa também têm sido examinadas nas anastomoses PTFE-veia de pacientes com hiperplasia da íntima na anastomose do enxerto de PTFE com a veia. Um estudo descritivo encontrou um aumento na quantidade do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), fator de crescimento de fibroblasto básico (bFGF) e fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), comparado com veia não afetada. Esses fatores estão presentes nas células da musculatura lisa da neoíntima das veias e nos macrófagos que revestem o enxerto de PTFE.[39] Essa compreensão da biologia molecular levou a um estudo clínico proposto usando a terapia genética para prevenir a hiperplasia da íntima no sítio da anastomose enxerto-veia[40].

Novas abordagens para prevenir e tratar a hiperplasia da íntina estão sendo consideradas. A braquiterapia mostrou melhora na perviedade aos 6 meses em pacientes com estenose velosa dilatada.[41] A terapia genética local também tem sido considerada, assim como o uso de próteses de eluição de drogas. O uso experimental da administração perivascular de paclitaxel demonstrou, novamente, ser promissora, mas não tem sido aplicado na prática clínica.[42]

Resumo

O desenvolvimento de acesso vascular externo eficaz tem possibilitado hemodiálise por um longo período de tempo. Claramente, os três maiores avanços no desenvolvimento de acesso vascular adequado foram o desenvolvimento da derivação externa, com material sintético penetrando através da pele, o desenvolvimento da fístula arteriovenosa no punho e a utilização de prótese sintética subcutânea, para unir a artéria e a veia. Essas técnicas têm sido associadas a um aumento da taxa de sucesso e à redução da morbidade. Entretanto, para alguns pacientes, a hemodiálise não é apropriada sob o ponto de vista clínico. Para pacientes com esta e outras indicações, atualmente a diálise peritoneal é amplamente usada.

DIÁLISE PERITONEAL

Fisiologia

A superfície exata e o mecanismo responsável pela hemofiltração na diálise peritoneal ainda são desconhecidos. Os pesquisadores realmente acreditam que os vasos capilares do peritônio sejam críticos, com a difusão através da membrana capilar sendo a barreira primária ao transporte. A superfície peritoneal aproxima-se da área da superfície corporal total. A área de superfície efetiva depende do número de poros transcelulares disponíveis para o transporte, correspondendo ao número de capilares perfundidos. Grande parte de nossa compreensão sobre a difusão na membrana peritoneal vem da comparação com a hemodiálise, na qual o tamanho exato do poro da membrana e a área de superfície são conhecidos. A depuração de várias moléculas é diferente nas duas técnicas. Por exemplo, a depuração da ureia ultrapassa 100 L/semana na hemodiálise, enquanto, na diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD), a depuração de ureia chega a 70 L/semana (604 L/semana em rins normais).[43] As metas atuais para diálise semanal são Kt/V maior que 2 e uma depuração de creatinina de mais de 60 l/1,73 m^2. As diferenças estão documentadas e podem ser resumidas pela afirmação de que a CAPD parece mais efetiva em remoção de grandes solutos (maiores que 500 dáltons) e menos efetiva em remoção de pequenos solutos.[43] Os vasos linfáticos peritoneais e as células mesoteliais desempenham um papel menor na ultrafiltração. A medida da absorção linfática pode ser acompanhada, utilizando-se a administração intraperitoneal de um traçador macromolecular. Apesar das contribuições exatas, a ultrafiltração global na CAPD depende das forças de Starling e da drenagem linfática.

Indicações

A única indicação absoluta para a diálise peritoneal, como substituta da função renal, é a impossibilidade de o paciente ser submetido à hemodiálise. Um acesso vascular precário, uma instabilidade do sistema cardiovascular e uma diátese hemorrágica são as mais frequentes razões para evitar a hemodiálise. O uso da CAPD possui muitas vantagens relativas, incluindo aumento da mobilidade e da independência do paciente, menos restrições dietéticas, aumento da satisfação do paciente, além de não requerer anticoagulação sistêmica.

As contraindicações absolutas para CAPD são poucas e incluem a obliteração do espaço peritoneal decorrente de operação prévia, depuração peritoneal inadequada e ausência de integridade diafragmática. As contraindicações relativas incluem insuficiência respiratória secundária à infusão do dialisado e presença de grandes hérnias abdominais ou de neoplasias peritoneais malignas.

Procedimentos Técnicos

Vários tipos de cateteres estão disponíveis para uso na diálise peritoneal. Os três tipos mais frequentemente utilizados são o cateter de Tenckhoff, o de Toronto Western e o de ponta curva. As variações no desenho do cateter incluem configurações intra-abdominais retas *versus* em espiral, manguito simples ou duplo e uma curva pré-formada entre os manguitos (*Swan neck*). Estudos prospectivos não têm demonstrado diferenças significativas na meia-vida (vida útil) do cateter ou nas complicações do cateter, quando comparados cateteres retos e em espiral.

Os cateteres para diálise peritoneal podem ser colocados utilizando-se técnica cirúrgica aberta, por via percutânea ou laparoscópica. Em mãos experientes, a introdução percutânea é segura e pode ser realizada na beira do leito do paciente. O cateter é inserido asscpticamente abaixo do umbigo, sob anestesia local, e orientado na direção da pelve. O cateter é exteriorizado por uma contra-abertura, através de um túnel ao lado do sítio de inserção, com o manguito de Dacron colocado no túnel a pelo menos 3 cm da superfície da pele. O acesso percutâneo está sendo usado mais frequentemente por intervencionistas em sala de procedimento, porém, ainda requer uma incisão de 2 cm para a passagem do manguito.[44] Os cirurgiões, normalmente, podem realizar a colocação por operação aberta, através de uma incisão do mesmo tamanho.

Na abordagem cirúrgica, o cateter de Tenckhoff ou o de ponta curva é introduzido por uma incisão paramediana abaixo do umbigo, longitudinalmente, através da bainha e do músculo retoabdominal. A fáscia posterior e o peritônio são expostos, sendo realizada uma sutura em bolsa de tabaco. O cateter é introduzido na direção da pelve com um guia metálico. Deve-se ter cuidado para evitar lesões no intestino e na bexiga. O manguito mais profundo de Dacron é deixado na musculatura, logo acima da fáscia posterior, e é fixado neste local com uma sutura em bolsa de tabaco. A fáscia anterior é fechada, e o segundo manguito colocado no túnel subcutâneo, com o cateter saindo distalmente. Esta abordagem resulta em um número menor de vazamentos e hérnias pericateter. Se necessário, a introdução e fixação do cateter na pelve, sob visão direta, podem reduzir a incidência de cateteres retos não funcionantes. A omentectomia também pode ser necessária, em algumas situações (Fig. 70-8).

O papel da laparoscopia na colocação do cateter para diálise peritoneal está em desenvolvimento. As técnicas laparoscópicas com um ou dois trocarteres têm sido descritas com sucesso para colocação de cateteres.[45] As taxas de perviedade e complicações são comparáveis com as observadas com a técnica cirúrgica aberta. Entretanto, o custo efetivo da abordagem laparoscópica ainda não foi avaliado. A peritoneoscopia também tem um papel definitivo na avaliação e no salvamento de cateteres que funcionam mal. A incidência de mau funcionamento de cateteres varia de 12% a 73% dos pacientes, e uma causa comum de perda do cateter é a obstrução. Múltiplos estudos demonstraram o êxito obtido com a manipulação laparoscópica de cateteres obstruídos, com taxas de salvamento entre 50% e 80%.

Líquidos de Diálise

Os líquidos de diálise são à base de glicose e apresentam concentrações variadas. Como dito anteriormente, a diálise peritoneal depende das forças de Starling. A maior contribuição na diálise peritoneal decorre das forças osmóticas. Portanto, os líquidos de diálise com baixa osmolaridade (1,5%) causam uma pequena remoção de líquido (200 mL por trocas de 2 litros), enquanto a concentração maior (4,5%) trata ou previne a sobrecarga líquida (800 mL por trocas de 2 litros). O líquido de diálise, com alta concentração, é mais irritante para a superfície peritoneal. A glicosilação da parede vascular peritoneal ocorre ao longo do tempo e reduz a capacidade intrínseca de filtração do peritônio. Essas alterações são, provavelmente, similares à microangiopatia que ocorre em pacientes diabéticos. Os líquidos de diálise com baixa concentração devem ser utilizados rotineiramente, quando possível. Os polímeros de glicose estão presentes em ensaios clínicos desde os anos de 1990, com ênfase na redução da concentração de glicose.[46] Os componentes eletrolíticos são ajustados com base na necessidade do paciente. Uma troca típica consiste em 2 litros, 4 vezes ao dia.

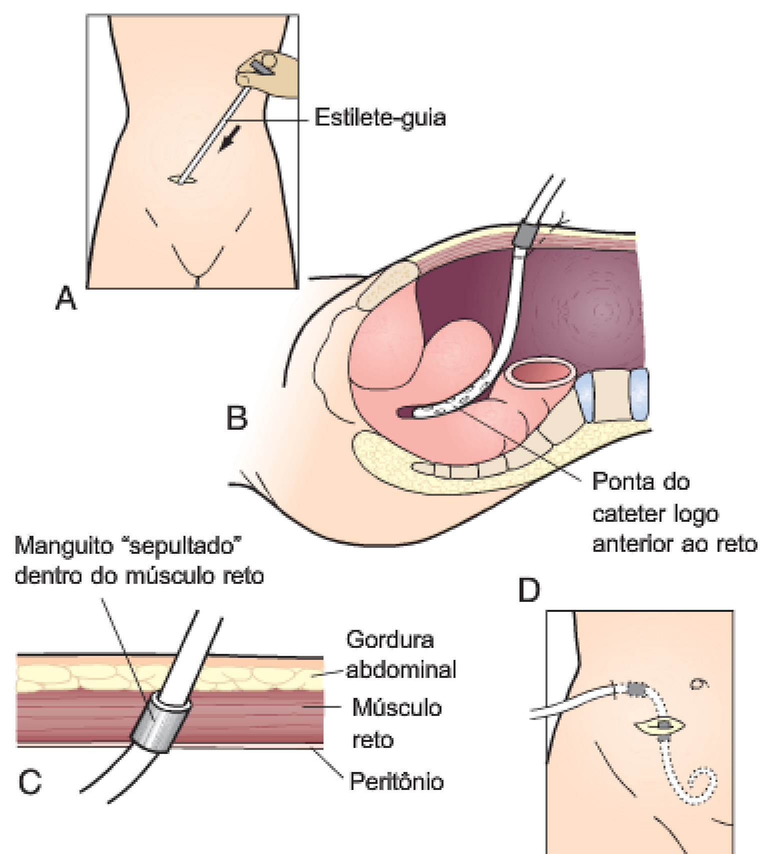


Figura 70-8 **Localização do cateter para diálise peritoneal crônica ambulatorial. A, Local da incisão cirúrgica. B, Local do cateter na pelve. C, Membrana de Dacron no nível da bainha posterior do reto. D, Sítio de saída mostrado com a inserção final.** (Redesenhado de Simmons RL, Finch ME, Ascher NL, Najarian JS [eds]: Manual of Vascular Access, Organ Donation and Transplantation. New York, Springer-Verlag, 1984; como demonstrado em Haisch CE: Chronic vascular and peritoneal access. In Davis JH [ed]: Clinical Surgery. St Louis, CV Mosby, 1987.)

Pesquisas estão em andamento para produzir mais biocompatibilidade nos líquidos de diálise. A insulina é frequentemente adicionada ao líquido de diálise de pacientes diabéticos, para permitir uma absorção estável. Os aminoácidos intraperitoneais estão sendo estudados na tentativa de reduzir a má nutrição em pacientes submetidos à diálise peritoneal.[46] A administração de glicosaminoglicanos tem aperfeiçoado a ultrafiltração em modelos animais, porém, resultados em seres humanos são inconclusivos.

Complicações

As complicações podem ser divididas naquelas relacionadas com introdução cirúrgica do cateter e naquelas que ocorrem após a introdução. Os problemas técnicos relacionados com introdução incluem vazamento do dialisado, hemorragia intrape-

ritoneal, perfuração do intestino ou da bexiga, hemorragia subcutânea com formação de hematoma devido à confecção do túnel e íleo paralítico. Todas essas complicações, exceto o íleo paralítico, são evitáveis com o cuidado de uma técnica cirúrgica minuciosa.

As complicações que ocorrem após a colocação do cateter incluem a infecção do local de saída, falência mecânica e peritonite. A peritonite é uma complicação potencial que ameaça a vida, com incidência média de 1,3 a 1,4 episódio por paciente-ano[47]. As taxas de peritonite têm diminuído, em algumas séries, para 0,9 episódio por paciente-ano, com a introdução dos sistemas de diálise em Y, que permitem a lavagem do cateter, antes de ser utilizado.[48] Pelo menos metade dos episódios de peritonite acontece em apenas 25% dos pacientes submetidos à diálise peritoneal.[48] Cinco vias de infecção são reconhecidas: por meio da tubulação da diálise e do cateter peritoneal, pelo tecido ao redor do cateter, por contaminação fecal, tal como na diverticulite, infecções hematogênicas e infecções ascendentes das tubas uterinas, em mulheres. O uso de um sistema fechado com configuração em Y ou bolsas gêmeas demonstrou, em vários estudos, reduzir a incidência da peritonite. A peritonite é, usualmente, causada por um único patógeno. Em 60% a 70% dos casos, os cocos gram-positivos são os culpados, com o *Staphylococcus* coagulase-negativa como o patógeno mais comum.[47] Os bacilos gram-negativos são responsáveis por 20% a 30% dos casos de peritonite. A peritonite por *Pseudomonas aeruginosa* não é incomum, ocorrendo em 5% a 10% dos casos. As causas incomuns são tuberculose e infecção por fungos. Entretanto, a peritonite fúngica está aumentando na frequência relativa. Os fatores de risco para a peritonite por fungos incluem a hospitalização recente, o comprometimento imunológico e a peritonite bacteriana. A combinação terapêutica usando antibióticos peritoneais e parenterais trata a peritonite. A terapia deve ser direcionada pela coloração de Gram e pela cultura do líquido peritoneal. A dupla cobertura sinérgica é indicada na peritonite por *Pseudomonas aeruginosa*. Acredita-se que um biofilme contendo microrganismos seja a razão pela qual algumas infecções em cateteres são refratárias à terapia. Nesses casos, a remoção do cateter é necessária. A remoção do cateter é necessária também nas infecções fúngicas.[47]

As infecções no local de saída ocorrem a uma taxa de 0,80 por paciente-ano. A maioria é causada por microrganismos gram-positivos (80%), com o *S. aureus* responsabilizado por 90% desses casos. A infecção do cateter precede a peritonite em cerca de 20% dos casos.

O mau funcionamento do cateter pode ser causado por numerosos fatores, e se manifesta por um fluxo ruim ou pela obstrução total. O fluxo ruim é causado por deslocamento, pelo envolvimento pelo omento ou pelo bloqueio parcial dos orifícios do cateter. A obstrução total é provocada por uma dobra do cateter, bloqueio de todos os orifícios do cateter ou envolvimento de toda a porção intra-abdominal do cateter pelo omento. Se o cateter sair da pelve, ele pode ser reposicionado por orientação fluoroscópica ou peritoneoscopia. Outras complicações, como a formação de hérnias, a septação líquida e o vazamento do dialisado, podem ser detectadas usando tomografia computadorizada.[49]

Longevidade do Cateter

O funcionamento dos cateteres de CAPD, por 1 ano, ocorre em 85% dos pacientes, com uma expectativa de meia-vida de 3 anos em 80%. Entretanto, a longevidade do cateter é significativamente mais curta em pacientes diabéticos. A infecção é a principal razão para a interrupção da CAPD. Os eventos cirúrgicos abdominais e as razões sociais têm ultrapassado a infecção como causa do fracasso do tratamento, em alguns centros.

Resumo

A diálise peritoneal permite que o paciente esteja em casa e no trabalho com um mínimo de interrupção de suas atividades. Essa abordagem no tratamento da insuficiência renal crônica está ganhando popularidade devido à diminuição da incidência de infecções no cateter, à diminuição das complicações cardíacas, à menor incidência de anemia e de ser mais conveniente do que a hemodiálise. Alguns estudos indicam um ligeiro decréscimo na mortalidade relativa à hemodiálise.[50] A infecção e a falência mecânica são os principais fatores que levam os pacientes a trocarem para hemodiálise. Como essas técnicas podem produzir resultados incertos, o transplante renal ainda é a terapia de escolha para pacientes selecionados com insuficiência renal terminal. A excelente aderência do paciente é uma necessidade básica de importância capital.

Referências Selecionadas

Brescia MJ, Cimino JE, Appel D, Harwich BJ: Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. N Engl J Med 275:1089, 1966.

Esse artigo é a descrição original da fístula no punho, que revolucionou a diálise e permitiu aos pacientes acessos vasculares por período prolongado, com menos complicações do que ocorriam com as derivações externas. O artigo descreve a fístula pela qual todos os outros métodos de acesso vascular para diálise são avaliados.

Davidson IJA: Access for Dialysis: Surgical and Radiologic Procedures, 2nd ed. Georgetown, TX, Landes Biosciences, 2002.

Esse livro tem informação sobre manuseio dos procedimentos para acesso para hemodiálise e abordagens radiológicas para acesso para diálise. Há um grande número de casos relatados como exercícios de aprendizagem. Há, também, uma seção com procedimentos para acesso.

Eerola R, Kaukinen S: Analysis of 13,800 subclavian vein catheterizations. Acta Anaesthesiol Scand 29:193, 1985.

Os resultados de um grande estudo são apresentados na prática de cateterização da subclávia. As complicações são discutidas.

Gray RJ, Sands JJ (eds): Dialysis Access: A Multidisciplinary Approach. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2002.

Um amplo volume sobre cirurgia, radiologia e diálise peritoneal.

Haimov M, Baex A, Ntff M. Slifkin R: Complications of arteriovenous fistulas for hemodialysis. Arch Surg 110:708, 1975.

Esse artigo relata sobre um grupo de mais de 400 pacientes com mais de 500 fístulas. As complicações vasculares foram avaliadas. As complicações incluindo isquemia, roubo, gangrena, aneurismas e hipertensão venosa são delineadas e suas incidências, quantificadas. A terapia e o resultado para estas complicações são discutidos.

Henry ML: Vascular Access for Hemodialysis IX. Gore and Associates Bonus Books, 2005.

Essa publicação reproduz um encontro sobre acesso para diálise em 2004. O simpósio revisou fisiologia, patologia e resultados dos cuidados clínicos dos pacientes em diálise. Essa boa revisão cobre uma ampla variedade de tópicos.

National Kidney Foundation: Dialysis outcomes quality initiatives (DOQI) guidelines. Am J Kidney Dis 37 (Suppl):137-179, 2001.

Estes são grupos de diretrizes que recomendam os cuidados tidos com pacientes com insuficiência renal. Inclui diretrizes para diálise peritoneal e cuidados com pacientes que necessitam de acesso vascular, através de uma fístula ou de um enxerto.

Nolph KD: Peritoneal anatomy and transport physiology; and Mion CM: Practical use of peritoneal dialysis. In Drukker W, Parson FM, Maher JF (eds): Replacement of Renal Function by Dialysis. Boston, Martinus Nijhoff, 1983.

Esses dois capítulos dão um excelente panorama da fisiologia e anatomia peritoneal e os usos práticos e as limitações da diálise peritoneal. O capítulo sobre fisiologia compara a diálise peritoneal com hemodiálise e demonstra as limitações. O capítulo sobre o uso de diálise peritoneal inclui seções sobre soluções e inserções de cateter, complicações e longevidade do cateter.

Referências

1. Brescia MJ, Cimino JE, Appel K, et al: Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. N Engl J Med 275:1089-1092, 1966.
2. McLaughlin K, Jones B, Mactier R, et al: Long-term vascular access for hemodialysis using silicon dual-lumen catheters with guidewire replacement of catheters for technique salvage. Am J Kidney Dis 29:553-559, 1997.
3. Mosquera DA, Gibson SP, Goldman MD: Vascular access surgery: A 2-year study and comparison with the Permcath. Nephrol Dial Transplant 7:1111-1115, 1992.
4. Whitman ED: Complications associated with the use of central venous access devices. Curr Probl Surg 33:309-378, 1996.
5. Denys BG, Uretsky BF, Reddy PS: Ultrasound-assisted cannulation of the internal jugular vein: A prospective comparison to the external landmark-guided technique. Circulation 87:1557-1562, 1993.
6. Darouiche RO, Raad II, Heard SO, et al: A comparison of two antimicrobial-impregnated central venous catheters. Catheter Study Group. N Engl J Med 340:1-8, 1999.
7. Beathard GA: Management of bacteremia associated with tunneled-cuffed hemodialysis catheters. J Am Soc Nephrol 10:1045-1049, 1999.
8. Sidawy AN, Gray R, Besarab A, et al: Recommended standards for reports dealing with arteriovenous hemodialysis accesses. J Vasc Surg 35:603-610, 2002.
9. Angle N, Chandra A: The two stage brachial artery-brachial vein autogenous fistula for hemodialysis: An alternative autogenous option for hemodialysis access. J Vasc Surg 42:806-810, 2005.
10. Pierre-Paul D, Williams S, Lee T, Gahtan V: Saphenous vein loop to femoral artery arteriovenous fistula: A practical alternative. Ann Vasc Surg 18:223-227, 2004.
11. Huber TS, Hirneise CM, Lee WA, et al: Outcome after autogenous brachial-axillary translocated superficial femoropopliteal vein hemodialysis access. J Vasc Surg 40:311-318, 2004.
12. Gorski TF, Nguyen HQ, Gorski YC, et al: Lower-extremity saphenous vein transposition arteriovenous fistula: An alternative for hemodialysis access in AIDS patients. Am Surg 64:338-340, 1998.
13. National Kidney Foundation: Dialysis outcomes quality initiative (DOQI) guidelines. Am J Kidney Dis 37:S139-S179, 2001.
14. Silva MB Jr, Hobson RW II, Pappas PJ, et al: A strategy for increasing use of autogenous hemodialysis access procedures: Impact of preoperative noninvasive evaluation. J Vasc Surg 27:302-308, 1998.
15. Allon M, Robbin ML: Increasing arteriovenous fistulas in hemodialysis patients: Problems and solutions. Kidney Int 62:1109-1124, 2002.
16. Marx AB, Landmann J, Harder FH: Surgery for vascular access. Curr Probl Surg 27:1-48, 1990.
17. Haimov M, Baez A, Neff M, et al: Complications of arteriovenous fistulas for hemodialysis. Arch Surg 110:708-712, 1975.
18. Raju S: PTFE grafts for hemodialysis access: Techniques for insertion and management of complications. Ann Surg 206:666-673, 1987.
19. Lin PH, Bush RL, Nguyen L, et al: Anastomotic strategies to improve hemodialysis access patency: A review. Vasc Endovascular Surg 39:135-142, 2005.
20. Dammers R, Planken RN, Pouls KP, et al: Evaluation of 4-mm to 7-mm versus 6-mm prosthetic brachial antecubital forearm loop access for hemodialysis: Results of a randomized multicenter clinical trial. J Vasc Surg 37:143-148, 2003.
21. Polo JR, Ligero JM, Diaz-Cartelle J, et al: Randomized comparison of 6 mm straight grafts versus 6- to 8- mm tapered grafts for brachial-axillary dialysis access. J Vasc Surg 40:319-324, 2004.
22. Taylor SM, Eaves GL, Weatherford DA, et al: Results and complications of arteriovenous access dialysis grafts in the lower extremity: A five-year review. Am Surg 62:188-191, 1996.
23. Kaufman JS, O'Connor TZ, Zhang JH, et al: Randomized controlled trial of clopidogrel plus aspirin to prevent hemodialysis access graft thrombosis. J Am Soc Nephrol 14:2313-2321, 2003.
24. Nassar GM, Ayus JC: Infectious complications of the hemodialysis access. Kidney Int 60:1-13, 2001.
25. Brock JS, Sussman M, Wamsley M, et al: The influence of human immunodeficiency virus infection and intravenous drug abuse on complications of hemodialysis access surgery. J Vasc Surg 16:904-912, 1992.
26. Tordoir JHM, Dammers R, van der Sandi FM: Upper extremity ischemia and hemodialysis vascular access. Eur J Vasc Endovasc Surg 27:1-5, 2004.
27. Munda R, First MR, Alexander JW, et al: Polytetrafluoroethylene graft survival in hemodialysis. JAMA 249:219-222, 1983.
28. Schwab SJ, Raymond JR, Saeed M, et al: Prevention of hemodialysis fistula thrombosis: Early detection of venous stenoses. Kidney Int 36:707-711, 1989.
29. Beathard GA: Percutaneous transvenous angioplasty in the treatment of vascular access stenosis. Kidney Int 42:1390-1397, 1992.
30. Clark TW, Rajan DK: Treating intractable venous stenosis: Present and future therapy. Semin Dial 17:4-8, 2004.
31. Rifkin BS, Brewster UC, Aruny JE, Perazella MA: Percutaneous balloon cryoplasty: A new therapy for rapidly recurrent anastomotic venous stenoses of hemodialysis grafts? Am J Kidney Dis 45:e27-32, 2005.
32. Green LD, Lee DS, Kucey DS: A meta-analysis comparing surgical thrombectomy, mechanical thrombectomy, and pharmacomechanical thrombolysis for thrombosed dialysis grafts. J Vasc Surg 36:939-945, 2002.
33. Marston WA, Criado E, Jaques PF, et al: Prospective randomized comparison of surgical versus endovascular management of thrombosed dialysis access grafts. J Vasc Surg 26:373-381, 1997.
34. Lumsden AB, MacDonald MJ, Isiklar H, et al: Central venous stenosis in the hemodialysis patient: Incidence and efficacy of endovascular treatment. Cardiovasc Surg 5:504-509, 1997.
35. Singer-Jordan J, Papura S: Cutting balloon angioplasty for primary treatment of hemodialysis fistula venous stenoses: Preliminary results. J Vasc Interv Radiol 16:5-7, 2005.
36. Vogel PM, Parise C: Comparison of SMART stent placement for arteriovenous graft salvage versus successful graft PTA. J Vasc Interv Radiol 16:1619-1626, 2005.
37. Haruguchi H, Teraoka S: Intimal hyperplasia and hemodynamic factors in arterial bypass and arteriovenous grafts: A review. J Artif Organs 6:227-235, 2003.
38. Stracke S, Konner K, Kostlin I, et al: Increased expression of TGF-beta1 and IGF-I in inflammatory stenotic lesions of hemodialysis fistulas. Kidney Int 61:1011-1019, 2002.
39. Roy-Chaudhury P, Kelly BS, Miller MA, et al: Venous neointimal hyperplasia in polytetrafluoroethylene dialysis grafts. Kidney Int 59:2325-2334, 2001.
40. Fuster V, Charlton P, Boyd A: Clinical protocol. A phase IIb randomized, multicenter, double-blind study of the efficacy and safety of Trinam (EG004) in stenosis prevention at the graft-vein anastomosis site in dialysis patients. Hum Gene Ther 12:2025-2027, 2001.

41. Roy-Chaudhury P, Zuckerman D, Duncan H, et al: Endovascular radiation therapy reduces venous stenosis in PTFE dialysis access grafts. J Am Soc Nephrol 15:61A, 2004.
42. Masaki T, Rathi R, Zentner G, et al: Inhibition of neointimal hyperplasia in vascular grafts by sustained perivascular delivery of paclitaxel. Kidney Int 66:2061-2069, 2004.
43. Nolph KD: Comparison of continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis. Kidney Int Suppl 24:S123-131, 1988.
44. Georgiades CS, Geschwind JF: Percutaneous peritoneal dialysis catheter placement for the management of end-stage renal disease: Technique and comparison with the surgical approach. Tech Vasc Interv Radiol 5:103-107, 2002.
45. Nijhuis PH, Smulders JF, Jakimowicz JJ: Laparoscopic introduction of a continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) catheter by a two-puncture technique. Surg Endosc 10:676-679, 1996.
46. Medcalf JF, Walls J: New frontiers in continuous ambulatory peritoneal dialysis. Kidney Int Suppl 62:S108-110, 1997.
47. Johnson CC, Baldessarre J, Levison ME: Peritonitis: Update on pathophysiology, clinical manifestations, and management. Clin Infect Dis 24:1035-1045; quiz 1046-1037, 1997.
48. Stippoli GFM, Tong A, Johnson D, et al: Catheter-related interventions to prevent peritonitis in peritoneal dialysis: A systematic review of randomized, controlled trials. J Am Soc Nephrol 15:2735-2746, 2004.
49. Hollett MD, Marn CS, Ellis JH, et al: Complications of continuous ambulatory peritoneal dialysis: Evaluation with CT peritoneography. AJR Am J Roentgenol 159:983-989, 1992.
50. Fenton SS, Schaubel DE, Desmeules M, et al: Hemodialysis versus peritoneal dialysis: A comparison of adjusted mortality rates. Am J Kidney Dis 30:334-342, 1997.

SEÇÃO XIII

Especialidades em Cirurgia Geral

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO 71

Cirurgia Pediátrica

Brad W. Warner, MD

A cirurgia pediátrica é uma subespecialidade, por diversas razões, estimulante e gratificante. Primeiro, dentre a variedade de problemas encontrados, pode haver situações muito graves e não restritas a limites anatômicos específicos. Além disso, a fisiopatologia de muitas condições cirúrgicas pediátricas importantes permanece desconhecida. Sob esse aspecto, o desafio para a investigação ativa e intensa está sempre presente. Finalmente, a abordagem à criança, a interação com os pais preocupados e ansiosos e as consequências das intervenções cirúrgicas ao longo da vida demandam sensibilidade peculiar e atenção aos detalhes, que apresentam, muitas vezes, impacto bastante significativo.

Este capítulo enfatiza os principais componentes das condições cirúrgicas pediátricas mais comuns. A discussão acerca de outras ocorrências pediátricas comuns (p. ex., apendicite, doença inflamatória intestinal) foi intencionalmente omitida, por ser abordada em outros capítulos.

FISIOLOGIA DO RECÉM-NASCIDO

Geral

O recém-nascido é, tanto física quanto fisiologicamente, distinto do paciente adulto sob vários aspectos. O tamanho menor, os sistemas orgânicos imaturos e as diferenças na composição dos compartimentos líquidos corpóreos representam desafios únicos para o manejo peroperatório. No útero, o sistema cardiovascular bombeia, essencialmente, o sangue originário da placenta, que passa pelos pulmões pelo forame oval e canal arterial patentes. Com a ligadura do cordão umbilical no parto, o forame oval se fecha e há queda brusca da pressão arterial pulmonar. Em seguida, o canal arterial começa a se fechar. Esses fatores promovem o fluxo sanguíneo pulmonar. A persistência de hipertensão pulmonar, acompanhada de hipoxemia, acidose ou sepse, pode contribuir para manter a patência do canal, e ocorrerá um desvio da direita para a esquerda. Além disso, a prematuridade é um fator de risco para o não fechamento do canal arterial. Nesses casos, pode-se tentar fechá-lo, farmacologicamente, com indometacina ou por ligadura cirúrgica direta. Antes do fechamento do canal poderá haver pressão parcial e saturação de oxigênio mais altas no sangue coletado do braço direito (pré-ductal), quando comparadas às das outras extremidades (pós-ductal), em razão do sangue não oxigenado proveniente da artéria pulmonar através do ducto para o interior da aorta.

Cardiovascular

A perfusão cardíaca é mais bem monitorizada clinicamente pelo reenchimento capilar, e o ideal é que este tenha duração menor que 1 segundo. O reenchimento capilar superior a 1 ou 2 segundos associa-se ao desvio do sangue da pele para os órgãos vitais, como pode ocorrer no choque cardiogênico ou na redução significativa do volume intravascular por desidratação ou sangramento. Em neonatos, o tamanho do fígado reflete, razoavelmente, o volume intravascular. Finalmente, o débito cardíaco, no período neonatal, é dependente da frequência e o coração apresenta capacidade limitada de aumentar o volume sistólico para compensar a bradicardia.

Pulmonar

Os pulmões não estão completamente desenvolvidos ao nascimento e continuam a formar novos bronquíolos terminais e

alvéolos até, aproximadamente os 8 anos de idade. Em prematuros, a imaturidade pulmonar é um dos fatores que mais contribuem para a morbimortalidade. A redução no número de alvéolos, associada a pulmões imaturos, leva à menor produção de surfactante, substância essencial ao controle da tensão superficial dentro dos alvéolos e à troca gasosa. Por isso, a principal contribuição no manejo dos prematuros é a possibilidade de administrar surfactante exógeno. Esse procedimento melhorou a sobrevida e reduziu os índices de *displasia broncopulmonar* (definida como a necessidade de oxigênio suplementar após os primeiros 28 dias de vida). Além das questões parenquimatosas pulmonares, as vias aéreas do recém-nascido são muito pequenas (diâmetro traqueal, 2,5 a 4 mm) e facilmente obstruídas por secreções e rolhas. A frequência respiratória de um recém-nascido normal pode variar de 40 a 60 inspirações/minuto. Os sinais clínicos da insuficiência respiratória são batimentos das asas do nariz, gemência, retrações intercostais e subesternais e cianose. Finalmente, os lactentes respiram, de preferência pelo nariz e não pela boca.

Hipotermia

Os recém-nascidos devem ser mantidos em um ambiente térmico neutro, uma vez que estão em maior risco de hipotermia. Os principais fatores de risco para a hipotermia em neonatos são a superfície corpórea relativamente maior, a falta de pêlos e de tecido subcutâneo e o aumento das perdas insensíveis. Os neonatos hipotérmicos respondem por meio da termogênese, sem tremores musculares. A frequência metabólica e o consumo de oxigênio elevam-se pela mobilização da gordura amarela. A exposição prolongada ao frio leva à diminuição da perfusão e à acidose. Nos prematuros pequenos e de baixo peso, é necessário, em geral, o uso de dispositivos de calor irradiante, que podem aumentar as perdas insensíveis de água.

Infecção

O neonato apresenta imunidade relativamente deficiente, com níveis reduzidos de imunoglobulinas e do componente C3b do complemento. Por isso, os prematuros têm risco significativamente maior de infecções graves. A sepse poderá ser resultado das múltiplas intervenções necessárias para tratar os prematuros, incluindo a intubação endotraqueal prolongada e o acesso venoso central ou cateterismo da bexiga. A antibioticoterapia empírica para evitar a sepse poderá se basear na simples avaliação clínica de alterações sutis, como redução da tolerância à alimentação enteral, instabilidade da temperatura, redução do tempo de enchimento capilar, taquipneia ou irritabilidade. Essa medida pode diminuir a mortalidade.

LÍQUIDOS CORPÓREOS, SOLUÇÕES PARA REPOSIÇÃO VOLÊMICA, ELETRÓLITOS E NUTRIÇÃO

O conhecimento e entendimento de alguns princípios básicos são necessários antes de assumir a responsabilidade de orientar as necessidades metabólicas de um lactente ou de uma criança. Primeiro, a margem de erro é menor quando comparada à dos adultos. As consequências da reposição glicêmica em altas doses ou em doses insuficientes por via intravenosa em um neonato podem ser irreversíveis e, até mesmo, colocá-lo, em risco de vida. Assim, as prescrições de soluções, de eletrólitos e da nutrição parenteral devem ser consideradas tão relevantes quanto a prescrição de qualquer medicamento que apresente potencial para efeitos colaterais graves. Segundo, as necessidades de proteínas e energia, com base no peso corporal, são muito maiores nas crianças menores, diminuindo com o crescimento. A necessidade calórica é maior em decorrência das taxas metabólicas mais elevadas e, também, é utilizada proporção significativa de energia da dieta para o crescimento. Terceiro, ao contrário dos adultos, o ganho de peso diário no período neonatal é um importante indicador do fornecimento adequado e suficiente de calorias. Os lactentes que perdem peso, ou mesmo que não ganham peso, deverão se submeter à cuidadosa reavaliação de suas necessidades metabólicas e da quantidade de nutrientes administrada.

Necessidades Hídricas

Nos prematuros, as necessidades hídricas são substanciais, em razão do aumento das perdas insensíveis de água através da pele mais fina e imatura. Essas perdas relacionam-se diretamente com a idade gestacional e variam de 45 a 60 mL/kg/dia, em neonatos prematuros pesando menos de 1.500 g, a 30 a 35 mL/kg/dia, para os recém-nascidos a termo. As perdas insensíveis de água em um adulto equivalem a aproximadamente 15 mL/kg/dia. Outros fatores, como aquecedores, berços aquecidos, fototerapia para a hiperbilirrubinemia e angústia respiratória, aumentam ainda mais essas perdas.

Com 12 semanas de gestação, 94% do peso corporal fetal é composto de água. Essa quantidade reduz-se para cerca de 78% a termo (40 semanas de gestação) e atinge os níveis do adulto (60%) com 18 meses de vida. Nos primeiros 3 a 5 dias de vida, há perda ponderal fisiológica de até 10% do peso corporal do neonato em virtude da perda de água. Esta é a exceção para o princípio geral de que o neonato ganha peso diariamente. Dessa forma, o volume de reposição volêmica é menor nos primeiros dias de vida. As reposições volêmicas recomendadas estão na Tabela 71-1. Esses valores são estimados e podem mudar conforme diferentes fatores ambientais ou do paciente.

Os dois melhores indicadores da reposição adequada às necessidades hídricas são a diurese e a osmolaridade urinária. A diurese mínima de um recém-nascido e de um lactente é de 1 a 2 mL/kg/dia. Enquanto um adulto pode concentrar urina na faixa de 1.200 mOsm/kg, um lactente desidratado é capaz de fazê-lo somente até o máximo de 700 mOsm/kg. Clinicamente, isso significa que são necessárias maior reposição de líquido e produção de maior quantidade de urina pelo rim, para depurar a demanda do soluto durante o metabolismo normal.

Necessidades Eletrolíticas

Em geral, as necessidades de sódio são de 2 a 4 mEq/kg e as de potássio, de 1 a 2 mEq/kg. Essas necessidades são supridas com uma solução de glicose a 5% em 0,2% de soro fisiológico, com adição de 20 mEq de KCl por litro, no índice de manutenção calculado, conforme mencionado anteriormente.

Tabela 71-1 Necessidades Hídricas Diárias para Neonatos e Lactentes

PESO	VOLUME
Prematuros <2 kg	140-150 mL/kg/dia
Neonatos e lactentes 2-10 kg	100 mL/kg/dia para os primeiros 10 kg
Crianças 10-20 kg	1.000 mL + 50 mL/kg/dia por peso 10-20 kg
Crianças >20 kg	1.500 mL + 20 mL/kg/dia por peso >20 kg

Necessidades Calóricas

As necessidades calóricas a partir do nascimento e durante toda a infância são utilizadas na manutenção dos tecidos corporais existentes, no crescimento e na atividade física. Conforme mostrado na Figura 71-1, em neonatos, a quantidade de energia da dieta necessária para o crescimento pode chegar a 40%. O parâmetro mais fidedigno de que a quantidade de calorias é suficiente é o ganho diário de peso em neonatos. Normalmente os lactentes ganham 30 g/dia. O ganho de peso diário previsto reduz-se com o crescimento. As necessidades calóricas diárias totais também diminuem com a idade, e as diretrizes são apresentadas na Tabela 71-2.

Proteínas

A ingesta média de proteínas representa aproximadamente 15% das calorias diárias totais, e para lactentes, varia de 2 a 3,5 g/kg/dia. A necessidade de proteínas reduz-se à metade aos 12 anos de idade e aproxima-se dos níveis necessários para os adultos (1 g/kg/dia) aos 18 anos de idade. O aporte de maior quantidade de proteínas com relação às calorias não proteicas resulta em aumento dos níveis de ureia nitrogenada no sangue. Por esse motivo, a relação entre as calorias não proteicas (proveniente dos carboidratos e das gorduras) e proteicas (expressa em gramas de nitrogênio) não deve ser inferior a 150:1. Para lactentes em nutrição parenteral, deve-se iniciar com 0,5 g/kg/dia de proteína, aumentando-se, diariamente, 0,5 g/kg/dia, até que o objetivo final seja atingido.

Carboidratos

Quando houver impossibilidade de ingestão oral em um lactente, é fundamental que soluções intravenosas sejam administrados para suprir as necessidades de água, eletrólitos e glicose. A falta de glicose por períodos prolongados poderá resultar em hipoglicemia rapidamente (dentro de horas). Esta, por sua vez, poderá induzir convulsões e alterações neurológicas ou, mesmo, levar à morte. A velocidade mínima de infusão intravenosa de glicose em neonatos é de 4 a 6 mg/kg/minuto. Essa velocidade deve ser calculada diariamente para todo neonato que esteja em nutrição parenteral. Durante a nutrição parenteral total, a quantidade de glicose deverá aumentar diariamente até o máximo de 10 a 12 mg/kg/minuto. Estas são orientações gerais e devem ser ajustadas a cada paciente individualmente. O ganho diário de peso orienta a necessidade de continuar aumentando as calorias de glicose. Além disso, a hiperglicemia, causada pelo aumento rápido da dose ou por sepse subjacente, deve ser evitada, porque poderá levar, rapidamente, à hiperosmolaridade e à desidratação. A adição de insulina à solução de nutrição parenteral para crianças, contrariamente ao que ocorre nos adultos, apresenta alto risco, não sendo indicada, em geral, na prática de rotina.

Tabela 71-2 Exigência Média de Energia por Idade

IDADE (MESES)	NECESSIDADE CALÓRICA MÉDIA* (kcal/kg/d)
0-1	124
1-2	116
2-3	109
3-4	103
4-5	99
5-6	96,5
6-7	95
7-8	94,5
8-9	95
9-10	99
10-11	100
11-12	104,5

* Com base em ingestas medidas.

Cortesia de Beaton GH: Nutritional needs during the first year of life: Some concepts and perspectives. Pediatr Clin North Am 32:275, 1985.

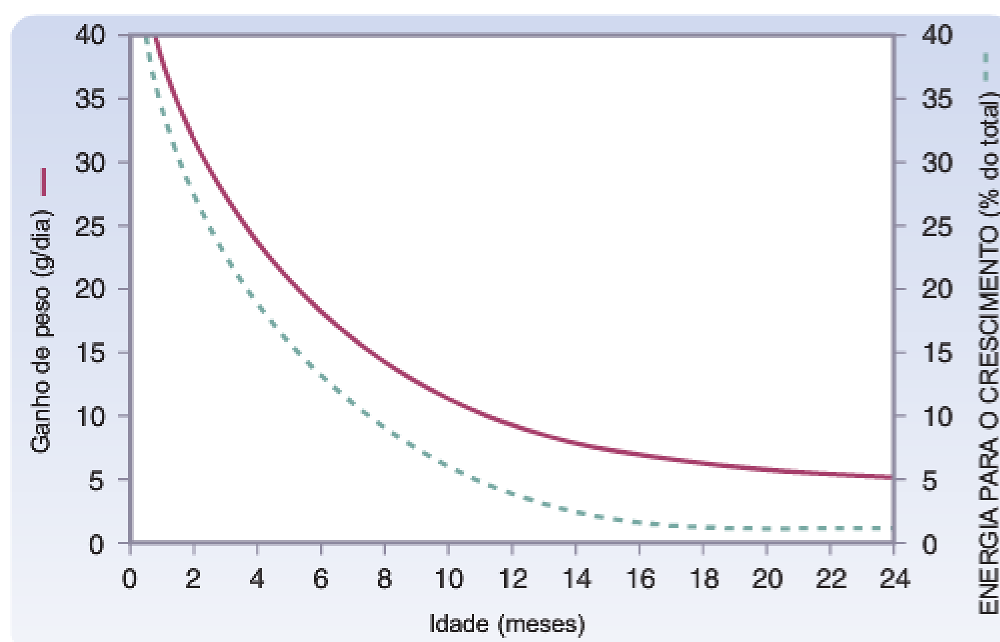


Figura 71-1 Ganho de peso corporal diário e percentagem de ingesta energética utilizada para o crescimento entre 2 semanas de vida e 2 anos de idade. *Linha cheia*, ganho ponderal (g/dia); *linha interrompida*, percentagem de energia utilizada para o crescimento. (De Anderson TA: Birth through 24 months. In Rudolph AM [ed]: Pediatrics, 18th ed. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1987 p. 158.)

Gorduras

Em adultos, a gordura parenteral é fornecida, por infusão diária, como fonte de calorias, ou, de maneira intermitente, para evitar a deficiência de ácidos graxos essenciais. Na população pediátrica, a gordura é sempre administrada diariamente para ambas as finalidades. As necessidades lipídicas para o crescimento são significativas, e a gordura constitui rica fonte calórica. De modo semelhante às proteínas, as infusões de gordura iniciam-se com 0,5 g/kg/dia e aumentam até 2,5 a 3 g/kg/dia. Em recém-nascidos com hiperbilirrubinemia não conjugada, a administração de gordura deve ser feita com cuidado, porque os ácidos graxos podem dissociar a bilirrubina da albumina. A bilirrubina não conjugada livre poderá cruzar a barreira hematoencefálica e levar ao *kernicterus* e, consequentemente, a resultante retardo mental.

SUPORTE EXTRACORPÓREO À VIDA

O suporte extracorpóreo de vida (ECLS), antes denominado oxigenação extracorpórea da membrana (ECMO), é um tipo de suporte circulatório do coração–pulmão que proporciona apoio a curto prazo (dias ou semanas) para pacientes graves com insuficiência respiratória e/ou cardíaca agudas com risco de vida. O ECLS é simplesmente uma intervenção de apoio, não terapêutica, que mantém troca gasosa suficiente enquanto os pulmões ou o coração lesionados "descansam". Embora o uso do ECLS tenha sido descrito tanto nas populações pediátricas quanto nas de adultos, a experiência mais significativa foi relatada na insuficiência respiratória neonatal.[1] Desde os meados da década de 1970, quando a primeira sobrevida neonatal foi relatada, o ECLS tornou-se o tratamento-padrão da insuficiência respiratória neonatal não responsiva ao tratamento clínico convencional. É praticado em mais de 90 centros em todo o mundo, com índice de sobrevida total de 80%.

Indicações

As principais indicações para o início do ECLS neonatal incluem aspiração meconial, síndrome da angústia respiratória, hipertensão pulmonar refratária, sepse e hérnia diafragmática congênita (HDC). Ocasionalmente, recém-nascidos com anomalias cardíacas congênitas podem receber o ECLS, até que o reparo cirúrgico seja realizado. A indicação mais comum para o ECLS neonatal é a síndrome de aspiração de mecônio, que apresenta o maior índice de sobrevida (> 90%).

Critérios de Inclusão

Os critérios de inclusão para o início do ECLS neonatal variam conforme a instituição e decorrem, na maioria das vezes, dos controles históricos. Em geral, o recém-nascido deverá ter pelo menos 80% de chance de óbito com a terapia médica convencional para justificar esse tratamento de alto risco. Há dois modos de predizer historicamente a chance de sobrevida sem o ECLS. O primeiro é o gradiente de oxigênio alveolar-arterial ($AaDO_2$), calculado como (pressão atmosférica – 47) – (PaO_2 + $PaCO_2$). $AaDO_2$ maior que 620 durante 12 horas ou maior que 620 durante 6 horas, associado a extenso barotrauma e/ou hipotensão grave que necessita de suporte inotrópico são considerados critérios para o ECLS. O segundo é o índice de oxigênio (IO), calculado como a fração do oxigênio inspirado (geralmente 1,0) multiplicada pela pressão média das vias aéreas $\times$ 100 $\div$ PaO_2. Se o IO for maior que 40, a taxa de mortalidade é de 80%. Outros critérios de inclusão são idade gestacional superior a 34 semanas, peso ao nascimento superior a 2 kg e processo pulmonar reversível. Os critérios de exclusão são presença de cardiopatia congênita cianótica ou outras anomalias congênitas complexas que impossibilitem a sobrevida, coagulopatia ou hemorragia refratárias, evidência ultrassonográfica de hemorragia intracraniana (hemorragia intraventricular > grau I) e mais de 10 a 14 dias de ventilação mecânica com pressão elevada. Antes de iniciar o ECLS, todos os neonatos devem ser submetidos à avaliação com ecocardiograma, para excluir cardiopatia congênita, e com ultrassonografia craniana, para descartar a presença de hemorragia intracraniana significativa.

Circuito do Suporte Extracorpóreo à Vida

O princípio básico do ECLS é drenar o sangue venoso, remover o dióxido de carbono e adicionar oxigênio via membrana pulmonar artificial e, depois, retornar o sangue aquecido para a circulação arterial (venoarterial) ou venosa (venovenosa). A via venoarterial fornece suportes cardíaco e respiratório, ao passo que a via venovenosa proporciona somente suporte respiratório. A via venoarterial é a mais comumente usada, e a veia jugular interna direita e a artéria carótida comum são, em geral, escolhidas para a cateterização, em razão de seus maiores tamanhos, de melhor acessibilidade e da circulação colateral adequada. O circuito ECLS (Fig. 71-2) é constituído por um compartimento de silicone (que colapsa se o retorno venoso diminuir), uma bomba, uma membrana oxigenadora, um aquecedor, tubos e conectores. O sangue venoso proveniente do átrio direito drena através da cânula venosa para o compartimento e é bombeado para a membrana oxigenadora, onde é removido o dióxido de carbono e adicionado o oxigênio. O sangue oxigenado é, então, aquecido e retorna para o paciente através da cânula arterial.

Para evitar coagulação no circuito do ECLS, a anticoagulação sistêmica é necessária. O paciente em heparinização plena apresenta risco de sérias complicações hemorrágicas. Por esse motivo, os níveis hematimétricos devem ser acompanhados de perto. Similarmente, o número de plaquetas e o nível do fibrinogênio devem ser monitorizados e mantidos em níveis normais. São realizadas avaliações ultrassonográficas diárias, para monitorizar a ocorrência de hemorragias.

Desmame do Suporte Extracorpóreo à Vida

O fluxo extracorpóreo reduz-se gradualmente à medida que as funções naturais cardíacas ou respiratórias melhoram. Os indicadores da recuperação pulmonar são aumento da PaO_2, bem como melhora da complacência pulmonar e da radiografia do tórax. Uma vez que o fluxo extracorpóreo esteja nos níveis mínimos, as cânulas venosa e arterial podem ser clampeadas para testar o paciente sem ECLS. Se o paciente permanecer hemodinamicamente estável com oxigenação e ventilação adequadas enquanto as cânulas estiverem clampeadas, estas serão removidas cirurgicamente e o suporte ventilatório convencional será mantido. A duração média do ECLS em neonatos é, em geral, de 5 a 6 dias. Os pacientes com HDC e sepse tendem a precisar do procedimento por mais tempo.

Complicações

Além da complicação hemorrágica, o ECLS associa-se à significativa morbimortalidade. Diversos fatores contribuem para o risco dessa técnica, entre eles a ligadura e canulação da artéria carótida comum direita e da veia jugular interna direita, a heparinização sistêmica, a exposição a produtos derivados do sangue e o potencial da falha mecânica do circuito. A hemorragia é a complicação mais comum e pode ser de ordem clínica (p. ex., plaquetopenia, excesso de heparina, hemorragia intracraniana)

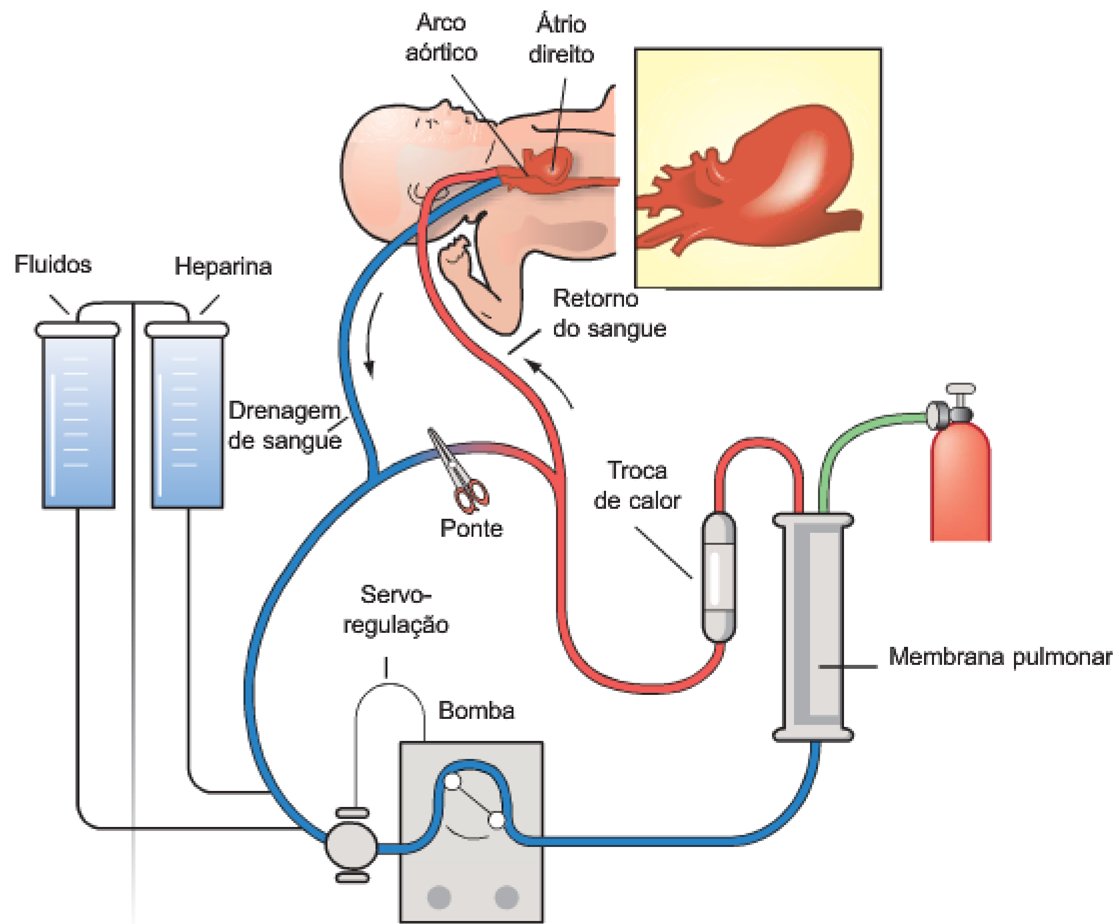


Figura 71-2 Representação esquemática do circuito de suporte de vida extracorpóreo por via venoarterial. (De Shanley CJ, Bartlett RH: Extracorporeal life support: Techniques, indications, and results. In Cameron JL [ed]: Current Surgical Therapy [4th ed]. St. Louis, Mosby–Year Book, 1992, pp 1062-66.)

ou cirúrgica (p. ex., no local da disseção das estruturas do pescoço, intratorácica, gastrointestinal). O peso ao nascimento e a idade gestacional apresentam correlação direta com a ocorrência de hemorragia intracraniana no ECLS, e recém-nascidos com menos de 2,2 kg e menos de 35 semanas de gestação apresentam maior risco. Outras complicações importantes do ECLS são convulsões, sequelas neurológicas, insuficiência renal e necessidade de hemofiltração ou hemodiálise, hipertensão, infecção e falha mecânica do circuito (p. ex., falha da membrana oxigenadora, da bomba ou do aquecedor).

TRAUMA

O trauma é a principal causa de morte de crianças entre 1 e 15 anos de idade. Embora os acidentes com veículos motorizados sejam responsáveis pela maioria das mortes traumáticas, as quedas, os acidentes de bicicleta e os maus-tratos representam, também, números significativos. As lesões penetrantes relacionadas com a violência por armas de fogo estão tornando-se cada vez mais comuns. Há muita ênfase nas pesquisas sobre prevenção em trauma. Tendo em vista que grande parte das lesões causadas por acidentes com veículos a motorizados ocorre pelo não uso ou pelo uso inapropriado dos dispositivos de proteção, torna-se fundamental a expansão dos programas educativos à comunidade. Juntamente a essas diretrizes, os programas para a distribuição e educação com relação ao uso de capacetes para usuários de bicicletas, *skates* e patins são extremamente importantes no que concerne à redução da gravidade do trauma. Finalmente, a participação ativa dos cirurgiões pediátricos na elaboração das leis, regulamentando, por exemplo, o uso de travas de segurança nas armas de fogo e o transporte de crianças pequenas em veículos motorizados,[2] é considerada essencial.

O tratamento do trauma em crianças é semelhante ao dos adultos e está além do escopo do presente capítulo. Entretanto, é importante considerar algumas particularidades. Assim como em adultos, as prioridades durante a fase de reanimação são as vias aéreas, a ventilação e a circulação. Em geral, uma criança que está chorando à chegada ao pronto-socorro apresenta integridade nas vias aéreas e na ventilação. Se for necessária a intubação endotraqueal em uma criança de 8 a 10 anos de idade, uma sonda sem balonete deverá ser usada, em razão do pequeno diâmetro da traqueia. O tamanho adequado da sonda de intubação tubo traqueal pode ser estimado visualmente como sendo equivalente ao diâmetro do dedo mínimo da criança. Outra alternativa é o cálculo do diâmetro interno do tubo endotraqueal, pela seguinte fórmula: 4+ (idade do paciente em anos) ÷ 4. Levando-se em consideração que a traqueia de uma criança pequena é flexível e pode ser facilmente lesionada, a cricotireoidotomia cirúrgica está contraindicada em crianças com menos de 12 anos de idade.

Com relação à reposição volêmica, deve-se administrar cristaloide em bolos na dose de 20 mL/kg. A obtenção de um acesso intravenoso confiável em crianças pequenas pode ser um desafio. Em crianças com menos de 6 anos de idade, quando não se consegue acesso rapidamente, pode-se considerar o acesso intraósseo. Uma agulha especial é colocada em condições estéreis na superfície anteromedial da tíbia, a 1 ou 2 cm abaixo da tuberosidade tibial anterior. Praticamente, quaisquer

drogas ou soluções intravenosas que sejam necessárias durante a reanimação do traumatizado podem ser administradas seguramente pela via intraóssea. A transfusão de sangue está indicada em pacientes pediátricos traumatizados que continuem em choque hipovolêmico após a administração de dois bolos (40 mL/kg) de solução cristaloide. A volemia estimada de uma criança é de aproximadamente 80 mL/kg. Em geral, se a necessidade de transfusão de sangue nas primeiras 24 horas após trauma abdominal contuso exceder a metade do volume de sangue estimado, deve ocorrer hemorragia ativa na maioria das vezes, é indicada a laparotomia.

Os estudos de imagem do trauma contuso pediátrico são obtidos pela tomografia computadorizada (TC) do abdome e da pelve. As indicações para a TC incluem a suspeita da associação de uma lesão não percebida, como fratura do braço ou da perna e traumatismo craniano fechado, se o exame clínico for duvidoso ou não puder ser confiável em uma criança que não coopera ou é muito pequena, ou se os níveis séricos das transaminases glutâmico-oxaloacética ou glutâmico-pirúvica estiverem, respectivamente, acima de 200 ou de 100 UI/L. Quando houver quantidade significativa de líquido peritoneal na ausência de lesão de vísceras parenquimatosas, deve-se suspeitar de lesão de delgado, que necessita de investigação. Embora lesões graves do baço e/ou do fígado sejam frequentemente diagnosticadas, a necessidade de tratamento cirúrgico é rara. Nessas circunstâncias, as principais indicações para a laparotomia incluem instabilidade hemodinâmica, necessidade de transfusão de sangue em quantidades maiores que a metade da volemia calculada da criança (40 mL/kg) nas primeiras 24 horas após o trauma ou extravasamento evidente de contraste administrado por via intravenosa. Recentemente, as diretrizes específicas de tratamento da lesão do fígado ou do baço na população pediátrica, fundamentadas no grau de lesão à TC, foram validadas prospectivamente pelo Liver/Spleen Trauma Study Group da American Pediatric Surgery Association.[3] De acordo com essas diretrizes, pacientes com lesão isolada grau I no fígado ou no baço podem ser tratados sem a necessidade de admissão em uma unidade de tratamento intensivo (UTI), não precisam de mais que dois dias de hospitalização e retornam às atividades normais e aos esportes de contato após três semanas. Na outra extremidade do espectro, os pacientes com lesões isoladas grau IV deverão ser cuidadosamente monitorizados na UTI pelo menos nas primeiras 24 horas e ficar hospitalizados por não menos que 5 dias. O retorno às atividades normais ocorrerá após seis semanas do trauma. Independentemente do grau da lesão e na ausência de indicações específicas, não há necessidade de imagens de controle no momento da alta, nem antes do retorno às atividades normais.

AFECÇÕES CIRÚRGICAS DO PESCOÇO

Higroma Cístico (Linfangioma)

O higroma cístico constitui malformação linfática decorrente de alterações no desenvolvimento da rede linfática de maneira localizada, não havendo, dessa forma, conexão ou drenagem para o sistema venoso. A maioria dos higromas císticos (75%) acomete os sacos linfáticos da região jugular e apresenta-se na região posterior do pescoço (Fig. 71-3). Outros 20% ocorrem nas axilas, e o restante acomete qualquer região do corpo, incluindo retroperitônio, mediastino, pelve e região inguinal. Aproximadamente 50% a 65% dos higromas já estão presentes ao nascimento, mas a maioria torna-se aparente no decorrer do segundo ano de vida.

Como os higromas são tumores císticos multiloculados revestidos por células endoteliais, geralmente se apresentam como massas císticas que distorcem as estruturas anatômicas adjacentes. As indicações para o tratamento são estéticas, porém, o higroma pode aumentar e até comprimir as vias aéreas, resultando em obstrução aguda. O diagnóstico pré-natal de uma grande massa cística relaciona-se com significativo risco para as vias aéreas, maior associação com anomalias cromossômicas e elevação do índice de mortalidade.[4] O aperfeiçoamento das modalidades de imagem fetal permite intervenções ao nascimento. Como princípio, a circulação placentária é mantida até que haja a intubação endotraqueal. Essa técnica é conhecida como *procedimento intraparto extraútero* (EXIT, do inglês *ex utero intrapartum therapy*)[5] e será discutida adiante, neste capítulo. Além de represar linfa, podem ocorrer infecção e hemorragia no interior da massa. Por isso, quando ocorrerem mudanças bruscas do tamanho do higroma, poderá ser necessária a intervenção de urgência.

Figura 71-3 Higroma cístico.

O tratamento de escolha é a resseção completa da massa. Entretanto, esta poderá ser impossível se o higroma apresentar infiltração das estruturas neurovasculares. É necessária a avaliação pré-operatória com ressonância magnética (RM) para definir a extensão do higroma. O uso da lupa e do eletroestimulador pode ser útil durante a operação. Como os higromas não são tumores malignos, não está indicada a ressecção radical, com remoção dos grandes vasos sanguíneos e dos nervos. As complicações pós-operatórias incluem recidivas, coleções linfáticas, infecções e lesões neurovasculares.

A injeção de agentes esclerosantes, como a bleomicina, ou de derivado do *Streptococcus pyogenes* OK-432 tem sido descrita como alternativa eficaz ao tratamento cirúrgico, ainda que a injeção de esclerosantes intracísticos pareça ser mais eficaz nos higromas macrocísticos que nos microcísticos.

Remanescentes Branquiais

As estruturas maduras da cabeça e do pescoço provêm embriologicamente, de seis pares de arcos branquiais, de suas fendas, externamente, e dos recessos, internamente. A falha na regressão dessas estruturas ou sua persistência em localização ectópica resulta em cistos congênitos, *sinus* ou fístulas. A localização dos remanescentes, em geral, é característica de sua origem embrionária e orienta a subsequente abordagem cirúrgica. A falta de conhecimento da embriologia poderá resultar em ressecção incompleta ou em lesão das estruturas adjacentes.

Por definição, todos os remanescentes branquiais estão presentes ao nascimento, embora possam tornar-se clinicamente evidentes mais tarde. Em crianças, as fístulas são mais comuns que os *sinus*, por sua vez mais frequentes que os cistos. Em adultos, os cistos predominam. O quadro clínico varia desde contínua drenagem de secreção mucosa originária de fístula ou de *sinus* ao desenvolvimento de massa cística que poderá infectar-se. Os remanescentes branquiais podem, também, ser palpáveis como protuberâncias cartilaginosas ou cordões, correspondentes a um trajeto fistuloso. Podem, ainda, se apresentar como recessos dérmicos ou pólipos cutâneos.

Os resquícios do primeiro arco branquial localizam-se, em geral, na frente ou atrás da orelha ou na parte superior do pescoço, próximo à mandíbula. As fístulas têm trajeto profundo através da parótida, ou por entre os ramos do nervo facial, e terminam no canal auditivo externo.

Os remanescentes do segundo arco branquial são os mais comuns. O orifício da fístula localiza-se na borda anterior do músculo esternocleidomastóideo, geralmente na região da metade superior até o terço mais caudal do músculo. Deve-se ter o conhecimento do percurso da fístula no pré-operatório, porque, muitas vezes, são necessárias incisões escalonadas para ressecá-la completamente (Fig. 71-4). A fístula penetra no platisma, ascende ao longo da bainha da carótida até o nível do osso hioide e, em seguida volta-se medialmente para passar na bifurcação da artéria carótida. Então, dirige-se para trás do ventre posterior dos músculos digástrico e estiloioide, terminando na fossa amigdaliana.

Os remanescentes do terceiro arco branquial dificilmente se manifestam como *sinus* ou fístulas e posicionam-se na fúrcula esternal ou na região supraclavicular. Com frequência, contêm cartilagem e apresentam-se, clinicamente, como massa endurecida ou abscesso subcutâneo.

Cisto do Ducto Tireoglosso

O cisto do ducto tireoglosso é uma das lesões mais comuns da linha média do pescoço, acometendo, mais comumente, crianças em idade pré-escolar. Os remanescentes do tireoglosso estão envolvidos na embriogênese da tireoide, da língua e do osso hioide e produzem massas na linha média que se estendem desde a base da língua (forame cego) até o lobo piramidal da glândula tireoide. A falha na migração completa da tireoide resulta em tireoide em posição lingual. Por esse motivo, a ultrassonografia e a cintilografia poderão ser úteis para identificar a tireoide normal no pescoço. Essa informação é fundamental para evitar a tireoidectomia inadvertida durante o tratamento de suposto cisto tireoglosso.

Os cistos do ducto tireoglosso situam-se na linha média do pescoço em qualquer ponto, desde a base da língua até a glândula tireoide. Entretanto, a maioria deles encontra próximo ao osso hioide ou logo abaixo dele. A cirugia é indicada, pois o cisto cresce, havendo risco de infeção ou malignização (carcinoma) de 1% a 2%. O tratamento clássico, descrito por Sistrunk, em 1928, consiste na ressecção completa do cisto em continuidade com seu trato, a porção central do osso hioide e o tecido adjacente ao osso, até a base da língua. A ressecção incompleta dessas estruturas leva a alto risco de recidiva, pois, na histologia, identificam-se múltiplos *sinus* nesses tecidos (Fig. 71-5).

Torcicolo Congênito

O termo *torcicolo* refere-se, simplesmente, a "pescoço torto", que pode ser congênito ou adquirido. Em lactentes com torcicolo congênito, a cabeça fica voltada para o lado do músculo afetado e rodada em direção oposta. Em muitos casos, pode-se palpar uma massa no músculo afetado. Embora a verdadeira etiologia seja desconhecida, a teoria mais aceita é a do traumatismo de parto. A sintomatologia do torcicolo congênito inicia-se a partir de 4 a 6 semanas de vida em um lactente eutrófico. O diagnóstico é clínico.

O tratamento do torcicolo congênito é, inicialmente, conservador. Os exercícios para aumentar a amplitude de movimentos

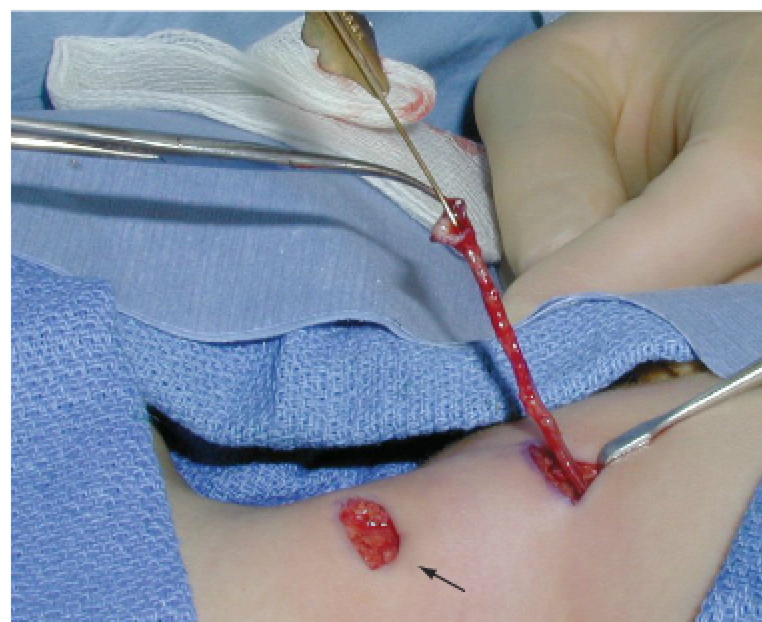


Figura 71-4 Fístula do arco branquial. O local original da fístula na parte inferior do pescoço (*seta*), onde há uma incisão elíptica. Foi feita uma incisão escalonada mais alta no pescoço para remover todo o trajeto. Uma sonda lacrimal foi posicionada no trajeto.

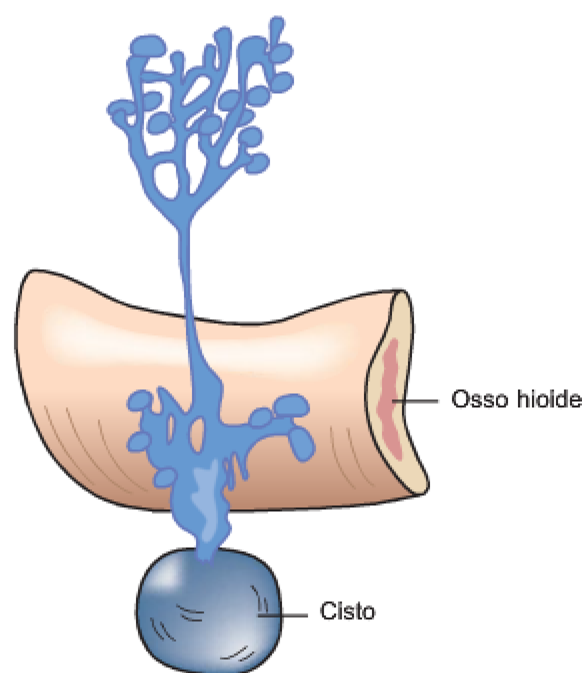


Figura 71-5 Cisto do ducto tireoglosso. Geralmente, existem ramos do cisto que são próximos ao osso hioide e continuam em sentido cranial por distâncias variáveis. Para diminuir a chance de recidiva, recomenda-se a técnica de Sistrunk, que consiste na remoção do cisto em bloco, da porção central do osso hioide e das partes moles próximas, até a base da língua. (De Horisawa M, Niinomi N, Ito T: What is the optimal depth for core-out toward the foramen cecum in a thyroglossal duct cyst operation? J Pediatr Surg 27:710-3, 1992.)

consistem em estiramento passivo do músculo afetado e, na maioria dos lactentes, resolvem o problema. A duração média do tratamento é de 4,7 meses. O tratamento cirúrgico com ressecção ou secção do músculo envolvido é raramente necessário, porém, está indicado se os sintomas persistirem por mais de um ano.

O diagnóstico diferencial do torcicolo congênito é o torcicolo adquirido. No primeiro, o quadro clínico é de início precoce (nas primeiras semanas de vida) e são raras as doenças associadas. O torcicolo adquirido ocorre posteriormente e associa-se a diversas enfermidades, como miosite aguda, tumores do tronco cerebral, subluxação atlantoaxial ou causas infecciosas, como abscessos retrofaríngeos, adenite cervical ou tonsilite.

Linfadenopatia Cervical

O aumento dos linfonodos cervicais é frequente na população pediátrica e, comumente, o doente é encaminhado a um cirurgião para a realização da biopsia. A etiologia predominante é a infecciosa. Entretanto, é importante conhecer muitos outros fatores causais. O diagnóstico e o tratamento baseiam-se no quadro clínico, com história detalhada e exame físico meticuloso.[6]

A localização dos linfonodos aumentados é importante, porque a maioria das crianças sadias apresenta pequenos linfonodos palpáveis, móveis e elásticos, no triângulo cervical anterior. Por outro lado, a presença de linfonodos fixos, endurecidos e não dolorosos na região supraclavicular pode ser decorrente de neoplasias. Além disso, deve-se suspeitar dos linfonodos de tamanho superior a 2 cm, indolores, endurecidos e fixos às estruturas adjacentes. Sintomas como história de perda de peso, sudorese noturna e progressivo aumento ganglionar devem ser pesquisados e levam à maior suspeita de neoplasias.

Se for indicada a biopsia do linfonodo acometido, deve-se solicitar radiografia pré-operatória do tórax, para avaliar o mediastino. Caso haja alargamento do mediastino interior, decorrente da presença de linfonodos maiores, deve-se solicitar TC do tórax para avaliar se existe compressão das vias aéreas. Não havendo esse cuidado pré-operatório, poderá ocorrer a obstrução das vias aéreas, com risco de vida durante a indução da anestesia. Se houver compressão das vias aéreas, a biopsia deve ser realizada sob anestesia local, o que pode não ser possível em crianças menores, sendo necessário, portanto, discutir os achados da TC com o anestesista. Os cuidados anestésicos nesses casos consistem em preservar a ventilação espontânea durante a intubação, e a indução anestésica em posição sentada, obter acesso intravenoso nos membros inferiores e mudar a posição do paciente quando houver comprometimento cardiorrespiratório. A broncoscopia por fibra óptica ou rígida, tubos endotraqueais mais longos e um broncoscopista capacitado devem estar disponíveis, em caso de emergência.

Os pacientes com linfadenite cervical bilateral aguda são geralmente tratados de modo conservador, pois é frequente a infecção respiratória por vírus. Estes incluem o adenovírus, o vírus da influenza e o vírus sincicial respiratório, quase sempre associados aos sintomas de tosse, rinorreia, congestão e sinusite. A linfadenite piogênica unilateral aguda é causada por *Staphylococcus aureus* e por cepas de *Streptococcus* do grupo B em mais de 80% dos casos. Nos casos iniciais, é indicada a antibioticoterapia por via oral, principalmente para microrganismos Gram-positivos. Se houver flutuação, serão necessárias aspiração com agulha e drenagem local.

A doença da arranhadura do gato é responsável por até 3% das linfadenopatias cervicais agudas e é causada pela *Bartonella henselae*. A história de contato com gatos deve ser pesquisada, porém nem sempre esse antecedente é relatado. O diagnóstico pode ser feito pela reação em cadeia da polimerase com o tecido linfonodal. A antibioticoterapia não é recomendada, porque, na maioria dos casos, a doença é autolimitada.

Uma causa infecciosa menos comum de linfadenite cervical são as *Mycobacteria* não tuberculosas. Há flutuação nos gânglio e a pele sobrejacente apresenta coloração violácea, porém, a palpação não é dolorosa. Ocasionalmente, os gânglios drenam de modo espontâneo, com formação de retrações. O diagnóstico é feito pelas culturas positivas para bacilos ácido-resistentes não tuberculosos e pelo teste cutâneo positivo para tuberculina. Como a maioria das *Mycobacteria* não tuberculosas é resistente à terapia convencional, o tratamento de escolha é a excisão cirúrgica.[7] A realização da drenagem simples associa-se a alto índice de recidiva e de dificuldades na cicatrização da incisão. Ao contrário do que ocorre com pacientes com tuberculose ativa, não existe indicação para o isolamento dos portadores de linfadenite não tuberculosa.

TRATO GASTROINTESTINAL

Atresia de Esôfago e Fístula Traqueoesofágica

A atresia de esôfago (AE) é a interrupção ou descontinuidade congênita do esôfago, que causa obstrução esofágica. A fístula traqueoesofágica (FTE) é uma comunicação anormal (fístula) entre o esôfago e a traqueia. A AE pode se apresentar com ou sem FTE. Pode haver, também, FTE sem AE. A incidência e as

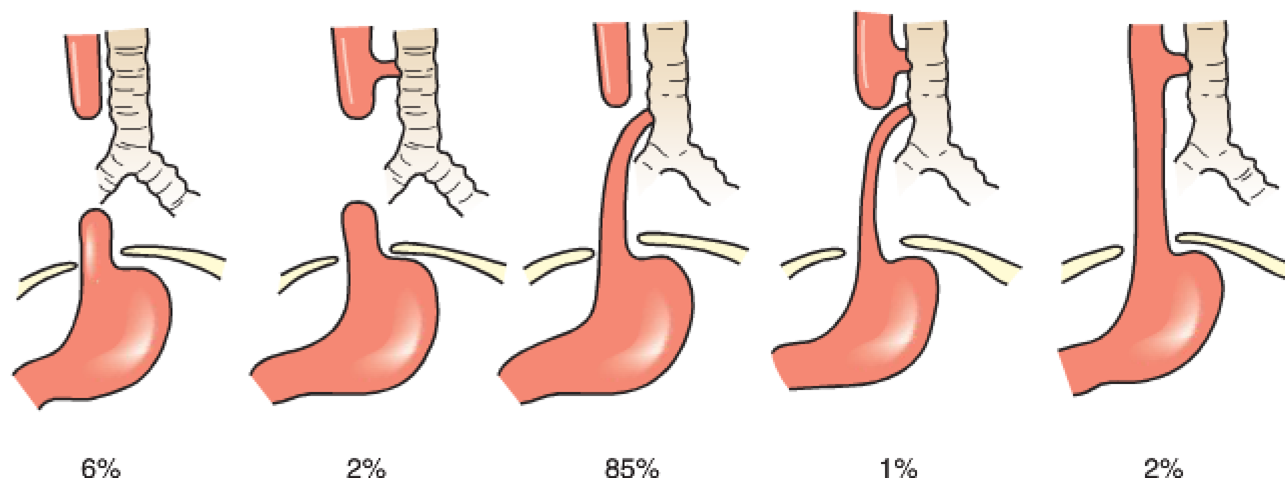


Figura 71-6 Variantes anatômicas principais e incidência da atresia de esôfago e da fístula traqueoesofágica.

variantes anatômicas estão representadas na Figura 71-6. A prevalência de AE/FTE é de 2,6 a 3 por 10.000 nascimentos e com leve predominância no sexo masculino.

Anomalias Associadas

A etiologia da alteração da embriogênese é desconhecida até o momento. Em geral, 1/3 dos neonatos com AE ou FTE têm baixo peso ao nascimento, e 2/3 deles apresentam anomalias associadas. Nos pacientes com AE ou FTE, ocorre associação aleatória não hereditária de anomalias denominadas VATER (*v*ertebral, *a*norretal, *t*raqueal, *e*sofágica, *r*enal ou membro *r*adial). Outro acrônimo comumente usado é o VACTERL (*v*ertebral, *a*norretal, *c*ardíaco, *t*raqueal, *e*sofágico, *r*enal, membros [*l*imbs]).

Quadro Clínico

O diagnóstico de AE deve ser considerado em um recém-nascido com salivação excessiva, tosse e engasgo durante a primeira mamada. Frequentemente, há história de poli-hidrâmnio materno. Em recém-nascidos com AE e FTE, poderá ocorrer distensão gástrica decorrente o ar que entra no esôfago distal e no estômago a cada inspiração. O refluxo dos conteúdos gástricos para o esôfago distal atravessa a FTE e penetra na traqueia, provocando tosse, taquipneia, apneia ou cianose. O quadro clínico de FTE isolada sem AE pode ser mais sutil e, muitas vezes, manifestar-se após o período neonatal. Normalmente, esses lactentes têm engasgos e tosse durante a alimentação por via oral.

Diagnóstico

A impossibilidade de passar uma sonda nasogástrica no interior do estômago de um recém-nascido é um sinal importante para o diagnóstico de AE. A presença de ar no trato gastrointestinal abaixo do diafragma confirma o diagnóstico de FTE (Fig. 71-7A). Por outro lado, a impossibilidade de passar uma sonda nasogástrica em um recém-nascido sem ar no trato gastrointestinal aos raios X resulta em dignóstico de AE isolada sem FTE (Fig. 71-7B). Essas regras simples propiciam o diagnóstico correto na maioria dos casos. Ocasionalmente, para avaliar o nível do coto proximal do esôfago e/ou a presença de FTE, pode-se administrar pequena quantidade de contraste isotônico por via oral, o que raramente é necessário. De fato, o risco de aspiração é alto com esse exame.

Avaliação Pré-operatória e Tratamento

Os cuidados imediatos em um recém-nascido com AE/FTE consistem em aspiração contínua do coto proximal por meio de um tubo tipo Venturi. Isso evita a aspiração das secreções orais para a traqueia. A presença de FTE pode indicar risco de vida, porque a ventilação com pressão positiva poderá ser insuficiente para ventilar os pulmões, uma vez que o fluxo de ar pode ser sequestrado para a FTE, que é a via de menor resistência. Além disso, a ventilação pode ser dificultada pela distensão gástrica resultante. Nessas circunstâncias, posicionar a sonda endotraqueal distalmente à FTE poderá minimizar o escape e permitir a ventilação adequada (p. ex., intubação seletiva do brônquio fonte D). Pode-se, ainda, colocar um cateter com balão oclusivo (Fogarty) na fístula com broncoscópio. Por fim, poderá ser necessária a toracotomia de urgência com ligadura direta da fístula, porém sem reparo da AE. Nesses casos, deve-se evitar a gastrostomia para descomprimir o estômago distendido, pois esta poderá impossibilitar a ventilação do paciente de maneira abrupta.

No pré-operatório, é necessário exame físico cuidadoso, com particular atenção às anomalias VACTERL, anteriormente mencionadas. Para avaliar possíveis anomalias cardíacas congênitas, bem como definir o lado do arco aórtico, realiza-se o ecocardiograma pré-operatório. Para o reparo de AE/FTE em pacientes com o arco aórtico normal do lado esquerdo, deve-se realizar toracotomia direita. Entretanto, em pacientes com o arco aórtico à direita, a toracotomia à esquerda é preferencial e há maior incidência de anomalias do arco aórtico (anéis vasculares) e complicações pós-operatórias.[8] A avaliação pré-operatória inclui ultrassonografia da coluna e dos rins.

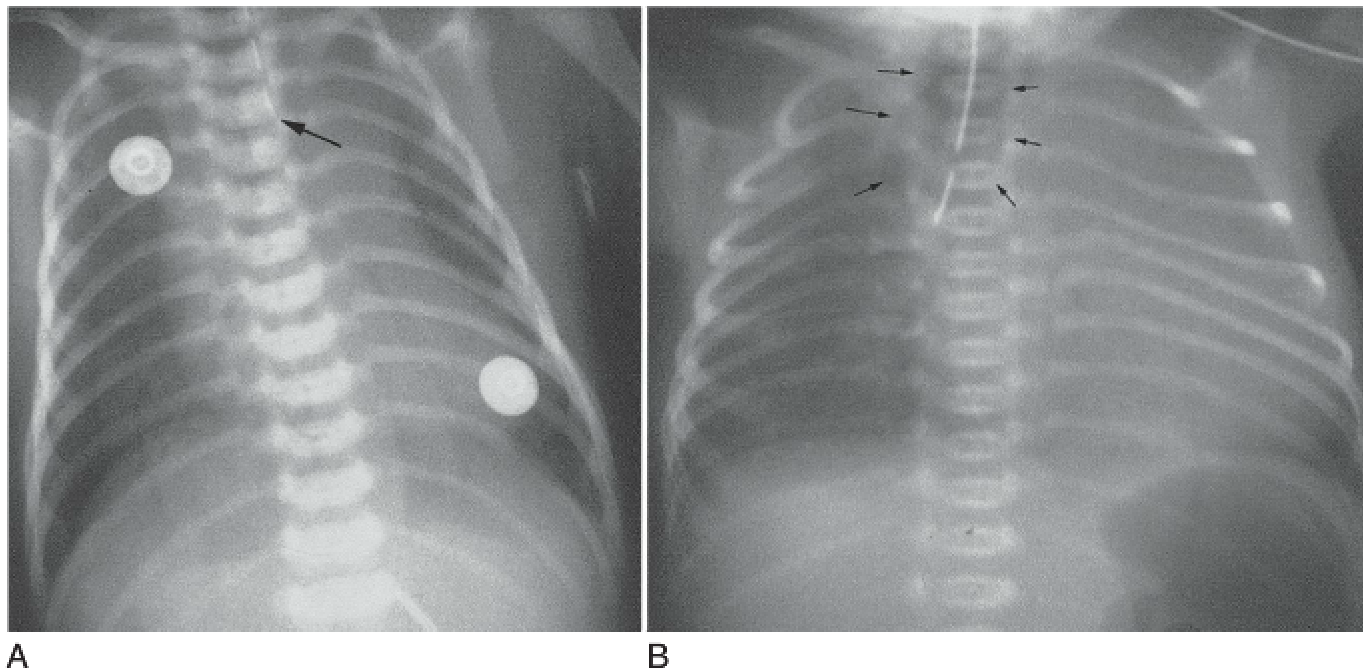


Figura 71-7 **A**, Radiografia simples do tórax de um lactente com atresia esofágica pura. Observa-se a incapacidade de passar o tubo nasogástrico (*seta*) no estômago e a ausência de gases no abdome. **B**, Radiografia simples do tórax de um lactente com atresia esofágica e fístula traqueoesofágica (FTE). A atresia esofágica é sugerida pela impossibilidade de passar o tubo nasogástrico no interior do estômago e do esôfago, cheio de gás proximalmente ao estômago (*setas*). Verifica-se a ETE pela presença de gases dentro do abdome.

Tratamento Cirúrgico

O tratamento cirúrgico para AE/FTE mais comum é realizado por meio de toracotomia extrapleural no quarto espaço intercostal. Mais recentemente, o reparo toracoscópico tem sido descrito por vários centros especializados em operação minimamente invasiva.[9] A broncoscopia é realizada para localizar a fístula, e excluir a possibilidade de uma segunda fístula, além de avaliar a anatomia brônquica. Do lado direito, a veia ázigos é ligada para obter acesso à FTE subjacente. A FTE é dissecada circunferencialmente e depois ligada, usando-se pontos separados de fios não absorvíveis. O coto esofágico proximal é, então, dissecado e mobilizado o mais alto possível para permitir anastomose esofágica livre de tensão. A irrigação do coto superior é, em geral, bem-sucedida e provém de ramos do tronco tireocervical. Por outro lado, a irrigação do esôfago distal é mais pobre e segmentar, originária dos vasos intercostais. Por isso, não se deve mobilizar muito o coto inferior, a fim de evitar isquemia na anastomose esofágica. A anastomose é feita em um ou em dois planos de sutura. A incidência de deiscência da anastomose é um pouco mais elevada com a anastomose em plano único, ao passo que a incidência de estenose esofágica é mais alta com a técnica de camada dupla.

Se não for possível a realização da anastomose sem tensão, existem várias opções. A primeira é suturar a extremidade seccionada do esôfago distal à fascia pré-vertebral, marcar sua localização com um grampo metálico e fechar a toracotomia. Após algum tempo (2 a 3 meses), o coto esofágico proximal pode crescer e a toracotomia subsequente permitirá a anastomose esofágica primária. Para alongar o esôfago e facilitar a anastomose primária, pode-se realizar a esofagomiotomia circular ou espiral[10] do coto proximal. Outra técnica consiste em colocar pontos de reparo para tração nas extremidades proximal e distal do esôfago e exteriorizá-las pelo tórax. Esses pontos são progressivamente tracionados e, após alguns dias, a anastomose esofágica primária é realizada.[11] Outras alternativas são a esofagostomia cervical e a substituição esofágica formal tardiamente.

Em pacientes com AE sem FTE, o hiato entre as duas extremidades esofágicas é frequentemente grande, o que impede, desse modo, a anastomose primária no período neonatal. Nesses pacientes, a abordagem tradicional é a esofagostomia cervical para a drenagem das secreções orais, a gastrostomia para a alimentação enteral. A substituição esofágica, usando o estômago, o intestino delgado ou o colo, é executada com cerca de 1 ano de vida. Mais recentemente, parece que as duas extremidades do esôfago podem crescer espontaneamente, de tal modo que anastomose primária pode ser realizada aos 4 meses de vida.[12] Assim a gastrostomia no período neonatal poderá ser a única intervenção necessária. A deglutição de saliva poderá realmente promover alongamento do coto proximal e, portanto, evitar a esofagostomia.

Em pacientes com FTE sem AE, o local da FTE é, em geral, a região do istmo torácico. Nesse caso, a abordagem cirúrgica é feita por incisão cervical. Após a indução da anestesia, porém, antes de proceder à incisão, é útil cateterizar a FTE com um fio-guia para facilitar sua identificação.

Resultados

A mortalidade da AE/FTE relaciona-se diretamente com as anomalias associadas, particularmente as cardíacas, e com as alterações cromossômicas. Na ausência desses fatores, a sobrevida é superior a 95%.[13] As complicações pós-operatórias peculiares à AE/FTE incluem distúrbios da motilidade esofágica, refluxo gastroesofágico (RGE) (25% a 50%), estenose da anastomose (15% a 30%), deiscência da anastomose (10% a 20%) e traqueomalácia (8% a 15%).

Refluxo Gastroesofágico

O vômito é uma ocorrência comum durante a infância e pode ser difícil distingui-lo do RGE, que pode necessitar de correção cirúrgica. Embora o diagnóstico e o tratamento cirúrgico do RGE sejam semelhantes em adultos e crianças, há muitas diferenças que devem ser conhecidas.

Quadro Clínico

Enquanto os sintomas do RGE, no adulto, podem ser facilmente identificados, nas crianças pequenas poderão ser mais sutis. As crianças com RGE, em vez de se queixarem de azia, tendem a relacionar dor com alimentação. Por isso, podem ficar irritadas durante ou após a refeição e limitar a ingesta. Essa circunstância poderá ser identificada pelo déficit ponderal (DP), ou a criança não ganhará peso. Outra causa de DP em lactentes com RGE são as consequências da redução da ingesta calórica decorrentes da êmese protraída. Outros sintomas característicos incluem episódios de apneia com risco de vida, designados como *síndrome da quase-morte súbita do lactente* (SQMSL). Em uma criança com RGE documentado, um episódio de SQMSL representa indicação absoluta para a operação antirrefluxo. Os sintomas respiratórios do RGE em crianças são tosse, rouquidão, pneumonias recorrentes ou asma. A asma persistente em crianças poderá se originar do RGE em 75% dos casos, de modo que proporção significativa delas não apresenta outros sintomas de RGE. A supressão de ácido isolada não demonstrou melhora dos sintomas da asma e, nesses pacientes, a terapia cirúrgica pode ser considerada mais precocemente.[14]

Muitas crianças encaminhadas à operação antirrefluxo apresentam sequelas neurológicas, que, geralmente, são secundárias a fatores como desequilíbrios metabólicos, traumatismo craniano ou anóxia neonatal. Nesses casos, a maioria dos pacientes precisa de gastrostomia para alimentação. Por esse motivo, a operação deve ser realizada no mesmo tempo da gastrostomia, em particular nos pacientes com episódios de aspiração ou que já tiveram vômitos importantes associados à alimentação por sondas intragástricas.

Avaliação Pré-operatória

A avaliação da criança com RGE necessita de diversos exames, cada qual destinado a fornecer uma informação diferente. A abordagem inicial consiste no estudo contrastado do trato gastrointestinal superior (EED). O EED não exclui o RGE, porém, é importante para descartar outras causas de vômitos em crianças, como má-rotação, membrana antral, cistos de duplicação e estenose pilórica ou duodenal. O teste de excelência para diferenciar o RGE fisiológico do patológico é a monitorização contínua do pH esofágico (18 a 24 horas).[15] A avaliação do risco de desenvolvimento de esofagite pode decorrer do índice de refluxo, que leva em conta a percentagem de tempo em que o pH esofágico permanece inferior a 4. Um índice de refluxo superior a 11% em lactentes até 1 ano de idade ou superior a 6% em crianças maiores é considerado patológico. Esse estudo é limitado pelo fato de que define bem o risco de lesão ácida para o esôfago, mas pode não detectar RGE patológico em pacientes com sintomas relacionados com a aspiração pulmonar. Nessas circunstâncias, o episódio de refluxo pode ser de suficiente magnitude para causar pneumonia ou broncospasmo; porém, depurado de maneira eficiente pelo esôfago, e será interpretado como normal. Estudos de impedância intraluminar de vários canais já demonstraram equivalência à pHmetria e podem, ainda, detectar refluxo do conteúdo gástrico não ácidos.[16] A cintilografia marca o alimento com um radioisótopo, e em seguida mede o número de episódios de RGE e de eventos de aspiração pós-prandiais. As vantagens dessa técnica consistem na

capacidade de identificar eventos de RGE não ácidos e quantificar o esvaziamento gástrico. Uma limitação é que a técnica é extremamente sensível e, por isso, incapaz de distinguir o RGE patológico do não patológico. Além disso, ainda não há parâmetros para a população pediátrica. Finalmente, as abordagens endoscópicas do esôfago, da laringe e da traqueia representam estudos complementares para confirmar a presença de lesão ácida.

Tratamento Conservador

As medidas clínicas para reduzir o RGE incluem em engrossar o leite com cereal, reduzir o volume das mamadas e realizar manobras posturais. Além disso, a supressão ácida farmacológica pode ser útil. As indicações para o tratamento cirúrgico são RGE grave que não responde ao tratamento clínico, bem como pacientes com episódios de SQMSL, DP ou de estenose esofágica. Outras indicações relativas abrangem as que requerem reconstrução cirúrgica complexa das vias aéreas,[17] pacientes com sequelas neurológicas que necessitam de gastrostomia para alimentação ou história de pneumonias recorrentes ou de asma persistente.

Tratamento Cirúrgico

Assim como nos adultos, muitas técnicas são propostas para crianças com RGE. O procedimento de escolha continua sendo a fundoplicatura à Nissen. Na população pediátrica, esta pode ser feita por via aberta ou laparoscópica, com resultados semelhantes. Em pacientes com sequela neurológica grave, a desconexão esofagogástrica completa com esofagojejunostomia em Y de Roux está indicada, mas associa-se à morbidade significativa.[18]

Resultado

Os resultados gerais da operação antirrefluxo em crianças são excelentes. O risco de recidiva do RGE é elevado nos doentes neurológicos e na presença de doença pulmonar grave ou história de prematuridade.[19]

Estenose Hipertrófica do Piloro

A estenose hipertrófica do piloro (EHP) é um dos distúrbios gastrointestinais mais comuns da primeira infância, com incidência de 1:3.000 a 4.000 nascidos vivos. É mais comum entre 2 a 8 semanas de vida. Na EHP, a hipertrofia dos músculos circulares do piloro causa obstrução do esvaziamento gástrico. Isso induz vômitos não biliosos em jato, perda de ácido clorídrico resultante de alcalose metabólica hipoclorêmica e desidratação. O tratamento é feito pela secção cirúrgica do anel pilórico. Atualmente não há lugar para o tratamento clínico da EHP.

Etiologia

A causa da estenose pilórica é desconhecida, e múltiplos fatores têm sido associados. A origem étnica é importante, porque a maior incidência é observada entre brancos de descendência escandinava e a menor, entre afro-americanos e chineses. Em todas as séries, o sexo masculino supera o feminino na proporção de 4:1 ou 5:1. Existe incidência maior de EHP em filhos de pais com essa condição e, em muitas séries, é mais frequente em primogênitos do sexo masculino.

Quadro Clínico

A clínica de lactentes com EHP é de episódios de vômitos não biliosos em jato. Ocasionalmente, o vômito poderá ter coloração amarronzada ou conter laivos de sangue, porém é sempre não bilioso. Pode-se observar peristalse gástrica visível sob a forma de contrações que se movimentam do quadrante superior esquerdo para o epigastro. Entre os episódios de vômito, os lactentes em geral se alimentam avidamente.

Diagnóstico

A palpação do tumor pilórico (também conhecido como *oliva*) no epigástrio ou no quadrante superior direito por um examinador experiente é patognomônica do diagnóstico de EHP. Quando a oliva é palpada, não há necessidade de exames diagnósticos adicionais. Quando a oliva não pode ser palpada, o diagnóstico da EHP precisa ser feito por um exame ultrassonográfico ou EED. A sensibilidade e a especificidade desses exames para o diagnóstico de EHP são semelhantes. O EED é útil para a avaliação de outras causas de vômito, enquanto a ausência de exposição à radiação e o custo tornam a ultrassonografia o exame de escolha. O diagnóstico é feito pelo espessamento persistente do músculo pilórico em mais de 3 ou 4 mm ou pelo comprimento do piloro maior que 15 a 18 mm associados à obstrução funcional do estômago.[20] Recentemente demonstrou-se que a palpação pré-operatória da oliva não diminui a frequência da avaliação pela ultrassonografia.[21]

Tratamento

O tratamento da EHP é a piloromiotomia. Esta consiste na incisão da musculatura pilórica anormal, preservando a mucosa subjacente (Fig. 71-8). O procedimento é executado pela tradicional incisão no quadrante superior direito, por incisão periumbilical, ou laparoscopicamente, com resultados semelhantes.[22] É importante que, antes da operação, o lactente seja hidratado até restauração da diurese por via intravenosa. É, também, fundamental que a alcalose metabólica subjacente seja lentamente corrigida com solução salina normal. O potássio não deve ser reposto até que o volume intravascular e a diurese sejam restaurados. Como a alcalose metabólica é compensada por acidose respiratória, poderá ocorrer apneia pós-operatória. Por isso, o nível de HCO_3^- deverá ser normalizado antes da operação.

No pós-operatório, imediato, permite-se, normalmente, reiniciar a alimentação via oral do lactente. Com frequência, ocorrem vômitos após a operação, porém são, em geral, autolimitados. As complicações específicas da piloromiotomia incluem miotomia incompleta, perfuração da mucosa (geralmente na extremidade duodenal) e infecção da incisão.

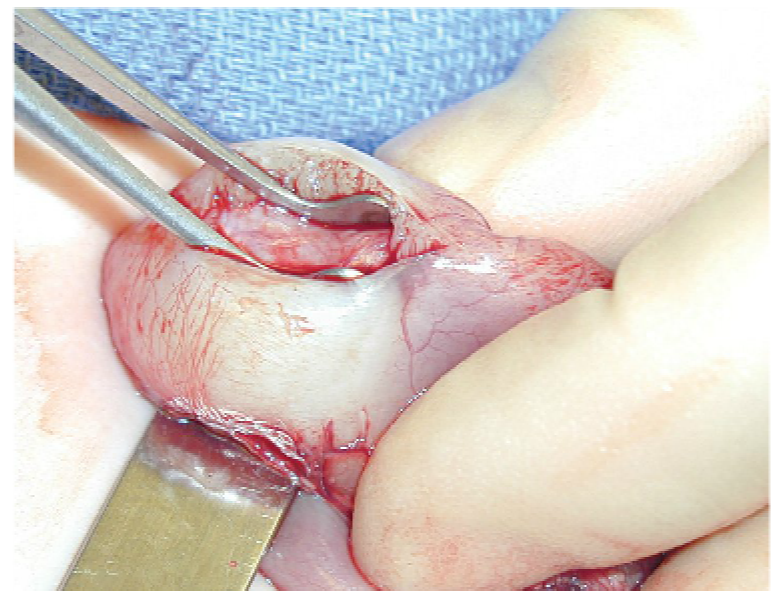


Figura 71-8 **Piloromiotomia para estenose hipertrófica do piloro. A musculatura pilórica espessada foi seccionada e afastada, e a mucosa subjacente tornou-se aparente.**

Atresia Intestinal

Atresia Duodenal

A atresia duodenal (AD), ao contrário das atresias intestinais mais distais, ocorre em razão da falta de vacuolização do duodeno no estádio sólido. As variantes anatômicas são a estenose duodenal, a membrana duodenal–mucosa com parede muscular íntegra (deformidade "em biruta", do inglês *windsock deformity*), duas extremidades separadas por uma corda fibrosa ou a separação completa do duodeno com um hiato entre os cofos.

Anomalias Associadas

A AD associa-se a várias anomalias, incluindo prematuridade, síndrome de Down, poliidrâmnio materno, má-rotação, pâncreas anular e atresia das vias biliares (AB). São também frequentes outras anomalias, como as cardíacas, renais, esofágicas e anorretais. Em sua maioria, a obstrução duodenal é distal à ampola de Vater e os portadores apresentam-se com vômitos biliosos no período neonatal. Em pacientes com membrana duodenal, os vômitos pós-prandiais ocorrem em idade mais avançada.

Diagnóstico

A clássica radiografia simples de abdome da AD evidencia o *sinal da dupla bolha* (estômago e bulbo duodenal cheios de ar) (Fig. 71-9). Nos casos em que não exista ar distalmente, o diagnóstico está confirmado e não são necessários outros exames. Por outro lado, se existir ar distalmente, o EED deve ser realizado rapidamente. Esse exame é importante não só para confirmar o diagnóstico de estenose ou atresia duodenal, mas também para excluir volvo do intestino médio, que constitui emergência cirúrgica.

Tratamento

O tratamento da AD é feito por anastomose que desvia o trânsito da obstrução duodenal, bem como por duodenostomia laterolateral ou proximal–transversa a longitudinal–distal, (em diamante, do inglês *diamond-shaped*). Quando o duodeno proximal estiver muito dilatado, pode-se fazer a duodenoplastia para reduzir o calibre do duodeno, o que melhora o esvaziamento gástrico pós-operatório. A membrana duodenal é ressecada por via transduodenal. A ampola de Vater encontra-se frequentemente na própria prega e, por isso, deve ser identificada e preservada durante a ressecção desta.

Atresia Jejunoileal

Embora tenham sido postulados vários mecanismos para explicar os achados da atresia jejunoileal (AJI), a teoria prevalente é a de um acidente vascular mesentérico focal intra-uterino. O espectro dos achados da lesão macroscópica inclui estenose simples, interrupção completa do lúmen intestinal com ou sem um cordão fibroso no coto intestinal distal, falta de um segmento do intestino e do mesentério ou atresias múltiplas. Um tipo final é designado como *deformidade em casca de maçã* ou *árvore de Natal* (*apple-peel Christmas tree*) (Fig. 71-10). Essa atresia é peculiar porque a obstrução ocorre, em geral, no jejuno proximal, que é suprido pela artéria mesentérica superior (AMS). Existe, então, um hiato no mesentério, e o restante do intestino delgado é espiralado ao redor do ramo ileocólico da AMS, que é perfundida retrogradamente pela artéria cólica média. Essa irrigação deficiente apresenta fortes implicações na reanastomose e no potencial para necrose isquêmica decorrente de volvo antenatal. Por isso, muitos neonatos com esse tipo de atresia nascem com redução do comprimento intestinal.

Quadro Clínico

A apresentação clínica depende do nível da obstrução. Na atresia proximal, a distensão abdominal é menos frequente e, em geral, há vômitos biliosos. As radiografias simples de abdome revelam níveis hidroaéreos com ausência de ar distalmente à atresia. Se a atresia for distal, poderá haver distensão abdominal. Para excluir a possibilidade múltiplas atresias, que poderão estar presentes em 10% a 15% dos casos, pode-se realizar

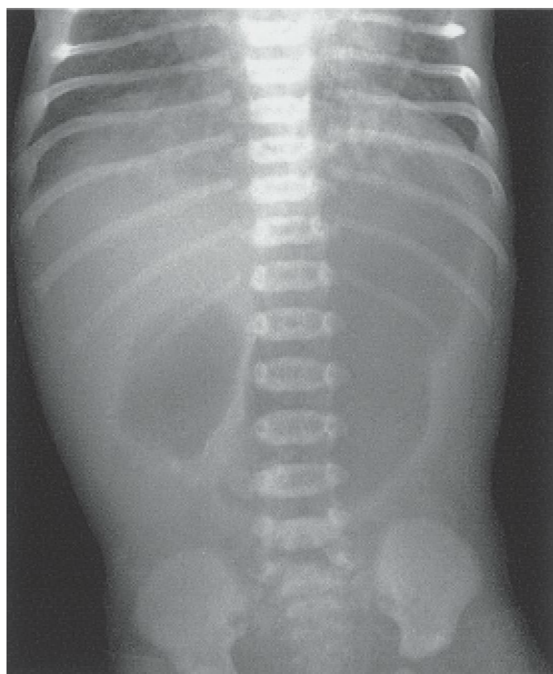


Figura 71-9 Radiografia abdominal simples demonstrando a dupla bolha da atresia duodenal. O grande estômago cheio de ar é visibilizado com o duodeno proximal dilatado. Não há ar além do duodeno.

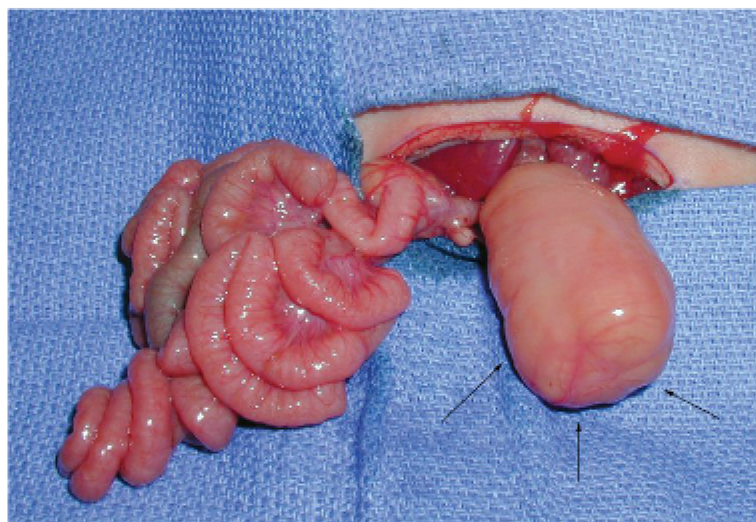


Figura 71-10 Atresia jejunal proximal da variante "maçã descascada" ou "árvore de Natal" (*apple-peel* ou *Christmas tree*). O jejuno proximal dilatado (*setas*) é nutrido pela artéria mesentérica superior (AMS). Existe um hiato no mesentério e o restante do intestino delgado forma uma espiral em volta do ramo ileocólico da AMS, que é perfundida retrogradamente pela artéria cólica média.

enema opaco pré-operatório. A AJI, ao contrário da AD, geralmente não é acompanhada de outras anomalias. Uma exceção é a fibrose cística (FC), que pode estar presente em aproximadamente 10% dos casos.

Tratamento

O tratamento da AJI consiste em reestabelecer a continuidade intestinal. Na presença de múltiplas atresias, é fundamental preservar o máximo possível de intestino, o que poderá exigir múltiplas anastomoses sobre uma prótese intraluminal. Caso o intestino proximal esteja muito dilatado, a peristalse será deficiente. Nesses casos, se o restante do intestino estiver encurtado, a enteroplastia do intestino dilatado precisa ser realizada. Por outro lado, deve-se ressecar o intestino dilatado se o comprimento do intestino delgado restante for normal. A sobrevida global dos lactentes com AJI é superior a 90%[23] e não tem relação com o tipo de atresia encontrada. A morbidade associada mais importante é a síndrome do intestino curto.

Anomalias da Rotação/Fixação Intestinal (Má-rotação Intestinal)

A maioria das alterações de rotação e de fixação do intestino torna-se clinicamente evidente durante a primeira e a segunda infâncias. Não se sabe a verdadeira incidência das anormalidades rotacionais do intestino médio. Ocorre com a frequência de 1 em 6.000 nascidos vivos. O conhecimento da embriologia do intestino é fundamental para diagnóstico e tratamento cirúrgico adequado.

Rotação Intestinal Normal

Em todos os fetos humanos, o intestino médio sai da cavidade abdominal através do anel umbilical por volta da quarta semana do desenvolvimento. Na décima semana gestacional, o intestino retorna à cavidade abdominal, girando 270 graus em torno do eixo da MAS, em um sentido anti-horário. A posição final do ligamento de Treitz é no quadrante superior esquerdo, e a do ceco, é no quadrante inferior direito do abdome. A interrupção ou a inversão desses movimentos coordenados explica a embriologia das anomalias encontradas.

Rotação Intestinal Anormal

A anomalia mais frequentemente encontrada é a não rotação completa do intestino médio, que ocorre quando nem o ramo duodenojejunal nem o ramo cecocólico fazem a rotação. Como resultado, não existe alça duodenal em C e o ligamento de Treitz está localizado no lado direito do abdome. O ceco também não faz a rotação e posiciona-se no lado esquerdo do abdome. Na não rotação, o jejuno proximal e o colo ascendente têm um pedículo único (AMS), que é responsável pela irrigação de todo o intestino médio. Nesse pedículo, ocorre o volvo do intestino médio, que leva à necrose isquêmica de todo o intestino médio.

A não rotação do ramo duodenojejunal seguida de rotação e fixação normais do ramo cecocólico leva à obstrução duodenal decorrente das bandas mesentéricas (de Ladd) que se originam no colo e se estendem sobre o duodeno, terminando no retroperitônio. Nessa situação, a probabilidade de surgimento de volvo do intestino médio é menor, uma vez que a base do mesentério é relativamente larga e fixa ao abdome posterior. A obstrução duodenal por bandas de Ladd apresenta-se, clinicamente, como vômitos biliosos. Diversas outras anomalias são possíveis com qualquer combinação de rotação incompleta, ausente ou invertida, do ramo duodenojejunal, associadas a vários tipos de rotação do ramo cecocólico.

Quadro Clínico

A má-rotação intestinal pode apresentar diversas manifestações clínicas. Entretanto, os principais conjuntos de sintomas podem agrupar-se aos relacionados com volvo, a obstrução duodenal ou à dor abdominal intermitente ou crônica, ou como um achado incidental em um paciente assintomático. A maioria dos pacientes manifesta sintomas durante o primeiro mês de vida.

O volvo intestinal é emergência cirúrgica, uma vez que a indicação de intervenção tardia associa-se a alto risco de necrose intestinal e à morte subsequente. O quadro clínico clássico é o surgimento súbito de vômitos biliosos em um recém-nascido. Embora vômitos biliosos apresentem mais frequentemente outras etiologias, deve-se excluir o volvo do intestino médio. Quando houver sinais clínicos de isquemia intestinal, a possibilidade de sobrevida do paciente é reduzida e poderá cursar com intestino curto.

O volvo do intestino médio também pode ser incompleto ou intermitente. Os pacientes podem apresentar dor abdominal crônica ou episódios intermitentes de vômitos (que podem ser não biliosos), saciedade precoce, perda de peso, dificuldade em ganhar peso ou má-absorção/diarreia. No volvo parcial, a obstrução venosa e linfática do mesentério altera a absorção e leva à perda de proteína para o lúmen intestinal, bem como à isquemia mucosa e melena, como resultados da insuficiência arterial.

Diagnóstico

A avaliação pré-operatória de uma criança com suspeita de má rotação intestinal inclui radiografias simples de abdome e EED. Ocasionalmente, as radiografias podem revelar evidências de obstrução intestinal. No entanto, os achados mais comuns são inespecíficos. O EED é o padrão-ouro para o diagnóstico. O elemento-chave para o diagnóstico da má rotação intestinal é a posição do ligamento de Treitz. Normalmente, localiza-se à esquerda da linha média e no nível do antro gástrico. Na presença de volvo, o local da obstrução é, em geral, a terceira porção do duodeno, que tem a aparência de "bico de pássaro".

Em uma criança grave com volvo do intestino médio, a cirurgia de urgência está indicada e a reposição intravenosa de líquidos deve ser agressiva e em pouco tempo. Deve-se proceder à sondagem nasogástrica e (vesical cateter de Foley), solicitar tipagem sanguínea e administrar antibióticos de largo espectro. O tempo é fundamental para evitar ressecções extensas do intestino delgado.

Tratamento Cirúrgico: Procedimento de Ladd

O tratamento cirúrgico da má-rotação intestinal é o procedimento de Ladd. À abertura da cavidade peritoneal, todo o intestino deverá ser imediatamente exposto. Se for encontrado volvo, a maioria dos casos apresenta rotação no sentido horário. Portanto, deve-se girar no sentido anti-horário para desfazê-lo. Após esse procedimento, podem-se observar edema e congestão do intestino, e algumas áreas podem parecer necróticas. A colocação de compressas aquecidas e a observação por algum tempo poderão melhorar a aparência do intestino, que apresenta sinais de sofrimento vascular. Se determinadas áreas do intestino estiverem obviamente necróticas, deve-se realizar a ressecção com estomias. Levando-se em consideração que é imprescindível preservar o máximo possível de intestino, os segmentos intestinais de aspecto duvidoso devem ser deixados e reavaliados em um procedimento de *second-look* dentro de 24 a 36 horas. Em seguida, são seccionadas as faixas de Ladd, que se estendem do colo ascendente por cima do duodeno, inserindo-se na parte posterior do quadrante superior direito. Para evitar compressão extramural do duodeno e recidiva de obstrução, as bandas devem ser completamente ressecadas, nas

porções lateral e média do duodeno. Ao seccionar as bandas mediais, a distância entre o duodeno e o colo ascendente aumenta. O alargamento da base mesentérica reduz a possibilidade de volvo. Não há benefício em fixar o ceco ou o duodeno à parede abdominal. Em recém-nascidos, deve-se passar um cateter com balão por via oral e posicioná-lo através do piloro até o duodeno distal para excluir a possibilidade de obstrução intraluminal. Realiza-se, então, a apendicectomia, uma vez que, ao final desse procedimento, o ceco irá posicionar-se no lado esquerdo do abdome. O intestino deverá ser recolocado na cavidade abdominal, com todo o delgado para o lado direito, e o colo irá posicionar-se à esquerda.

Resultados

A recidiva do volvo é relativamente incomum, porém deve ser a preocupação principal em pacientes que apresentam sintomas obstrutivos em qualquer período pós-operatório. As aderências são causa mais comum da obstrução pós-operatória. São também frequentes os distúrbios da motilidade gastrointestinal. O volvo do intestino médio é responsável por 18% dos casos da síndrome do intestino curto na população pediátrica. O reconhecimento e o tratamento precoces são os fatores mais importantes na prevenção dessa complicação.

Enterocolite Necrosante

A enterocolite necrosante (ECN) é a emergência gastrointestinal mais comum no período neonatal. O fator de risco isolado mais importante é a prematuridade, embora outros fatores, como isquemia, bactérias, citocinas e alimentação enteral, possam ser significativos. O advento do surfactante exógeno e o aperfeiçoamento dos métodos de ventilação mecânica contribuem para a maior incidência de ECN em prematuros. Apesar do grande impacto que essa afecção exerce na morbimortalidade neonatal, o progresso em seu conhecimento torna-se difícil pelo fato de que não há um modelo experimental confiável de ECN.

Quadro Clínico

O desenvolvimento da ECN é incomum nos primeiros dias de vida. Entretanto, 80% dos casos ocorrem no primeiro mês de vida. O quadro clínico é, muitas vezes, inespecífico e imprevisível. Os sinais clínicos são irritabilidade, instabilidade da temperatura, má-aceitação das mamadas e episódios de apneia ou bradicardia. Sinais mais específicos incluem distensão abdominal, vômitos, intolerância alimentar ou eliminação de fezes sanguinolentas. À medida que a ECN progride, desenvolvem-se sepse, com piora dos parâmetros cardiorrespiratórios, coagulopatia e morte. O sinal radiológico típico da ECN é a pneumatose intestinal (Fig. 71-11). Esta é constituída por gás hidrogênio gerado por fermentação bacteriana dos substratos intraluminais. Outros sinais radiológicos podem evidenciar gases na veia porta, ascite, alças fixas de delgado ou pneumoperitônio. Os locais comumente afetados são o íleo distal e o colo ascendente, ainda que todo o trato gastrointestinal possa ser comprometido (ECN total).

Tratamento Conservador

Uma vez firmado o diagnóstico de ECN, o tratamento inicial consiste em repouso do intestino com descompressão por sonda nasogástrica, reposição volêmica, transfusão de sangue e/ou de plaquetas e administração de antibióticos de largo espectro. O tratamento clínico dura de 7 a 10 dias e é bem-sucedido em cerca de 50% dos casos. A indicação absoluta para tratamento cirúrgico da ECN é a presença de perfuração intestinal, pelo pneumoperitônio às radiografias simples do abdome. Outras indicações relativas para a operação incluem piora clínica, hiperemia da parede abdominal, agravamento da acidose, queda do número de leucócitos ou de plaquetas, massa abdominal palpável ou alça fixa persistente em radiografias abdominais seriadas. A decisão da indicação cirúrgica pode ser difícil e devem-se pesar os riscos da laparotomia em um neonato prematuro com comprometimento do estado geral.

Tratamento Cirúrgico

Os princípios gerais do tratamento cirúrgico da ECN são a ressecção de todos os segmentos não viáveis do intestino e as estomias. Deve-se preservar o máximo de intestino possível. Nesse sentido, podem ser necessárias ressecções múltiplas de intestino necrosado, preservando-se os segmentos intermediários de intestino viável, e múltiplas estomias. Nos casos em que o intestino esteja isquêmico, porém não necrótico, deve-se realizar reavaliação com *second-look* dentro de 24 horas. A ressecção intestinal com reanastomose primária pode ser realizada em bebês com comprometimento focal de ECN e mínima contaminação peritoneal que estejam estáveis na sala de operação. Os riscos de deiscência e estenose diminuem o entusiasmo por essa abordagem.

Outra abordagem mais recente no manejo do neonato com ECN e cujo intestino esteja perfurado é a colocação de drenos peritoneais, sob anestesia local no leito. Em recém-nascidos pré-termo muito graves, a drenagem do líquido peritoneal contaminado poderá melhorar a ventilação e deter a progressão da sepse. Surpreendentemente, em alguns pacientes, a drenagem do peritônio poderá ser a única intervenção necessária. Os dados que suportam a drenagem peritoneal como modalidade de tratamento para a ECN foram estabelecidos recentemente em um estudo clínico multicêntrico, randomizado e prospectivo.[24] Nesse estudo, sobrevida, nutrição parenteral e tempo de internação foram semelhantes para crianças com ECN pesando menos de 1.500 g e tratadas por drenagem peritoneal ou laparotomia.

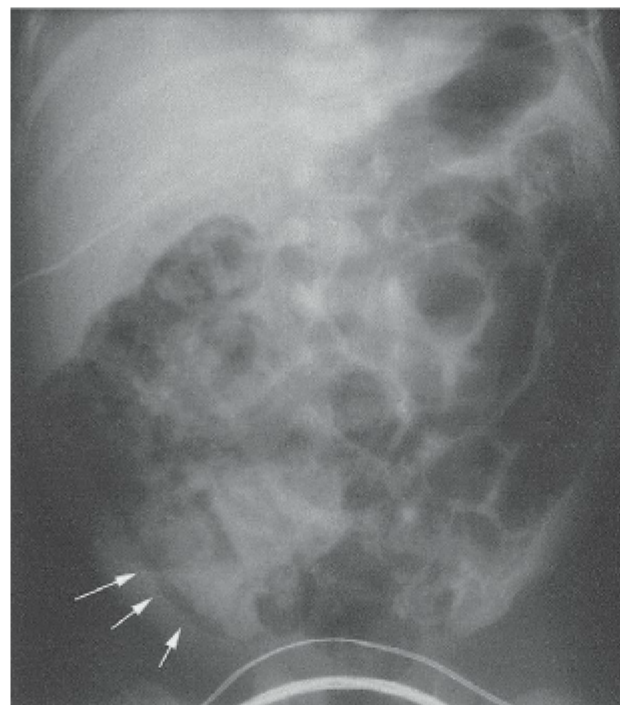


Figura 71-11 Radiografia simples do abdome de um lactente com enterocolite necrosante demonstrando pneumatose intestinal difusa. Além do típico aspecto em "vidro fosco", são facilmente visualizadas linhas de ar correspondentes ao plano submucoso da parede intestinal (*setas*).

Resultados

A mortalidade global dos pacientes com ECN tratados cirurgicamente varia de 10% a 50%. A ECN é, atualmente, a causa mais comum da síndrome do intestino curto em crianças.[25] Em cerca de 10% dos lactentes, ocorrem estenoses intestinais depois do tratamento clínico ou cirúrgico da ECN. O local mais comum do comprometimento é a flexura esplênica do cólon. Por causa do risco de estenose, deve-se realizar um estudo radiográfico, com contraste, do intestino distal antes do fechamento eletivo das estomias. A longo prazo, tornam-se frequentes distúrbios no desenvolvimento neuropsicomotor desses pacientes.

Síndromes Meconiais

As síndromes meconiais da infância representam um complexo grupo de doenças gastrointestinais associadas à FC, com superposição no quadro clínico e no tratamento. A FC resulta da mutação no gene regulador transmembrana da fibrose cística (*CFTR*) e é autossômica recessiva. Portanto, ambos os pais devem ser portadores. Estima-se que 3,3% dos brancos nos Estados Unidos sejam portadores assintomáticos da mutação do gene FC. O transporte anormal do cloreto em pacientes com FC resulta em secreções viscosas e espessas, afetando muitos órgãos, incluindo intestino, pâncreas, pulmões, glândulas salivares, trato biliar e órgãos reprodutores. O quadro clínico das síndromes meconiais varia desde a rolha meconial até o íleo meconial simples ou complicado.

Rolha Meconial

A síndrome da rolha meconial é causa frequente de obstrução intestinal neonatal e associa-se a outras enfermidades, incluindo doença de Hirschsprung, diabetes materno, hipotireoidismo e FC. Embora a maioria dos neonatos com a síndrome do tampão meconial seja normal, devem-se pesquisar doença de Hirschsprung e FC. Os lactentes afetados são, muitas vezes, pré-termo e apresentam sinais e sintomas de obstrução intestinal baixa. A distensão abdominal é característica. As radiografias abdominais revelam múltiplas alças intestinais dilatadas. O diagnóstico e o procedimento terapêutico de escolha é um enema de contraste hidrossolúvel. Frequentemente, há expulsão da rolha de mecônio e alívio da obstrução com esse procedimento (Fig. 71-12).

Figura 71-12 Rolha meconial. Essa rolha foi eliminada após um enema com contraste realizado em um recém-nascido com distensão abdominal e obstipação por 48 horas. Depois da expulsão da rolha, o neonato passou a evacuar normalmente.

Íleo Meconial Simples

O íleo meconial do recém-nascido é a manifestação clínica mais precoce da FC e acomete cerca de 15% dos pacientes com essa doença hereditária. Na América do Norte, todo neonato branco com íleo meconial deve ser considerado portador de FC. No íleo meconial simples, o íleo terminal encontra-se dilatado e preenchido por mecônio espesso, escuro e ressecado. Concreções meconiais menores são encontradas no íleo mais distal e deixam o colo com aspecto relativamente pequeno. Em pacientes com íleo meconial simples, os sinais radiológicos do abdome evidenciados nas radiografias simples são alças do intestino delgado dilatadas e cheias de ar, ausência de níveis hidroaéreos e massa de mecônio e ar do lado direito do abdome, conferindo a aparência de "vidro fosco" ou de "bolha de sabão".

O exame diagnóstico inicial escolhido é um enema de contraste, com solução iônica hidrossolúvel. O tipo de contraste não é unanimidade entre os radiologistas-pediátricos. Entretanto, a gastrografina é, provavelmente, o mais usado. Pelo fato de que os agentes de contraste são hipertônicos com relação ao plasma, é importante que os lactentes estejam bem hidratados, com eletrólitos normais, e que os sinais vitais sejam cuidadosamente monitorizados durante e após o procedimento. O meio de contraste deve alcançar o íleo, na área do mecônio espessado. Esse procedimento resolve a obstrução em até 75% dos casos, com incidência de perfuração intestinal inferior a 3%.

Tratamento Cirúrgico

Quando a obstrução do íleo meconial simples requerer enema com contraste, torna-se necessário o tratamento cirúrgico. Historicamente, o íleo terminal dilatado era ressecado e criavam-se vários tipos de estomias. Esse procedimento salvou neonatos muito graves, que de outro modo teriam morrido. Mais recentemente, na maioria dos casos, o único procedimento necessário é a simples evacuação do mecônio luminal, sem necessidade de estomia. Utilizam-se laparotomia e pequena enterotomia no íleo terminal dilatado. Um cateter de borracha é usado para irrigar os intestinos proximal e distal com solução salina aquecida ou *N*-acetilcisteína a 4%. Esta última serve para quebrar as pontes dissulfídicas do mecônio e facilitar sua separação da mucosa intestinal. O mecônio é, então, manipulado para o colo distal ou removido pela enterotomia, com cuidado, para evitar a contaminação peritoneal. Uma vez resolvida a obstrução, o procedimento é finalizado com o fechamento da enterotomia em dois planos. Nos casos em que a evacuação do mecônio for incompleta, pode-se deixar um tubo em T no íleo para facilitar a irrigação pós-operatória contínua.

Íleo Meconial Complicado

O íleo meconial é considerado complicado quando houver perfuração intestinal. Esta pode ser produzida *in utero* ou iniciar-se do período neonatal. A presença de mecônio no interior da cavidade peritoneal produz peritonite grave com intensa reação inflamatória e calcificação. O quadro do íleo meconial complicado é variável e pode evidenciar a formação de pseudocisto meconial, peritonite encapsulada, com ou sem infecção bacteriana secundária, ou ascite.

O diagnóstico de FC é geralmente confirmado no período pós-operatório. O método mais confiável e definitivo para confirmar o diagnóstico de FC é o teste do suor pela iontoforese da pilocarpina, que revela concentração de cloreto superior a 60 mEq/L. Esse teste poderá não ser confiável em neonatos e é, em geral, executado mais tarde. O exame mais precoce é a detecção da mutação no gene *CFTR*. O resultado desse exame, juntamente à cuidadosa história familiar e ao quadro clínico, permite a confirmação do diagnóstico na maioria dos lactentes.

Resultado

O prognóstico a longo prazo dos pacientes com FC, com ou sem íleo meconial, provavelmente não é diferente, embora as complicações gastrointestinais persistam por toda a vida. Um equivalente do íleo meconial poderá se desenvolver (síndrome obstrutiva ileal distal) como consequência da não adesão à terapia de reposição oral da enzima ou das crises de desidratação. Na maioria dos pacientes, essa situação é tratada clinicamente com enemas e/ou soluções laxativas orais de polietilenoglicol. Outros diagnósticos devem ser considerados, inclusive o de obstrução intestinal por bridas. A terapia de reposição da enzima pancreática de alta potência com proteção entérica tem sido associada à colangiopatia fibrosante. Nesses casos, poderá ser necessária a ressecção da estenose inflamatória do colo.

Invaginação (Intussuscepção)

Invaginação é a telescopagem de uma parte do intestino por dentro da outra e é a causa mais comum de obstrução intestinal na primeira infância. Na maioria das invaginações pediátricas, a causa é desconhecida, localiza-se na junção ileocecal e não existe causa anatômica patológica identificável. Invariavelmente, existe acentuado edema do tecido linfoide da região da válvula ileocecal. Não se sabe se isso é a causa ou o efeito da invaginação. A evidência da função do edema do tecido linfoide na patogenia é indicada pela associação dessa doença com história de recentes episódios de gastroenterite viral, infecções respiratórias superiores e, mais recentemente, administração da vacina do rotavírus.

Etiologia

A incidência de uma causa anatômica patológica é de até 12% na maioria das séries pediátricas, aumentando proporcionalmente com a idade. A causa anatômica mais comum da invaginação é o divertículo de Meckel. Entretanto, devem ser consideradas outras etiologias, entre elas pólipos, apendicite, neoplasia intestinal, hemorragia submucosa associada à púrpura de Henoch-Schönlein, corpo estranho, tecido pancreático ou gástrico ectópicos e duplicação intestinal. A invaginação pode ocorrer, também, no intestino delgado, na ausência de uma cabeça de invaginação em crianças que foram submetidas à operação abdominal por diversas causas. Esse diagnóstico pode ser considerado em crianças que apresentam dores abdominais do tipo cólica acompanhadas de vômitos no período pós-operatório precoce.

Quadro Clínico

A invaginação causa, classicamente, fortes cólicas abdominais em uma criança eutrófica. A criança encolhe as pernas durante os períodos de dor e fica, em geral, quieta nos intervalos. Depois de algum tempo, fica letárgica. O vômito está quase sempre presente. Embora possam ocorrer evacuações no início do quadro de dor, a progressão da obstrução resulta em isquemia intestinal com eliminação de muco sanguinolento, comumente referido como *geleia de morango*. Pode-se palpar a massa abdominal.

Diagnóstico

Em cerca da metade dos casos, pode-se suspeitar de invaginação pelas radiografias simples de abdome. Os achados radiológicos sugestivos incluem presença de massa, diminuição da quantidade de ar no colo ou sinais de completa obstrução do intestino delgado distal. Nos casos em que a suspeita seja fraca com base nos sinais clínicos, o exame diagnóstico inicial é a ultrassonografia abdominal. Os achados ultrassonográficos característicos da invaginação abrangem o sinal do alvo das camadas invaginadas do intestino nos cortes transversais ou o sinal do "pseudorrim", quando visto longitudinalmente.

Tratamento Não Cirúrgico

Quando houver forte suspeita clínica de invaginação, o procedimento diagnóstico e terapêutico de escolha é a redução hidrostática com contraste ou com ar. As contraindicações são a peritonite e a instabilidade hemodinâmica. Além disso, a invaginação de delgado não pode ser tratada por enema e há maior probabilidade de estar associada a um ponto de fixação. A redução hidrostática com bário é o tratamento clássico. Porém, mais recentemente, o uso de enema de ar tornou-se bastante frequente. A redução é bem-sucedida em mais de 80% dos casos, confirmados pela resolução da massa, juntamente a refluxo do ar para o íleo proximal. Para evitar a exposição à radiação, pode-se realizar a redução da invaginação pelo uso do enema com solução salina com ultrassonografia. Os índices de recidiva após a redução hidrostática são de 11% e, em geral, ocorrem nas primeiras 24 horas. A recidiva pode ser tratada por uma segunda redução hidrostática. A terceira recidiva representa indicação para o tratamento cirúrgico.

Tratamento Cirúrgico

As indicações cirúrgicas em pacientes com invaginação são a presença de peritonite e/ou de um exame clínico compatível com necrose intestinal. A presença de obstrução completa do intestino delgado, de localização no intestino delgado, a falha da redução completa pelo meio hidrostático ou a história de recidivas também indicam intervenção cirúrgica. A laparoscopia poderá ser útil como primeiro passo para confirmar a presença de invaginação incompletamente reduzida e para facilitar a redução, evitando, assim, incisão maior.[26] A intussuscepção é exposta por meio de incisão transversa no lado direito do abdome, sendo reduzida com manobras manuais retrogradamente, da parte distal à proximal, até que esteja reduzida por completo. Compressas mornas devem ser colocadas sobre o intestino e, nos casos de viabilidade intestinal duvidosa, justifica-se um período de observação. As aderências na região da válvula ileocecal são seccionadas, e a apendicectomia é realizada. O tecido linfoide da região da válvula ileocecal torna-se invariavelmente espessado e edemaciado, podendo confundir-se com um tumor do intestino delgado. A experiência com essa doença evita a ressecção intestinal desnecessária. Os índices de recidiva são muito baixos após a redução cirúrgica. Nos casos em que a invaginação não pode ser reduzida ou é incerta a viabilidade do intestino, ou quando for identificada uma causa anatômica, a ressecção intestinal torna-se necessária. O procedimento de escolha para esses casos é a hemicolectomia com reanastomose primária.

Doença de Hirschsprung

A doença de Hirschsprung ocorre em 1:5.000 nascidos vivos e caracteriza-se pela ausência de células ganglionares nos plexos mientérico (de Auerbach) e submucoso (de Meissner) à patologia. A alteração de inervação é acompanhada de espasmo muscular do colo distal e do esfíncter interno do ânus, resultando em obstrução funcional. Portanto, o intestino doente é o segmento distal contraído, ao passo que o intestino normal é a porção proximal dilatada. A área entre o segmento dilatado e o contraído é chamada de *zona ou cone de transição*. Nessa área, as células ganglionares começam a aparecer, porém, em número reduzido. A agangliose envolve sempre o reto distal e estende-se proximalmente por distâncias variáveis. O retossigmoide é afetado em cerca de 75% dos casos; a flexura esplênica

ou o colo transverso, em 17%; e faganglionose total do colo, com variável extensão para dentro do intestino delgado, em 8%. O risco da doença de Hirschsprung é maior quando há história familiar e em pacientes com síndrome de Down.

Quadro Clínico

A maioria dos lactentes com doença de Hirschsprung tem sintomas nas primeiras 24 horas de vida, com distensão abdominal progressiva e vômitos biliosos. A não eliminação de mecônio nas primeiras 24 horas é altamente significativa, sendo um sinal importante. Pode haver diarreia em alguns lactentes, decorrente de enterocolite. O diagnóstico da doença de Hirschsprung pode também passar despercebido por períodos prolongados. Nesses casos, as crianças mais velhas podem manifestar falta de apetite, distensão abdominal crônica e obstipação. Como a obstipação é um distúrbio frequente em crianças normais, é relativamente comum o encaminhamento destas à biopsia cirúrgica, a fim de excluir a possibilidade de doença de Hirschsprung. A causa mais comum de morte de pacientes com doença de Hirschsprung não tratada é a enterocolite, que se manifesta por diarreia alternada com períodos de obstipação, distensão abdominal, febre, hematoquezia e peritonite.

Diagnóstico

Em um recém-nascido com evidência radiográfica de obstrução intestinal baixa, faz-se um enema com bário. Antes desse estudo, o toque retal e os enemas comuns devem ser evitados para não interferirem na identificação da zona de transição. Em um enema opaco normal, o reto mostra-se mais largo do que o colo sigmoide. Em pacientes com a doença de Hirschspsrung, o espasmo do reto distal diminui seu calibre, comparado ao colo sigmoide mais proximal. A identificação da zona de transição é muito importante (Fig. 71-13). Entretanto, é relativamente impreciso determinar sua localização. A incapacidade de eliminar completamente o contraste dentro de 24 horas ocorre na doença de Hirschsprung e fornece ajuda no diagnóstico. Outro objetivo importante do estudo é excluir outras causas de obstipação no recém-nascido, como rolha meconial, síndrome do colo esquerdo e atresia.

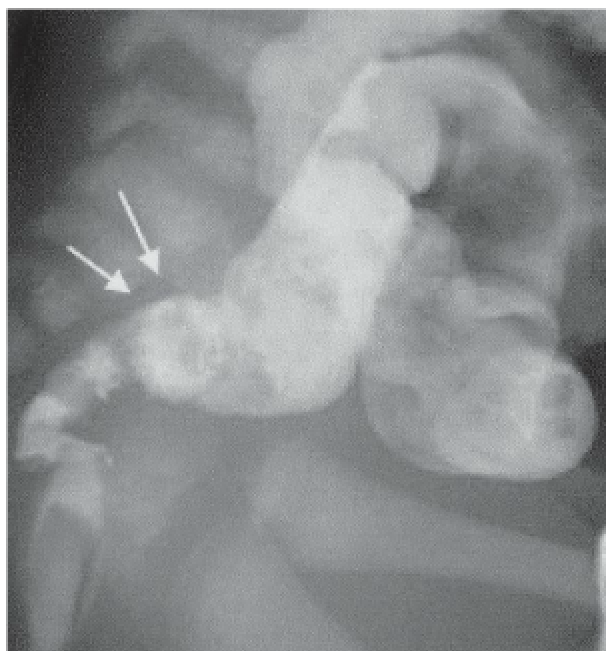


Figura 71-13 Doença de Hirschsprung. Um enema com bário demonstra a zona de transição (*setas*) do colo normal proximal dilatado para o calibre reduzido do colo aganglionar distal.

A manometria anorretal pode, também, indicar o diagnóstico da doença de Hirschsprung. O sinal clássico é a falta de relaxamento do esfíncter interno quando há insuflação do balão retal. A vantagem desse método é que pode ser realizado em ambiente ambulatorial, sem necessidade de anestesia geral. É bastante útil em crianças maiores e raramente usado em neonatos.

A biopsia retal é o padrão de excelência para o diagnóstico de doença de Hirschsprung. No período neonatal, é realizada no leito com mínima morbidade, usando-se material especial para biopsia retal por sucção. É importante obter a amostra pelo menos 2cm acima da linha denteada para evitar a amostragem da transição normal do intestino ganglionado para a escassez ou ausência de gânglios na região do esfíncter interno. Em crianças maiores, como a mucosa retal é mais espessa, pode-se fazer a biopsia da espessura total sob anestesia geral. Os critérios patológicos para o diagnóstico são ausência de células ganglionares, hipertrofia dos troncos nervosos e reação intensa para a acetilcolinesterase à imunoistoquímica.

Tratamento Cirúrgico

Há muitas opções cirúrgicas para o tratamento da doença de Hirschsprung. Tradicionalmente, um procedimento de estadiamento é realizado, seguido por estomia proximal. Esta consiste em uma laparotomia formal, que, em geral, é executada por intermédio de uma pequena incisão no quadrante inferior esquerdo do abdome. Identifica-se a zona de transição, que é confirmada por múltiplas biopsias seromusculares. Realiza-se, então, a colostomia na região do intestino normalmente inervado. O procedimento definitivo será executado posteriormente.

O tratamento definitivo da doença de Hirschsprung consiste em variações de três principais procedimentos. No procedimento de Swenson, o intestino aganglionar é ressecado até o nível dos esfíncteres internos e realiza-se a anastomose coloanal no períneo. No procedimento de Duhamel, o coto retal aganglionar é mantido, e o colo normal é abaixado pela parede posterior desse coto. Insere-se um grampeador GIA pelo ânus, com um dos ramos no intestino normal posteriormente e o outro, no reto aganglionar, anteriormente. O disparo do grampeador forma um neo-reto que se esvazia normalmente, em razão do segmento posterior de intestino com inervação normal. Finalmente, a técnica de Soave consiste na dissecção endorretal da mucosa do reto aganglionar distal. O colo normal é, então, abaixado através do manguito muscular restante e realiza-se a anastomose coloanal. Mais recentemente, a técnica de Soave tem sido executada no período neonatal como o procedimento inicial e sem estomia. O mesmo procedimento vem sendo realizado completamente por via transanal em lactentes, com ou sem laparoscopia.[27] A sobrevida global de pacientes com doença de Hirschsprung é excelente. Contudo, não são infrequentes os problemas com a evacuação a longo prazo. A disfunção pós-operatória mais frequente é a obstipação, seguida por encoprese, incontinência e enterocolite.

Ânus Imperfurado

O espectro das malformações anorretais é variável, desde simples estenose anal à persistência de cloaca. A incidência varia de 1 em 4.000 a 5.000 nascidos vivos e é um pouco mais frequente em meninos. A malformação mais comum é a imperfuração anal, com uma fístula entre o colo distal e a uretra em meninos ou, no vestíbulo da vagina, em meninas.

Embriologia Anorretal

Com 6 semanas de gestação, o septo urorretal desloca-se caudalmente para dividir a cloaca em seio urogenital anterior e

canal anorretal posterior. A não formação desse septo resulta em fístula entre o intestino e o trato urinário (em meninos) ou a vagina (em meninas). A falha total ou parcial da reabsorção da membrana anal leva à formação de membrana anal ou de estenose. O períneo contribui, também, para o desenvolvimento da abertura anal externa e da genitália pela formação de pregas cloacais, que se estendem do tubérculo genital anterior ao ânus. O corpo perineal é formado pela fusão das pregas cloacais entre as membranas anais e urogenitais. A abertura das membranas cloacais em qualquer ponto ao longo de seu percurso faz com que a abertura anal externa fique anterior ao esfíncter externo (*i.e.,* o ânus anteriorizado).

Classificação das Anomalias Anorretais

A classificação anatômica das anomalias anorretais baseia-se no nível em que o fundo retal cego termina com relação à musculatura do elevador do ânus (Tabela 71-3). Historicamente, o nível da terminação em fundo cego era determinado pela obtenção de radiografia pélvica lateral (*i.e.*, invertograma) depois que o lactente permanecia de cabeça para baixo durante alguns minutos, para permitir que o ar alcançasse o reto em fundo cego. Esse exame é altamente subjetivo, não sendo mais usado. A inspeção do períneo, por si só, pode determinar o nível da anomalia em 80% dos meninos e em 90% das meninas. Clinicamente, se for observada fístula retocutânea em qualquer ponto do períneo de um menino ou externamente ao hímen de uma menina, trata-se de uma lesão baixa, que permite procedimento de reparo perineal primário, sem necessidade de colostomia. As demais lesões são altas ou intermediárias e necessitam de colostomia sigmóidea. Após esse procedimento, uma técnica definitiva será realizada tardiamente. Quando necessário, o nível da anomalia poderá ser detalhado por ultrassonografia ou RM.

A atresia retal é uma lesão incomum na qual o lúmen do reto está completa ou parcialmente obstruído. A parte superior do reto encontra-se dilatada, e a parte inferior consiste em um pequeno canal anal. A *persistência da cloaca* é um defeito no qual o reto, a vagina e a uretra se unem e se fundem para formar um canal comum único. Em meninas, o tipo de anomalia pode ser determinado pelo número de orifícios no períneo. Um orifício único leva à suspeita de cloaca. Se forem observados dois orifícios (*i.e.,* uretra e vagina), trata-se de imperfuração anal alta ou, menos comumente, de seio urogenital persistente (um dos orifícios) e ânus normal (o outro orifício).

Tabela 71-3 Classificação das Anomalias Congênitas Anorretais

Femininas	
Altas	Agenesia anorretal com ou sem fístula retovaginal
	Atresia retal
Intermediárias	Agenesia anorretal com ou sem fístula retovaginal
	Agenesia anal
Baixas	Fístula retovestibular ou retocutânea (ânus anteriorizado)
	Estenose anal
Cloaca	
Masculinas	
Altas	Agenesia anorretal com ou sem fístula uretral retoprostática
	Atresia retal
Intermediárias	Agenesia anorretal com ou sem fístula uretral retobulbar
	Agenesia anal
Baixas	Fístula retocutânea (ânus anteriorizado)
	Estenose anal

Anomalias Associadas

As anomalias anorretais congênitas muitas vezes, relacionam-se, com outras lesões, e a associação VATER ou VACTERL deve ser considerada. Em cerca de 1/3 dos pacientes, há alterações ósseas do sacro e da coluna (vértebras ausentes, acessórias, ou hemivértebras e/ou um sacro assimétrico ou curto). A ausência de uma ou mais vértebras relaciona-se com prognóstico ruim quanto à continência intestinal e/ou vesical. Pode ocorrer, ainda, disrafismo oculto da medula espinal, que consiste em espina bífida, lipomeningocele ou gordura no filamento terminal.

Avaliação Pré-operatória

Realiza-se a avaliação clínica com radiografias simples da coluna, bem como com ultrassonografia da medula espinal. Além da fístula retourinária, outras anormalidades genitourinárias estão presentes em 26% a 59% dos pacientes. As mais comuns são o refluxo vesicoureteral e a hidronefrose, porém outros achados, como rim em ferradura, agenesia ou displasia renal, bem como hipospádia ou criptorquidia, podem ocorrer. De modo geral, quanto mais alta a malformação anorretal, maior a frequência de alterações urológicas associadas. Em pacientes com persistência de cloaca ou fístula retovesical, a probabilidade de alteração genitourinária é de aproximadamente 90%. Ao contrário, essa associação é de apenas 10% em crianças com defeitos baixos (*i.e.*, fístula perineal). A avaliação radiológica do trato urinário é realizada por meio de ultrassonografia renal e uretrocistografia miccional. Esta última poderá mostrar fístula retourinária (se presente).

Além dos exames já mencionados, deve-se solicitar radiografia simples do tórax e realizar cuidadoso exame clínico do coração. Se houver suspeita de malformação cardíaca, deve-se fazer o ecocardiograma antes de qualquer procedimento cirúrgico. Antes iniciar a alimentação, deve-se proceder à sondagem nasogástrica e confirmar a presença da sonda no estômago para excluir atresia do esôfago.

Malformações Baixas

Em recém-nascidos com malformações baixas, o procedimento de reparo primário em um tempo, sem necessidade de colostomia, está indicado. Podem ser utilizadas três abordagens básicas. Para a estenose anal, em que a abertura anal está em posição normal, a dilatação seriada, por si só é, em geral, curativa. As dilatações são feitas diariamente pelo responsável, e o tamanho do dilatador aumenta progressivamente (inicia-se com 8 ou 9 F e aumenta-se, progressivamente, até 14 ou 16F). Se a abertura anal for anterior ao esfíncter externo (*i.e.*, ânus anteriorizado) com distância pequena entre a abertura e o centro do esfíncter externo, e o períneo estiver íntegro, deve-se realizar a anoplastia "*cutback*". Esta consiste em uma incisão estendendo-se do orifício anal ectópico até a parte central do esfíncter anal, aumentando, desse modo, a abertura anal. Se houver grande distância entre a abertura anal e a porção central do esfíncter externo, pode-se realizar a anoplastia de *transposição*, em que a abertura anal anormal é transposta para a posição normal no centro do complexo muscular esfincteriano e o períneo é reconstruído.

Malformações Intermediárias ou Altas

Os lactentes com malformações intermediárias ou altas necessitam de colostomia como primeiro tempo de uma reconstrução em três estádios. O colo é seccionado na região sigmóide, de modo que o colo proximal é exteriorizado como uma colosto-

mia e o colo distal, como uma fístula mucosa. A secção completa do intestino minimiza o risco de contaminação fecal para a fístula retourinária, reduzindo, também, o risco de sepse por infecção urinária. Além disso, o intestino distal deve ser avaliado radiologicamente para determinar a localização da fístula retourinária. O segundo tempo é realizado, em geral, 3 a 6 meses depois, e consiste na ligadura cirúrgica da fístula retourinária ou retovaginal, seguida do abaixamento do coto retal em fundo cego para a posição anal normal. A abordagem sagital posterior, descrita por Peña, é o procedimento mais frequentemente executado.[28] Consiste na determinação da localização do centro do esfíncter anal por eletroestimulação do períneo. Faz-se, então, uma incisão na linha média estendendo-a do cóccix até a parte anterior do períneo, passando pelo esfíncter, e a musculatura do elevador é seccionada até que o reto seja identificado.

A fístula do reto para a vagina ou para o trato urinário é fechada. Em seguida, o reto é mobilizado, e a musculatura perineal é reconstruída. O terceiro e último tempo consiste no fechamento da colostomia, que será realizado alguns meses mais tarde. As dilatações anais iniciam-se dentro de duas semanas após o abaixamento e devem continuar durante vários meses após o fechamento da colostomia.

Mais recentemente, um procedimento em tempo único foi descrito para o tratamento das malformações anorretais intermediária e alta, por via laparoscópica.[29] Essa técnica tem a vantagem teórica da colocação do neorreto na posição central do esfíncter e do complexo do elevador sob visão direta e evita a necessidade da secção dessas estruturas. Até o momento, é desconhecido o resultado dessa nova abordagem a longo prazo, comparativamente ao método sagital posterior clássico.

A morbidade em pacientes com malformações anorretais relaciona-se com a presença de anomalias associadas. O principal objetivo da correção da malformação é a continência fecal. Os fatores prognósticos quanto à continência são a altura do defeito e se o sacro é normal. Setenta e cinco por cento dos pacientes têm evacuações voluntárias. Metade desse grupo ainda suja ocasionalmente suas roupas íntimas, enquanto a outra metade é considerada totalmente continente.[30] A sequela mais comum é a obstipação. É importante que haja um plano pós-operatório para reduzir a frequência da encoprese e melhorar a qualidade de vida desses pacientes, com o uso de enemas diários.

PAREDE ABDOMINAL

Malformações da Parede Abdominal

Os defeitos da parede abdominal anterior são relativamente frequentes e são tratados por cirurgiões pediátricos. Durante o desenvolvimento normal do embrião humano, o intestino médio hernia pelo anel umbilical e continua a crescer. Na 11ª semana gestacional, o intestino médio retorna à cavidade abdominal e executa rotação e fixação normais, juntamente com o fechamento do anel umbilical. Se o intestino não retornar, o recém-nascido terá as vísceras abdominais protruindo diretamente no umbigo, um processo denominado *onfalocele* (Fig. 71-14A). É comum haver uma membrana cobrindo o intestino, protegendo-o, assim, do líquido amniótico circundante. Ocasionalmente, a membrana pode romper em algum momento no

A

B

Figura 71-14 Os dois principais defeitos da parede abdominal. A onfalocele (A) origina-se no umbigo e contém uma membrana revestindo o intestino. Existe alta incidência de outras anomalias associadas. Ao contrário, na gastrosquise (B) o defeito origina-se no lado direito do umbigo, não existe membrana cobrindo as vísceras e as anomalias associadas são relativamente infrequentes.

útero, dificultando o diagnóstico diferencial pela confusão com outro tipo de defeito da parede abdominal denominado *gastrosquise* (Fig. 71-14B). Na gastrosquise, ao contrário da onfalocele, o defeito situa-se sempre no lado direito do umbigo, o cordão umbilical está íntegro e nunca existe membrana cobrindo as vísceras abdominais. A morbimortalidade desses defeitos não é tão elevada com o tratamento cirúrgico, a não ser que haja anomalias associadas. Na ausência de outras anomalias graves, a sobrevida a longo prazo é excelente.[31]

Onfalocele

Na onfalocele, as vísceras abdominais estão cobertas por uma membrana formada por peritônio no lado interno e por âmnio no lado externo. O tamanho do defeito varia desde pequena abertura, através da qual uma pequena porção de intestino hernia, até grande abertura, pela qual todo o intestino e o fígado herniam. Na onfalocele, ao contrário do que ocorre na gastrosquise, há alterações de cariótipo em cerca de 30% dos lactentes, entre as quais estão incluídas trissomias do 13, 18 e 21. Mais da metade dos recém-nascidos com onfalocele apresentam outras malformações leves ou graves, sendo mais comuns as cardíacas, seguidas pelas musculoesqueléticas, gastrointestinais e genitourinárias. Existe, também, estreita associação com a síndrome Beckwith-Wiedemann (onfalocele, hiperinsulinemia, macroglossia).

Avaliação Pré-operatória e Tratamento

O tratamento imediato da onfalocele consiste na colocação de sonda nasogástrica ou orogástrica para descompressão e prevenção de distensão das vísceras em razão da deglutição de ar. Deve-se providenciar acesso venoso para a administração de líquidos e de antibióticos de largo espectro. A membrana deve ser coberta com uma compressa úmida e estéril, e o bebê precisa ser transportado para um centro de referência terciário de cirurgia pediátrica. Antes do tratamento cirúrgico, devem-se excluir alterações cromossômicas potenciais e anomalias congênitas, estas últimas avaliadas por cuidadoso exame físico, radiografias simples do tórax, ecocardiograma, se o exame físico for sugestivo de cardiopatia congênita subjacente, e ultrassonografia renal. Como as vísceras estão cobertas por uma membrana, pode-se postergar a intervenção cirúrgica até que ocorra meticulosa avaliação do neonato.

Tratamento Cirúrgico

Para o tratamento cirúrgico da onfalocele existem diversas opções, em grande parte ditadas pelo tamanho do defeito. Na maioria dos casos, o conteúdo da membrana pode ser reduzido para o interior do abdome, e a membrana é ressecada com o cuidado de ligar individualmente os vasos umbilicais. Em seguida, fecham-se a aponeurose e a pele. O fechamento da aponeurose pode ser facilitado com o auxílio de manobras manuais para alargar a parede anterior, bem como manipular os conteúdos do intestino proximal e distalmente.

Nas onfaloceles gigantes, o grau de desproporção visceroabdominal impossibilita o fechamento primário, o que torna o tratamento cirúrgico um desafio. Uma possibilidade é o silo de Silastic, que permite a redução gradual das vísceras para o interior da cavidade abdominal em alguns dias. A monitorização da pressão intra-abdominal durante a redução poderá evitar o desenvolvimento de uma síndrome compartimental abdominal. Após a redução total das vísceras ao abdome, o neonato é levado à operação para fechamento formal da aponeurose e da pele. Às vezes, não é possível o fechamento da aponeurose. Nesses casos, a pele é suturada e o paciente fica com uma hérnia de grandes dimensões. Esta será reparada após 1 a 2 anos. Quando a pele não pode ser fechada por cima do defeito, existem outras opções, incluindo a aplicação tópica de uma solução antimicrobiana (p. ex., nitrato de prata ou a sulfadiazina de prata) na parte externa da membrana. Com o passar do tempo, forma-se o tecido de granulação, e, em seguida, ocorre epitelização da membrana. O reparo da hérnia de grandes dimensões é feito alguns anos mais tarde.

Gastrosquise

Na gastrosquise, contrariamente ao que ocorre nos pacientes com onfalocele, o risco de anomalias associadas não é frequente. A principal exceção a essa regra é a associação da gastrosquise com a atresia intestinal, que poderá estar presente em até 15%. As atresias podem comprometer o intestino delgado ou o colo. A causa da gastrosquise é atualmente desconhecida, porém a teoria prevalente é a de que resulte de um defeito da parede abdominal associado à involução normal da segunda veia umbilical. Além disso, os neonatos com gastrosquise são, com frequência, pequenos para a idade gestacional e filhos de mulheres com história de uso de cigarros, álcool, drogas e ingestão de aspirina, ibuprofeno ou pseudoefedrina durante o primeiro trimestre. Há risco 11 vezes maior nos filhos de mulheres com menos de 20 anos de idade.

O tratamento cirúrgico da gastrosquise é semelhante ao da onfalocele. As considerações sobre as perdas líquidas do terceiro espaço em razão do intestino exposto e o risco de infecção determinam cobertura mais eficaz. A presença de atresia em um paciente com gastrosquise poderá ser tratada por diversos meios. O intestino pode ser simplesmente recolocado para dentro do abdome para reoperação planejada após várias semanas. Outra abordagem poderá ser a realização por estomia proximal. Finalmente, pode-se realizar a anastomose primária. Essa técnica é raramente aconselhada, em virtude da possibilidade de outras atresias, bem como das condições gerais do intestino.

Nos portadores de gastrosquise, o intestino encontra-se, em geral espessado, edemaciado, entrelaçado e encurtado. Não está esclarecido se isso é provocado pelo líquido amniótico ou por uma isquemia por constrição, decorrente do pequeno diâmetro do defeito da parede abdominal. Uma consequência da diminuição do comprimento intestinal pode ser a síndrome do intestino curto. Todavia, mesmo com um comprimento intestinal adequado, o intestino remanescente poderá apresentar alterações de motilidade, digestão e/ou absorção. Essa lesão intestinal pré-natal é responsável por grande parte da morbimortalidade pós-operatória. Praticamente todos os neonatos têm um íleo paralítico prolongado no pós-operatório. A nutrição parenteral é salvadora, porém associa-se a colestase, cirrose, hipertensão portal e insuficiência hepática.

Hérnia Inguinal

O tratamento da hérnia inguinal (HI) é um dos procedimentos cirúrgicos mais frequentes no grupo etário pediátrico. Praticamente toda HI em crianças é do tipo indireto e de origem congênita. A persistência variável do conduto peritônio-vaginal fornece um espectro de anormalidades, incluindo hérnia inguinoescrotal, hidrocele comunicante, cisto de cordão ou hidrocele não comunicante (Fig. 71-15).

Incidência

A incidência da HI varia entre 0,8% e 4,4%, traduzindo-se em aproximadamente 10 a 20 por 1.000 nascidos vivos. Em recém-nascidos pré-termo, a incidência pode se elevar a 30%. Aproximadamente 1/3 das crianças com HI tem menos de 6 meses de vida, e os meninos são afetados cerca de 6 vezes mais que as meninas. O lado direito é acometido em 60%; o esquerdo, em 30%; e em 10% são observadas hérnias bilaterais. A incidência

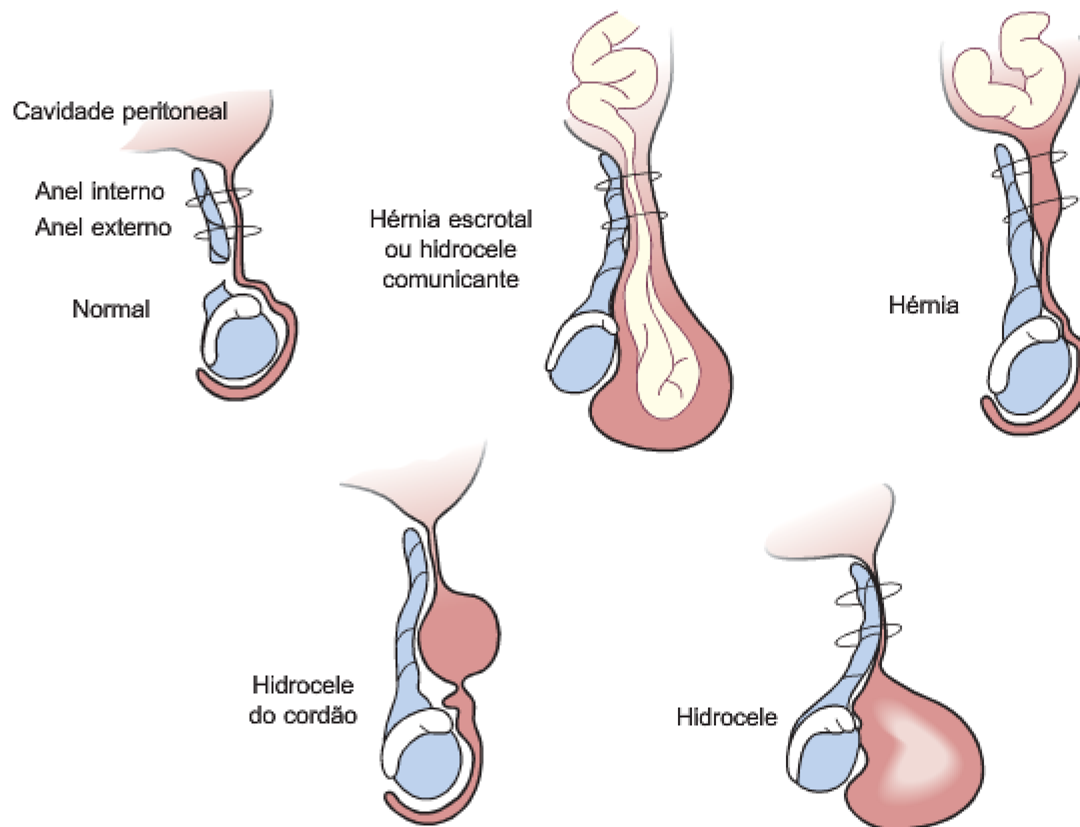


Figura 71-15 Variantes anatômicas da hérnia inguinal e da hidrocele. (De Cox JA: Inguinal hernia of childhood. Surg Clin North Am 65:1331-42, 1985.)

mais alta do lado direito, em comparação com o esquerdo, relaciona-se, provavelmente, com a descida e obliteração mais tardias do conduto peritoniovaginal do testículo direito.

Diagnóstico

A maioria das HIs apresenta-se como um abaulamento na região do anel externo, estendendo-se para baixo por distâncias variáveis até a bolsa testicular ou grandes lábios. Muitas vezes, a hérnia é detectada pelo pediatra durante um exame físico de rotina ou é observada pelos pais. Pode haver, também, dor na região inguinal. As consequências mais temidas da HI são o encarceramento e o possível estrangulamento, mais frequentes em prematuros. Em razão do risco dessas complicações, toda HI em crianças deve ser operada.

As hidroceles são constituídas de líquido ao redor do testículo e/ou do cordão. Quando a hidrocele varia de volume, pois se enche com líquido proveniente do peritônio, é designada *comunicante*. Deve-se fazer o diagnóstico diferencial com a hidrocele *não comunicante,* pela história de variação de tamanho no decorrer do dia e pela palpação de espessamento do cordão acima do testículo, no lado afetado. A hidrocele comunicante é basicamente uma HI pequena, na qual o líquido, porém não as estruturas peritoneais, passam, pelo conduto. Por esse motivo, todas as hidroceles comunicantes devem ser operadas como as HIs indiretas. As hidroceles não comunicantes, ao contrário, são comuns entre lactentes e devem ter conduta expectante por alguns meses. As indicações para operação da hidrocele não comunicante são a não reabsorção ou o aumento de tamanho, até que fique grande e tensa. O aparecimento agudo de uma hidrocele pode associar-se ao início de epididimite, tumor testicular, trauma ou torção do apêndice testicular. Nos casos de hidrocele aguda em que o exame do testículo é difícil, a ultrassonografia da bolsa testicular poderá fornecer importantes informações diagnósticas.

O momento oportuno para a operação de HI de um prematuro é controverso. O reparo precoce relaciona-se com risco elevado de lesões das estruturas do cordão, bem como com maior incidência de recidivas e de apneia associada ao procedimento anestésico. Esses fatores devem ser ponderados contra maiores riscos de encarceramento e de estrangulamento, potencial risco de perder o acompanhamento do paciente e desenvolvimento de HI de grandes proporções habitada. Levando em consideração esses fatores, a maior parte dos cirurgiões pediátricos realiza a herniorrafia antes que o recém-nascido tenha alta do berçário.[32] Caso o neonato já tenha recebido alta para casa, a maior parte dos cirurgiões pediátricos prefere esperar que ele ultrapasse 50 semanas pós-concepcionais (idade gestacional + idade pós-natal). Após essa idade, o risco de apneia pós-operatória é menor.

O momento para o reparo da HI encarcerada é outro ponto importante, e é dependente do sexo do paciente e do conteúdo no interior do saco herniário. Nas meninas, a estrutura não redutível mais comumente presente dentro de uma HI é o ovário. O ovário dentro do saco apresenta significativo risco de torção e estrangulamento. Embora isso não represente verdadeira emergência cirúrgica, o tratamento da HI deve ser realizado em um período curto de tempo (dentro de alguns dias).

Nos pacientes com HI encarcerada contendo intestino, deve-se tentar reduzir a hérnia, exceto se existir evidência clínica de peritonite. Esse procedimento pode necessitar de sedação intravenosa e cuidadosa monitorização. Se a redução for bem-sucedida, a criança é hospitalizada e mantida em observação durante 24 a 48 horas. O reparo da HI só deverá ser executado após o período de observação, para que haja regressão do edema tecidual. Por outro lado, se a HI não puder ser reduzida, a criança deve ser levada rapidamente à sala de operação, para exploração inguinal. Sendo necessária a ressecção intestinal, esta pode ser feita através do saco herniário aberto, na maioria das vezes antes do reparo da HI.

Quando a criança tem HI unilateral, existem controvérsias quanto à exploração da região inguinal contralateral. A principal vantagem da exploração contralateral é evidenciar e tratar a presença de um processo peritoniovaginal patente. Embora um processo patente não seja o mesmo que uma HI, uma HI indireta não pode ocorrer sem ela. Uma vez que existe maior incidência de processo vaginal patente durante o primeiro ano de vida, muitos cirurgiões restringem a exploração contralateral às crianças com menos de 1 ano de idade. Além disso, muitos cirurgiões admitem que a exploração contralateral deve ser feita em todas as meninas que apresentam HI unilateral clinicamente, uma vez que é rara a probabilidade de lesão das estruturas reprodutoras. A avaliação laparoscópica da virilha contralateral através do saco aberto durante o reparo pode ser um método seguro e preciso para identificar a presença de um processo vaginal patente.[33]

Os detalhes técnicos do reparo da HI já foram descritos e consistem na ligadura alta do saco herniário, no nível do anel interno. O reforço da parede posterior do canal inguinal geralmente não é necessário. Na maioria dos casos, esse procedimento é ambulatorial, com o mínimo possível de morbidade. As complicações da operação da HI são recidiva, lesão do canal deferente, infecção da ferida cirúrgica e a hidrocele pós-operatória, porém, ocorrem com frequência inferior a 1%.

Hérnia Umbilical

A hérnia umbilical (HU) ocorre como resultado da persistência da abertura do anel umbilical. Em até 80% dos casos, o fechamento completo do anel pode ocorrer até os 4 a 6 anos de idade. A HU, ao contrário da HI, raramente cursa com complicações. Por isso, a maioria dos cirurgiões pediátricos retarda o reparo da HU até que a criança tenha idade suficiente para frequentar o jardim de infância. A exceção a essa regra é uma grande HU (> 2cm), porque, nesses caso, a probabilidade de regressão espontânea é menor. Além disso, história de encarceramento, grande sobra de pele e pacientes portadores de derivação ventriculoperitoneal são outras indicações relativas para o reparo. A técnica para o reparo da HU geralmente consiste em incisão semicircular infraumbilical, dissecção do saco herniário, separando-o da pele umbilical sobrejacente, reparo da falha na aponeurose, fixação da base da pele umbilical à aponeurose e fechamento da pele.

Hérnia Epigástrica

As hérnias epigástricas (HEs) representam a terceira hérnia mais comum em crianças. Podem-se manifestar em qualquer ponto ao longo da linha média do abdome, entre o umbigo e o apêndice xifoide. Não devem ser confundidas com o grande defeito da diástase dos retos abdominais. A falha na aponeurose de uma HE é muito pequena, porém permite herniação da gordura pré-peritoneal através da falha. Embora essa ocorrência não imponha risco significativo para o paciente, o estrangulamento da gordura provoca dor, hiperemia e edema. Esse quadro indica exploração cirúrgica de urgência, para excluir o encarceramento de outras estruturas mais importantes. Em razão desse fato e da probabilidade de aumento progressivo, a maioria dos cirurgiões pediátricos recomenda a operação eletiva, que é feita com uma pequena incisão transversa sobrejacente à massa palpável. A gordura herniada é ressecada e fecha-se a falha da aponeurose.

Malformações Umbilicais

Em geral, as malformações umbilicais mais importantes associam-se à comunicação anormal com o trato gastrointestinal ou com a bexiga. No período neonatal, quando o cordão umbilical não cair espontaneamente ou houver prolapso de mucosa ou tecido de granulação na base do umbigo, ou mesmo drenagem de urina ou fezes pelo umbigo, deve-se suspeitar dessas malformações.

A comunicação do trato gastrointestinal com o umbigo ocorre por meio do ducto onfalomesentérico patente. Quando o remanescente desse ducto não está conectado à parede abdominal, ele é conhecido como divertículo de Meckel. Quando a comunicação está aberta, há saída de fezes pelo umbigo. A conexão entre o íleo e o umbigo também pode não ser patente, e esse cordão fibroso pode servir como ponto fixo inicial de um volvo ou obstrução intestinal. Se houver saída de fezes (ducto patente), está indicada a exploração umbilical, não sendo necessários outros exames. A persistência do ducto onfalomesentérico é ressecada em direção descendente, até a face contramesentérica do íleo, onde ele é ligado.

A comunicação da bexiga urinária com o umbigo ocorre por meio do úraco patente, que se estende desde a cúpula da bexiga retroperitoneal ao longo da linha média da parede abdominal anterior, onde se liga à base do umbigo. Assim, o diagnóstico é feito, com facilidade, pela ultrassonografia da parede abdominal infraumbilical. Esse exame deve ser feito se houver drenagem umbilical de líquido sugestivo de urina ou prolapso de mucosa ou tecido de granulação após a queda do coto umbilical. O tratamento é a exploração umbilical, com dissecção do úraco para baixo, até a cúpula da bexiga, onde ele será ligado. Às vezes, existe apenas um *sinus* que se estende por distâncias variáveis do umbigo até a bexiga, mas sem comunicação patente. Em razão da probabilidade de infecção, do urotélio anormal contido no *sinus* e da drenagem de muco pelo umbigo, deve ser ressecado de maneira similar à descrita para o úraco patente. Por fim, o cisto de úraco não se comunica nem com o umbigo nem com a bexiga. Frequentemente, esse cisto apresenta-se como um abscesso do úraco. Após a drenagem percutânea ou aberta do abscesso como tratamento inicial, a persistência do úraco é ressecada.

TRATO GENITOURINÁRIO

Criptorquidia

A criptorquidia (ou distopia testicular [DT]) é a alteração de diferenciação sexual mais comum e ocorre em cerca de 2% dos meninos. A degeneração dos testículos com infertilidade e o aumento no risco de tumores de células germinativas nos testículos são consequências da criptorquidia. Apesar da importância dessa disfunção a causa de DT não foi esclarecida na maioria dos pacientes. Ainda não está claro se a alteração peculiar nos testículos criptórquicos ocorre como resultado de um defeito primário no desenvolvimento testicular ou da não descida de um testículo normal, que desenvolve alterações secundárias em razão da exposição a temperaturas mais elevadas.

A DT verdadeira deve ser diferenciada do quadro de testículo retrátil. Geralmente, os testículos retráteis chegam à bolsa testicular a partir do canal inguinal com manobras manuais. Com o tempo, esses testículos descem espontaneamente para a posição normal na bolsa testicular. Por isso, não é necessária a terapia específica além do acompanhamento cuidadoso a longo prazo.

Quando se palpa uma gônada unilateral no canal inguinal, mas não se consegue levá-la até a bolsa testicular, a orquidopexia está indicada. Na maioria dos centros pediátricos, esse procedimento é feito quando a criança está com 6 meses de vida, pois a operação precoce permite o desenvolvimento normal das células germinativas após o nascimento. A orquido-

pexia é feita por inguinotomia. Em cerca de 90% dos casos de DT, existe uma hérnia inguinal associada, que é corrigida no mesmo tempo. O testículo e o cordão são mobilizados para a bolsa testicular. Cria-se uma bolsa subdártica, por incisão separada na bolsa testicular, e o testículo é suturado à fáscia do músculo.

Caso não seja possível descer o testículo para a bolsa com a mobilização, pode-se utilizar a técnica de Fowler-Stephens. Nesse procedimento, faz-se a ligadura dos vasos do cordão. Em um segundo tempo, o testículo é posicionado no escroto após o desenvolvimento de circulação colateral. Como alternativa, a artéria e a veia testiculares podem ser ligadas e reanastomosadas com técnicas microvasculares para permitir a descida do testículo.

Caso a gônada não seja palpável de um lado, pode-se usar ultrassonografia ou RM para localizar o testículo. Em seguida, pode-se realizar a laparoscopia para facilitar a orquidopexia ou para remover a gônada atrófica. Quando a DT congênita surge após a puberdade, recomenda-se, em geral, orquiectomia, com o objetivo de evitar o desenvolvimento de neoplasia.

Intersexo (Estados Intersexuais)

Em todos os embriões dos mamíferos, os ductos reprodutivos primordiais masculino e feminino coexistem por curto espaço de tempo. Na ausência dos testículos, o útero, as tubas uterinas e o terço superior da vagina formam-se de maneira autônoma. Similarmente, a genitália externa desenvolve-se de modo autônomo no clitóris, nos grandes e pequenos lábios. O desenvolvimento da genitália externa masculina depende da redução da testosterona em di-hidrotestosterona pela enzima 5α-redutase. Embora o desenvolvimento para o sexo feminino autônomo possa ocorrer sem os ovários, no fenótipo masculino, são necessários um cromossomo Y funcionante e esteroides androgênicos.

Um bebê com genitália ambígua necessita de avaliação rápida e cuidadosa para que se estabeleça o sexo. A abordagem multidisciplinar é essencial, com a participação de médicos experientes em endocrinologia, neonatologia, genética e cirurgia pediátrica. A designação imprecisa e precipitada do sexo pode ser psicologicamente impactante aos pais e à criança, com consequências para toda a vida. Avanços na reconstrução genitourinária permitiram várias opções aceitáveis para harmonizar a aparência e a função da genitália externa com o sexo de criação. Três grandes categorias de anomalias de desenvolvimento são responsáveis pela genitália ambígua em recém-nascidos e serão discutidas adiante.

Pseudo-hermafroditismo Feminino

Na primeira categoria, as fêmeas genéticas tornam-se masculinizadas por causa da produção exagerada de esteroides androgênicos. A causa mais comum desse quadro é um defeito enzimático envolvido na conversão de progesterona em glicocorticoides e em mineralocorticoides. As mutações no gene *CYP21* (anteriormente conhecido como *gene de codificação da 21-hidroxilase)* são observadas em 90% dos casos. Esse defeito genético resulta na síndrome conhecida como *hiperplasia adrenal congênita,* também chamada de *síndrome adrenogenital* e denominada *pseudo-hermafroditismo feminino*. Embora essa síndrome possa ocorrer em meninos e meninas, a genitália ambígua só é observada em meninas. Em virtude do ritmo de formação dos órgãos internos com relação à função adrenal no embrião em desenvolvimento, a genitália externa de crianças do sexo feminino sofre masculinização significativa, ao passo que as estruturas internas (útero, tubas uterinas e ovários) são normais.

Pseudo-hermafroditismo Masculino

O segundo grupo de anomalias de desenvolvimento resulta da produção deficiente, bem como da resposta ou da conversão ao androgênio em machos genéticos. A síntese deficiente de pelo menos cinco enzimas diferentes, necessárias à conversão bem-sucedida de colesterol em testosterona, é a causa mais frequente de genitália ambígua em meninos. A insensibilidade androgênica resulta de mutações pontuais em regiões codificadoras e não codificadoras do gene receptor de androgênio, levando a fenótipos variáveis. A forma completa de insensibilidade androgênica é conhecida como *síndrome de feminização testicular*. Essa condição é, em geral, diagnosticada durante o reparo de HI em uma paciente presumidamente do sexo feminino. A presença de HIs bilaterais contendo gônadas palpáveis e redutíveis sugere esse diagnóstico. Durante a operação, os testículos são descobertos e a vaginoscopia revela uma vagina encurtada, em fundo cego e ausência do colo uterino. Nos casos de insensibilidade androgênica completa, a criança continua a ser criada como menina e será submetida à remoção dos testículos, com o objetivo de evitar potenciais neoplasias. Embora essas crianças não tenham útero, o estrogênio exógeno é administrado na puberdade, a fim de promover o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários. A produção alterada da 5α-redutase do gene tipo 2 evita a conversão da testosterona em di-hidrotestosterona nos tecidos genitais e leva à feminização do macho genético em desenvolvimento.

Diferenciação de Gônadas Defeituosas

O terceiro e último conjunto de anomalias envolve as mutações genéticas que causam ausência de gônadas ou diferenciações, incompletas ou assimétricas. Nessas condições, a disgenesia gonadal pode envolver as duas gônadas (pura) ou apenas uma de um lado, combinada com um resquício do outro lado (mista). O hermafrodita verdadeiro é uma criança com testículo normal de um lado e uma gônada contendo tecido testicular e ovariano (ovotéstis) do outro. Várias outras combinações gonadais foram descritas na literatura médica.

HÉRNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÊNITA

A hérnia diafragmática congênita (HDC) é uma das malformações mais enigmáticas da cirurgia pediátrica. A incidência relatada da HDC é de 1 em 2.000 a 5.000 nascidos-vivos. Os defeitos da HDC manifestam-se no lado esquerdo na maioria dos casos (80%). Entretanto, em até 20%, podem ocorrer no lado direito. A HDC pode, também, ser bilateral, porém essa condição é rara. Não houve melhora na sobrevida, apesar das diversas estratégias inovadoras de tratamento, como a operação intra-útero, a oclusão traqueal fetal, a oscilação de alta frequência ou ventilação líquida parcial, o ECLS, o surfactante exógeno e o uso de óxido nítrico. É difícil determinar a sobrevida exata da HDC, porém, encontra-se na faixa de 70% a 90%.[34] O cálculo da sobrevida real é dificultado pelo fato de que muitos portadores de HDC são natimortos, e muitas séries excluem de seus cálculos de sobrevida os bebês que nascem com outras anomalias complexas associadas.[35]

Patogênese

A causa da HDC é desconhecida, porém admite-se que resulte da falha de fechamento normal do canal pleuroperitoneal no embrião em desenvolvimento. Desse modo, as vísceras abdominais herniam através do defeito posterolateral do diafragma e comprimem o pulmão ipsolateral em desenvolvimento. A hérnia posterolateral é conhecida como *hérnia de Bochdalek* e diferencia-se da hérnia congênita do diafragma retrosternal an-

teromedial, denominada *hérnia de Morgagni*. A compressão do pulmão resulta em hipoplasia pulmonar, que acomete ambos os pulmões, de modo que o pulmão ipsilateral é o mais afetado. Além do desenvolvimento anormal das vias aéreas, a vasculatura pulmonar é anormal, pois a espessura muscular medial das arteríolas é extremamente sensível aos múltiplos fatores locais e sistêmicos conhecidos que desencadeiam vasoespasmo. Por isso, os dois principais fatores que determinam a morbimortalidade são a hipoplasia e a hipertensão pulmonares.

Quadro Clínico

O quadro clínico mais frequente da HDC é a angústia respiratória decorrente de hipoxemia grave. O recém-nascido apresenta-se dispneico, taquipneico e cianótico, com retrações intercostais evidentes. O diâmetro anteroposterior do tórax pode estar aumentado, e o abdome pode ser escavado. Existem três modos gerais de apresentação dos lactentes com HDC. No primeiro modo, os sinais de insuficiência respiratória grave se apresentam imediatamente ao nascimento. Nesse caso, se o diagnóstico pré-natal já foi estabelecido, o parto deve ser realizado em uma instituição com estrutura para ECLS, ventilação de alta frequência e tratamento neonatal avançado. Nesses neonatos, a hipoplasia pulmonar poderá ser grave o suficiente para ser incompatível com a vida. O neonato poderá, ainda, apresentar hipóxia de causa reversível, como hipovolemia e espasmo pulmonar grave. Infelizmente, não existem critérios para a distinção entre os neonatos com hipoplasia pulmonar grave e os que apresentam estados reversíveis. Por isso, muitos neonatos com hipoplasia pulmonar irreversível são submetidos ao ECLS por período prolongado, antes que se determine que sua condição pulmonar subjacente é incurável.

No segundo modo de apresentação, que é o mais comum, o neonato aparenta estar bem durante várias horas após o parto (período de "lua de mel") e, a seguir, começa a piorar do ponto de vista respiratório. Os pacientes dessa categoria podem-se beneficiar do tratamento para reduzir a hipertensão pulmonar e a hipoxemia. Teoricamente, são candidatos ideais ECLS, porque seu desenvolvimento pulmonar já progrediu o suficiente para manter a vida. Infelizmente, muitos neonatos desse grupo não sobrevivem, mesmo com apoio do ECLS.

O terceiro modo de apresentação clínica da HDC se dá além das primeiras 24 horas de vida, ocorrendo em cerca de 10% a 20% dos casos. Muitas dessas crianças evidenciam dificuldades para mamar, doença respiratória crônica, pneumonia ou obstrução intestinal. Esse grupo de pacientes apresenta o melhor prognóstico.

Diagnóstico

O diagnóstico da HDC é frequentemente firmado durante a ultrassonografia pré-natal de uma gravidez normal. O diagnóstico pós-natal é relativamente direto, pois a radiografia simples de tórax mostra o estômago (bolha gástrica) ou alças intestinais no interior do tórax (Fig. 71-16). Pode haver desvio do mediastino contralateral ao lado da hérnia ou poliidrâmnio decorrente do estômago obstruído. Raramente, é necessário um EED.

Tratamento Pré-operatório

O tratamento da HDC detectada *in utero* tem orientado a cirurgia fetal aberta como uma estratégia para remover a compressão das vísceras abdominais e permitir melhor desenvolvimento do pulmão. Infelizmente, essa intervenção apresenta de alto risco, tanto para a mãe quanto para o feto e não tem demonstrado vantagens quanto à sobrevida.[36] Subsequente a isso, realizou-se a oclusão da traqueia fetal, que poderia resultar em acúmulo de líquido pulmonar e estimular o crescimento do pulmão. Embora tenham sido descritas diversas técnicas para a oclusão da traqueia, incluindo o uso de balões e esponjas e a aplicação de grampos externos, o resultado é um pulmão maior, porém ainda anormal.[37] Atualmente, não parece haver base racional para a intervenção no feto com o diagnóstico de HDC.

O tratamento pós-natal da HDC é complexo, porém todos os esforços devem ser direcionados para a estabilização do sistema cardiorrespiratório enquanto se minimizam as lesões iatrogênicas das intervenções terapêuticas. Para otimizar a ventilação, é essencial a intubação endotraqueal. É importante, também, a sondagem gástrica para evitar distensão gástrica, que pode agravar a compressão pulmonar, o desvio do mediastino e a ventilação. A piora aguda de um neonato com HDC pode ser proveniente de vários fatores, incluindo a extubação inadvertida. Deve-se lembrar, entretanto, que, em razão das tentativas agressivas de ventilação, poderá haver pneumotórax. O pneumotórax em pacientes com HDC ocorre sempre no lado *contralateral* ao da HDC. Se houver piora aguda, a descompressão do tórax contralateral por meio de punção com agulha poderá salvar a vida e é necessária antes da radiografia do tórax.

Os vasodilatadores farmacológicos pulmonares (tolazolina), o surfactante, a ventilação de alta frequência e o uso de óxido nítrico, embora utilizados tradicionalmente, não mostram resultados consistentes. Uma das contribuições recentes mais importantes para o tratamento da HDC é o conceito da ventilação leve com hipercapnia permissiva e hipoxemia estável (tolerância de saturações de oxigênio pré-ductais acima de 80%). Com o uso dessa estratégia, Stolar e cols. relataram sobrevida de 75,8%.[38]

Tratamento Cirúrgico

Historicamente, o reparo da HDC era considerado emergência cirúrgica, porque se admitia que as vísceras abdominais no

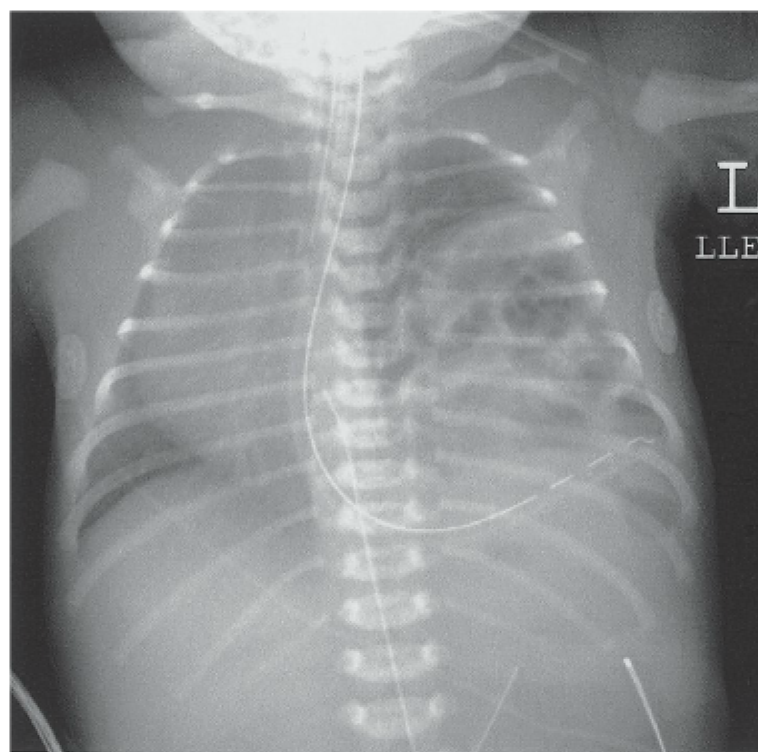


Figura 71-16 Hérnia diafragmática congênita. Notam-se a ponta da sonda nasogástrica e as evidentes alças intestinais cheias de ar no hemitórax esquerdo.

interior do tórax impediam a ventilação. Mais recentemente, verificou-se que o estresse fisiológico relacionado com a operação precoce acrescenta maior trauma e que a sobrevida não aumenta, quando comparada ao reparo mais tardio. Por isso, a maioria dos cirurgiões pediátricos aguarda um período variável (24 a 72 horas) para permitir a estabilização do neonato antes de realizar o reparo cirúrgico.

A maioria dos cirurgiões-pediátricos realiza a operação da HDC posterolateral por via abdominal, com incisão subcostal, embora a toracotomia também proporcione exposição adequada. As vísceras são reduzidas para a cavidade abdominal, e o defeito posterolateral do diafragma é fechado com pontos separados de fios não absorvíveis. Na maioria dos casos (cerca de 80% a 90%), não existe saco herniário. Entretanto, quando identificado, deverá ser ressecado durante o reparo. Ocasionalmente, o defeito é muito grande e torna o fechamento primário impossível. Nessa situação, há muitos recursos a serem utilizados, incluindo vários retalhos musculares abdominais ou torácicos. O uso de próteses, como o Gore-Tex, tornou-se mais generalizado. A vantagem da prótese é a sutura livre de tensão. Os problemas principais com as próteses são o risco de infecção e a recidiva da hérnia. Algumas vezes, o compartimento abdominal pode ser muito pequeno para acomodar as vísceras que se desenvolveram na cavidade torácica. Nessas circunstâncias, pode-se realizar um silo abdominal, como no tratamento dos defeitos congênitos da parede abdominal.

Após o período pós-operatório inicial, muitos lactentes com HDC apresentam morbidade permanente, que, por sua vez, demanda cuidadoso acompanhamento a longo prazo.[39] Muitas crianças que sobrevivem ao tratamento agressivo de insuficiência respiratória grave manifestam distúrbios neurológicos, como deficiências motoras e cognitivas, atraso do desenvolvimento, convulsões e perda auditiva. Outras disfunções são o RGE e a dismotilidade intestinal. Algumas morbidades comumente encontradas nos sobreviventes de HDC são doença pulmonar crônica, escoliose e *pectus excavatum*.

DEFORMIDADES CONGÊNITAS DA PAREDE TORÁCICA

Embora existam diversas categorias de deformidades congênitas da parede torácica, os dois tipos principais são o *pectus excavatum* e o *pectus carinatum* (Fig. 71-17). O *pectus excavatum* é também designado tórax em funil ou afundado, sendo a deformidade mais comumente encontrada (cerca de 5 vezes mais comum que o *pectus carinatum*). É 3 vezes mais frequente em homens e é identificado no primeiro ano de vida em cerca de 90% dos casos.

Etiologia

Apesar de a etiologia ser desconhecida, as anomalias das cartilagens costais são as mais frequentemente aceitas. Diversas condições conhecidas associadas ao *pectus excavatum* devem ser avaliadas no pré-operatório. Aproximadamente 15% dos pacientes têm escoliose. Além disso, deve ser considerada a possibilidade da síndrome de Marfan e precisam ser realizados a avaliação oftalmológica e ecocardiograma. Cerca de metade dos pacientes apresenta, prolapso da válvula mitral e, em cerca de 2%, há malformações congênitas do coração. É também frequente a asma, porém, não se sabe se esta contribui para o desenvolvimento do defeito ou se ocorre como um resultado dele.

Indicações Cirúrgicas

A indicação cirúrgica mais comum para os pacientes com deformidades da parede torácica é de ordem estética. Este é um grande problema, particularmente para adolescentes, que se preocupam com a imagem corporal, levando a repercussões na autoestima. Teoricamente, a correção do *pectus excavatum* grave melhora a função cardiopulmonar. Entretanto, apesar de muitas décadas de experiência, não há consenso quanto ao grau de comprometimento pulmonar, se é que existe algum, produzido pela deformidade. Apesar disso, é importante fazer a triagem das condições cardiopulmonares antes da intervenção cirúrgica.

A

B

Figura 71-17 *Pectus excavatum* (A) e *pectus carinatum* (B).

Avaliação Pré-operatória

A radiografia (anteroposterior e perfil) avalia o grau de deformidade, bem como detecta a presença de escoliose torácica. Para avaliar possíveis alterações restritivas ou obstrutivas, indicam-se as provas de função pulmonar. Estas são particularmente úteis se o componente obstrutivo for responsivo a broncodilatadores. Se houver sopro ao exame físico, o ecocardiograma é indicado. A TC permite o cálculo do índice de Haller, dividindo-se o diâmetro transverso do tórax pelo diâmetro anteroposterior, para documentar, de maneira mais objetiva, a gravidade do defeito. Essas medidas são corrigidas pela idade e pelo sexo.[40]

Tratamento Cirúrgico

A correção cirúrgica do *pectus excavatum* não deve ser feita antes dos 5 anos de idade, porque pode resultar em grave deformidade torácica restritiva no pós-operatório. Atualmente, existem dois principais métodos de correção cirúrgica. A técnica inicial foi originalmente descrita por Ravitch, em 1949, e permanece sendo o padrão para comparação de todos os outros procedimentos. O procedimento é aplicado aos pacientes com *pectus excavatum* ou *carinatum* e consiste em incisão sobre a deformidade, ressecção subcondral bilateral das cartilagens costais anormais, osteotomia esternal e fixação do esterno com uma placa retrosternal de aço inoxidável. Esta é removida após 6 meses a 1 ano. Os resultados dessa técnica são excelentes.

Mais recentemente, descreve-se uma técnica minimamente invasiva para o tratamento da *pectus excavatum*, na qual é passada uma barra em forma de C no plano retrosternal, de um hemitórax para o outro, através de duas incisões intercostais laterais. A barra é, então, "virada", de modo que a convexidade fique voltada para fora, e o defeito da parede torácica é imediatamente corrigido. Essa técnica, conforme originalmente descrita por Nuss e cols.,[41] evita a necessidade de retalhos peitorais, ressecção de cartilagens e osteotomia esternal. A barra permanece no local por dois anos, sendo, em seguida, removida. Embora essa nova técnica tenha popularidade entre o público leigo, ainda não foram demonstradas suas vantagens sobre o procedimento clássico de Ravitch. Um estudo prospectivo está em andamento para avaliar isso. O tratamento do *pectus carinatum* é realizado por meio de ressecção aberta da cartilagem costal e fixação do esterno, como descrito para o *pectus excavatum*. Mais recentemente, aplicação de um suporte externo foi descrita para a correção do *pectus carinatum*.[42]

MALFORMAÇÕES BRONCOPULMONARES

O aperfeiçoamento na ultrassonografia pré-natal proporcionou grande avanço no diagnóstico das malformações dos pulmões e dos brônquios principais. Algumas delas podem levar a óbito *in utero*, a menos que uma internação fetal seja realizada. Em outras, o recém-nascido pode apresentar comprometimento respiratório ao nascimento, e alguns pacientes podem apresentar infecção persistente ou neoplasia mais tardiamente.

Cisto Broncogênico

Os cistos broncogênicos são, em geral, únicos e revestidos por epitélio ciliado cuboidal ou colunar e glândulas mucosas. Aproximadamente 2/3 dos cistos estão no parênquima pulmonar, e o restante é encontrado no mediastino. Os cistos posicionados no parênquima pulmonar têm comunicação com o brônquio, enquanto os situados no mediastino normalmente não têm comunicação com a árvore respiratória. Embora até 1/3 dos pacientes seja assintomático e o diagnóstico tenha sido feito por meio de radiografia torácica de rotina, muitos pacientes apresentam queixas respiratórias, como pneumonias recorrentes, tosse, hemoptise ou dispneia. Em decorrência desses sintomas, bem como dos relatos de neoplasia nesses cistos, o tratamento de todos os cistos broncogênicos é realizado pela ressecção. Com frequência, os cistos mediastínicos podem ser ressecados com técnicas minimamente invasivas.

Sequestro Pulmonar

Os sequestros são malformações do pulmão em que não existe comunicação brônquica e, frequentemente, há uma irrigação sanguínea sistêmica aberrante. Podem ser intralobares, quando se encontram dentro do parênquima pulmonar, ou extralobares, quando são revestidos por pleura separada. São raras as associações dos sequestros intralobares com outras anomalias. São encontrados nos segmentos medial ou posterior dos lobos inferiores, e cerca de 2/3 ocorrem no lado esquerdo. Em aproximadamente 85% dos casos, o sequestro intralobar é irrigado por um vaso sistêmico anômalo originário da aorta infradiafragmática e localizado no ligamento pulmonar inferior. Por esse motivo, é essencial a previsão da localização dessa estrutura antes da ressecção da malformação. A drenagem venosa é, realizada, em geral, pela veia pulmonar inferior, porém pode ocorrer, também, por meio de veias sistêmicas. Em razão do risco de infecção e/ou sangramento, os sequestros intralobares são comumente ressecados por segmentectomia ou por lobectomia. Historicamente, a angiografia era considerada um importante estudo pré-operatório para planejamento da ressecção de um sequestro. Mais recentemente, a TC e a RM substituíram a necessidade da angiografia, proporcionando excelente mapeamento da irrigação sanguínea.

Os sequestros extralobares, ao contrário dos intralobares, ocorrem, predominantemente, no sexo masculino (3:1) e são encontrados com frequência 3 vezes maior no lado esquerdo. Em cerca de 40% dos casos, há várias anomalias, como hérnia diafragmática posterolateral, eventração do diafragma, *pectus excavatum* ou *carinatum*, cistos de duplicação e cardiopatias congênitas. Os sequestros extralobares são, em geral, assintomáticos, pois não há comunicação brônquica e o risco de infecção é baixo. Assim, podem ser encontradas muitas dessas malformações. Frequentemente, o achado durante outros procedimentos ou a dúvida diagnóstica por imagens não invasivas indica a ressecção.

Enfisema Lobar Congênito

O enfisema lobar congênito (ELC) resulta da hiperdistensão de um ou mais lobos em um pulmão histologicamente normal, em razão do suporte cartilaginoso anormal do brônquio do lobo acometido. Essa área focal de colapso brônquico resulta em um mecanismo de válvula com retenção de ar e aumento progressivo da distensão lobar. O mais frequente é a alteração da cartilagem do brônquio. Entretanto, a compressão extrínseca do brônquio por um vaso aberrante pode, também, levar aos mesmos achados. Em cerca de metade dos casos, o lobo superior esquerdo é acometido e o restante distribui-se igualmente entre os lobos médio e inferiores.

Os sintomas do ELC podem ser ausentes a leves ou, mesmo, levar à angústia respiratória grave no período neonatal. Os pacientes assintomáticos são, muitas vezes, identificados por radiografia do tórax de rotina, que mostra área de hipertransparência. Nesses casos, será prudente a conduta expectante, sem ressecção pulmonar. Ocasionalmente, o ELC poderá ser identificado em um paciente com pneumonias recorrentes ou persistentes, ou com dispneia progressiva. A ressecção do pulmão acome-

tido é terapêutica e bem tolerada. A apresentação de ELC no neonato poderá ser a angústia respiratória grave. Nesses casos, os quadros clínico e radiográfico podem simular pneumotórax hipertensivo, com grande desvio do mediastino. A colocação inadvertida de um dreno torácico no pulmão distendido pode ser catastrófica. A toracotomia imediata, com ressecção do lobo envolvido, pode evitar o óbito.

Malformação Adenomatoide Cística Congênita

A malformação adenomatoide cística (MAC) acomete um único lobo e é uma massa multicística de tecido pulmonar, em que há proliferação das estruturas brônquicas à custa dos alvéolos. Ao contrário dos sequestros, a MAC tem comunicação brônquica, e a irrigação arterial e venosa é, classicamente, a da circulação pulmonar normal. Existem três tipos conforme o tamanho do cisto. O tipo MAC I é a variedade macrocística e pode ter um cisto único ou múltiplos cistos com mais de 2 cm de diâmetro. As lesões do tipo I são responsáveis por cerca de 50% dos casos e, em geral, não há anomalias associadas. O tipo MAC II contém cistos revestidos por epitélio respiratório, porém, são menores 1cm. As lesões do tipo II que associam-se a outras anomalias, como agenesia renal, malformações cardíacas, HDC ou malformações esqueléticas. O prognóstico dos pacientes com MAC tipo II é dependente das doenças associadas. A MAC tipo III é considerada microcística e, à inspeção macroscópica, poderá parecer sólida. Contudo, a análise microscópica mostra múltiplos cistos. As MACs tipo III frequentemente estão associadas a um desvio do mediastino e à hidropisia não imune e, em geral, têm prognóstico ruim. A operação *in utero* tem sido usada no tratamento das MACs grandes, com algum sucesso. O desenvolvimento da hidropisia não imune é um dos principais fatores prognósticos e pode indicar a intervenção *in utero* (*shunt* toracoamniótico, toracotomia fetal).[48] O tratamento pós-natal com ressecção pulmonar do paciente sintomático no período neonatal é relativamente simples. Nos pacientes assintomáticos com pequenas lesões detectadas pela ultrassonografia fetal, a justificativa para a ressecção é menos clara. Como há relatos de malignização dessas lesões, assim como potencial para infeccionar e aumentar, provavelmente todas elas devem ser ressecadas.

AFECÇÕES HEPATOBILIARES

Icterícia Neonatal

Muitas crianças manifestam doença hepática crônica ou potencialmente fatal ainda no período neonatal. Assim, o reconhecimento precoce é importante para o diagnóstico, tratamento e resultado favorável. A icterícia é o sintoma mais comumente associado à doença hepática neonatal. A icterícia fisiológica (não conjugada) do recém-nascido é a mais frequente sendo observada em até 15% dos bebês a termo por volta das 2 semanas de vida. A colestase é um estado patológico resultante da menor produção de bile ou da redução do fluxo biliar. Por causa da imaturidade relativa das enzimas envolvidas na formação e no transporte da bile, o recém-nascido encontra-se particularmente propenso a desenvolver colestase em resposta à ampla variedade de situações, que não estão normalmente associadas a esse quadro nos adultos. Assim, o diagnóstico diferencial de colestase é mais amplo nos recém-nascidos que nos adultos.

Definição de Hiperbilirrubinemia Patológica

A possibilidade de doença hepática deve ser considerada em qualquer criança que apresente icterícia por mais de 2 semanas de vida. A hiperbilirrubinemia é considerada patológica se a bilirrubina direta (fração conjugada) for superior a 1,0 mg/dL ou representar mais de 20% da bilirrubina total, quando o nível de bilirrubina total for superior a 5 mg/dL. Qualquer criança com mais de 2 semanas de vida apresentando esse nível de hiperbilirrubinemia direta precisa ser submetida à investigação completa.

Diagnóstico Diferencial

Embora a lista de condições associadas à colestase neonatal seja longa, menos de 15 doenças respondem por mais de 95% da colestase neonatal. A hepatite neonatal idiopática é responsável por cerca de 30% a 40% dos casos e caracteriza-se, histologicamente, pela identificação da transformação de células gigantes, sem evidência de outras causas de colestase neonatal. O tratamento é de suporte. A atresia das vias biliares é a segunda causa mais comum de colestase neonatal, e o tratamento cirúrgico é urgente, para reestabelecer o fluxo biliar ver discussão adiante. A terceira causa mais comum de colestase neonatal é a deficiência de $\alpha_1$antitripsina, uma doença autossômica recessiva que resulta em proteína desdobrada que não atravessa a via secretória. A Tabela 71-4 mostra outras causas de colestase em crianças com menos de 2 meses de vida.

Avaliação

Na avaliação da doença hepática neonatal, é importante fazer a distinção entre os tipos de colestase: fisiológica, hepatocelular, que têm tratamento clínico, e anatômica, obstrutiva, cujo tratamento é cirúrgico. No bebê com estado geral acometido, a causa primária (p. ex., sepse, hipotiroidismo, alteração metabólica) precisa ser investigada e corrigida. Na ausência de doença hepática de base, o tratamento da condição causal resolve a colestase. A avaliação com exames complementares inclui substâncias redutoras, na urina, antitripsina-α_1 e albumina e hemograma completo, com provas de coagulação.

A ultrassonografia hepatobiliar é executada de maneira concomitante aos testes diagnósticos anteriormente mencionados. A ausência de vesícula biliar é sugestiva de atresia das vias biliares, enquanto a presença de massa cística hilar sugere o diagnóstico de cisto do colédoco. Outras alterações menos comuns podem ser vistas à ultrassonografia, como cálculos biliares ou barro biliar ou presença de tumor obstrutivo no hilo. Na avaliação do bebê com icterícia neonatal, o procedimento diagnóstico final é a biopsia percutânea do fígado. Esse exame fornece o diagnóstico da doença hepática neonatal com a maior precisão possível. A cintilografia, embora utilizada historicamente, acrescenta muito pouco à combinação de ultrassonografia e biopsia percutânea do fígado, não sendo mais empregadas rotineiramente.

Atresia das Vias Biliares

A atresia das vias biliares (AVB) caracteriza-se pela obliteração progressiva (não estática) dos ductos biliares extra e intra-hepáticos. A causa é atualmente desconhecida, e a incidência é de aproximadamente 1 em 15 mil nascidos vivos. Até o momento, não existe tratamento clínico para reverter o processo obliterativo e os pacientes que não são submetidos ao tratamento cirúrgico desenvolvem cirrose biliar, hipertensão portal e morrem por volta dos 2 anos de idade.

Patologia

Patologicamente, os tratos biliares contêm células inflamatórias e fibrosas ao redor dos minúsculos ductos, que são provavelmente os remanescentes do sistema ductal original. O diagnóstico histopatológico da doença é feito pelos seguintes achados: proliferação de ductos biliares, colestase grave com obstrução e infiltrado celular inflamatório. Com o decorrer do tempo, essas

Tabela 71-4 Causas mais Comuns de Colestase em Lactantes com Menos de 2 Meses de Vida

COLESTASE OBSTRUTIVA	COLESTASE HEPATOCELULAR	AFECÇÕES GENÉTICAS E METABÓLICAS	TÓXICA OU SECUNDÁRIA
Atresia das vias biliares Cistos do colédoco Cálculos biliares ou barro biliar Síndrome de Alagille Bile espessa Fibrose cística Colangite esclerosante neonatal Fibrose hepática congênita (doença de Caroli)	Hepatite neonatal idiopática Infecção viral Citomegalovírus HIV Infecção bacteriana Infecção do trato urinário Sepse Sífilis	Deficiência de α_1-antitripsina Tirosinemia Galactosemia Hipotireoidismo Colestase intra-hepática familiar progressiva (PFIC) Fibrose cística Pan-hipopituitarismo	Colestase associada à nutrição parenteral

Cortesia de Moyer V, Freese DK, Whitington PF, et al: Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice: Recommendations of the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 39:115-28, 2004.

alterações progridem para fibrose, com cirrose em estádio final. Essa histologia é, em geral, distinta daquela referente à transformação em células gigantes e à necrose hepatocelular, que são características da hepatite neonatal, outra etiologia importante de hiperbilirrubinemia direta do recém-nascido. Existem variantes da AVB, entre elas fibrose dos ductos biliares distais com patência proximal (5%, forma considerada *corrigível*), fibrose dos ductos biliares proximais com patência distal (15%) e fibrose tanto dos ductos proximais quanto dos distais (80%).

Diagnóstico

Níveis de bilirrubina direta sérica superiores a 2,0 mg/dL ou superiores a 15% da bilirrubina total definem a colestase e são anormais, tornando obrigatória a sua investigação. O diagnóstico tardio da AVB associa-se a pior prognóstico. A correção cirúrgica apresenta maiores taxas de sucesso se realizada antes dos 60 dias de vida e relaciona-se com o grau de fibrose hepática.[44] Assim, a oportunidade inicial para o sucesso no tratamento dessa doença baseia-se no reconhecimento *precoce* da hiperbilirrubinemia direta anormal.

A lista das causas potenciais de colestase em recém-nascidos é relativamente longa. Entretanto, uma abordagem organizada e sistemática permite, de modo geral, estabelecer diagnóstico preciso em poucos dias. Além da história minuciosa e do exame físico, devem ser solicitados exames de sangue e de urina para culturas bacterianas e virais, pesquisa de substâncias redutoras na urina para excluir galactosemia, títulos de IgM da sífilis, citomegalovírus, herpes e hepatite B, dosagem α_1-antitripsina sérica e fenótipo, nível de tiroxina sérica e teste do cloreto no suor para excluir FC.

A ultrassonografia do fígado e da vesícula biliar é importante na avaliação do lactente com colestase. Na AVB, a vesícula está tipicamente diminuída ou ausente, e os ductos biliares extra-hepáticos não podem ser visibilizados. Se a função sintética do fígado for normal, o próximo passo diagnóstico é realizar a biopsia percutânea. Esta pode ser realizada com anestesia local, e a acurácia diagnóstica encontra-se na faixa de 90%.[45] Nos casos em que os achados da ultrassonografia e da biopsia são inconclusivos, a cintilografia hepatobiliar, usando-se análogos do ácido iminodiacético, poderá mostrar captação hepática normal, porém, ausência da excreção para o intestino. O uso de fenobarbital antes do exame poderá melhorar sua sensibilidade.

Tratamento Cirúrgico

Se a biopsia com agulha e/ou a ultrassonografia abdominal forem consistentes com AVB, está indicada a laparotomia exploradora o mais rápido possível. O objetivo inicial da operação é confirmar o diagnóstico. Este requer a demonstração do remanescente biliar fibrótico e a definição da ausência de patência proximal e distal do ducto, que é feita pela colecistocolangiografia. A técnica clássica para a correção da AVB é a hepatoportoenterostomia de Kasai. Nesse procedimento, o ducto biliar distal é seccionado e dissecado proximalmente até o nível da cápsula hepática, onde é ressecado, juntamente ao remanescente da vesícula biliar (Fig. 71-18). Realiza-se, então, a hepaticojejunostomia em Y de Roux, com anastomose do ramo jejunal à placa fibrosa acima da veia porta. Alguns cirurgiões preferem monitorizar o fluxo pós-operatório da bile por meio da estomia em duas bocas. Considera-se que esse recurso é capaz de reduzir o risco de colangite, mas esse fato deverá ser, ainda, definitivamente comprovado.

Tratamento Pós-operatório

No pós-operatório, o uso de sais biliares coleréticos orais, como o ácido ursodesoxicólico, poderá facilitar o fluxo da bile.[46] Além disso, são indicados a metilprednisolona, como agente anti-

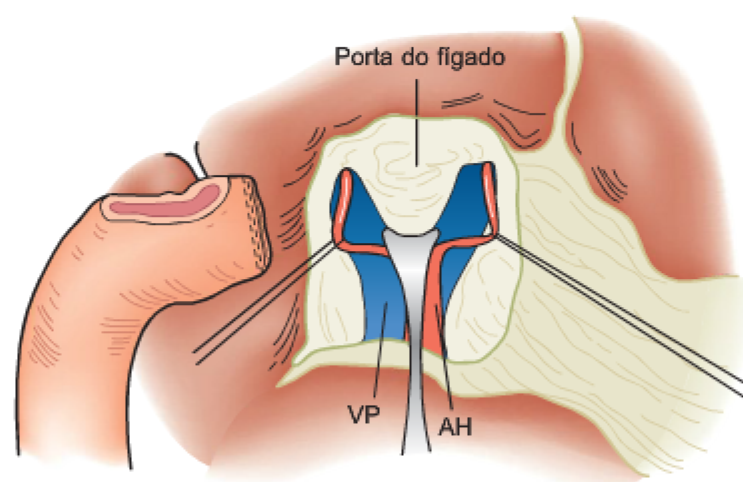


Figura 71-18 **Hepatoportoenterostomia de Kasai para a atresia das vias biliares. Os ductos biliares extra-hepáticos e a vesícula biliar foram removidos. A placa fibrosa do ducto hepático é seccionada acima da bifurcação da veia porta (VP) e da artéria hepática (AH), e um ramo jejunal do Y de Roux é suturado a esta placa para obter a drenagem da bile.** (De Grosfeld JL, Fitzgerald JF, Predaina R, et al: The efficacy of hepatoportoenterostomy in biliary atresia. Surgery 106:692-700, 1989.)

inflamatório, e o sulfametoxazol-trimetoprim, para a profilaxia antimicrobiana a longo prazo. Após a hepatoportoenterostomia, um distúrbio sério, porém comum, é a colangite que poderá estar associada à parada do fluxo biliar. Os episódios de colangite são tratados com internação, reidratação, antibióticos intravenosos de largo espectro, esteroides e, ocasionalmente, por reexploração cirúrgica da portoenterostomia.

Resultados

Aproximadamente 30% dos lactente submetidos à hepatoportoenterostomia antes dos 60 dias de vida apresentam prognóstico bom a longo prazo e não necessitam de transplante de fígado. As crianças com mais idade e as que demonstram evidência pré-operatória de fibrose em ponte à biopsia hepática evidenciam pior prognóstico. Nesses casos, alguns cirurgiões preferem se abster de executar o procedimento da portoenterostomia e, simplesmente, colocam o paciente na lista de espera para o transplante de fígado. Os pacientes restantes, que foram submetidos à portoenterostomia, desenvolvem fibrose hepática progressiva, com resultantes hipertensão porta e colestase progressiva. Para esse grupo, o transplante de fígado associa-se à sobrevida de aproximadamente 79%.[47] A AVB é, atualmente, a indicação mais comum para o transplante de fígado pediátrico.

Cisto do Colédoco

Um aumento cístico do ducto biliar comum é denominado *cisto do colédoco*. A organização anatômica inicial foi postulada por Alonso-Lej e cols., em 1959, e teve sua classificação atualizada conforme mostra a Figura 71-19. Os cistos tipo I representam 80% a 90% dos casos e são simplesmente dilatações císticas do ducto biliar comum. Os cistos tipo II são representados como um divertículo derivado do ducto biliar comum. Os cistos tipo III são, também, denominados *coledococeles* e acometem a porção intrapancreática do ducto biliar comum e, frequentemente, envolvem a ampola de Vater. Os cistos tipo IV são os segundos em frequência e têm dilatação tanto dos ductos biliares intra-hepáticos quanto dos extra-hepáticos. Nos cistos tipo V, somente os ductos intra-hepáticos encontram-se dilatados.

A fisiopatologia dos cistos do colédoco permanece mal compreendida. Em uma das teorias, o refluxo das enzimas digestivas pancreáticas para o ducto biliar em decorrência de junção ductal pancreaticobiliar anômala resulta em lesão do ducto. Em outra teoria, a obstrução persistente ou transitória do ducto biliar distal poderia estar presente.

Apresentação Clínica

Embora os cistos do colédoco possam produzir sintomas em qualquer faixa etária, a maioria torna-se clinicamente evidente na primeira década de vida. A tríade de massa no quadrante superior direito, dor abdominal e icterícia é altamente sugestiva do diagnóstico. Em alguns pacientes, poderá haver pancreatite. Em crianças maiores e em adultos, a apresentação poderá ser mais insidiosa e incluir coledocolitíase, colangite e cirrose com progressão para a hipertensão portal. Em até 16% dos adultos com cistos do colédoco encontra-se degeneração maligna.

Avaliação Pré-operatória

O método diagnóstico mais útil para os cistos do colédoco, além das medidas de rotina das dosagens dos níveis séricos de bilirrubina, fosfatase alcalina e amilase, é a ultrassonografia. Uma vez demonstrada a dilatação dos ductos biliares extra-hepáticos em uma criança, não são necessários outros exames. A colecistopancreatografia retrógrada endoscópica pré-operatória, embora raramente necessária, poderá fornecer informações adicionais

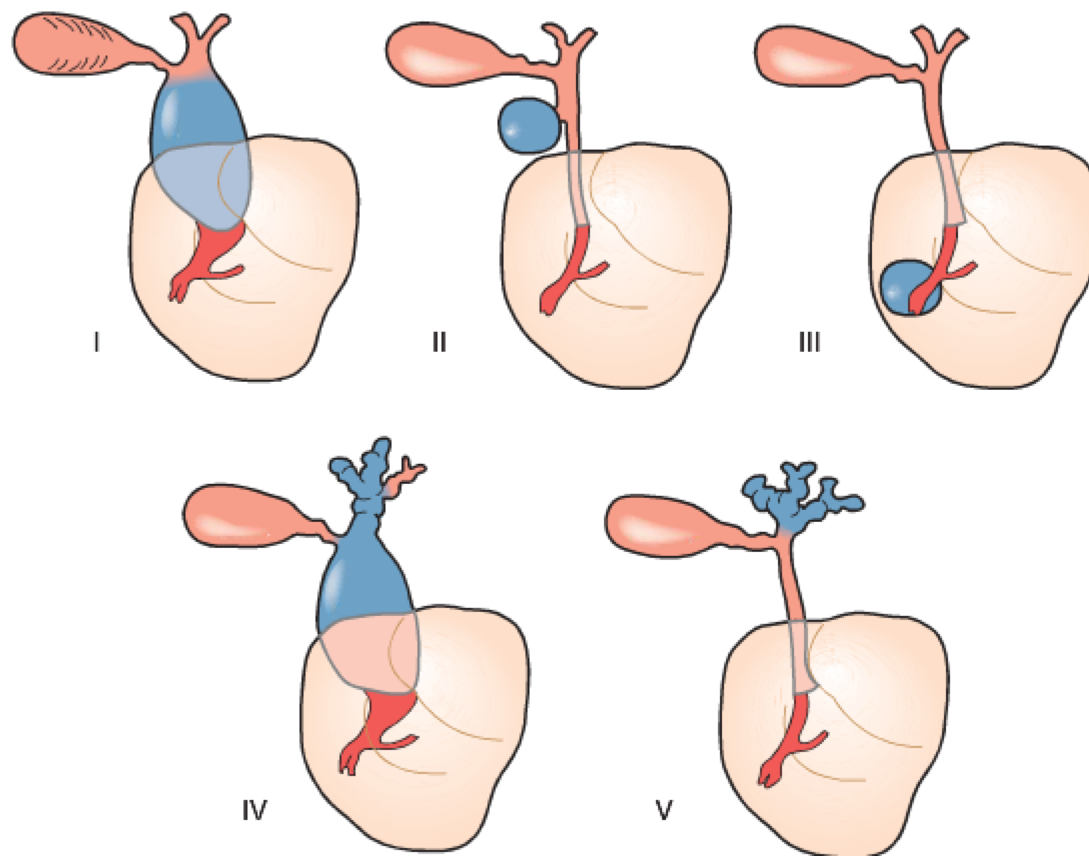


Figura 71-19 **Classificação anatômica dos cistos do colédoco.** (De Sigalet DL: Biliary tract disorders and portal hypertension. In Ashcraft KW, Sharp RJ, Sigalet DL, Snyder CL [eds]: Pediatric Surgery, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000, p. 588.)

acerca da anatomia pancreatobiliar ductal e orientar a tomada de decisão intraoperatória.

Tratamento Cirúrgico

O procedimento definitivo para o tratamento dos cistos do colédoco tipos I e II é a excisão total do cisto com hepaticojejunostomia em Y de Roux. Nos casos em que existe inflamação importante, é impossível dissecar com segurança todo o trajeto do cisto a partir da superfície anterior da veia porta. Nessas circunstâncias, pode-se ressecar o revestimento interno do cisto, deixando intacta a porção externa da sua parede. Os cistos tipo III são abordados pela abertura do duodeno, ressecando-se a parede do cisto, com o cuidado de reconstruir e marsupializar os ductos pancreaticobiliares remanescentes na mucosa duodenal. Nos cistos tipo IV, a ressecção do ducto biliar é conjugada com dissecção hilar lateral, para que a anastomose jejunal seja realizada junto aos cistos intra-hepáticos mais inferiores. Se os cistos intra-hepáticos estiverem confinados a um único lobo ou segmento, poderá ser indicada a ressecção hepática. O tratamento dos cistos tipo V envolvendo ambos os lobos é em geral paliativo, com tubos transepáticos ou em U, até que o transplante do fígado seja realizado. Os resultados pós-operatórios da ressecção dos cistos do colédoco são excelentes.[48]

TUMORES SÓLIDOS DA INFÂNCIA

Neuroblastoma

O neuroblastoma (NBL), a neoplasia abdominal mais comum em crianças, corresponde a 6% a 10% de todos os cânceres infantis e a 15% de todas as mortes pediátricas por câncer nos Estados Unidos. A incidência global na população é de 1 caso por 10 mil pessoas, com cerca de 525 novos casos diagnosticados a cada ano nos Estados Unidos.

Localização

Esses tumores têm origem na crista neural e, por isso, podem surgir em qualquer parte ao longo dos gânglios simpáticos ou na medular da suprarrenal. Embora esses tumores possam ocorrer em qualquer local, desde o cérebro até a pelve, 75% são primários do abdome ou da pelve, e a metade deles ocorre na medular adrenal. Vinte por cento dos NBLs originam-se no mediastino posterior e 5%, no pescoço. A idade média ao diagnóstico é de 2 anos. Cerca de 35% dos casos ocorrem em lactentes com menos de 1 ano de idade e menos de 5%, em crianças com mais de 10 anos.

O NBL é um tumor enigmático, capaz de rápida progressão em algumas crianças e de regressão espontânea em outras, particularmente nas menores de 1 ano de idade. Aproximadamente 25% dos pacientes apresentam massa única que pode ser curada com operação, enquanto a maioria manifesta doença extensa locorregional ou metastática. Nesse último grupo de pacientes, o prognóstico geralmente é ruim, com sobrevida global inferior a 30%.

Quadro Clínico

Os sintomas do NBL dependem de vários fatores, incluindo o local do tumor primário, a presença de doença metastática, a idade do paciente, bem como a atividade metabólica do tumor. A apresentação mais comum é uma massa lobular fixa no flanco, que cursa em direção à linha média do abdome. Embora a massa abdominal possa ser notada em uma criança assintomática, os pacientes podem-se queixar de dor abdominal, distensão, perda de peso ou anorexia. Alterações funcionais do intestino ou da bexiga podem ter origem na compressão direta dessas estruturas pelo tumor. Os tumores cervicais podem-se apresentar como massa palpável ou visível ou estar associados a estridor ou disfagia. As massas mediastinais posteriores são, em geral, detectadas pelas radiografias simples do tórax em uma criança com síndrome de Horner, dispneia ou pneumonia. Além disso, o tumor pode-se estender para o interior do forame neural e causar sintomas de compressão da medula espinhal. O NBL tende a metastizar para a cortical dos ossos, a medula óssea e o fígado. Nesses casos, os pacientes podem manifestar edema e dor localizados, nódulos ou dificuldade para deambulação. A metástase periorbitária apresenta-se clinicamente com proptose e equimose (designada olhos de "panda" ou de "guaxinim"). A infiltração da medula óssea pelo tumor pode resultar em anemia e fraqueza. Em lactentes, as metástases do fígado podem crescer rapidamente, causando hepatomegalia maciça e dificuldade respiratória. Nesses casos, serão necessárias ventilação mecânica e descompressão cirúrgica. As lesões metastáticas à pele produzem lesão característica semelhante a "*muffin* de mirtilo".

No paciente com NBL, podem ocorrer numerosas síndromes paraneoplásicas. Ataxia cerebelar, movimentos involuntários e nistagmo caracterizam a síndrome da "dança dos olhos e dos pés" (*opsomioclonus*). A excessiva secreção dos polipeptídeos intestinais vasoativos poderá levar à diarreia aquosa refratária. Em razão da produção excessiva de catecolaminas pelo tumor, a hipertensão pode ser grave.

Avaliação Pré-operatória

Embora a avaliação histológica do tecido seja necessária para estabelecer o diagnóstico definitivo, pode surgir alto grau de suspeição a partir da história e do exame físico. Os exames laboratoriais iniciais devem incluir hemograma completo, eletrólitos séricos, ureia, creatinina e provas de função hepática. Deve-se coletar amostra de urina para dosagem de metabólitos das catecolaminas, os ácidos homovanílico e vanililmandélico. Além disso, vários outros marcadores bioquímicos apresentam relevância prognóstica. Níveis séricos de desidrogenase lática acima de 1.500 UI/mL, de ferritina sérica acima de 142 ng/mL e níveis de enolase neuronioespecífica superiores a 100 ng/mL associam-se à doença avançada e a baixas taxas de sobrevida.

A TC e/ou a RM são os exames preferidos para caracterizar a localização e a extensão do NBL. Esse tumor infiltra-se, frequentemente, às estruturas vasculares (Fig. 71-20). Por isso, muitos tumores que cruzam a linha média geralmente são irressecáveis. Devem-se realizar a TC do tórax, para excluir metástases pulmonares, e a cintilografia óssea, para identificar potenciais metástases ósseas. Além disso, um dos melhores exames isolados para documentar a presença de doença metastática é a metaiodobenzil guanidina radiomarcada (MIBG). O mielograma e a biopsia de medula completam o estadiamento. A Tabela 71-5 mostra o sistema de estadiamento internacional do NBL.

Apesar de as imagens ao diagnóstico mostrarem, na maioria dos casos, tumores irressecáveis, o diagnóstico definitivo é feito por biopsia incisional ou por agulha. O NBL identificado dentro do aspirado da medula óssea ou por biopsia de medula óssea poderá ser suficiente.

Fatores Prognósticos

Os estudos citogenéticos fornecem importantes informações prognósticas e podem nortear o tratamento. Um dos clássicos fatores indicativos da rápida progressão do tumor e do mau prognóstico é a amplificação do oncogene N-*myc*. Além disso, o ganho de material genético do braço do cromossomo 17q associa-se à deleção do cromossomo 1p e à amplificação N-*myc*, sendo altamente preditivo de prognóstico ruim.[49] Os tumores

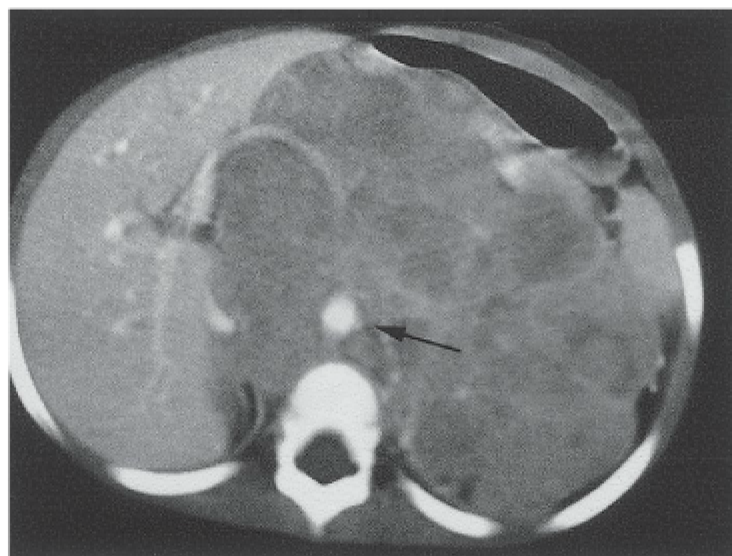


Figura 71-20 Neuroblastoma. TC do abdome demonstrando grande neuroblastoma ao redor da aorta (*seta*) e deslocando o fígado para a direita. Podem ser observadas áreas pontilhadas de calcificações por todo o tumor.

diploides têm prognóstico desfavorável, ao passo que os hiperdiploides apresentam melhor prognóstico. Ademais, a expressão do protoncogene *TRK* associa-se, inversamente, à amplificação N-*myc* e tem um prognóstico mais favorável. A expressão da proteína associada à resistência a múltiplas drogas é associada a prognóstico ruim. Além dos estudos citogenéticos, o prognóstico depende, também, da classificação patológica, conforme proposto por Shimada e cols.,[50] levando-se em conta o grau de diferenciação, o índice mitótico–médio cariorréxis e a presença ou ausência de estroma.

Tratamento

O atual tratamento do NBL é multivariado, com intervenção cirúrgica, quimioterapia, radioterapia e, ocasionalmente, imunoterapia. A ressecção cirúrgica do tumor primário e dos linfonodos adjacentes é o objetivo, e poderá ser curativa para os estádios 1 e 2 da doença. Na maioria das vezes em que o tumor é irressecável, o procedimento inicial é a biopsia incisional e seguida, a reavaliação quanto à possibilidade de ressecção após terapia adjuvante. Após a terapia citorredutora, a ressecção cirúrgica pode ser a única opção para a sobrevida a longo prazo. É necessária, também, a dissecção meticulosa dos principais vasos sanguíneos que, muitas vezes, estão no interior do tumor. Esses procedimentos são, com frequência, de longa duração e associam-se a sangramentos importantes.

Sobrevida

As crianças de qualquer idade portadoras de NBLs localizados e os lactentes com menos de 1 ano de idade com doença avançada e características favoráveis da doença apresentam alta probabilidade de sobrevida livre a longo prazo. Entretanto, as crianças mais velhas com estádios avançados têm chance significativamente menor de cura, apesar da terapia intensiva. O prognóstico depende de estratificação dos pacientes nas categorias de riscos baixo, intermediário ou alto (Tabela 71-6). Estas associam-se a índices de sobrevida superiores a 90%, 80% e 10% a 20%, respectivamente.[51]

Tumor de Wilms

O tumor de Wilms (TW) é um tumor embrionário de origem renal, sendo o tumor renal maligno primário mais comum da

Tabela 71-5 Sistema de Estadiamento do International Neuroblastoma

ESTÁDIO	DEFINIÇÃO
1	Tumor localizado completamente ressecado, com ou sem doença residual microscópica; linfonodos ipsolaterais representativos, negativos microscopicamente para tumor (gânglios unidos ou removidos com o tumor primário podem ser positivos)
2A	Tumor localizado, com ressecção incompleta; linfonodos ipsolaterais representativos não aderentes e microscopicamente negativos para tumor
2B	Tumor localizado, com ou sem ressecção completa, com linfonodos ipsolaterais não aderentes, positivos para tumor; linfonodos contralaterais aumentados devem ser microscopicamente negativos
3	Tumor unilateral irressecável, com comprometimento dos linfonodos regionais contralaterais; ou tumor na linha média, com extensão bilateral por infiltração (irressecável) ou por comprometimento de linfonodo
4	Qualquer tumor primário com disseminação para linfonodos distantes, ossos, medula óssea, fígado, pele e/ou outros órgãos (exceto conforme definido para o estádio 4S)
4S	Tumor primário localizado (conforme definido para os estádios 1, 2A ou 2B), com disseminação limitada à pele e/ou à medula óssea (restrito ao lactente < 1 ano de idade)

Tabela 71-6 Esquema dos Fatores Clínicos Combinados Segundo o Patient Risk Group Assignment in Future Neuroblastoma Studies*

GRUPO DE RISCO	ESTÁDIO	FATORES
Baixo	1	
	2	< 1 ano
		> 1 ano, N-*myc* baixo
		> 1 ano, N-*myc* amplificado; histologia favorável
	4S	biologia favorável
Intermediário	3	< 1 ano, N-*myc* baixo
		> 1 ano, biologia favorável
	4	< 1 ano, N-*myc* baixo
	4S	N-*myc* baixo
Alto	2	> 1 ano, todo tipo de biologia desfavorável
	3	< 1 ano, N-*myc* amplificado
		> 1 ano, qualquer biologia desfavorável
	4	< 1 ano, N-*myc* amplificado
		> 1 ano
	4S	N-*myc* amplificado

*Biologia favorável indica N-*myc* baixo, histologia favorável e hiperdiploidia (lactentes).

infância. Cerca de 500 novos casos de TW são diagnosticados a cada ano nos Estados Unidos. Esse tumor é mais comumente observado em crianças com idades entre 1 a 5 anos (aproximadamente 80%), com o pico da incidência entre 3 e 4 anos. Em até 13% dos casos, o TW é bilateral e, em 60% dos casos, é sincrônico.

Etiologia

Apesar do grande número de genes implicados na gênese dessa neoplasia, o TW hereditário é incomum. Mutações específicas da linha germinativa de um desses genes (*WT1 Wilms tumor, do inglês gene*-1) localizado no braço curto do cromossomo 11, associam-se ao TW, porém, causam também diversos distúrbios genitourinários, como criptorquidia e hipospádias. Um gene que causa aniridia localiza-se próximo ao gene *WT1* no cromossomo 11p13, e as deleções abrangendo o *WT1* e os genes da aniridia podem explicar a associação entre essas duas condições. Parece haver um segundo gene TW no *locus* ou nas proximidades do gene de Beckwith-Wiedemann, também no cromossomo 11. As crianças com a síndrome de Beckwith-Wiedemann (onfalocele, visceromegalia, macroglossia, hipoglicemia) apresentam maior risco de desenvolver TW. Aproximadamente 1/5 dos pacientes com a síndrome de Beckwith-Wiedemann que desenvolvem TW apresentam doença bilateral ao diagnóstico.

Quadro Clínico

A maioria dos pacientes (60%) com TW apresenta-se clinicamente com massa abdominal palpável (Fig. 71-21). Muitas vezes, os pacientes não manifestam sintomas e os pais descobrem a massa durante o banho ou o pediatra a encontra durante o exame físico de rotina. Em cerca de 25% dos casos, há hipertensão e, em 15% hematúria. Uma vez que o TW pode associar-se a várias síndromes, incluindo a síndrome de Denys-Drash (TW, intersexo e nefropatia progressiva), a síndrome WAGR (T*W*, *a*niridia, anomalias *g*enitourinárias, retardo mental) e a síndrome de Beckwith-Wiedemann, os pacientes com esses fenótipos devem ser acompanhados de perto até a idade adulta quanto ao desenvolvimento potencial de TW.

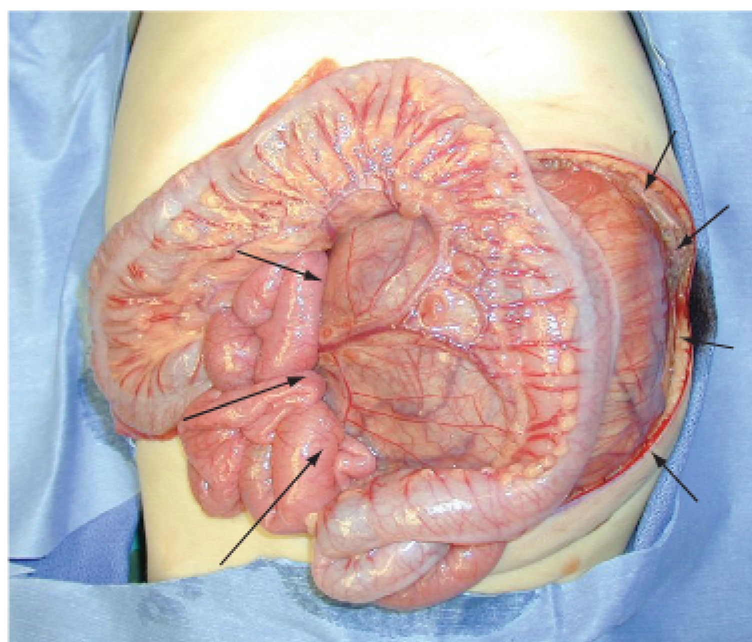
Avaliação Pré-operatória

A avaliação inicial de uma criança com massa abdominal e suspeita de TW deve ser feita pela ultrassonografia. Esta é útil não somente para confirmar que a massa se origina no rim, como também para determinar se é cística ou sólida. Além disso, a ultrassonografia ajuda na detecção de trombos tumorais potenciais dentro da veia renal e da veia cava inferior (VCI). Muitas vezes, é difícil distinguir entre TW e NBL. A TC e a RM são frequentemente úteis (Fig. 71-22), porque o TW se origina no rim e o NBL se desenvolve na suprarrenal ou nos gânglios simpáticos. Nos casos em que seja difícil determinar a origem da massa, a dosagem das catecolaminas urinárias faz a diferenciação entre TW e NBL, uma vez que estas estão elevadas na maioria dos casos de NBL, porém, não nos de TW. A TC e/ou a RM são também indicados no pré-operatório para identificar TW bilateral, caracterizar potencial invasão das estruturas adjacentes, bem como para detectar metástases hepáticas ou pulmonares e trombos tumorais na VCI. A radiografia simples pré-operatória é também necessária para fins de estadiamento.

Tratamento Cirúrgico

Após o término da avaliação pré-operatória, conforme descrito previamente, a laparotomia exploradora é fundamental, tanto para o estadiamento quanto para o tratamento do TW. A quimioterapia pré-operatória poderá ser indicada nos casos em que o TW está presente em um rim único ou em ferradura, ou

A



B

Figura 71-21 Tumor de Wilms. **A**, A grande massa no flanco esquerdo é óbvia à inspeção. **B**, À laparotomia, o grande tumor de Wilms dentro do rim esquerdo (*setas*) pode ser observado por trás do colo descendente, deslocando-o para frente, em direção à linha média.

nos bilaterais, ou em presença de dificuldade respiratória proveniente de extenso tumor metastático, ou quando o trombo tumoral na VCI estende-se acima do nível das veias hepáticas. Nessas situações, a redução do tumor, induzida pela quimioterapia, poderá facilitar a ressecção completa, com menor morbidade e máximo potencial de preservação funcional do parênquima renal.

Os objetivos da operação no TW são confirmar o diagnóstico, avaliar o rim oposto e outros órgãos abdominais quanto à presença de metástases e ressecar completamente o tumor primário, o ureter e os linfonodos adjacentes. Isso é feito por meio de generosa incisão transversa ou na linha média. Durante a exploração, deve-se abrir a fáscia de Gerota do rim oposto para excluir definitivamente a possibilidade de tumor bilateral. As superfícies anterior e posterior do rim oposto devem ser cuidadosamente inspecionadas e palpadas. Apesar do grande tamanho do tumor, a ressecção completa por nefroureterecto-

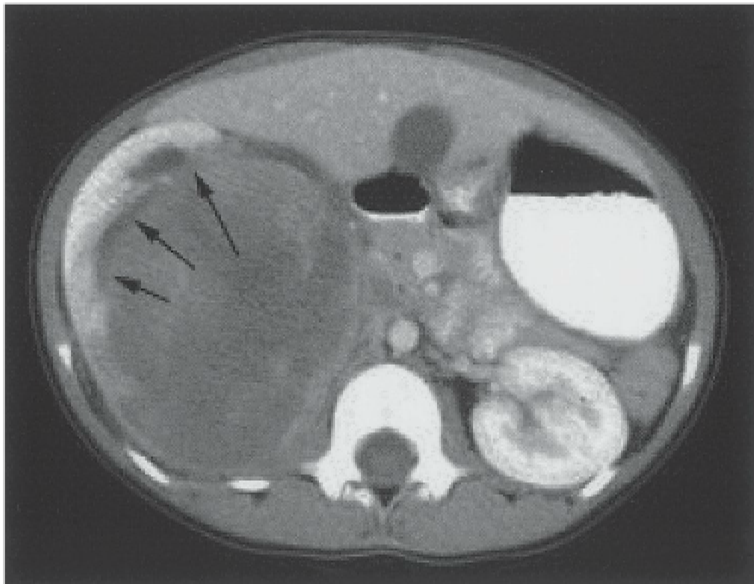


Figura 71-22 Cintilografia por TC de um tumor de Wilms envolvendo o rim direito. Na periferia do tumor, observam-se remanescentes do rim funcional restante (*setas*).

mia radical é segura. Deve-se ter cuidado para evitar a ruptura do tumor, porque isso aumenta o estádio deste e torna necessária a terapia adjuvante pós-operatória adicional. Frequentemente, a glândula adrenal ipsilateral é removida em bloco com o rim. A invasão dos órgãos circundantes, como pâncreas, baço ou fígado, podem também determinar essa remoção.

A exploração cirúrgica, combinada com os estudos das imagens e da histologia pré-operatórios, permite acurado estadiamento do TW, que se correlaciona com o prognóstico e orienta a terapia adjuvante pós-operatória. A patologia do TW consiste na inspeção dos três elementos do desenvolvimento renal normal (blastêmico, epitelial e estromal) e na identificação da ausência ou presença de anaplasia, que distingue a classificação da histologia respectivamente em favorável (HF) ou desfavorável (HD). O atual esquema de estadiamento, conforme proposto pelo National Wilm's Tumor Study Group (NWTS), encontra-se na Tabela 71-7.

Sobrevida

O tratamento do TW representa um dos maiores avanços no campo da oncologia pediátrica. Ao contrário do que costumava ser uma neoplasia letal, a atual sobrevida global excede 85%. O tratamento bem-sucedido desse tumor é o resultado direto da colaboração multidisciplinar para formar duas grandes associações (NWTS e International Society of Pediatric Oncology), nas quais há uma organização sistemática de protocolos multicêntricos desenhados para responder questões focalizadas altamente relevantes. O tratamento recomendado para o TW com base no estadiamento é mostrado na Tabela 71-8. A sobrevida dos pacientes nos estádios I ou II HF ou no estádio I HD é a mesma, representando cerca de 95%. Para todos os estádios, a sobrevida global dos pacientes com HF é de 90%. Para os pacientes com HD, os estádios II, III e IV associam-se a 70%, 56% e 17% de sobrevida de 4 anos, respectivamente.[52]

Rabdomiossarcoma

O rabdomiossarcoma (RMS) é um tumor maligno de tecidos moles com origem nos músculos esqueléticos e corresponde a aproximadamente 3,5% dos casos de câncer entre crianças com menos de 14 anos de idade. É uma doença curável na maioria das crianças, com mais de 60% de sobrevida de 5 anos após o diagnóstico. Os locais primários mais comuns do RMS são a cabeça e o pescoço (parameníngeo, orbitário, faríngeo), o trato genitourinário e as extremidades. Outros locais primários menos comuns incluem o tronco, o trato gastrointestinal (incluindo fígado e vias biliares) e as regiões torácica e perineal. A maioria dos casos de RMS é esporádica, sem nenhum fator predisponente conhecido, embora pequena proporção esteja associada a outras condições genéticas. Estas incluem a síndrome da suscetibilidade câncer, a síndrome de Li-Fraumeni (com mutações na linha germinativa do *p53*), neurofibromatose tipo I e a síndrome de Beckwith-Wiedemann.

O prognóstico de uma criança ou de um adolescente com RMS associa-se à idade do paciente, ao local de origem, à extensão do tumor ao diagnóstico ou após a ressecção cirúrgica e à histologia do tumor.[53] A idade inferior a 10 anos é considerada prognóstico mais favorável. Com relação à localização, o prognóstico é mais favorável quando o tumor estiver posicionado na órbita, na cabeça e no pescoço (não parameníngeos), bem como nos tratos genitourinário (excluindo bexiga e próstata) e biliar.

Os pacientes com tumores menores (< 5cm) têm maior sobrevida quando comparados às crianças com tumores maiores, ao passo que as crianças com doença metastática no momento do diagnóstico apresentam os piores prognósticos. O prognóstico da doença metastática é ainda modulado pela histologia do tumor, pela idade do paciente e pelo local primário. As crianças com menos de 10 anos de idade, com doença metastática e de histologia embrionária, apresentam índices de sobrevida de 5 anos superiores a 50%, enquanto as que têm mais de 10 anos de idade ou tumor de histologia alveolar apresentam prognóstico muito pior. A presença do acometimento de linfonodo regional também tem relação com pior prognóstico. A ressecção completa do tumor associa-se a melhor resultado,

Tabela 71-7 Sistema de Estadiamento do National Wilms' Tumor Study Group

ESTÁDIO	DEFINIÇÃO
I	Tumor limitado ao rim e completamente ressecado sem ruptura ou biopsia. A cápsula renal está íntegra.
II	O tumor invade a cápsula renal, porém é completamente removido sem nenhum comprometimento microscópico das margens. Os vasos externos aos rins contêm células tumorais. São também incluídos no estádio II os casos em que o rim foi biopsiado antes da remoção ou quando houve ruptura com contaminação (durante a ressecção), limitada ao leito tumoral.
III	Tumor residual confinado ao abdome e de propagação não hematogênica. O estádio III inclui também os casos com acometimento tumoral dos linfonodos da cavidade abdominal, contaminação peritoneal "difusa" por ruptura do tumor estendendo-se para além do leito tumoral, implantes peritoneais e ressecção das margens microscópica ou macroscopicamente positivas.
IV	Metástases hematogênicas em qualquer local.
V	Comprometimento renal bilateral.

Tabela 71-8 Recomendações do NWTS-5 para o Tratamento do Tumor de Wilms*

Estádio I (*HF*): operação, sem radioterapia, actinomicina D + vincristina durante 18 semanas
Estádio I (anaplasia focal): operação, sem radioterapia, actinomicina D + vincristina durante 18 semanas
Estádio II (*HF*): operação, sem radioterapia, actinomicina D + vincristina durante 18 semanas
Estádio II (anaplasia focal): operação, 1.080 cGy no leito tumoral, actinomicina D + vincristina + doxorrubicina durante 24 semanas
Estádio III (*HF*): operação, 1.080 cGy no leito tumoral, actinomicina D + vincristina + doxorrubicina durante 24 semanas
Estádio III (anaplasia focal): operação, 1080 cGy no leito tumoral, actinomicina D + vincristina + doxorrubicina durante 24 semanas
Estádio IV (*HF*) (*anaplasia focal*): operação, 1.080 cGy no leito tumoral, de acordo com o estádio do tumor local, 1.200 cGy para o pulmão e/ou outros locais metastáticos, actinomicina D + vincristina + doxorrubicina durante 24 semanas
Estádios II-IV (anaplasia difusa): operação, radioterapia (pulmão total; abdominal 1.080 cGy), ciclofosfamida + etoposida + vincristina + doxorrubicina + mesna durante 24 semanas
Estádios I-IV (sarcoma de células claras): operação, radioterapia (abdominal 1.080 cGy; pulmão total, somente estádio IV), ciclofosfamida + etoposida + vincristina + doxorrubicina + mesna durante 24 semanas
Estádios I-IV (tumor rabdoide): operação, radioterapia, carboplatina + etoposida + ciclofosfamida + mesna durante 24 semanas

*Lactentes com menos de 11 meses de vida recebem somente metade da dose recomendada de todas os fármacos. As doses totais induzem toxicidade hematológica proibitiva nesse grupo etário. Para os lactentes com mais de 12 meses de vida, devem ser administradas as doses totais dos quimioterápicos.

NWTS, National Wilms' Tumor Study; HF, histologia favorável.

Tabela 71-9 Estadiamento do Rabdomiossarcoma

Grupo I: doença localizada que é completamente ressecada, sem comprometimento dos gânglios regionais (13%)
Grupo II (~20%): *IIA*: tumor localizado, ressecção completa, com doença microscópica residual, mas sem comprometimento ganglionar *IIB*: doença locorregional, com gânglios linfáticos peritumorais acometidos, com ressecção completa e sem doença residual *IIC*: doença locorregional, com comprometimento ganglionar, ressecção completa, mas com evidência de tumor microscópico residual no local primário e/ou comprometimento histológico dos gânglios regionais mais distais (do local primário)
Grupo III: doença localizada, ressecção incompleta ou apenas biopsia do local primário (~48%)
Grupo IV: presença de doença metastática distante ao diagnóstico (~18%)

quando comparado ao de pacientes com ressecções incompletas na operação inicial.

Do ponto de vista histológico, os subtipos de células botrioides e fusiformes evidenciam prognóstico mais favorável. Os subtipos embrionário e pleomórfico são intermediários, e os subtipos alveolar ou indiferenciado têm, em geral, prognóstico ruim. Os grupos de prognóstico favorável foram identificados pelo Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies, e os planos de tratamento têm sido feitos conforme distribuição dos pacientes em diferentes grupos fundamentados no prognóstico (Tabela 71-9).

A investigação diagnóstica é feita com TC ou RM. Pelo fato de que, atualmente, não existem marcadores tumorais, o diagnóstico exato depende da biopsia incisional do tumor. Na extremidade, a direção da incisão deverá permitir que ela seja ampliada, quando da subsequente ressecção local ampla.

Todas as crianças com RMS necessitam de terapias, combinadas, com ressecção cirúrgica, se possível, seguida de quimioterapia, e *second-look*, para alguns pacientes com tumores inicialmente irressecáveis. Na dependência do tipo histológico original, da extensão da doença e da extensão da ressecção, poderá ser indicada a radioterapia.

Os princípios cirúrgicos básicos para o tratamento do RMS são a ressecção cirúrgica completa do tumor primário com margem adjacente de tecido normal e amostragem dos linfonodos adjacentes. Isto poderá não ser factível nos pacientes com doença metastática evidente, mas deverá ser feito se possível. Como o RMS pode-se originar de muitos locais primários de grupos musculares diversos, o tratamento cirúrgico deve ajustar-se às características peculiares de cada local. O manejo cirúrgico dos locais primários mais comuns será exposto nas seções seguintes.

Cabeça e Pescoço

Para os tumores superficiais e não orbitários, faz-se a ressecção ampla do tumor primário, com amostragem dos linfonodos cervicais ipsilaterais clinicamente envolvidos. Por motivos cosméticos e funcionais, são aceitáveis margens inferiores a 1 mm. Para os pacientes com tumores considerados irressecáveis, a quimio e a radioterapia tornam-se as modalidades primárias de tratamento. O RMS da órbita requer biopsia para estabelecer o diagnóstico e, em seguida, quimio e radioterapia. Para um pequeno número de pacientes com doença local persistente ou recorrente, é indicada a exenteração orbitária.

Extremidades

O procedimento cirúrgico definitivo consiste em ressecção local ampla, com margens em bloco. Nos pacientes cujo procedimento cirúrgico inicial deixou doença residual ao exame microscópico, se for anatomicamente possível, um segundo procedimento para ressecção é realizado, com melhor prognóstico. A amputação é indicada para alguns pacientes cujas lesões envolvam grandes estruturas neurovasculares, além do músculo de origem. Em razão da significativa incidência de extensão ganglionar dos tumores primários das extremidades (muitas vezes sem evidência clínica do comprometimento) e das implicações prognósticas e terapêuticas do comprometimento ganglionar, a avaliação cirúrgica dos linfonodos regionais é obrigatória.[54] Quanto aos linfonodos clinicamente negativos, deve ser realizada a amostragem dos linfonodos axilares ou femorais respectivamente para os tumores das extremidades superiores ou inferiores. Se estiverem presentes linfonodos clinicamente positivos, recomen-

da-se a biopsia dos gânglios mais proximais antes da amostragem da região ganglionar envolvida.

Tronco

Tal como ocorre com o RMS em outras localizações, deverá ser feita ressecção local ampla, como tentativa de obter margens microscópicas negativas. Pode ser necessário o uso de próteses na reconstrução. Os tumores de grandes dimensões deverão ser inicialmente biopsiados, seguidos de um período de quimio e/ou radioterapia. Esses recursos poderão reduzir bastante o tumor, com o objetivo de permitir subsequente ressecção com margens e passível de reconstrução.

Trato Genitourinário

Na maioria dos pacientes, o procedimento cirúrgico inicial consiste em biopsia, que, muitas vezes, pode ser executada por cistoscopia, por via transanal, ou sob visão direta. Para pacientes com tumores originando-se na próstata e na bexiga, é importante preservar a bexiga. Ocasionalmente, quando o tumor é primário da cúpula da bexiga, poderá ser completamente ressecado. Por outro lado, a quimio e a radioterapia antes da intervenção cirúrgica permitem manter a bexiga funcional na maioria dos pacientes. Para os pacientes com tumor residual comprovado por biopsia após a quimio e radioterapia, o tratamento cirúrgico apropriado poderá constituir-se de cistectomia parcial, prostatectomia ou exenteração anterior.

O testículo ou o canal espermático devem ser removidos por orquiectomia radical e ressecção de todo o cordão espermático. Quando houver fixação ou invasão tumoral da bolsa, ou se foi executada biopsia violando a bolsa testicular anteriormente, poderá ser necessária a hemiescrotectomia. Uma vez que os tumores paratesticulares associam-se à incidência relativamente alta de propagação linfática, em todos os pacientes com tumores primários paratesticulares devem ser feitas avaliações com TC de finos cortes abdominais e pélvicos, para avaliar o comprometimento ganglionar. Para pacientes com menos de 10 anos de idade com TC positivas ou duvidosas, é necessária a amostragem dos linfonodos retroperitoneais. Ao contrário disso, para todas as crianças com mais de 10 anos de idade com RMS paratesticular, é necessário o estadiamento cirúrgico dos linfonodos retroperitoneais ipsolaterais.

Tumores do Fígado

O câncer do fígado é raro na infância e é representado essencialmente pelo hepatoblastoma (HBL) ou pelo carcinoma hepatocelular (CHC). Entre esses dois subtipos, existem diversas diferenças importantes. Os HBL geralmente ocorre antes dos 3 anos de idade, enquanto o CHC pode ser encontrado em crianças e em adultos de todas as idades. O HBL é mais frequentemente unifocal, enquanto o CHC é mais extensamente invasivo ou multicêntrico ao diagnóstico. Por isso, a ressecção completa é mais frequentemente factível em pacientes com HBL. O HBL da infância muitas vezes apresenta mutações associadas no gene β-catenina, cuja função relaciona-se, estreitamente, com o desenvolvimento de polipose adenomatosa familiar. Além disso, o HBL relaciona-se com hemi-hipertrofia, peso muito baixo ao nascimento e síndome de Beckwith-Wiedemann. Em contraste, o CHC associado à história de hepatites B e C perinatais, a mutações no gene receptor do fator de crescimento do hepatócito (c-*met*) e a tirosinemia, cirrose biliar e deficiência de α_1-antitripsina. Os níveis do marcador tumoral sérico α-fetoproteína são úteis para marcar a atividade da doença, tanto no HBL quanto no CHC. O índice de sobrevida global para crianças com HBL é de 70%, em comparação com os 25% do CHC. Um esquema de estadiamento geral para os tumores hepáticos na infância é demonstrado na Tabela 71-10. As crianças com doença nos estádios I e II do HBL apresentam índice de cura superior a 90%, ao passo que o estádio III tem 60% de sobrevida. As crianças no estádio IV da doença mostram índice de sobrevida de aproximadamente 20%. Já as que estão no estádio I do CHC geralmente têm bom prognóstico. Naquelas que se encontram no estádio II, é difícil prever o prognóstico, e os estádios III e IV são, em geral, fatais.

Tabela 71-10 Estadiamento de Tumores do Fígado

ESTÁDIO	DEFINIÇÃO
I	Sem metástases, ressecção completa
II	Sem metástases, ressecção completa, com doença microscópica residual (*i.e.*, margens positivas); ou ruptura do tumor, ou contaminação tumoral da cavidade durante a operação.
III	Sem metástases a distância, tumor irressecável ou ressecção incompleta, ou gânglios linfáticos positivos
IV	Metástases a distância, sem relação com a extensão do comprometimento hepático

Um dos fatores mais críticos no prognóstico dos tumores primários é a sua ressecção completa com margens cirúrgicas livres. A quimioterapia pré-operatória poderá tornar ressecável um tumor irressecável e, ainda, diminuir a morbidade pós-operatória.[55] A quimioterapia pré-operatória é mais eficaz no tratamento do HBL, que no CHC. A ressecção cirúrgica da metástase a distância tem contribuído, também, para a cura de crianças com HBL. A ressecção das metástases pulmonares é recomendada quando o número de metástases é limitado. Para os pacientes com tumor hepático irressecável, indica-se o transplante do fígado.[56] Foram relatados índices de sobrevida de 5 anos aproximando-se de 83% em crianças com HBL e de 63% nas portadoras de CHC. Em razão do pior prognóstico dos pacientes com CHC, o transplante de fígado deve ser considerado no início da evolução da tirosinemia e nos casos de colestase intra-hepática familiar, antes do desenvolvimento de insuficiência hepática e de neoplasia. A variante fibrolamelar do CHC poderá apresentar melhor prognóstico com o transplante de fígado, quando comparada aos outros tipos.

Teratoma

São tumores que contêm elementos derivados de mais de uma das três camadas germinativas embrionárias. Além disso, podem conter tecidos estranhos ao local anatômico no qual ocorrem. Os teratomas podem ocorrer em qualquer parte do corpo e apresentam-se como lesões císticas, sólidas ou mistas. Quando se manifestam no lactente ou na primeira infância são mais comumente extragonadais. Em crianças maiores, ao contrário, os teratomas acometem, com mais frequência, as gônadas.

Os teratomas surgem, na maioria das vezes no período neonatal, e o local mais comum é a região sacrococcígea. O teratoma sacrococcígeo (TSC) é quatro vezes mais comum em meninas e apresenta-se, em geral, como uma massa pré-sacral externa (Fig. 71-23). Embora a maior parte desses tumores seja normalmente externa, com componente pré-sacral intrapélvico mínimo, existe um espectro de distribuição do tumor que varia até a extensão de ser inteiramente pré-sacral, sem nenhum componente externo visível. Nesses casos, o toque retal em um neonato, para sentir o espaço pré-sacral normal, poderá representar uma importante técnica de triagem. Ocasionalmente,

Figura 71-23 Teratoma sacrococcígeo. Apesar do grande tamanho, na maioria dos casos, o tumor é benigno.

os TSCs são identificados durante a ultrassonografia pré-natal de rotina. É importante que essas lesões sejam cuidadosamente acompanhadas pela ultrassonografia seriada até o parto, uma vez que a irrigação sanguínea do tumor poderá aumentar até o ponto de desviar proporção significativa do fluxo sanguíneo placentário, destinando-se ao feto. O desenvolvimento de hidropisia ou de placentomegalia associa-se a prognóstico ruim. Nessas situações, pode-se indicar a ressecção do tumor *in utero*.[57]

A maioria dos TSCs neonatais é benigna. A incidência de malignização relaciona-se com a idade ao diagnóstico e é mais bem representada por tumores do seio endodérmico (tumores do saco vitelino) ou por carcinomas embrionários. A presença de trofoblastos está associada ao coriocarcinoma. A probabilidade de malignização é um pouco mais alta nos meninos.

O tratamento do TSC é a excisão cirúrgica completa por meio de incisão em forma de V nas nádegas. Grande parte dos tumores pode ser completamente removida por via sacral. Se a imagem pré-operatória demonstrar significativa extensão intra-abdominal do tumor, poderá ser necessária a abordagem abdominossacral combinada. A ressecção do cóccix é essencial, uma vez que a não remoção dessa estrutura resultará em índices de recidiva significativamente mais elevados. Devem-se ligar individualmente os vasos que nutrem o tumor, incluindo a artéria sacral média e os ramos das artérias hipogástricas. Após a ressecção do tumor, o complexo do músculo elevador é fixado à fáscia pré-sacral e o restante da incisão é fechado por planos. É necessário cuidadoso acompanhamento, pois pode haver recidiva, mesmo para os tumores benignos.

CIRURGIA FETAL

A motivação para a intervenção cirúrgica fetal foi a descoberta de que, em certas anomalias congênitas, alterações irreversíveis já haviam ocorrido à época do nascimento. Portanto, a intervenção *in utero* poderia, teoricamente, evitar a progressão continuada da anomalia, reverter a fisiopatologia e evitar a morte do feto. No momento, há poucas indicações para a operação fetal aberta, que deve ser executada somente em centros com especialização multidisciplina nessa área. Assim como ocorre nas operações abertas em geral, as indicações para intervenções cirúrgicas fetais minimamente invasivas estão expandindo-se.

Diagnóstico por Imagem Fetal

A ultrassonografia é a principal modalidade de investigação por imagem para o feto. É um método rápido, não invasivo e aplicado à maioria das gestações. Embora a ultrassonografia tridimensional tenha contribuído pouco ao que já se pode visualizar pela ultrassonografia convencional, a ultrassonografia tetradimensional pode fornecer avaliação tomográfica do feto em três dimensões, o que pode intensificar a capacidade diagnóstica. A RM Ultrafast é complementar à ultrassonografia. Em particular, a RM mostrou-se superior na avaliação de lesões do sistema nervoso central.

Cirurgia Fetal Aberta

Uma das principais condições sistematicamente avaliadas com relação à operação fetal aberta é a hérnia diafragmática congênita. As tentativas iniciais no reparo *in utero* demonstraram sucesso, mas os resultados não foram diferentes nos pacientes de baixo risco, quando comparados àqueles em tratamento pós-natal contemporâneo. Em pacientes de alto risco (fígado em posição elevada no tórax, proporção da circunferência direita pulmão – cabeça [LHR] $< 1,4$), a operação fetal aberta associou-se à sobrevida reduzida, principalmente por causa da angulação das veias hepáticas e da veia cava inferior quando o fígado direciona-se para o interior do abdome. No momento, a operação fetal aberta para tratamento da hérnia diafragmática congênita foi abandonada. A oclusão da traqueia do feto por clampes externos ou por balões intraluminais tem demonstrado induzir o crescimento dos pulmões. Entretanto, os resultados não têm sido significativamente melhores.[39]

Embora a malformação adenomatoide cística congênita se apresente, com frequência, como massa pulmonar benigna em neonatos e em crianças, poucos fetos apresentam lesões extremamente grandes e associadas ao desenvolvimento de hidropisia fetal. Sem intervenção, esses bebês morrem no útero. A vigilância cuidadosa de grandes lesões por meio da ultrassonografia é, portanto, necessária para detectar os primeiros sinais de hidropisia. A ressecção pulmonar fetal vem sendo bem-sucedida para prevenir essa complicação. Para lesões que consistem em um cisto grande e único, a derivação toracoamniótica pode ser útil.

Outro quadro no qual a intervenção cirúrgica fetal aberta tem sido valiosa é o TSC. Nos grandes teratomas, o aumento do fluxo sanguíneo para o tumor associa-se à insuficiência cardíaca de alto débito no feto (hidropisia), assim como à placentomegalia. O desenvolvimento desses dois achados relaciona-se com

prognóstico ruim. Foram relatados alguns casos em que a ressecção fetal aberta do teratoma reverteu a hidropisia e salvou o feto.

Embora inicialmente se tenha suspeitado de que a medula espinal de bebês com mielomeningocele fosse intrinsecamente anormal, trabalhos recentes indicam que grande parte do dano neurológico pode ser decorrente da exposição *in utero* e do trauma à medula espinhal. Atualmente, um estudo clínico prospectivo e multicêntrico está em andamento para determinar o benefício potencial do reparo *in utero* com relação à necessidade de derivação de descompressão ventricular pós-natal e de desenvolvimento neurocognitivo.

Cirurgia Endoscópica no Feto

Com o avanço significativo da tecnologia minimamente invasiva, suas aplicações à intervenção cirúrgica fetal também estão expandindo-se. A obstrução da uretra fetal é causada, mais frequentemente, pelas válvulas uretrais posteriores nos meninos e, por atresia uretral, nas meninas. Essa obstrução resulta em oligo-hidrâmnio, hipoplasia pulmonar e displasia renal. Em fetos com bom prognóstico (urina fetal $Na^+ < 100$ mEq/L, $Cl^- <$ 90 mEq/L e osmolaridade < 210 mOsm/L), a derivação vesicoamniótica percutânea ou a ablação fetoscópica das válvulas uretrais pode restaurar o volume do fluido amniótico e evitar a morte por hipoplasia pulmonar. Ainda não está bem esclarecido se essas abordagens preservam a função renal.

A intervenção fetoscópica parece ter exercido seu maior impacto nas complicações associadas a gêmeos monocoriônicos (placenta única). Nos casos de morte espontânea ou iminente de um dos gêmeos com anomalias letais, a morte do gêmeo normal ocorrerá rapidamente após. Nesse quadro, a ligação fetoscópica do cordão do gêmeo anômalo evita a deterioração do gêmeo normal. A sequência de perfusão arterial reversa de gêmeos (TRAP, do inglês *twin reversed arterial perfusion*) é uma situação rara na qual um gêmeo apresenta agenesia cardíaca e é anencéfalo. Sem a função cardíaca intrínseca, o fluxo sanguíneo para esse feto é totalmente drenado a partir do coração do chamado gêmeo doador, resultando em insuficiência cardíaca e morte. A oclusão diatérmica ou ablação por radiofrequência do cordão umbilical que vai para o gêmeo sem coração nem cérebro deverá, portanto, deter a progressão da insuficiência cardíaca no gêmeo oposto. Por fim, o procedimento cirúrgico fetal único executado com mais frequência é a fotocoagulação fetoscópica de vasos sanguíneos comunicantes da placenta na síndrome de transfusão gêmeo–gêmeo. Essa intervenção interromperá o desenvolvimento de um fenômeno de roubo de fluxo sanguíneo de um gêmeo para o outro. A comparação desse método com o tratamento-padrão de amniorredução seriada para poliidrâmnio, na esperança de prolongar a gestação, acaba de ser concluída.

Tratamento Intraparto *Ex Utero*

As lesões que comprometem as vias aéreas do feto constituem ameaça imediata, no momento do parto, de desenvolvimento de hipoxia, lesão isquêmica do cérebro e morte. Essas lesões incluem grandes teratomas cervicais, malformações vasculares e atresia da laringe. Assim, uma estratégia conhecida como EXIT converteu esses eventos potencialmente catastróficos em um procedimento mais controlado e seguro para o estabelecimento de uma via aérea. A premissa básica dessa técnica é a hipotonia uterina controlada para facilitar a circulação uteroplacentária. Assim, há tempo necessário para conseguir via aérea segura antes do clampeamento do cordão umbilical e parto do feto. Ao contrário do que ocorre em um parto cesariano típico, no qual o tônus uterino é maximizado para evitar a hemorragia pós-parto e são usados poucos agentes de inalação por receio de causar depressão neonatal, o procedimento EXIT emprega anestesia por inalação profunda e agentes tocolíticos para maximizar o relaxamento uterino, de modo que o volume uterino é preservado para evitar o descolamento da placenta e atinge-se o nível cirúrgico de anestesia no feto. Durante esse período, pode-se conseguir a intubação endotraqueal. Para lesões de grande porte, a divisão dos músculos em fita do pescoço, a ressecção subtotal do tumor ou a traqueostomia podem ser necessários antes do clampeamento do cordão. A síndrome de obstrução congênita da via aérea superior (CHAOS, do inglês *congenital high airway obstruction syndrome*) associa-se à hidropisia, na qual a obstrução intrínseca completa ou quase completa da via aérea fetal evita a saída do fluido pulmonar da árvore traqueobrônquica. Essas crianças podem-se beneficiar da estratégia EXIT. Além disso, esse procedimento pode ser aplicado durante a transição para o ECLS em casos de anomalias cardíacas graves conhecidas, como ponte para a intervenção pós-natal.

Referências Selecionadas

Ashcraft KW, Holcomb GW III, Murphy JP (eds): Pediatric Surgery (4th ed). Philadelphia, WB Saunders, 2005.

É uma excelente fonte de referência para a maioria das condições cirúrgicas pediátricas. Embora grande parte dos tópicos não seja abordada profundamente, como no texto de Grosfeld dessa lista, este livro apresenta leitura acessível e serve como recurso prático de apoio.

Grosfeld JL, O'Neill JA, Fonkalsrud EW, Coran AG (eds): Pediatric Surgery (6th ed). Philadelphia, Mosby Elsevier, 2006.

Esta monografia em dois volumes fornece uma revisão bastante abrangente acerca da cirurgia pediátrica. Esse livro é considerado o texto mais tradicional e imprescindível para os cirurgiões pediátricos.

Mattei P (ed): Surgical Directives: Pediatric Surgery. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003.

É um belo texto de referência para residentes de cirurgia, *fellows* e cirurgiões gerais. Os capítulos são curtos, concisos e escritos para proporcionar abordagem prática à maioria das condições cirúrgicas pediátricas comuns.

Oldham KT, Colombani PM, Foglia RP, Skinner MA (eds): Principles and Practice of Pediatric Surgery. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

É um excelente livro de referência que tende a integrar mais discussões sobre fisiopatologia e ciência básica das condições cirúrgicas pediátricas.

Ziegler MM, Azizkhan RG, Weber TR (eds): Operative Pediatric Surgery. New York, McGraw-Hill, 2003.

Um dos mais atualizados e autorizados textos enfatizando a técnica operatória da cirurgia pediátrica. As ilustrações são bastante nítidas, e o livro representa útil referência para procedimentos pediátricos mais comuns.

Referências

1. Dalton HJ, Rycus PT, Conrad SA: Update on extracorporeal life support 2004. Semin Perinatol 29:24-33, 2005.
2. Brown JK, Jing Y, Wang S, et al: Patterns of severe injury in pediatric car crash victims: Crash Injury Research Engineering Network database. J Pediatr Surg 41:362-367, 2006.
3. Stylianos S, Egorova N, Guice KS, et al: Variation in treatment of pediatric spleen injury at trauma centers versus nontrauma

centers: A call for dissemination of American Pediatric Surgical Association benchmarks and guidelines. J Am Coll Surg 202:247-251, 2006.

4. Gallagher PG, Mahoney MJ, Gosche JR: Cystic hygroma in the fetus and newborn. Semin Perinatol 23:341-356, 1999.
5. Hedrick HL: Ex utero intrapartum therapy. Semin Pediatr Surg 12:190-195, 2003.
6. Leung AK, Robson WL: Childhood cervical lymphadenopathy. J Pediatr Health Care 18:3-7, 2004.
7. Flint D, Mahadevan M, Barber C, et al: Cervical lymphadenitis due to non-tuberculous mycobacteria: Surgical treat- ment and review. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 53:187-194, 2000.
8. Allen SR, Ignacio R, Falcone RA III, et al: The effect of a right-sided aortic arch on outcome in children with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. J Pediatr Surg 41:479-483, 2006.
9. Holcomb GW III, Rothenberg SS, Bax KM, et al: Thoracoscopic repair of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula: A multi-institutional analysis. Ann Surg 242:422-428, 2005.
10. Livaditis A: Esophageal atresia: A method of overbridging large segmental gaps. Z Kinderchir 13:298-306, 1973.
11. Foker JE, Kendall TC, Catton K, et al: A flexible approach to achieve a true primary repair for all infants with esophageal atresia. Semin Pediatr Surg 14:8-15, 2005.
12. Seguier-Lipszyc E, Bonnard A, Aizenfisz S, et al: The management of long gap esophageal atresia. J Pediatr Surg 40:1542-1546, 2005.
13. Lopez PJ, Keys C, Pierro A, et al: Oesophageal atresia: Improved outcome in high-risk groups? J Pediatr Surg 41:331-334, 2006.
14. Stordal K, Johannesdottir GB, Bentsen BS, et al: Acid suppression does not change respiratory symptoms in children with asthma and gastro-oesophageal reflux disease. Arch Dis Child 90:956-960, 2005.
15. Lee P, Rudolph C: Gastroesophageal reflux in infants and children. Adv Pediatr 48:301-329, 2001.
16. Rosen R, Lord C, Nurko S: The sensitivity of multichannel intraluminal impedance and the pH probe in the evaluation of gastroesophageal reflux in children. Clin Gastroenterol Hepatol 4:167-172, 2006.
17. Dedivitis RA, Camargo DL, Peixoto GL, et al: Thyroglossal duct: A review of 55 cases. J Am Coll Surg 194:274-277, 2002.
18. Buratti S, Kamenwa R, Dohil R, et al: Esophagogastric disconnection following failed fundoplication for the treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD) in children with severe neurological impairment. Pediatr Surg Int 20:786-790, 2004.
19. Diaz DM, Gibbons TE, Heiss K, et al: Antireflux surgery outcomes in pediatric gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 100:1844-1852, 2005.
20. Rohrschneider WK, Mittnacht H, Darge K, Troger K: Pyloric muscle in asymptomatic infants: Sonographic evaluation and discrimination from idiopathic hypertrophic pyloric stenosis. Pediatr Radiol 28:429-434, 1998.
21. Helton KJ, Strife JL, Warner BW, et al: The impact of a clinical guideline on imaging children with hypertrophic pyloric stenosis. Pediatr Radiol 34:733-736, 2004.
22. Kim SS, Lau ST, Lee SL, et al: Pyloromyotomy: A comparison of laparoscopic, circumumbilical, and right upper quadrant operative techniques. J Am Coll Surg 201:66-70, 2005.
23. Kumaran N, Shankar KR, Lloyd DA, et al: Trends in the management and outcome of jejuno-ileal atresia. Eur J Pediatr Surg 12:163-167, 2002.
24. Moss RL, Dimmitt RA, Barnhart DC, et al: Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis and perforation. N Engl J Med 354:2225-2234, 2006.
25. Spencer AU, Neaga A, West B, et al: Pediatric short bowel syndrome: Redefining predictors of success. Ann Surg 242: 403-409, 2005.
26. Kia KF, Mony VK, Drongowski RA, et al: Laparoscopic vs open surgical approach for intussusception requiring operative intervention. J Pediatr Surg 40:281-284, 2005.
27. Dasgupta R, Langer JC: Transanal pull-through for Hirschsprung disease. Semin Pediatr Surg 14:64-71, 2005.
28. Pena A, Hong A: Advances in the management of anorectal malformations. Am J Surg 180:370-376, 2000.
29. Lima M, Tursini S, Ruggeri G, et al: Laparoscopically assisted anorectal pull-through for high imperforate anus: Three years' experience. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 16:63-66, 2006.
30. Levitt MA, Pena A: Outcomes from the correction of anorectal malformations. Curr Opin Pediatr 17:394-401, 2005.
31. Salihu HM, Emusu D, Aliyu ZY, et al: Mode of delivery and neonatal survival of infants with isolated gastroschisis. Obstet Gynecol 104:678-683, 2004.
32. Wiener ES, Touloukian RJ, Rodgers BM, et al: Hernia survey of the Section on Surgery of the American Academy of Pediatrics. J Pediatr Surg 31:1166-1169, 1996.
33. Sozubir S, Ekingen G, Senel U, et al: A continuous debate on contralateral processus vaginalis: Evaluation technique and approach to patency. Hernia 10:74-78, 2006.
34. Javid PJ, Jaksic T, Skarsgard ED, et al: Survival rate in congenital diaphragmatic hernia: The experience of the Canadian Neonatal Network. J Pediatr Surg 39:657-660, 2004.
35. Colvin J, Bower C, Dickinson JE, et al: Outcomes of congenital diaphragmatic hernia: A population-based study in Western Australia. Pediatrics 116:e356-e363, 2005.
36. Cass DL: Fetal surgery for congenital diaphragmatic hernia: The North American experience. Semin Perinatol 29:104-111, 2005.
37. Harrison MR, Keller RL, Hawgood SB, et al: A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe fetal congenital diaphragmatic hernia. N Engl J Med 349:1916-1924, 2003.
38. Boloker J, Bateman DA, Wung JT, et al: Congenital diaphragmatic hernia in 120 infants treated consecutively with permissive hypercapnea/spontaneous respiration/elective repair. J Pediatr Surg 37:357-366, 2002.
39. Cortes RA, Keller RL, Townsend T, et al: Survival of severe congenital diaphragmatic hernia has morbid consequences. J Pediatr Surg 40:36-45, 2005.
40. Daunt SW, Cohen JH, Miller SF: Age-related normal ranges for the Haller index in children. Pediatr Radiol 34:326-330, 2004.
41. Croitoru DP, Kelly RE Jr, Goretsky MJ, et al: The minimally invasive Nuss technique for recurrent or failed pectus excavatum repair in 50 patients. J Pediatr Surg 40:181-186, 2005.
42. Frey AS, Garcia VF, Brown RL, et al: Nonoperative management of pectus carinatum. J Pediatr Surg 41:40-45, 2006.
43. Wilson RD, Hedrick HL, Liechty KW, et al: Cystic adenomatoid malformation of the lung: Review of genetics, prenatal diagnosis, and in utero treatment. Am J Med Genet A 140:151-155, 2006.
44. Shteyer E, Ramm GA, Xu C, et al: Outcome after portoenterostomy in biliary atresia: Pivotal role of degree of liver fibrosis and intensity of stellate cell activation. J Pediatr Gastroenterol Nutr 42:93-99, 2006.
45. Sokol RJ, Mack C, Narkewicz MR, et al: Pathogenesis and outcome of biliary atresia: Current concepts. J Pediatr Gastroenterol Nutr 37:4-21, 2003.
46. Meyers RL, Book LS, O'Gorman MA, et al: High-dose steroids, ursodeoxycholic acid, and chronic intravenous antibiotics improve bile flow after Kasai procedure in infants with biliary atresia. J Pediatr Surg 38:406-411, 2003.
47. Hung PY, Chen CC, Chen WJ, et al: Long-term prognosis of patients with biliary atresia: A 25 year summary. J Pediatr Gastroenterol Nutr 42:190-195, 2006.
48. Yamataka A, Oshiro K, Okada Y, et al: Complications after cyst excision with hepaticoenterostomy for choledochal cysts and their surgical management in children versus adults. J Pediatr Surg 32:1097-1102, 1997.
49. Tajiri T, Tanaka S, Higashi M, et al: Biological diagnosis for neuroblastoma using the combination of highly sensitive analysis of prognostic factors. J Pediatr Surg 41:560-566, 2006.

50. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, et al: The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). Cancer 86:364-372, 1999.
51. Haase GM, Perez C, Atkinson JB: Current aspects of biology, risk assessment, and treatment of neuroblastoma. Semin Surg Oncol 16:91-104, 1999.
52. Shamberger RC: Pediatric renal tumors. Semin Surg Oncol 16:105-120, 1999.
53. Raney RB, Anderson JR, Barr FG, et al: Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: A selective review of intergroup rhabdomyosarcoma study group experience and rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V. J Pediatr Hematol Oncol 23:215-220, 2001.
54. Neville HL, Andrassy RJ, Lobe TE, et al: Preoperative staging, prognostic factors, and outcome for extremity rhabdo- myosarcoma: A preliminary report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV (1991-1997). J Pediatr Surg 35:317-321, 2000.
55. Schnater JM, Aronson DC, Plaschkes J, et al: Surgical view of the treatment of patients with hepatoblastoma: Results from the first prospective trial of the International Society of Pediatric Oncology Liver Tumor Study Group. Cancer 94:1111-1120, 2002.
56. Tiao GM, Bobey N, Allen S, et al: The current management of hepatoblastoma: A combination of chemotherapy, conventional resection, and liver transplantation. J Pediatr 146:204-211, 2005.
57. Kitano Y, Flake AW, Crombleholme TM, et al: Open fetal surgery for life-threatening fetal malformations. Semin Perinatol 23:448-461, 1999.

72 CAPÍTULO

Neurocirurgia

Joel T. Patterson, MD, Fadi Hanbali, MD, Robbi L. Franklin, MD, e
Haring J. W. Nauta, MD, PhD

A *neurocirurgia* é definida como uma operação no encéfalo, medula espinhal, nervos periféricos e glândula hipófise e suas estruturas de suporte, incluindo a irrigação sanguínea e os elementos de proteção, os espaços do líquido cefalorraquidiano, a estrutura óssea craniana e a coluna vertebral. Embora possa ser intuitivo pensar na neurocirurgia principalmente como relacionada com o tecido neural propriamente dito, é comum que a fisiopatologia e a oportunidade para a terapia envolvam também sua infraestrutura. Assim, é fácil compreender que os neurocirurgiões frequentemente estão concentrados na pressão intracraniana (PIC), na dinâmica do líquido cefalorraquidiano (LCR), no fluxo sanguíneo encefálico e nas síndromes de compressão da medula espinhal, raízes nervosas e nervos periféricos. Seja o que for que esteja acontecendo com o tecido neural, cuja complexidade frequentemente é um desafio para a realização de uma intervenção direta, seu ambiente deve ser otimizado, para que ocorra uma melhora ou a recuperação. O espaço fechado rígido ao redor do encéfalo e da medula espinhal frequentemente é considerado como responsável por separar a neurocirurgia de outros ramos da cirurgia. Um exemplo importante é o contraste entre a hemorragia intra-abdominal e a intracraniana. Enquanto o sangramento no abdome pode enfocar preocupações relacionadas à perda de sangue e à hipotensão, o sangramento no interior de um espaço fechado no interior do crânio causa problemas relacionados ao aumento da PIC, com a redução do fluxo sanguíneo encefálico correspondente, infarto, edema e comprometimento da absorção de líquido cefalorraquidiano. Esses mecanismos intracranianos podem ser letais, mesmo em volumes de sangramento intracraniano que não teriam qualquer efeito sobre a pressão arterial sistêmica através do mecanismo de hipovolemia.

Este capítulo é indicado para profissionais que não atuem como neurocirurgiões, que queiram desenvolver uma estrutura sobre a qual acrescentarão mais conhecimentos e experiência. Esperamos que também ajude algumas pessoas que atuam em um pronto-socorro de um hospital comunitário, ou estudantes de medicina que atuem em uma enfermaria pela primeira vez, auxiliando-os a comunicarem-se de maneira eficiente com os neurocirurgiões. O capítulo é estruturado de modo a fornecer, primeiramente, uma breve visão geral dos princípios básicos da neurocirurgia, com um enfoque para a dinâmica intracraniana. O restante do capítulo é dividido em subseções de: distúrbios vasculares cerebrais, que incluem hemorragia subaracnóidea, hemorragia intracerebral, aneurisma e malformações arteriovenosas (MAV); tumores do sistema nervoso central (SNC), que incluem as neoplasias do encéfalo, nervos cranianos, medula espinhal e de seus envoltórios, e lesões da base do crânio; lesões cranianas traumáticas; doenças degenerativas da coluna; neurocirurgia funcional, que inclui estereotaxia, operação da epilepsia, operação para o tratamento da dor e dos distúrbios do movimento e radiocirurgia estereotáxica; hidrocefalia e neurocirurgia pediátrica; e o tratamento neurocirúrgico das infecções do SNC. O campo da neurocirurgia é simplesmente muito amplo para que seja possível traçar uma visão geral enciclopédica, detalhada e realista, mas consideramos que uma introdução a essas subdivisões venha a ser útil ao leitor.

DINÂMICA INTRACRANIANA

Alguns princípios básicos relacionados à dinâmica intracraniana, ao LCR, ao fluxo sanguíneo encefálico (FSE) e à PIC são essenciais para que se tenha um ponto de partida e serão resumidos aqui, para que o leitor faça uma revisão rápida. Alguns desses princípios são óbvios; outros são francamente contraintuitivos.

O *primeiro princípio* é óbvio: a cavidade craniana tem um volume fixo, que é preenchido por vários elementos:

1. Tecido encefálico.
2. LCR.
3. Vasos sanguíneos e volume de sangue intravascular.
4. Volume de massa correspondente à qualquer processo patológico, que pode incluir tumores, cistos, abscessos, hemorragia, edema e necrose.

Como o volume da cavidade craniana é rigidamente fixo, um aumento em um componente deve ser acompanhado por um certo grau de redução em outros componentes ou a PIC irá subir bruscamente.[1,2] As implicações clínicas também são diretas. Para cada componente intracraniano, existe uma série de condições patológicas relacionadas ao excesso de volume e um meio para atuar contra esse excesso, conforme resumido na Tabela 72-1.

Uma consequência deste princípio é que, se houver uma elevação no volume de qualquer um dos compartimentos, existirá um estádio de compensação, no qual o volume de um ou mais compartimentos poderá ser reduzido, para evitar elevações na PIC.

O *segundo princípio* não é óbvio e pode parecer contraintuitivo: o líquido cefalorraquidiano é produzido em uma taxa constante (~15-20 mL/h), principalmente pelo plexo coroide dos ventrículos, por um processo físico-químico dependente de energia. É essencial compreender que a produção quase não é afetada por qualquer "pressão" intracraniana, de modo que a produção de LCR continua inalterada, mesmo com elevações letais da pressão intracraniana. Uma vez que a produção é quase sempre constante, um desequilíbrio na dinâmica do LCR quase sempre envolve algum aspecto relacionado à diminuição da absorção de LCR, seja através da obstrução ao longo das vias do LCR, dentro do encéfalo, nos espaços subaracnóideos nas cisternas basais ou na convexidade cerebral, ou nas granulações aracnoides, a partir das quais ocorre a maior parte da reabsorção. Nas seções sobre tumores, infecção, hemorragia intracraniana e trauma que se encontram mais adiante, muitos exemplos tornarão aparente o meio pelo qual o comprometimento da absorção de LCR contribui para a condição patológica. As únicas exceções a esta produção quase constante de LCR são a produção excessiva associada a um papiloma do plexo coroide, que é muito raro, e a redução ocasional na produção de LCR, observada com algumas meningites bacterianas com ventriculite causadas por bactérias gram-negativas, geralmente em recém-nascidos.

O *terceiro princípio básico* é que o fluxo sanguíneo cerebral (FSC) varia em uma faixa ampla (30-100 mL por 100 g de tecido encefálico por minuto), dependendo da demanda metabólica, da atividade neuronal em uma determinada área do encéfalo. O FSC pode ser considerado globalmente ou para pequenas regiões específicas, patológicas ou normais.

Para qualquer região encefálica

$$\text{FSC} = \frac{\text{pressão de perfusão cerebral}}{\text{resistência vascular cerebral}}$$

O fluxo sanguíneo para qualquer área encefálica é comumente abundante, excedendo a demanda em uma ampla margem, de modo que as taxas de extração de O_2 são frequentemente baixas. Os vasos encefálicos estão em equilíbrio com o fluxo sanguíneo para a demanda metabólica tecidual, e o FSC geralmente mantém o nível necessário, apesar de amplas variações na pressão arterial sistêmica, por um fenômeno conhecido como *autorregulação* (Fig. 72-1) A hipertensão crônica e o aumento na PCO_2 arterial desviam a curva, conforme indicado. Se a demanda tecidual exceder a autorregulação, ou se o FSC apresentar uma redução por motivos patológicos, a primeira defesa do organismo é o aumento da extração de O_2. O tecido começa a sofrer disfunção em níveis abaixo de 25 mL por 100 g de tecido encefálico por minuto, e o infarto com um edema que o acompanha pode ocorrer gradualmente, em níveis abaixo de 20 mL por 100 g. Quanto maior for a redução do FSC abaixo de 20, mais rápido ocorrerá infarto (Fig. 72-2). A interrupção completa do fluxo sanguíneo em qualquer área do encéfalo resulta em infarto (lesão irreversível) em alguns minutos. O inchaço de tecido infartado leva dias para atingir um valor máximo e semanas para regredir.

Uma consequência importante é que, se a disfunção encefálica estiver ocorrendo clinicamente, porque os mecanismos compensatórios (autorregulação alterando a resistência vascular ou a capacidade para elevar a pressão arterial sistêmica média, ou a capacidade de aumentar a extração de O_2) tiverem sido excedidos, a tolerância para um declínio adicional no fluxo sanguíneo

Tabela 72-1 Síndromes de Excesso de Volume Intracraniano e sua Terapia

	SÍNDROME DE EXCESSO DE VOLUME	TERAPIA ESPECÍFICA
Tecido encefálico	Edema: citotóxico, vasogênico, peritumoral, inflamatório	Diuréticos: manitol, furosemida, solução salina hipertônica; esteroides para o edema peritumoral e inflamatório
Vascular	PCO_2 elevada; condição de hiperperfusão com perda da autorregulação, como na hipertensão grave após um trauma e após a remoção de malformação arteriovenosa; obstrução venosa relativa	Aumento da ventilação, diuréticos (mas, em condições de hiperperfusão, evitar o manitol), barbitúricos; desfazer obstrução venosa evidente, cabeça elevada no leito (para reduzir o volume venoso)
Líquido cefalorraquidiano (LCR)	Comprometimento da absorção com hidrocefalia congênita, pós-hemorrágica ou pós-infecciosa, comunicante ou obstrutiva; septações; cistos aracnoides ou periventriculares; raro aumento da produção de LCR por papiloma do plexo coroide	Drenagem ventricular externa (ou drenagem lombar, somente se não houver ameaça de herniação) ou derivação; em septações, ou em alguns tipos de hidrocefalia obstrutiva, fenestração endoscópica ou terceiro-ventriculostomia pode ser possível; acetazolamida e esteroides podem reduzir temporariamente a produção de LCR
Lesões de massa	Tumor, cisto, abscesso, hematoma, radionecrose, ou necrose por infarto cerebral	Remover, fenestrar, aspirar a lesão (frequentemente guiado por estereotaxia), menos comumente pode ser necessário permitir a expansão do volume intracraniano por craniotomia descompressiva

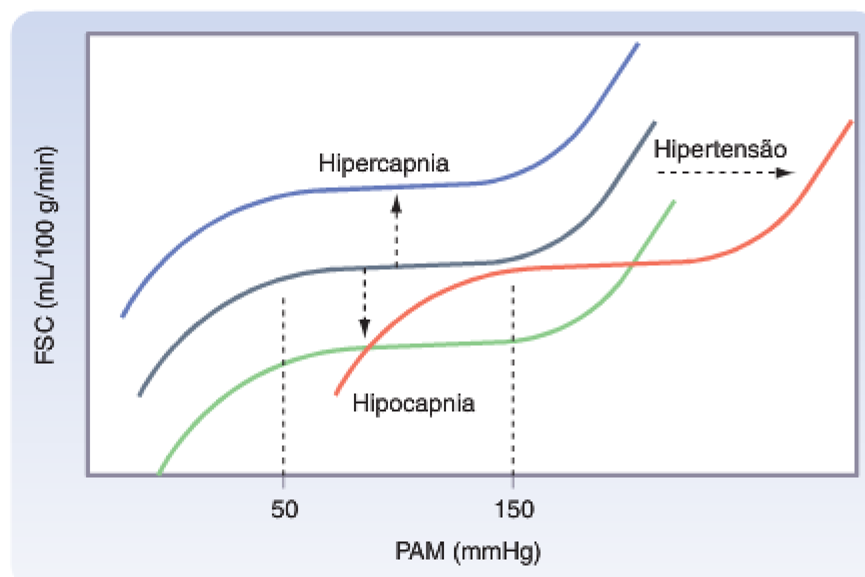


Figura 72-1 Fluxo sanguíneo cerebral (FSC) em relação à pressão arterial média (PAM). Note os desvios para cima e para baixo, com a hipercapnia e hipocapnia, respectivamente. A curva é desviada para a direita com a hipertensão crônica.

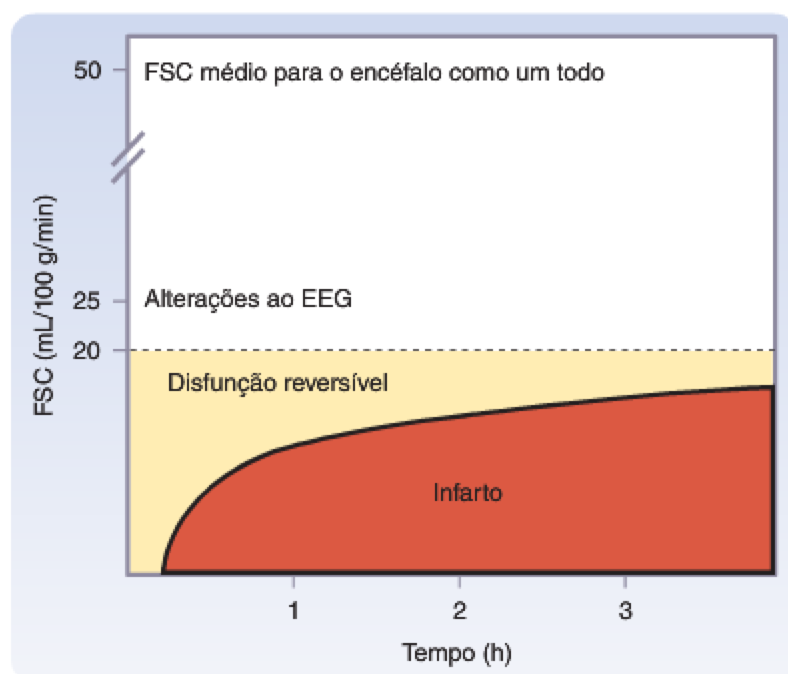


Figura 72-2 Alterações no eletroencefalograma (EEG), lesão reversível e infarto, observados com alterações no fluxo sanguíneo cerebral (FSC) em função do tempo.

será baixa, e existirá uma forte ameaça de lesão tecidual. A terapia para aumentar a pressão arterial ou reduzir a PIC pode ser necessária imediatamente. Quando há tempo suficiente, por haver uma variação crônica na disfunção, algumas vezes pode ser adequado mensurar as taxas de extração de O_2 como um índice da adequação global do FSC. Com baixos FSCs, a extração de O_2 é aumentada, com PO_2 venosa mais baixa. É interessante observar que a variação no FSC e as taxas de extração relacionadas à atividade neuronal são consideradas como básicas para a possibilidade de realizar exames de imagem da função por ressonância magnética (RM) funcional, uma técnica que está encontrando um uso cada vez mais amplo nas neurociências clínicas.

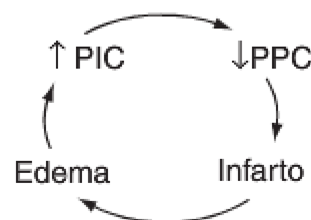


Figura 72-3 O círculo vicioso. PPC, pressão de perfusão cerebral; PIC, pressão intracraniana.

O *quarto princípio* deriva dos outros três, e do fato de que o tecido lesado desenvolve inchaço, tornando óbvio o potencial para o desenvolvimento de uma lesão em cascata, por um círculo vicioso (Fig. 72-3). Se o estádio de compensação, mencionado previamente, tiver sido excedido, apesar do tratamento, e se a PIC estiver elevada o suficiente, seja qual for o mecanismo subjacente, de modo que a pressão de perfusão cerebral (PPC) apresente redução, o FSC cairá para níveis nos quais ocorrerá a lesão tecidual.

Pressão de perfusão cerebral (PPC) =
pressão arterial sistêmica média (PAM) – PIC

O edema cerebral, dentro do ambiente craniano fechado, irá levar a aumentos adicionais na PIC, e com reduções adicionais na PPC em um estádio de descompensação. Quando a capacidade para autorregulação for excedida ou prejudicada, de modo que não possa mais desempenhar sua função, o FSC será relacionado diretamente à PPC.

No tratamento das condições patológicas intracranianas, PIC e PPC são facilmente mensuradas continuamente e, assim, servem como representantes altamente práticos para o parâmetro mais fundamental, mas muito mais difícil de ser mensurado, o FSC. Entretanto, obviamente, esses parâmetros não são equivalentes, e as limitações que eles têm para guiar a terapia precisam ser levadas em consideração. Independentemente da causa, quando surgem preocupações sobre a possibilidade de uma lesão em cascata, todos os esforços devem ser feitos para manter a PPC em uma faixa de 60 a 80 mmHg e a PIC abaixo de 20 a 25 mmHg, se possível.

Um *quinto princípio* relaciona-se ao efeito de massa focal e sua progressão dentro da complexa anatomia da cavidade craniana. A cavidade craniana não é apenas um espaço esférico oco, mas contém várias projeções quase pontiagudas de pregas de dura-máter, a foice do cérebro e o tentório, que dividem a cavidade nos compartimentos supratentoriais direito e esquerdo e no compartimento infratentorial, onde se situa a fossa posterior. A asa do esfenoide é uma crista proeminente predominantemente óssea, que separa a fossa anterior contendo o lobo frontal, da fossa média que contém o lobo temporal. Uma abertura estreita, a incisura, margeada pelo tentório, circunda o mesencéfalo e é a única passagem entre os compartimentos supratentorial e infratentorial. Além das pequenas aberturas para as artérias e os nervos cranianos, o forame magno é a única abertura ampla da cavidade craniana como um todo.

A condição que classicamente ilustra a lesão por expansão de massa é o hematoma epidural agudo, observado após um trauma com fratura craniana. Entretanto, independentemente da origem, a progressão pode ser similar e tem sido denominada *deterioração rostrocaudal* para refletir os estádios prematuros e tardios, conforme citados na ordem apresentada a seguir:

- Somente distorção focal
- Apagamento dos giros e sulcos
- Compressão do ventrículo lateral (ou de outro ventrículo)
- Desvio da linha média
- Herniação sob a foice
- Herniação transtentorial do lobo temporal
  - Compressão do terceiro nervo craniano (dilatação pupilar unilateral)
  - Obliteração das cisternas basais
  - Compressão do mesencéfalo
  - Infarto do mesencéfalo, hemorragias de Duret (ambas as pupilas dilatadas, com lesão irreversível do mesencéfalo)
- Compressão adicional do tronco encefálico
  - Perda dos reflexos do tronco encefálico:
    - Progressão da postura em flexão (decorticação) para a postura em extensão (descerebração)
    - Reflexos oculovestibular e oculocefálico
    - Reflexos corneanos
  - Síndrome de compressão bulbar
    - Reflexos respiratórios
    - Reflexos vasomotores, reflexo de Cushing com elevação da pressão arterial sistólica, alargamento da pressão de pulso e bradicardia.
- Herniação através do forame magno

Nos estádios mais avançados do que a herniação transtentorial, é incomum que o efeito de massa focal não seja acompanhado por um aumento global na PIC. O ponto no qual o efeito de massa focal evolui para uma elevação global na PIC depende principalmente da complacência no interior da cavidade craniana. Pacientes jovens com o assim chamado encéfalo rígido podem desenvolver aumento da PIC mesmo com volumes de massa relativamente pequenos, que produzem somente apagamento dos giros corticais. Por outro lado, pacientes com atrofia cerebral avançada podem, por exemplo, tolerar grandes hematomas intracerebrais frontais ou hematomas subdurais crônicos, com compressão do ventrículo lateral e desvio da linha mediana, mantendo uma PIC tolerável e uma surpreendentemente função neurológica preservada.

A Escala de Coma de Glasgow (ver Lesão Cerebral Traumática, mais adiante) fornece uma medida clínica funcional do grau de efeito de massa e da elevação da PIC. Embora seja uma medida funcional padronizada, considerada boa para os estádios mais avançados do efeito de massa ou da elevação da PIC, realmente não foi desenvolvida para enfocar as alterações funcionais mais sutis, que podem ser observadas nos estádios mais precoces.

Um *sexto princípio* refere-se à independência da fenomenologia dos seguintes aspectos:

1. Efeito de massa focal (conforme descrito anteriormente)
2. Elevação difusa da PIC
3. Ventriculomegalia (aumento dos ventrículos cerebrais)

Embora esses três processos frequentemente ocorram em combinação, a noção de que eles são separáveis é procedente da observação de que existe uma forma pura de cada um deles. A capacidade de reconhecer clinicamente esses fenômenos independentes não é um exercício esotérico, mas frequentemente é útil na tomada de decisão das prioridades no diagnóstico e no tratamento. Isso requer algumas explicações. A forma pura de elevação da PIC (sem lesão de massa focal e sem dilatação do sistema ventricular) é uma condição conhecida como *pseudotumor cerebral,* enquanto a forma pura de ventriculomegalia é uma condição conhecida como *hidrocefalia de pressão normal* (HPN). A forma pura de lesão de massa focal, sem aumento da PIC nem ventriculomegalia, é bem comum, e ocorre com tumores que são pequenos demais para elevar a PIC por si mesmos e que não estão situados de modo a causar interferências com as vias de circulação do LCR. Ao invés disso, tais lesões de massas focais são tipicamente descobertas incidentalmente, ou por causa dos sintomas de déficit neurológico focal ou por crises convulsivas.

A PIC normal varia em uma ampla faixa, com valores geralmente aceitos entre 0 e 20 mmHg. O *aumento difuso da PIC*, na forma pura completamente evoluída, resulta em um quadro clínico que pode incluir *sintomas* de cefaleia, náuseas e vômitos, visão dupla e escurecimento da visão. Os *sinais* clínicos que acompanham o quadro podem incluir papiledema e paralisia do sexto nervo craniano, com paresia do músculo reto lateral e diplopia horizontal, inicialmente pior na visão a distância ou com o olhar voltado para o lado da paralisia. O papiledema é um fenômeno principalmente crônico, que não é observado em condições agudas. A paralisia do sexto nervo craniano por elevação da PIC pode ocorrer independentemente da causa do aumento da PIC e não implica um envolvimento direto de uma massa sobre o sexto nervo, seja grande ou pequena. Nessa situação, a paralisia do sexto nervo craniano é um falso sinal de localização. Com a elevação da PIC, pode também haver escurecimento da visão, e nesse caso os pacientes relatam a visão temporariamente comprometida ou que se torna acinzentada, em combinação com a ocorrência de cefaleia. Mais uma vez, estes episódios de escurecimento são devidos ao efeito da PIC difusamente aumentada sobre os nervos ópticos sensíveis. Esses sintomas não implicam a presença de lesão de massa focal que afeta diretamente os nervos ópticos ou as vias ópticas. Intuitivamente, pensamos que se houver um aumento lento no processo de elevação da PIC, a pressão arterial também se elevará lentamente e de maneira proporcional à medida que esse processo evolui. Entretanto, como demonstrado primeiramente por Lundberg, em 1960, os estádios intermediários da descompensação são caracterizados por elevações transitórias e acentuadas da PIC (para 60 mmHg) que caracteristicamente permanecem em um platô por até 45 minutos e, então, dirigem-se para baixo novamente, transitoriamente, para alcançar uma faixa mais normal.[3]

O arquétipo dessa condição de elevação crônica difusa da PIC é conhecido pelo termo antigo de *pseudotumor cerebral* ou pelo termo mais descritivo *hipertensão intracraniana idiopática.* Como frequentemente não é uma condição benigna (causando cefaleia crônica incapacitante e perda visual, algumas vezes até mesmo cegueira permanente) o termo *hipertensão intracraniana benigna* está deixando de ser o termo mais aceito. Os aspectos básicos dessa condição ainda não são total-

mente conhecidos. Ela ocorre mais comumente em mulheres jovens obesas. O tratamento é feito com diuréticos como a acetazolamida, esteroides e punção lombar intermitente. Os casos graves, com perda visual potencialmente permanente, podem requerer derivação liquórica, lomboperitoneal ou ventriculoperitoneal, ou fenestração do nervo óptico, de modo que as meninges ao redor dos nervos ópticos sejam abertas para drenagem do LCR para a órbita.

A *ventriculomegalia* pura, especificamente o aumento do volume dos ventrículos laterais, é caracterizada por um quadro clínico com o surgimento de transtornos da marcha e de incontinência urinária precoce. À medida que o processo se agrava, podem ser associados distúrbios cognitivos. O surgimento precoce dos transtornos da marcha e da incontinência urinária é atribuído à disfunção da região medial dos hemisférios cerebrais, onde estão situadas a área do córtex motor primário relacionado à movimentação da perna e a área de controle da bexiga. As vias das fibras nervosas no interior do encéfalo devem passar ao redor dos ventrículos laterais para alcançar essas áreas na região medial do hemisfério e, portanto, são especialmente vulneráveis à pressão ou à distorção por aumento de volume do ventrículo. Esta síndrome é chamada de *HPN*. Geralmente a dificuldade diagnóstica está em diferenciar esta condição de uma atrofia cerebral. Um aspecto típico da HPN é o aumento do volume do ventrículo mais proeminente do que o aumento dos espaços liquóricos subaracnoides da convexidade cerebral. A impressão clínica de que os transtornos da marcha e a incontinência urinária ocorram precocemente e predominem sobre a demência é considerada uma característica importante da HPN. O tratamento é feito com a derivação liquórica (seja lomboperitoneal ou ventriculoperitoneal). A diferenciação entre HPN e atrofia cerebral é importante, devido ao grande risco de hematoma subdural secundário à derivação, em pacientes com atrofia cerebral.

A Tabela 72-2 resume as relações entre a PIC, as lesões de massa e a ventriculomegalia.

DOENÇAS VASCULARES CEREBRAIS

As doenças vasculares cerebrais incluem uma série de patologias, tanto congênitas quanto adquiridas, resumidas na Tabela 72-3.

Malformação e Fístula Arteriovenosa

Nas primeiras etapas de desenvolvimento embrionário, o sistema circulatório ainda não possui rede capilar entre o sistema arterial e o venoso. Ao invés disso, existem canais vasculares da ordem de 200 μm de diâmetro, que devem passar por um processo de desenvolvimento adicional e à maturação para formarem o leito capilar. Existem razões para acreditar que quando esse desenvolvimento não ocorre com perfeição, uma falha focal na maturação pode levar a um nicho de vasos embrionários persistentes, de baixa resistência, que conectam as artérias às veias. Com o passar do tempo, o alto fluxo sanguíneo nesses circuitos leva a alterações secundárias, aumentando ainda mais o nicho e também as artérias aferentes e veias eferentes, frequentemente chegando a proporções impressionantes. O alto fluxo no nicho, aferente, e os vasos eferentes predispõem a eventos degenerativos, algumas vezes com formação de aneurisma, causando hemorragia, seja intracerebral, subaracnóidea, ou ambas. O tecido encefálico na margem ou entremeado com os vasos anormais pode desenvolver disfunção, tornando-se um foco epilético ou, menos comumente, desenvolvendo déficits isquêmicos progressivos, que se manifestam à medida que a MAV de baixa resistência capta o fluxo sanguíneo de áreas adjacentes, com resistência vascular normal.

Assim, as MAVs podem ter uma ampla variedade de configurações e tamanhos, dependendo de que parte ou partes do leito vascular deixam de apresentar maturação e de quais consequências do aumento de fluxo ocorrem com o passar do tempo. Se o fluxo de drenagem venosa for restrito, o lado venoso do complexo pode aumentar desproporcionalmente de tamanho e formar uma varicosidade venosa, da qual o assim chamado "aneurisma" da veia de Galeno é o principal exemplo. Neste caso, a veia de Galeno, restrita por limitações de fluxo de drenagem a jusante do seio reto rígido contido na dura-máter, sofre dilatação, algumas vezes em grandes proporções, podendo causar hidrocefalia obstrutiva no recém-nascido, e frequentemente associada a uma insuficiência cardíaca de alto débito. Mais comumente, os canais de drenagem venosa aumentam moderadamente de volume e tornam-se espessados na parede do vaso, ou arterializados. Em geral, eles não causam sintomas por efeito de massa.

A apresentação clínica mais comum é a de um AVC hemorrágico, tipicamente por hemorragia intracerebral ou subarac-

Tabela 72-2 Síndromes de Hipertensão Intracraniana

ELEVAÇÃO DA PRESSÃO INTRACRANIANA	PEQUENA LESÃO DE MASSA	LESÃO DE MASSA VOLUMOSA	VENTRICULOMEGALIA	ARQUÉTIPO
++++	0	0	0	Pseudotumor cerebral
0	0	0	++++	Hidrocefalia de pressão normal
+++	0	0	++++	Hidrocefalia típica, comunicante ou não comunicante, requerendo derivação ou ventriculostomia
++++	+	0	++++	Tumores pequenos, tais como um cisto coloide, obstruindo o forame de Monro
+++	+	0	0	Empiema subdural no qual o edema cerebral inflamatório disseminado predomina sobre a pequena massa do empiema propriamente dito
+++	0	+++	0	Tumor cerebral frontal, que alcança um tamanho grande, porque os efeitos locais são exercidos sobre um cérebro "funcionalmente" silencioso
0	+	0	0	Típico de tumor pequeno, com somente efeito de massa focal e disfunção focal ou crises convulsivas

Tabela 72-3 Doença Vascular Cerebral

Congênitas
Malformação e fístula arteriovenosa
Malformação cavernosa
Telangiectasia
Anomalia venosa (angioma)
Adquiridas
Traumáticas
Algumas fístulas arteriovenosas (fístula carótido-cavernosa tipo I)
Aneurisma traumático
Algumas dissecções arteriais
Degenerativas
Doença aterosclerótica oclusiva
A maioria dos aneurismas saculares cerebrais
Algumas dissecções arteriais
Hemorragia intracerebral espontânea
Infecciosas
Aneurisma micótico
Idiopáticas
Moyamoya
Algumas fístulas arteriovenosas: a malformação arteriovenosa dural-símile ou a fístula carótido-cavernosa tipo 2

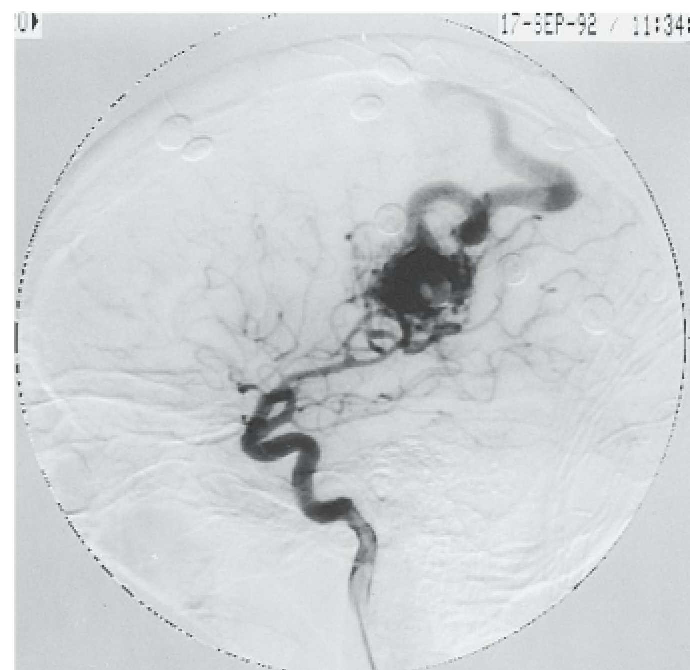


Figura 72-4 Angiografia carotídea por subtração revelando uma má-formação arteriovenosa nutrida pela artéria cerebral média e drenada por uma veia superficial para o seio sagital superior.

noide, ou a combinação de ambas. O paciente queixa-se de cefaleia intensa de início súbito, com ou sem déficit neurológico focal e com ou sem meningismo. Esses sintomas podem ocorrer em todos os graus de intensidade, mas são menos comumente fatais do que após a hemorragia subaracnóidea por ruptura de aneurisma para as cisternas basais. A investigação geralmente começa no serviço de emergência, com um exame de tomografia computadorizada (TC) revelando a presença de hemorragia. A ressonância magnética (RM) ou a angioressonância (ARM) tipicamente são os exames realizados a seguir, frequentemente revelando um aumento nos vasos aferentes e eferentes. O papel da angio-TC está em evolução. Independentemente do modo de apresentação, o diagnóstico é feito, em última análise, por angiografia cerebral convencional por cateterismo (Fig. 72-4), evidenciando artérias e veias nas mesmas imagens angiográficas, comprovando a derivação sanguínea de alto fluxo através da rede de vasos no nicho ou dos vasos fistulizados. Em uma fístula arteriovenosa, ocorre a derivação através de canais de maior calibre, esparsos e curtos, de modo que não é observado um nicho de vasos menores, semelhante a uma nuvem. Em vez disso, as artérias aferentes alargadas parecem conectar-se diretamente com as veias eferentes alargadas. Na MAV típica, existe um nicho semelhante a uma nuvem, ou uma rede de vasos menores, observados perfeitamente na imagem angiográfica, porém não necessariamente na RM ou na ARM. A MAV pode ocorrer em todas as localizações e com todos os tamanhos e níveis de complexidade e de compactação.

Quando o paciente se apresenta com convulsões de início recente, que é a segunda condição mais comum, o exame tipicamente começa por uma RM cerebral revelando a presença de vasos aferentes e eferentes alargados. Entretanto, a RM pode não sugerir o diagnóstico, se os vasos aferentes e eferentes não apresentarem um aumento de volume evidente; entretanto, isso é raro em lesões que se manifestam com convulsões. Mais uma vez, o diagnóstico definitivo é feito com angiografia convencional por cateterismo, mas este exame algumas vezes pode ser preterido, se o diagnóstico for suficientemente sugestivo à RM sozinha, e se houver relutância em considerar o tratamento cirúrgico, com planos para administrar somente um tratamento anticonvulsivante.

É importante prestar atenção ao nicho ou fístula como o primeiro passo do processo e ter em mente que as alterações secundárias nos vasos aferentes e eferentes, por mais exuberantes que possam parecer, em geral irão reverter para a normalidade uma vez que o nicho ou fístula seja ressecado ou ocluído. A avaliação do tamanho da MAV refere-se ao tamanho do nicho e não ao conglomerado de vasos calibrosos, de drenagem ou de alimentação.

A terapia pode recair em apenas uma ou em uma combinação de três categorias: excisão cirúrgica; embolização endovascular do nicho, ou radiocirurgia estereotáxica. A decisão para adotar qualquer um dos tratamentos depende da avaliação do risco do paciente submetido ao tratamento em comparação com seu risco natural. Graças ao trabalho de Ondra e colegas,[4] o risco natural é bastante bem caracterizado. Ocorre hemorragia com uma frequência de cerca de 4% por ano, e como somente cerca de 25% desses eventos são graves, com incapacidade grave permanente ou óbito, o risco de eventos nefastos é somente de cerca de 1% por ano. O risco do tratamento, portanto, deve ser favoravelmente baixo para justificar a ação na maioria das situações, sendo o adiamento do tratamento para possibilitar a aceitação do paciente e otimizar a circunstâncias para a terapia compreensível e razoável. A principal razão para recomendar um tratamento é que a terapia pode oferecer um risco mais baixo a longo prazo. Os pacientes mais jovens são os que obtêm maiores benefícios por tal avaliação. Podem-se definir características individuais da MAV que ajustam o risco natural para cima ou para baixo, mas até o momento estes aspectos têm sido difíceis de serem comprovados e, com o objetivo de tomada de decisão clínica, o risco de hemorragia é geralmente calculado "generalizadamente" para todas as MAVs, como um ponto de partida. Uma avaliação "generalizada" do risco de tratamento, entretanto, obviamente não é um procedimento garantido, pois cada MAV é única, como uma impressão digital. Tamanho, localização relativa ao acesso pelo

método de tratamento considerado e localização relativa à proximidade das estruturas cerebrais com tendência a déficit são todos variáveis importantes a serem levadas em consideração. Uma outra característica é a compactação das MAVs, com algumas delas formando um nicho agrupado rigidamente, com pouco tecido encefálico interposto, e outras sendo difusas e estendendo-se com pequenos aglomerados de nichos de vasos dispersos contendo grandes áreas interpostas de tecido encefálico funcional.

Obviamente, as MAVs menores e mais compactas localizadas superficialmente em áreas de função encefálica "silenciosa" são as mais indicadas para a ressecção cirúrgica a céu aberto. As MAVs difusas e volumosas, incluindo áreas cerebrais com tendência a déficit, são as menos indicadas para a operação a céu aberto e para outros métodos. Spetzler e Martin[5] desenvolveram um sistema de graduação para avaliar os riscos de operação a céu aberto. Entretanto, qualquer decisão é, em última análise, baseada no modo como um determinado neurocirurgião avalia o risco para aquela MAV, naquele paciente em particular, com suas limitações de tolerância ao risco. A excisão cirúrgica é realizada por craniotomia e, quase sempre, com técnicas microcirúrgicas. As lesões se apresentam durante a operação como uma rede de vasos contendo sangue vermelho brilhante. As artérias de alimentação têm paredes mais espessas do que as veias de drenagem, geralmente maiores e com paredes mais delgadas. Os vasos do nicho são de cor vermelho brilhante, finos e com paredes muito delgadas, de tal modo que resistem à coagulação. Essa característica torna importante que o cirurgião permaneça nas margens da lesão, se isso realmente for possível. Uma penetração em um nicho da MAV pode resultar em um sangramento intenso que é de controle extremamente demorado. Entre as inovações recentes na terapia cirúrgica incluem-se o uso mais popularizado da "estereotaxia sem arco estereotáxico" ou da "neuronavegação", que permitem uma localização mais precisa e uma definição das artérias nutridoras e das veias de drenagem. Também são de grande utilidade os instrumentos de coagulação bipolar mais recentes, com pontas não aderentes. Um dos riscos da operação a céu aberto é a oclusão não intencional de vasos que passam através da lesão, para irrigar áreas funcionais importantes do encéfalo. Além disso, existe o potencial para deixar inadvertidamente partes do nicho sem serem retiradas, fazendo com que o risco de hemorragia seja imprevisível. É essencial a realização de uma angiografia pós-operatória, seja no final do procedimento ou assim que possível. Uma MAV residual deve ser abordada o quanto antes for exequível. Outro aspecto que causa preocupação é a hemorragia resultante de um fluxo sanguíneo aumentado subitamente, na periferia da lesão ressecada, excedendo a limitada capacidade autorreguladora da região. Para a MAV mais complexa e mais volumosa, a operação em várias etapas é algumas vezes uma opção aceitável, tendo provavelmente uma segurança razoável, desde que, a cada etapa, a drenagem venosa remanescente da MAV esteja em equilíbrio com a irrigação sanguínea aferente residual.

A radiocirurgia estereotáxica (RCE) é uma opção mais interessante para lesões pequenas (< 2,5 cm de diâmetro) e profundas, que sejam de difícil acesso por operação a céu aberto. O método tem a óbvia vantagem de poder evitar a hospitalização e a craniotomia, e a aceitação do paciente é frequentemente alta. Entretanto, o tamanho do nicho é a principal limitação, de modo que quanto menor o nicho, maior a dose de radiação que poderá ser administrada com segurança, e mais efetivo provavelmente será o tratamento. As considerações negativas são que a radiação não é efetiva imediatamente e o risco de hemorragia durante um intervalo de latência deve ser um fator a ser levado em consideração. Cerca de 60% das MAVs tratadas irão obliterar em 1 ano e espera-se que cerca de 80% obliterem em até 2 anos. A taxa de obliteração é provavelmente mais alta em pacientes mais jovens e naqueles com vasos do nicho com diâmetro menor. Os vasos normais mais calibrosos geralmente escapam da obliteração por RCE, mesmo quando passam através do volume irradiado para fornecer irrigação para áreas distantes do encéfalo. Entretanto, isso também pode significar que o tipo mais fistuloso de MAV, com canais do nicho esparsos e com diâmetro maior, tem menos probabilidade de ser tratado com sucesso. Quando uma MAV reage à RCE, pode haver um edema temporário no tecido encefálico circundante ou entremeado. Mais frequentemente, o edema detectável à RM não é sintomático. Entretanto, o edema pode ser bem extenso e, algumas vezes, ser temporariamente incapacitante por até vários meses. Os esteroides podem ser úteis nesses casos. A ocorrência de convulsões também pode ser mais provável durante o período reativo, requerendo um aumento nas doses de anticonvulsivante, mas o risco de convulsões eventuais não será maior. O risco global de déficit neurológico permanente com RCE é baixo, da ordem de alguns pontos percentuais, quando é agrupado um grande número de pacientes. Contudo, como com outras modalidades de tratamento, o risco para déficit permanente é dependente da proximidade de estruturas nobres. Os nervos ópticos e o quiasma óptico, assim como o tronco encefálico, são particularmente sensíveis nos casos de irradiação. É mais seguro não ter como alvo lesões que estejam a uma distância de menos de 5 mm das vias ópticas, e isso limita a aplicação dessa técnica no tratamento de lesões hipofisárias ou parasselares.

A terapia endovascular é um campo que está em rápida evolução, tornando difícil sua avaliação em termos de previsão da evolução real do paciente tratado com os métodos disponíveis atualmente. Sejam quais forem as críticas feitas na atualidade, elas poderão ser superadas pelos métodos mais recentes, mas isso ainda precisa ser comprovado. É uma técnica cada vez mais utilizada por neurocirurgiões, embora a familiaridade com as angiografias por cateterismo tenha tornado este procedimento principalmente do domínio dos neurorradiologistas intervencionistas. A terapia endovascular tem o atrativo de evitar a operação a céu aberto, mas a possibilidade de obliterar totalmente uma MAV por esse método, quando usado isoladamente, é atualmente limitada. Para ser efetivo de modo permanente, o material embólico deve alcançar os vasos do nicho, mas não deve passar rapidamente para o lado venoso. Conseguir isso pode ser mais difícil do que poderia parecer intuitivamente, pois os diâmetros dos vasos do nicho podem não ser uniformes. Inicialmente, o alto fluxo sanguíneo para o nicho empurra o material embólico em sua direção, mas como o nicho é ocluído progressivamente, o material embólico tem cada vez uma probabilidade maior de refluir para os vasos normais, aumentando assim o risco de AVC. O método é mais seguro em situações nas quais exista um longo segmento de vasos de alimentação dedicados à MAV, porque então é menos provável que ocorra o refluxo para a circulação normal. Assim como com qualquer outra técnica endovascular, algumas áreas de circulação são de acesso mais fácil do que outras. O método pode ser efetivo isoladamente, no tratamento de lesões menores e mais fistulosas, com vasos únicos de drenagem e alimentação. Entretanto, tais lesões são raras, e o método é utilizado mais frequentemente para reduzir o tamanho ou a complexidade de uma MAV, imediatamente antes da ressecção cirúrgica a céu aberto. Contudo, a oclusão de vasos aferentes isoladamente, sem a penetração do nicho, não é efetiva em qualquer outro contexto. Com o passar do tempo, um vaso de alimentação ocluído recruta uma rede de canais de reposição que podem dificultar ainda mais o tratamento definitivo. Quando usado em

conjunção com a radiocirurgia, o material embólico deve chegar até o nicho, reduzindo permanentemente seu volume em uma dimensão e tornando mais efetiva a radiocirurgia do tecido remanescente. Os riscos para déficit permanente com a embolização têm sido descritos como sendo de até 5% por sessão de embolização, mas esses números são baseados nas técnicas mais antigas. O problema com a tomada de decisão clínica é que nós não sabemos com precisão os riscos com as técnicas atualmente em desenvolvimento.

Angioma Cavernoso (Malformação Cavernosa)

O angioma cavernoso é uma lesão altamente característica, geralmente quase esférica e discreta, composta por um aglomerado de sinusoides vasculares alimentados por vasos pequenos, de tamanho arteriolar ou menores. Diferentemente das MAVs, não são observadas artérias de alimentação e veias de drenagem mais calibrosas, e o diagnóstico com angiografia por cateter não é possível. Os sinusoides são firmemente compactados e não existe tecido encefálico interposto (uma característica diagnóstica). Durante a operação, esses vasos frequentemente se mostram como uma coleção discreta, amoriforme, de sinusoides vasculares de parede delgada, com um halo esverdeado de hemossiderina na região encefálica circundante. Quando incisado, o sangramento da lesão é mínimo e de fácil controle, diferentemente das MAVs, que sangram intensamente se forem penetradas. Os sinusoides frequentemente parecem misturados a pequenos hematomas crônicos contendo sangue em vários estádios de decomposição. Muitos são mais velhos e contêm cristais birrefringentes de colesterol amarelo. Estudos de autopsia realizados no passado[6] enfatizavam que tais lesões deveriam ser mais comuns do que o reconhecido clinicamente. Entretanto, as lesões em geral não eram evidentes à TC ou à angiografia convencional por cateterismo, que eram os exames disponíveis naquela época. A entidade clínica não era totalmente reconhecida até que a ressonância magnética tornou-se mais amplamente disponível, nos anos de 1980. As lesões são facilmente observadas à RM, onde sua aparência é diagnóstica. Elas mostram um centro contendo um pequeno foco de sinal de alta intensidade, circundado por um halo preto de sinal nulo, tanto nas imagens ponderadas em T1 quanto em T2, que corresponde ao acúmulo de hemossiderina no tecido encefálico adjacente.

Como na MAV verdadeira, os angiomas cavernosos podem se apresentar com hemorragia sintomática ou com convulsões de início recente. Diferentemente das MAVs, eles também podem se apresentar como uma lesão de massa de crescimento lento. Pelo menos parte deste crescimento parece resultar do acúmulo de pequenos focos hemorrágicos múltiplos, em vários estádios de reabsorção. A lesão pode ser especialmente problemática quanto a esse aspecto, quando localizada no tronco encefálico. A frequência das hemorragias não é totalmente compreendida, em parte provavelmente porque em sua maioria os episódios são de hemorragias pequenas e assintomáticas, e não são registrados como eventos. Quando localizados no córtex cerebral ou nas estruturas mesiais do lobo temporal, podem ser um foco epileptogênico. Podem ser solitários ou múltiplos, incidentais ou sintomáticos. A forma múltipla é mais comum em mulheres e em pessoas de descendência latino-americana, e tem sido relacionada a um gene específico em um determinado cromossomo. O angioma cavernoso pode ser um achado novo, em pacientes com RMs anteriores totalmente negativas. Devido a essas características, os angiomas cavernosos ocupam uma posição em algum ponto entre as malformações vasculares congênitas e os tumores vasculares. O termo *angioma* provavelmente reflete sua natureza tumoriforme, mais do que o termo *malformação*, e será usado aqui preferivelmente por essa razão.

Muitas lesões são acompanhadas de maneira conservadora, por anos, através da realização de RMs, sem sinais de atividade. No outro extremo, algumas vezes os angiomas podem sangrar e produzir um hematoma volumoso e sintomático, ou potencialmente fatal, intracerebral ou no tronco encefálico, mas essa evolução é relativamente incomum. A possibilidade de ocorrer tal hemorragia geralmente não se apresenta como uma razão para a realização de uma intervenção cirúrgica, assim como ocorre para uma MAV verdadeira. A excisão cirúrgica geralmente é reservada para lesões que sejam problemáticas, seja devido à hemorragia, por demonstração de crescimento ou por epilepsia de difícil controle apenas com a medicação. A excisão cirúrgica é exequível na maioria das localizações, devido às margens nítidas e ao pequeno sangramento encontrado durante a operação. As lesões no tronco encefálico podem representar um desafio importante, mas mesmo nessa localização a possibilidade de ressecção cirúrgica não deve ser excluída, desde que o acesso possa ser obtido sem a necessidade de ultrapassar estruturas cruciais que previsivelmente produziriam um novo déficit maior. O ultrassom intraoperatório e a estereotaxia, com ou sem arco estereotáxico, podem ser úteis na localização das lesões pequenas e de localização profunda. A radiocirurgia pode ser indicada para essas lesões, mas não tem benefícios demonstrados. Os perigos da radiocirurgia em áreas críticas do tronco encefálico ainda continuam sendo uma preocupação.

Telangiectasia Capilar

A telangiectasia é composta por canais vasculares com paredes extremamente delgadas, remanescentes de capilares dilatados. Geralmente são agrupados em aglomerados pequenos, na maioria dos casos com a interposição de tecido encefálico proeminente. Frequentemente são clinicamente silenciosos e, em geral, não aparecem nos exames de imagem. Não são evidentes na angiografia convencional por cateterismo, a menos que sejam volumosos, e, nesse caso, somente na fase venosa capilar. A telangiectasia difere claramente de uma MAV, pois o fluxo através da lesão não é rápido o suficiente para evidenciar artérias e veias na mesma imagem angiográfica. Essas lesões não são tratadas cirurgicamente.

Anomalia do Desenvolvimento Venoso ("Angioma Venoso")

Essas lesões são compostas por um sistema de drenagem venoso de configuração anormal, convergindo para um canal de drenagem venosa, único e alargado. A aparência típica é a de uma hidra, com veias convergindo radialmente. Um aspecto característico dessa lesão parece ser que o leito venoso anormal é mal colateralizado. A drenagem venosa anormal pode ou não ser totalmente adequada às necessidades do tecido encefálico. Como um resultado desse processo, podem ocorrer alterações degenerativas de evolução lenta no tecido encefálico suprida mas infelizmente elas não podem ser tratadas por nenhuma intervenção conhecida. Embora insuficiente, a anomalia venosa representa a única drenagem venosa disponível para aquela área do encéfalo, e é por essa razão que a remoção da anomalia venosa não é recomendada. Essa remoção poderia levar a um infarto venoso, com inchaço e hemorragia, cujas consequências são especialmente perigosas na fossa posterior.

Fístula Arteriovenosa Traumática

Tanto a artéria carótida interna quanto a artéria vertebral penetram na cavidade craniana imediatamente após passarem através de uma rede venosa. A artéria carótida interna passa através do

seio cavernoso, que se comunica com a veia oftálmica superior, o seio petroso e o seio esfenoparietal. A artéria vertebral passa através de um plexo venoso, no espaço epidural occipital-C1, que se comunica com a veia jugular, o plexo venoso epidural e um plexo venoso paraespinhal. O trauma que leva a uma laceração da artéria carótida ou da artéria vertebral em seu ponto de fixação, na passagem através da base do crânio, pode levar à formação de uma fístula com o plexo venoso circundante. As consequências podem variar em gravidade e quanto à precocidade da manifestação, mas tipicamente incluem o edema periorbitário com proptose e o edema escleral, no caso de fístula carotidocavernosa (FCC), e o sopro pulsátil proeminente, no caso de fístula vertebrojugular. A medida da pressão intraocular por tonometria pode guiar a urgência no tratamento da FCC. Essas lesões geralmente são tratadas por técnicas endovasculares. Um cateter é introduzido através da laceração da artéria, em direção ao lado venoso da fístula. Um canal fistuloso grande e de alto fluxo facilita esse processo. O material embólico, molas ou um balão destacável são, então, utilizados para ocluir o lado venoso da fístula. Ocasionalmente, é necessária assistência neurocirúrgica para que se obtenha o acesso à fístula, para a realização da terapia endovascular.

Doença Aterosclerótica Oclusiva

Os pacientes com AVCs isquêmicos são geralmente tratados primariamente pelas equipes clínicas, frequentemente com a consulta ao serviço de neurologia. Nos centros com uma abordagem ativa para "acidentes vasculares cerebrais", esforços extraordinários são feitos para diagnosticar a condição o mais rapidamente possível e começar o tratamento com fibrinolíticos, quando indicado. Quanto mais rápido forem estabelecidas as indicações e o tratamento for iniciado, maior será a possibilidade de os resultados serem bons. Infelizmente, a janela da oportunidade terapêutica ideal, entre o início do AVC isquêmico e o tratamento, é da ordem de algumas horas e, durante esse tempo, o paciente deve ser transportado para o serviço de emergência, triado, examinado e avaliado clinicamente, sendo investigado com a realização de pelo menos uma TC, para a exclusão da presença de AVC hemorrágico. A maioria dos pacientes com AVC que chegam ao serviço de emergência encontra-se fora desta janela de oportunidade ou tem alguma contraindicação para a terapia. Os desafios são ainda maiores para os pacientes que seriam candidatos a algum tipo de tratamento endovascular precoce.

O papel do neurocirurgião no tratamento dos AVCs isquêmicos também está evoluindo. A literatura atual dá um apoio evidente para o uso de grandes craniectomias descompressivas para AVCs isquêmicos volumosos, se realizadas precocemente, bem antes de o edema tornar-se sintomático, com elevação da PIC. Diversos relatos enfatizam que tanto a sobrevida quanto os resultados funcionais podem ser melhorados. A aceitação do paciente e dos familiares, entretanto, não é alta para um procedimento desta magnitude sob estas circunstâncias e, frequentemente, o adiamento tanto do encaminhamento quanto da tomada de decisão pelos familiares e pacientes frustra os benefícios potenciais. A ressecção do tecido cerebral infartado, para descompressão, geralmente não é recomendada no compartimento supratentorial.

Uma consideração especial é relacionada ao infarto do hemisfério cerebelar. Aqui o edema do hemisfério cerebelar infartado pode ser fatal, por compressão direta do tronco encefálico, enquanto a recuperação funcional é geralmente muito boa com a descompressão e a ressecção do tecido cerebelar infartado. A drenagem ventricular é frequentemente iniciada antes da craniotomia, mas com alguma cautela, devido à possibilidade de herniação transtentorial ascendente.

Como muitos AVCs ocorrem como êmbolos de artéria para artéria, uma pesquisa de sua origem é parte da avaliação. A estenose da artéria carótida e a estenose da artéria vertebral são indicações potenciais para a endarterectomia ou o *bypass*. As indicações serão discutidas em um outro capítulo.

Aneurismas Saculares Cerebrais

Os aneurismas cerebrais saculares se formam como uma alteração degenerativa na parede das artérias intracranianas mais calibrosas, dentro ou ao redor do polígono de Willis. São muito raros em crianças e ocorrem com maior frequência nas faixas etárias mais velhas. Em pacientes com transtornos do tecido conjuntivo, tais como a doença renal policística, a síndrome de Marfan e a síndrome de Ehlers-Danlos, ocorrem mais cedo. A probabilidade de ter aneurismas intracranianos múltiplos é estimada em cerca de 20%. Os aneurismas se formam em função de defeitos na túnica média contendo musculatura lisa. Tais defeitos são comuns em pontos de ramificação das artérias e também podem ocorrer por causa da força de cisalhamento que incide na margem das partes enrijecidas da parede de um vaso contendo ateromas. O defeito na túnica média permite que a íntima se estire para fora, fragmentando assim a lâmina elástica interna e levando para fora o tecido conjuntivo da túnica adventícia externa. O tecido conjuntivo das túnicas íntima e adventícia dilatadas é capaz de se proliferar de tal modo que os aneurismas possam alcançar um tamanho consideravelmente maior do que ocorreria apenas pelo estiramento. A equação de Laplace prevê que, para qualquer pressão determinada, a força de estiramento sobre a parede do aneurisma aumenta à medida que o diâmetro aumenta. O processo é, portanto, inerentemente não autolimitado, mas progressivo. Com a proliferação intensa do tecido conjuntivo na parede, uma minoria de aneurismas aumenta para dimensões surpreendentes e, assim, o fluxo de sangue no interior é lentificado, permitindo a formação de trombos, geralmente em camadas concêntricas, para formar uma massa parcialmente sólida e com diâmetro externo muito maior do que a luz poderia sugerir apenas por uma angiografia. A embolização distal de fragmentos do coágulo é uma ocorrência rara. Pode ocorrer calcificação na parede, em casos avançados, e o tecido encefálico adjacente pode tornar-se gliótico, por compressão crônica, tornando possível a ocorrência também de convulsões. Um aneurisma alargado também pode acabar comprimindo um nervo craniano adjacente, sendo os nervos ópticos e o terceiro nervo os mais comumente afetados por esse mecanismo. Entretanto, em geral, é muito mais comum para um aneurisma apresentar-se com uma hemorragia subaracnóidea. A capacidade de proliferação do tecido conjuntivo no fundo do aneurisma em formação pode ser superada pela força de estiramento, levando à ruptura. A ocorrência é imprevisível e, de um modo geral, parece ocorrer em uma incidência surpreendentemente baixa. Aneurismas não rotos, descobertos incidentalmente, sangram em uma taxa dependente do seu tamanho. Aqueles que são menores que 1 cm sangram em uma incidência de 0,05% a 0,5% por ano, enquanto aqueles maiores que 1 cm sangram em uma incidência de 1% a 2%. As recomendações de tratamento para aneurismas não rotos menores que 5 mm de diâmetro variam bastante, com base na preferência do paciente, na acessibilidade para o tratamento do aneurisma e na avaliação do risco feita pelo cirurgião. Uma vez que ocorre a hemorragia de um aneurisma, a situação muda drasticamente. O sangramento com sangue arterial altamente oxigenado ocorre subitamente para o espaço subaracnóideo contendo LCR circundante, que oferece inicialmente pouca resistência. A hemorragia subaracnóidea por ruptura de aneurisma pode ocorrer em todas as graduações de intensidade. Na maioria dos pacientes, o sangue acumulado nas cisternas de líquido cefalorraquidiano basais

leva à formação de um coágulo, que cessa espontaneamente o sangramento. Em 10% a 15% dos pacientes, o sangramento é tão grave no início que a morte ocorre antes mesmo da chegada ao hospital. Cerca de 40% dos pacientes morrem após a hemorragia inicial, mas em um estádio posterior. Ocorrem novos episódios de sangramento com uma incidência máxima nas primeiras 24 horas após o evento inicial. Se o aneurisma for deixado sem tratamento, a incidência de novos episódios de sangramento é de 20% nas primeiras 2 semanas, de 50% nos primeiros 6 meses e, a partir de então, de 3% a 4% por ano. Os novos episódios de sangramento são a principal causa de óbito, geralmente por elevação da PIC.

A hemorragia subaracnóidea, com ou sem aumento da PIC, traz consigo uma série de problemas que podem causar complicações e resultados indesejados, independentemente do sucesso técnico do tratamento do aneurisma propriamente dito. Primeiramente, o sangue pode interferir com a circulação do líquido cefalorraquidiano, de modo que a hidrocefalia aguda contribui para a elevação da PIC e para a redução da perfusão cerebral. A hidrocefalia é evidenciada à TC como um aumento ventricular e em geral pode ser prontamente tratada com drenagem ventricular. Em segundo lugar, o coágulo de sangue altamente oxigenado circunda os vasos que atravessam o espaço subaracnóideo. Normalmente esses vasos estariam em um ambiente de LCR límpido e incolor, mas agora eles estão imersos em um caldo de sangue em decomposição, desencadeando a ativação de enzimas lisossômicas e proteolíticas e gerando radicais livres quimicamente ativos. A musculatura lisa que recobre os vasos intactos segundo os demais parâmetros, pode tornar-se irritada ou desencadear o vasospasmo, inicialmente reversível, mas nos casos graves evolui para a lesão ou edema da parede arterial, com o estreitamento persistente da luz. Posteriormente, os vasos se remodelam em um período de 3 a 6 semanas e retornam a uma configuração normal, mas muito frequentemente, nesse período intermediário, ocorrem déficits isquêmicos no tecido encefálico irrigado. Infelizmente, tais déficits neurológicos isquêmicos não são raros, e são a principal causa de morbidade grave em consequência de uma hemorragia subaracnóidea após um tratamento bem-sucedido do aneurisma. O coágulo sanguíneo, em última análise, é eliminado do espaço subaracnóideo, mas algumas vezes desencadeia uma fibrose lenta e progressiva, que resulta em hidrocefalia tardia, diferente da hidrocefalia precoce causada pelo coágulo propriamente dito. O tratamento do vasospasmo inclui a elevação da pressão arterial, do volume sanguíneo e do débito cardíaco, em uma tentativa de trazer um maior fluxo de sangue através dos vasos estreitados (Quadro 72-1). A nimodipina, um bloqueador dos canais de cálcio, parece reduzir a incidência de déficits isquêmicos, provavelmente através da abertura de vasos colaterais para o tecido cerebral isquêmico. Seu efeito direto sobre o vasospasmo ainda é questionado.

Quadro 72-1 Manejo do Vasospasmo

Prevenção do vasospasmo arterial
- Remoção de sangue subaracnóideo
- Prevenção de desidratação e hipotensão
- Bloqueadores dos canais de cálcio (nimodipina)

Reversão do vasospasmo arterial
- Papaverina intra-arterial
- Angioplastia transluminal por balão

Prevenção e reversão dos déficits neurológicos isquêmicos
- Hipertensão, hipervolemia e hemodiluição

A investigação de pacientes com suspeita de hemorragia subaracnóidea por ruptura de aneurisma começa por uma avaliação da história. Como a hemorragia ocorre no interior do espaço subaracnóideo, e não no tecido encefálico, geralmente não existe um déficit neurológico focal. Os sintomas de cefaleia de início súbito com meningismo são clássicos e refletem uma elevação súbita na PIC e uma irritação das meninges da base do crânio pelo sangue. Em casos graves, o paciente pode ficar comatoso ou não cooperativo. O relato de um quadro semelhante ao AVC, de início súbito, com sinais e sintomas neurológicos, torna necessária a realização de uma TC que evidencie o preenchimento das cisternas subaracnóideas com sangue (Fig. 72-5A). Como a hemorragia pode ocorrer em todas as graduações e intensidades, a dificuldade está no reconhecimento do paciente com "uma hemorragia sentinela" pequena, o qual chega ao hospital em boas condições, somente com o relato de uma cefaleia grave, de início súbito e alarmante. A cefaleia por aumento da PIC pode ser somente temporária, até que ocorram mecanismos compensatórios. A cefaleia residual e a rigidez de nuca pelo meningismo, embora geralmente presentes, podem não ser muito intensas. Um alto índice de suspeita é necessário nesses pacientes. É importante enfocar o surgimento súbito dos sintomas, em vez de sua gravidade, pois os relatos de gravidade são mais subjetivos ou podem ser afetados por um forte componente psicológico de negação ou de exagero, ou a cefaleia causada por uma hemorragia muito pequena pode ser dissipada naturalmente, em certo grau, pelo tempo transcorrido até que o paciente seja finalmente avaliado. Se o início da cefaleia for realmente súbito, a punção lombar geralmente será indicada, em casos nos quais a TC seja negativa. A presença de sangue no LCR com xantocromia no sobrenadante é um achado diagnóstico.

Se os resultados da TC ou da punção lombar forem positivos para a presença de sangue subaracnóideo, o passo seguinte geralmente será realizar uma angiografia cerebral convencional por cateterismo (Fig. 72-5B). A angiografia por TC com contraste intravenoso (IV) em *bolus* está se tornando cada vez mais conveniente e precisa, e assim sua utilidade é cada vez maior. Aparelhos mais modernos são capazes de realizar um número maior de cortes simultâneos, de modo que se torne possível uma reconstrução tridimensional, com um registro adequado e detalhes surpreendentes. Com opções de escolha da janela de densidade, a relação do aneurisma com qualquer coágulo sanguíneo também pode ser visualizada.

O tratamento de um aneurisma cerebral pode ser realizado de várias maneiras:

1. Craniotomia a céu aberto com microdissecção e colocação de clipes no colo do aneurisma (Fig. 72-6).
2. Oclusão endovascular com colocação de mola destacável no fundo do aneurisma (Fig. 72-7).
3. Eliminação da circulação, por oclusão segmentar da porção proximal e distal da artéria-mãe, para o colo do aneurisma, com ou sem *bypass*.

A oclusão segmentar e o *bypass* são geralmente reservados para os casos mais complexos, difíceis de ser tratados por qualquer outro método. A escolha entre a oclusão com mola endovascular ou a clipagem cirúrgica a céu aberto tem, por outro lado, se tornado um assunto complexo.

Em termos de configuração do aneurisma, um colo estreito é um atributo favorável para o tratamento, seja por clipagem a céu aberto ou por métodos de embolização endovascular. Os aneurismas sésseis ou com colo amplo, com uma alta relação colo-fundo, tornam difícil a contenção de molas na região do fundo sem sua protrusão para a artéria-mãe. Um *stent* posicionado na artéria-mãe pode representar uma nova maneira de abordar esse problema, mas a tecnologia está evoluindo e os

Figura 72-5 A, Tomografia computadorizada de crânio, revelando sangue no espaço subaracnóideo das cisternas basais. Uma deposição focal de sangue na fissura silviana distal (*seta*) é sugestiva de um aneurisma da artéria cerebral média. Os cornos temporais dilatados (*ponta de seta*) indicam a presença de hidrocefalia. B, Angiografia cerebral revelando um aneurisma da artéria cerebral média direita (*seta*).

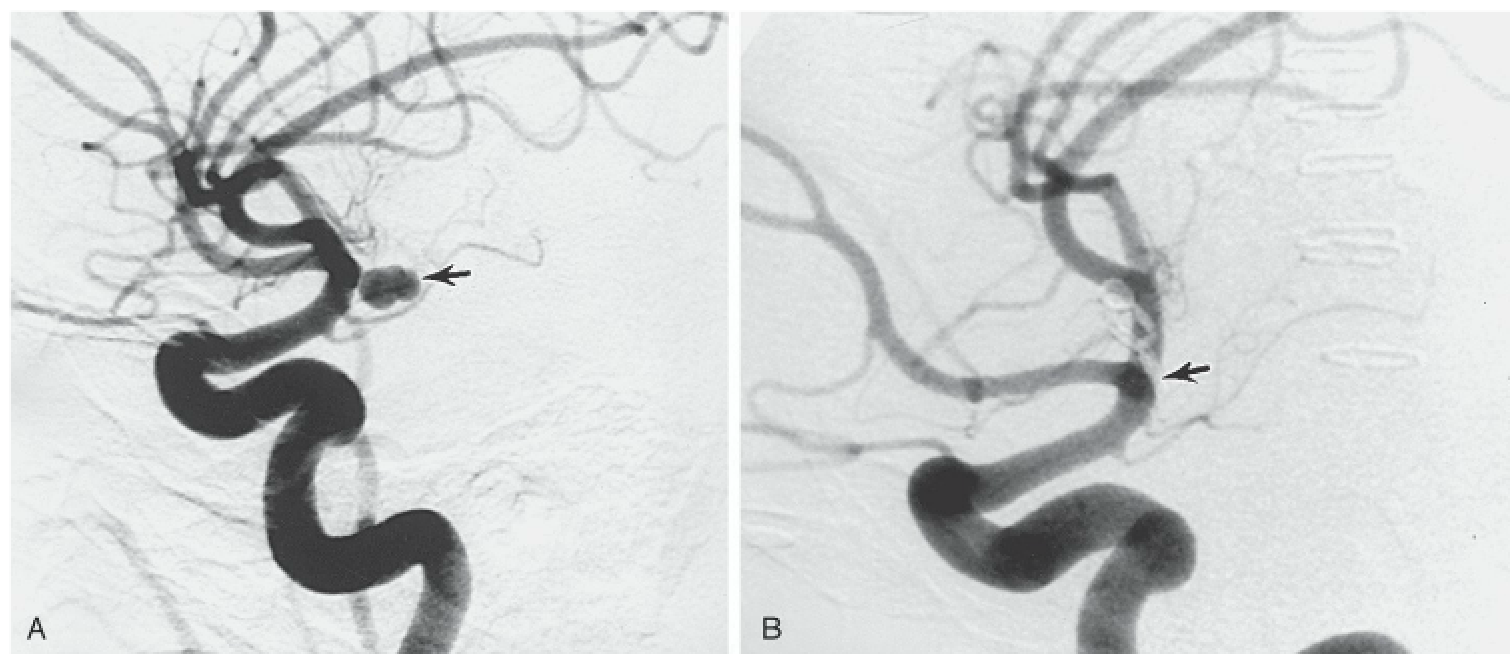


Figura 72-6 A, Angiografia carotídea por subtração revelando um aneurisma sacular de 4 × 6 mm (*seta*) originário da porção distal da artéria carótida interna. B, Angiografia carotídea pós-operatória revelando a colocação de um clipe (*seta*) com obliteração total do aneurisma.

stents atualmente são exequíveis somente em localizações mais proximais. Em geral, os aneurismas com colo alargado apontam em direção ao tratamento cirúrgico a céu aberto.

Em termos de localização do aneurisma, é provavelmente seguro dizer que quanto mais proximal for o aneurisma, mais simples será alcançá-lo por meios endovasculares, e, por outro lado, quanto mais distal for sua localização, mais difícil será alcançá-lo e tratá-lo efetivamente por esse método. Os aneurismas do seio cavernoso são considerados de difícil acesso por qualquer método cirúrgico a céu aberto e geralmente são tratados somente por meios endovasculares, ou pela oclusão da artéria-mãe com *bypass*. Os aneurismas da artéria carótida interna (ACI), na altura da origem da artéria oftálmica, podem ser tratados por operação a céu aberto ou por métodos endovasculares, assim como a maioria dos aneurismas da ACI, do segmento proximal da artéria cerebral média (ACM) e da artéria

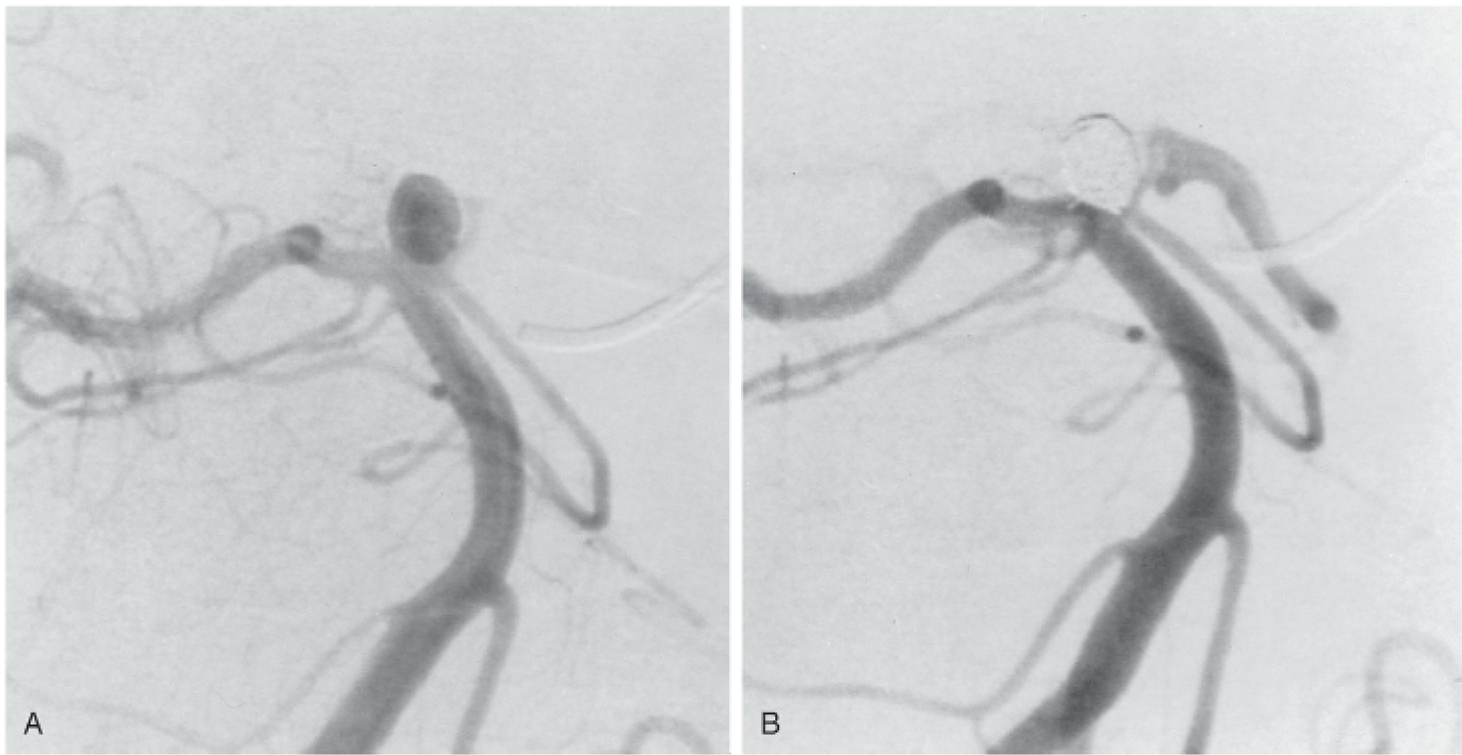


Figura 72-7 A, Angiografia vertebral por subtração revelando um aneurisma do topo da artéria basilar. B, Angiografia vertebral por subtração após a colocação de molas demonstra a ótima obliteração do aneurisma e a preservação dos vasos adjacentes.

cerebral anterior (ACA) até a artéria comunicante anterior. Os aneurismas mais distais da ACM, na trifurcação da fissura silviana e além dela, e os aneurismas da ACA distais à artéria comunicante anterior são de tratamento mais difícil por métodos endovasculares e geralmente são tratados por clipagem em operação a céu aberto. A extremidade terminal da artéria basilar e o segmento basilar médio podem ser alcançados facilmente por métodos endovasculares, embora a operação a céu aberto seja possível mas não atraente nessas localizações. Os aneurismas da artéria vertebral podem ser alcançados facilmente por qualquer um dos métodos.

Em situações nas quais a localização do aneurisma ou sua configuração apresenta uma vantagem evidente de um método sobre o outro, a tomada de decisão é bem simples, mesmo em centros onde todos os métodos atuais estão disponíveis.

Os problemas na tomada de decisão envolvem os aneurismas que são situados favoravelmente e que têm uma configuração favorável, de tal modo que seria atraente tratá-los por clipagem em operação a céu aberto ou por oclusão endovascular com mola. No passado, a clipagem em operação a céu aberto era considerada como a primeira opção e o paciente era encaminhado para a oclusão endovascular com mola somente se houvessem razões para evitar a operação a céu aberto. Entretanto, desde que foi realizado um estudo randômico prospectivo europeu que comparou o tratamento endovascular com a clipagem em operação a céu aberto, este paradigma agora está sendo questionado e está se tornando cada vez mais comum considerar o tratamento endovascular preferencialmente à clipagem a céu aberto em aneurismas que possam ser tratados por ambos os métodos.[7] De maneira cada vez mais frequente, o paciente é tratado por uma abordagem multidisciplinar na qual todos os métodos de tratamento estão disponíveis e são considerados segundo a localização do aneurisma, sua configuração, as condições clínicas gerais do paciente e as preferências pessoais ou familiares expressas. O tratamento endovascular evita a craniotomia, mas continua existindo um aspecto desfavorável relacionado à taxa de recorrência dos aneurismas, de 15% ou mais. A taxa de recorrência após a clipagem em operação a céu aberto parece ser muito mais baixa.

Em termos de resultados, o tratamento de aneurismas não rotos é geralmente bom, com qualquer método, mas esses pacientes são geralmente um grupo selecionado cuidadosamente, nos quais as condições para tratamento são favoráveis e, ainda mais importante, não existe a recorrência de hemorragias subaracnóideas a ser evitada. Esses bons resultados em pacientes com aneurismas não rotos, sem hemorragia subaracnóidea, contrastam acentuadamente com os desfechos em geral desapontadores observados em pacientes com hemorragia subaracnóidea por ruptura de aneurisma. Tratados por qualquer que seja o método, as possibilidades de complicações isquêmicas incapacitantes por vasospasmo arterial e hidrocefalia são muito maiores em pacientes com hemorragia subaracnóidea. Pacientes com hemorragia subaracnóidea por ruptura de aneurisma que se apresentam ao hospital em condições razoáveis, pelo menos despertos e falando, têm uma chance de somente 60% de retornar para o lar sem déficits neurológicos. O tratamento é responsável por cerca de 5% das complicações. O vasospasmo e suas comorbidades associadas com o tratamento prolongado são responsáveis pela maioria dos casos restantes. A infecção procedente de ventriculostomia, necessária para tratar a hidrocefalia e controlar a PIC, é um componente menor na taxa de complicações.

Hemorragia Intracerebral Espontânea

As hemorragias intracerebrais espontâneas ocorrem no interior do parênquima cerebral e são bem comuns, sendo responsáveis por cerca de 10% de todos os AVCs. Elas são mais comuns em pacientes idosos, pois eles geralmente são portadores de alterações degenerativas nos vasos cerebrais frequentemente associadas com hipertensão arterial crônica (Quadro 72-2). Em pacientes mais jovens, elas são mais provavelmente relacionadas ao abuso de drogas ou à malformação vascular. Também podem ocorrer em qualquer ponto da circulação cerebral ou

Quadro 72-2 Causas de Hemorragia Intracerebral Espontânea

Hipertensão
Anomalia vascular
- Aneurisma cerebral
- Malformação arteriovenosa
- Malformação cavernosa

Transformação de infarto cerebral (AVC)
Angiopatia cerebral amiloide
Coagulopatia
Tumores
Abuso de drogas
Outras

do tronco encefálico, mas são classicamente descritas em associação com aneurismas degenerativos muito pequenos (conhecidos como *aneurismas de Charcot-Bouchard*) nas uniões dos vasos perfurantes com os vasos mais calibrosos na base do crânio. As mais típicas são as uniões da ACM com os pequenos vasos perfurantes lenticuloestriados, levando à hemorragia no putâmen. A apresentação clínica segue um padrão de AVC, de sinais e sintomas neurológicos de início súbito, e depende da área cerebral afetada. Os sintomas têm maior probabilidade de incluir a cefaleia do que com o AVC isquêmico. O diagnóstico é feito por TC, geralmente realizada em um serviço de emergência. O tamanho e a localização do hematoma agudo são bem observados à TC, assim como qualquer desvio cerebral ou hidrocefalia associada (Figs. 72-8A e 72-9). Em pacientes mais velhos, com uma história bem documentada de hipertensão arterial e uma aparência clássica à TC de um hematoma no putâmen, tálamo, cerebelo ou ponte, exames diagnósticos adicionais geralmente não estão indicados. Novos episódios de hemorragia são improváveis nessas condições. Entretanto, uma investigação adicional será provavelmente necessária em casos de localização ou de aparência atípica do hematoma, especialmente se houver qualquer componente indicativo da presença de sangue no espaço subaracnoide. Além disso, geralmente é recomendado que se faça uma investigação em pacientes mais jovens, sem hipertensão arterial conhecida, e em pacientes com uma causa subjacente potencial para hemorragia, tal como uma história de neoplasia, discrasia sanguínea ou endocardite bacteriana.

Uma pesquisa mais detalhada é mais comumente realizada com RM contrastada ou com ARM. Qualquer achado sugestivo de aneurisma ou de MAV é seguido por uma angiografia convencional por cateterismo. Em pacientes mais velhos, com uma história de demência precoce e episódios múltiplos de hematomas intracerebrais localizados mais perifericamente, o diagnóstico de angiopatia amiloide precisa ser considerado.

A maioria dos casos de hemorragia intracerebral espontânea não requer operação. Muitas hemorragias são suficientemente pequenas para serem bem toleradas e não requerem operação. Outras são devastadoramente volumosas já desde o início, de modo que uma operação seria pouco benéfica. O alívio de qualquer caso de hidrocefalia obstrutiva por drenagem ventricular geralmente é indicado, exceto nos casos mais extremos. Os pacientes que obedecem aos comandos e podem ser monitorados por alterações em seu exame neurológico são geralmente indicados para o tratamento conservador, com observação a nível hospitalar por pelo menos 5 a 7 dias. O nível máximo de edema e de descompensação é mais provável de ocorrer nesse espaço de tempo. A operação para esvaziamento do hematoma pode ser adequada em um pequeno grupo de pacientes com hemorragias de tamanho intermediário, em localizações acessíveis, que pareçam tolerar o hematoma inicialmente, mas que deteriorem tardiamente com edema, apesar da terapia clínica. Os esteroides não têm demonstrado benefícios. As tentativas de prever quais pacientes irão sofrer deterioração, com base somente no volume do hematoma, têm sido frustradas por um amplo espectro de complacência cerebral exibida por diferentes pacientes. Em geral, os pacientes mais jovens, com ventrículos menores e pequeno espaço subaracnóideo, têm uma complacência menor, com menos tolerância do que os pacientes mais velhos, que apresentam atrofia cerebral, grandes ventrículos e grandes espaços subaracnóideos.

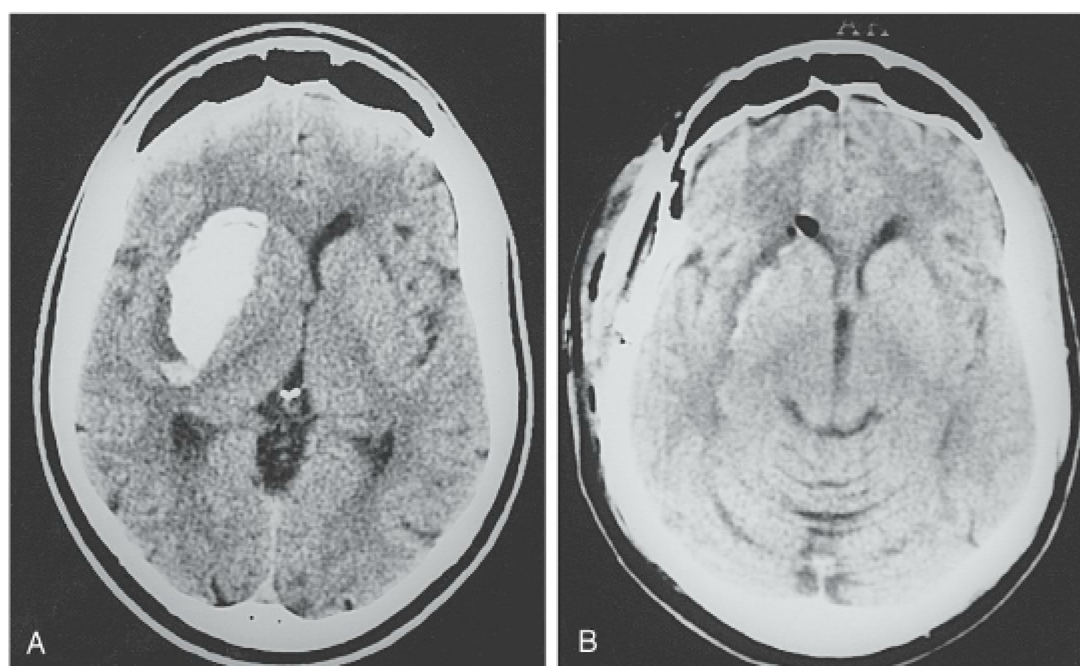


Figura 72-8 Tomografia não contrastada do crânio. **A,** Hematoma intracerebral hipertensivo espontâneo no hemisfério não dominante. **B,** TC do pós-operatório imediato, revelando uma eliminação quase total do hematoma intracerebral.

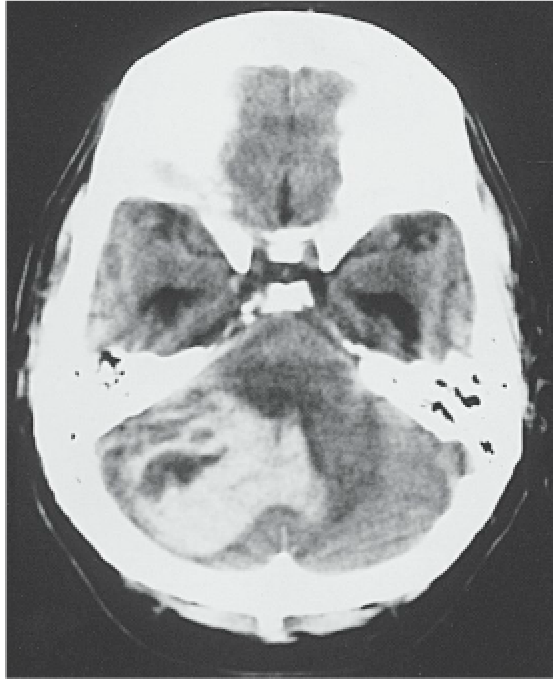


Figura 72-9 TC não contrastada do encéfalo revela um hematoma intracerebelar hipertensivo volumoso, com obstrução do quarto ventrículo e aumento dos volumes dos cornos temporais, indicando hidrocefalia obstrutiva.

Se indicado, o esvaziamento cirúrgico é geralmente feito por craniotomia sobre a parte mais acessível do hematoma (Fig. 72-8B). Um ultrassom intraoperatório é frequentemente útil na localização de hematomas que não estejam situados bem próximos da superfície cortical e para a monitoração do progresso do esvaziamento. A meta da operação é a descompressão, mais do que a remoção completa do hematoma, mas geralmente é feito o máximo dentro dos limites de segurança. A parede da cavidade do hematoma é inspecionada, procurando-se localizar quaisquer causas subjacentes, sendo coletado material para uma biopsia, se indicado. A hemorragia do putâmen pode, algumas vezes, ser esvaziada, com danos cirúrgicos mínimos para o encéfalo subjacente, através de uma fissura transsilviana, em uma abordagem transinsular. A aspiração estereotáxica e os métodos que usam os agentes fibrinolíticos estão em desenvolvimento e são especialmente indicados para pacientes com hematomas em localizações profundas que, por outro método, seriam de difícil acesso.

Uma situação especial a ser considerada é a do paciente com hemorragia cerebelar (Fig. 72-9). A operação é indicada mais prontamente em tais casos, pois o perigo de deterioração súbita por compressão do tronco encefálico é mais provável e também porque mesmo um dano extenso ao cerebelo geralmente não é fatal, e geralmente evolui com bons resultados funcionais. Os pacientes com obstrução do quarto ventrículo e hidrocefalia por hemorragia cerebelar podem, algumas vezes, ser tratados apenas com drenagem ventricular, mas frequentemente há indicação de esvaziamento cirúrgico do hematoma por craniotomia suboccipital, devido aos riscos de compressão do tronco encefálico.

Aneurismas Micóticos

Estes aneurismas são associados a uma infecção sistêmica, capaz de espalhar pequenas partículas de material infectado por bactérias para o leito vascular cerebral. A endocardite bacteriana subaguda e algumas infecções pulmonares têm essa capacidade. Uma característica própria desses aneurismas é que eles são geralmente encontrados mais distalmente no leito vascular cerebral, em oposição aos aneurismas saculares, que são geralmente encontrados em vasos mais calibrosos, próximos do polígono de Willis. Eles também podem ser múltiplos. Quando os êmbolos bacterianos se alojam nos ramos arteriais cerebrais distais, eles podem erosar a parede desses vasos menores, frequentemente criando uma hemorragia contida por tecido perivascular. É claro que o tratamento antibiótico em doses máximas é essencial já desde o início. A presença de um hematoma intracerebral pode forçar a realização imediata de uma craniotomia para o seu esvaziamento. A operação do aneurisma nesse estádio precoce frequentemente revela tanto um componente de hemorragia subaracnóidea quanto uma reação inflamatória inicial nos espaços subaracnóideos, com somente uma coleção de sangue cobrindo o defeito da erosão na parede de uma artéria pequena. As tentativas de dissecar e definir o colo são frustradas por uma falta de tecido fibroso desenvolvido e, então, a hemorragia intraoperatória é um evento comum. Tipicamente, o segmento arterial comprometido deve ser ocluído e ressecado, quando operado nessa fase precoce. Deve-se prever a necessidade de *bypass* arterial para manter o fluxo sanguíneo para áreas cerebrais críticas, mas isso nem sempre é possível.

Se o aneurisma ou aneurismas micóticos forem descobertos em um estádio mais tardio, uma parede fibrosa do aneurisma pode ter tido tempo de se desenvolver e, então, a clipagem pode ser possível, embora o cirurgião precise estar atento, pois pode ser difícil encontrar o aneurisma numa localização distal, frequentemente situado profundamente em um sulco cerebral espessado por um tecido cicatricial fibroso reacional.

Doença de Moyamoya

A doença de Moyamoya é uma doença vascular cerebral caracterizada por um estreitamento idiopático e não aterosclerótico ou por oclusão de grandes vasos sanguíneos intracranianos, com o desenvolvimento de uma rede colateral compensatória evidente que permite que a perfusão cerebral continue ao redor do segmento gravemente estreitado ou ocluído. O transtorno geralmente é bilateral, embora não seja necessariamente simétrico. Embora em geral seja rara, a doença é mais comum em pessoas de origem asiática e foi reconhecida primeiramente a partir de casos estudados no Japão, por angiografia, antes do advento da TC e da RM. O termo *moyamoya* vem da palavra japonesa que significa "baforada de fumaça" ou névoa. A doença verdadeira é algumas vezes confundida com as redes vasculares colaterais menos evidentes, observadas ao redor de um estreitamento grave de origem aterosclerótica, comum em pessoas de origem oriental. Na forma juvenil, o paciente com doença de Moyamoya apresenta-se tipicamente com um declínio cognitivo com deterioração do desempenho escolar e um quadro de infartos múltiplos. A angiografia revela estreitamento grave ou oclusão da ACI, da porção proximal da ACM ou proximal da ACA, e geralmente aglomerados múltiplos de vasos colaterais finos. Na forma adulta, as apresentações mais comuns da doença de Moyamoya são os vasos reticulados causando hemorragia subaracnóidea ou hematoma nos núcleos da base. Geralmente, a hemorragia pode ser tratada conservadoramente. Algumas formas de *bypass* extracraniano/intracraniano são geralmente indicadas, em uma tentativa de não sobrecarregar ou reforçar a rede vascular colateral. Na forma juvenil, os resultados são bons, com uma interposição da artéria temporal superficial fixada sobre a dura-máter, após uma craniotomia em faixa. Uma característica da doença é o vigor com o qual os vasos colaterais se formam, a partir dos vasos transpostos sobre a região. Na forma adulta, uma anastomose microvascular com a artéria temporal superficial ou um vaso enxertado podem ser os procedimentos terapêuticos preferidos.

Malformações Arteriovenosas Durais

As MAVs durais, das quais a FCC tipo 2 é um subtipo, muito raramente são observadas em pacientes juvenis. As lesões parecem ocorrer somente em adultos e provavelmente são lesões adquiridas que ocorrem depois da trombose de um seio dural, geralmente do seio cavernoso ou na área da junção do seio transverso-sigmoide. Com a tentativa de reparação subsequente, o segmento trombosado desencadeia uma resposta neovascular, que evolui para uma configuração de MAV, com canais fistulosos que podem aumentar de tamanho gradualmente. Em geral, existe estenose associada ao segmento dural citado, sugerindo uma trombose prévia. As lesões geralmente não são perigosas, a menos que promovam drenagem venosa retrógrada para a circulação cerebral. O risco de hemorragia intracraniana é, neste caso, bem alto, sendo importante pelo menos diferenciar a drenagem da MAV dural da circulação cerebral, quando existe a possibilidade de sua ocorrência. No caso de MAV dural do seio transverso-sigmoide, o paciente geralmente se queixa de um sopro, e a embolização ou a ressecção são ocorrências opcionais, dependendo da tolerância aos sintomas. No caso de FCC tipo 2, o problema é geralmente intraocular e está associado à hipertensão venosa intraorbitária com proptose, quemose e, algumas vezes, ameaça de comprometimento da visão. A tonometria ocular oferece uma certa mensuração dos riscos para a visão. O tratamento da FCC tipo 2 envolve embolização endovascular dos grandes vasos aferentes, seguida por oclusão do seio venoso dural afetado. Tão logo a drenagem da MAV dural tenha sido diferenciada da circulação cerebral, a oclusão da drenagem venosa afetada é um procedimento seguro e curativo. O segmento estenótico do seio transverso-sigmoide afetado pode ser acessado por técnicas endovasculares, através da veia jugular. O seio cavernoso pode ser alcançado pelo seio petroso ou com assistência neurocirúrgica, através da veia orbitária superior.

TUMORES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Tumores Intracranianos

Os tumores intracranianos podem ser classificados de diferentes maneiras: primários *versus* secundários, pediátricos *versus* de adultos, pelas células de origem ou por sua localização no sistema nervoso. Os tumores primários surgem de tecidos situados no interior do sistema nervoso, enquanto os tumores secundários se originam de tecidos de fora do sistema nervoso e dão metástases secundariamente para o encéfalo. Eles podem representar uma extensão local de tumores regionais, como o cordoma ou as neoplasias do couro cabeludo, mas geralmente atingem o sistema nervoso através da via hematogênica.

Em geral, a incidência de tumores cerebrais primários é mais alta em indivíduos leucodérmicos do que em melanodérmicos, e a mortalidade é mais alta em homens do que em mulheres. De acordo com o Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTUS), a incidência global de tumores cerebrais primários foi de 14,8 por 100.000 pessoas-ano entre 1998 e 2002 (relatório estatístico do CBTUS, 2005-2006). Por outro lado, os tumores secundários superam numericamente os tumores encefálicos primários, em 10 para 1, e ocorrem em 20% a 40% dos pacientes com câncer.[8] Como nenhum registro nacional de câncer documenta as metástases cerebrais, sua incidência exata é desconhecida, mas foi estimado que 98.000 a 170.000 novos casos sejam diagnosticados nos Estados Unidos a cada ano.[9]

Apresentação Clínica

As manifestações clínicas de vários tumores encefálicos podem ser mais bem divididas entre aquelas devidas à compressão focal e à irritação pelo tumor propriamente dito e aquelas atribuídas a consequências secundárias, ou seja, o aumento da PIC, o edema peritumoral e a hidrocefalia. Mais comumente, os sintomas são causados por uma combinação desses fatores.

A apresentação clínica não difere muito, com base na histologia do tumor, mas diferencia-se principalmente em relação à taxa de crescimento e à localização da massa tumoral. Um meningioma localizado perifericamente em uma área relativamente silenciosa no encéfalo, com uma baixa taxa de crescimento, pode aumentar de tamanho até um volume significativo em um paciente neurologicamente hígido, porque o encéfalo pode acomodar-se a uma lesão de crescimento lento. Por outro lado, uma lesão metastática pequena, situada no forame de Monro ou na área sensitivomotora, pode causar hidrocefalia aguda ou convulsões, respectivamente.

A cefaleia ocorre em 50% a 60% dos tumores cerebrais primários e em 35% a 50% dos tumores metastáticos. Tal sintoma é classicamente descrito como sendo pior pela manhã, provavelmente devido à hipoventilação durante o sono, com a consequente elevação da PCO_2 e a dilatação vascular cerebral. A cefaleia é associada com náuseas e vômitos em 40% dos pacientes e pode ser temporariamente aliviada pelos vômitos, como resultado da hiperventilação. As convulsões podem ser o primeiro sintoma de um tumor cerebral. Os pacientes com mais de 20 anos de idade, que se apresentam com uma convulsão de início recente, devem ser extensivamente investigados, procurando-se detectar a presença de um tumor cerebral.

As lesões infratentoriais podem se apresentar com cefaleia, náuseas e vômitos, distúrbios da marcha e ataxia, vertigem, déficits dos nervos cranianos levando à diplopia (nervo abducente), adormecimento e dor faciais (nervo trigêmeo), zumbidos e deficiência auditiva unilateral (nervo vestibulococlear), fraqueza facial (nervo facial), disfagia (nervos glossofaríngeo e vago) e obstrução do fluxo de LCR, causando hidrocefalia e papiledema. As lesões supratentoriais podem apresentar-se com sintomas diferentes dependendo da localização. As lesões do lobo frontal manifestam-se através de alterações da personalidade, demência, hemiparesia ou disfasia. As lesões do lobo temporal podem se apresentar com alterações da memória, alucinações auditivas ou olfativas, ou quadrantanopsia contralateral. Os pacientes com lesões no lobo parietal podem desenvolver comprometimento motor ou sensitivo contralateral, apraxia e hemianopsias homônimas, enquanto aqueles com lesão no lobo occipital podem desenvolver deficiência no campo visual contralateral e alexia.

Radiologia

O processo diagnóstico inicial geralmente envolve uma ferramenta diagnóstica de baixo custo, ou seja, uma TC do encéfalo. A TC representa um meio rápido de avaliar as alterações na densidade encefálica, como as calcificações, hemorragias hiperagudas (<24 horas de apresentação) e as lesões da calota craniana. A RM do encéfalo, entretanto, é a modalidade padrão-ouro para o diagnóstico, o planejamento pré-cirúrgico e o acompanhamento pós-terapêutico dos tumores cerebrais. A RM contrastada com gadolínio é uma técnica muito mais sensível para demonstrar defeitos na barreira hematoencefálica e localizar metástases pequenas (de até 5 mm). Pode ser usada em pacientes alérgicos ao iodo e naqueles com insuficiência renal. Os avanços recentes nas técnicas de RM evoluíram a partir de uma imagem estritamente baseada na morfologia, para chegar a um exame que inclui a função, a fisiologia e a anatomia. As imagens ponderadas em difusão podem ajudar na diferenciação entre os gliomas e os abscessos, já uma imagem ponderada por perfusão pode predizer a resposta à radioterapia em gliomas de baixo grau. A RM funcional pode ser usada no planejamento

da operação de tumores situados em áreas eloquentes do encéfalo, para permitir a ressecção radical com menos morbidade. As imagens com tensor de difusão podem demonstrar o efeito de um tumor sobre os tratos da substância branca. A ARM é usada mais rotineiramente como uma modalidade não invasiva, para avaliar a vascularização de um tumor ou as relações anatômicas de um tumor com a vascularização cerebral normal.[10]

Cirurgia

A dexametasona é recomendada no tratamento dos tumores cerebrais devido à sua propensão para reduzir o edema peritumoral, por estabilização das membranas celulares. Uma medicação anticonvulsivante também é recomendada para os tumores próximos à área sensitivomotora.

Diversos avanços técnicos tornaram as operações oncológicas mais seguras e mais eficientes. O microscópio operatório fornece uma iluminação superior e uma maior ampliação, permitindo assim que o cirurgião resseque os tumores de áreas críticas através de aberturas cranianas pequenas. O aspirador cirúrgico ultrassônico (CUSA) simultaneamente fragmenta e aspira tumores sólidos, enquanto protege estruturas vasculares e neurais vitais. A ultrassonografia intraoperatória fornece imagens em tempo real dos tumores e cistos nas áreas subcorticais e profundas do encéfalo. A TC e a RM intraoperatórias são atualmente as técnicas-padrão em alguns centros, permitindo que sejam feitas imagens durante a operação, revelando a extensão da área ressecada (Fig. 72-10A). A TC e a RM também permitem uma visualização em tempo real de uma agulha de biopsia no interior de uma área-alvo. A navegação cirúrgica sem arco estereotáxico guiada por imagem (TC ou RM) permite a localização instantânea e precisa da extremidade de uma sonda durante uma craniotomia, mostrando aquele ponto sobre uma TC ou RM pré-operatória (Fig. 72-10B).

Os objetivos primários da operação incluem o diagnóstico histológico e a redução da PIC, por remoção da quantidade máxima de tumor considerada segura para preservar as funções neurológicas. A decisão entre a realização de uma biopsia com agulha e uma ressecção cirúrgica mais radical depende da localização e do tamanho do tumor, de sua sensibilidade à radiação e à quimioterapia, do índice de desempenho do paciente avaliado pela escala de Karnofsky pré-operatória e do estadiamento do câncer primário, no caso de lesões cerebrais metastáticas.

Tumores Encefálicos Primários

Os tumores primários do encéfalo são divididos em intra-axiais (aqueles originados do parênquima encefálico) e extra-axiais (aqueles originados de fora do parênquima encefálico).

Tumores Encefálicos Intra-axiais

Os tumores encefálicos intra-axiais se desenvolvem a partir da glia, ou de estruturas de suporte, dos neurônios, e são coletivamente chamados de *gliomas*. A ressecção cirúrgica total dos gliomas é extremamente rara, devido à sua capacidade de se infiltrar amplamente ao longo dos tratos da substância branca e cruzar o corpo caloso em direção ao hemisfério contralateral. As opções por radioterapia e quimioterapia variam de acordo com a histologia do tumor encefálico. A terapia envolvendo polímeros impregnados de carmustina implantados cirurgicamente e combinados com radioterapia pós-operatória tem um papel importante no tratamento dos gliomas *de novo* e nos gliomas recorrentes de alto grau. Novas terapias biológicas estão sob avaliação clínica para pacientes com tumores cerebrais e incluem a vacinação com células dendríticas, os inibidores dos receptores da tirosina quinase, os inibidores da

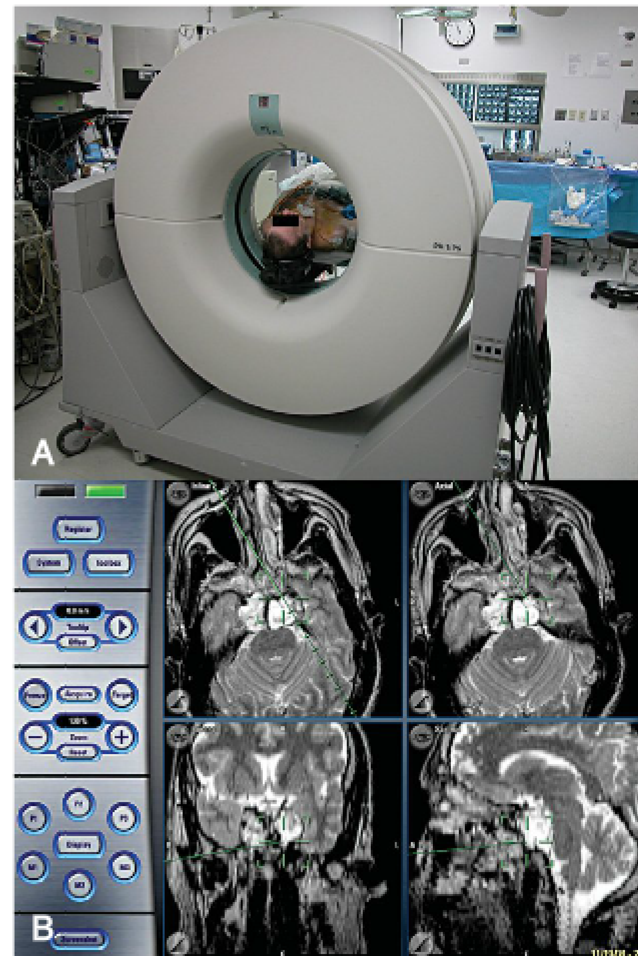


Figura 72-10 **Avanços tecnológicos na sala cirúrgica. A, Um exame por TC realizado na etapa intraoperatória. B, Navegação cirúrgica guiada por computador revelando a localização em tempo real da extremidade de um instrumento cirúrgico, no exame de RM pré-operatório durante a ressecção de um cordoma do *clivus*.**

farnesil transferase, a terapia genética baseada em vírus e os vírus oncolíticos. Uma terapia ideal terá por alvo as células malignas do glioma, de crescimento rápido, juntamente com as células tumorais infiltrantes, com toxicidade mínima para as células normais. Essa terapia irá requerer um veículo terapêutico ideal que tenha acesso a todas as células do encéfalo e seja capaz de distinguir entre as células tumorais invasivas ou quiescentes e as células normais.[11]

A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica os tumores cerebrais intra-axiais com base no tipo celular e os gradua em uma escala de I a IV, com base nas características à microscopia óptica, que incluem o grau de celularidade, o pleomorfismo, as figuras mitóticas, a proliferação endotelial e a presença de necrose. Quanto mais alto o grau, mais agressivo e maligno será o tumor.

Astrocitoma

Os astrocitomas surgem de astrócitos e são responsáveis por 50% de todos os tumores encefálicos primários. Os astrocitomas de grau I, também denominados *astrocitomas pilocíticos*, são um grupo especial de tumores de aparência característica, realçados por contraste e frequentemente císticos, com um nódulo mural. A idade média de ocorrência é menor do que para os astrocitomas típicos, geralmente nas primeiras 2 décadas de vida. Os pacientes têm um tempo médio de sobrevida de 8 a 10 anos. Os astrocitomas representam a forma mais comum de glioma em crianças, sendo responsáveis por 10% dos astrocito-

mas cerebrais e 85% dos cerebelares. Eles tendem a ocorrer no cerebelo, trato óptico e hipotálamo. Essas lesões são geralmente passíveis de cura por ressecção radical. A radioterapia e a quimioterapia não têm função no seu tratamento.[12]

Os astrocitomas de baixo grau, ou de grau II, tendem a ocorrer em crianças e adultos jovens. A maioria se apresenta com convulsões. Eles tipicamente apresentam um critério histológico, geralmente atipia nuclear; têm um baixo grau de celularidade e apresentam preservação dos elementos encefálicos normais. Esses tumores são hipointensos à sequência de RM ponderada em T1 e hiperintensos em T2, e não revelam impregnação por contraste. O comportamento final desses tumores é geralmente não benigno. O tratamento é controvertido e pode incluir observação e acompanhamento, radioterapia com ou sem quimioterapia, e operação. A operação não é curativa, pois a maioria desses tumores é de natureza infiltrativa, sem margens evidentes. O tempo médio de sobrevida é de 7 a 8 anos.

Os astrocitomas de grau III (anaplásicos) e os de grau IV (glioblastoma multiforme, GBM) são considerados tumores de alto grau. A presença de proliferação endotelial ou de necrose à histologia caracteriza o tumor de grau IV. Diversos trabalhos têm sugerido correlações entre a presença das mutações do *p53* no cromossomo 17p e diversos achados, incluindo o aumento da probabilidade de progressão anaplásica, o tempo de sobrevida mais prolongado, a correlação com a presença de aneuploidia, a idade mais precoce ao diagnóstico e a correlação com subgrupos de GBM.[13] Esses tumores são observados em pacientes mais velhos (>50 anos). Os astrocitomas malignos podem se desenvolver a partir de astrocitomas de baixo grau, por desdiferenciação. O GBM é o tumor encefálico primário mais comum. Os astrocitomas anaplásicos tendem a ter uma impregnação irregular de contraste à RM (Fig. 72-11), enquanto os GBMs têm realce em anel, com necrose central (Fig. 72-12).

O tratamento ideal inclui uma operação citorredutora, seguida por radioterapia por feixe externo (EBRT) até a dose de 60 Gy. A extensão da ressecção tumoral tem um efeito significativo sobre o tempo de progressão do tumor e na sobrevida média. Todos os agentes quimioterápicos em uso não apresentam mais do que 30% a 40% de taxa de resposta, e a maioria tem uma taxa de resposta entre 10% e 20%.[14] A carmustina (BCNU) e a cisplatina têm sido os agentes primários usados contra os gliomas malignos. Mais recentemente, a temozolomida, um agente alquilante usado por via oral, demonstrou ser um pouco promissor no tratamento do GBM recém-diagnosticado ou recorrente, com um tempo de sobrevida global de 13,6 meses.[15] O tempo de sobrevida médio para o astrocitoma anaplásico é de 2 a 3 anos, e para o GBM é inferior a 1 ano.

Oligodendroglioma

Este tumor frequentemente se apresenta com convulsões, tem uma predileção pelo córtex e pela substância branca dos hemisférios cerebrais (lobo frontal em 50%-65%), e tem uma característica histológica clássica de citoplasma em "ovo frito", vascularização em "tela de galinheiro" e calcificações microscópicas. As alterações genéticas mais frequentes incluem a perda da heterozigosidade (LOH) no cromossomo 19q, seguida por LOH no cromossomo 1p. Essas alterações são geralmente associadas a um melhor prognóstico.[12] A TC de crânio pode revelar calcificações tumorais e os achados à RM são similares àqueles obtidos para os astrocitomas. Esse tumor é classificado em grau baixo e alto. A quimioterapia é a modalidade primária de tratamento, após uma ressecção cirúrgica adequada. Tempos de sobrevida médios variando de 3 a 5 anos têm sido relatados para pacientes com tumores oligodendrogliais de todos os graus histológicos. Os benefícios da radioterapia são controversos.

Ependimoma

Essas neoplasias surgem do revestimento ependimário dos ventrículos cerebrais e dos remanescentes do canal central da medula espinhal. Elas se manifestam predominantemente em

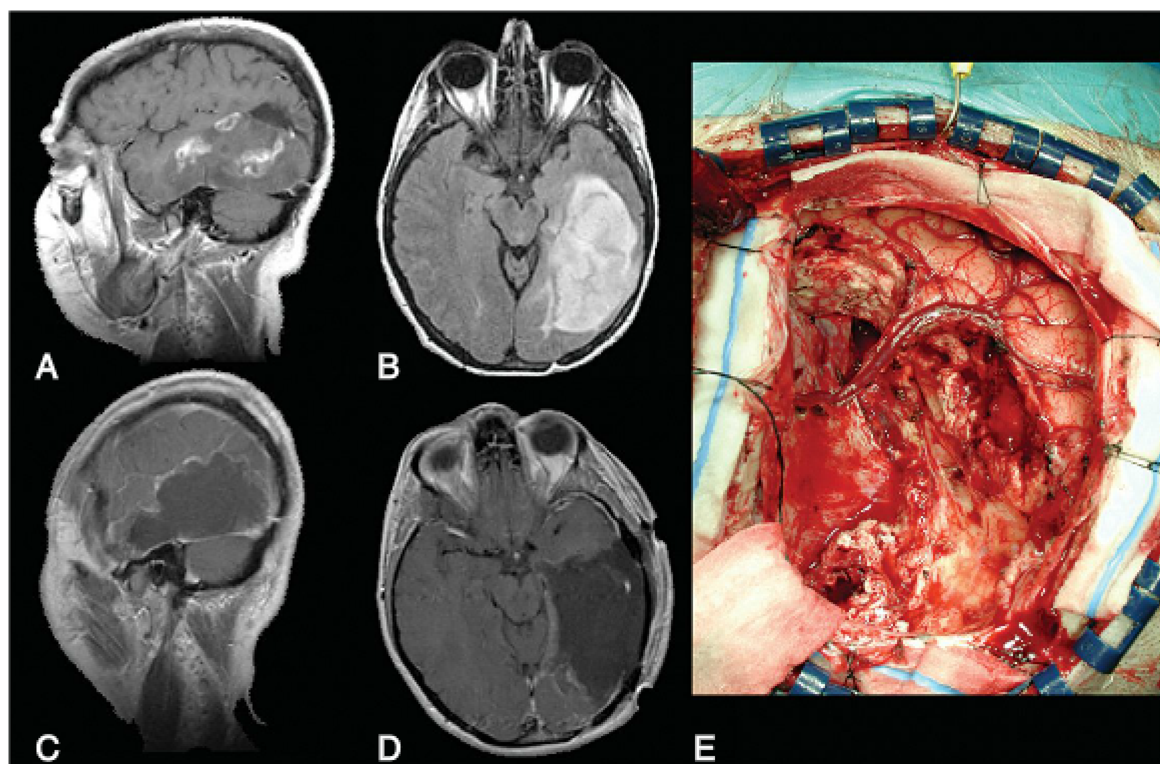


Figura 72-11 Imagens radiológicas e intraoperatórias de um paciente com um astrocitoma anaplásico temporal esquerdo. **A,** RM sagital contrastada com gadolínio evidenciando um tumor parcialmente contrastado no lobo temporal esquerdo. **B,** RM axial em sequência *FLAIR* revela a extensão do tumor. RM contrastada com gadolínio, feita na fase pós-operatória, em projeção sagital (C) e axial (D), revelando a ressecção quase total do tumor. **E,** Imagem intraoperatória revelando o campo cirúrgico após a ressecção do tumor.

crianças (no interior do quarto ventrículo) e em adultos jovens. Os achados à RM incluem uma lesão bem circunscrita, com graus variáveis de captação de contraste. O deslocamento ventricular ou do tronco encefálico e a hidrocefalia são características frequentes. O tratamento ideal inclui a ressecção máxima possível, sem causar déficits neurológicos, seguida por EBRT (45-56 Gy). Os ependimomas têm o potencial para se disseminar através do neuroeixo, por semeadura através do LCR; a irradiação cranioespinhal é recomendada nesse caso.

Tumores Neuroectodérmicos Primitivos

Os tumores neuroectodérmicos primitivos (PNETs) se originam das células neuroectodérmicas primitivas (a célula real de origem é desconhecida) e incluem os meduloblastomas (os PNETs mais comuns), o retinoblastoma, o pineoblastoma, o neuroblastoma, o estesioneuroblastoma e o ependimoblastoma. Esses tumores também têm uma tendência para semeadura de metástases através do LCR. O meduloblastoma é a lesão maligna encefálica pediátrica mais comum, geralmente surgindo no teto do quarto ventrículo (frequentemente produzindo hidrocefalia), podendo invadir o tronco encefálico. O tratamento de escolha inclui a ressecção cirúrgica máxima, seguida por radioterapia cranioespinhal. A BCNU e a vincristina são primariamente usadas para as recorrências, em pacientes com alto risco, e em crianças com menos de 3 anos de idade, para evitar a radioterapia. Os pacientes sem um tumor residual à RM pós-operatória e com semeadura negativa pelo LCR têm mais de 75% de chance de sobrevida em 5 anos.

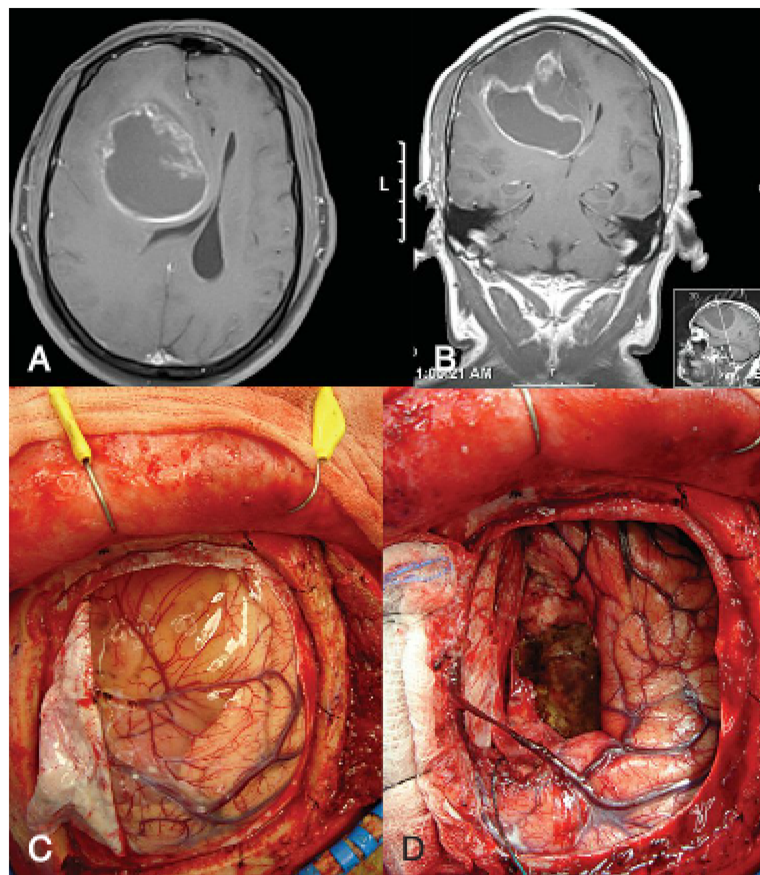


Figura 72-12 Imagens de RM intraoperatórias de um paciente com um glioblastoma multiforme. RMs axial (A) e coronal (B) contrastadas com gadolínio revelam um tumor volumoso, com captação anelar de contraste, causando um desvio sob a foice, de 1 cm, das estruturas da linha média. As imagens intraoperatórias revelam um tumor amarelado circundado por giros cerebrais normais (C) e o campo cirúrgico após uma ressecção do tumor (D).

Hemangioblastoma

O hemangioblastoma representa o tumor intra-axial primário mais comum na fossa posterior de adultos, é histologicamente benigno e pode estar associado com eritrocitose. Os hemangioblastomas podem ser sólidos ou císticos, com um nódulo mural. Podem ocorrer esporadicamente e 20% dos casos podem estar associados à doença de von Hippel-Lindau (hemangioblastomas, angiomas retinianos, carcinoma de células renais, feocromocitoma, cistos pancreáticos e renais). Essas lesões também podem ocorrer no tronco encefálico e na medula espinhal. O tratamento cirúrgico ideal envolve a ressecção do nódulo mural, no caso de uma lesão cística (o cisto da parede não precisa ser removido). As lesões sólidas tendem a ser mais difíceis de serem removidas.

Linfoma Primário do Sistema Nervoso Central

A incidência de linfoma do SNC vem aumentando em relação a outras lesões encefálicas. Isso ocorre em parte devido à alta frequência de linfomas no SNC em pacientes com AIDS e em receptores de transplantes. A idade média dos pacientes no momento do diagnóstico é de 52 anos (mais jovens na população imunocomprometida). A lesão tem predileção por áreas periventriculares, núcleos da base e lobos frontais. Também pode ocorrer no cerebelo. O linfoma primário do SNC é também denominado *tumor de células fantasmas* devido à sua tendência para desaparecer parcial ou completamente à TC após a administração de esteroides. Uma biopsia estereotáxica com agulha é indicada quando o índice de suspeita de linfoma do SNC é alto, pois essas lesões são altamente sensíveis à irradiação. Em casos de não AIDS, a quimioterapia combinada com EBRT prolonga a sobrevida, em comparação com uso apenas de EBRT. Sem terapia, o tempo médio de sobrevida é de 1,8 a 3,3 meses. Com irradiação, o tempo médio de sobrevida passa a ser de 10 meses. Em casos relacionados à AIDS, o tempo médio de sobrevida é de somente 3 a 5 meses.

Tumores Cerebrais Extra-axiais

Meningiomas

Os meningiomas podem ocorrer em qualquer ponto onde as células da membrana aracnoide sejam encontradas (superfície do encéfalo e da medula, e nos ventrículos). São tumores geralmente benignos, de crescimento lento, mais comumente localizados ao longo da foice, da convexidade ou do osso esfenoide, podendo causar hiperostose do osso adjacente. Tendem a ocorrer mais em mulheres, com uma incidência máxima na idade de 45 anos. Em uma série documentada, 32% dos tumores encefálicos primários observados em exames de imagens eram meningiomas e 39% desses eram assintomáticos.[16] São caracterizados histologicamente pela presença de corpos psamomatosos. Os meningiomas parecem isointensos à RM nas sequências ponderadas em T1 e em T2, mas captam contraste fortemente e de modo homogêneo (Fig. 72-13A). Uma extensão dural (sinal da cauda dural) é um achado comum à RM (Fig. 72-14A e B). A intervenção cirúrgica é o tratamento de escolha para os meningiomas sintomáticos, com a extensão da ressecção sendo o fator mais importante na prevenção de recorrência. A recorrência após a ressecção macroscópica total ocorre em 11% a 15% dos casos. A radioterapia (seja a terapia convencional fracionada ou mais comumente a radiocirurgia por *gamma-knife* ou acelerador linear) pode ser benéfica em tumores com ressecção subtotal localizados em áreas críticas (região petroclival, seio cavernoso), em pacientes cuja idade ou condições clínicas contraindiquem a realização de operação, e naqueles com recorrência do tumor após uma operação prévia.[17]

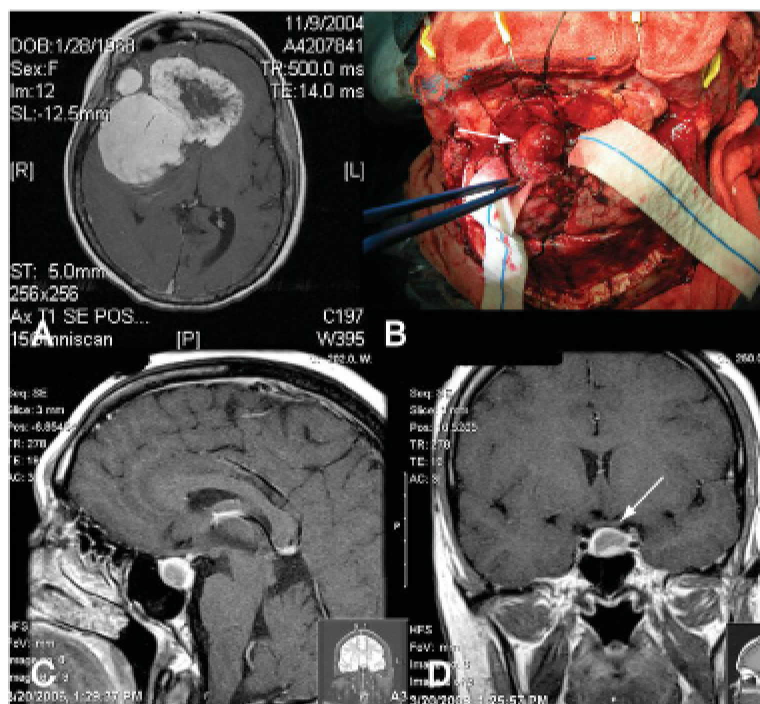


Figura 72-13 **A,** Um meningioma volumoso com captação homogênea de contraste pode ser observado neste exame de RM axial realçada por gadolínio. **B,** Uma imagem intraoperatória revelando a dissecção do meningioma (*seta*) dos giros circundantes. RMs sagital (**C**) e coronal (**D**) contrastadas com gadolínio de um paciente com um macroadenoma hipofisário revelando compressão do quiasma óptico (*seta*).

Schwannomas

Os schwannomas são tumores benignos que surgem das células de Schwann da bainha mielínica ao redor dos nervos cranianos e espinhais, após eles emergirem do tronco encefálico e da medula espinhal. Os schwannomas vestibulares, o tipo mais comum, surgem da divisão superior do nervo vestibulococlear e se manifestam como perda auditiva neurossensorial unilateral, zumbidos e alterações do equilíbrio. Os achados característicos à RM incluem um tumor realçado por contraste, redondo ou oval, centralizado no meato acústico interno (Fig. 72-14C e D). As opções de tratamento incluem a conduta expectante, com a realização de RM e avaliações audiológicas para detectar o crescimento do tumor, ressecção cirúrgica e radioterapia, seja na forma de EBRT ou de radiocirurgia (isolada ou em conjunto com intervenção cirúrgica). Uma ressecção cirúrgica completa pode resultar em cura; entretanto, os riscos primários da operação incluem déficits dos nervos cranianos, principalmente do nervo facial. Em uma série de 157 pacientes com tumores menores do que 3 cm, tratados com radiocirurgia, com um seguimento médio de 9,1 anos, 73% dos pacientes tiveram uma redução no tamanho do tumor, 95% apresentaram função facial normal preservada e a audição permaneceu em níveis aceitáveis em 50%.[18,19] Os schwannomas vestibulares são unilaterais em pelo menos 95% dos casos. A ocorrência bilateral é associada a uma doença neurocutânea, a neurofibromatose tipo 2, uma doença autossômica dominante (gene, 22q12.2). Outros nervos cranianos comumente afetados incluem o nervo facial, o nervo trigêmeo e os nervos glossofaríngeo e vago.

Adenomas Hipofisários

Os adenomas hipofisários surgem primariamente da adeno-hipófise e são classificados como tumores funcionais (secretantes) ou não funcionais (não secretantes), com o primeiro deles manifestando-se mais precocemente, com os sintomas causados por efeitos fisiológicos e o segundo deles manifestando-se quando atingir tamanho suficiente para causar déficits neurológicos, por efeito de massa sobre o quiasma óptico, com consequente hemianopsia bitemporal. Os tumores com menos de 1 cm de diâmetro são chamados *microadenomas,* e os demais são considerados *macroadenomas*, sendo 50% dos tumores hipofisários menores que 5 mm no momento do diagnóstico. Sua incidência é maior nas neoplasias endócrinas múltiplas. Eles ocorrem comumente na terceira e quarta décadas de vida e afetam ambos os sexos igualmente. O tumor funcional mais comum é o prolactinoma, que causa amenorreia e galactorreia em mulheres. A hipersecreção de hormônio adrenocorticotrófico pelo adenoma pode levar à doença de Cushing, caracterizada por obesidade centrípeta, fácies de lua cheia, hipertensão, gibosidade, hiperpigmentação, hiperglicemia e distúrbios psiquiátricos. A hiperprodução do hormônio do crescimento pelo tumor manifesta-se como acromegalia, com supercrescimento esquelético resultante, deformidades das mãos e pés, hipertensão, miocardiopatia, hiperglicemia, edema dos tecidos moles e síndromes de aprisionamento dos nervos periféricos. Essas duas últimas alterações podem ser reversíveis, com a normalização dos níveis de hormônio de crescimento (GH). Os adenomas secretantes do hormônio tireotrófico e de gonadotrofinas são raros.

A RM é o exame de imagem indicado para os tumores hipofisários, fornecendo informações sobre a localização e a invasão ou compressão das estruturas adjacentes, como o quiasma óptico e o seio cavernoso (Fig. 72-13C e D). Tipicamente, a glândula hipófise capta rapidamente o contraste, devido à falta da barreira hematoencefálica. Em função disso, o microadenoma pode aparecer como uma área de não captação de contraste no interior da glândula. A investigação diagnóstica inclui um perfil endocrinológico completo e um teste formal dos campos visuais. A administração oral de um agonista da dopamina, a bromocriptina, pode reduzir o volume dos prolactinomas em 75% dos pacientes com macroadenomas, em 6 a 8 semanas, mas somente pelo período durante o qual a terapia for mantida. A bromocriptina também pode atuar sobre os tumores secretantes de GH, com redução do volume tumoral em menos de 20%. A octreotida, um análogo da somatostatina, pode reduzir os níveis de GH em 71% dos pacientes, com uma redução significativa no volume tumoral em 30% dos casos.

O tratamento cirúrgico é indicado como a terapia inicial para a maioria dos tumores secretantes de GH, para a doença de Cushing primária, para os macroadenomas não secretantes de prolactina, causando sintomas por efeito de massa, e para qualquer adenoma que cause deterioração visual aguda. A operação é indicada em casos de prolactinomas, somente se o nível de prolactina for inferior a 500 ng/mL em tumores que não sejam extensamente invasivos, ou se os níveis de prolactina forem superiores a 500 ng/mL em tumores não controlados clinicamente. A abordagem cirúrgica de escolha é uma abordagem transesfenoidal sublabial ou intranasal, que é um procedimento extracraniano que não requer afastamento do encéfalo. Esse procedimento pode ser feito usando-se o microscópio ou através de técnica endoscópica. É um procedimento minimamente invasivo, que viabiliza o acesso à sela túrcica através do seio esfenoide. É preciso tomar cuidado para evitar provocar uma lesão nas artérias carótidas localizadas no interior do seio cavernoso, que constituem as margens laterais da sela túrcica. Uma abordagem transcraniana é algumas vezes escolhida para a operação em um tumor suprasselar primário ou no componente suprasselar residual, após uma ressecção transesfenoidal subtotal.

A incidência de recorrências é de cerca de 12%, com a maioria dos casos recorrendo 4 a 8 anos após a operação. Consequentemente, o seguimento dos pacientes é instituído com a

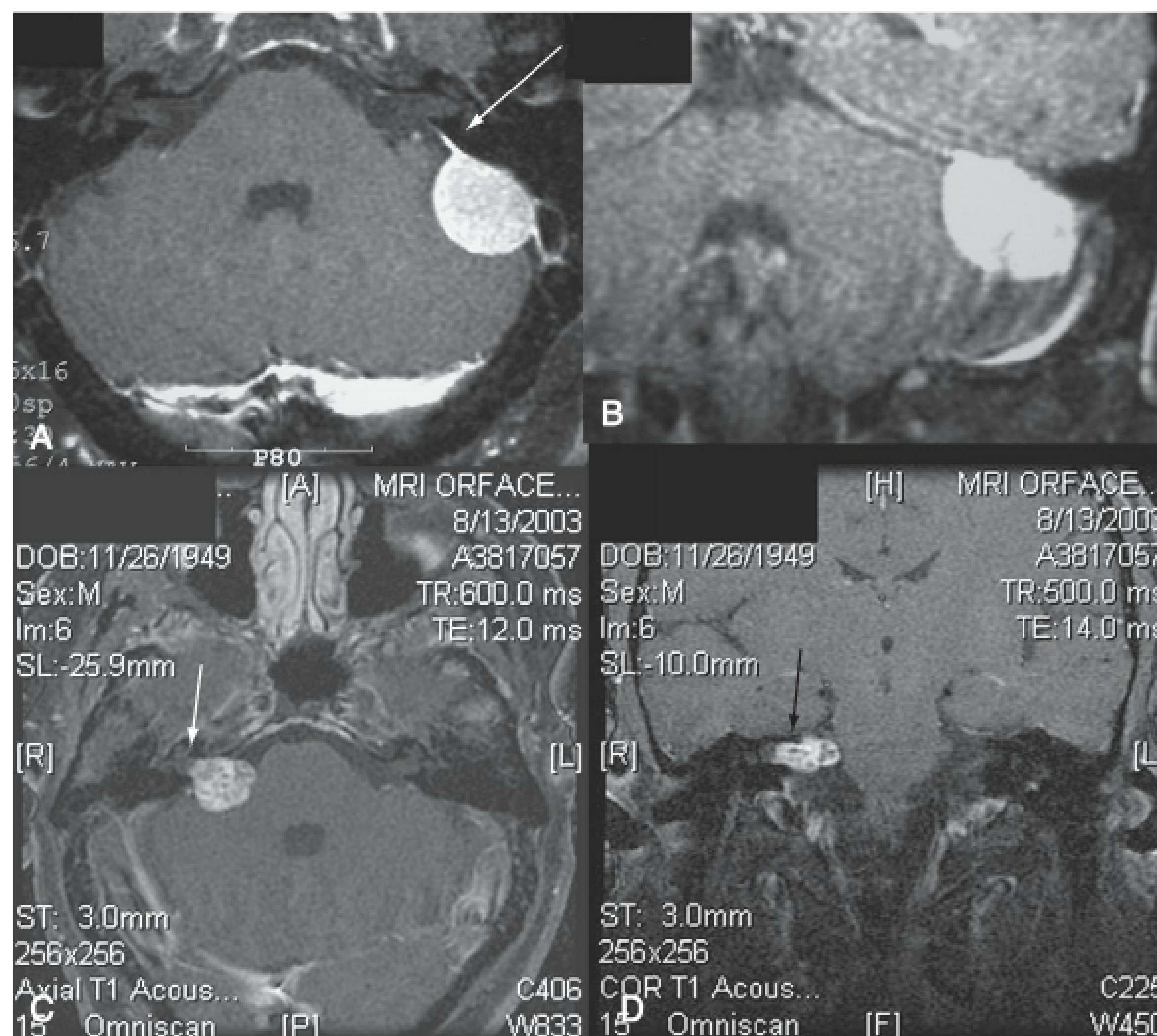


Figura 72-14 Exames de RM de dois pacientes apresentando-se com tumores do ângulo pontocerebelar. Exames de RM axial (A) e coronal (B), realçados com gadolínio, revelam um tumor com captação homogênea de contraste, bem circunscrito com cauda dural (*seta*) surgindo do tentório. RMs axial (C) e coronal (D) contrastadas com gadolínio revelam um schwannoma vestibular estendendo-se para o meato acústico interno (*seta*).

realização de RMs anualmente. A radiocirurgia também pode ser usada como terapia primária, como uma terapia adjuvante após a ressecção subtotal, ou para a doença recorrente. A principal estrutura limitante da dose é a proximidade do quiasma óptico e dos nervos ópticos (em uma proximidade de 3 a 5 mm). Neste caso, EBRT fracionada pode ser indicada como terapia adjuvante.

Tumores Cerebrais Secundários

Tumores Cerebrais Metastáticos

Os tumores cerebrais metastáticos são os tumores mais comuns do encéfalo. Eles superam em número os tumores cerebrais primários, em 10 para 1. Em pacientes sem história de câncer, uma metástase cerebral foi o sintoma de apresentação em 15% dos casos. A distribuição das metástases no tecido encefálico é diretamente relacionada à quantidade de fluxo sanguíneo para cada parte do encéfalo. Oitenta por cento das metástases encefálicas ocorrem nos hemisférios cerebrais, principalmente nos lobos frontais; 15% ocorrem no cerebelo; e 5% ocorrem no tronco encefálico. Os sítios primários mais comuns são os pulmões (50%), câncer de mama (15%-20%), câncer primário desconhecido (10%-15%), melanoma (10%) e câncer de cólon (5%). As metástases para o encéfalo são múltiplas em mais de 70% dos casos, mas podem ocorrer metástases solitárias. As metástases durais podem representar até 9% do total de metástases para o SNC.[20]

A RM com gadolínio é o exame diagnóstico de escolha para as metástases (Fig. 72-15). Tal exame revela a presença de lesões na junção da substância cinzenta e substância branca, bem circunscritas e circundadas por edema. O planejamento da terapia depende do número de lesões, de sua localização em áreas profundas ou eloquentes do encéfalo, seu tamanho, a radiossensibilidade do câncer primário, a condição sistêmica do câncer primário e o índice de desempenho de Karnofsky do paciente. A intervenção cirúrgica é recomendada para lesões acessíveis (até três) causando efeito de massa, sendo seguida por radioterapia encefálica total (WBRT), para erradicar as micrometástases. Também já foi demonstrado que a radiocirurgia estereotáxica seguida por WBRT é tão efetiva quanto a operação convencional, no tratamento dos tumores encefálicos metastáticos (< 3 cm). O tempo de sobrevida média com o tratamento ideal continua sendo de 7 a 12 meses. A quimioterapia não é útil na maioria das metástases encefálicas, exceto no caso de câncer de pulmão de pequenas células e seminomas.

Tumores Regionais

O envolvimento encefálico pode ocorrer com cânceres na região nasofaríngea, por extensão direta ao longo dos nervos cranianos ou através dos forames da base do crânio. Os tumores da base

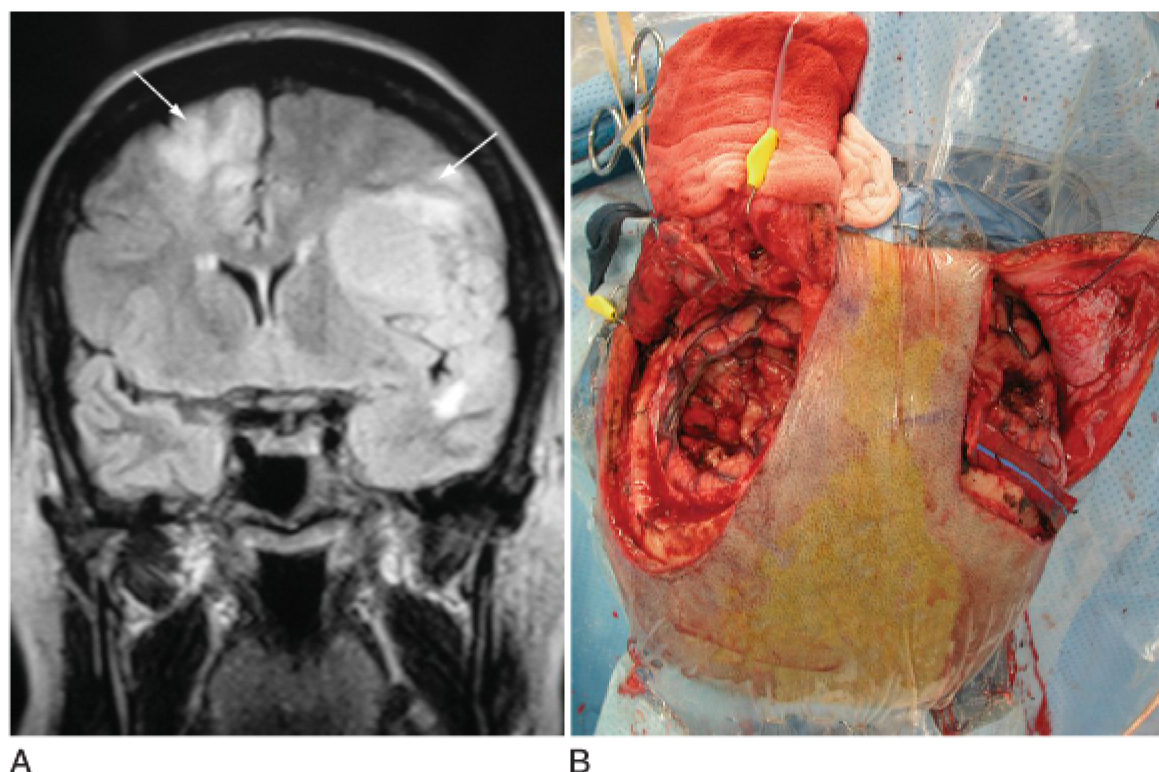


Figura 72-15 **A,** Uma RM coronal com sequência *FLAIR* de um paciente com dois tumores metastáticos simultâneos ao longo dos lobos frontais direito e esquerdo (*setas*). **B,** Craniotomias frontais simultâneas, direita e esquerda, para a ressecção de ambas as lesões metastáticas.

do crânio podem causar sintomas como cefaleia, diplopia ou outros déficits de nervos cranianos. O cordoma do *clivus*, um remanescente da notocorda primitiva, é um tumor da base do crânio que é localmente invasivo. O tratamento consiste em intervenção cirúrgica, seguida por radioterapia com feixe de prótons.

Tumores Raquimedulares

Os tumores raquimedulares são comumente divididos em três grupos: extradurais, intradurais extramedular e intramedular.

Tumores Extradurais

Esses tumores se originam do corpo vertebral ou, menos comumente, do espaço epidural. A maioria tende a ser maligna e representa tumores metastáticos, principalmente originários do pulmão, mama e próstata. As metástases espinhais epidurais ocorrem em até 10% dos pacientes com câncer. Outros tumores extradurais comuns incluem os linfomas e os mielomas múltiplos. A dor é geralmente o primeiro sintoma e pode ser exacerbada ao deitar-se, principalmente à noite; por movimentos; e pela tosse ou espirros. As fraturas patológicas são comuns. A dor pode ser mecânica ou axial, devida à instabilidade inerente da coluna afetada, ou pode ser radicular ou referida, sendo devida à extensão epidural e à compressão dos nervos radiculares. À medida que o tumor aumenta de tamanho e comprime a medula espinhal, os sinais mielopáticos tornam-se mais evidentes, na forma de paraparesia ou paraplegia, hiper-reflexia e espasticidade. Um nível sensitivo correspondente ao nível espinhal em questão também pode ser encontrado.

O processo de diagnóstico inclui exame por TC, para visualizar a extensão da destruição óssea, e por RM com gadolínio, para a visualização dos elementos neurais e da invasão de tecidos moles. Uma biopsia com agulha guiada por TC também é recomendada para estabelecer o diagnóstico no caso de um câncer primário não ter sido detectado. A investigação do sítio primário metastático inclui a realização de uma radiografia de tórax, a TC de tórax, abdome e pelve; cintigrafia óssea, a determinação dos níveis séricos de antígeno prostático específico (PSA), e uma mamografia, em mulheres. O tratamento consiste na operação, com ou sem EBRT, dependendo da radiossensibilidade do tumor. A operação é indicada em pacientes com as seguintes características:

1. Déficit neurológico progressivo.
2. Dor vertebral excruciante, resistente às medicações analgésicas.
3. Deformidade cifótica progressiva.
4. Tumor radiorresistente (melanoma, carcinoma de células renais).

A abordagem cirúrgica é direcionada para a área do tumor, seja envolvendo uma laminectomia posterior simples, uma toracotomia posterolateral ou uma abordagem toracoabdominal para uma corpectomia. A estabilização, na forma de instrumentação, é sempre recomendada nos casos de operação oncológica espinhal radical (Fig. 72-16).

Tumores Intradurais Extramedulares

Esses tumores são localizados no interior da dura-máter, mas fora da medula espinhal. A maioria é benigna e surge das meninges (meningioma) ou das raízes nervosas (schwannomas e neurofibromas). Os tumores metastáticos também podem se implantar nesta localização através da disseminação liquórica (linfoma, ependimoma, meduloblastoma). A disseminação linfomatosa para o espaço subaracnóideo pode levar à carcinomatose meníngea, diagnosticada tipicamente por citologia do LCR através de uma punção lombar.

Os meningiomas espinhais (Fig. 72-17C e D) são mais comuns em mulheres e envolvem principalmente a região torácica (82%). Eles tendem a ocorrer lateralmente (68%), posteriormente (18%) e anteriormente (15%) à medula espinhal. Os schwannomas e neurofibromas podem originar-se em qualquer ponto em que exista uma raiz nervosa. Os schwannomas geralmente se desenvolvem a partir da porção sensitiva da raiz nervosa (pos-

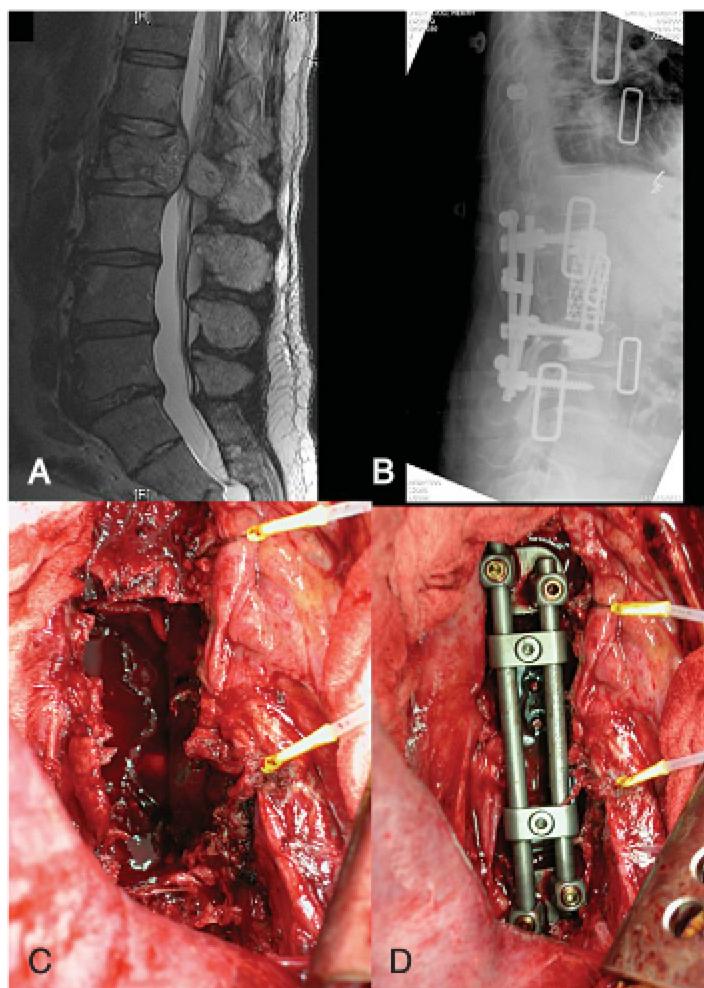


Figura 72-16 Imagens radiológicas e intraoperatórias de um paciente apresentando-se com carcinoma metastático de células renais para L2. **A,** Uma lesão óssea expansiva, com um componente epidural em L2, causando obliteração do canal espinhal, pode ser observada neste exame com RM sagital ponderada em T2. **B,** Uma radiografia pós-operatória em projeção lateral revela a instrumentação espinhal com sistema de hastes e parafusos nos pedículos de L1, L3 e L4, posteriormente, e colocação de gaiola de titânio de L1 a L3, anteriormente, com sistema hastes e parafusos no corpo vertebral de L1 a L3. As imagens intraoperatórias revelam o campo cirúrgico após a corpectomia de L2 (**C**) e a gaiola implantada no local da corpectomia coberta pelo sistema de haste-parafuso lateralmente a L1 a L3 (**D**).

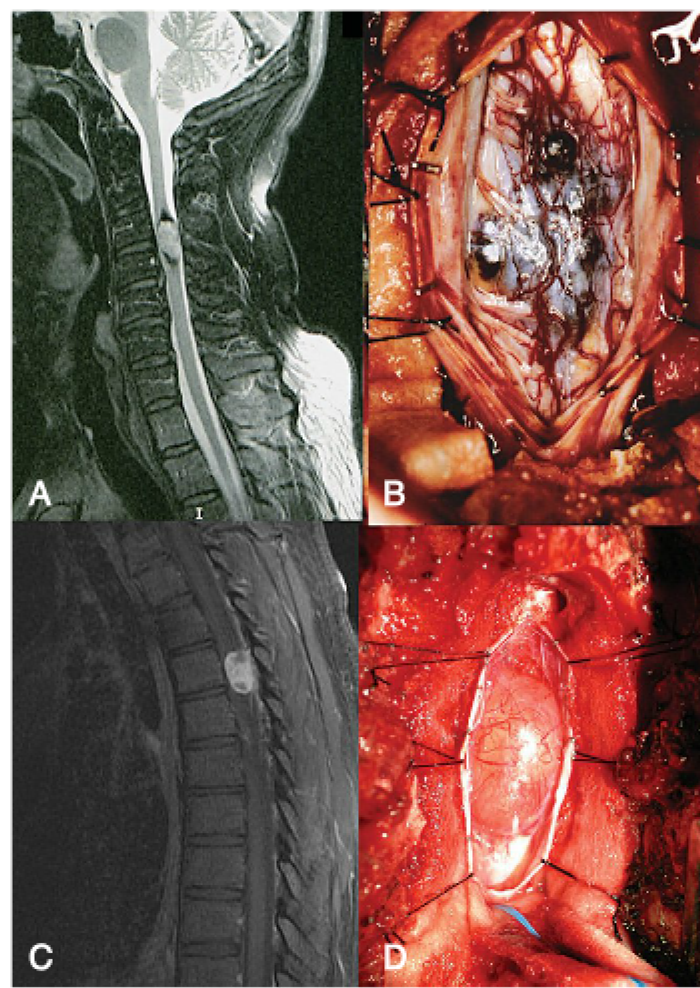


Figura 72-17 Imagens radiológicas e intraoperatórias dos pacientes com tumores espinhais intradurais. **A,** Um exame com RM sagital ponderada em T2 revela um ependimoma intramedular da coluna cervical ao nível de C3-C4 com uma pequena siringomelia rostral e caudal. **B,** Uma imagem intraoperatória revela a dura-máter incisada transversalmente, com o ependimoma visível na medula espinhal. **C,** Uma RM sagital contrastada com gadolínio revela um meningioma em T4. **D,** Uma imagem intraoperatória mostra a medula espinhal e o meningioma sobrejacente.

terior), poupando assim a porção motora (anterior). Esses tumores podem se estender através do forame da raiz nervosa, em direção ao espaço extravertebral, resultando em uma imagem em formato de ampulheta à RM. Essas lesões são mais bem avaliadas por uma RM com gadolínio, que revela a relação do tumor com as raízes nervosas e com a medula espinhal. Essas lesões são frequentemente passíveis de ressecção cirúrgica, com uma morbidade mínima. O sacrifício da raiz dorsal durante a ressecção de um tumor da bainha nervosa é algumas vezes obrigatório, sem quaisquer complicações significativas.

Tumores Intramedulares

Esses tumores se originam da medula espinhal. Os pacientes geralmente apresentam mielopatia e distúrbios sensitivos abaixo do nível acometido. Os dois tumores mais comuns são o astrocitoma e o ependimoma. A RM com gadolínio é o melhor exame de imagem. O tratamento dos tumores intramedulares consiste numa laminectomia, seguida pela máxima ressecção tumoral possível, sem causar déficits neurológicos significativos. O aspirador ultrassônico e o microscópio cirúrgico são ferramentas indispensáveis nesse tipo de operação. Os ependimomas são o tipo de glioma mais comum da porção baixa da coluna, cone medular e filo terminal (50%). A próxima localização mais comum é a porção cervical da medula (Fig. 72-17A e B). Esses tumores geralmente têm um crescimento lento e são benignos. São tipicamente encapsulados, com um plano de clivagem entre o tumor e a medula normal, que faz com que a ressecção macroscópica total seja exequível.[21] Os astrocitomas, por outro lado, tendem a ser mais infiltrativos e menos passíveis de uma ressecção total sem déficits neurológicos significativos. EBRT é o procedimento indicado para os ependimomas residuais, caso a ressecção total não seja possível, e para a maioria dos astrocitomas. Outros tumores intramedulares menos comuns incluem os tumores dermoides e epidermoides, os lipomas e os hemangioblastomas.

LESÃO CEREBRAL TRAUMÁTICA

Esta seção aborda as lesões cerebrais traumáticas. O objetivo desta seção não é apresentar uma revisão abrangente da epi-

demiologia, pesquisas científicas básicas e estudos de desfecho sobre as lesões encefálicas, mas, em vez disso, apresentar uma abordagem prática e de senso comum no tratamento das lesões cerebrais. Existe um limite a ser superado entre esta seção do capítulo e as outras partes deste texto. As diretrizes para o tratamento da lesão encefálica grave foram primeiramente publicadas pela Brain Trauma Foundation em 1995.[22] Essas diretrizes baseadas em evidências têm sido um recurso auxiliar excelente para os profissionais que cuidam de pacientes com lesões cerebrais. A discussão a seguir sobre o tratamento das lesões cerebrais traumáticas graves é baseada principalmente nessas diretrizes. Assim como com todas as diretrizes práticas, elas podem e precisam ser modificadas, conforme determinado pela experiência do médico que está realizando o tratamento e de acordo com as necessidades do paciente. Esta publicação e os protocolos documentados nas diretrizes do Advanced Trauma Life Support, publicados pelo American College of Surgeons Committee on Trauma, também são ferramentas valiosas para o estudante e para o profissional.

Consideraremos primeiramente a lesão cerebral traumática grave. Discutiremos sua epidemiologia, a fisiopatologia, o tratamento pré-hospitalar e emergencial e o tratamento definitivo das lesões cerebrais traumáticas graves. A concussão e a lesão cerebral leve a moderada serão, então, discutidas.

Epidemiologia

Dependendo da origem da informação, é estimado que exista algo em torno de 500.000 a bem mais de 1 milhão de casos de lesões cranianas a cada ano. A maioria delas é classificada como lesões leves, com cerca de 20% sendo classificadas como moderadas a graves. Cerca de metade dos 150.000 óbitos por trauma a cada ano é causada por lesões cranianas. Estima-se que 5,3 milhões de pessoas estejam vivendo com incapacidades relacionadas a lesões encefálicas, e o custo estimado para a sociedade excede 4 bilhões de dólares por ano. As implicações sociais, médicas e econômicas são profundas. Felizmente, os programas de prevenção parecem estar reduzindo a incidência de lesões cerebrais traumáticas graves.

Fisiopatologia

A lesão cerebral traumática pode ser classificada em lesões primárias e secundárias. A lesão primária ocorre no sítio de incidência do impacto, sendo considerada em primeiro lugar. Ela inclui fratura óssea, hemorragia intracraniana e a lesão axonal difusa (LAD). As fraturas da calota craniana e da base do crânio são indicativas de forças aplicadas no crânio no momento do impacto. As fraturas da base do crânio podem ser associadas com déficits dos nervos cranianos, dissecção arterial e formação de fístula liquórica. As fraturas da calota craniana são classificadas da seguinte maneira:

1. Abertas ou fechadas
2. Com ou sem afundamento
3. Lineares ou cominutivas

Qualquer fratura da calota craniana pode causar comprometimento das artérias meníngeas subjacentes ou dos seios venosos durais, que podem levar a sangramento intracraniano. A hemorragia intracraniana pode ser classificada como epidural, subdural, subaracnóidea e intraparenquimatosa ou intracerebral. A hemorragia epidural ocorre entre a dura-máter e o crânio, sendo geralmente o resultado de uma fratura craniana que causa laceração de uma artéria meníngea.

Raramente, uma fratura cruzando o seio venoso dural pode causar um hematoma epidural venoso, principalmente em crianças. A hemorragia subdural ocorre no espaço potencial entre a dura-máter e a aracnoide. Esta geralmente é o resultado de laceração das veias que conectam o encéfalo e os seios venosos durais. Algumas vezes, é originada de lesão dos vasos corticais, que tendem a sangrar no espaço subdural. A hemorragia subaracnóidea por trauma consiste no sangramento para os espaços liquóricos que circundam os vasos sanguíneos que irrigam o córtex cerebral. O trauma é a causa mais comum de hemorragia subaracnóidea (HSA). A ruptura de um aneurisma intracraniano é a segunda causa mais comum de hemorragia subaracnóidea, sendo geralmente distinta da HSA traumática pela história e, algumas vezes, pela distribuição do sangue à TC. A hemorragia intraparenquimatosa ou intracerebral é o sangramento no interior da massa encefálica propriamente dita, podendo variar desde contusões pequenas (contusões do encéfalo) até coágulos intracerebrais volumosos que requerem esvaziamento cirúrgico de emergência. Esses casos geralmente são resultantes de lesões tipo golpe e contragolpe. Embora frequentemente pequenas e não cirúrgicas a princípio, elas podem coalescer e tornar-se potencialmente fatais em um período de horas a dias. A LAD é a lesão de aceleração-desaceleração rotacional das vias da substância branca do encéfalo. Ela resulta em um comprometimento funcional ou anatômico dessas vias, sendo citada como a causa de perda de consciência em pacientes sem lesões de massa. A LAD pode ocorrer com ou sem outras lesões primárias, tais como um hematoma epidural ou subdural. Além de ser uma das muitas lesões primárias observadas em lesões encefálicas traumáticas graves, a LAD também pode ser observada como uma das lesões secundárias, que serão consideradas mais adiante.

A lesão secundária ocorre como o resultado de redução do fornecimento de oxigênio para o cérebro, que por sua vez desencadeia uma cascata de eventos que causam ainda mais danos do que a lesão inicial. Diante de lesão encefálica traumática grave, pode haver uma alteração na autorregulação dos vasos cerebrais. A hipotensão sistêmica, em face desta autorregulação alterada, resulta em redução de fluxo sanguíneo cerebral e em redução no fornecimento de oxigênio. Essa isquemia é exacerbada ainda mais pela hipoxemia sistêmica. Associe hipertensão intracraniana, que reduz ainda mais o fluxo sanguíneo cerebral, e uma cascata de eventos envolvendo mediadores da inflamação, excitotoxicidade, influxo de cálcio e disfunção da Na^+K^+-ATPase, e o produto final será a disfunção das células neuronais e o óbito. A prevenção da lesão secundária é, portanto, considerada como capaz de levar a um aumento da sobrevida celular e à melhora da evolução. Isso é conseguido por prevenção da hipotensão e da hipóxia, ao mesmo tempo em que são tomadas medidas para controlar a PIC e manter a pressão de perfusão cerebral.

Atendimento Pré-hospitalar e no Serviço de Emergência

O atendimento pré-hospitalar e no serviço de emergência do paciente com trauma será revisto em outros capítulos e em outros textos. Neste capítulo iremos lidar mais especificamente com aqueles aspectos críticos relacionados ao paciente com lesão encefálica grave. A regra do ABC deve sempre ser abordada em primeiro lugar, independentemente da gravidade da lesão do paciente. O atendimento deve ser voltado primeiramente para assegurar a via aérea patente, estabelecendo ventilação e oxigenação adequadas e mantendo uma circulação adequada. Fazendo isso, é possível evitar a hipotensão e a hipóxia e, desse modo, evitar ou minimizar a lesão encefálica secundária. Em pacientes com lesão encefálica traumática grave, uma pressão arterial sistólica inferior a 90 mmHg ou uma PaO_2 inferior a 60 mmHg são fatores preditivos de um prognóstico desfavorável. Precauções adequadas

em relação à coluna devem ser observadas nas tentativas iniciais de ressuscitação do paciente com uma lesão cerebral traumática grave.

Uma vez que a via aérea, a respiração e a circulação tenham sido asseguradas, a avaliação neurológica será o passo seguinte. A Escala de Coma de Glasgow (GCS) é um método reprodutível, simples e consagrado de avaliação neurológica. Também é utilizada para graduar a lesão cerebral traumática em leve, moderada ou grave. A GCS consiste em três componentes: intensidade do estímulo necessário para causar a abertura dos olhos, resposta verbal e resposta motora (Tabela 72-4). O tamanho da pupila e sua reatividade também são componentes essenciais do exame neurológico inicial. Hipóxia, hipotensão, álcool e drogas podem também contribuir para um exame neurológico anormal. Na ausência de hipotensão e hipóxia, um exame anormal é considerado como sendo um caso de lesão encefálica primária, até prova em contrário. Uma vez que todas as lesões potencialmente fatais tenham sido avaliadas e estabilizadas, o paciente com suspeita de lesão cerebral traumática é submetido a uma TC. O exame de TC é usado para avaliar a presença ou a ausência de fraturas, hematomas epidurais e subdurais, contusões e hematomas intraparenquimatosos, desvio das estruturas medianas, e aparência das cisternas basais e perimesencefálicas. Em muitos centros com aparelhos tomográficos *multislice*, o exame de rotina da coluna cervical também é realizado para excluir a presença de fraturas agudas ou de deslocamentos traumáticos. Caso lesões potencialmente fatais em outros pontos necessitem do transporte do paciente imediatamente para o centro cirúrgico e o paciente tenha suspeita de hematoma intracraniano (p. ex., pupila dilatada e midríase fixa unilateral em um dos lados, com uma hemiparesia contralateral), orifícios de trepanação exploratórios podem ser realizados no centro cirúrgico, simultaneamente à laparotomia ou à toracotomia.

Não raramente, os pacientes com trauma com lesão encefálica irão requerer transferência para um hospital equipado para fornecer a eles um nível mais alto de cuidados. No preparo desses pacientes para a transferência, o profissional precisa seguir as diretrizes do Advanced Trauma Life Support e assegurar a via aérea, garantir uma ventilação adequada e manter a circulação. A anemia é tratada com transfusão, se for necessário. A hipóxia e a hipotensão precisam ser evitadas. A imobilização adequada com uma prancha dorsal e colar cervical é fundamental. Naqueles pacientes com hipertensão intracraniana evidente ou com lesões de massa, o tratamento com manitol pode ser considerado, após consultar o neurocirurgião. A vigilância e a atenção aos detalhes, bem como a comunicação entre o médico que faz a transferência e aquele que irá aceitar o caso, são fundamentais para uma transferência bem-sucedida e para o tratamento adequado desses pacientes.

Tratamento

Quando a avaliação diagnóstica de um paciente revela a presença de uma lesão de massa intracraniana e déficits considerados como sendo relacionados àquela lesão, a intervenção cirúrgica está indicada. Em geral, qualquer coágulo ou contusão maior do que 30 cc será considerado como sendo passível de tratamento cirúrgico. Os hematomas epidurais e subdurais (Fig. 72-18) são tratados com abordagens similares, com a craniotomia centrada no coágulo. Os hematomas intracerebrais são abordados através de craniotomias localizadas adequadamente. Os monitores de PIC são frequentemente mantidos em posição durante o procedimento cirúrgico. Podem ser cateteres intraventriculares, monitores intraparenquimatosos ou dispositivos posicionados nos espaços epidurais ou subdurais. A decisão sobre quando posicionar um monitor de PIC depende do exame pré-operatório do paciente, da aparência do encéfalo durante a operação e do risco potencial para a deterioração. Em geral, todos os pacientes com uma pontuação na GCS de 8 ou menos são submetidos à colocação de monitor de PIC. Alguns pacientes com lesão encefálica traumática moderada também podem se beneficiar da monitoração da PIC. Pós-operatoriamente, o paciente é tratado de maneira similar àqueles com lesão encefálica traumática não operável, como descrito mais adiante.

O algoritmo a seguir é um instrumento simplificado para o manejo da hipertensão intracraniana nos casos de tratamento intensivo. A cabeceira do leito é elevada a 30 graus, com a cabeça do paciente sendo colocada em uma posição neutra. É importante tomar cuidado para assegurar que nenhum dispositivo de imobilização da coluna cervical esteja obstruindo o fluxo venoso jugular, pois isso pode aumentar a PIC. A meta do tratamento é tentar manter a PIC em níveis inferiores a 20 a 25 mmHg e manter a pressão de perfusão cerebral em níveis de 70 mmHg ou mais. Lembre-se de que a pressão de perfusão cerebral é o valor da PAM menos o valor da PIC. Se a PIC for persistentemente elevada acima de 20 a 25 mmHg, deve ser tratada. A drenagem do LCR é a primeira linha terapêutica na redução da PIC. Essa estratégia é feita através de uma drenagem ventricular externa, ou ventriculostomia. Esta drenagem é realizada no centro cirúrgico ou no leito da unidade de terapia intensiva em um paciente monitorado adequadamente. Se a PIC continuar persistentemente elevada apesar da drenagem do LCR, o paciente pode ser sedado e até mesmo paralisado farmacologicamente, para que a PIC seja mantida em níveis mais baixos. Nessas situações, o profissional depende do exame da pupila e da leitura da PIC. Se o valor da PIC mudar rapidamente ou se houver variações no exame pupilar (*i.e.*, pupila dilatada), uma TC de crânio emergencial estará indicada. A sedação e a paralisia podem ser suspensas, para permitir uma avaliação neurológica adequada de tempos em tempos, nesses casos.

Tabela 72-4 Índice de Classificação pela Escala de Coma de Glasgow

RESPOSTA À ABERTURA OCULAR		RESPOSTA VERBAL		RESPOSTA MOTORA	
Índice	**Resposta**	**Índice**	**Resposta**	**Índice**	**Resposta**
4	Espontânea	5	Orientada	6	Obedece a comandos
3	À fala	4	Confusa	5	Localiza os estímulos dolorosos
2	Ao estímulo doloroso	3	Respostas inadequadas	4	Retirada do membro aos estímulos dolorosos
1	Sem resposta	2	Respostas incompreensíveis	3	Flexão aos estímulos dolorosos
		1	Sem resposta	2	Extensão aos estímulos dolorosos
				1	Sem resposta

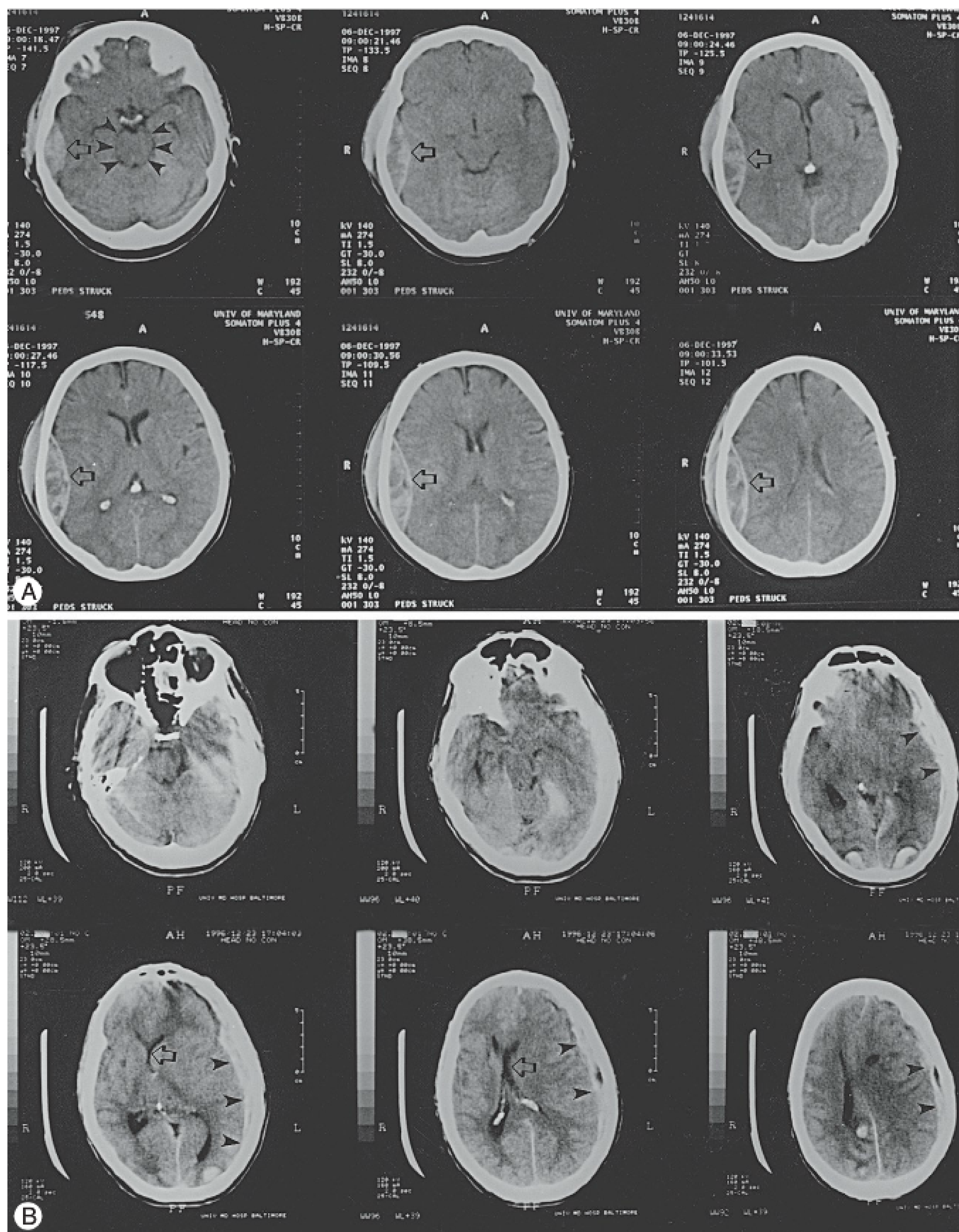


Figura 72-18 TC de dois pacientes com traumatismos cranianos fechados. **A,** Este paciente tem um hematoma epidural temporal direito (*setas*). As cisternas mesencefálicas estão patentes na imagem *superior esquerda*, indicando uma ausência de compressão do tronco encefálico, apesar da massa (*pontas de setas*). **B,** Este paciente sofreu um hematoma subdural agudo esquerdo (*pontas de setas*), com desvio da linha média (*setas*).

Se a PIC continuar persistentemente elevada apesar das intervenções citadas anteriormente, podem-se utilizar manitol e outros agentes diuréticos. O manitol é administrado como um *bolus* IV de 0,25 a 1 g/kg a cada 4 a 6 horas. A osmolalidade sérica é monitorada rigorosamente, quando se administra manitol, e a droga deve ser suspensa, se a osmolalidade sérica exceder 320. Também é importante manter a euvolemia nesses pacientes. Se a PIC ainda se mantiver elevada, o uso criterioso

de hiperventilação, para alcançar uma $PaCO_2$ de 30 a 35 mmHg, pode ser adotado. Nesse momento, intervenções terapêuticas de segunda linha (solução salina hipertônica, terapia com barbitúricos em altas doses, craniectomia descompressiva) podem ser consideradas.[23,24] Exames com TC seriadas são fundamentais durante todo o algoritmo de tratamento, e seu uso é adaptado para cada paciente individualmente.

Vários comentários relacionados a nutrição, esteroides, anticonvulsivantes e a $PaCO_2$ são importantes. A necessidade de energia após uma lesão encefálica traumática é aumentada. O paciente não paralisado requer a reposição de 140% de seu gasto metabólico de repouso e o paciente paralisado requer 100%. Quinze por cento desse aporte deve ser em proteína. A alimentação começa após 7 dias da lesão. Os esteroides ainda não tiveram seus efeitos benéficos comprovados no tratamento das lesões cerebrais traumáticas e não são utilizados. O uso profilático de drogas anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital) não é indicado para a prevenção de convulsões pós-traumáticas tardias. Os anticonvulsivantes, entretanto, podem ser usados para prevenir as convulsões pós-traumáticas precoces, primariamente em pacientes sob alto risco de convulsões precoces que possam sofrer efeitos adversos, se ocorrerem crises convulsivas durante a internação hospitalar. As doses podem ser ajustadas após 1 semana de terapia. A hiperventilação causa uma redução na PIC, por diminuição da $PaCO_2$, que causa vasoconstrição e redução do volume de sangue intracraniano. Infelizmente, essa condição também causa redução do fluxo sanguíneo cerebral. Caso a hiperventilação para uma $PaCO_2$ inferior a 30 mmHg seja necessária para a manutenção de uma PIC e uma PPC aceitáveis, então é altamente recomendado por alguns autores que se faça a monitoração do fluxo sanguíneo cerebral. A saturação de O_2 venoso jugular e a extração de oxigênio cerebral também podem ser usadas nesse cenário clínico.

Traumatismo Encefálico Leve

Os dados disponíveis são sugestivos de que a maioria dos pacientes com traumatismo craniano tem lesões encefálicas leves (GCS > 13). Muitos desses casos são pessoas jovens, envolvidas em competições esportivas. Muitas nunca procuram atendimento médico. Existem pelo menos três escalas de graduação publicadas para concussões ou ferimentos cranianos leves.[25-27] Todas utilizam a perda de consciência, a confusão mental e a amnésia pós-traumática, em diferentes combinações, para classificar as concussões em leve, moderada e grave. Embora nenhum sistema tenha demonstrado conclusivamente ser melhor do que o outro, existe uma concordância sobre um aspecto: os indivíduos que se encontram sintomáticos por causa da concussão não devem retornar imediatamente à atividade normal e nem às atividades físicas, em caso de atletas. Existem evidências neuropsicométricas que confirmam que as lesões encefálicas leves repetidas podem ter desdobramentos neurológicos significativos a longo prazo.[28,29]

DOENÇAS DEGENERATIVAS DA COLUNA

Doença Degenerativa da Coluna Lombar

De acordo com o National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 25,9 milhões de estadunidenses queixam-se de dor na região lombar por ano, com um gasto acumulado de cerca de 50 bilhões de dólares por ano. A lombalgia é a causa mais comum de incapacidade relacionada ao trabalho e um fator contribuinte importante da perda de dias de trabalho. A dor lombar é a segunda queixa neurológica mais comum nos Estados Unidos — somente a cefaleia é mais comum.

Uma boa compreensão da anatomia normal da coluna é de importância fundamental para o entendimento dos transtornos da coluna. A coluna lombar consiste em cinco vértebras lombares, com cinco discos intervertebrais interpostos (DIVs). Cada vértebra é composta de um corpo vertebral anterior e um arco neural posterior. Cada arco neural é, por sua vez, composto de pedículos, facetas articulares, processos transversos, lâminas e um processo espinhoso. O DIV é formado por três componentes:

1. Placas terminais cartilaginosas, com a função de nutrição e ancoragem.
2. Anel fibroso composto de lâminas concêntricas de colágeno, com a função de conter o núcleo pressurizado.
3. Núcleo pulposo composto de um colágeno semigelatinoso macio, que pode absorver as cargas de compressão axial.

A medula espinhal termina ao nível de L1, além do qual as raízes nervosas lombares e sacrais, coletivamente denominadas *cauda equina,* continuam-se distalmente e terminam em seu forame neural correspondente. Em cada nível segmentar, uma raiz nervosa contendo tanto componentes sensitivos quanto motores emerge do saco dural, cruza o espaço do DIV, dirige-se a uma curta distância no interior do recesso lateral do canal espinhal e passa por baixo do pedículo, em seu caminho de saída da coluna, através do forame intervertebral.

Biomecanicamente, à medida que envelhecemos, o núcleo perde sua capacidade de suportar cargas compressivas. A transferência de cargas, então, é desviada para o anel, uma estrutura que não é adaptada para suportar compressão, causando assim insuficiência por fadiga, fissura e possivelmente ruptura. Uma herniação de um fragmento do núcleo pulposo pode ocorrer a seguir. Uma vez que a integridade mecânica do núcleo deteriora-se ainda mais, a transferência de carga é concentrada na periferia das placas terminais vertebrais, levando à formação de osteófitos, um processo denominado *espondilose*. Subsequentemente, à medida que o disco em degeneração torna-se menos capaz de resistir a rotações e às forças de cisalhamento, as tensões adicionais são transferidas para os elementos posteriores, com resultantes artrose das facetas e hipertrofia, e espessamento e aumento de volume do ligamento amarelo.

Radiculopatia Lombar

As hérnias de disco podem ocorrer em qualquer direção, porém mais comumente seguem uma direção póstero-lateral no local onde o ligamento longitudinal posterior é mais delgado. O material do disco extruído nessa localização pode comprimir uma raiz nervosa, levando à lombalgia baixa e aos sintomas radiculares na distribuição de um dermátomo específico (Tabela 72-5). A dor nas costas é geralmente um componente menor. Herniações maiores e mais centrais no disco podem comprimir a cauda equina, com a resultante síndrome da cauda equina, que consiste em anestesia em sela, retenção urinária, com possível incontinência por transbordamento e fraqueza motora significativa. Nesse caso, é aconselhável descomprimir o saco dural dentro das primeiras 24 horas de início dos sintomas.

Um período inicial de tratamento não cirúrgico, de pelo menos 4 a 8 semanas, é indicado, a menos que o paciente se apresente com síndrome da cauda equina, déficit neurológico progressivo, episódios recorrentes de dor incapacitante ou fraqueza motora significativa. A terapia conservadora inclui repouso, modificação da atividade, fisioterapia, perda de peso, analgésicos, relaxantes musculares, esteroides por via oral e injeções epidurais de esteroides. Se as medidas conservadoras não forem capazes de controlar a dor, é indicada a realização de exames de imagens da coluna. A RM é o exame de escolha para o diagnóstico (Fig. 72-19); uma TC pós-mielografia pode ser indicada em pacientes portadores de marca-passo.

O tratamento cirúrgico dessas hérnias envolve uma abordagem na linha mediana, centrada sobre o espaço afetado, seguida por uma hemilaminectomia, para expor o saco dural e a raiz nervosa. O fragmento herniado é geralmente localizado medialmente à raiz, ao longo de seu ombro. A remoção do fragmento herniado ou extruído é suficiente para aliviar os sintomas. Um procedimento minimamente invasivo, realizado através de uma incisão paramediana de 1 cm, com afastamento muscular, e sob visualização microscópica ou endoscópica, também pode ser usado com menor morbidade pós-operatória. A maioria dos pacientes apresenta bons resultados imediatamente após a operação. Uma hérnia de disco recorrente no mesmo nível pode ocorrer em 3% a 19% dos pacientes, com incidências mais altas geralmente em séries com período de seguimento prolongado.

Estenose da Coluna Lombar

A degeneração avançada da coluna lombar pode resultar em espondilose, com artrose e hipertrofia da faceta articular, e também em espessamento e aumento de volume do ligamento amarelo. Essas alterações levam ao estreitamento do canal espinhal, com resultante constrição do saco dural e desenvolvimento de déficits neurológicos. Os pacientes classicamente apresentam-se com claudicação neurogênica: desconforto uni ou bilateral, de distribuição radicular, precipitado ao ficar de pé ou caminhar ou pela manutenção prolongada de uma mesma postura, sendo caracteristicamente aliviado por uma mudança na postura, como ao sentar, ficar de cócoras ou deitar-se. Este desconforto pode ser expresso na forma de dor, fraqueza ou parestesias. A claudicação neurogênica é considerada como sendo originada de alterações isquêmicas das raízes, como um resultado de aumento das demandas metabólicas pela realização de exercícios, na presença de um comprometimento vascular da raiz pela constrição das estruturas circundantes. A história clínica é importante, caso haja suspeita de estenose da coluna, pois a maioria desses pacientes tem achados neurológicos inespecíficos, como a ausência ou a

Tabela 72-5 Achados Clínicos Comuns nas Hérnias de Disco Lombar

DISCO	INCIDÊNCIA (%)	RAIZ	DISTRIBUIÇÃO DA DOR	MÚSCULOS ENVOLVIDOS	DÉFICITS SENSITIVOS	PERDA DE REFLEXOS
L3-L4	3-10	L4	Região anterior da coxa	Quadríceps femoral	Maléolo medial e porção medial do pé	Reflexo patelar
L4-L5	40-45	L5	Região posterolateral da coxa e perna	Tibial anterior Extensor longo do hálux	Hálux e dorso do pé	Nenhuma
L5-S1	45-50	S1	Região posterolateral da coxa e perna até o tornozelo	Gastrocnêmio	Maléolo lateral Porção lateral do pé	Reflexo aquileu

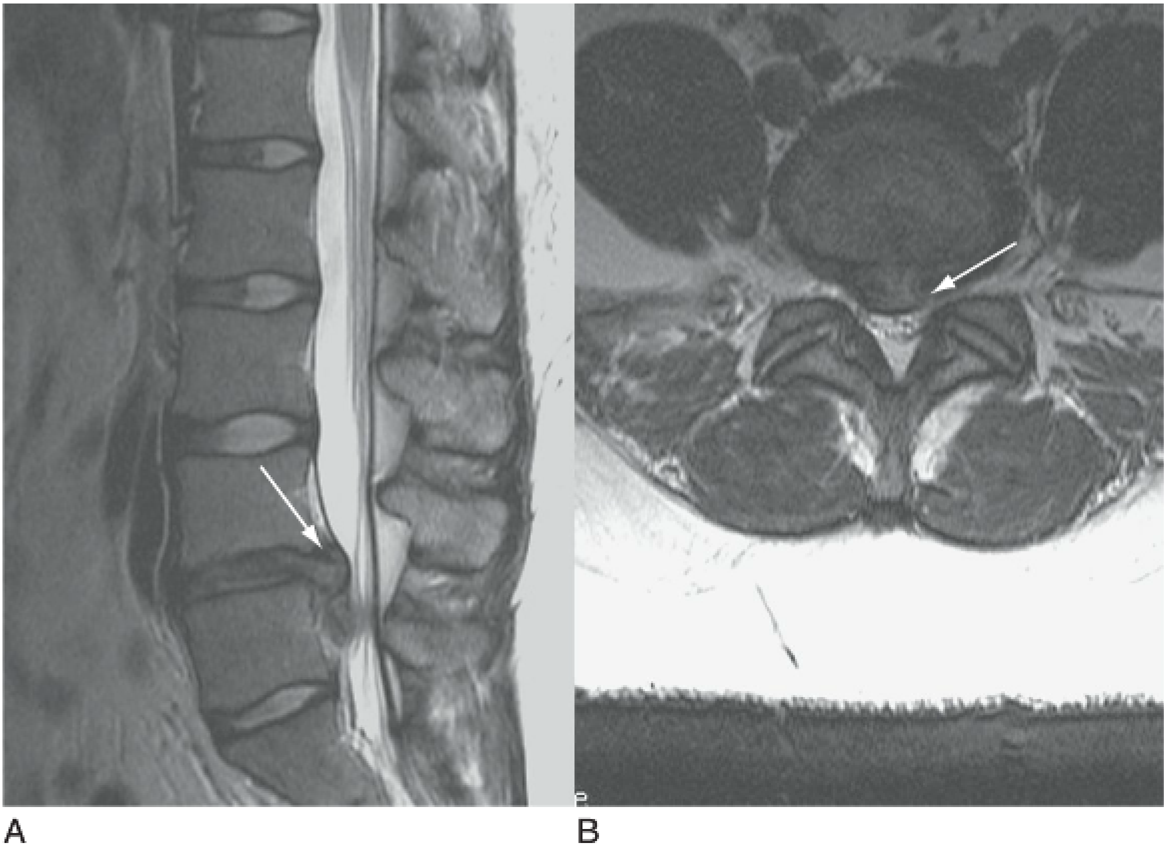


Figura 72-19 **A,** Exame com RM sagital ponderada em T2 revelando um fragmento de disco lombar herniado (*seta*) ao nível de L4-L5. **B,** RM axial ponderada em T2 revelando o mesmo fragmento (*seta*) comprimindo o saco dural.

redução dos reflexos. Mais uma vez, a RM é o exame diagnóstico de escolha para a estenose do canal lombar e tipicamente revela uma aparência em ampulheta na sequência sagital ponderada em T2. Os anti-inflamatórios não esteroidais, os analgésicos e a fisioterapia são as bases do tratamento clínico. A descompressão cirúrgica é indicada em pacientes com dor recorrente e incapacitante, que limite sua atividade diária. As laminotomias ou laminectomias dos níveis envolvidos, com ressecção parcial da faceta articular superior, são necessárias para descomprimir os nervos nos forames. A descompressão agressiva ampla do canal espinhal pode resultar em instabilidade lombar.

Instrumentação e Artrodese Lombares

A instrumentação é um adjuvante para a artrodese. Fornece fixação rígida imediata, enquanto a coluna completa o processo de fusão óssea, que assegura sua estabilização a longo prazo. A espondilolistese (lubluxação do corpo vertebral) é a indicação mais comum para a artrodese e a instrumentação. A artrodese lombar pode ser um adjuvante potencial para a discectomia, nos casos de hérnia de disco ou na recorrência de uma hérnia de disco em pacientes com evidências pré-operatórias de deformidade ou de instabilidade da coluna lombar, ou em pacientes com dor lombar discogênica e mecânica crônica.[30] A artrodese lombar também é recomendada para pacientes selecionados cuidadosamente, com lombalgia baixa incapacitante decorrente de doença degenerativa de um ou de dois níveis, sem estenose ou espondilolistese.

A instrumentação e a artrodese lombares podem ser realizadas através de diversas abordagens:

1. Artrodese posterolateral (PLF), pela qual os processos transversos dos segmentos envolvidos são decorticados e cobertos com uma mistura de autoenxerto de osso ou aloenxerto.
2. Fixação com parafuso pediculado (PSF), pela qual os parafusos estão inseridos nos pedículos dos segmentos envolvidos e, então, são fixados uns aos outros sob compressão de uma haste (Fig. 72-20), seja sozinho ou em conjunção com PLF.
3. Artrodese lombar intersomática posterior (PLIF), pela qual um espaçador do corpo intervertebral, seja um aloenxerto ósseo ou uma "gaiola" preenchida com osso, é inserido no espaço do disco, através de uma laminotomia de cada um dos lados da linha mediana, juntamente com PSF, seja sozinho ou em conjunção com PLF.
4. Artrodese lombar intersomática transforaminal (TLIF), onde a faceta articular e o istmo de um dos lados são removidos e um enxerto ósseo único ou uma "gaiola" é introduzido no espaço do disco de modo oblíquo, juntamente com PSF uni ou bilateral, seja sozinho ou em conjunção com PLF.
5. Artrodese lombar intersomática anterior (ALIF), pela qual o espaço intersomático é fundido, usando-se um enxerto de osso ou uma "gaiola" aumentado por uma placa metálica intersomática, através de uma abordagem retroperitoneal anterior.

A fusão óssea também pode ser ampliada com extensores de osso ou com substitutos, como uma matriz de osso desmineralizado ou proteína morfogenética óssea recombinante humana (rhBMP-2), em uma tentativa de evitar a retirada de enxerto ósseo autólogo.

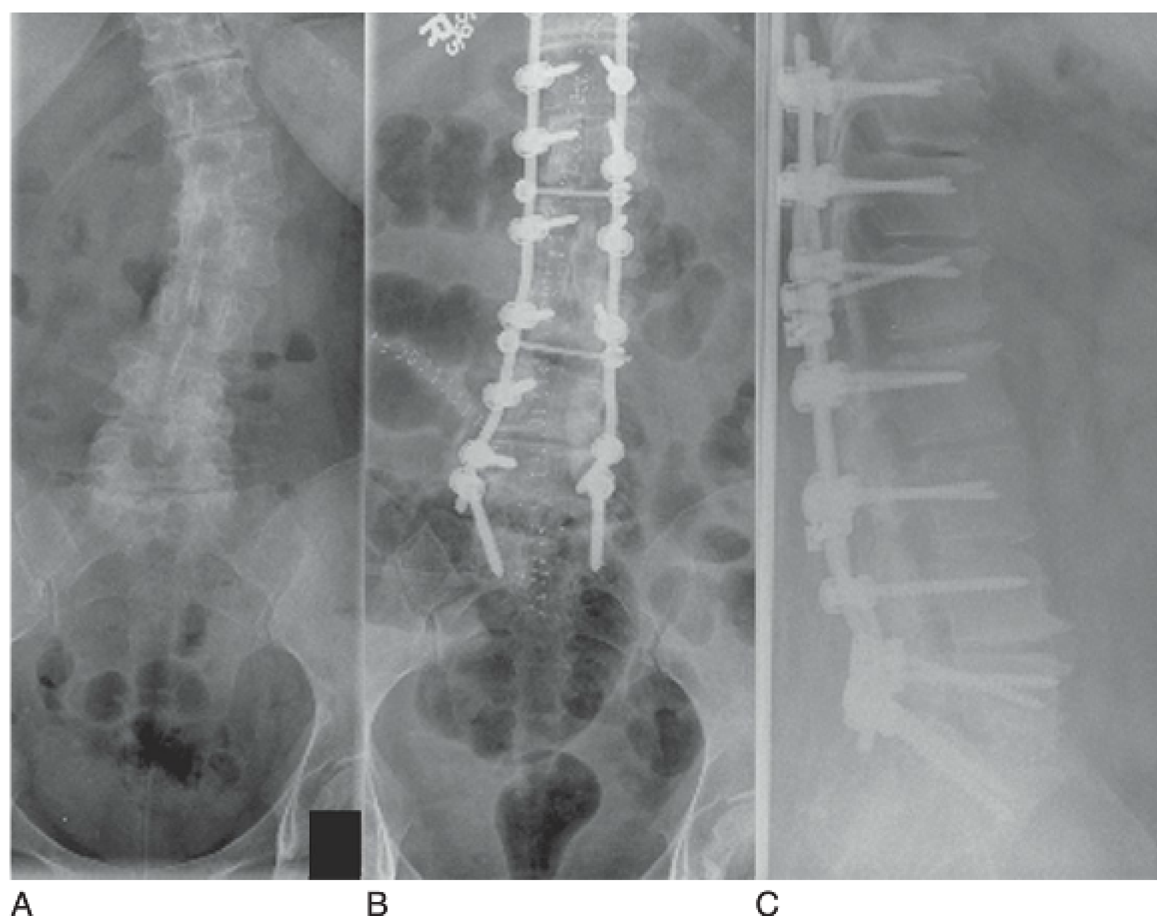


Figura 72-20 **A,** Radiografia posteroanterior (PA) de um paciente com deformidade escoliótica degenerativa da coluna toracolombar. Radiografia pós-operatória em PA (**B**) e projeção lateral (**C**) revela a correção da deformidade usando um longo sistema de parafusos pediculares e haste de T11 a S1.

Doenças Degenerativas da Coluna Cervical

A fisiopatologia das alterações degenerativas da coluna cervical é essencialmente similar àquela da coluna lombar. Uma distinção importante é que o canal medular na coluna cervical contém a medula espinhal e não a cauda equina, e consequentemente, uma pequena redução no espaço do canal pode levar à compressão da medula espinhal, com consequências neurológicas graves. Existem sete vértebras cervicais, mas oito pares de nervos cervicais.

Radiculopatia Cervical

O cenário mais comum para pacientes com hérnia de disco cervical é que os sintomas estão presentes ao despertar pela manhã, sem trauma identificável ou estresse. A dor geralmente se irradia distalmente para o braço homolateral, juntamente com hipoestesia e parestesia, em uma distribuição radicular. A dor pode ser intensificada por movimentos do pescoço. Em vários casos, uma fraqueza motora ao longo do mesmo nervo pode ser identificada. Ao exame, a presença de dor à pressão para baixo no vértice, ao inclinar a cabeça para o lado sintomático (sinal de Spurling), é um sinal mecânico de hérnia de disco. A compressão da raiz nervosa na coluna cervical alta é incomum. A compressão da raiz de C2 causa nevralgia occipital, enquanto a compressão de C3 e C4 pode levar à dor inespecífica no pescoço e no ombro. A compressão de outras raízes cervicais leva às manifestações apresentadas na Tabela 72-6.

Mielopatia Cervical

A compressão da medula espinhal em nível cervical, seja agudamente por um fragmento volumoso de disco herniado ou cronicamente por esporões ósseos osteofíticos, como resultado de espondilose ou de estenoses avançadas, causa mielopatia cervical. A mielopatia se manifesta por espasticidade, hiperreflexia, aumento nos reflexos tendinosos profundos, clônus e os sinais de Babinski e o Hoffman. Os pacientes também se queixam de falta de coordenação motora nas mãos, como resultado da má coordenação muscular. Se deixados sem tratamento, os pacientes podem tornar-se tetraparéticos e restritos a cadeiras de rodas.

Diagnóstico e Tratamento

A RM é o exame de escolha para a avaliação inicial de uma hérnia de disco cervical. Uma mielo-TC é indicada para pacientes que não podem ser submetidos à RM ou quando detalhes ósseos anatômicos são necessários. A RM é menos precisa do que a mielo-TC para identificar fragmentos foraminais, mas é menos invasiva. Uma radiografia da coluna cervical é sempre recomendada, para avaliar o grau de espondilose na coluna cervical antes da operação. A eletroneuromiografia e os exames de condução nervosa podem ser úteis, quando outras causas precisam ser excluídas, tais como plexopatias ou aprisionamento de nervos periféricos.

Mais de 90% dos pacientes com radiculopatia cervical aguda resultante de hérnia do disco podem melhorar sem intervenção cirúrgica. A terapia conservadora inclui o uso de uma combinação de esteroides por via oral, anti-inflamatórios não esteroidais, analgésicos, relaxantes musculares, tração cervical intermitente e fisioterapia. A operação é indicada para aqueles pacientes que não melhoram e para aqueles com déficit neurológico progressivo, apesar da terapia conservadora. O objetivo da operação é descomprimir a raiz nervosa. Isso pode ser feito através de uma abordagem anterior ou posterior. Ambos os procedimentos têm um resultado excelente, na faixa de 90% a 96% de melhora nos sintomas pré-operatórios.

Para a enfermidade anterior (hérnia paracentral ou osteófitos uncovertebrais grandes), uma discectomia cervical anterior, com descompressão da raiz nervosa e artrodese, é a intervenção indicada (Fig. 72-21). A abordagem é bem simples, através do plano avascular entre a bainha carotídea e o complexo traqueoesofágico. O microscópio cirúrgico é utilizado para remover o DIV, descomprimir o saco dural e liberar as raízes nervosas. Um enxerto ósseo, mais comumente um aloenxerto, é aplicado no espaço intervertebral. A seguir, uma placa metálica pode ser aplicada entre os dois corpos vertebrais, permitindo assim uma fixação rígida e minimizando a necessidade de uso de um colar cervical pós-operatório.

Uma abordagem posterior, também denominada *foraminotomia*, é indicada em pacientes com radiculopatia unilateral, com hérnia do disco mole ou com osteófitos laterais pequenos, em cantores ou em apresentadores profissionais que querem evitar o pequeno risco de lesão permanente do nervo laríngeo recorrente (5%), e em pacientes com pescoço largo e curto. Com a ajuda de um microscópio cirúrgico, uma pequena foraminotomia é realizada com uma broca em alta rotação, para expor a raiz nervosa. O fragmento de disco pode ser removido, se estiver acessível.

Os pacientes com espondilose cervical e mielopatia representam um problema difícil. A abordagem é individualizada para a doença específica do paciente. Os pacientes que sofrem de osteófitos ou discos múltiplos com mielopatia, e aqueles com estenose cervical significativa, além de hérnia de disco sobreposta, podem se beneficiar da laminectomia cervical posterior; esta, por sua vez, pode precisar ser reforçada por instrumentação de massa lateral e artrodese, dependendo do grau de instabilidade da coluna (Fig. 72-22). Os pacientes com espondilose crônica que manifestam compressão anterior e também posterior podem requerer uma operação complexa. Nesse caso, os pacientes podem ser submetidos à abordagem cirúrgica em estádios, com uma abordagem anterior inicial para discectomias cervicais múltiplas ou até mesmos corpectomias cervicais, com reconstrução com enxertos ósseos ou "gaiolas", seguida pela

Tabela 72-6 Achados Clínicos Comuns das Hérnias de Disco Cervical

DISCO	INCIDÊNCIA (%)	RAIZ	DISTRIBUIÇÃO DA DOR	MÚSCULOS ENVOLVIDOS	PERDA DE REFLEXO
C4-C5	2	C5	Ombro	Deltoide	Deltoide
C5-C6	19	C6	Porção superior do braço, polegar, porção radial do antebraço	Bíceps, extensor radial do carpo	Bicipital, estilorradial
C6-C7	69	C7	Dedos 2 e 3, todas as pontas dos dedos	Tríceps	Tricipital
C7-T1	10	C8	Dedos 4 e 5	Músculos intrínsecos das mãos	Reflexo flexor dos dedos

colocação de uma placa cervical anterior. A seguir, o paciente seria submetido às laminectomias cervicais posteriores reforçadas por placas de massa lateral. Infelizmente, a evolução depois da operação para espondilose cervical com mielopatia é frequentemente desapontadora. O objetivo da operação é impedir a progressão da mielopatia. Em uma série, 66% dos pacientes tiveram alívio da dor radicular, enquanto somente 33% tiveram melhora das queixas sensitivas ou motoras.[31]

NEUROCIRURGIA FUNCIONAL E ESTEREOTÁXICA

A neurocirurgia funcional preocupa-se com as alterações anatômicas e fisiológicas do sistema nervoso, para alcançar os efeitos desejados. Pode ser feita com procedimentos de estimulação elétrica focal, procedimentos ablativos ou pela implantação de bombas injetoras de drogas, geralmente no LCR, mas potencialmente também no parênquima. O campo da neurocirurgia funcional lida primariamente com o tratamento da dor, os distúrbios do movimento, a epilepsia e alguns transtornos psiquiátricos, quando refratários aos tratamentos convencionais. Todas as doenças têm em comum uma hiperfunção ou desarranjo de função de uma ou mais partes do SNC. Algumas vezes, a hiperfunção resulta de uma perda da função em alguma outra parte do encéfalo. Um exemplo disso é a hiperfunção das vias eferentes do globo pálido, que ocorre quando há degeneração do sistema dopaminérgico do encéfalo, como ocorre com a doença de Parkinson. O transmissor do sistema eferente hiperativo é inibitório, e ocorre que o efeito global sobre o sistema motor também é inibitório. A fisiologia de cada transtorno funcional é geralmente bem complexa e apenas parcialmente compreendida. Não é o objetivo dessa discussão descrever em detalhes o que é conhecido sobre o mecanismo subjacente a cada um desses transtornos. Em vez disso, o enfoque é sobre a operação, especialmente as técnicas estereotáxicas e as possíveis intervenções na estrutura-alvo. Esta seção também discutirá a radiocirurgia estereotáxica em termos gerais.

Em relação à estimulação cerebral, se o leitor puder imaginar as consequências da colocação de dois eletrodos na unidade de processamento central de um computador com a passagem de uma "corrente estimulante" pulsátil através dele, poucos esperariam que o funcionamento do computador fosse melhorado por este processo. Em vez disso, nós esperaríamos que parte do computador não funcionasse mais, como resultado dessa corrente. Embora falemos sobre "neuroamplificação" como se nós sempre estivéssemos adicionando algo à função do sistema nervoso, de fato, a maioria das intervenções é na verdade efetiva, pois suprime uma certa atividade indesejada no encéfalo. É surpreendente para muitos, mas na maioria das situações, a estimulação encefálica resulta em uma "lesão" temporária da estrutura estimulada. Em quase todas as situações nas quais uma lesão focal foi considerada efetiva pela literatura neurocirúrgica antiga, a estimulação dessa mesma estrutura, por técnicas modernas, também é efetiva. A diferença é que uma lesão é permanente e estática, em termos de tamanho e localização. A vantagem da estimulação é que ela pode ser ligada ou desligada, aumentada ou diminuída, e, no caso de uma placa de eletrodos implantada, mudada de localização, dependendo de qual dos vários contatos será ativado. Assim, a estimulação fornece uma lesão funcional reversível, graduável e, de certo modo, móvel. Existem exceções a essa ideia de que a estimulação seja equivalente a uma lesão funcional. A frequência de estimulação pode determinar seu efeito global, e os neurotransmissores no sítio da estimulação também podem exercer um

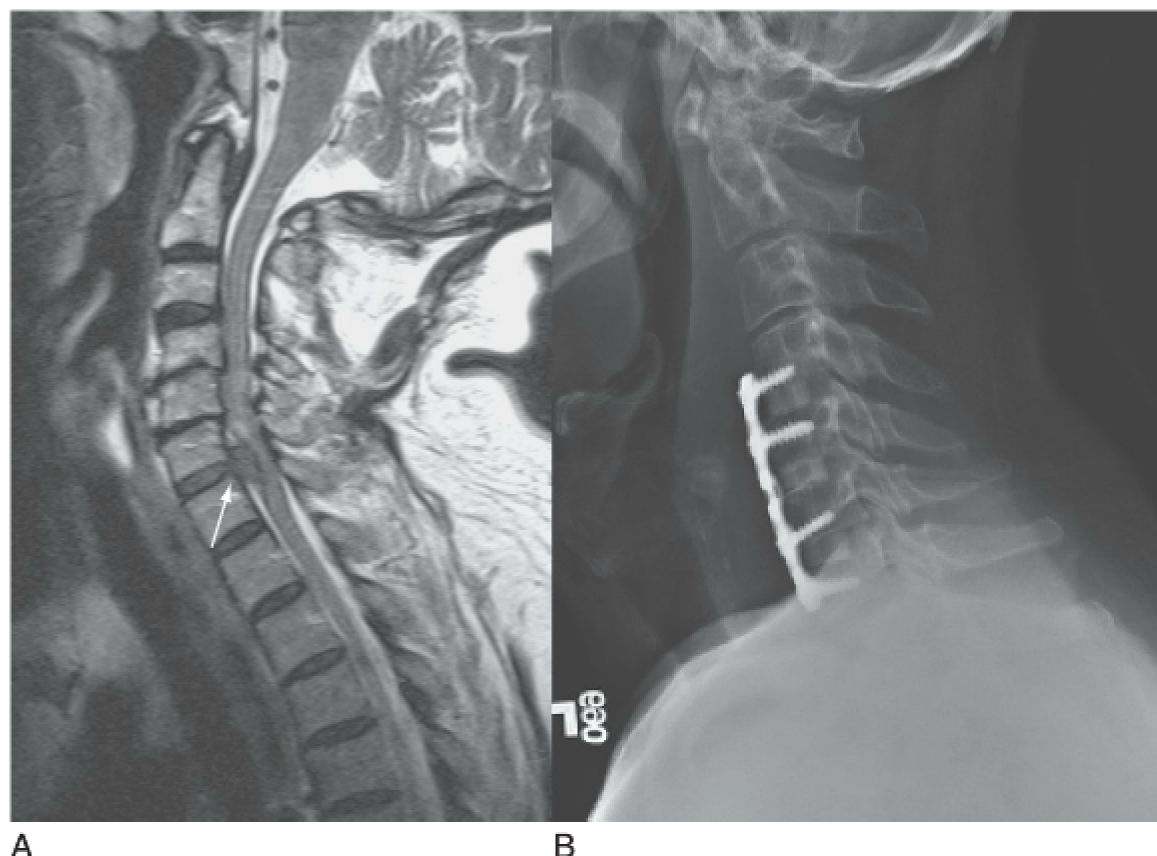


Figura 72-21 **A,** Exame de RM sagital ponderada em T2 de um paciente com espondilose cervical avançada e estenose de C3-C4 em direção inferior até C6-C7 com um fragmento de hérnia de disco aguda C6-C7 (*seta*) após a manipulação da coluna cervical. **B,** Radiografia pós-operatória em projeção lateral, apresentando discectomia cervical anterior e artrodese em C4-C5, C5-C6 e C6-C7, usando aloenxerto ósseo e placa e parafusos de titânio.

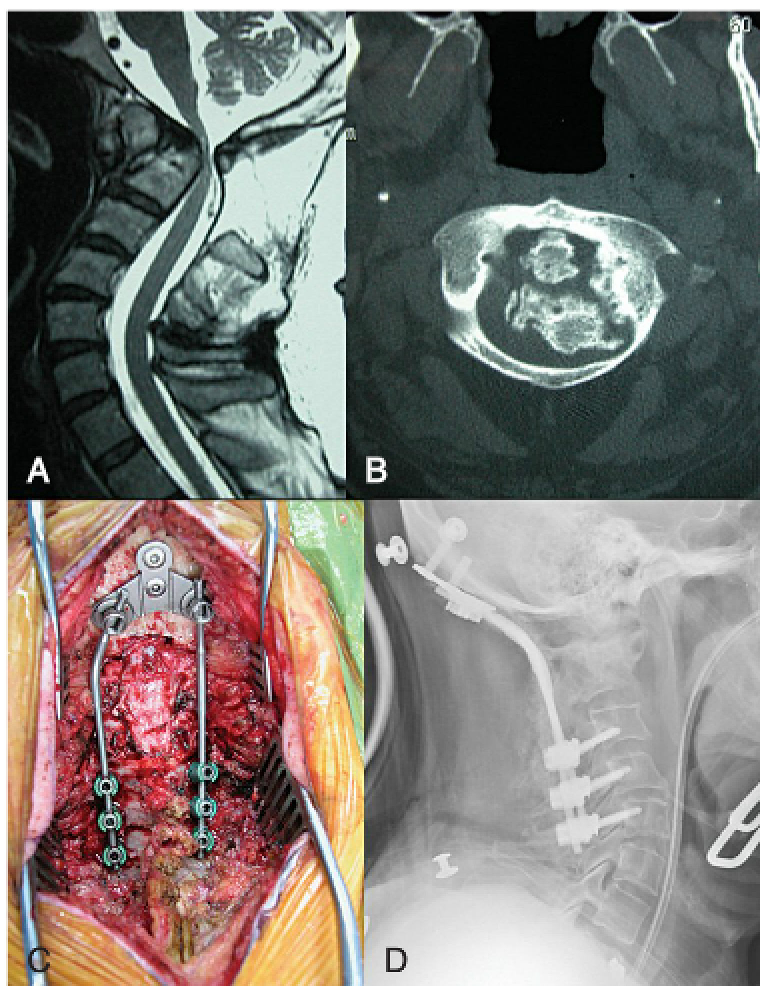


Figura 72-22 Imagens radiográficas e intraoperatórias de um paciente apresentando-se com fratura do processo odontoide de C2. Um exame de RM sagital ponderado em T2 (A) e a TC axial ao nível de C1 (B) demonstram a fratura do processo odontoide, com deslocamento anterior do fragmento odontoide e posicionamento do corpo de C2 no anel de C1, resultando em comprometimento significativo do canal espinhal e da medula espinhal. Fotografia intraoperatória (C) e radiografia lateral da coluna cervical (D) revelam uma artrodese occipitocervical após uma abordagem transoral anterior para a corpectomia C2.

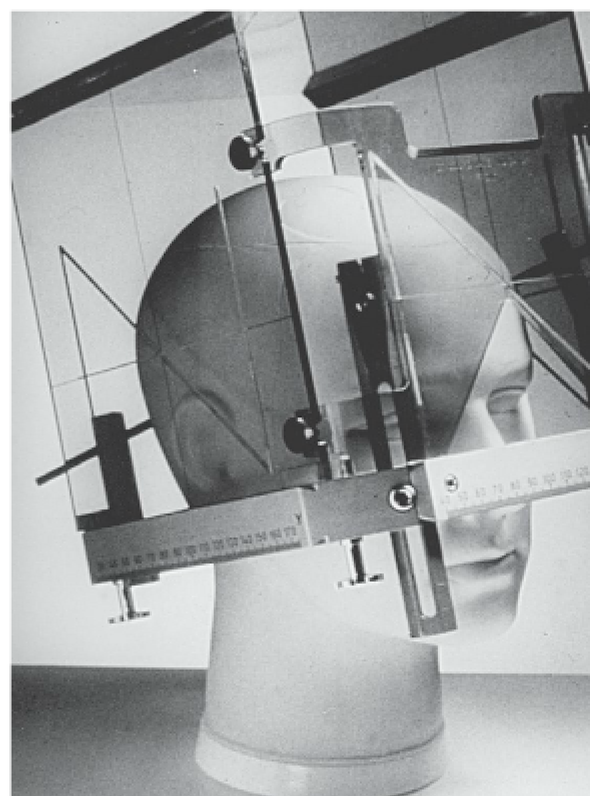


Figura 72-23 Arco estereotáxico de Leskell é fixado rigidamente à cabeça por quatro pinos parafusados. A caixa fiducial é montada no arco durante o exame de imagem (RM ou TC). As coordenadas *X*, *Y* e *Z* são determinadas diretamente a partir dos exames de imagem. O centro do arco recebe arbitrariamente as coordenadas 100, 100, 100.

efeito. O córtex cerebral, com suas altas concentrações de neurotransmissores excitatórios, pode, na verdade, "ligar-se" com a estimulação. Assim, certas próteses visuais antigas podiam ser efetivas com base nesses princípios.

A estereotaxia, quando aplicada à neurocirurgia, permite a localização de um alvo no espaço tridimensional. O alvo profundo no cérebro não é visualizado diretamente durante a intervenção cirúrgica. Pode ser um tumor, uma via de substância branca, um nervo craniano, uma malformação vascular ou um núcleo profundo no interior do encéfalo. O campo tem evoluído, utilizando tanto sistemas com arcos estereotáxicos, quanto sistemas sem arcos, mas em cada caso, uma inferência calculada é usada para alcançar o alvo com precisão.

Os sistemas com arco estereotáxico usam um arco rígido, fixado ao crânio por pinos que penetram na tábua externa do crânio (Fig. 72-23). Tal procedimento pode ser feito facilmente sob anestesia local, com o paciente totalmente desperto. O paciente é, então, submetido à TC ou à RM, com um localizador sobre o arco. Usando coordenadas cartesianas, as coordenas x, y e z do alvo podem ser então determinadas. Em outras palavras, a posição do alvo em relação ao arco é conhecida. Usando um sistema de arco que é montado em uma estrutura fixa, o alvo pode ser atingido por trajetórias diferentes. Quando o alvo é uma lesão vascular, uma arteriografia pode ser realizada com o arco localizador, de modo que a posição da lesão vascular no espaço tridimensional possa ser determinada. Os sistemas à base de arco são usados para biopsias cerebrais, estimulação cerebral profunda, procedimentos de ablação e radiocirurgia estereotáxica.

A radiocirurgia estereotáxica envolve o fornecimento de uma dose concentrada de irradiação para um volume definido no cérebro. A dose de radiação fornecida seria tóxica, se administrada em um amplo campo de todo o encéfalo. Quando fornecida em feixes colimados múltiplos, a partir de diversos ângulos diferentes ou em arcos em ângulos diferentes, o efeito sobre o cérebro circundante é minimizado. Dois métodos de radiocirurgia estereotáxica baseados em arcos estereotáxicos são atualmente amplamente utilizados. A *gamma-knife* usa fontes de radiação de cobalto-201 com foco em um ponto. Uma vez que o alvo é localizado nas três dimensões, é posicionado neste ponto, e diferentes colimadores são usados para focalizar a radiação. Os aceleradores lineares modificados fornecem a dose de radiação em arcos múltiplos, minimizando assim o efeito sobre o tecido encefálico circundante. Ambos os sistemas utilizam isocentros múltiplos no tratamento de lesões de formato irregular. A radiocirurgia estereotáxica tem sido utilizada no tratamento de determinadas lesões intracranianas, mas é comumente utilizada no tratamento de tumores metastáticos, lesões benignas dos nervos cranianos, malformações arteriovenosas e, recentemente, para a nevralgia do trigêmeo.[18,32,33] Os riscos primários da radiocirurgia estereotáxica são a radionecrose e a lesão por irradiação das estruturas circundantes.

As técnicas estereotáxicas sem arcos estereotáxicos usam técnicas de imagem avançadas e marcadores fiduciais e de referência, em vez de um arco estereotáxico fixo. Braços robóticos, refletores infravermelhos e diodos emissores de luz fornecem ao cirurgião informações em tempo real sobre a anatomia do campo cirúrgico. Essa tecnologia também pode ser fundida com um monitor do microscópio cirúrgico, ajudando na dissecção cirúrgica. É útil para o planejamento das incisões para craniotomia, e quando combinada com ultrassom intraoperatório pode ser usada na detecção da extensão da ressecção tumoral. Equipamentos radiocirúrgicos estereotáxicos sem arco estão disponíveis comercialmente.[34,35]

Estimulação Cerebral

A estimulação elétrica do sistema nervoso é usada no tratamento de distúrbios do movimento, dor e epilepsia. A estimulação envolve a colocação de um eletrodo, que é então conectado a um gerador posicionado subcutaneamente. Aqui, discutiremos resumidamente a neuroestimulação conforme se aplica aos distúrbios de movimento, dor crônica e epilepsia.

A doença de Parkinson é o distúrbio do movimento mais comum para o qual os pacientes podem ser tratados cirurgicamente. As técnicas estereotáxicas desenvolvidas nos anos de 1950 foram usadas para criar lesões no globo pálido e no tálamo. Esses procedimentos ablativos foram postos de lado por um tempo, com a introdução e a disseminação do uso de Levo-dopa (L-dopa). No início dos anos de 1990, houve um interesse renovado no uso das técnicas cirúrgicas para os pacientes com Parkinson que tinham se tornado insensíveis aos agentes farmacológicos ou intolerantes a seus efeitos colaterais. Houve então o ressurgimento das lesões do segmento interno do globo pálido (GPi). Com a melhora dos métodos de imagem e registro intraoperatório através de microeletrodos, a estimulação profunda do cérebro logo substituiu os procedimentos ablativos no tratamento cirúrgico desses pacientes. A estimulação induz uma inibição reversível da atividade neuronal, que pode ser ajustada conforme a necessidade da condição clínica. O núcleo subtalâmico tem substituído o GPi como alvo de escolha. A estimulação do núcleo subtalâmico é mais efetiva para o tratamento da rigidez e da acinesia. O tremor é melhor abordado com a estimulação do núcleo intermediário ventral do tálamo.

A *estimulação da medula espinhal* é utilizada no tratamento de dor crônica e também da distonia e da disfunção vesical. Os pacientes tipicamente são submetidos a um teste de estimulação no qual eletrodos são posicionados percutaneamente e fixados a um gerador externo. Se houver melhora dos sintomas, eletrodos com fios permanentes ou eletrodos tipo placas são posicionados e conectados a um gerador programável situado em subcutâneo. O mecanismo preciso de ação é desconhecido. A indicação mais comum é para a assim chamada síndrome pós-laminectomia, especialmente quando a dor na perna é pior do que a dor nas costas. Também existe um certo benefício para aqueles pacientes com síndrome de dor crônica regional. Não foi observado que esse procedimento seja rotineiramente efetivo no tratamento de dor de origem neoplásica.

A *estimulação do nervo vago* foi aprovada pela U.S. Food and Drug Administration para o tratamento de convulsões intratáveis e da depressão grave. O mecanismo de ação não é claro, mas considera-se que seja devido à estimulação aferente de centros corticais mais altos no hipotálamo, amígdala, córtex insular e córtex cerebral, através do núcleo do trato solitário. A estimulação do nervo vago esquerdo reduz a frequência de convulsões em cerca de 50%. Raramente faz com que os pacientes fiquem totalmente livres das convulsões.[36]

Bombas Implantáveis

As bombas implantáveis são usadas no tratamento de dor crônica e espasticidade. Um cateter intratecal é inserido no canal espinhal lombar e uma infusão-teste é usada para mensurar a resposta. Muitos pacientes com dor por câncer irão responder favoravelmente à administração intratecal de opioides através de uma bomba programável. O Baclofen é o agente de escolha para tratamento da espasticidade com essa modalidade terapêutica.

Lesões Destrutivas

Provocar lesões ablativas do SNC no tratamento da dor, distúrbios do movimento, epilepsia e doenças psiquiátricas tem uma longa história. Antes do advento das drogas antipsicóticas, a institucionalização e a "psicocirurgia" foram consideradas por alguns como a maneira mais eficiente de curar e de controlar alguns pacientes com doenças psiquiátricas graves. Antes do desenvolvimento de algumas dessas tecnologias citadas anteriormente, a realização de lesões de diferentes vias no cérebro e na medula espinhal era a única maneira que tínhamos de tratar pacientes com dor crônica e distúrbios do movimento. Muito embora os procedimentos de neuromodulação e a tecnologia de infusão de drogas tenham substituído muitos dos procedimentos neuroablativos anteriormente em uso disseminado, ainda existem alguns procedimentos ablativos que continuam a ter sua utilidade clínica.

Lesões na zona de entrada da raiz dorsal são particularmente úteis em pacientes com dor por desaferentação relacionada à lesão do plexo braquial e, em uma extensão menor, em pacientes com lesão da medula espinhal que têm dor "de zona terminal". Nessas condições, a desaferentação dos neurônios do trato espinotalâmico resulta em descarga espontânea e na sensação de dor. O procedimento cria lesões no corno dorsal dos níveis afetados usando um eletrodo de coagulação. A extensão desse conceito tem sido aplicada no núcleo espinhal do trigêmeo, para o tratamento das síndromes de dor facial.

A *mielotomia* tem tradicionalmente sido utilizada no tratamento de dor bilateral por câncer e envolve o seccionamento da comissura anterior, ao nível e acima dos níveis envolvidos. Este procedimento interrompe as fibras dolorosas em seu trajeto para o trato espinotalâmico contralateral. Recentemente, foi descrita uma técnica modificada que interrompe somente a rafe mediana da coluna dorsal.[37] Essa técnica presumivelmente interrompe a via de segunda ordem da dor visceral descrita recentemente, que se demonstrou que trafega até o funículo dorsal dos mamíferos.[38]

A cordotomia envolve a formação de uma lesão no quadrante ântero-lateral da medula espinhal nos níveis cervicais, eliminando assim os impulsos originados no trato espinotalâmico sobre o lado contralateral do corpo. Historicamente, foi mais útil no tratamento da dor por câncer unilateral. As lesões bilaterais aumentam o risco de apneia do sono mediada neurologicamente (síndrome de Ondina). Pode ser realizada por via percutânea ou em um procedimento a céu aberto.

A *simpatectomia* envolve a interrupção cirúrgica da cadeia simpática, seja nos níveis torácicos altos ou lombares. Uma variedade de técnicas endoscópicas, toracoscópicas, de radiofrequência e a céu aberto é utilizada. Primariamente são usadas em pacientes com hiper-hidrose, dor mediada simpaticamente, causalgia, síndrome da dor crônica regional e doença de Raynaud. Existem desacordos e debates sobre a utilidade clínica desse procedimento. Seu uso deve ser individualizado para cada paciente em especial.

Bloqueio nervoso ou neurectomia. A anestesia local, algumas vezes com corticosteroides, pode ser injetada nos tecidos circundantes a um nervo periférico, bloqueando a condutividade

e aliviando a dor. Isto pode resultar em um efeito prolongado e duradouro, mas tipicamente é de meia-vida curta. Os agentes neurolíticos (fenol ou álcool absoluto) também podem ser usados. Os nervos também podem ser segmentados ou interrompidos cirurgicamente usando-se técnicas de radiofrequência. Existe um risco significativo de recorrência com a neurectomia ablativa. Os bloqueios de nervos locais são tipicamente usados em procedimentos diagnósticos, mas podem ser repetidos quando necessário para alívio da dor. A neurectomia ablativa é geralmente reservada para alívio em curto prazo, em pacientes com um mau prognóstico e baixa expectativa de vida.

Epilepsia

A epilepsia não é uma entidade clínica distinta, com uma causa identificável, mas, em vez disso, é uma coleção complexa de distúrbios do encéfalo e todos compartilham as convulsões como parte desse complexo. As crises são classificadas como parciais, generalizadas ou não classificadas. As crises parciais podem ser simples (sem comprometimento da consciência) ou complexas (comprometimento da consciência). As crises generalizadas podem ser convulsivas ou não convulsivas. As taxas de incidência em países desenvolvidos (40-70 para cada 100.000) são mais baixas do que nos países em desenvolvimento (100-190 para cada 100.000). Cerca de 20% a 40% dos pacientes com epilepsia não respondem à terapia anticonvulsivante. A falha em responder a três medicações anticonvulsivantes aponta para a necessidade de encaminhamento para um centro especializado na avaliação de epilepsia e em seu tratamento. Cerca de 1,33% a 4,50% desses pacientes são candidatos à intervenção cirúrgica.[39]

A meta do processo diagnóstico do paciente que é um candidato em potencial para o tratamento cirúrgico da epilepsia é identificar a área cortical responsável pelo início das convulsões. Quando o processo diagnóstico por imagem (RM, TC, ou ambas) revela uma lesão evidente causando a convulsão (tumor, malformação vascular), o tratamento é relativamente óbvio e envolve a remoção da lesão. Em outros casos, a lesão responsável não é tão óbvia aos exames de imagem e uma monitoração intensiva e frequentemente invasiva é necessária para determinar o foco epileptogênico. Também é importante determinar a dominância da linguagem e as áreas do cérebro que são funcionalmente anormais durante o período intercrítico. As técnicas não invasivas que estão se tornando cada vez mais disponíveis e que são mais bem caracterizadas incluem a magnetoencefalografia, a tomografia por emissão de pósitrons, a TC com emissão de fóton único e a RM funcional. As modalidades invasivas usadas na avaliação dos pacientes para operação da epilepsia incluem o teste de Wada para a dominância da linguagem, os eletrodos estereotáxicos implantados profundamente, eletrodos implantados em fita e eletrodos implantados em grade. Qualquer uma ou todas essas técnicas podem ser úteis no mapeamento cerebral. Há muito tempo é possível mapear a área motora dos membros e a da fala em pacientes acordados submetidos à craniotomia, sob anestesia local, no momento da ressecção do foco epileptogênico.

Com base em informações obtidas em um processo diagnóstico não invasivo, o paciente pode ser levado para a intervenção cirúrgica. As lesões do hemisfério dominante são frequentemente tratadas por operação, com o paciente acordado, permitindo a confirmação do mapeamento cerebral intraoperatório. Esse mapeamento é obtido por estimulação do córtex e observação e monitoração da resposta do paciente, procurando detectar a supressão da fala, a anomia ou uma fraqueza ou hipoestesia dos membros. Os procedimentos cirúrgicos mais comuns realizados para tratamento da epilepsia são a lobectomia temporal anterior, a ressecção cortical focal, a secção transversal subpial, a hemisferectomia e a secção do corpo caloso.

A *lobectomia temporal anterior* é o principal procedimento cirúrgico para tratamento da epilepsia. Um foco intercrítico totalmente unilateral é a indicação ideal (Fig. 72-24). O lobo temporal anterior, o hipocampo anterior e a amígdala são excisados. Caso o foco epileptogênico não seja ressecado totalmente, o paciente pode continuar a apresentar convulsões intratáveis. Se for ressecada uma quantidade muito grande do lobo temporal, isso pode resultar em quadrantanopsia superior contralateral ou, em casos de lesões do hemisfério dominante, em disfunções na fala e na linguagem.

A *ressecção cortical focal* é geralmente realizada no córtex frontal. Os resultados são mais variáveis do que aqueles obtidos com lobectomia temporal.

A *secção transversal subpial múltipla* é usada em áreas mais eloquentes do encéfalo e envolve a realização de incisões corticais perpendiculares à superfície do giro em questão. Este procedimento presumivelmente preserva as fibras descendentes e sua função, e interrompe a disseminação da atividade epileptogênica no interior da substância cortical propriamente dita.

A *secção do corpo caloso* é utilizada para prevenir a disseminação rápida da descarga epiléptica, em vez de eliminar o foco. É primariamente útil em epilepsias que se generalizam rapidamente, resultando em "crises atônicas com queda", como na síndrome de Lennox-Gastaut.

A *hemisferectomia* é geralmente reservada para crianças pequenas, com crises restritas a um hemisfério, mas com possibilidade de envolvimento do hemisfério saudável devido aos efeitos secundários de crises repetidas, como na síndrome de Rasmussen. Geralmente existe uma certa anormalidade na migração celular. No passado, era removido o córtex como um todo, deixando os gânglios basais intactos. Muito embora exista uma redução significativa na atividade convulsiva, o procedimento leva a uma alta taxa de complicações, com desvios encefálicos *ex vacuo*. Uma técnica mais recente atualmente envolve a preservação das porções do córtex e sua irrigação sanguínea, embora desconectanda-os do resto do encéfalo por secções extensas da substância branca adjacente.[40]

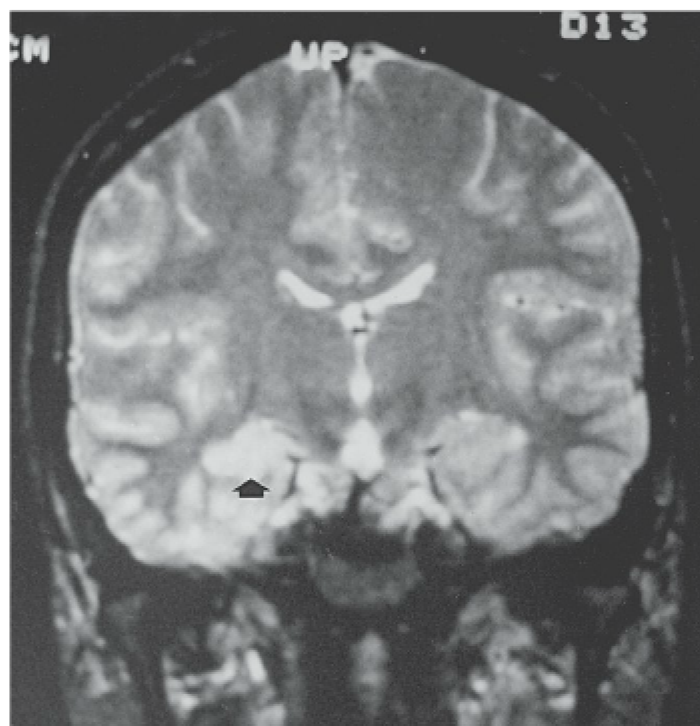


Figura 72-24 **Exame de RM em corte coronal ponderado em T2 revelando gliose das estruturas temporais mesiais (*seta*).**

Nevralgia do Trigêmeo

A nevralgia do trigêmeo afeta cerca de 4 em cada 100.000 indivíduos, sendo caracterizada por episódios curtos de dor lancinante e intensa, em uma ou mais das três divisões do nervo trigêmeo, geralmente V2 e V3. Os pacientes frequentemente descrevem que essa nevralgia é precipitada pelo toque ou por temperaturas extremas. Em casos mais graves, um paciente pode recusar-se a comer ou a se barbear, para evitar desencadear as crises graves de dor. A sensibilidade geralmente permanece intacta, e uma hipoestesia significativa ou a paresia mastigatória leva à suspeita de uma lesão de massa compressiva, como um tumor. Frequentemente, os pacientes são encaminhados com um diagnóstico já estabelecido. Um dado positivo, é se o paciente respondeu, até certo ponto, ao tratamento com carbamazepina ou outra medicação apropriada. Os pacientes devem ser submetidos a uma RM, para excluir os tumores da fossa posterior e a esclerose múltipla, que podem se apresentar com sintomas semelhantes. A maioria dos pacientes responde à administração oral de carbamazepina. Baclofen e gabapentina também têm uma certa utilidade clínica no controle terapêutico. O mecanismo mais comum é presumivelmente relacionado à compressão vascular do quinto nervo craniano, quando este penetra no tronco encefálico (Fig. 72-25). Com o envelhecimento, as artérias se alongam e podem então começar a formar alças que comprima os nervos cranianos. Em sua entrada na ponte, o quinto nervo já perdeu sua arquitetura de suporte de nervo periférico, os elementos mesenquimais e de reticulina que fortalecem o nervo mais perifericamente. A pressão pulsátil e focal da artéria contra essa parte vulnerável do nervo resulta em transmissão efáptica entre fibras grossas mielinizadas, as fibras finas mielinizadas (A-delta) e as amielínicas.

A terapia cirúrgica é geralmente reservada para pacientes com falha do tratamento clínico. A descompressão microvascular envolve uma craniotomia suboccipital pequena, para a exploração microcirúrgica da zona de entrada da raiz dorsal do nervo trigêmeo do lado afetado. O vaso comprometido (geralmente a artéria cerebelar superior) é então dissecado do nervo, sendo colocada uma barreira (Teflon ou esponja de PVA) entre o vaso e o nervo, para impedir a compressão focal pulsátil continuada. Em situações especialmente favoráveis, a artéria causadora pode ser dissecada, para a eliminação da alça que estava sobre o nervo, sem a necessidade de colocação de um coxim. Um pequeno arco de material de enxerto usado para *patch* arterial pode também ser usado, para manter a alça arterial distante do nervo.

As técnicas de rizotomia trigeminal percutânea geralmente envolvem a lesão térmica do gânglio trigeminal por radiofrequência ou a injeção de glicerol (Fig. 72-26) no líquido cefalorraquidiano do cavo de Meckel (causando uma lesão osmótica preferencialmente das fibras nervosas finas que transmitem a dor) ou ainda o trauma mecânico do nervo ou gânglio por insuflação transitória de um balão do cateter Fogarty Nº 4. Cada método tem seus defensores próprios, juntamente com as suas vantagens e desvantagens específicas.

A radiocirurgia estereotáxica foi descrita recentemente no tratamento da nevralgia do trigêmeo.[18] Embora os resultados iniciais sejam encorajadores, a eficácia a longo prazo ainda precisa ser determinada.

HIDROCEFALIA

A *hidrocefalia,* definida como o aumento dos ventrículos cerebrais, ocorre quando a produção de LCR supera espacialmente a capacidade do organismo de absorver esse líquido. Esse processo pode ser relacionado à obstrução do fluxo de LCR através do sistema ventricular (hidrocefalia obstrutiva) ou à incapacidade de o corpo reabsorver LCR ao nível das granulações aracnóideas (assim chamada hidrocefalia comunicante). A distinção entre a hidrocefalia comunicante e obstrutiva é determinada pela natureza do comprometimento do fluxo de LCR. Se houver um fluxo livre de líquido cefalorraquidiano através do sistema ventricular até o nível das granulações aracnóideas,

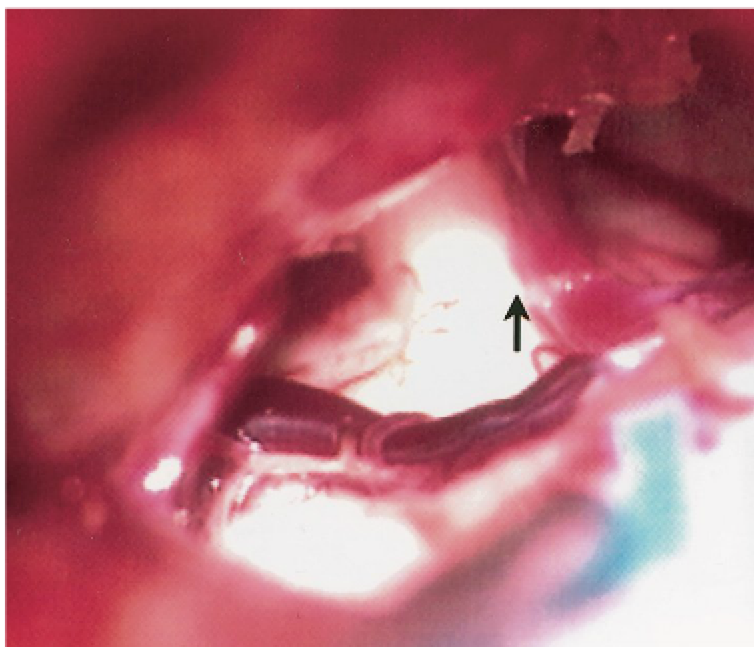


Figura 72-25 Uma fotografia intraoperatória feita através do microscópio cirúrgico em um paciente com nevralgia trigeminal típica. O nervo trigêmeo esquerdo é comprimido superiormente por um ramo arterial da artéria cerebelar superior (*seta*).

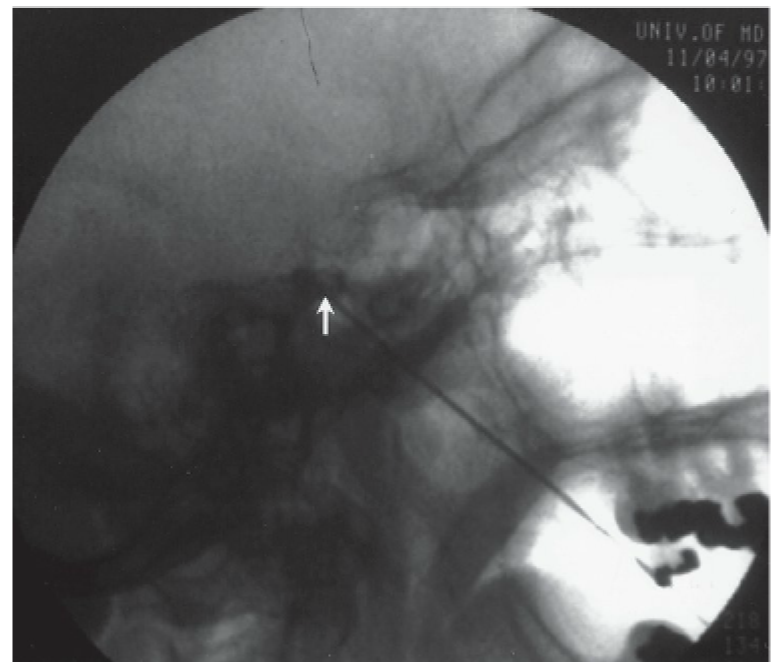


Figura 72-26 Uma imagem craniana lateral em um paciente submetido à rizotomia com glicerol para tratamento da nevralgia trigeminal típica. Uma agulha de raquianestesia de calibre 20 é direcionada para o forame oval e um agente de contraste não iônico é injetado para delinear o gânglio trigeminal (*seta*).

então a hidrocefalia é denominada comunicante. Se houver obstrução do fluxo em qualquer outro ponto do sistema ventricular, a hidrocefalia é denominada obstrutiva. Raramente, um tumor do plexo coroide, a estrutura responsável pela produção do LCR, irá causar hiperprodução do líquido cefalorraquidiano, ultrapassando a capacidade do corpo em absorvê-lo. A hidrocefalia obstrutiva é tipicamente congênita, mas pode ser relacionada a massas intraventriculares ou periventriculares (neoplásicas ou não neoplásicas). Tipicamente apresenta-se com imagens demonstrando aumento de volume de alguns ventrículos, mas não de outros, indicando uma obstrução no fluxo do líquido cefalorraquidiano de uma parte do sistema ventricular para outra. A hidrocefalia comunicante é tipicamente adquirida, é geralmente secundária à infecção ou à hemorragia e demonstra um aumento de volume mais uniforme em todos os quatro ventrículos.

A hidrocefalia é geralmente discutida em conjunto com a equipe de neurocirurgia pediátrica, pois é uma das condições mais comuns tratadas por neurocirurgiões especializados no tratamento de lactentes e crianças. De fato, a hidrocefalia é bem comum na população adulta, sendo necessário que o cirurgião habilidoso esteja familiarizado com sua fisiopatologia e tratamento. Nesta seção, iremos nos concentrar nos tipos de hidrocefalia que afetam a população adulta. A hidrocefalia pediátrica será discutida mais adiante.

A *hidrocefalia pós-hemorrágica* é causada por obstrução das granulações aracnoides por células sanguíneas. Este processo resulta em hidrocefalia do tipo comunicante. A *hidrocefalia pós-infecciosa* também é comunicante e resulta de infecção meníngea e de alteração da absorção do LCR.

A *hidrocefalia de pressão normal* é uma condição caracterizada pela tríade clínica de marcha atáxica, incontinência urinária e demência. O exame por imagem revela ventriculomegalia desproporcional em relação ao grau de atrofia cerebral. Esta condição é mais comumente observada na população idosa e responde à derivação do LCR. Muitas técnicas têm sido usadas para prever se os pacientes irão responder à derivação liquórica. Muitos acreditam que a apresentação clínica de marcha atáxica, incontinência urinária e demência, nessa ordem, seja o melhor fator preditivo de resposta à derivação.

Hidrocefalia associada à gravidez é observada quando mulheres com derivações ventriculoperitoneais ou lomboperitoneais tornam-se grávidas. Em geral, o tratamento e a conduta devem ser individualizados para cada paciente em particular. Cefaleia, náuseas, vômitos, convulsões e letargia podem ser sinais sugestivos de disfunção da derivação. Em pacientes grávidas, isso pode ser devido a um aumento na incidência de mau funcionamento distal. Esses sinais e sintomas também são observados na pré-eclâmpsia, cuja presença deve ser excluída. As pacientes submetidas a parto por cesariana recebem antibióticos profilaticamente. A externalização da derivação pode ser necessária para casos muito contaminados.

A *operação abdominal em pacientes com derivações ventriculoperitoneais* deve ser individualizada. Em casos com contaminações extensas, a externalização do *shunt* é recomendada.[41] Os antibióticos profiláticos são recomendados para a colocação de tubo de gastrostomia percutânea em pacientes com derivações, pois existe uma maior incidência de infecção da derivação nesses pacientes.[42,43]

NEUROCIRURGIA PEDIÁTRICA

A neurocirurgia pediátrica é aquela divisão da neurocirurgia que lida com lactentes e crianças. Como mencionado anteriormente, uma grande parcela do tempo do neurocirurgião pediátrico é gasta lidando com a hidrocefalia. Além disso, a neurocirurgia pediátrica é relacionada com o tratamento de outras anormalidades congênitas, neurotraumatismos, problemas funcionais, tais como a espasticidade e a epilepsia, transtornos vasculares cerebrais em crianças, tumores encefálicos e defeitos congênitos da coluna e da medula espinhal. Nesta seção, discutiremos resumidamente alguns desses processos patológicos e seu tratamento.

A hidrocefalia nos recém-nascidos se manifesta por um aumento do perímetro cefálico, fontanelas tensas e abauladas e alargamento das suturas cranianas. A criança pode demonstrar letargia e alimentação inadequada e apresentar anormalidades na musculatura extraocular, resultando em movimentação insatisfatória do bulbo ocular para cima. O diagnóstico é feito com ultrassonografia, RM ou TC.

A etiologia da hidrocefalia em lactentes e em recém-nascidos pode ser congênita ou adquirida. A hidrocefalia congênita é tipicamente obstrutiva, enquanto a hidrocefalia adquirida é geralmente comunicante. A hidrocefalia adquirida em recém-nascidos é geralmente pós-infecciosa (meningite, infecção por toxoplasmose intrauterina, infecção por citomegalovírus) ou relacionada à prematuridade (hemorragia intraventricular). As condições congênitas que podem causar hidrocefalia incluem a estenose do aqueduto, a malformação de Chiari II (discutida mais adiante), a malformação de Dandy-Walker, os aneurismas da veia de Galeno, os tumores e os cistos aracnóideos. A estenose de aqueduto causa hidrocefalia obstrutiva por impedimento do fluxo do líquido cefalorraquidiano do terceiro ventrículo para o quarto ventrículo. A malformação de Chiari II causa obstrução do fluxo de saída do quarto ventrículo. A malformação de Dandy-Walker é associada à ausência de *vermis* cerebelar, expansão cística do quarto ventrículo e hidrocefalia. Os aneurismas da veia de Galeno, os tumores e os cistos aracnóideos causam hidrocefalia através de um mecanismo obstrutivo (Fig. 72-27).

O tratamento da hidrocefalia é primariamente relacionado à prevenção de lesão neurológica, que pode ocorrer se a condição for deixada sem tratamento. Em alguns casos, o déficit neurológico pode ser revertido. O tratamento tipicamente envolve a abordagem da lesão responsável (ressecção do tumor ou tratamento da infecção) e derivação do LCR. A terminação distal da maioria das derivações é a cavidade peritoneal. Outros sítios incluem a cavidade pleural ou a veia cava superior. Os procedimentos de derivação do fluxo de LCR não ocorrem sem complicações, e 5% a 15% de todas as derivações tornam-se infectadas. O tratamento das infecções da derivação geralmente envolve a externalização ou a remoção do dispositivo, a esterilização do líquido cefalorraquidiano e o eventual reposicionamento da derivação.

Outras condições neurocirúrgicas que afetam lactentes e crianças incluem uma variedade de anomalias congênitas que afetam o sistema nervoso. A mielomeningocele (Fig. 72-28) é uma anomalia relacionada à falha de fechamento do tubo neural, com desenvolvimento meníngeo, esquelético ou muscular deficiente. O placódio neural resultante está presente sem a pele de revestimento e geralmente está associado a um saco ou a um espaço subaracnóideo alargado. O tratamento consiste no fechamento e reconstrução das diferentes camadas. O déficit neurológico distal ao defeito é comum, assim como a hidrocefalia e a malformação de Chiari (discutidas mais adiante).

As encefaloceles (Fig. 72-29) são o resultado do comprometimento no fechamento do neuróporo craniano. As encefaloceles occipitais são mais comumente observadas nas populações orientais, enquanto as lesões frontais são mais comuns no sudeste da Ásia. A lesão pode ter ou não tecido neural em seu interior. O cérebro envolvido é geralmente displásico. Frequentemente existe uma anormalidade intracraniana associada. O

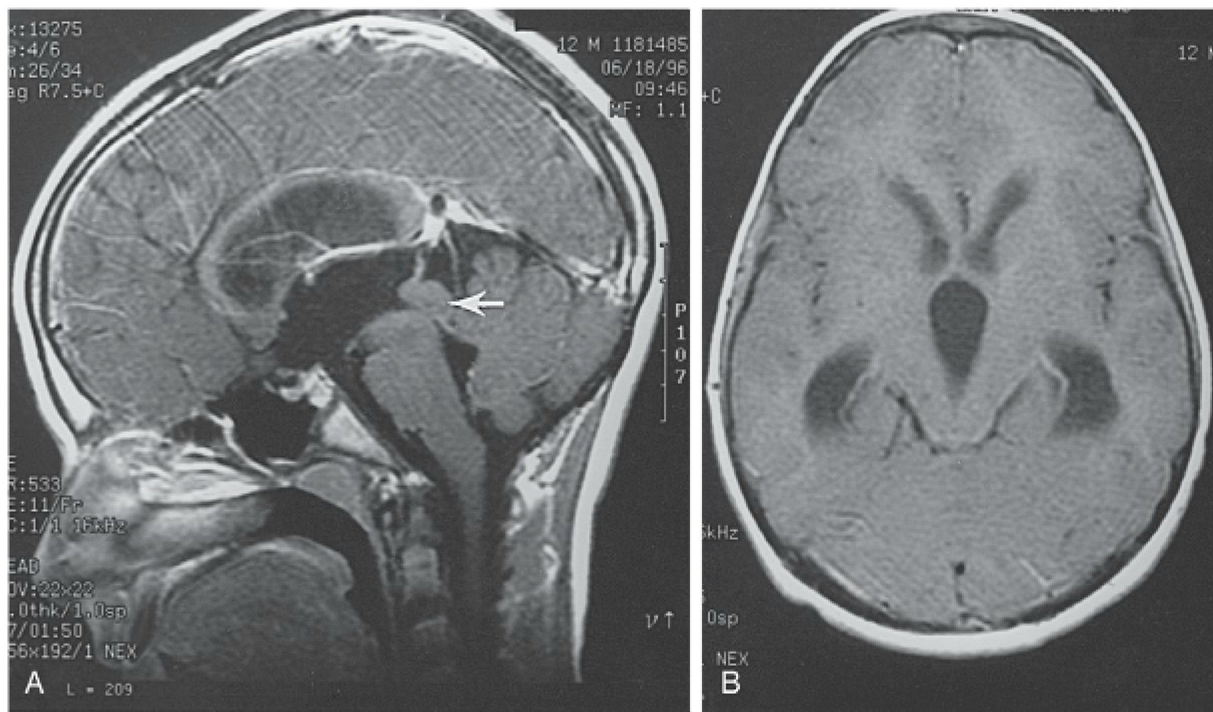


Figura 72-27 Exames de RM em um garoto de 12 anos de idade com hidrocefalia. **A,** Exame de RM sagital ponderado em T1 demonstra um glioma tectal pequeno (*seta*) causando estenose do aqueduto e o padrão típico de hidrocefalia triventricular. **B,** Exame de RM axial demonstrando um terceiro ventrículo dilatado e aumento dos cornos temporais.

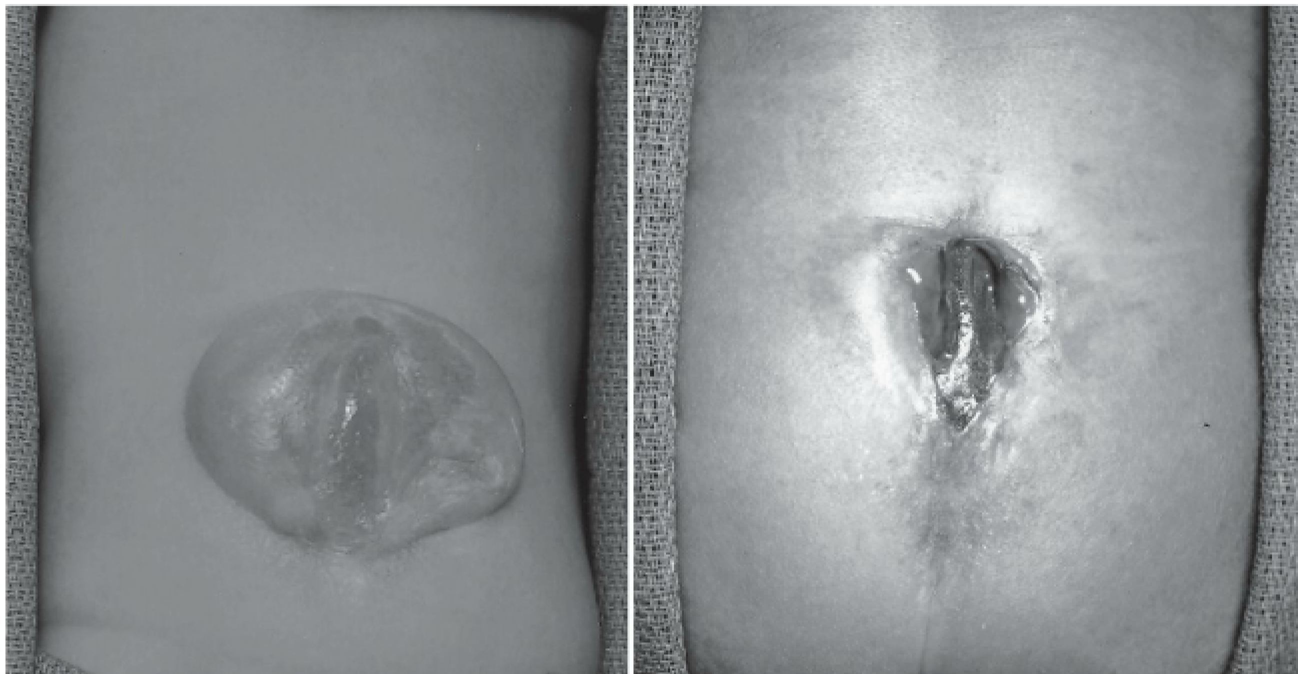


Figura 72-28 Dois exemplos de mielomeningoceles. O placódio neural, uma placa plana de elementos neurais disráficos, é exposto.

disrafismo espinhal oculto frequentemente se manifesta cutaneamente na área lombossacra. Os hemangiomas, os tufos pilosos, as fístulas dérmicas e as massas lipomatosas são frequentemente observados. Essa condição é frequentemente associada com síndrome da medula ancorada. Essa síndrome se manifesta clinicamente como dor nas costas e nas perdas, dificuldade à marcha, fraqueza, deformidade ortopédica dos pés, disfunção vesical e disfunção sexual. A diastematomielia é uma condição disráfica na qual existe duplicação da medula espinhal em um ou mais níveis contínuos. Os *sinus* dérmicos são fístulas revestidas por tecido escamoso, sendo frequentemente associados com pequenas fossetas cutâneas na linha mediana. Frequentemente são associados com tumores dermoides ou epidermoides intradurais (Fig. 72-30). O tratamento geralmente é cirúrgico, com a excisão da fístula e a remoção do componente dermoide ou epidermoide.

As malformações de Chiari (também chamadas de *malformações de Arnold-Chiari*) consistem em quatro anormalidades diferentes do rombencéfalo, que provavelmente não são relacionadas entre si. Os tipos I e II são considerados aqui. A malformação de Chiari I geralmente é diagnosticada em adultos e envolve o deslocamento para baixo das amígdalas cerebelares

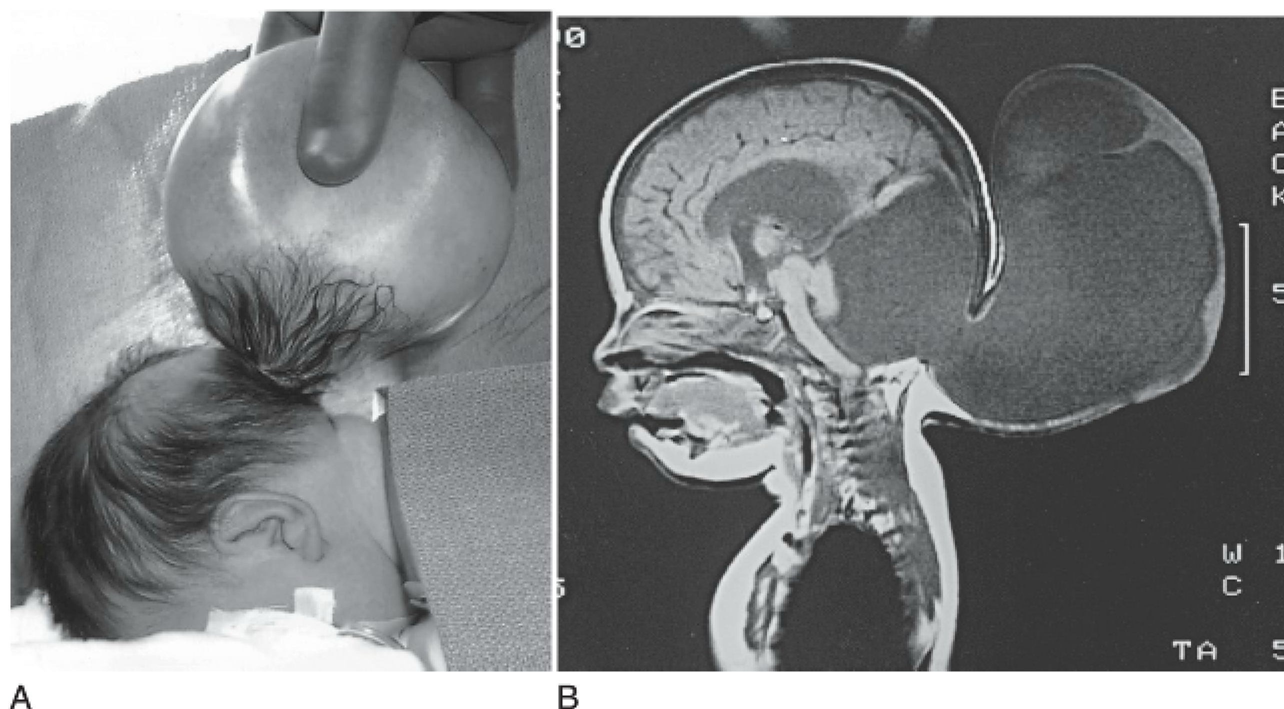


Figura 72-29 Um lactente com uma encefalocele occipital volumosa. **A,** É possível observar a encefalocele volumosa recoberta por pele. **B,** Um exame de RM sagital em um recém-nascido com uma encefalocele occipital volumosa. À operação, o saco continha tecido cerebelar displásico herniado e também líquido cefalorraquidiano.

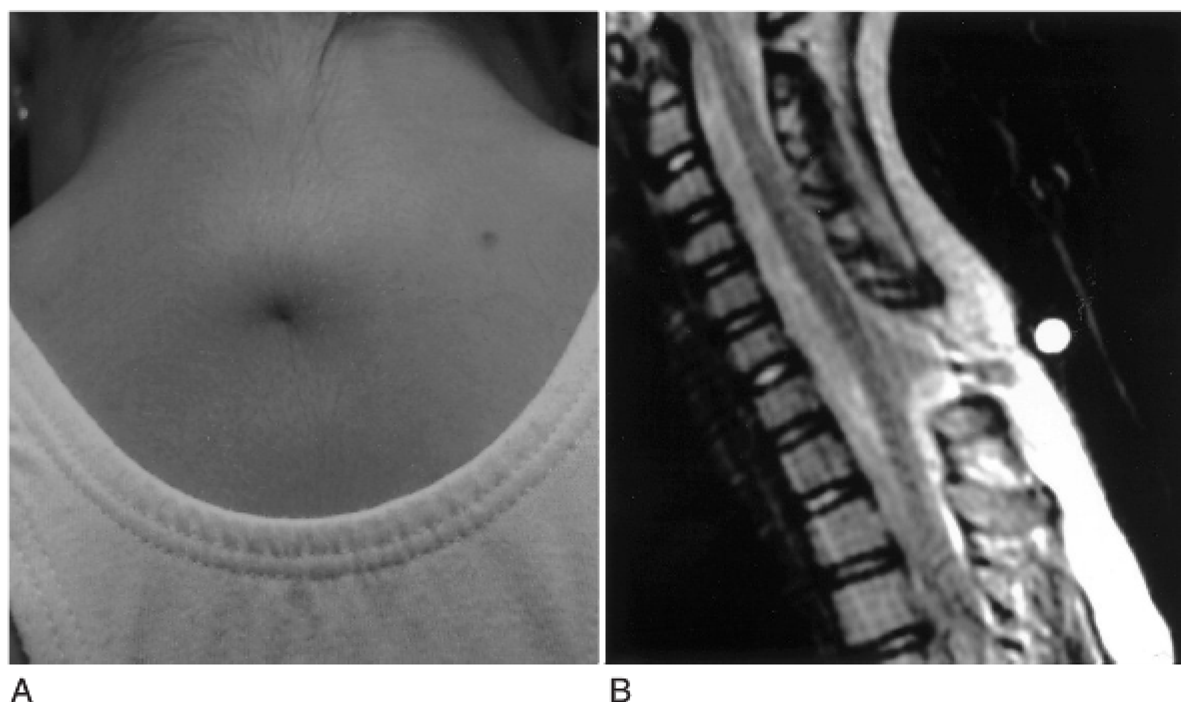


Figura 72-30 **A,** *Sinus* dérmico em uma menina de 10 anos de idade que se apresentou com drenagem purulenta. **B,** Exame com RM sagital ponderada em T2 revela uma conexão da fístula com o saco dural.

em direção ao forame magno. Pode também ser associada com siringomielia da medula espinhal cervical. O deslocamento para baixo do bulbo é tipicamente ausente. Os pacientes se apresentam com cefaleia occipital exacerbada pela manobra de Valsalva e também podem ter sinais de compressão do forame magno, síndrome centromedular ou síndrome cerebelar. Alguns pacientes também se apresentam com sinais de hipertensão intracraniana. O diagnóstico é feito com RM e TC. A RM sagital fornece uma avaliação precisa da extensão da descida tonsilar. O tratamento consiste em descompressão óssea do occipital, com remoção do arco posterior de C1 e, algumas vezes, de C2. A dura-máter é então aberta e um enxerto dural em *patch* é fixado em posição, criando assim mais espaço para os elementos neurais. A malformação de Chiari II é geralmente associada com mielomeningocele. O bulbo, a junção cervicobulbar e o quarto ventrículo são deslocados caudalmente. Essas crianças podem apresentar-se com estridor, disfagia e apneia. Uma intervenção cirúrgica é indicada nesses casos.

INFECÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Esta seção aborda as infecções do SNC e das estruturas circundantes. O diagnóstico precoce e o tratamento das infecções do SNC são fundamentais, porque a falha no diagnóstico e no tratamento adequado pode ter consequências duradouras e devastadoras.

Meningite

A meningite bacteriana aguda é uma infecção dos espaços subaracnóideos e das meninges. Os sinais e sintomas incluem febre, mal-estar, alteração da consciência, rigidez cervical e cefaleia. Os sintomas resultam da irritação das leptomeninges e do aumento da PIC. O microrganismo causador varia de acordo com a idade do paciente. A meningite neonatal é causada por infecção por estreptococos do grupo B, *Escherichia coli* ou espécies de *Listeria*. A meningite neonatal "tardia" pode ser causada por qualquer um desses microrganismos e também por estafilococos ou *Pseudomonas aeruginosa*. Em crianças, *Streptococcus pneumoniae* (pneumococos) e *Neisseria meningitidis* (meningococos) são os microrganismos causadores mais comuns. No passado, *Haemophilus influenzae* era uma causa comum de meningite em crianças, mas sua prevalência vem decrescendo em função da vacinação. Os pneumococos e os meningococos são os microrganismos causadores mais comuns em adultos. O tratamento consiste na coleta de LCR para cultura o quanto antes e na administração imediata de antibióticos IV. A alteração das condições mentais secundária à hidrocefalia comunicante pode necessitar da colocação de uma drenagem ventricular externa e, eventualmente, da colocação de uma derivação ventriculoperitoneal, uma vez que o LCR esteja esterilizado. Os episódios recorrentes de meningite bacteriana apontam para a necessidade de pesquisar comunicações anormais entre o SNC e o meio externo (fístula cutânea ou fístula liquórica).

Infecções Pós-operatórias

As infecções do SNC que ocorrem após os procedimentos neurocirúrgicos são tipicamente causadas por espécies de estafilococos. Os microrganismos entéricos, as pseudomonas e as espécies de estreptococos também podem ser problemáticos. O tratamento, assim como o de qualquer infecção, envolve a identificação do microrganismo causador e a administração dos antibióticos adequados. Os abscessos pós-operatórios são abordados com drenagem, operação, ou ambas, conforme ditado pela situação clínica.

Meningite Pós-traumática

A infecção das meninges após traumatismo craniano é tipicamente relacionada à fístula liquórica. A maioria das fístulas pós-traumáticas cessa espontaneamente após dias da lesão. A incidência de meningite aumenta se houver persistência da fístula por mais de 7 dias. Fístulas clinicamente evidentes se manifestam como rinoliquorreia ou otoliquorreia. A antibioticoterapia profilática da fístula liquórica é controversa e precisa ser individualizada para cada situação clínica.[44,45] Uma fístula liquórica pós-traumática persistente é abordada cirurgicamente, para prevenir o risco associado com episódios recorrentes de meningite.

Infecções nas Derivações

As infecções na derivação ventriculoperitoneal são tipicamente devidas à colonização dos tubos de derivação por estafilococos (*S. aureus* e *S. epidermidis*). A apresentação clínica pode ser, de certo modo, inespecífica e envolver febre, mal-estar, náuseas, vômitos, irritabilidade e sinais de funcionamento inadequado da derivação. A infecção com espécies de bactérias mais virulentas pode ser associada com ventriculite e meningite. A taxa relatada de infecção na derivação varia de 3% a 20%. Se houver suspeita de infecção da derivação, o tratamento consiste em cultura de LCR e administração de antibióticos. A maioria dos autores defende a externalização ou a remoção do sistema infectado, com sua substituição quando o LCR estiver esterilizado,[46] embora existam relatos de esterilização sem remoção ou externalização.

Abscesso Cerebral

Os abscessos cerebrais apresentam-se com sinais e sintomas relacionados aos de uma lesão expansiva. Os pacientes podem se apresentar com alteração da consciência, déficit neurológico focal, cefaleia, náuseas e vômitos, ou convulsões. Febre, elevação da contagem de leucócitos e sinais de irritação meníngea estão frequentemente ausentes. A RM e a TC realçadas por contraste revelam uma lesão com captação de contraste em anel, geralmente na interface substância cinzenta-substância branca, com edema circundante. Essa imagem pode ser confundida com um tumor. A deterioração aguda dos pacientes pode ocorrer quando o abscesso se rompe para o ventrículo ou para o espaço subaracnóideo, com resultante ventriculite ou meningite. Os abscessos cerebrais desenvolvem-se por disseminação contígua a partir de estruturas adjacentes (seios paranasais e osso petroso) ou por disseminação hematogênica, a partir de sítios distantes. Podem ser solitários ou múltiplos. Os microrganismos causadores são extremamente variados e incluem tanto microrganismos aeróbicos quanto anaeróbicos, fungos e parasitas. Os princípios do tratamento giram em torno da identificação precisa dos microrganismos causadores, redução do efeito de massa, administração de antibioticoterapia adequada e tratamento da causa subjacente (p. ex., infecção dos seios paranasais, cáries dentárias, infecção do ouvido, bronquiectasias). Existem controvérsias sobre se a excisão cirúrgica ou a aspiração do abscesso levariam a melhores resultados.

Empiema Subdural

O empiema subdural é uma coleção de pus no espaço subdural. É tipicamente relacionado à disseminação contígua de infecções dos seios paranasais ou do ouvido. Os pacientes podem se apresentar com febre, sinais meníngeos, cefaleia, convulsões, déficits neurológicos focais e alteração da consciência. Frequentemente é acompanhado por uma deterioração clínica rápida. O diagnóstico é feito com base no grau de suspeita e na presença de uma coleção líquida subdural, algumas vezes adjacente a um foco conhecido de infecção sinusal. Frequentemente, a coleção é inter-hemisférica. A instituição imediata de terapia cirúrgica (drenagem e irrigação) e clínica (antibióticos) é fundamental no tratamento dessa doença.

Infecções da Coluna

As infecções da coluna podem ser divididas entre aquelas que afetam o osso (osteomielite vertebral), o espaço discal (discites) e o espaço epidural (abscesso epidural espinhal). Ocasionalmente, os processos infecciosos podem envolver mais de um, ou até mesmo os três espaços.

A osteomielite do osso é mais comumente observada em usuários de drogas injetáveis, em pacientes diabéticos, pacientes submetidos à hemodiálise e em idosos. O microrganismo causador é geralmente o *S. aureus* e a disseminação é hematogênica, embora as infecções pós-operatórias também sejam

observadas. Essas infecções podem e realmente afetam a integridade do osso, resultando em colapso vertebral. Esse, por sua vez, pode resultar em dor e comprometimento neurológico. O tratamento consiste na identificação do microrganismo, instituição de antibioticoterapia prolongada adequada e manutenção do alinhamento anatômico da coluna, com ou sem intervenção cirúrgica.

A discite frequentemente ocorre concomitantemente à osteomielite e é observada na mesma população de pacientes. Febre, dor nas costas e uma velocidade de hemossedimentação elevada ou o aumento dos níveis de proteína C-reativa frequentemente são observados. A contagem de leucócitos pode ou não estar elevada. Essas alterações podem ocorrer espontaneamente ou em pós-operatório. O tratamento pode ou não ser cirúrgico. A antibioticoterapia prolongada é geralmente indicada.

O abscesso epidural espinhal geralmente ocorre em casos de processos infecciosos em outros pontos do organismo. A disseminação ocorre por via hematogênica ou por extensão direta. Inicialmente os pacientes se apresentam com dor localizada nas costas e possivelmente radiculopatia. O comprometimento da medula espinhal pode seguir-se rapidamente, com paraplegia ou quadriplegia. Os fatores predisponentes são os mesmos que para a osteomielite e a para a discite. O diagnóstico é feito com RM realçada por contraste. Quando a compressão da medula espinhal é evidente, a operação geralmente é realizada para descompressão e diagnóstico. O abscesso epidural espinhal pode, algumas vezes, ser tratado clinicamente, com observação neurológica rigorosa e exames de imagem. Esse procedimento geralmente é reservado para casos nos quais o microrganismo causador seja conhecido, o abscesso seja pequeno e não exista comprometimento neurológico. Assim como em todos os campos da medicina, o tratamento deve ser individualizado para cada paciente em particular.

Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

A infecção oportunista no SNC mais comum em pacientes com AIDS é a toxoplasmose causada por *Toxoplasma gondii*. Essas lesões geralmente se apresentam com captação de contraste em anel nos exames de imagem realçados com contraste e estão situadas em geral nos gânglios da base. Podem ser solitárias ou múltiplas. O linfoma primário do SNC ocorre em cerca de 10% dos pacientes com AIDS e se apresenta como uma massa de captação de contraste irregular (lesão em alvo). A leucoencefalopatia multifocal progressiva se apresenta com lesões de substância branca, hipodensas, não captando contrastes. Os abscessos por fungos e a encefalopatia viral não são raros nessa população de pacientes. Muito embora a incidência de infecções oportunistas no SNC tenha diminuído com o uso disseminado da terapia antirretroviral de alta atividade (HAART), o tratamento desses problemas ainda continua sendo um desafio.

Referências Selecionadas

Albright AL, Pollack IF, Adelson PD: Principles and Practice of Pediatric Neurosurgery. New York, Thieme, 1999.

Esta referência com múltiplos autores cobre de maneira extensa os assuntos relacionados à neurocirurgia pediátrica. Os redatores enfatizam as "pérolas clínicas" após cada capítulo, e as bibliografias extensas são fornecidas para uma referência mais detalhada.

Apuzzo MLJ (ed): Malignant Cerebral Glioma. Park Ridge, IL, American Association of Neurological Surgeons, 1990.

Este volume único fornece uma revisão excelente dos gliomas malignos, incluindo sua patologia, resultados cirúrgicos, radioterapia e quimioterapia.

Benzel EC: Spine Surgery: Techniques, Complication Avoidance, and Management. Philadelphia, Churchill Livingstone, 1999.

Este texto com múltiplos autores enfatiza os aspectos fundamentais da operação de coluna e as considerações práticas sobre o tratamento das patologias da coluna. Um grande número de autores especialistas fornece uma discussão excelente sobre os assuntos e também referências extensas para um estudo mais aprofundado.

Bullock R, Chestnut RM, Clifton G, et al: Guidelines for the management of severe head injury. Brain Trauma Foundation, 2000 (Updates 2003).

Diretrizes baseadas em evidências, para uso no tratamento das lesões encefálicas.

Engel J Jr, Pedley TA (eds): Epilepsy: A Comprehensive Textbook, Vols. 1-3. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998.

Um texto abrangente sobre epilepsia, apresentado em três volumes.

Germano IM (ed): Neurosurgical Treatment of Movement Disorders. Park Ridge, IL, American Association of Neurological Surgeons, 1998.

Uma revisão excelente de todos os aspectos da cirurgia dos distúrbios do movimento. Capítulos detalhados descrevem uma variedade de abordagens cirúrgicas, incluindo a implantação de neuroestimuladores.

Referências

1. Kellie G: The kind of appearances observed in the dissection of two or three individuals ... with some reference to the pathology of the brain. Trans Med Chi Edin 84-169, 1824.
2. Monro A: Observation on the Structure and Function of the Nervous System. Edinburgh, Creech and Johnson, 1783.
3. Lundberg N: Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. Acta Psychiatr Scand Suppl 36:1-193, 1960.
4. Ondra SL, Troupp H, George ED, et al: The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: A 24-year follow-up assessment. J Neurosurg 73:387-391, 1990.
5. Spetzler RF, Martin NA: A proposed grading system for arteriovenous malformations. J Neurosurg 65:476-483, 1986.
6. McCormick WF, Hardman JM, Boulter TR: Vascular malformations ("angiomas") of the brain, with special reference to those occurring in the posterior fossa. J Neurosurg 28:241-251, 1968.
7. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, et al: International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: A randomised trial. Lancet 360:1267-1274, 2002.
8. Patchell RA: The management of brain metastases. Cancer Treat Rev 29:533-540, 2003.
9. Levin VA, Leibel SA, Gutin PH: Neoplasms of the central nervous system. In DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds): Cancer: Principles and Practice of Oncology, 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 2100-2160.
10. Rees J: Advances in magnetic resonance imaging of brain tumours. Curr Opin Neurol 16:643-650, 2003.
11. Kew Y, Levin VA: Advances in gene therapy and immunotherapy for brain tumors. Curr Opin Neurol 16:665-670, 2003.
12. Kleihues P, Cavenee WK: Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2000.
13. Henson JW: Early genetic events in the formation of astrocytomas. Curr Opin Neurol 13:613-617, 2000.
14. Kornblith PL: The role of cytotoxic chemotherapy in the treatment of malignant brain tumors. Surg Neurol 44:551-552, 1995.
15. Galanis E, Buckner JC: Chemotherapy of brain tumors. Curr Opin Neurol 13:619-625, 2000.
16. Kuratsu J, Kochi M, Ushio Y: Incidence and clinical features of asymptomatic meningiomas. J Neurosurg 92:766-770, 2000.

17. Suh JH, Vogelbaum MA, Barnett GH: Update of stereotactic radiosurgery for brain tumors. Curr Opin Neurol 17:681-686, 2004.
18. Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC, et al: Emerging indications in stereotactic radiosurgery. Clin Neurosurg 52:229-233, 2005.
19. Kondziolka D, Nathoo N, Flickinger JC, et al: Long-term results after radiosurgery for benign intracranial tumors. Neurosurgery 53:815-821; discussion 821-812, 2003.
20. Suki D: The epidemiology of brain metastases. In Sawaya R (ed): Intracranial Metastases: Current Management Strategies. Malden, MA, Blackwell, 2004, pp 20-35.
21. Hanbali F, Fourney DR, Marmor E, et al: Spinal cord ependymoma: Radical surgical resection and outcome. Neurosurgery 51:1162-1172; discussion 1172-1174, 2002.
22. Narayan RK: Development of guidelines for the management of severe head injury. J Neurotrauma 12:907-912, 1995.
23. Ogden AT, Mayer SA, Connolly ES Jr: Hyperosmolar agents in neurosurgical practice: The evolving role of hypertonic saline. Neurosurgery 57:207-215; discussion 207-215, 2005.
24. Rutigliano D, Egnor MR, Priebe CJ, et al: Decompressive craniectomy in pediatric patients with traumatic brain injury with intractable elevated intracranial pressure. J Pediatr Surg 41:83-87; discussion 83-87, 2006.
25. Quality Standards Subcommittee: Practice parameter: The management of concussion in sports (summary statement). Neurology 48:581-585, 1997.
26. Cantu RC: Return to play guidelines after a head injury. Clin Sports Med 17:45-60, 1998.
27. Kelly JP, Nichols JS, Filley CM, et al: Concussion in sports: Guidelines for the prevention of catastrophic outcome. JAMA 266:2867-2869, 1991.
28. Gosselin N, Theriault M, Leclerc S, et al: Neurophysiological anomalies in symptomatic and asymptomatic concussed athletes. Neurosurgery 58:1151-1161; discussion 1151-1161, 2006.
29. McClincy MP, Lovell MR, Pardini J, et al: Recovery from sports concussion in high school and collegiate athletes. Brain Inj 20:33-39, 2006.
30. Resnick DK, Choudhri TF, Dailey AT, et al: Guidelines for the performance of fusion procedures for degenerative disease of the lumbar spine. Part 8: Lumbar fusion for disc herniation and radiculopathy. J Neurosurg Spine 2:673-678, 2005.
31. Lunsford LD, Bissonette DJ, Zorub DS: Anterior surgery for cervical disc disease. Part 2: Treatment of cervical spondylotic myelopathy in 32 cases. J Neurosurg 53:12-19, 1980.
32. Chang SD, Adler JR Jr: Current treatment of patients with multiple brain metastases. Neurosurg Focus 9:e5, 2000.
33. Flickinger JC, Barker FG 2nd: Clinical results: Radiosurgery and radiotherapy of cranial nerve schwannomas. Neurosurg Clin N Am 17:121-128, vi, 2006.
34. Kuo JS, Yu C, Petrovich Z, et al: The CyberKnife stereotactic radiosurgery system: Description, installation, and an initial evaluation of use and functionality. Neurosurgery 53:1235-1239; discussion 1239, 2003.
35. Romanelli P, Schaal DW, Adler JR: Image-guided radiosurgical ablation of intra- and extra-cranial lesions. Technol Cancer Res Treat 5:421-428, 2006.
36. Groves DA, Brown VJ: Vagal nerve stimulation: A review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. Neurosci Biobehav Rev 29:493-500, 2005.
37. Nauta HJ, Soukup VM, Fabian RH, et al: Punctate midline myelotomy for the relief of visceral cancer pain. J Neurosurg 92:125-130, 2000.
38. Willis WD Jr, Westlund KN: The role of the dorsal column pathway in visceral nociception. Curr Pain Headache Rep 5:20-26, 2001.
39. Zimmerman RS, Sirven JI: An overview of surgery for chronic seizures. Mayo Clin Proc 78:109-117, 2003.
40. Devlin AM, Cross JH, Harkness W, et al: Clinical outcomes of hemispherectomy for epilepsy in childhood and adolescence. Brain 126:556-566, 2003.
41. Gassas A, Kennedy J, Green G, et al: Risk of ventriculoperitoneal shunt infections due to gastrostomy feeding tube insertion in pediatric patients with brain tumors. Pediatr Neurosurg 42:95-99, 2006.
42. Ein SH, Miller S, Rutka JT: Appendicitis in the child with a ventriculo-peritoneal shunt: A 30-year review. J Pediatr Surg 41:1255-1258, 2006.
43. Sane SS, Towbin A, Bergey EA, et al: Percutaneous gastrostomy tube placement in patients with ventriculoperitoneal shunts. Pediatr Radiol 28:521-523, 1998.
44. Eftekhar B, Ghodsi M, Nejat F, et al: Prophylactic administration of ceftriaxone for the prevention of meningitis after traumatic pneumocephalus: Results of a clinical trial. J Neurosurg 101:757-761, 2004.
45. Friedman JA, Ebersold MJ, Quast LM: Post-traumatic cerebrospinal fluid leakage. World J Surg 25:1062-1066, 2001.
46. Kestle JR, Garton HJ, Whitehead WE, et al: Management of shunt infections: A multicenter pilot study. J Neurosurg 105:177-181, 2006.

73 CAPÍTULO

Cirurgia Plástica

John L. Burns, MD e Steven J. Blackwell, MD

Cirurgia plástica é um termo originalmente derivado da palavra grega *plastikos*, que significa moldar ou alterar a forma. A cirurgia plástica é uma especialidade cirúrgica extremamente variada cujo principal objetivo consiste em restaurar a forma e a função. Conforme definido pelo American Board of Plastic Surgery, "a especialidade de cirurgia plástica lida com o reparo, a substituição e a reconstrução pós-defeitos da forma ou função envolvendo a pele, sistema musculoesquelético, estruturas craniomaxilofaciais, mão, extremidades, mama, tronco e genitália externa. Utiliza princípios cirúrgicos estéticos não somente para melhorar o indesejável nas estruturas normais, como também em todos os procedimentos reconstrutores."

A natureza distinta desta disciplina se presta a muitas áreas de especialização. Estas incluem, mas não se limitam, a cirurgia microvascular e de mão, cirurgia craniomaxilofacial, cirurgia no tratamento agudo e de reconstrução em queimaduras, e cirurgia estética. Muitas dessas áreas — incluindo cirurgia da mão, queimaduras, cuidados com as feridas e doenças cutâneas malignas — são abordadas em outros capítulos. Dessa forma, oferecemos aos estudantes de medicina, residentes e cirurgiões gerais somente uma breve descrição da cirurgia plástica com ênfase em reconstrução.

PRINCÍPIOS GERAIS E TÉCNICAS EM CIRURGIA PLÁSTICA

Incisões Cutâneas e Excisões

Como a cirurgia plástica lida com feridas difíceis e seus problemas, é necessária atenção meticulosa no fechamento das feridas para evitar cicatrizes indesejadas. Incisões cutâneas são cuidadosamente planejadas de forma a minimizar a cicatriz. Dobras cutâneas e áreas cobertas por pêlos representam localizações úteis para camuflar incisões. Por exemplo, incisões faciais podem ser escondidas nas dobras pré-auriculares, subciliares ou nasolabiais. Incisões na mama podem ser encobertas na pele periareolar, sulco inframamário ou axila.

Deve ser evitada a tensão ao longo da incisão cutânea, porque certamente resultará em cicatrizes largas e desagradáveis. Em 1861, Carl Langer notou que a tensão é distribuída irregularmente na pele e que a pele humana é menos distensível na direção das linhas de tensão do que transversalmente a elas. As "linhas de Langer" podem ser usadas para planejar as incisões cutâneas e diminuir a tensão ao longo da incisão. Quando possível, as incisões devem ser feitas perpendicularmente ao eixo longitudinal dos músculos subjacentes. Linhas de força (LF) são linhas de tensão mínima, que frequentemente se apresentam como linhas de rugas ou linhas naturais da pele.[1] As LF correm perpendicularmente ao músculo subjacente e são acentuadas pela contração deste músculo (Fig. 73-1). Um exemplo deste princípio são as linhas de ruga da testa, que são perpendiculares ao músculo frontal verticalmente orientado. Certas áreas anatômicas onde existe tensão excessiva da pele devem ser evitadas, sempre que possível. As incisões nos ombros, dorso e tórax anterior são áreas de alta tensão e mobilidade, onde é difícil evitar uma cicatriz larga. Os pacientes devem ser questionados sobre sua propensão a desenvolver cicatrizes hipertróficas ou queloides. Orelhas, tórax anterior e os ombros são áreas que tendem a apresentar esses tipos de cicatrizes problemáticas.[2,3]

Quando possível, as incisões cutâneas não devem ser realizadas em superfícies que suportam peso ou são de uso intenso. Incisões feitas na palma da mão, planta do pé ou ponta dos dedos por vezes ocasionam cicatrizes dolorosas e prejudiciais à funcionalidade. As cicatrizes lineares se contraem em até 20% no eixo longitudinal. Por essa razão, as cicatrizes cutâneas que

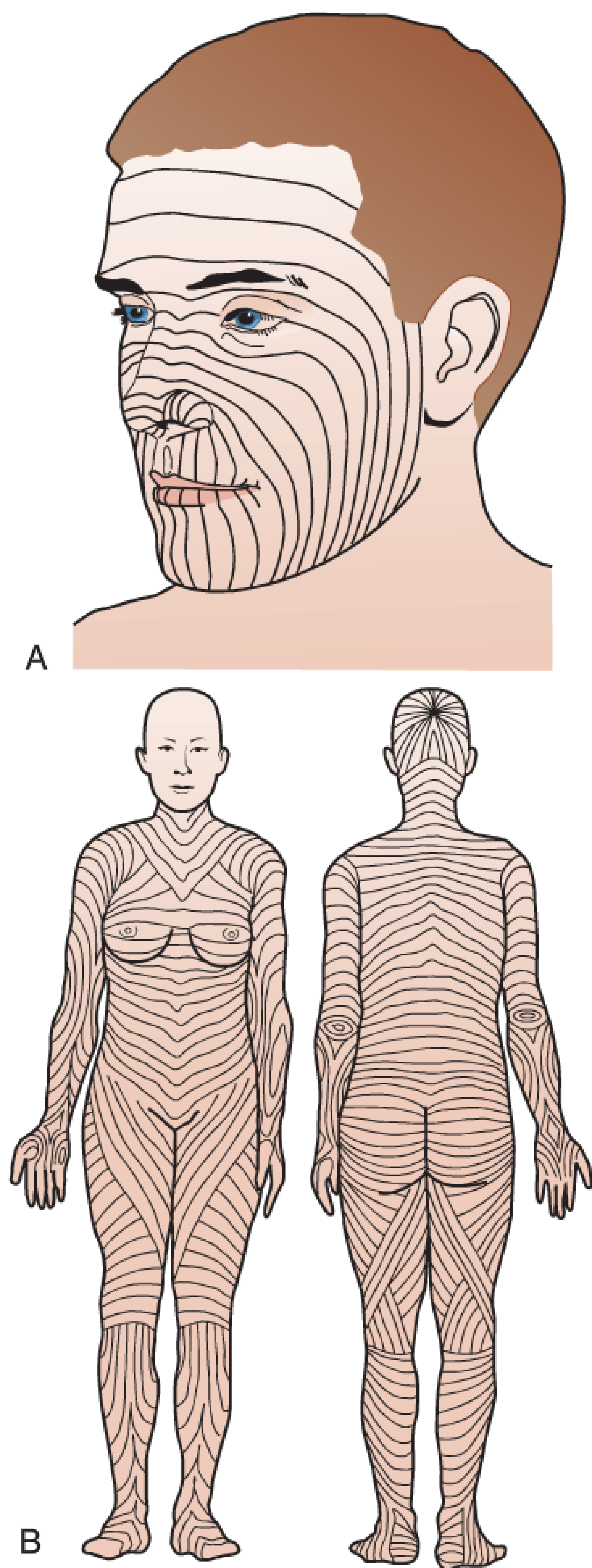


Figura 73-1 A, Linhas de tensão cutânea na face relaxada (LTCRs). B, LTCRs do corpo inteiro. (De Trott A: Wounds and Lacerations: Emergency Care and Closure, 2nd ed. St. Louis, Mosby, 1997, p. 51.)

cruzam a superfície flexora das articulações podem restringir a amplitude do movimento. Esse problema é evitado através do planejamento e do desenho em ziguezague da incisão transversalmente à dobra flexora.

O desenho mais favorável para excisão é a elipse com uma proporção 4:1 do comprimento para largura; isso favorecerá o resultado sem deixar excesso de tecido nas extremidades da incisão (deformidade em "orelha de cão"). Uma ferida excisional circular espontaneamente se orienta em um defeito ovoide de acordo com os princípios de *Langer*, orientando um padrão elíptico complementar e permitindo um fechamento mais estético. Nos casos em que o comprimento da cicatriz é uma preocupação, defeitos circulares podem ser fechados com uma sutura em bolsa, e a cicatriz desfavorável resultante pode ser retocada após alguns meses. A sutura em bolsa é particularmente útil na face, onde a pele é frouxa e os defeitos circulares são comuns.

Feridas Abertas

O fechamento da ferida por cicatrização primária, ou primeira intenção, envolve o fechamento da ferida por aproximação direta da pele, por retalho ou por enxerto. O resultado é a transformação de uma ferida aberta em uma ferida fechada durante uma única sessão cirúrgica. A cicatrização espontânea, ou por segunda intenção, envolve a cicatrização das feridas sem manipulação cirúrgica. A cicatrização terciária, cicatrização por terceira intenção ou fechamento primário tardio, combina características tanto do fechamento primário como da cicatrização espontânea. Nesse caso, a ferida contaminada é deixada aberta por vários dias a fim de permitir que as defesas normais do hospedeiro realizem o desbridamento da ferida. A ferida é, então, fechada primariamente e a força de tensão se desenvolve normalmente.

Uma ferida aberta que passa por cicatrização espontânea pode ter esse processo agilizado se os fatores etiológicos são reconhecidos e o tratamento otimizado. A cicatrização da ferida é negativamente influenciada por fatores sistêmicos, regionais ou locais (Fig. 73-2). Fatores sistêmicos incluem história de tabagismo ativo, diabetes, desnutrição, anemia, hipoxemia, insuficiência cardíaca congestiva ou doença arterial coronariana, imunossupressão, câncer e fatores genéticos. Fatores regionais incluem aterosclerose periférica, hipertensão venosa e neuropatia periférica. Causas locais compreendem trauma, queimaduras, pressão, infecção, radiação e infiltração. Esses fatores devem ser reconhecidos durante a avaliação de uma ferida aberta, e o tratamento deve dirigir-se tanto à ferida aberta quanto a qualquer fator que ameace prejudicar a cicatrização.

Dois problemas comuns encontrados nas feridas crônicas são desnutrição e inoculação bacteriana. Grandes feridas crônicas podem ainda servir como uma fonte de perda de proteína. Um nível sérico de albumina menor que 2,5 g/dL reflete reserva nutricional inadequada e prejudica a capacidade de cicatrização da ferida. Para que ocorra cicatrização normal, é necessária atenção cuidadosa quanto à dieta e à reposição proteica.

O fechamento primário das feridas além das seis a oito horas era historicamente condenado devido à preocupação quanto à invasão bacteriana. Entretanto, vários estudos científicos têm mostrado que quando o suprimento sanguíneo para a ferida é adequado e não há invasão bacteriana as feridas podem ser fechadas com segurança a qualquer tempo após irrigação e desbridamento adequados.[4] A cultura por *swab* de superfícies de feridas oferece subsídios inadequados e inexatos do risco de infecção na ferida. Bacteriologia quantitativa é um teste altamente efetivo, já que a biopsia de tecido viável pode avaliar adequadamente o risco de um resultado desfavorável para o fechamento da ferida (> 10^3 bactérias por grama de tecido para

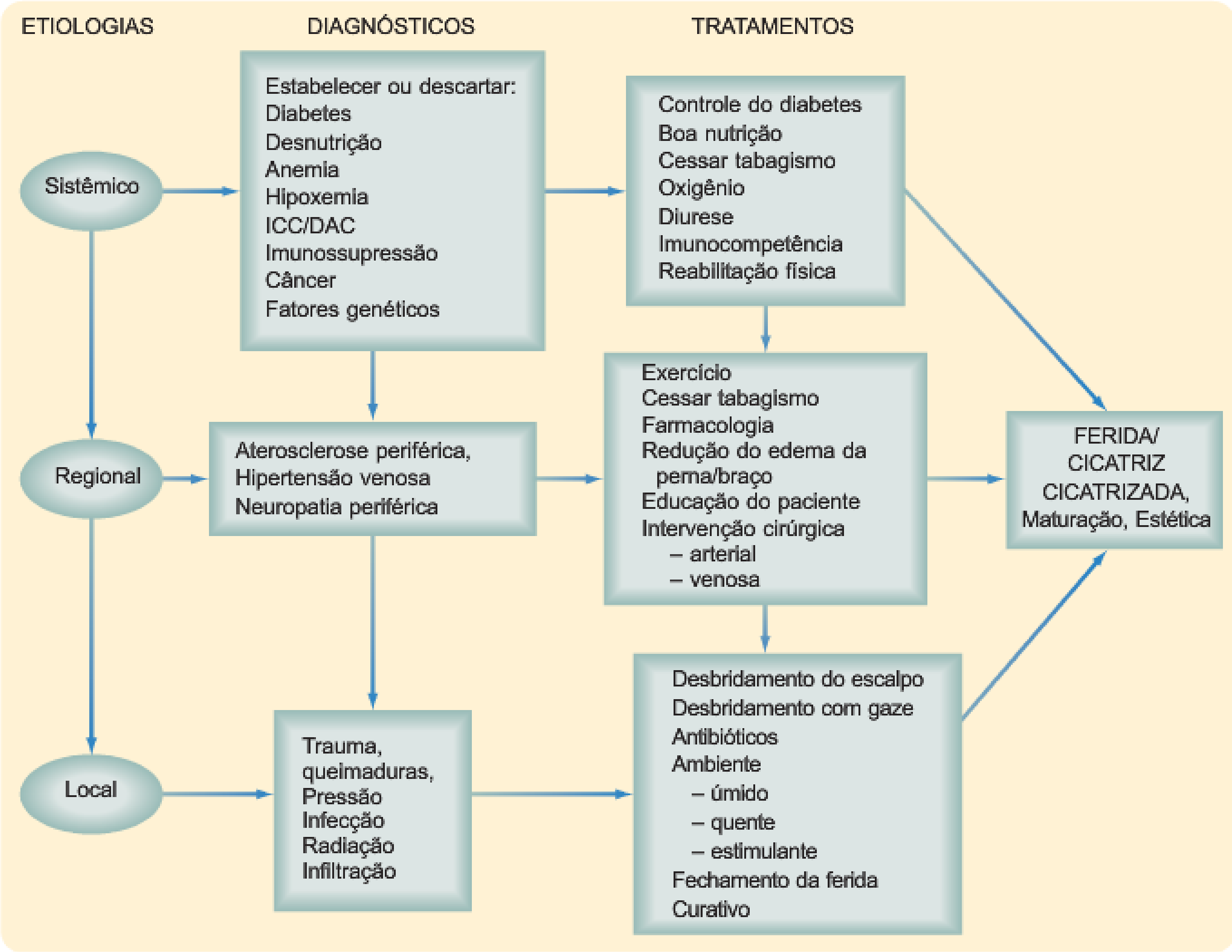


Figura 73-2 **Impedimentos à cicatrização de ferida**. ICC, **Insuficiência cardíaca congestiva**; DAC, **doença arterial coronariana**. (De Russel R [ed]: Plastic Surgery Educational Foundatioin: Instructional Courses, Vol 4. St. Louis, Mosby, 1991, p. 252.)

Streptococcus β-hemolíticos e > 10^5 bactérias por grama de tecido para todas as outras espécies bacterianas). Espera-se que feridas com contagens inferiores a estas cicatrizem.

Fechamento da Ferida

Em geral o fechamento eficiente das feridas, um dos objetivos da cirurgia plástica, segue uma sequência de complexidade de reconstrução iniciando com o mais simples e avançando ao mais complexo (Tabela 73-1). Uma cicatrização linear ótima é encontrada quando as bordas cutâneas estão coaptadas sob tensão mínima sem excesso de pele nos pólos incisionais ("orelha de cão"). O deslocamento da pele adjacente, logo abaixo da derme ou superficialmente à fáscia, é comumente usado para aliviar a tensão. O fechamento da ferida por camadas é aquele em que as camadas anatômicas seccionadas são reaproximadas plano por plano. A aproximação da derme é de suprema importância, para aliviar a tensão ao longo da ferida. As suturas dérmicas devem ser realizadas com os nós sepultados, podendo ser colocadas verticalmente, obliquamente ou horizontalmente para aproximar suas bordas. Após um correto fechamento dérmico, as bordas cutâneas devem estar perfeitamente alinhadas, mesmo que levemente evertidas, ao longo da ferida.

As suturas epidérmicas funcionam para um alinhamento refinado das bordas cutâneas. Pontos separados são menos isquemiantes do que as suturas contínuas. A agulha deve entrar e sair da pele sob um ângulo de 90 graus para everter as bordas cutâneas. Essa sutura de pele deve ser removida assim que a força tênsil tecidual seja adequada. Suturas deixadas por longo tempo produzem marcas de mau aspecto na pele. Por outro lado, remover prematuramente a sutura aumenta o risco de deiscência da ferida. Suturas não absorvíveis na face são comumente removidas depois de cinco dias. Suturas nas mãos, pés ou em áreas que estão em constante movimento devem ser deixadas por 14 dias ou mais (Tabela 73-2). Alternativamente, se for empregada a técnica de sutura contínua intradérmica, o tempo para retirada da sutura pode ser maior sem o risco de marcar a pele. Finalmente, a aproximação epidérmica pode ser obtida sem sutura utilizando um adesivo médico de cianoacrilato como o Dermabond®. Esses adesivos são aplicados nas bordas de pele coaptadas e não contribuem para a força tênsil tecidual. Fitas adesivas, como, por exemplo, Steri-Strips, poderão

Tabela 73-1 Sequência de Complexidade Reconstrutiva

Fechamento linear
Enxerto cutâneo
Retalho cutâneo
Retalhos miocutâneos
Retalhos livres

Tabela 73-2 Guia para Retirada de Pontos de Sutura por Área

REGIÃO DO CORPO	REMOÇÃO (DIAS)
Escalpo	6–8
Orelha	10–14
Pálpebra	3–4
Sobrancelha	3–5
Nariz	3–5
Lábios	3–4
Face (outros)	3–4
Tórax, abdome	8–10
Dorso	12–14
Extremidades	12–14
Mão	10–14
Pé, planta	12–14

também ser aplicadas após o fechamento das feridas e auxiliar na manutenção das bordas cutâneas coaptadas.

Visitas de seguimento subsequentes são necessárias para pesquisar infecção, monitorar a qualidade da cicatrização, remover suturas e avaliar a maturação da cicatriz. As infecções devem ser detectadas e tratadas precocemente. Eritema na linha de sutura deve ser considerado celulite bacteriana, e não "reação da sutura", devendo ser tratado com antibioticoterapia apropriada e antimicrobianos tópicos. A infecção não diagnosticada pode levar à deiscência da ferida e a cicatrizes problemáticas. Pacientes devem ser orientados a evitar exposição das cicatrizes imaturas à radiação ultravioleta devido aos riscos de hiperpigmentação local. Embora o melhor seja proteção por barreira, os fotoprotetores também poderão ser usados. Pacientes com cicatrizes endurecidas e sensíveis poderão se beneficiar com uma massagem na cicatriz, utilizando loção hidratante para amaciar a cicatriz e diminuir o desconforto.

Alguns pacientes podem demonstrar propensão à formação de cicatrizes hipertróficas ou queloides. Durante o pré-operatório devem ser discutidos e revisados os riscos aumentados de cicatrizes desagradáveis nos pacientes suscetíveis. Quando a ferida demonstra essa tendência, várias opções de tratamento estão disponíveis. Medicação antipruriginosa é frequentemente necessária para controlar as queixas de prurido na cicatriz. Pode ser realizada uma massagem na cicatriz com loção para amaciar e aliviar os sintomas. Embora o mecanismo ainda não seja esclarecido, a aplicação tópica de lâminas de silicone gel tem mostrado seu valor melhorando essas cicatrizes problemáticas. A injeção intralesional de esteroides em um queloide pode inativar e contrair a cicatriz, embora tais terapias não estejam indicadas para cicatrizes hipertróficas. Acompanhamentos periódicos são necessários para avaliar a resposta terapêutica. Em casos extremos, a radioterapia pode ser utilizada para tratar cicatrizes queloidianas graves, como, por exemplo, as cicatrizes que causam prejuízo funcional.

Desbridamento e Irrigação

Apesar de tecnicamente fácil, o desbridamento apropriado das feridas requer julgamento cirúrgico perspicaz e inspeção cuidadosa. O desbridamento abrange a remoção dos tecidos desvitalizados e contaminados enquanto se preservam as estruturas nobres, tais como nervos, vasos sanguíneos, tendões e osso. A extensão do desbridamento é modificada de acordo com o tipo de ferida. Feridas infectadas como aquelas encontradas com fasciíte necrosante devem ser intensivamente desbridadas e redesbridadas a cada 24-48 horas até que a infecção esteja controlada. Essas infecções se disseminam agressivamente, e o desbridamento conservador pode levar a uma maior perda de tecido e até à morte. Em contraste, as feridas traumáticas (especialmente feridas de cabeça e pescoço) devem ser desbridadas conservadoramente, porque a condição inicial frequentemente aparenta ser mais grave do que a real.

Depois do desbridamento, as feridas abertas devem ser mantidas úmidas. O dessecamento dessas feridas resulta em perdas de fluidos proteicos e necrose das camadas superficiais da ferida. A técnica popular de troca de curativo úmido para seco deve ser vista como uma técnica de desbridamento de superfície, e não como um substituto para um curativo apropriado. Essa técnica, quando usada em um ferimento limpo e viável, pode causar lesão ao tecido de granulação e retardar a cicatrização da ferida.

Além do desbridamento, a irrigação da ferida, com ou sem antibióticos, deve ser a base do controle da infecção. Feridas suspeitas de grande contaminação devem ser analisadas com bacteriologia quantitativa, como discutido anteriormente. Existem inúmeros sistemas de lavagens por jato (Fig. 73-3) que, pela força da irrigação na superfície da ferida, diminuem a carga bacteriana. Geralmente, a lavagem por jato diminui a carga bacteriana na superfície da ferida numa proporção de cem vezes. A quantidade de irrigantes usada é em média de 1,5 litro, diretamente proporcional ao tamanho da ferida.

Enxertos e Retalhos

Como regra, o cirurgião usa o princípio da complexidade crescente quando avalia as possibilidades de fechamento da ferida (Tabela 73-1). Esse princípio deve ser seguido de maneira que as opções simples sejam usadas antes de considerar as soluções complexas. Um plano secundário deve estar disponível em caso de falha no plano primário. Desta maneira, o cirurgião assegura não comprometer uma futura opção quando executa um fechamento inicial.

Progredindo na escala de complexidade, os enxertos cutâneos vêm em segundo lugar, após o fechamento linear da ferida. Baseados na espessura, enxertos cutâneos podem ser divididos em enxertos de espessura total e espessura parcial (Fig. 73-4). Enxertos de espessura total incluem a epiderme e toda a derme subjacente; o sítio doador deve ser fechado separadamente. Os

Figura 73-3 Exemplo de sistema de lavagem a jato utilizado para irrigar a ferida.

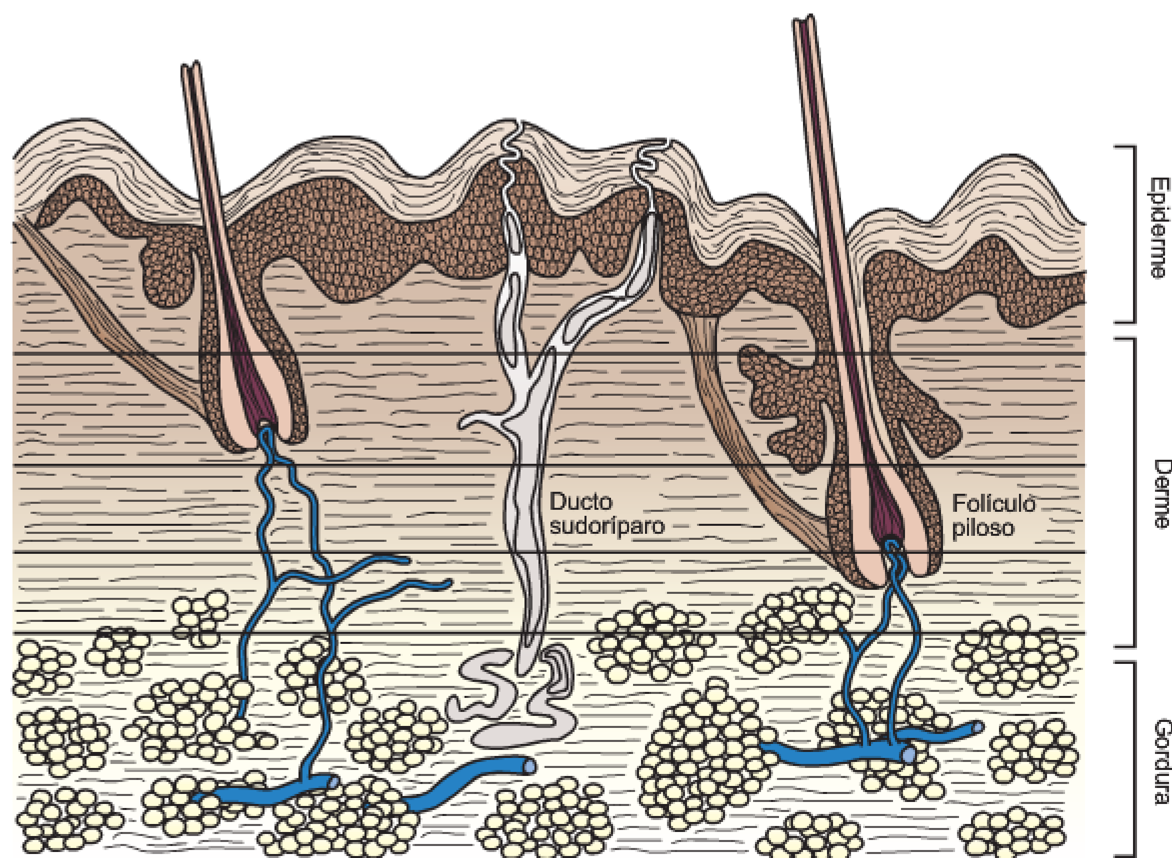


Figura 73-4 Corte através da pele mostrando os níveis contidos nos enxertos de espessura parcial e nos de espessura total.

de espessura parcial variam quanto à quantidade de derme incluída no enxerto. Os modernos dermátomos elétricos permitem a seleção precisa da espessura do enxerto. Em geral, a espessura de um enxerto parcial é de 10/1.000 de uma polegada. Para enxertos de espessura parcial, o sítio doador frequentemente é fechado com curativo oclusivo ou com gaze impregnada em medicação. O sítio doador restaura-se espontaneamente. Devido a essa capacidade de restauração do sítio doador, os enxertos de espessura parcial são especialmente importantes no fechamento de grandes feridas. Esses sítios doadores de enxertos de espessura parcial poderão ser utilizados para nova retirada de enxerto após a restauração, sendo esse método de fechamento de feridas o carro-chefe no tratamento dos grandes queimados. Enxertos de espessura fina se contraem mais do que os parciais mais espessos ou os de espessura total. Os enxertos de espessura total resistem mais à deformação do que os enxertos parciais finos e, por isso, são mais adequados para a reconstrução onde a contratura tardia pode comprometer a funcionalidade ou o resultado estético.

O enxerto cutâneo deve ser aplicado em leito de ferida adequadamente vascularizado. Ele não vai se integrar a ossos expostos, cartilagem ou tendão desprovidos de periósteo, pericôndrio ou paratendão, respectivamente, ou seja, na ausência de leito receptor vascularizado. Existem três etapas na "pega" de um enxerto cutâneo: embebição, inosculação e revascularização. A embebição ocorre até 48 horas após a colocação do enxerto e envolve a absorção de nutrientes pelo enxerto. A inosculação designa o período no qual os vasos do enxerto e do leito receptor se tornam alinhados. Ainda existe uma discussão se novos vasos são formados ou se os vasos preexistentes no enxerto e no leito são reconectados. Finalmente, depois de aproximadamente cinco dias termina o processo de revascularização e o enxerto demonstra tanto fluxo arterial quanto venoso.

As razões para o insucesso de uma enxertia cutânea são bem compreendidas. As causas mais comuns são hematomas (ou seromas), infecção e a movimentação (cisalhamento).[5] O hematoma frequentemente é consequência de uma hemostasia intraoperatória inadequada, e pode ser identificado antes que ocorram prejuízos irreversíveis. Ao exame do enxerto cutâneo antes do quarto dia pós-operatório o hematoma ou seroma pode ser drenado e a obstrução mecânica à revascularização do enxerto removida. Alguns cirurgiões fazem incisões no enxerto com o objetivo de drenar os fluidos debaixo do enxerto. Pode também ser utilizado um dispositivo expansor do enxerto, que fica como rede ou *mesh-graft*. Embora esse método possa prover portas de saída para os fluidos serosos ou sangue, o aspecto resultante "em rede" é definitivo, o que pode comprometer o aspecto em reconstruções estéticas. A contaminação bacteriana de uma ferida resulta em perda do enxerto. Os antimicrobianos tópicos ou sistêmicos, ou ambos, podem ser usados para controlar a proliferação bacteriana. Finalmente, a movimentação do enxerto resulta em quebra dos delicados alinhamentos capilares e consequente perda do enxerto. A imobilização do enxerto é muito importante, e pode ser obtida por uma variedade de métodos, incluindo curativos acolchoados, de leve compressão ou um dispositivo de fechamento a vácuo, somente para citar alguns.

Consideração especial na escolha de um sítio doador de enxerto cutâneo inclui a qualidade e a coloração da pele da região doadora, para que seja o mais compatível com o sítio receptor. Por exemplo, a pele total retirada da área acima das clavículas se adapta melhor a um enxerto na face. Enxertos cutâneos excisados de áreas caudais à cintura resultam em descoloração e possível crescimento não desejado de pelos. Os sítios doadores de enxertos de espessura parcial deixam marcas permanentes, sendo prudente, portanto, escolher um sítio doador que possa ser escondido. Quando é necessária uma grande quantidade de

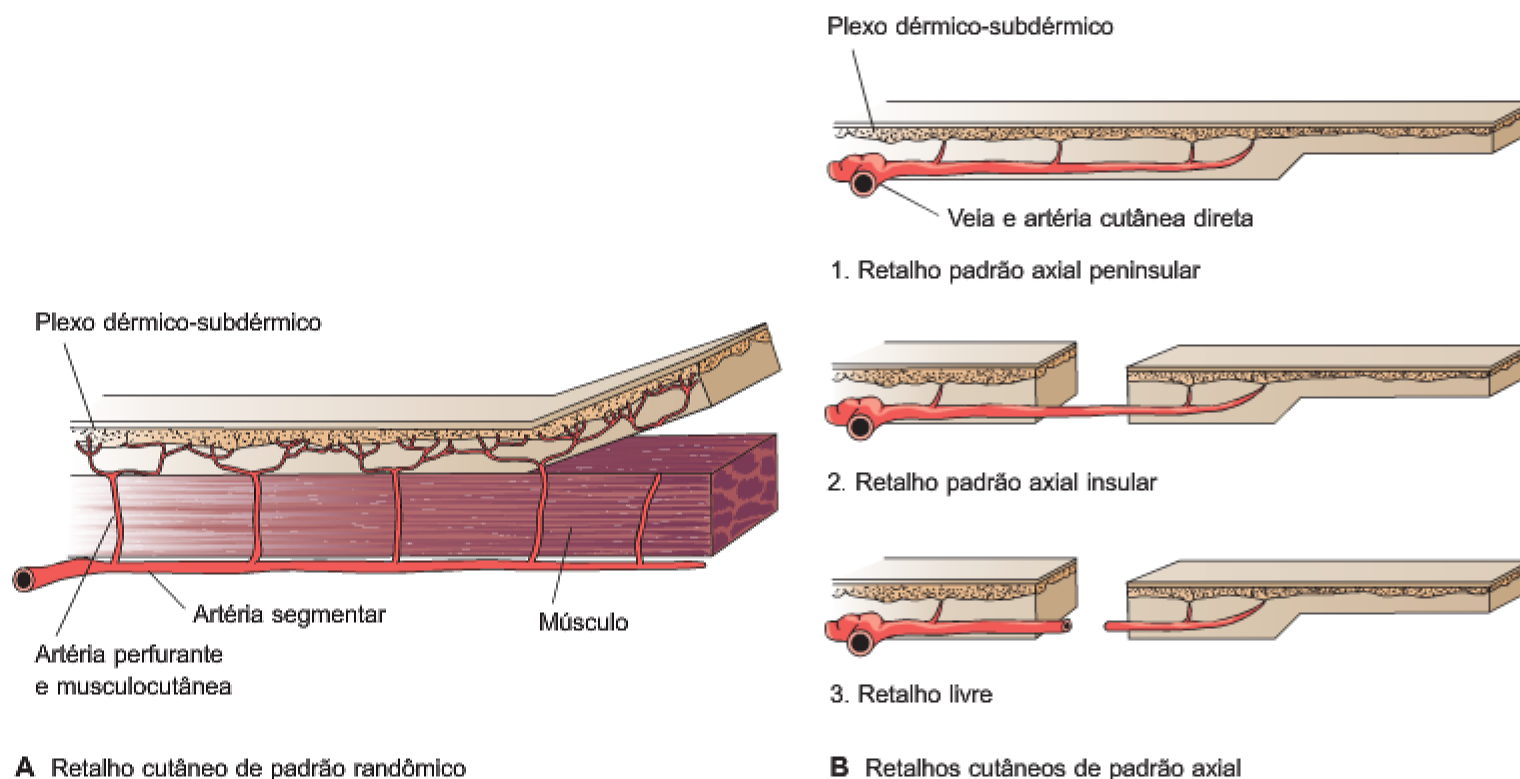


Figura 73-5 A e B, Padrão vascular dos retalhos cutâneos randômicos (A) e axiais (B). (De Place MJ, Herber SC, Hardesty RA: Basic techniques and principles in plastic surgery. In Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHM [eds]: Grabb and Smith's Plastic Surgery, 5th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, p. 21.)

enxerto, as coxas e as nádegas são áreas que podem ser escondidas com as peças de roupa do dia a dia. A região interna do braço ou a prega inguinal são boas fontes de enxerto de espessura total, porque ambas as áreas oferecem fontes de pele relativamente glabras, e o sítios doadores podem ser facilmente encobertos com as roupas. Os sítios doadores de enxerto parcial no couro cabeludo são frequentemente negligenciados. É necessário ter cuidado para evitar a retirada de enxerto abaixo do nível do folículo piloso; este sítio doador, além de restaurar rapidamente e ser indolor, resulta em marca imperceptível.

Retalhos

A reconstrução com retalho representa o próximo procedimento na ordem de complexidade (Fig. 73-5). O *retalho* é definido como um segmento de tecido parcial ou completamente isolado perfundido com o seu próprio suprimento vascular. Os retalhos constituem a opção de escolha quando é necessária uma cobertura acolchoada e durável para reconstruir um defeito tegumentar sobre estruturas vitais, tecidos desprovidos de membrana perivascular ou sobre implantes. Os retalhos variam enormemente em termos de complexidade, do mais simples retalho cutâneo com um suprimento vascular randômico até retalhos livres microvasculares contendo tecidos compostos. Existem vários esquemas para classificar os retalhos. Os retalhos podem ser classificados segundo o tipo de tecido contido: retalhos fasciocutâneos, musculocutâneos ou osteocutâneos.[6,7] Os retalhos são também descritos com base no seu planejamento e método de transferência: avanço, rotação, transposição, interpolação. Além disso, os retalhos podem ser definidos quanto à origem do seu suprimento sanguíneo: ao acaso, axial ou livre. Os retalhos cutâneos ao acaso ou randômicos baseiam-se na pressão de baixa perfusão encontrada nos plexos subdérmicos para manter o retalho, e não num vaso sanguíneo específico.[8] Todavia, os retalhos randômicos são largamente utilizados na reconstrução de defeitos cutâneos, incluindo aqueles resultantes

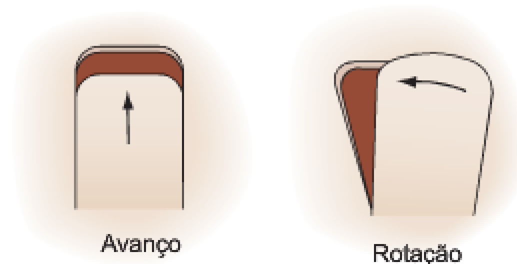


Figura 73-6 Representação gráfica dos retalhos locais comumente utilizados: retalhos de avanço e rotação.

das excisões de tumores malignos cutâneos pela operação de Mohs. Esses retalhos locais recrutam tecido adjacente com base em padrões de planejamento geométricos.

Os retalhos de avanço e rotação representam os retalhos cutâneos de padrão randômico comumente utilizados (Fig. 73-6). A zetaplastia, o retalho bilobado, romboide e o retalho de avanço V-Y (ou Y-V) são os retalhos randômicos comumente usados. A zetaplastia envolve transposição de dois retalhos em forma de triângulos adjacentes para redirecionar e alongar uma cicatriz prévia (Fig. 73-7). Os ângulos de uma zetaplastia podem ser aumentados para fornecer um alongamento maior. Normalmente é usado um ângulo de 60 graus, que alonga o membro central em 75%.[9] O retalho bilobado é comumente utilizado para reconstrução nasal; aqui, um grande retalho primário e um retalho secundário menor são transpostos para um defeito adjacente, levando o tecido adjacente frouxo para fechar a ferida (Fig. 73-8). O retalho romboide descrito por Limberg utiliza um paralelogramo com ângulos de 60 e 120 graus para transpor tecido para um defeito em forma de diamante. É uma opção de retalho extremamente versátil e a escolha de muitos cirurgiões plásticos. Finalmente, os retalhos em avanço tipo V-Y (ou

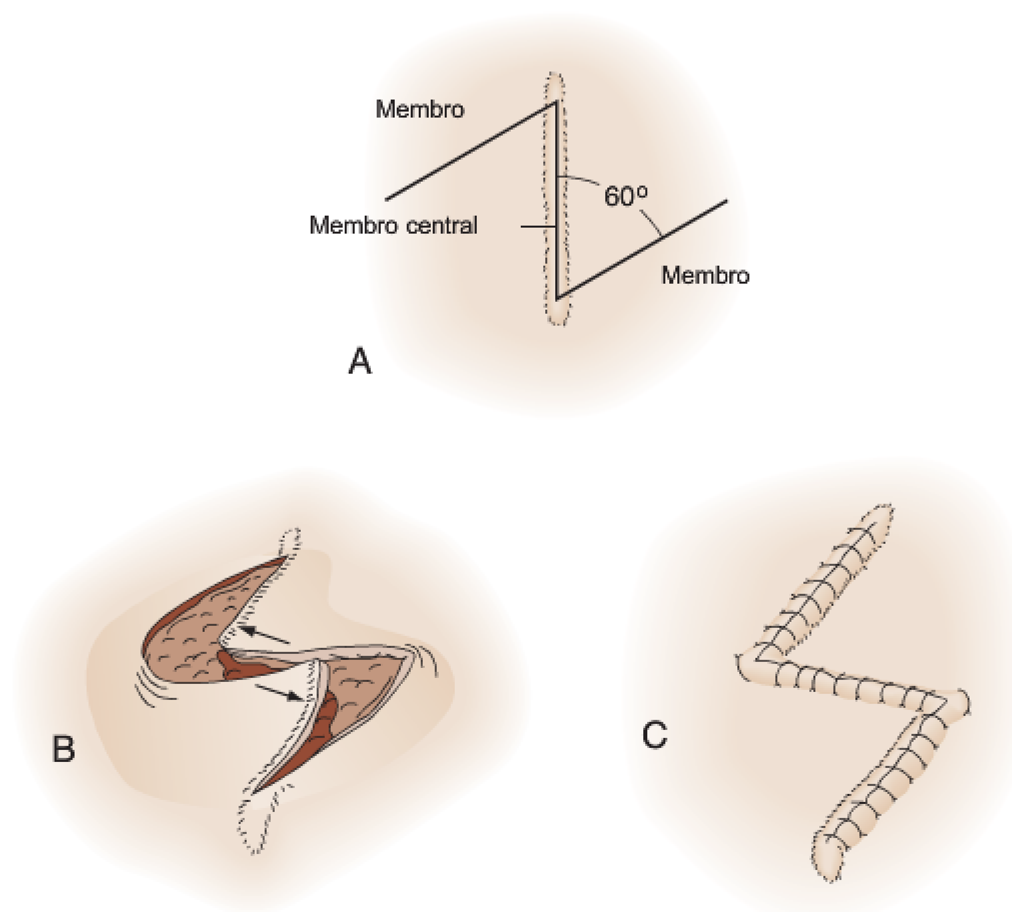


Figura 73-7 **Representação gráfica de retalho de transposição tipo zetaplastia comumente utilizado para liberação de contratura cicatricial.** (De Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHM [eds]: Grabb and Smith's Plastic Surgery, 5th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, p. 20.)

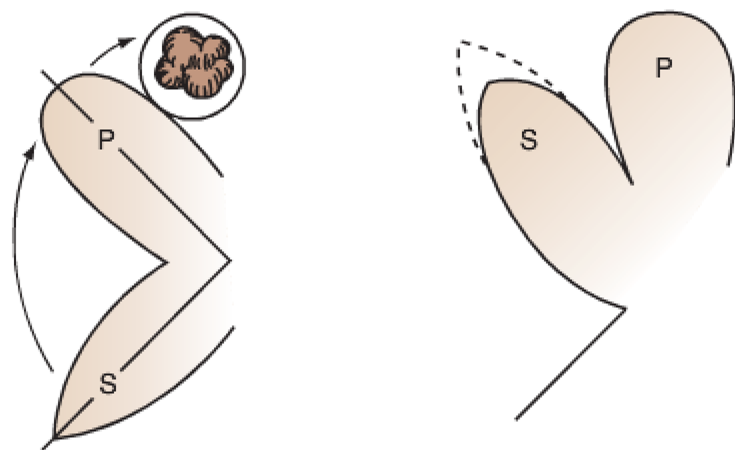


Figura 73-8 **Representação gráfica do retalho bilobado comumente utilizado para reconstrução nasal. P, retalho primário; S, retalho secundário.** (De Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHM [eds]: Grabb and Smith's Plastic Surgery, 5th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, p. 23.)

Y-V) são comumente utilizados a fim de alongar cicatrizes em torno do nariz ou boca. Uma pequena incisão na base do retalho, avançando pelo pedículo, pode diminuir a tensão em sua extremidade, criando, assim, um arco maior de rotação; se essa incisão for muito exagerada ou existir tensão no retalho, pode haver isquemia no retalho e risco para sua viabilidade.

Um retalho axial é baseado em um vaso sanguíneo específico, constituindo um retalho cutâneo ou musculocutâneo estável e reprodutível. Os retalhos podem ser levantados englobando a fáscia subjacente (fasciocutâneo), que recruta o suprimento sanguíneo fascial e, através disso, aumenta a vascularização do retalho. Devido ao seu confiável suprimento sanguíneo, o retalho axial pode ser utilizado para prover o comprimento e o volume necessários que um retalho randômico usualmente não consegue. Um retalho axial que permanece ligado ao seu suprimento vascular proximal e é transposto para o defeito denomina-se *retalho pediculado*. Alternativamente, o pedículo vascular pode ser completamente seccionado, o tecido é transferido e os vasos reanastomosados aos vasos receptores na sua nova localização. Esta técnica requer o uso de microscópio durante a operação, e é denominada *microcirurgia*.

O advento relativamente recente da microcirurgia tem alterado dramaticamente a prática da cirurgia plástica e permitido aos cirurgiões uma pletora de opções reconstrutoras indisponíveis anteriormente.[10] O olho humano é capaz de visualizar objetos tão pequenos quanto 100 µm. Os microscópicos cirúrgicos podem ampliar um objeto em até 40 vezes, permitindo ao cirurgião um controle preciso. Microssuturas utilizam fios de calibre entre 8-0 a 11-0, permitindo ao cirurgião realizar suturas em vasos menores que 1,0 mm de diâmetro. Embora a microcirurgia envolva artérias e veias conhecidas, mesmo pequenos vasos que penetrem e se ramifiquem para nutrir o músculo e a pele sobrejacente podem oferecer uma alternativa poupadora de músculo para a transferência de tecido. Embora tecnicamente desafiadores, hoje são feitos retalhos perfurantes em reconstrução mamária derivados do retalho musculocutâneo transverso músculo reto abdominal (TRAM). A vantagem da separação da pele do músculo é a preservação da integridade e da força contensiva da parede abdominal.[11]

Os princípios e as técnicas da microcirurgia são similares aos da cirurgia vascular. Entretanto, é essencial um laboratório de treinamento com microscópio cirúrgico usando pequenos animais antes de se passar para a prática clínica. Além disso, é mandatório ter experiência em reconhecer as causas de uma perda do retalho e suas soluções. Embora existam inúmeras técnicas, tais como Doppler e monitoração de temperatura, a avaliação clínica continua sendo o padrão para monitorar o retalho livre. A causa mais comum de insucesso do retalho é a congestão venosa. Se existe suspeita do problema, a primeira atitude consiste em remover à beira do leito os pontos de sutura suficientes para aliviar a pressão no retalho. O tratamento-padrão envolve um rápido retorno à sala de operação para aliviar a pressão, drenar qualquer tipo de coleção fluida, eliminar fontes de torção do pedículo vascular, examinar e, possivelmente, revisar a anastomose arterial e/ou venosa. Muitos agentes farmacológicos têm sido usados para manipular o tônus vascular e a cascata de coagulação e reduzir os efeitos adversos dos mediadores inflamatórios liberados através da via do ácido aracdônico. Terapia com sanguessugas pode ocasionalmente salvar um retalho que esteja sofrendo de congestão venosa significativa. Apesar de muitas terapias, nada substitui uma técnica cirúrgica meticulosa e uma boa avaliação clínica pós-operatória.

Avanços recentes nas técnicas microcirúrgicas, unidos a avanços em imunologia de transplante, podem tornar possível a substituição de subunidades anatômicas ausentes ou não funcionais. Seguindo o trabalho pioneiro do cirurgião plástico laureado com o prêmio Nobel, Joseph Murray, que executou o primeiro transplante renal, décadas de refinamentos em terapia anti-rejeição tornaram realidade o transplante completo de mão e o transplante parcial da face.[12-14] Embora os debates éticos sobre o transplante eletivo continuem, não existe dúvida de que para os traumas devastadores de mão e desfiguração da face o transplante oferece esperança de ser a melhor solução. Entretanto, o risco vitalício de rejeição, o risco de câncer devido à imunodepressão crônica e as questões sociais e de identidade (transplante de face) tornam esse procedimento controverso no momento.

CABEÇA E PESCOÇO: CONGÊNITAS E CRANIOMAXILOFACIAIS

Fenda Labial e Palatina (Lábio Leporino)

Defeitos congênitos da cabeça e do pescoço compõem uma grande percentagem das cirurgias plásticas pediátricas. Nesse ponto, nenhum outro problema é mais comum que a fenda labial e palatina congênita. Uma análise epidemiológica é importante para aconselhar os pais ansiosos. A fenda labial e palatina ocorre em aproximadamente um de cada mil nascidos vivos. Diferenças raciais são notadas, com grande prevalência em centro-americanos e asiáticos, depois os brancos e menos comumente nos afro-americanos. A fenda palatina isolada ocorre em aproximadamente um de cada 2.000 nascidos vivos. Fenda labial e/ou palatina ocorre como evento isolado em 86% dos casos, mas são combinadas com outras malformações em 14% dos casos. Quando um irmão tem fenda labial ou palatina, a probabilidade de uma próxima criança ser afetada é de 4%. Quando um dos pais e mais a criança são afetados, a probabilidade de a próxima criança ter fenda labial ou palatina aumenta para 17%.[15] A etiologia da fenda labial e palatina permanece desconhecida, mas uma combinação multifatorial de hereditariedade e fatores ambientais parece mais plausível. Agentes ambientais suspeitos baseados puramente em estudos animais têm implicados a fenitoína, o etanol e a deficiência de folato.

Para aqueles nascidos com fenda labial ou palatina, uma equipe multidisciplinar é a melhor opção para prover o mais alto nível de cuidado. Os pacientes com fenda requerem uma variedade de especialistas, incluindo cirurgião plástico, otorrinolaringologista, dentista pediátrico, ortodontista, nutricionista, pediatra, fonoaudiólogo, psicólogo e assistente social. Essas equipes organizadas geralmente empregam cirurgiões experientes, que executam um grande número dessas operações e estão mais familiarizados com a vareidade de casos. O momento do reparo da fenda é importante, e a recomendação geral é que o reparo da fenda labial seja realizado aos 3 meses, o reparo do palato antes dos 12 meses e o enxerto de osso alveolar aos 9 anos, aproximadamente, o que coincide com a erupção parcial dos dentes caninos.[9] A criança provavelmente vai precisar de outras operações para corrigir os problemas da fala não responsivos à fonoterapia, o déficit de osso residual, a fístula oronasal na linha da gengiva, a obstrução nasal, a oclusão dental defeituosa e o estigma de fissurado. Como a disfunção da tuba auditiva é um achado na maioria das crianças com fenda palatina, é comum a colocação de tubos de miringotomia para prevenir otite média recorrente e preservar a audição.

Princípios do reparo da fenda labial incluem reconstrução por planos da pele, músculo e mucosa para restaurar a simetria e a função. A moldagem ortodôntica nasoalveolar pré-cirúrgica tem sido proposta como um meio de auxiliar no processo de alinhamento pré-operatório dos segmentos não operados. Entretanto, esse processo requer técnicas ortodônticas especializadas e acompanhamento frequente para ajuste, tornando essa modalidade impraticável em muitos centros de fissurados com uma população de pacientes que vivem em locais distantes. O retalho por avanço e rotação de Millard para reparo da fenda labial unilateral (Fig. 73-9) é um dos modelos amplamente aplicados e reprodutíveis.[16] A correção inicial da deformidade nasal é frequentemente realizada no momento do reparo labial. Mesmo que os defeitos pré-operatórios sejam mais graves, o reparo da fenda labial bilateral (Fig. 73-10) com frequência resulta em melhor simetria, uma situação mais aceitável aos olhos.

O objetivo do reparo da fenda palatina é estabelecer uma separação competente que possa isolar a cavidade oral da nasal, recriando o "esfíncter" muscular necessário para elevação

A B

Figura 73-9 **A,** Menino de 3 meses de idade com fenda labial unilateral e de palato. **B,** Fotografia pós-operatória, 5 anos de idade, depois de realizada técnica de Millard de rotação-avanço de retalho para a fenda labial.

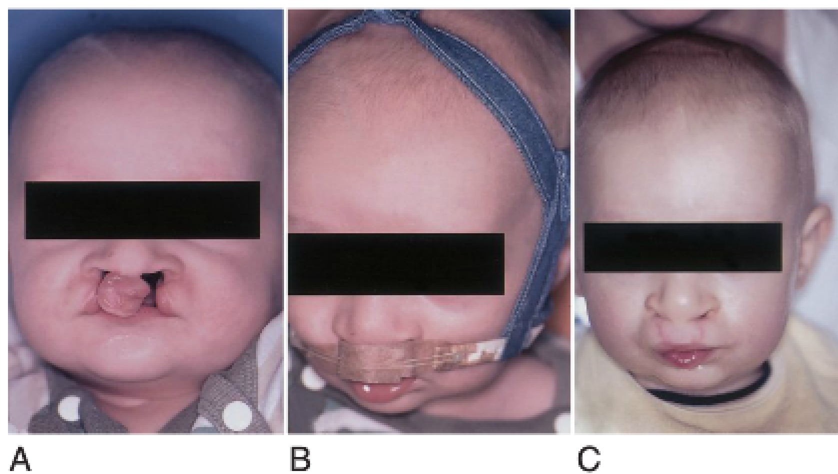


Figura 73-10 **A,** Fotografias pré-operatórias de um menino de 3 meses de idade com fenda labial bilateral e de palato. **B,** Utilização de dispositivo ortodôntico a fim de pressionar, posteriormente, a pré-maxila proeminente. **C,** Visão pós-operatória 6 meses após o reparo da fenda labial.

do palato. Na idade pré-escolar estudos de avaliação e diagnósticos da fala determinam se existe voz anasalada residual; podem ser necessárias operações adicionais de retalho faríngeo ou faringoplastia para corrigir esse problema.

Outras Anomalias Congênitas

O desenvolvimento embrionário da cabeça e do pescoço começa em torno da quarta semana, com a formação dos arcos branquiais. Cistos, seios ou fístulas branquiais representam remanescentes de trajetos epitelizados na lateral do pescoço ao longo da borda anterior do músculo esternocleidomastóideo. Clinicamente, o seio ou a fístula pode se conectar à pele ou à orofaringe e, mais tarde, se não for realizada a excisão cirúrgica, pode ocorrer transformação maligna ou infecção.

A tireoide se desenvolve embriologicamente na base da língua e desce ao longo da linha média do pescoço para sua posição final pré-traqueal. O cisto do ducto tireoglosso resulta dos resquícios de tecido deixados durante a descida embrionária do tecido tireoidiano. Usualmente, o ducto tireoglosso desaparece com o desenvolvimento. Entretanto, remanescentes do ducto podem estar presentes como seios ou cistos ao longo do trajeto de migração. São comumente encontrados na linha média ao nível do osso hioide, sendo tratados por excisão.

Deformidades da orelha são comuns em recém-nascidos, e têm gravidade amplamente variável. Anotia (ausência completa) e microtia (remanescentes vestigiais ou ausência de parte da orelha) requerem operação complexa e podem estar associadas a outras deformidades craniofaciais. Anormalidades menores da forma da orelha podem ser superadas com modelador ou enfaixamento precoce da orelha do recém-nascido; isso é possível porque os efeitos do estrogênio materno tornam a cartilagem da orelha extremamente flexível e suscetível à mudança de forma. Para a anotia ou microtia, o reparo cirúrgico é recomendado aos 7 anos de idade. Nessa idade, a orelha contralateral se desenvolveu próximo ao tamanho adulto e a criança vai começar a conviver com amigos na escola. Embora existam inúmeros implantes sintéticos para reconstrução da orelha ausente, permanece como ideal o enxerto autógeno da porção cartilaginosa da costela contralateral[17] (Fig. 73-11). O enxerto é modelado e colocado em uma bolsa subcutânea com drenagem a vácuo. Enxertos autógenos de costela têm-se mostrado superiores aos implantes sintéticos devido a sua resistência à expulsão e infecção.

Orelhas em abano originam frequentes provocações dos colegas da criança em idade escolar. Quando a protrusão é excessiva, a otoplastia se impõe. Proeminências de orelha devem ser cuidadosamente analisadas porque podem ocorrer devido à constrição da concha ou hipertrofia, dobra anti-helicoidal ausente ou apagada, ou um ângulo escafoconchal maior que 90 graus. O conhecimento da posição normal da orelha é importante para conseguir um bom resultado pós-operatório. A projeção dos limites anatômicos normais da orelha se estende da sobrancelha, superiormente, até a base da columela nasal, inferiormente; a orelha inclina-se posteriormente cerca de 20 graus verticalmente e se projeta 16 a 18 mm no seu ponto médio a partir da cabeça. Para o excesso de concha, uma elipse de cartilagem pode ser excisada adjacente à mastoide e a concha reduzida ser adicionalmente fixada à fáscia da mastoide.[18] A dobra anti-helicoidal é recriada utilizando tanto a raspagem anterior, para enfraquecer a cartilagem, como a sutura posterior, para alcançar o aspecto natural desejado da convexidade (Fig. 73-12). Idealmente, é melhor hipercorrigir levemente, porque a maioria dos pacientes é sensível às menores proeminências residuais.

Anomalias Menos Comuns

A cirurgia craniofacial é uma disciplina reconstrutora envolvendo o crânio, esqueleto facial e tecidos moles da face. Assim, tanto o neurocirurgião como o cirurgião plástico são capazes de tratar lesões devido a anomalias congênitas, deformidades pós-traumáticas e defeitos após ablação tumoral. O acesso ao esqueleto craniofacial é efetuado através de dissimuladas incisões, tais como a incisão bicoronal, pálpebral inferior e no sulco labiogengival superior. Após a craniotomia, a dura-máter e o cérebro são afastados para permitir uma exposição segura que viabiliza osteotomias seletivas do esqueleto craniofacial, que será reposicionado e então submetido à fixação rígida usando placas e parafusos.

As anomalias congênitas envolvendo o crânio e o esqueleto facial são raras, mas muito deformantes. A fusão prematura de uma ou mais das suturas cranianas é conhecida como *craniossinostose* e ocorre uma vez a cada 2000 nascidos-vivos.[19] A craniossinostose pode limitar o volume e aumentar a pressão intracraniana.[20] As deformidades cranianas podem também advir de causas extrínsecas, como o torcicolo, ou como resultado da modelagem da cabeça no período intrauterino. Essas anomalias cranianas são responsivas a medidas não cirúrgicas, como terapia compressiva. Quando a sinostose também afeta a base craniana faz parte das chamadas *síndromes craniofaciais*. O crescimento cranial e facial restrito resulta em uma abóbada cra-

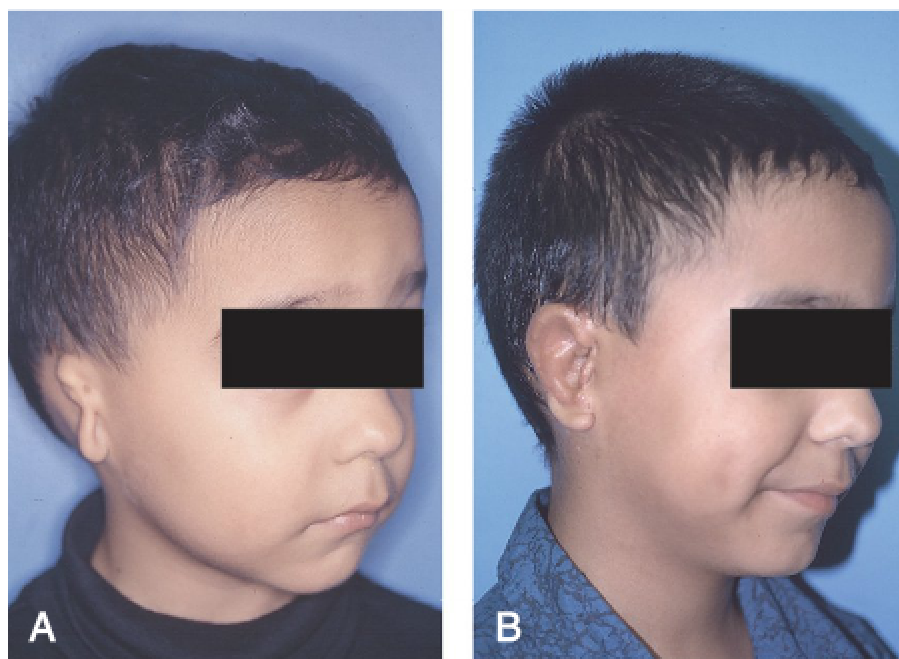


Figura 73-11 **A,** Fotografia pré-operatória de um menino de 3 anos de idade com microtia. **B,** Fotografia pós-operatória na idade de 7 anos, um ano após a reconstrução da orelha com enxerto autólogo de costela e subsequente rotação do lóbulo da orelha.

Figura 73-12 **A,** Vista pré-operatória de menino de 7 anos de idade com orelhas em abano. **B,** Vista pós-operatória 3 meses após otoplastia.

niana constrita e deformada, órbitas rasas com exoftalmia, e retrusão do 1/3 médio da face que se manifesta como estreitamento das vias aéreas nasofaríngeas e maloclusão dentária grave. Exemplos de tais síndromes incluem a síndrome de Apert (craniossinostose, exorbitismo, hipoplasia do terço médio da face e sindactilias complexas) e a síndrome de Crouzon (similar à síndrome de Apert, mas sem sindactilia). Quando é documentado o fechamento craniano prematuro, a correção cirúrgica é realizada em conjunto com o neurocirurgião. Esta operação envolve a remoção das porções afetadas do crânio, remodelagem craniana e recolocação das porções remodeladas com placas e parafusos reabsorvíveis; os melhores resultados são obtidos quando a operação é realizada antes de um ano de idade.[21] Outras condições que podem necessitar de cirurgia craniofacial incluem fendas faciais que se estendem além do lábio e palato, microssomia hemifacial e várias síndromes craniofaciais raras.

A distracção osteogênica é uma técnica empregada por alguns cirurgiões craniofaciais com base no trabalho original de Ilizarov. Na distracção osteogênica, uma osteotomia é realizada nos ossos faciais escolhidos e é empregado um dispositivo fixador interno ou externo. O dispositivo é ativado por um mecanismo de rosca que permite a distracção das terminações ósseas seccionadas em 1 mm por dia até que o comprimento desejado seja alcançado. Osso novo é formado no local da osteotomia, e o distractor é removido várias semanas após a finalização do processo de distracção. No terço médio da face essa técnica é frequentemente empregada com a osteotomia

tipo Le Fort para reposicionamento da maxila. A distracção também tem obtido sucesso aplicada à correção cirúrgica da hipoplasia mandibular unilateral ou bilateral.

As operações maxilofaciais se destinam à oclusão dental com osteotomias seletivas dos ossos faciais. A avaliação pré-operatória envolve usualmente análise cefalométrica do esqueleto facial e sua relação com a dentição. A relação dentária é representada pela classificação de Angle. Classe I é a oclusão central (normal), classe II é a retrusão mandibular com mordida aberta e classe III é a mandíbula prognata com mordida anterior cruzada. Também é necessário o alinhamento ortodôntico pré-operatório dos dentes usando-se modelos dentários. Quando a maxila está acometida pode ser realizada uma osteotomia maxilar (osteotomia Le Fort I) para avançar ou impactar a maxila com sua dentição. Igualmente, a mandíbula pode ser osteomizada com sua dentição intacta, a fim de restaurar a oclusão normal ou central. Procedimentos similares podem ser usados no tratamento da assimetria facial.

Trauma

Lesões dos tecidos moles da face são frequentemente encontradas nas unidades de emergência. Etiologias mais comuns incluem abrasões, lacerações, feridas contusas e mordeduras por animais e humanas. Para as feridas mais graves a avaliação do trauma é mandatória, com o estabelecimento de vias aéreas seguras e imobilização da coluna cervical prévios ao tratamento das lesões faciais.[22] Pacientes com extensas fraturas faciais merecem atenção especial devido ao edema traumático e sangramento intra-oral que podem rapidamente comprometer as vias aéreas, como acontece nas fraturas subcondilares bilaterais da mandíbula. A avaliação radiológica também é indispensável com vistas a descartar fraturas ósseas. O exame físico deve incluir atenção especial à função do nervo facial (sétimo nervo craniano) e à integridade do ducto parotídeo. Os corpos estranhos devem ser retirados e a ferida lavada, mas o desbridamento radical dos tecidos danificados nunca está indicado, já que o tecido facial tem um suprimento sanguíneo excepcional. Deve ser realizada a reaproximação meticulosa dos planos anatômicos assim que as condições clínicas gerais do paciente o permitirem. Isso inclui o realinhamento cuidadoso das sobrancelhas, pálpebras e a linha cutaneomucosa dos lábios. Quando possível, as feridas faciais devem ser lavadas e fechadas dentro de oito horas após a lesão. O fechamento primário pode ser adiado por até 24 horas se as feridas são lavadas, aplicados curativos estéreis e instituída antibioticoterapia. Deve ser realizada a profilaxia para o tétano. O tratamento para mordedura de cães e gatos geralmente inclui um único antibiótico (p. ex., amoxicilina ou doxiciclina), mas para mordeduras humanas deve ser prescrito um segundo antibiótico dirigido à cobertura anaeróbia.

As fraturas faciais mais comuns abrangem fraturas nasais, da mandíbula, do complexo zigomático, maxila (Le Fort I a III), complexo naso-órbitoetmoidal (NOE) e do seio frontal.[23] As fraturas nasais são as mais comuns. O diagnóstico é com frequência estabelecido clinicamente, e os estudos radiológicos adicionam pouco valor. No exame físico é obrigatória a avaliação do septo nasal na investigação de um possível hematoma septal que, se não drenado, pode resultar em necrose e erosão do septo nasal. A maioria das fraturas nasais pode ser tratada com redução fechada e imobilização com gesso incluindo o tamponamento intranasal. No pós-operatório esses pacientes devem ter cobertura antibiótica apropriada, porque a síndrome do choque tóxico foi relatada com o tamponamento intranasal. As fraturas tipo NOE são resultado de impacto de alta energia. Esses pacientes classicamente apresentam fratura nasal complexa englobando deformidade de nariz em sela, base nasal alargada com perda da projeção anterior e telecanto (aumento da distância interpupilar resultante da fratura da parede orbital medial e etmoide com deslocamento lateral dos ligamentos cantais mediais). As fraturas tipo NOE podem envolver dano ao canal nasolacrimal, que pode ser reparado com a colocação de uma prótese. Além disso, deve-se tomar muito cuidado na reposição acurada do ligamento cantal medial e na restauração da projeção nasal.

Fraturas do seio frontal são mais frequentemente vistas em associação com fraturas tipo NOE. Em tais lesões, deve ser pesquisado dano ao ducto nasofrontal e à parede posterior do seio frontal. Quando a lesão ao ducto nasofrontal não é detectada, podem ocorrer obstrução do ducto e mucocele futura. Quando reconhecida, o tratamento principal permanece sendo a obliteração do seio, e inclui o esvaziamento de todo o revestimento mucoso e o tamponamento do seio com osso ou gordura autógena.[24] Rinorreia com líquido encefalorraquidiano indica fratura com comprometimento da parede posterior do seio frontal, e aí a participação do neurocirurgião é essencial. A seleção de um planejamento cirúrgico apropriado leva em conta a deformidade da região frontal, o potencial de obstrução do ducto nasofrontal e a evidência de linhas de fratura na fossa craniana anterior.

As fraturas do terço médio da face que envolvem zigoma e maxila frequentemente resultam em perda da simetria e do nivelamento facial. O nivelamento facial e a sua projeção dependem de um complexo sistema de sustentação óssea. Essa sustentação representa o suporte ósseo mais espesso do esqueleto facial. Na dimensão vertical, a sustentação nasomaxilar, zigomaticomaxilar e pterigomaxilar mantém a altura facial. A projeção anterior da face é mantida pela sustentação horizontal: mandíbula, palato, rebordos orbitários e pilar frontal. Os objetivos primários no reparo das fraturas do terço médio da face são a restauração do nível facial, projeção e simetria. Uma vez reduzidas anatomicamente as fraturas, placas e parafusos colocados nos fragmentos permitem uma fixação rígida. Na população pediátrica, placas e parafusos reabsorvíveis têm demonstrado resistência comparados ao titânio, e como ao final eles são absorvidos, não restringem o futuro crescimento facial.

As fraturas zigomáticas, ou do osso malar, são conhecidas como *fraturas zigomáticas complexas*. Devido à contribuição anatômica do zigoma a margem da órbita, esses pacientes se apresentam com manifestações oculares, como equimose periorbital, hemorragia subconjuntival, parestesia do nervo infra-orbital, sensibilidade na borda infra-orbital e enoftalmia. A tomografia computadorizada com incidência axial e coronal é o melhor exame para avaliar as lesões. Classicamente, essas fraturas envolvem a parede orbital lateral (região zigomaticofrontal), a borda infra-orbital, a sustentação zigomaticomaxilar e o arco zigomático. A redução cirúrgica e a fixação com placas é desafiadora – as relações tridimensionais devem ser anatomicamente perfeitas, porque mudanças volumétricas dentro da órbita podem causar visão dupla permanente e enoftalmia. As fraturas zigomáticas isoladas podem ser acessadas por baixo da fáscia temporal profunda, colocando-se então uma alavanca abaixo do arco fraturado a fim de suspender o segmento deprimido (*i.e.,* acesso de Gillies). Para as fraturas envolvendo o assoalho orbital, a indicação de exploração cirúrgica inclui diplopia, compressão do músculo extraocular e enoftalmia. A lesão da fissura orbital superior é uma emergência cirúrgica. A paralisia nervosa resultante é chamada *síndrome da fissura orbital superior*: ptose palpebral, proptose do globo, olho com limitação de movimentos (paralisias dos III, IV e VI nervos cranianos) e anestesia do ramo oftálmico (V1 nervo craniano). Se houver cegueira acompanhando esses achados, é utilizado o termo *síndrome do ápice orbital*.

As fraturas do terço médio da face que envolvem a maxila podem ser classificadas por características das fraturas conhecidas como Le Fort I, II e III (Fig. 73-13). Esses padrões também representam uma progressiva gradação de gravidade e refletem o aumento da energia de impacto. As fraturas Le Fort I atravessam a maxila horizontalmente ao nível da fossa piriforme. As fraturas Le Fort II envolvem a junção nasofrontal, o processo nasal da maxila, a porção medial da borda orbital inferior e pela maxila anterior. As fraturas Le Fort III se referem à disjunção completa do esqueleto facial da base do crânio. A redução cirúrgica das fraturas maxilares começa com a colocação de arcos para a dentição maxilar e mandibular. A dentição é, então, trazida para a oclusão normal antes de fixar as fraturas. Esse procedimento, conhecido como *fixação interdental* ou *intermaxilar* (IMF), é necessário para restabelecer as relações dentoesqueléticas apropriadas, imobilizar as fraturas ósseas e assegurar uma oclusão pós-operatória normal. Os pontos da sustentação facial são fixados com placas, restaurando o nível e a projeção facial normais.[25]

As fraturas da mandíbula, em frequência, só perdem para as fraturas nasais. Como a mandíbula é o mais largo e mais forte dos ossos faciais, a força necessária para fraturá-la pode também lesar a coluna cervical. É recomendada a imobilização da coluna cervical, já que até cerca de 10% dos traumas da coluna cervical coincidentes são relatados em associação com fratura da mandíbula.[22] Além disso, as vias aéreas podem estar comprometidas em pacientes com fraturas subcondilares bilaterais da mandíbula, devido à perda do suporte da orofaringe posterior. A avaliação radiológica recomendada para fratura da mandíbula inclui radiografias panorâmicas (Panorex) e radiografia com incidência de Towne. Como nas fraturas do terço médio da face, a restauração das oclusões dentais constitui a base do seu tratamento. Faz-se necessária a IMF antes da exposição das fraturas e colocação de placas. Na maioria das fraturas mandibulares as placas podem ser colocadas utilizando-se incisões intraorais. Se necessário pode ser feita uma pequena incisão percutânea para auxiliar no acesso à fratura. Essa técnica, que requer exposição intra-oral e colocação externa de trocarte, elimina a necessidade de grandes incisões externas. Se for preciso realizar uma incisão externa, devem ser tomados cuidados para evitar o trauma ao ramo mandibular marginal do nervo facial. Muitos pacientes com fraturas mandibulares apresentam trauma ao nervo alveolar inferior (um ramo do nervo trigêmio), que corre através de um canal dentro do corpo da mandíbula e termina no lábio inferior como o nervo mentoniano. Esses pacientes podem apresentar hipoestesia permanente no lábio inferior e dentes no lado afetado. A fratura do processo coronoide da mandíbula pode resultar em trismo (incapacidade de abrir a boca), porque o processo coronoide normalmente passa debaixo do arco zigomático com a abertura da boca. Fraturas condilares e subcondilares são frequentemente tratadas só com IMF. A exposição cirúrgica da articulação temporomandibular coloca o nervo facial em risco e predispõe a articulação a possíveis lesão e disfunção. Os cuidados médicos para as fraturas da mandíbula envolvem uma dieta tipo purê, fixação dentária por várias semanas, limpeza bucal com clorexidina a 1% e antibióticos.

CABEÇA E PESCOÇO

Paralisia do Nervo Facial

O nervo facial, VII nervo craniano, é responsável pela inervação dos músculos da expressão facial (músculos da mímica). A expressão facial é uma característica única de cada indivíduo, e a perda da função do nervo facial é psicológica e funcionalmente problemática. A anatomia do nervo facial é complexa e frequentemente variável.[26] O conhecimento detalhado da anatomia do nervo facial é importante na cirurgia facial para evitar lesões iatrogênicas. Existem cinco ramos distintos do nervo facial: frontal (temporal), zigomático, bucal, mandibular marginal e cervical. Depois que o nervo sai do forame estilomastóideo ele pode se ramificar de várias maneiras (Fig. 73-14). Apesar

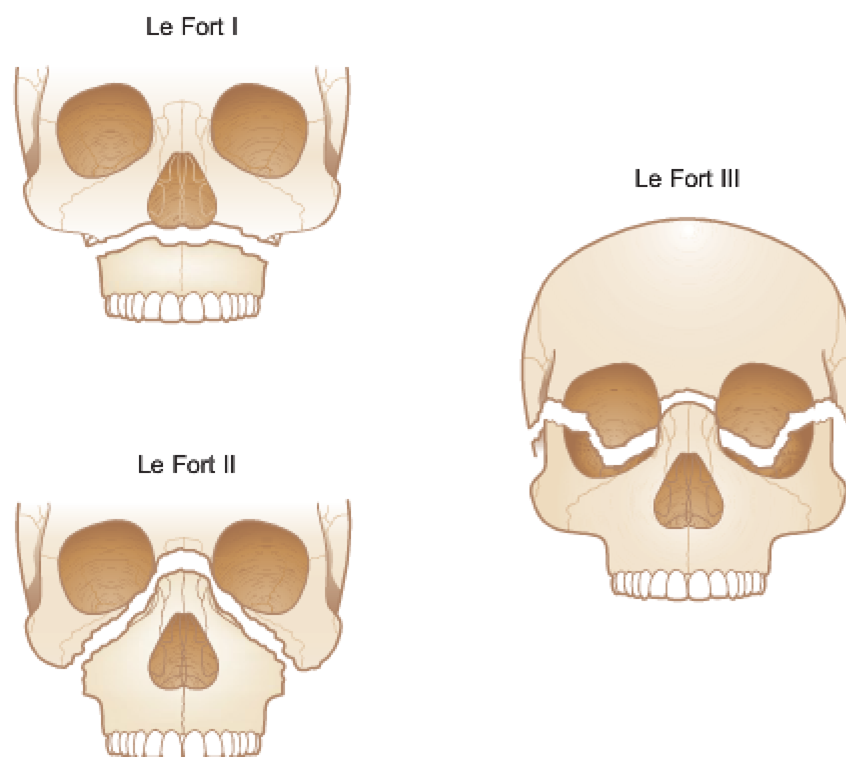


Figura 73-13 **Representação das fraturas faciais tipo Le Fort I, II, III.** (De Manson PN: Facial injuries. In McCarthy JG [ed]: Plastic Surgery, Vol. 2, The Face. Philadelphia, Saunders, 1990, pp. 867-1141.)

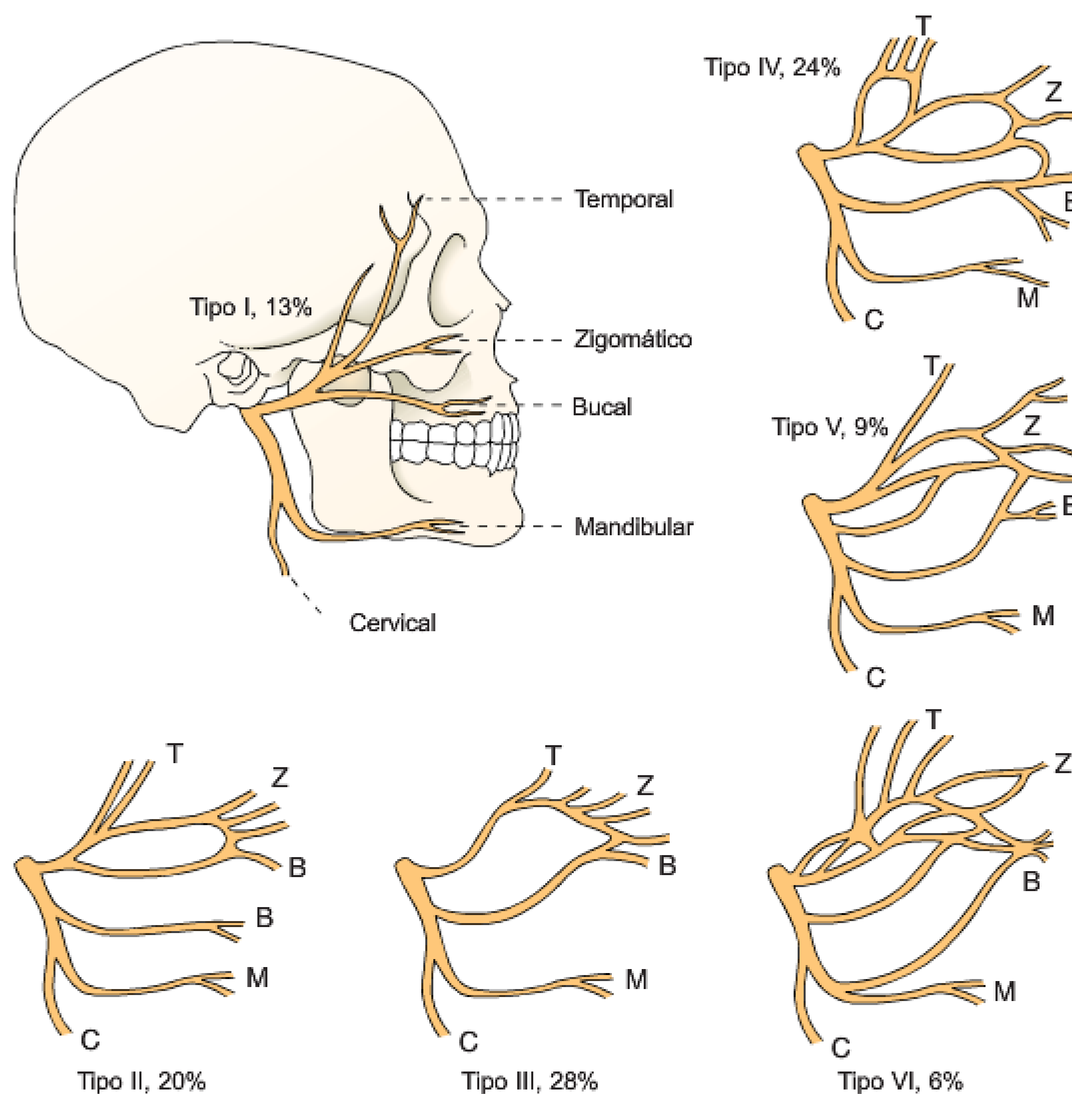


Figura 73-14 **Anatomia do nervo facial e padrões comuns de ramificação.** (De May M: The Facial Nerve. New York, Thieme, 1986, p. 55.)

dos diferentes padrões de ramificação, os ramos são sempre encontrados em planos anatômicos precisos. Então, é essencial um entendimento tridimensional da anatomia do nervo facial para identificar ou proteger um ramo nervoso. Por exemplo, o ramo frontal do nervo facial está ao nível da fáscia temporal superficial. A dissecção em planos superficiais ou profundos a essa camada protege o ramo frontal. Os ramos bucal, zigomático e mandibular marginal passam imediatamente abaixo do sistema músculo aponeurótico superficial (SMAS) depois de atravessar a glândula parótida e emergir na sua borda anterior. A dissecção superficial a essa camada protege esses ramos do nervo facial.

A causa mais comum de paralisia do nervo facial é a paralisia de Bell. A maioria dos casos é idiopática e ocorre em um a cada 5.000 indivíduos por ano nos Estados Unidos.[27] A paralisia de Bell é comumente associada à gestação e ao diabetes melito. A maioria dos pacientes com paralisia de Bell apresenta remissão completa, mas a chance de remissão diminui com a idade. A paralisia de Bell é comumente tratada com corticosteroides, em um esforço para reduzir o edema do nervo e restaurar a circulação normal. A descompressão cirúrgica do nervo dentro do canal ósseo está reservada para os casos refratários às medidas conservadoras.[28]

A fratura do osso temporal ou lacerações faciais profundas são a segunda causa mais frequente de paralisia do nervo facial. Quando possível, deve ser realizada exploração imediata e reparo primário do nervo facial, que é a melhor maneira de recuperar a função nervosa. Se o reparo primário não é possível devido à distância entre os cotos, deve ser feito o enxerto do nervo. Quando o enxerto nervoso não é possível, pode ser indicado o enxerto de nervo *cross-face*; nesse ponto, um ramo secundário do nervo do lado normal é seccionado e a extremidade proximal deste ramo é, então, coaptada à extremidade distal do nervo do lado paralisado com o uso de enxerto de nervo. O nervo sural é o mais comumente utilizado como enxerto de nervo, resultando em parestesia do calcanhar e da lateral do pé. Outras alternativas incluem a transferência muscular, tais como músculo temporal ou masseter, para prover movimentação ao canto da boca. A transferência de retalho livre inervado tem sido bem-sucedida utilizando o músculo grácil. Como um procedimento em dois tempos, o enxerto nervoso *cross-face* é realizado pelo menos seis meses antes da transferência muscular livre do grácil. Alternativamente, um ramo de nervo para o músculo masseter pode ser utilizado como um procedimento em tempo único. Para os pacientes mais idosos e críticos, procedimentos estáticos podem ser implementados. Estes incluem implantes de peso de ouro na pálpebra superior com reforço do tônus da pálpebra inferior, de modo a permitir o fechamento das pálpebras. Enxertos de derme e tensor da fáscia lata são fontes doadoras autógenas que podem ser utilizadas para estaticamente suspender o canto da boca. Embora as técnicas de restabelecimento do equilíbrio facial em repouso sejam muito bem-sucedidas, a obtenção de simetria facial dinâmica ainda permanece não ideal.

TRONCO E GENITÁLIA EXTERNA

Reconstrução da Parede Torácica

Os defeitos da parede torácica frequentemente ocorrem como consequência de ressecção tumoral ablativa ou trauma extenso. Os defeitos resultantes abrangem desde somente tecidos moles a defeitos complexos envolvendo pele, músculo e osso. Defeitos simples envolvendo somente tecido mole podem receber um enxerto cutâneo. Entretanto, defeitos mais complexos usualmente necessitam reconstrução com retalhos. Por exemplo, casos avançados de câncer de mama requerem ressecção extensa de pele e músculo; nesses casos, soluções simples, como fechamento primário ou enxerto de pele, podem não ser possíveis. Além disso, quando a radioterapia pós-operatória é planejada a cobertura com enxertos cutâneos não representa uma boa escolha porque são previsíveis mudanças provocadas pela radiação.

Nesses pacientes, a escolha de um retalho miocutâneo leva tecido vascularizado para o defeito para cobrir as costelas expostas e fornece tecido de melhor qualidade para suportar a radiação pós-operatória. O retalho miocutâneo de grande dorsal é comumente utilizado devido ao seu amplo arco de rotação, suprimento sanguineo robusto e grande superfície cutânea. Grandes defeitos, maiores que 10 cm e com perda de mais de três costelas adjacentes, podem causar risco de tórax instável nos pacientes e comprometimento da função respiratória. Para prevenir esse resultado, a integridade esquelética pode ser restaurada utilizando enxerto de hemicostelas autógenas bipartidas ou material aloplástico, como tela de polipropileno.[29] Mais uma vez, os retalhos musculares ou miocutâneos são utilizados para melhor resultado.

Infecção e deiscência de ferida ocorrem em aproximadamente 2% das esternotomias medianas, e aumentam a morbidade dos pacientes cardiotorácicos. Essas feridas podem ser controladas com sucesso com a remoção dos fios de metal do esterno, desbridamento extenso dos ossos e cartilagens necróticos, terapia antimicrobiana baseada em culturas e fechamento com retalhos. Além de prover cobertura dos tecidos moles, um retalho muscular também leva suprimento sanguíneo para a área a fim de ajudar a cicatrização e controlar a infecção. Os retalhos musculares frequentemente utilizados para fechamento de feridas esternais incluem o peitoral maior ou o reto abdominal. A retirada da fixação dos fios de metal do esterno não tem causado instabilidade da parede torácica, e geralmente é bem tolerada.

Reconstrução da Mama

O câncer de mama é a causa mais comum de neoplasia em mulheres, afetando aproximadamente 1 a cada 8 mulheres nos Estados Unidos. Embora a perda da mama possa ser psicologicamente devastadora, a oportunidade de reconstruí-la é recompensadora para o cirurgião plástico e para a paciente.[30] Como tem sido conclusivamente demonstrado que a reconstrução pós-mastectomia não influencia adversamente os resultados de sobrevida ou recidiva tumoral, a consulta pré-operatória deve ser feita a todas as pacientes que desejam reconstrução mamária, e a opção de não-reconstrução também deve ser discutida.[31]

Exceto em raras exceções, o complexo areolomamilar (CAM) é excisado com a mama. Depois da remoção da mama, normalmente a pele é apenas suficiente para fechar o defeito sobre uma parede torácica aplainada. O cirurgião reconstrutor deve considerar essa deficiência cutânea para recriar o volume mamário. Com o advento da reconstrução imediata da mama, a interação entre a equipe oncológica e a reconstrutora tem produzido melhores resultados estéticos para a maioria das mulheres. Quando possível, a preservação da pele na mastectomia pode prover invólucro cutâneo suficiente para a reconstrução mamária. A reconstrução mamária imediata tem-se mostrado segura, e os benefícios psicológicos de sair da anestesia com a mama reconstruída não podem ser subestimados. Quando a radioterapia pós-mastectomia está planejada, as consequencias adversas da radiação ionizante no local da reconstrução devem ser previstas. Efeitos adversos da radiação incluem deformação do retalho devido à necrose gordurosa, cicatrização e contratura do envelope cutâneo, e contratura capsular do implante.[32]

A forma mais simples de reconstrução mamária é a expansão de tecido, seguida da colocação de implantes mamários permanentes (Fig. 73-15). Um expansor de tecido é uma bolsa inflável de silicone que contém uma válvula integrada ou remota para acesso durante a expansão utilizando solução salina inje-

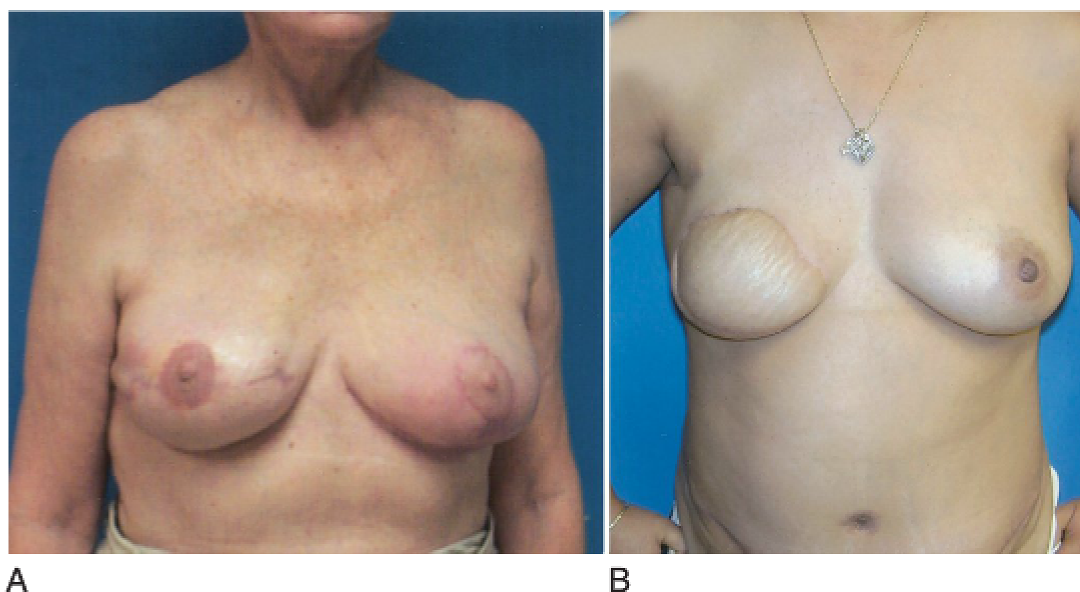


Figura 73-15 **A,** Mulher de 63 anos de idade após mastectomia direita com expansor de tecido, seguida por reconstrução por implante, reconstrução do mamilo direito com tatuagem do complexo areolomamilar e mastopexia contralateral; **B,** Mulher de 43 anos de idade após mastectomia direita com reconstrução autógena com retalho miocutâneo transverso do reto abdominal.

tável. Esse implante é colocado no plano submuscular do músculo peitoral maior superior e medialmente, e do músculo serrátil inferior e lateralmente. Estes músculos são descolados da parede torácica e suturados juntos sobre o expansor de tecido não inflado. A pele é fechada e deixada a cicatrizar por 2 a 3 semanas. O expansor de tecido é inflado semanalmente até atingir um volume um pouco maior do que o desejado. A expansão é mantida por várias semanas. Numa última etapa, o expansor é trocado por um implante mamário permanente. A expansão de tecido tem a vantagem de ser um procedimento relativamente curto, limita as outras cicatrizes corporais e não sacrifica um músculo para levantar um retalho. Desvantagens desse procedimento incluem dificuldade em recriar uma ptose mamária natural, contratura capsular, visitas semanais ao consultório para expansão e a necessidade de um segundo procedimento. Este é o mais popular modo de reconstrução mamária.

O volume mamário pode ser reproduzido utilizando retalhos como o retalho transverso do reto abdominal (TRAM) (Fig. 73-15) ou o retalho miocutâneo do grande dorsal. O retalho tipo TRAM utiliza a gordura infraumbilical e suprapúbica, que tem seu suprimento sanguíneo a partir do músculo reto abdominal. Esse retalho pode ser levantado pediculado nos vasos epigástricos superiores. Essa técnica pode acarretar um incômodo volume epigástrico. Além disso, o músculo reto abdominal inteiro deve ser sacrificado para levar o retalho. Utilizando microcirurgia, o retalho TRAM pode ser transferido como um retalho livre baseado nos vasos epigástricos inferiores profundos ou nos perfurantes que serão anastomosados aos ramos da toracodorsal na axila ou às mamárias internas na junção esternocostal.[33] O retalho TRAM livre baseado nas perfurantes tem a vantagem de poupar o músculo reto abdominal subjacente, preservando dessa forma a integridade, a resistência e a força da parede abdominal.[11] Entretanto, o fluxo sanguineo é menor se comparado com os vasos epigástricos inferiores, e a necrose gordurosa a longo prazo pode ser um problema nos retalhos maiores. Alternativamente, o terço lateral do músculo reto abdominal pode ser poupado utilizando os vasos epigástricos inferiores (técnica poupadora de músculo), deixando alguma resistência original do músculo reto abdominal. Retalhos TRAM livres têm mostrado um suprimento sanguíneo maior do que os retalhos TRAM pediculados, e podem ser usados em pacientes tabagistas. As vantagens do retalho TRAM incluem a possibilidade de simular uma mama de aparência natural que contém um volume grande de gordura autógena, quase idêntica à mama ressecada. Além disso, muitas mulheres apreciam a aparência plana do abdome, que é similar ao obtido com uma abdominoplastia. A desvantagem do retalho TRAM inclui um tempo operatório longo, uma cicatriz visível no abdome inferior e um discreto enfraquecimento da parede abdominal.

O músculo grande dorsal pode ser usado como uma pá de tecido cutâneo para reconstruir o invólucro cutâneo insuficiente após a mastectomia. Com base em vasos toracodorsais, este método de reconstrução comumente requer a colocação de um pequeno implante mamário debaixo do retalho para se obter um tamanho adequado. Uma mama com aparência natural e alguma ptose pode ser alcançada em um único procedimento utilizando o retalho do grande dorsal. Os implantes cobertos por músculo grande dorsal mostram menor contratura capsular após a radioterapia pós-operatória se comparados às reconstruções primárias com expansor/implante mencionadas anteriormente. As desvantagens incluem o sacrifício do músculo grande dorsal, uma grande cicatriz no dorso e a dificuldade de posicionamento no intraoperatório. Além da reconstrução mamária, o grande dorsal é também utilizado em outras reconstruções da parede torácica.

A mama contralateral deve sempre ser considerada como parte de um procedimento reconstrutivo total. Quando necessário, a mamoplastia redutora ou mastopexia deve ser realizada a fim de simular a mama reconstruída. Algumas vezes, o aumento da mama pode ser necessário se a mama reconstruída ficou maior. A reconstrução do complexo areolomamilar utilizando retalhos locais ou a tatuagem do CAM é realizada após a reconstrução do volume mamário. Aproveitando-se essas técnicas, pode ser criada uma mama de aspecto natural e simétrica.

Reconstrução da Parede Abdominal

A parede abdominal é uma estrutura complexa fortalecida pelo arranjo preciso de musculatura e fáscia da parede abdominal. Defeitos da parede abdominal são frequentemente encontrados, e podem ou não incluir um componente herniário. Tecidos protéticos, como politetrafluoroetileno e polipropileno, são largamente utilizados para reparar defeitos pré-peritoneais. A exposição desses materiais aloplásticos resulta em colonização bacteriana nos interstícios do tecido da tela. No caso de infecção, a tela deve ser removida e a infecção tratada antes de se tentar novo fechamento. O fechamento temporário é frequentemente realizado utilizando enxerto cutâneo autógeno colocado diretamente sobre a serosa intestinal bem vascularizada. O fechamento final e permanente requer reconstrução fascial, muscular e cutânea. Defeitos abdominais baixos podem ser fechados usando um retalho do tensor da fáscia lata ou reto femural. Grandes hérnias abdominais, que tiveram insucesso após reparo com tela, podem ser tratadas com fechamento por separação de componentes.[34] Neste procedimento, as camadas musculares da parede abdominal são meticulosamente separadas, o que permite que deslizem, tornando possível a mobilização para corrigir grandes defeitos. Podem ocorrer casos de aumento da pressão intra-abdominal pós-operatória e insuficiência respiratória, exigindo suporte ventilatório apropriado durante um certo período de tempo. A fim de estimular a cicatrização e a manutenção da integridade do reparo, é necessário o uso de cintas abdominais ou malha compressiva, evitando-se atividade física intensa.

Úlceras de Pressão

Um dos mais custosos problemas da medicina moderna são as úlceras de pressão derivadas de imobilização prolongada. Lesões da coluna vertebral com paralisia, pacientes idosos em assistência domiciliar e pacientes críticos em terapia intensiva representam os grupos de pacientes mais comumente em risco de úlcera de pressão. A prevenção da formação de úlceras de pressão requer um alto nível de cooperação do paciente e suporte da equipe atendente. Por problemas econômicos e escassez de pessoal de enfermagem, esse nível de cuidado muitas vezes não está disponível para esses pacientes. A prevenção da úlcera de pressão requer alívio da pressão na forma de colchões especializados e cadeiras de roda acolchoadas combinados com movimentação manual dos pacientes. A pele deve ser mantida limpa e seca.

Essas úlceras normalmente ocorrem em superfícies que suportam pressão, como a região occipital, cotovelo, calcanhar, crista ilíaca, trocanter maior, tuberosidades isquiáticas e sacro. A úlcera de pressão é resultado da isquemia tecidual devido à pressão prolongada que excede a pressão capilar de 32 mmHg. Na posição supina ocorre uma pressão de 40 a 60 mmHg no occipital, sacro e calcanhar. Na posição sentada, a pressão nas tuberosidades isquiáticas passa a ser de 100 mmHg. A pressão constante aplicada por duas horas pode resultar em necrose muscular.

Vários esquemas de qualificação têm sido desenvolvidos para classificar as úlceras de pressão (Tabela 73-3). O mais simples envolve quatro graus: grau I (eritema cutâneo), grau II

Tabela 73-3 Sistema de Classificação das Úlceras de Pressão

Estádio I: Eritema que não se resolve na pele intacta; ulceração cutânea iminente
Estádio II: Perda cutânea de espessura parcial envolvendo derme e/ou epiderme; a úlcera é superficial e se apresenta clinicamente como abrasão, bolha ou cratera superficial
Estádio III: Perda cutânea de espessura total envolvendo dano ou necrose ao tecido subcutâneo que pode se aprofundar, mas não chegando até a fáscia muscular subjacente; a úlcera se apresenta clinicamente como uma cratera profunda com ou sem formação de loja adjacente
Estádio IV: Perda cutânea de espessura total com destruição extensa, necrose tecidual ou lesão ao músculo, osso ou estruturas de suporte

(ulceração cutânea com necrose do tecido subcutâneo), grau III (necrose envolvendo o músculo subjacente) e grau IV (articulação/osso exposto). Na inspeção, a úlcera de pressão usualmente parece ser menor do que realmente é. Isso ocorre porque os tecidos profundos adjacentes ao osso são expostos a uma pressão maior que o tecido cutâneo. A camada profunda (músculo) é muito mais suscetível à lesão isquêmica do que a gordura ou a pele. O desbridamento cirúrgico revela a real extensão da lesão induzida pela pressão.

O tratamento dessas feridas requer uma equipe multidisciplinar focada na prevenção da recorrência. Inicialmente, a úlcera de pressão deve ser desbridada de todo o tecido inviável, incluindo testes microbiológicos quantitativos. A antibioticoterapia deve ser baseada em resultados de cultura, com o conhecimento de que as feridas com mais de 10^5 organismos por grama de tecido vivo são infectadas e não irão cicatrizar. O cuidado com a ferida deve se iniciar com antimicrobianos tópicos apropriados. O paciente deve receber um colchão que alivie a pressão e uma almofada para se sentar, e a equipe deve ser instruída a virar o paciente no mínimo a cada duas horas. O estado nutricional do paciente deve ser avaliado, incluindo consulta nutricional e níveis séricos de proteína e albumina. Os pacientes desnutridos não serão capazes de cicatrizar suas feridas apesar da qualidade de cuidados tomados.

O fechamento cirúrgico dessas feridas envolve o uso de retalhos a fim de prover bom coxim sobre as proeminências ósseas, e os retalhos miocutâneos podem levar bom suprimento sanguíneo à ferida. Infelizmente, inúmeros estudos têm demonstrado que a maioria das feridas cirurgicamente fechadas eventualmente recidiva.[35] Para os pacientes ambulatoriais, o fechamento cirúrgico nunca deve comprometer sua mobilidade. A maioria dos pacientes ambulatoriais cicatriza com um bom cuidado local da ferida, suporte nutricional e evitando pressão local.

O progresso recente com o uso do mecanismo a vácuo (VAC) melhorou significativamente os resultados de muitas feridas difíceis.[36] Utilizando um aparelho de sucção especializado aplicado com uma esponja e um curativo oclusivo, a terapia VAC pode contrair essas feridas, estimular a formação de tecido de granulação e cicatrizar por segunda intenção, sem a necessidade de fechamento cirúrgico. Essa forma de terapia requer o uso de aparelho especializado e, adicionalmente, pessoal treinado. Entretanto, muitos planos de saúde têm aceito a terapia VAC como um meio efetivo de redução de custo no tratamento dessas feridas.

Genitália Externa

Deformidades da genitália externa podem ser congênitas ou secundárias a trauma, defeitos neoplásicos e infecções. Para as crianças com genitália externa ambígua, a restauração dos caracteres sexuais secundários (usualmente femininos) deve ser feita aos 18 meses de idade. As causas de genitália ambígua incluem desequilíbrio hormonal (hiperplasia adrenal congênita), uso de drogas pela gestante e hermafroditismo. Na restauração dos caracteres sexuais secundários o mais importante é o potencial anatômico funcional com menor consideração dada ao potencial de fertilidade e cariótipo.

Após lesão por avulsão cutânea da genitália masculina, a proteção temporária do pênis e dos testículos, sepultando-os debaixo da pele e da gordura adjacente da coxa, permite salvar os órgãos até que seja possível a reconstrução permanente. Tanto o pênis quanto os testículos são facilmente cobertos com enxerto cutâneo de espessura parcial. Se a lesão for de natureza cortante, o pênis poderá ser reimplantado por microcirurgia. A reconstrução peniana total é complexa porque necessita restabelecer as funções externas e internas (uretral). A reconstrução uretral pode ser efetuada com enxertos livres de mucosa bucal ou pele glabra. O padrão para reconstrução peniana é a transferência microvascular de retalho livre radial do antebraço. A rigidez peniana pode ser obtida utilizando um aparelho externo ou uma prótese implantada. A reconstrução vaginal realizada pelos cirurgiões plásticos é frequentemente executada utilizando retalhos pudendos inguinais ou enxertos cutâneos.

Infecções na região inguinal podem ser problemáticas. Hidradenite supurativa é o resultado de infecção crônica das glândulas sudoríparas apócrinas. Incisão e drenagem ou excisão ampla é geralmente necessária, além de antibioticoterapia baseada em cultura e antibiograma para reduzir a carga bacteriana nessas feridas. O sucesso do enxerto cutâneo para cobrir essas feridas pode estar comprometido se a infecção estiver incompletamente controlada e se o enxerto cutâneo não for imobilizado adequadamente na área enxertada. A gangrena de Fournier é uma infecção mista aeróbia e anaeróbia que se dissemina rapidamente ao longo dos planos fasciais. Os pacientes diabéticos são muito suscetíveis. O desbridamento cirúrgico radical e a irrigação com lavagem por pressão são mandatórios, associados à antibioticoterapia. Os pacientes frequentemente necessitam uma sequência de sessões no centro cirúrgico para desbridamento antes de o leito da ferida ser considerado pronto para cobertura definitiva. Uma vez controlada a infecção, o fechamento é realizado com enxertos cutâneos ou retalhos locais.

MEMBROS INFERIORES

Trauma

O trauma nos membros inferiores é frequentemente complexo e requer uma equipe de especialistas, incluindo ortopedistas, cirurgiões plástico e vascular a fim de executar todos os cuidados necessários. O restabelecimento da deambulação normal ou quase normal em uma extremidade com sensibilidade é o objetivo no trauma de membros inferiores. Os pacientes que se apresentam com lesões traumáticas do membro inferior frequentemente têm outras lesões ameaçadoras à vida e que demandam aplicação do protocolo de suporte avançado de vida no trauma (ATLS). Em primeiro lugar, deve-se assegurar bom suprimento vascular à extremidade afetada. A fasciotomia é frequentemente necessária para prevenir alterações isquêmicas no músculo e no tecido nervoso após esmagamento ou lesões de alto impacto. Quando necessário, a revascularização por reparação primária ou enxerto em *bypass* pode salvar a extremidade

Tabela 73-4 Classificação de Gustilo para Fraturas Expostas da Tíbia

TIPO	DESCRIÇÃO
I	Fratura exposta com ferida < 1 cm
II	Fratura exposta com ferida > 1 cm sem dano extenso às partes moles
III	Fratura exposta com dano extenso às partes moles
IIIA	III com cobertura adequada de tecido mole
IIIB	III com perda de tecido mole e com desnudamento periostal e exposição óssea
IIIC	III com lesão arterial que requer reparo

comprometida.[37] O tecido avulsionado pode ser desbridado de modo conservador e a sua viabilidade cuidadosamente avaliada na clínica ou com ajuda de testes de fluoresceína endovenosa, de acordo com os quais a sobrevida cutânea pode ser prevista. A irrigação copiosa por pressão deve sempre acompanhar o desbridamento inicial. Lesões na coxa geralmente podem ser tratadas com fechamento primário em segundo tempo ou somente com enxerto cutâneo. Se houver perda extensa de tecido, pode ser necessária reconstrução com retalhos musculares ou musculocutâneos para cobrir o osso exposto, vasos sanguíneos ou nervos.

O traumatismo da perna é mais complexo devido à escassez de tecido sobre a tíbia anterior. As fraturas da perna são frequentemente classificadas pelo sistema de Gustilo[37] (Tabela 73-4). O terço proximal da perna, incluindo a articulação do joelho, pode ser coberto utilizando-se a cabeça medial ou lateral do músculo gastrocnêmio. Defeitos envolvendo o terço médio da perna podem ser fechados com retalho do músculo solear, com ou sem adição do músculo flexor longo dos dedos.[37] Defeitos no terço distal, acima do tornozelo, são problemáticos e, com frequência, necessitam transferência de retalho livre para prover cobertura adequada e com suprimento sanguíneo confiável.[38] As feridas no pé podem ser fechadas com retalhos locais, como retalho em ilha do território da artéria sural para defeitos no calcanhar.

Estase Venosa, Úlceras Diabéticas e Isquêmicas

Úlceras do membro inferior podem ter aspecto similar, mas frequentemente diferem nas suas etiologias e nos tratamentos necessários. O sucesso do tratamento e da cicatrização depende da identificação apropriada do problema subjacente, da boa higiene da ferida e da intervenção cirúrgica que se dirija à origem da doença.

Úlceras de estase venosa resultam da hipertensão venosa que usualmente é causada por incompetência valvular. Essas úlceras caracteristicamente se apresentam no maléolo medial e são usualmente indolores, porém podem estar associadas a prurido. Outros achados típicos incluem aumento do edema do membro inferior e hiperpigmentação da pele adjacente, resultante do aumento da deposição de hemosiderina. Os tratamentos visam ao aumento do retorno venoso e à diminuição do edema. São comumente prescritas meias de compressão ou enfaixamento combinado com elevação dos membros inferiores, evitando-se que o paciente permaneça em pé por tempo prolongado. A ferida deve ser mantida limpa por lavagem e uso ponderado de antimicrobianos tópicos. Tanto o desbridamento enzimático como cirúrgico dos tecidos desvitalizados agem facilitando a cicatrização das feridas. É importante que o fluxo arterial seja testado por estudo com Doppler não-invasivo, que grava o índice tornozelo/braquial (ABI). Técnicas de compressão devem ser evitadas nos pacientes com ABI menor que 0,8 devido ao comprometimento vascular que pode resultar.

Úlceras isquêmicas do membro inferior são decorrentes da insuficiência arterial por oclusão arterial proximal. Normalmente são dolorosas, de aparência perfurada,[6] com edema mínimo e sem alteração pigmentar na pele vizinha. Em geral, localizam-se mais distalmente em relação às úlceras venosas, tais como na posição lateral do primeiro e do quinto pododáctilos e dorso do pé. Essas úlceras indicam doença vascular periférica avançada e estão associadas a índices tornozelo/braquial muito baixos (entre 0,1 e 0,3). Tipicamente, essas úlceras não cicatrizam sem revascularização cirúrgica da extremidade. Uma vez revascularizadas, tais feridas podem cicatrizar com cuidados simples ou com enxerto cutâneo.

Úlceras diabéticas comumente resultam da diminuição da sensibilidade cutânea. A neuropatia periférica diabética é comum nas mãos e nos pés (distribuição em meia e luva). Úlceras diabéticas são usualmente encontradas na superfície plantar dos pés sobre as cabeças dos metatarsos ou calcanhar. O edema é moderado e não há mudança da pigmentação cutânea adjacente. O tratamento é focalizado na prevenção de outro dano nessa área com dispositivos como sapatos ortopédicos adaptados, a fim de eliminar a pressão sobre a cabeça dos metatarsianos. Tecidos necróticos devem ser prudentemente desbridados, e os antimicrobianos tópicos são necessários para controlar a infecção. Em alguns casos, a ressecção da proeminência óssea subjacente pode melhorar a cicatrização da ferida. Os pacientes diabéticos devem ser educados a examinar seus pés rotineiramente. Esta é a melhor medida para prevenir a recorrência dessas feridas problemáticas.

Linfedema

Linfedema é o acúmulo de proteína e fluidos no tecido subcutâneo. Podem ocorrer deficiência funcional e deformação grosseira. O linfedema congênito é visto em 10% dos casos. Quando essa condição se apresenta na puberdade precoce é chamada de linfedema precoce (*lymphedema praecox*). O linfedema tardio é aquele que se manifesta somente na meia-idade. A causa mais comum de linfedema secundário nos países desenvolvidos é a ressecção linfonodal para tratamento do câncer. Nos países subdesenvolvidos subtropicais e tropicais a filariose é a principal etiologia primária do linfedema secundário. O tratamento do linfedema é difícil e frequentemente frustrante tanto para o paciente quanto para o cirurgião. Cuidados não cirúrgicos englobam malhas compressivas ou dispositivos de compressão intermitente, elevação do membro afetado, medicações antiparasitárias, quando apropriado, e antibióticos para tratar episódios de celulite. Técnicas cirúrgicas oferecem somente alívio sintomático, e não existe procedimento que produza cura de forma confiável. O procedimento mais comum inclui a excisão circunferencial e o enxerto cutâneo, excisão seriada de tecido subcutâneo ou redução seriada por lipoaspiração do tecido subcutâneo. A derivação microlinfática tem sido empregada, mas com sucesso limitado. A deformidade da perna no pós-operatório pode ser tão grotesca quanto o edema anteriormente apresentado; entretanto, a melhora funcional com diminuição do peso do membro afetado e a diminuição da incidência de infecção cutânea oferecem ganhos na qualidade de vida.

MAMA E CIRURGIA ESTÉTICA

Como a cirurgia plástica é uma especialidade que lida com o interesse na aparência, o estado psicológico do paciente deve

ser sempre considerado. Nesta especialidade, em que a aparência exterior permanece como o sinal de medida para o sucesso, é necessário manter um objetivo, porém com perspectiva compassiva.

É muito difícil avaliar exatamente a autoestima do paciente. Como humanos, nosso psíquico está intimamente relacionado à nossa percepção sobre o que aparentamos para aqueles ao nosso redor. Embora a cirurgia cosmética ou estética seja medicamente desnecessária, sua importância no bem-estar completo dos pacientes não pode ser subestimada. É de vital importância a seleção dos pacientes, e resultados pós-operatórios realistas devem ser cuidadosamente explicados.

A operação mamária eletiva foca tanto os aspectos funcionais como os estéticos. As mamas podem ser reduzidas, aumentadas ou elevadas a fim de produzir uma aparência mais normal. Macromastia (mamas anormalmente volumosas) é um problema funcional e psicologicamente devastador para algumas mulheres (Fig. 73-16). Do ponto de vista funcional, a macromastia pode interferir com os exercícios, resultar em dor cervical e dorsal, encaixe doloroso das alças do sutiã nos ombros, intertrigo inflamatório e dificuldade de encontrar roupas apropriadas. A redução da mama (mamoplastia redutora) envolve a ressecção de tecido glandular e gorduroso, a mobilização do mamilo e da aréola para cima, posição conhecida como *ponto de Pitanguy*. O CAM pode permanecer anexado à mama nativa subjacente, ou em caso de gigantomastia (mamas extremamente volumosas) pode ser transferido como um enxerto de espessura total. O padrão em "buraco de fechadura" representa o plano incisional mais popular para alcançar o recontorno desejado. Pode ocorrer alteração na sensibilidade do mamilo e comprometimento da amamentação. Apesar desses riscos potenciais, a maioria das pacientes felizmente fica aliviada do desconforto e da preocupação psicológica associada com mamas anormalmente volumosas.[39]

Para os homens, o problema de mama volumosa (ginecomastia) também pode ser psicologicamente devastador. Muitos adolescentes experimentam algum grau de aumento do tecido mamário. Entretanto, se não há resolução até o final da adolescência ou ao redor dos 20 anos de idade, a operação pode estar indicada. É importante lembrar que o câncer de mama pode ocorrer em homens, e mamas suspeitas (endurecidas, unilaterais e nodulares) devem ser submetidas à biopsia. A ginecomastia pode ser resultado de níveis hormonais anormais, logo é prudente a avaliação do sistema endócrino. Muitos casos de ginecomastia são resolvidas com lipoaspiração simples, com ressecção glandular mínima através de uma incisão periareolar, quando necessário. A pele redundante geralmente se adapta ao tórax cosmeticamente de uma maneira aceitável, limitando a necessidade de ressecção cutânea somente para casos extremos.

No outro extremo, muitas mulheres sofrem preocupadas com mamas anormalmente pequenas (micromastia) (Fig. 73-17). Para as candidatas apropriadas, o aumento da mama pode restaurar o ideal feminino de atração sexual. O aumento da mama é usualmente realizado por incisões discretas ao redor da aréola, no sulco submamário ou na axila. O volume do implante mamário é determinado pelo diâmetro da mama da mulher. Alguns implantes mamários são feitos de um envelope de silicone preenchido com solução salina. Os implantes mamários preenchidos com silicone são, hoje, utilizados apenas por médicos e instituições selecionados para reparar defeitos causados por mastectomia e para trocar implantes de silicone previamente colocados. No passado houve preocupação acerca da indução de doença autoimune pelo silicone, mas foi desmentida na literatura científica, e por isso a aprovação, pela U.S. Food and Drug Administration, da utilização de implantes mamários de silicone em larga escala é iminente. Os implantes mamários podem ser inseridos acima ou abaixo do músculo peitoral maior. A decisão sobre qual sítio utilizar depende da melhor camuflagem do implante, da preocupação com a contratura capsular e com a ptose mamária associada e a preferência tanto da paciente quanto do médico.[40]

Com a idade, gestação e amamentação, a mama cede abaixo da dobra inframamária, resultando em ptose mamária. A ptose mamária é graduada com base na posição do CAM em relação à prega inframamária. Além disso, as mamas podem involuir com a gestação e com a idade, resultando em piora da ptose. Aptose mamária é classificada como grau I (posição do CAM ao nível da prega inframamária), grau II (posição do CAM abaixo da prega inframamária) e grau III (posição do CAM bem abaixo da prega inframamária e apontando para baixo). Uma classificação adicional, conhecida como *pseudoptose,* indica que uma porção significativa da glândula mamária situa-se abaixo do sulco inframamário, apesar da posição anatomicamente correta do CAM. O objetivo da elevação da mama ou mastopexia é o de restaurar a posição normal do CAM em relação à prega inframamária. Para a ptose grau I, o simples aumento da mama pode restaurar o volume do pólo superior da mama e também corrigir a posição do CAM. Para a ptose grau II e III, faz-se

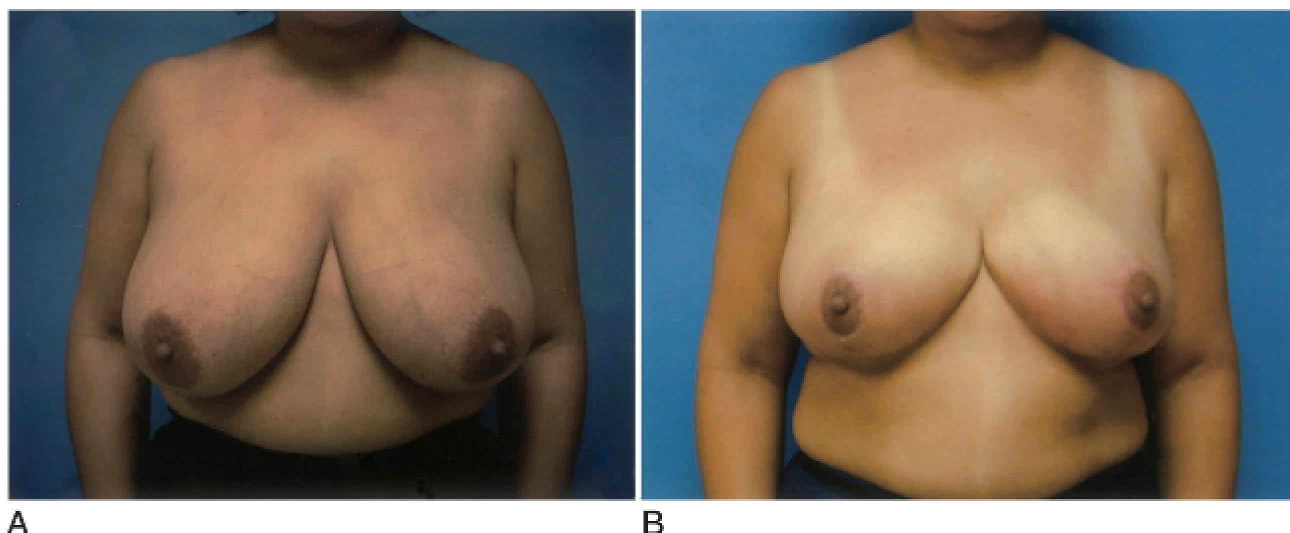


Figura 73-16 Mulher de 35 anos de idade com macromastia antes (A) e após mamoplastia redutora (B) utilizando retalho de pedículo inferior com padrão em "buraco de fechadura".

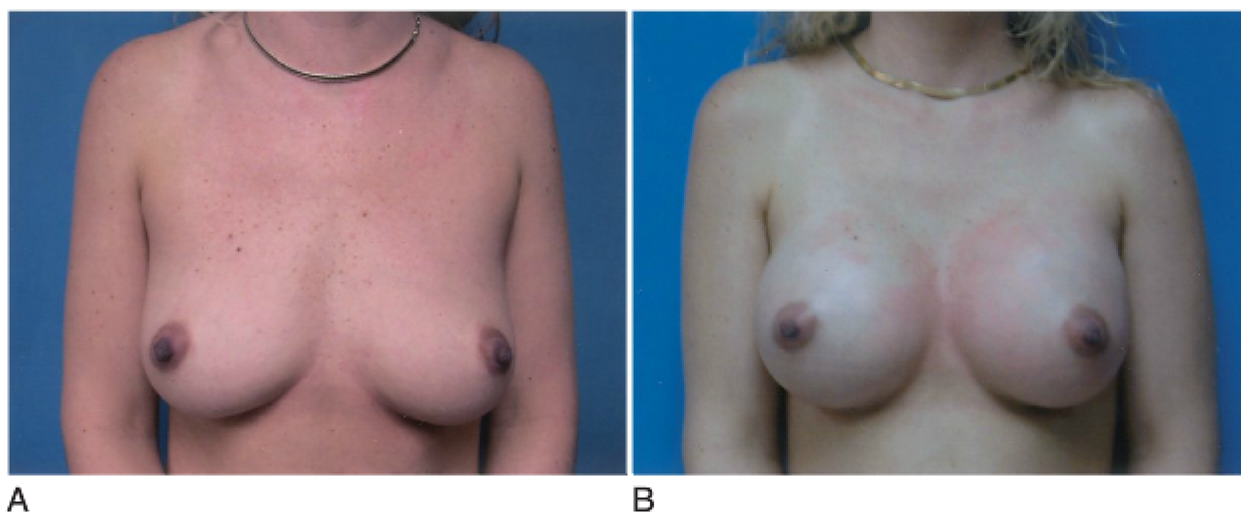


Figura 73-17 **A,** Visão pré-operatória de mulher de 28 anos de idade. **B,** Visão pós-operatória 6 meses após mamoplastia de aumento submuscular através de acesso inframamário.

necessário ressecção da pele e reposicionamento do CAM. As incisões de mastopexia podem envolver uma incisão desde acima do CAM, incisão periareolar (com ou sem componente vertical) ou uma incisão em "buraco de fechadura", que envolve excisão cutânea com as dimensões verticais e horizontais similares ao padrão utilizado na operação mamária redutora. Algumas mulheres podem requerer uma combinação da excisão cutânea (mastopexia) e colocação de implante (aumento) para atingir o resultado desejado: restauração de volume e reposicionamento do CAM.

A lipodistrofia, depósito excessivo de gordura em áreas anatômicas distintas e pele redundante, pode ser conduzida através de lipectomia assistida por aspiração ou técnicas excisionais, respectivamente. Melhorar o contorno corporal significa buscar um formato de corpo ideal de acordo com a anatomia pré-operatória e os objetivos da paciente. Muitas se queixam da incapacidade de perder gordura localizada em áreas problemáticas, como a região infraumbilical, quadril, flancos, nádegas, coxas e joelhos. As pacientes candidatas à lipoaspiração devem ter um bom turgor da pele, sem estrias ou flacidez abundante. A lipoaspiração não cura a celulite. Após infiltração de uma solução tumescente contendo solução diluída de anestésico local com epinefrina, são utilizadas cânulas vazadas especializadas anexadas à tubulação que se conecta ao aparelho de aspiração a vácuo para extrair o excesso de gordura subcutânea das áreas-alvo. Tipicamente, são injetados inicialmente até 30 mg/kg de lidocaína nas áreas a ser lipoaspiradas. Esse procedimento é bem tolerado porque a solução contém epinefrina, que diminui a absorção, além de ser injetada diretamente na gordura, que tem suprimento sanguíneo mínimo. A lipoaspiração assistida por ultrassom (UAL) envolve a passagem de um probe ultrassônico através dos tecidos a serem lipoaspirados, e dessa maneira ocorre um rompimento das membranas dos adipócitos antes da extração da emulsão gordurosa através das cânulas de lipoaspiração. Os defensores dessa técnica argumentam que o utrassom facilita a retirada de grandes quantidades de gordura com um esforço físico reduzido por parte do cirurgião. Complicações relatadas incluem queimaduras da pele e hiperestesias cutâneas. A UAL pode também ser útil para áreas contendo tecido fibrogorduroso, tais como as ginecomastias e o dorso superior, nas deformidades em giba de búfalo. Embora tenha sido descrita na literatura lipoaspiração em grandes volumes, o cirurgião deve ser cauteloso porque grandes transferências de fluidos intravasculares podem ocorrer quando são aspirados mais de 5.000 mL.[41,42] Infecções graves que se disseminam pelos planos fasciais podem ocorrer quando a técnica estéril é comprometida. O recente aumento do número das operações bariátricas nos Estados Unidos tem criado uma nova população de pacientes únicos e difíceis. Estes pacientes, que são obesos mórbidos, podem perder grande quantidade de peso após os procedimentos bariátricos, tais como banda gástrica por via laparoscópica ou *bypass* gástrico. Quando ocorre grande perda de peso, esses pacientes desenvolvem grande redundância do envelope cutâneo sem retração compensatória, com flacidez envolvendo face, braços, mama, abdome, coxas e nádegas.

Técnicas excisionais são necessárias nos casos onde há pele redundante, estrias abundantes ou quando estão presentes alterações ptóticas (p. ex., em pacientes com grande perda de peso).[43] Quando esse procedimento é realizado na face interna superior do braço é denominado *braquioplastia*, enquanto na porção superior interna da coxa é comumente referido como *elevação da coxa*. Para o abdome, quando o paciente apresenta um abdome em avental à custa de pele e gordura, a simples amputação dessa protuberância (paniculectomia) será satisfatória. Após perda de peso ou múltiplas gravidezes, existe frequentemente o problema de flacidez, excesso cutâneo e estrias no abdome inferior que requerem excisão da pele redundante, plicatura da fáscia do reto abdominal e reposicionamento do umbigo. O procedimento indicado para esses problemas é chamado de *abdominoplastia*. Pele e gordura são excisadas, numa elipse transversa modificada no abdome inferior, e é levantado um retalho abdominal na margem costal lateralmente e no xifoide centralmente. A fáscia subjacente pode ser plicada para corrigir qualquer diástase entre os músculos reto-abdominais. O umbigo é deixado anexado ao seu pedículo vascular subjacente e, então, relocado através de uma incisão na linha média, à medida que o retalho abdominal é posicionado em seu novo sítio. Nos casos extremos, será necessário estender a incisão da abdominoplastia em direção ao dorso devido ao excesso de tecido que não pôde ser adequadamente removido através da abordagem anterior tradicional. Esta técnica, conhecida como *lipectomia circular*, requer estratégias de posicionamento na sala de operação tanto em decúbito ventral quanto em dorsal.

A operação de contorno corporal, especialmente nas operações excisionais, requer monitoração criteriosa do paciente e atenta comunicação com o anestesiologista. Podem ocorrer grandes trocas de volume devido à quantidade de tecido que

está sendo removido.[42] A exposição de um amplo campo cirúrgico à temperatura ambiente por um tempo prolongado pode levar a um risco de hipotermia. Além disso, esse procedimento pode colocar o paciente em risco aumentado para trombose venosa profunda e potencial embolismo pulmonar. Dessa forma, profilaxia para trombose venosa profunda é essencial.

O rejuvenescimento facial é uma área complexa da cirurgia plástica que requer um conhecimento detalhado da anatomia facial. O envelhecimento facial, embora inevitável, pode ser drasticamente acelerado com a exposição solar, o tabagismo e a falta de cuidado com a pele. Os efeitos do envelhecimento facial são resultados de três mecanismos: dano actínico, atividade muscular e mudanças gravitacionais.

Danos actínicos se referem ao dano ambiental à pele, como luz ultravioleta e tabagismo. Discromia, lentigos (mancha senil) e telangectasias são manifestações comuns da pele danificada pelo sol. O tratamento concentra-se em um bom cuidado com a hidratação de pele, prevenção da exposição solar e utilização de agente bloqueador solar, e evitar exposição a toxinas ambientais, como fumaça de cigarro. Muitos autores defendem o ácido retinoico (Retin A) como um componente essencial do sistema de cuidado da pele devido a sua capacidade comprovada de aumentar o *turnover* de colágeno e de espessamento da derme. *Lasers* (comprimento de onda único) e outras fontes de luz (dispositivos de luz intensa pulsada com banda de frequências largas) também podem ser úteis na melhora do dano actínico.

Com o tempo a atividade muscular dinâmica produz padrões de envelhecimento característicos e previsíveis. Iniciando-se na terceira década de vida podem ser vistas linhas de expressão vertical na glabela, rugas frontais transversas e finas linhas tipo pés de galinha. Essas rugas dinâmicas podem ser tratadas utilizando toxina botulínica (Botox), que paralisa temporariamente o músculo da mímica subjacente em um processo conhecido como *quimiodenervação*. Além disso, o Botox tem mostrado sucesso quando injetado no interior do frontal para tratar enxaqueca.[44] As injeções de Botox são um dos procedimentos mais comuns da cirurgia plástica estética nos Estados Unidos hoje em dia. As injeções realizadas para apagamento cosmético das rugas dinâmicas devem ser repetidas a cada 4 meses, aproximadamente, para uma ação mais eficiente. Para rugas estáticas, rugas estabelecidas ou linhas finas, ou para suavizar sulcos como o sulco nasolabial, os preenchedores de tecido mole têm obtido sucesso. Os exemplos incluem colágeno, derivados do ácido hialurônico, ácido poliláctico e gordura autóloga. Eles são usualmente injetados abaixo do sulco ou da ruga na derme profunda ou no plano subdérmico. A maioria dos preenchedores propicia resultados que podem durar mais de 6 meses. O sucesso com a injeção de gordura autóloga parece ser dependente tanto da técnica operatória quanto do sítio receptor.

O envelhecimento facial gravitacional é associado com o descenso da gordura facial, ptose de supercílio, aprofundamento do sulco nasolabial, aparecimento de papada e perda do ângulo cervicomental. Excessos isolados de pele e gordura nas pálbebras superiores e inferiores podem ser corrigidos por blefaroplastia, excisão da pele e gordura das pálpebras superior e inferior. Se o supercílio se encontra abaixo da borda orbital superior, o levantamento de supercílio é necessário para trazê-lo de volta à posição normal e também rejuvenecer a região frontal. A suspensão do supercílio pode ser realizada pela técnica aberta (transcoronal) ou com incisões pequenas (suspensão de supercílio endoscópica). Quando a ressuspensão facial ou do pescoço não pode ser realizada por meios não cirúrgicos, a necessidade de ritidectomia ou *lifting* de face deve ser considerada. Utilizando a combinação de incisões temporal, pré-auricular e retroauricular a pele da face, com ou sem o sistema músculo aponeurótico superficial, é descolada, avançada e fixada em sua nova posição. Assim como na suspensão de supercílio, as técnicas endoscópicas podem ser empregadas para suspensão do terço médio da face. Algumas vezes, a fim de maximizar o refinamento exigido no contorno do pescoço, pode ser necessária uma lipoaspiração adicional e o fortalecimento pela plicatura do músculo platisma. Esses procedimentos sozinhos ou em combinação são realizados com sucesso a fim de alcançar uma aparência facial mais descansada e mais jovem.[45]

Embora ainda não haja substituto para uma eficiente técnica cirúrgica de rejuvenecimento facial, muitos pacientes ficam relutantes em aceitar o risco e o tempo de inatividade associado à cirurgia estética. A tendência recente voltada para modalidades minimamente invasivas necessita ser cuidadosamente compreendida tanto em termos de benefícios quanto nas limitações. O assim chamado *lifting* facial da "hora do almoço" conta com vários fios de polipropileno "com pontas em anzol", introduzidos percutaneamente e passados através dos tecidos moles das bochechas e do frontal. O mais adequado vetor de suspensão é obtido durante o ajuste da tensão.

No campo de cirurgia a *laser* existem técnicas não invasivas, moderadamente invasivas e ablativas que poderão ser utilizadas. As alternativas mínima e moderadamente invasivas se referem ao fato de a epiderme se manter intacta. Dessa forma reduz-se o tempo de inatividade e se permite que o procedimento seja realizado por um médico especialmente treinado. Por essa razão, esaas alternativas são populares em ambulatórios de tratamento de pele. Essas modalidades podem melhorar significativamente o dano actínico, mas têm somente capacidade limitada para melhorar rugas. Nenhum procedimento isolado moderadamente invasivo tem se mostrado superior.

Técnicas ablativas incluem dermoabrasão, *peeling* químico profundo, como fenol e óleo de cróton, e *lasers* de CO_2 e érbio. A dermoabrasão utiliza manobras mecânicas para remover a epiderme e a derme superficial. Os *peelings* de fenol e óleo de cróton penetram na derme reticular, mas requerem monitoração cardíaca devido aos potenciais efeitos colaterais. Os *lasers* de CO_2 e érbio removem o tecido utilizando a água como cromóforo (alvo) para a luz do *laser* (comprimento de onda específico). Todas essas modalidades de procedimentos ablativos requerem profilaxia antiviral. Embora tais modalidades ablativas necessitem extenso tempo de inatividade para reepitelização da pele (10-14 dias), elas são amplamente superiores às altenativas não-ablativas em termos de melhora tanto do dano actínico quanto das rugas.

Finalmente, as deformidades nasais podem ser corrigidas com rinoplastia.[46] A técnica aberta usando incisão transcolumelar é preferida quando é necessária uma moderada escultura da cartilagem alar nasal, e também para uma operação septal no mesmo procedimento. Alternativamente, pode ser utilizado um acesso fechado por meio de incisão intranasal para correções menores. É essencial a avaliação pré-operatória cuidadosa da deformidade e das vias aéreas. Existem diferentes técnicas de modelar o nariz, incluindo plicatura por sutura,[47,48] ressecção da cartilagem, enxerto cartilaginoso, fratura controlada dos ossos nasais e raspagem do osso ou da cartilagem. A obstrução nasal pode ser corrigida removendo o relevo septal desviado e internamente fixando o septo dorsal com um enxerto de cartilagem septal. O tamponamento nasal pós-operatório é instituído para prevenir hematomas, sendo administrados antibióticos para prevenir infecções estafilocócicas. O edema nasal pós-operatório leva meses para se revolver completamente, e a operação de revisão não deve ser considerada antes de um período de 12 meses, porque a fibrose pós-operatória e o edema ainda não estarão resolvidos.

CONCLUSÃO

A cirurgia plástica é uma especialidade extremamente variada, cujo objetivo primário é o de restaurar a forma e a função. Áreas importantes da cirurgia plástica, como lesão térmica, cirurgias dos membros superiores e mão e cuidado com as feridas são abordadas em outros capítulos deste livro. Dessa maneira, oferecemos somente uma visão geral superficial da esfera da cirurgia plástica.

Referências Selecionadas

Achauer B, Eriksson E, Guturon B, et al (eds): Plastic Surgery: Indications, Operations, and Outcomes. St. Louis, Mosby, 2000.

Um livro abrangente, com cinco volumes sobre cirurgia plástica e reconstrutora.

Aston Sj, Beasley RW, Thorne CH (eds): Grabb and Smith's Plastic Surgery, 5th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997.

Um livro conciso, volume único, sobre cirurgia plástica e reconstrutora.

Borges A: Elective Incisions and Scar Revision. Boston, Little, Brown, 1973.

Uma revisão concisa dos desenhos das incisões eletivas e da tratamento da cicatriz, com particular atenção aos retalhos locais, como a zetaplastia.

Bostwick J: Plastic and Reconstructive Breast Surgery. St. Louis, Quality Medical, 2000

Um excelente texto de um único autor, dedicado à cirurgia mamária estética e reconstrutora.

Gill PS, Hunt JP, Guerra AB, et al: A 10-year retrospective review of 758 DIEP flaps for breast reconstruction. Plast Reconstr Surg 113:1153, 2004

Uma ampla série de casos detalhando a experiência com reconstrução mamária microcirúrgica utilizando a técnica de vasos perfurantes.

Henriksen T, Holmich L, Friis S, et al: The Danish registry for plastic surgery of thebreast: Establishment of a nationwide registry for prospective follow-up, quality assessment, and investigation of breast surgery. Plast Reconstr Surg 112:2182, 2003

A experiência dinamarquesa em investigar resultados e análises das cirurgias plásticas de mama.

Jackson IT: Local Flaps in Head and Neck Reconstruction. St. Louis, Mosby, 1985.

Uma excelente e concisa visão geral dos retalhos locais para reconstrução de cabeça e pescoço, com explicações visuais claras.

Kenkel JM, Brown SA, Love EJ, et al: Hemodynamics, electrolytes, and organ histology of larger volume liposuction in a porcine model. Plast Reconstr Surg 113:139, 2004

Excelente investigação fisiológica da lipoaspiração de grandes volumes em modelos suínos.

Mathes S, Nahai F: Reconstructive Surgery: Principles, Anatomy, and Technique. New York, Churchill Livingstone, 1997.

Um livro claro e clinicamente relevante dedicado à cirurgia reconstrutora com base em retalhos.

Millard D: Cleft Craft – The Evolution of Its Surgery. Boston, Little, Brown, 1976.

Uma revisão abrangente da história e das técnicas da operação da fenda labial e palatina.

Tessier P, Kawamoto H, Matthews D, et al: Autogenous bone grafts and bone substitutes: Tools and techniques. A 20,000-case experience in maxillofacial and craniofacial surgery. Plast Reconstr Surg 116(5):6S, 2003.

Ampla experiência em cirurgia craniomaxilofacial com enxertos ósseos e substitutos ósseos.

Referências

1. Borges AF: Relaxed skin tension lines (RSTL) versus other skin lines. Plast Reconstr Surg 73:144-150, 1984.
2. Atkinson JA, McKenna KT, Barnett AG, et al: A randomized, controlled trial to determine the efficacy of paper tape in preventing hypertrophic scar formation in surgical incisions that traverse Langer's skin tension lines. Plast Reconstr Surg 116:1648-1656; discussion 1657-1658, 2005.
3. Chan KY, Lau CL, Adeeb SM, et al: A randomized, placebo-controlled, double-blind, prospective clinical trial of silicone gel in prevention of hypertrophic scar development in median sternotomy wound. Plast Reconstr Surg 116:1013-1020; discussion 1021-1022, 2005.
4. Hamer ML, Robson MC, Krizek TJ, et al: Quantitative bacterial analysis of comparative wound irrigations. Ann Surg 181:819-822, 1975.
5. Teh BT: Why do skin grafts fail? Plast Reconstr Surg 63:323-332, 1979.
6. Cormach GC, Lamberty GGH: A classification of fasciocutaneous flaps according to their patterns of vascularization. Br J Plast Surg 37:80, 1984.
7. McCraw JB, Vasconez LO: Musculocutaneous flaps: Principles. Clin Plast Surg 7:9-13, 1980.
8. Yousif NJ, Ye Z, Grunert BK, et al: Analysis of the distribution of cutaneous perforators in cutaneous flaps. Plast Reconstr Surg 101:72-84, 1998.
9. Stal S, Klebuc M, Taylor TD, et al: Algorithms for the treatment of cleft lip and palate. Clin Plast Surg 25:493-507, vii, 1998.
10. Armstrong MB, Masri N, Venugopal R: Reconstructive microsurgery: Reviewing the past, anticipating the future. Clin Plast Surg 28:671-686, vi, 2001.
11. Gill PS, Hunt JP, Guerra AB, et al: A 10-year retrospective review of 758 DIEP flaps for breast reconstruction. Plast Reconstr Surg 113:1153-1160, 2004.
12. Huang JI, Zuk PA, Jones NF, et al: Chondrogenic potential of multipotential cells from human adipose tissue. Plast Reconstr Surg 113:585-594, 2004.
13. Ulusal BG, Ulusal AE, Ozmen S, et al: A new composite facial and scalp transplantation model in rats. Plast Reconstr Surg 112:1302-1311, 2003.
14. Dragoo JL, Lieberman JR, Lee RS, et al: Tissue-engineered bone from BMP-2-transduced stem cells derived from human fat. Plast Reconstr Surg 115:1665-1673, 2005.
15. Jones MC: Facial clefting: Etiology and developmental pathogenesis. Clin Plast Surg 20:599-606, 1993.
16. Millard DR: Extensions of the rotation-advancement principle for wide unilateral cleft lips. Plast Reconstr Surg 42:535-544, 1968.
17. Brent B: Technical advances in ear reconstruction with autogenous rib cartilage grafts: Personal experience with 1200 cases. Plast Reconstr Surg 104:319-334; discussion 335-338, 1999.
18. Mustarde JC: The treatment of prominent ears by buried mattress sutures: A ten-year survey. Plast Reconstr Surg 39:382-386, 1967.
19. Mulliken JB, Gripp KW, Stolle CA, et al: Molecular analysis of patients with synostotic frontal plagiocephaly (unilateral coronal synostosis). Plast Reconstr Surg 113:1899-1909, 2004.
20. Renier D, Sainte-Rose C, Marchac D, et al: Intracranial pressure in craniostenosis. J Neurosurg 57:370-377, 1982.
21. Fong KD, Warren SM, Loboa EG, et al: Mechanical strain affects dura mater biological processes: Implications for immature calvarial healing. Plast Reconstr Surg 112:1312-1327, 2003.

22. Manson P: Management of facial fractures. Perspect Plast Surg 2(2):1, 1988.
23. Yaremchuk MJ: Facial skeletal reconstruction using porous polyethylene implants. Plast Reconstr Surg 111:1818-1827, 2003.
24. Tessier P, Kawamoto H, Matthews D, et al: Autogenous bone grafts and bone substitutes—tools and techniques. I. A 20,000-case experience in maxillofacial and craniofacial surgery. Plast Reconstr Surg 116:6S-24S; discussion 92S-94S, 2005.
25. Markowitz BL, Manson PN: Panfacial fractures: Organization of treatment. Clin Plast Surg 16:105-114, 1989.
26. Freilinger G, Gruber H, Happak W, et al: Surgical anatomy of the mimic muscle system and the facial nerve: Importance for reconstructive and aesthetic surgery. Plast Reconstr Surg 80:686-690, 1987.
27. Merren MD: Nonepidemic incidence of Bell's palsy. Am J Otol 9:159, 1988.
28. Wells MD, Manktelow RT: Surgical management of facial palsy. Clin Plast Surg 17:645-653, 1990.
29. Arnold PG, Pairolero PC: Chest-wall reconstruction: An account of 500 consecutive patients. Plast Reconstr Surg 98:804-810, 1996.
30. Henriksen TF, Holmich LR, Friis S, et al: The Danish Registry for Plastic Surgery of the Breast: Establishment of a nationwide registry for prospective follow-up, quality assessment, and investigation of breast surgery. Plast Reconstr Surg 111:2182-2189; discussion 2190-2191, 2003.
31. Shons AR, Cox CE: Breast cancer: Advances in surgical management. Plast Reconstr Surg 107:541-549; quiz 550, 2001.
32. Kronowitz SJ, Robb GL: Breast reconstruction with postmastectomy radiation therapy: Current issues. Plast Reconstr Surg 114:950-960, 2004.
33. Schusterman MA, Kroll SS, Miller MJ, et al: The free transverse rectus abdominis musculocutaneous flap for breast reconstruction: One center's experience with 211 consecutive cases. Ann Plast Surg 32:234-241; discussion 241-242, 1994.
34. Shestak KC, Edington HJ, Johnson RR: The separation of anatomic components technique for the reconstruction of massive midline abdominal wall defects: Anatomy, surgical technique, applications, and limitations revisited. Plast Reconstr Surg 105: 731-738; quiz 739, 2000.
35. Disa JJ, Carlton JM, Goldberg NH: Efficacy of operative cure in pressure sore patients. Plast Reconstr Surg 89:272-278, 1992.
36. Wanner MB, Schwarzl F, Strub B, et al: Vacuum-assisted wound closure for cheaper and more comfortable healing of pressure sores: A prospective study. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg 37:28-33, 2003.
37. Byrd HS, Spicer TE, Cierney G 3rd: Management of open tibial fractures. Plast Reconstr Surg 76:719-730, 1985.
38. Khouri RK, Shaw WW: Reconstruction of the lower extremity with microvascular free flaps: A 10-year experience with 304 consecutive cases. J Trauma 29:1086-1094, 1989.
39. Collins ED, Kerrigan CL, Kim M, et al: The effectiveness of surgical and nonsurgical interventions in relieving the symptoms of macromastia. Plast Reconstr Surg 109:1556-1566, 2002.
40. Hidalgo DA: Breast augmentation: Choosing the optimal incision, implant, and pocket plane. Plast Reconstr Surg 105:2202-2216; discussion 2217-2218, 2000.
41. Hetter GP: Blood and fluid replacement for lipoplasty procedures. Clin Plast Surg 16:245-248, 1989.
42. Kenkel JM, Brown SA, Love EJ, et al: Hemodynamics, electrolytes, and organ histology of larger-volume liposuction in a porcine model. Plast Reconstr Surg 113:1391-1399, 2004.
43. Hurwitz DJ: Single-staged total body lift after massive weight loss. Ann Plast Surg 52:435-441; discussion 441, 2004.
44. Guyuron B, Tucker T, Davis J: Surgical treatment of migraine headaches. Plast Reconstr Surg 109:2183-2189, 2002.
45. Pitanguy I: Facial cosmetic surgery: A 30-year perspective. Plast Reconstr Surg 105:1517-1526; discussion 1527, 2000.
46. Sheen JH: Rhinoplasty: Personal evolution and milestones. Plast Reconstr Surg 105:1820-1852; discussion 1853, 2000.
47. Guyuron B, Behmand RA: Nasal tip sutures part II: The interplays. Plast Reconstr Surg 112:1130-1145; discussion 1146-1149, 2003.
48. Behmand RA, Ghavami A, Guyuron B: Nasal tip sutures part I: The evolution. Plast Reconstr Surg 112:1125-1129; discussion 1146-1149, 2003.

74 CAPÍTULO

Cirurgia da Mão

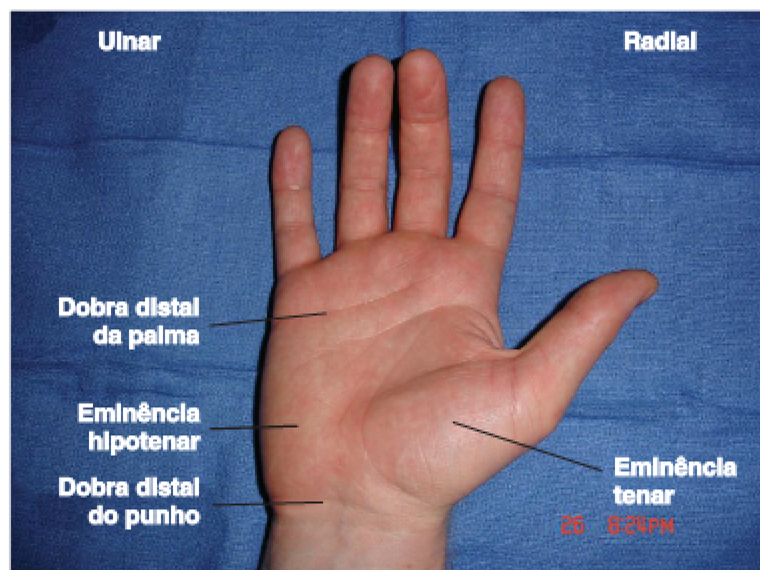
David Netscher, MD e Nicholas Fiore, MD

Embora os programas de bolsas de estudo para cirurgia da mão recebam, tradicionalmente, praticantes com históricos anteriores principalmente em cirurgia ortopédica ou cirurgia plástica, o treinamento em cirurgia da mão por meio de bolsas de estudo também pode ser completado por aqueles que concluíram sua residência médica em cirurgia geral. Todos os cirurgiões gerais devem, obrigatoriamente, aprender a doutrina básica da cirurgia da mão. Dependendo da prática local (rural ou urbana), tipo de hospital e turnos da residência médica (p. ex., um internista cirúrgico cobrindo o setor de emergência), ou mesmo para fins de exames de graduação, a habilidade de avaliar e tratar as lesões e os problemas da mão é uma característica necessária para um cirurgião geral. Este capítulo não visa fornecer ao cirurgião geral um estudo exaustivo sobre o tema, uma vez que há vários textos muito mais apropriados sobre essa especialidade, mas sim uma visão geral das doenças da mão encontradas mais frequentemente pelo cirurgião geral e, em especial, enfatizar os princípios básicos em anatomia, exame físico e tratamento de emergências comuns da mão e da extremidade superior.

ANATOMIA BÁSICA

O braço e a mão são divididos em aspectos volar ou palmar, e dorsal. As estruturas distais ao cotovelo são denominadas *radiais* ou *ulnares* em relação ao eixo do dedo médio, em vez de lateral e medial, respectivamente, pois com a *pronação* e a *supinação* do antebraço, esses últimos termos podem gerar confusão. A nomenclatura dos dedos é padronizada. A mão tem cinco dedos: polegar e quatro dedos (o polegar não tem a terminologia de dedo). Os quatro dedos são denominados, respectivamente, de: *indicador, longo (médio), anular e mínimo (pequeno)*. O uso de números para designar os dedos não é mais aceito (Fig. 74-1). Na mão, as estruturas próximas à ponta dos dedos são chamadas *distais*, enquanto aquelas mais acima, em direção ao punho, são chamadas *proximais*. O movimento em direção palmar é uma *flexão*, enquanto em sentido dorsal é uma *extensão*. O movimento dos dedos para longe do eixo do dedo longo é uma *abdução*, enquanto o movimento em direção a esse eixo é uma *adução*. A descrição de movimento do polegar às vezes é confusa. A extensão do polegar fica no plano da palma da mão, enquanto a abdução palmar do polegar é o movimento que ocorre a 90 graus distantes desse plano. Por fim, o movimento lado a lado do punho é chamado de *radial* e *desvio ulnar*.

Os músculos intrínsecos da mão são aqueles que se originam na mão, enquanto os extrínsecos têm seu ventre muscular no antebraço e suas inserções dos tendões na mão. Os músculos intrínsecos que formam a eminência tenar são: abdutor curto do polegar (APB, para *abductor pollicis brevis*), músculo flexor curto do polegar (FPB, para *flexor pollicis brevis*), oponente do polegar (OP, para *oponens pollicis*) e adutor do polegar (AP, para *adductor pollicis*). Há quatro músculos interósseos dorsais surgindo dos lados adjacentes de cada metacarpo e que fornecem a abdução das articulações metacarpofalângicas (MP) dos dedos indicador, médio e anular. Há três músculos interósseos palmares que aduzem os dedos indicador, anular e mínimo em direção ao dedo médio. Há quatro músculos lumbricais que se originam nos tendões flexores profundos dos dedos (FDP, para *flexor digitorum profundus*) na palma e se inserem nos lados radiais dos mecanismos extensores dos quatro dedos. Em conjunto com os interósseos, eles levam tanto à flexão das articulações MP quanto à extensão das articulações interfalângicas (IP) dos dedos (Fig. 74-2). O FPB flexiona o polegar na articulação MP, ao con-



A

B

Figura 74-1 Anatomia de superfície da mão. **A,** Superfícies e nomenclatura da mão. **B,** Dobras de pele da mão superpostas às estruturas do esqueleto.

Figura 74-2 Delineamento do primeiro músculo interósseo dorsal no dedo indicador mostrando a passagem volar ao fulcro da flexão da articulação metacarpofalângica (MP) e dorsal às articulações interfalângicas. Os interósseos flexionam as articulações MP e estendem as articulações interfalângicas proximal e distal. O tendão extensor extrínseco longo passa dorsal a todas as articulações.

trário do flexor longo do polegar (FPL, para *flexor pollicis longus*) extrínseco, que flexiona a articulação IP do polegar.

Os músculos hipotenares consistem no flexor do dedo mínimo (FDM, para *flexor digiti minimi*) que flexiona o dedo mínimo na articulação MP, assim como no abdutor do dedo mínimo (ADM, para *abductor digiti minimi*) e no oponente do dedo mínimo (ODM, para *opponens digit minimi*). Um pequeno músculo denominado palmar curto (*palmaris brevis*) se localiza em sentido transversal no tecido subcutâneo, na base da iminência hipotenar. Esse músculo é inervado pelo nervo ulnar e enruga a pele, ajudando a manter a pele em forma de escavação durante a pegada ou preensão (Tabela 74-1).

Os músculos extrínsecos se originam proximais ao punho e compreendem os flexores e extensores longos do punho e dos dedos. Os extensores se localizam em sentido dorsal e são divididos em três subgrupos. O subgrupo mais radial é chamado de *mobile wad* e compreende os músculos braquiorradial (BR), extensor longo radial do punho (ECRL) e extensor curto radial do punho (ECRB). Esses dois últimos fornecem os movimentos de extensão e desvio radial do punho. O segundo grupo se localiza na camada mais superficial e compreende três músculos: extensor ulnar do punho (ECU), extensor do dedo mínimo/quinto (EDM/Q) e extensor comum dos dedos (EDC). O primeiro ECU estende o punho e o desvia em direção ulnar, enquanto o EDM e o EDC estendem as articulações MP dos dedos. O terceiro e mais profundo subgrupo compreende quatro músculos, três dos quais atuam no polegar e o remanescente atua sobre o dedo indicador. O músculo abdutor longo do polegar (APL), o extensor longo do polegar (EPL) e o extensor curto do polegar (EPB) fornecem função ao polegar, enquanto o extensor próprio do indicador (EIP) estende a articulação MP para o dedo indicador. O último dos músculos profundos é o supinador, localizado em sítio proximal no antebraço (Tabela 74-2).

Os tendões extensores passam por seis compartimentos, profundamente em direção ao retináculo do extensor no dorso do punho. Em orientação radial a ulnar, esses tendões e compartimentos estão dispostos, como se segue: o primeiro compartimento contém o APL e o EPB, que também formam a borda radial da chamada tabaqueira anatômica. O segundo compartimento consiste no ECRL e ECRB, e o terceiro compartimento (que também forma a borda ulnar da tabaqueira anatômica) contém o EPL. O EIP e o EDC passam pelo quarto compartimento e o EDM pelo quinto compartimento, onde se sobrepõem à articulação radioulnar distal. O sexto compartimento contém o ECU (Fig. 74-3).

Tabela 74-1 Músculos Extrínsecos do Antebraço Volar

MÚSCULO	INERVAÇÃO*	FUNÇÃO
Pronador redondo (PT)	Mediano	Pronação
Flexor radial do punho (FCR)	Mediano	Flexão e desvio radial do punho
Palmar longo (PL)	Mediano	Flexão do punho
Flexor ulnar do punho (FCU)	Ulnar	Flexão e desvio ulnar do punho
Flexor superficial dos dedos (FDS)	Mediano	Flexão da articulação interfalângica proximal (PIP)
Flexor profundo dos dedos (FDP)	Mediano e ulnar	Flexão da articulação interfalângica distal (DIP)
Pronador quadrado	Mediano	Pronação
Flexor longo do polegar (FPL)	Mediano	Flexão do polegar

*Todos os músculos do antebraço volar são inervados pelo nervo mediano e seus ramos, *com exceção* dos dois dedos ulnares do FDP e FCU, que são inervados pelo nervo ulnar.

Tabela 74-2 Músculos Extrínsecos do Antebraço Dorsal

MÚSCULO	INERVAÇÃO*	FUNÇÃO
Extensor curto do polegar (EPB)	Radial	Abdução da mão e extensão do polegar na falange proximal
Abdutor longo do polegar (APL)	Radial	Abdução da mão e do polegar
Extensor radial longo do punho (ECRL)	Radial	Extensão e desvio radial da mão
Extensor radial curto do punho (ECRB)	Radial	Extensão e desvio radial da mão
Extensor longo do polegar (EPL)	Radial	Extensão da falange distal do polegar
Extensor comum dos dedos (EDC)	Radial	Extensão dos dedos e da mão
Extensor próprio do dedo indicador (EIP)	Radial	Extensão do dedo indicador
Extensor do dedo mínimo/quinto dedo (EDM/Q)	Radial	Extensão do dedo mínimo
Extensor ulnar do punho (ECU)	Radial	Extensão e desvio ulnar do punho
Supinador	Radial	Supinação
Braquiorradial	Radial	Flexão do antebraço

*Todos os músculos do antebraço dorsal são inervados pelo nervo radial e seus respectivos ramos.

Ao nível das articulações MP, os tendões extensores longos extrínsecos se alargam para formar o capuz extensor. A porção proximal do capuz nesse nível é chamada de *faixa sagital*. Ela se enrola ao redor da articulação MP e se mistura à placa volar, formando assim um laço ao redor da base da falange proximal, por meio da qual estende a articulação MP. As inserções dos interósseos e os lumbricais penetram no capuz extensor como faixas laterais, que se inserem em sítio distal e dorsal ao eixo da articulação PIP. Essa inserção distal permite que os músculos intrínsecos, ou seja, interósseos e lumbricais, flexionem as articulações MP e estendam as articulações IP. O capuz extensor se insere na base da falange média, chamada de *central slip* (ou deslizamento central), e prossegue para a base da falange distal, onde se insere pela inserção terminal, estendendo assim a articulação distal interfalângica (DIP) (Fig. 74-4).

Os músculos flexores extrínsecos estão localizados no aspecto volar do antebraço e estão dispostos em três camadas. A camada superficial é composta de quatro músculos: pronador redondo (PT), flexor radial do punho (FCR), flexor ulnar do punho (FCU) e palmar longo (PL). Este último pode estar ausente em até 10% a 12% da população. Esses músculos se originam do epicôndilo medial do úmero, no antebraço proximal, e têm a função de flexionar o punho e pronar o antebraço. A camada intermediária consiste no flexor superficial dos dedos (FDS), que permite a flexão independente das articulações interfalângicas proximais (PIP) dos dedos. Na camada profunda há três músculos: o FPL, que flexiona a articulação IP para o polegar; o FDP, que flexiona as articulações DIP dos dedos, e um músculo quadrangular distal, o *pronador quadrado*, que se estende entre o rádio e a ulna e que ajuda na pronação do antebraço (Tabela 74-3).

O suprimento nervoso para a mão é fornecido por três nervos: mediano, ulnar e radial, e o conhecimento da anatomia de superfície desses nervos ajuda a avaliar as lesões lacerantes específicas (Fig. 74-5). O anexo ulnar ao retináculo do flexor serve ao pisiforme e gancho do hamato e o anexo radial vai para o escafoide e crista do trapézio. O nervo mediano passa pelo túnel do carpo, entre essas marcações, e permite a sensação ao polegar, aos dedos indicador e médio e à metade radial do dedo anular. Esse ramo cutâneo palmar do nervo mediano se origina de seu lado radial, 5 a 6 cm proximais ao punho, fornecendo sensação ao triângulo palmar. O nervo ulnar viaja para o lado radial do pisiforme e passa para o lado ulnar do gancho do hamato, em sua passagem pelo canal de Guyon, permitindo sensação ao dedo mínimo e à metade ulnar do dedo anular. O ramo dorsal do nervo ulnar (que surge proximal ao punho e se curva em sentido dorsal ao redor da cabeça da ulna) nutre os mesmos dedos em seus aspectos dorsais. O nervo

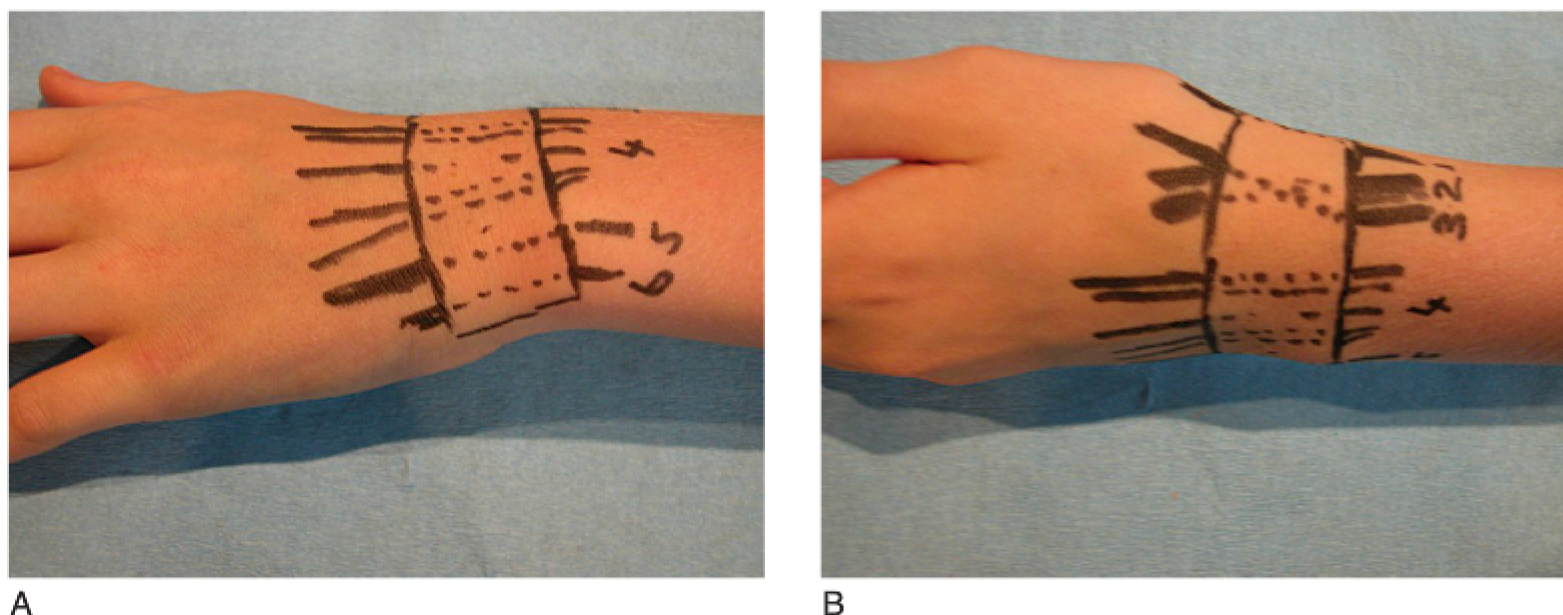


Figura 74-3 **A** e **B,** Anatomia da superfície dos seis compartimentos extensores dorsais no punho. Observe que o primeiro (abdutor longo do polegar e extensor curto do polegar) e o terceiro (extensor longo do polegar) compartimento formam os limites radial e ulnar, respectivamente, da "tabaqueira anatômica".

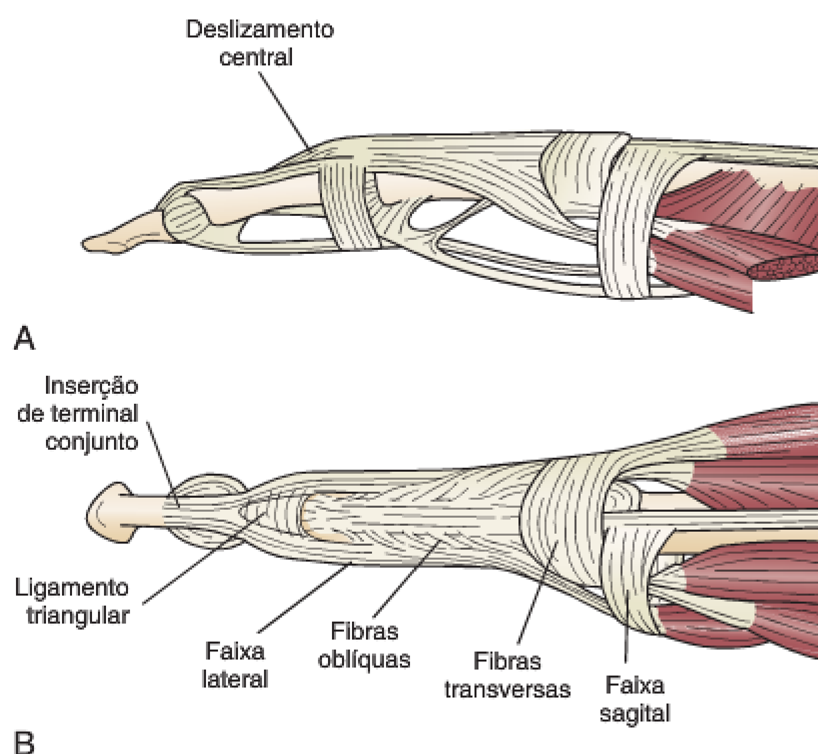


Figura 74-4 Mecanismo extensor dos dedos. **A,** Vista lateral. **B,** Vista dorsal.

sensitivo radial superficial emerge de sob o braquiorradial, no antebraço distal, dividindo-se em dois ou três ramos proximais ao estiloide radial, que então prossegue em curso subcutâneo pela tabaqueira anatômica, inervando a pele do dorso da primeira comissura interdigital. O número de dedos alimentados por cada um dos nervos varia, mas como regra absoluta, as superfícies palmares dos dedos indicador e mínimo são sempre servidas pelos nervos mediano e ulnar, respectivamente.

Quanto ao suprimento motor desses nervos, o nervo ulnar nutre os músculos hipotenares, os interósseos, dois lumbricais ulnares, adutor do polegar e a cabeça profunda do flexor curto do polegar. O nervo mediano supre o abdutor curto do polegar, o oponente do polegar, dois lumbricais radiais e a cabeça superficial do flexor curto do polegar. Em resumo, o nervo mediano nutre, dessa forma, todos os flexores extrínsecos dos dígitos e flexores do punho (exceto o FDP para os dedos anular e mínimo e o FCU, os quais são alimentados pelo nervo ulnar) e todos os músculos intrínsecos do polegar (exceto o AP inervado pelo nervo ulnar). O nervo ulnar supre todos os interósseos, todos os lumbricais (exceto os dois radiais, supridos pelo nervo mediano) e o adutor do polegar. O nervo radial inerva todos os extensores longos extrínsecos do punho, dedos e polegar.

Tabela 74-3 Músculos Intrínsecos da Mão

MÚSCULO	INERVAÇÃO*	FUNÇÃO
Abdutor curto do polegar (APB)	Mediano	Abdução do polegar
Flexor curto do polegar (FPB)	Mediano	Flexão do polegar
Oponente do polegar (OP)	Mediano	Oposição ao polegar
Lumbricais	Mediano e ulnar	Flexão das articulações metacarpofalângicas (MCP) e extensão das articulações interfalângicas (IP)
Palmar curto	Ulnar	Enrugamento da pele do lado medial (ulnar) da palma
Adutor do polegar (AdP)	Ulnar	Adução do polegar
Abdutor do dedo mínimo (ADM)	Ulnar	Abdução do dedo mínimo
Flexor do dedo mínimo (FDM)	Ulnar	Flexão do dedo mínimo
Oponente do dedo mínimo (ODM)	Ulnar	Oposição ao dedo mínimo
Interósseos dorsais	Ulnar	Abdução dos dedos; flexão das articulações MCP e extensão das articulações IP
Interósseos palmares	Ulnar	Adução dos dedos; flexão das articulações MCP e extensão das articulações IP

*Todos os músculos intrínsecos tenares são nutridos pelo nervo mediano, *exceto* o AdP; todos os músculos intrínsecos remanescentes são nutridos pelo nervo ulnar, *exceto* os dois lumbricais radiais.

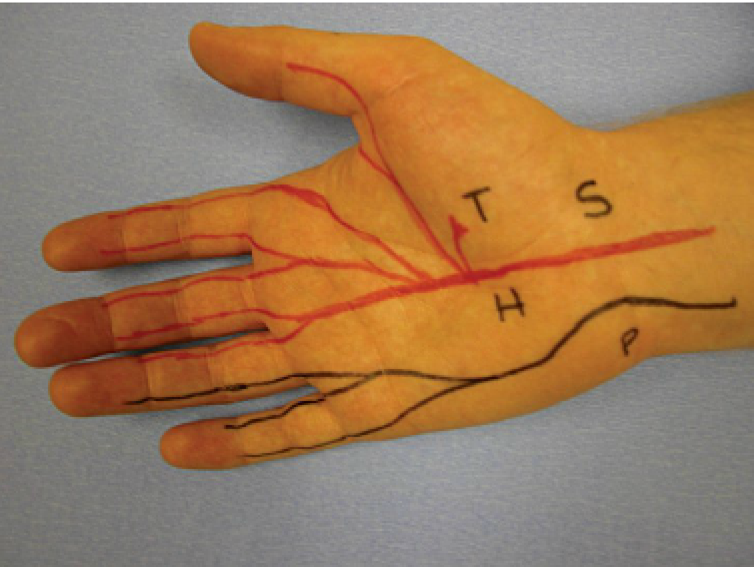


Figura 74-5 Anatomia de superfície dos nervos médio (*em vermelho*) e ulnar (*em preto*). T, trapézio; H, gancho do hamato; P, pisiforme; S, escafoide.

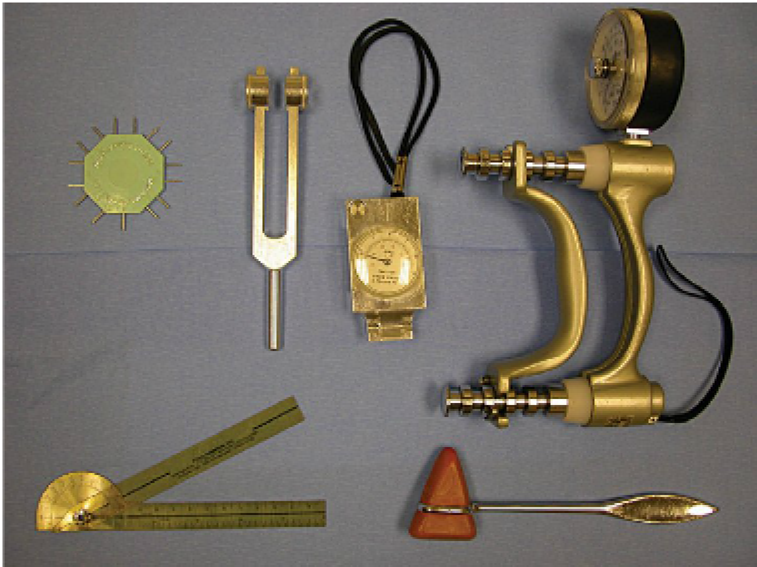


Figura 74-6 Instrumentos básicos usados no exame da mão: diapasão, *pinch meter*, dinamômetro de preensão, discriminador de dois pontos (ou um clipe de papel), goniômetro e martelo de patela.

EXAME E DIAGNÓSTICO

Observação

O exame da postura de repouso da mão pode fornecer informações valiosas (Fig. 74-6). Se um tendão flexor de um dedo estiver lesado, o dedo afetado não assumirá sua posição normal de repouso em linha com a cascata natural de flexão dos dedos adjacentes (Fig. 74-7). As lesões ao tendão extensor podem ser indicadas por uma queda na articulação afetada. A postura em garra dos dedos mínimo e anular pode ser característica de uma lesão ao nervo ulnar (Fig. 74-8). A ausência de suor nas pontas dos dedos pode indicar lesão nervosa nessa distribuição em particular. Inchaço e eritema podem indicar infecção da mão, e um quadro de tenossinovite purulenta dos flexores sempre resulta em postura flexionada dos dedos. As deformidades digitais angulares e de rotação podem ocorrer na presença de fraturas subjacentes.

Exame Neurovascular

O teste de Allen confirma a patência das artérias ulnar e radial. A discriminação sensorial de dois pontos é o método mais sensível de verificação de perda sensorial e pode ser aplicado facilmente com um simples clipe de papel curvado (Fig. 74-9). As pontas do clipe são arranjadas para definir uma distância de cerca de 5 mm entre elas para verificação sensorial da polpa do dedo. As pontas são alinhadas ao longo do eixo do dedo. Se o teste não puder ser reproduzível por causa de um paciente que não colabora, a suspeita de lesão nervosa poderá ser confirmada pelo teste de aderência tátil, no qual uma caneta plás-

A

B

C

D

E

Figura 74-7 **A** e **B,** Cascata normal de flexão dos dedos da mão em repouso. Observe as pontas dos dedos apontando para o polo distal do escafoide. **C,** Em virtude da lesão do tendão flexor, o dedo afetado não adota essa postura flexionada de repouso. **D** e **E,** Fraturas espirais dos dedos produzem uma deformidade de rotação, também observada como uma interrupção na cascata de flexão dos dedos.

Figura 74-8 **A,** Atrofia acentuada no músculo interósseo dorsal da primeira comissura interdigital observada com paralisia do nervo ulnar e posição em garra dos dedos mínimo e anular. **B,** O dedo mínimo assume posição abduzida e não pode ser aduzido para os dedos adjacentes (sinal de Wartenberg). **C,** Uma vez que a adução do polegar é fraca, as tentativas de agarrar um pedaço de papel entre o polegar aduzido e o dedo indicador produzem uma flexão de compensação da articulação interfalângica do polegar (sinal de Froment).

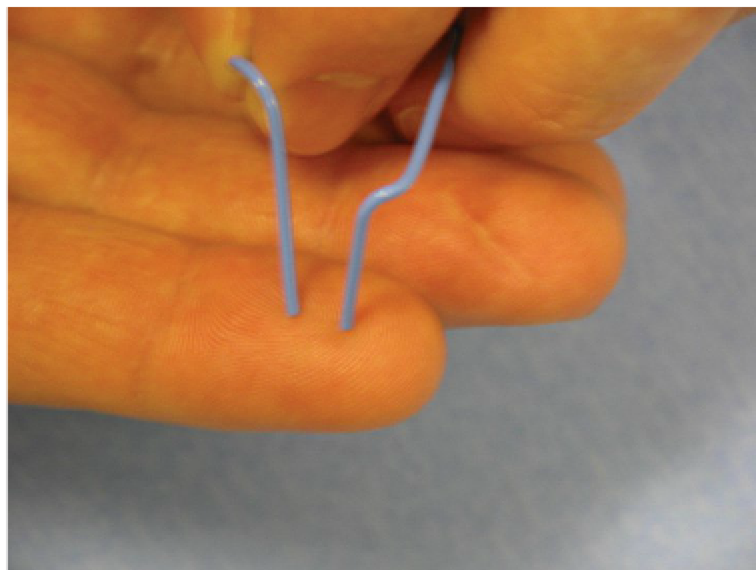


Figura 74-9 A discriminação de dois pontos na ponta do dedo pode ser testada com um clipe de papel curvado cujas pontas definem distâncias separadas específicas.

tica é passada suavemente para frente e para trás na polpa, de cada lado de cada dedo. A aderência, em virtude da presença de suor, é demonstrada por um movimento leve mas definido do dedo sendo examinado (uma polpa digital anestesiada não produz suor).

Há dois testes musculares que podem fornecer ao examinador o diagnóstico absoluto de lesão ao nervo mediano ou ulnar. A função motora do abdutor curto do polegar verifica o nervo mediano. Com a mão estendida e a palma para cima, o paciente é solicitado a tocar, com o polegar, o dedo do examinador mantido diretamente sobre a eminência tenar (Fig. 74-10). A função do músculo FDM testará o suprimento motor do nervo ulnar. Na mesma posição da mão, o paciente eleva o dedo mínimo verticalmente, flexionando a articulação MP em um ângulo de 90 graus com a articulação IP mantida reta. Os testes para função do nervo radial e de seus ramos exigem a extensão do punho, a extensão do polegar e a extensão do dedo na articulação MP.

Exame Musculoesquelético

A integridade dos tendões é testada individualmente (Fig. 74-11). A flexão nas articulações distais do polegar e dos dedos con-

A

B

Figura 74-10 Inervação motora de músculos da mão. **A,** A abdução do polegar verifica a função do nervo motor mediano. **B,** A flexão do dedo mínimo na articulação metacarpofalângica com a extensão simultânea da articulação interfalângica verifica a função do nervo motor ulnar.

firma que FPL e FDP estão intactos, respectivamente. A verificação dos tendões do FDS é mais complexa. Não é possível flexionar as articulações DIP independentemente uma da outra, em virtude da origem comum dos tendões do FDP. Por isso, os outros dedos são mantidos fixos em extensão pelo examinador e o paciente é solicitado a flexionar os dedos remanescentes. O movimento é produzido pelo FDS e ocorre na articulação PIP. Em cerca de um terço dos pacientes, o FDS não pode produzir flexão do dedo mínimo. E na metade deles, por sua vez, existe uma origem comum com o dedo anular, de modo que a flexão ocorrerá somente se for permitida a flexão simultânea desse dedo. Mais raramente, não existe tendão profundo ao dedo mínimo e o tendão superficial se insere em ambas as falanges, média e distal. Os extensores longo e curto (EPL e EPB) e o abdutor longo do polegar são testados solicitando-se que o paciente estenda o polegar contra uma resistência, enquanto esses tendões são apalpados individualmente. Os extensores longos dos dedos são testados solicitando-se que o paciente estenda os dedos contra uma resistência aplicada ao dorso da falange proximal.

Investigações Especiais

Na maioria dos casos, as radiografias são necessárias, pois ajudam no diagnóstico e avaliação de fraturas, além da investigação de corpos estranhos. Várias projeções radiográficas da parte afetada são necessárias para se definir a doença precisa ou o padrão da fratura. Fragmentos de vidro são observados com frequência em radiografias planas, mas se não forem identificados, porém suspeitados, eles poderão ser visualizados por tomografia computadorizada (TC) ou investigação por ressonância magnética (RM). Se houver partículas de plástico pintado, elas poderão ser identificadas em radiografias de rotina, mas são, geralmente, pouco visualizadas, sendo nitidamente identificadas por RM. Corpos estranhos de madeira podem ser identificados por TC ou RM, mas não pela radiografia de rotina.

Várias projeções radiográficas de esforço e a cinerradiografia podem ser úteis para demonstrar padrões de instabilidade dinâmica do punho, especialmente a separação escafossemilunar. A artrografia pode detectar lacerações nos ligamentos por extravasamento do meio de contraste entre as articulações radiocárpica, radioulnar distal e mediocárpica. Esse exame é mais bem combinado com a varredura por RM, especialmente para a detecção de lacerações na fibrocartilagem triangular, na articulação ulnocárpica. A varredura óssea por radionuclídeos pode ajudar no diagnóstico de osteomielite, mas um resultado falso-positivo pode ocorrer na mão, por causa da proximidade entre as infecções de partes moles e os ossos. Fraturas ocultas do punho podem ser detectadas aumentando-se a captação de radionuclídeos, mas um resultado falso-positivo de avaliação de fratura também pode ocorrer em casos de lesões de ligamentos. A varredura por TC pode ser a melhor modalidade de diagnóstico de fraturas suspeitadas do carpo, como uma fratura do escafoide, que pode passar despercebida em uma radiografia de rotina.

A artroscopia do punho foi recém-introduzida e é útil como modalidade diagnóstica e terapêutica para vários problemas do punho, especialmente para desordens da fibrocartilagem triangular. A operação minimamente invasiva com orientação artroscópica acrescentou uma nova dimensão ao tratamento de desordens agudas do punho como as fraturas intra-articulares do escafoide e do rádio distal.

Pacientes com problemas isquêmicos exigem, com frequência, estudos vasculares não invasivos. As medições de pressão com Doppler ajudam a localizar o sítio de uma lesão vascular. A angiografia na extremidade superior é sempre executada com um vasodilatador (como a tolazolina [Priscoline®] ou nitroglicerina) ou um bloqueio axilar para diferenciar uma oclusão aparente de um vaso de um vasoespasmo. As radiografias de subtração com magnificação ajudam a melhorar os detalhes e a definição do estudo vascular (especialmente no antebraço distal e na mão).

PRINCÍPIOS DE TRATAMENTO

No caso de lesões, o tratamento é orientado para as estruturas específicas danificadas: esqueleto, tendão, nervo, vaso e pele. Em situações de emergência, os objetivos do tratamento são manter ou restaurar a circulação distal, obter um ferimento cicatrizado, preservar o movimento e conservar a sensibilidade distal. A arquitetura estável do esqueleto é estabelecida na fase primária dos cuidados, pois a estabilidade esquelética é essencial ao movi-

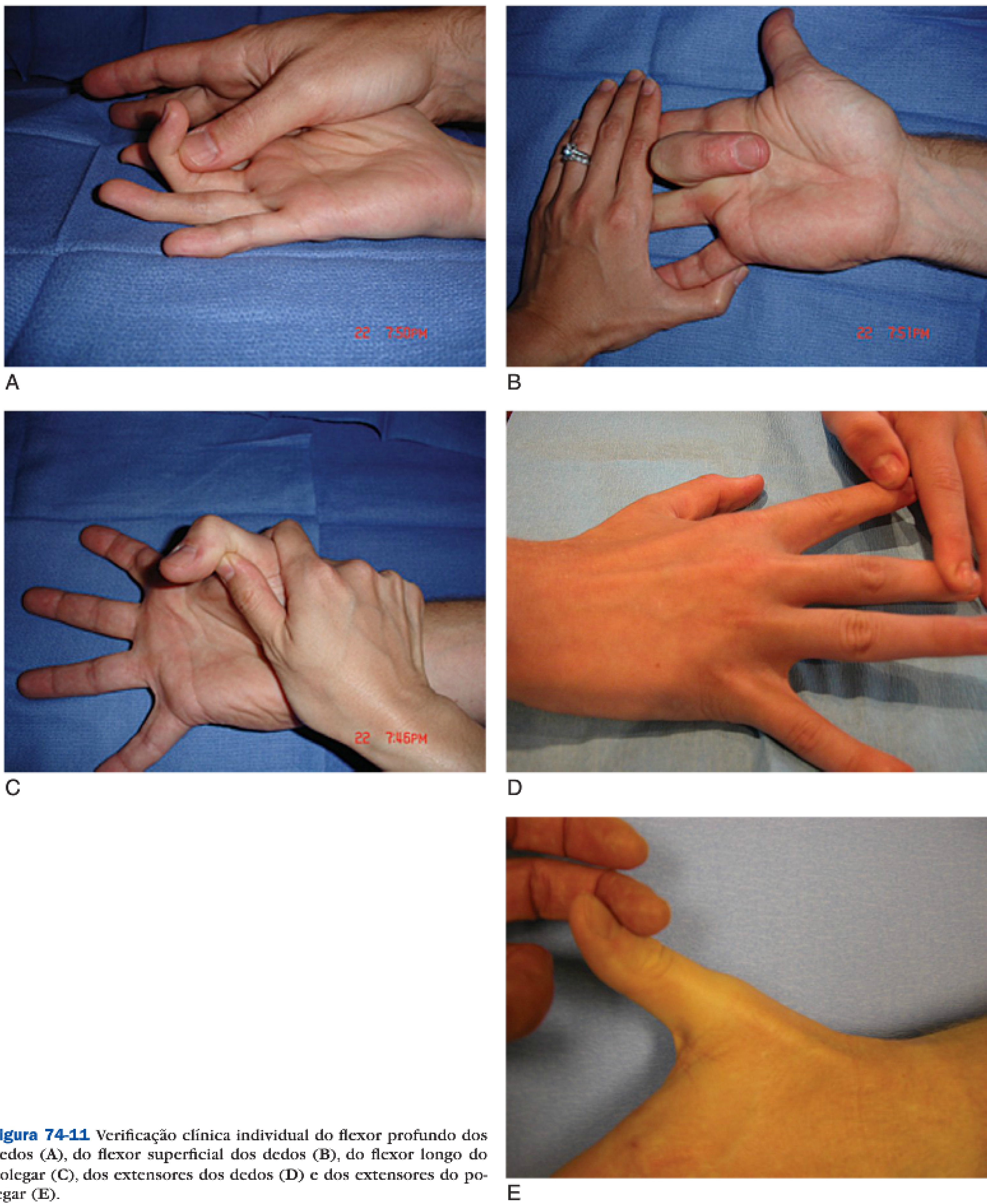


Figura 74-11 Verificação clínica individual do flexor profundo dos dedos (A), do flexor superficial dos dedos (B), do flexor longo do polegar (C), dos extensores dos dedos (D) e dos extensores do polegar (E).

mento e função efetivos da extremidade. Essa estabilidade também resulta no restabelecimento da extensão do esqueleto, corrigindo deformidades, e na correção da compressão ou das torções de nervos e vasos. As artérias também são reparadas na fase aguda do tratamento para manter a viabilidade do tecido distal. Além disso, a compressão extrínseca sobre as artérias deve ser liberada emergencialmente, como nos problemas de pressão de compartimentos. Em lesões bem definidas, os tendões podem ser reparados diretamente. Em situações nas quais existe a possibilidade de formação de aderências ao tendão, como ocorre em caso de fraturas associadas, é melhor, todavia, reparar os tendões diretamente preservando seu comprimento e, se necessário, executar a tenólise mais tarde. Entretanto, na presença de ferimentos abertos e contaminados ou no caso de uma lesão grave por esmagamento, é melhor retardar o reparo dos tendões e das lesões nervosos.

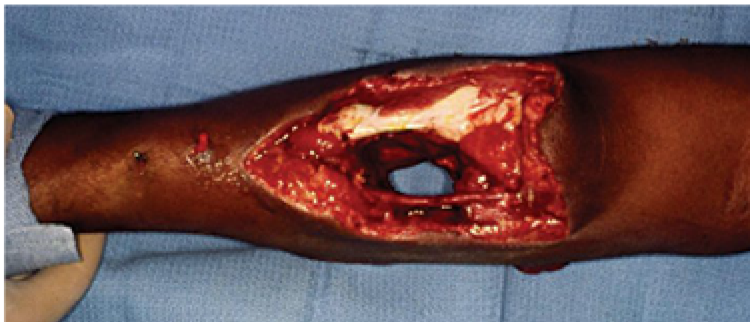
Em ferimentos incisos limpos, o reparo primário do nervo reduz a possibilidade de retração de sua extremidade e, portanto, a necessidade de enxertia nervosa posterior. Entretanto, o reparo primário do nervo não deve jamais ser executado em situações envolvendo contusão do nervo (ferimentos por arma de fogo, lesões por serra elétrica, trauma por esmagamento), pois a extensão da lesão axonal proximal pode não estar imediatamente evidente. Caso o reparo do nervo seja feito antes que essa lesão apareça totalmente, ele poderá resultar em extremidades nervosas anômalas sendo ligadas novamente, negando, assim, a chance de retorno funcional.

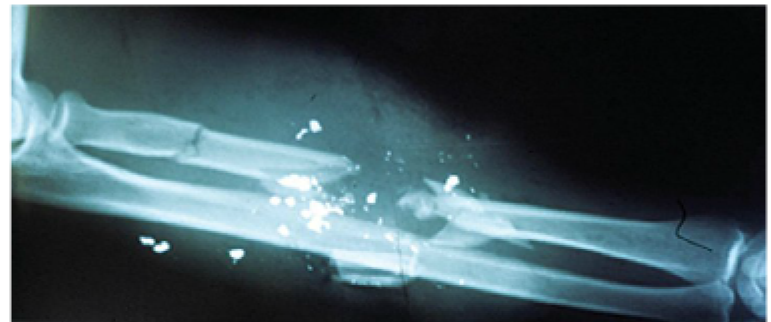
Em lesões graves de partes moles, o fechamento do ferimento pode não ser imediatamente possível. O tratamento aberto inicial do ferimento visa prevenir a infecção e proteger as estruturas profundas críticas com curativos apropriados e tratamento da ferida (Fig. 74-12). O desbridamento adequado é fundamental, mas a cobertura das partes moles deve ser feita o mais breve possível. Quanto mais rápido for esse procedimento de cobertura, menor será a probabilidade de uma deformidade secundária por causa de fibrose e contraturas articulares. Quanto mais rápido o início da terapia da mão, melhores as chances de se maximizar o retorno funcional. O regime de tratamento deve consistir no desbridamento, na fixação rígida do esqueleto e em uma restauração (*resurfacing*) da superfície da pele (possivelmente exigindo até a reconstrução microvascular das partes moles), seguidos de exercícios de amplitude de movimento protegidos, assim que possível. Foi demonstrado que a reconstrução precoce das partes moles resulta em função melhorada, morbidade reduzida e menos tempo de internação hospitalar.

O tratamento apropriado dos problemas da extremidade superior exige o conhecimento completo de anestesia local e regional, o uso de torniquete para permitir um campo sem sangue, a colocação correta das incisões para minimizar a contratura posterior da cicatriz e o uso apropriado de curativos e órteses para reduzir o edema e manter uma posição funcional, e acima de tudo, um conhecimento bem esclarecido da anatomia peculiar da mão e da extremidade superior, o que não só ajuda o diagnóstico clínico preciso como também permite a execução segura da operação.

Anestesia

A escolha da anestesia geral, regional (p. ex., bloqueio intravenoso de Bier ou bloqueio do plexo braquial, que pode ser supraclavicular ou axilar) ou local é ditada pela extensão e duração da operação. Pode-se usar um torniquete no braço ou no antebraço de uma extremidade não anestesiada, somente com infil-


A


B

C

D

Figura 74-12 **A,** Ferimento no antebraço por arma de fogo mostrando lesão extensa das partes moles. **B,** Radiografia inicial. **C,** Reconstrução microvascular com retalho bilobado musculocutâneo do músculo grande dorsal simultânea à fixação da fratura. **D,** Acompanhamento a longo prazo do antebraço reconstruído, que também exigiu enxertia do nervo sural para uma lesão segmentar do nervo mediano.

tração de anestésico local no sítio ou bloqueio digital durante 30 a 45 minutos em um paciente relaxado e cooperativo, desde que o braço esteja devidamente exsanguinado. Depois desse tempo, a dor do torniquete não permitirá procedimentos anestésicos locais mais extensos. Se for necessário operar em outros sítios, como para a coleta de osso, nervo, tendão ou enxerto cutâneo, ou se procedimentos cirúrgicos mais extensos estiverem planejados, será exigida a anestesia geral.

Um bloqueio digital ou bloqueio do nervo mediano, ulnar ou radial do punho pode ser muito útil, especialmente para procedimentos mais limitados na sala de emergência (Fig. 74-13). Como regra, os bloqueios digitais não incluem epinefrina, que poderia levar ao vasoespasmo, mas evidências recentes implicam a segurança de bloqueios distais usando solução de epinefrina. A dose máxima e segura de lidocaína é de 4 mg/kg.

Aplicação de Torniquete

O torniquete é usado para fornecer um campo sem sangue, visando permitir a observação nítida de todas as estruturas no campo operatório. Drenos de Penrose, dedos de luva de borracha enrolada ou torniquetes comercialmente disponíveis podem ser usados nos dedos. Muito cuidado deverá ser tomado ao se usar qualquer dispositivo de constrição nos dedos, pois faixas estreitas causam lesão direta aos nervos subjacentes e aos vasos digitais. Com um torniquete de braço, a pele sob o manguito precisa ser protegida com várias faixas de acolchoamento. Durante a preparação da pele, essa área precisa ser mantida seca para evitar a formação de bolhas da pele sob o manguito inflado sobre o acolchoamento úmido. O manguito selecionado precisa ser do mesmo diâmetro do braço. As pressões padrão usadas são de 100 a 150 mmHg maiores que a pressão arterial sistólica. O manguito é esvaziado a cada 2 horas durante 15 a 20 minutos (5 minutos de reperfusão para cada 30 minutos de tempo de torniquete) para revascularizar os tecidos distais e aliviar a pressão sobre os nervos locais, antes de se reinflar o manguito para procedimentos mais extensos.[1,2] A exsanguinação das extremidades é feita enrolando-se a extremidade com uma bandagem de Martin em todos os casos, exceto se houver infecção ou tumores. Nesses casos, em virtude da possibilidade de embolização por pressão mecânica, essa exsanguinação com envolvimento da extremidade com bandagem deve ser evitada. A simples elevação da extremidade por alguns minutos antes da inflação do torniquete será suficiente.[3,4]

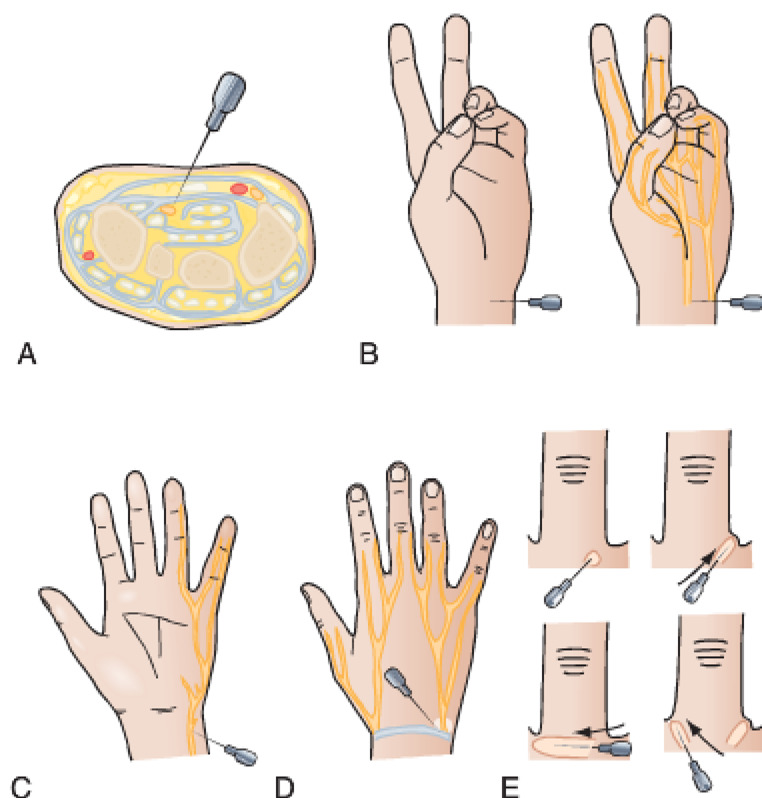


Figura 74-13 **A,** O bloqueio do nervo mediano é feito no punho, onde esse nervo é superficial a todos os tendões flexores no túnel do carpo. **B,** No punho, quando se executa o bloqueio do nervo mediano, a agulha é direcionada entre os tendões do longo palmar e do flexor radial do punho. **C,** O bloqueio do nervo ulnar no punho é feito passando-se a agulha da injeção ao redor do aspecto ulnar profundo do tendão do flexor ulnar do punho, bem proximal ao pisiforme. Evita-se a injeção intravascular na artéria ulnar imediatamente adjacente aspirando-se primeiro, antes da injeção. **D,** Os ramos dorsais do nervo ulnar e do nervo radial sensitivo superficial são anestesiados elevando-se um amplo vergão de anestésico local pelo dorso do punho. **E,** A abordagem dorsal ao dedo pode ser usada para bloqueio de nervo digital.

Incisões

As incisões são do tipo médio-axial ou em ziguezague de Bruner, ou uma combinação desses tipos, para evitar cicatrizes longitudinais de restrição de movimento que cruzam as dobras de flexão da palma (Fig. 74-14). A borda marginal de um enxerto de pele com pele sadia também representa uma linha de cicatrização em potencial e, assim, a margem do enxerto é desenhada para ficar nessas mesmas linhas, para evitar contraturas nas dobras de flexão. As incisões palmares seguem o padrão das dobras da pele. As incisões dorsais nos dedos e no punho e também as incisões no antebraço podem acompanhar as linhas retas longitudinais.

Curativos e Órteses

Os curativos visam proteger os ferimentos, absorver a drenagem e ajudar a moldar as estruturas reparadas. A primeira camada consiste em um curativo não aderente e pode conter um antibiótico. A camada seguinte é mole e volumosa, sendo, geralmente, seguida de outra faixa mais firme e com mais conformidade. A compressão de conformidade é útil, mas a

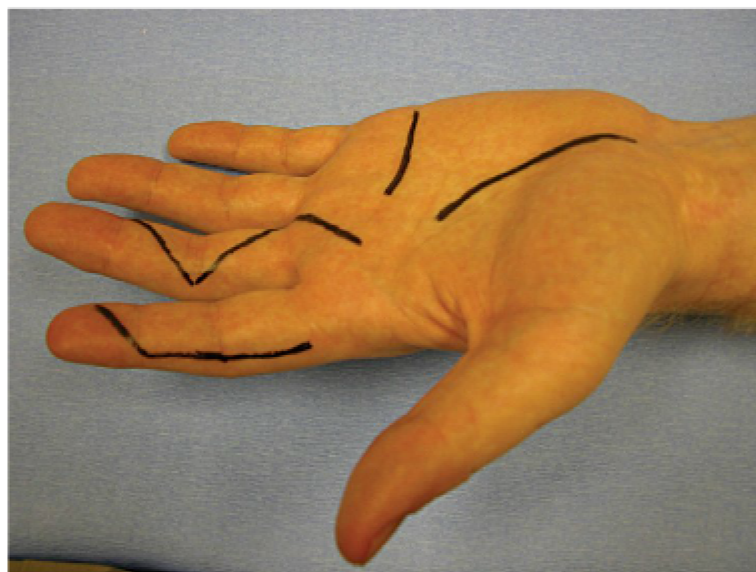


Figura 74-14 As incisões usadas na superfície palmar da mão devem respeitar as dobras e podem ser incisões em zigue-zague de Bruner ou médio-axiais dos dedos.

constrição é perigosa. As órteses são aplicadas para proteger apenas a parte a ser imobilizada e não devem evitar o movimento no restante da extremidade. Com frequência, os pacientes mantêm a mão lesada, operada ou infeccionada em posição flexionada do punho, o que causa a extensão automática das articulações MP, posicionando assim os ligamentos colaterais em suas extensões mais curtas. O fluido do edema se acumula na região dorsal e o resultante inchaço dorsal da mão causa articulações enrijecidas. Por isso, uma órtese que mantenha a mão em posição protegida deve estender o punho 40 a 50 graus, mantendo as articulações MP com 70 graus de flexão e as articulações IP em posição neutra (Fig. 74-15). A elevação da mão após a cirurgia é essencial para reduzir o edema.

TRAUMA

Lacerações e Lesões de Pontas dos Dedos e de Partes Moles

Embora seja tentador examinar um ferimento para determinar se existem lesões nos tendões ou nos nervos, as mesmas informações podem ser obtidas por meio de um exame físico sem violar ainda mais um campo operatório em potencial e causar desconforto extremo ao paciente. A combinação do conhecimento da anatomia, da presença de déficits sensoriais ou motores e da presença ou ausência de pulsos radiais ou ulnares pode reduzir o diagnóstico diferencial de estruturas lesadas ao mínimo. O controle do sangramento pode ser tentado por pressão direta com curativos e não pelo clampeamento cego de vasos, pois estruturas vitais podem ser inadvertidamente lesadas nas profundezas do ferimento. Entretanto, um torniquete poderá ser usado se a pressão inicial falhar. Em geral, os torniquetes não são usados de início, pois todo o membro se apresentará isquêmico durante o tempo de transporte do paciente. Se o trauma causou obliteração completa da anatomia, as incisões poderão se estender até áreas não violadas, onde o controle dos vasos sangrantes e o delineamento dos tendões e nervos lesados poderão ser mais fáceis, aplicando-se as diretrizes anteriormente estabelecidas para incisões de extremidades.

Todos os pacientes que se apresentam com lesões nas extremidades devem ser submetidos à radiografia. As fraturas da falange distal estão entre as mais frequentes das fraturas da mão.[5] A fratura da falange distal é adequadamente moldada, reduzida para melhorar o alinhamento ou ocasionalmente fixada internamente se for instável. A fixação interna é mais usualmente fornecida com a inserção simples de um fio longitudinal de Kirschner de 71 mm. Antibióticos apropriados devem ser administrados, pois, tecnicamente, essas lesões são consideradas como fraturas abertas.

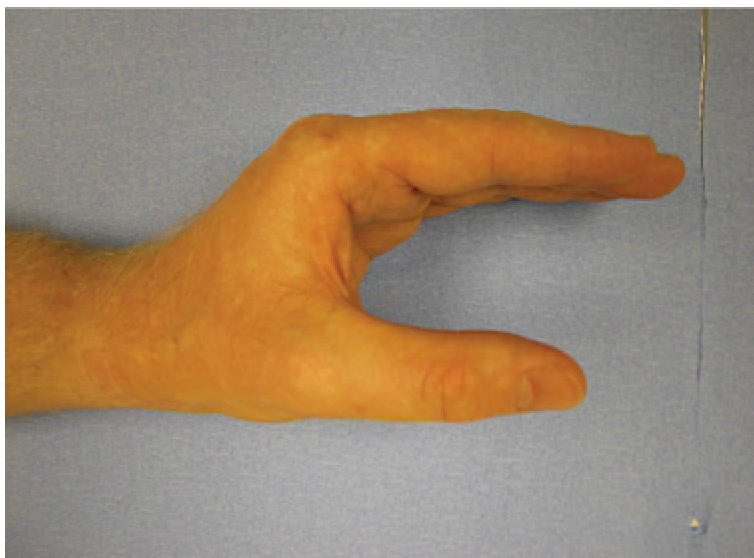


Figura 74-15 Aplicação de órtese e de curativos para demonstrar a posição "segura" ou "protegida" do punho, mão e dedos. O polegar fica em abdução palmar.

A lesão menos grave do dorso da ponta do dedo é o hematoma do leito ungueal. Quando examinado precocemente, esse hematoma pode sofrer descompressão por perfurar a placa da unha após a administração de um bloqueio anestésico local no dedo. As lesões tanto da ponta do dedo como do leito da unha podem ser tratadas com anestesia de bloqueio digital e uso de um dreno de Penrose na base do dedo como torniquete. Após a ordenha da placa da unha, procede-se à remoção suave da unha para examinar o leito subjacente, executando-se a sutura desse leito com a ajuda de uma lupa de aumento e sutura com categute 6-0. Uma vez reparado o leito da unha, é melhor recolocar a unha totalmente limpa na dobra da unha, onde ela servirá de órtese rígida para uma fratura da falange distal subjacente e evitará a formação de aderências entre as superfícies adjacentes dessa dobra, o que poderia potencialmente levar a uma deformidade pouco agradável da unha. Se houver falta de um pedaço do leito da unha, deve-se examinar a superfície interna da placa de unha extraída. Com frequência, a parte faltante pode ainda estar anexada à unha e poderá ser gentilmente removida e recolocada como um enxerto de leito de unha. Algumas lesões das pontas dos dedos podem ser tão graves que a solução mais sensível e funcional pode ser a revisão da amputação.

As lesões volares das pontas dos dedos variam de simples a mais complexas, com o envolvimento de vários dedos, como o que ocorre com as lesões provocadas por máquinas de aparar grama. Se o osso não estiver exposto e o defeito de partes moles da polpa do dedo for menor que 1 cm, será melhor deixar o ferimento aberto e tratá-lo com curativos. Esse tipo de lesão cicatrizará com resultados funcionais e cosméticos excelentes. Defeitos de partes moles maiores da polpa da ponta dos dedos são mais bem tratados com um pequeno enxerto de pele de espessura total. Entretanto, se o osso estiver exposto e o ferimento de partes moles for maior, deve-se considerar ou a cobertura com retalho ou a revisão da amputação, aparando-se o osso exposto em sentido retrógrado para a obtenção de cobertura de partes moles. Em uma amputação de ponta de dedo em ângulo dorsal, pode-se obter a cobertura de partes moles por meio de um retalho de avanço neurovascular V-Y. Se a perda de partes moles for angulada em direção mais volar, pode-se aplicar um retalho cruzado do dedo, um retalho digital insular do dedo adjacente ou um retalho homodigital (Figs. 74-16 a 74-18).

Lesões de Tendões

Tendões Flexores

As lesões dos tendões flexores resultam, mais frequentemente, de lacerações ou de ferimentos por punção na superfície palmar da mão, embora esses tendões possam ser separados de suas inserções ósseas distais por contrações súbitas e violentas. Essas lesões são mais bem tratadas por um cirurgião experiente nessa área. As lesões dos tendões flexores são divididas em cinco zonas (Fig. 74-19). Nas zonas 1, 2 e 4 cada tendão está cercado por uma bainha sinovial e é contido em um canal fibro-ósseo semirrígido, ou na bainha do tendão flexor do dedo ou no túnel do carpo. Nas outras zonas, os tendões flexores estão cercados por tecido areolar solto (paratendão). A cicatrização dessas áreas livres de bainha fibrosa em geral é excelente, por causa

A

B

C

Figura 74-16 **A e B,** Lesão volar angulada na ponta do dedo com perda da polpa e exposição do osso, tratada com retalho cruzado tradicional do dorso do dedo adjacente. **C,** Excelente cicatrização observada no acompanhamento a longo prazo após a divisão do retalho.

do suprimento sanguíneo adequado do paratendão. No túnel do carpo (zona 4) os tendões são ricamente nutridos pelo mesotendão; entretanto, as zonas 2 e 1 têm suprimento sanguíneo precário através dos vínculos e a nutrição complementar nessas zonas é fornecida pelo fluido sinovial. Para ocorrer o deslizamento do tendão, o mesotendão desapareceu na bainha do flexor digital, exceto nos sítios dos vínculos que carregam os vasos do periósteo para os tendões (Fig. 74-20). As zonas tendinosas ao polegar são T1 a T3.

O reparo direto do tendão dentro de poucas horas após a lesão é, em geral, reservado para cortes limpos bem definidos. O reparo direto tardio é executado de várias horas até 10 dias após a lesão e indicado para ferimentos limpos, mas potencialmente contaminados, para permitir a profilaxia contra a infecção antes do reparo. As contraindicações relativas ao reparo imediato de tendões são:

1. Lesões com mais de 12 horas.
2. Ferimentos por esmagamento com cobertura de pele insatisfatória.
3. Ferimentos contaminados, especialmente por mordidas humanas.
4. Perda do tendão superior a 1 cm.
5. Lesão em vários sítios ao longo do tendão.
6. Destruição do sistema de polia.

Após 4 semanas, um reparo secundário tardio, em geral, não é possível por causa da retração da unidade musculotendinosa, de modo que a reaproximação das extremidades do tendão produz flexão articular indesejável. Nessa situação, o reparo com enxerto pode ser necessário. Os cirurgiões se empenham em evitar as quatro principais complicações que interferem com o deslizamento suave e a ação integrada dos tendões: aderências, atenuação do reparo, ruptura do reparo e contraturas das articulações e das partes moles. Os pré-requisitos para um reparo de tendão são: condições assépticas em uma sala de operação com iluminação satisfatória, instrumentos adequados, anestesia apropriada e lupa de magnificação. Uma operação tecnicamente bem executada pode ser inútil sem a terapia pós-operatória apropriada da mão, imobilização e conformidade excelente do paciente.[6]

O tratamento apropriado das lesões parciais dos tendões flexores é necessário para produzir uma junção suave no sítio da lesão. A prevenção de complicações exige a exploração de todos os ferimentos com potencial de causar lacerações parciais desses tendões. Uma lesão parcial de 50% ou menos é tratada com um desbaste simples da porção lacerada. As lesões superiores a 50% devem ser reparadas. A falha em diagnosticar a laceração parcial do tendão flexor à época do reparo direto pode levar à ruptura retardada do tendão, ao aprisionamento entre a laceração do tendão e a laceração na bainha flexora ou ao dedo em gatilho.

As lesões dos tendões flexores da zona 2 exigem atenção especial. Essa zona também é chamada de *terra de ninguém* de Bunnell. Ela é cortada por três tendões (profundo e dois

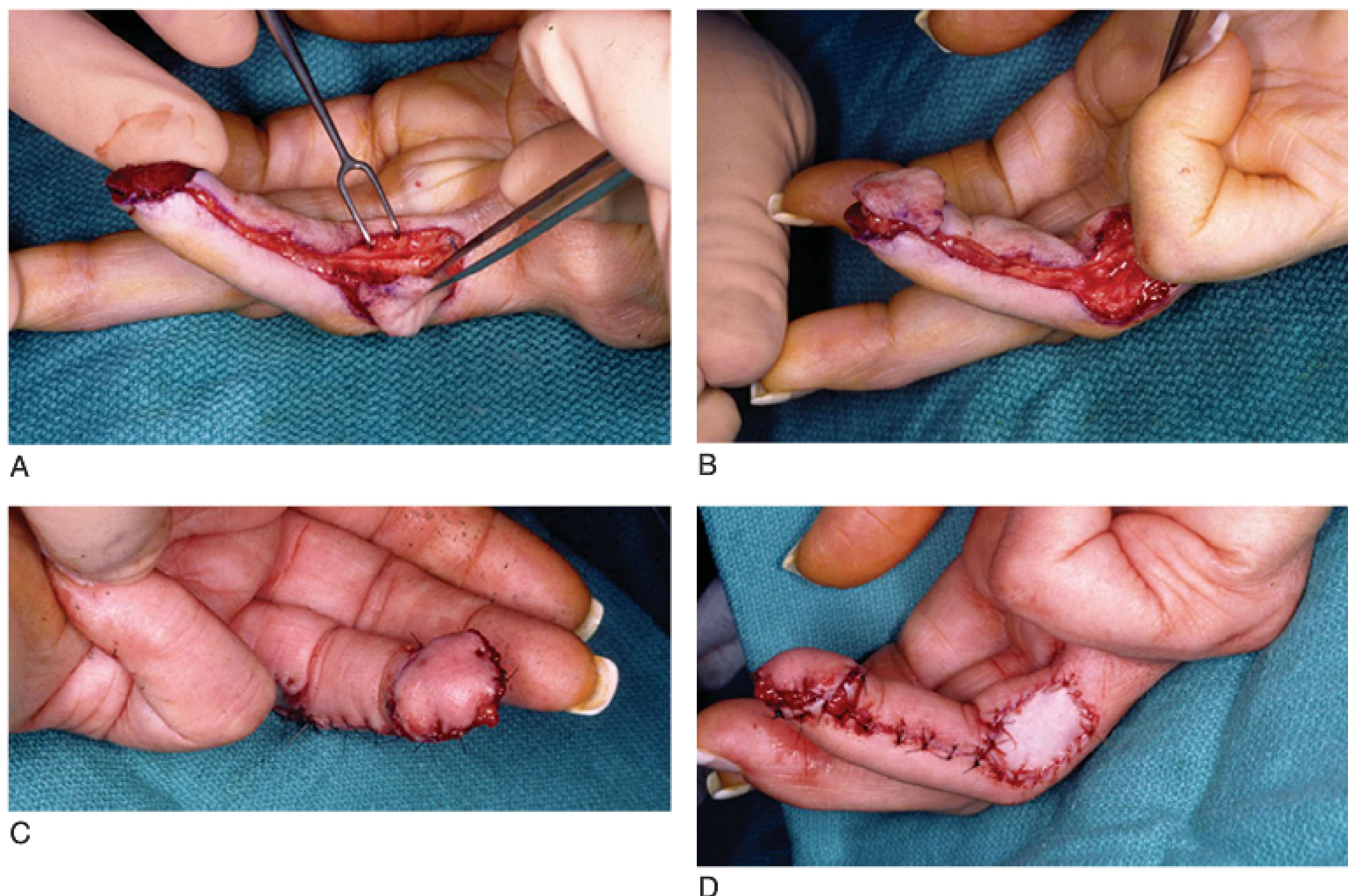


Figura 74-17 **A a D,** A compreensão mais recente dos territórios cutâneos vasculares dos dedos e da mão permite a cobertura de retalho "intrínseco" de lesões das pontas dos dedos e evita o travamento incômodo dos dedos adjacentes, como ocorre com os retalhos cruzados entre dedos. Nesse paciente, um retalho insular vascular de giro com base distal reconstrói uma ponta de dedo extirpada. Os vasos de perfuração de fluxo reverso na articulação interfalângica proximal cruzam a partir do lado oposto para nutrir esse retalho.

deslizamentos do superficial) que atravessam a zona 2 e que estão constantemente em intercâmbio com suas relações espaciais mútuas. Nessa região, uma lesão a um tendão exige a abertura da laceração existente na bainha do tendão flexor por meio de um alçapão (*trap door*) para permitir a elevação de um retalho dessa bainha. Todo cuidado deve ser tomado para evitar a excisão das polias anulares, especialmente A2 e A4, pois o estrangulamento dos tendões pode resultar em flexão ineficiente do dedo. Com frequência, é difícil reparar os dois tendões, profundo e superficial, se eles forem lesados na zona 2. Todavia, ambos devem ser reparados, pois a ressecção do tendão superficial reduz a força geral da preensão, predispõe a um encurvamento para trás (*recurvatum*) e à deformidade em "pescoço de cisne" na articulação PIP, além de danificar o suprimento dos vínculos ao tendão profundo.

Em geral, os ferimentos cutâneos precisam ser estendidos em sentido proximal e distal em um modelo ziguezague para exibir as extremidades dos tendões divididas e retraídas. Essas extremidades são manuseadas com fórceps de dentes finos, nunca tocando a superfície do tendão. O punho é flexionado e uma agulha pequena de Keith é passada em sentido transversal pelo tendão proximal, a cerca de 2 cm da extremidade, transfixando-a à pele e à bainha do tendão. Dessa maneira, a imobilização da extremidade do tendão facilita o reparo livre de tensão. Extremidades em más condições podem ser ajustadas em formato triangular, mas não se deve ressecar mais de 1 cm, pois isso resultará em contratura permanente do dedo. As extremidades são aproximadas por uma simples sutura tipo *locking core* (travamento central) para manter a tensão. Várias técnicas similares a essa sutura já foram descritas, embora mais frequentemente se aplique a sutura modificada de Kessler. Uma alça de travamento especificamente inserida aumenta de 10% a 50% a força de tensão final do reparo do tendão, em comparação com uma simples sutura de colchoeiro. Sem tal procedimento, a tensão na linha de sutura poderá abrir o reparo, aumentando a propensão à formação de um espaço no sítio do reparo. O material ideal de sutura para reparos de tendão ainda não foi descoberto. O fio de poliester 4-0 revestido ou de náilon trançado é o melhor material para sutura de núcleo. O aumento no número de filamentos da sutura cruzando o sítio do reparo e a obtenção de punções de sutura de pelo menos 0,7 cm aumentarão a força total de tensão do reparo.[7] Entretanto, quanto mais filamentos de sutura são agregados, maior será a fricção e o edema na bainha do tendão flexor. Tanto um reparo central de quatro filamentos como de seis parecem fornecer a força ótima necessária sem aumentar excessivamente a rigidez e a fricção no sítio do reparo. Alguns conseguem um reparo central com quatro filamentos usando simplesmente um material de sutura de filamento duplo, enquanto outros executam uma segunda sutura de núcleo com material de filamento único. Esse reparo central de quatro filamentos permite a preensão composta leve e protegida durante todo o processo de cicatrização pós-operatório. Além disso, executa-se também um reparo com sutura corrida circunferencial do epitendão (Fig.

A

B

C

Figura 74-18 **A a C,** O primeiro retalho da artéria metacárpica dorsal é um retalho insular vascularizado e transposto do aspecto dorsorradial do dedo indicador para a polpa distal do polegar, após uma lesão por esmagamento.

74-21), o que não só ajuda a suavizar o reparo como reforça ainda mais a força final de tensão no sítio e reduz a formação de espaço. A sutura periférica com fio de náilon 6-0 é adequada para essa finalidade.[8]

A lesão do tendão flexor da zona 1 pode ser causada por um trauma penetrante. Entretanto, a lesão de tração fechada também pode causar avulsão do tendão profundo que envolve, mais frequentemente, o dedo anular ou o médio. Em reparo de lesões dessa zona, será necessária uma sutura *pull out* se a extensão do tendão distal for insuficiente para reparar o tendão com firmeza (Fig. 74-22), embora as atuais âncoras ósseas de sutura tenham facilitado esse modo de reparo de tendão no osso na base da falange distal.

Após a operação, a elevação da mão é importante para reduzir o edema. O punho é posicionado em cerca de 20 graus de flexão e a articulação MP, em cerca de 60 a 70 graus de flexão. A órtese é aplicada contra os dedos com as articulações IP em extensão total. Pode-se usar um sistema de tração dinâmica com faixas de borracha, como descrito por Kleinert após reparo de tendões flexores na zona 2, com bons resultados em

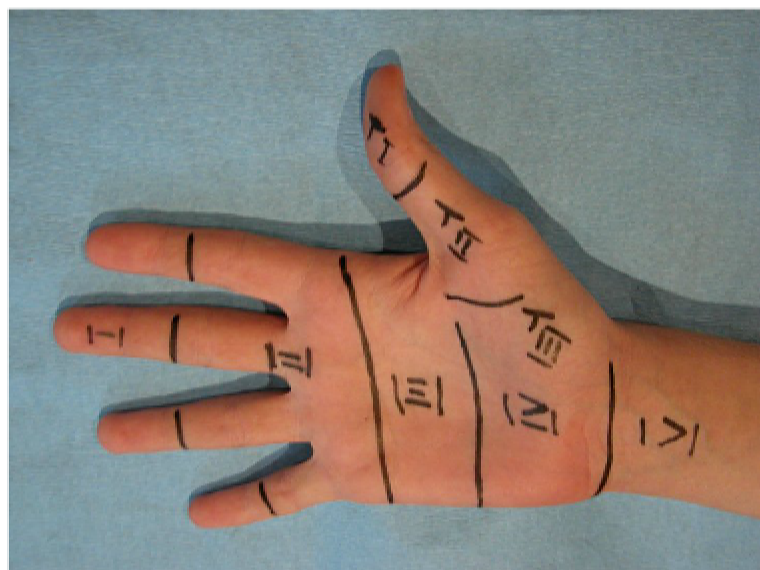


Figura 74-19 Zonas de lesões de tendões flexores nos dedos, polegar e mão.

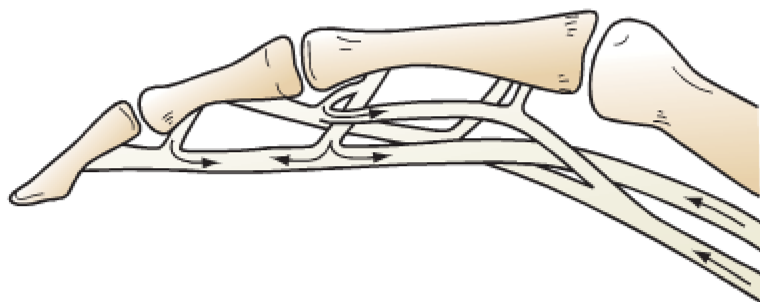


Figura 74-20 Arranjo complexo dos tendões superficial flexor dos dedos e flexor profundo dos dedos na bainha flexora dos dedos. O suprimento sanguíneo aos tendões viaja pelos vínculos a partir dos aspectos dorsais dos tendões.

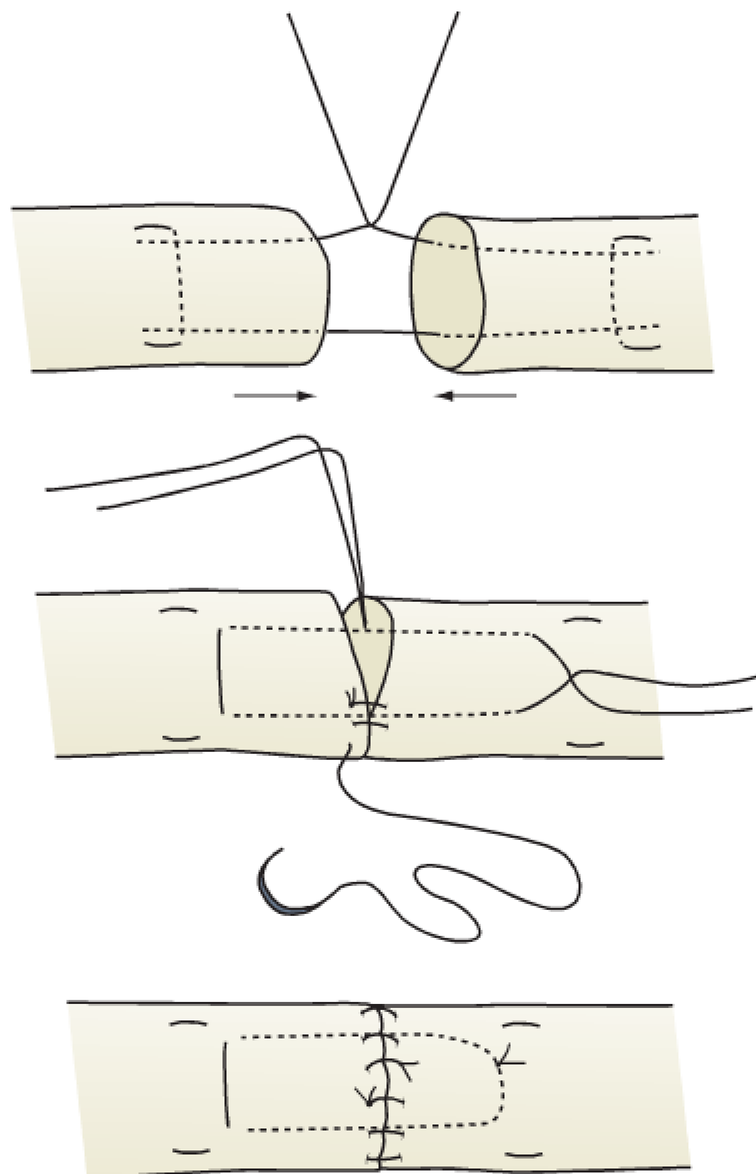


Figura 74-21 Demonstração da técnica de execução de reparo de tendão flexor, com sutura de núcleo (*core suture*) com quatro filamentos, associada à sutura contínua periférica.

mais de 80% dos casos. A excursão diferencial entre os dois flexores digitais é significativamente aumentada por uma órtese sinérgica que permita a extensão do punho e a flexão dos dedos. Essa posição de extensão do punho e flexão da articulação MP produz a menor tensão possível em um tendão flexor reparado durante a flexão digital ativa; por isso, passamos a usar a técnica de órtese de articulação flexora defendida por Strickland e o chamado protocolo *place-and-hold* (Fig. 74-23). A órtese para tenodese com articulação do punho é projetada para permitir a flexão total do punho, a extensão do punho em 30 graus e a manutenção da flexão da articulação MP em pelo menos 60 graus. Após a flexão digital passiva composta, o punho é estendido mantendo-se a flexão passiva do dedo. O paciente mantém ativamente a flexão digital e segura a posição por cerca de 5 segundos. Ele é instruído para usar o mínimo de força muscular necessária para manter a flexão do dedo. Seguem-se a flexão do punho e a extensão do dedo. Esse tipo de protocolo pós-operatório de movimento protegido é mantido por 6 semanas.

Tendões Extensores

O diagnóstico apropriado de lesões de tendões extensores exige conhecimento total da anatomia relativamente complexa do mecanismo extensor do dorso do dedo. A localização subcutânea desses tendões os torna suscetíveis às lesões por esmagamento, laceração e avulsão. A presença de conexão intertendínea (*juncturae tendinum*) evita a retração proximal dos tendões EDC. As lesões de tendões extensores foram divididas em nove zonas que sobem numericamente desde o dorso das articulações DIP até o antebraço. As zonas em numeração ímpar começam na articulação DIP e se localizam sobre as articulações, enquanto as pares se localizam entre as articulações.

Os tendões extensores são mais finos que os flexores e se apresentam espalhados sobre o dorso dos dedos, formando o capuz extensor. Às vezes, pode ser possível usar técnicas convencionais de reparo nas porções proximais do tendão, mas em geral esse não é o caso na região do capuz. Nesse local, podem ser necessárias as suturas de colchoeiro horizontais ou em forma de oito. Caso a divisão do tendão seja maior ou igual a 50%, todas as lacerações serão reparadas.

As avulsões de tendão extensor têm mais probabilidade de ocorrer na articulação DIP de um tipo de lesão de interferência que resulta em deformidade do dedo em martelo (Fig. 74-24). Caso haja envolvimento de um fragmento ósseo representando 50% ou mais da superfície articular, ou se houver subluxação volar da articulação DIP, deve-se executar uma redução aberta com fixação interna. Se houver apenas a ruptura do tendão ou um pequeno fragmento ósseo avulsado com o tendão, a manu-

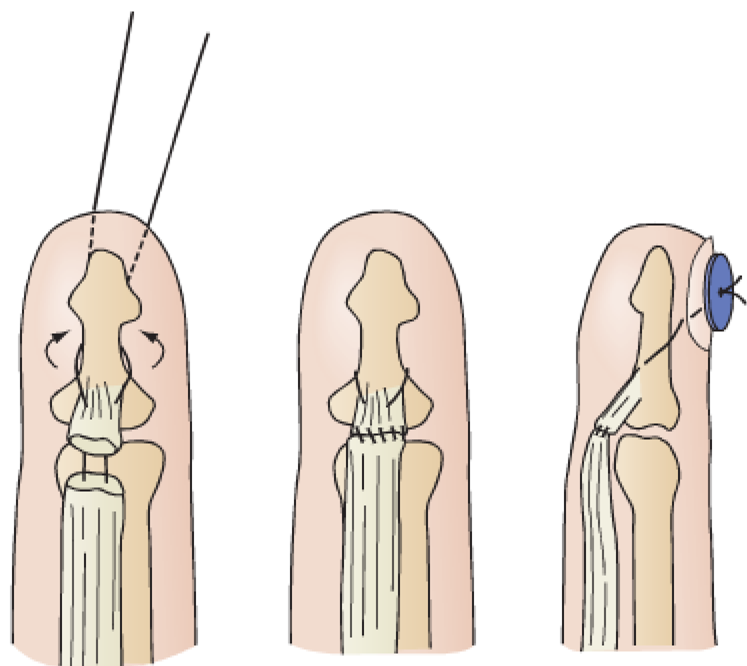


Figura 74-22 Reparo de tendão flexor na zona 1 para reanexar o tendão ao osso.

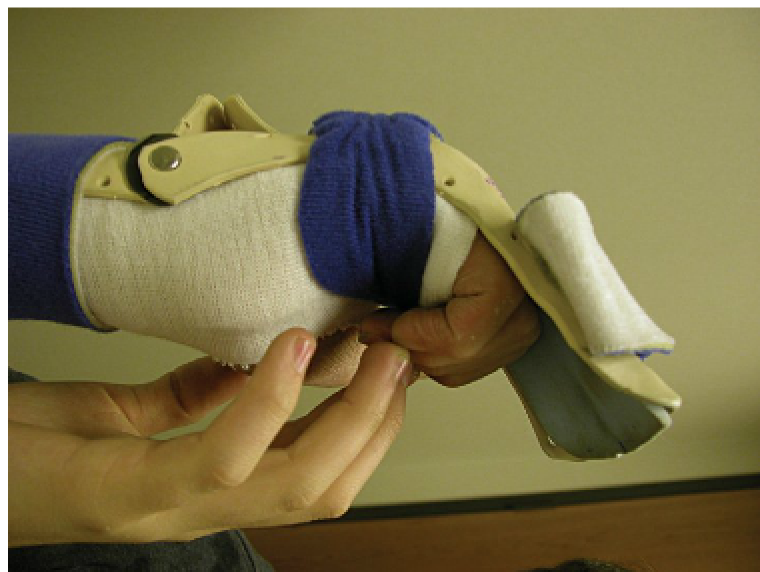


Figura 74-23 Órtese com articulação flexora com a técnica de *place and hold* de mobilização digital, um dos métodos preferidos para reabilitação pós-operatória após reparo de tendão flexor.

tenção de órtese durante 6 semanas com a articulação DIP em extensão costuma dar bom resultado (Fig. 74-25). Após esse período de órtese, a articulação deve ser protegida durante as horas de sono por mais 2 semanas.

Lacerações fechadas em todo o ligamento triangular podem ser causadas por subluxação na articulação PIP ou por uma lesão de intervenção que resulta na deformidade em botoeira. O anexo do deslizamento central na base da falange média sofre um rompimento, provocando alteração na extensão dessa articulação. As faixas laterais afrouxam o suporte dorsal ao eixo da articulação PIP e deslizamento volar e se transformam em flexoras na articulação PIP e extensoras na articulação DIP. A deformidade resultante é a flexão da articulação PIP e a hiperextensão da articulação DIP. Em 6 semanas da lesão, essas faixas podem ser tratadas satisfatoriamente com imobilização em extensão na articulação PIP, mantendo-se a articulação DIP livre para flexão e extensão ativas (Fig. 74-25). Se houver laceração aberta ao mecanismo de deslizamento central e ao ligamento triangular adjacente, executar-se-á o reparo com sutura direta ou inserção no osso por meio de minissuturas de ancoragem, seguido do mesmo protocolo pós-operatório.

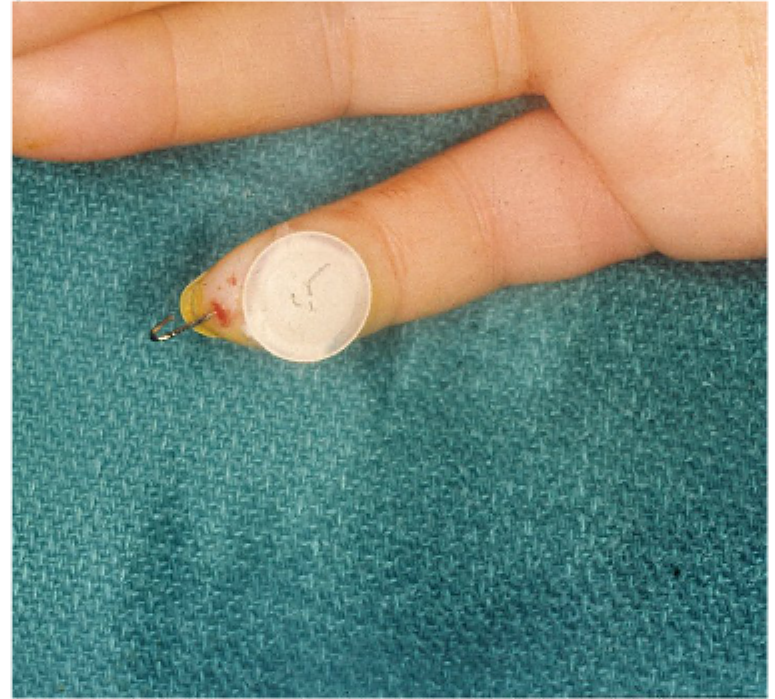
As lesões do tendão extensor proximais à articulação PIP resultam em dedo caído (Fig. 74-26), que são reparadas e imobilizadas durante 4 semanas. As lesões do tendão extensor comum no dorso da mão e no punho devem ser reparadas e tratadas após a operação por um dos vários protocolos diferentes de movimento controlado, um dos quais consiste em um suporte dinâmico de forquilha de extensão de borracha ou no uso de uma órtese que permite movimento relativo e na qual o dedo atingido é mantido em nível mais dorsal aos dedos adjacentes, relaxando assim o tendão reparado. Esse último dispositivo causa interferência mínima nas atividades do dia a dia durante a reabilitação[9] (Fig. 74-27).

Lesões de Nervos

As classificações de lesões de nervos são várias, dependendo da extensão da lesão. A classificação de Sunderland descreve três tipos de lesão: neuropraxia, axonotmese e neurotmese. A *neuropraxia* é o bloqueio fisiológico da condução de impulsos sem destruição anatômica das fibras nervosas. Essa lesão pode ocorrer em associação a uma lesão fechada, como pode acontecer com o nervo radial no sulco espiral relacionado a uma fratura da diáfise medial do úmero. A neuropraxia também pode ser observada após pressão prolongada sobre um nervo, como pode ocorrer após uso prolongado de um torniquete ou compressão em sítios confinados, como na síndrome do túnel do carpo. Uma vez removida a causa, em geral a recuperação espontânea é a regra, mas são necessários 3 meses. A *axonotmese* diz respeito às lesões nas quais as fibras axonais são completamente divididas, mas os tubos neurais de cobertura permanecem intactos. Essas lesões geralmente acompanham a tração nos nervos que rompem os axônios mais fracos, deixando intactas as bainhas dos nervos mais fortes. A *neurotmese* é o grau mais intenso de lesão de nervos e diz respeito à transecção completa do nervo, como resultado de trauma agudo direto ou tração muito violenta. A aproximação precisa das extremidades nervosas cortadas e o reparo meticuloso são procedimentos exigidos para a melhor recuperação possível. As lesões de tração podem resultar em uma mistura de tudo isso. O sinal de Tinel em progressão distal após o reparo indica um trabalho bem-sucedido. A regeneração axonal após a axonotmese ou após um reparo bem-sucedido para neurotmese ocorre ao ritmo de 1 mm/dia.

O rompimento de um nervo periférico envolve a perda aguda das funções sensorial, motora e simpática e, portanto, o conhecimento da distribuição motora e sensorial do nervo permite a avaliação clínica mais correta da lesão. Entretanto, lesões associadas, como fraturas e lacerações musculares e tendinosas, podem complicar a avaliação. A perda da atividade pseudomotora ocorre dentro de 30 minutos após a lesão. A perda de suor pode ser demonstrada com um teste de ninidrina. Por outro lado, estudos sobre a condução nervosa não ajudam imediatamente após a lesão. Eles só se tornam úteis 3 semanas mais tarde e demonstram os potenciais de fibrilação e desnervação em músculos que estejam completamente desnervados, de modo que em uma lesão fechada eles podem mostrar a diferença entre um quadro de neuropraxia e neurotmese. Mais tarde, esses estudos podem ajudar a monitorizar a regeneração do nervo após o reparo.

A


B

C

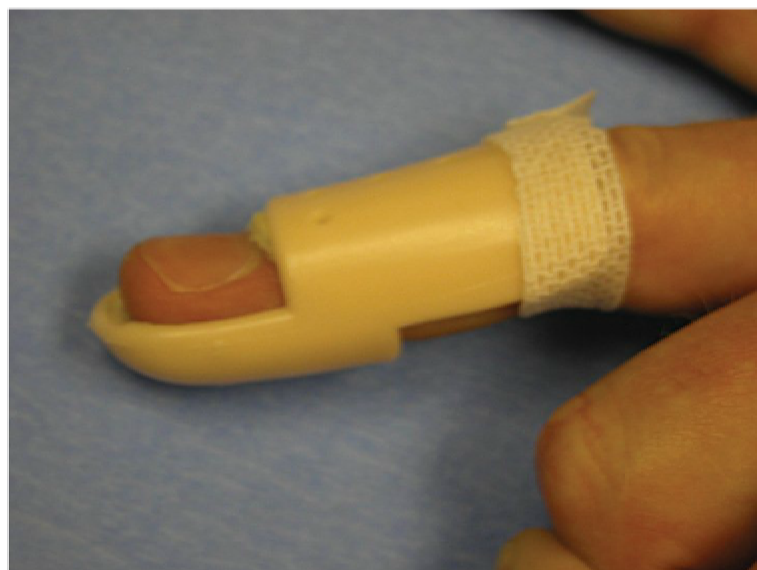
Figura 74-24 **A a C, Fratura em martelo com separação de fragmento ósseo envolvendo mais de 50% da superfície articular com subluxação volar da falange distal. O fragmento ósseo é reaproximado com uma sutura volar do tipo *tie-over* (com os fios amarrados em oposição) e pino longitudinal atravessando a articulação interfalângica distal.**

O reparo direto do nervo é feito dentro de 72 horas após a lesão, o reparo retardado, de 72 horas a 14 dias, e reparos secundários dos nervos, dentro de 14 dias ou mais após a lesão. A neurorrafia direta é recomendada nas seguintes situações:

1. Incisão aguda do nervo.
2. A contaminação do ferimento é mínima.
3. Não há lesões que impeçam a obtenção da estabilidade do esqueleto ou a cobertura adequada da pele.
4. O paciente se mostra clinicamente estável para se submeter à operação.
5. Há disponibilidade de instalações e instrumentação adequadas.

Em um nervo completamente lesado, a degeneração walleriana ocorre em todo o segmento distal à lesão e a 1 a 2 cm proximais a ela. Em lesões fechadas, quando não se conhece a intensidade da lesão do nervo, a repetição da avaliação clínica e os estudos elétricos a cada 3 a 6 meses ajudam a distinguir entre neuropraxia e lesão axonal. Na maioria dos casos, a exploração cirúrgica com reparo é recomendada após 3 meses, se não se observar recuperação clínica.

O reparo do nervo precisa estar livre de tensão. Com lacerações agudas dos nervos, o reparo epineural fornece recuperação funcional tão satisfatória quanto o reparo fascicular, desde que marcas anatômicas como os *vasa nervorum* permitam a combinação exata e precisa das extremidades nervosas seccionadas. A investigação atual sugere que a regeneração excelente do nervo e a combinação axonal proximal e distal resultam da combinação de neurotropismo e orientação do contato. Deve haver uma distância crítica entre os segmentos proximal e distal


A

B

C

D

Figura 74-25 **A,** Órtese pré-fabricada de material termomoldável para tratamento fechado da deformidade de dedo em martelo. **B,** Órtese dorsal simples de alumínio que pode também servir satisfatoriamente para o tratamento dessa deformidade. **C e D,** Imobilização dorsal na articulação interfalângica proximal, permitindo o tratamento fechado da lesão em botoeira. A articulação interfalângica distal é deixada livre para flexão e extensão.

do nervo para se obter os benefícios máximos do neurotropismo. Com a enxertia de nervos, a combinação fascicular, quando escolhida pelo cirurgião, nem sempre é apropriada. Em caso de um pequeno intervalo neural, de até 2 cm nos seres humanos, a evidência experimental sugere que a inserção de um tubo de ácido poliglicólico para cobrir esse intervalo, em vez de enxertar o nervo, pode ser mais apropriada.

Se houver esse intervalo, ele poderá ser resolvido pela mobilização proximal e distal das extremidades do nervo ou, em caso do nervo ulnar, pela transposição anterior do nervo em frente ao cotovelo. Se for julgado que há tensão excessiva no reparo do nervo (não sendo possível mantê-lo com sutura de náilon 8-0), deve-se proceder à enxertia do nervo (ou, em alguns casos, à inserção de um tubo neural). Mais frequentemente, as fontes doadoras para a enxertia de nervos são o nervo interósseo posterior ou o nervo cutâneo antebraquial medial para nervos digitais pequenos e o nervo sural para intervalos neural envolvendo nervos maiores.

Após o reparo, a parte afetada é imobilizada por 3 semanas para proteger o sítio do reparo na posição de menor tensão possível. No reparo, o sinal de Tinel é acompanhado em orientação distal como sinal de recuperação progressiva.

Lesões Vasculares

As lesões vasculares agudas podem ocorrer em seguida a um trauma penetrante ou lesão iatrogênica. Fraturas ou luxações podem causar lesões vasculares. Um trauma vascular indireto pode ser causado por lesões de tração, as quais podem avulsar vasos, ou por dano à íntima ou microtrauma repetitivo de ferramentas vibratórias, levando à trombose. Esse último geralmente afeta a artéria ulnar no canal no punho, sendo conhecido pelo nome de *síndrome do martelo hipotenar*. Seja qual for a causa, as lesões vasculares podem comprometer seriamente a circulação na extremidade. Em uma lesão fechada, os sintomas podem aparecer mais tarde, culminando com inchaço, hipoten-

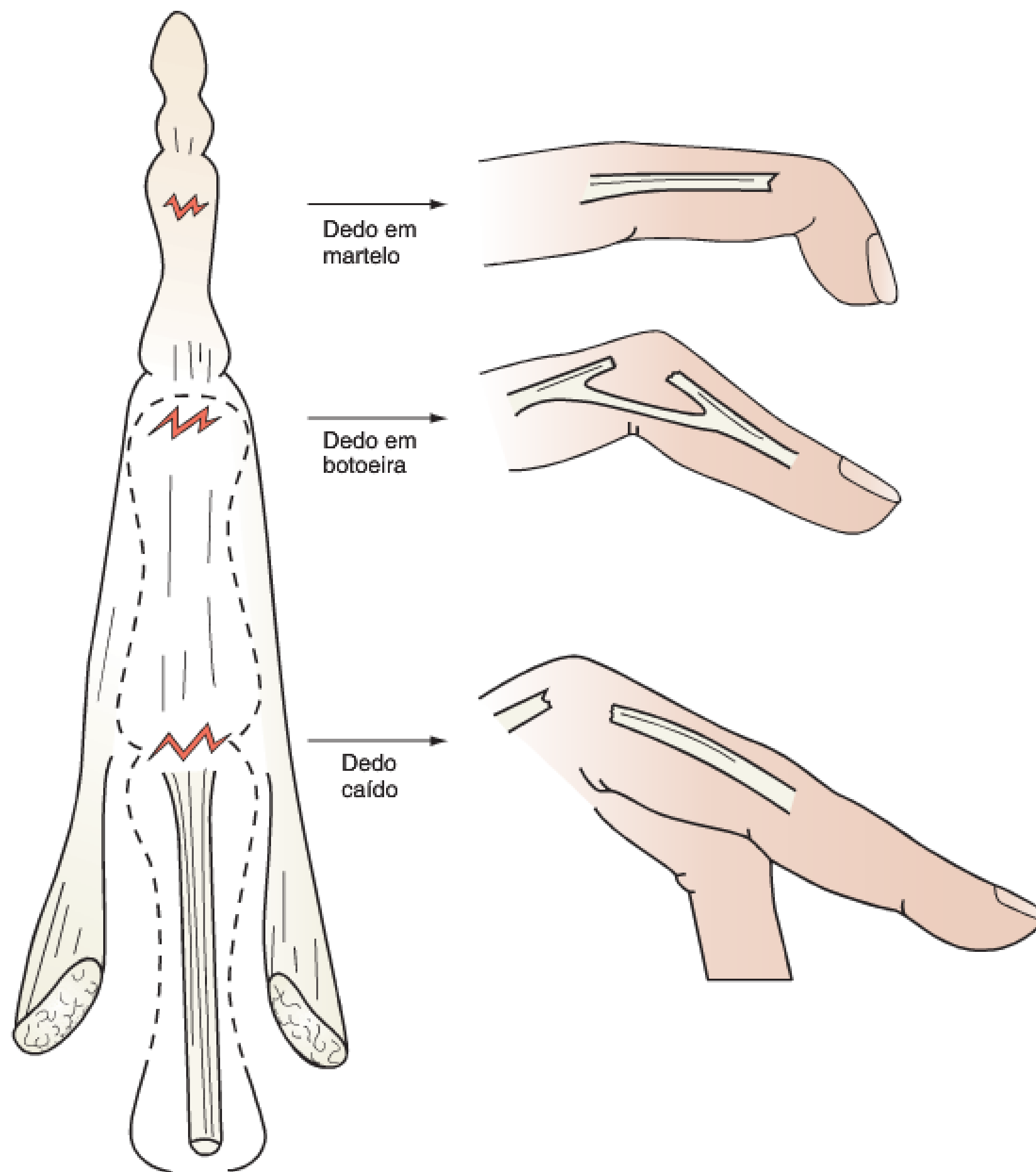
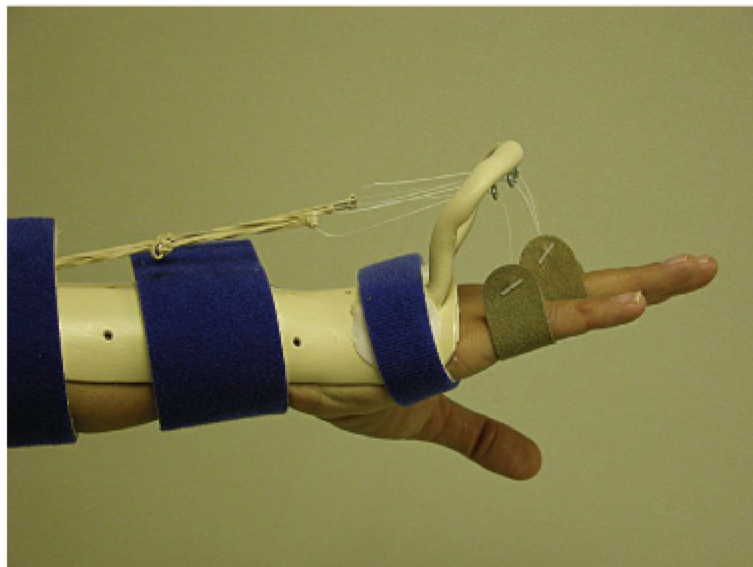
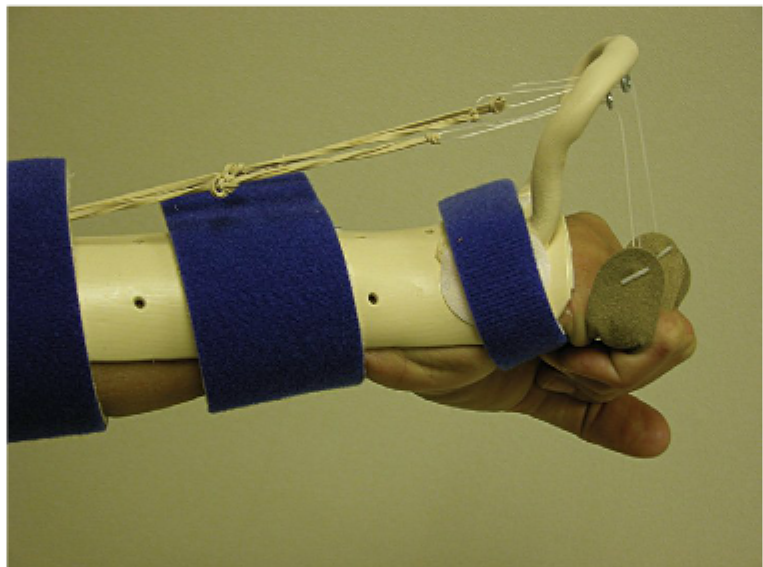


Figura 74-26 Lesões ao tendão extensor no dorso do dedo. A lesão na inserção distal provoca a deformidade de dedo em martelo, e no deslizamento central sobre a articulação interfalângica proximal (PIP) causa a deformidade em botoeira. A lesão da articulação PIP na falange proximal resulta em dedo caído.

são e lesão à íntima, tudo combinando para resultar em trombose tardia e insuficiência vascular.

Após lesão arterial aguda, os sintomas são provocados pela combinação da adequação da circulação colateral, tônus simpático pós-traumático e mecanismos de controle vasomotor. Pacientes com lesão arterial na extremidade superior e circulação colateral adequada, além de controle vasomotor normal, podem ter sintomas mínimos, de modo que a reconstrução não é necessariamente obrigatória e pode ser tratada com ligação arterial simples. Se houver uma lesão arterial não crítica, como a da artéria radial isolada, a reconstrução pode ser defendida para restaurar o fluxo paralelo em caso de lesão arterial futura, para reforçar a recuperação do nervo e facilitar a cicatrização, além de prevenir a intolerância ao frio. Entretanto, o índice de patência informado, mesmo com as técnicas microvasculares para reparos de vasos isolados, varia de 47% a 82%. As lesões a seguir são geridas de maneira ótima pelo reparo e reconstrução vascular: lesão da artéria axilar ou braquial, lesão combinada das artérias radial e ulnar e lesão da artéria radial ou ulnar associada à circulação colateral não satisfatória. As indicações relativas para reparo de uma lesão vascular não crítica são: lesão extensa das partes moles distais, habilidade técnica para executar o reparo sem comprometer o bem-estar do paciente e uma lesão combinada vascular e neural. A necessidade da reconstrução arterial exige que se avalie a adequação da circulação colateral e isso se baseia, primariamente, no julgamento clínico inicial. Entretanto, a decisão final quanto à reconstrução arterial é feita, com frequência, na sala de operação, após a exploração. Uma vez isoladas as estruturas lesadas e controlados os sítios hemorrágicos em potencial e evacuado o hematoma, a extremidade distal pode ser avaliada mais adequadamente. Nesse momento, as extremidades laceradas dos vasos são controladas por grampos vasculares atraumáticos, podendo-se liberar o torniquete. O reabastecimento capilar e a perfusão da extremidade distal poderão então ser avaliados, assim como o fluxo retrógrado das extremidades distais do vaso lacerado. A pressão arterial digital pode ser quantificada com sonda e manguito estéreis de Doppler, e um índice braquial digital de 0,7 ou mais sugere perfusão adequada. Se o fluxo colateral for insatisfatório,


A


B

C

D

Figura 74-27 **A e B, Órtese dinâmica de extensão em forquilha geralmente usada para lesões de tendão extensor após a operação (projeções de flexão e extensão). C e D A órtese de movimento relativo tem a vantagem de ser simples e causar interferência mínima nas atividades diárias e ainda fornece proteção ao tendão extensor recém-reparado.**

então a reconstrução arterial será executada. Nesse momento, o padrão de cuidados não exige reparo arterial de vasos não críticos isolados. Em lesões combinadas de artéria radial e ulnar, um ou ambos os vasos são reconstruídos. Se possível, o reparo envolve os dois vasos.[10,11]

É comum o inchaço muscular após períodos prolongados de isquemia. Isso pode levar ao aumento da pressão no compartimento fechado do antebraço, resultando na síndrome do compartimento. Daí a prática, pela maioria dos cirurgiões, de executar uma fasciotomia de rotina para descomprimir o compartimento do antebraço após execução de um procedimento real de revascularização. Durante o período de isquemia aos músculos, pode haver aumento de ácido lático. Além disso, pode ocorrer mionecrose. A restauração da circulação desse membro pode causar uma inundação súbita da circulação com mioglobina, ácido lático e outras substâncias tóxicas. Esse quadro recebe o nome de *síndrome de reperfusão* e pode levar à falência de múltiplos órgãos, afetando, especialmente, os sistemas renal e cardíaco.

Reimplantes e Amputações

Com frequência, o cirurgião geral iniciante pode ser informado no meio da noite por um cirurgião de reimplante, de que uma consulta não foi adequada ou oportuna. Existem indicações gerais para reimplante de partes amputadas, mas a decisão dominante é a de salvar primeiro a vida e depois o membro. Embora os pacientes e a família possam desejar (e, em alguns casos, tenham recebido confirmação do reimplante pela equipe inicial de tratamento) o reimplante, o procedimento não é executado em pacientes com problemas clínicos ou lesões associadas. O reimplante também não é, em geral, considerado nas seguintes circunstâncias:

1. Esmagamento intenso ou lesão envolvendo vários níveis do membro amputado.
2. Em paciente psicótico que tenha amputado o membro por conta própria.
3. Amputação de um único dedo proximal à inserção distal FDS (zona 2), exceto nos casos de amputação de um só

dedo em crianças ou naqueles profissionais que o exijam, como os músicos.
4. Amputação em pacientes com artérias seriamente ateroscleróticas (que, às vezes, só podem ser determinadas ao se explorarem os vasos na sala de operação).[1,12,13]

O reimplante de partes amputadas é indicado nas seguintes situações:

1. Sempre que possível, na amputação do polegar (a operação permite restaurar mais de 40% da função geral da mão).[13]
2. Dedos que tenham sido isoladamente amputados em sítio distal à inserção FDS (um trabalhador manual pode provavelmente desejar a revisão da amputação e voltar ao trabalho rapidamente).
3. Amputação de vários dedos.
4. A maioria das amputações em crianças, incluindo as amputações de dedos isolados.
5. Amputações limpas tipo guilhotina na mão, punho ou antebraço distal.

Reimplante é a reunião da parte do corpo que tenha sofrido amputação completa. A revascularização exige a reconstrução de vasos no membro que tenha sido seriamente lesado ou cujo dano, mesmo incompleto, tenha sido de tal intensidade que o reparo vascular é necessário para evitar a necrose distal, mas no qual ainda existe algum nível de partes moles (pele, tendão, nervo) intactas. Em geral, a revascularização é mais bem-sucedida que o reimplante quando a drenagem venosa e linfática estiver intacta.

Damos o nome de reimplante de pequeno porte (menor) à reunião no punho, mão ou dedos, enquanto o reimplante maior é aquele executado em sítio proximal ao punho. Essa distinção clínica existe porque, no caso de reimplantes de grande porte (maiores), o tempo de isquemia é crucial para a viabilidade do músculo e resultado funcional, já que um músculo isquêmico pode resultar em mionecrose, mioglobinemia e infecção, ameaçando a vida não só do paciente como do membro. Há três tipos de amputações:

1. Amputação em guilhotina, na qual o tecido é cortado com objeto afiado e com danificação mínima.
2. Amputação por esmagamento, na qual a lesão local por esmagamento pode ser convertida em uma lesão de guilhotina com o simples desbridamento das bordas, embora isso possa ser impossível em casos de amputação com esmagamento difuso.
3. Amputação por avulsão, que é o tipo menos favorável para o reimplante, pois as estruturas estão lesadas em vários níveis.

Pode ocorrer uma amputação por avulsão, por exemplo, na chamada avulsão do dedo anular, na qual os tendões extensores são rasgados, os flexores geralmente são separados nas junções musculotendinosas e os nervos são estirados, podendo ser arrancados dos órgãos terminais.

O tempo de isquemia também é uma consideração importante ao se avaliar um paciente para reimplante. Para dedos amputados, mais de 12 horas de isquemia normotérmica representam uma contraindicação relativa. O resfriamento rápido da parte amputada a 4°C altera significativamente o fator de isquemia, mas mesmo a isquemia superior a 24 horas não impede necessariamente a reimplantação digital bem-sucedida. O tempo de isquemia é mais crucial para o reimplante acima do antebraço proximal, e o procedimento de reimplante não é considerado após mais de 6 a 10 horas em caso de isquemia normotérmica. Em adultos, os dedos isolados, com exceção do polegar na zona 2, em geral não são reimplantados, por causa do resultado funcional geral adverso na mão com um único dedo rígido.[13]

A amputação não é um procedimento fora de moda; pelo contrário, ela é necessária quando não há recomendação para reimplante. Quando se executa uma amputação direta, o coto é preservado na maior extensão possível, exceto se houver um segmento muito curto de falange proximal. Um resíduo falângico proximal curto na posição do dedo indicador pode servir como impedimento para a preensão entre o polegar e o dedo médio, podendo-se considerar, nesse caso, uma amputação formal de raio para melhorar a função geral da mão. As extremidades do nervo seccionado são cortadas em ponta, permitindo-se a retração para diminuir a ocorrência de neuromas dolorosos na ponta da amputação. Os tendões também são divididos em pontas para permitir a retração. A prática de suturar os tendões flexor e extensor sobre as extremidades do coto dos dedos médio, anular ou mínimo impede seriamente o movimento dos dedos não lesionados, em virtude da origem comum dos tendões flexores. Haverá um déficit de flexão ativa nos dedos não lesados chamada de *síndrome da quádriga*, corrigida com a simples liberação do vestígio do tendão flexor no dedo lesado e amputado.

Caso seja antecipado que a parte amputada será considerada para reimplantação, o transporte adequado tanto do paciente quanto da parte amputada é um procedimento crítico. A parte amputada deve ser colocada em um saco plástico limpo e seco que deverá ser vedado e colocado sobre o gelo, em um recipiente de Styrofoam. Isso manterá a parte suficientemente gelada de 4°C a 10°C sem congelar. A parte amputada deverá ser envolvida em gaze levemente umedecida com soro fisiológico para prevenir o ressecamento dos tecidos.

Com pequenas variações, a sequência de reimplantação foi padronizada. A exploração preliminar da parte distal amputada ao microscópio, por uma equipe cirúrgica inicial, não só determina se o reimplante é tecnicamente viável como também pode ser iniciada enquanto o paciente está sendo preparado para a sala de operação. O encurtamento do osso permite o desbridamento retrógrado da pele até onde ela esteja livre de contusão e onde pode ser obtido o fechamento direto isento de tensão. No polegar, o encurtamento do osso é minimizado para menos de 10 cm. De modo geral, a sequência do reparo é: osso, tendões, unidades musculares, artérias, nervos e, finalmente, as veias. O estabelecimento do fluxo arterial antes do venoso elimina o ácido lático da parte reimplantada. As veias funcionais agora podem ser identificadas pelo sangramento em jato. Entretanto, a perda sanguínea também precisa ser monitorada de perto.

Para reimplantes de grande porte, o restabelecimento da circulação arterial o mais rapidamente possível é crucial para limitar o tempo de isquemia. Entre as extremidades arteriais pode-se instalar um *shunt* de diálise ou da carótida. O clampeamento intermitente do *shunt* pode ser necessário para restringir a perda de sangue. Na extremidade superior, o encurtamento do osso pode ser importante para se obter o fechamento direto da pele e o reparo direto do nervo. O uso criterioso de anticoagulantes pode reforçar o sucesso do reimplante. A aplicação tópica de lidocaína ou papaverina a 2% pode ajudar a aliviar o vasoespasmo. Os curativos pós-operatórios consistem em gaze de malha não aderente, gaze solta em um molde plástico, além da elevação pós-operatória para minimizar o edema e a congestão venosa. O quarto do paciente deve ser mantido aquecido e o fumo fica expressamente proibido após a operação. Além dos antibióticos e analgésicos, recomenda-se um comprimido de aspirina ao dia por causa de seu antiagregante plaquetário. O monitoramento pós-operatório deve ser feito de hora em hora quanto à coloração, turgor da polpa, reenchimento capilar e temperatura do dedo.

Fraturas e Luxações

Dor, inchaço, movimento limitado e deformidades sugerem a presença de uma fratura ou luxação. As radiografias padroni-

zadas em projeções anteroposterior e lateral podem não demonstrar algumas fraturas e luxações, sendo necessárias várias projeções para se estabelecer o diagnóstico exato. As fraturas podem ser: de rotação, anguladas, alinhadas ou não alinhadas. A angulação é descrita pela direção na qual o ápice da fratura está apontando e a luxação é descrita pela direção do fragmento distal. As fraturas podem ser abertas ou fechadas, dependendo da associação ou não de um ferimento. Elas também podem ser completas, incompletas ou cominutivas (em mais de duas partes). As fraturas também são descritas pelo padrão que apresentam e podem ser transversas, longitudinais, oblíquas ou espirais. As fraturas abertas precisam de irrigação completa e desbridamento urgente. As fraturas desalinhadas ou as luxações devem ser reposicionadas o mais rápido possível. Uma luxação é descrita de acordo com a direção de deslocamento do osso distal na articulação envolvida. A separação das articulações pode ser completa ou incompleta (subluxação), dependendo da intensidade da lesão capsular.[5,14-16]

As fraturas desalinhadas ou as luxações devem ser reposicionadas o mais rapidamente possível para reduzir a lesão às partes moles, descomprimir os nervos que possam estar estirados e aliviar a dobra dos vasos sanguíneos. A estabilidade e o contato ósseo satisfatórios são necessários à cicatrização da fratura. Algumas fraturas são estáveis e só exigem suporte externo em um imobilizador ou molde, enquanto outras são instáveis e exigem imobilização interna, que pode ser fornecida por fios de Kirschner, suturas internas com fios através de orifícios de broca nos fragmentos da fratura, parafusos ou placas, ou mesmo por dispositivos de fixação externa (Tabela 74-4). Quanto mais complicada a fixação, mais dissecção será necessária para aplicar essa fixação e, portanto, maior o potencial para formação de escaras ao redor dos tendões adjacentes e maior a rigidez consequente. Placas e parafusos, entretanto, podem, apesar disso, estabelecer um grau de fixação rígida que permita o movimento precoce da parte e, por isso, reduzam potencialmente o risco de rigidez cicatricial. As fraturas intra-articulares exigem redução precisa para preservar o movimento e diminuir ao máximo o risco de desenvolvimento posterior de artrose. A deformidade rotacional persistente e a deformidade angular lateral significativa em geral não se recuperam com o tempo e podem ser evitadas observando-se o alinhamento dos dedos lesados, em comparação com os dedos adjacentes, enquanto se flexiona, passiva e gentilmente, o punho após a obtenção da redução. Caso eles não se ajustem adequadamente um ao lado do outro, e não apontem em direção ao polo distal do escafoide, deve-se tentar uma redução. O exame neurovascular completo é sempre executado antes e após a conclusão da redução da fratura.

Fraturas da Falange Distal

As fraturas da falange distal são as mais comuns nas mãos e representam metade de todas as fraturas da mão. A maioria resulta de lesões por esmagamento com lesões associadas ao leito das unhas. Em geral não se exige a redução exata, e o tratamento típico consiste somente na imobilização. Entretanto, fraturas instáveis da diáfise com predomínio de fragmentos são indicações para redução e fixação longitudinal com fios de Kirschner.

A maioria das fraturas fechadas em martelo pode ser tratada imobilizando-se a articulação DIP em extensão, desde que a fratura envolva menos de 50% da superfície da articulação e não esteja associada à subluxação da articulação DIP. Se houver necessidade de fixação, o fragmento da fratura será mantido no lugar com um fio de filamento único ou por uma sutura não absorvível passada através do aspecto palmar do dedo até a falange distal. O fio longitudinal e transarticular de Kirschner é usado para manter a articulação na posição neutra. O chamado *jersey finger* é uma fratura de avulsão da inserção do tendão FDP na falange distal e ocorre após o puxão desse tendão contra uma resistência, como pode acontecer quando um jogador de futebol agarra a camisa de um adversário. Às vezes, o fragmento separado pode ficar tão proximal quanto a palma e exige redução aberta e fixação interna.[5]

Fraturas da Falange Média e da Falange Proximal

As fraturas podem envolver a cabeça, colo, diáfise ou base do osso respectivo. As fraturas da cabeça e da base podem ser intra-articulares. Uma fratura da diáfise da falange média se desloca de acordo com as forças exercidas pelas inserções do FDS e pelo mecanismo de deslizamento central. Se a fratura ocorrer em sítio distal à inserção do FDS, o fragmento proximal será flexionado por esse músculo, resultando em angulação volar. Ao contrário, se a fratura for proximal à inserção do FDS, o fragmento proximal estará estendido pelo deslizamento central, enquanto a parte distal estará flexionada pelo FDS. Isso resulta em angulação dorsal. A maioria das fraturas diafisárias da falange proximal tendem a se angular em sentido volar porque os inte-

Tabela 74-4 Comparação de Métodos de Fixação do Esqueleto

MÉTODO DE FIXAÇÃO	PRÓS	CONTRAS
Fios de Kirschner	Disponíveis em vários diâmetros Aplicação aberta ou percutânea Não há necessidade de segunda operação para remoção Exige menos dissecção de partes moles que as placas e parafusos	Os pinos podem afrouxar Não fornecem fixação rígida As partes moles podem sofrer transfixação (que pode ser evitada pela colocação cuidadosa) Pode ocorrer infecção ao longo das pegadas dos pinos
Parafusos	Possuem alta estabilidade Permitem a mobilização precoce do dedo	Com frequência, exigem abordagem aberta (embora nem sempre)
Placas	Podem ser usadas quando a linha da fratura não é suficientemente oblíqua para o uso de parafusos Permitem a mobilização precoce do dedo	Exigem abordagem aberta Exigem dissecção extensa de partes moles Apresentam perfil relativamente alto e podem ser palpáveis através da pele e das partes moles no dorso dos dedos e da mão Podem promover aderências do tendão extensor por seu volume relativo e dissecção exigida para a colocação

rósseos refletem o fragmento proximal e o deslizamento central (pela articulação PIP) estende o fragmento distal. Fraturas diafisárias deslocadas ou instáveis exigem redução aberta seguida de fixação com fios de Kirschner ou placas e parafusos.

Fraturas Metacárpicas

As fraturas metacárpicas estáveis podem ser tratadas somente com imobilização. Aquelas com angulação dorsal ou volar podem ser estabilizadas por meio de inserção percutânea de pinos de fixação intramedular. Caso as fraturas estejam deslocadas ou instáveis, como as fraturas metacárpicas oblíquas, espirais ou múltiplas, executam-se a redução aberta e a fixação interna. A fixação interna pode ser obtida com fios de Kirschner, com parafusos de demora ou com placas e parafusos, dependendo da configuração do padrão da fratura. Fraturas com angulação dorsal no colo do metacarpo do dedo mínimo, as chamadas fraturas de boxeador, não exigem redução se a angulação dorsal for inferior a 30 graus. A mobilidade da articulação carpometacárpica compensará esse grau de angulação. Os metacarpos dos dedos indicador e médio são menos móveis que os dos dedos anular e mínimo. Portanto, pode-se tolerar o máximo de 15 graus de deformidade angular nos metacarpos dos dedos indicador e médio.[17]

Nas fraturas oblíquas na base do metacarpo do polegar (fratura de Bennett) o fragmento proximal pequeno é mantido em posição pelo ligamento volar oblíquo ao trapézio. A porção remanescente do metacarpo do polegar é deslocada em orientação dorsal e radial por causa da retração do tendão abdutor longo do polegar (Fig. 74-28). Esses fragmentos de fratura devem ser apropriadamente reduzidos e seguros com fixação interna, ou com fios de Kirschner ou com um parafuso. As fraturas cominutivas na base do metacarpo do polegar (fratura de Rolando) não são tratadas comumente com redução fechada. Se os fragmentos forem grandes e mal deslocados, recomenda-se a redução aberta, para restaurar precisamente a superfície articular na base do metacarpo do polegar. As fraturas da diáfise desse metacarpo tendem a se tornar mais deslocadas pelas forças musculares em oposição do abdutor e do adutor sobre os fragmentos proximal e distal, respectivamente. Mesmo fraturas não deslocadas podem, com o tempo, se tornar progressivamente mais deslocadas e anguladas, exigindo fixação interna. Caso a imobilização inicial com calha gessada seja escolhida para essa fratura alinhada do metacarpo do polegar, então será necessário um exame minucioso para detectar os primeiros sinais de deslocamento e de instabilidade. A fratura na base do metacarpo do dedo mínimo é análoga à fratura de Bennett do polegar. Às vezes, esse quadro é chamado de *fratura de Bennett reversa*. Isso resulta em um deslocamento da fratura, com a força deformante sendo a inserção do tendão extensor do carpo ulnar.[18,19]

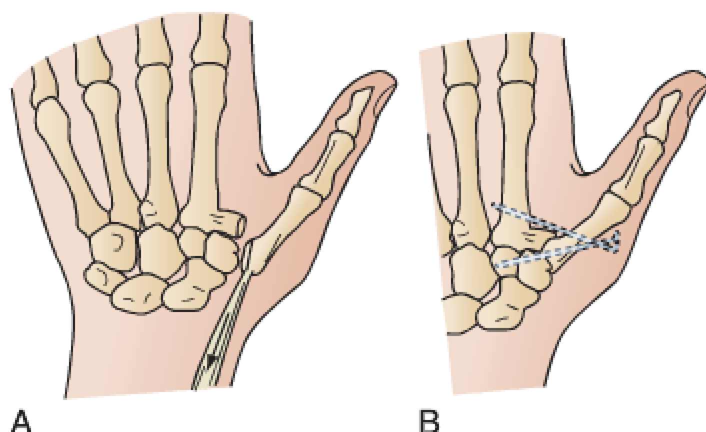


Figura 74-28 **A,** Fratura-luxação na base do metacarpo do polegar, conhecida como *fratura de Bennett*. A força deformante é produzida pelo empurrão do músculo abdutor longo do polegar. **B,** Geralmente é necessária a redução aberta da fratura e a colocação de pino.

Fraturas do Escafoide

A fratura do escafoide é, de longe, a lesão mais comum do carpo e responde por cerca de 60% de todas as lesões cárpicas. O exame clínico mostra sensibilidade na tabaqueira anatômica e também sobre o tubérculo do escafoide. Se houver suspeita de fratura do escafoide, o exame radiográfico inicial incluirá não só as três projeções padronizadas do punho, mas também uma projeção do escafoide, que é uma imagem posteroanterior com o punho em desvio ulnar total. Com frequência, as radiografias obtidas imediatamente após a lesão podem não revelar uma fratura. Uma investigação por TC ou RM é útil nessas situações, ou então é possível optar pela imobilização e a repetição da radiografia dentro de 2 semanas.[20]

O tratamento de fraturas do escafoide alinhadas é feito com uma calha gessada longa que inclui o polegar. O molde para o polegar é mantido por 6 semanas, seguido de um molde curto até que se observe a cicatrização à radiografia. Mais recentemente, observou-se uma tendência no sentido da fixação percutânea com parafusos para fraturas alinhadas do escafoide e pouco significativas.

As fraturas desalinhadas do escafoide exigem redução aberta com fixação interna, mais frequentemente por meio de um parafuso de compressão. As complicações resultantes do tratamento inadequado de uma fratura desse tipo são notórias. Os vasos sanguíneos penetram no escafoide principalmente através de sua metade distal e as fraturas através do punho do escafoide podem privar a metade proximal de seu suprimento de sangue, levando à necrose avascular do polo proximal do escafoide. A pseudoartrose também ocorre com relativa frequência e esses casos precisam ser tratados com enxertia de osso esponjoso ou mesmo com enxerto ósseo com pedículo vascularizado. O diagnóstico precoce de fraturas do escafoide é essencial para que o tratamento adequado seja instituído, visando reduzir os riscos dessas complicações. Os parafusos de compressão modernos e canulados, a fluoroscopia intraoperatória e a artroscopia permitiram a fixação percutânea minimamente invasiva de algumas dessas fraturas do escafoide, resultando na tendência ao tratamento cirúrgico mais agressivo dessas lesões.

Fraturas em Crianças

A classificação de Salter-Harris descreve cinco tipos de lesões epifisárias (Fig. 74-29). Os ossos infantis ainda estão em crescimento e, por isso, permitem maior grau de remodelagem. Por isso, o deslocamento de fraturas angulares e translacionais tende a se corrigir com a idade. Entretanto, as deformidades de rotação nunca se corrigem na mão e são totalmente inaceitáveis mesmo em crianças. O potencial de danos dos implantes que atravessam a epífise deve ser obrigatoriamente mínimo. Daí o uso de fios de Kirschner macios para fixar lesões do esqueleto infantil, evitando-se o uso de parafusos rosqueados.

Luxações

As luxações são vistas com mais frequência na articulação PIP. Uma luxação fechada dessa articulação pode ser tratada com redução fechada e imobilização. Caso a articulação se mostre instável após a redução, será necessário explorar o reparo do ligamento colateral. O tipo mais comum de luxação da articulação PIP é a luxação dorsal. A luxação volar dessa articulação está, com frequência, associada a uma laceração no ligamento triangular do mecanismo extensor por meio do qual a cabeça

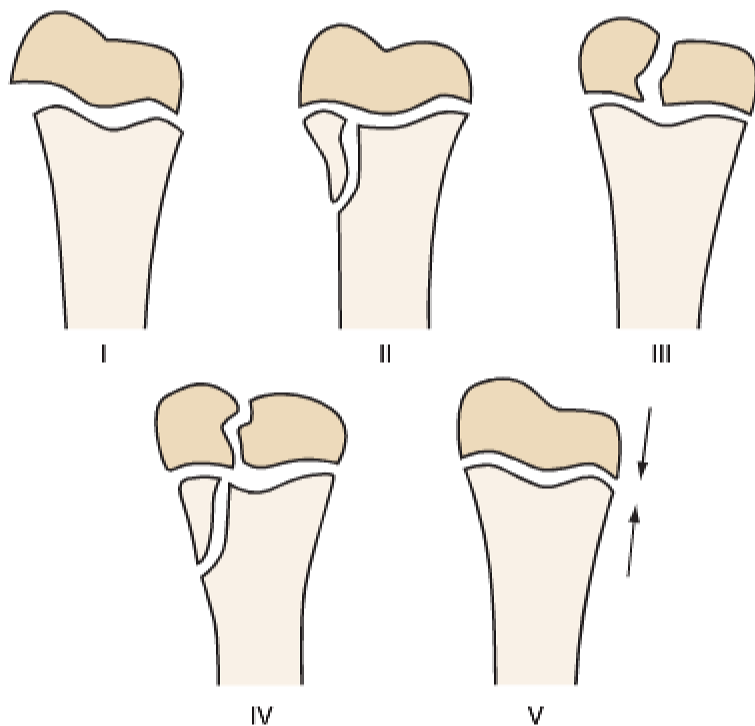
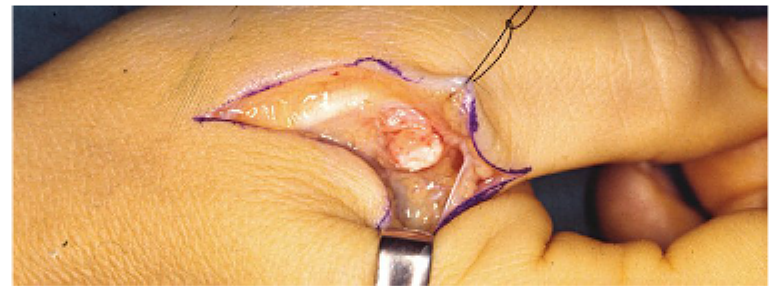


Figura 74-29 Padrões de fratura de Salter-Harris envolvendo a epífise nas crianças.

A



B

Figura 74-30 **A,** Instabilidade do ligamento colateral ulnar da articulação metacarpofalângica do polegar. **B,** Lesão de Stener mostrando que a inserção distal do ligamento colateral sofreu avulsão proximal ao gancho extensor e, por isso, está impedida de ser espontaneamente reaproximada. A operação aberta é necessária para ancorar, novamente, a inserção à base da falange proximal.

da falange proximal se projeta e fica presa. As tentativas aplicadas na redução fechada falham, pois apertam as fibras das faixas laterais e o deslizamento central ao redor de cada lado do colo falângico proximal protuberante. Essas lesões geralmente exigem redução aberta com reparo da laceração do mecanismo extensor.

As luxações palmares da cabeça do metacarpo do dedo indicador geralmente exigem redução aberta. Essa cabeça fica presa entre o ligamento superficial transverso do metacarpo, os tendões flexores e os músculos lumbricais, enquanto a placa volar fica presa entre a cabeça do metacarpo e a base da falange proximal. As tentativas de redução fechada são infrutíferas por causa do aprisionamento resultante desse arranjo.

A luxação da articulação MP do polegar geralmente resulta de interferência em sua direção radial, lacerando assim o ligamento colateral ulnar. Esse ligamento pode se retrair em orientação proximal e se posicionar em sentido dorsal ao capuz extensor (lesão de Stener) (Fig. 74-30). Não há cicatrização espontânea, pois o ligamento colateral ulnar não tem possibilidade de aderir novamente ao osso. Essa lesão, também conhecida como lesão do esquiador, pode, então, exigir reparo cirúrgico. A radiografia de esforço (às vezes só possível após anestesiar o dedo com bloqueio metacárpico) pode ser necessária para facilitar o diagnóstico de uma lesão completa do ligamento colateral da articulação metacárpica do polegar.

INFECÇÕES

As infecções da mão são comuns no pronto-socorro de residência cirúrgica, e quando diagnosticadas e tratadas apropriadamente no início, levam a resultados satisfatórios. Com frequência, a extensão das infecções palmares profundas pode ser subestimada durante as fases iniciais, pois o aspecto volar da mão não mostra o edema tão rapidamente quanto o aspecto dorsal. Se não diagnosticadas e tratadas adequadamente, essas infecções podem resultar em morbidade significativa e comprometimento funcional intenso. A seguir discutimos alguns dos tipos de infecção mais comuns.

Infecções Paroníquicas Superficiais

A paroníquia é a infecção mais comum da mão e resulta geralmente de trauma à região eponiquial ou paroniquial, localizando-se ao redor da base da unha, avançando ao redor das pregas da unha e escondendo-se sob a base da unha. Se houver pus aprisionado embaixo da unha, a pressão sobre a unha causará dor intensa. O organismo causador mais comum é o *Staphylococcus aureus* e o tratamento inicial envolve antibióticos, de preferência a penicilina em combinação com um inibidor da β-lactamase, como sulbactam ou ácido clavulânico. Após o desenvolvimento de abscesso, será necessária a drenagem. A abordagem cirúrgica a um caso de paroníquia aguda depende da extensão da infecção, e as incisões podem não ser necessárias. Aplica-se um elevador de Freer para levantar cerca de um quarto da unha adjacente ao perioníquio infectado, estendendo-se em sentido proximal para a borda da unha. Essa porção da unha é então cortada, inserindo-se um curativo de gaze embaixo da prega da unha. Uma única incisão para drenar o perioníquio infectado também permite a elevação da prega eponíquica, quando ambos, o eponíquio e o paroníquio, estão envolvidos[21-23] (Fig. 74-31).

Infecções dos Espaços Intermediários e Profundos

Essas infecções envolvem a polpa (panarício) e, também, as infecções profundas das comissuras interdigitais. As primeiras podem envolver os espaços da polpa terminal ou média ou os espaços da polpa volar proximal e podem resultar de implante direto por meio de uma lesão penetrante ou representar a disseminação de uma infecção subcutânea mais superficial. A polpa volar do segmento digital distal é um espaço fascial fechado em seu aspecto proximal por um septo de ligação entre a prega distal de flexão para o periósteo, onde está inserido o tendão flexor longo. Esse espaço também é dividido por septos fibrosos. A tensão no segmento distal do dedo pode se tornar tão intensa que as artérias que alimentam os ossos ficam comprimidas, resultando em gangrena da ponta do dedo e necrose dos três quartos distais da falange terminal. Com a infecção do espaço da polpa digital, não se deve esperar por variações antes de se decidir pela operação, por causa do perigo da necrose isquêmica da pele e do osso. O diagnóstico clínico é feito mediante o início rápido de dor latejante, inchaço e sensibilidade intensa do espaço afetado da polpa. A drenagem cirúrgica é obrigatória, por meio ou de uma única incisão longitudinal volar ou de uma incisão longitudinal unilateral (Fig. 74-31). Os cuidados pós-operatórios incluem o envolvimento do ferimento e a elevação da extremidade. O uso de antibióticos é orientado pela coloração de Gram. Como ocorre com a paroníquia, o *S. aureus* é o agente etiológico mais comum. A disseminação de uma infecção do espaço da polpa pode atingir um espaço articular ou o osso subjacente, ou explodir através do septo em sentido proximal para envolver o resto do dedo. Mais em sítio proximal, uma infecção do espaço da polpa na base do dedo pode caminhar através do canal lumbrical para a palma da mão e causar uma infecção profunda do espaço palmar.[24]

Os abscessos da comissura interdigital resultam ou de infecção direta ou de disseminação a partir da polpa. Observa-se a presença de edema e hiperemia sensível na comissura que separa os dedos. Ocorre perda da concavidade palmar normal com afastamento dos dedos. Ocorre edema dorsal, que não deve ser confundido com o sítio da infecção. Executa-se uma incisão cirúrgica em orientação transversa por toda a comissura, e uma contraincisão longitudinal pode ser feita em orientação dorsal, entre as bases das falanges proximais, estabelecendo-se uma comunicação generosa entre essas duas incisões (Fig. 74-32).

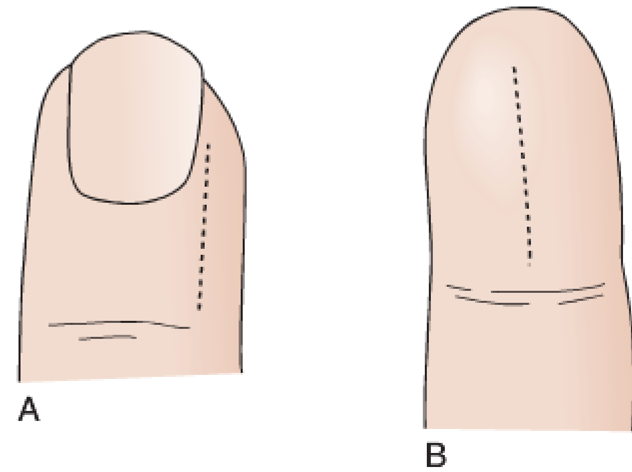


Figura 74-31 Incisões para paroníquia (A) e panarício (B).

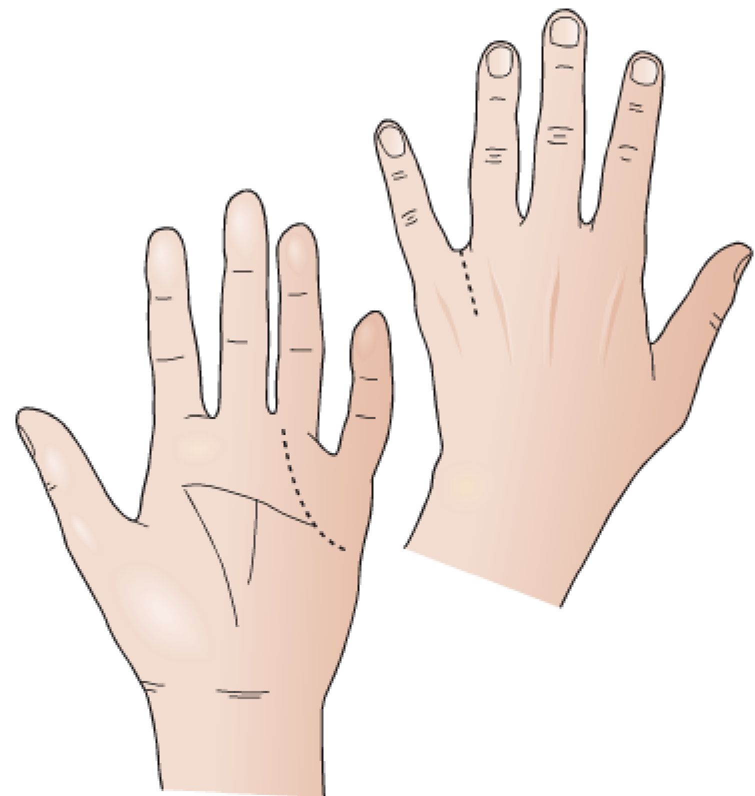


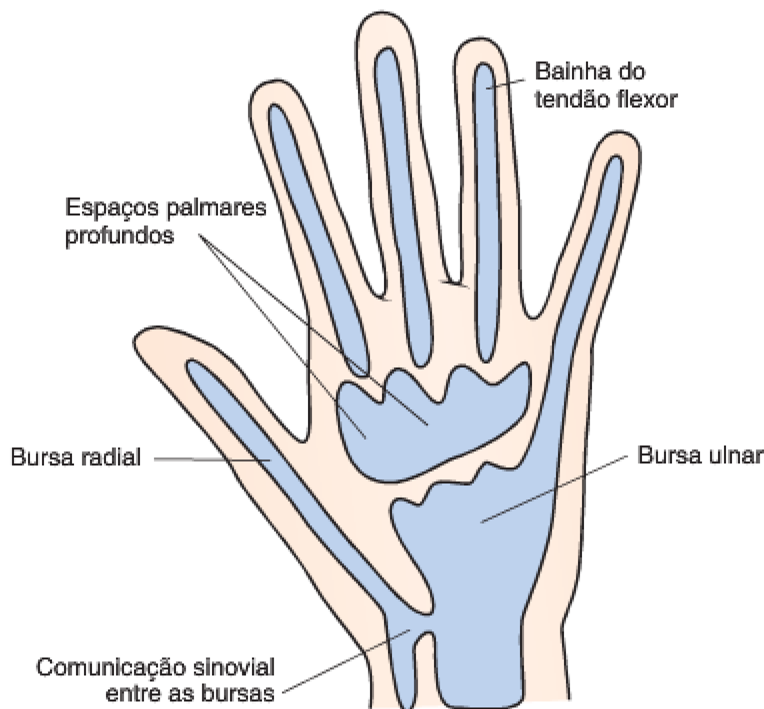
Figura 74-32 Incisões para abscesso na comissura interdigital entre os dedos mínimo e anular.

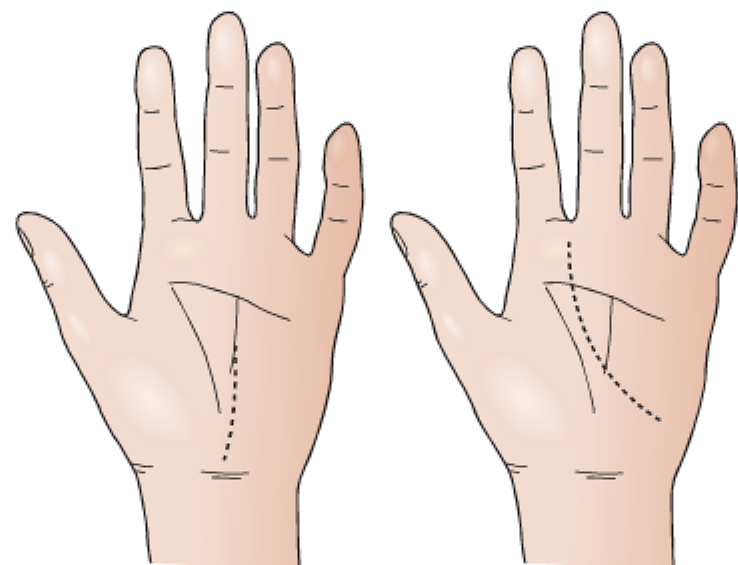
Infecções Profundas

Infecções Profundas do Espaço Palmar

Essas infecções se localizam no espaço profundo da mão, entre os metacarpos e a aponeurose palmar. O septo transverso ao metacarpo do dedo médio divide o espaço profundo em espaço ulnar mediopalmar e espaço radial tenar. A cabeça transversa do adutor do polegar separa o espaço tenar do espaço retroadutor. Pode ocorrer abaulamento palmar, da eminência tenar ou do aspecto posterior da primeira comissura interdigital, dependendo de qual espaço esteja afetado pelo abscesso. O espaço subaponeurótico dorsal da mão, localizado profundamente nos tendões extensores, também pode ser afetado por uma infecção isolada, geralmente como resultado de implante direto (Fig. 74-33A). Para a infecção do espaço tenar, a abordagem preferida à drenagem cirúrgica é a incisão dupla volar e dorsal (Fig. 74-33B). Do lado volar, a incisão é feita adjacente e paralela à prega tenar. Todo cuidado é exigido para evitar lesão do ramo cutâneo palmar do nervo mediano na porção proximal da incisão e do ramo motor desse nervo em um plano mais profundo. Uma segunda incisão longitudinal, ligeiramente em curva, é feita no dorso da primeira comissura interdigital. A dissecção continua mais profundamente nessa área entre o primeiro músculo interósseo dorsal e o adutor do polegar. Coloca-se um dreno na incisão após exploração minuciosa dos espaços respectivos. Nas infecções do espaço mediopalmar, haverá edema dorsal da mão (como é o caso das infecções palmares) que não deverá ser confundido com o sítio da infecção. O movimento dos dedos médio e anular se mostra limitado e doloroso. A abordagem preferida para drenagem desse espaço é a incisão longitudinal curvilínea (Fig. 74-33B).

A infecção do espaço profundo do compartimento do antebraço, espaço de Parona, ocorre no espaço potencial profundo dos tendões flexores no antebraço distal e superficial ao músculo pronador quadrado, e resulta, geralmente, da disseminação a partir do espaço mediopalmar contíguo adjacente ou da bursa radial ou ulnar. Edema, sensibilidade e flutuação estarão





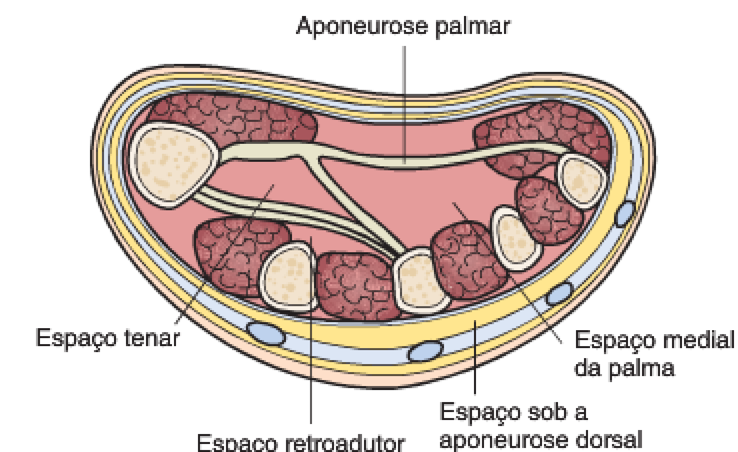


Figura 74-33 **A,** Espaços profundos da mão e da bursa sinovial. As infecções podem ser unidas por esses espaços ou acompanhar os planos de dissecção anatômica entre esses espaços. **B,** Incisão para tratamento de infecção do espaço tenar. Com frequência, também é necessária uma incisão na primeira comissura interdigital dorsal. Incisão para abscesso no espaço medial da palma.

presentes no antebraço volar distal, podendo haver infecção mediopalmar associada. A flexão ativa do dedo é dolorosa, assim como a extensão passiva. A incisão cirúrgica deve ser planejada para deixar o nervo mediano adequadamente protegido com partes moles.

Tenossinovite Piogênica do Tendão Flexor

Os sinais cardeais de Kanavel têm as seguintes características: o dedo é mantido em flexão porque essa posição permite o volume máximo na bainha sinovial e atenua a dor; ocorre edema simétrico e fusiforme de todo o dedo, com edema no dorso da mão; a menor tentativa de extensão passiva do dedo afetado produz dor intensa e o sítio de sensibilidade máxima fica no fundo de saco proximal das bainhas sinoviais dos dedos indicador, médio e anular na palma distal ou, em caso de infecção das bainhas do polegar e do dedo mínimo, mais proximal na palma (Fig. 74-33). As bursas radial e ulnar se comunicam em cerca de 80% dos casos e podem estar simultaneamente infeccionadas. As infecções da bursa podem se espalhar para o espaço de Parona no antebraço, profundamente nos tendões flexores na porção distal desse membro, criando um abscesso em forma de ferradura.

A tenossinovite piogênica dos tendões flexores pode ser tratada com antibióticos parenterais, elevação da extremidade e imobilização da mão, se o paciente for examinado nas primeiras 24 horas do início da infecção. Caso esse curso de tratamento não seja bem-sucedido, ou se o paciente for atendido mais de 48 horas após o início da infecção, a drenagem cirúrgica será necessária. A abordagem cirúrgica preferida é aquela de duas incisões separadas, a primeira sendo medioaxial no dedo, geralmente no lado ulnar (no lado radial do polegar ou do dedo mínimo); a artéria e o nervo digitais permanecem no retalho volar e a dissecção prossegue diretamente para a bainha do tendão. A sinóvia é então incisada, entre as polias A3 e A4, onde se encontra um fluido leitoso. Uma segunda incisão é feita na palma, sobre o tendão, para drenar o fundo de saco. Um cateter de polietileno de calibre 16 é inserido embaixo da polia A1 na bainha e esta é irrigada manualmente com soro fisiológico a cada 2 horas após a operação, com um curativo volumoso para absorver a drenagem. Estudos recentes desco-

briram que a drenagem pós-operatória com dreno nem sempre é necessária.[25,26]

Infecções Crônicas e Atípicas

As paroníquias crônicas são, em geral, o resultado da infecção por *Candida albicans* (mais de 95%) e não são bacterianas. Quando houver envolvimento bacteriano, esses organismos serão mais frequentemente micobactérias atípicas ou organismos gram-negativos. Essas paroníquias crônicas geralmente respondem ao tratamento com agentes antifúngicos **A** tópicos, embora os agentes orais também possam ser usados. Às vezes, o tratamento cirúrgico por meio de marsupialização da prega eponíquica pode ser necessário. Se a lesão for refratária ao tratamento, deve-se considerar a possibilidade de malignidade.

A tenossinovite crônica pode ocorrer ou nos tendões flexores ou no dorso do punho e tendões extensores. Em geral, a infecção é do tipo granulomatoso e causada por micobactérias ou fungos. O tratamento inclui a excisão cirúrgica da sinóvia envolvida, assim como o tratamento prolongado com agentes antimicrobianos apropriados. A tenossinovite crônica infectada deve ser diferenciada de outras causas da sinovite granulomatosa crônica, como sarcoidose, amiloidose, gota e artrite reumatoide.

"Panarício" Herpético

Esse quadro é causado pelo vírus do herpes simples tipos I ou II e pode ser confundido com um quadro de paroníquia. A infecção tem início com o aparecimento de pequenas vesículas transparentes e inchaço, eritema e dor intensa localizados. Posteriormente, as vesículas podem aparecer túrbidas e coalescer nos dias seguintes, antes de se transformarem em úlceras. O diagnóstico é confirmado por cultura do vírus do fluido vesicular, avaliação imunofluorescente dos títulos de anticorpos séricos ou pela realização de um esfregaço de Tzanck. Entretanto, essas medidas raramente são necessárias, pois o diagnóstico clínico geralmente é suficiente. As infecções podem ocorrer ou por autoinoculação de uma lesão oral ou genital ou pela exposição, como é o caso dos profissionais de cuidados de saúde. Com frequência, a dor é desproporcional aos achados clínicos. Em geral, o tratamento não é cirúrgico, pois essa infecção normalmente é autolimitada. Os agentes antivirais como aciclovir ou fanciclovir podem ser benéficos se iniciados nas primeiras 48 horas do início dos sintomas. A incisão e a drenagem cirúrgicas podem levar ao envolvimento sistêmico e possível encefalite viral.

Mordidas de Animais e de Seres Humanos

A diferença mais notável na flora microbiana dos ferimentos por mordida de animais e de seres humanos é o volume maior de isolados bacterianos por ferimento em mordidas humanas, diferença essa atribuída mais à presença de bactérias anaeróbicas. As mordidas humanas podem ocasionalmente transmitir outras doenças infecciosas como hepatite B, tuberculose, sífilis ou actinomicose. A incidência de *Eikenella corrodens* em infecções por mordidas humanas da mão varia entre 7% e 29%. Os organismos mais frequentemente isolados de ferimentos por mordidas humanas são, assim como nas mordidas de animais, o estreptococo α-hemolítico e o *S. aureus*, as cepas produtoras de β-lactamase do *S. aureus* e a espécie *Bacteroides*. As bactérias anaeróbicas são mais prevalentes em infecções de mordidas humanas do que anteriormente reconhecidas, incluindo *Bacteroides, Clostridium, Peptococcus* e *Veillonella*. A maioria dos estudos de ferimentos de mordidas de animais focaliza o isolamento do organismo *Pasteurella multocida*, negligenciando o papel dos anaeróbios. Estudos recentes mostram que ferimentos por mordida de cães indicam vários organismos, com o *P. multocida* isolado em somente 26% das mordidas de cães em adultos. A maioria das mordidas de animais provoca infecções mistas de bactérias tanto aeróbicas quanto anaeróbicas.

As infecções piogênicas das articulações resultam, normalmente, de trauma, como um ferimento por perfuração de um dente quando a mão do assaltante atinge a mandíbula. O impacto de um dente contra o punho fechado de um assaltante penetra a pele, o tendão, a cápsula da articulação e a cabeça do metacarpo. Uma vez o dedo em extensão, ferimentos de quatro punções separam-se um do outro para criar um espaço fechado na articulação. Todos esses ferimentos conhecidos como mordidas de combate da articulação MP precisam ser explorados cirurgicamente, desbridados e totalmente lavados. Os ferimentos por mordidas humanas não são fechados diretamente e devem ser tratados com antibióticos apropriados.

SÍNDROME COMPARTIMENTAL, LESÕES POR INJEÇÃO DE ALTA PRESSÃO E LESÕES POR EXTRAVASAMENTO

As lesões por injeção de alta pressão nas mãos são relativamente raras, mas as consequências de um diagnóstico incorreto são graves, exigindo tratamento de emergência. Revólveres de injeção de alta pressão são usados para pintura, lubrificação, limpeza e vacinação em massa de animais, e os materiais que podem ser injetados com esses dispositivos são tintas, solventes para pintura, óleo, graxa, água, plástico, vacinas e cimento. Esses equipamentos podem gerar pressões que variam entre 3.000 e 12.000 PSI. Lesões por injeção também podem ser causadas por outras fontes, como fios ou válvulas com defeito, e também por mangueiras pneumáticas e linhas hidráulicas. O tipo de material injetado é o fator prognóstico mais importante. Pinturas à base de óleo e solventes podem gerar inflamação inicial significativa, levando à fibrose intensa. Uma vez que as bainhas dos tendões nos dedos indicador, médio e anular terminam ao nível das articulações MP, o material injetado nas dobras de flexão das articulações DIP ou PIP permanecerá nesses dígitos. Entretanto, as bainhas do tendão no polegar e dedo mínimo se estendem totalmente para as bursas radial e ulnar. Por isso, o material injetado no dedo mínimo ou na prega de flexão IP do polegar pode potencialmente se estender para o antebraço e até causar um quadro de síndrome de compartimento.

A apresentação de um paciente com lesão por injeção de alta pressão pode ser benigna e sutil, o que pode levar ao tratamento inadequado devido à minimização das queixas do paciente. O rompimento da pele pode ser um sítio de punção do tamanho de um alfinete e de aparência muito benigna. Entretanto, após algumas horas, o dedo se torna cada vez mais dolorido, inchado e pálido. O reconhecimento e a avaliação imediatos da intensidade da lesão são essenciais. As radiografias podem ajudar a determinar a extensão e a dispersão do material injetado, seja na forma de enfisema subcutâneo ou com sinais de derivações que aparecem como densidades radiopacas de partes moles. A descompressão total do dedo é obrigatória e todo o material estranho e tecido necrótico precisam ser removidos por desbridamento. Os ferimentos são fechados sobre drenos de Penrose ou de maneira retardada, e devem-se administrar antibióticos apropriados. Apesar do reconhecimento e tratamento imediatos, muitas dessas lesões acabam resultando em amputação cirúrgica dos dedos.

No passado, as lesões com extravasamento de agentes quimioterapêuticos afetavam, com frequência, a extremidade superior. Entretanto, as linhas centrais subcutâneas em túnel reduziram

a incidência dessas lesões. Se houver suspeita de extravasamento, a infusão deverá ser suspensa imediatamente. Compressas frias são aplicadas durante 15 minutos, quatro vezes por dia, e a extremidade deve ser elevada nas 48 horas seguintes. Esse tratamento geralmente é efetivo para a maioria dessas lesões. Entretanto, se ocorrer formação de bolhas, ulceração e dor no tecido danificado, haverá necrose até os limites do extravasamento, e a excisão cirúrgica de todo o tecido danificado será necessária. A maioria dos ferimentos subsequentes pode, em geral, ser tratada com enxertia retardada de pele de espessura parcial, embora as opções para cobertura de ferimentos após um desbridamento dependam da extensão do desbridamento exigido.

A síndrome compartimental resulta na ocorrência de sintomas e sinais resultantes do aumento da pressão em um determinado espaço que compromete a circulação e a função dos tecidos nesse espaço. A contratura isquêmica de Volkmann é a sequela de uma síndrome compartimental não tratada e resulta em fibrose, contração e falta de função de um músculo, além da insensibilidade dos nervos envolvidos. São várias as lesões conhecidas que podem causar síndrome compartimental:

1. Volume reduzido do compartimento (curativos ou moldes de imobilização apertados e aplicados externamente e que deixam o membro dormente).
2. Aumento no conteúdo do compartimento (de sangramento ou trauma com fraturas ou lesões aos dedos; permeabilidade capilar aumentada, como a reperfusão após lesão isquêmica, e lesões por queimaduras elétricas).
3. Outras lesões como picadas de cobra e lesões por injeção de alta pressão.[27]

O diagnóstico da síndrome compartimental se baseia principalmente na avaliação clínica. Embora seja possível medir a pressão intracompartimento, a decisão de executar a fasciotomia se baseia em um alto grau de suspeita clínica. A isquemia do compartimento pode ser intensa e ainda não afetar a coloração ou a temperatura dos dedos distais, e os pulsos distais raramente são obstruídos por inchaço do compartimento. Entretanto, a circulação no músculo e no nervo pode estar significativamente reduzida. A isquemia muscular que dura mais de 4 horas leva à morte do músculo e também pode gerar mioglobinúria significativa. Após 8 horas de isquemia total, as alterações no nervo se tornam completas e irreversíveis. A marca registrada de isquemia muscular e nervosa é a dor, que é progressiva e persistente. A dor é acentuada por estiramento passivo do músculo e esse é o teste clínico mais confiável para elaboração de um diagnóstico de síndrome compartimental. O achado clínico seguinte mais importante é a diminuição da sensação, que indica isquemia do nervo. Os compartimentos fechados do antebraço e da mão também são palpados e diagnosticados como tensos e sensíveis, confirmando o diagnóstico. O teste de estiramento passivo do músculo provoca dor intensa quando essa síndrome está presente. O diagnóstico diferencial precisa considerar a lesão arterial e a lesão ao nervo. Todas essas três lesões provocam parestesias e paresia; a dor no estiramento passivo está presente na síndrome compartimental e na oclusão arterial, mas não na neuropraxia; e os pulsos ficam intactos na síndrome compartimental e na neuropraxia, mas não na oclusão arterial. Em situações nas quais o diagnóstico clínico é difícil porque o paciente não pode cooperar, seja por inebriação ou inconsciência, pode-se medir a pressão no compartimento.

O alívio da síndrome compartimental do antebraço sempre exige a liberação do túnel do carpo (Fig. 74-34). A incisão palmar começa no vale entre os músculos tenar e hipotenar, e em seguida faz uma curva transversal pela prega de flexão do punho na borda ulnar. Essa incisão deve evitar o ramo cutâneo palmar do nervo mediano e prevenir obrigatoriamente a contratura de flexão na prega do punho, além de permitir a liberação do canal de Guyon. Em seguida, a incisão se estende para cima, em orientação proximal para o antebraço, antes de se curvar para trás em orientação radial, para se obter um grande retalho de pele que cobrirá o nervo mediano e os tendões distais do antebraço. No cotovelo, a incisão para o retalho faz uma curva novamente pela fossa antecubital para fornecer cobertura para a artéria braquial e para o nervo mediano, assim como para prevenir a contratura linear nessa fossa. Os compartimentos dorsal e do chamado chumaço móvel do antebraço são prontamente aliviados por meio de uma incisão reta, conforme o necessário. A liberação apropriada dos vários compartimentos intrínsecos da mão também pode ser necessária. A maioria dos ferimentos pode ser parcialmente fechada após 5 dias. Se a pele não puder ser submetida ao fechamento secundário dentro de 10 dias, pode-se aplicar um enxerto de pele de espessura parcial.

TENOSSINOVITE

Doença de de Quervain

Trata-se de uma tenossinovite dolorosa do primeiro compartimento dorsal do punho, sendo causa comum de dor e incapacidade. O diagnóstico é facilmente obtido por história de dor localizada no lado radial do punho e agravada pelo movimento do polegar. É frequente a história de uso exagerado crônico do punho e da mão. Outros aspectos desse quadro são a sensibilidade local e o inchaço no primeiro compartimento dorsal do punho, além do teste de Finkelstein positivo (o paciente flexiona totalmente o polegar e o desvio ulnar rápido para a mão provoca dor intensa). A crepitação pode ser palpável. Esse quadro precisa ser diferenciado da artrite da articulação carpometacárpica do polegar por exame físico e radiográfico.

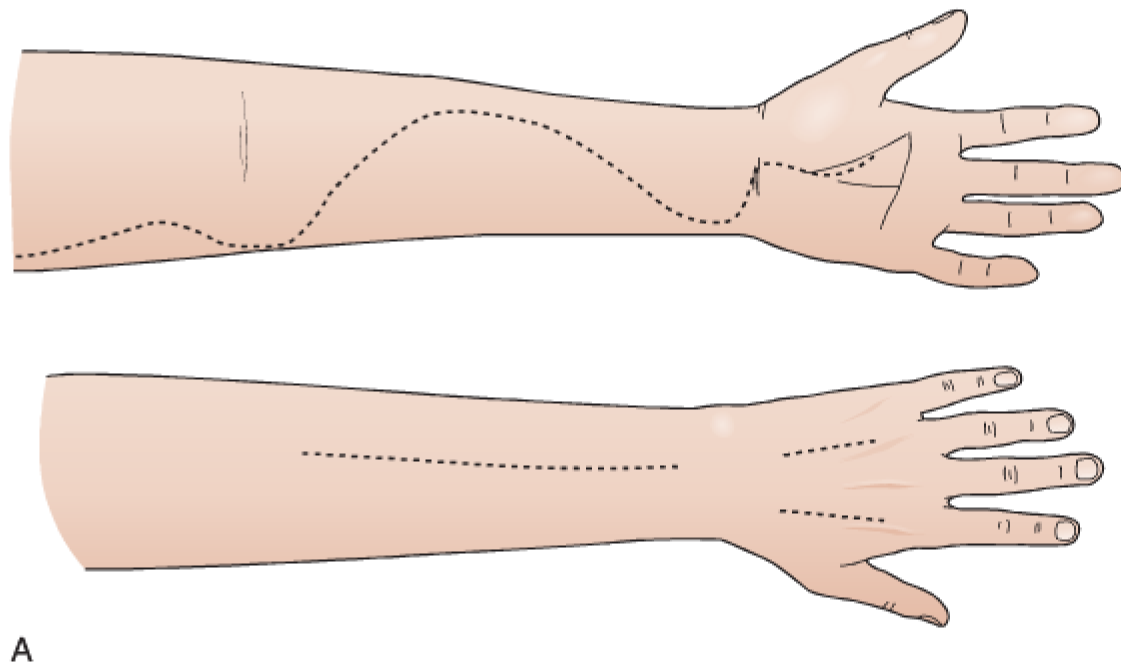
O tratamento não cirúrgico inclui injeção local de esteroides, imobilização do punho e do polegar, calor local e medicamentos anti-inflamatórios sistêmicos. Se essas medidas falharem, será executada a descompressão cirúrgica do primeiro compartimento dorsal no punho. Todo o cuidado deve ser tomado para proteger os ramos radiais do nervo sensorial durante a cirurgia, pois, nessa área, esses ramos passam sob a pele e qualquer trauma ou secção pode levar a neuromas incapacitantes dolorosos.

Síndrome de Intersecção

Esse quadro ainda não está completamente compreendido, mas se caracteriza por dor e crepitação no sítio onde os tendões APL e EPB se cruzam sobre os tendões do segundo compartimento dorsal (ECRL e ECRB) (Fig. 74-35). O tratamento inicial é a imobilização, injeção local de corticoide e medicamentos anti-inflamatórios. Os casos refratários exigem liberação cirúrgica no segundo compartimento dorsal e a excisão das membranas tenossinoviais envolvidas.

Dedos e Polegar em Gatilho

O dedo em gatilho é uma tenossinovite de constrição dos tendões flexores, geralmente ao nível da polia A1. O paciente consegue flexionar o dedo, mas um nódulo aparente se enreda na borda proximal da polia A1 travando a articulação PIP (ou a articulação IP do polegar) nessa posição de flexão. As tentativas de estender o dedo fazem com que ele retroceda subitamente, como ocorre com o gatilho de um revólver. Com frequência, o paciente precisa usar a outra mão para destravar e estender o dedo. Em sua forma



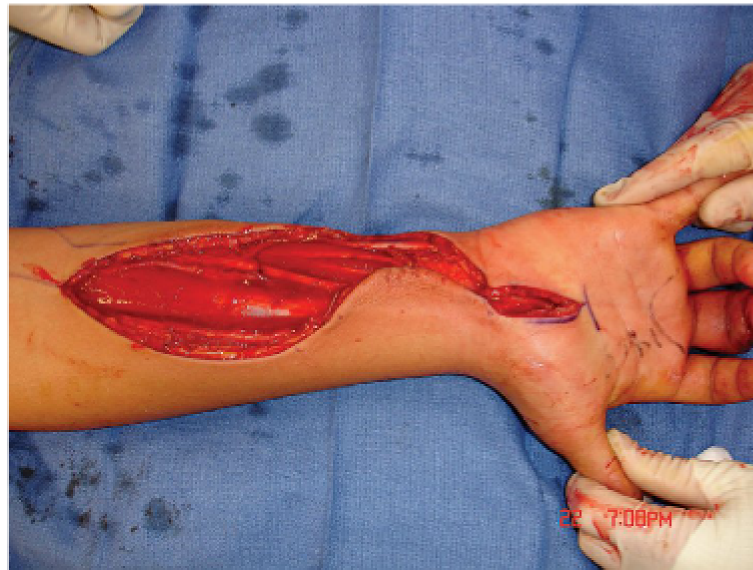


Figura 74-34 **A,** Incisões para fasciotomia do antebraço. **B,** Fasciotomia em uma criança para tratamento de síndrome compartimental após uma picada de cobra.

mais grave, a constrição é tão intensa que o paciente não consegue flexionar o dedo, ou, então, o dedo fica na posição de flexão e não pode mais ser estendido. Nas crianças, ocorre uma forma congênita de dedo ou polegar em gatilho, mas a maioria dos casos se resolve por volta de 1 ano de idade; caso contrário, recomenda-se a operação.

O tratamento não cirúrgico em adultos inclui a injeção local de corticosteroides. Se esse regime falhar, a polia A1 é dividida em sentido longitudinal por meio de operação.[28]

Outros Sítios de Tenossinovite

A tenossinovite pode ocorrer nos tendões FCR e FCU. Esses, tendões podem ser tratados por imobilização e injeção local de corticosteroides, embora às vezes a operação seja necessária. A inflamação do ECU também pode ser uma causa enigmática de dor no punho do lado ulnar. O diagnóstico é feito provocando-se a sensibilidade ao longo do tendão ECU, assim como dor à extensão com resistência ativa e desvio ulnar do punho.

SÍNDROMES DE COMPRESSÃO NEURAL

Por toda a extensão da extremidade superior, os nervos passam por vários gargalos anatômicos, todos eles com possibilidade de representar um aprisionamento neural levando a déficits motores e sensoriais distais característicos. Os sítios mais comuns de compressão neural, de proximais a distais por toda a extensão da extremidade, ficam na raiz nervosa secundária à doença do disco cervical ou artrite cervical degenerativa, na compressão da saída torácica ao nível da clavícula, no aprisionamento neural ulnar no cotovelo (síndrome do túnel do cúbito), no aprisionamento do nervo interósseo posterior no antebraço proximal (síndrome do túnel radial e síndrome interóssea posterior), no aprisionamento do nervo médio e de seus ramos no antebraço proximal (a chamada síndrome do pronador e também síndrome do nervo interósseo anterior) e, por fim, no aprisionamento do nervo mediano no punho (síndrome do túnel do carpo) e do nervo ulnar no canal de Guyon (síndrome do túnel ulnar).

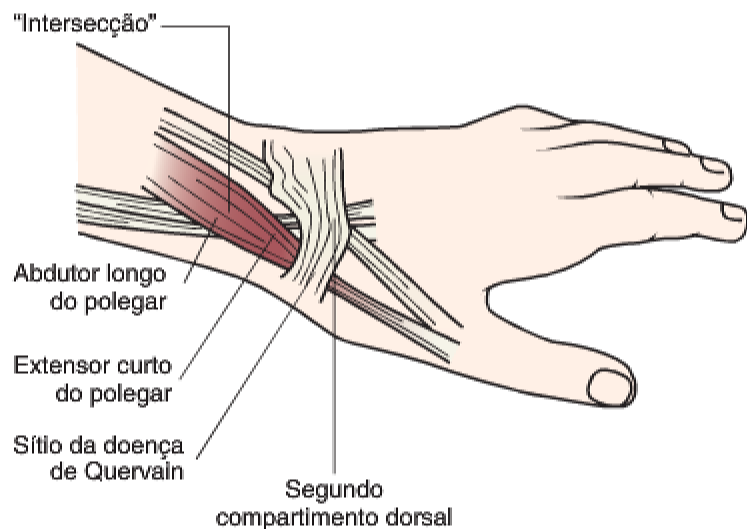


Figura 74-35 Localizações anatômicas para a tenossinovite de de Quervain com possibilidade de formação de estenose e para a síndrome de intersecção.

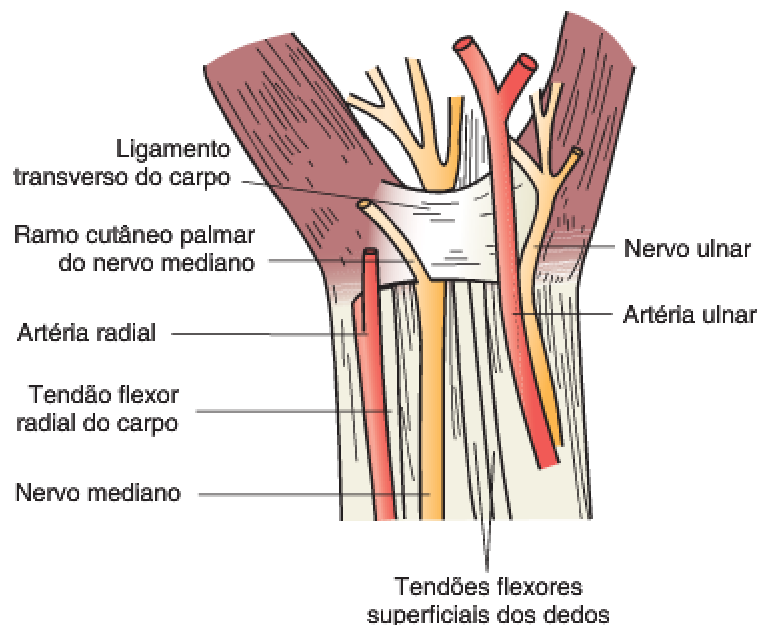


Figura 74-36 Anatomia do túnel do carpo. O ligamento transverso do carpo (retináculo do flexor) é dividido em orientação longitudinal durante liberação do túnel do carpo.

Na maioria dos casos de aprisionamento neural, não se encontra fator etiológico específico de agravamento. Uma incidência crescente de neuropatia de compressão vem sendo informada em trabalhadores que sofrem estresse repetitivo crônico (p. ex., os montadores e os cortadores de frango). Em alguns casos, pode existir um problema de compressão extrínseca definido no nervo ou um fator agravante, a saber:

- Trauma que pode produzir compressão óssea, como por exemplo, luxações do túnel do carpo ou má união do rádio distal (mediano) e fraturas supracondilares do úmero que aumentam o ângulo de carregação do cotovelo (nervo ulnar no cotovelo).
- Espessamento sinovial da bursa na artrite reumatoide, seja no túnel do carpo (mediano) ou no cotovelo (interósseo posterior).
- Tumor como o de células gigantes no canal de Guyon (ulnar) ou lipoma no túnel radial (interósseo posterior).
- Desenvolvimento com músculos anômalos presentes no túnel do carpo (mediano), no canal de Guyon (ulnar) ou no antebraço (mediano).
- Metabólico, no qual os distúrbios de equilíbrio de fluido causam aumento da pressão no nervo, particularmente no túnel do carpo (p. ex., mixedema, gravidez).

A síndrome do túnel do carpo é a síndrome de aprisionamento neural periférico mais comum, seguida do aprisionamento do nervo ulnar no cotovelo.[29] As outras síndromes de aprisionamento são menos comuns.

Síndrome do Túnel do Carpo

O túnel do carpo é uma estrutura fibro-óssea fechada no punho e atravessada pelo nervo mediano e por nove tendões flexores longos e extrínsecos dos dedos (Fig. 74-36). Seu assoalho é formado pelos ossos do carpo e o teto, pelo retináculo do flexor (ligamento cárpico transverso). Nesse túnel as pressões normais variam de 20 a 30 mmHg. Um aumento superior a esses limites causa lesão isquêmica crônica de compressão ao segmento do nervo, resultando primeiro em desmielinização e, por fim, em morte do axônio. O bloqueio de condução no nervo é progressivo, com disfunção sensorial e motora subsequente. Os primeiros sintomas são dor e parestesias, que são caracteristicamente mais evidentes à noite, após atividade prolongada e com alterações de posição de postura no punho, como ao dirigir veículo, ao usar um secador de cabelos com ventoinha ou ao ler um livro. O paciente pode se queixar de falta de habilidade e de tendência a deixar cair os objetos. Caracteristicamente, as parestesias acompanham a distribuição do nervo mediano, incluindo o polegar e os dedos indicador e médio. O exame físico consiste em comprimir o canal cárpico, percutir o nervo mediano e hiperflexionar o punho para produzir parestesia (sinal de Durkin, sinal de Tinel e teste de Phalen, respectivamente). A avaliação sensorial revela hipoestesia na distribuição do nervo mediano e pode revelar discriminação sensorial ampliada de dois pontos. A fraqueza tenar ou o desgaste muscular é um achado tardio. Estudos de condução neural e por eletromiografia são adjuntos úteis ao exame clínico.

O tratamento inicial da síndrome do túnel do carpo inclui o uso de imobilizadores de punho (especialmente à noite), injeções locais ocasionais de corticosteroides e modificação dos padrões de trabalho. Se os sintomas persistirem, ou se a apresentação inicial demonstrar síndrome intensa do túnel do carpo, será necessário executar a descompressão cirúrgica. Esse procedimento é feito dividindo-se o retináculo do flexor em sentido longitudinal por abordagem aberta ou por meios endoscópicos. Tanto o Agee (portal único) quanto o Chow (portal duplo) demonstraram eficácia similar à abordagem aberta.[30,31] A sinovectomia e a remoção de qualquer lesão de massa também podem ser necessárias, se essa for a causa do problema.[32,33]

Síndrome do Pronador

No antebraço proximal, o nervo mediano pode ficar comprimido no arco fibroso entre as duas cabeças do FDS, as duas cabeças do pronador redondo, a *fibrosis lacertus* (aponeurose bicipital no cotovelo) e o ligamento de Struthers. Em qualquer desses sítios, a compressão é agrupada livremente como síndrome do pronador. Os sintomas produzidos são semelhantes aos do túnel do carpo, embora os sintomas noturnos sejam incomuns. A palma também fica entorpecida em virtude do envolvimento do ramo cutâneo palmar, mas é especificamente poupada na síndrome do túnel do carpo, pois o ramo neural passa superficial ao retináculo do flexor e surge proximal ao retináculo. Os sintomas podem ser reproduzidos ou piorados

na tentativa de pronação contra uma resistência e por flexão resistente do dedo médio. Entretanto, pode ser difícil localizar precisamente a causa da compressão na síndrome do pronador, e a descompressão cirúrgica geralmente envolve a liberação dos quatro sítios potenciais de compressão.

O ramo do nervo interósseo anterior do nervo mediano pode ocasionalmente apresentar compressão isolada. Isso não produz nenhum sintoma sensorial, mas visa especificamente os três músculos inervados pelo nervo interósseo anterior, a saber: FPL, o FDP para os dedos indicador e médio, e o pronador quadrado.

Compressão do Nervo Ulnar

O nervo ulnar pode estar comprimido no canal de Guyon no punho ou no chamado túnel cubital no cotovelo e braço superior distal.

Compressão do Canal de Guyon

Esse canal é cercado pelo gancho do hamato, pelo pisiforme, pelo ligamento pisoamatal e pelo ligamento palmar do carpo. Nesse sítio podem ocorrer efeitos de massa, incluindo linfonodos, tumor de células gigantes, trombose da artéria ulnar ou aneurisma dessa artéria (como na síndrome do martelo hipotenar). A compressão nesse sítio também pode ser idiopática. Os déficits ulnares distais podem estar ou na distribuição motora ou sensorial ou em ambas, dependendo de onde a compressão ocorre no canal em relação ao ponto de partida do ramo motor profundo do nervo ulnar. Pode haver um sinal de Tinel positivo e piora dos sintomas por compressão direta no canal de Guyon. O tratamento é cirúrgico e consiste na divisão do músculo palmar breve e do ligamento palmar do carpo, assim como na remoção de qualquer massa ofensiva nessa região.

Síndrome do Túnel Cubital

O túnel cubital é um túnel longo que se inicia no braço distal e se estende para o antebraço proximal. Ao passar por dentro do antebraço, o nervo ulnar faz uma curva apertada ao redor das superfícies sulcadas posterior e inferior do epicôndilo medial do úmero. Esse sulco é ligado pela aponeurose entre as duas cabeças do FCU, cuja borda principal pode se apresentar espessada e com fibrose, chamada de *ligamento de Osborne*. Em sítio mais proximal, o nervo ulnar passa do compartimento anterior do braço para o compartimento posterior, que pode estar ligado por um longo túnel chamado de *arcada de Struthers*. No braço, o septo intermuscular medial também pode causar compressão neural. O túnel fibro-ósseo mais distal é mais precisamente denominado *túnel cubital*. Entretanto, a compressão sobre o nervo ulnar pode ocorrer em qualquer um desses sítios proximais ao início distal no braço e se estender para o antebraço. Os sintomas motores e sensoriais se desenvolvem na distribuição do nervo ulnar e pioram com o cotovelo em flexão. O exame revela sinal de Tinel positivo no túnel. As parestesias são descritas na distribuição do nervo ulnar para os dedos mínimo e anular e para a borda ulnar da mão. O diagnóstico diferencial inclui a síndrome da saída torácica, a compressão do nervo ulnar no canal de Guyon e a compressão da raiz nervosa no pescoço.

O tratamento inicial consiste em imobilização do cotovelo em extensão à noite. O uso de coxins de extensão para o cotovelo previne a flexão dessa estrutura e a pressão direta sobre o nervo. A falha das medidas não cirúrgicas, associada a alterações significativas em estudos eletrodiagnósticos, é indicação para a descompressão cirúrgica. Mais frequentemente, todas as contenções fibrosas no nervo ulnar ao redor do cotovelo são liberadas e o nervo sofre transposição anteriormente para o epicôndilo medial em posição subcutânea ou submuscular.

Compressão do Nervo Radial

O nervo radial pode sofrer compressão proximal no espaço triangular na axila (envolvendo especificamente o ramo axilar), no sulco espiral posterior ao úmero no braço e no septo intermuscular lateral proximal ao cotovelo. Em sítio mais distal no antebraço, o nervo interósseo posterior (a divisão motora inicial do nervo radial) pode estar comprimida no chamado túnel radial, a partir da borda fibrosa principal do supinador (ligamento de Frohse). Pode haver graus variáveis de paresia do nervo interósseo, ou dor irradiando-se para baixo do aspecto dorsorradial do antebraço (este último quadro é chamado de *síndrome do túnel radial*). O tratamento inicial envolve imobilização, mas, se isso falhar, a descompressão cirúrgica poderá ser às vezes necessária.

Compressão da Saída Torácica

A saída torácica é um espaço estreito na base do pescoço cercada pela primeira costela no aspecto medial, pelo músculo escaleno anterior e pela clavícula no aspecto anterior, e pelo músculo escaleno médio no aspecto posterior. Todos os elementos do plexo braquial, assim como a artéria e a veia subclávia, passam por esse espaço estreito e podem ser potencialmente comprimidos nesse sítio. Um sinal de Tinel positivo pode frequentemente ser provocado em ambas as regiões, supra e infraclaviculares. O teste de Roos é aplicado solicitando-se ao paciente que mantenha ambos os braços acima da cabeça em posição de rendição e que abra e feche os punhos simultaneamente. Isso produz sintomas dentro de 1 minuto e, se continuar, os braços entram em colapso lateral. O teste de Adson envolve a palpação do pulso radial enquanto o paciente gira o queixo para o mesmo lado, inala profundamente e prende a respiração. O pulso radial diminui ou desaparece. O teste de compressão costoclavicular envolve pressão decrescente sustentada na clavícula e os sintomas são reproduzidos. A avaliação radiográfica pode revelar uma costela cervical. Com frequência, os estudos de condução neural são normais.

A compressão da saída torácica pode ocorrer em associação com outros sítios periféricos de compressão neural, em um quadro chamado de *síndrome do esmagamento duplo*. O tratamento é inicialmente não cirúrgico, com exercícios para melhorar a postura e evitando-se atividades agravantes. Se os sintomas persistirem, especialmente se associados à compressão vascular, a saída torácica poderá ser descomprimida por operação. Esse resultado é obtido por ressecção transcervical ou transaxilar da primeira costela, geralmente com a liberação dos músculos escalenos.

TUMORES DE PARTES MOLES

Os gânglios e os cistos mucosos representam 60% a 70% dos tumores da mão, seguidos em frequência por cistos de inclusão, verrugas, tumores de células gigantes em bainhas tendinosas, granulomas de corpos estranhos, lipomas, hemangiomas e granulomas piogênicos. Os tumores benignos respondem por 95% dos neoplasmas da mão. O carcinoma de células escamosas é a malignidade primária mais frequente da mão; o carcinoma de células basais é muito raro e o melanoma é relativamente incomum na extremidade superior. O melanoma acral lentiginoso (palmas, solar e leito das unhas) tem tendência a metástases precoces. Os tumores ósseos primários da mão são geralmente

benignos e os mais comuns são os encondromas e os osteocondromas, exceto nas falanges terminais, onde o mais comum é o cisto de inclusão. Os tumores de células gigantes dos ossos são raros na mão, ocorrendo mais frequentemente no rádio distal. Trata-se de lesões localmente agressivas e com potencial de metastatização. Dentre os tumores ósseos malignos, só 1,2% afeta a mão. Embora as metástases ósseas em outras partes do corpo sejam relativamente comuns, os ossos da mão raramente são afetados por metástases de qualquer outro local.[34,35]

Os sarcomas de partes moles são raros, representando 1% de todas as malignidades do corpo, com exceção dos tumores de pele. Embora incomuns, alguns tipos predominam na mão. Os sarcomas de células epitelioides, sinoviais e claras são relativamente raros em outros sítios, mas por comparação são mais comuns na mão.

No espectro de tumores benignos e malignos, existe um grupo com malignidade intermediária, os tumores desmoides e de células gigantes (ou de partes moles), com propensão para recorrência local após excisão cirúrgica. Seus padrões histológicos podem desvirtuar seu comportamento. O fibroma aponeurótico juvenil e a fasciite nodular podem parecer histologicamente mais agressivos que os tumores desmoides, e ainda ser autolimitantes. O tumor minúsculo do glomo é incomum, mas tem propensão para a ponta dos dedos e regiões subungueais, podendo ser uma causa enigmática de dor forte e intensa nas pontas dos dedos. Ele pode ser reconhecido por um sítio minúsculo de sensibilidade local extrema e coloração violácea profunda na placa da unha. Uma IRM pode, às vezes, detectar essas lesões minúsculas na ponta do dedo.

Se a lesão for considerada benigna, a excisão sem qualquer outro exame mais minucioso (exceto talvez as radiografias de rotina) será apropriada. Entretanto, se houver suspeita de malignidade primária de osso ou de partes moles, estudos complementares deverão ser feitos antes da biopsia. Uma avaliação por TC poderá ajudar a delinear as margens do tumor. Os tumores desmoides apresentam densidade radiográfica idêntica àquela do músculo e são mais bem demonstrados por RM.

Cistos Sinoviais

Os cistos sinoviais são formados por uma bolsa de membrana sinovial que escapa de uma articulação ou bainha tendinosa e contém material mucinoso espesso, semelhante à gelatina, e de composição similar à do fluido sinovial. Sessenta por cento dos cistos sinoviais ocorrem na face dorsal do punho, surgindo na região do ligamento escafolunar. Os outros sítios da mão para ocorrência desses cistos sinoviais são: no punho volar, surgindo de uma das articulações do escafoide, na bainha do tendão flexor na área da polia A1 e no dorso da articulação DIP (chamado de *cisto mucoso*), onde eles estão frequentemente associados à osteoartrite dessa articulação (Fig. 74-37). Nesse último sítio, o cisto sinovial pode exercer pressão na matriz geral do leito da unha, resultando em uma unha deformada ou sulcada.

Os cistos sinoviais são mais comuns nas mulheres e na terceira década de vida. Eles são inócuos e podem, com frequência, ser deixados como estão. Entretanto, um tratamento pode ser necessário por questões cosméticas ou para aliviar os efeitos da pressão sobre as estruturas adjacentes. O cisto sinovial dorsal do punho pode, às vezes, ser bem dolorido como resultado da pressão sobre o nervo interósseo posterior nesse local. Um cisto sinovial dorsal de punho muito pequeno e não palpável pode se tornar muito dolorido, o chamado cisto sinovial oculto, e, às vezes, pode ser mais bem diagnosticado por RM. O tratamento de cistos sinoviais dorsais do punho pode ser feito por aspiração da substância mucosa com agulha de grosso calibre. Se isso falhar, o cisto sinovial poderá então

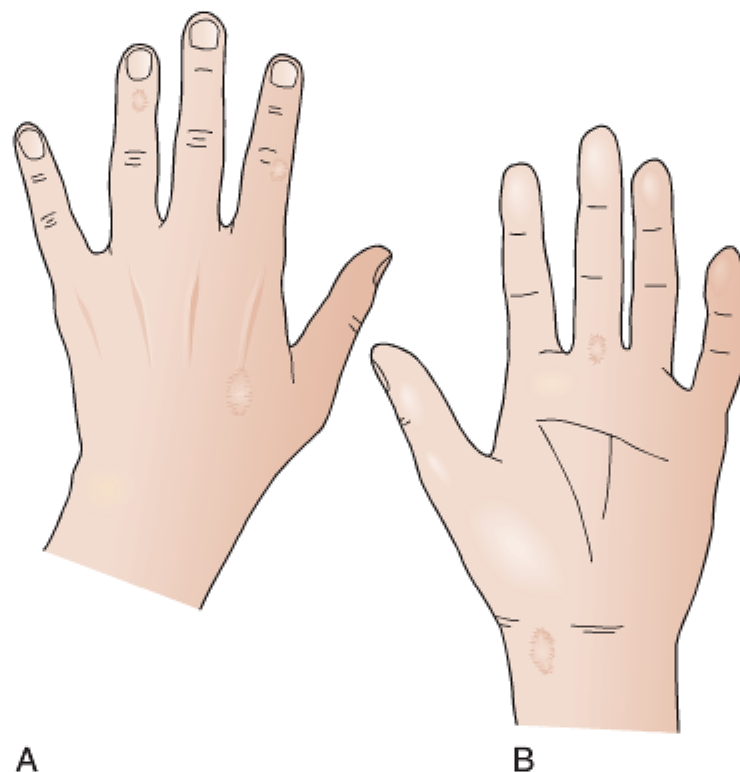


Figura 74-37 Aspectos dorsal (A) e ulnar (B) da mão e do punho mostrando sítios comuns de apresentação de cistos sinoviais.

ser excisado cirurgicamente. Muito cuidado deve ser tomado para traçar e ressecar o pedículo do cisto sinovial totalmente até a articulação ou bainha tendinosa de origem. Um gânglio volar de punho pode estar, com frequência, intimamente relacionado à artéria radial. A aspiração de cistos sinoviais volares de punho é raramente recomendada em virtude do risco potencial de lesão a essa artéria. Ao nível da articulação DIP, o melhor tratamento envolve não só a excisão meticulosa do cisto sinovial, mas também a remoção dos osteófitos associados da articulação. A literatura já apresenta a descrição da descompressão artroscópica dos cistos sinoviais dorsais do punho.[36]

Tumor de Células Gigantes

Esse tumor, também chamado de *sinovite vilonodular pigmentada* (PVNS, do inglês, *pigmented villonodular synovitis*), é o segundo tumor mais comum da mão e também se origina da membrana sinovial das articulações ou das bainhas tendinosas. O tumor é marrom-amarelado e contém, histologicamente, células gigantes multinucleadas. Esses tumores de células gigantes podem envolver estruturas neurovasculares dos dedos e se estender ao longo das bainhas tendinosas, mas são benignos e, frequentemente, assintomáticos. Seu grande tamanho pode produzir incisuras dos ossos adjacentes por pressão e o tratamento é a excisão cirúrgica. Existe um índice informado de recorrência local que pode chegar a mais de 10%. Se necessário, o tumor é perseguido até o interior da articulação da qual ele parece surgir, podendo ser necessária uma sinovectomia dessa articulação.

Cistos de Inclusão Epidérmica

Os *cistos de inclusão epidérmica* também são conhecidos como *dermoides de implantação* e ocorrem após um trauma. As células epidérmicas se alojam no tecido subcutâneo e formam uma massa cística contendo material espesso semelhante à pasta de

dentes e feito de células descamadas. Esses cistos são mais comuns nos homens, especialmente em trabalhadores manuais, e envolvem mais frequentemente a palma da mão e as pontas dos dedos, podendo também ocorrer em escaras cirúrgicas anteriores. O tratamento é a excisão cirúrgica e a recorrência é rara.

Lipoma

Os lipomas são mais comuns na eminência tenar. Em geral, são lesões indolores, mas podem se tornar sintomáticas por compressão dos nervos adjacentes. Eles podem atingir dimensões significativas e se insinuar nos espaços profundos da palma. O tratamento é a ressecção.

Granuloma Piogênico

O granuloma piogênico é uma designação incorreta para um surto exuberante de tecido de granulação altamente vascular no sítio de um trauma anterior relativamente trivial. Essas lesões são muito friáveis, sangram facilmente e podem ter crescimento rápido. Elas respondem tanto à curetagem quanto à simples excisão e ocorrem, com mais frequência, nas pontas dos dedos.

Verruga Vulgar

Verrugas vulgares são verrugas virais associadas ao papilomavírus humano. Elas ocorrem mais frequentemente nos dedos como lesões hiperceratóticas, mas também podem afetar a região do leito das unhas. O tratamento pode ser feito com substâncias químicas tópicas, cimetidina oral, crioterapia e *duct tape*, mas a curetagem é o tratamento mais eficaz. As verrugas podem ocorrer especialmente em pacientes imunocomprometidos, como após transplantes. Nesses pacientes, as verrugas podem aparecer em vários sítios digitais e a recorrência é relativamente comum.[37]

Malformações Vasculares e Hemangiomas

Hemangiomas são hamartomas. Eles apresentam uma fase de crescimento rápido no primeiro ano de vida (embora a maioria não esteja presente ao nascimento) e mostram, histologicamente, atividade mitótica endotelial e contagens aumentadas de mastócitos. A maioria dos hemangiomas involui aos 7 anos de idade e a intervenção terapêutica raramente é exigida. Ao contrário, as malformações vasculares mostram características normais de crescimento endotelial e contagens normais de mastócitos, crescem proporcionalmente com a criança, estão presentes ao nascimento e não sofrem involução espontânea. As malformações vasculares são subclassificadas de acordo com a dinâmica de fluxo. Elementos capilares, venosos e linfáticos predominam em lesões de baixo fluxo. Artérias e fístulas arteriovenosas predominam em lesões de alto fluxo e podem crescer a grandes proporções, quando então se tornam difíceis de tratar cirurgicamente, pois as características hemodinâmicas podem simplesmente abrir mais conexões arteriovenosas proximais após a excisão.

As malformações linfático-venosas também podem estar associadas à hipertrofia generalizada de uma extremidade. Roupas de compressão podem ser usadas mas os resultados são imprevisíveis, embora possam ser úteis em termos sintomáticos. As malformações vasculares podem causar dor como resultado de ingurgitamento vascular ou de trombose com flebite. Tamanhos grandes podem dificultar a função da mão. A embolização já foi descrita em relatórios mistos.[38] A operação citorredutiva (*debulking*) pode, às vezes, ser necessária.[39]

ANOMALIAS CONGÊNITAS

As causas das anomalias congênitas da mão podem ser genéticas, teratogênicas ou idiopáticas e podem também ter associação sindrômica com anomalias em qualquer outro sítio do corpo. O conhecimento dessas associações é importante porque, com frequência, os problemas associados e mais potencialmente fatais precisam ser tratados em primeiro lugar, antes que a reconstrução da mão e da extremidade superior seja executada. Essa associação é encontrada em um universo de problemas que ocorrem na associação de defeitos congênitos VACTERL (anomalias *v*ertebrais, atresia *a*nal, anormalidades *c*ardíacas, fístula *t*raqueo*e*ofágica, agenesia *r*enal e anomalias *l*ímbicas [dos membros]). Vários fatores devem ser considerados na otimização do ritmo de cada procedimento cirúrgico da extremidade superior, incluindo o desenvolvimento psicossocial da criança, a presença de outras doenças, o tamanho das estruturas a serem operadas e o crescimento e desenvolvimento normais da mão. Os avanços tecnológicos modernos nos permitem operar em estruturas menores; o ritmo do procedimento pode agora ser orientado por nosso conhecimento da anatomia e do desenvolvimento da mão em processo de crescimento. A principal meta da operação é a otimização da função. Os princípios de tratamento de anomalias congênitas da mão reconhecem que a imunidade da criança à infecção se desenvolve com o tempo, que a operação precoce previne a cicatriz emocional associada à conscientização da criança quanto à deformidade e que alguns problemas congênitos podem não ser aparentes no neonato. O cirurgião de mão deve trabalhar intimamente com o pediatra para identificar condições gerais que possam afetar a saúde da criança. Algumas anomalias congênitas das extremidades, especialmente aquelas com raio radial, podem estar associadas à insuficiência da medula óssea (síndrome de Fanconi) ou a defeitos cardíacos que podem não ser imediatamente aparentes no neonato. Crianças com anomalias congênitas tentarão manter o passo com seus pares e frequentemente desenvolverão técnicas bem-sucedidas de substituição da mão. Entretanto, uma vez que a criança experimente o ridículo cruel dos colegas ou a supervisão solícita não intencional mas, às vezes, exagerada de um professor, sua deformidade passará a ser importante. Em geral, os planos para reconstrução cirúrgica são preparados para serem concluídos ainda em idade escolar, de modo que a criança possa se adaptar e fazer uso total do membro reconstruído.[40]

A base lógica para a operação precoce inclui evitar a deformidade e a função prejudicada e fazer o melhor uso possível da plasticidade do tecido infantil. Uma vez que a extensão da mão quase dobra durante os 2 primeiros anos de vida, um dedo ligado a outro dedo que não cresce pode produzir uma deformidade maior durante a fase inicial de crescimento. Assim, por exemplo, com a separação da sindactilia que envolve os dedos da borda da mão, em virtude da ligação adjacente a um dedo de comprimento diferente, a separação cirúrgica da sindactilia é exigida bem cedo, antes dos 6 meses, para evitar a deformidade angular secundária dos dedos.

Em raras ocasiões, é exigido tratamento de urgência no neonato. O linfedema distal de uma síndrome de constrição intensa pode ser não nítido a ponto de inibir totalmente a função ou mesmo ameaçar a viabilidade distal, um quadro que pode exigir liberação urgente. A entidade clínica pouco comum de *aplasia cutis* pode resultar na exposição de estruturas vitais, exigindo cobertura urgente de partes moles, mesmo no período neonatal.

A operação precoce, embora não urgente, pode ser exigida não só por causa do crescimento rápido que ocorre nos dois primeiros anos de vida, mas também por causa das consequên-

cias funcionais. A operação nos primeiros anos de vida é considerada obrigatória em crianças com malformações nas quais a função da mão possa ser alterada pelo procedimento ou em crianças em risco de desenvolver certos hábitos de preensão que teriam de ser desaprendidos após a operação corretiva. Uma criança mais velha, de 12 a 14 anos de idade, desenvolveu padrões de preensão que teriam de ser alterados por períodos prolongados de fisioterapia após a operação corretiva.[41,42]

A habilidade de colocar os membros superiores no espaço (uma função cortical) e o desenvolvimento de preensão forte são estabelecidos por volta de 1 ano de idade, assim como as manobras de agarrar e pinçar entre o polegar e os dedos. A precisão da preensão e o refinamento da coordenação continuam até os 3 anos de idade. A operação deverá ser executada precocemente para permitir que as partes afetadas se desenvolvam de maneira diferente quando a função das partes da mão for alterada por transposição (p. ex., a policização de um dedo indicador para aplasia do polegar). A correção do polegar duplo é realizada antes de 1 ano de idade, bem antes do desenvolvimento dos padrões de preensão integrada do polegar.

Por fim, a habilidade física dos ossos e partes moles da criança em se adaptar a alterações produzidas por operação também representa um fator-chave na decisão de quando operar. Na policização precoce do dedo indicador, o primeiro músculo interósseo dorsal sofre hipertrofia para formar uma eminência tenar, e o primeiro metacarpo (antes a falange proximal do dedo indicador) se alarga. Se a centralização do punho para displasia radial (antes, a mão em clava radial) for realizada precocemente, a cabeça da ulna se alargará para se parecer com a extremidade distal do rádio.

Por isso, várias questões são consideradas ao se decidir sobre o melhor momento para a reconstrução cirúrgica de anormalidades congênitas da mão e da extremidade superior. Entre as anomalias mais comuns da mão estão a sindactilia, a polidactilia, a síndrome da faixa de constrição e a ausência de polegar hipoplásico.

A sindactilia resulta da falha da morte celular programada (apoptose) entre os raios individuais dos dedos. Consequentemente, ocorre fusão dos dedos adjacentes. A anormalidade pode envolver parte ou toda a extensão dos dedos (incompleta ou completa) e pode se limitar à pele e partes moles (sindactilia simples) ou pode envolver também a fusão esquelética (sindactilia complexa). A síndrome de Apert também envolve anomalias craniofaciais e é uma forma intensa de sindactilia complexa bilateral simétrica. O tratamento cirúrgico envolve a separação dos dedos com retalho local para reconstruir as profundezas da comissura entre os dedos e liberar as bordas digitais com incisões em ziguezague, além do uso de enxertos de pele de espessura total (Fig. 74-38A).

A polidactilia é a presença de dedos extranumerários na mão. A polidactilia pré-axial (radial) envolve o polegar, mas não é tão comum quanto a polidactilia pós-axial (ulnar), que é a anomalia congênita da mão mais frequente entre os afro-americanos. Essa anomalia pode ser simples, com a presença de uma estrutura semelhante a um apêndice de pele, ou apresentar um arranjo complexo de vasos, nervos e ossos compartilhados. A polidactilia do polegar não é simplesmente uma duplicação, mas sim a divisão de um único dedo com graus variáveis de desenvolvimento em cada uma das partes separadas. Essa anomalia é tipicamente classificada em sete subtipos pela classificação de Wassel. Essa classificação se baseia na duplicação específica em progresso distal-proximal. O tipo IV é o mais comum, com duplicação total das falanges proximal e distal e uma articulação metacarpofalângica compartilhada. O tipo VII refere-se à trifalangia com duplicação. Os objetivos da reconstrução incluem a estabilização sem sacrificar a mobilidade, o alinhamento apropriado das articulações junto com o eixo longitudinal do polegar, unidades motoras equilibradas e uma placa ungueal cosmeticamente aceitável (Fig. 74-38B, C).

A classificação de Blauth categoriza a hipoplasia do polegar como tipo I, que representa uma hipoplasia menor, até o tipo V, que representa a ausência total do polegar. A correção cirúrgica vai desde a reconstrução do polegar hipoplásico existente até a policização (criando um polegar a partir do dedo indicador) para a ausência completa ou para os tipos mais intensos de hopoplasia (Fig. 74-39).

A clinodactilia é a curvatura dos dedos em direção radial ou ulnar. Trata-se de uma anormalidade comum, envolvendo especialmente o dedo mínimo em muitos indivíduos, mas uma curvatura superior a 10 graus é considerada anormal. A falange distal é a mais afetada, com possibilidade de associação de uma falange delta. A falange delta ocorre quando a epífise assume um formato em **C** ao redor do núcleo metafisário na falange média. A maioria dos casos apresenta pouca ou nenhuma deformidade funcional ou cosmética, e a intervenção cirúrgica raramente é necessária. Se houver desvio do dedo prejudicando a função, pode-se realizar a osteotomia corretiva.

A campodactilia é uma deformidade congênita de flexão dos dedos que ocorre mais frequentemente na articulação PIP do dedo mínimo. A causa exata ainda não é conhecida e a etiologia tem sido atribuída à variedade de estruturas diferentes ao redor da articulação PIP, incluindo um pterígio cutâneo, ligamentos colaterais, placa volar, tendão flexor, inserções anormais de músculos lumbricais e interósseos e o tamanho e forma da cabeça da falange proximal. O tratamento é mais frequentemente não cirúrgico e pode envolver a imobilização seriada. Se não houver melhora e se a deformidade de flexão for suficiente para causar um problema funcional, a intervenção cirúrgica pode ser necessária, o que inclui a correção da deformidade com zetaplastia (*Z-plasty*) e possivelmente com enxertia. Um autor informou que todos os seus pacientes submetidos à operação reconstrutora da mão não solicitaram operação corretiva para a outra mão afetada.

A síndrome da faixa de constrição é secundária às faixas amnióticas intrauterinas (Fig. 74-38D). Essas faixas podem atuar como torniquetes e ameaçar a viabilidade dos dedos e até dos membros, resultando em amputação congênita. As crianças podem sofrer problema similar do efeito de uma ligadura externa de filamentos de algodão provenientes de sapatinhos de proteção e mesmo de cabelo humano. Esse quadro é chamado de *síndrome do torniquete de fios de linha ou de cabelo*.

OSTEOARTRITE E ARTRITE REUMATOIDE

A osteoartrite pode ser primária ou pós-traumática (secundária). A osteoartrite primária é uma doença degenerativa articular que ocorre mais tarde na vida. Uma lesão que deixa incongruentes as superfícies articulares de uma articulação pode precipitar a osteoartrite secundária. Esta começa com a alteração bioquímica do teor de água da cartilagem articular. A cartilagem enfraquece e desenvolve rachaduras (chamadas de *fibrilação*), resultando em erosão e afinamento progressivos, e o osso subcondral se torna esclerótico (denominado *eburnação*). Nova formação óssea ocorre ao redor das bordas da cartilagem articular e esses afloramentos são chamados de *osteófitos* (Fig. 74-40).

As articulações mais frequentemente afetadas na mão são a DIP e a PIP dos dedos e a articulação carpometacárpica na base do polegar. Na articulação DIP os osteófitos recebem o nome de *nodos de Heberden*, e aqueles na articulação PIP são os *nodos de Bouchard*. As articulações envolvidas podem se apresentar doloridas, rígidas, deformadas ou subluxadas. As radio-

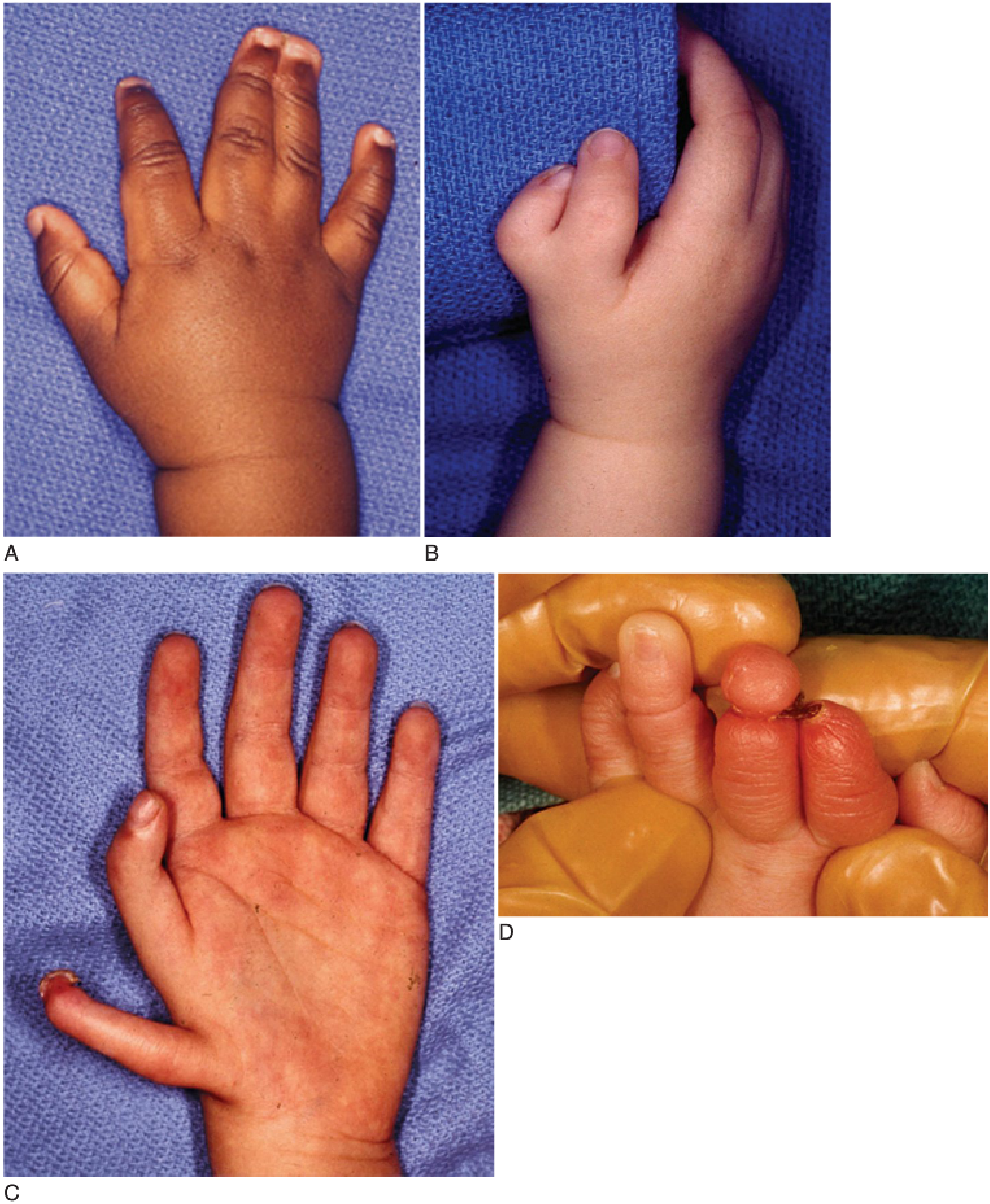


Figura 74-38 Algumas anomalias congênitas da mão incluem a sindactilia (A), a polidactilia do polegar tipo IV de Wassel (B), polidactilia tipo VI de Wassel (C) e faixa de constrição (D).

Figura 74-39 **A,** Paciente com displasia radial e falta do polegar. **B,** Após centralização do punho na ulna distal, executa-se a policização do dedo indicador. **C,** A preensão natural foi restaurada para essa mão com três dedos com reconstrução de punho e polegar.

grafias revelam estreitamento do espaço articular, esclerose do osso subcondral e a presença de osteófitos.

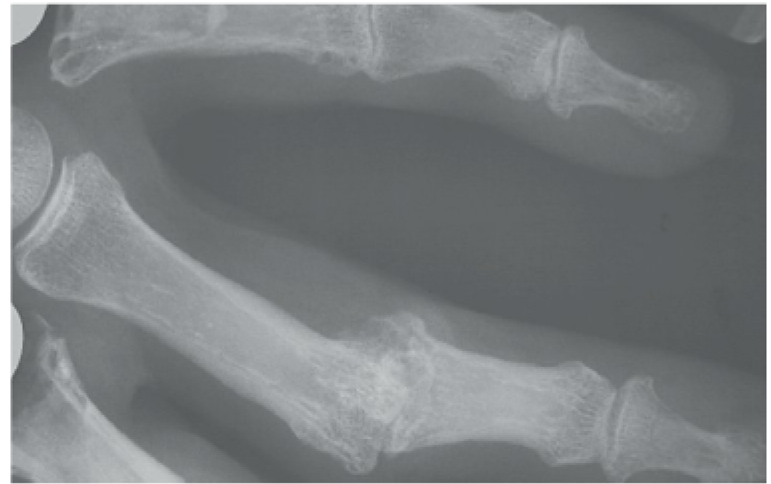
O tratamento inicial pode ser sintomático e inclui imobilização e até injeções locais de corticosteroides. Os medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais podem ser úteis, e medicamentos condroprotetores como glicosamina e sulfato de condroitina demonstraram capacidade de reduzir os sintomas. Em casos avançados, ar articulações DIP respondem melhor à artrodese. As articulações PIP podem ser cirurgicamente tratadas com artroplastia de reposição ou por meio da artrodese (Fig. 74-41). A articulação carpometacárpica do polegar pode ser tratada por artrodese, que é favorecida particularmente no paciente jovem que pode ter artrite pós-traumática após, por exemplo, uma fratura de Bennett ou de Orlando tratada de maneira incorreta. Em um paciente mais velho com osteoartrite na base do polegar, a excisão do trapézio seguida da artroplastia de suspensão do tendão (interposição) pode ser preferida. Essa técnica usa os tendões locais para construção de uma artroplastia de tipoia com interposição de material do tendão.

A artrite reumatoide é um processo autoimune pelo qual pode ocorrer a destruição do sistema musculoesquelético. A inflamação sinovial resulta em dor, destruição das articulações, ruptura de tendões e deformidades características. Algumas das deformidades mais comuns associadas à artrite reumatoide incluem a deformidade em pescoço de cisne (hiperextensão da articulação PIP com flexão concomitante na articulação DIP), a deformidade em botoeira (flexão na articulação PIP com hiperextensão concomitante na articulação DIP), subluxação articular, desvio radial do punho e desvio ulnar e flexão dos dedos (Fig. 74-42). A artrite reumatoide é, basicamente, uma doença clínica para a qual existem disponíveis vários medicamentos. Por essa razão, linhas excelentes de comunicação devem existir entre o reumatologista e o cirurgião. Medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais são usados, assim como os fármacos mais recentes antirreumatoides modificadores da doença. A artrite reumatoide é uma desordem progressiva e a destruição lenta em andamento pode ser antecipada apesar da operação (Fig. 74-43). Alguns dos procedimentos cirúrgicos mais comuns são a sinovectomia da articulação, a tenossinovectomia, as transferências de tendão, as substituições de articulações (especialmente nas MP e PIP) e a artrodese (mais frequente na articulação MP do punho e do polegar).[43]

CONTRATURAS

A contratura isquêmica de Volkmann se desenvolve como resultado de contraturas miofasciais em resposta à isquemia prolongada. A contratura mais comum resulta de uma síndrome compartimental não tratada do antebraço e da mão. Os mús-

Figura 74-40 Radiografia de paciente com punho escafolunado em colapso avançado mostrando osteoartrite pós-traumática na junção radioescafoide. Essa é uma lesão ocorrida há vários anos, depois de uma "entorse" na qual houve laceração do ligamento escafolunado; observa-se amplo intervalo escafolunado visível na radiografia.



A

B

C

Figura 74-41 **A,** Paciente com articulação interfalângica proximal instável e dolorosa resultante de osteoartrite. **B** e **C,** A reconstrução é feita por artroplastia com implante. Uma vantagem sobre a artrodese é que permite a retenção do movimento, embora permaneça o potencial para instabilidade futura recorrente da articulação e desgaste da articulação artificial.

Figura 74-42 Paciente com artrite inflamatória apresenta tanto a deformidade em botoeira quanto a deformidade em pescoço de cisne na mesma mão.

culos sofrem necrose e são substituídos por tecido fibroso de cicatrização. Os músculos FDP e FPL são os mais frequentemente afetados, por estarem no compartimento volar mais profundo do antebraço, e os dígitos ficam caracteristicamente flexionados, com a extensão passiva do punho piorando a deformidade de flexão desses dedos. Na mão podem ocorrer contraturas intrínsecas, confirmadas pelo teste de Bunnell, no qual a extensão passiva da articulação MP dificulta a flexão passiva da articulação PIP.

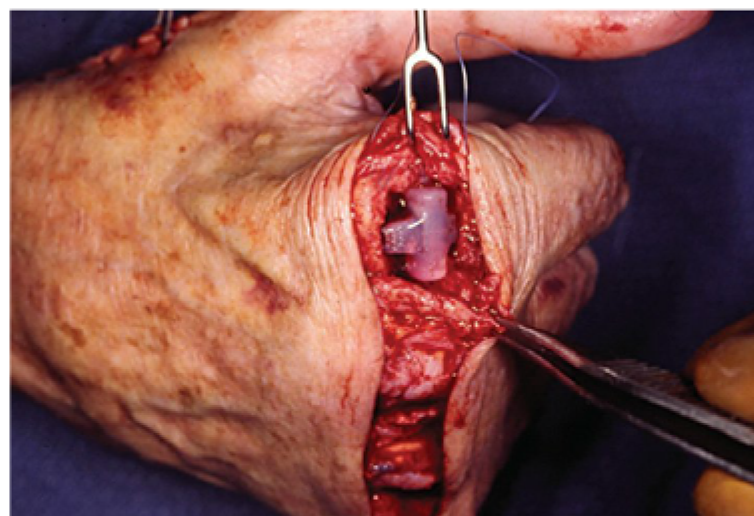
Nas formas mais moderadas da contratura isquêmica de Volkmann, a imobilização seriada e exercícios de estiramento passivo podem resolver o problema. Em contraturas mais intensas, o alongamento em Z dos tendões pode ser necessário, e um deslizamento do músculo pronador flexor, no qual a elevação subperióstea da origem do flexor comum a partir do epicôndilo medial do úmero e também da ulna, permite que os músculos deslizem distalmente até a correção da contratura. Na forma mais séria do problema, todos os músculos do antebraço volar podem ser afetados, exigindo transferências de tendões e até transferências microvasculares de músculos funcionais para fornecer algum retorno de função.

As contraturas pós-traumáticas são, de longe, o tipo mais comum. Essas contraturas podem ser evitadas com o tratamento apropriado da lesão inicial e especialmente com atenção aos detalhes na maneira pela qual a mão e a extremidade superior são imobilizadas. Uma vez desenvolvidas as contraturas, se forem leves elas poderão ser estiradas por meio de exercícios e terapia para a mão. Caso contrário, se forem intensas e funcionalmente deformantes, a liberação cirúrgica das contraturas articulares e das aderências dos tendões pode ser necessária.

A contratura de Dupuytren é um processo de doença do colágeno de contração que afeta a fáscia palmar e que também pode afetar o dorso dos dedos (coxins da face dorsal das falanges digitais), as solas dos pés, e o pênis (doença de Peyronie). Acredita-se que se trata de uma desordem mendeliana hereditária, bilateral em 65% dos casos. O problema é seis vezes mais frequente nos homens e envolve, predominantemente, os dedos mínimo e anular (Fig. 74-44).

O processo da contratura de Dupuytren ocorre nas faixas normais do tecido do colágeno que forma a fáscia palmar, os ligamentos natatórios e as bainhas digitais. Nódulos contendo miofibroblastos e colágeno imaturo (tipo III) se desenvolvem nesses tecidos ou na derme e aumentam progressivamente de tamanho, levando a contraturas espessadas e a faixas fasciais encurtadas que se desenvolvem em cordões que se estendem pelos dedos. O tratamento é a excisão cirúrgica, recomendada nas contraturas metacarpofalângicas de 30 graus ou mais (quando o paciente falha no teste conhecido como de topo de mesa e não consegue colocar a palma da mão nivelada na superfície)

A



B

C

Figura 74-43 **A,** Paciente com artrite reumatoide mostrando deformidades características dos dedos. **B** e **C,** Artroplastia de implante na articulação metacarpofalângica restaurando tanto a estética quanto a função da mão.

A

B

C

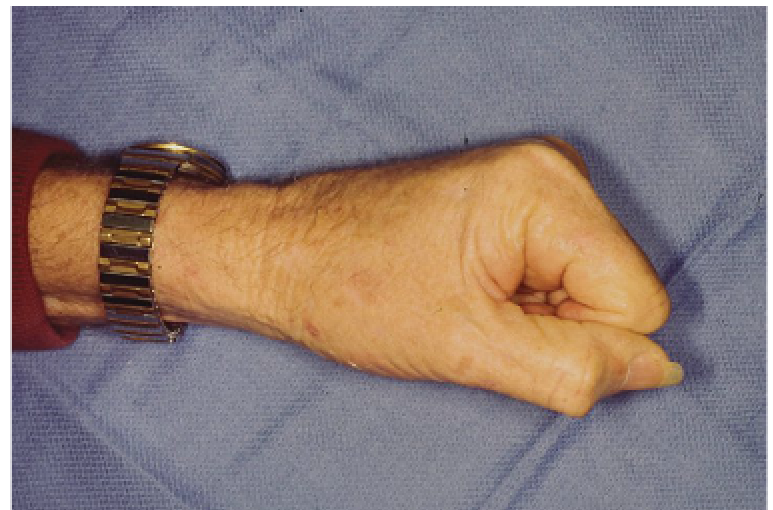

D

Figura 74-44 A a D, Paciente com contratura de Dupuytren tratado com fasciotomia regional palmar e digital, com restauração satisfatória da função da mão.

e sempre que houver contratura da articulação PIP. É necessária uma técnica cirúrgica cuidadosa para evitar complicações como necrose da pele, hematoma e lesões dos nervos digitais. As injeções de colagenase usando enzimas derivadas do *Clostridium histolyticum* foram tentadas e demonstraram algum benefício no tratamento dessa contratura. Entretanto, o acompanhamento a longo prazo em pacientes tratados com essas injeções ainda é necessário.[44-46]

CONCLUSÃO

A especialidade da cirurgia da mão é exaustiva, havendo disponíveis muitos textos sobre esse assunto. Embora os cirurgiões gerais possam ser responsáveis pelos fundamentos básicos da cirurgia da mão, o conhecimento dos mínimos detalhes nem sempre é necessário, e, por isso, muitos detalhes foram omitidos deste capítulo, pois o objetivo é o de se oferecer um apanhado geral sobre cirurgia da mão. Os tópicos com os quais o cirurgião geral tem mais probabilidade de entrar em contato foram devidamente enfatizados, especialmente quanto ao conhecimento da anatomia, exame físico e tratamentos de emergência. Levando tudo isso em consideração, a Tabela 74-5 inclui alguns fatos de alto rendimento relevantes à cirurgia da mão compilados de vários textos de revisão de cirurgia geral, assim como tópicos discutidos no American Board of Surgery Inservice Training Examination (ABSITE). Uma lista desses fatos é acrescentada para a conveniência dos cirurgiões gerais que se preparam para os exames do ABSITE ou de certificação (Tabela 74-5).

Tabela 74-5 Tópicos para Revisão do Conselho

TÓPICO	RESPOSTA
Fratura do rádio distal	Lesão do nervo mediano
Inervação do flexor profundo dos dedos (FDP) aos dedos anular e mínimo	Nervo ulnar
Lesão do nervo ulnar no cotovelo	Fraqueza na abdução e adução dos dedos indicador ao mínimo
Fratura da porção medial da diáfise do úmero	Associada à lesão do nervo radial
Fraturas da falange distal	Mais de 50% de todas as fraturas da mão
Articulações envolvidas na fratura de Bennett	Articulação carpometacárpica (CMC) do polegar
Nome comum para uma fratura metacárpica do dedo mínimo	Fratura do boxeador
Osso do carpo mais frequentemente fraturado	Escafoide
Complicações associadas às fraturas deslocadas do escafoide	Necrose avascular e não união
Índice de crescimento do nervo axonal	1 mm/dia
Tempo máximo comum para torniquete intraoperatório na cirurgia da mão	2 horas
Dedos únicos reimplantados diretamente	Polegares em adultos e crianças, todos os dígitos em crianças, sempre que possível
Período máximo de anoxia compatível com o reimplante	Dedo — 8 horas (isquemia normotérmica), mas tempos mais prolongados já foram informados em relatos curtos Extremidade superior/inferior — 6 horas
Método apropriado para transporte de uma parte amputada do corpo a fim de maximizar o sucesso do reimplante	A parte deve estar livre de debris, envolta em toalha ou gaze esterilizada, umedecida com solução de Ringer lactato, esterilizada, colocada em bolsa plástica esterilizada e transportada em um resfriador isolado com água gelada (temperatura ideal: 4°C)
Complicações se o reparo neural for atrasado em mais de 2 semanas	Retração das extremidades do nervo resultando em necessidade de enxertia neural
Zona 2/"terra de ninguém"	Área de lesão do tendão flexor entre a inserção da falange metacárpica (MCP) e o flexor superficial dos dedos (FDS)
Dedo em martelo	Lesão do mecanismo extensor ao nível da articulação interfalângica distal (DIP)
Polegar de esquiador	Ruptura do ligamento colateral ulnar da articulação MCP do polegar resultando em instabilidade da articulação em relação à força orientada pelo radial
Organismo mais comum das infecções da mão	*Staphylococcus aureus*
Sintomas clássicos da síndrome do túnel do carpo	Parestesias na distribuição do nervo mediano que frequentemente acordam o paciente à noite
Terapia mais eficaz para queimaduras de espessura total da mão	Excisão precoce e enxertia
Localização mais comum de cistos sinoviais	Ligamento interósseo escafolunado no punho dorsal
Tratamento da tenossinovite de de Quervain que leva à estenose após falha do tratamento não cirúrgico	Liberação cirúrgica do primeiro compartimento extensor
Etiologia dos dedos em gatilho	Tenossinovite que leva à estenose na região da articulação MCP/polia A1
Achados tardios da artrite reumatoide	Subluxação das articulações envolvidas resultando em deformidade
Deformidade em pescoço de cisne	Hiperextensão da articulação interfalângica proximal (PIP) com flexão da articulação DIP
Deformidade em botoeira	Flexão da articulação PIP com hiperextensão da articulação DIP
Medidas não cirúrgicas na contratura de Dupuytren	Exercícios, injeção local de esteroides, injeções de colagenase e radioterapia
Dígitos mais comumente afetados na contratura de Dupuytren	Dedos anular e mínimo
Etiologia da contratura de Dupuytren	Proliferação e fibrose da fáscia palmar
Fraturas com probabilidade de causar síndrome compartimental/contratura isquêmica de Volkmann	Fratura supracondilar do úmero
Artéria e nervo comprometidos na contratura isquêmica de Volkmann	Nervo mediano e artéria interóssea anterior
Complicação da colocação de molde para fraturas supracondilares do úmero	Contratura isquêmica de Volkmann

Referências Selecionadas

Gerais

Omer, GE: Development of hand surgery: Education of hand surgeons. J Hand Surg [Am] 25:616-628, 2000.

Este artigo mostra o desenvolvimento da cirurgia da mão a partir da publicação do texto clássico de Kanavel sobre infecções da mão, em 1916, por meio do reconhecimento da especialidade de cirurgia da mão, até o treinamento dos modernos cirurgiões e suas exigências educacionais. O artigo é salpicado com vinhetas históricas e menciona muitos gigantes em cirurgia da mão.

Partes Moles

Foucher G, Khouri RK: Digital reconstruction with island flaps. Clin Plast Surg 24:1-32, 1997.

Novos conhecimentos sobre "retalhos intrínsecos" da mão permitem reconstruções engenhosas das partes moles usando tecidos locais da mão e dos dedos, como os retalhos em ilha pediculados e vascularizados. O conhecimento completo da vasculatura da mão é exigido além daquele publicado em textos padronizados de anatomia.

Godina M: Early microsurgical reconstruction of complex trauma of the extremities. Plast Reconstr Surg 78:285-292, 1986.

Este documento enfatiza o conceito de reparo e reconstrução diretos de todos os tecidos danificados (incluindo a cobertura de partes moles microvasculares) seriamente após trauma significativo.

Martin D, Bakhach J, Casoli V, et al: Reconstruction of the hand with forearm island flaps. Clin Plast Surg 24:33-48, 1997.

O conhecimento da anatomia vascular do antebraço permite a criação de uma série de retalhos pediculados para reconstrução de partes moles da mão, evitando, assim, a necessidade do emprego de anastomoses microvasculares.

Tendões Flexores

Hunter JM, Salisbury RE: Flexor tendon reconstruction in severely damaged hands: A two stage procedure using a silicone Dacron reinforced gliding prosthesis prior to tendon grafting. J Bone Joint Surg 53:829-858, 1971.

Este texto introduz o conceito de reparo do tendão flexor em dois estádios, nos casos em que a bainha do tendão flexor é cicatrizada em reparo posterior. Coloca-se um espaçador de tendão como procedimento preliminar para enxertia posterior do tendão. Esse procedimento permanece consagrado pelo tempo como a forma de lidar com reconstruções tardias do tendão flexor.

Kleinert H, Kutz JE, Atasoy E, Stormo A: Primary repair of flexor tendons. Orthop Clin North Am 4:865-876, 1973.

Este artigo foi a primeira evidência real de que os tendões flexores poderiam ser segura e efetivamente reparados na "terra de ninguém", enfatizando a importância da mobilização pós-operatória controlada dos dedos.

Strickland JW: Development of flexor tendon surgery: Twenty-five years of progress. J Hand Surg 25:214-235, 2000.

Este artigo de revisão excelente descreve o tratamento atual mais moderno para lesões de tendões flexores.

Lesões de Nervos

Millesi H, Meissel G, Berger A: The interfascicular nerve-grafting of the median and ulnar nerves. J Bone Joint Surg 54:727-750, 1972.

Este artigo revolucionário enfatiza a importância do reparo neural livre de tensão, combinando os grupos fasciculares proximal e distal e o uso de enxertos neurais de nervos em casos de uma lesão de espaço em um nervo de porte.

Lundborg G: A 25 year perspective of peripheral nerve surgery: Evolving neuroscientific concepts and classical significance. J Hand Surg 25:391-414, 2000.

Este artigo excelente estabelece as bases experimentais e a neurociência por trás do reparo neural e da regeneração dos nervos. Discute-se também a base lógica para os condutores neurais. O futuro nos reserva prospectos estimulantes.

Weber RV, Mackinnon S: Nerve transfers in the upper extremity. J Am Soc Surg Hand 4:200-213, 2004.

O uso inovador de transferências de nervos é descrito para contornar e superar os intervalos dos nervos longos após lesão neural, visando acelerar e melhorar a recuperação funcional.

Reimplantação

Buncke HJ: Microvascular hand surgery—transplants and replants—over the past 25 years. J Hand Surg 25:415-428, 2000.

Este artigo mostra a história da cirurgia microvascular e delineia muitas das conquistas obtidas. Seu valor também está na miríade de opções de reconstrução microvascular disponível para a transferência de tecido livre e para a transferência microvascular do dedo do pé para a mão. O artigo avalia também o resultado potencial de sobrevida antecipada e funcional para a operação de reimplante.

Fraturas

Stern PJ: Management of fractures of the hand over the last 25 years. J Hand Surg 25:817-823, 2000.

A investigação por imagens fluoroscópicas facilitou significativamente o tratamento cirúrgico de fraturas da mão. Discute-se também a evolução a partir dos fios de Kirschner para placas e parafusos. Entre as inovações mais recentes estão os parafusos com rosca soberba (*self-tapping*), placas de baixo perfil e parafusos canulados com o objetivo de obter a fixação de ossos rígidos e permitir a restauração do movimento digital precoce, para minimizar o risco de aderências dos tendões e contraturas articulares.

Russe O: Fracture of the carpal navicular: Diagnosis, non-operative, and operative treatment. J Bone Joint Surg [Am] 42:759-768, 1960.

Embora as inovações recentes de parafusos canulados de compressão e a operação minimamente invasiva tenham alterado o tratamento de fraturas do escafoide, este manuscrito resistiu à prova do tempo e estabeleceu a base para a compreensão moderna e o tratamento de fraturas do escafoide e suas complicações.

Infecções

Kanavel AB: An anatomical, experimental, and clinical study of acute phlegmons of the hand. Surg Gynecol Obstet 1:221-259, 1905.

Este é um texto clássico que descreve os espaços anatômicos da mão. Ele mudou o curso do tratamento das infecções e também visualizou as origens da cirurgia da mão. O resultado clínico foi alterado da amputação para o tratamento cirúrgico que preservava a função das estruturas, enfatizando que a cirurgia da mão se baseia em um conhecimento sólido de anatomia. Os princípios básicos deste artigo, escritos na era pré-antibiótica, permanecem tão verdadeiros hoje como quando foram comentados.

Síndrome Compartimental

Mubarak SJ, Hargens AR: Acute compartment syndromes. Surg Clin North Am 63:539-565, 1983.

Este excelente artigo descreve a patogênese da síndrome compartimental aguda, incluindo o diagnóstico e o tratamento cirúrgico na extremidade superior.

Neuropatia por Compressão

Koo JT, Szabo RM: Compression neuropathies of the median nerve. J Am Soc Surg Hand 4:156-175, 2004.

Este artigo abrangente fornece descrições anatômicas excelentes de todos os locais anatômicos na extremidade superior nos quais pode ocorrer compressão do nervo mediano. As diretrizes do tratamento não cirúrgico e cirúrgico são apresentadas para cada um deles.

Phalen GS: The carpal-tunnel syndrome: Seventeen years' experience in diagnosis and treatment of six hundred fifty-four hands. J Bone Joint Surg 48:211-228, 1966.

Esta é uma tese escrita pelo fundador e antigo presidente da American Society for Surgery of the Hand. Este artigo fornece o conhecimento sobre a compressão do nervo mediano no punho, que é tratada cirurgicamente só pela descompressão e liberação do ligamento transverso do carpo. Atualmente, o procedimento mais comum executado pelos cirurgiões de mão é a descompressão do nervo mediano.

Tumores Vasculares

Mulliken JB, Glowacki J: Hemangioma and vascular malformations in infants and children: A classification based on endothelial characteristics. Plast Reconstr Surg 69:412-422, 1982.

Os autores tentam unificar a classificação de hemangiomas e de malformações vasculares. As classificações sugeridas ficam entre seis categorias amplas: embriologia, histologia, aspectos clínicos, dinâmica de crescimento, padrões hemodinâmicos e biologia da célula. A classificação é útil só se tiver aplicabilidade diagnóstica e ajudar no planejamento da terapia e na compreensão da patogênese.

Congênitas

McCarroll HR: Congenital anomalies: A 25 year overview. J Hand Surg [Am] 25:1007-1037, 2000.

Essa excelente revisão identifica as anomalias congênitas da mão mais frequentes. Ela identifica também alguns dos desenvolvimentos mais recentes em tratamento cirúrgico para incluir o alongamento por tração-separação, a policização, a cirurgia microvascular e o potencial para intervenções *in utero*. O texto também fornece classificações úteis para a administração do tratamento.

Netscher DT, Scheker LR: Timing and decision making in the treatment of congenital upper extremity deformities. Clin Plast Surg 17:113-131, 1990.

Esta revisão descreve as anomalias congênitas da mão mais frequentes e fornece uma base lógica para o cronograma de intervenções cirúrgicas para cumprir com os marcos funcionais críticos da mão.

Osteoartrite

Burton RI, Pellegrini VD: Surgical management of basal joint arthritis of the thumb. Part II. Ligament reconstruction with tendon interposition arthroplasty. J Hand Surg [Am] 11:324-332, 1986.

Descrição excelente da patogênese e do tratamento cirúrgico da osteoartrite articular basilar do polegar. Esse é o procedimento cirúrgico mais comum para osteoartrite da articulação carpometacárpica do polegar.

Eaton RG, Littler JW: Ligament reconstruction for the painful thumb carpometacarpal joint. J Bone Joint Surg [Am] 55:1655-1666, 1973.

Uma das articulações mais afetadas pela osteoartrite é aquela na base do polegar. Essa operação, descrita originalmente por Eaton e Littler para tratamento cirúrgico, forma a base do tratamento cirúrgico de hoje, com poucas modificações na técnica, e resistiu à prova do tempo.

Artrite Reumatoide

Swanson AB: Flexible implant arthroplasty for arthritic finger joints: Rationale, technique, and results of treatment. J Bone Joint Surg [Am] 54:435-455, 1972.

Um artigo revolucionário que alterou o curso de tratamento para artrite reumatoide. Nesse documento, Swanson introduziu a artroplastia de pequenas articulações.

Contraturas

Curtis RM: Capsulectomy of the interphalangeal joints of the fingers. J Bone Joint Surg [Am] 36:1219-1232, 1954.

Este artigo clássico alterou o curso de tratamento da mão rígida. Curtis incitou o interesse pela anatomia complexa da articulação interfalângica proximal. Ele era meticuloso em sua técnica e insistia na terapia rígida pós-operatória.

McFarlane RM: Patterns of the diseased fascia in the fingers in Dupuytren's contracture: Displacement of the neurovascular bundle. Plast Reconstr Surg 54:31-44, 1974.

Este artigo delineia claramente a patologia, anatomia e tratamento cirúrgico proposto para a contratura de Dupuytren. O autor descreve os padrões da fáscia doente na palma e nos dedos e como pode ocorrer o deslocamento do feixe neurovascular digital.

Referências

1. Idler RS, Manktelow RT: The Hand: Primary Care of Common Problems, 2nd ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 1990.
2. Kleinert HE, Jejurikar SS, Miller JH: Hand surgery. In Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, et al (eds): Sabiston Textbook of Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 2001, pp 1570-1588.
3. Green DP: Basic principles. In Green DP, Pederson WC, Hotchkiss RN, et al (eds): Green's Operative Hand Surgery. Philadelphia, Elsevier/Churchill Livingstone, 2005, pp 3-24.
4. Klenerman LA: Tourniquet time: How long? Hand 12:231-232, 1980.
5. Netscher DT, Cohen V: Phalangeal fractures. In Evans GRD (ed): Operative Plastic Surgery. New York, McGraw-Hill, 2000, pp 979-991.
6. Hunter JM, Salisbury RE: Flexor-tendon reconstruction in severely damaged hands. A two-stage procedure using a silicone-Dacron reinforced gliding prosthesis prior to tendon grafting. J Bone Joint Surg Am 53:829-858, 1971.
7. Tang JB, Zhang Y, Cao Y, et al: Core suture purchase affects strength of tendon repairs. J Hand Surg [Am] 30:1262-1266, 2005.
8. Boyer MI: Flexor tendon injuries. In Green DP, Pederson WC, Hotchkiss RN, et al (eds): Green's Operative Hand Surgery. Philadelphia, Elsevier/Churchill Livingstone, 2005, pp 219-240.
9. Netscher DT: Extensor tendon injuries. In Goldwyn RM, Cohen MN (eds): The Unfavorable Result in Plastic Surgery. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 751-770.
10. Koman LA, Ruch DS, Smith BP: Vascular disorders. In Green DP, Pederson WC, Hotchkiss RN, et al (eds): Green's Operative Hand Surgery. Philadelphia, Elsevier/Churchill Livingstone, 2005, pp 2265-2313.
11. Idler RS, Manktelow RT: The Hand: Examination and Diagnosis, 3rd ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 1990.
12. Goldner RD, Urbaniak JR: Replantation. In Green's Operative Hand Surgery, Philadelphia, Elsevier/Churchill Livingstone, 2005, pp 1569-1586.
13. Soucacos PN: Indications and selection for digital amputation and replantation. J Hand Surg [Br] 26:572-581, 2001.
14. Stern PJ: Fractures of the metacarpals and phalanges. In Green DP, Pederson WC, Hotchkiss RN, et al (eds): Green's Operative Hand Surgery. Philadelphia, Elsevier/Churchill Livingstone, 2005, pp 277-342.
15. Netscher DT, Cohen MN: Metacarpals and phalanges. In Evans GRD (ed): Operative Plastic Surgery. New York, McGraw-Hill, 2000, pp 959-978.
16. Trumble TE: Hand fractures. In Trumble TE (ed): Principles of Hand Surgery and Therapy. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 41-89.

17. Dye TM: Metacarpal fractures. Retrieved April 4, 2006, from http://www.emedicine.com/orthoped/topic193.htm.
18. Priano SV, Baratz ME: Bennett fracture. Retrieved April 7, 2006, from http://www.emedicine.com/orthoped/topic19.htm.
19. Walsh JJ: Rolando fracture. Retrieved April 6, 2006, from http://www.emedicine.com/orthoped/topic288.htm.
20. Kumar S, O'Connor A, Despois M, et al: Use of early magnetic resonance imaging in the diagnosis of occult scaphoid fractures: The CAST Study (Canberra Area Scaphoid Trial). N Z Med J 118:U1296, 2005.
21. Clark DC: Common acute hand infections. Am Fam Physician 68:2167-2176, 2003.
22. Stevanovic MV, Sharpe F: Acute infections in the hand. In Green DP, Pederson WC, Hotchkiss RN, et al (eds): Green's Operative Hand Surgery. Philadelphia, Elsevier/Churchill Livingstone, 2005, pp 55-93.
23. Rockwell PG: Acute and chronic paronychia. Am Fam Physician 63:1113-1116, 2001.
24. Trumble TE, Hashisaki P: Hand infections. In Trumble TE (ed): Principles of Hand Surgery and Therapy. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 214-221.
25. Lille S, Hayakawa T, Neumeister MW, et al: Continuous postoperative catheter irrigation is not necessary for the treatment of suppurative flexor tenosynovitis. J Hand Surg [Br] 25:304-307, 2000.
26. Mollitt DL: Infection control: Avoiding the inevitable. Surg Clin North Am 82:365-378, 2002.
27. Kare JA: Volkmann contracture. Retrieved April 4, 2006, from http://www.emedicine.com/orthoped/topic578.htm.
28. Patel MR, Bassini L: Trigger fingers and thumb: When to splint, inject, or operate. J Hand Surg [Am] 17:110-113, 1992.
29. Trumble TE: Compressive neuropathies. In Trumble TE (ed): Principles of Hand Surgery and Therapy. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 324-342.
30. Trumble TE, Diao E, Abrams RA, et al: Single-portal endoscopic carpal tunnel release compared with open release: A prospective, randomized trial. J Bone Joint Surg [Am] 84:1107-1115, 2002.
31. Brown RA, Gelberman RH, Seiler JG 3rd, et al: Carpal tunnel release: A prospective, randomized assessment of open and endoscopic methods. J Bone Joint Surg [Am] 75:1265-1275, 1993.
32. Goodyear-Smith F, Arroll B: What can family physicians offer patients with carpal tunnel syndrome other than surgery? A systematic review of nonsurgical management. Ann Fam Med 2:267-273, 2004.
33. Mackinnon SE, Novak CB: Compression neuropathies. In Green DP, Pederson WC, Hotchkiss RN, et al (eds): Green's Operative Hand Surgery. Philadelphia, Elsevier/Churchill Livingstone, 2005, pp 999-1046.
34. Netscher DT, Hildreth DH, Kleinert HE: Tumors of the hand. In Georgiade GS, Riefkohl R, Levin LS (eds): Plastic, Maxillofacial, and Reconstructive Surgery. Baltimore, Williams & Wilkins, 1997, pp 1046-1070.
35. Athanasian EA: Bone and soft tissue tumors. In Green DP, Pederson WC, Hotchkiss RN, et al (eds): Green's Operative Hand Surgery. Philadelphia. Elsevier/Churchill Livingstone, 2005, pp 2211-2265.
36. Cohen V, Netscher DT: Excision of ganglion cysts. In Evans GRD (ed): Operative Plastic Surgery. New York, McGraw-Hill, 2000, pp 924-935.
37. Rinker MH, Shenefelt PD: Warts, nongenital. Retrieved April 3, 2006, from http://www.emedicine.com/derm/topic457.
38. Sofocleous CT, Rosen RJ, Raskin K, et al: Congenital vascular malformations in the hand and forearm. J Endovasc Ther 8:484-494, 2001.
39. Koman LA, Ruch DS, Paterson SB: Vascular disorders. In Green DP, Pederson WC, Hotchkiss RN, et al (eds): Green's Operative Hand Surgery. Philadelphia, Elsevier/Churchill Livingstone, 2005, pp 2265-2313.
40. Trumble TE: Congenital hand deformities. In Trumble TE (ed): Principles of Hand Surgery and Therapy. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 579-602.
41. Netscher DT: Congenital hand problems: Terminology, etiology, and management. Clin Plast Surg 25:537-552, 1998.
42. McCarroll HR: Congenital anomalies: A 25-year overview. J Hand Surg [Am] 25:1007-1037, 2000.
43. Feldon P, Terrono AL, Nalebluff EA: Rheumatoid arthritis and other connective tissue diseases. In Green DP, Pederson WC, Hotchkiss RN, et al (eds): Green's Operative Hand Surgery. Philadelphia, Elsevier/Churchill Livingstone, 2005, pp 2049-2136.
44. Saar JD, Grothaus PC: Dupuytren's disease: An overview. Plast Reconstr Surg 106:135-136; quiz 135-126, 2000.
45. Reilly RM, Stern PJ, Goldfarb CA: A retrospective review of the management of Dupuytren's nodules [Abstract]. J Hand Surg [Am] 30:1014-1018, 2005.
46. Hurst LC, Badalamente MA: Nonoperative treatment of Dupuytren's disease. Hand Clin 15:97-107, vii, 1999.
47. Blecha M, Brown A: Orthopedic and hand surgery pearls. In Pearls of Wisdom: General Surgery Review. Lincoln, MA, Boston Medical Publishing, 2004, pp 217-224.
48. Deziel DJ, Witt TR, Bines SD: Hand surgery. In Rush Review of Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 579-589.

75 CAPÍTULO

Cirurgia Ginecológica

Stephen S. Entman, MD, Cornelia R. Graves, MD, Barry K. Jarnagin, MD e Gautam G. Rao, MD

A ginecologia, juntamente com sua coespecialidade, a obstetrícia, representa a arte e a ciência do trato reprodutivo feminino. A base de conhecimentos globais para a especialidade exige compreensão de embriologia e anatomia dos órgãos pélvicos femininos, do eixo hormonal hipotalâmico-hipofisário-ovariano, da ovulação, da resposta endometrial ao meio hormonal, da fertilização e implantação do ovócito, da embriogênese, da saúde e do desenvolvimento do feto, da adaptação materna à gravidez, e do trabalho de parto e parto. Adicionalmente, os cuidados obstétricos e ginecológicos exigem conhecimentos das variações funcionais e patológicas e das anormalidades nestes processos, incluindo ciclos hormonais e endometriais disfuncionais, acidentes ovarianos, infecção pélvica, neoplasias benignas e malignas, implantação anormal da gravidez, teratogênese, complicações fetais e maternas da gravidez e trabalho de parto anormal. A gama inteira deste conhecimento está além do âmbito de um capítulo. Em lugar disso, o foco aqui é dar ao cirurgião conhecimentos suficientes das informações básicas para cuidados efetivos da paciente que precise de avaliação e cuidados cirúrgicos. As situações em potencial para estes cuidados incluem as seguintes:

- Avaliação das mulheres com queixas abdominopélvicas na situação de emergência.
- Solicitação de assistência intraoperatória ou de consulta com um cirurgião ginecológico.
- Processos patológicos pélvicos não antecipados na situação operatória.
- Cuidados cirúrgicos de emergência na ausência de um ginecologista-obstetra.
- Cuidados cirúrgicos da grávida.

Para estes fins, o capítulo é estruturado para fornecer as seguintes informações:

- Anatomia com atenção às relações anatômicas cirúrgicas.
- Fisiologia reprodutiva.
- Avaliação clínica da paciente, incluindo elementos importantes da história, exame físico e exames subsidiários.
- Técnica cirúrgica para procedimentos ginecológicos comuns, vulnerabilidade a lesões cirúrgicas e questões específicas relacionadas ao julgamento cirúrgico.
- Considerações especiais relacionadas às malignidades ginecológicas.
- Alterações fisiológicas na gravidez e cuidados peroperatórios e intraoperatórios da paciente grávida.
- Técnica cirúrgica para procedimentos obstétricos.
- Alternativas à conduta cirúrgica das doenças ginecológicas comuns.

EMBRIOLOGIA E ANATOMIA PÉLVICAS

Embriologia

A genitália externa feminina é derivada embriologicamente do tubérculo genital, que, na ausência de testosterona, deixa de sofrer fusão e se desenvolve até as estruturas vulvares. As estruturas labiais são de origem ectodérmica. A uretra, o introito vaginal e o vestíbulo vulvar são derivados do endoderma uroepitelial. O terço inferior da vagina se desenvolve a partir da invaginação do seio urogenital.

A genitália interna é derivada da crista genital. Os ovários desenvolvem-se da incorporação de células germinativas primordiais em epitélio celômico do ducto mesonéfrico (de Wolff), e as tubas, o útero, o colo uterino e os dois terços superiores da vagina desenvolvem-se do ducto paramesonéfrico (de Müller). Os ovários embrionários migram caudalmente para a pelve verdadeira. Há desenvolvimento dos folículos ovarianos primordiais; contudo, eles continuam em repouso até a estimulação, na adolescência, pelas gonadotropinas. Os ductos de Müller, em número par, migram caudal e medialmente para formar as tubas

uterinas e fundem-se na linha média para formar o útero, o colo uterino e a parte superior da vagina. Os ductos de Wolff regridem. A falha total ou parcial desses processos pode resultar em distorções da anatomia e dilemas de diagnóstico em potencial (Tabela 75-1).

Anatomia

Genitália Externa

A genitália externa consiste no monte de Vênus, nos grandes e pequenos lábios, no clitóris, vestíbulo vulvar, meato uretral e óstios das estruturas glandulares acessórias (Fig. 75-1). Essas estruturas ficam sobre camadas fasciais e musculares do períneo. Este é a região mais caudal do tronco e inclui o assoalho pélvico e as estruturas que ocupam a saída pélvica. É limitado superiormente pelo diafragma pélvico em forma de funil e inferiormente pela pele que cobre a genitália externa, o ânus e as estruturas adjacentes. Lateralmente, o períneo é limitado pela superfície medial dos ramos púbicos inferiores, o músculo obturador interno abaixo da origem do músculo elevador do ânus, o músculo coccígeo, a superfície medial dos ligamentos sacrotuberosos e as margens sobrepostas dos músculos glúteos máximos (Fig. 75-2).

A saída pélvica pode ser dividida em dois triângulos, separados por uma linha traçada entre as tuberosidades isquiáticas. O triângulo anterior ou urogenital tem seu ápice anteriormente na sínfise púbica, e o triângulo posterior ou anal tem seu ápice no cóccix.

O triângulo urogenital contém o diafragma urogenital, uma prateleira muscular que se estende entre os ramos púbicos e é penetrada pela uretra e a vagina, e a genitália externa, consistindo no monte púbico, grandes e pequenos lábios, clitóris e vestíbulo. O monte púbico é um coxim gorduroso suprapúbico coberto por apêndices cutâneos densos. Os grandes lábios se estendem posteriormente a partir do monte, formando as bordas laterais da vulva. Têm um epitélio escamoso estratificado queratinizado com todos os apêndices cutâneos normais e estendem-se posteriormente até o períneo lateral. Dentro dos limites do lábio há gordura e inserção do ligamento redondo. Medialmente aos grandes lábios, estão os sulcos interlabiais e os pequenos lábios, que têm uma origem cutânea semelhante, mas são desprovidos de folículos pilosos. Os pequenos lábios são ricamente vascularizados e têm um plexo venoso erétil. As raízes bilaterais do clitóris fundem-se na linha média para formar a glande na crista inferior da sínfise púbica. Os pequenos lábios se fundem sobre o clitóris para formar o capuz e, em grau variável, abaixo, para criar o frênulo do clitóris.

Contiguamente à face medial dos pequenos lábios, demarcado pela linha de Hart, há o vestíbulo vulvar, estendendo-se ao sulco himenal. A superfície vestibular é uma mucosa escamosa estratificada que compartilha a embriologia e tem características semelhantes às da uretra distal e do meato uretral. As glândulas de Bartholin, na posição das 5 e 7 horas de um relógio, as glândulas parauretrais de Skene e as glândulas vestibulares menores, dispostas em torno do vestíbulo lateral, estão todas sob o bulbo vestibular, subjacentes ao músculo bulbocavernoso. Os óstios dessas glândulas atravessam a mucosa vestibular, diretamente adjacente ao anel himenal.

Os músculos da genitália externa consistem em músculos perineais transversos superficiais e profundos, os músculos isquiocavernosos, em pares, cobrindo a crura do clitóris, e os músculos bulbocavernosos, situados a cada lado da vagina, cobrindo os bulbos vestibulares.

O triângulo anal contém o canal anal com esfíncteres interno e externo em torno, a fossa isquiorretal, cheia de tecido adiposo, a rafe mediana e a pele sobrejacente.

A irrigação do períneo é predominantemente de uma direção posterior a partir da artéria pudenda interna, que, depois de se originar na artéria ilíaca interna, atravessa o canal de Alcock, um túnel de fáscia ao longo do músculo obturador interno abaixo da origem do músculo elevador do ânus. Ao emergir do canal de Alcock, a artéria pudenda interna envia ramos para o triân-

Tabela 75-1 Anormalidades Anatômicas Selecionadas como Resultado da Embriogênese Interrompida

ÓRGÃO	ANORMALIDADE
Ovário	Duplicação do ovário; restos ovarianos secundários, cistos paraovarianos (vestígios do ducto de Wolff)
Tuba	Ausência congênita; cistos paratubários (hidátide de Morgagni)
Útero	Agenesia; duplicação completa ou parcial do fundo uterino
Cérvice	Agenesia; duplicação completa ou parcial da cérvice
Vagina	Agenesia; septo transverso ou longitudinal; cisto paravaginal (ducto de Gartner)
Vulva	Fusão; hermafroditismo; cisto do canal de Nuck (cisto do ligamento redondo)

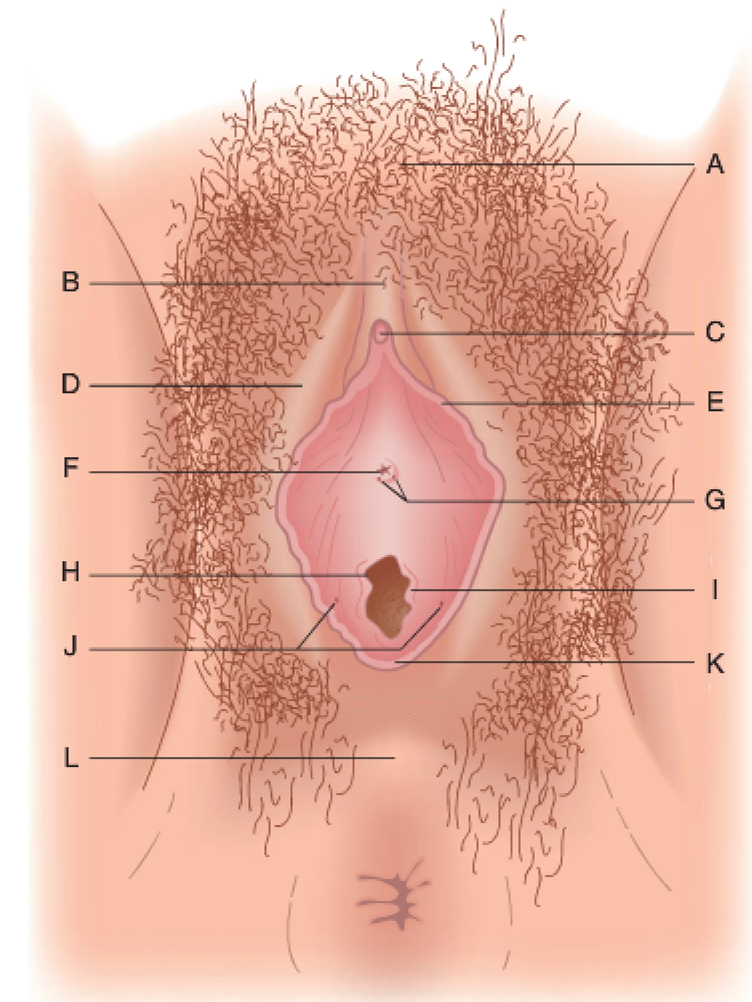


Figura 75-1 Genitália externa. A, monte púbico; B, prepúcio; C, clitóris; D, grandes lábios; E, pequenos lábios; F, meato uretral; G, ductos de Skene; H, vagina; I, hímen; J, glândulas de Bartholin; K, comissura posterior da vulva; L, corpo perineal.

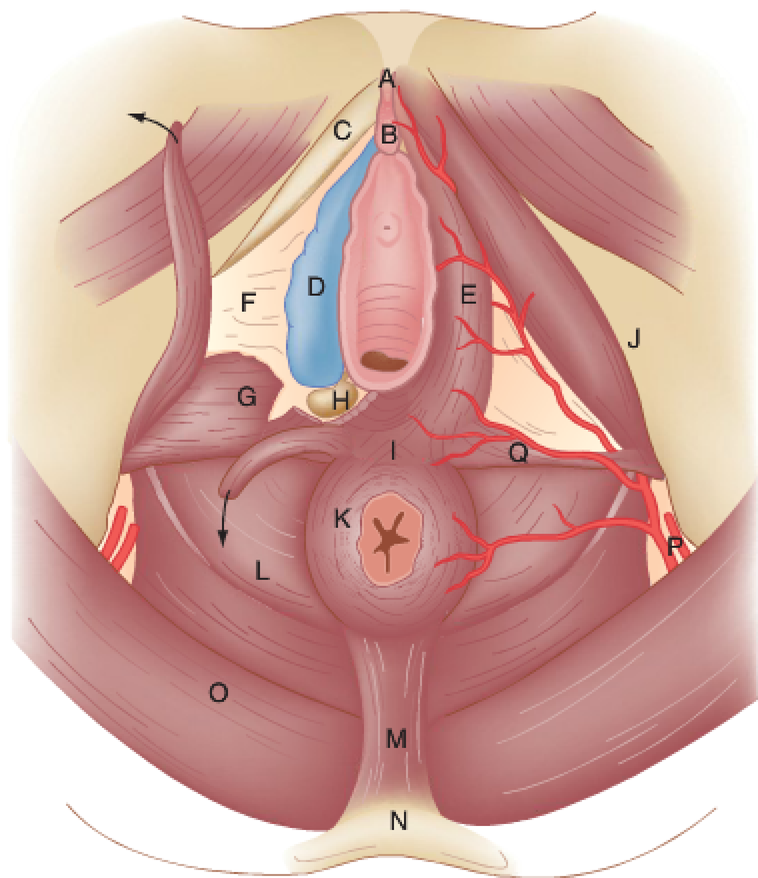


Figura 75-2 Músculos e fáscia do períneo: A, ligamento suspensor do clitóris; B, clitóris; C, pilar do clitóris; D, bulbo vestibular; E, músculo bulbocavernoso; F, fáscia inferior do diafragma urogenital; G, músculo perineal transverso profundo; H, glândula de Bartholin; I, corpo perineal; J, músculo isquiocavernoso; K, esfíncter anal externo; L, músculo levantador do ânus; M, corpo anococcígeo; N, cóccix; O, músculo glúteo máximo; P, veia e artéria pudendas; Q, músculo perineal transverso superficial.

gulo urogenital anteriormente e para o triângulo anal posteriormente. Anteriormente, há irrigação para o monte púbico a partir da artéria epigástrica inferior, um ramo da artéria femoral. Lateralmente, a artéria pudenda externa se origina da artéria femoral e irriga a parte lateral da vulva. O retorno venoso do períneo acompanha a irrigação arterial e, portanto, drena para as veias ilíaca interna e femoral.

É importante que o cirurgião que disseca a genitália externa tenha conhecimento sobre a variabilidade da direção de onde é derivada a irrigação do campo operatório.

A principal inervação do períneo vem do nervo pudendo interno, que tem origem nos ramos anteriores de S2 a S4 do plexo sacro e trafega através do canal de Alcock, em companhia da artéria e da veia pudendas internas. Os ramos anteriores inervam o diafragma urogenital e a genitália externa, enquanto o ramo posterior, o nervo retal inferior, inerva o ânus, o canal anal, a fossa isquiorretal e a pele adjacente. Ramos do nervo cutâneo femoral posterior do plexo sacro inervam as partes laterais da fossa isquiorretal e estruturas adjacentes. O monte púbico e a parte anterior dos lábios são inervados pelos nervos ilioinguinal e genitofemoral do plexo lombar; eles têm um trajeto pelo canal inguinal e saem pelo anel inguinal superficial. Todos estes nervos em pares atravessam, de rotina, a linha média para inervação parcial da parte contralateral. Os nervos eferentes viscerais responsáveis pela ereção do clitóris são derivados dos nervos esplâncnicos pélvicos e chegam à genitália externa em companhia da uretra e da vagina quando elas atravessam o diafragma urogenital.

A lesão cirúrgica do plexo nervoso pélvico pode resultar em dor neuropática e diminuição da função sexual, da micção e da função excretora.

A drenagem linfática do períneo, incluindo o triângulo genital e o triângulo anogenital, vai, em sua maior parte, com os vasos pudendos externos para os linfonodos inguinais superficiais. As partes profundas do períneo, incluindo a uretra, a vagina e o canal anal, drenam, em parte, através dos linfáticos que acompanham os vasos pudendos internos e para os linfonodos ilíacos internos.

A fáscia e os espaços fasciais do períneo são importantes no que diz respeito à propagação de líquidos extravasados e infecções superficiais e profundas. A fáscia cobre cada um dos músculos que faz limite com o períneo, incluindo a superfície profunda do elevador do ânus, o obturador interno, o coccígeo, bem como outros músculos perineais, como o diafragma urogenital. A fáscia dos músculos elevadores do ânus se funde com a fáscia do obturador interno e os ramos púbicos, criando espaços fasciais bem definidos, as fossas isquiorretais. Abaixo da pele da genitália externa há uma camada de gordura e, profundamente a esta, há a fáscia de Colles, que se fixa aos ramos isquiopúbicos lateralmente e à borda posterior do diafragma urogenital. Anteriormente, a fáscia de Colles da vulva é contínua com a fáscia de Colles da parede abdominal anterior.

Infecções ou coleções de urina extravasada profundamente ao diafragma urogenital em geral ficam confinadas à fossa isquiorretal, incluindo o recesso anterior, que é superior ao diafragma urogenital. Coleções de líquido ou infecções superficiais ao diafragma urogenital podem passar para a parede abdominal profundamente à fáscia de Colles. Devido a várias fusões fasciais, infecções que se propagam da vulva à parede anterior do abdome não se propagam para as regiões inguinais ou para a coxa.

Genitália Interna

A genitália interna consiste nos ovários, tubas uterinas, útero, colo uterino e vagina, com a irrigação e drenagem linfática associadas (Figs. 75-3 a 75-5).

Ovário

Os ovários oblongos, que são de coloração branca cintilante, variam em tamanho, um fato dependente da idade e das condições do ciclo ovulatório. Na menina antes da puberdade, o ovário aparecerá como uma lasca de tecido branco medindo menos de 1 cm em qualquer dimensão. O ovário de uma mulher, durante os anos férteis, variará em tamanho e forma. O tamanho do ovário fora da ovulação estará tipicamente na faixa de $3 \times 2 \times 1$ cm. Quando está presente um cisto folicular ou do corpo lúteo, o tamanho se estenderá até 5 a 6 cm. Um cisto folicular é uma estrutura clara assimétrica e translúcida. Um cisto do corpo lúteo, em geral, será caracterizado por áreas de um amarelo-dourado e, ocasionalmente, por um hematoma. Os ovários ficam suspensos da parede lateral da pelve, abaixo da borda pélvica, pelo ligamento infundibulopélvico e se fixam à parte súpero-lateral do fundo uterino pelo ligamento uterovariano.

A irrigação primária para o ovário vem da artéria ovariana. Origina-se diretamente da aorta e tem um trajeto com a veia através do ligamento infundibulopélvico, chegando à medula na parte lateral do ovário. A veia ovariana direita, em geral, drena para a veia cava inferior, e a esquerda drena para a veia ilíaca comum; entretanto, comumente ocorrem variações. Há um complexo arterial anastomótico rico que tem origem na artéria uterina e que se propaga através do ligamento largo e a mesossalpinge. O retorno venoso acompanha a irrigação arterial. Não há inervação somática para o ovário, mas as fibras autônomas originam-se nos plexos simpático lombar a paras-

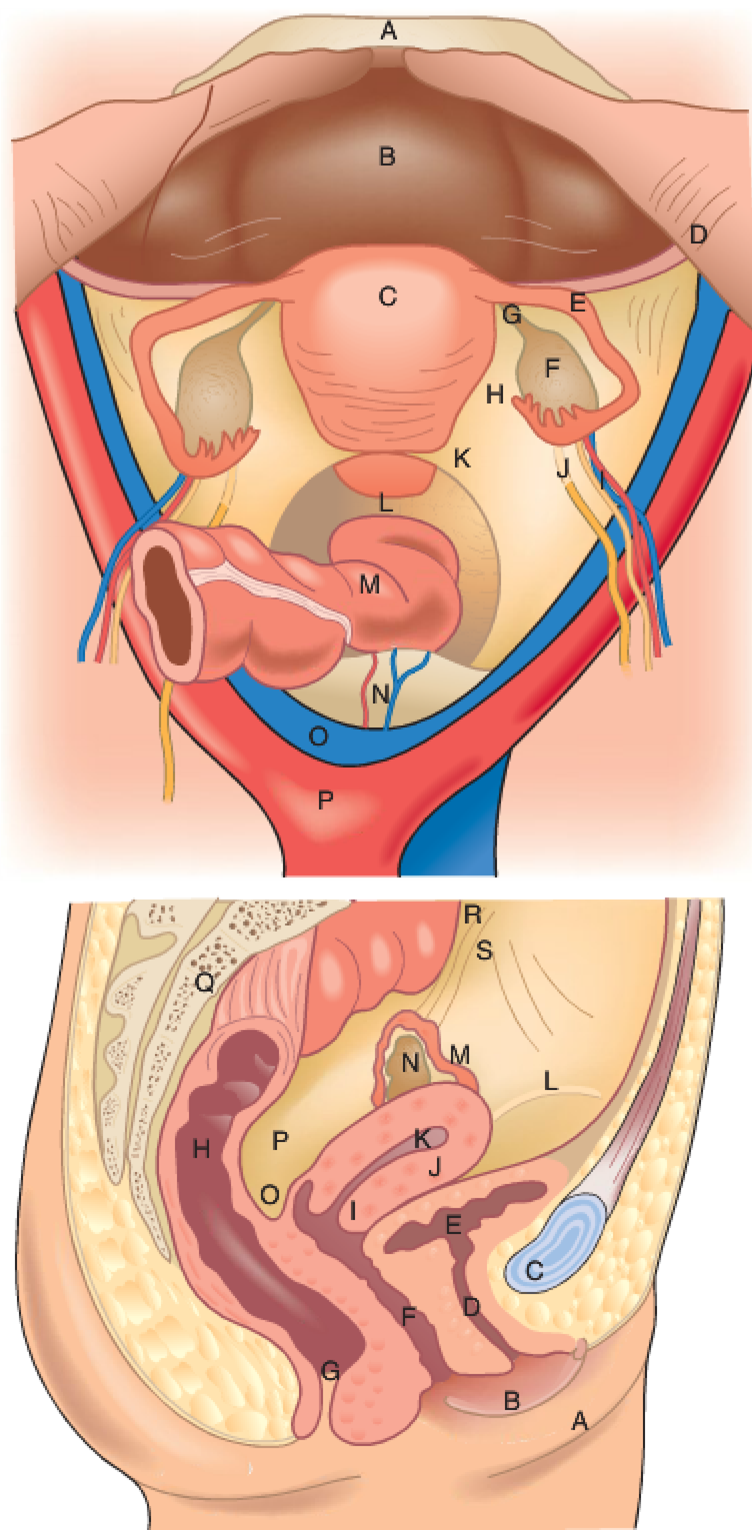


Figura 75-3 A genitália interna. *Vista frontal*: A, sínfise púbica; B, bexiga; C, corpo uterino; D, ligamento redondo; E, trompa de Falópio; F, ovário; G, ligamento útero-ovariano; H, ligamento largo; I, veia e artéria ovarianas; J, ureter; K, ligamento uterossacro; L, fundo de saco; M, reto; N, veia e artéria sacrais médias; O, veia cava; P, aorta. *Vista lateral*: A, lábios maiores; B, lábios menores; C, sínfise púbica; D, uretra; E, bexiga; F, vagina; G, ânus; H, reto; I, cérvice uterina; J, corpo uterino; K, cavidade endometrial; L, ligamento redondo; M, trompa de Falópio; N, ovário; O, fundo de saco; P, ligamento uterossacro; Q, sacro; R, ureter; S, veia e artéria ovarianas.

simpático sacro. A drenagem linfática é paralela à das artérias ilíacas e aorta.

Há três relações importantes a ser consideradas na dissecção cirúrgica. O ligamento infundibulopélvico, tendo a irrigação ovariana, atravessa o ureter quando este desce para a pelve. À medida que o cirurgião secciona e liga os vasos ovarianos, é crítico que esta relação seja identificada para evitar transecção, ligadura ou acotovelamento do ureter. O risco de lesão ureteral é maior com uma dissecção mais proximal do ligamento. Adicionalmente, em sua posição natural, o ovário suspenso cai ao longo da parede pélvica, ao longo do trajeto do ureter em sua parte média. Se houver aderências entre o ovário e o peritônio da parede pélvica lateral, será necessária cuidadosa dissecção para evitar formação de tenda no peritônio com ureter fixado, criando-se uma lesão. Uma terceira relação cirúrgica é o complexo de vasos ilíacos externos e o nervo femoral, cujo trajeto é ao longo do músculo iliopsoas, diretamente abaixo do trajeto dos vasos ovarianos; com aderências anteriores de um ovário, essas estruturas poderão ficar subjacentes ao ovário malposicionado.

Tubas Uterinas

As tubas uterinas são estruturas cilíndricas com cerca de 8 cm de comprimento. Elas se originam na cavidade uterina nos cornos uterinos, com um segmento intramural de 1 a 2 cm e segmento ístmico estreito de 4 a 5 cm, sobressaem por 2 a 3 cm no funil do segmento infundibular e terminam na extremidade fimbriada da tuba. As fímbrias são finas projeções delicadas da mucosa posicionadas para permitir a captura do ovócito que saiu para promover o potencial para fertilização. A irrigação da tuba é derivada primariamente de ramos da artéria uterina, com delicada cascata de vasos na mesossalpinge. Há uma irrigação secundária da anastomose com os vasos ovarianos.

O cirurgião deve estar ciente da fragilidade da tuba uterina e manipular esta estrutura delicadamente, em especial nas mulheres que desejam preservar sua fertilidade. O revestimento de mucosa da luz tubária, especialmente na extremidade fimbriada, é altamente especializado para facilitar o transporte do ovócito e o zigoto fertilizado. A manipulação traumática da tuba pode induzir infertilidade tubária ou predispor a uma gravidez tubária mais tarde, seja através de lesão da mucosa, ou por distorção da posição tubária por aderências, assim interferindo no mecanismo de acesso ou no transporte.

Útero e Colo Uterino

O útero com seu colo é um órgão em forma de pêra localizado na linha média, suspenso no plano médio da pelve pelos ligamentos cardinal e uterossacro. Os ligamentos cardinais são densas condensações fibrosas que se originam na cobertura fascial dos músculos elevadores do ânus do assoalho pélvico e se inserem nas partes laterais da junção uterocervical. Os ligamentos uterossacrais se originam posterolateralmente da junção uterocervical e têm um trajeto oblíquo numa direção posterolateral para se inserirem na fáscia parietal do assoalho pélvico, na articulação sacroilíaca. Os ligamentos redondos do útero se originam na parte superior anterolateral do fundo uterino, têm um trajeto anterolateral até o anel inguinal interno e se inserem nos grandes lábios. Os ligamentos redondos são altamente distensíveis e não têm função na sustentação dos órgãos pélvicos. Os ligamentos largos são compostos por uma superfície de peritônio visceral contendo tecido adventício frouxo. Estes ligamentos também não dão sustentação aos órgãos pélvicos, mas permitem o acesso a um plano avascular da pelve através do qual a vasculatura retroperitoneal e o ureter podem ser expostos.

O tamanho do útero é influenciado pela idade, as condições hormonais, gravidez anterior e neoplasias benignas comuns. O útero normal, durante os anos férteis, tem aproximadamente 8 × 6 × 4 cm e pesa cerca de 100 g. O útero pré-púbere e pós-menopáusico é substancialmente menor. A massa do útero é

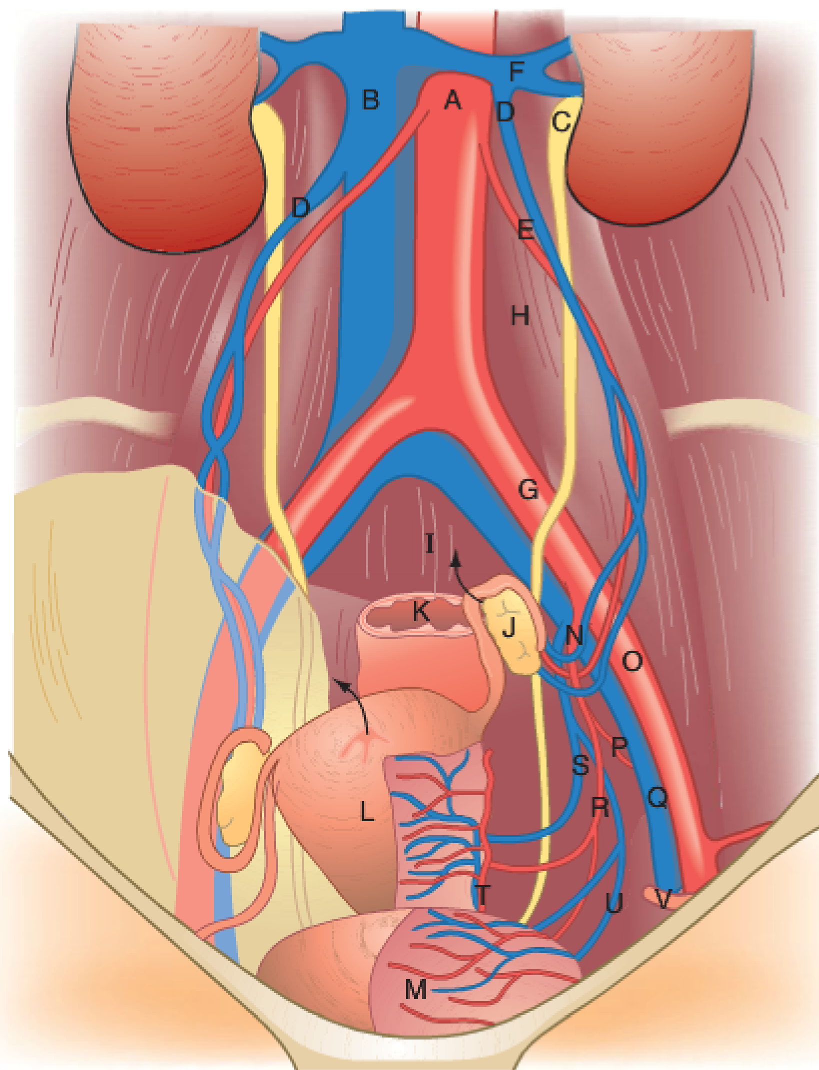


Figura 75-4 Suprimento sanguíneo para a pelve: A, aorta; B, veia cava inferior; C, ureter; D, veia ovariana; E, artéria ovariana; F, veia renal; G, artéria ilíaca comum; H, músculo psoas; J, ovário; K, reto; L, corpo uterino; M, bexiga; N, artéria ilíaca interna (hipogástrica), ramo anterior; O, artéria ilíaca externa; P, artéria obturatória; Q, veia ilíaca externa; R, artéria uterina; S, veia uterina; T, artéria vaginal; U, artéria vesical superior; V, artéria epigástrica inferior.

quase que exclusivamente feita de miométrio, um complexo de feixes entrelaçados de músculo liso. A cavidade uterina tem 4 a 6 cm desde o orifício cervical interno até o fundo do útero, apresenta a forma de um triângulo invertido de 2 a 3 mm de largura no colo, e 3 a 4 cm transversalmente no fundo, estendendo-se de corno a corno. Tem apenas alguns milímetros de profundidade entre as paredes anterior e posterior, sem paredes laterais definidas no estado de não gravidez. A razão mais comum para a variação de tamanho é gravidez, seguida pelos fibroides uterinos.

Se, durante um procedimento cirúrgico, o cirurgião encontrar um útero aumentado de volume, deverá ser considerada uma gravidez sem diagnóstico. As diferenças morfológicas entre um útero aumentado de volume por uma gravidez e por um fibroide incluem aumento de volume simétrico na gravidez, em geral com aumento de volume assimétrico com fibroides. Se simétrico, considerar a origem dos ligamentos redondos. Com a gravidez, os ligamentos redondos se distendem à medida que o útero cresce e continuam a originar-se do local normal; mesmo com um útero com fibroides aparentemente simétricos, a origem dos ligamentos redondos frequentemente está deslocada do topo do fundo uterino, ou tem um trajeto assimétrico através da pelve. Finalmente, o útero grávido em geral é escurecido e amolecido, enquanto os fibroides, em geral, são massas firmes e nodulares que podem ser palpadas na parede do miométrio.

A cavidade uterina é revestida pelo endométrio, um tecido secretor epitelial-estromal-vascular complexo. A irrigação arterial do endométrio é derivada de ramos da artéria uterina que perfuram o miométrio e vão até a camada basal inativa. Ali, eles formam os vasos arqueados, que produzem ramos radiais que se estendem através da camada funcional em direção à camada superficial compacta. O ciclo menstrual ainda será descrito neste capítulo, mas, durante a fase pós-ovulatória, estes vasos diferenciam-se em artérias espirais, peculiarmente adequadas para permitir a menstruação e subsequente hemostasia.

O colo uterino é histologicamente dinâmico, com alterações na produção do muco cervical durante o ciclo ovariano. Na fase folicular, sob estimulação estrogênica, é produzido muco abundante e claro que facilita o transporte de espermatozoides através do canal cervical e sua subida através da cavidade uterina até as tubas uterinas. Durante estados com dominância de progesterona, seja na fase lútea ou com hormônios exógenos, o muco torna-se viscoso e tampona o colo uterino. O epitélio secretor do canal endocervical tem uma interação metaplásica dinâmica com o epitélio escamoso estratificado da porção vaginal da ectocérvice sob estimulação hormonal.

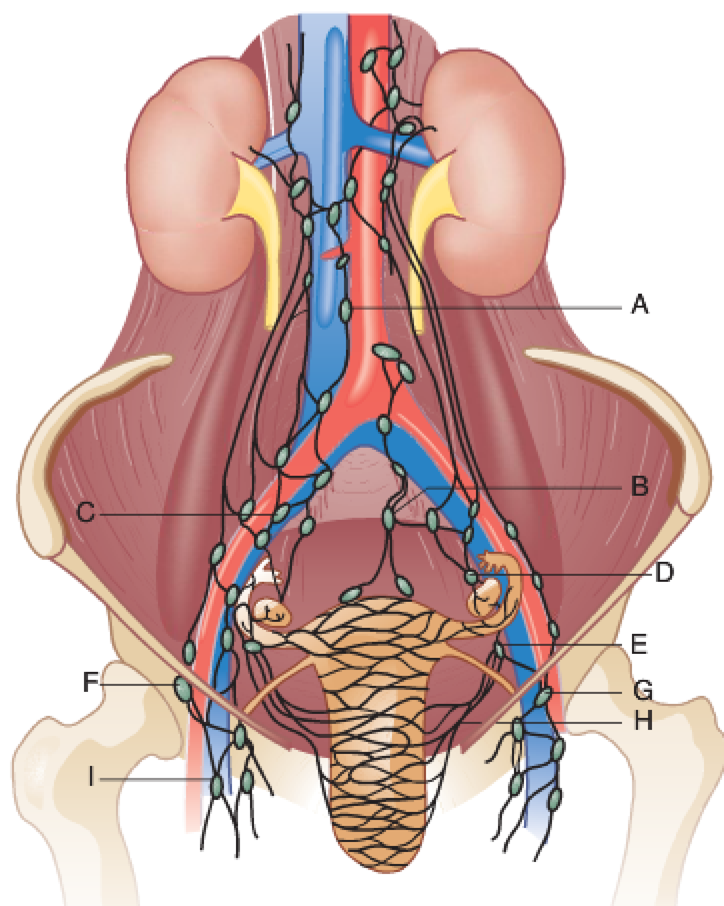


Figura 75-5 Linfáticos da pelve. A, aórtico; B, sacro; C, ilíaco comum; D, hipogástrico; E, obturador; F, inguinal profundo; G, linfonodo de Cloquet; H, parametrial; I, inguinal superficial.

Como o canal cervical é contínuo com a vagina, os procedimentos cirúrgicos envolvendo o útero e as tubas são considerados casos potencialmente contaminados.

As principais fontes de irrigação para o útero e a cérvice são as artérias uterinas, que são ramos da divisão anterior das artérias ilíacas internas (hipogástricas). Embora, em geral, a origem da artéria uterina seja um único vaso identificável, ela se divide em múltiplos ramos ascendentes e descendentes em seu trajeto em direção medial para as margens laterais da junção cérvico-uterina. A distância do útero em que ocorre esta divisão é altamente variável. O retorno venoso do útero se faz pela veia ilíaca interna acompanhante. Os linfáticos do colo uterino e da parte superior da vagina drenam primariamente através dos linfonodos ilíacos internos, mas, a partir do fundo uterino, a drenagem ocorre primariamente ao longo de uma via pré-sacro, diretamente para os linfonodos para-aórticos.

A consideração cirúrgica primária para conduta com relação aos vasos uterinos é a estreita proximidade do ureter, que tem um trajeto aproximadamente 1 cm abaixo da artéria e 1 cm lateralmente ao colo uterino. Se o cirurgião perder o controle de um dos ramos do vaso, será importante usar técnicas que evitem pinçar ou acotovelar o ureter. Muitas vezes, o modo mais prudente de manter a artéria uterina segura é expor sua origem e colocar pinças hemostáticas no vaso.

A inervação do útero e do colo uterino é derivada do plexo autônomo. As fibras dolorosas autônomas são ativadas com a dismenorreia, no trabalho de parto e com a manipulação do colo uterino e do útero.

No espaço retroperitoneal lateral ao útero está o nervo obturador, que se origina no plexo lombossacro e atravessa o assoalho pélvico através do canal obturador para inervar a parte medial da coxa. Com anatomia pélvica relativamente normal, é improvável que esteja sujeito a lesão, mas, sob circunstâncias nas quais o cirurgião precise dissecar os espaços retroperitoneais ou paravaginais, esta estrutura relativamente sutil pode ser lesada, com neuropatia residual significativa.

Vagina

A vagina origina-se no colo uterino e termina no anel himenal. O eixo anatômico da parte superior da vagina é posterior a anterior, numa direção caudal. As paredes anterior e posterior dos dois terços superiores da vagina são normalmente apostas entre si, para criar um espaço transverso em potencial, distensível através da flexibilidade dos sulcos laterais. O terço inferior da vagina tem uma luz caudal, com orientação relativamente vertical. A mucosa da vagina é um epitélio estratificado escamoso não queratinizado que responde à estimulação estrogênica.

A irrigação para a vagina é dada pelos ramos descendentes da artéria e da veia uterinas e ramos ascendentes da artéria pudenda interna e sua veia acompanhante. Esses vasos têm um trajeto ao longo das paredes laterais da vagina. A inervação é derivada do plexo autônomo e do nervo pudendo, que têm um trajeto com os vasos.

Lacerações traumáticas da vagina localizam-se, mais comumente, ao longo das paredes laterais. O grau em que há lesão importante dos vasos pode associar-se não apenas com hemorragia evidente significativa, mas também com hemorragia oculta. Espaços nos quais um hematoma pode ficar oculto são o retroperitônio dos ligamentos largos, os espaços paravesicular e pararretal e a fossa isquiorretal. Devido à proximidade do nervo pudendo, as tentativas de ligar os vasos exigem manter a orientação com a localização do canal de Alcock, para evitar criar uma lesão neuropática. Na ausência de um hematoma se acumulando, muitas vezes a melhor abordagem de conduta é um absorvente vaginal volumoso para obter o tamponamento. Para se efetuar isto, é preciso sedação significativa ou anestesia e uma sonda urinária de demora.

O útero, o colo uterino e a vagina, com seus investimentos fasciais, compreendem o compartimento médio da pelve. As estruturas do compartimento anterior, bexiga e uretra, e do compartimento posterior, o reto, são investidas em sua própria camada fascial. Planos avasculares de tecido areolar frouxo separam a fáscia posterior da bexiga e a fáscia anterior da vagina e também a fáscia anterior do reto e a fáscia posterior da vagina. Anteriormente, a bexiga se fixa ao segmento uterino inferior pelo peritônio visceral contínuo. Esta prega vesicouterina pode receber incisão transversa com dificuldade mínima para expor o plano e permitir dissecção da bexiga em relação ao colo uterino e à vagina. Posteriormente, a proximidade do reto com a parte posterior da vagina é significativa somente abaixo do peritônio do fundo de saco de Douglas, a menos que a anatomia do fundo de saco esteja distorcida por densas aderências.

A técnica cirúrgica para procedimentos ginecológicos é otimizada por cuidadosa identificação desses planos, para separar e proteger os órgãos adjacentes de lesão cirúrgica. O cirurgião pode criar uma cistotomia incidental, que pode ou não ser reconhecida, ou desvitalizar a parede da bexiga com um esmagamento ou sutura, com o desenvolvimento tardio de uma fístula vesicovaginal.

Na parte inferior da pelve, o ureter tem um trajeto anteromedial depois que passa sob os vasos uterinos e avança para o trígono vesical, através do túnel fascial na parede anterior da vagina. A fixação do ureter pelo túnel impossibilita o deslocamento efetivo do local operatório por retração. Embora a localização do túnel fascial, em geral, esteja seguramente 1 a 2 cm abaixo do local habitual para vaginotomia durante histerecto-

mia, nos casos com grande colo uterino, um mioma uterino que causa distorção, um parto cirúrgico prévio, ou sangramento da base vesical, ou da parede vaginal, o ureter poderá ser seccionado, esmagado ou acotovelado com uma sutura.

O septo retovaginal é cirurgicamente relevante durante o reparo de episiotomia ou laceração obstétrica, reparo de fístula retovaginal ou procedimentos de sustentação pélvica. A identificação das camadas fasciais que investem as estruturas subjacentes e utilizam a força do tecido é crítica para um reparo ótimo.

FISIOLOGIA REPRODUTIVA

O desenvolvimento de um diagnóstico diferencial de queixas ginecológicas é facilitado por uma compreensão do ciclo reprodutivo e pela história menstrual cuidadosa. Muitas doenças são uma consequência direta de aberrações no ciclo hipotalâmico-hipofisário-ovariano e dos efeitos do meio hormonal no endométrio. Outras tendem a ser mera variação na apresentação de diferentes fases do ciclo. Uma descrição detalhada do ciclo está além do âmbito deste texto, mas o cirurgião precisa ter um conhecimento básico das relações neste processo complexo, para conseguir uma história adequada, interpretar os achados do exame físico, usar exames subsidiários apropriadamente e formular o diagnóstico diferencial (Fig. 75-6).

Ciclo Ovariano

Sob o estímulo da secreção hipotalâmica do hormônio liberador de gonadotropinas (GnRH) sobre a hipófise, o hormônio folículo-estimulante (FSH) é liberado na circulação sistêmica. Durante esta fase secretora do ciclo ovariano, os folículos primordiais do ovário são visados e estimulados para crescimento e maturidade. Múltiplos folículos são recrutados em cada ciclo, mas, em geral, somente um folículo se torna dominante, destinado a chegar à maturidade e ser expelido na ovulação. Os efeitos do processo de maturação incluem não apenas o término do desenvolvimento das células germinativas meióticas, mas também a estimulação das células da granulosa que circundam o folículo para secretar estradiol e outros compostos estrogênicos e inibina. À medida que aumenta o nível de estradiol na circulação, há um efeito regulatório positivo sobre o GnRH, que, por sua vez, estimula a hipófise a liberar uma onda de hormônio luteinizante (LH). A onda de LH estimula a liberação do ovócito do folículo. Depois da liberação, o local do folículo converte-se em corpo lúteo, e o hormônio dominante secretado durante esta fase lútea é a progesterona. Esta sequência de eventos hormonais prepara o colo uterino, o útero e as trompas para o transporte de espermatozoides para o trato genital alto, a fertilização, a implantação e a sustentação da gestação no início. Na ausência de concepção, através de mecanismos ainda não conhecidos, o corpo lúteo sofre atresia e começa o ciclo ovariano seguinte.

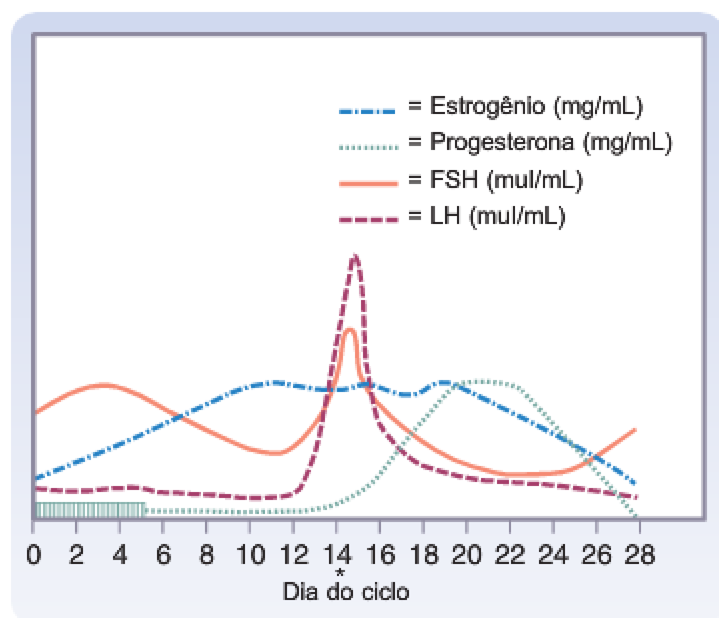


Figura 75-6 Mudanças hormonais durante o ciclo menstrual. Menstruação, dias 0-5; ovulação dia 14, FSH, hormônio folículo-estimulante; LH, hormônio luteinizante.

Ciclo Endometrial

A sequência hormonal do ciclo ovariano controla as alterações fisiológicas no endométrio. Por convenção, cada ciclo endometrial começa no *dia 1*, definido como o início da menstruação. Num ciclo ideal, a onda de LH e a ovulação ocorrem no dia 14. A atresia do corpo lúteo ocorre no dia 28, e a menstruação começa no dia seguinte, dia 1 do novo ciclo.

Durante a fase folicular do ciclo ovariano, o estrogênio exerce um efeito estimulatório sobre o endométrio, produzindo a fase proliferativa do ciclo endometrial. Os tecidos endometriais que são afetados incluem os epitélios superficial e glandular, a matriz do estroma e o leito vascular. Há um espessamento da camada de estroma, os elementos glandulares alongam-se e as arteríolas terminais da circulação endometrial estendem-se da superfície basal para a endometrial. As secreções mucosas das glândulas do endométrio (e da endocérvice) tornam-se abundantes e aquosas, facilitando a subida de espermatozoides para a fertilização em potencial.

Durante a fase lútea do ciclo ovariano, correspondente à fase secretora do ciclo endometrial, a dominação da progesterona converte o endométrio para receptividade à implantação do ovócito fertilizado. Ocorrem várias alterações sob o estímulo da progesterona. O crescimento do estroma endometrial é encerrado, a camada superficial do endométrio torna-se compactada, as secreções glandulares ficam mais viscosas, e as arteríolas terminais tornam-se espiraladas, criando as arteríolas espirais. O muco cervical, semelhante, torna-se mais viscoso e tenaz, criando uma barreira relativa entre a vagina e a cavidade uterina.

Na ausência de fertilização e com a retirada da progesterona devido à atresia do corpo lúteo, há uma sequência complexa de espasmo arteriolar, levando à necrose isquêmica da superfície endometrial e ao desprendimento do endométrio, ou menstruação. A menstruação normal, na ausência de doença estrutural, é um processo organizado, porque estas alterações arteriolares ocorrem na mucosa inteira simultânea e universalmente, com o vasoespasmo e a coagulação ocluindo os vasos terminais. O sangramento associado à menstruação normal é notável pela ausência de coagulação devido à fibrinólise no interior da cavidade uterina antes do fluxo. Com a fertilização e a implantação, a menstruação fica ausente (amenorreia). Alternativamente, um distúrbio do ciclo ovariano leva a um distúrbio do ciclo endometrial e a padrões anormais de sangramento uterino.

Gravidez em Início

Uma breve descrição dos eventos que levam à gravidez é útil para a compreensão das possíveis implicações da gravidez em início. O coito durante as 48 horas antes da ovulação, ou no período periovulatório, estabelece as condições para a fertilização. Como observado anteriormente, o transporte de espermatozoides é facilitado pelo ambiente estrogênico, e os espermatozoides sobem através do colo uterino e da cavidade

uterina e vão à trompa uterina. Quando um ovócito maduro e um espermatozoide entram em contato na parte distal da tuba uterina, pode ocorrer a fertilização. Isto geralmente ocorre 3 a 5 dias depois da ovulação. Durante o transporte tubário, o zigoto sofre múltiplas divisões para chegar ao estádio de mórula no momento em que chega à cavidade. A implantação, em geral, ocorre 5 a 7 dias depois da fertilização.

Há duas implicações clínicas significativas para atraso na sequência fertilização-transporte. Se o zigoto não tiver amadurecido adequadamente antes de chegar à cavidade endometrial, não ocorrerá a implantação e será perdida uma gravidez pré-clínica não reconhecida. Se houver uma demora na sequência fertilização-transporte, quer devido à aleatoriedade do momento do coito, ou por alteração da estrutura ou função da trompa, o zigoto poderá chegar ao estádio em que esteja programado para aderir à mucosa genital enquanto ainda na trompa uterina, resultando em uma gravidez ectópica.

Amenorreia e Menstruação Anormal

Uma sequência rompida da interação hipotalâmico-hipofisária-ovariana tem profundo efeito sobre o endométrio e a menstruação. Há duas classes amplas de distúrbios amenorreicos: hipogonadotrópicos e anovulatórios. Embora os detalhes da lesão e da avaliação estejam além do âmbito deste texto, as alterações hipogonadotrópicas decorrem da ruptura central do eixo hipotalâmico-hipofisário. As causas comuns para esta alteração incluem estresse, hiperprolactinemia e massa corporal baixa (anorexia nervosa; atletas, como as corredoras fundistas, ginastas, bailarinas). Devido ao estado hipogonadotrópico, os folículos não são estimulados, o estrogênio não é secretado e não ocorre a proliferação do endométrio. O resultado é um endométrio atrófico.

O endométrio atrófico pode ser identificado com ultrassonografia, medindo-se a camada dupla endometrial. Embora o equipamento local e a experiência do operador variem, uma camada dupla de endométrio com menos de 5 mm em mulher amenorreica respalda altamente o diagnóstico. Isto deve então ser seguido por uma investigação minuciosa do eixo inteiro.

A anovulação resulta de uma ruptura da sequência do eixo por falha na alça de *feedback* em desencadear a onda do LH. A paciente pode ter níveis de FSH normais ou elevados, mas o FSH continua a estimular a produção ininterrupta de estrogênio das células da granulosa. O estrogênio cronicamente sem oposição promove a proliferação contínua do endométrio, sem a sequência de maturação induzida pela progesterona. A proliferação do endométrio resulta em espessura excessiva. Isto se torna clinicamente manifesto por amenorreia prolongada, muitas vezes seguida de sangramento uterino prolongado e abundante (hipermenorreia, menorragia). A causa mais comum para esta apresentação é a doença do ovário policístico, mas o estresse fisiológico ou social pode produzir um cenário clínico semelhante.

A medida ultrassonográfica da camada dupla endometrial pode exceder 20 mm. As pacientes com anovulação crônica e ação crônica do estrogênio sem oposição correm o risco de hiperplasia do endométrio e de câncer do endométrio. A avaliação da paciente precisa abordar a etiologia da anovulação crônica e as consequências endometriais. O diagnóstico histológico exige uma biópsia ou curetagem do endométrio.

Depois de amenorreia prolongada, com proliferação excessiva do revestimento endometrial, podem ocorrer hipermenorreia e menorragia devido a quatro mecanismos paralelos. O crescimento de tecido de basal para superficial se estende além dos ramos terminais das arteríolas, resultando em isquemia superficial e necrose. O volume do tecido endometrial obviamente aumenta. Os mecanismos hemostáticos normais das arteríolas espirais estão ausentes no ciclo menstrual. Finalmente, o desprendimento da superfície endometrial não é um evento universal, mas é aleatório e leva a múltiplos focos de sangramento que são dissíncronos e ocorrem durante um tempo prolongado. Frequentemente, a taxa de sangramento excede a capacidade dos processos fibrinolíticos intracavitários normais e são comuns os coágulos no fluxo.

AVALIAÇÃO CLÍNICA

Na situação urgente ou aguda, a história ginecológica enfoca a variação do normal para a fisiologia ovariana e menstrual no que se relaciona com o ciclo da vida reprodutiva. As pacientes tipicamente se apresentarão com padrões de sangramento aberrantes, dor pélvico-abdominal ou desconforto mal definido ou ainda, uma combinação desses sintomas. Com uma história concentrada, o diagnóstico diferencial poderá ser construído com maior refinamento pelos achados físicos e exames subsidiários. Os elementos-chave a ser obtidos são idade, história obstétrica, história menstrual recente e passada, história sexual, contracepção, doenças e procedimentos ginecológicos prévios e a evolução das queixas do momento.

História

Idade

A idade da paciente é primariamente relevante devido às fases do ciclo da vida reprodutiva: menarca na adolescência, perimenopausa na meia-idade e menopausa.

Na época da menarca, a sincronia do eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano é imatura, sendo comum a sequência amenorreia-hipermenorreia anovulatória hipergonadotrópica. De forma semelhante, esta é a faixa etária em que ocorrem estresse emocional, anorexia nervosa e prática excessiva do atletismo, e a paciente amenorreica pode ter amenorreia hipogonadotrópica. Finalmente, contudo, a paciente jovem pode ser fértil e sexualmente ativa e, portanto, sempre se deve considerar uma gravidez complicada.

Nos anos da perimenopausa, o ovário é menos responsivo ao estímulo gonadotrópico, sendo comum a anovulação com a sequência amenorreia-hipermenorreia. Nessa faixa etária, contudo, anormalidades anatômicas, como os leiomiomas uterinos ou pólipos endometriais, podem confundir o quadro clínico.

A *menopausa* é definida como a parada das menstruações por 1 ano ou mais. É preciso supor que qualquer mulher em pós-menopausa que apresente sangramento uterino tenha doença uterina e seja submetida a uma avaliação apropriada para possível doença endometrial hiperplásica ou neoplásica.

História Obstétrica

A notação comumente usada para descrever história obstétrica é G, T, P, A, V; G, para número de *g*estações; T, para partos a *t*ermo; P, para partos *p*ré-termo; A, para *a*bortamentos (espontâneos, induzidos ou ectópicos) e V, para filhos *v*ivos. Faz-se um comentário adicional se houver abortamentos espontâneos recorrentes, gestações ectópicas ou gestações múltiplas.

Embora qualquer gestação possa desenvolver complicações, a paciente com história de maus resultados em gestações prévias terá risco mais alto de outros resultados adversos. Na situação aguda, com dor e/ou sangramento, precisam ser consideradas complicações da gravidez.

História Menstrual

A data da última menstruação (DUM) e o período menstrual prévio (PMP) precisam ser determinados com a maior precisão

possível. Muitas vezes é necessário descobrir eventos menstruais nos vários meses anteriores para que seja obtida uma descrição de qualquer variação do padrão normal da paciente em quantidade e duração do fluxo menstrual. Dentro do contexto desta história menstrual, podem-se colocar as queixas de momento sobre sangramento e/ou dor.

A sequência amenorreia-hipermenorreia foi descrita anteriormente. A paciente que descreve "dois períodos este mês" pode simplesmente estar descrevendo um ciclo normal de 28 dias, começando no início do mês, e outro começando no final do mês. Episódios alternantes de sangramento leve com fluxo normal podem sugerir sangramento de escape, no momento da ovulação, ou com contraceptivos orais. Fluxo excessivo (menorragia) associado a ciclos regulares em intervalos normais sugere anormalidades estruturais da cavidade endometrial, mais comumente leiomiomas submucosos ou pólipos endometriais. Episódios de sangramento aleatórios ou intermitentes durante o ciclo devem levar à consideração de uma lesão do colo uterino, hiperplasia endometrial ou, ocasionalmente, adenocarcinoma do endométrio.

Considera-se que ocorra dismenorreia (cólicas menstruais), em geral, somente com ciclos ovulatórios. A paciente que tipicamente tem dismenorreia, mas que, no momento, nega cólicas, mesmo com um episódio de fluxo intenso, pode estar tendo um episódio de sangramento anovulatório, independentemente do intervalo entre os períodos. As pacientes com fluxo de alto volume e fibrinólise intracavitária insuficiente podem apresentar cólicas quando o útero se contrai para expelir o coágulo. O sangramento associado a uma ameaça de perda da gravidez ou por uma gravidez extrauterina precisa ser considerado, quer o fluxo seja intenso ou leve, contínuo ou episódico, ou ainda antecedido por ciclos normais ou depois de amenorreia. O sangramento depois da menopausa exige consideração de doença endometrial e investigação apropriada para descartar hiperplasia ou carcinoma. Sangramento pós-coito sugere lesões cervicais, incluindo cervicite, pólipos ou neoplasia.

História Sexual

Este é um assunto pessoal e sensível, por isso muitas vezes de difícil abordagem confiável na situação aguda. A atividade sexual pode influenciar significativamente a formulação do diagnóstico diferencial. Além da possibilidade de gravidez, a paciente que reconheça sexo sem proteção com parceiros sexuais casuais deve ser considerada de alto risco para doenças sexualmente transmissíveis (DSTs). Relatos confiáveis sobre o uso de contracepção de barreira reduzem, mas não eliminam a possibilidade de uma doença sexualmente transmissível.

Deve-se descartar gravidez em qualquer circunstância em que haja um quadro clínico que não seja incompatível com complicações da gravidez.

Contracepção

O uso confiável de contracepção não impossibilita totalmente uma gravidez, mas deve-se pensar em outros diagnósticos diferenciais possíveis.

O sangramento de escape na contracepção hormonal, tipicamente, tem baixo volume e raramente se associa a cólicas ou dor. Na presença de outros sintomas, devem ser consideradas as complicações da gravidez e de infecções do trato genital. As pacientes com um dispositivo contraceptivo intrauterino (DIU) podem ter manchas de sangue e cólicas, mas, como o DIU aumenta o risco de infecção endometrial e como uma percentagem desproporcional de gestações concebidas com DIU são extrauterinas, estas pacientes precisam de avaliação cuidadosa.

As pacientes com esterilização tubária prévia têm risco de gravidez de 1% a 3% na vida toda, com número desproporcional de gestações extrauterinas. Sangramento irregular associado à dor obriga a uma avaliação cuidadosa.

Doenças e Procedimentos Ginecológicos Prévios

Os antecedentes ginecológicos podem dar pistas sobre doenças recorrentes que sugiram questões de estilo de vida que criem o risco de recorrência ou levantem a consideração de complicações de intervenções prévias.

Ligadura tubária, lesão tubária prévia por gravidez ectópica, endometriose ou anexite aumentam o risco de gravidez extrauterina. Endometriose com resposta inflamatória intraperitoneal pode causar dor significativa. As pacientes com história de cistos ovarianos funcionais, com ou sem hemorragia intraparenquimatosa, têm risco mais altos de recorrência. Operação pélvica anterior com aderências periovarianas pode causar dor significativa, mesmo com cistos ovarianos autolimitados e benignos, mas também predispõe a uma torção ovariana.

A síndrome do ovário remanescente é uma entidade interessante e confusa. Pode causar dor pélvica em padrões mal definidos. A etiologia da síndrome é um fragmento retido da cápsula ovariana depois de operação ovariana. O fragmento fica aderente ao peritônio e continua viável através de uma irrigação parasitária. Folículos ativos podem ser recrutados através da estimulação com gonadotropinas, e a dinâmica da inflamação peritoneal pode ser intensamente sintomática. Estes remanescentes são mais encontrados depois de ressecção de um ovário densamente aderido por endometriose ou infecção purulenta da pelve. São muitas vezes localizados ao longo do trajeto do ureter e podem apresentar-se com dor no flanco por obstrução urinária.

História da Doença Atual

O cirurgião avalia os elementos da anamnese e, pela construção da história da doença atual, formula um plano para maior avaliação e tratamento. Neste tópico, o foco está nas apresentações mais comuns, como emergência: sangramento e dor.

Sangramento

- Quando o sangramento começou?
- Como o fluxo atual se compara com o normal? Há coágulos no fluxo menstrual normalmente? Atualmente?
- Como a data de início se relaciona com as menstruações anteriores? Houve algum prolongamento do intervalo entre a última menstruação e o início do evento de sangramento do momento?
- As menstruações recentes foram normais? A data, o fluxo e a duração foram os esperados?
- Os períodos menstruais se associam normalmente a cólicas menstruais? O episódio atual se associa a cólicas semelhantes? Não há cólicas? O desconforto é mais intenso?

Dor

- Quando a dor começou? Relação com a última menstruação? Ovulatória?
- Qual é o caráter da dor? Em cólica? Aguda? Pressão? Pontada?
- Qual é o padrão da dor? Constante? Intermitente? Episódico?
- Onde se localiza a dor? É generalizada? Suprapúbica na linha média? Lateralizada?
- A dor se irradia? Para a vagina? O reto? Os membros inferiores? O dorso? A parte alta do abdome? O ombro?
- Houve mudanças de caráter, padrão ou localização da dor com o passar do tempo? Por exemplo, dor em cólicas na linha média que se tornou aguda e lateralizada, seguida por alívio, evoluindo para dor abdominal generalizada que se irradia para o ombro? Pressão intensa constante lateralizada evoluiu para dor aguda ou cólica intermitente?

- Há exacerbação da dor com o movimento? Com o intercurso? Com a tosse?
- Há sintomas do trato urinário? Disúria?
- Há sintomas intestinais? Constipação? Obstipação? Diarreia?

Exame Físico

A abordagem do exame físico da paciente ginecológica deve levar em conta a dignidade e a decência que envolve um exame genital. Na situação de emergência, em que há uma sensação de medo ou dor e especialmente entre as pacientes mais jovens e as mais idosas, deve ser propiciado o máximo conforto. Isto inclui uma sensação adequada de privacidade física, a presença contínua de um acompanhante, um exame confortável em mesa na qual assuma a posição de litotomia e paciência do examinador.

Embora a queixa principal possa sugerir que seja necessário apenas um exame ginecológico de maneira específica, o examinador proporcionará aumento do conforto e da confiança se fizer um exame mais geral antes do ginecológico. O examinador precisa se lembrar de que a paciente não consegue ver nem antecipar o que sentirá a seguir; o examinador ou a assistente deve informar à paciente, em cada etapa do processo, qual será a sensação.

No começo do exame ginecológico, o examinador deve incentivar o relaxamento e a exposição, pedindo à paciente que relaxe a parte medial das coxas, para permitir que os joelhos caiam em direção das mãos, colocadas lateralmente. Os joelhos jamais devem ser afastados pelo examinador. Antes do contato com a genitália, um toque leve com a mão enluvada na parte medial da coxa com pressão delicada e movimento em direção à vulva orientará a paciente para a progressão do exame. A genitália externa é inspecionada em busca de lesões e evidência de trauma. Isto é seguido pela introdução de um espéculo vaginal lubrificado e de tamanho apropriado. A paciente deve ser preparada para o espéculo pela colocação de um dedo no períneo, exercendo-se pressão leve, sempre com incentivo ao relaxamento dos músculos do introito. O espéculo é colocado no anel himenal num ângulo de 30 graus da vertical, para minimizar a pressão lateral ou uretral. Depois que a borda mais anterior atravessa o introito, o espéculo é rodado para o plano horizontal, sendo avançado em direção ao ápice da vagina. As lâminas são delicadamente separadas à medida que se aproxima a parte média da vagina para que o colo uterino seja visualizado, e as lâminas são afastadas, circundando o colo uterino. Durante o avanço e a subsequente retirada, as paredes da vagina são pesquisadas quanto a lesões ou trauma. O colo uterino é inspecionado em busca de lesões, lacerações, dilatação, produtos da concepção ou secreção purulenta. Avalia-se a sustentação das estruturas pélvicas nos compartimentos anterior, posterior e superior. Conforme a indicação, deverão ser feitos esfregaços vaginais para exame microscópico do ambiente vaginal, para gonorreia e para *Chlamydia*, bem como colpocitológico (teste de Papanicolau).

Depois do exame com espéculo, inserem-se na vagina o segundo e o terceiro dedos da mão dominante. Antes de colocar a mão abdominal, os dedos que fazem o toque palpam delicadamente as paredes vaginais para pesquisar dor à palpação ou para detectar intumescimento ou massa. O colo é palpado, averiguando-se o tamanho e a consistência. Os dedos que fazem o toque são colocados sequencialmente ao longo do lado de todos os quatro quadrantes do colo uterino, exercendo-se leve pressão para movimentar a cérvice na direção oposta e desencadear qualquer dor ao movimento cervical.

Como as principais estruturas de sustentação para o útero são os ligamentos cardinal e uterossacro, na junção cérvico-uterina, esta junção serve como fulcro para a alavanca. À medida que o colo uterino é movimentado numa direção, provavelmente o fundo uterino será deslocado na direção oposta. Dor à movimentação cervical pode estar relacionada com a tração nas fixações ligamentares, colisão do colo contra uma estrutura na direção da qual a cérvice esteja sendo deslocada, ou colisão do fundo contra uma estrutura no lado oposto.

O exame bimanual é realizado com pressão delicada da mão não dominante, mobilizando sistematicamente o conteúdo contra os dedos vaginais. Exceto com grandes massas que sejam palpáveis no exame abdominal, as informações primárias colhidas são detectadas pelos dedos vaginais. Observe especificamente dor à palpação e massas na lateralização. O exame retovaginal dá perspectivas adicionais, especialmente para as estruturas do fundo de saco e os anexos.

Mulheres muitos jovens e algumas idosas não tolerarão a introdução de dois dedos ou, ocasionalmente, até de um. Sob estas circunstâncias, um dedo retal, juntamente com a colocação abdominal da mão, pode simular um exame bimanual.

Considerações para Diagnóstico

Embora haja sempre apresentações cruzadas atípicas para quaisquer diagnósticos possíveis, as considerações mais comuns para o diagnóstico diferencial dos complexos de sintomas são as seguintes:

Sangramento sem Dor

- Ciclo anovulatório
- Ameaça de abortamento ou abortamento espontâneo (de gravidez intrauterina)
- Laceração vaginal
- Neoplasia vaginal ou cervical

Sangramento Associado à Dor Suprapúbica na Linha Média

- Dismenorreia
- Ameaça de abortamento ou abortamento espontâneo (de gravidez intrauterina)
- Endometrite associada à infecção pélvica
- Fibroides uterinos
- Apresentação precoce de uma complicação de gravidez extrauterina
- Laceração vaginal

Sangramento Associado à Dor Pélvica Lateralizada

- Gravidez extrauterina, pré-ruptura
- Cisto ovariano funcional
- Cisto ovariano funcional roto
- Corpo lúteo roto com ou sem gravidez intrauterina
- Trauma vaginal

Sangramento Associado à Dor Pélvica Generalizada

- Gravidez extrauterina rota
- Corpo lúteo roto com ou sem gravidez intrauterina
- Abortamento espontâneo ou induzido séptico
- Trauma vaginal

Dor Pélvica na Linha Média sem Sangramento

- Anexite/endometrite
- Endometriose
- Neoplasia pélvica
- Infecção do trato urinário
- Constipação

Dor Pélvica Lateralizada sem Sangramento

- Gravidez extrauterina
- Cisto ovariano funcional, com ou sem hemorragia intraparenquimatosa
- Cisto ovariano funcional com ruptura
- Cisto ovariano funcional ou neoplásico com torção intermitente
- Cisto paraovariano ou paratubário pedinculado com torção intermitente
- Endometriose
- Síndrome do ovário remanescente
- Ureterite
- Constipação

Dor Abdominal Generalizada sem Sangramento

- Gravidez extrauterina rota
- Cisto ovariano roto
- Anexite com peritonite pélvica
- Endometriose

Obstipação

- Hematoma no fundo de saco
- Massa de anexo no fundo de saco
- Fibroide uterino posterior
- Abscesso pélvico
- Endometriose

Dor no Flanco

- Pielonefrite
- Obstrução ureteral
- Síndrome do remanescente ovariano com ou sem obstrução ureteral

Outras Apresentações Clínicas Agudas

A vulvovaginite aguda é uma queixa de apresentação comum como emergência. Os sintomas de apresentação são prurido intenso ou dor cutânea com secreção. Os patógenos mais frequentes são micóticos ou o herpes simples. As infecções micóticas, em geral, caracterizam-se por secreção branca espessa com aspecto de ricota. Muitas vezes, as infecções herpéticas primárias apresentam-se como secreção aquosa abundante, adenopatia inguinal e sinais de viremia. Contrastando, outras infecções vaginais comuns, como a vaginose bacteriana e a tricomoníase, podem causar sintomas irritativos e secreção fétida, mas raramente causam dor.

As queixas vulvares agudas comuns incluem infecção dos anexos da pele: foliculite, furunculose e celulite. O óstio da glândula de Bartholin pode ficar ocluído, com ou sem infecção. Cistos estéreis são apenas minimamente desconfortáveis, mas um abscesso de Bartholin é muito doloroso.

A fasciite necrosante é uma infecção que coloca a vida em risco e que pode ocorrer na vulva. Pode começar como celulite, por infecção dos anexos da pele, ou depois de biópsia ou episiotomia. Uma vez estabelecida, rapidamente pode estender-se aos planos fasciais. As mulheres com risco são as pacientes com obesidade, diabetes e uso de corticosteroides ou outros imunossupressores. A conduta é o imediato desbridamento cirúrgico. As pacientes podem exigir vários desbridamentos até ser determinado o grau de comprometimento fascial. Enxertos de pele costumam ser necessários para reparo de grandes defeitos. É muito importante que as mulheres com fatores de risco para fasciite necrosante que se apresentem com celulite vulvar sejam internadas para terapia intravenosa (IV) com antibióticos e possível tratamento cirúrgico.

Massas Pélvicas

As massas identificadas na pelve podem ser funcionais, congênitas, neoplásicas, hemorrágicas ou inflamatórias e podem originar-se do ovário ou do útero. Adicionalmente, a anatomia do fundo de saco de Douglas, em sua posição dependente na pelve, facilita a restrição da infecção pélvica, como coleções ou abscessos naquele local.

Massas ovarianas comuns incluem cistos funcionais, cistos hemorrágicos, remanescentes paraovarianos ou paratubários dos ductos de Wolff, endometrioma e tumores benignos ou malignos (do epitélio, das células germinativas, do estroma). A massa neoplásica mais comum em mulheres jovens é o teratoma cístico benigno. Devido ao conteúdo sebáceo destas lesões, frequentemente elas "flutuam" para o fundo de saco anterior entre o útero e a bexiga. As considerações propedêuticas para diferenciar entre massas ovarianas das várias causas são discutidas com detalhes num tópico mais à frente sobre câncer ovariano.

As massas uterinas comuns incluem leiomioma, adenomioma e útero bicorne. As massas inflamatórias comuns incluem abscesso tubo-ovariano, coleção pélvica e abscesso do apêndice cecal ou diverticular.

As massas inflamatórias no fundo de saco anterior originam-se, mais comumente, de doença diverticular do sigmoide.

Exames Subsidiários

Imagens

A modalidade mais eficaz e eficiente para avaliar anatomia e doença pélvicas é a ultrassonografia em tempo real, especialmente com um transdutor vaginal. Esta técnica permite não apenas a avaliação do tamanho e relação das estruturas pélvicas, mas também, por um contorno claro da ecogenicidade, pode fornecer fortes suspeitas sobre a natureza de um processo patológico. Com a avaliação do fluxo Doppler em tempo real, o fluxo sanguíneo para um órgão ou massa e o movimento do coração fetal ficam prontamente aparentes.

A tomografia axial e a ressonância magnética (RM) raramente dão informações adicionais de doença pélvica benigna, mas são técnicas inestimáveis para avaliar doenças malignas.

A urografia excretora pode ser útil se a avaliação ultrassonográfica do trato urinário for inadequada para delinear obstrução ou distorção anatômica.

Testes de Gravidez

Há dois testes endócrinos úteis para determinar a presença e a saúde de uma gravidez: gonadotropina coriônica humana (HCG) e progesterona.

Os testes de gravidez modernos medem a subunidade β da HCG, e a sensibilidade da prova urinária qualitativa pode não passar de 20 mUI/mL. Isto é suficientemente baixo para virtualmente excluir todas as gestações, exceto as mais iniciais. A menos que um feto viável possa ser detectado clinicamente ou por ultrassonografia, um teste de urina positivo, em situação clínica que poderia sugerir uma gravidez ectópica, deve ser seguido por um radioimunoensaio quantitativo no sangue. Um resultado inferior a 5 mUI/mL é negativo. Na maioria dos laboratórios, e dependendo da qualidade do equipamento de ultrassonografia e da experiência do ultrassonografista, uma gravidez intrauterina saudável que tenha produzido 2.000 mUI/mL de β-HCG deve ser visualizada. Na ausência desse limiar, devem ser marcados testes sequenciais de β-HCG em intervalos de 2 dias.[1]

Na gravidez intrauterina saudável típica, os níveis sanguíneos de β-HCG duplicam-se a cada 48 horas. No entanto, esta descrição baseia-se em dados agregados; nos conjuntos de

dados, há muitas pacientes com gestações bem-sucedidas que terão intervalos com uma inclinação mais baixa de elevação, seguida por um intervalo com elevação rápida. Um declínio do valor durante um período de 2 dias sempre é sombrio e, portanto, exige uma decisão clínica sobre gestação intrauterina ou extrauterina que malogrou. O maior desafio ocorre quando a taxa de aumento é inferior a 60% em 48 horas. Isto é ambíguo e, se o nível de β-HCG estiver abaixo do valor discriminatório de 2.000 mUI, a apresentação clínica e o julgamento clínico serão vitais para determinar se a observação contínua ou a intervenção será a evolução apropriada.[2]

Medida de cautela: há três padrões de referência comumente usados para β-HCG e variação significativa entre laboratórios para os resultados do exame. É crítico ter conhecimentos sobre o padrão usado e ter certeza de que os testes sequenciais sejam realizados no mesmo laboratório. Se for necessária a mudança de laboratório, repetir testes em paralelo no novo laboratório, usando o soro residual da amostra original, o que resolverá a questão. Níveis significativamente elevados de β-HCG devem sugerir mola hidatiforme ou um tumor de células germinativas.

Determinar os níveis sanguíneos de progesterona pode ser um adjunto útil para avaliar a viabilidade de uma gravidez. A relação quantitativa com as condições de gravidez não é tão distinta, e os valores de corte devem ser estabelecidos em cada laboratório. Os níveis de progesterona inferiores a 5 ng/mL raramente se associam a gestações bem-sucedidas. Um relato recente demonstrou 100% de sensibilidade para gravidez ectópica e 100% de valor preditivo negativo para o valor de corte de progesterona de 22 ng/mL, mas a especificidade e o valor preditivo positivo foram pobres. O papel do resultado da análise da progesterona no tratamento clínico de paciente grave ainda não está claro.[3]

Provas Hormonais no Sangue

A não ser avaliar gravidez, há relativamente pouco valor em pedir níveis hormonais reprodutivos na situação aguda. Estes exames são relativamente caros, e a sequência de pedido deve ser determinada pelos achados clínicos. O tempo de ida ao laboratório e volta raramente é inferior a 1 dia.

Culturas Cervicovaginais, Bacterioscopia e Preparação Úmida

Como a vagina saudável é um ambiente polimicrobiano, há somente quatro organismos para os quais as culturas cervicovaginais são clinicamente úteis: gonococo, *Chlamydia trachomatis*, herpes simples e, na gravidez, estreptococo β-hemolítico do grupo B. A atual tecnologia liga os exames para gonococo e *Chlamydia* num único *kit* de *swab/*meio para análise molecular dos microrganismos.

A bacterioscopia de secreção cervical purulenta é útil na situação de emergência para identificação de diplococos intracelulares Gram-negativos, o que faz o diagnóstico de gonococo. O exame também pode ser útil para ajudar a identificar *Trichomonas vaginalis*. A cultura e a bacterioscopia de material purulento de um abscesso da glândula de Bartholin podem permitir que o médico selecione um antibiótico de espectro estreito como adjunto da drenagem.

A montagem úmida vaginal é útil para diagnóstico do microrganismo agressor na vaginite aguda. Uma amostra da secreção é colhida do material vaginal e por atrito das paredes da vagina com um bastão de algodão. Este é colocado em 1 a 2 mm de soro fisiológico num tubo para criar uma mancha. Uma gota da mancha é colocada numa lâmina com lamínula e vista em microscopia óptica com pequeno e grande aumento. A amostra é examinada em busca de leucócitos polimorfonucleares, células de indício, tricomonas, hifas e formas de leveduras com brotamento. Se não forem identificados hifas nem brotamentos, prepara-se uma segunda lâmina por mistura de uma gota da mancha com uma gota de hidróxido de potássio, o que causará a lise das células epiteliais e destacará os organismos fúngicos.

A célula de indício é uma célula epitelial com bactérias densamente aderentes, criando um efeito de pontilhado. Para fazer este diagnóstico, a densidade das bactérias precisa obscurecer as margens das células numa percentagem substancial das células. Isto, juntamente com um forte odor de aminas, estabelece o diagnóstico de vaginose bacteriana. Raramente há uma resposta significativa de leucócitos a esta doença, porque, em si, não é uma infecção, mas um desvio do ecossistema vaginal normal.

Os tricomonas frequentemente são microrganismos móveis flagelados de tamanho semelhante ao dos leucócitos. Contudo, o organismo é frágil, e a motilidade pode ser inibida por infecção intensa ou resfriamento da amostra durante a espera até a inspeção.

Citologia Genital Baixa

A técnica citológica de Papanicolaou teve impacto significativo sobre a saúde pública e reduziu a incidência de câncer cervical invasivo. Embora o tempo de processamento para o esfregaço limite sua utilidade na situação aguda, há duas importantes razões para considerar o pedido de uma amostra. A primeira é aproveitar a oportunidade da consulta para testar uma paciente que antes não colaborava. A segunda é dissipar qualquer preocupação sobre uma lesão cervical de alto grau antes de manipulação cirúrgica do colo (ver o tópico Considerações Especiais no Controle do Câncer Cervical e Complicações do Tratamento, adiante).

Há duas abordagens fundamentais para obter e preparar a amostra. Na técnica mais antiga, coloca-se uma espátula no orifício cervical e ela é rodada circunferencialmente contra o epitélio cervical. Em seguida, é colocado um *swab* de algodão no canal cervical e ele é rodado sobre o seu eixo longo. À medida que cada etapa é concluída, o instrumento é limpo através de uma lâmina de vidro, sendo aplicado aerossol para fixação. Na técnica mais recente, o material do instrumento é girado para mistura num conservante à base de líquido que é processado para fornecer uma lâmina mais homogênea para coloração Papanicolaou. Embora o custo da técnica à base de líquido seja maior, a melhora da precisão e a redução de falso-positivos e falso-negativos tornam esta relação custo-eficácia melhor.

CONDUTA EM DOENÇA PRÉ-INVASIVA E INVASIVA DO TRATO GENITAL FEMININO

As diretrizes de estadiamento para vários tipos de neoplasia podem ser encontradas no *site* da Federation of International Gynecologic Oncology (Federação Internacional de Oncologia Ginecológica) (www.figo.org) ou ser vista nas Referências Selecionadas ao final deste capítulo.[4]

Lesões Vulvares Escamosas Pré-invasivas

Em geral, a displasia vulvar apresenta-se como sintomas persistentes de prurido vulvar, ocasionalmente porque a paciente tem uma lesão visível e poucas vezes devido a sangramento. A displasia vulvar e os condilomas tendem a ser multifocais e podem comprometer qualquer área da vulva (Fig. 75-7). No exame físico, a displasia pode aparecer como epitélio espesso branco ou, ainda, pigmentada, eritematosa, exofítica ou uma

combinação destes achados. Como o aspecto pode ser variável, deverá ser realizada uma biópsia de 4 ou 5 mm com punção, para diferenciar displasia de uma lesão invasiva. A displasia vulvar está relacionada à exposição ao papilomavírus humano (HPV), mas, diferentemente do câncer do colo uterino, não há uma relação direta entre doença pré-invasiva e câncer.

A avaliação da paciente com displasia vulvar deve incluir colposcopia da vulva, vagina e cérvice, porque 15% a 20% das pacientes têm displasia em mais de um destes locais. A colposcopia é o uso de um microscópio para visualizar melhor a área de interesse. Aplica-se uma solução de ácido acético a 4% na pele para tornar mais aparentes as áreas de doença pré-invasiva. As alterações podem aparecer como epitélio branco espessado, alterações vasculares ou qualquer dos possíveis aspectos descritos previamente. Deve-se biopsiar toda lesão suspeita, sendo o material enviado para estudo patológico. A classificação patológica baseia-se no grau de envolvimento epitelial: até um terço do epitélio é chamado de *neoplasia intraepitelial vulvar tipo I* (NIV I); até dois terços, NIV II; acima de dois terços, NIV III.

O tratamento de displasia da vulva inclui ampla exérese local com margem de 5 mm em torno da lesão e remoção pequena, caso seja feita, do tecido subcutâneo subjacente. Essa abordagem é mais bem usada em pacientes com lesão focal. As pacientes que têm doença multifocal serão beneficiadas pela ablação com *laser* de CO_2. A profundidade da ablação depende de a área ser pilosa ou não. Em caso afirmativo, as áreas precisarão de ablação até uma profundidade de 2 a 2,5 mm. As áreas glabras são submetidas a ablação até uma profundidade de 1 a 2 mm. Os cuidados pós-operatórios da área de tratamento incluem aplicação do creme de sulfadiazina de prata três vezes ao dia.

Um tratamento alternativo é o creme de imiquimod (Aldara®). Pensa-se que o mecanismo de ação seja a estimulação do sistema imune das pacientes para reverter o efeito do papilomavírus humano. O efeito colateral mais comum do creme é uma área de irritação envolvendo a área de tratamento.

Figura 75-7 Condiloma. (Cortesia de Lynn Parker, MD, Vanderbilt University Medical Center.)

Lesões Escamosas Vulvares Invasivas

O câncer vulvar mais comum é o carcinoma espinocelular (90%), que tende a se apresentar em mulheres com mais de 65 anos. Outros fatores de risco incluem imunocomprometimento, tabagismo, obesidade e líquen escleroso. As pacientes podem apresentar lesão visível, sangramento, dor ou disúria. A lesão pode ser exofítica, ulcerativa ou nodular. Qualquer lesão suspeita na vulva deve ser submetida à coleta de amostra de 3 a 4 mm por biópsia com punção para descartar malignidade. Qualquer lesão com mais de 1 mm de profundidade de invasão exige tratamento não somente da lesão primária, mas também avaliação dos linfonodos inguinais.

O tratamento do câncer vulvar é primariamente cirúrgico. Para doença em início, a terapia primária é a excisão radical ampla, o que compreende remoção de margem de 1,5 a 2 cm em torno do tumor primário e remoção do tecido subcutâneo até o nível da fáscia endopélvica. Se a lesão estiver lateralizada, só precisarão ser removidos os linfonodos inguinais ipsilateralmente. Se a lesão for na linha média, deverão ser removidos linfonodos inguinais bilateralmente. Se mais de dois linfonodos forem positivos, a outra região inguinal deverá ser dissecada. Para doença em estádio avançado (III ou IV), quimioterapia e irradiação são os tratamentos de escolha. Se houver grandes linfonodos inguinais, contudo, a citorredução cirúrgica poderá ter valor antes da quimioterapia e da irradiação (Tabela 75-2).

O câncer vulvar pode recorrer localmente ou a distância. Com a recorrência local, poderá ser usada exérese radical com remoção de linfonodos ipsilaterais, se ainda não tiverem sido removidos. Os pontos distais incluem áreas linfonodais, fígado, pulmão e linfonodos subcutâneos na pele. A menos que haja uma lesão isolada que possa ser removida, o melhor tratamento da doença distal é a quimioterapia.

O carcinoma verrucoso é uma variante específica de carcinoma vulvar que se apresenta como massa vegetante. Tem uma arquitetura papilar com bordas salientes. Microscopicamente, há pouca ou leve atipia nuclear, o que o distingue dos carcinomas espinocelulares escamosos. Em geral, neste tipo de câncer de vulva o tratamento ideal é a intervenção cirúrgica. Opostamente às outras malignidades vulvares, esta pode aumentar se tratada com radioterapia.

Tabela 75-2 Tratamento do Câncer Vulvar

DIAGNÓSTICO	TRATAMENTO
Invasão < 1 mm	Excisão local ampla
Lesão estádio I ou II, posição lateral	Excisão radical ampla + linfadenectomia inguinofemoral unilateral
Lesão na linha média, estádio I ou II	Excisão radical ampla + linfadenectomia inguinofemoral bilateral
Lesão com extensão para vagina, ânus ou uretra distal	Excisão radical ampla com linfadenectomia inguinofemoral bilateral ou quimiorradiação seguida de excisão do tumor residual
Lesão de qualquer tamanho com nódulos inguinais	Excisão inguinal seguida de terapia com quimiorradiação
Metástases a distância	Quimioterapia paliativa

Melanoma da Vulva

O melanoma da vulva é o segundo tipo mais comum de malignidade envolvendo a vulva, ocorrendo primariamente em mulheres com mais idade. A apresentação clínica e o aspecto são semelhantes ao melanoma em outros pontos, e as lesões são estadiadas pelos mesmos critérios. O tratamento padrão é a ampla exérese local com margem de 2 cm em torno da lesão. Os melanomas da vulva seguem vias linfáticas como o fazem em outras localizações do corpo, mas o papel na linfadenectomia no tratamento do melanoma vulvar é controverso. A linfadenectomia, nesta doença, parece servir para prognóstico, e não para terapia, e ajuda a identificar pacientes que se beneficiariam de terapia adjuvante.

Carcinoma das Glândulas de Bartholin

Os carcinomas das glândulas de Bartholin podem ser adenocarcinomas que têm origem na própria glândula, carcinomas espinocelulares que se originam no ducto, ou carcinomas císticos adenoides. Histologicamente, precisa haver uma transição entre glândula ou ducto normal e câncer para se estabelecer o diagnóstico. Diferentemente dos cânceres espinocelulares, o comprometimento de linfonodos é comum e pode ser bilateral. O tratamento é a exérese radical ampla com dissecção bilateral dos linfonodos.

Carcinoma Basocelular

Como os carcinomas basocelulares em outros locais, o carcinoma basocelular vulvar é um tumor local com pouco risco de metástase para linfonodos. Portanto, o tratamento inclui apenas uma exérese local ampla.

Doença de Paget da Vulva

A doença de Paget da vulva ocorre nas mulheres pós-menopáusicas. Apresenta-se como lesão eritematosa e aveludada com prurido e, ocasionalmente, sangramento. Pode ocorrer em qualquer ponto na vulva. Microscopicamente, a doença estende-se muito além da lesão visível. A doença de Paget pode ser intraepitelial, invasiva além da membrana basal ou associada a um adenocarcinoma subjacente (células de Paget envolvendo o epitélio mais um adenocarcinoma no tecido subcutâneo). A doença de Paget da vulva também se associa a malignidades coexistentes, como as da mama, do cólon ou de localizações genitourinárias. A investigação das pacientes com este diagnóstico deve incluir triagem de outras malignidades. O tratamento é a exérese local ampla para pacientes com doença de Paget intraepitelial, mas devem ser consideradas a exérese radical ampla e as dissecções de linfonodos em pacientes com doença de Paget invasiva, ou doença de Paget intraepitelial com adenocarcinoma subjacente.

Sarcomas Vulvares

Os sarcomas vulvares podem ocorrer com muitos subtipos histológicos. Em geral, o tratamento consiste na exérese radical ampla, seguida por radioterapia e, em alguns casos, quimioterapia pós-operatória.

Lesões Vaginais Pré-invasivas

Pode ocorrer displasia da vagina, com ou sem condilomas, apresentando-se tipicamente como resultado de colpocitologia. No exame colposcópico, as lesões aparecem como epitélio branco espessado ou áreas de alteração vascular. Nas pacientes com útero intacto, a displasia vaginal tipicamente é vista juntamente com displasia cervical. Portanto, a colposcopia da cérvice também deve incluir avaliação da vagina. Qualquer área anormal na colposcopia deve ser estudada para confirmação do diagnóstico e para descartar invasão.

O tratamento da displasia vaginal inclui ablação com *laser* ou ampla excisão da mucosa vaginal. Um tratamento alternativo para mulheres que sejam insatisfatórias como candidatas à operação é com 5-fluorouracil (5-FU) intravaginal.

Lesões Vaginais Invasivas

Embora seja menos comum que os carcinomas espinocelulares da cérvice ou da vulva, esta lesão é o tipo mais comum de câncer da vagina. Os tumores podem ser identificados através de um exame colpocitológico anormal ou por uma lesão visível. Podem ocorrer em qualquer local na vagina, mas têm mais probabilidade de ocorrer no ápice vaginal. Esses tumores podem apresentar-se como segundo ponto primário em pacientes com carcinoma cervical prévio. O diagnóstico é feito com biópsia ou exérese local ampla. É importante excluir um câncer do colo uterino com envolvimento vaginal ou carcinoma cervical ou endometrial recorrente. Se for confirmada uma lesão vaginal primária, o estadiamento será baseado no exame e avaliação das áreas paravaginais e parede lateral. Se a doença for apical, doença ganglionar pélvica deverá ser o local de propagação mais provável. Se a doença estiver na parte baixa da vagina, precisará ser descartado o envolvimento dos linfonodos inguinais. A tomografia computadorizada (TC) do abdome e da pelve deve ser feita para descartar envolvimento linfonodal. É preciso fazer uma radiografia do tórax para descartar metástase pulmonar.

As opções de tratamento para câncer vaginal incluem ressecção cirúrgica ou quimioterapia e radioterapia para tumores em estádio I e para doença mais avançada. A recorrência pode ser local ou distante. Se for local depois de irradiação, poderá ser considerada a execução de uma exenteração pélvica. Para recorrência distante, usa-se quimioterapia.

Os adenocarcinomas vaginais ocorrem raramente. É mais conhecida a correlação de carcinoma de células claras da vagina em pacientes expostas intraútero ao dietilestilbestrol (DES). Como o DES não tem sido usado há muitos anos, este problema e o diagnóstico diminuíram em sua ocorrência. Outros tipos epiteliais podem incluir carcinomas endometrioides ou serosos papilares. O tratamento dos adenocarcinomas é o mesmo descrito para malignidades espinocelulares. Podem ocorrer carcinomas neuroendócrinos na vagina. A avaliação para metástase deve incluir não apenas avaliação do tórax, abdome e pelve, mas também da cabeça e dos ossos. Ao contrário das malignidades escamosas, o mais apropriado é quimioterapia e irradiação.

Podem ocorrer melanomas na vagina, com as mesmas variações que a apresentação em outros locais do corpo. As opções de tratamento incluem exenteração anterior ou posterior, dependendo da localização da lesão na vagina. A irradiação pélvica também pode ser considerada. O prognóstico é mau para essas pacientes, mesmo se as margens cirúrgicas forem negativas.

Pode ocorrer rabdomiossarcoma na vagina e ocorre principalmente em meninas. A terapia por modalidades combinadas com cirurgia, quimioterapia e radioterapia é mais eficaz neste tumor.

Doença Pré-invasiva da Cérvice

O papilomavírus humano (HPV) é um vírus de DNA que tem afinidade por células na junção das células escamosas e glandulares na cérvice (zona de transformação). Os tipos de HPV com alto risco, mais notavelmente o 16 e o 18, entram na célula

e usam o sistema da mesma para produzir produtos virais como E6 e E7. Estes produtos virais interferem no mecanismo apoptótico natural da célula que torna a célula imortal. Este é o mecanismo para a transição para malignidade nos cânceres relacionados ao HPV. Pode ocorrer displasia ou pré-câncer na cérvice e estes tipicamente se originam na zona de transformação.

A colpocitologia é um exame de triagem para displasia e malignidade. Com o passar dos anos, tem havido várias classificações de Papanicolaou, das quais a mais recente é a Classificação Bethesda revisada. Nesta classificação, as pacientes que precisam de mais avaliação com colposcopia incluem aquelas com lesões glandulares e células atípicas, nas quais não se possa descartar uma lesão de alto grau, bem como aquelas com lesões intraepiteliais escamosas com baixo ou alto grau. A biópsia no momento da colposcopia pode confirmar o diagnóstico histológico de displasia leve, moderada ou intensa. No momento da colposcopia, deve ser feito um comentário a respeito de serem ou não vistas a lesão inteira e a zona de transformação. Se a paciente for submetida a um exame colposcópico adequado, se tiver lesão com baixo grau (displasia leve) e se colaborar, poderá ser tratada de maneira expectante porque pode ocorrer regressão em até 70% das pacientes no decorrer de 2 anos. Se a paciente não colaborar, ou tiver outros fatores preocupantes, o tratamento pode incluir crioterapia, excisão com alça larga da zona de transformação (LEEP, da sigla em inglês) ou ablação com *laser*. Para lesões de alto grau, como a displasia moderada ou grave, considera-se a LEEP ou o *laser*.

A biópsia em cone é recomendada para as pacientes que tenham lesões glandulares, colpocitológico que preocupe por causa de invasão ou microinvasão, resultado positivo de curetagem endocervical, colposcopia inadequada ou discrepância em duas etapas entre o colpocitológico e a biópsia. A técnica para biópsia em cone será ainda discutida.

Doença Invasiva do Colo do Útero

Noventa por cento dos cânceres invasivos do colo uterino são carcinomas espinocelulares. Outros tipos histológicos incluem adenocarcinoma, carcinoma adenoescamoso, carcinoma neuroendócrino, carcinoma basocelular e, raramente, carcinoma com células em anel com sinete. As pacientes podem apresentar sangramento pós-coital, sangramento irregular, secreção fétida e colpocitológico anormal ou uma lesão visível. As lesões avançadas podem apresentar-se com sintomas de comprometimento da parede lateral, que incluem lombalgia que se irradia para o membro inferior, edema unilateral do membro inferior ou dor no flanco. É preciso biópsia tecidual para saber se há uma lesão macroscopicamente visível ou citologia anormal e colposcopia anormal. O câncer cervical é estadiado clinicamente. Estas lesões invadem o estroma do colo uterino e depois se expandem aos linfáticos, acompanhando os tecidos de sustentação ligamentares do colo e da parte alta da vagina. À medida que se estendem, o envolvimento da parede lateral pélvica pode causar obstrução ureteral e hidronefrose. A bexiga e o reto podem ser envolvidos. Embora seja comum a propagação linfática, os critérios de estadiamento não incluem envolvimento linfonodal. Tendo-se dito isto, contudo, a metástase para linfonodos tem impacto significativo sobre o prognóstico.

Quando se faz o diagnóstico de câncer cervical por uma LEEP ou uma biópsia em cone, é importante determinar o mais precisamente possível a profundidade da invasão envolvida. O tipo de tratamento recomendado varia significativamente com base na profundidade da invasão.

Uma vez confirmado histologicamente o diagnóstico, o exame bimanual e retovaginal deve ser feito para determinar se há qualquer extensão vaginal, parametrial ou à parede pélvica lateral. Isto completa o estadiamento clínico. Outra avaliação deve incluir radiografia do tórax, TC ou urografia excretora para descartar hidronefrose, e TC ou linfangiografia para descartar comprometimento dos linfonodos.

O tratamento varia conforme o estádio da doença (Tabela 75-3). Por exemplo, um tumor com 1 a 3 mm de invasão é um câncer de colo microinvasivo que pode ser tratado com histerectomia simples ou, em casos selecionados, com uma biópsia em cone nas pacientes com forte desejo de manter a fertilidade. No entanto, um tumor com mais de 5 mm de profundidade de invasão ou 7 mm na extensão original tem estádio IB1 com 10% de risco de metástases para linfonodos pélvicos e exige uma histerectomia radical para tratamento. Portanto, se a profundidade de invasão não puder ser determinada precisamente, ou se o componente invasivo envolver a margem endocervical, deverá ser repetida a biópsia em cone.

Tratamento de Doença em Estádio IA1

O estádio IA1 é tipicamente para histerectomia abdominal total. No entanto, alguns estudos europeus descreveram o tratamento desta doença com conização com bisturi frio em pacientes com fertilidade fortemente desejada e que terão adesão aos controles.

Tratamento de Doença em Estádio IA2

A doença em estádio IA2 é tratada com histerectomia radical modificada. A histerectomia radical modificada difere da histerectomia radical, pois a artéria uterina é ligada ao nível do ureter, em lugar de na origem.

Tratamento de Doença em Estádio IB1

As pacientes com doença em estádio IB1 têm taxas de cura iguais com radioterapia ou histerectomia radical com linfadenectomia pélvica. A radioterapia inclui 45 a 50 Gy de radiação em toda a pelve seguida de braquiterapia. A meta é a dose de 85 a 90 Gy no ponto A, que é o ponto calculado 2 cm acima e 2 cm lateral à cérvice. A histerectomia radical envolve remoção do útero, do tecido parametrial e de 1 cm da parte alta da vagina. *Não inclui, necessariamente, a ooforectomia.* As taxas de cura ficam entre 85% e 90%. Os riscos e benefícios de ambas as opções de tratamento devem ser discutidos com a paciente, havendo acordo sobre o plano de tratamento.

A linfadenectomia pélvica envolve remoção de todo o tecido linfático visível desde o nível da bifurcação das artérias ilíacas, chegando à veia circunflexa ilíaca transversa. Lateralmente, o tecido é separado do nervo genitofemoral e da artéria e veia ilíacas externas. O feixe é então separado medialmente das artérias hipogástrica e vesical superior. Inferiormente, o feixe é separado do nervo obturador.

Tabela 75-3 Tratamento do Câncer Cervical

DIAGNÓSTICO	TRATAMENTO
Estádio IA1	Histerectomia simples
Estádio IA2	Histerectomia radical modificada e linfadenectomia pélvica
Estádio IB1	Histerectomia radical e linfadenectomia pélvica; ou radioterapia pélvica seguida de braquiterapia
Estádio IB2	Terapia com quimioterapia e irradiação
Estádio IIA-IVA	Terapia com quimioterapia e irradiação
Estádio IVB	Radiação paliativa com quimioterapia

Nas pacientes que tenham mais de um linfonodo pélvico positivo, invasão profunda do colo uterino ou margem positiva, recomenda-se irradiação pélvica no pós-operatório.

Tratamento de Doença em Estádio IB2

A doença em estádio IB2 ou IB2 volumosa pode ser tratada de vários modos. Alguns seriam a favor da histerectomia radical com alta probabilidade de radioterapia pós-operatória. Outros seriam a favor de quimioterapia e irradiação como tratamento primário. Finalmente, algumas pacientes respondem à irradiação pélvica e uma braquiterapia, seguidas por histerectomia extrafascial.

Tratamento de Doença em Estádios IIA a IVA

A doença em estádio IIA pode ser tratada com histerectomia radical, porém a maioria dos oncologistas ginecológicos atualmente trataria estas pacientes com quimioterapia e irradiação. Para tumores nos estádios IIB a IVA, o tratamento é uma combinação de radioterapia com quimioterapia à base de cisplatina. Em 1999, Morris e colaboradores compararam a radioterapia com campo estendido com quimioterapia e irradiação para pacientes com tumores estádios IB2 a IVA. Viu-se uma vantagem em sobrevida para as pacientes que receberam quimioterapia e irradiação. Os atuais esquemas incluem cisplatina, possivelmente em combinação com 5-FU.

Tratamento de Doença em Estádio IVB

A doença em estádio IVB envolve metástase a distância. São mais comumente afetados o pulmão e o fígado. Neste caso, a radioterapia muda para paliativa e a quimioterapia é o foco do tratamento. Os agentes de primeira escolha tipicamente incluem a cisplatina ou o 5-FU.

Tratamento de Pacientes com Aumento dos Linfonodos

Quando é visto aumento dos linfonodos na avaliação inicial por TC, as pacientes podem beneficiar-se da dissecção dos linfonodos retroperitoneais para remover doença volumosa. Apenas a radioterapia não é capaz de esterilizar a adenopatia volumosa. A dissecção de linfonodos retroperitoneais permite que os linfonodos sejam desbastados e determina se os linfonodos para-aórticos estão envolvidos. O envolvimento dos linfonodos para-aórticos é um fator de mau prognóstico. A dissecção linfonodal é realizada com um acesso retroperitoneal através de uma incisão paramediana ou na linha média. O acesso retroperitoneal tem um risco muito mais baixo de formação de fístula ou de obstrução intestinal do que um acesso intraperitoneal.

Tratamento dos Tumores Neuroendócrinos

Os carcinomas neuroendócrinos do colo uterino estão entre os tipos mais raros e agressivos. Relata-se que a sobrevida de 5 anos esteja na faixa de 5% a 10%. Como com outros tumores neuroendócrinos, a doença pode metastatizar para o osso, o cérebro, o pulmão ou o fígado. A avaliação deve incluir estas áreas antes do tratamento. Ao contrário dos outros cânceres cervicais, os esquemas de quimioterapia e de radioterapia podem incluir outros agentes além da cisplatina, como etoposida.

Tratamento de Doença Recorrente

Se a paciente apresentar evidências de recorrência local ao exame ginecológico, precisará ser descartada a doença a distância usando estudos por imagens. Uma vez encerrada a pesquisa, precisará ser descartado o envolvimento da parede lateral. As pacientes com recorrência central de câncer cervical que tenham recebido radioterapia previamente podem ser curadas com exenteração pélvica (Fig. 75-8). As taxas de sobrevida ficam entre 30% e 40%.

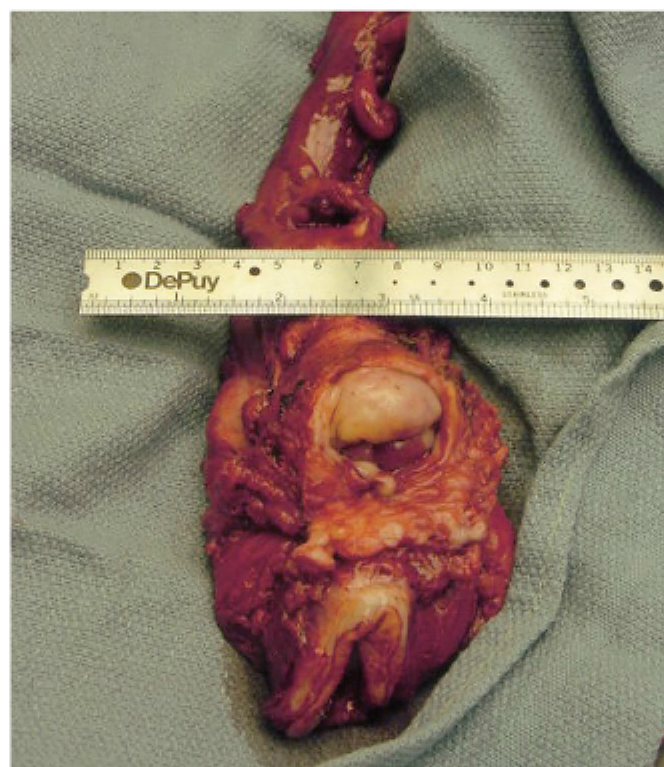


Figura 75-8 **Exenteração pélvica**. (Cortesia de Lynn Parker, MD, Vanderbilt University Medical Center.)

A morbidade e a mortalidade pós-operatórias para o procedimento podem chegar a 10%. Metástase distante isolada, como lesão pulmonar única ou uma recorrência incisional, pode ser tratada com ressecção cirúrgica seguida por radioterapia. Nas pacientes com múltiplas metástases a distância ou envolvimento da parede lateral, a quimioterapia é paliativa, sendo a expectativa de vida, em média, de 9 a 12 meses.

Considerações Especiais no Controle do Câncer Cervical e Complicações do Tratamento

Conduta Cirúrgica Inadequada

Um dos erros mais frequentes e deletérios na conduta cirúrgica para câncer do colo uterino é a falha em reconhecer a importância da dissecção em bloco do tumor. O chamado procedimento de atravessar cortando, no qual o cirurgião transecciona o câncer ativo que se estende além do colo uterino, resulta numa redução da sobrevida de 5 anos da faixa de 50% a 85% para 20% a 30%. Este erro pode ocorrer devido à avaliação pré-operatória inadequada do câncer diagnosticado, ou ser encontrado no momento da histerectomia para suposta (e talvez coexistente) doença benigna.

Tratamento da Paciente Grávida

O diagnóstico de câncer cervical no início da gravidez é uma situação difícil. Continuando a gravidez, a mãe pode estar arriscando sua própria vida. As recomendações, no primeiro trimestre, são considerar a histerectomia radical nas lesões em estádio IB1 e quimioterapia e irradiação nas lesões em estádio mais alto. Se for realizada radioterapia, ocorrerá abortamento espontâneo em 4 a 6 semanas. No segundo trimestre e mais tarde, a paciente poderá passar por uma conduta expectante até a maturidade do feto, com planos para tratamento depois do parto. Tipicamente, o parto é apressado às 34 semanas, uma vez confirmada a maturidade do pulmão.

Tratamento da Paciente com Câncer Cervical e Hemorragia Aguda

Algumas pacientes com câncer cervical apresentam-se com hemorragia aguda. Quando isto ocorrer, *não tente uma ressecção cirúrgica*. A vagina deve ser tamponada com solução de Monsel aplicada a uma gaze e é passada uma sonda de Foley. A paciente deve receber transfusão e depois ser transferida para um centro que possa começar a avaliação e o tratamento.

Conduta nas Complicações por Radiação

As complicações típicas depois de radioterapia podem incluir cistite hemorrágica, proctite hemorrágica, obstrução do intestino delgado e formação de fístula.

A cistite hemorrágica pode ser tratada com a colocação de uma grande sonda de Foley de três vias com irrigação contínua da bexiga. Também se pode acrescentar hidrocortisona. A cistoscopia e a cauterização focal também podem fazer cessar sangramentos focais. Comumente, a transfusão se faz necessária.

A proctite hemorrágica pode ser tratada com enemas de cortisona e transfusão. Também pode ser usado o cautério focal na colonoscopia. *No entanto, devem ser evitadas as biópsias devido ao risco de formação de fístula.* Em alguns casos, pode estar indicada a colostomia com ressecção do intestino afetado. A obstrução do intestino delgado tende a ocorrer no íleo em pacientes que previamente passaram por irradiação. Quando a conduta conservadora falhar, poderá ser necessário fazer laparotomia com ressecção do intestino delgado e reanastomose. É importante usar a dissecção com bisturi para evitar a lesão das estruturas em torno.

Ocorre formação de fístula em 3% a 5% das pacientes tratadas com radioterapia. As pacientes com risco mais alto incluem as diabéticas, as com vasculopatia periférica ou as com doença vascular do colágeno. Fístula retovaginal num campo irradiado tipicamente não é tratável com operações mais conservadoras, sendo necessária colostomia. Nas fístulas vesicovaginais, é necessário um conduto urinário.

Endométrio

A paciente que apresentar sangramento pós-menopáusico ou sangramento anormal depois de amenorreia anovulatória crônica deve ser avaliada para pesquisa de hiperplasia do endométrio ou carcinoma endometrial. Embora possa ser alta a suspeita trazida por uma ultrassonografia endometrial anormal, o diagnóstico destas lesões exige confirmação tissular. A medida da espessura de tira endometrial por ultrassonografia pode auxiliar a evitar biópsias desnecessárias. A mulher pós-menopáusica que tenha uma tira endometrial com dupla camada com menos de 5 mm sem uma irregularidade da cavidade tem pouca probabilidade de apresentar um carcinoma. Se o conforto da paciente ou uma estenose cervical impossibilitar a biópsia endometrial no consultório, poderão ser necessárias dilatação e curetagem para fazer o diagnóstico.

Hiperplasia

A hiperplasia endometrial é um crescimento excessivo do revestimento do útero. Há vários tipos histológicos diferentes, incluindo hiperplasia simples, hiperplasia simples com atipia, hiperplasia complexa e hiperplasia complexa com atipia. Estas são relacionadas numa ordem de aumento do risco de desenvolvimento de adenocarcinoma endometrial. As pacientes com hiperplasia complexa e atipia têm uma chance de 20% a 30% de desenvolver ou ter um adenocarcinoma coexistente. Os fatores de risco para hiperplasia incluem obesidade, hipertensão, diabetes, anovulação e uso de estrogênio sem oposição. A hiperplasia simples pode ser tratada com progestágeno, seguido por uma repetição da biópsia endometrial depois de 3 meses. Nas pacientes com hiperplasia atípica complexa que tenham encerrado a idade fértil, recomenda-se a histerectomia.

Adenocarcinoma Endometrial

Há muitos tipos histológicos de câncer endometrial. O tipo mais comum é o endometrioide, mas outros tipos incluem o papilífero, o seroso papilífero, o escamoso, o de células claras e o neuroendócrino. Os tumores serosos papilíferos, de células claras e neuroendócrinos comportam-se agressivamente, com alto risco de recorrência da doença.

Como o sangramento é um sinal precoce, a maioria das pacientes apresenta doença em estádio inicial, e o potencial para sobrevida é alto. O estadiamento do adenocarcinoma endometrial é cirúrgico. O procedimento envolve obter lavados pélvicos ao entrar no abdome, histerectomia abdominal total com salpingooforectomia bilateral e possível linfadenectomia pélvica bilateral e para-aórtica. Recentemente, oncologistas ginecológicos iniciam tratando e estadiando cirurgicamente o câncer endometrial com cirurgia laparoscópica. Testes clínicos têm mostrado resultados similares aos da laparotomia e melhora da qualidade de vida.[5] A Tabela 75-4 descreve os critérios para pacientes que precisam de linfadenectomia, bem como para aquelas que precisam de radioterapia pós-operatória. No entanto, a conduta para as pacientes com doença em estádio avançado é variável, com quimioterapia, radioterapia e até desbastamento cirúrgico complementar do tumor.

Os fatores de risco para recorrência incluem grau de diferenciação tumoral, profundidade de invasão, invasão do espaço linfovascular, comprometimento cervical, estádio da doença e subtipo histológico. A Tabela 75-4 descreve as recomendações de tratamento para braquiterapia vaginal pós-operatória ou irradiação pélvica.

O adenocarcinoma seroso papilífero do endométrio se comporta mais como um carcinoma do ovário do que como câncer endometrial. A maioria das pacientes apresenta recorrência com doença intraabdominal e carcinomatose. Este é um tipo histológico raro, de modo que o número relatado na literatura é pequeno. Está indicada quimioterapia pós-operatória.

As opções de tratamento para recorrência local de câncer endometrial na pelve incluem radioterapia, se a paciente não tiver sido previamente irradiada, ou exenteração pélvica na paciente irradiada. Precisa ser descartada doença a distância,

Tabela 75-4 Tratamento do Câncer Endometrial

DIAGNÓSTICO	TRATAMENTO
Grau 1 ou 2, estádio IA ou IB, < 30% de invasão miometrial, sem invasão linfática ou vascular	Nenhuma terapia adicional
Grau 1 ou 2 com um a dois terços de invasão miometrial; ou grau 1 ou 2 com comprometimento cervical; ausência de invasão linfática ou vascular	Braquiterapia vaginal
Grau 1 ou 2 com mais de dois terços de invasão miometrial; grau 3 com invasão miometrial e invasão linfática ou vascular	Radioterapia pélvica total
Doença em estádio IIIC	Radioterapia estendida
Doença em estádio IV B	Quimioterapia pós operatória

antes destas terapias. Metade das pacientes que não receberam radiação pós-operatória pode ser salva nesta situação. Metástases isoladas envolvendo a parede abdominal, o pulmão ou o osso podem ser tratadas com ressecção cirúrgica ou radioterapia focalizada. Doença multifocal a distância ou linfonodal é tratada com terapia hormonal ou quimioterapia.

Câncer Endometrial em Mulheres Jovens

Se uma mulher jovem ainda deseja filhos, poderá ser tratada com altas doses de progestágeno e seguida com histeroscopia e dilatação e curetagem. Estas pacientes não podem ter evidências de invasão do miométrio à RM. Também precisam buscar ativamente a gravidez, em alguns casos com a ajuda de um endocrinologista especializado em reprodução, uma vez desaparecido o câncer, devido aos fatores de risco para recorrência.

Sarcomas Endometriais

Os sarcomas endometriais podem apresentar-se com sangramento vaginal ou útero com crescimento rápido. O sarcoma pode ser homólogo (originado em tecido normalmente encontrado no útero, como a musculatura lisa) ou heterólogo (originado de tecido normalmente não encontrado no útero, como cartilagem). Os sarcomas são classificados com base no tipo tecidual, pela necrose e pelo grau de atipia. O leiomiossarcoma é o tipo mais comum. O diagnóstico é feito pela hipercelularidade, atipia nuclear moderada, taxa mitótica alta (10 figuras mitóticas por campo com aumento de 10 vezes) e necrose tumoral. Dois dos três últimos critérios são necessários para o diagnóstico.

Os sarcomas do estroma endometrial tendem a ocorrer em mulheres mais jovens e têm baixo grau e tipicamente menos que três figuras mitóticas por campo de grande aumento. Os sarcomas endometriais de alto grau são raros e tendem a ser agressivos.

A conduta para essas pacientes é cirúrgica, sendo o estadiamento realizado conforme observado para os adenocarcinomas endometriais. Esses tumores são vasculares, e as pacientes costumam precisar de transfusão intraoperatória. Diferentemente dos adenocarcinomas endometriais, esses tumores propagam-se por via hematogênica, de modo que as recorrências podem ocorrer na pelve, no pulmão ou no fígado. Radioterapia pós-operatória diminui o risco de recorrência pélvica, mas não melhora a sobrevida global.

Tumores Uterinos Mistos Derivados dos Ductos de Müller

Os tumores uterinos mistos malignos derivados dos ductos de Müller (TMMMs) são uma combinação de adenocarcinoma epitelial e sarcoma que coexiste no útero. O componente epitelial mais comum é o carcinoma seroso papilífero. É o componente epitelial que metastatiza tipicamente para o abdome com carcinomatose ou para o pulmão ou fígado. O estadiamento é realizado como em outros cânceres endometriais, com o acréscimo de biópsia do omento porque são comuns as metástases abdominais. Nas pacientes com doença em estádios I e II, Molpus e colaboradores[6] relataram um aumento da sobrevida nas pacientes que receberam radioterapia pós-operatória. Para comparação, a sobrevida de 5 anos com adenocarcinoma endometrioide estádio I fica em torno de 90%, mas, no TMMM, a sobrevida de 5 anos é de 50%. Nas pacientes com doença avançada, está indicada a quimioterapia com múltiplos agentes.

Conduta em Massa Pélvica

Quando se descobre massa pélvica ao exame, a ultrassonografia poderá ser útil para determinar as características que são preocupantes para malignidade. Em geral, um cisto simples em paciente pré-menopáusica não será canceroso. No entanto, massa com características complexas, como septações, papilas e componentes sólidos, é mais preocupante. Várias lesões benignas, como os endometriomas, o corpo lúteo hemorrágico e os cistos dermoides, podem ter estas características e precisam estar no diagnóstico diferencial (Tabela 75-5). Abscesso tubo-ovariano também pode parecer preocupante na ultrassonografia, de modo que o cenário clínico é importante para determinar o plano de tratamento.

Numa paciente pré-menopáusica com cisto simples, deverá ser repetida a ultrassonografia em 6 a 8 semanas para que se verifique se é corpo lúteo hemorrágico. No entanto, em paciente pós-menopáusica com massa complexa nos anexos, a avaliação deve incluir TC, para descartar doença no omento ou outro local de tumor primário, e também enema opaco, para descartar comprometimento colônico ou tumor primário.

CA-125 é uma glicoproteína produzida por certos tumores. Infelizmente, não é específica para câncer de ovário e pode estar elevada em carcinomas pulmonares, do apêndice cecal e de células em anel com sinete e outras malignidades. Na paciente pré-menopáusica, achados benignos, como leiomiomas, endometriose, menstruação, gravidez e anexite podem elevar CA-125. Outras doenças, como cirrose hepática, também podem elevar o valor. CA-125, portanto, não deve ser verificada na paciente pré-menopáusica com massa pélvica porque a taxa de falso-positivos é alta demais. No entanto, na paciente pós-menopáusica com massa pélvica e CA-125 elevada, faz-se o diagnóstico de câncer de ovário em 80%. Esta é a população em que o exame é útil.

O diagnóstico definitivo de massa pélvica exige inspeção visual e diagnóstico histológico. Pode ser feita laparoscopia ou laparotomia, dependendo da suspeita clínica de malignidade. Nas pacientes com potencial para carcinomatose, a laparoscopia não deve ser feita devido às metástases na porta de entrada que ocorrem rapidamente e que podem tornar difícil a citorredução cirúrgica. No momento da operação, devem ser feitas lavagens pélvicas. A massa deve ser inspecionada visualmente, para aumentar as informações prévias vindas por ultrassonografia. Se todas as indicações forem de que a lesão é benigna, estará indicada cistectomia ovariana ou drenagem (ver Aspec-

Tabela 75-5 Diagnóstico Diferencial de Massas Ovarianas

MASSA	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
Doença benigna	Corpo lúteo hemorrágico; endometrioma; abscesso tubo-ovariano; gravidez ectópica; cistadenoma seroso ou mucinoso; cistadenofibroma; fibroma; tumor de Brenner; dermoide
Maligno: epitelial	Tumor limítrofe seroso; tumor limítrofe mucinoso; câncer invasivo (seropapilar; endometrioide; células transicionais; células claras; neuroendócrinas ou células pequenas; tumor mülleriano misto maligno)
Células germinativas	Disgerminomas; tumor endodérmico do *sinus*; coriocarcinoma; teratoma imaturo; carcinoma embrionário; poliembrioma
Estromal	Tumor de células de Sertoli-Leydig; tumor de células granulosas
Metástases	Câncer de cólon; câncer gástrico; câncer de mama; linfoma

tos Técnicos das Opções Cirúrgicas), com avaliação da citologia do cisto ou avaliação macro ou microscópica do tecido para confirmar uma lesão benigna. Se houver nível mais alto de suspeita, ou se a paciente estiver em menopausa, realiza-se ooforectomia e se obtém diagnóstico histológico por corte de congelação.

Os cistadenomas serosos e mucinosos são tumores benignos muito comuns no ovário que podem ocorrer em qualquer faixa etária. O tratamento pode ser a cistectomia ou a ooforectomia, dependendo da quantidade de ovário envolvida. Os tumores de Brenner são tumores benignos de células de transição do ovário que também podem ser tratados de maneira semelhante.

Se a lesão for um câncer de ovário epitelial invasivo, o tratamento deverá incluir histerectomia, salpingo-ooforectomia bilateral, omentectomia, biópsias peritoneais da cúpula diafragmática, das goteiras parietocólicas bilaterais, da pelve bilateral e amostragem do fundo de saco e dos linfonodos. Se o tipo celular for mucinoso, também deverá ser realizada apendicectomia para descartar metástase do apêndice. Deve ser dada atenção para a abordagem cirúrgica minimamente invasiva (laparoscópica) e preservadora de fertilidade. Estadiamento laparoscópico intervalado de tumores ovarianos diagnosticados recentemente, sem suspeita de carcinomatose, pode ser realizado em pacientes selecionadas.[7]

Doença extensa obriga a citorredução cirúrgica para remover tudo o que for possível. As pacientes que passam por citorredução tumoral ótima (doença residual macroscópica < 2 cm) têm vantagem em sobrevida em relação às pacientes que não podem ser ou não foram submetidas a citorredução ótima. O estadiamento completo é muito importante, porque as pacientes que têm câncer de ovário estádio IA grau 1 ou 2 não precisam de quimioterapia. Com outros estádios, a operação é seguida por quimioterapia.

Tumores limítrofes não se comportam como cânceres de ovário invasivos. Tipicamente, são tratados apenas com operação e não exigem quimioterapia. Tendem a ocorrer em mulheres mais jovens. Se encontrados num corte de congelação e a paciente já tiver encerrado sua idade fértil, deverão ser realizadas lavagens pélvicas, histerectomia, salpingo-ooforectomia bilateral, omentectomia, biópsias peritoneais e biópsias de linfonodos. Se a paciente deseja fertilidade futura, podem ser realizadas ooforectomia unilateral, omentectomia, biópsia peritoneal e biópsias de linfonodo no lado do tumor. O outro ovário pode então ser monitorado com ultrassonografia. O estadiamento deve ser feito no evento de um câncer de ovário invasivo ser encontrado no momento do diagnóstico patológico final. Os tumores limítrofes mucinosos também se associam a anormalidades no apêndice. Portanto, deve ser realizada apendicectomia juntamente com o estadiamento.

Outros tipos de tumores de ovário incluem tumores do estroma do cordão sexual, como os tumores das células da granulosa ou os tumores das células de Sertoli-Leydig. Estes tipicamente parecem sólidos, mas, às vezes, podem ter um aspecto cístico. Devem ser realizados histerectomia, salpingo-ooforectomia bilateral e estadiamento. Para tumores em estádio I do tipo adulto, não é preciso terapia adjuvante. Para pacientes com estádios mais altos, deve ser acrescentada quimioterapia ou radioterapia no pós-operatório.

Entre as meninas e jovens, os tumores de células germinativas precisam ser considerados. O tipo celular mais comum é um disgerminoma. Noventa por cento dos disgerminomas são diagnosticados no estádio I. Podem ser realizadas operações conservadoras com ooforectomia unilateral e estadiamento, deixando o útero e a outra trompa e ovário. Não é necessário fazer terapia adjuvante.

Outros tumores de células germinativas incluem o tumor do seio endodérmico, o coriocarcinoma, o teratoma imaturo e o carcinoma embrionário. Pode estar presente uma mistura destes cânceres. Os marcadores tumorais, como β-HCG, alfafetoproteína e desidrogenase lática (DHL), podem ser detectados em certos tumores de células germinativas. As pacientes que têm um gonadoblastoma precisam ser avaliadas com relação aos cromossomos. Se forem descobertos cromossomos XY, as gônadas deverão ser removidas para impedir o desenvolvimento de disgerminoma. Isto pode ocorrer em 20% das pacientes com gonadoblastoma.

Como estes são tumores potencialmente agressivos, deverá ser implementada a quimioterapia pós-operatória com os diagnósticos de teratoma (teratoma imaturo estádio IA, grau 2 ou 3 ou qualquer estádio mais alto), disgerminomas (estádio II e acima), qualquer tumor de seio endodérmico ou coriocarcinoma.

ALTERNATIVAS À INTERVENÇÃO CIRÚRGICA

Há alternativas válidas para a conduta clínica ou de observação para muitas doenças ginecológicas agudas, mesmo se também houver uma opção cirúrgica à disposição. Como as doenças pélvicas agudas costumam ser acompanhadas de dor intensa ou sangramento, até um ponto em que o cirurgião geral consideraria uma emergência cirúrgica na parte superior do abdome, damos aqui algumas orientações para o julgamento clínico que permita ao cirurgião evitar ou adiar a operação. Também fornecemos uma abordagem panorâmica da conduta clínica e dos pontos a observar durante a observação de controle.

Hemorragia Uterina Disfuncional

Descrito anteriormente, este problema é manifestação da dissincronia da fisiologia endometrial. Na situação aguda, a conduta clínica não requer um diagnóstico tissular, ou até mesmo por ultrassonografia. Não é necessária a implementação de emergência de dilatação e curetagem. O episódio pode ser truncado pela indução de proliferação aguda e regeneração do endométrio com altas doses de estrogênios, seguidas por indução de um endométrio secretor com um progestágeno.

Um bolo oral ou IV de estrogênios (p. ex., estrogênios conjugados, 5 mg via oral a cada 6 horas por quatro a seis doses ou 25 mg IV por duas doses com 6 horas de intervalo) com administração simultânea de um progestágeno ativo (progesterona micronizada, 100 mg via oral duas vezes ao dia, ou medroxiprogesterona, 10 mg quatro vezes ao dia) estabilizarão o endométrio. O progestágeno precisa ser continuado por pelo menos 7 dias e depois retirado para simular atresia do corpo lúteo. Isto simulará a ordem menstrual de um ciclo ovulatório, embora talvez com sangramento intenso. A paciente deve receber contraceptivos orais por vários meses, para estabilizar os depósitos de ferro, permitir a avaliação organizada de doença estrutural e iniciar um plano para avaliar doença do eixo hipotalâmico-pituitário-ovariano.

Aborto Espontâneo

As gestações no primeiro trimestre são mal sucedidas em 10% a 15% das vezes, frequentemente com sintomas mínimos. Para a paciente que realmente apresente dor ou sangramento, é preciso confirmar se há uma gestação em início. À inspeção do colo uterino, pode-se observar se há um tecido placentário num orifício cervical dilatado; se assim for, poderá ser removido com um fórceps com esponja, resolvendo-se o evento. A necessidade de intervenção cirúrgica com curetagem depende totalmente da quantidade de perda de sangue e da intensidade da

dor. A paciente hemodinamicamente estável e que tenha controle da dor pode completar de forma espontânea o abortamento sem nenhum procedimento.

Gravidez Ectópica

A gravidez ectópica rota é uma emergência cirúrgica, mas há dois outros cenários de gravidez tubária que são passíveis de conduta menos agressiva na paciente hemodinamicamente estável e que tenha perda de sangue intraperitoneal limitada: o abortamento tubário e a gravidez ectópica sem ruptura. O abortamento tubário resulta quando a gravidez é eliminada da extremidade fimbriada da trompa. A dor costuma ser descrita como cólica lateralizada, e o volume de sangue identificado no fundo de saco é de apenas cerca de 100 mL. Estes eventos podem ser autolimitados; e se a dor e as condições hemodinâmicas estiverem sob controle durante a observação, a operação poderá ser evitada.

Uma paciente pode apresentar dor e sangramento vaginal e ser identificada uma gravidez tubária à ultrassonografia. Há conjuntos variáveis de critérios para conduta clínica da gravidez tubária sem ruptura, com base no tamanho gestacional (< 3 cm ou < 5 cm) e na presença de atividade cardíaca fetal, mas o médico deve considerar ativamente uma conduta clínica, e não cirúrgica.

Os procedimentos cirúrgicos para uma gravidez ectópica incluem salpingectomia, salpingostomia ou ressecção segmentar. Para a paciente que deseja manter máxima fertilidade no futuro, é preferível a preservação da trompa.

A conduta clínica para gravidez tubária depende do efeito citotóxico do metotrexato. Existem vários protocolos para dosagem (p. ex., 1 mg/kg) e controle. Recomenda-se a consulta com um ginecologista experiente antes do início.

Infecção Pélvica

O diagnóstico de anexite pode ser desafiador. Mais comumente, o diagnóstico diferencial inclui apendicite, infecção do trato urinário, cisto ovariano roto ou gravidez ectópica, todos os quais compartilham alguns dos sinais e sintomas de anexite. O diagnóstico de anexite (ou doença inflamatória pélvica [DIP]) deve ser feito somente quando a paciente tiver febre, leucocitose, secreção purulenta da cérvice, dor à palpação bilateral delicada dos anexos e sinais peritoneais limitados à pelve. A apendicite é diferenciada pelos sintomas gastrointestinais antecedentes, o padrão de evolução da dor, ausência de secreção cervical e peritonite generalizada. Infecção do trato urinário baixo é distinguida por disúria e piúria óbvia. Raramente os cistos ovarianos ou gravidez ectópica apresentam-se com febre ou leucocitose significativa. Em um estudo clássico, Wolner-Hanssen e colaboradores[8] concluíram que a sensibilidade e a especificidade da avaliação clínica de DIP eram tão precárias que se tornava necessário fazer uma inspeção laparoscópica da pelve para a obtenção de um diagnóstico firme. Embora isso possa ser indevidamente agressivo em muitos casos, este diagnóstico precisa ser aplicado com cautela porque é estigmatizante e rotula a paciente, desproporcionalmente entre as mulheres negras, de condições socioeconômicas inferiores ou com estilo de vida de contracultura.

A DIP aguda, como uma infecção polimicrobiana, é uma doença clínica, não cirúrgica. A principal complicação aguda desta doença é o abscesso tubo-ovariano (ATO). Contudo, ao contrário dos abscessos relacionados com o intestino, a conduta inicial para um ATO é a administração de antibióticos intravenosos de amplo espectro. As indicações para intervenção cirúrgica são ATO roto com peritonite generalizada ou insuficiência de resposta à terapia clínica.

Uma coleção inflamatória pélvica é uma variante clínica do ATO. Embora um abscesso seja um processo infeccioso limitado pela resposta inflamatória entre planos teciduais naturais, a coleção, que pode ser indistinguível à ultrassonografia ou TC, é limitada por superfícies anatômicas do fundo de saco posterior, reto, útero e intestino. As coleções pélvicas são mais comuns que os abscessos verdadeiros e muito mais prováveis de responder à terapia clínica que os abscessos.

Cistos Ovarianos Funcionais

A ruptura de um folículo ou de um cisto do corpo lúteo ou hemorragia intraparenquimatosa no corpo lúteo pode resultar em extrema dor, com sinais de irritação peritoneal localizada. Se a avaliação ultrassonográfica revelar cisto simples e não demonstrar hemorragia intraperitoneal significativa e se o estudo de fluxo Doppler descartar torção ovariana, esta doença aguda se resolverá em 12 a 24 horas. Tudo de que se necessita são líquidos e analgésicos.

Se o evento ocorrer no ovário direito, a condição aguda claramente forçará a consideração de apendicite, mas sintomas gastrointestinais prévios, febre e leucocitose raramente estão presentes.

Torção ovariana é uma emergência cirúrgica e, algumas vezes, exige ooforectomia. No entanto, a menos que o ovário esteja obviamente necrótico no momento da inspeção laparoscópica, o cirurgião deve distorcer o pedículo ovariano e observar diretamente o retorno do fluxo sanguíneo, antes de pensar em remoção.

Leiomiomas Uterinos

Estes tumores do miométrio, benignos, estão presentes em até 40% das mulheres e são mais prevalentes entre as mulheres de ascendência africana. Com a confirmação clínica ou ultrassonográfica do diagnóstico, está indicada a observação da estabilidade com o passar do tempo. Justifica-se intervenção cirúrgica se a paciente apresentar menorragia não responsiva, sintomas intoleráveis de pressão, crescimento rápido, ou mudança de consistência das massas palpáveis. O leiomiossarcoma é suficientemente raro para que a histerectomia ou a miomectomia descartem malignidade, trazendo maior risco estatístico do que a própria lesão.

A conduta expectante é especialmente válida nas mulheres que se aproximam da menopausa, porque os leiomiomas são dependentes de estrogênio, e, com o declínio da produção de estrogênio, tipicamente as lesões diminuirão de tamanho. É importante a observação contínua depois da menopausa, porque o crescimento progressivo neste período pode refletir transformação maligna.

Endometriose e Endometriomas

Esta é uma doença complexa, criada pela presença de tecido endometrial ectópico na cavidade peritoneal ou anexos. Este tecido endometrial se transforma e sangra com o ciclo ovariano. Este processo induz uma resposta inflamatória estéril, resultando em dor, aderências pélvicas e, quando localizado no interior do ovário, em massa hemorrágica complexa conhecida como *endometrioma*. A terapia de primeira escolha para esta doença é a indução clínica de menopausa temporária e supressão do estrogênio ovariano. A conduta cirúrgica para mulheres mais jovens é conservadora, com destruição local de lesões e conservação máxima dos órgãos da reprodução. As mulheres que completaram seus planos de reprodução serão beneficiadas com histerectomia e ooforectomia.

ASPECTOS TÉCNICOS DAS OPÇÕES CIRÚRGICAS

Operação para Menorragia e Sangramento Uterino Anormal

Dilatação e curetagem (D&C) é o procedimento ginecológico clássico para avaliação e possível tratamento de menorragia, menometrorragia e sangramento uterino anormal. Agora se compreende que seu sucesso terapêutico é de 25%, ou menos, e em geral temporário. Como é um procedimento cego, é difícil ter certeza de que o endométrio inteiro seja curetado de modo uniforme, de maneira muito semelhante como tentar passar uma massa mole de bolo de uma tigela com uma colher. Portanto, mais comumente agora, a histeroscopia é usada em conjunto com D&C, para que a cavidade possa ser visualizada e se possa conseguir amostragem ou remoção de qualquer processo patológico. A combinação das duas faz acréscimos à avaliação e ao sucesso terapêutico.

Ademais, as técnicas ablativas agora estão sendo usadas para melhora da terapia para anormalidades hemorrágicas não estruturais.[9,10] Estas técnicas ablativas (*rollerball*, balão térmico, hidroterapia, crioterapia, micro-ondas) são avançadas e são reservadas mais para um cirurgião com muita experiência em histeroscopia e na avaliação e manipulação da cavidade do endométrio.

Técnica: Dilatação e Curetagem Fracionadas

Usa-se um espéculo mais pesado e a lâmina de retração anterior, ou um espéculo bivalve de Graves na vagina, para visualizar a cérvice. Esta é segura transversalmente no lábio anterior, com um tenáculo com dente simples. Usa-se uma cureta Kevorkian para curetar a endocérvice em busca de material. Faz-se uma sondagem através da cérvice, adentrando o útero, fazendo-se leve percussão no fundo do útero para medir a profundidade da cavidade. Esta etapa é importante para ajudar a impedir e/ou reconhecer perfuração uterina no restante do procedimento. A cérvice é dilatada com dilatadores graduados de diâmetro crescente. Neste momento, se a histeroscopia for realizada, o histeroscópio será introduzido através do colo uterino, chegando ao útero, para visualização da cavidade endometrial, sendo comumente usada glicina ou solução salina como meio de distensão. Realiza-se a fase de curetagem. Introduz-se uma cureta aguda (do maior diâmetro que se encaixe facilmente na cérvice) delicadamente na cérvice e na cavidade endometrial. Isto deve ser feito sem pressão excessiva ou força indevida. O fundo deve ser encontrado, e um movimento firme de retirada deve ser aplicado até que a cureta chegue à junção cérvico-uterina. Isto deve ser repetido enquanto se fazem movimentos circunferenciais em torno da cavidade uterina, tentando curetar o máximo possível da cavidade endometrial. O procedimento é encerrado; os instrumentos são removidos com atenção cuidadosa ao colo uterino, que pode sangrar quando o tenáculo for removido. Em geral, o sangramento cessa com uma pressão e/ou nitrato de prata ou solução de Monsel.

Complicações em Potencial

Como em qualquer procedimento cirúrgico, pode ocorrer infecção por manipulação da cavidade ou sangramento do revestimento endometrial desnudo. Ademais, é possível a perfuração da cavidade uterina e pode ocorrer em qualquer das fases do procedimento. No entanto, ocorre mais comumente durante a sondagem do útero, podendo resultar em sangramento da área perfurada. A perfuração, em geral, é na linha média e tem caráter autolimitante. Habitualmente, é necessária apenas observação durante 24 horas. Se houver sangramento contínuo, evidenciado por diminuição da hemoglobina ou aumento da dor abdominal, ou se estiverem presentes outros sintomas, poderá ser necessária exploração por laparoscopia ou laparotomia. É possível a lesão do intestino com perfuração, embora seja rara.

Tratamento de Cisto ou Abscesso das Glândulas de Bartholin

Grandes cistos sintomáticos na glândula de Bartholin ou abscessos dolorosos podem não responder ao tratamento conservador. As opções de tratamento cirúrgico para isto incluem:

1. Incisão e drenagem com colocação de cateter Word
2. Marsupialização
3. Excisão da própria glândula

Esta última raramente é indicada. Tipicamente, precisa-se apenas de incisão e drenagem com controle apropriado e/ou marsupialização para tratar esta doença.

A incisão e a drenagem, em geral, são feitas no lado vestibular do anel himenal, numa parte dependente inferior do cisto ou do abscesso, usando um bisturi. O cisto é estabilizado e se faz uma incisão nele próprio. Coloca-se um pequeno cateter Word no cisto para drenagem, e a lesão é reavaliada semanalmente. As pacientes com abscessos devem ser pré-tratadas com antibióticos.

Para realizar a marsupialização, faz-se uma incisão elíptica na mucosa vestibular, indo até a parede da glândula. Faz-se então uma incisão na parede da glândula no comprimento inteiro da elipse. Evacua-se o conteúdo, e a parede do cisto é suturada à mucosa vestibular com fio absorvível sintético 3-0, de forma interrompida ou utilizando ponto de beisebol (Fig. 75-9). A paciente é colocada em um esquema de banhos de assento quentes. Se a lesão for um abscesso, será dada uma cobertura adequada de antibióticos à paciente. Realizando marsupialização ou incisão e drenagem, deve ser evitado o intercurso sexual até que a área esteja inteiramente fechada.

Conização

A conização pode ser realizada com um bisturi frio ou LEEP. A conização com LEEP engloba a remoção da zona de transformação com uma alça ectocervical, seguida por uma remoção de espécime endocervical com uma alça endocervical. Este é um procedimento chamado de *cartola* e permite amostragem do canal. Se for feita uma conização com bisturi frio na sala de operação, coloca-se um tenáculo com dente único no lábio anterior da cérvice. São feitas suturas de retenção em forma de oito com Vicryl 0-0 nas posições das 3 e 9 horas de um relógio. Faz-se uma incisão circunferencial em torno da zona de transformação e da lesão. O espécime é seguro com pinças de Allis, para manter a orientação, e faz-se uma incisão circunferencial mais profunda na cérvice. O espécime é removido com um bisturi ou tesoura de Mayo. Coloca-se uma sutura de marcação na posição de 12 horas da peça e se realiza uma curetagem endocervical acima da biópsia em cone. O risco de recorrência de displasia depende das condições das margens endocervicais e ectocervicais, bem como de a curetagem endocervical ser positiva para displasia.

Operação para Cistos de Ovário

Os cistos de ovário são comuns, especialmente os cistos funcionais. Os cistos de ovário benignos já foram discutidos. Quando encontrados, a decisão é: "Qual a conduta mais apropriada?" O tratamento é individualizado para cada paciente, dependendo do cenário clínico. Quando um cisto de ovário é um achado incidental no momento de outra operação, é impor-

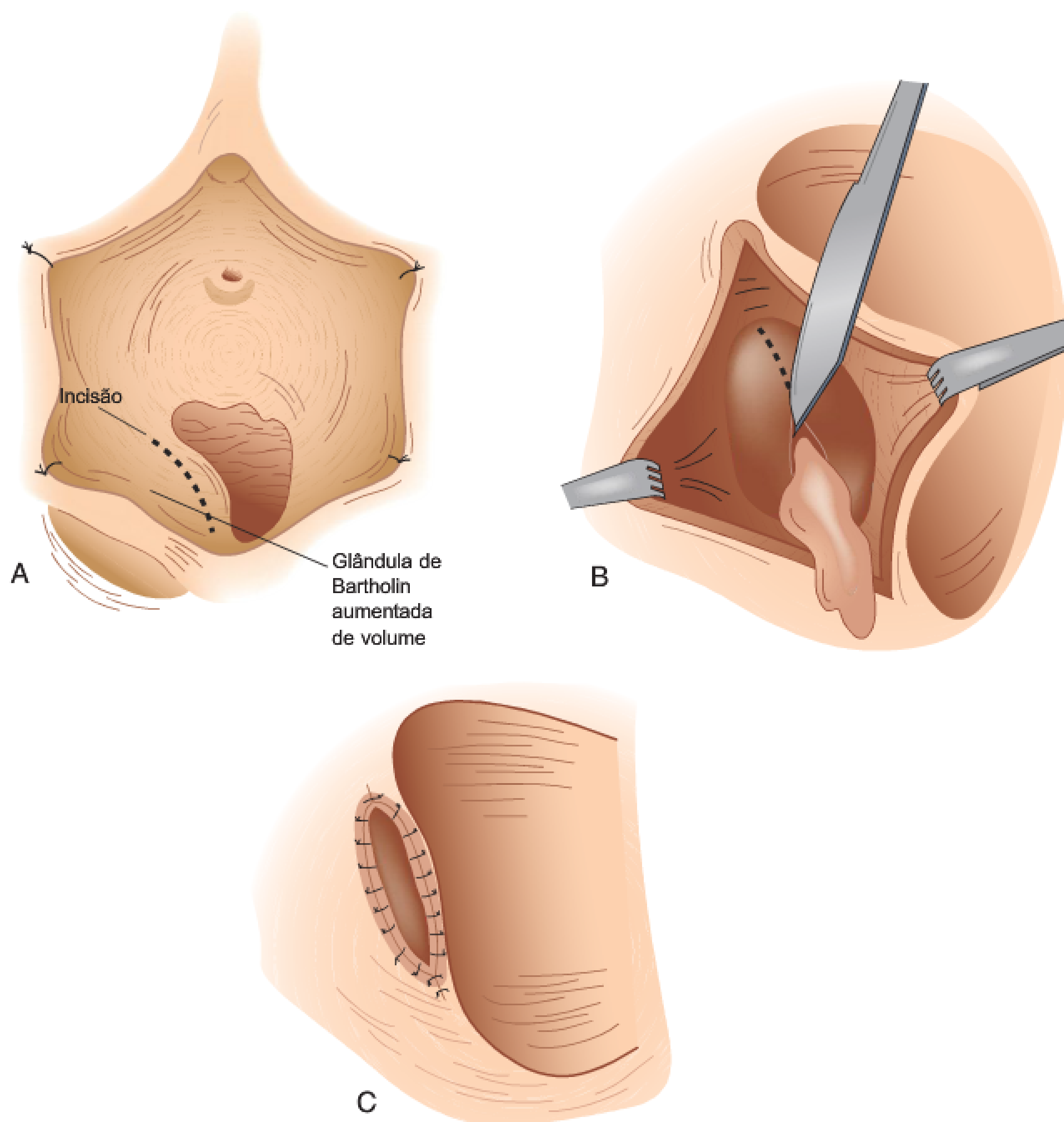


Figura 75-9 **Marsupialização da glândula de Bartholin. A, Retração do lábio e incisão sobre a mucosa da vagina. B, Parede da glândula é excisada. C, Marsupialização completada.** (Modificado de Mitchell CW, Wheeless CR: Atlas of Pelvic Surgery, 3 rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1997.)

tante saber quais são os sintomas da paciente, se é que eles existem, onde a paciente está no ciclo menstrual e qual o tamanho normal do folículo para aquela parte do ciclo.

É crítico lembrar-se de que a qualquer momento que a operação seja realizada nos anexos, há risco de formação de aderências que poderiam inibir a fertilidade. Se a paciente estiver assintomática e tiver pequeno cisto funcional, o mais apropriado é a observação, especialmente se a paciente for mais jovem. Se o cisto ovariano funcional for grande (> 5,0-6,0 cm) e/ou sintomático, pode-se pensar em aspiração. Se o cisto for maior ou não for compatível com lesão funcional, pode-se pensar em ooforectomia, se a paciente estiver próxima da menopausa. Como alternativa, pode-se pensar em cistectomia ovariana. Esta opção remove o cisto, mas preserva a função do ovário. Também reduz o risco de recorrência, em comparação com a drenagem de cistos ovarianos.

Técnica

Drenagem de Cisto Ovariano

É obrigatório, antes de pensar em drenagem, que o cisto ovariano seja benigno e funcional. Sendo isto observado, poderá ser usada uma agulha oca, por meio de laparoscopia ou laparotomia exploradora, para penetrar o cisto num ângulo de 90 graus e para aspirar o líquido do cisto através de tubos e seringa conectados à agulha. A aspiração é realizada até que todo o líquido seja removido. O líquido deve ser enviado para análise patológica para se ter certeza do diagnóstico preciso. A agulha é removida e o procedimento é encerrado.

Ooforectomia com ou sem Salpingectomia

Quando se deseja ooforectomia, identifica-se e isola-se o ligamento infundibulopélvico (IP). O ureter ipsilateral precisa ser identificado, notando-se se está afastado da área do ligamento

IP a ser ligada. Com o ligamento IP isolado, as seguintes estratégias podem ser seguidas:

1. Pinçar, seccionar e ligar o IP com sutura.
2. Ligar o IP com uma ou duas *endoloops* e depois dissecá-lo cirurgicamente.
3. Cauterizar o IP com cautério bipolar e dissecá-lo com instrumento agudo.

Se a trompa ipsilateral tinha que ser removida, realiza-se dissecção através da mesossalpinge com pinça, dissecção por instrumento agudo e ligadura com sutura ou com coagulação bipolar e dissecção com bisturi. Se o útero estiver presente, deve-se dar atenção ao ligamento útero-ovariano. Este ligamento deve ser dissecado de maneira semelhante, como já descrito, com cautério bipolar ou a técnica do clampe. O ovário, completamente dissecado, pode ser removido, possivelmente em conjunto com a trompa uterina.

Cistectomia Ovariana

Para começar uma cistectomia ovariana, faz-se uma incisão na cápsula ovariana na área do cisto, no lado antimesovariano do ovário. Depois da incisão na cápsula, o cisto é dissecado da cápsula por dissecção com bisturi e/ou por dissecção romba. Para esta dissecção, podem ser usados tesoura, bisturi, dissector Kitner, hidrodissecção ou uma combinação destes, tendo-se cuidado em evitar romper o cisto. Uma vez removido o cisto na sua totalidade, a base da cápsula ovariana costuma ter um certo sangramento. A hemostasia poderá ser obtida na base com eletrocautério ou por sutura. Uma vez obtida a hemostasia, a maioria dos cirurgiões não sutura a cápsula, mas aproxima as bordas frouxamente, para fechamento espontâneo. Acredita-se que isto reduza o risco de formação de aderências. Para reduzir a formação de aderências neste momento, pode ser usado Interceed ou outras barreiras à adesão.

Complicações em Potencial

O sangramento de grandes pedículos vasculares é o maior risco em potencial. Se não for conseguida uma hemostasia completa, os grandes vasos poderão ter um sangramento copioso e rápido. A complicação mais crônica da operação nos anexos é a formação de aderências, com infertilidade ou subfertilidade. A lesão do ureter sempre é uma preocupação durante esta operação, se o trajeto ureteral não for monitorado de modo apropriado.

Operação para Gravidez Tubária ou Ectópica

Há muitas opções para o tratamento de gravidez ectópica. As cirúrgicas incluem salpingostomia, ressecção segmentar ou salpingectomia, dependendo do desejo de fertilidade no futuro ou de a trompa ser recuperável ou não. Como nas discussões anteriores, estes procedimentos podem ser realizados através de laparoscopia, laparotomia ou minilaparotomia.

Técnica

Salpingostomia

Com uma salpingostomia, faz-se uma incisão linear na linha antissalpingética na gravidez. Em geral, esse procedimento é realizado com uma agulha monopolar. A gravidez é removida da trompa. No passado, discutia-se a realização de "ordenha" da gravidez tubária; no entanto, ela não é mais recomendada por aumentar o risco de reter tecido. Uma vez removida completamente a gravidez, obtém-se hemostasia com cautério mono ou bipolar. A trompa não é suturada, mas é deixada aberta para fechar-se espontaneamente. Demonstra-se que isto melhora as taxas de patência e de fertilidade (Fig. 75-10).

Ressecção Segmentar

Na ressecção segmentar, a porção da trompa que engloba os produtos da concepção é ressecada e as extremidades proximais e distais são deixadas *in situ*. Isto dá a opção de reanastomose, numa data posterior, se a paciente assim o escolher. A mesossalpinge é perfurada num espaço avascular. As ligaduras são feitas em cada lado da gravidez. O segmento é ressecado com bisturi entre as ligaduras, e os vasos da mesossalpinge são inspecionados em busca de lesão e, se necessário, pinçados.

Salpingectomia

Na salpingectomia, a trompa é pinçada e a mesossalpinge é reparada usando-se cautério bipolar, uma *endoloop*, ou pinças com uma ligadura com sutura. A trompa é retirada com instrumento cortante. A área é examinada cuidadosamente para se assegurar a hemostasia (Fig. 75-11).

Em casos raros, a gravidez ectópica está no abdome, não na trompa. Nestes casos, o feto é removido com ligadura do cordão umbilical perto de sua inserção na placenta. Devido à vascularidade da placenta, esta é deixada *in situ*, executando-se, depois, uma subsequente terapia clínica com metotrexato.

Complicações em Potencial

A irrigação vascular da trompa na gravidez aumenta acentuadamente e, portanto, há risco de sangramento durante a operação e depois dela. Se a trompa for preservada, haverá risco de a gravidez subsequente ser uma gravidez ectópica recorrente. Igualmente, há um risco de retenção de tecido placen-

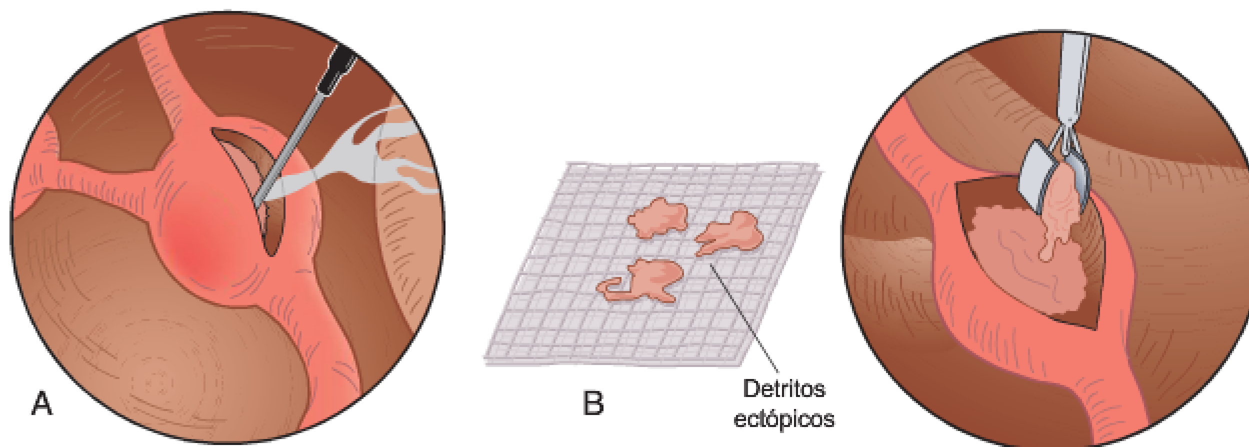


Figura 75-10 Salpingostomia. **A**, Tuba de Falópio é aberta de maneira longitudinal. **B**, Tecido trofoblástico removido em pedaços. (Modificado de Mitchell CW, Wheeless CR: Atlas of Pelvic Surgery, 3 rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1997.)

tário na trompa e gravidez ectópica persistente. As aderências dos anexos afetados também são um risco significativo, quer a trompa seja preservada ou removida.

Histerectomia

A histerectomia é um dos procedimentos mais comuns a ser realizados. A via para fazer a histerectomia depende da indicação para a operação, do tamanho do útero, da descida da cérvice e do útero, da forma da vagina, do tamanho da paciente e da habilidade e preferência do cirurgião. As vias cirúrgicas para histerectomia incluem histerectomia total abdominal (HTA), histerectomia total vaginal (HTV), histerectomia vaginal assistida por laparoscopia (HVAL), e duas novas técnicas: histerectomia total laparoscópica (HTL) e histerectomia supracervical laparoscópica (HSL).[11]

Devido ao impacto significativo do acesso transvaginal sobre a apreciação das relações anatômicas, a histerectomia vaginal e a histerectomia assistida por laparoscopia só devem ser realizadas por um cirurgião vaginal experiente.

Técnica

Qualquer incisão abdominal inferior (vertical, Pfannenstiel, Maylard, Cherney) pode ser usada. O intestino é afastado da pelve, e a paciente, colocada em posição de Trendelenburg. Os ureteres são identificados, e as etapas a seguir são realizadas bilateralmente (Fig. 75-12).

O ligamento redondo é identificado, incisado entre pinças e ligado com fio absorvível 0-0. As folhas do ligamento largo são incisadas anterior e posteriormente, sendo a folha anterior aberta até a prega vesicouterina. Se o ovário deve ser preservado, a trompa proximal e o ligamento útero-ovariano são pinçados, incisados e ligados. Se a tuba e o ovário forem removidos, o ligamento infundíbulo pélvico será duplamente pinçado, incisado e duplamente ligado com um fio absorvível 0-0 e uma sutura absorvível sintética 0-0, como descrito em detalhes previamente.

Depois de isto ter sido realizado bilateralmente, a prega vesicoperitoneal é elevada e incisada. As finas fixações da bexiga à fáscia pubovesical são dissecadas, separando a bexiga da cérvice. O fino tecido adventício que cerca os vasos uterinos é esqueletonizado, dissecando o tecido para expor os vasos uterinos. Estes são pinçados, incisados e ligados ao nível do segmento uterino inferior. Isto é efetuado por colocação da ponta da pinça no útero em ângulo reto com o eixo da cérvice e deslizando ou afastando-se do útero. O pedículo é incisado e se faz uma ligadura com sutura simples com fio absorvível 0-0. Os ligamentos cardinal e uterossacro são sequencialmente pinçados, incisados e ligados com sutura de transfixação dupla de Haney. Cada pinça é colocada medialmente ao pedículo anterior para permitir que o ureter se retraia passivamente em direção lateral. Pode-se entrar na parte anterior da vagina por uma incisão e corte com bisturi ou tesoura. Alternativamente, podem ser usadas pinças em ângulo reto para pinçar o ângulo da vagina, abaixo da cérvice distal. O tecido acima deste pinçamento em ângulo é então incisado e ligado com uma sutura de Haney. Com a luz da vagina agora exposta, usa-se dissecção cortante para completar a secção da vagina. A parede vaginal, incorporando a fáscia perivaginal, muscular e borda mucosa, é fechada com uma série de pontos em oito, feitos com fio absorvível 0-0, com os pontos dos ângulos incorporando o ligamento uterossacro ipsilateral. As ligaduras devem ser firmes, mas não a ponto de estrangular as bordas vaginais. O peritônio pélvico não precisa ser fechado. A pelve é irrigada, assegura-se a hemostasia e a incisão abdominal é fechada como de rotina.

Complicações em Potencial

Devido à proximidade do ureter com a cérvice, os vasos uterinos e o ligamento infundibulopélvico, o ureter pode ser lesado durante a histerectomia, e com a dissecção necessária entre a bexiga e a cérvice, a lesão da bexiga, da mesma forma, é uma complicação comum. É obrigatório que estas lesões sejam reconhecidas e reparadas no intraoperatório, se possível. Fístulas, como a vesicovaginal ou a ureterovaginal, também podem se formar no pós-operatório, secundariamente à lesão isquêmica causada por desnudamento da muscular da bexiga ou aprisionamento parcial com uma sutura vaginal.

A irrigação para o útero e ovários é rica. O sangramento intra- e pós-operatório é uma preocupação. Um pedículo antes seguro pode começar a sangrar de maneira aguda no pós-ope-

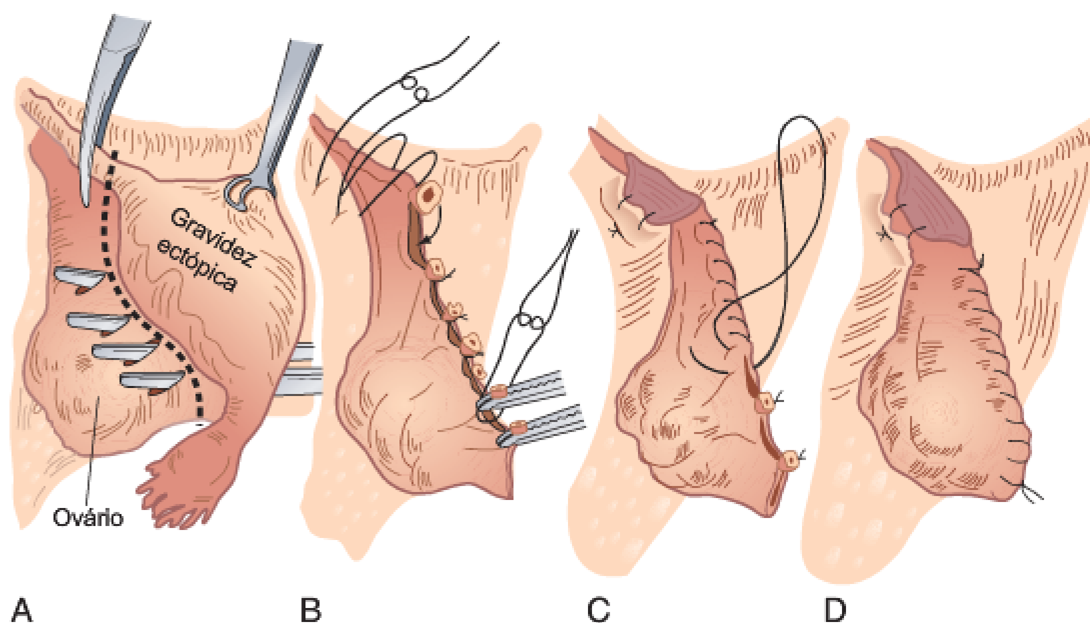


Figura 75-11 **Salpingectomia. A, A tuba é excisada a partir da porção cornual através da mesossalpinge até a fímbria. B, Pedículos são ligados, o alinhamento peritoneal é restabelecido, e porção cornual da tuba é enterrada dentro do segmento posterior do corno uterino. C, Mesossalpinge é reperitoncalizada. D, Mesossalpinge é fechada e o procedimento, completado.** (Modificado de Mitchell CW, Wheeless CR: Atlas of Pelvic Surgery, 3 rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1997.)

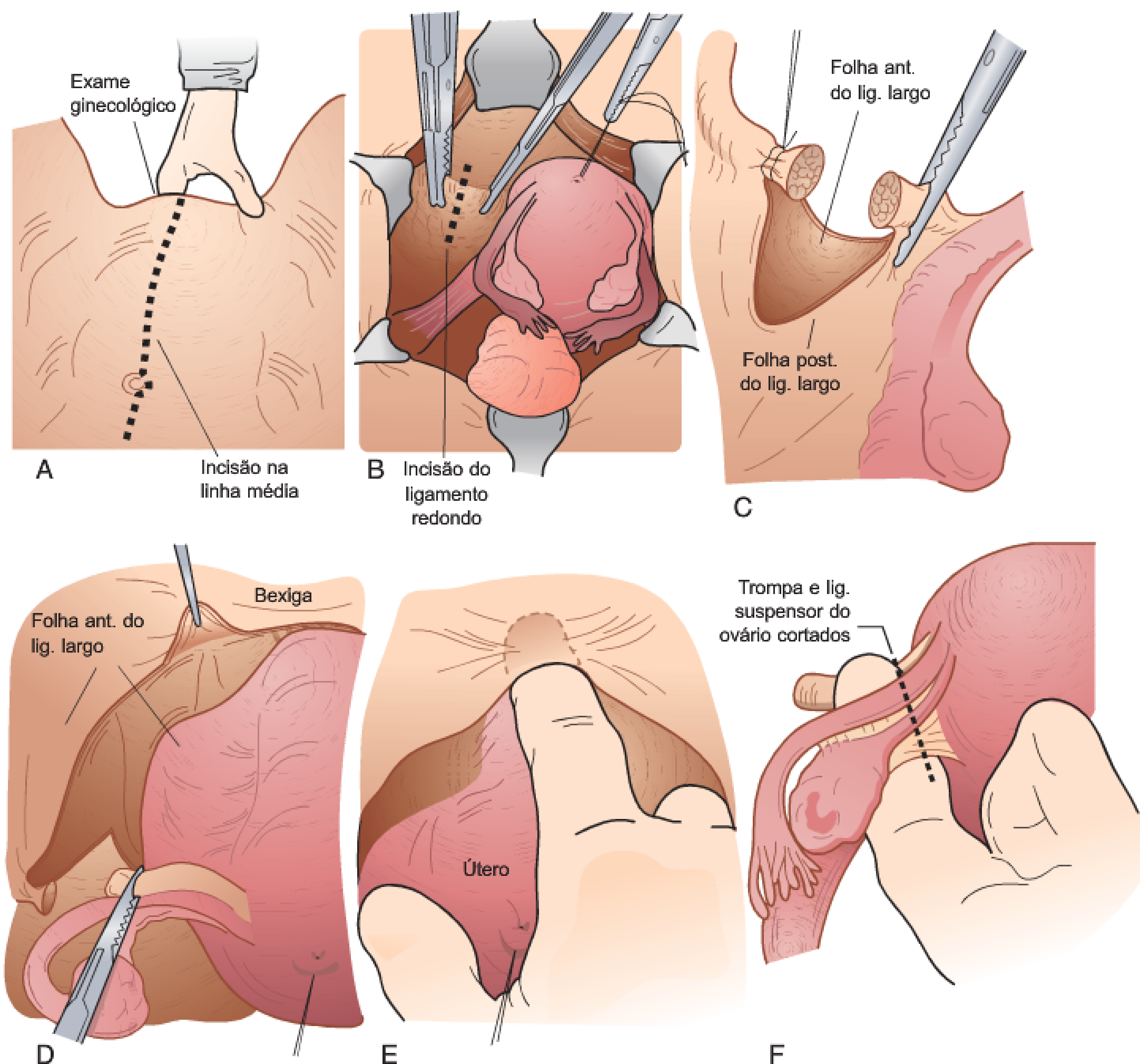


Figura 75-12 **A** a **N**, **Histerectomia**. (Modificado de Mitchell CW, Wheeless CR: Atlas of Pelvic Surgery, 3 rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1997.)

ratório. Um vaso do coto vaginal, não percebido devido a um vasoespasmo operatório, pode causar um hematoma no fundo de saco pélvico. Tromboembolismo originado na vasculatura pélvica também é um problema pós-operatório em potencial. A histerectomia é considerada um procedimento potencialmente contaminado, devido à entrada na vagina. É comum a infecção do fundo de saco pélvico, apesar do uso de rotina de antibióticos profiláticos.

Recentemente, houve aumento da discussão referente ao efeito da histerectomia sobre o assoalho pélvico. A falha em reaproximar a fáscia endopélvica ou a falha na cicatrização resulta em um grande defeito fascial endopélvico apical. O que acarreta uma enterocele apical, cujo tamanho evolui com o passar do tempo. Estima-se que 60% das mulheres por volta dos 60 anos de idade tenham defeitos de sustentação pélvica significativos.

Histerectomia Radical

A histerectomia radical pode ser realizada através de uma incisão vertical, de Cherney ou de Maylard. Uma vez adentrada a pelve, abre-se o espaço retroperitoneal, e os espaços pararretais são alargados. Os limites do espaço paravesical são a sínfise púbica, anteriormente, o ligamento cardinal, posteriormente, a artéria umbilical obliterada, medialmente, e a veia ilíaca externa, lateralmente. Os limites do espaço pararretal são o ligamento cardinal, anteriormente, o sacro, posteriormente, o ureter, medialmente, e a artéria hipogástrica, lateralmente. Desenvolve-se então o retalho da bexiga até o nível da vagina. As artérias uterinas são isoladas até a sua origem e ligadas. O ureter é então separado da folha medial do ligamento largo, alargando-se o túnel parametrial. O ureter é separado do tecido parametrial e deslocado lateralmente. Entra-se, então, no espaço retovaginal, e os ligamentos uterossacrais são seccionados a dois terços da distância

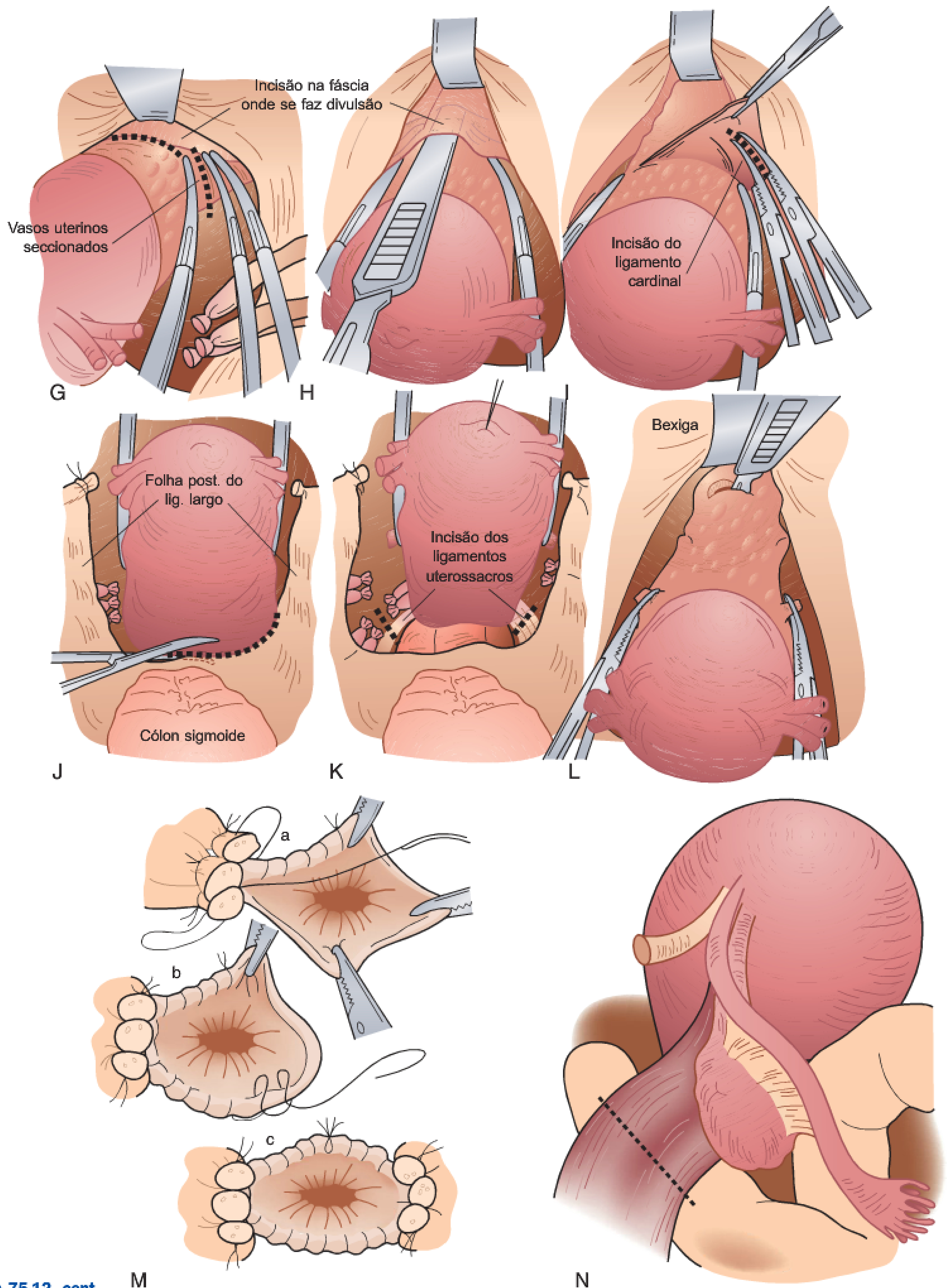


Figura 75-12, cont.

até o sacro. O volume de retenção urinária no pós-operatório está relacionado à distância do sacro em que o ligamento uterossacro é ligado. O paramétrio fica, então, na parede lateral. A peça é removida quando se entra na vagina 1 cm abaixo da cérvice. As suturas nos ângulos são feitas com pontos de Vicryl Heaney 0-0, e a cúpula vaginal é fechada com pontos em forma de oito com Vicryl 0-0. Novas técnicas cirúrgicas para o tratamento do câncer cervical incluem histerectomia total radical laparoscópica com linfadenectomia e traquelectomia radical vaginal com preservação de fertilidade.[12,13]

OPERAÇÃO DURANTE A GRAVIDEZ

A operação se faz necessária em 0,1% a 2,2% das grávidas. Alterações da fisiologia maternofetal, aumento de volume da gestação e alterações nas posições dos órgãos maternos podem tornar o diagnóstico e o tratamento um desafio. Neste tópico, são enfocadas questões importantes para o cirurgião considerar antes de prosseguir para a sala de operação.

Alterações Fisiológicas

Durante a gravidez, alterações de múltiplos sistemas resultam em alteração da fisiologia.

Sistema Cardiovascular

O volume sanguíneo aumenta 45% a 50% a termo. A produção de hormônio placentário estimula a eritropoiese materna, o que aumenta a massa de hemácias em aproximadamente 20%. Isto resulta numa hemodiluição funcional, manifestada por uma anemia fisiológica. Portanto, a gravidez deve ser considerada um estado hipervolêmico.

A frequência cardíaca materna aumenta já com 7 semanas de gravidez. No final da gravidez, a frequência cardíaca materna aumenta cerca de 20% com relação aos valores anteriores.

A resistência vascular sistêmica diminui 20%, mas gradualmente aumenta próximo ao termo. Isto resulta numa diminuição das pressões arteriais sistólica e diastólica durante a gravidez, com gradual recuperação aos valores de antes da gravidez até o termo. Como há elevação da pressão no sistema venoso, há diminuição do retorno das extremidades inferiores, resultando em edema dependente.

Sistema Respiratório

Na gravidez o volume-minuto aumenta, enquanto o volume residual funcional diminui (Tabela 75-6). Embora pareça intuitivo que o volume pulmonar diminua durante a gravidez, um aumento do volume-minuto, associado a uma expansão dos diâmetros anterior e posterior do tórax, resulta em aumento do volume de ventilação pulmonar, assim também aumentando a ventilação-minuto. Estas alterações resultam numa alcalose respiratória compensada. A PCO_2 normal na gravidez varia de 28 a 35 mmHg. Em geral, a PO_2 é igual ou superior a 100 mmHg. O consumo de oxigênio e a taxa metabólica basal também aumentam durante a gravidez em cerca de 20%.

Essas alterações fisiológicas resultam em menos reserva pulmonar para a grávida com doença aguda, reduzindo o tempo necessário para a piora do desconforto respiratório à insuficiência respiratória. É obrigatória a intervenção precoce.

Trato Gastrointestinal

Durante a gravidez, há diminuição da motilidade gastrointestinal. Isto é causado por alterações mecânicas no abdome, com aumento do volume do útero e relaxamento da musculatura lisa induzidos pela alta produção de progesterona na gravidez. O esvaziamento gástrico pode ficar retardado por até 8 horas. As grávidas devem ser consideradas como pessoas que têm um estômago funcionalmente cheio durante todo o tempo. Ademais, uma diminuição da motilidade do intestino grosso pode resultar em constipação acentuada o suficiente para causar dor abdominal significativa.

Alterações da Coagulação

A gravidez é um estado hipercoagulável. O fibrinogênio aumenta cerca de 30% com relação aos valores basais. O estado hipercoagulável da gravidez se associa a um aumento do risco de trombose venosa profunda e embolia pulmonar. Isto ocorre particularmente com o repouso no leito ou imobilização durante o período gestacional.

Alterações Renais

A gravidez aumenta o fluxo sanguíneo para a pelve renal em cerca de 50%. Isto resulta em aumento da taxa de filtração glomerular. É comum a micção frequente. A concentração de creatinina no sangue é cerca de 40% menor que em um estado fora da gravidez. Portanto, um valor de creatinina de 1 mg/dL durante a gestação deve ser considerado anormal.

Tabela 75-6 Mudanças Fisiológicas da Gravidez

SISTEMAS	MUDANÇAS	RESULTADO
Cardiovascular, hemodinâmico	Aumento do volume sanguíneo em 50%; massa de hemácias aumentada em 20%; débito cardíaco aumentado em 50%; frequência cardíaca aumentada em 20%; resistência vascular sistêmica diminui 20%	Estado de alto débito cardíaco com anemia hemodilucional
Respiratório	Volume-minuto aumentado em 20%; capacidade residual funcional diminuída em 15%; volume de ventilação pulmonar aumentado em 20%-30%; consumo de oxigênio aumentado em 20%	Alcalose respiratória compensada
Gastrointestinal	Relaxamento do músculo liso; esvaziamento gastrointestinal retardado	Estômago cheio; constipação
Coagulação	Fibrinogênio aumentado em 30%; proteína C diminuída em 30%-40%	Estado de hipercoagulabilidade independentemente de fatores de risco
Renal	Taxa de filtração glomerular aumentada em 50%; creatinina sérica diminuída em 40%; hidronefrose fisiológica	Aumento do volume de urina; risco aumentado para infecção do trato superior

O diâmetro ureteral aumenta na gravidez, secundariamente à compressão do ureter e relaxamento da musculatura lisa. O peristaltismo fica retardado e ocorre refluxo livremente da bexiga para o segmento inferior do ureter. Isto resulta em aumento da incidência de pielonefrite durante a gravidez. Portanto, a bacteriúria assintomática deve ser agressivamente tratada.

Técnicas por Imagens

A mais comum das técnicas por imagens usadas durante a gravidez é a ultrassonografia, considerada a modalidade mais segura e usada para avaliação fetal. Nas pacientes com dor abdominal, um estudo ultrassonográfico deve ser considerado o teste propedêutico de primeira escolha. Durante a ultrassonografia, deve ser documentada a presença de uma gravidez intrauterina, se possível. Ademais, pode ser pedida a avaliação do fundo de saco em busca de líquido, do ureter, em busca de dilatação ou cálculos, da vesícula, em busca da presença de cálculos e da placenta, procurando-se anormalidades.

A RM também pode ser usada durante a gravidez. Não há dados sugerindo qualquer aumento do risco por esta modalidade; de fato, a RM agora é usada para diagnosticar anormalidades fetais, especialmente aquelas do sistema nervoso central.

Embora haja riscos teóricos associados à radiação ionizante, felizmente a maioria dos procedimentos radiográficos para diagnóstico associa-se a um risco mínimo, ou ausente, para o feto. As evidências existentes sugerem que não haja aumento de risco para o feto com relação a malformações congênitas, restrição ao crescimento ou abortamento por procedimentos radiográficos que exponham o feto a doses de 5 rads, ou menos. Em 1995, o American College of Obstetrics and Gynecology publicou diretrizes referentes às imagens para diagnóstico durante a gravidez. Estas diretrizes publicadas refletem as nossas opiniões. As mulheres devem ser tranquilizadas de que a preocupação sobre exposição a radiação não deve impedir procedimentos propedêuticos clinicamente indicados. Nunca é demais enfatizar que o bem-estar materno é de máxima importância, e os procedimentos propedêuticos devem ser pedidos com a finalidade de facilitar um diagnóstico rápido.

Avaliação Clínica durante a Gravidez

A dor abdominal durante a gravidez pode confundir o clínico. É natural que o clínico atribua a maior parte das dores abdominais à gravidez; entretanto, outros sistemas orgânicos são afetados durante a gravidez na mesma taxa da população geral. Além desses diagnósticos, também deve ser considerado o diagnóstico específico na mulher grávida.

Apendicite

Apendicite é uma das complicações cirúrgicas mais comuns na gravidez, com uma incidência de aproximadamente duas por 1.000 mulheres grávidas. Esta incidência não é mais alta que a da população geral; entretanto, a localização do apêndice durante a gravidez muda com o deslocamento cranial do apêndice pelo avançar da gestação[14] (Fig. 75-13). Todavia, o sintoma de apresentação mais comum é a dor no quadrante inferior direito. Esta se apresenta independentemente da idade gestacional. O diagnóstico de apendicite na gravidez pode ser difícil porque muitos dos sintomas de apendicite são vistos durante a gravidez. Dor no quadrante inferior direito pode ser tomada por dor no ligamento redondo, e náusea, vômitos e desconforto abdominal podem ser tomados por hiperêmese gravídica. Como se vê, comumente, uma leucocitose leve na gravidez pode confundir o diagnóstico. No entanto, outros sintomas, como febre e anorexia, podem ajudar o clínico a estabelecer o diagnóstico. Pode ser usada ultrassonografia, mas esta tem valor limitado se as alças intestinais estiverem distendidas. A TC não contrastada pode ser usada, se necessário, para auxiliar no diagnóstico.

A ruptura do apêndice durante a gravidez aumenta a morbidade e mortalidade perinatais. Isto é particularmente verdadeiro quando a ruptura ocorre depois de 20 semanas de gestação. A peritonite aumenta o risco de trabalho de parto pré-termo e parto pré-termo. Portanto, é prudente que o clínico faça um diagnóstico precoce e prossiga imediatamente com a intervenção cirúrgica.

Colelitíase

Depois da apendicite, a doença do trato biliar é a segunda causa mais comum de doença cirúrgica geral encontrada durante a gravidez. Em geral, a colelitíase da gravidez se desenvolve pela obstrução do ducto cístico. A apresentação clínica vai de crises intermitentes de dor biliar até dor persistente que se irradia para a área subescapular, nos casos em que o colédoco é obstruído por um cálculo. A ultrassonografia é útil para detectar a presença de cálculos. O diagnóstico diferencial de colelitíase aguda inclui dor aguda no fígado durante a gravidez, síndrome HELLP (do inglês, h*emolysis, e*levated l*iver enzymes, low* p*latelets* — hemólise, enzimas hepáticas elevadas, plaquetas baixas) e pré-eclâmpsia grave. As crises iniciais podem ser tratadas de maneira conservadora, com líquidos intravenosos, antibióticos e antiespasmódicos; entretanto, sem a pronta resolução dos sintomas, a operação deverá ser considerada. A demora em operar uma paciente com colelitíase pode aumentar a morbidade perinatal. Apesar da dificuldade em potencial de operar uma grávida, demonstra-se morbidade mais baixa nas pacientes tratadas cirurgicamente, em particular no caso envolvendo obstrução. Nas gestações em início, pode-se pensar em colecistectomia laparoscópica.

Embora rara, a pancreatite pode se apresentar durante a gravidez. A causa mais comum de pancreatite nas grávidas é a colelitíase. No entanto, a pancreatite pode ser complicação de pré-eclâmpsia grave ou da síndrome HELLP. A pancreatite causada por toxicidade do álcali do leite pode ser vista nas pacientes que usam antiácidos excessivamente.[15]

Obstrução Intestinal

A incidência de obstrução intestinal é semelhante à da população geral. As pacientes apresentam sintomas clássicos de cólicas abdominais associadas a peristaltismo hiperativo. Náusea e vômitos estão presentes em aproximadamente 80% dos casos. A distensão intestinal é acentuada. Deve ser realizada laparotomia antes que ocorram necrose e perfuração do intestino. Se ocorrer perfuração durante a gravidez, haverá um aumento significativo da morbidade e mortalidade maternas e perinatais.

Massas Ovarianas

Com o uso frequente da ultrassonografia no início da gravidez, o cisto do corpo lúteo da gravidez frequentemente é identificado. Este é fisiológico e, na ausência de sintomas de torção, exige apenas acompanhamento para assegurar o diagnóstico. A progesterona produzida nas primeiras 14 semanas de gestação é necessária para sustentar a gravidez até que a produção placentária de progesterona a substitua. Portanto, se for necessária operação para sintomas de torção ou sangramento, deverão ser envidados todos os esforços para preservar o corpo lúteo no primeiro trimestres.

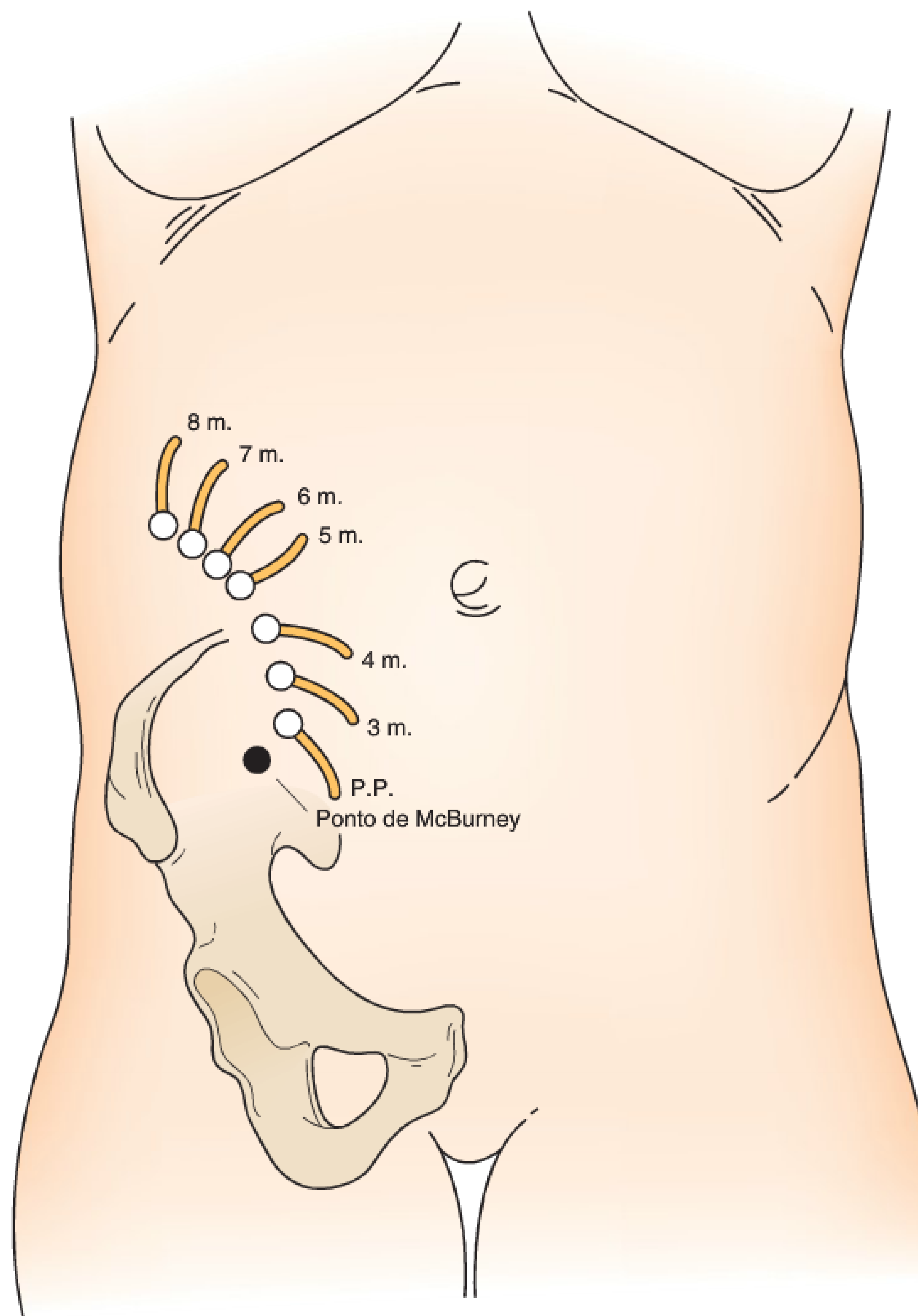


Figura 75-13 **Localização do apêndice durante a gestação. Modificado de Bauer e colaboradores (JAMA, 1932), a localização aproximada do apêndice durante os meses sucessivos de gestação é diagramada. No planejamento da operação, é melhor fazer a incisão abdominal sobre o ponto máximo de sensibilidade, a menos que exista uma grande disparidade entre este ponto e a localização teórica do apêndice.** (De Ludmir J, Stubblefield PG: Surgical procedures in pregnancy. In Gabbe S, Neibyl JR, Simpson JL [eds]: Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies, 4 th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2002, p 617.)

Complicações Obstétricas Resultando em Dor Abdominal

Descolamento Prematuro da Placenta

O descolamento prematuro da placenta costuma ocorrer no terceiro trimestre. Pode associar-se a uma dor abdominal lancinante. Contrariando a crença popular, o sangramento vaginal manifesto não precisa estar presente para ser firmado o diagnóstico. A ultrassonografia tem pouco uso porque somente 5% a 10% dos descolamentos podem ser vistos. Portanto, o diagnóstico de descolamento prematuro da placenta é clínico. Em geral, os descolamentos se associam à hipertonicidade uterina, resultando em anormalidades da frequência cardíaca fetal. É importante que o clínico faça um diagnóstico rápido de descolamento prematuro da placenta.

Trauma pode aumentar o risco de descolamento prematuro da placenta. Há três mecanismos distintos para descolamento prematuro da placenta pós-traumático. No primeiro, trauma contuso do útero, por exemplo, agressão ou colocação do cinto de segurança, pode causar uma lesão direta no local de implantação da placenta. No segundo, o ciclo aceleração-desaceleração rápido que ocorre em acidentes com veículos pode causar uma lesão por força lateral em contragolpe. Finalmente, mesmo na ausência de qualquer lesão física manifesta, a reação adrenérgica aguda ao estresse pode resultar em vasoespasmo uterino suficiente para criar necrose isquêmica no local de implantação; com a reperfusão, um hematoma subplacentário pode dissecar o plano do local de implantação.

A grávida e o feto que sofrem trauma devem ser monitorados por pelo menos 4 horas, com a possibilidade de monitoração prolongada por 24 horas. O descolamento prematuro da placenta pode se tornar rapidamente uma emergência cirúrgica, exigindo parto imediato. Estudos laboratoriais que podem ser úteis no diagnóstico de descolamento prematuro da placenta incluem contagem de plaquetas e fibrinogênio. À medida que o hematoma retroplacentário se expande, são consumidos os fatores de coagulação, especialmente o fibrinogênio e as plaquetas. Isto pode auxiliar o clínico no diagnóstico dos casos ocultos.

Complicações Hepáticas Relacionadas à Gravidez

A síndrome HELLP e o fígado gorduroso agudo da gravidez podem apresentar-se como dor no quadrante superior direito com náusea e vômitos. HELLP é uma forma de pré-eclâmpsia grave. É importante que o clínico não a tome por colelitíase ou outra doença gastrointestinal. A progressão desta doença pode resultar em ruptura da cápsula hepática e morte materna, se o diagnóstico não for feito.

O fígado gorduroso agudo da gravidez, que também traz sério risco de morbidade e mortalidade maternas e fetais, pode apresentar-se da mesma forma. Estudos laboratoriais são úteis no diagnóstico destas entidades, incluindo determinação de DHL, aspartato aminotransferase (AST), contagem de plaquetas, creatinina, ácido úrico e hematócrito. AST e DHL estarão elevadas, as plaquetas, diminuídas, e o hematócrito pode estar aumentado, especialmente quando visto em associação a uma depleção do volume intravascular. Nas pacientes com fígado gorduroso agudo, a glicemia também pode estar diminuída. É importante que o clínico se lembre das alterações fisiológicas ao interpretar os valores discutidos no começo do capítulo.

Trauma

Trauma por acidentes ocorre em 6% a 7% de todas as gestações. Além do risco de descolamento prematuro da placenta já comentado, o trauma contuso também pode aumentar o risco de trabalho de parto pré-termo e de ruptura das membranas pré-termo. É importante que as grávidas que sofram traumas sejam avaliadas para o mesmo espectro de lesões que as não grávidas. Múltiplos estudos estabeleceram que há aumento da hemorragia feto-materna nas mulheres que sofrem trauma. As mulheres RhD-negativas devem ter uma avaliação quantitativa do volume das células fetais na circulação materna e uma dose apropriada de anti-imunoglobulina D administrada. Lavagem peritoneal não está contraindicada na gravidez e pode ser realizada seguramente naquelas pacientes em que há suspeita da possibilidade de ruptura de víscera.

Procedimentos Cirúrgicos Obstétricos Comuns

O procedimento obstétrico mais comum que o cirurgião encontrará é o parto cirúrgico ou cesáreo. A maioria deles é realizada através de uma incisão de Pfannenstiel; entretanto, pode ser usada uma incisão infraumbilical vertical na linha média, especialmente em obesas e naquelas pacientes em que esteja indicada a entrada rápida na cavidade abdominal. Depois da colocação da sonda vesical, a entrada na cavidade peritoneal pode ser realizada. Na maioria dos casos, o peritônio da dobra vesicouterina é seccionado transversalmente e a bexiga é delicadamente dissecada a partir do segmento uterino inferior. Este é palpado para se pesquisar má rotação e assegurar se uma incisão uterina transversa está centrada na linha média. A parte fetal subjacente deve ser palpada. Se a parte de apresentação for a cabeça fetal, a incisão é marcada 1 a 2 cm acima da margem original da bexiga. Pequena incisão transversa é feita com um bisturi através da linha média do segmento uterino inferior, descendo até as membranas fetais. A incisão pode ser estendida, de maneira transversa, usando-se tesoura ou por divulsão. Rompem-se, então, as membranas. A mão não dominante é colocada na cavidade abaixo da cabeça fetal para servir de alavanca para redirecionar o vértice através da incisão. O vértice nasce através das incisões uterina e abdominal. O restante do recém-nascido nasce com a aplicação de uma delicada pressão fúndica. O cordão é pinçado e seccionado, e o feto é entregue à equipe de recepção.

Nos casos em que o feto tenha apresentação transversa ou pélvica, deverá ser realizada uma incisão vertical baixa. Faz-se uma incisão vertical no segmento uterino inferior e ela desce em direção à bexiga e sobe em direção ao fundo; tudo é feito com tesoura. Em geral, prefere-se que a incisão não atinja a parte contrátil do útero, mas, caso ocorra um aprisionamento, torna-se apropriada a extensão da incisão na direção cranial.

Embora não seja comumente realizado, o clássico parto cesariano com incisão sobre as partes anterior e superior do fundo uterino pode ser usado naquelas pacientes em que ocorra obstrução do segmento uterino inferior secundária a fibroides uterinos ou em gestações muito pré-termo.

Depois de a criança nascer através da incisão de escolha, o fechamento da incisão uterina poderá ser auxiliado exteriorizando-se o fundo uterino através da incisão abdominal. A exteriorização do fundo também facilita a massagem uterina. Deve ser administrada ocitocina por via IV. Recomenda-se que 20 unidades sejam colocadas em uma bolsa com um litro de líquido IV, tendo-se o cuidado de não correr os líquidos numa taxa superior a 200 mL/h na maioria dos casos. A incisão uterina é fechada usando-se uma sutura com Vicryl 1-0 ou categute cromado. Pode ser usada uma segunda camada imbricada para obter hemostasia. Uma vez reaproximada a incisão uterina e encerrada, deve-se ter cuidado na pesquisa de sangramento. O abdome pode ser irrigado se tiver havido derramamento de mecônio ou verniz fora do campo operatório. Não há necessidade de reaproximar o peritônio ou os músculos retos. A parede abdominal é fechada da maneira habitual com fio absorvível.

É possível que o cirurgião possa ser chamado para assistir uma paciente com hemorragia pós-parto. Portanto, é importante reconhecer fatores que possam ser peculiares da gravidez. Como foi mencionado no começo do capítulo, o volume de sangue aumenta durante a gravidez. *Hemorragia na gravidez* é definida como perda de sangue além de 1.000 mL. Deve-se observar, contudo, que devido ao aumento do volume sanguíneo a termo, a paciente pode perder 1.500 a 2.000 mL antes dos sintomas. A causa mais comum de hemorragia pós-parto é a atonia uterina. Os fatores de risco para atonia uterina incluem trabalho de parto prolongado, infecção uterina, parto cirúrgico e hiperdistensão do útero. Também se pode ver hemorragia no descolamento prematuro da placenta e naquelas pacientes com placenta prévia, antes ou depois do parto. Recomenda-se que a terapia seja iniciada depois da perda de 600 mL.

O primeiro passo é pesquisar lacerações vaginais, cervicais ou uterinas. Se o exame for negativo e o mecanismo for a

atonia uterina, deverá ser iniciada a exploração manual do útero para assegurar a remoção completa da placenta e começada a massagem fúndica agressiva. Se isto não tiver sucesso, a administração de uma solução de ocitocina, 20 unidades por litro de soro fisiológico, numa taxa de 200 mL/h, pode auxiliar com a contratilidade uterina. Pode ser administrada uma taxa que chegue a 500 mL em 10 minutos, sem complicações cardiovasculares significativas; entretanto, pode ocorrer hipotensão materna com uma injeção IV em bolo tão baixa quanto 5 unidades.

Quando a ocitocina não produz uma resposta adequada, deve ser administrada prostaglandina 15-metil-$F_{2\alpha}$ sintética (carboprost), por via intramuscular ou na parede uterina. Ademais, pode-se administrar metergina, 0,2 mg, por via intramuscular. A metergina está contraindicada naquelas pacientes com hipertensão. A prostaglandina $F_{2\alpha}$ está contraindicada em pacientes com asma. O misoprostol (Cytotec®) também tem propriedades uterotônicas e pode ser usado numa dose de 1.000 μg por via retal.

Quando medidas farmacológicas deixam de controlar a hemorragia, então deverão ser adotadas medidas cirúrgicas. Se a hemorragia for secundária à atonia uterina, a ligadura dos vasos uterinos poderá ter sucesso. O primeiro passo na ligadura das artérias uterinas é ao nível da anastomose das artérias uterina e ovariana em posição alta no fundo, imediatamente abaixo do ligamento útero-ovariano. Pode ser feita uma sutura com agulha atraumática a partir do útero, circundando o vaso, que será amarrado. Se a ligadura bilateral de vasos útero-ovarianos não fizer cessar o sangramento, pode-se tentar a oclusão atraumática temporária das artérias ovarianas nos ligamentos infundibulopélvicos. Por diminuição da pressão de perfusão, a trombose no leito vascular pode produzir hemostasia.

Se medidas conservadoras não obtiverem sucesso, poderá ter de ser realizada uma histerectomia, antes que ocorram sequelas de coagulopatia e choque hemorrágico. No caso de hemorragia pós-parto, a histerectomia supracervical é o procedimento de escolha. Como na histerectomia ginecológica já descrita, as fixações superiores do útero são isoladas, mas, depois da ligadura das artérias uterinas, o fundo do útero é amputado da cérvice, que é fechada com pontos em forma de oito. Este procedimento também mantém a integridade dos ligamentos uterossacrais.

É difícil remover a cérvice, em especial depois de um parto vaginal secundário à dilatação do segmento uterino inferior. Somente os cirurgiões hábeis neste procedimento devem prosseguir sem um pedido de consulta.

Outros Procedimentos

Em raras ocasiões, o cirurgião pode ser requisitado para auxiliar no reparo de uma episiotomia e extensão. A episiotomia é uma incisão no corpo perineal, feita para ajudar a facilitar o parto. A maioria das episiotomias é feita na linha média, da comissura posterior da vulva em direção ao reto. Embora mais confortáveis para a paciente, essas incisões podem estender-se através do esfíncter anal (terceiro grau) ou através da parede retal (quarto grau). Um reparo inadequado pode resultar em fístula retovaginal. Essas fístulas apresentam os mesmos sintomas vistos em outras fístulas retais associadas à doença de Crohn, mas são muito mais fáceis de reparar e têm uma taxa de recorrência mais baixa.

O reparo de uma episiotomia exige reaproximação do tecido vaginal e do corpo perineal. O reparo do esfíncter anal exige que a cápsula fascial, que em geral se retrai posteriormente, seja identificada e reaproximada. Se a parede retal tiver sido comprometida, um fechamento em múltiplas camadas, usando fio absorvível 2-0 ou 3-0 para mucosa, muscular, fáscia retovaginal e esfíncter anal, muscular vaginal e mucosa vaginal dará a melhor oportunidade para evitar uma fístula. Devido ao aumento da vascularidade associado à gravidez, com um fechamento adequado sem necrose tissular induzida pelos pontos, o fechamento não será problemático.

Referências Selecionadas

Baggish MS, Karram M (eds): Atlas of Pelvic Anatomy and Gynecologic Surgery, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2006.

Cobertura detalhada e abrangente da anatomia pélvica apresentada para procedimentos ginecológicos.

Clarke S, Phelan JP, Cotton DB (eds): Critical Care Obstetrics, 3rd ed. Boston, Blackwell Science, 1997.

Este livro contém um amplo estudo da fisiopatologia da gravidez.

Greene FL (ed): American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 6th ed. New York, Springer, 2002.

Descrição completa do estadiamento de câncer.

Mitchell CW, Wheeless CR Jr (eds.): Atlas of Pelvic Surgery, 3rd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1997.

São apresentados procedimentos cirúrgicos pélvicos detalhados.

Rock J, Jones HWJ III (eds): TeLinde's Operative Gynecology, 9th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003.

Cobertura enciclopédica aborda todas as áreas da cirurgia ginecológica com grande tópico de oncologia.

Speroff L, Glass RH, Kase NG (eds): Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 7th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

Uma descrição abrangente da fisiologia reprodutiva é apresentada.

Referências

1. Kadar N, Friedman M, Zacher M: Further observations on the doubling time of human chorionic gonadotropin in early asymptomatic pregnancies. Fertil Steril 54:783-787, 1990.
2. Keith SC, London SN, Weitzmen GA, et al: Serial transvaginal ultrasound scans and β-human chorionic gonadotropin levels in early singleton and multiple pregnancies. Fertil Steril 59:1007-1010, 1993.
3. Buckley RG, King KJ, Disney JD, et al: Serum progesterone testing to predict ectopic pregnancy in symptomatic first-trimester patients. Ann Emerg Med 36:95-100, 2000.
4. Federation of International Gynecology and Obstetrics. FIGO Staging of Gynecologic Cancer. Available at: http://www.figo.org, 2006.
5. Zullo F, Palomba S, Russo T, et al: A prospective randomized comparison between laparoscopic and laparotomic approaches in women with early stage endometrial cancer: A focus on the quality of life. Am J Obstet Gynecol 193:1344-1352, 2005.
6. Molpus KL, Redlin-Frazier S, Reed G, et al: Postoperative pelvic irradiation in early stage mixed mullerian tumors. Eur J Gynaecol Oncol 19:541-546, 1998.
7. Spirtos NM, Eisenkop SM, Boike G, et al: Laparoscopic staging in patients with incompletely staged cancers of the uterus, ovary, fallopian tube, and primary peritoneum: A Gynecologic Oncology Group (GOG) study. Am J Obstet Gynecol 193:1645-1649, 2005.
8. Wolner-Hanssen P, Mardh P-A, Svensson L, et al: Laparoscopy in women with chlamydial infection and pelvic pain: A comparison of patients with and without salpingitis. Obstet Gynecol 61:299-303, 1983.

9. Loffer FD: Three-year comparison of thermal balloon and rollerball ablation in treatment of menorrhagia. J Am Assoc Gynecol Laparosc 8:48-54, 2001.
10. Loffer FD, Grainger D: Five-year follow-up of patients participating in a randomized trial of uterine balloon therapy versus rollerball ablation for treatment of menorrhagia. J Am Assoc Gynecol Laparosc 9:429-435, 2002.
11. Parker WH: Total laparoscopic hysterectomy and laparoscopic supracervical hysterectomy. Obstet Gynecol Clin N Am 31:523-527, 2004.
12. Ramirez PT, Slomovitz BM, Soliman PT, et al: Total laparoscopic radical hysterectomy and lymphadenectomy: The M. D. Anderson Cancer Center Experience. Gynecol Oncol (in press).
13. Plante M, Renaud M-C, Hoskins IA, et al: Vaginal radical trachelectomy: A valuable fertility-preserving option in the management of early-stage cervical cancer. A series of 50 pregnancies and review of the literature. Gynecol Oncol 98:3-10, 2005.
14. Ludmir J, Stubblefield PG: Surgical procedures in pregnancy. In Gabbe S, Neibyl JR, Simpson JL (eds): Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies, 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2002, p 368.
15. Marcovici I, Marzano D: Pregnancy-induced hypertension complicated by postpartum renal failure and pancreatitis: A case report. Am J Perinatol 19:177-179, 2002.

76 CAPÍTULO

Intervenção Cirúrgica na Paciente Grávida

Dean J. Mikami, MD, Paul R. Beery, MD e E. Christopher Ellison, MD

Mulheres grávidas estão sujeitas às mesmas doenças operatórias que as não grávidas. Estima-se que 1% a 2% das mulheres grávidas vão precisar se submeter a procedimentos cirúrgicos, sendo a operação não obstétrica necessária em até 1% dos casos de gravidez nos Estados Unidos a cada ano. Uma revisão recente conduzida por Cohen-Kerem e associados avaliou os efeitos de procedimentos cirúrgicos não obstétricos e suas consequências para a mãe e para o feto (veja Referências Selecionadas). O trabalho de revisão de 44 teses e de 12.452 pacientes informou uma taxa de 0,006% de óbitos maternos e de 5,8% de abortos. A maioria das indicações de intervenção cirúrgica refere-se àquelas comuns à faixa etária da paciente, sem que haja relação com a gravidez, como apendicite aguda, colelitíase sintomática, tumoração mamária ou trauma. Alterações anatômicas maternas decorrentes da gravidez e a fisiologia e a segurança do feto estão entre os aspectos que o cirurgião deve considerar. A apresentação de doenças cirúrgicas na paciente grávida pode ser atípica ou mimetizar sinais e sintomas de uma gravidez normal, e uma avaliação padrão pode não ser confiável, por conta das alterações nos exames diagnósticos ou laboratoriais decorrentes da gravidez. Por fim, muitos médicos podem ser mais conservadores na avaliação diagnóstica e no tratamento. Qualquer um desses fatores pode postergar a confirmação diagnóstica e o tratamento, afetando desfavoravelmente o resultado na mãe e no feto. Embora a consulta com um obstetra seja o ideal quando se cuida de uma paciente grávida, o cirurgião precisa estar consciente de alguns princípios fundamentais quando o encaminhamento ao especialista não for possível. Este capítulo aborda os principais aspectos da assistência à paciente grávida que apresenta doença cirúrgica não obstétrica.

ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS DA GRAVIDEZ

A progesterona e o estrogênio, dois dos principais hormônios da gravidez, medeiam muitas alterações fisiológicas maternas na gravidez. Os valores normais de laboratório diferem na mulher grávida em comparação com a não grávida. Na gestação, o diafragma pode se mostrar elevado em até 4 cm e a parede inferior do tórax pode se dilatar em até 7 cm.[1] Essas alterações podem simular a fisiopatologia de mulheres não grávidas, particularmente na doença cardíaca ou hepática. Níveis elevados de progesterona e reduzidos de motilina sérica resultam em relaxamento da musculatura lisa, produzindo múltiplos efeitos em vários sistemas orgânicos. No estômago, esta redução do tônus da musculatura lisa provoca redução no tônus gástrico e na motilidade. O tônus do esfíncter esofágico inferior também é reduzido, e, quando associado ao aumento da pressão intra-abdominal, provoca maior incidência de refluxo gastroesofágico. A motilidade do intestino delgado é reduzida, aumentando o tempo de trânsito naquele órgão. A absorção de nutrientes, entretanto, permanece inalterada, exceto a de ferro, que é aumentada pela maior necessidade deste. No cólon, as alterações associadas à gravidez habitualmente se manifestam como constipação. Isso se deve a uma combinação de aumento da absorção de sódio e água pelo cólon, redução da motilidade e obstrução mecânica pelo útero grávido. O aumento da pressão da veia porta e, por conseguinte, o aumento de pressão na circulação venosa colateral resultam em dilatação das veias na junção gastroesofágica. Trata-se de um quadro mais relevante apenas se a paciente for portadora de varizes esofágicas antes da gravidez. O resultado mais comum do aumento da pressão da veia porta é a dilatação das veias hemorroidárias, provocando uma queixa bastante comum de hemorroidas.

Além das alterações do tônus da musculatura lisa e da motilidade, outras alterações notáveis ocorrem no trato gastrointestinal. O funcionamento da vesícula biliar é alterado, como também o é a composição química da bile. Durante o segundo e o terceiro trimestre, o volume da vesícula biliar pode ser o dobro de quando não há gravidez, e o esvaziamento da vesícula é acentuadamente mais lento. Cerca de até 4% das pacientes grávidas apresentam cálculos biliares em ultrassons obstétricos regulares.[2] E no entanto, somente uma em cada 1.000 gestantes desenvolve os sintomas. Não se sabe se o aumento da estase biliar, alterações na composição da bile ou a combinação desses dois fatores resultam em risco aumentado para a formação de cálculos, mas o risco de uma mulher desenvolver cálculos biliares aumenta com a multiparidade. Entretanto, a incidência de colelitíase sintomática durante a gravidez é semelhante à incidência em pacientes não grávidas da mesma faixa etária.

Algumas das alterações decorrentes da gravidez se assemelham em muito à doença hepática. Dentre elas, estão as aranhas vasculares e o eritema palmar decorrentes de níveis elevados de estrogênio. Hipoalbuminemia e níveis elevados de colesterol sérico, fosfatase alcalina e fibrinogênio também são vistos. Níveis de bilirrubina sérica e transaminases hepáticas permanecem inalterados durante a gravidez.

No sistema cardiovascular, a resistência vascular periférica é reduzida em consequência da diminuição do tônus vascular da musculatura lisa. O débito cardíaco chega a aumentar em 50% no primeiro trimestre da gravidez. Inicialmente, isso se deve ao maior volume do pulso, decorrente do aumento do volume plasmático e da massa de hemácias, e ainda de um aumento gradual da frequência cardíaca da mãe. O débito cardíaco volta quase ao normal ao final da gravidez, habitualmente entre a 36ª e a 40ª semana de gestação. No terceiro trimestre, o débito cardíaco cai acentuadamente quando a mãe fica em decúbito dorsal. Isso se deve ao comprometimento do retorno venoso das extremidades inferiores, em razão da compressão da veia cava inferior pelo útero grávido. Em decúbito dorsal, a veia cava inferior pode ficar totalmente obstruída; a drenagem venosa das extremidades inferiores é feita através da circulação colateral. Com a queda na pré-carga, um aumento do tônus simpático normalmente mantém a resistência vascular periférica e os níveis de pressão arterial. Entretanto, até 10% das pacientes podem experimentar a síndrome da hipotensão arterial em decúbito dorsal, quando a resposta simpática não é adequada para manter os níveis de pressão arterial. Durante a indução anestésica no centro cirúrgico, drogas anestésicas podem inibir a resposta simpática compensatória, causando uma queda mais acentuada da pressão arterial. Para o cirurgião, pode ser necessário colocar a paciente em posição de decúbito lateral esquerdo durante procedimentos cirúrgicos realizados no terceiro trimestre de gestação, aliviando a compressão da veia cava pelo útero aumentado.

O inchaço inguinal posterior às varicosidades do ligamento redondo é também um fenômeno que ocorre durante a gravidez. O aumento no inchaço resulta de alterações hormonais e mecânicas e o quadro é frequentemente confundido com uma hérnia inguinal ou femoral. O tratamento apropriado inclui exame físico cuidadoso e ultrassom, se necessário. Em geral, as varicosidades se resolvem após o parto.

O consumo de oxigênio aumenta durante a gravidez. A ventilação-minuto aumenta em 50% por conta do aumento do volume corrente, que parece resultar do nível sérico aumentado de progesterona.[1] A progesterona tanto aumenta a sensibilidade dos centros respiratórios ao CO_2 quanto age como estimulante direto dos centros respiratórios. Em consequência do aumento da hipoventilação, níveis maternos de PaO_2, ao final da gravidez variam entre 104 e 108 mmHg, e níveis maternos de $PaCO_2$, entre 27 e 32 mmHg. A compensação renal mantém o pH materno normal. A $PaCO_2$ reduzida aumenta o gradiente de CO_2 do feto para a mãe, facilitando a transferência de CO_2 do feto para a mãe. A curva de dissociação oxigênio-hemoglobina do sangue materno desvia-se para a direita; isso, associado à maior afinidade para oxigênio da hemoglobina fetal, resulta em maior transferência de oxigênio para o feto. A elevação do diafragma em até 4 cm resulta em redução do volume pulmonar total de 5%. A diminuição do volume da reserva expiratória e do volume residual resulta numa capacidade funcional residual 20% menor que a de mulheres não grávidas. A capacidade vital e o volume de reserva inspiratória permanecem estáveis.

No rim, há um aumento da taxa de filtração glomerular da ordem de 50% que acompanha um aumento de 75% no fluxo plasmático renal. Há aumento da glicosúria, como consequência direta do aumento da taxa de filtração glomerular. O nitrogênio ureico sérico é reduzido em 25% durante o primeiro trimestre da gravidez e mantém esse nível pelo restante da gestação. O nível de creatinina sérica também é reduzido ao final do primeiro trimestre, de um valor de 0,8 mg/dL, indicativo de ausência de gravidez, para 0,7 mg/dL, caindo para até a 0,5 mg/dL, a termo. Ocorre aumento da renina sérica de cinco a 10 vezes, com aumento subsequente de quatro a cinco vezes da angiotensina. Apesar de a paciente grávida ser aparentemente menos sensível aos efeitos hipertensivos da angiotensina aumentada, os níveis elevados de aldosterona resultam em aumento da reabsorção do sódio, compensando a natriurese produzida pela elevação da progesterona. Entretanto, o nível de sódio sérico é reduzido se o aumento da reabsorção de sódio for menor que o aumento do volume plasmático. A osmolalidade sérica cai para 270 a 280 mOsm/kg.[1]

O aumento do volume plasmático e da concentração de hemácias vem acompanhado do aumento progressivo da contagem leucocitária durante a gravidez. No primeiro trimestre, a contagem de leucócitos varia de 3.000 a 15.000 células/mm^3, aumentando para 6.000 a 16.000 células/mm^3 no segundo e terceiro trimestres.[1] O nível de plaquetas cai progressivamente ao longo da gravidez, enquanto o volume plaquetário médio tende a aumentar após a 28ª semana de gestação. Como anteriormente mencionado, os níveis de fibrinogênio aumentam para 400 a 500 mg/dL. Níveis plasmáticos dos fatores VII, VIII, IX e X também aumentam progressivamente, enquanto os níveis de fatores XI e XIII são reduzidos e níveis dos fatores II, V e XII permanecem inalterados. Apesar dessas mudanças em cascata no sistema de coagulação e na contagem de plaquetas, o tempo de sangramento e de coagulação permanece inalterado.

PREOCUPAÇÕES QUANTO À SEGURANÇA RADIOLÓGICA NA GRAVIDEZ

Os estudos radiológicos se constituem numa ferramenta diagnóstica muito útil para a paciente grávida. A grande preocupação com a exposição da paciente à radiação é o risco que esta impõe ao feto. A dose máxima aceitável de radiação ionizante ao longo de toda a gravidez é de 5 rads (0,05 Gy). O feto está em máximo risco pela exposição à radiação a partir do período de pré-implantação a até aproximadamente 15 semanas de gestação. A organogênese primária ocorre durante esse período, e os efeitos teratogênicos da radiação, especialmente quanto ao desenvolvimento do sistema nervoso central, estão no seu ponto máximo. A exposição perinatal à radiação também foi associada à leucemia na infância e a alguns tumores malignos em crianças. A dose de radiação associada à malformação congênita é maior que 10 rads (0,1 Gy).[3] Como mostra a Tabela 76-1, a exposição do feto à radiação com as doses dos procedimentos radiológicos mais comuns fica bem abaixo desse

Tabela 76-1 Exposição do Feto à Radiação Através de Exames de Imagem

TIPOS DE EXAME	ESTIMATIVA DA EXPOSIÇÃO DO FETO À RADIAÇÃO (CGY)
Radiografia torácica em duas incidências	0,00007
Radiografia da coluna cervical	0,002
Radiografia pélvica	0,04
TC do crânio	< 0,050
TC do abdome	2,60
Serigrafia do TG alto	0,056
Enema de bário	3,986
Exame de imagem das vias hepatobiliares (HIDA)	0,150

TC, tomografia computadorizada; TG, trato gastrointestinal.

limiar. Ainda assim, o médico deve ser prudente ao solicitar exames radiológicos, evitando a exposição desnecessária do feto à radiação ionizante, especialmente durante o primeiro trimestre e o início do segundo trimestre, quando o risco da exposição é maior.

A ressonância magnética (RM) evita a exposição à radiação ionizante, mas se constitui em risco desconhecido ao feto. Estudos com modelos animais não mostraram efeitos teratogênicos ou aumento da incidência de morte fetal, ou malformação congênita decorrente de radiação eletromagnética, campo magnético estático, campos magnéticos de radiofrequência, ou contrastes injetados por via intravenosa durante a RM. Teoricamente, os campos magnéticos gradientes podem produzir corrente elétrica no paciente, e as correntes de alta frequência induzidas por campos de radiofrequência podem provocar a geração de calor local. Não se sabe o efeito da exposição a longo prazo.[4] Atualmente, o National Radiological Protection Board é contra a realização de RM no primeiro trimestre da gravidez.

A ultrassonografia é utilizada habitualmente por obstetras durante a gravidez. Apesar de aquecimento tecidual e cavitação se constituírem teoricamente em efeitos da exposição ao ultrassom, tais efeitos nunca foram relatados. A ultrassonografia pode ser uma boa ferramenta diagnóstica alternativa quando se tenta evitar a exposição à radiação ionizante, mas apresenta algumas limitações. Estruturas mais profundas são difíceis de serem visualizadas e podem ser obscurecidas por estruturas superficiais, mais ecodensas. A imagem ultrassonográfica tem um campo de visão limitado e depende, em grande parte, do profissional que faz o exame. Apesar dessas limitações, certas doenças e condições, como massa mamária palpável, podem ser avaliadas com eficácia e segurança.

PREOCUPAÇÕES QUANTO À SEGURANÇA ANESTÉSICA NA GRAVIDEZ

Preocupações com a anestesia durante a gravidez incluem a segurança tanto da mãe quanto do feto. O feto pode ser afetado pela exposição a efeitos teratogênicos de agentes anestésicos, pelo risco de trabalho de parto pré-termo e risco de alterações fisiológicas na mãe em consequência da anestesia. Alterações do fluxo sanguíneo uterino e das características ácido-básicas maternas podem resultar em hipoxemia ou asfixia para o feto. Tais eventos podem resultar de hipotensão arterial ou hipóxia materna, hiperventilação materna, ou da passagem de agentes anestésicos pela placenta, vindo a afetar o sistema nervoso central ou o sistema cardiovascular do feto.

Os efeitos da anestesia durante a gravidez podem ser divididos em diretos, ou ativos, e indiretos, ou passivos. Os efeitos diretos são os relacionados às possíveis propriedades teratogênicas ou embriotóxicas das drogas usadas para anestesia, algumas das quais cruzam a placenta. Os efeitos indiretos são aqueles mecanismos pelos quais um agente anestésico ou um procedimento cirúrgico podem interferir com a fisiologia materna ou fetal e, assim, prejudicar o feto. Na maior parte dos casos, o feto experimenta os efeitos indiretos como consequência dos agentes anestésicos administrados à mãe e das alterações hemodinâmicas maternas decorrentes de hemorragia ou dos agentes anestésicos. Os efeitos mais profundos sobre o feto estão relacionados à redução do fluxo sanguíneo uterino ou do oxigênio do sangue uterino. Diferentemente da circulação para outros órgãos vitais, mais especialmente o cérebro, a circulação uterina não é autorregulada. Durante o terceiro trimestre, a circulação uterina representa quase 10% do débito cardíaco. Ao se tratar a hipotensão arterial materna, agentes vasopressores, como a dopamina e a epinefrina, enquanto aumentam a pressão sistêmica da mãe, têm pouco ou nenhum efeito sobre a circulação uterina. A fenilefrina e o metaraminol são α-agonistas eficazes na manutenção da pressão arterial materna e em prevenir a acidose fetal.[5] Outras manobras, como a administração de líquidos em bolo, posição de Trendelenburg, meias elásticas ou elevação das pernas, têm impacto maior no aumento do fluxo sanguíneo uterino.

Além dos riscos relacionados à hipóxia e à hipertensão arterial materna, o risco de aborto espontâneo e teratogênese devidos a agentes anestésicos é de grande preocupação. Muitos estudos em modelos animais demonstraram diferentes efeitos teratogênicos com agentes semelhantes, mas não permitiram que se chegasse a conclusões definitivas com relação ao potencial teratogênico em seres humanos. Para que ocorra defeito genético, a exposição ao agente teratogênico deve ocorrer durante o estádio vulnerável de diferenciação do órgão ou sistema afetado. Como observado anteriormente, a diferenciação dos mais importantes órgãos e sistemas ocorre no primeiro trimestre de desenvolvimento do embrião humano. Assim, postergar operações semieletivas até depois do primeiro trimestre pode reduzir o risco de teratogenicidade. Entretanto, estudos de maior porte mostraram risco aumentado de aborto espontâneo, retardamento do crescimento intrauterino e neonatos de baixo peso em mulheres operadas durante a gravidez. Não há, nesses estudos, informações sobre as indicações de procedimentos cirúrgicos não obstétricos.

Procedimentos cirúrgicos eletivos devem ser postergados até, pelo menos, 6 semanas após o parto, quando a fisiologia materna tiver voltado ao estado não gravídico e quando o impacto sobre o feto não mais se constituir em preocupação. Quando houver a necessidade da realização de procedimentos de emergência, é óbvio que a vida da mãe tem prioridade, mas um anestesista experiente será capaz de modificar a anestesia conforme a fisiologia materna e o bem-estar do feto. Para procedimentos cirúrgicos semieletivos, deve-se tentar postergar a operação até depois do primeiro trimestre, sempre que possível. Essa é uma decisão tomada caso a caso, porque a continuação da exposição à doença de base pode ser mais nociva do que o risco operatório, tanto para a mãe quanto para o feto. No segundo trimestre, após ocorrer a diferenciação dos órgãos e sistemas, quase não há risco de aborto espontâneo ou malformação induzida pela anestesia. Ao final da gravidez, no terceiro trimestre, o risco de parto pré-termo atinge o seu máximo.

Quando a paciente grávida precisa de uma intervenção cirúrgica, é fundamental que ela seja avaliada por um obstetra e,

mesmo, por um especialista perinatal. O especialista ajuda a determinar a melhor técnica de monitoração do estado do feto, pode assistir na conduta perioperatória e diagnosticar e controlar o trabalho de parto pré-termo. Habitualmente, em caso de operação de emergência no primeiro trimestre ou no início do segundo trimestre, deve-se verificar o batimento cardíaco do feto antes e depois da exposição anestésica. Ao final do segundo trimestre e no terceiro trimestre, quando o feto já for viável, sempre que possível deve-se fazer, continuamente, a monitoração intra-operatória. Pode-se usar a ultrassonografia transvaginal quando o campo cirúrgico incluir o abdome. A monitoração contínua deve ser feita para avaliar o bem-estar do feto, se houver a possibilidade ou previsibilidade de hemorragia significativa.

A frequência cardíaca do feto para avaliar seu estado e a atividade uterina por meio de monitoração com tocômetro devem ser feitas antes e depois do procedimento, mesmo que a monitoração intraoperatória não seja necessária ou não esteja disponível.

O controle da dor pós-operatória na paciente grávida precisa ser cuidadosamente monitorado. As drogas anti-inflamatórias não esteroidais não são usadas na gravidez por causa do risco do fechamento prematuro do *ductus arteriosus*.[6] Morfina e fentanil são duas boas escolhas IV para uso pós-operatório. A morfina tem incidência mais alta de náusea e vômitos, mas a maioria dos cirurgiões tem vasta experiência com ela. Uma bomba de analgesia controlada pela paciente após a operação pode ser a melhor escolha, por causa da baixa incidência de depressão respiratória materna e da transferência da droga para o feto.

O uso pós-operatório de narcóticos orais é, em geral, considerado seguro na gravidez. Foi comprovado que analgésicos narcóticos não causam defeitos de nascimento em seres humanos quando consumidos nas dosagens normais. Os narcóticos mais comuns são oxicodona, hidrocodona e codeína, que podem ser usados seguramente com moderação. O uso crônico de narcóticos durante a gravidez pode causar dependência fetal. Recomenda-se que a paciente grávida pós-cirúrgica seja desmamada do uso de narcóticos assim que possível.

PREVENÇÃO DO TRABALHO DE PARTO PRÉ-TERMO

A incidência de trabalho de parto pré-termo associado à operação não obstétrica está relacionada tanto à idade gestacional quanto à indicação para operação. Estudos clínicos sugeriram que a taxa de trabalho de parto prematuro induzido por intervenção cirúrgica não obstétrica é de 3,5%. A idade gestacional quando do tratamento e a gravidade da doença de base são os indicadores mais preditivos de pacientes em risco de trabalho de parto pré-termo. Quanto mais avançada estiver a gestação, maior o risco de contrações pré-termo ou trabalho de parto prematuro. Operações intraperitoneais e doenças com peritonite são as que apresentam maior possibilidade de ter um curso pós-operatório complicado por contrações pré-termo ou trabalho de parto pré-termo. Em vários estudos, foi verificada uma diferença significativa no número de pacientes com contrações prematuras, com base no tempo médio entre o início dos sintomas até a intervenção cirúrgica. Postergar o tratamento parece aumentar a possibilidade de trabalho de parto pré-termo, provavelmente relacionado à doença de base. A incidência de trabalho de parto pré-termo é igual, seja a operação feita de forma aberta ou por laparoscopia.

Não há consenso geral sobre o uso de tocolíticos profiláticos após uma operação não obstétrica durante a gravidez. O uso de tocolíticos varia muito entre os diferentes serviços e profissionais. A maioria dos estudos sugere que os tocolíticos devem ser usados apenas se forem observadas contrações na monitoração pós-operatória ou se estas forem sentidas pela paciente. Os tocolíticos usados quando necessário geralmente conseguem evitar o trabalho de parto pré-termo e o parto pré-termo, quando se detectam contrações no pós-operatório. Terbutalina, magnésio e indometacina (Indocin®) foram usados em diferentes estudos, mostrando resultados equivalentes. Quase 100% das pacientes com contrações pós-operatórias foram submetidas a tocólise com sucesso e tiveram seus partos a termo. Em geral, para pacientes com contrações pós-operatórias antes de 32 semanas, a indometacina seria um tratamento razoável, ao passo que a terbutalina poderia ser usada como primeira linha terapêutica para pacientes com mais de 32 semanas de gestação. A realização profilática de tocólise deve ser considerada caso a caso, dependendo da idade gestacional da paciente e da sua doença de base.

DOR ABDOMINAL E ABDOME AGUDO NA GRAVIDEZ

Quando a paciente grávida apresenta dor abdominal, pode ser difícil diferenciar a sua fisiopatologia da dos sintomas normais da gravidez. Alterações na posição e orientação das vísceras abdominais de um útero aumentado, bem como alterações fisiopatológicas já descritas anteriormente, podem modificar a percepção ou manifestação de um processo intra-abdominal. No início da gravidez, p. ex., a mulher pode não saber ainda que está grávida. Também alguns processos intra-abdominais são exclusivos da gravidez, como a gravidez ectópica, a síndrome HELLP (do inglês, h*emolysis,* e*levated* l*iver enzymes,* l*ow* p*latelets* – hemólise, elevação das enzimas hepáticas, plaquetopenia) ou esteatose hepática aguda na gravidez. Em terceiro lugar, ambos, o médico e a paciente, podem considerar as queixas como normais da gravidez, o que posterga a avaliação e o tratamento. Esses atrasos no diagnóstico e em uma intervenção definitiva são os eventos adversos mais graves que afetam o resultado na mãe e no feto. Habitualmente, não é o tratamento, mas sim o atraso no diagnóstico e a gravidade da doença de base que influenciam negativamente o resultado.[7] A Tabela 76-2 relaciona as causas mais comuns de dor abdominal na paciente grávida, conforme a sua localização.

OPERAÇÃO MINIMAMENTE INVASIVA NA GRAVIDEZ

Quando as técnicas laparoscópicas foram inicialmente descritas, a gravidez era considerada uma contraindicação à sua utilização. Os efeitos do pneumoperitônio com CO_2 sobre o retorno venoso e o débito cardíaco, a perfusão uterina e a condição ácido-básica do feto eram desconhecidos. A laparoscopia foi utilizada com segurança em várias séries em que a técnica foi empregada para avaliar a ocorrência de gravidez ectópica em pacientes grávidas. Aquelas pacientes com gravidez intrauterina não apresentaram aumento de perda fetal nem foram observados efeitos negativos sobre o resultado a longo prazo.[8,9] Quando se compara a técnica laparoscópica com a laparotomia em pacientes não grávidas, aquelas submetidas a laparoscopia apresentam menos dor, têm menor tempo de internação hospitalar e voltam mais rapidamente às suas atividades habituais.

As maiores preocupações com a realização de procedimento laparoscópico durante a gravidez incluem a possibilidade de lesar o útero, redução do fluxo sanguíneo uterino, acidose fetal e trabalho de parto pré-termo decorrente do aumento da

Tabela 76-2 Causas Comuns de Dor Abdominal na Paciente Grávida

Quadrante Superior Direito
Refluxo gastroesofágico
Úlcera péptica
Colecistite aguda
Cólica biliar
Pancreatite aguda
Hepatite
Esteatose hepática aguda da gravidez
Síndrome HELLP
Pré-eclâmpsia
Pneumotórax
Pneumonia
Apendicite aguda
Adenoma hepático
Hemangioma
Quadrante Inferior Direito
Apendicite aguda
Gravidez ectópica
Cólica renal ou ureteral
Doença inflamatória pélvica
Abscesso tuba-ovariano
Endometriose
Torsão anexial
Ruptura de cisto ovariano
Ruptura do corpo lúteo
Pelve
Ameaça de aborto, aborto incompleto ou completo
Descolamento da placenta
Parto pré-termo
Doença inflamatória pélvica
Abscesso tuba-ovariano
Doença inflamatória intestinal
Síndrome do cólon irritável
Pielonefrite
Flanco
Pielonefrite
Hidronefrose da gravidez
Apendicite aguda (apêndice retrocecal)
Dor Abdominal Difusa
Apendicite aguda precoce
Obstrução do intestino delgado
Porfiria intermitente aguda
Crise falciforme

HELLP, sigla em inglês para hemólise, elevação das enzimas hepáticas, plaquetopenia.

pressão intra-abdominal. Durante o segundo trimestre, o útero não mais fica contido na pelve. A técnica aberta para o acesso abdominal reduz o risco de lesão. O uso da agulha de Veress para insuflação não é recomendado após o primeiro trimestre da gravidez por causa do aumento no risco de perfurar o útero. O menor fluxo sanguíneo uterino devido ao pneumoperitônio é teórico, porque ocorrem normalmente alterações significativas da pressão intra-abdominal na gravidez, durante a realização das manobras de Valsalva na mãe. O risco de pneumoperitônio também pode ser menor que o risco de manipulação uterina direta que ocorre com a laparotomia. A acidose respiratória fetal, com subsequentes hipertensão e taquicardia fetais, foi observada em estudos com ovelhas grávidas e foi revertida mantendo-se a alcalose respiratória materna.[10] Além disso, na pequena série que comparou técnicas laparoscópicas e laparotômicas, não foram verificadas diferenças significativas nas taxas de trabalho de parto pré-termo ou em efeitos colaterais decorrentes do parto.[11] A Tabela 76-3 mostra a comparação geral entre a laparoscopia e a laparotomia.

Tabela 76-3 Vantagens e Desvantagens da Laparoscopia *Versus* Laparotomia na Gravidez

Vantagens
Menor depressão fetal secundária à menor necessidade de drogas narcóticas
Menores taxas de feridas cirúrgicas e hérnias incisionais
Diminuição da hipoventilação materna no pós-operatório
Menor manipulação do útero
Recuperação mais rápida com retorno precoce da função ao normal
Menor risco de íleo
Desvantagens
Possibilidade de lesão uterina durante a colocação do trocarte
Redução do fluxo sanguíneo uterino
Risco de trabalho de parto pré-termo secundário ao aumento da pressão intra-abdominal
Maior risco de acidose fetal e efeitos desconhecidos do CO_2 no pneumoperitônio
Visualização diminuída em virtude do útero grávido

A Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons recomenda as seguintes diretrizes para a realização de operação laparoscópica durante a gravidez:

1. A paciente deve consultar um obstetra antes da operação.
2. Quando possível, o procedimento operatório deve ser postergado até o segundo trimestre, quando o risco para o feto é menor.
3. O pneumoperitônio aumenta a estase venosa das extremidades inferiores, já presente na paciente grávida, e a gravidez induz um estado de hipercoagulação. Assim, devem ser utilizados dispositivos de compressão pneumática, sempre que possível.
4. O estado fetal e uterino, bem como a concentração final de CO_2 e/ou gasometria arterial da mãe, deve ser monitorado.
5. O útero deve ser protegido com um escudo de chumbo, se houver possibilidade da realização de colangiografia intraoperatória. A fluoroscopia deve ser utilizada em casos selecionados.
6. Em virtude do aumento do útero grávido, deve-se fazer o acesso abdominal por meio da técnica aberta.
7. O posicionamento adequado deve manter o útero afastado da veia cava inferior.
8. As pressões do pneumoperitônio devem ser reduzidas para 8 a 12 mmHg e nunca devem passar de 15 mmHg.[12,13]

A colocação do trocarte na paciente grávida não deve diferir radicalmente da colocação em não grávidas, quando a gravidez estiver no início. Quando estiver mais avançada, como há aumento do fundo uterino, deve-se ajustar a colocação do trocarte para evitar lesão uterina e aumentar a visualização. O porte da câmera deve ser colocado em localização supraumbilical e os outros portes são colocados sob visualização direta da câmera. O útero grávido se dilata para cima (Fig. 76-1); os ajustes na colocação do trocarte devem ser feitos para evitar lesão ao útero e para melhorar a visualização. Um endovisor angular pode auxiliar a visualização acima e ao redor do útero. O útero deve ser manipulado o mínimo necessário.

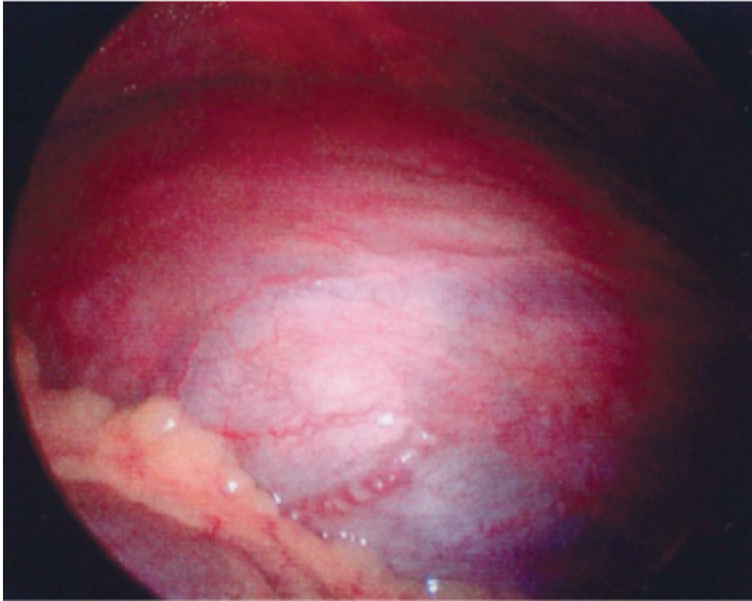


Figura 76-1 Imagem intraoperatória de um útero grávido de 24 semanas, obtida com câmera de 5 mm, 30 graus, de alta definição.

TUMORAÇÕES MAMÁRIAS NA GRAVIDEZ

Câncer de mama associado à gravidez é definido como o câncer de mama diagnosticado durante a gravidez ou em até 1 ano após. É uma doença que está se tornando cada vez mais proeminente, à medida que as mulheres postergam a maternidade até passarem dos 30 anos, ou mesmo chegando aos 40; a incidência de câncer de mama é maior em mulheres nessa faixa etária. De maneira geral, relatou-se que o câncer de mama associado à gravidez ocorre em uma de 10.000 a uma de 3.000 gestações.[14,15]

É a malignidade não ginecológica mais comum associada à gravidez. Normalmente, sua apresentação é sob a forma de massa palpável indolor, com ou sem descarga mamilar. Estudos recentes demonstraram que o câncer de mama associado à gravidez pode ser mais comum em mulheres com predisposição genética para desenvolver a doença. Em um grupo de 292 mulheres diagnosticadas com câncer de mama antes dos 40 anos de idade, aquelas sabidamente portadoras de mutações nos genes *BRCA1* ou *BRCA2* apresentavam maior probabilidade de desenvolver câncer durante a gravidez.[16] Em um grupo de 383 mulheres japonesas, a história familiar de câncer de mama era três vezes mais comum em pacientes diagnosticadas com câncer de mama durante a gravidez ou no período de lactação, quando comparadas com pacientes não grávidas com câncer de mama.[17] Assim como ocorre em pacientes não grávidas, o carcinoma ductal é o tipo patológico mais comum de tumor de mama, respondendo por 75% a 90% dos casos em mulheres grávidas.[18]

Retardos no diagnóstico e no tratamento são comuns, apesar de ter havido uma recente melhora. Estudos anteriores mostraram atrasos no diagnóstico de quase 6 meses, mas dados mais atuais mostram atraso médio de 1 a 2 meses. Considerando-se que o tumor dobra de tamanho em 130 dias, atraso de 1 mês no diagnóstico e no tratamento aumenta o risco de metástase ganglionar em 0,9%, ao passo que atraso de 6 meses faz o risco aumentar em 5,1%.[18] Apesar de os relatos iniciais de câncer de mama associado à gravidez, há mais de 100 anos, indicarem prognóstico extremamente reservado, a literatura mais recente sugere que tal fato se deva a um estadiamento mais avançado quando do diagnóstico.[15,19] Quando comparadas a controles não grávidas da mesma faixa etária, as mulheres com câncer de mama associado à gravidez apresentam tumor primário maior e maior risco de positividade de linfonodos axilares.[19] Entretanto, mulheres com câncer de mama associado à gravidez apresentam um prognóstico associado ao estadiamento semelhante ao de controles não grávidas. De maneira geral, essas mulheres têm pior prognóstico por conta do estádio mais avançado da doença quando do diagnóstico. Na gravidez, o organismo está num estado hiperestrogênico, que pode se correlacionar com rápida proliferação tumoral e metástase para linfonodos axilares,[20] apesar de mulheres grávidas e jovens não grávidas apresentarem maior percentual de cânceres com receptores estrogênicos negativos do que mulheres mais idosas.[21] Em uma série comparando 75 pacientes com câncer de mama associado à gravidez e 182 pacientes não grávidas com câncer de mama, 42% dos casos eram de receptores estrogênicos negativos no grupo das grávidas contra 21% no grupo controle das não grávidas.[22] Esta maior incidência de câncer com receptor estrogênico negativo provavelmente se deve a uma regulação decrescente dos receptores de estrogênio durante a gravidez. Alterações fisiológicas do ingurgitamento mamário, proliferação celular rápida e aumento da vascularização tornam difícil um bom exame clínico; tumorações de tamanho semelhante, que seriam facilmente palpáveis num estado não gravídico, podem passar despercebidas, ou massas palpáveis podem ser atribuídas a alterações normais da gravidez. Lesões benignas da mama, como galactocele, mastite, abscesso, lipoma, fibroadenoma, hiperplasia lobular e adenoma de lactação, respondem por 80% das tumorações mamárias que ocorrem durante a gravidez ou no período de lactação. Entretanto, qualquer massa palpável que persista por 4 semanas ou mais deve ser avaliada.

Por causa das alterações tissulares que ocorrem com a gravidez, pode ser difícil interpretar exames de imagem. Se realizada com a proteção adequada, a mamografia oferece risco limitado ao feto. A mamografia tem alta taxa de resultados falso-negativos, por conta da densidade aumentada do tecido mamário fibroglandular, de modo que seu uso é muito limitado para a avaliação da paciente grávida. A ultrassonografia pode ser realizada com segurança como um exame inicial, ou em conjunto com a mamografia. O ultrassom é capaz de diferenciar lesões sólidas das císticas em 97% das pacientes e é de ajuda na orientação da aspiração por agulha fina ou na realização da biopsia. A ressonância nuclear magnética da mama é altamente sensível, mas apenas moderadamente específica, sendo usada com maior frequência nas pacientes não grávidas. Sua utilidade para as pacientes grávidas ainda está por ser determinada. Apesar de a ressonância nuclear magnética não utilizar radiação ionizante, os dois principais riscos ao feto oferecidos pelo campo magnético e pela radiação eletromagnética são o calor e a cavitação. O contraste de gadolínio está relacionado como droga de categoria C para gravidez, a ser usado apenas se o benefício potencial for maior que o risco potencial. O gadolínio cruza a placenta e foi associado a anormalidades fetais em ratos. Por existirem outros exames de imagem confiáveis à disposição, a ressonância nuclear magnética não é recomendada como um exame de imagem da mama na paciente grávida.[2]

O diagnóstico tissular é fundamental. A biopsia do centro da massa tumoral (biopsia de fragmento por agulha — BFA, [*core biopsia*]) com ou sem orientação ultrassonográfica é um método seguro e confiável de se obter tecido. Os maiores riscos são formação de hematoma e desenvolvimento de fístula láctea. Um curativo de pressão deve ser aplicado após a biopsia, para minimizar o risco de hematoma pela hipervascularização das mamas. O risco de fístula láctea pode ser resolvido com a interrupção da lactação por vários dias antes da biopsia e ao se esvaziar a mama da secreção láctea imediatamente antes do procedimento. Se a biopsia for feita após o parto, pode-se

administrar bromocriptina por 1 semana antes da biopsia. A aspiração por agulha fina pode ser uma alternativa confiável à *core biopsia* ou à biopsia aberta. É um procedimento que pode ser feito com segurança, guiado pelo ultrassom e sob anestesia local, sem expor a paciente e o feto aos riscos oferecidos pela anestesia geral, mas sua precisão depende da experiência do patologista em diferenciar as alterações proliferativas da gravidez daquelas do câncer. Em uma série de 214 pacientes, nenhuma com citologia de aspiração por agulha fina negativa desenvolveu câncer no período de seguimento de 18 a 24 meses.[21]

O principal tratamento do câncer de mama associado à gravidez é a ressecção cirúrgica. A mastectomia radical modificada há muito é considerada a escolha adequada para o controle local. Ela elimina a necessidade de radioterapia adjuvante e de seus riscos ao feto. Dados mais recentes sugeriram que a combinação de controle local e tratamento adjuvante pode ser individualizada para cada paciente, conforme a fase da gravidez e o estadiamento do câncer.[18] No câncer em estádios I e II, a mastectomia com esvaziamento axilar é o tratamento de escolha. O esvaziamento axilar é necessário por causa da natureza agressiva do câncer de mama associado à gravidez e da maior incidência de metástase linfonodal. Por se desconhecer o risco da biopsia do linfonodo sentinela para o feto, ela deve ser evitada até se determinar a segurança do radioisótopo.

Em pacientes cujo diagnóstico é feito ao final do segundo trimestre ou depois, o tratamento de escolha é a lumpectomia conservadora da mama e o esvaziamento axilar, seguindo-se radioterapia pós-parto. Se o câncer de mama for diagnosticado no primeiro, ou no início do segundo trimestre da gravidez, faz-se a lumpectomia e o esvaziamento axilar, seguindo-se quimioterapia após o primeiro trimestre e radioterapia após o parto. A quimioterapia é indicada para cânceres linfonodo-positivos ou tumores linfonodo-negativos maiores que 1 cm. Os regimes quimioterápicos hoje disponíveis são relativamente seguros após o primeiro trimestre, quando o risco teratogênico é maior. O maior volume plasmático, a hipoalbuminemia e o fato de que quase todos os agentes quimioterápicos cruzam a placenta alteram a farmacocinética das drogas, tornando difícil titular-se a dose adequadamente. Antimetabólitos, como o metotrexato, devem ser evitados, por oferecerem alto risco de aborto espontâneo, mesmo após o primeiro trimestre. Outros agentes foram associados a malformações congênitas e complicações, tais como parto pré-termo, neonatos de baixo peso, doença da membrana hialina, leucopenia transitória, taquipneia transitória do neonato e retardamento do crescimento intrauterino, e a maior parte desses efeitos ocorreu com a administração da quimioterapia no primeiro trimestre. Vinte e quatro pacientes com câncer de mama associado à gravidez receberam tratamento quimioterápico no segundo e terceiro trimestres, com as drogas fluorouracil, ciclofosfamida e doxorrubicina. Nenhum dos nascidos apresentou malformação congênita e o tempo médio de gestação foi 38 semanas.[23] Os efeitos a longo prazo dos agentes quimioterápicos usados para câncer de mama associado à gravidez sobre o crescimento e o desenvolvimento das crianças são desconhecidos. A ciclofosfamida e a doxorrubicina podem passar para o leite materno; o aleitamento materno é contraindicado durante a quimioterapia.

A radioterapia não é habitualmente feita durante a gravidez, por conta de seu risco teratogênico e do risco de indução de malignidades da infância. Esse risco está diretamente relacionado à dose e ao estádio de desenvolvimento. Na fase pré-implante e por 15 semanas após a concepção, durante a organogênese, as células do feto, que se proliferam rapidamente, são mais sensíveis à radiação, e exposição a uma radiação maior que 1 Gy nesse período representa grande possibilidade de causar morte fetal. O curso terapêutico padrão de 5.000 rads (50 Gy) resulta em exposição variada para o feto, dependendo da idade gestacional e da proximidade do útero grávido ao local irradiado. Mesmo com proteção abdominal, a maior exposição fetal se deve à dispersão da radiação. Apesar de haver vários relatos de caso de bebês saudáveis nascidos após exposição da mãe à radiação, não se recomenda o tratamento radioterápico durante a gravidez pelos riscos impostos ao feto.

O término eletivo da gravidez, para que a mãe possa receber o tratamento adequado sem o risco de malformação fetal, não é mais recomendado de rotina, porque não demonstrou aumento na sobrevida.[18] Com as diferentes opções terapêuticas hoje disponíveis para a mulher grávida com câncer de mama, o tratamento deve ser decidido em conjunto, entre a paciente, o cirurgião, o oncologista e o especialista em medicina materno-fetal, para garantir uma abordagem terapêutica ótima da doença e, ao mesmo tempo, minimizar os riscos para a mãe e o feto. Um algoritmo sugerido para o controle das tumorações mamárias na gravidez está apresentado na Fig. 76-2.

DOENÇA HEPATOBILIAR NA GRAVIDEZ

Anormalidades hepáticas durante a gravidez podem ser classificadas como ocorrendo exclusivamente durante a gravidez, como resultado direto das condições orgânicas da gestação, ocorrendo simultânea, mas não exclusivamente, durante a gravidez, ou sendo anterior à gravidez. Como exemplos de doenças hepáticas próprias da gravidez estão a esteatose hepática aguda na gravidez, colestase intra-hepática da gravidez e doença hepática relacionada à pré-eclâmpsia ou eclâmpsia, especificamente à síndrome HELLP e à hemorragia espontânea ou à ruptura do fígado. Dentre as doenças hepáticas preexistentes que podem se manifestar como complicações durante a gravidez estão o adenoma hepático e o carcinoma hepatocelular.

A etiologia da esteatose hepática aguda na gravidez é desconhecida, sendo mais comum na primeira gestação, em gravidez gemelar e em mulheres cujo feto é do sexo masculino. Apesar de poder ser diagnosticada já na 26ª semana de gestação, ela normalmente ocorre no terceiro trimestre, via de regra em torno da 35ª semana de gestação. A gravidez com esteatose hepática aguda apresenta risco de mortalidade materna e fetal de 20%. Os sintomas iniciais inespecíficos, como desconforto físico, náusea, vômitos e dor no quadrante superior direito, são seguidos de sinais de disfunção hepática significativa, num prazo de 2 semanas após o início dos sintomas. A evolução para insuficiência hepática fulminante leva rapidamente ao trabalho de parto pré-termo e aumenta o risco de mortalidade do feto. Apesar de não haver tratamento específico para esteatose hepática aguda na gravidez, a realização do parto imediatamente após o diagnóstico pode evitar a evolução da doença até a insuficiência cardíaca fulminante e reduzir o risco de morte fetal. A função hepática, habitualmente, volta ao normal após o parto.

Cerca de 10% das mulheres com pré-eclâmpsia ou eclâmpsia apresentam comprometimento hepático associado,[24] variando de uma grande elevação das enzimas hepáticas até síndrome HELLP e ruptura hepática. Hemorragia ou ruptura hepática ocorrem principalmente no terceiro trimestre ou podem se desenvolver em até 48 horas após o parto. A dor no quadrante superior direito é a manifestação inicial, seguida por dor hepática localizada, peritonite, dor torácica e no ombro direito, ou desenvolvimento de instabilidade hemodinâmica em um período de poucas horas. Deve-se suspeitar do diagnóstico em paciente grávida com pré-eclâmpsia que apresente dor no quadrante superior direito. Uma tomografia computadorizada (TC) do abdome é altamente sensível e específica para o diagnóstico; os

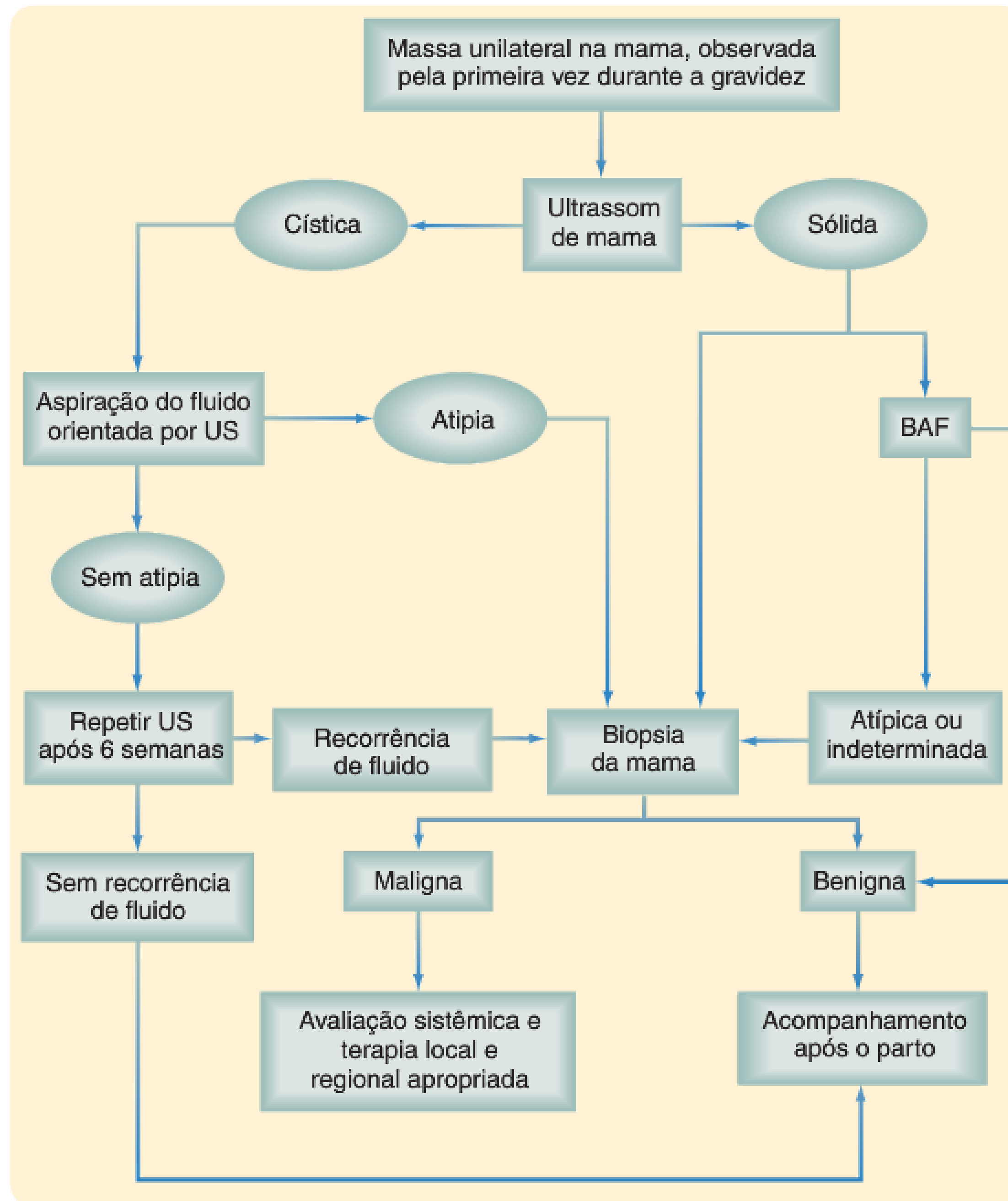


Figura 76-2 Algoritmo para o tratamento de massa na mama durante a gestação. US, ultrassom; BAF, biopsia por agulha fina.

achados ultrassonográficos, habitualmente, não são específicos e apresentam maior incidência de resultados falso-negativos. O diagnóstico também pode ser feito durante uma cesariana.[25] O controle depende da suspeita da ocorrência de hemorragia intraperitoneal ou instabilidade vascular. Hematomas hepáticos sem evidência da presença de hemorragia, em pacientes hemodinamicamente estáveis, podem ser controlados clinicamente por meio de série de imagens e monitoração de perto, e essas lesões habitualmente são curadas sem necessidade de intervenção. Se houver evidências ou suspeita de ruptura hepática, é necessária intervenção imediata, já que a mortalidade materna e fetal por hemorragia hepática é de 49% e 59%, respectivamente.[24] A realização imediata de laparotomia, seja com tamponamento com compressas ou por ligadura da artéria hepática, reduz a mortalidade materna e fetal. A coagulopatia deve ser corrigida de maneira muito agressiva. Se a paciente estiver relativamente estável, ou se o tamponamento abdominal não conseguir controlar a hemorragia, pode-se fazer uma angiografia com embolização seletiva. A angiografia tem mais utilidade quando o diagnóstico é feito após o parto.[25]

Adenomas hepáticos são raros; são lesões benignas normalmente associadas ao uso de contraceptivos orais por mulheres jovens.[26] Adenomas hepáticos são também associados a doença de armazenamento de glicogênio, diabetes, esteroides exógenos e gravidez. Normalmente, os adenomas hepáticos são lesões isoladas, mas podem ser multifocais, e têm baixo potencial de se tornar malignos. Apesar de a etiologia específica ser desconhecida, aventou-se a hipótese de que alterações nos níveis hormonais, especificamente nos esteroides sexuais, provoquem hepatotoxicidade ou revelem um defeito hereditário no metabolismo dos carboidratos que resulta em hiperplasia hepatocítica e formação de adenoma. A observação de que os adenomas podem regredir após a interrupção do uso de esteroides exógenos ou contraceptivos orais dá fundamento a essa hipótese. A associação de adenomas hepáticos com gravidez respalda a hipótese de que níveis elevados de hormônios endógenos podem contribuir para a formação de adenomas, apesar de não existirem dados mostrando a regressão de um adenoma hepático após a gravidez. Da mesma forma, não se conhece a real incidência de adenomas hepáticos durante a gravidez. Mais

uma vez, o melhor diagnóstico é obtido por meio de TC ou RM do fígado.[27]

O maior risco de adenoma hepático durante a gravidez é a ruptura espontânea, que acarreta uma taxa de mortalidade de aproximadamente 60%, tanto para a mãe quanto para o feto, mesmo se houver intervenção cirúrgica.[28] Em caso de ruptura espontânea, o quadro clínico pode ser semelhante àquele descrito anteriormente para hemorragia hepática associada à pré-eclâmpsia: dor no quadrante superior direito irradiando para o ombro direito e evoluindo para choque. Laparotomia com cesariana deve ser executada imediatamente, com controle da hemorragia e, se possível, ressecção do adenoma.

Por causa da alta mortalidade associada à ruptura de adenoma hepático, pode-se realizar ressecção de caráter eletivo. A ressecção durante o segundo e o terceiro trimestre minimiza o risco operatório para a mãe e o feto e não interfere com a continuação da gravidez, ou com gravidezes subsequentes.[26] Entretanto, por se desconhecer o risco de recidiva, deve-se desestimular uma nova gravidez e o uso de contraceptivo oral por essas pacientes.

A colecistectomia para colelitíase sintomática é o segundo procedimento cirúrgico não obstétrico mais comum na gravidez, depois da apendicectomia. Como anteriormente mencionado, a gravidez está associada ao aumento da incidência de colelitíase. A maioria das mulheres grávidas é assintomática. Apesar de se estimar que 2% a 4% das mulheres grávidas têm cálculos biliares à ultrassonografia, apenas 0,05% a 0,1% delas serão sintomáticas. Os sintomas de cólica biliar são os mesmos em pacientes grávidas e não grávidas. Em pacientes com sintomas consistentes com colelitíase, a ultrassonografia é o exame diagnóstico de escolha. Em pacientes grávidas, assim como nas não grávidas, o ultrassom é preciso em identificar cálculos biliares e sinais de inflamação.

Historicamente, pacientes grávidas com clara indicação cirúrgica, como icterícia obstrutiva, pancreatite por cálculo biliar e coledocolitíase, eram submetidas à colecistectomia, a despeito da idade gestacional. Pacientes com cólica biliar recorrente ou colecistite aguda que respondiam ao controle clínico eram objeto de conduta expectante até depois do parto, quando então eram submetidas à colecistectomia. A compreensão de que os resultados adversos para a mãe e o feto são relacionados ao processo da doença e não à intervenção cirúrgica fez mudar a conduta terapêutica.[29] Além disso, complicações da conduta clínica da colecistopatia calculosa resultam em aumento da mortalidade materna e fetal. Por pancreatite devida a cálculo biliar durante a gravidez, foram relatadas mortalidades materna de 15% e fetal de 60%. Em um estudo de 63 pacientes internadas com colelitíase sintomática, o tratamento cirúrgico reduziu a necessidade de indução do parto, a taxa de partos pré-termo e a mortalidade fetal.[30] Assim, a intervenção cirúrgica deve ser considerada como primeira opção terapêutica no controle dos cálculos vesiculares na gravidez.

O momento da colecistectomia para cólica biliar depende da idade gestacional e da gravidade dos sintomas. Uma taxa de aborto espontâneo de 12% com colecistectomia aberta, durante o primeiro trimestre, cai para 5,6% e 0% durante o segundo e o terceiro trimestre, respectivamente. O risco de trabalho de parto pré-termo é de quase 0% durante o segundo trimestre e de 40% no terceiro trimestre.[2] O momento ótimo para a colecistectomia é o segundo trimestre, quando o risco de aborto espontâneo e o trabalho de parto pré-termo são menores, a menos que a paciente desenvolva uma complicação da colelitíase.

A colecistectomia por via laparoscópica é relativamente segura durante o segundo trimestre. O útero grávido habitualmente não é grande o bastante nessa idade gestacional para interferir com a visualização; também é menor a probabilidade de o útero ser inadvertidamente atingido instrumentalmente com esse tamanho. A técnica aberta, com o uso do trocarte de Hasson, é recomendada para se obter acesso ao abdome. Em caso de indicação de colangiografia intraoperatória ou colangiopancreatografia retrógrada por via endoscópica (CPRE) devido à coledocolitíase, o útero deve ser protegido com um protetor adequado. Se a gravidade dos sintomas impedir que a operação seja postergada até depois do parto, a colecistectomia pode ser realizada com segurança no terceiro trimestre, apesar de o risco de trabalho de parto pré-termo ser substancialmente aumentado. Em várias séries com poucas pacientes, o trabalho de parto pré-termo foi controlado com sucesso com tocolíticos e as pacientes deram à luz neonatos saudáveis a termo.[31]

DOENÇA ENDÓCRINA NA GRAVIDEZ

Suprarrenal

Feocromocitomas originam-se das células cromafínicas da medula adrenal, ou de células paraganglionares extramedulares. São tumores com atividade hormonal, secretando catecolaminas, norepinefrina, epinefrina e, menos comumente, dopamina. Feocromocitomas são habitualmente descritos "pela regra dos 10", segundo a qual 10% dos feocromocitomas são extra-adrenais, 10% são bilaterais, 10% são malignos e 10% são familiares. Esses tumores podem ocorrer esporadicamente, ou como componentes de uma síndrome, como a da neoplasia endócrina múltipla (MEN) tipo 2A, MEN 2B ou doença de von Hippel-Lindau.

Apesar de os feocromocitomas não serem comuns na gravidez, seus efeitos são devastadores tanto para a mãe quanto para o feto. Os feocromocitomas não diagnosticados durante a gravidez acarretam mortalidade materna pós-parto da ordem de 55%, e a mortalidade fetal é maior que 50%. Os maiores riscos ocorrem entre o início do trabalho de parto até 48 horas após o nascimento. O grau de suspeita deve ser elevado para qualquer paciente com pré-eclâmpsia, hipertensão paroxística ou febre inexplicável após o parto. Com o diagnóstico e o tratamento adequados, a mortalidade materna cai para quase 0% e a do feto, para 15%.[32] O diagnóstico é feito pela elevação das catecolaminas na urina; a presença de catecolaminas na urina de paciente grávida sem feocromocitoma tem o mesmo significado que em pacientes não grávidas. A ausência de proteinúria também ajuda a eliminar pré-eclâmpsia como causa da hipertensão. Não se recomenda a realização de exames de imagem com metaiodobenzilguanidina (MIBG) durante a gravidez, porque a molécula, muito pequena, pode cruzar a placenta; o uso de exames de imagem com MIBG na gravidez ainda não foi avaliado.

A ressecção cirúrgica deve ser feita antes da 20ª semana de gestação, quando é menor a probabilidade de aborto espontâneo e o tamanho do útero grávido não interfere com o procedimento. Se o diagnóstico for feito ao final do segundo trimestre, ou durante o terceiro trimestre, o controle clínico seguido por uma combinação de cesariana e ressecção do feocromocitoma pode ser uma opção. Não se sabe se o controle pré-operatório padrão, com uso de α-bloqueadores, ou bloqueadores do canal de cálcio, seguido de β-bloqueador no perioperatório de pacientes não grávidas é seguro durante a gravidez. Os efeitos a longo prazo do α-bloqueador fenoxibenzamina sobre o feto ainda não foram determinados, apesar de os bloqueadores do canal de cálcio serem de uso seguro durante a gravidez. β-bloqueadores são utilizados frequentemente durante a gravidez, monitorando-se de perto o retardamento do crescimento intrauterino. A consulta com especialista em medicina materno-fetal é fundamental para determinar o controle pré-operatório que vai garantir o melhor resultado pós-operatório para a pa-

ciente e o feto. Em pacientes não grávidas, o método de abordagem depende da suspeita de malignidade, da unilateralidade *versus* bilateralidade dos tumores, da localização extra-adrenal, do tamanho do tumor e da preferência e experiência do cirurgião. Em todas as séries em que se compararam as diferentes abordagens, inclusive a operação aberta *versus* laparoscopia, pacientes grávidas não foram incluídas. Em uma pequena série, duas pacientes grávidas submetidas à adrenalectomia por laparoscopia transperitoneal deram à luz, a termo, neonatos saudáveis.[33]

Tireoide

As doenças da tireoide durante a gravidez podem ser categorizadas em três grupos: hipotireoidismo, hipertireoidismo e câncer da tireoide. O hipotireoidismo é detectado em 2,5% das gestações, das quais só 20% a 30% das pacientes desenvolvem sintomas. O primeiro passo é obter uma concentração do hormônio sérico estimulador da tireoide (TSH), que ajudará a classificar hipotireoidismo primário *versus* hipotireoidismo resultante da pituitária ou de causas hipotalâmicas.

As diretrizes atuais de Lebeau e Mandel para tratamento de hipotireoidismo durante a gravidez são as seguintes (Referências Selecionadas):

1. Verificar TSH sérico.
2. A dosagem inicial de levotiroxina se baseia na intensidade dos sintomas. O tratamento é iniciado com 2 µg/kg/dia de levotiroxina. Se o TSH se mostrar inferior a 10 mU/L, a dose será ajustada para 0,1 mg/dia.
3. Para o hipotireoidismo diagnosticado precocemente, o TSH deverá ser monitorado cada 3 a 4 semanas.
4. O nível-alvo para TSH deve ser inferior a 2,5 mU/L.
5. O TSH sérico e total deve ser monitorado cada 3 a 4 semanas com cada alteração de dose.

Durante a gravidez, o hipertireoidismo tem incidência de 0,1% a 0,4%[34] e a tireotoxicose gestacional é um fenômeno multifatorial. As altas concentrações séricas da gonadotrofina coriônica humana (HCG) durante esse período ativam os receptores do TSH e nessa forma de tireotoxicose observamos níveis séricos elevados de T_4 livre e baixos de TSH. Esse quadro é geralmente autolimitado e se resolve espontaneamente por volta de 20 semanas de gestação, quando diminui o nível de HCG. Assim, justifica-se a repetição da avaliação caso a tireotoxicose persista. A maioria dos casos de hipertireoidismo resulta da doença de Graves. Após o diagnóstico, o tratamento clínico fundamental é administrado com tionamidas (propiltiouracil e metimazol). Os iodos são evitados, a menos que as pacientes estejam se preparando para uma tireoidectomia durante a gestação. A tireoidectomia subtotal para a doença de Graves fica reservada para pacientes que também estejam recebendo altas doses de propiltiouracil (> 600 mg/dia) ou de metimazol (> 40 mg/dia), que sejam alérgicas às tionamidas, que não apresentem conformidade ou que tenham sintomas de compressão por causa do tamanho do bócio. A operação é executada durante o segundo trimestre, antes das 24 semanas de gestação, para minimizar o risco de aborto. Deve-se adotar um curso de 2 semanas com um agente β-adrenérgico e iodeto de potássio antes da operação, para diminuir as complicações perioperatórias. A terapia com iodo radioativo é contraindicada durante a gravidez.

Em virtude das alterações hormonais, os nódulos da tireoide podem apresentar predominância maior durante a gravidez, o que não acontece com o câncer de tireoide. Esses tumores são examinados cuidadosa e completamente da maneira tradicional durante esse período. A aspiração com agulha fina e avaliação por ultrassom permanecem o fundamento do diagnóstico. Caso a citologia mostre a presença de câncer, a operação é recomendada durante o segundo trimestre da gravidez, antes das 24 semanas de gestação. Caso o câncer seja descoberto após a segunda metade da gestação, a operação poderá ser feita após o parto. Além disso, a terapia radioativa com iodo após a operação também precisa ser postergada para após o parto.

DOENÇA DO INTESTINO DELGADO NA GRAVIDEZ

A obstrução intestinal é a terceira causa mais comum de operação não obstétrica na gravidez, depois de apendicite aguda e colecistite aguda. A incidência de obstrução do intestino delgado durante a gravidez já foi relatada como entre uma em 1.500 a 17.000 gestações.[35] Essas obstruções geralmente ocorrem durante o segundo e o terceiro trimestre. As aderências resultantes de operações pélvico-abdominais prévias são as causas mais frequentes de obstrução intestinal na gravidez, respondendo por 53% a 59% dos casos. Outras causas de obstrução do intestino delgado na paciente grávida são vólvulo, intussuscepção, neoplasia ou hérnia; ainda que raro, pode também ocorrer o deslocamento do intestino delgado para fora da pelve, causado pelo útero aumentado de tamanho.

Os sintomas de obstrução são idênticos em pacientes grávidas e não grávidas e consistem em uma tríade, composta por dor abdominal, vômitos e constipação. A dor, presente em 85% a 98% dos casos, é habitualmente do tipo cólica e se localiza na região média do abdome, sendo sua característica e sua duração altamente variáveis. Náusea e vômitos são verificados em 80% das pacientes grávidas com obstrução do intestino delgado; entretanto, náusea e vômitos não são raros no primeiro trimestre de uma gravidez normal. Náusea e vômitos persistentes, ou que se iniciam com a gravidez já mais adiantada, devem levantar suspeitas e ser avaliados. A distensão abdominal pode ser acentuada, mas de difícil avaliação por conta do útero grávido. O diagnóstico pode ser feito por meio de uma série de exames e por radiografia abdominal simples.

O tratamento para obstrução do intestino delgado em mulheres grávidas é idêntico ao de mulheres não grávidas. Consiste em descompressão nasogástrica e administração de líquidos por via intravenosa. Entretanto, não se deve esperar muito para um procedimento cirúrgico: se após 6 a 8 horas de uma conduta conservadora não houver resposta satisfatória da paciente, é indicada a laparotomia, antes que ocorra perfuração ou necrose intestinal. A mortalidade materna varia de 6% a 20%, em virtude de sepse e falência múltipla de órgãos, e a taxa de mortalidade fetal varia de 26% a 50%.[35] Para evitar o risco para a mãe e o feto, deve-se usar uma abordagem mais agressiva.

O vólvulo do tubo digestivo médio continua a ser um diagnóstico temido durante o pós-parto e é uma ocorrência mais comum na gestante se ela foi submetida anteriormente à operação abdominal; entretanto, esse tipo de vólvulo também pode ocorrer espontaneamente. Já se tem notícia de um caso de morte materna por vólvulo do tubo digestivo médio após operação bariátrica.[36] A chave para o tratamento é a maior vigilância por parte de todos os envolvidos nos cuidados com a paciente e justifica-se a exploração precoce se o diagnóstico for obscuro.

DOENÇA DO CÓLON E RETO NA GRAVIDEZ

A apendicite aguda é o problema cirúrgico não obstétrico mais comum na paciente grávida, ocorrendo em uma em cada 1.500 gestações. A incidência de apendicite aguda é bastante bem distribuída entre os trimestres da gestação, com discreta predo-

minância do segundo trimestre. É um desafio diagnosticar tal quadro imediatamente e com precisão, porque o quadro de náusea, vômitos, dor abdominal e discreta leucocitose é comum na gravidez normal. O retardo no diagnóstico resulta em aumento de 10% na taxa de perfuração. Isso tem consequências significativas para a paciente e o feto. A mortalidade fetal aumenta de 1,5%, na apendicite aguda, para 35%, na perfurada.[37] O trabalho de parto pré-termo e o parto pré-termo chegam a 40% na apendicite perfurada,[37-39] comparativamente a uma taxa de 13% de trabalho de parto pré-termo e 4% de parto pré-termo na apendicite aguda.[40]

Em 1932, Baer estudou 78 mulheres com gravidez normal, realizando estudos radiográficos em intervalos regulares a partir do segundo mês de gravidez até 10 dias após o parto. Conforme o útero aumenta, empurra o apêndice para cima, provocando a rotação no sentido horário da ponta superior do apêndice. A partir desse deslocamento progressivo do apêndice em direção ao quadrante superior direito, Baer deduziu que, ao início da gravidez, a dor da apendicite se localiza em região baixa, e que, à medida que a gestação avança (e ocorre o deslocamento do apêndice), a dor se localiza numa região mais alta do abdome.[41] Uma revisão de 45 pacientes grávidas com apendicite aguda demonstrou que dor no quadrante inferior esquerdo é o sintoma mais comum, independentemente da idade gestacional (primeiro trimestre, 86%; segundo trimestre, 83%; terceiro trimestre, 85%).[40] Apesar da inconsistência, a apendicite aguda deve ser incluída no diagnóstico diferencial de qualquer mulher grávida que apresente dor abdominal à direita. O tratamento para a suspeita de apendicite aguda na mulher grávida é a apendicectomia de emergência. Apesar de tomografias computadorizadas helicoidais terem demonstrado sensibilidade e especificidade maiores que 90% no diagnóstico de apendicite aguda, há poucos dados de pacientes grávidas disponíveis. Em pacientes não grávidas, considera-se aceitável uma taxa de 10% a 15% de laparotomia negativa. Por causa do risco aumentado, tanto para a mãe quanto para o feto, com a perfuração do apêndice, uma taxa negativa de 30% a 33% é aceitável. O debate, então, é sobre qual a técnica cirúrgica a ser empregada, se a operação aberta ou a laparoscopia. O argumento a favor da apendicectomia aberta é que a abordagem laparoscópica expõe o feto aos riscos do pneumoperitônio e colocação de trocarte, sem a vantagem de uma incisão significativamente menor. A laparoscopia, por seu lado, possibilita o exame de uma área maior do abdome com menos manipulação uterina e permite a localização do apêndice, que é deslocado para o quadrante superior direito pelo útero aumentado.

A pseudo-obstrução colônica, ou síndrome de Ogilvie, é uma obstrução funcional, ou íleo adinâmico, sem etiologia mecânica. Dez por cento de todos os casos de síndrome de Ogilvie ocorrem em pacientes no pós-parto. Caracteriza-se por distensão abdominal maciça com dilatação cecal. Apesar de a neostigmina ser um tratamento de primeira linha eficaz para pacientes não grávidas, sua segurança para a gravidez é desconhecida. Ela pode ser usada com segurança no período pós-parto. A descompressão colonoscópica foi descrita em pacientes no pós-parto, sendo a laparotomia indicada apenas em casos de suspeita de perfuração.

DOENÇA VASCULAR NA GRAVIDEZ

Dos mais de 400 casos de ruptura de aneurisma da artéria esplênica descritos na literatura, foram relatados cerca de 100 casos ocorridos durante a gravidez, com sobrevida materna e fetal em apenas 12 deles.[42] A ruptura ocorreu durante o terceiro trimestre em dois terços dos casos e foi habitualmente diagnosticada, de maneira equivocada, como ruptura esplênica ou ruptura uterina. A mortalidade materna foi de 75% e a fetal, de 95%. Aumento da pressão porta, fluxo elevado da artéria esplênica devido à compressão da aorta distal, e enfraquecimento progressivo da parede arterial são fatores que contribuem para o quadro. A multiparidade pode aumentar o risco; 78% das pacientes com ruptura de aneurisma da artéria esplênica estavam na sua terceira gravidez. A sobrevida está mais provavelmente relacionada à "ruptura em dois tempos", na qual o peritôneo tampona temporariamente a hemorragia do aneurisma.

Quando tratado eletivamente em pacientes não grávidas, a mortalidade é de apenas 0,5% a 1,3%. Quando o diagnóstico é feito em mulher em idade fértil, ou grávida, um aneurisma da artéria esplênica de 2 cm ou mais deve ser tratado eletivamente, por causa do risco aumentado de ruptura durante a gravidez.[42]

A trombose venose iliofemoral aguda é seis vezes mais frequente em mulheres grávidas, comparativamente às não grávidas. A gravidez pode aumentar o risco de trombose por meio de uma série de fatores, dentre os quais obstrução mecânica da drenagem venosa pelo útero aumentado, atividade reduzida ao final da gravidez e, quando do parto, lesão íntima decorrente de distensão vascular ou manipulação cirúrgica durante a cesariana, e níveis anormais dos fatores de coagulação já descritos.[43] Além disso, um amplo espectro de anormalidades, como a presença de anticorpos anticoagulantes de lúpus e deficiência de proteínas C e S, pode aumentar o risco de doença trombótica. A proteína S serve de cofator para a proteína C ativada, que tem uma atividade de anticoagulação. Assim, uma deficiência da vitamina S provoca complicações tromboembólicas recorrentes em adultas não grávidas. Mesmo em indivíduos normais, os níveis de proteína S são substancialmente reduzidos durante a gravidez.

O controle da trombose venosa iliofemoral aguda durante a gravidez é controverso, porque o tratamento trombolítico oferece risco ao feto. A ocorrência de tromboembolismo pulmonar com a manipulação do coágulo durante a trombectomia teria efeitos catastróficos, tanto para a paciente quanto para o feto. Dentre as técnicas descritas estão a interrupção da veia cava inferior por meio de uma abordagem retroperitoneal, ou interrupção da luz da veia cava inferior com uma sonda de Fogarty através da veia femoral contralateral não afetada. A desvantagem da abordagem retroperitoneal é que ela exige uma dissecção bem extensa. As desvantagens da sonda de Fogarty são que ela pode deslocar coágulos localizados no interior da veia cava e, que, uma vez removido o cateter, deve ser colocado um filtro na veia cava inferior. A técnica mais eficaz, entretanto, é a colocação de um filtro na veia cava inferior através da veia jugular interna, guiada por ultrassom, realizando-se trombectomia em seguida.

TRAUMA NA GRAVIDEZ

Trauma é a principal causa não obstétrica de mortalidade materna, chegando a atingir 5% das gestações.[44] Os mecanismos de lesão mais comuns são quedas ou acidentes automobilísticos.[45] Quando comparados a controles grávidas de mesma faixa etária, as mulheres grávidas que experimentaram trauma apresentaram maior incidência de aborto espontâneo, trabalho de parto prematuro, hemorragia feto-materna, descolamento da placenta e ruptura uterina.[46] Vários estudos tentaram identificar os fatores de risco preditores de morbimortalidade na paciente grávida que sofre um trauma. O Escore de Gravidade da Lesão materna, o mecanismo da lesão e os achados físicos não conseguem prever, adequadamente, resultados adversos, tais como

descolamento da placenta e morte do feto. Pacientes grávidas com lesões intensas na cabeça, abdome, tórax ou extremidades inferiores estão em alto risco de perda da gestação.[47] O exame, o mais precoce possível, por um obstetra, é importante para avaliar o bem-estar tanto da mãe quanto do feto.

No tratamento da paciente grávida que sofre um trauma, o ponto crítico é que se consegue a ressuscitação do feto ressuscitando-se a mãe. Portanto, a avaliação inicial e o tratamento da paciente grávida com lesão traumática são idênticos aos da não grávida. Deve ser feita imediatamente uma avaliação das vias respiratórias, da respiração e da circulação materna, e garantindo-se que haja ventilação adequada, evita-se a ocorrência de hipoxia materna e fetal. Se a gravidez estiver em fase mais avançada, como já se descreveu, a compressão uterina da veia cava pode resultar em hipotensão decorrente da diminuição do retorno venoso, pelo que a paciente grávida com lesão traumática deve ser colocada em decúbito lateral esquerdo. Se houver suspeita de lesão da medula vertebral, a paciente deve ficar segura a uma prancha e então virada lateralmente à esquerda.

A hipervolemia associada à gravidez traz implicações importantes à paciente com lesão traumática. Sinais de hemorragia, como taquicardia e hipotensão, podem ficar mascarados até que a paciente perca quase 30% do seu volume de sangue. Como resultado, o feto pode experimentar hipoperfusão muito antes de a mãe ficar sintomática. A reposição volêmica deve ser feita precoce e rapidamente, mesmo na gestante normotensa.

Assim como na primeira avaliação, também a segunda deve ser feita da mesma forma que na paciente não grávida. Deve-se ter especial atenção ao exame abdominal. O útero permanece protegido pela pelve até aproximadamente 12 semanas de gestação e está relativamente bem protegido de lesão abdominal até essa época. À medida que o útero cresce, torna-se mais proeminente e mais vulnerável a lesões. A medição da altura do fundo do útero permite estimar-se a idade gestacional rapidamente. Com 20 semanas de gestação, ela deve estar ao nível do umbigo e deve ser de aproximadamente 1 cm por semana de gestação. Hemorragia intrauterina ou ruptura uterina podem provocar discrepâncias na medição. Um exame pélvico deve ser feito por um obstetra, se possível, para avaliar hemorragia vaginal, ruptura de membranas, ou abaulamento do períneo. A hemorragia vaginal pode indicar descolamento da placenta, placenta prévia ou trabalho de parto pré-termo. A ruptura da bolsa amniótica pode resultar em prolapso do cordão umbilical, que comprime os vasos umbilicais e compromete o fluxo sanguíneo para o feto. Esse quadro exige a realização imediata de uma cesariana. Se houver presença de líquido opaco, esbranquiçado ou esverdeado no colo do útero ou no períneo, a presença de líquido amniótico é confirmada por papel de Nitrazina, que passa de verde a azul.

O exame de Kleihauer-Betke (K-B) para avaliação da transfusão feto-materna é útil após trauma materno e deve ser solicitado juntamente com os exames laboratoriais iniciais, que incluem tipagem e reação cruzada. Por causa da sensibilidade do exame K-B, uma pequena quantidade de transfusão feto-materna pode não ser detectada. Portanto, todas as pacientes grávidas Rh-negativas que sofreram lesão traumática devem receber tratamento para imunoglobulina Rh (RhoGAM®).

A causa mais comum de morte fetal, após uma lesão traumática, é o descolamento da placenta. A desaceleração da frequência cardíaca do feto pode ser o primeiro sinal de descolamento. O útero deve ser avaliado em busca de contrações, ruptura ou descolamento de placenta. A monitoração cardiotocográfica precoce no feto serve de alerta adequado para a piora da condição do feto.

RESUMO

As pacientes grávidas estão suscetíveis às mesmas doenças cirúrgicas que as não grávidas de mesma idade. Alterações fisiológicas na mãe e útero aumentado podem resultar em uma apresentação atípica da doença cirúrgica, ou os sintomas podem ser considerados como normais da gravidez. Retardamento no diagnóstico e no tratamento dos quadros cirúrgicos na gravidez impõe risco maior ao bem-estar da mãe e do feto que os riscos anestésicos ou da operação. Consulta precoce com obstetra, especialista em medicina materno-fetal e perinatologista pode garantir um resultado ótimo e evitar equívocos. O uso da laparoscopia está se tornando cada vez mais aceito na paciente grávida, e espera-se que novos avanços a tornem ainda mais segura para pacientes obstétricas. A prevenção do trabalho de parto precoce deve ser individualizada, considerando-se a idade gestacional da paciente e a sua doença de base.

Referências Selecionadas

Babler EA: Perforative appendicitis complicating pregnancy. JAMA 51:1310, 1908.

Artigo fundamental, o que primeiro descreveu apendicite na gravidez.

Baer JL: Appenciditis in pregnancy. JAMA 98:1359, 1932.

Artigo fundamental ilustrando a mudança na localização do apêndice durante a gravidez.

Brodsky JB, Cohen EM, Brown BW Jr, et al: Surgery during pregnancy and fetal outcome. Am J Obster Gynecol 138:1165, 1980.

Grandes séries que observaram primeiramente resultados no feto na operação não obstétrica.

Cohen-Kerem R, Railton C, Oren D, et al: pregnancy outcome following non-obstetric surgical intervention. Am J Surg 190:3, 2005.

Grandes séries que observaram resultados de gestação cirúrgica não obstétrica em 12.452 pacientes relatadas em 44 teses. A taxa de morte materna foi de 0,006% e a de abortos foi de 5,8%.

LeBeau SO, Mandel SJ: Thyroid disorders during pregnancy. Endocrinol Metab Clin N Am 35:117, 2006.

Revisão abrangente de todas as principais anomalias da tireoide que ocorrem durante a gravidez.

Mourad J, Elliott JP, Erickson L, et al: Appendicitis in pregnancy: New information that contradicts longheld clinical beliefs. Am J Obstet Gynecol 182:1027, 2000.

Este artigo, que analisou retrospectivamente mais de 66.000 partos e identificou 45 pacientes grávidas com apendicite, se contrapôs ao primeiro artigo fundamental de Baer, relativo à apresentação de apendicite aguda em pacientes grávidas.

Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons: Guidelines for laparoscopic surgery during pregnancy. Surg Endosc 12: 189, 1998.

Diretrizes atuais para a laparoscopia na gravidez.

Tarraza HM, Moore RD: Gynecologic causes of the acute abdomen and the acute abdomen in pregnancy. Surg Clin North Am 77: 1371. 1997.

Revisão atual que descreve criteriosamente o aumento do risco para o feto e a mãe, decorrente da existência de doença de base, em contraste com o risco imposto pela intervenção cirúrgica.

Woo JC, Yu T, Hurd TC: Breast câncer in pregnancy. Arch Surg 138: 91, 2003.

A maior e mais abrangente revisão de câncer de mama na gravidez existente no momento, incluindo as tendências atuais de tratamento.

Referências

1. Chesnutt AN: Physiology of normal pregnancy. Crit Care Clin 20:609-615, 2004.
2. Melnick DM, Wahl WL, Dalton VK: Management of general surgery problems in the pregnant patient. Am J Surg 187:170-180, 2004.
3. Kal HB, Struikmans H: Radiotherapy during pregnancy: Fact or fiction. Lancet Oncol 6:328-333, 2005.
4. Harrison BP, Crystal CS: Imaging modalities in obstetrics and gynecology. Emerg Med Clin N Am 21:711-735, 2003.
5. Ni Mhuireachtaigh R, O'Gorman DA: Anesthesia in pregnant patients for nonobstetric surgery. J Clin Anesth 18:60-66, 2006.
6. Schecter WP, Farmer D, Horn JK, Peitrocola DM: Special considerations in perioperative pain management: Audiovisual distraction, geriatrics, pediatrics, and pregnancy. J Am Coll Surg 201:612-618, 2005.
7. Cappell MS, Friedel D: Abdominal pain during pregnancy. Gastroenterol Clin North Am 32:1-58, 2003.
8. Shay DC, Bhavani-Shankar K, Datta S: Laparoscopic surgery during pregnancy. Anesth Clin North Am 19:1, 2003.
9. Stepp K, Falcone T: Laparoscopy in the second trimester of pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 31:485-496, 2004.
10. Hunter JG, Swanstrom L, Thornburg K: Carbon dioxide pneumoperitoneum induces fetal acidosis in a pregnant ewe model. Surg Endosc 9:272, 1995.
11. Curet MJ: Special problems in laparoscopic surgery: Previous abdominal surgery, obesity, and pregnancy: Surg Clin North Am 80:1093, 2000.
12. Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons: Guidelines for laparoscopic surgery during pregnancy. Surg Endosc 12:189, 1998.
13. Uen Y, Liang A, Lee H: Randomized comparison of conventional carbon dioxide insufflation and abdominal wall lifting for laparoscopic cholecystectomy. J Laparoendosc Surg 12:7, 2002.
14. Keleher AJ, Theriault RL, Gwyn KM, et al: Multidisciplinary management of breast cancer concurrent with pregnancy. J Am Coll Surg 194:54-64, 2002.
15. Falkenberry SS: Breast cancer in pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 29:225, 2002.
16. Johannsson O, Loman N, Borg A, Olsson H.: Pregnancy-associated breast cancer in BRCA1 and BRCA2 germ-line mutation carriers. Lancet 352:1359, 1998.
17. Ishida T, Yokoe T, Kasumi F, et al: Clinicopathological characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: Analysis of case-control study in Japan. Jpn J Cancer Res 83:1143, 1992.
18. Woo JC, Yu T, Hurd TC: Breast cancer in pregnancy. Arch Surg 138:91, 2003.
19. Gemignani ML, Petrek JA, Borgen PI, et al: Breast cancer and pregnancy. Surg Clin North Am 79:1157, 1999.
20. Leslie KK, Lange CA: Breast cancer and pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 32:547-558, 2005.
21. Gupta R, McHutchinson A, Dowle C, et al: Fine-needle aspiration cytodiagnosis of breast masses in pregnant and lactating women and its impact on management. Diagn Cytopathol 9:156, 1993.
22. Bonnier P, Romain S, Dilhuydy J, et al: Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: A case-control study. Int J Cancer 72:720, 1997.
23. Berry D, Theriault R, Holmes F, et al: Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. J Clin Oncol 17:855, 1999.
24. Doshi S, Zucker SD: Liver emergency during pregnancy. Gastroenterol Clin North Am 32:1213-1227, 2003.
25. Wicke C, Pereira PL, Neeser E, et al: Subcapsular liver hematoma in HELLP syndrome: Evaluation of diagnostic and therapeutic options—a unicenter study. Am J Obstet Gynecol 190:160-112, 2004.
26. Cobey FC, Salem RR: A review of liver masses in pregnancy and a proposed algorithm for their diagnosis and management. Am J Surg 187:181-191, 2004.
27. Guntupalli SR: Hepatic disease in pregnancy: An overview and of diagnosis and management. Crit Care Med 33:S332-339, 2005,
28. Rosel HD, Baier A, Mesewinkel F: Exsanguination caused by liver cell adenoma and rupture of the hepatic capsule as cause of maternal death. Zentralbl Gynakol 112:1363, 1990.
29. Kahaleh M, Hartwell G, Arseneau K, et al: Safety and efficacy of ERCP in pregnancy. Gastrointest Endosc 60:287-292, 2004.
30. Lu EJ, Curet MJ, El-Sayed YY, Kirkwood KS: Medical versus surgical management of biliary tract disease in pregnancy. Am J Surg 188:755-759, 2004.
31. Eichenberg BJ, Vanderlinden J, Miguel C, et al: Laparoscopic cholecystectomy in the third trimester of pregnancy. Am Surg 62:874, 1996.
32. Janetschek G, Finkenstedt G, Gasser R, et al: Laparoscopic surgery for pheochromocytoma: Adrenalectomy, partial resection, excision of paragangliomas. J Urol 160:330, 1998.
33. Janetschek G, Neumann HPH: Laparoscopic surgery for pheochromocytoma. Urol Clin North Am 28:1, 2001.
34. Mandel SJ: Thyroid disease and pregnancy. In: Copper DS (ed): Medical Management of Thyroid Disease. New York, Marcel Dekker, 2001, pp 38-418.
35. Malangoni MA: Gastrointestinal surgery and pregnancy. Gastroenterol Clin North Am 32:181-200, 2003.
36. Loar PV, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM: Maternal death caused by midgut volvulus after bariatric surgery. Am J Obstet Gynecol 191:1748-1749, 2005.
37. Rollins MD, Chan KJ, Price RR: Laparoscopy for appendicitis and cholelithiasis during pregnancy. Surg Endosc 18:237-241, 2004.
38. Challoner K, Incerpi M: Nontraumatic abdominal surgical emergencies in the pregnant patient. Emerg Med Clin North Am 21:4 971-985, 2003.
39. Wu JM: Laparoscopic appendectomy in pregnancy. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 15:447-450, 2005.
40. Mourad J, Elliott JP, Erickson L, et al: Appendicitis in pregnancy: New information that contradicts long-held clinical beliefs. Am J Obstet Gynecol 182:1027, 2000.
41. Baer JL: Appendicitis in pregnancy. JAMA 98:1359, 1932.
42. Herbeck M, Horbach T, Putzenlechner C, et al: Ruptured splenic artery aneurysm during pregnancy: A rare case with both maternal and fetal survival. Am J Obstet Gynecol 181:763, 1999.
43. Neri E, Civeli L, Benvenuti A, et al: Protected iliofe- moral venous thrombectomy in a pregnant woman with pulmonary embolism and ischemic venous thrombosis. Tex Heart Inst J 29:130, 2002.
44. Mattox KL, Goetzl L: Trauma in pregnancy. Crit Care Med 20:3310, 2005.
45. Schiff MA, Holt VL, Daling JR: Maternal and infant outcomes after injury during pregnancy in Washington State from 1989 to 1997. J Trauma 53:939, 2002.
46. Pak LL, Reece EA, Chan L: Is adverse pregnancy outcome predictable after blunt abdominal trauma? Am J Obstet Gynecol 179:1140, 1998.
47. Ikossi DG, Lazar AA, Morabito D: Profile of mothers at risk: An analysis of injury and pregnancy loss in 2295 trauma patients. J Am Coll Surg 9:16, 2004.

CAPÍTULO 77

Cirurgia Urológica

Aria F. Olumi, MD e Jerome P. Richie, MD

A urologia passou por avanços sem precedentes na última década. Avanços no tratamento da disfunção erétil, operação laparoscópica minimamente invasiva e urologia reconstrutiva são alguns dos destaques. O enfoque deste capítulo se faz sobre questões urológicas gerais, com ênfase especial em questões pertinentes ao cirurgião geral. Revemos a anatomia do sistema genitourinário, trauma urológico, urgências urológicas, nefrolitíase, bexiga neurogênica, hiperplasia benigna da próstata, massas escrotais e tumores urológicos malignos.

ANATOMIA

Retroperitônio

O retroperitônio é limitado anteriormente pelo saco peritoneal e o seu conteúdo (Fig. 77-1). É separado do tórax, superiormente, pelo diafragma muscular e é contíguo às partes extraperitoneais da pelve, inferiormente. A parede corporal cria os limites posterior e lateral do retroperitônio, e incisões na parede abdominal póstero-lateral ou no flanco proporcionam as vias mais diretas para as estruturas do retroperitônio.

Suprarrenais

As adrenais, ou glândulas suprarrenais, são órgãos endócrinos sólidos pares, de cor amarelo-alaranjada, que se situam no interior da fáscia perirrenal (de Gerota), súpero-medialmente a cada um dos rins, embebidos na gordura perinéfrica. Embora estreitamente ligadas aos pólos superiores dos rins, as suprarrenais são embriológica e funcionalmente distintas, sendo fisicamente separadas dos rins por septos de tecido conjuntivo em continuidade com a fáscia de Gerota, bem como por várias quantidades de tecido adiposo perinéfrico. Desse modo, nos casos de ectopia renal em geral a suprarrenal é encontrada aproximadamente em sua posição anatômica normal, e não segue o rim. De modo semelhante, em casos de agenesia renal a suprarrenal no lado envolvido está presente em mais de 90% dos casos.

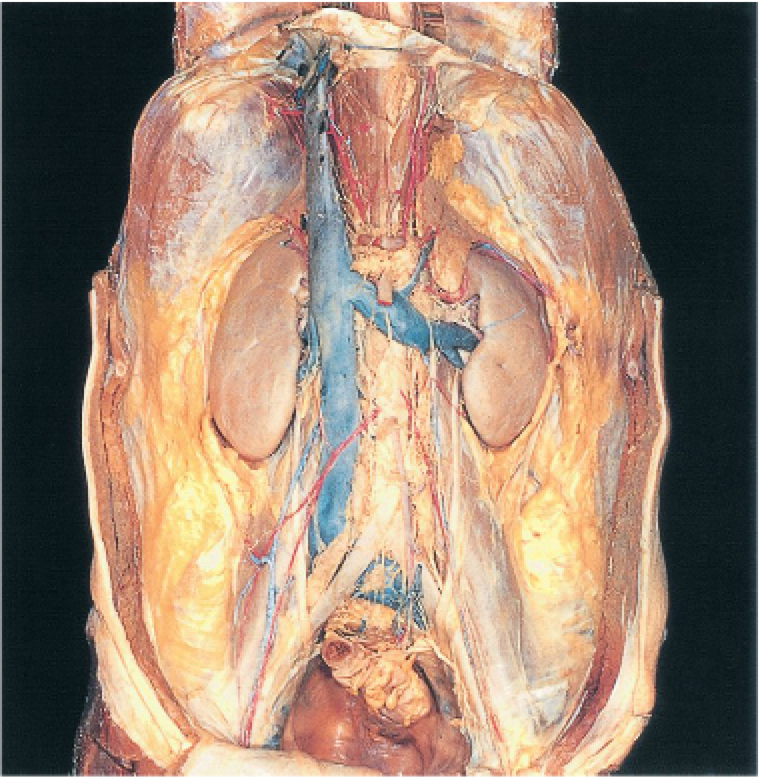
A suprarrenal normal do adulto pesa cerca de 5 g e mede 3 a 5 cm em sua maior dimensão transversa. No recém-nascido, as suprarrenais são relativamente muito maiores em tamanho, comparadas com a massa corporal total, e podem ter um terço do tamanho do rim ao nascimento (Fig. 77-2). Ambas as suprarrenais são um tanto achatadas no eixo anteroposterior, o que é visto mais à esquerda do que à direita. A glândula direita assume uma forma mais piramidal e está mais superiormente ao pólo superior do rim direito. A glândula esquerda tem mais uma forma de meia-lua e se situa mais medialmente ao pólo superior do rim esquerdo; de fato, pode situar-se diretamente sobre os vasos renais no hilo renal esquerdo. A suprarrenal direita, desse modo, tende a se situar mais superiormente no retroperitônio do que a suprarrenal esquerda. Esta é uma contradistinção ao fato de que o rim direito se situa, em geral, pouco mais inferiormente que o esquerdo, o que deve ser levado em consideração no planejamento de incisões para operações da suprarrenal.

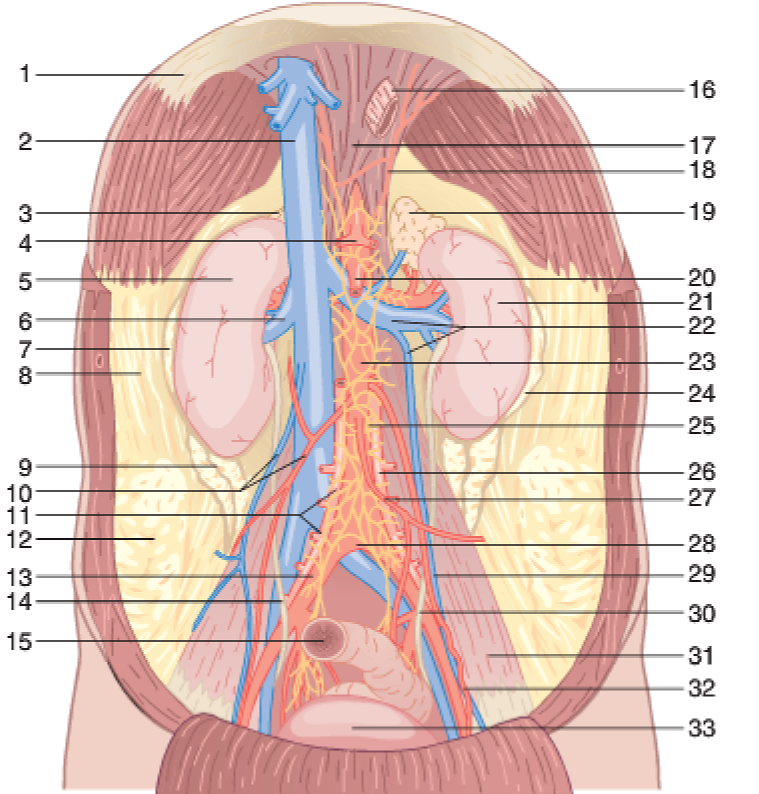
Cada suprarrenal é composta de dois elementos glandulares funcionalmente distintos: córtex e medula. A medula, que forma o centro de cada suprarrenal, consiste em células cromafins derivadas da crista neural e estreitamente relacionadas com o sistema nervoso simpático. As células da medula produzem catecolaminas neuroativas, primariamente a adrenalina e a noradrenalina, que são liberadas diretamente na corrente sanguínea, através de um extenso sistema de drenagem venosa. O córtex da suprarrenal é derivado do mesoderma. Envolve inteiramente a medula e forma o maior volume da suprarrenal, representando 80% a 90% de seu peso. Podem ser identificadas três camadas de células no córtex. A mais externa é a zona glomerulosa, que produz aldosterona em resposta à estimulação pelo sistema renina-angiotensina. Localizam-se centripetamente a zona fasciculada e a zona reticular, que produzem

glicocorticoides e esteroides sexuais, respectivamente. Ao contrário da zona glomerulosa, estas últimas funções são reguladas por liberação hipofisária de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH). A substância da glândula suprarrenal é muito friável, mas envolvida por uma espessa cápsula de colágeno; ainda assim, pode ser facilmente lacerada com manipulação agressiva no momento da intervenção cirúrgica.

As suprarrenais, de modo condizente com o papel-chave no meio hormonal do corpo, são altamente vascularizadas. A irrigação arterial é relativamente simétrica dos dois lados. Múltiplas pequenas artérias irrigam cada suprarrenal. São ramos que podem ser provenientes de até três fontes arteriais principais para cada glândula: (1) ramos superiores vindos da artéria frênica inferior; (2) ramos médios diretamente da aorta e (3) ramos inferiores da artéria renal ipsilateral.

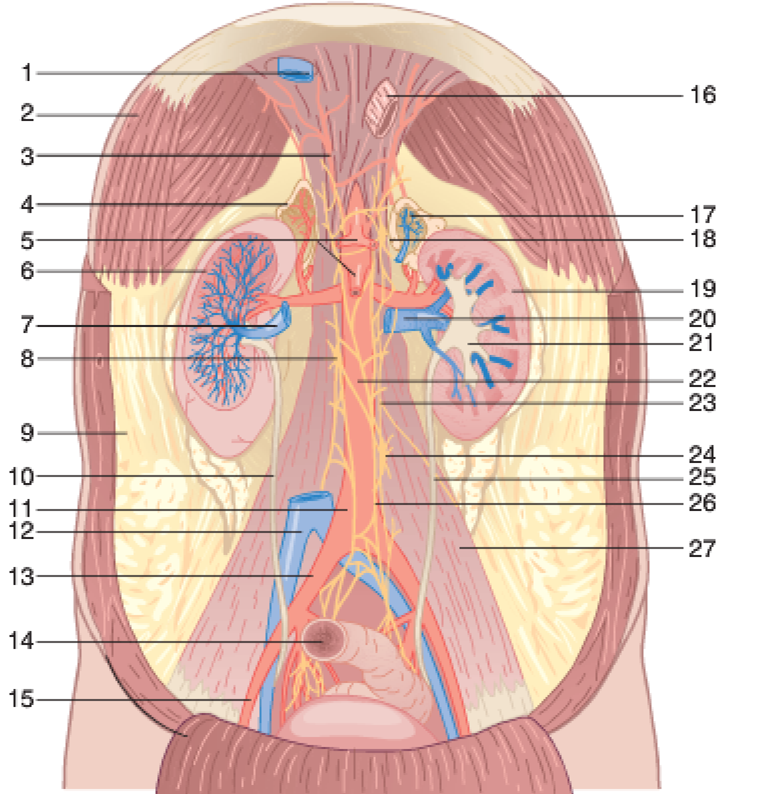
Contrastando com as múltiplas artérias, em geral uma única grande veia suprarrenal sai de cada glândula a partir de seu hilo anteromedialmente. No lado direito, essa veia é muito curta


A



B

C



D

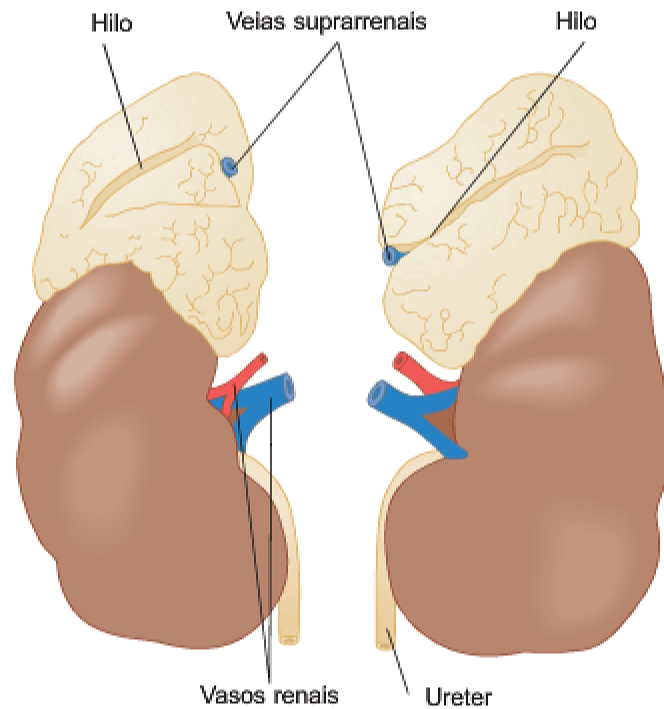


Figura 77-2 **Rins e suprarrenais de recém-nascido. Observe o tamanho grande das suprarrenais relativamente aos rins e observe a lobulação fetal dos rins.** (Reproduzida com permissão de Kabalin J: Surgical anatomy of the retroperitoneum, kidneys, and ureters. Em Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, et al [eds]: Campbell's Urology, 8th ed. Philadelphia, Elsevier, 2002, p. 21.)

e termina diretamente na veia cava inferior, em sua face póstero-lateral. A veia suprarrenal à esquerda é mais longa e se une à veia frênica inferior esquerda. Os linfáticos da suprarrenal, em geral, saem das glândulas ao longo do trajeto da drenagem venosa e finalmente desembocam nos linfonodos para-aórticos.

A medula da suprarrenal recebe maior inervação autônoma do que qualquer outro órgão no corpo. Múltiplas fibras pré-ganglionares simpáticas entram em cada suprarrenal ao longo do trajeto da veia suprarrenal e fazem sinapse com as células cromafins na medula. Esta rica inervação simpática da medula chega à suprarrenal através de nervos esplâncnicos e do gânglio celíaco. Diferentemente, acredita-se que o córtex da suprarrenal não receba inervação.

Rins e Ureteres

Os rins são órgãos pares e sólidos que se situam no retroperitônio, ao longo das bordas do músculo psoas (Fig. 77-1). Os rins e as suprarrenais associadas são recobertos por gordura perirrenal, que está encerrada na fáscia perirrenal, também conhecida como fáscia de Gerota. Esta forma uma importante barreira anatômica em torno do rim e tende a conter processos mórbidos originados no órgão. Superiormente, a fáscia de Gerota funde-se e afila-se, desaparecendo sobre a superfície diafragmática inferior. Medialmente, a fáscia de Gerota estende-se através da linha média, sendo contígua à fáscia de Gerota na parte contralateral, embora os folhetos anterior e posterior, em geral, se fundam e sejam inseparáveis após atravessarem os grandes vasos. Inferiormente, a fáscia de Gerota continua a ser um espaço em potencial aberto, contendo o ureter e os vasos gonadais de cada lado.

Cada rim é posicionado obliquamente, sendo fundamental o conhecimento sobre a relação anatômica dos rins com os órgãos em torno. As relações posteriores dos rins com a musculatura da parede abdominal são relativamente simétricas (Fig. 77-3). A 12ª costela atravessa o terço superior de cada rim. Como o rim esquerdo situa-se mais cranialmente do que o direito, a 11ª costela localiza-se diretamente posterior à parte superior do rim esquerdo, e não do rim direito (Fig. 77-3). Em decorrência do contorno do músculo psoas, ambos os rins situam-se obliquamente, com o pólo superior localizado mais medialmente do que o inferior. Ademais, cada rim não se situa num plano coronal simples, e o pólo inferior é empurrado mais anteriormente do que o pólo superior de cada rim.

Contrastando com as semelhanças das relações anatômicas posteriores, a relação anterior de cada rim é significativamente diferente. O rim direito se situa atrás do fígado e é separado deste pela reflexão do peritônio, exceto por uma pequena área de seu pólo superior, que entra em contato direto com a área nua retroperitoneal do fígado. A extensão do peritônio parietal que faz ponte entre a fáscia perirrenal, que cobre o pólo superior do rim direito, e a parte posterior do fígado é chamada de *ligamento hepatorrenal*. Tração excessiva sobre essa fixação ou sobre o ligamento hepatocólico durante cirur-

Figura 77-1 **A e B, O retroperitônio dissecado. A fáscia perineal anterior (fáscia de Gerota) foi dissecada. 1, diafragma; 2, veia cava inferior; 3, glândula suprarrenal direita; 4, seta superior na artéria celíaca, seta inferior no plexo nervoso autônomo celíaco; 5, rim direito; 6, veia renal direita; 7, fáscia de Gerota; 8, gordura retroperitoneal pararrenal; 9, gordura perinéfrica; 10, contusão superior na veia gonadal direita, contusão inferior na artéria gonadal direita; 11, linfonodo lombar; 12, gordura retroperitoneal; 13, artéria ilíaca comum direita; 14, ureter direito; 15, cólon sigmoide (corte); 16, esôfago (corte); 17, pilar direito do diafragma; 18, artéria frênica inferior esquerda; 19, seta superior na glândula suprarrenal esquerda, seta inferior na veia suprarrenal esquerda; 20, seta superior na artéria mesentérica superior, seta inferior na artéria renal esquerda; 21, rim esquerdo; 22, seta superior na veia renal esquerda, seta inferior na veia gonadal esquerda; 23, aorta; 24, gordura perinéfrica; 25, plexo do nervo autônomo da aorta; 26, seta superior na fáscia de Gerota, seta inferior no gânglio mesentérico inferior; 27, artéria mesentérica inferior; 28, bifurcação da aorta em artérias ilíacas comuns; 29, artéria e veia gonadais esquerdas; 30, ureter esquerdo; 31, músculo psoas maior coberto pela bainha do psoas; 32, borda cortada do peritônio; 33, cavidade pélvica. C e D, O retroperitônio dissecado. Os rins e as glândulas suprarrenais foram seccionados e a veia cava inferior foi excisada na maior parte de seu curso intra-abdominal. 1, veia cava inferior (corte); 2, diafragma; 3, artéria frênica inferior direita; 4, glândula suprarrenal direita; 5, seta superior na artéria celíaca, contusão inferior na artéria mesentérica superior; 6, rim direito; 7, seta superior na artéria renal direita, contusão inferior na veia renal direita (corte); 8, linfonodo lombar; 9, músculo abdominal transverso coberto com a fáscia transversal; 10, ureter direito; 11, ligamento espinhoso anterior; 12, veia cava inferior (corte); 13, artéria ilíaca comum direita; 14, ureter direito; 15, artéria ilíaca externa direita; 16, esôfago (corte); 17, glândula suprarrenal esquerda; 18, gânglio celíaco; 19, rim esquerdo; 20, seta superior na artéria renal esquerda, seta inferior na veia renal esquerda (corte); 21, pelve renal esquerda; 22, aorta; 23, plexo nervoso autônomo aórtico; 24, gânglio mesentérico inferior; 25, ureter esquerdo; 26, artéria mesentérica inferior; 27, músculo psoas maior coberto pela bainha do psoas.** (Cortesia de Kabalin J: Surgical anatomy of the retroperitoneum, kidneys, and ureters. Em Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, et al [eds]: Campbell's Urology, 8th ed. Philadelphia, Elsevier, 2002, pp. 4-7.)

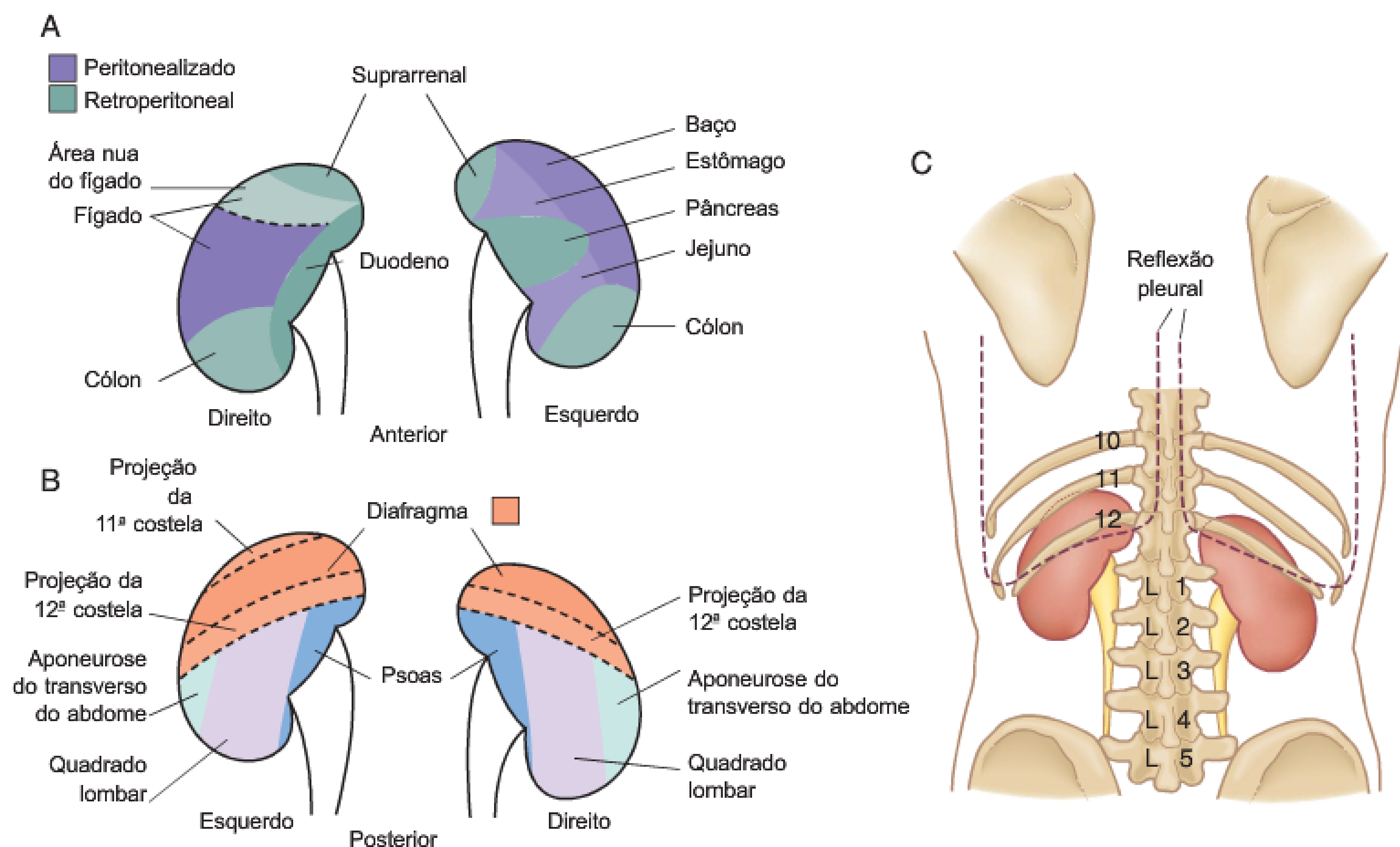


Figura 77-3 **Relações anatômicas dos rins. A, Relações anteriores com os órgãos abdominais. B, Relações posteriores com os músculos da parede posterior do corpo e costelas. C, Relações com as reflexões pleurais e esqueleto, posteriormente.** (Reproduzida com permissão de Kabalin J: Surgical anatomy of the retroperitoneum, kidneys, and ureters. Em Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, et al [eds]: Campbell's Urology, 8th ed. Philadelphia, Elsevier, 2002, págs. 49-87.)

gia do rim direito pode produzir lacerações do parênquima hepático. O duodeno fica apoiado diretamente sobre a parte medial e as estruturas hilares do rim direito (Figs. 77-1 e 77-3). A flexura hepática do cólon, que também é extraperitoneal, cruza o pólo inferior do rim direito. A suprarrenal cobre a parte súpero-medial dos pólos superiores de ambos os rins, como já foi discutido.

À esquerda, a cauda retroperitoneal do pâncreas e os vasos esplênicos relacionados apoiam-se diretamente sobre as partes superior a média e ao hilo do rim. Superiormente à cauda pancreática, o rim esquerdo é coberto por peritônio do omento menor e aí se relaciona com a parede gástrica posterior. Abaixo da cauda do pâncreas, a parte medial do rim é coberta por peritônio do omento maior e está relacionada com o jejuno. O pólo inferior do rim esquerdo é cruzado pela flexura esplênica do cólon, em geral numa posição extraperitoneal. O baço é separado da parte lateral do rim esquerdo por reflexão peritoneal. No entanto, há uma extensão peritoneal entre a fáscia perirrenal, que cobre o pólo superior do rim esquerdo, e a cápsula esplênica inferior, o chamado ligamento *esplenorrenal* ou *lienorrenal*. Exatamente como com a fixação ligamentar esplenocólica adjacente e, muitas vezes, contígua, é preciso ter cuidado em não exercer tensão indevida sobre o ligamento esplenorrenal durante procedimentos operatórios sobre o rim esquerdo, para evitar laceração inadvertida do baço. Tal laceração pode levar à esplenectomia durante nefrectomia esquerda. Os ligamentos esplenocólico e hepatorrenal são tipicamente avasculares e podem ser seccionados por instrumento agudo com segurança.

A artéria e a veia renais se ramificam a partir da aorta e da veia cava inferior, respectivamente, para irrigar cada rim (Fig. 77-1). A veia renal é mais anterior que a artéria renal, enquanto o sistema coletor urinário (ou seja, a pelve renal) é a estrutura localizada mais posteriormente no hilo renal. As artérias e veias renais se ramificam da aorta e da veia cava inferior, no nível do corpo da segunda vértebra lombar, abaixo do nível da saída anterior da artéria mesentérica superior. A artéria renal direita passa atrás da veia cava inferior em seu trajeto e é consideravelmente mais longa do que a artéria renal esquerda. A artéria renal principal se divide em quatro ou mais vasos segmentares, sendo cinco os ramos mais comumente descritos. A primeira e mais constante divisão segmentar é um ramo posterior que geralmente sai da artéria renal principal antes de ela entrar no hilo renal e prosseguir posteriormente até a pelve renal, para irrigar um grande segmento posterior do rim. A divisão anterior restante da artéria renal principal se ramifica quando entra no hilo renal (Fig. 77-4). As artérias renais são vasos terminais e não se comunicam entre si. Isso contrasta com o sistema venoso renal, que contém muitas anastomoses intrarrenais.

A veia renal direita é curta (2 a 4 cm) e entra na parte lateral direita da veia cava inferior diretamente, quase sempre sem receber outros ramos venosos. A veia renal esquerda, em geral, tem três vezes o comprimento da direita (6 a 10 cm) e precisa cruzar anteriormente a aorta para chegar à parte lateral esquerda da veia cava inferior (Fig. 77-1). Lateralmente à aorta, a veia renal esquerda recebe a veia suprarrenal esquerda, superiormente, uma veia lombar, posteriormente, e a veia gonadal esquerda, inferiormente.

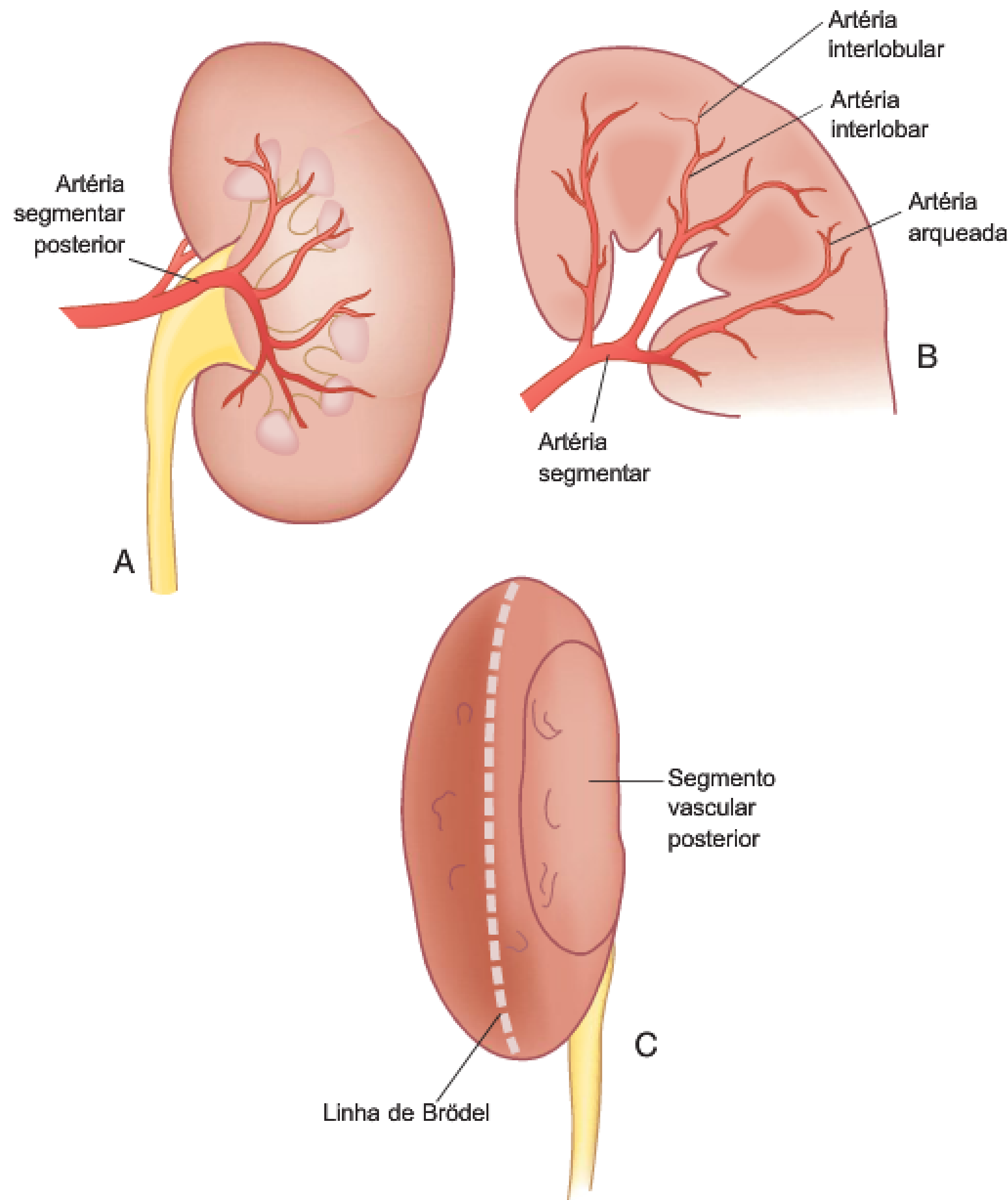


Figura 77-4 **A, O ramo posterior da artéria renal e sua distribuição ao segmento central da superfície posterior do rim. B, Ramos da divisão anterior da artéria renal, irrigando toda a superfície anterior do rim, bem como os pólos superior e inferior em ambas as superfícies. Os ramos segmentares levam a artérias interlobares, arqueadas e interlobulares. C, A margem convexa lateral do rim. Linha de Brödel, que está a 1 cm da margem convexa, é o plano sem sangue demarcado pela distribuição do ramo posterior da artéria renal.** (A e C, Extraídas de Tanagho EA: Anatomy of the genitourinary tract. In Smith's General Urology, 14th ed. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1995, pp 1-16. Com permissão da McGraw-Hill Company.)

O sistema coletor renal inclui os cálices, a pelve renal e o ureter (Fig. 77-5). Há, em geral, oito a doze cálices menores que se unem para formar dois a três cálices, que, por sua vez, unem-se para formar a pelve renal. A pelve renal afila-se para formar o ureter ínfero-medialmente. O ureter do adulto geralmente tem 25 a 30 cm de comprimento. O ureter é arbitrariamente dividido em segmentos com a finalidade de demonstração cirúrgica ou radiográfica. O ureter "abdominal" se estende da pelve renal aos vasos ilíacos, e o ureter "pélvico" se estende dos vasos ilíacos à bexiga (Fig. 77-6). Para finalidades radiográficas, o ureter se divide em três segmentos. Os ureteres superior, médio e inferior comumente são descritos a partir da pelve renal até à borda superior do sacro, da borda superior à inferior do sacro e da borda inferior do sacro à bexiga, respectivamente. Há três áreas de estreitamento relativo do ureter que são de importância clínica: a junção ureteropélvica, o ponto onde o ureter cruza anteriormente os vasos ilíacos e a junção ureterovesical. Por exemplo, a eliminação espontânea de cálculos ureterais pode ser prejudicada nessas áreas de estreitamento relativo.

Os ureteres situam-se sobre o músculo psoas, passam medialmente às articulações sacroilíacas e cruzam os vasos ilíacos, anteriormente. Um marco anatômico importante para a identificação fácil dos ureteres é o ponto onde eles cruzam anteriormente aos vasos ilíacos. Depois de cruzar os vasos ilíacos, os ureteres desviam-se lateralmente para perto das espinhas isquiáticas, antes de desviar medialmente e penetrar na base da bexiga. No sexo masculino, os canais deferentes passam anteriormente aos ureteres quando saem do anel inguinal interno. No sexo feminino, as artérias uterinas estão estreitamente relacionadas com os ureteres inferiores.

A irrigação para os cálices, a pelve e o ureter superior é derivada das artérias renais (Fig. 77-6). O ureter inferior obtém sua irrigação das artérias ilíacas comuns e internas e das artérias espermática interna e vesical.

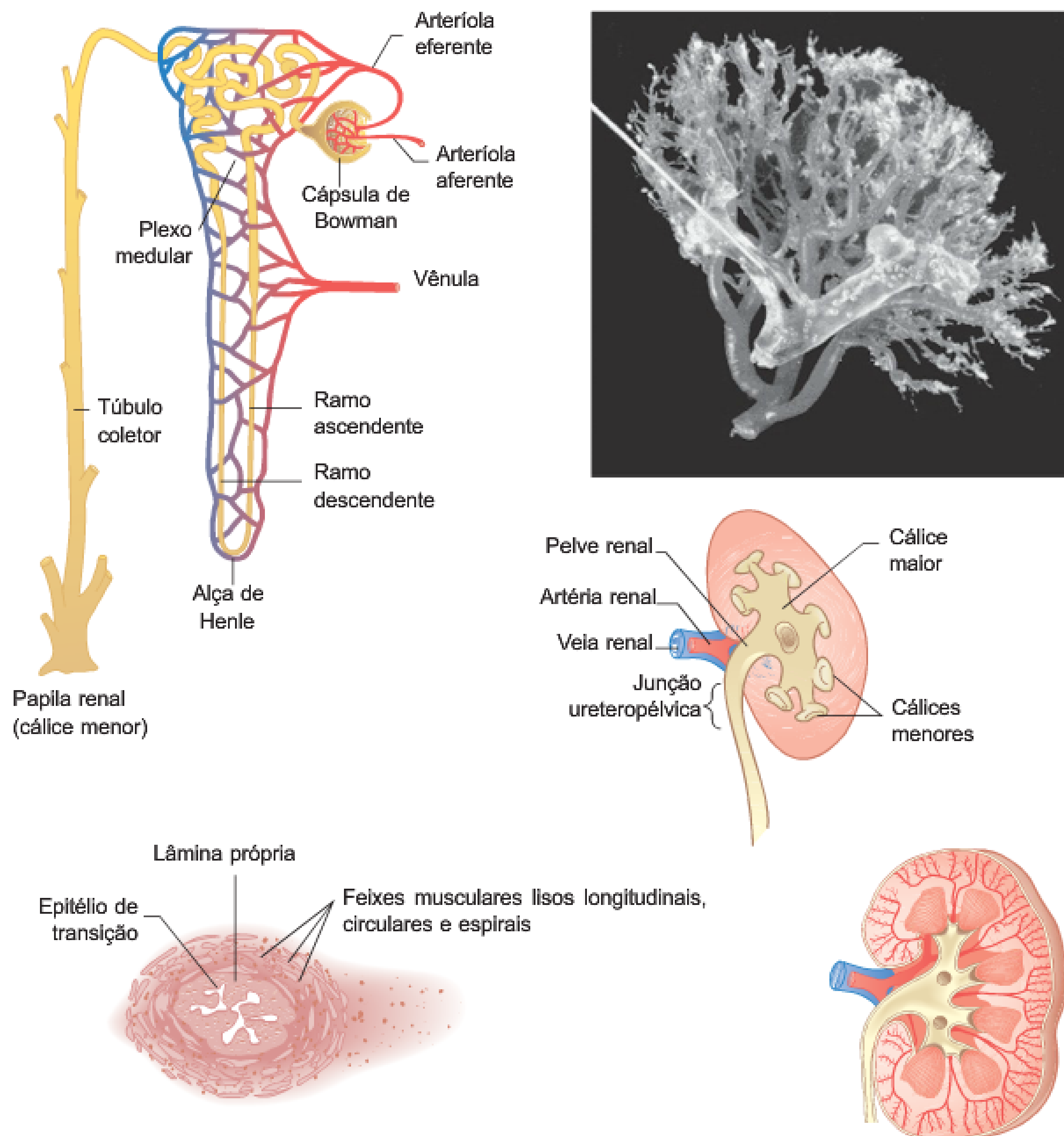


Figura 77-5 **Anatomia e histologia do rim e do ureter.** ***Alto à esquerda*, diagrama do néfron e sua irrigação. *Alto à direita*, molde do sistema caliceal pélvico e irrigação arterial do rim. *Meio*, cálices renais, pelve e ureter (aspecto posterior). *Embaixo à esquerda*, histologia do ureter. Os feixes de músculo liso estão dispostos de maneira espiral e longitudinal. *Embaixo à direita*, corte longitudinal do rim, mostrando cálices, pelve, ureter e irrigação sanguínea renal (aspecto posterior).** (Extraída de Tanagho EA, McAninch JW [eds]: Smith's General Urology, 15th ed. New York, McGraw-Hill, 2000. Com permissão da McGraw-Hill Company.)

Bexiga

A bexiga é um órgão muscular oco que funciona armazenando e eliminando urina. Na idade adulta tem capacidade de aproximadamente 500 mL. A parte cranial da bexiga se fixa à parede abdominal anterior pelo úraco, um remanescente fibroso da cloaca que fixa a bexiga à parede abdominal anterior. A artéria umbilical obliterada na prega umbilical medial serve como importante referência para o cirurgião (Fig. 77-7). Pode ser seguida até sua origem a partir da artéria ilíaca interna para localizar o ureter, que se situa em seu lado medial. A parte superior da bexiga é coberta por reflexão peritoneal. Inferiormente, a bexiga se fixa por densas condensações à parte posterior do osso púbico, o que se conhece como ligamentos puboprostáticos, no sexo masculino, e por ligamentos pubovesicais, no sexo feminino.

As artérias vesicais superior, média e inferior, que são ramos da artéria hipogástrica, são a principal fonte de irrigação para a bexiga. No sexo feminino, ramos adicionais das artérias vaginal e uterina irrigam a bexiga. As veias da bexiga coalescem e formam o plexo vesicular, e drenam para a veia ilíaca interna. Os linfáticos da lâmina própria e da muscular drenam para canais na superfície da bexiga, os quais correm com os vasos superficiais na fáscia visceral fina. Pequenos linfonodos paravesicais podem ser encontrados ao longo dos canais superficiais. O maior volume da drenagem linfática passa aos linfonodos ilíacos externos. Uma parte da drenagem anterior e lateral pode atravessar os linfonodos obturadores e ilíacos internos, enquanto partes da base da bexiga e do trígono podem drenar para os grupos ilíacos interno e comum.

Uma camada epitelial de transição reveste a mucosa da bexiga. A lâmina própria, um tecido conjuntivo elástico fino,

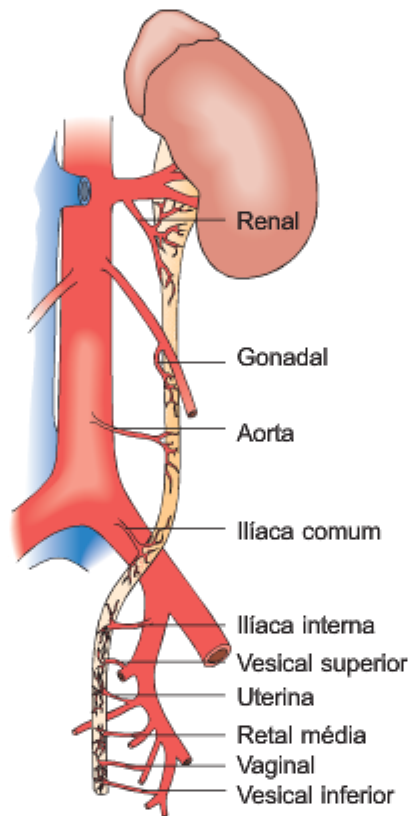


Figura 77-6 **Fontes de irrigação arterial para o ureter**. (Reproduzida com permissão de Kabalin J: Surgical anatomy of the retroperitoneum, kidneys, and ureters. Em Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, et al [eds]: Campbell's Urology, 8th ed. Philadelphia, Elsevier, 2002, págs. 49-87.)

situa-se entre a camada de células epiteliais de transição e a muscular própria. Esta, também conhecida como músculo detrusor, é composta de feixes musculares lisos entrelaçados sem camadas distintas.

Próstata e Vesículas Seminais

A próstata é um órgão fibromuscular que se situa imediatamente inferior à bexiga. A próstata normal pesa cerca de 20 g e contém a uretra prostática. A próstata é sustentada anteriormente pelo ligamento puboprostático e inferiormente pelo diafragma urogenital (Fig. 77-8). Os ductos ejaculatórios saem da parte posterior da próstata, atravessando o verumontano, um monte no interior da próstata (Fig. 77-8). A próstata tem zonas periférica, central e de transição; um segmento anterior; e uma zona esfinctérica pré-prostática (Fig. 77-9). A hiperplasia benigna da próstata desenvolve-se a partir das glândulas periuretrais no local dos lobos mediano ou lateral, enquanto o lobo posterior é propenso à formação cancerosa. A próstata é separada do reto pelas duas camadas de fáscia de Denonvillier, rudimentos serosos da bolsa de Douglas, que antes se estendiam ao diafragma urogenital (Fig. 77-10).

A irrigação arterial para a próstata é derivada das artérias vesical inferior, pudenda interna e retal média (hemorroidária). As veias da próstata drenam para o plexo periprostático, que tem conexões com a veia dorsal profunda do pênis e as veias ilíacas internas (hipogástricas).

Os feixes neurovasculares responsáveis pela ereção estão localizados perto da superfície póstero-lateral da uretra e da próstata (Veja Carcinoma da Próstata, mais tarde, para anatomia detalhada: veja também Fig. 77-29). Um cuidado especial para preservar esses nervos é crucial para manter a potência após a prostatectomia radical.[1]

As vesículas seminais situam-se imediatamente craniais à próstata, sob a base da bexiga. Têm cerca de 6 cm de comprimento e baixa consistência. Cada vesícula se une ao canal deferente correspondente para formar o ducto ejaculatório. Os ureteres situam-se medialmente entre si, e o reto é contíguo com suas superfícies posteriores.

Pênis e Uretra

O pênis é composto de dois corpos cavernosos (responsáveis pela função erétil do pênis) e um corpo esponjoso, onde passa a uretra. Cada corpo é coberto pela túnica albugínea (Fig. 77-11) e, coletivamente, todos os corpos são cobertos por uma camada espessa da fáscia de Buck. Todos os corpos são encimados pela glande do pênis (Fig. 77-10).

A uretra masculina, que tem cerca de 20 cm de comprimento, divide-se em quatro partes anatômicas: prostática, membranosa, bulbar e peniana. O esfíncter urinário externo voluntário se situa dentro do diafragma urogenital e é importante referência anatômica para preservar a função do esfíncter urinário, depois da operação prostática ou uretral. A uretra feminina tem cerca de 4 cm e se situa abaixo da sínfise púbica e anteriormente à vagina.

Cordão Espermático, Epidídimo e Testículos

Os dois cordões espermáticos estendem-se dos anéis internos, através dos canais internos, aos testículos. Cada cordão contém os canais deferentes, as artérias espermáticas interna e externa, a artéria do canal deferente, a veia espermática, linfáticos e nervos.

O epidídimo é ligado ao testículo por ductos eferentes que partem do testículo. Consiste num ducto acentuadamente espiralado. Em seu pólo inferior, o epidídimo torna-se contínuo com o canal deferente (Fig. 77-12).

O testículo mede em média 4 × 3 × 2,5 cm. A túnica albugínea, que é uma cobertura facial densa, recobre o testículo. A túnica albugínea forma um denso mediastino fibroso que se liga aos lóbulos no interior do testículo (Fig. 77-12). O testículo é coberto anterior e lateralmente pela camada visceral da túnica vaginal.

TRAUMA UROLÓGICO

Cerca de 10% de todas as lesões vistas no pronto-socorro envolvem o sistema genitourinário em algum grau. Muitas das lesões são sutis e de difícil definição, e exigem grande experiência para o diagnóstico. A avaliação inicial, em ordem de importância, inclui o seguinte: A, proteção das vias aéreas e da coluna cervical; B, respiração; C, circulação e controle de sangramento externo; D, deficiência física ou condições neurais; E, exposição (retirar as roupas) e ambiente (controle da temperatura).

A ressuscitação pode exigir acessos intravenosos e cateterização uretral em pacientes gravemente traumatizados. Nos homens, antes de ser introduzida a sonda de Foley o meato uretral deve ser inspecionado com cuidado para pesquisa da presença de sangue.

Obtêm-se história detalhada e descrição do acidente. Em casos de ferimentos por arma de fogo devem ser determinados o calibre e o tipo da arma de fogo, porque projéteis com alta velocidade causam dano muito mais extenso.

Trauma Renal

O exame urológico deve enfocar abdome e genitália. Fraturas das costelas inferiores costumam associar-se a traumas renais caso

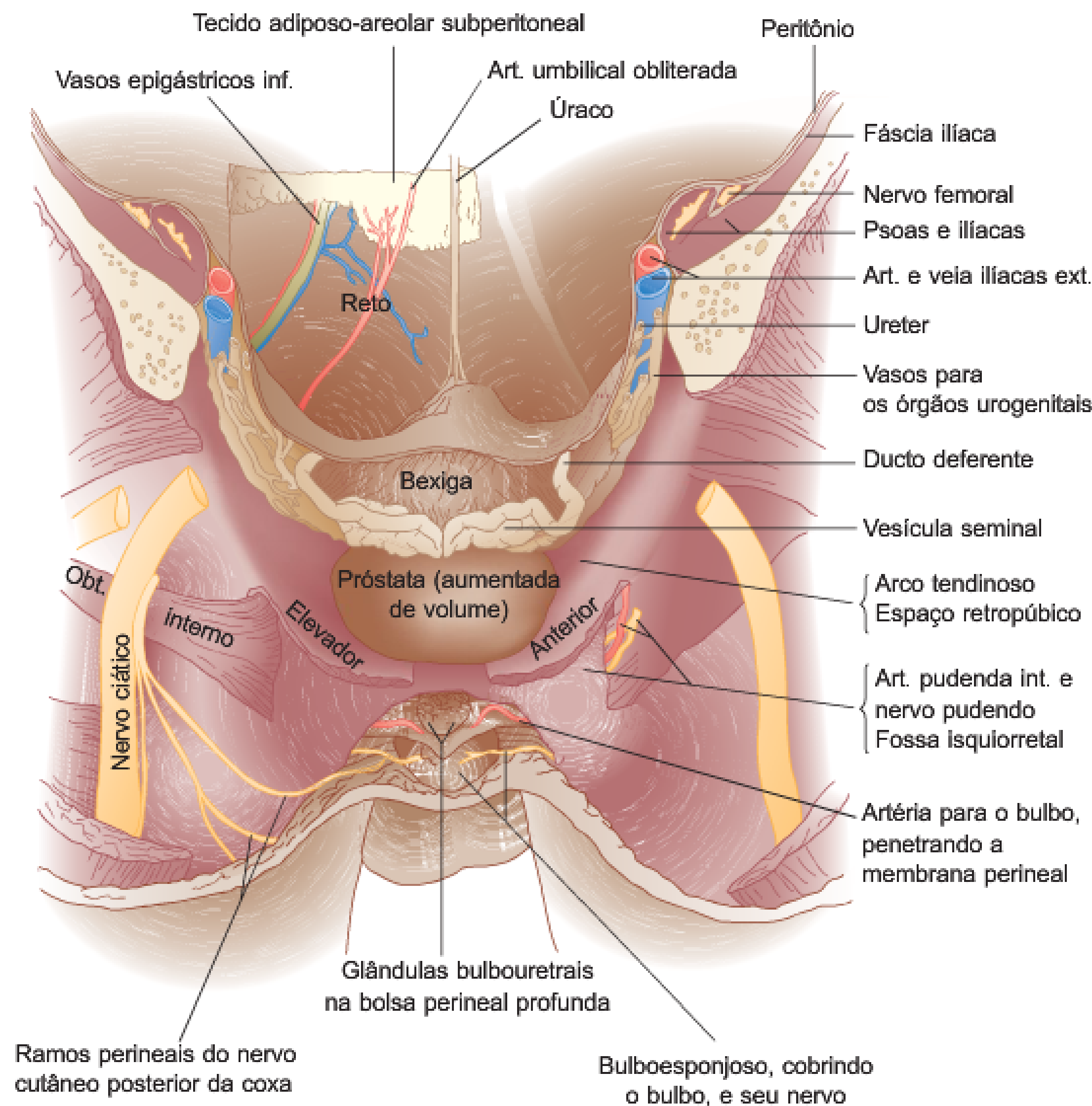


Figura 77-7 Pelve masculina e parede abdominal anterior vistas de trás. O sacro e o ilíaco foram removidos. (Reproduzida com permissão de Brooks JD: Anatomy of the lower urinary tract in male genitalia. Em Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, et al [eds]: Campbell's Urology, 8th ed. Philadelphia, Elsevier, 2002, págs. 41-80.)

afetem o retroperitônio (Fig. 77-3), enquanto fraturas da bacia podem ser acompanhadas de traumas da bexiga e da uretra.

A avaliação da extensão da lesão deve ser feita de maneira organizada, para um estadiamento apropriado. O algoritmo da Figura 77-13 descreve o estadiamento para trauma contuso em adultos no que se refere à avaliação urológica, o que é ainda discutido no tópico seguinte.

A hematúria é o melhor indicador de lesão traumática do sistema urinário. Hematúria microscópica (mais de cinco hemácias por campo de grande aumento), exame positivo para heme na análise da urina e hematúria macroscópica são os indicadores mais fortes de lesão genitourinária. No entanto, o grau de hematúria não se correlaciona necessariamente com o grau de lesão. A combinação de choque sistêmico (pressão arterial sistólica < 90 mmHg) e hematúria microscópica se associa fortemente a lesões renais graves. A melhor amostra de urina para avaliação de hematúria no paciente com trauma é o primeiro volume urinado ou aquela cateterizada, porque uma amostra colhida mais tarde pode estar diluída.

Um sistema para classificação e graduação de lesões renais (Figs. 77-13 e 77-14) tem ajudado na identificação apropriada e na melhor comunicação do grau de lesão entre diferentes membros da equipe de trauma. O uso de estudos por imagens apropriados possibilita que a equipe de trauma estadie adequadamente o grau de lesão renal. Todas as vítimas de trauma contuso e com hematúria macroscópica e aqueles pacientes com hematúria microscópica e choque (pressão arterial sistólica abaixo de 90 mmHg em qualquer momento durante a avaliação e a ressuscitação) devem passar por imagens renais, em geral TC contrastada. Os pacientes adultos com hematúria microscópica e sem choque podem ser observados sem estudos por imagens, porque uma porcentagem extremamente baixa desses pacientes (menos de 0,0016%) tem lesões renais significativas.[2] Diferentemente, os pacientes pediátricos com trauma contuso e hematúria microscópica exigem alguma modalidade de imagens (TC ou ultrassonografia). Os pacientes pediátricos têm uma liberação alta de catecolaminas; portanto, o choque não é bom preditor do grau de lesão renal.

A urografia excretora era a modalidade por imagens na avaliação do trauma renal, mas foi substituída, na maior parte das vezes, pela TC contrastada em quase todos os pronto-socorros para avaliação de lesões renais. Às vezes, a urografia excretora em única tomada é usada para avaliação intraoperatória imediata de trauma renal.[3]

Lesões significativas (graus II a V) são encontradas em apenas 5,4% dos casos de trauma renal (Fig. 77-14).[3] Mais de 98% de todas as lesões renais podem ser tratadas sem operação. Mais frequentemente, as lesões renais com alto grau

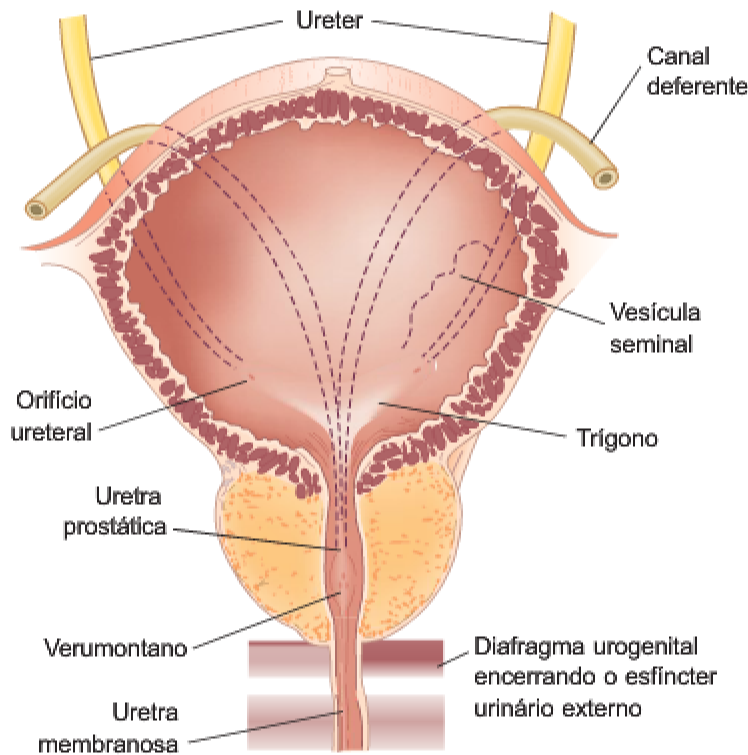


Figura 77-8 **Anatomia e relações dos ureteres, bexiga, próstata, vesículas seminais e canais deferentes (vista anterior).** (Reproduzida com permissão de Tanagho EA, McAninch JW [eds]: Smith's General Urology, 15th ed. New York, McGraw-Hill, 2000.)

(graus IV e V) precisariam de uma conduta cirúrgica; entretanto, com o estadiamento apropriado da lesão renal e a seleção cuidadosa de pacientes até essas lesões podem ser tratadas clinicamente.

As indicações para exploração renal depois de trauma podem ser separadas em absolutas e relativas. As indicações absolutas incluem evidências de sangramento renal persistente, hematoma perinéfrico em expansão e hematoma perinéfrico pulsátil. As indicações relativas incluem extravasamento de urina, tecido não viável, demora para diagnosticar lesão arterial, lesão de artéria segmentar e estadiamento incompleto.

A lesão de artérias renais segmentares com laceração renal associada resulta em quantidade substancial de tecido não viável (em geral mais de 20%), e tais lesões costumam se resolver mais rapidamente com reconstrução cirúrgica e remoção de tecido. Esta abordagem costuma evitar a alta taxa de complicações observadas quando esse grupo é acompanhado sem exploração renal.

Quando está indicada a exploração cirúrgica para trauma renal, recomenda-se usar um acesso transabdominal e exploração precoce do hilo renal e da vasculatura antes do retroperitônio (Fig. 77-15). A incisão retroperitoneal sobre a aorta, medialmente à artéria mesentérica inferior, permite a identificação do hilo renal direito e possibilita que o cirurgião obtenha controle vascular precoce antes de explorar o rim lesado, o que costuma se associar a um grande hematoma retroperitoneal. Sangramento renal é uma grande causa de nefrectomia no paciente com trauma renal. O controle vascular precoce demonstrou diminuir a taxa de nefrectomias de 56% para 18%.

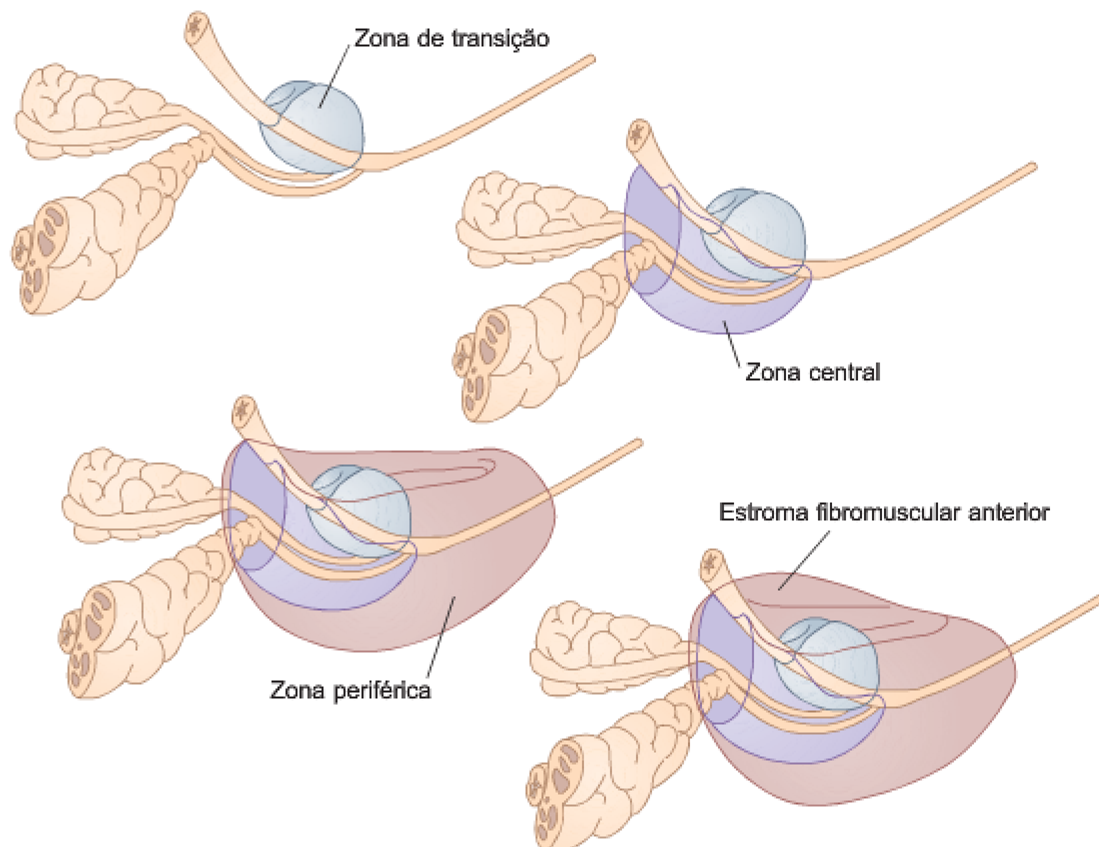


Figura 77-9 **Anatomia zonal da próstata, descrita por J. E. McNeal (Am J Surg Pathol 12:619-633, 1988). A zona de transição envolve a uretra proximal aos ductos ejaculatórios. A zona central envolve os ductos ejaculatórios e se projeta sob a base da bexiga. A zona periférica constitui o maior volume dos aspectos apical, posterior e lateral da próstata. O estroma fibromuscular anterior se estende do colo vesical ao esfíncter uretral estriado.** (Reproduzida com permissão de Brooks JD: Anatomy of the lower urinary tract in male genitalia. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, et al [eds]: Campbell's Urology, 8th ed. Philadelphia, Elsevier, 2002, pág. 112.)

Bexiga
Bolsa retovesical
Próstata
Reto
Sínfise púbica
Diafragma urogenital
Ligamento suspensor do pênis
Corpo cavernoso
Uretra
Corpo esponjoso
Corpo esponjoso
Glande do pênis
Fossa navicular
Septo escrotal
Túnica albugínea
Corpos cavernosos
Fáscia de Buck
Corpo esponjoso
Fáscia de Colles
Uretra
Pele
Fáscia de Denonvilliers
Fáscia de Scarpa
Fáscia de Buck
Fáscia de Colles
Fáscia dartos

Figura 77-10 *Alto*, relações da bexiga, próstata, vesículas seminais, pênis, uretra e conteúdo escrotal. *Embaixo à esquerda*, Corte transverso do pênis. As estruturas superiores em par são os corpos cavernosos. O corpo único inferior em torno da uretra é o corpo esponjoso. *Embaixo, à direita*, Planos fasciais do trato genitourinário. (Reproduzida com permissão de Tanagho EA, McAninch JW [eds]: Smith's General Urology, 15th ed. New York, McGraw-Hill, 2000.)

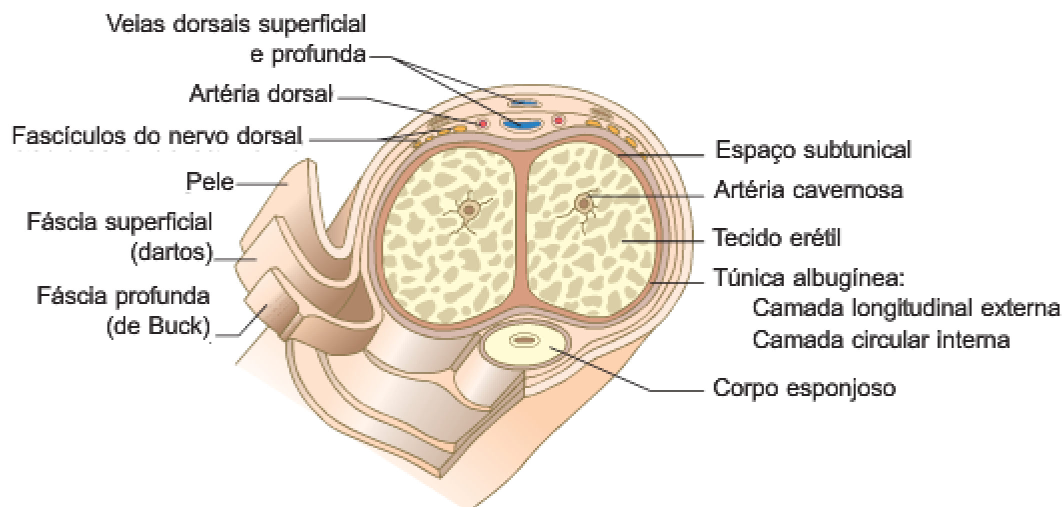


Figura 77-11 Corte transverso do pênis demonstrando as relações entre os corpos penianos, a fáscia peniana, os vasos e os nervos. (Reproduzida com permissão de Devine CJ, Angermeier KW: AA Update Series 13[2]:10, 1994.)

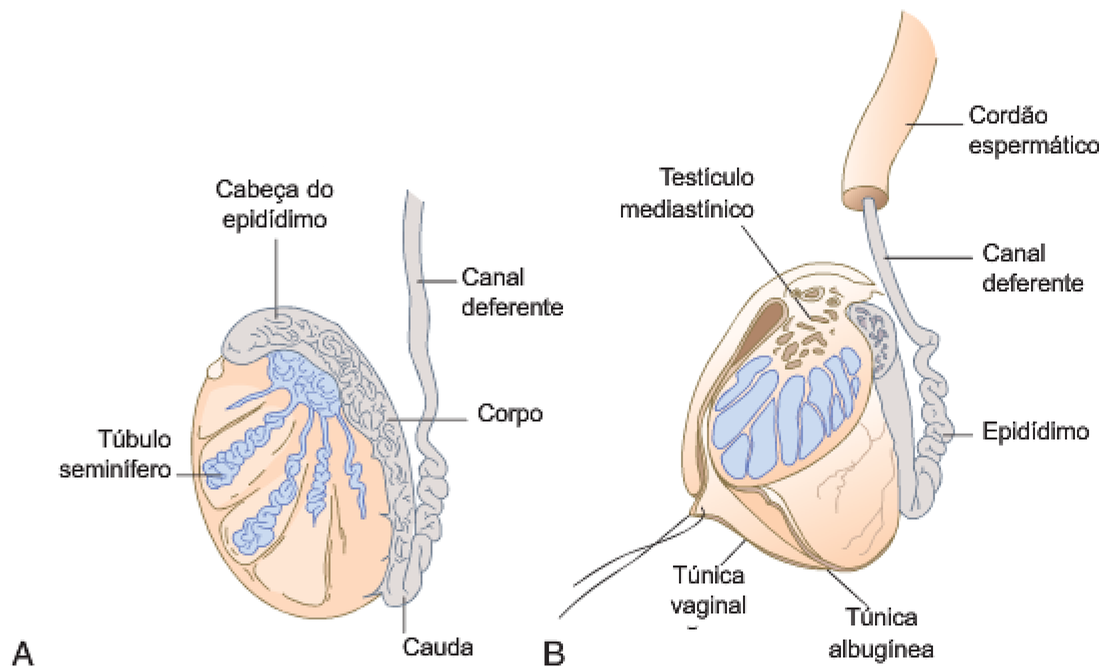


Figura 77-12 **Testículo e epidídimo. A, um a três túbulos seminíferos preenchem cada compartimento e drenam para a rede testicular no mediastino. Doze a 20 dúctulos eferentes tornam-se convolutos na cabeça do epidídimo e drenam para um único ducto espiralado do epidídimo. O canal deferente é convoluto em sua primeira parte. B, Corte transverso da túnica vaginal, mostrando o mediastino e as septações contínuas com a túnica albugínea. As túnicas vaginais parietal e visceral são confluentes onde os vasos e nervos entram no aspecto posterior do testículo.** (Reproduzida com permissão de Brooks JD: Anatomy of the lower urinary tract in male genitalia. Em Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, et al [eds]: Campbell's Urology, 8th ed. Philadelphia, Elsevier, 2002, págs. 89-128.)

A nefrectomia está indicada em paciente instável que tenha rim contralateral normal. Compressão da ferida para controlar o sangramento, correção de anormalidades metabólicas e de coagulação e reabordagem cirúrgica em 24 horas, quando o paciente estiver estabilizado, são uma boa opção para reparo reconstrutivo renal tardio. A nefrectomia imediata está indicada nos casos em que a vida do paciente está ameaçada, devido a sangramento grave não controlado e quando a operação reconstrutiva não é tecnicamente viável.

Lesões Ureterais

As lesões ureterais ocorrem em menos de 4% e 1% de todos os traumas penetrantes e contusos, respectivamente. A ruptura da junção ureteropélvica (JUP), depois de trauma contuso, é rara e pode não ser percebida porque os pacientes não costumam apresentar hematúria. O diagnóstico de ruptura da JUP é feito por um alto índice de suspeita, em casos de lesão por alta desaceleração. Imagens tardias da TC contrastada, que visualizam o sistema coletor renal e o ureter proximal com material de contraste excretado, são o melhor modo de avaliar a integridade da JUP. Quando não forem possíveis as imagens contrastadas retardadas, devido a uma instabilidade hemodinâmica do paciente, realiza-se uma urografia excretora "em uma tomada" (2 mg/kg de contraste intravenoso dados 10 minutos antes de radiografia simples do abdome) em pacientes com hipotensão ou história de desaceleração significativa, apesar da ausência de hematúria macroscópica. A palpação intraoperatória da JUP geralmente não é sensível o suficiente para avaliar sua ruptura.

Lesão Ureteral Iatrogênica

A conduta para lesões ureterais iatrogênicas é dependente do momento da lesão e da localização da lesão ureteral. A frequência das lesões ureterais é rara. Lesões ureterais iatrogênicas costumam se associar a grandes massas pélvicas (benignas ou malignas) que podem deslocar o ureter de sua posição anatômica normal. Os distúrbios pélvicos inflamatórios, como a endometriose, podem englobar o ureter de modo semelhante e são responsáveis por lesão ureteral inadvertida durante operação pélvica. Carcinoma extenso do cólon pode invadir áreas fora da sua parede e comprometer diretamente o ureter; desse modo pode ser necessária a ressecção do ureter, juntamente com a massa tumoral. Desvascularização pode ocorrer com extensas dissecções de linfonodos pélvicos, ou depois de radioterapia da pelve para câncer pélvico. Nessas situações, pode desenvolver-se fibrose ureteral e subsequente estenose, assim como fístulas ureterais.

As lesões do terço inferior do ureter permitem várias opções de tratamento. O procedimento de escolha é o reimplante ureteral em bexiga psoica, para minimizar a tensão na anastomose ureteral.[4] A bexiga é dissecada depois da instilação de soro fisiológico por cateter. O úraco e a artéria umbilical obliterada contralateral são seccionados (Fig. 77-16A). O peritônio é mobilizado das partes anterior e posterior da bexiga. Essas manobras permitem mobilização mais extensa da bexiga. A bexiga é incisada na linha média, ou obliquamente, para permitir a sua mobilização até o músculo psoas ipsilateral (Fig. 77-16B). Ela é suturada ao músculo psoas, mas é preciso cuidado para evitar o nervo genitofemoral, na superfície do músculo, ou o nervo femoral, profundamente ao músculo psoas (Fig. 77-16C). Deve ser feita uma anastomose ureteral com mecanismo antirrefluxo, quando possível, para minimizar potencial lesão do trato urinário alto por refluxo urinário de longa duração (Fig. 77-16D).

Pode-se usar ureteroureterostomia primária nas lesões do terço inferior quando o ureter for ligado sem secção. Em geral, o ureter é longo o suficiente para esse tipo de anastomose. Um retalho em tubo da bexiga (retalho de Boari) pode ser usado quando o ureter for mais curto.

A transureteroureterostomia pode ser usada nas lesões do terço inferior, se houver desenvolvimento de urinoma extenso

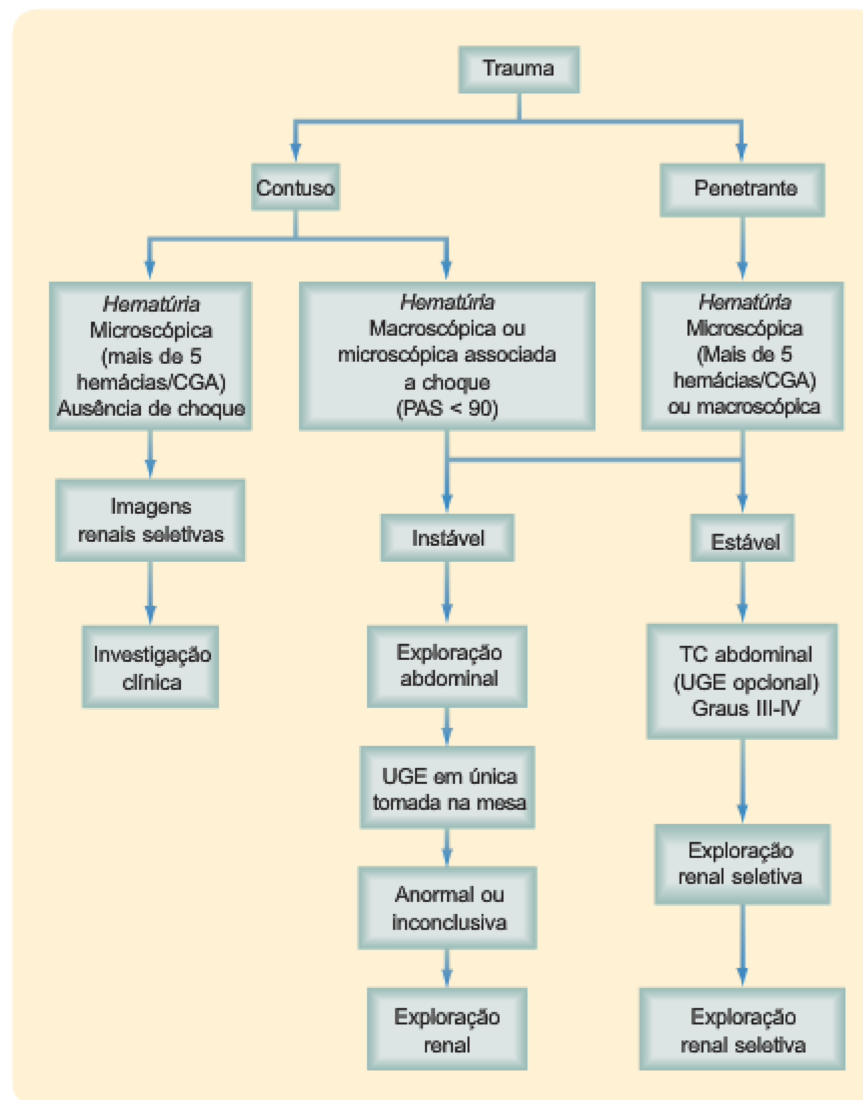


Figura 77-13 **Fluxograma para lesões renais em adultos para servir como guia para a tomada de decisão. TC, tomografia computadorizada; CGA, campo de grande aumento; UGE, urografia excretora; PAS, pressão arterial sistólica.** (Reproduzida com permissão de McAninch JW, Santucci RA: Genitourinary trauma. Em Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, et al [eds]: Campbell's Urology, 8th ed. Philadelphia, Elsevier, 2002, pág. 3711.)

e infecção pélvica. Esse procedimento permite anastomose e reconstrução de uma área distante dos processos patológicos. Deve-se ter cautela para impedir tensão no ureter receptor normal.

Lesões na parte média do ureter podem ser tratadas com ureteroureterostomia, se não houver perda significativa de ureter viável entre os pontos proximal e distal da lesão; de outra forma, a transureteroureterostomia é uma boa opção.

Lesões da parte alta do ureter têm como tratamento ideal a ureteroureterostomia primária. Se houver perda extensa do ureter, o autotransplante do rim e a transposição do intestino para substituir o ureter são opções cirúrgicas em potencial.

Lesões da Bexiga

Lesão vesical após trauma contuso é relativamente rara devido à posição intrapélvica protegida da bexiga. As lesões da bexiga associam-se a 6% a 10% de todas as fraturas pélvicas. Inversamente, na presença de uma lesão vesical a maioria dos pacientes (83% a 100%) sofreu outras fraturas pélvicas. As lesões da bexiga podem ser classificadas em dois tipos: extraperitoneais e intraperitoneais. As rupturas extraperitoneais decorrem de laceração direta, em geral por espículas ósseas da pelve fraturada. Ruptura extraperitoneal da bexiga pode ser tratada comumente de maneira conservadora, com drenagem por cateter, resultando em fechamento espontâneo da lesão. No entanto, alguns autores relacionaram várias contraindicações a tal tratamento conservador: fragmento ósseo que se projeta à bexiga (tem pouca probabilidade de fechar-se), fratura pélvica aberta e perfuração retal. Outra indicação relativa para reparo cirúrgico de lesão vesical extraperitoneal é a concomitância com outras lesões abdominais e/ou pélvicas que exijam tratamento cirúrgico. Nessa situação, o reparo cirúrgico da lesão da bexiga tem o potencial de diminuir o risco de fístula vesicocutânea.[5]

A ruptura intraperitoneal da bexiga é responsável por 25% de todas as lesões da bexiga. O mecanismo postulado de lesão intraperitoneal da bexiga é a elevação rápida da pressão intra-abdominal durante o trauma contuso.[6] Ao contrário das lesões vesicais extraperitoneais, a ruptura vesical intraperitoneal exige reparo cirúrgico com o fechamento em duas camadas da lesão vesical e colocação de dreno perivesical.

A cistografia retrógrada é a modalidade por imagens consagrada para diagnosticar ruptura vesical. É crítico fazer filmes de enchimento e drenagem, porque 13% das lesões vesicais são diagnosticadas por filmes de cistografia de drenagem. A TC também pode ser usada para diagnóstico de lesão vesical (Fig. 77-17). O método preferido de avaliação da lesão vesical é o enchimento retrógrado da bexiga com 300 a 400 mL de material

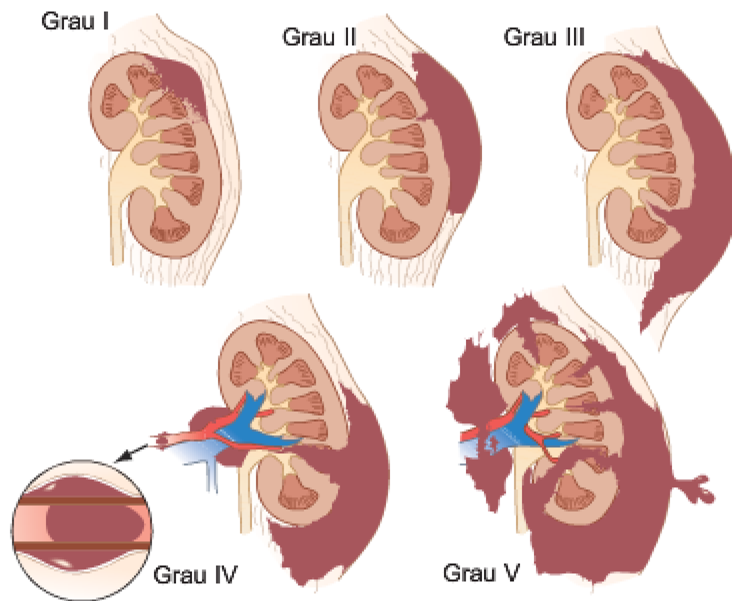


Figura 77-14 Classificação das lesões renais por grau (com base na escala de lesão de órgãos da American Association for the Surgery of Trauma). (Reproduzida com permissão de McAninch JW, Santucci RA: Genitourinary trauma. Em Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, et al [eds]: Campbell's Urology, 8th ed. Philadelphia, Elsevier, 2002, pág. 3709.)

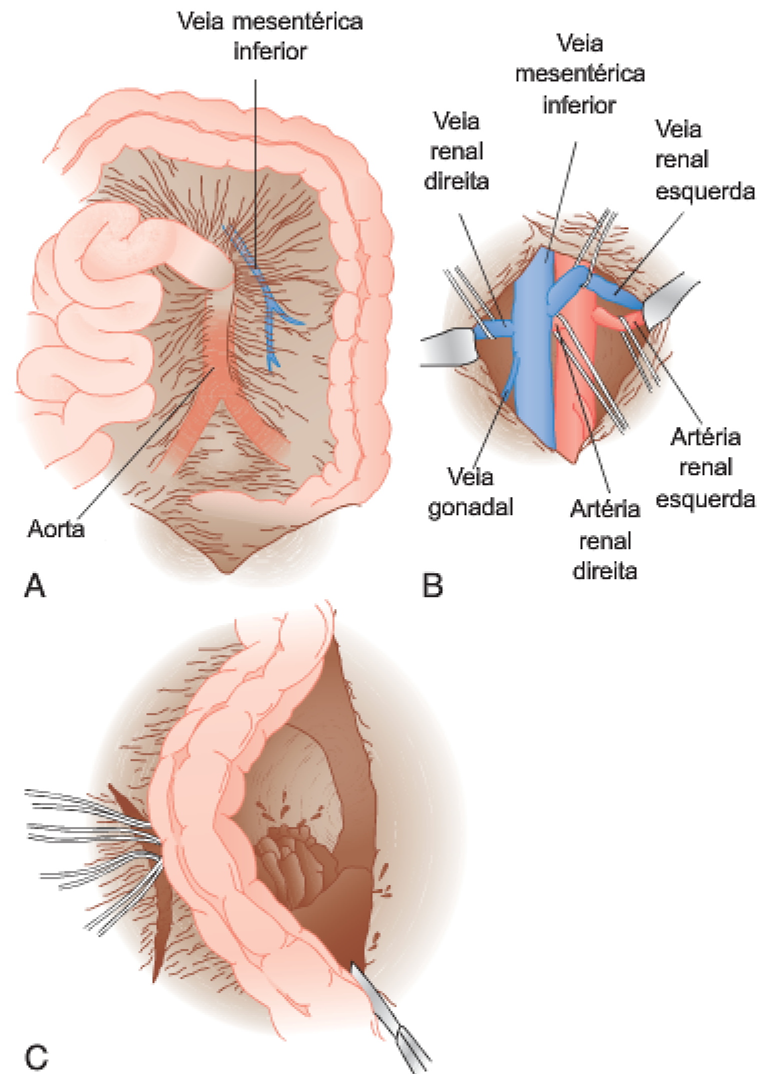


Figura 77-15 Acesso cirúrgico aos vasos renais e ao rim. A, Incisão retroperitoneal na projeção da aorta medialmente à veia mesentérica inferior. B, relações anatômicas dos vasos renais. C, Incisão retroperitoneal lateral ao cólon, expondo o rim. (Reproduzida com permissão de McAninch JW: Surgery for renal trauma. Em Novick AC, Pontes ES, Streem SB [eds]: Stewart's Operative Urology, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989.)

de contraste (ou até que o paciente apresente desconforto), através da sonda de Foley e pedir imagens durante as fases cheia e drenada do estudo.

Lesões Uretrais

As lesões uretrais associam-se a 4% a 14% de todas as fraturas pélvicas, e são mais comuns em casos de lesões pélvicas bilaterais.[7] O diagnóstico de lesões uretrais é feito por um alto índice de suspeita, na presença de sangue no meato uretral, incapacidade para urinar e/ou bexiga cheia palpável no exame abdominal. Quando está presente sangue no meato, a uretrografia retrógrada auxilia no diagnóstico de qualquer lesão uretral. Na presença de lesão uretral pequena, um urologista experiente poderá colocar um cateter, com ou sem o auxílio de um cistoscópio.

As lesões uretrais são classificadas como confinadas à uretra posterior (acima do diafragma urogenital) e à uretra anterior (abaixo do diafragma urogenital). As lesões uretrais posteriores ainda são subclassificadas como tipo I (distensão uretral), tipo II (ruptura uretral proximal ao diafragma urogenital) e tipo III (ruptura proximal e distal ao diafragma urogenital).

Para tratamento das lesões uretrais posteriores, o realinhamento endoscópico precoce se tornou mais aceito como opção de tratamento inicial excelente.[8] O realinhamento da uretra danificada com uma sonda de Foley pode levar ao fechamento completo da lesão uretral ou à necessidade de futuro tratamento endoscópico das estenoses uretrais desenvolvidas. Se não puder ser obtido o realinhamento da uretra lesada, então o cateterismo suprapúbico (cistostomia), seguido por reparo endoscópico anterógrado e retrógrado combinado tardio ou reparo cirúrgico aberto, é a opção de tratamento.

Ao contrário das lesões da uretra posterior, muitas vezes associadas a muitas outras lesões pélvicas, as lesões uretrais anteriores costumam ser isoladas e associar-se a traumas com queda, com os membros inferiores muito abertos. A uretra bulbar costuma ser o ponto de lesão. A melhor modalidade de tratamento inicial para lesões da uretra anterior não foi ainda bem definida; entretanto, a maioria concordaria que o realinhamento primário com sonda de Foley, se possível, é o melhor tratamento inicial. Em casos de lesão uretral anterior grave poderá ser necessário um cateter suprapúbico, seguindo-se o reparo cirúrgico aberto tardio.

Lesões da Genitália Externa

A causa mais comum de amputação peniana é a automutilação genital. Se o pênis amputado estiver disponível, a refixação do pênis é recomendada pela maioria dos autores; entretanto, o clínico muitas vezes é desafiado pelas questões psiquiátricas que atuam contra e que levaram ao ato de amputação do pênis. Sempre se deve buscar uma consulta ao psiquiatra para avaliação do risco de mais automutilação.

"Fratura" ou ruptura do corpo cavernoso (Figs. 77-10 e 77-11) por trauma ao pênis ereto ocorre mais comumente por choque contra a sínfise púbica ou o períneo durante o intercurso sexual. A apresentação da fratura peniana inclui trauma do pênis ereto, seguido por um som de "estalo", dor e desintumescimento imediato. A fratura do pênis associa-se a lesões uretrais em 38% dos casos.[9] Portanto, deve ser realizada uretro-

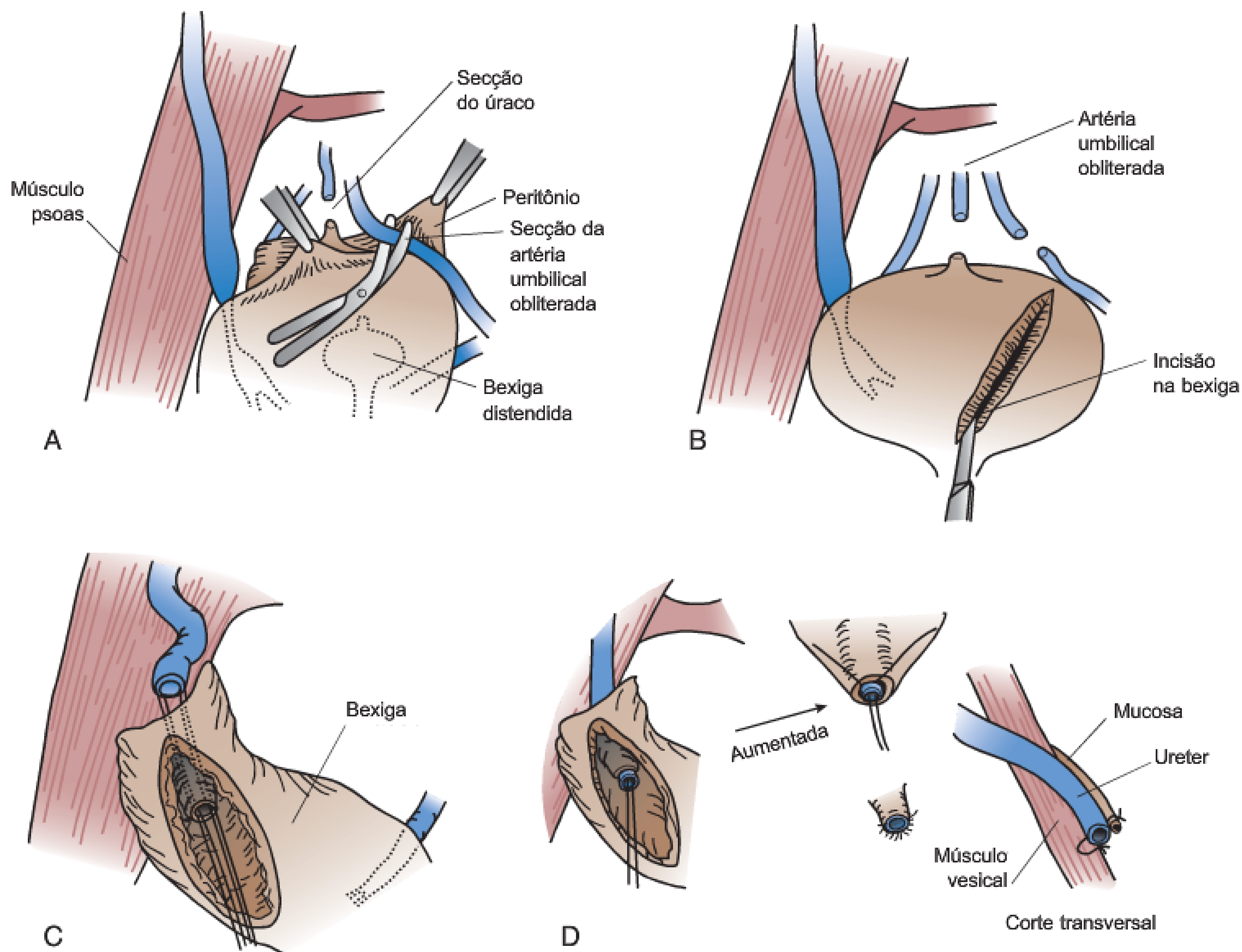


Figura 77-16 **A, Depois de feita a incisão na linha média, um acesso retroperitoneal delineia a bexiga. Esta é dissecada depois de instilação de solução salina. O úraco e a artéria umbilical obliterada contralateral são seccionados. O peritônio é mobilizado do aspecto posterior da bexiga. Essas manobras permitem mobilização mais extensa da bexiga. B, A bexiga é incisada na linha média ou obliquamente para permitir sua mobilização até o músculo psoas direito. C, A bexiga é suturada ao músculo psoas, mas é preciso cuidado para evitar o nervo genitofemoral na superfície do músculo. É importante não fazer as suturas muito profundamente no músculo psoas, porque podem ser lesados ramos do nervo femoral. D, Realiza-se então o reimplante ureteral submucoso antirrefluxo. O ureter é avançado num túnel de submucosa. São feitas suturas absorvíveis de ancoragem na mucosa e no músculo.** (Modificada de Mathews R, Marshall F: Versatility of the adult psoas hitch ureteral reimplantation. J Urol 158:2078-2082, 1997.)

grafia nos casos suspeitos quando o paciente tem sangue no meato, hematúria macroscópica ou incapacidade de urinar. Recomenda-se o reparo imediato da lesão peniana porque há um risco mais baixo de deformidade peniana, recuperação mais rápida e menor morbidade.[10]

O risco de ruptura testicular depois de trauma contuso do escroto é superior a 50%. As causas mais comuns são agressões e esportes, além dos acidentes automobilísticos. Recomendam-se exploração cirúrgica e reparo de hematocele significativa, de hematoma intratesticular ou de ruptura da túnica albugínea.[11]

EMERGÊNCIAS UROLÓGICAS

Gangrena de Fournier

A gangrena de Fournier é uma fasciíte necrotizante da genitália masculina e períneo que envolve principalmente tecidos subcutâneos. A doença pode evoluir rapidamente, e ainda que a mortalidade dependa da gravidade da doença, pode passar de 50% em algumas séries.[12] A causa mais comum é por infecções do cólon, reto ou trato genitourinário baixo ou ainda infecção cutânea da genitália, períneo ou ânus. Os fatores de risco mais comuns são diabetes melito, uso de álcool e estados de imunocomprometimento. As infecções podem ser propagadas ao longo da túnica dartos e das fáscias de Collie e de Scarpa, porque esses planos fasciais são contínuos. A propagação da infecção raramente envolve os planos fasciais profundos e a musculatura.

Organismos aeróbios e anaeróbios podem causar a infecção. O organismo mais comumente isolado é a *Escherichia coli*, e outros microrganismos que comumente aparecem em cultura incluem enterococos, estafilococos, estreptococos, *Bacteroides fragilis* e *Pseudomonas aeruginosa*.

O sinal de apresentação costuma ser um intumescimento doloroso e infiltração do pênis, escroto ou períneo. Celulite,

Figura 77-17 Lesão extraperitoneal da bexiga. O contraste extravasa para o espaço de Retzius *(asterisco)* depois do enchimento retrógrado da bexiga através da sonda de Foley.

escara, necrose, crepitação, odor fétido e/ou febre podem ser alguns dos sinais associados.

O desbridamento cirúrgico agressivo de todo o tecido necrótico, isquêmico e infectado é fundamental, juntamente com irrigação abundante. O tecido infectado deve ser levado para cultura, sendo instituída antibioticoterapia com agentes intravenosos de amplo espectro (p.ex., ampicilina, gentamicina e clindamicina). A colocação de cateter suprapúbico pode ajudar a desviar a urina e diminuir o risco de maior contaminação bacteriana da ferida.

Se houver suspeita de uma fonte colônica, poderá ser realizada proctoscopia, sob anestesia geral, e, se necessário, poderá estar indicada uma colostomia. Poderá ser necessário um desbridamento adicional dentro de 24 horas depois do debridamento inicial. Troca de curativos úmidos por secos, juntamente com um controle rígido do diabetes e dos metabólitos e suporte nutricional adequado, são críticos para o fechamento apropriado das feridas.

Torção Testicular

A torção testicular é uma emergência urológica que exige diagnóstico e intervenção rápidos para manter a viabilidade do testículo. Há dois tipos de torção testicular: extravaginal e intravaginal. A torção extravaginal é diagnosticada no recém-nascido, e a causa é por não aderência da túnica vaginal à camada dartos. Como resultado, o cordão espermático e a túnica vaginal são rodados como uma unidade. Em geral, a torção intravaginal é diagnosticada em pacientes com 12 a 18 anos de idade, mas pode ocorrer em qualquer idade. A etiologia da torção intravaginal é a má rotação do cordão espermático e da túnica vaginal. Tanto a torção extravaginal (recém-nascido) como a intravaginal (adolescentes) levam a estrangulamento da irrigação para o testículo.

A apresentação da torção testicular é a de dor testicular e/ou edema de início agudo, e alguns pacientes podem apresentar sintomas episódicos de dor sugestiva de torção intermitente. O exame físico pode revelar um testículo firme e doloroso à palpação, testículo de situação alta e horizontalizado, ausência do reflexo cremastérico e ausência de alívio da dor com a elevação do testículo. O cordão espermático pode parecer espessado. O epidídimo posicionado posteriormente pode estar posicionado de outra maneira (anteriorizado).

O diagnóstico de torção testicular é feito principalmente por suspeita clínica. Quando não se tem certeza, a avaliação por ultrassonografia Doppler colorida ou uma cintilografia do testículo pode ajudar com o diagnóstico. No caso de epididimo-orquite, um estudo com Doppler pode demonstrar aumento do fluxo sanguíneo e da atividade na cintilografia; torção testicular não apresenta fluxo sanguíneo, ou a captação do radioisótopo na cintilografia é pequena.

Está indicada a exploração cirúrgica imediata se houver suspeita de torção testicular. Se tratada nas primeiras quatro a seis horas após o início dos sintomas, a chance de salvar o testículo é alta. Durante a exploração cirúrgica o testículo é rodado para sua posição normal, para restaurar o fluxo sanguíneo. Se o testículo for viável, completa-se a orquidopexia do testículo afetado e do contralateral. Se o testículo afetado não estiver viável, realizam-se orquiectomia do testículo afetado e orquidopexia do contralateral.

Se não houver possibilidade de encontrar um serviço de cirurgia imediatamente, poderá ser tentada a destorção manual por rotação externa do testículo em direção à coxa, nos casos de torção intravaginal (adolescente).

Priapismo

O priapismo é uma ereção peniana que persiste além da estimulação sexual, ou que não esteja relacionada com ela. Exceto nos casos do tipo não isquêmico, o priapismo costuma ser acompanhado de dor espontânea e à palpação. Pode ocorrer em todas as faixas etárias, inclusive no recém-nascido, mas o máximo da incidência é visto entre 5 e 10 anos e entre 20 e 50 anos. No grupo mais jovem, o priapismo associa-se mais à doença falciforme ou a uma neoplasia; no grupo mais velho, o priapismo costuma ser causado por agentes farmacológicos. Priapismo com baixo fluxo (venoclusivo [tipo I]) é responsável pela maioria dos casos de priapismo (Tabela 77-1). Devido à diminuição da saída venosa e ao aumento da pressão intracavernosa, o priapismo com baixo fluxo se associa a um pênis doloroso inteiramente ereto, causando hipoxia local e acidose. Ademais, a glande também fica congesta.

Ao contrário do priapismo com baixo fluxo, aquele com alto fluxo (tipo II) se associa ao aumento do fluxo arterial sem aumento da resistência à saída venosa, assim resultando em entrada alta e saída alta (Tabela 77-1). Como resultado, o pênis fica ereto, mas não é doloroso à palpação nos estados de priapismo de alto fluxo. A glande do pênis geralmente tem consistência normal e não é dolorosa à palpação.

O priapismo com baixo fluxo pode ser distinguido do priapismo de alto fluxo pela obtenção do valor da gasometria

Tabela 77-1 Causas de Priapismo de Baixo Fluxo e Alto Fluxo

Priapismo com Baixo Fluxo
Traço de doença falciforme
Leucemia (especialmente leucemia mieloide crônica)
Nutrição parenteral total (especialmente com infusão de lipídeos a 20%)
Medicamentos (p. ex., sildenafil, trazodona, clorpromazina, cocaína tópica e sistêmica)
Infiltrações intracavernosas
Infiltração peniana maligna
Contraste IV hiperosmolar
Traumatismo raquimedular (geralmente autolimitante e sem necessidade de tratamento)
Anestesia espinhal ou geral (geralmente autolimitante e sem necessidade de tratamento)
Priapismo de Alto Fluxo
Trauma perineal ou peniano

Tabela 77-2 Terapia com Vasoconstritor Intracavernoso para Priapismo com Baixo Fluxo*

DROGA	DOSAGEM RECOMENDADA
Adrenalina	10-20 μg
Fenilefrina	250-500 μg
Efedrina	50-100 mg

*Injeção intracavernosa a cada cinco minutos até desintumescimento depois da aspiração de 10 a 20 mL de sangue.

dos corpos cavernosos. Achados de Po_2 inferiores a 30 mmHg, Pco_2 acima de 60 mmHg e pH inferior a 7,25 são compatíveis com priapismo com baixo fluxo. Se o paciente tiver história de doença ou traço falciforme, então hidratação intravenosa, alcalinização endovenosa com bicarbonato, analgesia e oxigênio suplementar podem ajudar a reduzir o estado venoclusivo nos corpos penianos. Se o priapismo com baixo fluxo persistir no paciente com doença falciforme, a transfusão de hemácias para aumentar o valor da hemoglobina acima de 10 mg/dL e reduzir o valor da hemoglobina S abaixo de 30% da hemoglobina total poderá ajudar a reduzir a intensidade do priapismo.

O priapismo com baixo fluxo pode exigir lavagem de corpos cavernosos com soro fisiológico. A parte média da haste do pênis pode ser infiltrada com uma agulha de pequeno calibre e irrigada com 10 a 20 mL de soro fisiológico. Depois da irrigação com soro fisiológico poderá ser usada uma injeção intracorpórea de adrenalina a cada cinco minutos até o desintumescimento para corrigir o priapismo com baixo fluxo (Tabela 77-2). A pressão arterial do paciente e seu pulso devem ser monitorizados durante os tratamentos com adrenalina intracavernosa. Nos casos graves em que falha o tratamento com adrenalina intracavernosa para tratar priapismo com baixo fluxo, o procedimento cirúrgico usando derivações (corporoglandular, corporoesponjoso ou corporossafeno) pode ser necessário para desviar o sangue ocluído dos corpos penianos.

O priapismo com alto fluxo pode ser confirmado por uma ultrassonografia perineal com Doppler ou arteriografia para identificar uma fístula artério-cavernosa responsável pelo priapismo. O priapismo com alto fluxo pode ser tratado de maneira expectante e, se não se resolver, poderá ser necessária embolização arterial ou ligadura arterial cirúrgica aberta.

NEFROLITÍASE

A prevalência de cálculos renais varia com a população estudada, e as taxas de nefrolitíase variam regionalmente. Cerca de 3% a 12% da população desenvolverão nefrolitíase sintomática durante sua vida. Oitenta por cento dos pacientes com nefrolitíase formam cálculos de cálcio, a maioria dos quais é composta primariamente de oxalato de cálcio ou, com menos frequência, fosfato de cálcio.[13] Os outros tipos principais incluem cálculos de ácido úrico, estruvita (fosfato de amônio e magnésio) e cistina. Pode existir uma combinação de diferentes tipos de cálculos num único cálculo.

A formação de cálculos ocorre quando material normalmente solúvel (p. ex., cálcio) supersatura a urina e dá início ao processo de formação de cristais. Não está claro como os cristais formados nos túbulos se tornam um cálculo e não são retirados pela taxa alta de fluxo da urina. Presume-se que os agregados de cristais se tornem grandes o suficiente para serem "ancorados" (em geral no final dos ductos coletores) e depois aumentam lentamente de tamanho com o passar do tempo. Pensa-se que essa ancoragem ocorre em pontos de lesão de células epiteliais, talvez induzida pelos próprios cristais.

Os principais fatores de risco associados à nefrolitíase idiopática, responsáveis pela maioria dos cálculos sintomáticos, incluem os seguintes:

- Baixo volume de urina
- Hipercalciúria
- Hiperoxalúria
- Hiperuricosúria
- Fatores da dieta
  - Baixa ingesta de líquidos
  - Tipos de ingesta de líquidos: refrigerantes, suco de maçã, suco de toronja
  - Ingestão elevada de cloreto de sódio
  - Ingestão elevada de proteínas
  - Baixa ingesta de cálcio
- Antecedentes pessoais de nefrolitíase
- Hiperoxalúria (hiperoxalúria entérica, síndrome do intestino curto)
- Acidose tubular renal tipo I

Os pacientes podem ocasionalmente receber o diagnóstico de nefrolitíase assintomática quando um estudo por imagens radiológicas do abdome é realizado com outras finalidades. Os sintomas costumam aparecer quando os cálculos passam da pelve renal para o ureter. A dor é o sintoma mais comum, e varia de leve e praticamente imperceptível a muito intensa, exigindo analgésicos parenterais. A dor tipicamente piora e melhora em sua intensidade e se desenvolve em ondas ou paroxismos que se relacionam com o movimento do cálculo no ureter e espasmo ureteral associado. O local de obstrução pelo cálculo, em geral, determina a localização da dor. Quase sempre a dor referida associada à cólica renal origina-se no flanco e irradia-se para a parte alta e anterior do abdome (para dor relacionada com o rim) ou propaga-se para a região inguinal (Fig. 77-18). Muitas vezes, hematúria microscópica e, menos comumente, hematúria macroscópica associam-se ao paciente com nefrolitíase aguda; entretanto, a falta de hematúria não descarta nefrolitíase.

O diagnóstico de nefrolitíase baseia-se na apresentação clínica. Testes radiológicos confirmatórios incluem radiografia simples do abdome, urografia excretora (UGE), ultrassonografia e TC sem contraste. Em nossa instituição, TC sem contraste é o exame de escolha para o diagnóstico preciso e rápido de nefrolitíase sintomática (Fig. 77-19).

Muitos pacientes com cólica nefrética aguda podem ser tratados de maneira conservadora com analgésicos e hidratação até que o cálculo seja eliminado espontaneamente. Com base na dimensão axial do cálculo, determinada por TC, a taxa de eliminação espontânea é dependente do tamanho e da localização do cálculo (Tabela 77-3).[14] Evidências recentes sugerem que os bloqueadores α-adrenérgicos, normalmente usados para tratamento de obstrução da saída da bexiga nos homens, podem potencializar a probabilidade de expulsão de cálculos ureterais durante um episódio agudo de cólica ureteral tanto em homens quanto em mulheres.[15-17]

O tratamento da litíase urinária depende do tamanho e da localização do cálculo, além da intensidade dos sintomas associados a ele. Os pacientes com suspeita de terem cálculos de ácido úrico (aqueles com pH urinário < 6,5 ou cálculos radiotransparentes nas radiografias simples) podem ser tratados com suplementação oral de bicarbonato ou de citrato de potássio para alcalinizar a urina. Se o pH da urina for alcalinizado acima de 7,0, é grande a chance de dissolução espontânea do cálculo em três meses. A operação aberta para nefrolitíase quase nunca

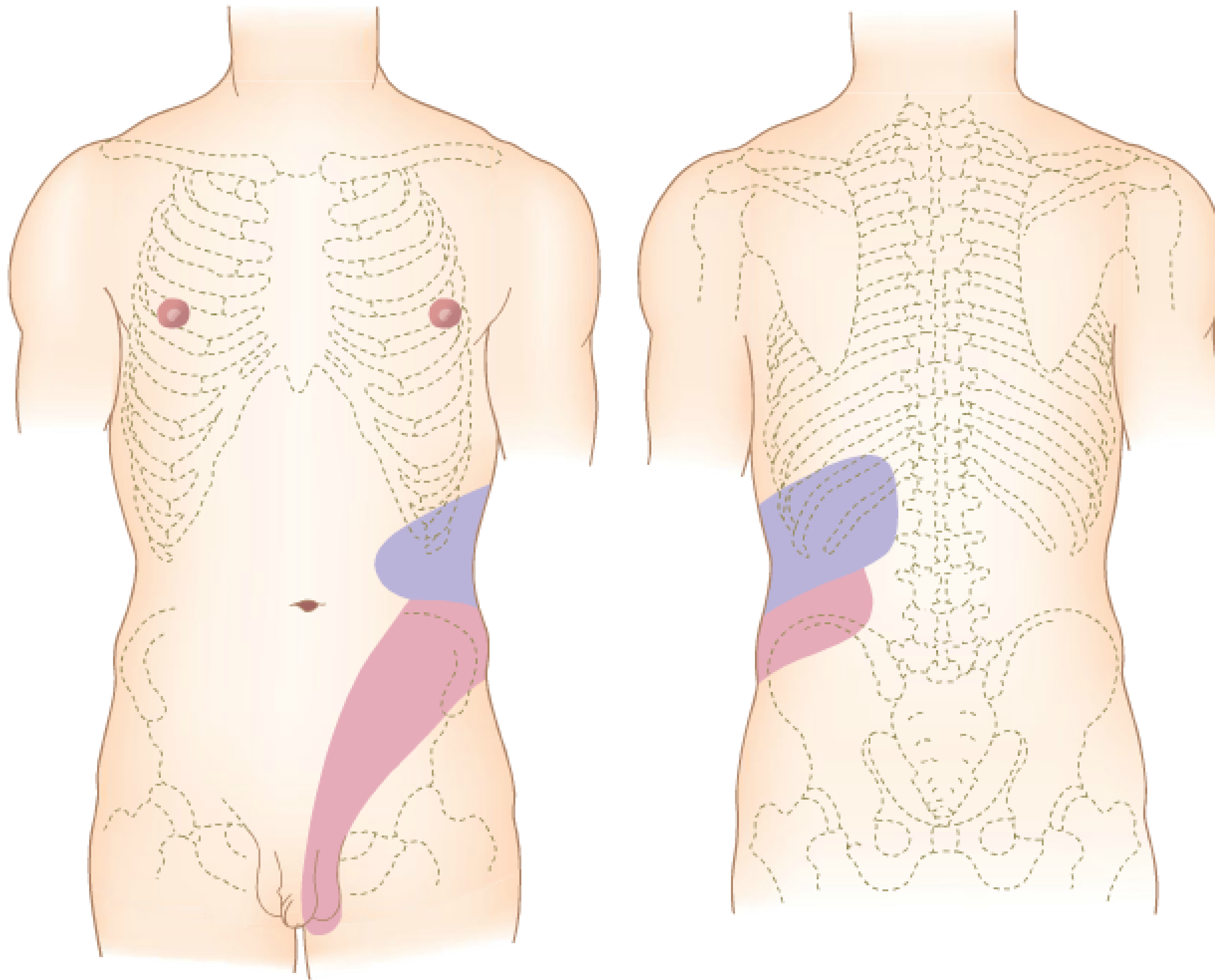


Figura 77-18 Dor referida do rim *(áreas pontilhadas)* e ureter *(áreas sombreadas)*. (Reproduzida com permissão de Tanagho E, McAninch JW [eds]: Smith's General Urology, 15th ed. New York, McGraw-Hill, 2000.)

Figura 77-19 TC da pelve, demonstrando ureterolitíase no ureter distal esquerdo *(ponta de seta)*.

é realizada nos Estados Unidos devido aos avanços nas técnicas minimamente invasivas que usam litotripsia extracorpórea por onda de choque (principalmente para cálculos renais e no ureter proximal e com menos de 2 cm), litotripsia percutânea (principalmente para cálculos renais com mais de 2 cm) e ureteroscopia (para cálculos renais e ureterais).

BEXIGA NEUROGÊNICA

A micção é um processo complexo, envolvendo o sistema nervoso central, o sistema nervoso autônomo e os sistemas musculares do detrusor e dos esfíncteres. A fase de armazenamento da micção exige uma bexiga que possa acomodar grandes volumes de urina com baixa pressão vesical, o que é efetuado por inibição reflexa do músculo detrusor. A relação entre alteração do volume da bexiga e pressão da bexiga é denominada *complacência* da bexiga. A micção normal começa com relaxamento do esfíncter externo, seguido por relaxamento e abertura do colo vesical e contração do detrusor. As interações complexas no sistema nervoso central são coordenadas entre o córtex motor cerebral, os núcleos da base, o cerebelo, os núcleos da ponte e os núcleos da medula sacra. A ruptura em qualquer ponto, seja no sistema nervoso central, no sistema nervoso autônomo ou nos mecanismos do detrusor/esfíncter, pode levar a uma bexiga neurogênica.

Para determinar o mecanismo responsável por uma bexiga neurogênica são essenciais a história detalhada, o exame físico e a avaliação do padrão miccional usando um diário das micções. O questionamento detalhado sobre a sensação de enchimento e de urgência avalia a função sensitiva. Avaliações urodinâmicas, que incluem cistometria, ajudam a analisar a força e o ritmo de contração do detrusor e a complacência da bexiga. A cistometria pode avaliar a presença de qualquer contração vesical não inibida ou hiperreflexa. O esfíncter urinário é avaliado por perfis de pressão uretral e eletromiografia. O volume residual pós-miccional pode ajudar a avaliar a eficiência da

Tabela 77-3 Taxa de Eliminação Espontânea de Cálculo Renal com Base em Seu Tamanho e Localização

TAMANHO DO CÁLCULO (mm)	TAXA DE ELIMINAÇÃO DE CÁLCULOS (%)
1	87
2-4	76
5-7	60
7-9	48
> 9	25
LOCALIZAÇÃO DO CÁLCULO	**TAXA DE ELMINAÇÃO DE CÁLCULOS(%)**
Ureter proximal	48
Ureter médio	60
Ureter distal	75
Junção ureterovesical	79

Extraída de Coll DM, Varanelli MJ, Smith RC: Relationship of spontaneous passage of ureteral calculi to stone size and location as revealed by unenhanced helical CT. AJR Am J Roentgenol 178:101-103, 2002.

micção. Estudos miccionais fluoroscópicos ajudam a determinar a posição anatômica da bexiga e da uretra durante as fases de armazenamento e miccional. A ultrassonografia renal avalia a ocorrência de hidronefrose potencialmente associada a altas pressões vesicais.

O objetivo terapêutico primário ao tratar pacientes com bexiga neurogênica é a preservação da função renal e a restauração dos padrões urinários normais. A terapia anticolinérgica pode ajudar a diminuir a frequência e a intensidade de qualquer contração vesical não inibida e a melhorar a complacência da bexiga. Compostos α-adrenérgicos podem ser usados para aumentar a resistência esfincteriana, quando necessário. A cateterização intermitente estéril é método eficiente, relativamente fácil e seguro para assegurar o esvaziamento da bexiga com ampla gama de aplicações. Devido a uma taxa mais baixa de infecções do trato urinário, a cateterização intermitente é o método preferido para assegurar esvaziamento eficiente da bexiga, em comparação com a cateterização uretral crônica. Muitos pacientes podem precisar de uma combinação de medicamentos e manipulações para minimizar a incontinência urinária, melhorar o esvaziamento da bexiga, impedir infecções urinárias e preservar a função renal.

Pacientes com disfunção intensa da bexiga e que desenvolvam bexigas de alta pressão e com complacência insatisfatória por várias causas, como extrofia, mielomeningocele ou lesões da medula espinhal, podem exigir uma cistoplastia de dilatação (geralmente executada com segmentos gastrointestinais como tecido doador para a cistoplastia) para maximizar o volume da bexiga e diminuir ao máximo as pressões ao órgão.[18,19] Avanços recentes em engenharia tissular podem se mostrar úteis usando-se células autólogas da bexiga dos pacientes em combinação com esqueletos à base de colágeno para maximizar o volume da bexiga e reduzir a pressão em pacientes que, de outra maneira, seriam tratados com técnicas-padrão de cistoplastia gastrointestinal.[20]

HIPERPLASIA BENIGNA DA PRÓSTATA

A hiperplasia benigna da próstata (HBP) é uma entidade comum entre idosos, sendo responsável por significativa deficiência, mas é causa infrequente de morte. Em homens com 20 a 30 anos de idade a próstata pesa aproximadamente 20 g; entretanto, o peso médio da próstata aumenta depois dos 50 anos. A prevalência de hiperplasia prostática diagnosticada histologicamente aumenta de 8% nos homens com 31 a 40 anos para 40% a 50% naqueles acima de 51 a 60, para mais de 80% nos homens com mais de 80%. O Baltimore Longitudinal Study of Aging comparou a prevalência específica da idade para HBP patologicamente definida na autopsia com a prevalência clínica com base em história e no resultado do exame por toque retal. Houve boa concordância entre a prevalência clínica e a incidência em autopsia em homens de todas as idades.

A história natural da HBP, estudada numa população em Olmstead County, Minnesota, demonstrou que os sintomas no trato urinário inferior associados à HBP aumentam com a idade.[21] Na maioria dos homens os sintomas são progressivos e frequentemente exigem tratamento clínico ou cirúrgico. Os homens com HBP que não são tratados têm um risco de 2,5% por ano de desenvolver retenção urinária. Os fatores de risco preditivos associados a uma chance de desenvolvimento de retenção urinária incluem idade, sintomas, fluxo urinário e tamanho da próstata.[21]

A raça tem alguma influência sobre o risco de HBP exigir tratamento cirúrgico. Embora o risco relativo ajustado para a idade de HBP necessitando operação seja semelhante em negros e brancos, os negros com menos de 65 anos podem precisar de tratamento com mais frequência que os brancos. No American Male Health Professional Study (Estudo de Saúde Masculina em Profissionais dos Estados Unidos), homens de ascendência asiática tiveram menos probabilidade (risco relativo de 0,4 e intervalo de confiança de 95% de 0,2 a 0,8) de passar por operação para HBP, em comparação com homens brancos, e os negros tiveram um risco semelhante ao dos brancos.[22]

São necessários andrógenos para o desenvolvimento normal e anormal da próstata. A testosterona é convertida num andrógeno mais potente, a di-hidrotestosterona, pela enzima 5 α-redutase tipo 2. A forma tipo 1 da enzima está presente no fígado e na pele.

Homens que não têm congenitamente a 5 α-redutase tipo 2 apresentam níveis normais de testosterona no sangue, mas não possuem di-hidrotestosterona.[23] Homens com esse distúrbio têm uma próstata rudimentar durante a vida toda, e é raro apresentarem obstrução da saída vesical secundária à HBP. Esses achados sugerem que o andrógeno ativo, a di-hidrotestosterona, seja importante em promover crescimento da próstata, que finalmente levaria à HBP sintomática.

A maior parte dos nódulos prostáticos responsáveis por sintomas obstrutivos da saída da bexiga associados à HBP origina-se no tecido periuretral (Fig. 77-9). Os nódulos hiperplásicos compreendem primariamente componentes do estroma e, em menor grau, das células epiteliais; dosagens estereológicas revelaram um aumento de quatro vezes do estroma e de duas vezes dos componentes glandulares. Tem sido sugerido que o componente de estroma-epitélio do tecido prostático aumenta significativamente nos homens com HBP sintomática. Como a HBP é primariamente uma doença do estroma, este pode ter propriedades intrínsecas que lhe possibilitem proliferar e também induzir hiperplasia do epitélio. Na presença de andrógeno, o tecido mesenquimal derivado do seio urogenital pode induzir diferenciação do epitélio prostático.[24] Contudo, o estroma que não possui receptores androgênicos funcionais não pode induzir diferenciação do epitélio normal. Essas observações enfatizam a importância do estroma no desenvolvimento da próstata.

Os sintomas comuns de HBP são aumento da frequência das micções, nictúria, hesitação, urgência e jato urinário fraco. É

característico o surgimento lento desses sintomas, bem como a sua evolução gradual por um período de anos. No entanto, não são específicos de HBP. Além disso, a correlação entre sintomas e a presença de aumento de volume prostático no exame retal não é boa. É provável que essa discrepância resulte de alterações da função vesical que ocorrem com o envelhecimento e por aumento de volume da zona de transição da próstata, que nem sempre está evidente no exame retal (Fig. 77-9).

É fundamental excluir outras causas de sintomas do trato urinário baixo, que não a HBP, antes da instituição de qualquer tratamento clínico ou cirúrgico. O diagnóstico diferencial de sintomas do trato urinário baixo, além da HBP, inclui o seguinte:

- Estenose uretral
- Contratura do colo vesical
- Carcinoma da próstata
- Carcinoma da bexiga
- Cálculos vesicais
- Infecção do trato urinário e prostatite
- Bexiga neurogênica

O exame físico deve incluir um exame detalhado do abdome, da genitália e do tamanho da próstata, sua consistência, nodularidade e simetria. A análise da urina, a determinação do antígeno específico da próstata (PSA) e dos níveis de creatinina no sangue são avaliações laboratoriais de rotina para homens com sintomas do trato urinário baixo.

Testes clínicos com urofluxometria e avaliação do residual pós-miccional podem ajudar o clínico a determinar a intensidade da obstrução da saída da bexiga. Em alguns casos, avaliações urodinâmicas detalhadas que incluam estudos de fluxo-pressão, cistometria e uretrocistoscopia podem ser úteis no diagnóstico de outras causas responsáveis por sintomas do trato urinário baixo que não sejam por HBP. A pontuação de sintomas da American Urological Association (AUA) foi desenvolvida para avaliar melhor a intensidade dos sintomas do trato urinário baixo que os pacientes apresentam secundariamente à HBP[25] (Tabela 77-4). O escore de sintomas da AUA pode ser instrumento útil para comparar os sintomas urinários de um paciente, antes e depois de iniciada a terapia.

O tratamento clínico para HBP tem desempenhado grande papel na melhora da sintomatologia associada à obstrução da saída vesical. Embora há uma década o tratamento cirúrgico possa ter sido a linha de frente na terapia para HBP, o tratamento clínico agora é a terapia de primeira escolha para HBP. A terapia clínica enfoca dois aspectos da fisiopatologia da HBP:

- Um componente dinâmico (fisiológico, reversível) relacionado com a tensão da musculatura lisa prostática na próstata, na cápsula prostática e no colo vesical.
- Um componente fixo (estrutural) relacionado com o volume da próstata aumentada de volume invadindo a uretra.

As duas classes de drogas, antagonistas α-adrenérgicos (liberação da tensão na musculatura lisa) e inibidores da 5 α-redutase (reduzem o tamanho da próstata aumentada de volume), atuam em cada um dos componentes mencionados antes.

Os três antagonistas α-adrenérgicos mais comuns usados nos Estados Unidos são a terazosina, a doxazosina e a tansulosina. Os antagonistas α_1-adrenérgicos atuam contra o componente dinâmico da obstrução da saída vesical. O tecido prostático tem dois tipos de receptores α-adrenérgicos: α_1 e α_2. Os receptores α_1 são abundantes na próstata e na base da bexiga e esparsos no corpo da bexiga.[26] A densidade desses receptores aumenta no tecido prostático hiperplásico. Num trabalho, houve uma relação direta entre o conteúdo de musculatura lisa do tecido prostático e o aumento do fluxo urinário máximo em homens com HBP tratados com terazosina.

O mais comum inibidor da 5α-redutase usado nos Estados Unidos é a finasterida. Atua bloqueando a conversão da testosterona no andrógeno mais potente, a di-hidrotestosterona. A diminuição dos níveis sanguíneos e prostáticos de di-hidrotestosterona leva à redução do tamanho prostático no decorrer do tempo.

Os bloqueadores α-adrenérgicos demonstram ser mais eficazes do que os inibidores da 5α-redutase na melhora dos sintomas do trato urinário baixo associados à HBP. Num ensaio da Veterans Administration Cooperative, 1.229 homens com HBP foram designados aleatoriamente para receber placebo, terazosina (10 mg/dia), finasterida (5 mg/dia) ou uma combinação de terazosina e finasterida.[27] O estudo concluiu o seguinte:

- A terazosina reduziu o escore de sintomas em 6,1 pontos (de 16,2 para 10,1) contra 2,6 pontos com o placebo.
- A terazosina aumentou o fluxo urinário máximo em 2,7 mL/s contra 1,4 mL/s com placebo.
- A finasterida isoladamente não foi melhor que o placebo.
- A combinação de finasterida e terazosina não foi melhor que a terazosina isoladamente.

Embora o ensaio da Veterans Administration Cooperative não encontrasse benefício na combinação de finasterida e terazosina depois de um ano de terapia,[27] o Medical Therapy of Prostatic Symptons (MTOPS) foi elaborado como ensaio clínico randomizado, controlado por placebo e duplo-cego, com acompanhamento por quatro anos, para avaliar se uma combinação de finasterida e terazosina era benéfica para reduzir o risco de progressão da HBP.[28] O estudo MTOPS demonstrou que a finasterida e a combinação de finasterida e doxazosina (outro α-bloqueador equivalente à terazosina) reduziam significativamente o risco de progressão de HBP que exigisse terapia invasiva (Fig. 77-20).

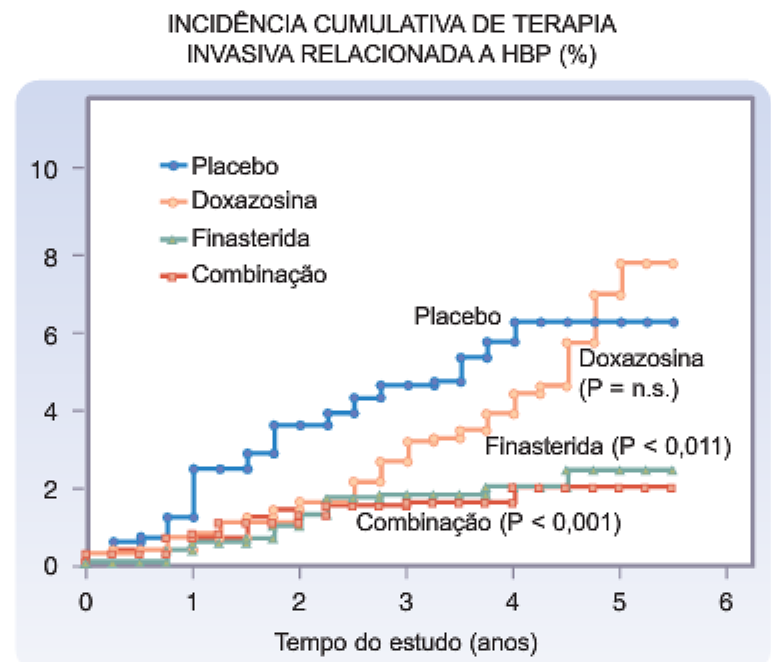


Figura 77-20 **Estudo do Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS), demonstrando que a finasterida, quando usada isoladamente ou em combinação com a doxazosina (um bloqueador α-adrenérgico), pode reduzir a incidência cumulativa de terapia invasiva relacionada com a hipertrofia benigna da próstata.** (Cortesia do Dr. Claus Roehrborn, University of Texas, Southwestern Medical Center.)

Tabela 77-4 Índice de Sintomas Urinários da American Urological Association

1. **Esvaziamento incompleto:** no último mês, quantas vezes você teve a sensação de não ter esvaziado completamente a bexiga após urinar?						
Nunca	Menos de 1 em 5	Menos da metade do tempo	Cerca da metade do tempo	Mais da metade do tempo	Quase sempre	Sua pontuação
0	1	2	3	4	5	
2. **Frequência:** no último mês, quantas vezes você precisou urinar novamente menos de 2 horas após a última micção?						
Nunca	Menos de 1 em 5	Menos da metade do tempo	Cerca da metade do tempo	Mais da metade do tempo	Quase sempre	Sua pontuação
0	1	2	3	4	5	
3. **Intermitência:** no último mês, quantas vezes você percebeu ter interrompido e iniciado de novo a micção?						
Nunca	Menos de 1 em 5	Menos da metade do tempo	Cerca da metade do tempo	Mais da metade do tempo	Quase sempre	Sua pontuação
0	1	2	3	4	5	
4. **Urgência:** no último mês, quantas vezes você sentiu dificuldade de postergar a micção?						
Nunca	Menos de 1 em 5	Menos da metade do tempo	Cerca da metade do tempo	Mais da metade do tempo	Quase sempre	Sua pontuação
0	1	2	3	4	5	
5. **Fluxo fraco:** no último mês, quantas vezes você urinou com jato fraco?						
Nunca	Menos de 1 em 5	Menos da metade do tempo	Cerca da metade do tempo	Mais da metade do tempo	Quase sempre	Sua pontuação
0	1	2	3	4	5	
6. **Força:** no último mês, quantas vezes você precisou forçar para iniciar a micção?						
Nunca	Menos de 1 em 5	Menos da metade do tempo	Cerca da metade do tempo	Mais da metade do tempo	Quase sempre	Sua pontuação
0	1	2	3	4	5	
7. **Noctúria:** no último mês, quantas vezes você precisou levantar à noite para urinar desde a hora em que você foi para a cama até a hora de levantar pela manhã?						
Nunca	Menos de 1 em 5	Menos da metade do tempo	Cerca da metade do tempo	Mais da metade do tempo	Quase sempre	Sua pontuação
0	1	2	3	4	5	
				Some seu total em relação à classificação da AUA = ________________		
Qualidade de Vida em Virtude de Sintomas Urinários: se você precisasse passar o resto de sua vida na sua situação urinária atual, como você se sentiria a respeito disso? (Marque, Destaque ou Sublinhe).						
Muito satisfeito	Satisfeito	Quase sempre satisfeito	Confuso	Quase sempre não satisfeito	Infeliz	Arrasado

Tratamentos Cirúrgicos para Hiperplasia Benigna da Próstata

Ressecção Transuretral da Próstata

A ressecção transuretral da próstata (RTUP) é uma técnica cirúrgica comprovada que melhora significativamente os sintomas do trato urinário baixo associados à HBP.[29] Os motivos mais comuns para os quais se recomenda a intervenção num paciente com sintomas de obstrução da saída e irritabilidade da bexiga são quando os sintomas são moderados a graves, incômodos e interferem com a qualidade de vida do paciente. Embora os sintomas constituam a razão primária para recomendar intervenção, nos pacientes com próstata obstrutiva há algumas indicações absolutas: retenção urinária aguda, infecção recorrente, hematúria recorrente e uremia.

A síndrome da RTU (ressecção transuretral) é uma complicação pós-operatória imediata que ocorre em 2% de todas as RTUPs. A glicina, que é uma solução hipotônica, é usada durante a RTU. A absorção sistêmica excessiva de glicina pode levar à hiponatremia dilucional. Os sintomas associados à síndrome da RTU incluem confusão mental, náuseas, vômitos, hipertensão, bradicardia e distúrbios visuais. Em geral, os pacientes não ficam sintomáticos até que a concentração sanguínea de sódio chegue a 125 mEq/L. O risco aumenta se a glândula for maior que 45 g, se o tempo de ressecção for superior a 90 minutos ou se o líquido de irrigação estiver mais que 70 cm H_2O acima do paciente. Todos esses fatores levam à maior absorção do líquido e aumentam o risco da síndrome da RTU. Outras causas potenciais da síndrome RTU incluem a conversão de glicina em ácido glicólico e amônio. O ácido

glicólico e o amônio, que são derivados da glicina, podem ser responsáveis por alguns dos efeitos colaterais de confusão e por alterações metabólicas observadas nesses pacientes.

Pode-se usar a furosemida (Lasix®) para tratar a hiponatremia associada à síndrome da RTU. A combinação de diurético e diminuição da sobrecarga hídrica gradualmente trata a hiponatremia em oito a doze horas. Nos casos graves, a infusão lenta de soro fisiológico a 3% pode ser utilizada para corrigir lentamente a hiponatremia.

Para evitar a síndrome da RTU, surgiram desenvolvimentos tecnológicos mais recentes que usam soro fisiológico isotônico em oposição a soluções hipotônicas.[30] Em virtude desse uso mais recente de soro fisiológico isotônico, a absorção sistêmica de fluidos não está associada à hiponatremia, como ocorre com a RTUP padrão. Portanto, glândulas prostáticas mais dilatadas podem ser ressecadas com risco perioperatório menor.

Prostatectomia Aberta

As indicações para prostatectomia aberta são as mesmas da RTUP. A prostatectomia aberta, em lugar da RTUP, é a técnica preferida para tratamento de obstrução vesical por HBP, quando se estimar que a próstata pese mais de 100 g. A prostatectomia aberta também deve ser considerada quando um homem se apresentar com anquilose do quadril, ou outras doenças ortopédicas, impedindo o posicionamento apropriado em litotomia dorsal para RTUP.

A prostatectomia aberta pode ser realizada por acesso retropúbico ou suprapúbico. Com qualquer das duas técnicas o adenoma prostático (zona central periuretral) é removido enquanto a cápsula prostática ou a zona periférica da próstata permanece (Fig. 77-9). Os pacientes depois de prostatectomia aberta ainda continuam com risco de desenvolver câncer de próstata na zona periférica da próstata, e devem continuar a ser monitorizados para seu risco de desenvolver câncer de próstata.

Terapia Minimamente Invasiva para Hiperplasia Benigna da Próstata

No decorrer dos últimos anos foram desenvolvidas terapias minimamente invasivas que utilizam alguma forma de termoterapia incluindo a ablação com agulha transuretral [TUNA],[31] terapia com micro-ondas transuretrais [TUMT][32] para ablação da próstata aumentada de volume. A vantagem desses procedimentos é que eles têm menor morbidade que a RTUP e a prostatectomia aberta. Mais notadamente, a termoterapia da próstata para tratamento de HPB tem menos efeitos colaterais sexuais (como a ejaculação retrógrada) que a RTUP e a prostatectomia aberta. No entanto, achados de eficácia, segurança e retratamento a longo prazo ainda faltam no momento. As terapias minimamente invasivas são particularmente úteis em pacientes que fazem uso de anticoagulantes, em pacientes que sejam maus candidatos à operação e em homens mais jovens sexualmente ativos e que gostariam de evitar o risco de ejaculação retrógrada, comumente encontrada com as terapias cirúrgicas para HBP.

MASSAS ESCROTAIS

Para o clínico diferenciar entre as doenças escrotais de emergência e urgência, como a torção testicular e o câncer de testículo, são essenciais os conhecimentos sobre a anatomia do escroto e as massas escrotais em potencial. Massas escrotais e paratesticulares são, em sua maior parte, doenças benignas.

Hidrocele

Uma hidrocele consiste em uma coleção de líquido dentro da túnica ou do processo vaginal. Embora possa ocorrer no cordão espermático, é mais frequentemente vista rodeando o testículo (Fig. 77-21). A correção cirúrgica é necessária somente se o paciente estiver sintomático secundariamente ao tamanho e/ou desconforto associados à hidrocele. A hidrocele comunicante do lactente e da criança é secundária a um processo vaginal patente, que é contínuo com a cavidade peritoneal. Também é uma forma de hérnia inguinal indireta. A maioria das hidroceles comunicantes tem fechamento espontâneo por volta de um ano após o nascimento. No entanto, hidroceles comunicantes persistentes e a presença de conteúdo intestinal no saco da hidrocele podem exigir correção cirúrgica.

Espermatocele

Uma espermatocele é um saco indolor cheio de esperma, muitas vezes localizado acima do testículo e posteriormente a ele. Embora a maioria das espermatoceles tenha menos de 1 cm, algumas podem tornar-se grandes e endurecidas, simulando uma neoplasia sólida. A espermatocele é diferenciada da hidrocele da túnica vaginal, pois a segunda cobre a superfície

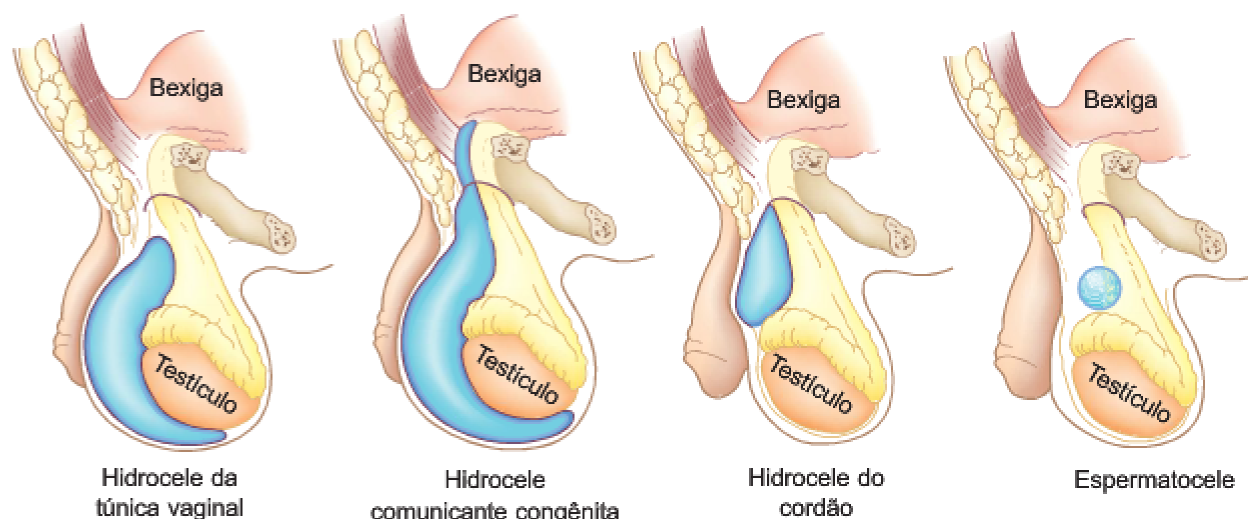


Figura 77-21 **Hidrocele da túnica vaginal e do cordão; espermatocele.** (Reproduzida com permissão de Tanagho E, McAninch JW [eds]: Smith's General Urology, 15th ed. New York, McGraw-Hill, 2000.)

anterior inteira do testículo. As espermatoceles não precisam de qualquer intervenção, a menos que o paciente apresente desconforto.

Torção do Apêndice Testicular e do Epidídimo

No pólo superior do testículo e no epidídimo há pequenos apêndices vestigiais que podem sofrer torção espontânea. Uma reação inflamatória muito forte, levando a edema testicular e escrotal, pode sobrevir após a necrose isquêmica do apêndice testicular. Pode ser difícil diferenciar entre torção do apêndice testicular e torção do cordão espermático. Se o diagnóstico clínico for incerto, será necessária a exploração cirúrgica imediata porque, no caso de torção do cordão espermático, o tempo é essencial para restaurar a irrigação de um testículo viável.

Varicocele

A varicocele é decorrente da dilatação de veias que drenam para as veias espermáticas internas. Aproximadamente 10% dos homens jovens têm varicocele, sendo o lado esquerdo mais comumente afetado. Com mais frequência, as varicoceles se originam secundariamente a valvas incompetentes nas veias espermáticas internas. No entanto, a presença de varicocele unilateral no lado direito deve levantar a suspeita de pouca drenagem na junção da veia testicular direita com a veia renal direita, o que poderia ser secundário a uma grande massa renal no lado direito. Ademais, o início súbito de varicocele num homem mais velho sugere a existência de massa retroperitoneal, levando à drenagem inadequada das veias testiculares.

O exame de um homem com varicocele, quando ele está em posição ortostática, revela massa de veias dilatadas e tortuosas situadas posteriormente ao testículo e acima dele. Essa massa pode se estender até o anel inguinal externo, e a manobra de Valsalva pode aumentar o grau de dilatação.

A concentração e a motilidade dos espermatozoides podem diminuir significativamente em 65% a 75% dos indivíduos. Observa-se infertilidade numa porcentagem mais alta de indivíduos com varicocele do que no restante da população. A ligadura cirúrgica das veias espermáticas internas dilatadas pode restaurar a fertilidade; entretanto, na ausência de infertilidade, de pequeno crescimento testicular no adolescente ou de desconforto do paciente a intervenção cirúrgica não estará indicada.

TUMORES UROLÓGICOS MALIGNOS

Carcinoma de Células Renais

Os carcinomas de células renais, que se originam no córtex renal, são responsáveis por 80% a 85% de todas as neoplasias renais. Os carcinomas de células de transição da pelve renal vêm a seguir (aproximadamente 8%). Outros tumores epiteliais parenquimatosos, como os oncocitomas, tumores dos ductos coletores e sarcomas renais, ocorrem infrequentemente. O nefroblastoma ou tumor de Wilms é comum nas crianças (5% a 6% de todos os tumores renais primários).

Os pacientes com carcinoma de células renais apresentam uma variedade de sintomas, mas muitos são assintomáticos até que a doença esteja avançada. Na apresentação, aproximadamente 25% dos indivíduos têm metástases a distância ou doença local significativa. Outros pacientes, apesar de terem apenas doença localizada, apresentam-se com amplo conjunto de sintomas e/ou anormalidades laboratoriais. Febre, caquexia, amiloidose, anemia, disfunção hepática e anormalidades hormonais são algumas manifestações do complexo da síndrome paraneoplásica associada ao carcinoma de células renais. Este último pode produzir uma grande quantidade de hormônios, inclusive a eritropoetina, a proteína relacionada com o paratormônio (PTHrP), gonadotrofinas, gonadotrofina coriônica humana, substância semelhante ao ACTH, renina, glucagon e insulina. Devido a esta característica paraneoplásica incomum, o carcinoma de células renais foi rotulado *o tumor do internista*. A *tríade clássica do carcinoma de células renais*, que é definida como dor no flanco, hematúria e massa renal abdominal palpável, é incomum (9% dos pacientes); quando presente, sugere fortemente doença metastática.

Com o aumento do uso de modalidades radiológicas, há uma elevação significativa na incidência de câncer renal nos Estados Unidos. Na década passada, a TC substituiu a urografia excretora e a ultrassonografia, tornando-se a modalidade radiológica de escolha para avaliar massas renais. As características do carcinoma de células renais na TC incluem realce da lesão depois da injeção de meio de contraste IV (Fig. 77-22), paredes irregulares espessadas, septos espessados ou realçados com o contraste no interior da massa ou massa multilocular. A ressonância magnética (RM) pode ser usada para definir massas renais pouco caracterizadas na TC ou quando a TC for contraindicada em casos de alergia ao contraste intravenoso ou de função renal insatisfatória. Ademais, a RM é muito útil para definir o grau de extensão do tumor na veia renal ou veia cava inferior.

O estadiamento clínico (Tabela 77-5), usando a melhor modalidade radiológica existente, é crucial antes da terapia. A terapia cirúrgica é oferecida principalmente a pacientes com carcinoma de células renais localizado, nos quais pode ser curativa. Isso inclui pacientes nos quais o estadiamento pré-operatório sugira que o tumor esteja no estádio I ou II, representando tumores pequenos (< 7 cm) ou grandes (> 7 cm), limitados ao rim e sem evidências de doença nos linfonodos ou metastática.

Considerações cirúrgicas um pouco diferentes envolvem pacientes nos quais a avaliação pré-operatória sugira que o carcinoma de células renais seja estádio III. Os pacientes com esse estádio de doença incluem aqueles com invasão tumoral na suprarrenal ou nos tecidos perinéfricos (mas não se estendendo além da fáscia de Gerota), aqueles com linfonodos abdominais aumentados de volume e aqueles com invasão de grandes veias (veia renal ou veia cava inferior).

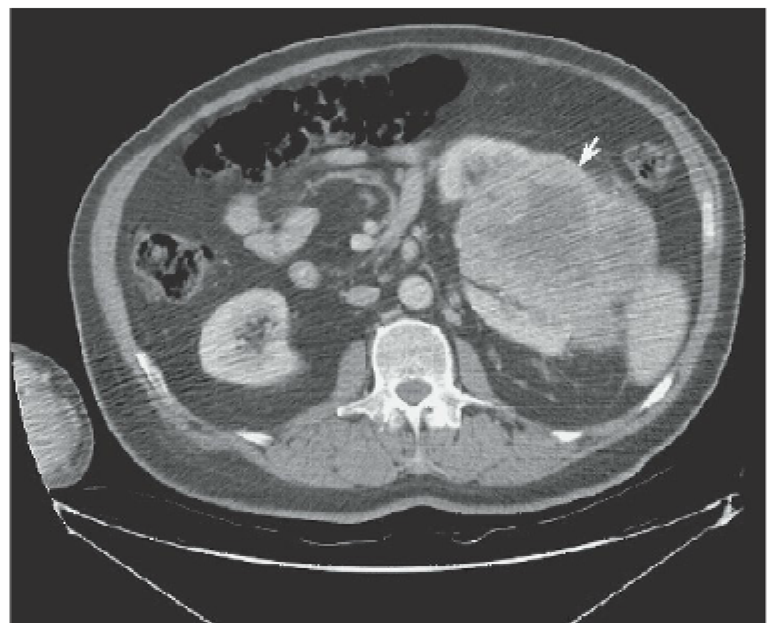


Figura 77-22 TC do abdome demonstra grande massa renal esquerda, compatível com carcinoma de células renais *(seta)*.

Entre aqueles com evidências radiológicas de comprometimento dos linfonodos abdominais também deve ser oferecida a nefrectomia radical padrão, como possível procedimento curativo, porque muitos linfonodos que a princípio eram suspeitos de abrigar tumor estão radiologicamente aumentados de volume apenas devido à inflamação reativa.

Os pacientes com doença em estádio IV são definidos como aqueles com grandes tumores que se estendem além da fáscia de Gerota, evidências óbvias de doença extensa nos linfonodos regionais e metástases francas. A nefrectomia pode estar indicada por motivos paliativos ou como componente de ensaios clínicos.

O câncer renal não é responsivo à irradiação e à quimioterapia; portanto, a nefrectomia radical continua a ser o pilar do tratamento do câncer renal localizado. A nefrectomia radical consiste na ligadura precoce da artéria e da veia renais e na exérese do rim e da fáscia de Gerota. A remoção de rotina da suprarrenal ipsilateral é incomum, a menos que o tumor envolva uma grande parte do pólo superior do rim ou que haja sugestão de comprometimento da suprarrenal nos exames radiológicos pré-operatórios.[33]

A imunoterapia,[34] os novos inibidores específicos de cinases[35] e os agentes antiangiogênicos[36] têm demonstrado resposta modesta nos pacientes com câncer renal avançado, e sua utilidade está sob intensa investigação. A combinação de nefrectomia citorredutora seguida por imunoterapia pode ser benéfica para pacientes com carcinoma de células renais metastático.[37,38]

Tabela 77-5 Classificação TNM de Carcinoma de Células Renais

Tumor primário (T)	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Nenhuma evidência de tumor primário
T1	Tumor com 7 cm ou menos na maior dimensão e limitado ao rim
T1a	Tumor com 4 cm ou menos na maior dimensão e limitado ao rim
T1b	Tumor com mais de 4 cm, mas sem mais que 7 cm na sua maior dimensão e limitado ao rim
T2	Tumor com mais de 7 cm em sua maior dimensão e limitado ao rim
T3	Tumor estende-se às grandes veias ou invade a suprarrenal ou os tecidos perinéfricos, mas não além da fáscia de Gerota
T3a	Tumor invade diretamente a suprarrenal ou gordura do seio perirrenal e/ou renal, mas não além da fáscia de Gerota
T3b	Tumor visivelmente se estende à veia renal ou aos seus ramos segmentares (contendo músculo) ou à veia cava abaixo do diafragma
T3c	Tumor visivelmente se estende à veia cava acima do diafragma ou invade a parede da veia cava
T4	Tumor invade além da fáscia de Gerota
Linfonodos Regionais (N)	
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Nenhuma metástase em linfonodos regionais
N1	Metástases em um linfonodo regional
N2	Metástases em mais de um linfonodo regional
Metástase a Distância (M)	
MX	Não se pode avaliar metástases a distância
M0	Nenhuma metástase a distância
M1	Metástase a distância

Carcinoma Urotelial

O revestimento epitelial que compõe a pelve renal, o ureter, a bexiga e a uretra proximal é formado por epitélio de células de transição. Os carcinomas de células de transição (CCTs) compreendem mais de 90% de todos os cânceres uroteliais nos Estados Unidos. Adenocarcinoma (2%), carcinoma espinocelular (5% a 10%), carcinomas indiferenciados (2%) e carcinomas mistos (4% a 6%) são outros tipos de malignidades uroteliais. Os CCTs aparecem como lesões papilares e exofíticas.

Os CCTs da pelve renal ou do ureter são responsáveis por menos de 5% de todos os tumores renais e menos de 1% das neoplasias genitourinárias. A proporção de tumores da bexiga, pelve renal e ureter é de 51 para 3 para 1. No entanto, nos países bálticos (Bulgária, Grécia, Romênia, Iugoslávia) uma nefropatia familiar endêmica predispõe às neoplasias da pelve renal, que são responsáveis por quase 50% de todos os tumores renais. A incidência de neoplasias do trato urotelial aumentou modestamente ao longo dos últimos 20 anos nos Estados Unidos. A incidência anual ajustada para a idade na base de dados do Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos aumentou de 0,69 para 0,73/100.000 pessoas-ano no período de tempo de 1973 a 1996.[39]

O câncer da bexiga é o quarto câncer mais comum em homens e o décimo nas mulheres. Mais de 56.000 pessoas (41.400 homens e 15.000 mulheres) desenvolvem câncer de bexiga a cada ano nos Estados Unidos, e espera-se que 12.600 indivíduos (8.600 homens e 4.000 mulheres) morram da doença.

O epitélio superficial (urotélio) que reveste a mucosa de todo o trato urinário fica exposto a possíveis carcinogênios que podem ser excretados na urina, ou ativados na urina por enzimas que causam hidrólise. Pensa-se que as exposições ambientais sejam responsáveis pela maioria dos casos de câncer urotelial. Por exemplo, foi primeiramente sugerida uma ligação entre fatores ambientais e CCT do urotélio pelo aumento da incidência de CCT em sociedades industrializadas e em habitantes de meios urbanos. Em segundo lugar, o aumento da incidência de carcinoma da pelve renal e da bexiga foi relatado em trabalhadores com o corante anilina. Estima-se que a exposição a substâncias químicas usadas nas indústrias do alumínio, de corantes, de tintas, do petróleo, da borracha e têxtil seja responsável por até 20% de todos os casos de câncer da bexiga.[40] Cabeleireiros e barbeiros têm um risco excessivo de câncer da bexiga que se acredita estar relacionado com a exposição a longo prazo ao líquido de permanente. Na maioria dos casos, os carcinogênios suspeitos são as arilaminas ou os seus derivados, que levam vários anos se acumulando, assim sendo responsáveis pelo período de latência longo antes do desenvolvimento do câncer de bexiga.

As manifestações clínicas de carcinoma urotelial incluem hematúria macroscópica ou microscópica, que é o sintoma mais comum no momento da apresentação, ocorrendo em 70% a 95% dos pacientes. Nos pacientes com malignidades da pelve renal e ureterais ocorre dor no flanco em 8% a 40% e pode ser precipitada por obstrução do ureter e da junção ureteropélvica devido à massa tumoral. Irritação vesical ou sintomas gerais ocorrem em menos de 10% das malignidades uroteliais.

Em geral, o diagnóstico de tumores malignos da pelve renal e de ureter é firmado por modalidades radiológicas, que podem incluir TC, UGE ou pielografia retrógrada (Fig. 77-23). A ureteroscopia tem sido usada para confirmar tumores malignos do trato urinário alto, quando as modalidades radiológicas não são confirmatórias. A cistoscopia é o principal procedimento usado para diagnóstico de carcinoma da bexiga (Fig. 77-24).

O estadiamento do tumor urotelial depende da profundidade de invasão do tumor através da musculatura da submucosa ou de órgãos adjacentes. A Figura 77-25 demonstra o sistema de

Figura 77-23 Pielografia retrógrada, demonstrando falha de enchimento na pelve renal direita, compatível com carcinoma de células de transição da pelve renal.

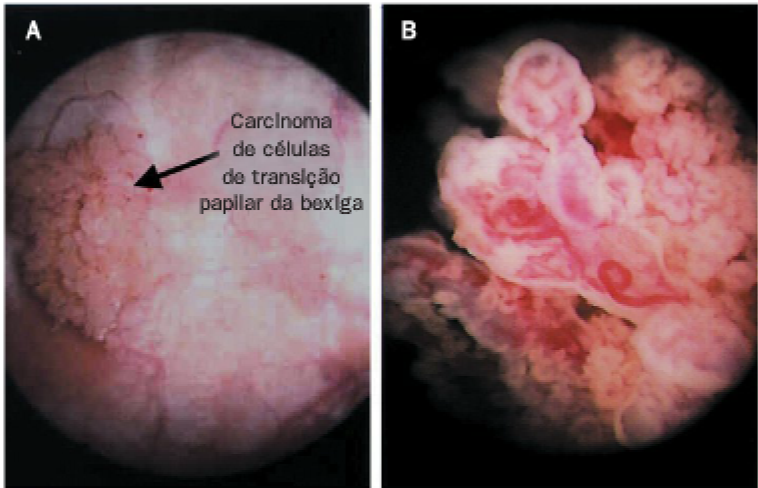


Figura 77-24 Imagens cistoscópicas de carcinoma de células de transição papilífero da bexiga com pequeno (A) e grande (B) aumentos.

Tabela 77-6 Diretrizes para Tratamento de Carcinoma de Células de Transição da Bexiga

ESTÁDIO DO CÂNCER	OPÇÃO INICIAL TRATAMENTO
Tis	RTU + imunoterapia intravesical (BCG)
Ta (único, pequeno foco)	RTU
Ta (grande, multifocal)	RTU + BCG ou quimioterapia intravesical
T1 (grau baixo)	RTU + BCG ou quimioterapia intravesical
T1 (alto grau)	RTU + BCG ou quimioterapia intravesical ou cistectomia radical
T2-T4	Cistectomia radical Quimioterapia neoadjuvante + cistectomia radical Cistectomia radical + quimioterapia adjuvante Quimioterapia neoadjuvante + cistectomia + irradiação
Qualquer T, N+, M+	Quimioterapia sistêmica seguida por operação seletiva ou irradiação

RTU, ressecção transuretral; BCG, bacilo de Calmette-Guérin.

estadiamento mais usado para o carcinoma de bexiga. Mais de 70% de todos os cânceres de bexiga recém-diagnosticados são superficiais, 50% a 70% são estádio Ta, 20% a 30% são estádio T1 e 10% são carcinoma *in situ*.

O tratamento-padrão dos carcinomas de pelve renal e ureterais altos inclui nefroureterectomia completa, com excisão do manguito ureteral distal da bexiga. Os tumores ureterais distais podem ser tratados com ressecção segmentar seguida de reimplante do restante do ureter na bexiga. As opções de tratamento iniciais para carcinoma da bexiga são ditadas pelo estádio do tumor, seu grau, tamanho e número de tumores detectados. Em geral, os tumores superficiais com grau baixo são tratados por ressecção transuretral (RTU) do tumor da bexiga, com ou sem quimio ou imunoterapia intravesical, enquanto os tumores invasivos do músculo (estádio T2 ou acima) são tratados com cistectomia radical, com ou sem quimioterapia sistêmica (ver estadiamento de carcinoma da bexiga na Figura 77-25). O bacilo de Calmette-Guérin (BCG) é uma cepa atenuada do *Mycobacterium bovis* que se tornou completamente avirulenta pelo cultivo a longo prazo em meio com bile-glicerol-batata e usada na vacina BCG para imunização contra tuberculose. O BCG introduzido por via intravesical demonstrou induzir uma resposta imune mediada pelo complexo principal de histocompatibilidade contra câncer da bexiga. O tratamento intravesical com BCG demonstrou diminuir a taxa de recorrência do câncer de bexiga e o risco de progressão tumoral. A Tabela 77-6 resume as diretrizes gerais para tratamento do carcinoma da bexiga.

Depois de cistectomia radical, uma parte do intestino delgado e/ou grosso costuma ser usada para derivação da urina. Os conhecimentos da anatomia e das complicações metabólicas em potencial associadas às várias derivações urinárias são importantes para a conduta apropriada em pacientes depois da derivação urinária. A derivação ureteroileal é o método mais comum de derivação urinária nos Estados Unidos. O conduto é construído a partir de um segmento do íleo com 15 a 20 cm, da parte proximal à válvula ileocecal (Fig. 77-26). Contrastando com a derivação urinária com alça ileal, que exige drenagem constante da urina para uma bolsa de drenagem, os reservatórios urinários continentes (Fig. 77-27) são cateterizados quatro a seis vezes por dia para drenar a urina e não exigem dispositivo de estoma urinário abdominal. O maior avanço em derivação urinária nas últimas duas décadas tem sido a capacidade de realizar derivação urinária ortotópica (Fig. 77-28) em pacientes masculinos e femininos.[41]

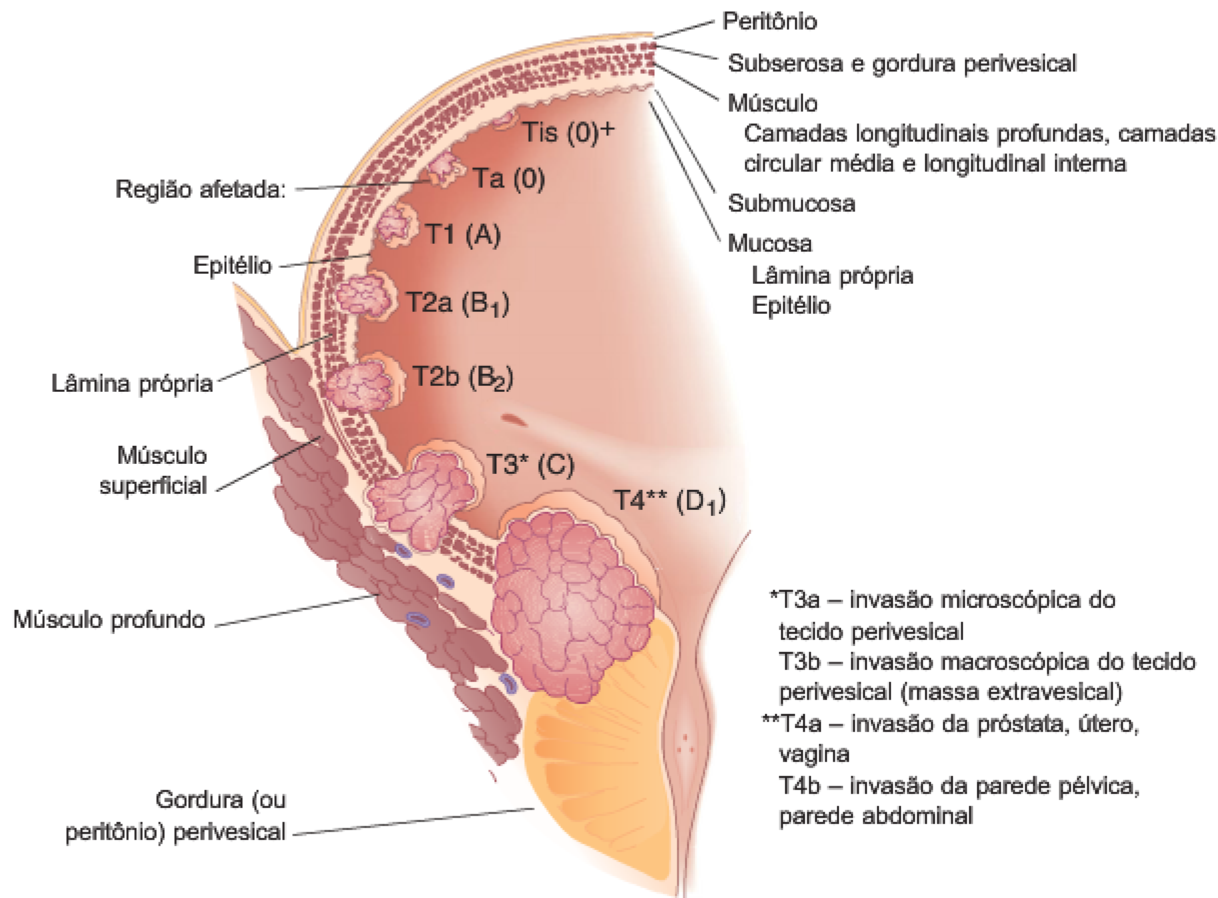


Figura 77-25 Estadiamento do câncer de bexiga. (Reproduzido com permissão de Tanagho EA, McAninch JW [eds]: Smith's General Urology, 15th ed. New York, McGraw-Hill, 2000.)

As complicações iniciais depois de derivação urinária incluem sangramento excessivo, obstrução intestinal, extravasamento urinário e/ou ruptura e infecção. As complicações tardias incluem distúrbios metabólicos, estenose do estoma, pielonefrite e formação de cálculos. As anormalidades metabólicas associadas a derivações urinárias colônicas são dependentes do comprimento e do segmento de intestino usado na derivação urinária. Em geral, quando o íleo e/ou o intestino grosso são usados para derivação urinária pode manifestar-se acidose metabólica hiperclorêmica. Uma complicação em potencial da acidose metabólica a longo prazo pode ser a diminuição do conteúdo de cálcio no osso e osteomalacia.

Carcinoma da Próstata

O câncer de próstata é o mais comum em homens nos Estados Unidos, exceto pelo câncer de pele não melanoma. Estima-se que 234.460 homens tiveram o diagnóstico de câncer de próstata em 2006 e que ocorreram 27.350 óbitos. O câncer de próstata é detectado com frequência cada vez maior. O aumento na detecção se deve, em parte, à ampla disponibilidade de testes para antígeno específico da próstata (PSA), ao aumento da conscientização do público e ao aumento da triagem para a doença.

O quadro clínico do câncer de próstata tem mudado significativamente desde a introdução e o amplo uso do PSA. Há 15 anos, antes do uso corrente do PSA, o câncer de próstata era detectado pela primeira vez por toque retal ou porque o paciente apresentava sintomas urinários. Estes poderiam incluir urgência miccional, nictúria, frequência e hesitação, que são sintomas clínicos semelhantes aos da HBP. Desde os anos de 1990, o câncer de próstata costuma ser diagnosticado depois que um homem demonstra ter concentração alta de PSA no sangue e exame de próstata normal. Apenas 20% dos cânceres de próstata recém-detectados associam-se a um toque retal anormal como primeiro sinal clínico de câncer de próstata.

A elevação do PSA no sangue costuma ser o primeiro sinal de doença prostática. HBP e câncer de próstata podem levar a uma elevação do PSA; entretanto, em geral a taxa de elevação do PSA associada ao câncer de próstata é mais alta do que na HBP.[42] Outras causas de PSA elevado incluem inflamação da próstata e trauma perineal.

Uma concentração de PSA total no sangue superior a 4,0 ng/mL é considerada anormal na maioria das provas, e é sugestiva de câncer de próstata. Para melhorar a precisão do PSA como instrumento de triagem de câncer recomendam-se valores de PSA relacionados com a idade e a raça, os quais são amplamente usados pelos clínicos para o diagnóstico precoce de câncer de próstata a saber:

Faixa Normal para os Níveis de PSA Relacionados com a Idade:[43]

- 40 a 49 anos de idade: 0 a 2,5 ng/mL
- 50 a 59 anos de idade: 0 a 3,5 ng/mL
- 60 a 69 anos de idade: 0 a 4,5 ng/mL
- 70 a 79 anos de idade: 0 a 6,5 ng/mL

Faixa Normal para os Níveis de PSA Relacionados com a Idade e a Raça:[44]

- 40 a 49 anos de idade: 0 a 2,0 ng/mL (negros); 0 a 2,5 ng/mL (brancos)
- 50 a 59 anos de idade: 0 a 4,0 ng/mL (negros); 0 a 3,5 ng/mL (brancos)

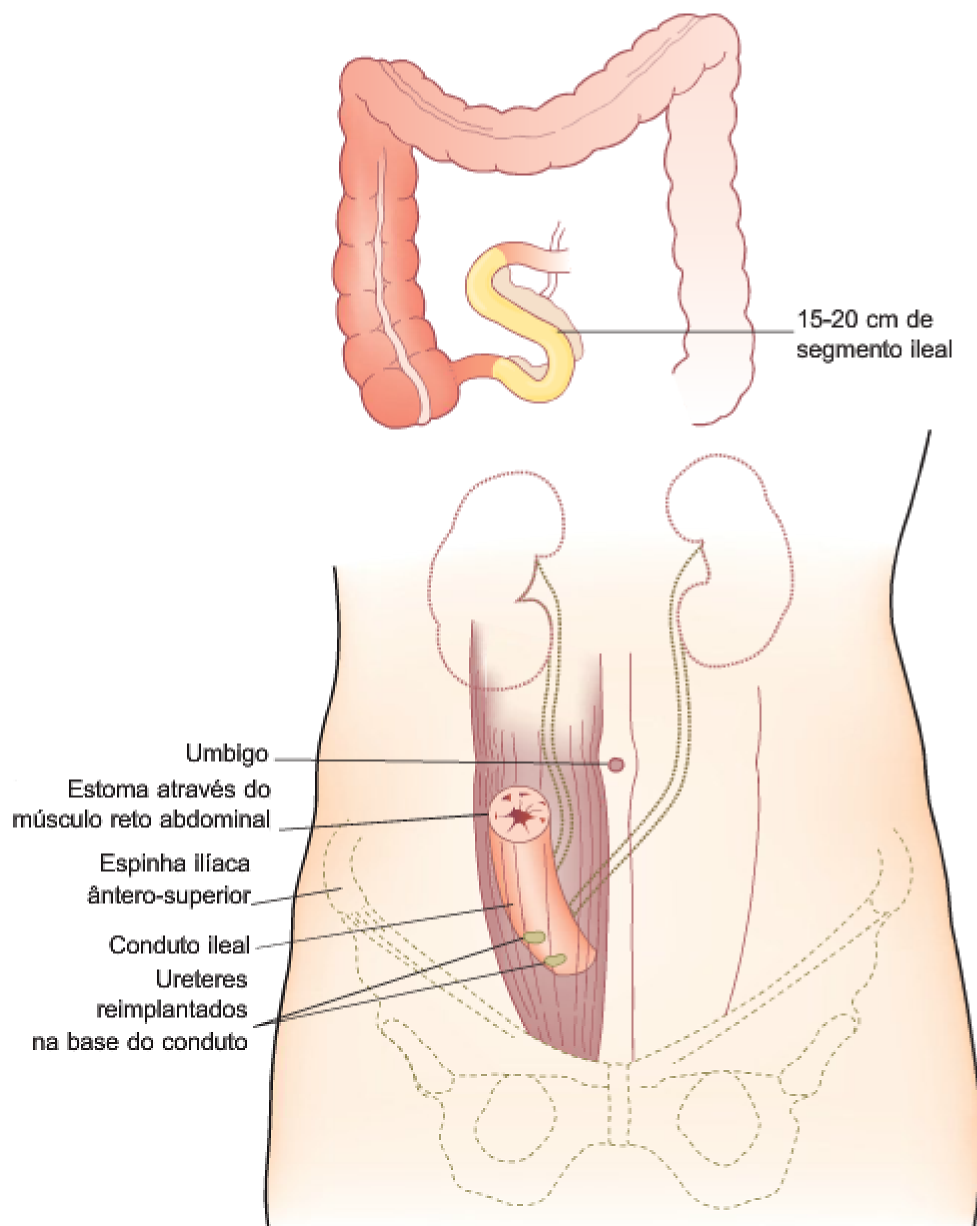


Figura 77-26 **Reservatório urinário de conduto ileal.** (Reproduzida com permissão de Tanagho EA, McAninch JW [eds]: Smith's General Urology, 15th ed. New York, McGraw-Hill, 2000.)

- 60 a 69 anos de idade: 0 a 4,5 ng/mL (negros); 0 a 3,5 ng/mL (brancos)
- 70 a 79 anos de idade: 0 a 5,5 ng/mL (negros); 0 a 3,5 ng/mL (brancos)

A biopsia de próstata é o padrão ouro para diagnóstico de câncer de próstata. A biopsia trans-retal é uma técnica ambulatorial relativamente simples que pode ser realizada sem sedação ou analgesia. Se um espécime de biópsia de próstata for interpretado como contendo carcinoma, pode ser necessária a avaliação adicional ou o estadiamento clínico para determinar o grau de propagação. O estadiamento clínico e patológico está relacionado na Tabela 77-7.

Ainda não está claro qual terapia é a mais eficaz para um homem com câncer de próstata em estádio inicial. As opções de conduta incluem operação, radioterapia (externa ou braquiterapia com ou sem terapia hormonal) ou observação, também chamada *observação vigilante*. As questões a serem consideradas ao se fazer a escolha entre tratamentos incluem as seguintes:

- Condição clínica geral do homem, sua idade e comorbidade.
- Grau histológico (pontuação Gleason) do tumor em biopsia da próstata.
- Valor do PSA pré-tratamento.
- Extensão do tumor envolvendo biopsia de próstata com agulha.
- Estádio clínico da doença e probabilidade de câncer ficam confinados à próstata e, portanto, potencialmente passível de cura.
- Estimativa do prognóstico associado aos tratamentos alternativos para câncer de próstata.
- Efeitos colaterais em potencial associados a diferentes formas de tratamento para doença em início.

Para a finalidade deste capítulo, explica-se apenas um panorama do tratamento cirúrgico (prostatectomia radical retropúbica). Depois de se ter acesso ao espaço retropúbico de Retzius, faz-se uma incisão na fáscia endopélvica (Fig. 77-29A), o ligamento puboprostático é seccionado, o complexo venoso dorsal é ligado, obtendo-se hemostasia, e a uretra é incisada (Fig. 77-29B). Depois da incisão na uretra e liberação da fáscia retouretral é preciso ter cuidado para não danificar o feixe neu-

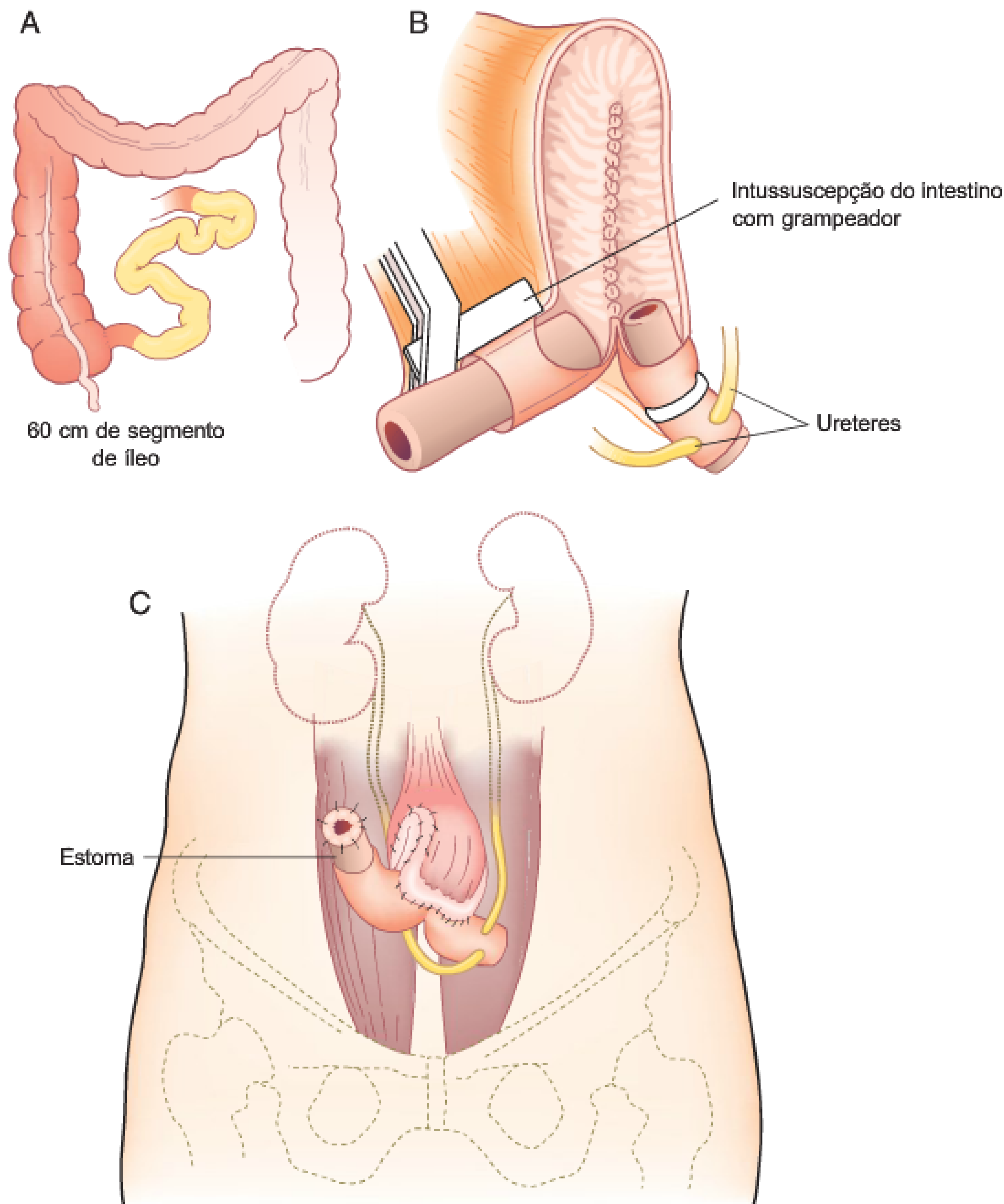


Figura 77-27 Reservatório urinário continente cateterizável de Kock. **A**, Sessenta centímetros de intestino delgado selecionado. **B**, Alça aferente (sem refluxo) para reimplante ureteral e alça eferente para estoma moldado usando dispositivos para grampear. **C**, Reservatório completo. (Reproduzida com permissão de Tanagho EA, McAninch JW [eds]: Smith's General Urology, 15th ed. New York, McGraw-Hill, 2000.)

rovascular responsável pela manutenção da potência (Fig. 77-29C). A excisão da fáscia pélvica lateral é seguida de secção do colo vesical e excisão das vesículas seminais (Fig. 77-29D). A reconstrução do colo vesical e a anastomose ao remanescente da uretra (Fig. 77-29E) completam o procedimento.

Como o câncer de próstata tem prevalência alta nos idosos, a prevenção do câncer de próstata é uma estratégia de tratamento atraente. Num recente e grande ensaio randomizado que incluiu 18.000 homens foi examinado o efeito da finasterida como quimiopreventivo sobre o desenvolvimento de câncer de próstata.[45] Há muito se sabe que o câncer de próstata é dependente de andrógenos e que a remoção dos andrógenos reduz a progressão do câncer de próstata. A finasterida bloqueia a conversão da testosterona no andrógeno mais potente di-hidrotestosterona por bloqueio da enzima 5α-redutase tipo 2. A hipótese desse estudo foi determinar se a eliminação da di-hidrotestosterona reduziria o risco de desenvolver câncer de próstata. O estudo determinou que a finasterida pode prevenir ou adiar o aparecimento de câncer de próstata, mas que os homens que usam finasterida têm aumento do risco de desenvolver cânceres de próstata de alto grau mais avançados. O estudo conclui que os benefícios em potencial da finasterida são reduzir/adiar o câncer de próstata e melhorar os sintomas do trato urinário baixo nos homens. No entanto, os benefícios em potencial precisam ser pesados contra os efeitos colaterais sexuais e o aumento do risco de desenvolver câncer de próstata de alto grau.[45]

Carcinoma do Testículo

O câncer de testículo, embora relativamente raro, é a malignidade mais comum em homens com 15 a 35 anos de idade e provoca interesse generalizado por várias razões. O câncer de testículo tornou-se uma das neoplasias sólidas mais curáveis e serve de paradigma para o tratamento multimodal das maligni-

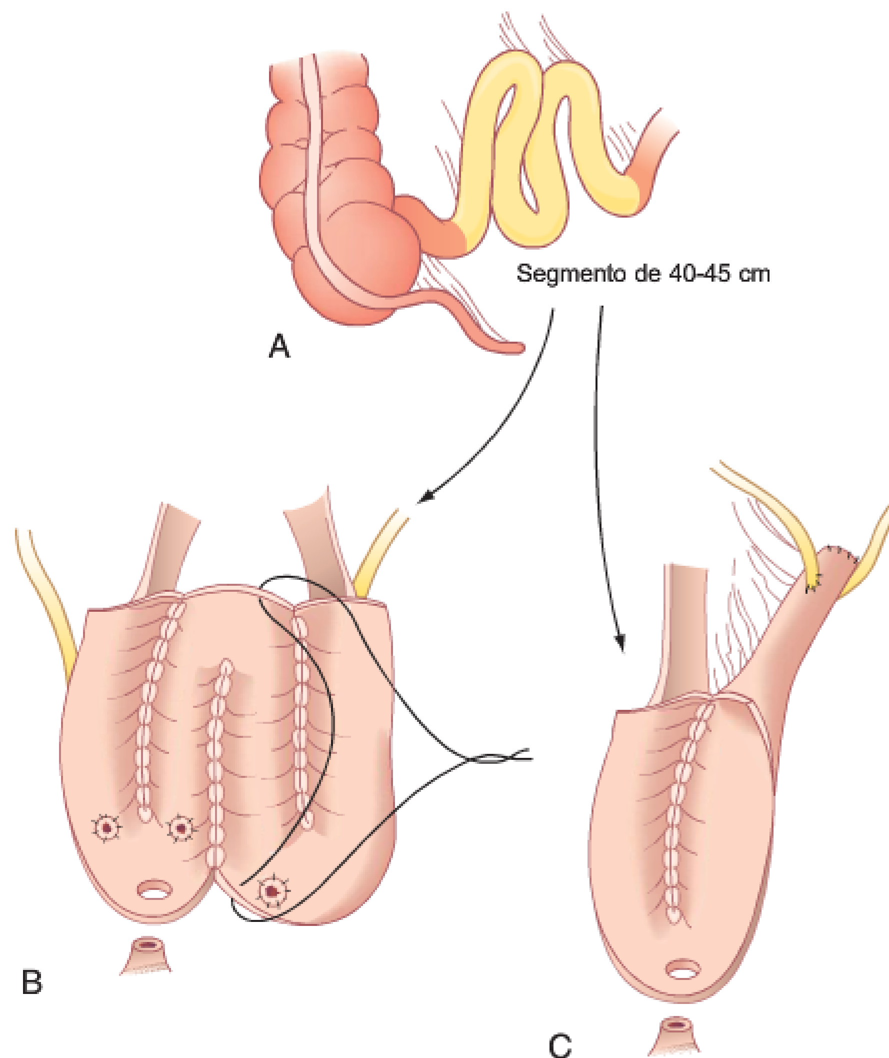


Figura 77-28 **Neobexiga ortotópica. Substituto de bexiga construído inteiramente com intestino delgado. A, Selecionam-se 40 a 45 cm de intestino delgado. B, O intestino delgado é aberto e moldado em "W". Os ureteres são reimplantados em segunda e terceira alças do reservatório, e o reservatório é fixado à uretra. C, O intestino delgado é dobrado em "J", não ficando aberta a parte mais proximal do segmento. Os ureteres são reimplantados no segmento ileal intacto do reservatório, e este é fixado à uretra.** (Reproduzida com permissão de Tanagho EA, McAninch JW [eds]: Smith's General Urology, 15th ed. New York, McGraw-Hill, 2000.)

dades. O aumento significativo da sobrevida decorrente da combinação de técnicas propedêuticas eficazes, melhora dos marcadores tumorais, esquemas quimioterapêuticos eficazes com múltiplas drogas e modificações da técnica cirúrgica tem levado a uma diminuição da mortalidade dos pacientes de mais de 50% antes de 1970 para menos de 5% em 1997.[46] Os tumores de células germinativas são responsáveis por 95% dos cânceres testiculares (Tabela 77-8). Eles podem consistir em um padrão histológico predominante ou representar um misto de múltiplos tipos histológicos. Para finalidades de tratamento, reconhecem-se duas categorias amplas de tumores do testículo: seminoma puro (não estão presentes elementos não seminomatosos) e todos os outros, que, em conjunto, são denominados *tumores de células germinativas não seminomatosos* (Tabela 77-8).

O câncer testicular tornou-se um dos cânceres mais curáveis nos Estados Unidos devido aos avanços na terapia clínica e cirúrgica desde a década de 1970. Os esquemas de quimioterapia à base de cisplatina melhoraram as taxas de respostas para câncer testicular.[47] Ademais, a identificação detalhada dos linfonodos retroperitoneais e pontos de assentamento metastático têm sido um avanço importante no tratamento cirúrgico de pacientes com alto risco de cânceres avançados.[48]

Os tumores testiculares geralmente se apresentam como nódulo ou tumefação indolor de um testículo, o que pode ser observado incidentalmente pelo paciente ou pela parceira sexual.[46] Ocasionalmente, um homem com testículo atrófico antes observará aumento de volume. Cerca de 30% a 40% dos pacientes se queixam de uma dor surda, ou sensação de peso na parte baixa do abdome, na área perianal ou no escroto, enquanto dor aguda é o sintoma de apresentação em 10%. Ginecomastia, que ocorre em cerca de 5% dos homens com tumores das células germinativas testiculares, é manifestação endócrina sistêmica dessas neoplasias.

O exame deve incluir avaliação detalhada do pescoço, tórax e conteúdo abdominal. Os pacientes com tumores testiculares costumam ter massa testicular parenquimatosa palpável, que pode ser melhor avaliada se comparada com o testículo normal contralateral. O examinador precisa diferenciar entre massas testiculares intraparenquimatosas, que costumam ser malignas, e massas testiculares extraparenquimatosas, que costumam ser benignas (ver tópico sobre massas testiculares benignas). A ultrassonografia escrotal pode distinguir lesões testiculares intrínsecas das extrínsecas com alto grau de precisão e detectar lesões intratesticulares de até 1 a 2 mm de diâmetro (Fig. 77-30).

A investigação radiológica ainda incluirá TC de alta resolução do abdome e radiografia da pelve e do tórax. As metástases regionais aparecem em primeiro lugar nos linfonodos retrope-

Tabela 77-7 Classificação TNM para Carcinoma de Próstata

Patológico:	Tumor Primário (T)		Clínico:	Tumor Primário (T)	
	pT2	Confinado ao órgão		TX	Não é possível avaliar o tumor primário
	pT2a	Unilateral, metade de um lobo ou menos		T0	Nenhuma evidência de tumor primário
	pT2b	Unilateral, envolvendo mais de metade do lobo, mas não ambos os lobos		T1	Tumor clinicamente inaparente, não palpável nem visível por imagens
	pT2c	Doença bilateral		T1a	Achado histológico incidental de tumor em 5% ou menos do tecido ressecado
	pT3	Extensão extraprostática		T1b	Achado histológico incidental de tumor em mais de 5% do tecido ressecado
	pT3a	Extensão extraprostática		T1c	Tumor identificado por punção-biópsia (p.ex., devido à elevação do antígeno específico da próstata)
	pT3b	Invasão das vesículas seminais		T2	Tumor confinado à próstata
	pT4	Invasão da bexiga, reto		T2a	Tumor compromete metade de um lobo ou menos
				T2b	Tumor compromete mais de metade de um lobo, mas não ambos os lobos
				T2c	Tumor compromete ambos os lobos
				T3	Tumor estende-se através da cápsula da próstata
				T3a	Extensão extracapsular (unilateral ou bilateral)
				T3b	Tumor invade vesícula(s) seminal(ais)
				T4	Tumor fixo ou invadindo estruturas adjacentes, mas não as vesículas seminais: colo vesical, esfíncter externo, reto, músculos elevadores e/ou parede pélvica
	Linfonodos Regionais (N)		**Linfonodos Regionais (N)**		
	pNX	Não foram colhidas amostras dos linfonodos regionais		NX	Linfonodos regionais não avaliados
	pN0	Nenhum linfonodo positivo		N0	Nenhuma metástase em linfonodo regional
	pN1	Metástases em linfonodo(s) regional(ais)		N1	Metástase em linfonodo(s) regional(ais)
Clínico e Patológico:	**Metástase a Distância (M)**				
	MX	Não se pode avaliar metástase a distância (não avaliado por modalidade alguma)			
	M0	Nenhuma metástase a distância			
	M1	Metástase a distância			
	M1a	Linfonodo(s) não regionais			
	M1b	Osso(s)			
	M1c	Outro(s) local(ais) com ou sem doença óssea			

ritoneais. Embora a TC seja a modalidade por imagem de escolha para avaliar o retroperitônio, as taxas de falso-negativos podem chegar a 44%. Micrometástases ocultas são responsáveis pela maior parte desses falso-negativos, o que é evidenciado por uma taxa de recidivas retroperitoneais de 20% a 25% em homens com doença estádio clínico I que não passem por dissecção de linfonodos retroperitoneais (DLNRP).[49]

Em homens com suspeita de ter tumor testicular devem ser pedidos os marcadores séricos de α-fetoproteína (AFP), a subunidade β da gonadotrofina coriônica humana (β-HCG) e a desidrogenase lática (DHL). Os níveis sanguíneos de AFP e/ou β-HCG ficam elevados em 80% a 85% dos homens com tumores de células germinativas não seminomatosos (Tabela 77-8), mesmo quando não metastáticos. Contudo, a β-HCG está elevada em menos de 20% dos seminomas testiculares, e a AFP não se eleva nos seminomas puros. Nenhum dos dois marcadores isoladamente, seja a β-HCG ou a AFP, ou ainda a combinação dos dois, é suficientemente sensível ou específico para estabelecer o diagnóstico de câncer testicular na ausência de confirmação histológica. As concentrações sanguíneas de DHL se elevam em 30% a 80% dos homens com seminoma puro e em 60% daqueles com tumores não seminomatosos. A DHL é marcador tumoral menos sensível e específico do que a β-HCG e a AFP para homens com tumores de células germinativas não seminomatosos, mas pode ser o único marcador elevado nos seminomas. Ademais, uma DHL sanguínea significativamente elevada tem valor de prognóstico independente nos homens com seminoma avançado.

Deve ser realizada orquiectomia inguinal radical com ligadura alta do cordão espermático perto do anel inguinal interno para permitir a avaliação histológica do tumor primário e proporcionar controle do tumor local. A violação escrotal através de uma incisão ou na tentativa de "biopsiar" o testículo deve ser evitada, devido à preocupação em mudar os canais linfáticos disponíveis para o tumor testicular e ao potencial de piorar o prognóstico.

As meias-vidas sanguíneas de β-HCG e AFP são de 18 a 36 horas e de cinco a sete dias, respectivamente. Se o câncer testicular produzir qualquer desses marcadores sanguíneos, é consideração importante seguir sua alteração progressiva, depois de

Púbis
Ramos de vasos pudendos internos seccionados
Incisão na fáscia endopélvica
A
Púbis
Próstata
B
Uretra
Próstata
Bexiga
NVB
Reto
Vista lateral
Secção do pedículo int.
Vesícula seminal
C
Canal deferente a ser pinçado e seccionado
Próstata
Bexiga
Vesícula seminal
Ramos a serem seccionados
D
Uretra
Colo vesical
E

Figura 77-29 Prostatectomia radical retropúbica anatômica. **A**, A incisão da fáscia endopélvica é feita na junção da parede lateral pélvica, longe da próstata e da bexiga. Anteriormente, perto dos ligamentos puboprostáticos, costumam ser encontrados pequenos ramos arteriais e venosos dos vasos pudendos externos. Estes são ligados e seccionados. **B**, Transecção dos ligamentos puboprostáticos e exposição da uretra anterior. **C**, Dissecção posterior da próstata (vista lateral), afastando a próstata do reto. Deve-se ter cuidado especial em preservar o feixe neurovascular. **D**, Transecção da próstata do colo vesical e transecção do canal deferente. **E**, Anastomose entre o colo vesical e a uretra depois de remoção da próstata e das vesículas seminais. (Reproduzida com permissão de Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, et al [eds]: Campbell's Urology, 8th ed. Philadelphia, Elsevier, 2002, págs. 3113-3126.)

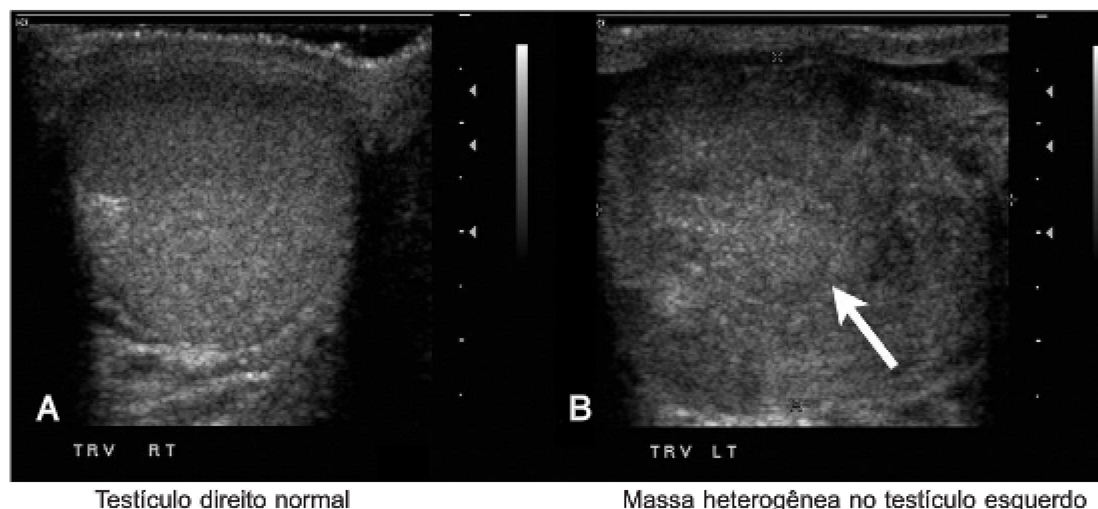


Figura 77-30 **A**, Imagens normal de ultrassonografia do testículo. **B**, Massa heterogênea no testículo esquerdo (*seta*) que é muito irregular. A patologia foi compatível com carcinoma de células embrionárias com invasão linfovascular extensa.

Tabela 77-8 Classificação de Carcinoma Testicular

Tumores de Células Germinativas
Seminoma
Clássico (típico)
Atípico
Espermatocítico
Não seminomatosos
Carcinoma embrionário
Teratoma
Maduro
Imaturo
Maduro ou imaturo com transformação maligna
Coriocarcinoma
Tumor do saco vitelínico (tumor do seio endodérmico)
Tumores do Cordão Sexual e do Estroma
Tumor de células de Sertoli
Tumor de células de Leydig
Tumor de células granulares
Tipos mistos (p. ex., tumor de Sertoli-Leydig)
Tumores Mistos de Células Germinativas e do Estroma
Gonadoblastoma
Tumores de Anexos e Paratesticulares
Adenocarcinoma da rede testicular
Mesotelioma
Tumores Variados
Carcinoide
Linfoma
Metástase testicular

orquiectomia radical, para determinar a adequação da terapia. Como exemplo, a normalização rápida depois de orquiectomia para doença em estádio 1 sugere a eliminação do tumor, enquanto a persistência de marcadores tumorais depois do período durante o qual se espera a ocorrência da normalização pode ser a única evidência de doença oculta persistente.

Depois da determinação do subtipo histológico do câncer de testículo, vários parâmetros podem identificar pacientes com alto risco de metástase para o retroperitônio, apesar da ausência de linfadenopatia na TC para estadiamento. Para tumores de células germinativas não-seminomatosos, esses fatores incluem:

1. Invasão vascular ou linfática.
2. Tumor primário (T) em estádio T2 ou T3 (Tabela 77-9).
3. Componente de carcinoma embrionário acima de 40% do volume total do tumor.

Os pacientes com esses fatores de risco e que não têm linfadenopatia retroperitoneal volumosa e apresentam marcadores tumorais normais depois de orquiectomia radical podem ser candidatos à dissecção de linfonodos retroperitoneais (DLNRP).

Os princípios subjacentes ao tratamento cirúrgico moderno de tumores de células germinativas testiculares se baseiam no seu padrão metastático previsível, com a notável exceção do coriocarcinoma. A DLNRP é o único método confiável para identificar micrometástases ganglionares, e é o padrão ouro para proporcionar estadiamento patológico preciso do retroperitônio. O número e o tamanho dos linfonodos retroperitoneais envolvidos têm importância para o prognóstico (Tabela 77-9). À medida que evoluiu a terapia cirúrgica para câncer testicular metastático, a DLNRP total usada no passado evoluiu primeiro para uma dissecção tipo matriz (Fig. 77-31) e depois para uma

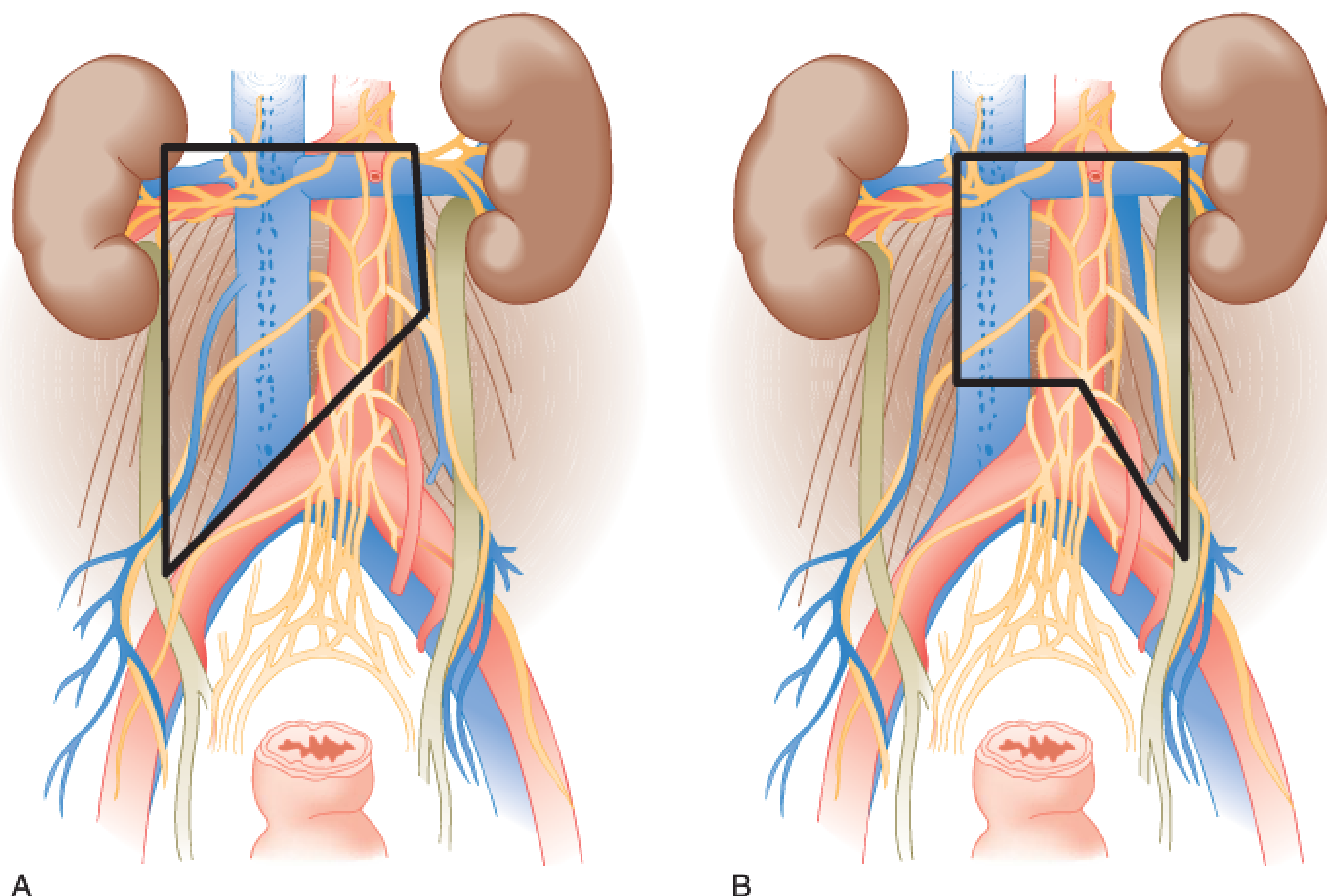


Figura 77-31 **Matriz cirúrgica para dissecção modificada de linfonodos retroperitoneais nos lados esquerdo (A) e direito (B).** (Reproduzida com permissão de Sheinfeld J, McKierman J, Bosl GJ: Surgery of testicular tumors. Em Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, et al [eds]: Campbell's Urology, 8th ed. Philadelphia, Elsevier, 2002, págs. 2926-2927.)

Tabela 77-9 Classificação TNM de Carcinoma Testicular

Patológico:	**Tumor Primário (T)**				
	pTX	Não se pode avaliar o tumor primário (se não tiver sido realizada orquiectomia radical, usa-se TX			
	pT0	Nenhuma evidência de tumor primário (p. ex., cicatriz histológica no testículo)			
	pTis	Neoplasia intratubular de células germinativas (carcinoma *in situ*)			
	pT1	Tumor limitado a testículo e epidídimo sem invasão vascular/linfática; tumor pode invadir a túnica albugínea, mas não a túnica vaginal			
	pT2	Tumor limitado a testículo e epidídimo com invasão vascular/linfática, ou tumor estendendo-se através da túnica albugínea com comprometimento da túnica vaginal			
	pT3	Tumor invade o cordão espermático, com ou sem invasão vascular/linfática			
	pT4	Tumor invade o escroto, com ou sem invasão vascular/linfática			
Clínico:	**Tumor Primário (T)**				
	O estádio do tumor, em geral, é determinado depois de orquiectomia, momento em que se designa um estádio patológico.				
Patológico:	**Linfonodos Regionais (N)**		Clínico:	**Linfonodos Regionais (N)**	
	pNX	Não é possível avaliar os linfonodos regionais		NX	Não foi possível avaliar os linfonodos regionais
	pN0	Nenhuma metástase em linfonodo regional		N0	Nenhuma metástase em linfonodo regional
	pN1	Metástases com massa de linfonodos de até 2 cm em sua maior dimensão e com até 5 linfonodos positivos nenhum dos quais com mais de 2 cm em sua maior dimensão.		N1	Metástases com massa de linfonodos de até 2 cm ou menos em sua maior dimensão; ou múltiplos linfonodos, nenhum dos quais com mais de 2 cm em sua maior dimensão
	pN2	Metástase com massa de linfonodos com mais de 2 cm, porém menos de 5 cm em sua maior dimensão; ou múltiplos linfonodos (mais de 5) , nenhum dos quais com mais de 5 cm, ou evidência de extensão extranodal de tumor.		N2	Metástase com massa de linfonodos com mais de 2 cm, porém menos de 5 cm em sua maior dimensão; ou múltiplos linfonodos, qualquer massa com mais de 2 cm, porém não mais que 5 cm em sua maior dimensão
	pN3	Metástase com massa de linfonodos com mais de 5 cm em sua maior dimensão		N3	Metástase com massa de linfonodos com mais de 5 cm em sua maior dimensão
	Metástase a Distância (M)				
	MX	Não foi possível avaliar metástases a distância			
	M0	Nenhuma metástase a distância			
	M1	Metástase a distância			
	M1a	Metástase ganglionar, ou pulmonar não regional			
	M1b	Metástase a distância, exceto nos linfonodos não regionais e nos pulmões			
	Marcadores Tumorais no Sangue (S) (***N indica limite superior do normal para a prova da DHL***)				
	SX	Estudos com marcadores não disponíveis ou não realizados			
	S0	Marcadores de estudo com níveis dentro dos limites normais			
	S1	DHL < 1,5 x nl *e* β-HCG (mul/mL) < 5.000 *e* AFP (ng/mL) < 1.000			
	S2	DHL 1,5-10 x nl *ou* β-HCG (mul/mL) 5.000-50.000 *ou* AFP (ng/mL) 1.000-10.000			
	S3	DHL > 10 x nl *ou* β-HCG (mul/mL) > 50.000 *ou* AFP (ng/mL) > 10.000			

modificação poupando os nervos com matriz unilateral.[50] A evolução da DLNRP modificada poupando nervos resultou na diminuição da morbidade com disfunções ejaculatórias comumente observada na DLNRP bilateral. A quimioterapia adjuvante pode ser considerada depois de DLNRP em pacientes com doença em estádio 2 ressecada ou como alternativa para DLNRP em homens com câncer testicular em estádio baixo.

O índice de sintomas da American Urological Association foi desenvolvido para padronizar e avaliar de maneira quantitativa os sintomas obstrutivos do trato urinário baixo dos homens devido à HBP. O questionário do índice de sintomas da AUA inclui sete perguntas, englobando frequência, nictúria, jato urinário fraco, hesitação, intermitência, esvaziamento incompleto e urgência. O questionário é usado para avaliar os sintomas urinários de um paciente antes de qualquer terapia clínica ou cirúrgica. Depois do início da terapia, a pontuação de sintomas da AUA pode ser usada novamente para avaliar a eficácia do tratamento.

Referências Selecionadas

Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, et al: The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. J Urol 148:1549-1557, 1992.

Bretan PN Jr, McAninch JW, Federle MP, Jeffrey RB Jr: Computerized tomographic staging of renal trauma: 85 consecutive cases. J Urol 136:561-565, 1986.

O estadiamento ajuda muito na conduta apropriada de pacientes com trauma renal. O estadiamento preciso de lesões renais por TC tem ajudado significativamente na conduta apropriada para pacientes com trauma renal. Este artigo é um dos primeiros a descrever o estadiamento de lesões renais usando TC.

Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al: Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. JAMA 267:2215-2220, 1992.

Este foi um estudo longitudinal prospectivo de casos-controle que avaliou a taxa de alteração do antígeno específico da próstata em homens com e sem doenças prostáticas. Este estudo foi um dos primeiros a demonstrar que a taxa de alteração do antígeno específico da próstata pode ser um determinante precoce para diferenciar entre hiperplasia benigna da próstata e câncer de próstata.

Coll DM, Varanelli MJ, Smith RC: Relationship of spontaneous passage of ureteral calculi to stone size and location as revealed by unenhanced helical CT. AJR Am J Roentgenol 178:101-103, 2002.

A TC não contrastada tornou-se importante modalidade por imagem no diagnóstico e na conduta para cólica renal aguda. Este estudo demonstra bem a probabilidade de eliminação espontânea de cálculos renais/ureterais com relação ao tamanho e à localização do cálculo.

Einhorn LH, Donohue JP: Improved chemotherapy in disseminated testicular cancer. J Urol 117:65-69, 1977.

O câncer testicular se tornou um dos mais curáveis nos Estados Unidos, devido aos avanços da terapia clínica e cirúrgica desde os anos de 1970. O acréscimo da cisplatina aos esquemas de quimioterapia melhorou significativamente a sobrevida a longo prazo e a curabilidade do câncer testicular metastático. Esta referência é um artigo clássico demonstrando a eficácia da quimioterapia à base de cisplatina para pacientes com câncer de testículo.

Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al: The influence of finasteride on the development of prostate cancer. N Engl J Med 349:215-224, 2003.

Este grande ensaio clínico prospectivo randomizado incluiu 18.000 homens, e os investigadores examinaram o efeito da finasterida no desenvolvimento de câncer de próstata. Há muito se sabe que o câncer de próstata é dependente de andrógenos e que a remoção dos andrógenos reduz a sua progressão. A finasterida bloqueia a conversão de testosterona no andrógeno mais potente, a di-hidrotestosterona, bloqueando a enzima 5α-redutase tipo 2. A hipótese deste estudo foi determinar se a eliminação do andrógeno mais potente, a di-hidrotestosterona, reduziria o risco do desenvolvimento de câncer de próstata. O estudo determinou que a finasterida pode prevenir ou adiar o aparecimento de câncer de próstata, mas que os homens que usam finasterida têm aumento do risco de desenvolver cânceres de próstata de alto grau mais avançados. O estudo conclui que os benefícios em potencial da finasterida são reduzir/adiar o câncer de próstata e melhorar os sintomas do trato urinário baixo nos homens. No entanto, os benefícios em potencial precisam ser pesados contra os efeitos colaterais sexuais e o aumento do risco de desenvolver câncer de próstata de alto grau.

Referências

1. Walsh PC, Lepor H, Eggleston, JC: Radical prostatectomy with preservation of sexual function: Anatomical and pathological considerations. Prostate 4:473-485, 1983.
2. Miller KS, McAninch JW: Radiographic assessment of renal trauma: Our 15-year experience. J Urol 154:352-355, 1995.
3. Morey AF, McAninch JW, Tiller BK, et al: Single shot intraoperative excretory urography for the immediate evaluation of renal trauma. J Urol 161:1088-1092, 1999.
4. Mathews R, Marshall FF: Versatility of the adult psoas hitch ureteral reimplantation. J Urol 158:2078-2082, 1997.
5. Kotkin L, Koch MO: Morbidity associated with nonoperative management of extraperitoneal bladder injuries. J Trauma 38:895-898, 1995.
6. Peters PC: Intraperitoneal rupture of the bladder. Urol Clin North Am 16:279-282, 1989.
7. Koraitim MM, Marzouk ME, Atta MA, et al: Risk factors and mechanism of urethral injury in pelvic fractures. Br J Urol 77:876-880, 1996.
8. Asci R, Sarikaya S, Buyukalpelli R, et al: Voiding and sexual dysfunctions after pelvic fracture urethral injuries treated with either initial cystostomy and delayed urethroplasty or immediate primary urethral realignment. Scand J Urol Nephrol 33:228-233, 1999.
9. Zargooshi J: Penile fracture in Kermanshah, Iran: Report of 172 cases. J Urol 164:364-366, 2000.
10. Mellinger BC, Douenias R: New surgical approach for operative management of penile fracture and penetrating trauma. Urology 39:429-432, 1992.
11. Altarac S: Management of 53 cases of testicular trauma. Eur Urol 25:119-123, 1994.
12. Morpurgo E, Galandiuk S: Fournier's gangrene. Surg Clin North Am 82:1213-1224, 2002.
13. Moe OW: Kidney stones: Pathophysiology and medical management. Lancet 367:333-344, 2006.
14. Coll DM, Varanelli MJ, Smith RC: Relationship of spontaneous passage of ureteral calculi to stone size and location as revealed by unenhanced helical CT. AJR Am J Roentgenol 178:101-103, 2002.
15. Dellabella M, Milanese G, Muzzonigro G: Efficacy of tamsulosin in the medical management of juxtavesical ureteral stones. J Urol 170:2202-2205, 2003.
16. Yilmaz E, Batislam E, Basar MM, et al: The comparison and efficacy of 3 different alpha1-adrenergic blockers for distal ureteral stones. J Urol 173:2010-2012, 2005.
17. Dellabella M, Milanese G, Muzzonigro G: Randomized trial of the efficacy of tamsulosin, nifedipine and phloroglucinol in medical expulsive therapy for distal ureteral calculi. J Urol 174:167-172, 2005.
18. Snodgrass WT, Adams R: Initial urologic management of myelomeningocele. Urol Clin North Am 31:427-434, viii, 2004.
19. Kiddoo DA, Carr MC, Dulczak S, et al: Initial management of complex urological disorders: Bladder exstrophy. Urol Clin North Am 31:417-426, vii-viii, 2004.
20. Atala A, Bauer SB, Soker S, et al: Tissue-engineered autologous bladders for patients needing cystoplasty. Lancet 367:1241-1246, 2006.
21. Girman CJ, Jacobsen SJ, Guess HA, et al: Natural history of prostatism: Relationship among symptoms, prostate volume and peak urinary flow rate. J Urol 153:1510-1515, 1995.
22. Platz EA, Kawachi I, Rimm EB, et al: Race, ethnicity and benign prostatic hyperplasia in the health professionals follow-up study. J Urol 163:490-495, 2000.
23. Imperato-McGinley J, Gautier T, Zirinsky K, et al: Prostate visualization studies in males homozygous and heterozygous for 5 alpha-reductase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 75:1022-1026, 1992.
24. Cunha GR, Donjacour AA, Cooke PS, et al: The endocrinology and developmental biology of the prostate. Endocrine Rev 8:338-363, 1987.
25. Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, et al: The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. J Urol 148:1549-1557; discussion 1564, 1992.
26. Lepor H: Alpha blockade for the treatment of benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am 22:375-86, 1995.
27. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, et al: The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. N Engl J Med 327:1185-1191, 1992.
28. Bautista OM, Kusek JW, Nyberg LM, et al: Study design of the Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) trial. Control Clin Trials 24:224-243, 2003.

29. Wasson JH, Reda D, Bruskewitz R, et al: A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. The Veterans Affairs Cooperative Study Group on Transurethral Resection of the Prostate. N Engl J Med 332:75-79, 1995.
30. Gupta N, Sivaramakrishna, Kumar R, et al: Comparison of standard transurethral resection, transurethral vapour resection and holmium laser enucleation of the prostate for managing benign prostatic hyperplasia of >40 g. BJU Int 97:85-89, 2006.
31. Cimentepe E, Unsal A, Saglam R: Randomized clinical trial comparing transurethral needle ablation with transurethral resection of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia: Results at 18 months. J Endourol 17:103-107, 2003.
32. Osman Y, Wadie B, El-Diasty T, et al: High-energy transurethral microwave thermotherapy: Symptomatic vs urodynamic success. BJU Int 91:365-370, 2003.
33. Tsui KH, Shvarts O, Barbaric Z, et al: Is adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? UCLA experience with 511 radical nephrectomies. J Urol 163:437-441, 2000.
34. Atkins MB: Interleukin-2: Clinical applications. Semin Oncol 29:12-17, 2002.
35. Schoffski P, Dumez H, Clement P, et al: Emerging role of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of advanced renal cell cancer: A review. Ann Oncol 17:1185-1186, 2006.
36. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al: A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. N Engl J Med 349:427-434, 2003.
37. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al: Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. N Engl J Med 345:1655-1659, 2001.
38. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, et al: Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: A randomised trial. Lancet 358:966-970, 2001.
39. Munoz JJ, Ellison LM: Upper tract urothelial neoplasms: Incidence and survival during the last 2 decades. J Urol 164:1523-1525, 2000.
40. Jung I, Messing E: Molecular mechanisms and pathways in bladder cancer development and progression. Cancer Control 7:325-334, 2000.
41. Hautmann RE, Mille K, Steiner U, et al: The ileal neobladder: 6 years of experience with more than 200 patients. J Urol 150:40-45, 1993.
42. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al: Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. JAMA 267:2215-2220, 1992.
43. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al: Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: Establishment of age-specific reference ranges [see comments]. JAMA 270:860-864, 1993.
44. Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF, et al: Age-specific reference ranges for prostate-specific antigen in black men. N Engl J Med 335:304-310, 1996.
45. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al: The influence of finasteride on the development of prostate cancer. N Engl J Med 349:215-224, 2003.
46. Bosl GJ, Motzer RJ: Testicular germ-cell cancer. N Engl J Med 337:242-253, 1997.
47. Einhorn LH, Donohue JP: Improved chemotherapy in disseminated testicular cancer. J Urol 117:65-69, 1977.
48. Richie JP: Clinical stage 1 testicular cancer: The role of modified retroperitoneal lymphadenectomy. J Urol 144:1160-1163, 1990.
49. Gels ME, Hoekstra HJ, Sleijfer DT, et al: Detection of recurrence in patients with clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors and consequences for further follow-up: A single-center 10-year experience. J Clin Oncol 13:1188-1194, 1995.
50. Donohue JP, Foster RS, Rowland RG, et al: Nerve-sparing retroperitoneal lymphadenectomy with preservation of ejaculation. J Urol 144:287-291, discussion 291-292, 1990.

ÍNDICE

Nota: Os números de páginas seguidos pela letra "q" referem-se aos quadros, os números de páginas seguidos pela letra "f" referem-se às figuras, e os números de páginas seguidos pela letra "t" referem-se às tabelas.

A

B

C

D

E

F

G

H

I

J

K

L

M

N

O

P

Q

R

S

T

U

V

W

X

Y

Z